

業 務

概覽

我們是一家中國臨床階段的疫苗開發商，擁有全球最豐富的HPV疫苗產品組合，正在從生物技術研發向商業化轉型。我們的三款HPV疫苗管線具有很高的商業知名度，引領業界滿足不同人群對不同服務的需求。我們接近商業化的三價HPV候選疫苗為核心產品，專為保護東亞女性而設計，預計將於2024年年底前在中國提交BLA。我們的III期九價HPV候選疫苗是另一項核心產品，預計將成為首批獲准用於女性的國產九價HPV候選疫苗之一，計劃於2025年在中國提交BLA，亦是中國首個開始對男性進行關鍵效力試驗的國產九價HPV候選疫苗。我們亦正在海外積極開發我們的九價HPV候選疫苗，並在印度尼西亞就女性進行III期臨床試驗，預計將於2025年向印度尼西亞BPOM提交BLA。我們的准I期十五價HPV候選疫苗，在全球所有可商業化或已取得IND批准的HPV疫苗中，其價次最高。我們還有六種開發中、針對有醫療需求缺口或迫切需要疫苗升級的疾病領域的臨床前候選疫苗。

下表概述截至最後實際可行日期我們的疫苗管線及相應開發階段。

類型	疾病/病毒	候選疫苗	發現	臨床前	I期	II期	III期	下一個里程碑	
重組疫苗	HPV	三價HPV疫苗★	中國					將於2024年提交BLA	
		九價HPV疫苗★	女性適應症 ¹	中國					將於2025年提交BLA
			男性適應症 ²	印度尼西亞					將於2025年提交BLA
		十五價HPV疫苗 ³	中國					將於2024年啟動I期試驗	
	RSV	二價RSV疫苗						將於2024年提交IND	
	VZV	帶狀皰疹疫苗						將於2024年提交IND	
	諾如病毒	七價諾如病毒疫苗						將於2025年提交IND	
	HFMD	四價HFMD疫苗						將於2025年後提交IND	
	Polio	脊髓灰質炎疫苗						將於2025年後提交IND	
mRNA疫苗	HPV	二價治療性HPV疫苗						將於2025年提交IND	

★ 核心產品

HPV=人乳頭狀瘤病毒；RSV=呼吸道合胞病毒；VZV=水痘帶狀皰疹病毒；HFMD=手足口病

附註：

1. 根據印度尼西亞BPOM的CTA批准，我們直接啟動了我們九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗而無需在印度尼西亞進行I期及II期臨床試驗。
2. 根據國家藥監局的IND批准，我們在男性用九價HPV候選疫苗在中國完成男性用I期臨床試驗後啟動了III期臨床試驗。
3. 我們與成大生物正在合作開發一種十五價HPV候選疫苗。有關詳情請參閱「— 我們的合作協議」。

業 務

HPV疫苗是世界上最有效的疫苗之一。根據弗若斯特沙利文的資料，HPV疫苗是2022年中國乃至全球暢銷的疫苗產品。HPV疫苗是世界上商業化最成功的疫苗。HPV是宮頸癌等多種癌症的主要原因，而接種疫苗是推薦的HPV預防策略。世衛組織建議，到2030年，90%的女性在15歲前完成HPV疫苗接種。此外，全球範圍內有許多政府對於男性人群的HPV相關疾病風險的認識在不斷提升。截至2022年，已有47個國家的國家男童免疫規劃引入了HPV疫苗。此外，主要由於供不應求和免疫意識截然不同，全球HPV疫苗接種率不均衡，發達國家15歲以下女性較高，如加拿大及美國分別為86%及69%，而發展中國家15歲以下女性相對較低，如印度尼西亞為6%。

不同人群的負擔能力和需求不盡相同，為滿足他們對HPV相關疾病的預防需求，我們建立起包括三項候選藥物（利用大腸桿菌表達體系及我們在抗原修飾方面的優勢製備而成）在內的HPV疫苗組合：

- **接近商業化的三價HPV候選疫苗。**東亞宮頸癌病例中HPV16、18及58型三種最為常見，我們的三價HPV候選疫苗專門為東亞女性提供保護。因此，我們的三價HPV候選疫苗能夠將東亞女性宮頸癌的預防率從70%（經許可的二價和四價HPV疫苗預防率）提高到78%。憑藉在I期和II期臨床試驗中顯示出的良好的安全性和免疫原性，我們的三價HPV候選疫苗目前正在女性群體中進行III期臨床試驗，並已完成訪視接種第一劑後30個月的受試者。我們正在訪視接種第一劑後36個月的受試者，且預計將於2024年年底前提交三價HPV候選疫苗的BLA申請。
- **III期九價HPV候選疫苗。**我們的九價HPV候選疫苗預計將成為首批獲准用於女性的國產九價HPV疫苗之一。此外，我們還是中國首家對中國男性開展九價HPV候選疫苗關鍵效力試驗的疫苗開發商。同時，我們正在拓展國際市場，目前正在印度尼西亞進行III期臨床試驗。根據藥品審評中心在2023年7月發佈的《人乳頭瘤病毒疫苗臨床試驗技術指導原則（試行）》（「HPV疫苗指導原則」），我們的九價HPV候選疫苗可能有資格申請加速批准。我們計劃迅速推進進行中的臨床試驗，且預計將於2025年在中國及印度尼西亞提交女性使用的九價HPV候選疫苗的BLA。

業 務

- **准I期十五價HPV候選疫苗。**我們與成大生物已在中國取得十五價HPV候選疫苗的IND批准，是截至最後實際可行日期全球範圍內已上市或已獲得IND批准的所有HPV疫苗中價次最高者。我們的十五價HPV候選疫苗覆蓋IARC定義的全部高危型HPV，可將宮頸癌預防率提高至96%以上。在小鼠的免疫原性研究中，我們的候選疫苗對每種疫苗HPV類型都能引發出強大的免疫反應。我們正與成大生物合作進行開發、生產並商業化十五價HPV候選疫苗。我們已備好十五價HPV候選疫苗進行I期和II期試驗的臨床樣本。根據十五價HPV疫苗合作開發協議，成大生物預計將於2024年啟動I期臨床試驗。

多年來，我們已建立四個用於研發重組蛋白疫苗的技術平台。我們基於結構的抗原設計技術平台利用蛋白結構信息來設計擁有最佳理化性質、生物學活性和藥效的候選疫苗。我們成熟的基因工程和蛋白表達技術平台為我們利用成熟的表達系統（如大腸桿菌、酵母和CHO細胞表達系統）開發重組候選疫苗提供了機遇。我們開發的效力評價技術平台採用多種方法來評估候選疫苗的免疫原性。我們的疫苗工程化技術平台可促進我們候選疫苗的中試規模生產工藝開發，推動產品獲得批准。除了這些重組蛋白疫苗的研發平台，我們還在搭建mRNA技術平台，並計劃探索與mRNA疫苗和療法相關的機會。

目前，我們已在北京搭建了符合歐盟和中國GMP條件的中試生產車間，建築面積超過3,000平方米，並配備完備的生產、質控及製劑設備設施。基於我們HPV疫苗的市場需求預期，我們還在昆明大力投資建設新的生產設施，為日後商業化生產提供支持。昆明生產設施規劃年產能10百萬劑三價HPV疫苗，另加30百萬劑九價HPV疫苗，並符合中國、歐盟和世衛組織採用的GMP標準等世界級質量標準。我們計劃於2024年後半年申請獲得昆明生產基地的藥品生產許可證，確保我們在獲得BLA批准後能開始商業化生產。

業 務

競爭優勢

全球最全面的臨床階段HPV疫苗組合，面向所有人群和細分市場的龐大未滿足需求。

我們是中國最早開發HPV疫苗的企業之一，擁有全球最全面的臨床階段HPV疫苗組合。HPV疫苗是最有效的疫苗之一。根據弗若斯特沙利文的資料，HPV疫苗是2022年中國乃至全球暢銷的疫苗產品。HPV疫苗是世界上商業化最成功的疫苗。HPV是宮頸癌等多種癌症的主要原因，而接種疫苗是推薦的HPV預防策略。世衛組織2020年發佈的公共衛生問題《加速消除宮頸癌全球戰略》建議2030年實現90%的女性在15歲前完成HPV疫苗接種。此外，全球範圍已有許多政府開展教育活動，以提高公眾對於男性人群的HPV相關疾病風險的認識。截至2022年，已有47個國家的國家男童免疫規劃引入了HPV疫苗。

主要由於供不應求及免疫意識截然不同，全球HPV疫苗接種率不均衡，發達國家15歲以下女性較高，如加拿大及美國分別為86%及69%，而發展中國家15歲以下女性相對較低，如印度尼西亞為6%。由於HPV疫苗的供應有限，中國HPV疫苗市場也面臨著巨大缺口。截至2022年年底，中國僅有29.2百萬9至45歲的女性接種了全套HPV疫苗，換言之，9至45歲女性的疫苗接種率較低，為9.36%。這些國家迫切需要更多的HPV疫苗來滿足免疫需求。隨著多款國產HPV候選疫苗在中國已進入III期效力試驗階段，國內HPV疫苗開發商可能會成為滿足全球需求的主要供應來源。

我們的科學顧問委員會成員陳小江教授首次報告了小型HPV L1-VLP的結構，憑藉其研究結果，我們的研發投入側重在HPV L1蛋白質的工程和表達及生產高純度L1五聚體的專利技術的開發。這些技術為我們探索和開發HPV候選疫苗奠定了基礎。特別是，我們是全世界唯二採用大腸桿菌表達體系生產HPV疫苗並進入臨床階段的疫苗開發商之一，該體系具有完善、產能易放大和具成本效益的生產工藝，可生產出始終如一的優質疫苗。此外，我們基於HPV VLP結構的分析和L1蛋白的一級序列在抗原修飾方面取得了重大突破，包括通過截斷L1蛋白的C端和N端以取得均質的L1五聚體並提高產率。這些工作使我們能夠提高L1五聚體的可溶性表達並提高由此組成的HPV VLP的穩定性。

我們已經建立起全球最全面的HPV疫苗組合，包括三項處於臨床階段的資產，旨在面向對HPV相關疾病的防護具有不同負擔能力和需求的不同人群。

業 務

接近商業化的三價HPV候選疫苗 – 我們的核心產品

我們的三價HPV候選疫苗是一種近商業化階段的候選疫苗，專門為HPV16、18及58型流行的東亞地區的女性提供保護。因此，我們的三價HPV候選疫苗能夠將東亞女性宮頸癌的預防率從70%（經許可的二價和四價HPV疫苗預防率）提高到78%，從而使其具有較高競爭力。鑒於國產HPV候選疫苗臨床試驗的現狀和設計，我們的三價HPV候選疫苗有潛力先於大多數高價次競爭產品進入市場。

- ***與經過批准的二價或四價HPV疫苗相比，為東亞提供更廣泛的宮頸癌保護。***除已獲批二價及四價HPV疫苗覆蓋的HPV 16及18型外，我們的三價HPV候選疫苗還針對HPV 58型。研究表明，HPV 58型是東亞宮頸癌中第三大常見的HPV基因型。通過覆蓋該基因型，我們的三價HPV候選疫苗對東亞地區宮頸癌的保護率將達到78%，僅次於已獲批九價HPV疫苗的90%，高於經許可二價和四價HPV疫苗的70%。
- ***接近商業化。***我們預計將在2024年年末年提交我們三價HPV候選疫苗的BLA申請。截至最後實際可行日期，我們的三價HPV候選疫苗正在進行針對女性的III期臨床試驗，並已完成訪視接種第一劑後30個月的受試者。我們正在訪視接種第一劑後36個月的受試者。我們認為，我們的臨床開發策略將使我們的候選疫苗從競爭對手中脫穎而出，並使我們能夠獲得巨大的市場份額。
- ***良好的免疫原性和安全性。***我們的三價候選疫苗在I期和II期臨床試驗中顯示出良好的安全性和免疫原性。疫苗組和安慰劑組相比，不良事件和嚴重不良事件的發生率在統計上並無差異。與安慰劑相比，我們在II期試驗中測試的三價HPV候選疫苗的所有三個劑量對所有疫苗HPV基因型中均引發了顯著更高的免疫反應，並未發現各疫苗組之間的中和抗體幾何平均滴度(GMT)水平在統計上存在差異。

業 務

III期九價HPV候選疫苗 – 我們的核心產品

我們的九價HPV候選疫苗預計將成為首批獲准用於女性的國產九價HPV疫苗之一。此外，我們還是中國首家對中國男性開展九價HPV疫苗關鍵效力試驗的疫苗開發商，以求滿足對男性HPV疫苗的需求。同時，我們正在拓展國際市場，目前正在印度尼西亞進行III期臨床試驗。我們計劃迅速推進進行中的九價HPV候選疫苗的臨床試驗，且預計將於2025年在中國及印度尼西亞提交女性使用的九價HPV候選疫苗的BLA。

- **利用政策支持縮短上市時間。**藥品審評中心於2023年7月發佈了HPV疫苗指導原則。根據該指導原則，如果疫苗企業的第一代HPV疫苗在以病理學終點為主要終點的III期效力試驗中取得成功，則該企業的下一代HPV候選疫苗可能有權使用針對病毒學終點的效果數據申請加速批准。這將顯著縮短下一代HPV候選疫苗的上市時間，因為積累規定數量的病理學終點病例通常比積累病毒學終點病例需要更長時間。由於我們的三價HPV候選疫苗的III期臨床試驗將病理學終點（包括CIN2+）作為主要終點，根據HPV疫苗指導原則，作為下一代產品，我們的九價HPV候選疫苗可能有資格申請加速批准。
- **更廣泛的適應症覆蓋範圍。**截至最後實際可行日期，中國尚無已獲批准用於男性人群的HPV疫苗。考慮到預防男性HPV感染的重要性日益增長以及由此產生的市場需求，我們啟動了男性九價HPV候選疫苗的臨床開發計劃，根據弗若斯特沙利文的資料，我們是國內首家及唯一一家開展男性九價HPV候選疫苗III期效力試驗的國內疫苗開發商。因此，我們認為我們享有得天獨厚的優勢，能夠在這一空白市場機會中佔據大部分市場份額。
- **進軍海外市場。**我們已於2023年11月在印度尼西亞啟動了我們針對女性的九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗，旨在擴大我們的候選疫苗在選定國家的市場機會。截至最後實際可行日期，我們完成了在印度尼西亞的III期臨床試驗的受試者入組及首例患者給藥。我們預期2025年在印度尼西亞完成針對女性的、九價HPV候選疫苗的BLA備案。

業 務

- **安全性和免疫原性與Gardasil9不相上下。**在I期頭對頭研究中，我們的九價HPV候選疫苗顯示出的安全性和免疫原性與Gardasil9不相上下。此外，在一項免疫橋接研究中，與Gardasil9相比，我們的候選疫苗針對所有疫苗HPV基因型誘導了非劣性中和抗體反應。

准I期十五價HPV候選疫苗

我們正與成大生物合作開發十五價HPV候選疫苗，並已在中國取得IND批准，是截至最後實際可行日期全球範圍內已上市或已獲得IND批准的所有HPV疫苗中價次最高者。我們的十五價HPV候選疫苗覆蓋IARC定義的全部高危型HPV，可將宮頸癌保護率提高至96%以上。通過我們基於結構的抗原設計平台，我們已設計全部15種HPV基因型的抗原，並成功實現大腸桿菌表達。在小鼠的免疫原性研究中，我們的候選疫苗對每種疫苗HPV基因型都能引發出強大的免疫反應。我們已備好十五價HPV候選疫苗進行I期和II期試驗的臨床樣本。根據十五價HPV疫苗合作開發協議，成大生物預計將於2024年啟動I期臨床試驗。

多元疫苗管線，廣泛覆蓋多種疾病。

多年來，我們在疫苗開發領域積累了基礎技術和專門知識，使我們能夠建立強大的疫苗管線。除我們的HPV疫苗組合外，我們還在開發另外六種候選疫苗，針對醫療需求未得到滿足或需要疫苗升級的疾病領域。

- **呼吸道合胞病毒(RSV)候選疫苗。**截至最後實際可行日期，目前全球僅有兩款RSV疫苗獲批上市，但尚未在中國獲得批准。RSV感染是1個月至1歲兒童的主要死亡原因之一，僅次於瘧疾。在老年人群中，RSV感染往往會導致梗阻性肺病惡化伴心肺併發症。我們正在開發一種基於RSV融合(F)糖蛋白設計的RSV候選疫苗。我們已經建立起用於生產RSV候選疫苗的細胞庫，完成了細胞培養和純化工藝的開發。在小鼠的初步免疫原性研究中，我們的RSV候選疫苗已產生針對重組RSV的高滴度中和抗體。

業 務

- **帶狀皰疹候選疫苗**。目前全球範圍僅有一款重組帶狀皰疹疫苗獲批上市，2022年全球銷售達約32億美元。我們的帶狀皰疹候選疫苗採用水痘－帶狀皰疹病毒的糖蛋白E(gE)設計，並採用新型佐劑配制，在小鼠研究中，該佐劑被證明能夠引發細胞和體液反應，與經許可的帶狀皰疹疫苗誘導的反應相當。
- **七價諾如病毒候選疫苗**。目前全球尚無已獲批准的疫苗用於預防諾如病毒感染，諾如病毒感染是一種高度傳染性和流行性的疾病，可引發人群，尤其是兒童、老年和免疫缺陷人群出現急性腹瀉和嘔吐。全球每年約有685百萬例諾如病毒感染病例，導致每年約42億美元的巨大醫療負擔。與目前正處於臨床開發階段的最高價次的諾如病毒候選疫苗相比，我們正在開發的七價諾如病毒候選疫苗專為防範諾如病毒GI.1、GII.2、GII.3、GII.4、GII.6、GII.13及GII.17型而設計，可以進一步加強預防諾如病毒引發的急性胃腸炎。我們已經完成了用於生產七價諾如病毒候選疫苗的基因工程細胞庫的建設，並完成了細胞培養和純化的小試工藝開發。在小鼠的初步免疫原性研究中，我們的諾如病毒候選疫苗已產生針對所有疫苗諾如病毒類型的強大的HBGA阻斷抗體。
- **其他重組候選疫苗**。我們還在開發一款重組四價HFMD候選疫苗和一款小兒麻痺症候選疫苗。目前已上市的HFMD和小兒麻痺症疫苗均來自滅活或減毒活病毒，而我們的重組候選疫苗若被證明具有可比的療效和更好的安全性，升級效果可能不俗。
- **mRNA二價治療性HPV候選疫苗**。我們正在研發一款靶向HPV E6及E7癌蛋白的二價治療性HPV候選疫苗。

強大的自主開發技術平台，賦能我們的疫苗研發。

我們已開發出強大的疫苗技術平台用於發現和開發候選疫苗。特別是，我們已在重組蛋白疫苗開發方面積累起大量專有技術及專門知識。我們是中國最早提交由大腸桿菌疫苗表達並製備HPV抗原專利申請的企業，體現了我們在該領域的技術領先性和創新性。截至最後實際可行日期，我們已在中國擁有50項授權專利及八項待批專利申請。此外，截至同日，我們已在南非取得一項專利，在印度尼西亞持有一項待批專利申請及八項待批PCT專利申請。

業 務

我們強大的重組蛋白疫苗研發技術平台包括：

- **基於結構的抗原設計技術平台。**基於結構的抗原設計技術平台是利用蛋白結構信息來設計擁有最佳理化性質、生物學活性和藥效的候選疫苗。我們利用原子水平的蛋白結構信息來精準改造和優化抗原的能力，基於對蛋白質的一級序列、二級結構和三維結構的分析，設計出具有理想性質的靶抗原。例如，我們的候選HPV疫苗通過L1蛋白N端和C端區域的氨基酸修飾進行了優化，不僅有效保留了L1-VLP的免疫原性，而且解決了L1在使用大腸桿菌系統表達時溶解度差的問題。我們所做的氨基酸修飾還通過最大限度地減少L1蛋白末端氨基酸殘基的降解來提高L1-VLP的穩定性。在RSV候選疫苗方面，我們基於對F蛋白三維結構的分析，設計並重組表達了維持F蛋白強效抗原表位（RSV疫苗開發的主要靶標）的關鍵結構域。
- **基因工程和蛋白表達技術平台。**由於蛋白種類繁多、性質各異、結構複雜，蛋白質表達是一個複雜問題。成功的疫苗開發依賴於使用正確的蛋白表達載體，同時需要對目標蛋白編碼序列進行優化和設計蛋白表達系統。我們已經建立起成熟的基因工程和蛋白表達技術平台，以利用成熟的表達系統，如大腸桿菌、酵母和CHO細胞表達系統，開發各種候選疫苗。例如，我們通過L1表達載體調控元件改造和L1蛋白編碼序列優化，成功實現了HPVL1蛋白在大腸桿菌中高水平可溶表達。通過抗原設計及篩選和表達系統優化，我們克服了技術瓶頸，實現了多個諾如病毒基因型和腸道病毒在酵母細胞中的高水平抗原表達。
- **疫苗工程化技術平台。**隨着我們推進疫苗管線的開發，我們已經建立起疫苗工程化技術平台，以放大我們候選疫苗的生產工藝，推動產品獲得批准。我們已經搭建符合歐盟QP認證和GMP認證的疫苗生產中試車間，我們的生產中試車間符合歐盟和中國GMP條件，建築面積超過3,000平方米，並配備了完備的生產、質控及製劑設備設施。截至最後實際可行日期，我們已經完成HPV候選疫苗（包括我們的核心產品）的中試生產工藝開發。我們所有開發候選疫苗的生物工藝放大都可以在中試車間中完成，這有利於未來順利地將技術轉移到商業化生產基地。

業 務

- **效力評價技術平台。**效力評價是疫苗質量控制的重要組成部分。利用我們的效力評價技術平台，我們採用了一系列方法來評估候選疫苗的免疫原性。例如，我們針對所有15種HPV基因型開發了基於假病毒的中和試驗，以評估我們的三價、九價和十五價HPV候選疫苗的免疫原性。我們還針對兩種RSV基因型開發了基於野生型和重組RSV的中和試驗，以及針對七種諾如病毒基因型開發了HBGA阻斷抗體試驗，以評估我們的RSV和諾如病毒候選疫苗誘導的功能性抗體反應。此外，我們還開發了單克隆和多克隆抗體的製備技術，用於我們HPV候選疫苗和諾如病毒候選疫苗的體內效力評估。

除了重組蛋白疫苗研發的技術平台以外，我們還搭建起了mRNA平台，並計劃探索與mRNA疫苗和療法相關的機會。我們相信，透過與我們的重組疫苗研發平台協同，mRNA平台將增強我們的疫苗研發能力。此外，我們在重組疫苗開發領域積累的專門知識和專業技能，例如抗原設計，可以使我們快速推進基於mRNA的疫苗開發。我們正在開發一款mRNA二價治療性HPV候選疫苗，預計將於2025年向國家藥監局提交IND申請。

先進且持續擴展計劃支持的生產能力，保障未來疫苗產品的穩定供應。

疫苗生產工藝複雜，質量的管理及保障需要深厚的專門知識和專業技能。我們認為，擁有世界級的製造和質量管理能力能夠為潛在的競爭對手構建起巨大的進入壁壘，並對我們的商業成功至關重要。因此，我們早在2014年已開始建立內部生產能力，並於2023年9月30日僱傭一支由超過190名疫苗生產專業人員組成的團隊。

目前，我們已在北京搭建了符合歐盟和中國GMP條件的中試生產車間，建築面積超過3,000平方米，並配備了一整套完備的生產、質控及製劑設備設施。基於我們HPV疫苗的市場需求預期，我們還在昆明投資建設新的生產基地，為日後的商業化生產供應提供支持。昆明生產基地符合中國、歐盟和世衛組織的GMP要求等世界級質量標準，規劃年產能合共10百萬劑三價HPV疫苗及30百萬劑九價HPV疫苗。昆明生產設施總規劃建築面積超過80,000平方米，集研發、生產、物流、辦公等功能於一體。截至最後實際可行日期，我們已開始在昆明生產設施進行工程試運行。我們計劃於2024年後半年申請獲得昆明生產基地的藥品生產許可證，確保我們在獲得BLA批准後能開始商業化生產。

業 務

國際化業務發展戰略，實現管線價值最大化。

通過合作實現管線價值最大化及擴張進入全球市場對於我們的業務成功至關重要。為領導這些工作，我們已組建一支擁有豐富研發和業務發展經驗的管理和研發人員團隊。我們認為，發展國際業務將不僅會釋放我們資產的全球價值，還將幫助我們建立海外業務和聲譽，使我們成為全球疫苗市場的主要參與者。

- **高價值夥伴關係。**我們積極尋求在疫苗開發方面的合作機會，同時推進我們的內部研發，我們認為這使我們能夠利用外部資源快速有效地推動我們的管線商業化。2019年，我們與A股上市疫苗開發商成大生物達成合作安排，共同開發我們的十五價HPV候選疫苗。在合作中，我們負責該候選疫苗的早期研究及臨床前研究，而成大生物則負責在合作協議規定的專有期限內進行候選疫苗的臨床開發、生產及商業化。我們及成大生物已在中國取得十五價HPV候選疫苗的IND批准，而成大生物已向我們支付預付款及里程碑付款總計人民幣70百萬元。自十五價疫苗首次商業銷售起計十年內，我們預計能夠從成大生物銷售候選疫苗中獲得高達人民幣50百萬元的進一步里程碑付款以及年度專利費。
- **全球化發展。**我們認為，我們的疫苗管線在若干國家／地區也具有巨大的市場潛力，並積極探索路徑，以將我們的疫苗帶到供應嚴重不足的國家和地區。我們已於2023年11月開展III期臨床試驗，並預計於2025年向印度尼西亞BPOM提交我們的九價HPV候選疫苗的BLA，用於預防HPV感染以及女性相關的疾病。[我們相信將利用我們在中國和印度尼西亞收集的臨床試驗數據，以尋求在其他東盟國家註冊我們的九價HPV候選疫苗。

業 務

經驗豐富的知名管理團隊，生物技術行業知名股東的大力支持。

我們由一支具有豐富的疫苗研發以及企業管理經驗的管理團隊領導。我們的管理團隊平均擁有20年以上的行業經驗，並借此在這些領域中積累出了深度的專業知識和見解。我們管理團隊的主要成員包括：(i)我們的聯合創始人、執行董事、董事長兼首席科學官劉永江先生，其在學術研究和生物技術研發方面擁有30多年的經驗，並獲得了國家科技進步三等獎；(ii)我們的執行董事兼首席執行官陶然先生，其擁有40多年的企業管理經驗，自2008年加入我們以來一直引導我們的發展；及(iii)我們的執行董事、董事會副副董事長兼首席運營官郝春利先生，其擁有約30年的企業管理經驗，已經在本公司就職十多年。

此外，其他管理團隊成員還從領先的生物製藥公司帶來了豐富互補的生物製品開發、製造和商業化經驗。利用這些經驗，我們的管理團隊可有效地確定最佳候選疫苗，有效地執行其開發計劃，以滿足市場需求並引領我們未來的增長。由病毒學和疫苗研究領域知名科學家組成的科學顧問委員會亦就我們的產品開發向我們提供戰略意見和前瞻性建議。他們分別是全球最先報告小型HPV L1-VLP結構的科學家陳小江教授；中國科學院院士饒子和院士；以及在中國成功開發出流感裂解疫苗的雲南農業大學教授盛軍博士。

自成立以來，我們還得到股東的大力支持，包括濟民可信投資、雲鋒基金、深圳創新投資集團等生物技術行業知名投資人。我們認為，其投資證明其對我們價值和增長潛力的認可，並將支持我們未來的持續增長。

我們的戰略

我們是一家中國臨床階段的疫苗開發商，擁有全球最豐富的HPV疫苗產品組合，正在從生物技術研發向商業化轉型。我們旨在通過推進全面的HPV疫苗組合，提升更多年齡組別及性別群體獲得並可負擔HPV疫苗的機會，進而解決市場中尚未被滿足的HPV疫苗需求。此外，我們致力於開發並推出更多具有良好安全性和有效性的創新疫苗產品，並持續追求疫苗研發的技術創新。通過這些工作，我們將努力完成我們的使命，幫助改善全球公共衛生，保護更多的人群免受傳染病侵害。為實現這些目標，我們計劃實施以下戰略。

業 務

有效推進並成功完成我們HPV候選疫苗的臨床試驗。

HPV疫苗是全球最有效且商業上最成功的疫苗之一。世衛組織於2020年發佈《作為一個公共衛生問題加速消除宮頸癌全球戰略》(「**全球戰略**」)，提出到2030年，90%的女性在15歲之前完成HPV疫苗接種。此外，高危型HPV還可感染男性並引起嚴重疾病，截至2022年，已有47個國家在其國家男童免疫規劃中引入了HPV疫苗。此外，主要由於供不應求和免疫意識截然不同，全球HPV疫苗接種率不均衡，發達國家15歲以下女性較高，如加拿大及美國分別為86%及69%，而發展中國家15歲以下女性較低，如印度尼西亞為6%。由於HPV疫苗的供應有限，中國HPV疫苗市場面臨巨大缺口。截至2022年年底，中國僅有29.2百萬9至45歲的女性接種了全套HPV疫苗，換言之，9至45歲女性的疫苗接種率較低，為9.36%。

我們正在開發三種HPV候選疫苗，以戰略性地擴大我們HPV疫苗組合的覆蓋人群和地理覆蓋範圍，包括接近商業化階段的三價HPV候選疫苗、III期九價HPV候選疫苗及准I期十五價HPV候選疫苗。我們認為，若這些候選疫苗獲批並成功上市，將顯著提高中國和全球HPV疫苗的可及性和可負擔性。

- **三價HPV候選疫苗**。我們的三價HPV候選疫苗是專為東亞女性預防宮頸癌設計的。除了HPV16型和18型(已批准的二價和四價HPV疫苗針對的兩種高危型HPV)外，我們的三價HPV候選疫苗還涵蓋HPV58型，這是東亞宮頸癌病例中檢測到的第三種最常見的HPV基因型。我們認為，一旦獲得批准，我們的三價HPV候選疫苗有潛力先於大多數高價次競爭產品進入市場，能夠將東亞女性的宮頸癌預防率提高到約78%，而目前經許可的二價或四價HPV疫苗的預防率僅約為70%。我們已於2020年10月啟動三價HPV候選疫苗的III期臨床試驗。截至2022年1月，我們已完成所有試驗受試者的入組和給藥。截至最後實際可行日期，我們已完成訪視接種第一劑後長達30個月的受試者。我們正在訪視接種第一劑後36個月的受試者。我們目前預計將於2024年年末向國家藥監局提交用於預防女性HPV感染和相關疾病的三價候選疫苗的BLA申請。

業 務

- **九價HPV候選疫苗。**就女性受試者中針對所有疫苗HPV基因型的抗體反應而言，我們的九價HPV候選疫苗與全球唯一獲批的九價疫苗Gardasil9相比，顯示非劣效性。除滿足中國女性人群對HPV疫苗的需求外，我們的九價HPV候選疫苗是中國唯一進入男性III期效力試驗、正處於獨立臨床開發的國產HPV疫苗，也是唯一面向海外市場的國產九價HPV候選疫苗。
- **女性適應症。**我們已於2020年12月啟動女性九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗，這使我們成為少數擁有處於III期效力試驗階段的九價HPV候選疫苗的中國疫苗開發商之一。截至最後實際可行日期，我們已完成訪視接種第一劑後24個月的所有受試者。我們正在訪視接種第一劑後30及36個月的受試者，其中接種第一劑後30個月的大部分受試者已完成訪視。鑒於我們三價HPV候選疫苗III期試驗的設計和進度，我們認為我們的女性使用的九價HPV候選疫苗可能有資格根據HPV疫苗指導原則申請加速批准，我們目前預計將於2025年成功累積規定數量的病毒學終點(PI12)病例，並向國家藥監局提交用於女性的九價HPV候選疫苗的BLA申請。
- **男性適應症。**根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，中國尚無已獲批准用於男性的HPV疫苗。於2022年12月，我們是首家啟動男性九價HPV候選疫苗III期效力試驗的國內疫苗開發商。我們已於2023年9月完成受試者入組，截至最後實際可行日期，我們已完成訪視接種第一劑後7個月的大部分受試者。我們目前預計將於2027年成功累積規定數量的病理學終點病例，並向國家藥監局提交用於男性的九價HPV候選疫苗的BLA申請。
- **海外市場。**我們已於2023年9月取得印度尼西亞BPOM的CTA批准，在印度尼西亞開展女性九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗，並於2023年11月啟動受試者入組。截至最後實際可行日期，我們完成了在印度尼西亞的III期臨床試驗的受試者入組及首例患者給藥。目前我們預計將於2025年向印度尼西亞提交用於女性的BLA。
- **十五價HPV候選疫苗。**根據弗若斯特沙利文的資料，與全球所有已上市或已取得IND批准的HPV疫苗相比，我們的十五價HPV候選疫苗可為高危型HPV引起的宮頸癌提供最廣泛的保護。我們已於2022年3月獲得十五價HPV候選疫苗的IND批准。我們已備好十五價HPV候選疫苗進行I期和II期試驗的臨床樣本。根據十五價HPV疫苗合作開發協議，成大生物預計將於2024年啟動I期臨床試驗。

業 務

逐步建立製造能力及銷售網絡，成功實現商業化。

我們計劃加快生產設施和銷售網絡的建設，以匹配候選疫苗的臨床開發進展，確保具有前景的候選疫苗順利轉化為成功的疫苗產品。我們認為這也將使我們從一家專注於研發的生物技術公司轉變為一家綜合性的生物製藥公司。

我們將繼續投資於昆明生產設施的建設，經批准後，該生產設施將主要用於HPV疫苗的商業化生產。我們已於2023年8月在昆明基地啟動技術轉讓和工程試運行。截至最後實際可行日期，我們已完成昆明基地的工程試運行。我們計劃於2024年後半年為昆明生產設施申請藥品生產許可證，確保我們在獲得BLA批准後能開始商業化生產。就供應海外市場而言，我們將根據我們的九價HPV候選疫苗的業務計劃滿足適用監管機構的必要規定。

此外，我們計劃加強我們的銷售隊伍，建立我們的銷售網絡，以擴大我們的觸達範圍，觸及有需求的人群。我們計劃基於目前由七名成員組成的團隊擴大我們的內部銷售和營銷團隊，以在我們的疫苗產品實現商業化上市之前為我們的銷售和營銷活動提供支持。我們計劃利用我們三價HPV疫苗與已獲批二價和四價HPV疫苗相比在預防宮頸癌方面的競爭優勢，加強與中國地方疾控中心的學術合作，並參加各種學術研討會和會議，以提高HPV疫苗接種意識以及我們的品牌知名度。我們還將探索與中國領先的生物製藥公司或CSO公司合作的機會，通過與關鍵意見領袖、地方疾控中心和疫苗接種點的合作，共同開展推廣活動。

擴大全球業務版圖，探索最大化我們候選疫苗全球價值的機會。

我們計劃向市場需求尚未滿足的國家提供極具競爭力的HPV疫苗，特別是九價HPV疫苗。首先，我們計劃進入東盟市場。根據弗若斯特沙利文的資料，東盟市場的總人口超過670百萬，其中包括約177百萬年齡適合接種HPV疫苗的女性人群。此外，東盟十國中有八個國家已將HPV疫苗納入其國家免疫計劃。然而，截至最後實際可行日期，東盟市場的HPV疫苗供應在很大程度上受到限制，只有四種獲批的疫苗，因此該地區9至45歲女性疫苗接種率較低，為3%。

業 務

為將業務擴大到東盟市場，我們已於2023年11月在印度尼西亞啟動女性九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗。我們計劃迅速推進III期臨床試驗，並在雅加達設立辦事處支持該試驗。此外，我們將探索對外許可及合資機會，以與跨國公司、當地醫藥企業或非政府組織合作，實現九價HPV疫苗的本地化生產和商業化。與此同時，我們將通過與世衛組織和比爾及梅琳達·蓋茨基金會等國際組織合作，積極尋求參與國際採購計劃的機會。

為把握全球市場機遇，我們按照國際標準規劃設計我們的生產設施，為海外臨床開發和疫苗註冊奠定堅實的基礎。我們在北京的中試生產車間已通過歐盟質量授權人(QP)的GMP合規審計，這一成就標誌着我們的質量管理體系得到了全球認可。此外，我們的昆明生產設施旨在符合中國、歐盟和世衛組織的GMP要求。我們計劃適時向世衛組織申請HPV疫苗的資格預審。

加快開發管線中可滿足重大醫療需求的其他候選疫苗。

我們將繼續推進我們管線中其他差異化資產的臨床前及臨床開發，以滿足廣泛疾病領域的重大醫療需求，包括：

- **RSV候選疫苗**。我們正在開發一款重組RSV候選疫苗，該疫苗是根據RSV病毒粒子表面的融合(F)糖蛋白序列設計的。截至最後實際可行日期，我們已經建起了用於生產疫苗的細胞庫，完成了細胞培養和純化的工藝開發，並啟動了我們的RSV候選疫苗的製劑研究。在小鼠模型中的初步免疫原性研究表明，我們的RSV候選疫苗產生了針對重組RSV的高滴度中和抗體。我們計劃迅速推進重組RSV候選疫苗的臨床前研究，並於2024年年底前向國家藥監局提交IND申請。
- **帶狀皰疹候選疫苗**。我們正在開發重組帶狀皰疹候選疫苗，採用新型佐劑配制而成。帶狀皰疹候選疫苗在小鼠的初步研究表明它能夠引發強烈的體液和細胞反應，與經許可的帶狀皰疹疫苗誘導的效果相當。我們已經建起了用於生產疫苗的細胞庫，完成了細胞培養和純化的工藝開發，並啟動了我們的帶狀皰疹候選疫苗的製備研究。我們目前計劃於2024年年末向國家藥監局提交重組帶狀皰疹候選疫苗的IND申請。

業 務

- **七價諾如病毒候選疫苗**。我們正在開發一種重組七價諾如病毒候選疫苗，專為防範諾如病毒GI.1、GII.2、GII.3、GII.4、GII.6、GII.13及GII.17型而設計。截至最後實際可行日期，我們已經完成了用於生產疫苗的基因工程細胞庫的建設，並完成了細胞培養和純化的中試工藝開發，並啟動了我們的諾如病毒候選疫苗的中試工藝開發和製劑研究。初步免疫原性研究表明，我們的諾如病毒候選疫苗對所有疫苗諾如病毒類型均可產生強大的HBGA阻斷抗體。我們計劃迅速推進諾如病毒候選疫苗的臨床前研究，並於2025年向國家藥監局提交IND申請。
- **其他重組候選疫苗**。我們將繼續研發四價HFMD和小兒麻痺症候選疫苗。我們計劃在2025年之後向國家藥監局提交四價HFMD候選疫苗和小兒麻痺症候選疫苗的IND申請。
- **mRNA二價治療性HPV候選疫苗**。我們正在研發一款靶向HPV E6及E7癌蛋白的二價治療性HPV候選疫苗。

繼續開發技術平台，增強核心競爭力。

自成立以來，我們始終專注於內部研發活動，打造我們的疫苗技術創新能力。我們將繼續開發升級我們的技術平台，支持候選疫苗的研發。此外，我們技術平台的開發升級將使我們能夠發現並開發出滿足重大市場需求且與我們的管線產生協同作用的新候選疫苗。我們亦正在探索進一步豐富我們的技術平台及疫苗管線的機會以通過投資、收購、引進許可及合作的其他形式進一步擴展我們的業務。

我們將繼續專注於候選疫苗的開發和商業化。具體而言，我們將利用多年來在疫苗研發過程中積累的廣泛專業技能和知識，設計和優化新的疫苗抗體。借此，我們旨在開發具有最佳理化特性、生物活性和藥效的創新候選疫苗。與此同時，我們還計劃加大對我們mRNA平台的投資，支持我們在未來開發基於mRNA的疫苗和療法。

業 務

我們的疫苗管線

我們是一家處於臨床階段的生物科技公司，致力於開發新型疫苗，以解決中國和全球尚未滿足的醫療需求。截至最後實際可行日期，我們的管線產品有九種候選疫苗，其中以我們的三項候選HPV疫苗為首，該等疫苗已進入III期臨床試驗或準備進行臨床試驗。下表概述我們的疫苗管線及其相應開發階段。

類型	疾病/病毒	候選疫苗	發現	臨床前	I期	II期	III期	下一個里程碑	
重組疫苗	HPV	三價HPV疫苗★	中國					將於2024年提交BLA	
		九價HPV疫苗★	女性適應症 ¹	中國					將於2025年提交BLA
			男性適應症 ²	中國					將於2027年提交BLA
		十五價HPV疫苗 ³	中國					將於2024年啟動I期試驗	
	RSV	二價RSV疫苗						將於2024年提交IND	
	VZV	帶狀皰疹疫苗						將於2024年提交IND	
	諾如病毒	七價諾如病毒疫苗						將於2025年提交IND	
	HFMD	四價HFMD疫苗						將於2025年後提交IND	
	Polio	脊髓灰質炎疫苗						將於2025年後提交IND	
mRNA疫苗	HPV	二價治療性HPV疫苗						將於2025年提交IND	

★ 核心產品

HPV=人乳頭狀瘤病毒；RSV=呼吸道合胞病毒；VZV=水痘帶狀皰疹病毒；HFMD=手足口病

附註：

- 根據印度尼西亞BPOM的CTA批准，我們直接啟動了我們九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗而無需在印度尼西亞進行I期及II期臨床試驗。
- 根據國家藥監局的IND批准，我們在男性用九價HPV候選疫苗在中國完成男性用I期臨床試驗後啟動了III期臨床試驗。
- 我們與成大生物正在合作開發一種十五價HPV候選疫苗。有關詳情請參閱「— 我們的合作協議」。

我們的HPV疫苗組合

HPV疫苗市場概覽

人乳頭瘤病毒（「HPV」）是生殖道最常見的病原體，也是最常見的性傳播疾病之一。儘管大多數HPV感染不會導致疾病，但持續感染高危HPV類型會發展成惡性疾病，如宮頸癌。該等高危HPV類型（包括HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59和68型）合共約佔全球宮頸癌病例的96%。其中，HPV 16型和HPV 18型被廣泛認為將是顯著增加女性宮頸癌風險的兩種最普遍引發癌症的HPV類型，並聯合導致了全球約70%的宮頸癌病例。此外，多項研究表明，HPV 58型為東亞地區宮頸癌中第三種最常檢測到的HPV類型。此外，全球約90%的肛門疣和生殖器疣是由HPV 6和11型引起。

業 務

2020年，世衛組織發佈《加速消除作為公共衛生問題的宮頸癌全球戰略》，確定HPV疫苗接種是宮頸癌的主要預防策略，鑒於HPV疫苗可以預防高危型HPV感染，建議2023年之前90%的女性應在15歲前完成HPV疫苗接種。於2023年1月，國家衛生健康委員會聯合中國其他九個政府部門聯合制定《加速消除宮頸癌行動計劃（2023—2030年）》，其中強調應在推薦年齡段推廣接種HPV疫苗。中國多個地方政府（如廣東省及江蘇省）也開展免費為14歲以下女孩接種HPV疫苗的活動。HPV疫苗亦可以預防男性感染由HPV引起的癌症，例如肛門癌、口咽癌及陰莖癌，以及大多數生殖器疣。因此，全球多國政府發起了教育運動，以提高公眾對男性人群中與HPV相關的疾病風險的認識。截至2022年，47個國家已將HPV疫苗納入其針對男孩的國家免疫計劃。

截至最後實際可行日期，全球有六種獲批准用於女性的HPV疫苗，包括三種二價疫苗（Cervarix、Cecolin及Walrinvax）、兩種四價疫苗（Gardasil及Cervavac）及一種九價疫苗（Gardasil9）。截至同日，Gardasil及Gardasil9是全球唯二獲批准用於男性的HPV疫苗。根據弗若斯特沙利文的資料，2022年，全球獲批的六款HPV疫苗的總供應量約為80百萬劑，僅覆蓋40百萬人（假設完成兩劑疫苗的人均已完全接種）。因此，於2022年，全球15歲以下的女性和15歲以下的男性的HPV疫苗接種率分別僅為15%和5%。此外，主要由於供不應求和免疫意識截然不同，全球HPV疫苗接種率不均衡，發達國家15歲以下女性較高，如加拿大及美國分別為86%及69%，而發展中國家15歲以下女性較低，如印度尼西亞為6%。

儘管HPV疫苗的市場需求巨大，但由於HPV疫苗供應有限，中國的HPV疫苗市場亟待發展。截至最後實際可行日期，中國有五種獲批准用於女性的HPV疫苗，分別為Cervarix、Cecolin、Walrinvax、Gardasil及Gardasil9。根據弗若斯特沙利文的資料，截至2022年年底，中國僅有約29.2百萬名9至45歲的女性已完全接種HPV疫苗，這意味著9至45歲的女性疫苗接種率低，為9.36%。此外，截至最後實際可行日期，中國尚無獲批准用於男性的HPV疫苗。詳情請參閱「行業概覽－HPV疫苗－HPV疫苗市場」。

業 務

我們的HPV疫苗組合概覽

我們於2008年啟動我們的HPV疫苗研發，是最早從事HPV疫苗研發的中國公司之一。截至最後實際可行日期，我們與開發一種接近商業化的三價HPV候選疫苗、一種針對女性及男性佈局中國及海外市場的III期階段的九價HPV候選疫苗及一種准I期十五價HPV候選疫苗。我們相信，我們擁有中國乃至全球最全面的HPV疫苗組合，能夠服務於所有主要人群：

- **三價HPV候選疫苗**。我們的三價HPV候選疫苗專為東亞女性設計。除合共導致全球約70%宮頸癌病例及由所有在全球獲批的二價及四價疫苗覆蓋的HPV 16和18型外，我們的三價HPV候選疫苗也旨在防護東亞宮頸癌病例中發現的第三大流行的HPV類型HPV 58型。因此，我們的三價候選HPV疫苗可能將東亞女性宮頸癌的預防率提高約78%，而目前獲批的二價或四價HPV疫苗的預防率約為70%。我們將爭取在2024年年底前向國家藥監局提交三價HPV候選疫苗的BLA，該疫苗將定位於對價格敏感並希望預防宮頸癌的女性人群，我們期望對我們的三價HPV候選疫苗進行相應定價。
- **九價HPV候選疫苗**。我們的九價候選HPV疫苗將可能成為獲批用於女性的國產首批九價HPV疫苗之一。與我們的三價HPV候選疫苗相比，我們的九價HPV候選疫苗覆蓋更多HPV類型，因此可以預防約90%的宮頸癌病例和約90%的生殖器疣。此外，我們的III期九價HPV候選疫苗預計將成為首批獲准用於女性的國產九價HPV候選疫苗之一，亦是中國首個開始對男性進行關鍵效力試驗的國產九價HPV候選疫苗。我們亦正在海外積極開發我們的九價HPV候選疫苗，並在印度尼西亞就女性進行III期臨床試驗，預計將於2025年就我們的九價HPV候選疫苗用於女性提交BLA。
- **十五價HPV候選疫苗**。我們的十五價HPV候選疫苗旨在預防IARC確定的所有高危HPV類型。根據弗若斯特沙利文的報告，我們的十五價HPV候選疫苗可預防不少於96%的宮頸癌病例，是截至最後實際可行日期全球範圍內已獲批或已獲得IND批准的HPV疫苗中價次最高者，因此可提供最廣泛的HPV引發疾病的保護。考慮到HPV L1 VLP的結構複雜性及在製備HPV L1 VLP方面的困難，我們相信開發我們的十五價HPV候選疫苗已證明我們強大的研發能力。我們已與成大生物就十五價HPV候選疫苗的開發及未來商業化簽訂合作協議，使我們有權在其商業化後獲得里程碑付款及專利使用費。

業 務

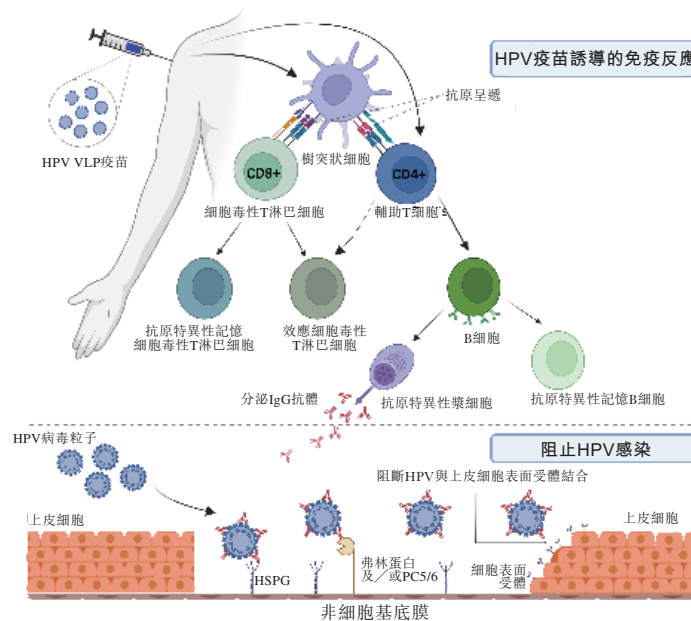
我們全面的HPV疫苗組合使我們能夠在HPV候選疫苗的研發、臨床試驗和未來商業化過程中實現協同效應。我們所有的HPV候選疫苗均採用相同的大腸桿菌表達系統生產，具有相似的作用機制。詳情請參閱「— 作用機制」。此外，根據國家藥監局藥品審評中心發佈的HPV疫苗指導原則，當我們的三價候選疫苗在中國使用CIN2+ 疾病終點的III期效力試驗取得成功後，我們具備PI12療效數據的九價可能會獲得加速批准。詳情請參閱「— 我們處於III期的九價HPV候選疫苗 — 我們的核心產品 — 主要優勢 — 在政策支持下縮短上市時間」。

作用機制

我們的HPV候選疫苗包括作為抗原的HPV L1蛋白，可引起人體對HPV的免疫反應。L1是HPV衣殼的主要結構蛋白，可在體外自發地自我組裝成VLP，與HPV的病毒表明結構非常相似。該等VLP具有很高的免疫原性，其免疫顯性表位可引起強大的類型特異性免疫反應，亦不具感染性，因為其不含病毒DNA。

我們對L1蛋白的N端和C端區域進行專有的氨基酸修飾，從而優化了HPV候選疫苗。不僅有效保持L1-VLP的免疫原性，亦解決L1在使用大腸桿菌表達時溶解性差的問題。我們製備的氨基酸修飾亦通過將L1蛋白的末端氨基酸殘基降解降到最低，提高L1-VLP的穩定性。

我們的HPV候選疫苗將通過以下作用機制提供良好的長期對HPV的預防：



業 務

- **阻斷HPV感染。**我們的HPV候選疫苗可誘導抗原特異性漿細胞活化，而該等漿細胞分泌的中和抗體可與HPV表面的L1蛋白特異性結合，從而阻止HPV進入宿主細胞。
- **長期保護。**最重要的是，我們的HPV候選疫苗可以刺激抗原特異性記憶B細胞和T細胞的生成。這使得免疫系統能夠記住HPV表面的L1蛋白，並對未來的HPV暴露迅速做出反應，從而保護人體免受潛在HPV感染。

在HPV候選疫苗研發中使用的大腸桿菌的特點是生長速度快，能高效合成蛋白質，可提高產量，因此被廣泛用於重組蛋白的生產。此外，大腸桿菌還具有簡化下游處理過程以提高成本效益等優勢，並有多種成熟的分子操作工具可供使用。通過使用大腸桿菌表達系統，我們可以具高成本效益的方式實現HPV疫苗的商業化生產。

我們近商業化的三價HPV候選疫苗 – 我們的核心產品

概覽

我們的核心產品三價HPV候選疫苗，旨在防護HPV16、18和58型。HPV16和18型為兩種最常見的與癌症相關的高危HPV類型，導致了全球約70%的宮頸癌病例。此外，多項研究表明，HPV58型為在東亞地區宮頸癌中檢測到的第三常見的HPV類型。目前，我們的三價HPV候選疫苗正在中國進行III期臨床試驗。我們預計將在2024年年末向國家藥監局提交三價HPV候選疫苗的BLA。

主要優勢

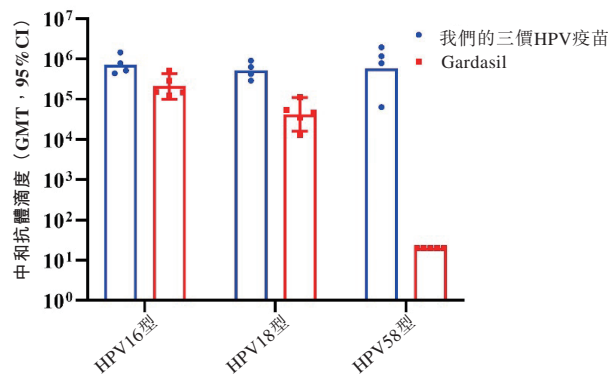
我們相信我們的三價HPV候選疫苗具有以下優勢。

- **與已獲批的二價或四價HPV疫苗相比，可為東亞提供更廣泛的宮頸癌防護。**我們的三價HPV候選疫苗乃針對HPV16、18和58型而設計。全球範圍內所有獲批的二價或四價HPV疫苗所針對的HPV16和18型是HPV導致的人類癌症中兩種最常見的HPV類型，佔全球約70%的宮頸癌病例。HPV58型是東亞地區宮頸癌中第三種最常見的HPV類型，約佔該地區宮頸癌病例的8%。因此，我們相信，如果我們的三價HPV候選疫苗獲得批准，可解決中國市場未滿足的醫療需求。根據弗若斯特沙利文的資料，目前我們的三價HPV疫苗是[全球]唯一進入IND階段的三價HPV疫苗。

業 務

- **接近商業化。**我們預計將在2024年年末提交三價HPV候選疫苗的BLA。目前，我們的三價HPV候選疫苗正在進行針對女性的III期臨床試驗，且已完成訪視接種第一劑後30個月的受試者。我們正在訪視接種第一劑後36個月的受試者。截至最後實際可行日期，我們認為我們的三價 HPV候選疫苗將領先大多數國產高價HPV疫苗獲得BLA批准，並使我們能佔據大幅的市場份額。
- **具有良好的安全性特徵及良好的免疫原性特徵。**我們的三價HPV候選疫苗在I期和II期臨床試驗中表現出良好的安全性。疫苗組與安慰劑對照組之間並不良事件及嚴重不良事件的統計差異。所報告的大部分不良事件為I級或II級。在II期臨床試驗中，與安慰劑對照組相比，我們的三價HPV候選疫苗的所有三個劑量組均顯示出明顯更強的針對其涵蓋的疫苗HPV類型的免疫反應。此外，在以Gardasil作為陽性對照的恒河猴臨床前研究中，我們的三價HPV候選疫苗對HPV16和18型的免疫反應強於Gardasil。下圖描述了我們的三價HPV候選疫苗對比Gardasil在動物研究中誘導的中和抗體的GMT值。

恒河猴在接種我們的三價HPV疫苗
第3劑後第4周所誘導的中和抗體



臨床試驗概述

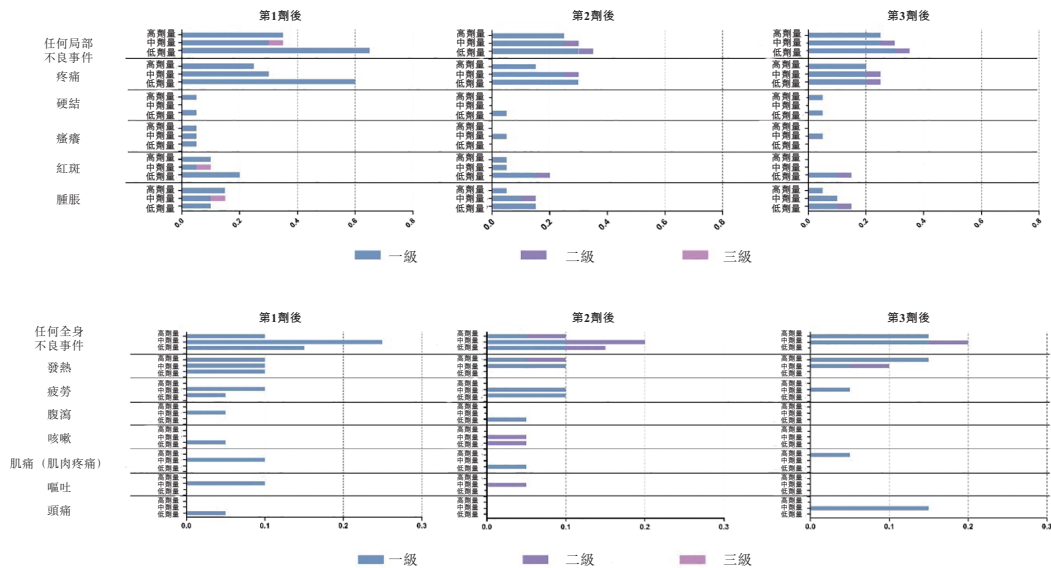
2017年9月，我們的三價HPV（候選）疫苗（女性）的臨床試驗獲得IND批准。IND批准是一項一次性審批，涵蓋所有三個臨床試驗階段。儘管IND批准並未明確指出我們三價HPV候選疫苗的女性受試者目標年齡組，但我們已初步對18至45歲的女性進行檢測。基於我們的三價HPV候選疫苗在18至45歲女性中的初步安全性和免疫原性臨床試驗數據，我們相信我們的三價HPV候選疫苗對年輕女性亦將具有理想的安全性和免疫原性，因此我們於2021年10月啟動一項針對9至26歲年輕女性的相應橋接試驗，進一步擴大我們三價HPV候選疫苗人群覆蓋範圍。

業 務

I期臨床試驗

- **試驗設計。**2018年6月，我們開始一項單中心、開放標籤和劑量遞增試驗，共招募入組60名18至45歲的健康女性。該試驗的主要目標為評估我們的三價HPV候選疫苗在不同劑量水平下的安全性、耐受性和免疫原性。所有入組受試者按1:1:1的比例隨機分為三組，即低劑量組(40 µg/0.5 ml)、中劑量組(80 µg/0.5 ml)及高劑量組(120 µg/0.5 ml)。每位受試者在第0個月、第1個月和第6個月接種我們的三價HPV候選疫苗，共接種三劑。我們記錄了每次接種後28天內發生的所有不良事件，以及第1劑接種後至研究結束期間發生的嚴重不良事件。I期臨床試驗於2019年1月完成。
- **安全性特徵。**在每次接種疫苗後的28天安全性觀察期內，收集到的大多數不良事件均為I級或II級，中劑量組僅報告了兩例III級不良事件。試驗中未觀察到嚴重的不良事件，且各劑量組之間的不良事件和嚴重不良事件發生率沒有統計學差異。下圖概述I期臨床試驗中報告的不良事件發生率。

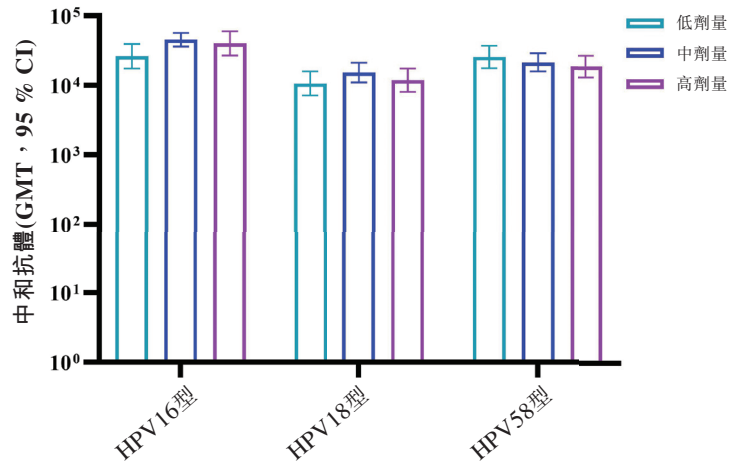
我們針對女性的三價HPV疫苗的I期研究的安全性數據



- **免疫原性特徵。**為了評估我們三價候選疫苗的免疫原性，我們計量了接種第三劑疫苗後一個月內針對每種疫苗HPV類型的中和抗體GMT。如下圖所示，我們的三價HPV候選疫苗對HPV 16、18和58型均產生較強的中和抗體反應，各劑量組之間的GMT水平無明顯統計學差異。

業 務

我們的三價HPV疫苗I期研究 第3劑後第1個月的免疫原性數據

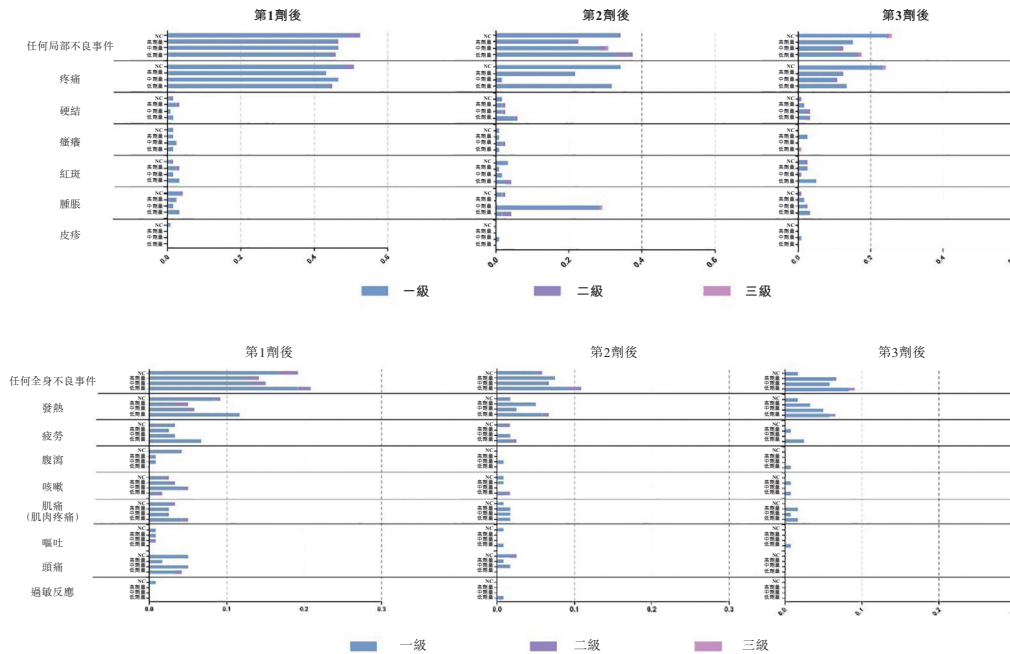


II期臨床試驗

- **試驗設計。**2018年10月，我們就我們的三價HPV候選疫苗開始一項單中心、隨機、雙盲和安慰劑對照的II期臨床試驗，共招募入組480名健康女性。該臨床試驗的主要目標為進一步評估我們的三價HPV候選疫苗的安全性、耐受性和免疫原性。所有入組受試者按1:1:1:1的比例隨機分為四組，即低劑量組(40 µg/0.5 ml)、中劑量組(80 µg/0.5 ml)和高劑量組(120 µg/0.5 ml)以及安慰劑對照組。研究中的每位受試者按照三劑接種計劃在第0、1和6個月接種我們的三價HPV候選疫苗的任何一劑或安慰劑。我們已記錄每次接種後28天內發生的所有不良事件以及第1劑接種後至研究結束期間發生的嚴重不良事件。II期臨床試驗於2019年5月完成。
- **安全性特徵。**每次接種疫苗後的28天安全性觀察期內，發生的不良事件大多為I級或II級，極少報告嚴重不良事件和III級或以上不良事件。試驗中觀察到的最常見的不良事件主要為疼痛及發燒。疫苗組與安慰劑對照組之間的不良事件和嚴重不良事件發生率沒有統計學差異，這表明我們的三價HPV候選疫苗具有良好的安全性。下圖概述II期臨床試驗中報告的不良事件發生率。

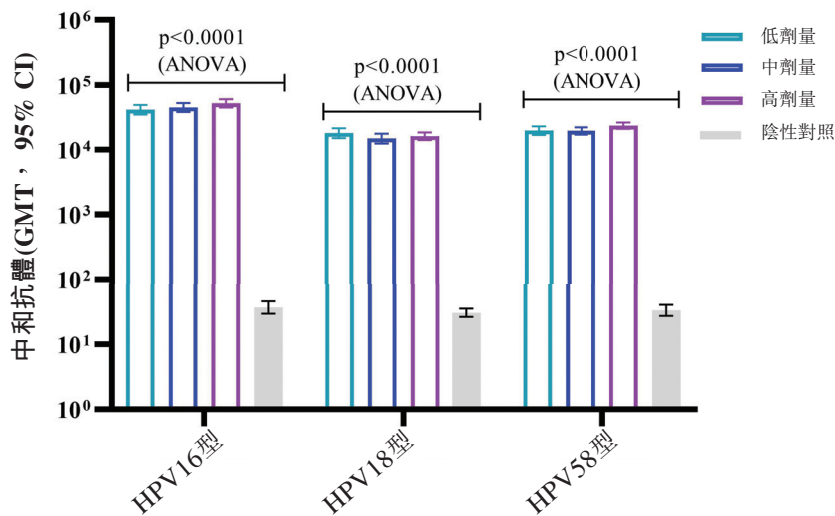
業 務

我們針對女性的三價HPV疫苗的II期研究的安全性數據



- 免疫原性特徵。**我們的三價HPV候選疫苗顯示出良好的免疫原性特徵。與安慰劑對照組相比，我們的候選疫苗對所有HPV類型均可誘導出顯著更高的免疫反應。下圖說明我們的三價HPV候選疫苗與安慰劑對照組在接種第三劑疫苗後一個月內誘導的中和抗體的GMT水平。

我們的三價HPV疫苗II期研究 第3劑後第1個月的免疫原性數據



業 務

正在進行的III期臨床試驗

我們的三價HPV候選疫苗II期臨床試驗顯示，候選疫苗在測試不同劑量水平下的安全性和免疫原性方面一致。因此，我們決定使用中等劑量進行進一步研究。2020年10月，我們開始三價HPV候選疫苗的III期臨床試驗。該臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲和安慰劑對照研究，計劃招募入組8,880名受試者。約四分之一的入組受試者年齡在18到26歲之間，其餘受試者年齡在27到45歲之間。各受試者將接種三劑我們的候選疫苗或安慰劑（0、1、6個月），並在接種第三劑後接受長達[54]個月的訪視。該試驗的主要目標為證明我們的三價HPV候選疫苗對與HPV16/18/58相關的高級別宮頸上皮內瘤變(CIN2/3)、原位腺癌(AIS)、浸潤性宮頸癌、高級別外陰上皮內瘤變(VIN2/3)、高級別陰道上皮內瘤變(VaIN2/3)、外陰癌、陰道癌及12個月持續感染(PI12)的療效，而次要目標包括評估我們的三價HPV候選疫苗對與HPV16/18/58相關的6個月持續感染(PI6)、宮頸上皮內瘤變1級或以上(CIN1+)以及外生殖器和陰道病變的療效，以及我們候選疫苗的安全性和免疫原性。

截至最後實際可行日期，我們已完成訪視接種第一劑後長達30個月的受試者。我們正在訪視接種第一劑後36個月的受試者。根據與國家藥監局的溝通，我們預計在成功積累規定數目的疾病終點(CIN2+)病例數後，在計劃的中期分析後，向國家藥監局提交用於預防女性HPV感染及相關疾病的三價候選疫苗的BLA。我們目前預期於2024年年末將累計規定數目的疾病終點(CIN2+)病例數。

正在進行的年輕女性免疫橋接試驗

2021年10月，我們開始一項針對9至26歲女性的免疫橋接試驗，旨在將我們候選疫苗的目標人群擴大到包括9至17歲的女性。該試驗是一項單中心研究，計劃招募約2,250名受試者，包括(i)525名9至14歲的女孩將入組兩劑組，以接種我們的三價候選疫苗；(ii)525名9至17歲的女孩將入組三劑組，以接種我們的候選疫苗；及(iii)1,200名18至26歲的女性將入組試驗組，按1:1的比例隨機分組，以接種三劑我們的三價候選HPV疫苗或Gardasil9。在接種最後一劑後，將對受試者進行為期66個月的訪視。該試驗的主要目標為確定三劑組中9至17歲女性或兩劑組中9至14歲女性接種我們的三價HPV候選疫苗對HPV16、18及58型所誘導的免疫反應是否不低於18至26歲女性接種我們的三價HPV候選疫苗所誘導的免疫反應，以及確定三價HPV候選疫苗在18至26歲女性中誘導的免疫反應是否不低於Gardasil9在18至26歲女性中誘導的免疫反應。截至最後實際可行日期，我們已完成對受試者的給藥和接種第一劑後長達12個月的訪視觀察。

業 務

目前，我們預計將在2024年末完成訪視接種第一劑後24個月的受試者，然後我們計劃於同年就三價HPV候選疫苗向國家藥監局提交的BLA中納入免疫橋接試驗的可用數據，以保護女性免受HPV及相關疾病的侵害。

重要溝通及後續步驟

我們的三價HPV候選疫苗於2017年9月獲得IND批准。在其II期研究結束後，我們與藥品審評中心就我們三價HPV候選疫苗的III期試驗設計和監管途徑進行多輪溝通。在溝通期間，藥品審評中心就我們的臨床試驗設計提出了意見，我們在回應彼等的意見並相應修改臨床試驗設計方面並無困難。藥品審評中心對我們的三價HPV候選疫苗I期和II期試驗的相關終點已經達到感到滿意，且一旦我們在累積規定數目的疾病終點(CIN2+)病例數後在計劃的中期分析中取得成功，藥品審評中心便不會對我們就我們的三價HPV候選疫苗提交BLA的計劃提出異議。我們目前計劃在2024年年底之前向國家藥監局提交針對9至45歲女性使用的三價HPV候選疫苗的BLA。

我們可能無法成功開發和銷售我們的三價HPV候選疫苗

我們處於III期的九價HPV候選疫苗 – 我們的核心產品

概覽

我們的九價HPV候選疫苗旨在防護HPV6、11、16、18、31、33、45、52和58型。目前，我們正在中國開展針對女性和男性的九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗。截至最後實際可行日期，Gardasil9是中國及全球唯一獲批的用於女性和男性的九價HPV疫苗。我們相信我們的九價HPV候選疫苗有潛力成為國產首批獲批用於女性的國產九價HPV疫苗之一。考慮到男性HPV疫苗的需求，我們是中國首家對中國男性開展九價HPV候選疫苗關鍵效力試驗的疫苗開發商。我們計劃在未來拓展到國際市場，目前正在印度尼西亞進行女性III期臨床試驗。

業 務

主要優勢

我們相信我們的九價HPV候選疫苗具有以下優勢：

- **利用政策支持縮短推向市場的時間。**我們的九價HPV疫苗是僅有已在中國進行III期效力試驗的國產九價HPV候選疫苗之一。此外，藥品審評中心於2023年7月發佈HPV疫苗指導原則。根據該指導原則，如果疫苗公司的第一代HPV疫苗在以疾病終點（如CIN2+）為主要終點的III期效力試驗中取得臨床成功，則該公司的下一代HPV候選疫苗可以利用針對病毒學終點（如12個月持續感染(PI12)）的療效數據獲得加速批准。這將大大縮短下一代HPV候選疫苗的上市時間，因為與病毒學終點病例相比，疾病終點病例規定數目的積累通常需要數年的時間。由於我們三價HPV候選疫苗III期臨床試驗使用疾病終點，包括CIN2+作為主要終點，因此作為下一代產品的我們的九價HPV候選疫苗有可能符合HPV疫苗指導原則規定的加速批准途徑。
- **更廣泛的適應症覆蓋。**除女性外，高危HPV類型亦可感染男性並引發嚴重疾病，如陰莖癌、肛門癌、頭頸癌等。此外，男性還可作為HPV載體並將HPV傳播給女性。認識到男性感染HPV對公共衛生的重要意義，許多專家呼籲男性接種HPV疫苗，以減少HPV傳播及發展相關癌症的風險。然而，截至最後實際可行日期，Gardasil和Gardasil9雖然已在許多國家獲批用於男性，但在中國尚未獲批用於男性。考慮到預防男性HPV感染的重要性以及由此產生的市場需求，我們啟動了男性用九價HPV候選疫苗的臨床開發項目，根據弗若斯特沙利文的資料，我們是國內唯一一家啟動男性用九價HPV候選疫苗III期效力試驗的疫苗開發商。因此，我們相信我們的九價HPV候選疫苗有可能成為首個國內獲批用於男性的國產HPV疫苗，我們完全有能力在這一空白市場中佔據重要的市場份額。
- **進軍海外市場。**我們已於2023年11月在印度尼西亞啟動了我們針對女性的九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗，旨在擴大我們的候選疫苗在選定國家的市場機會。截至最後實際可行日期，我們完成了在印度尼西亞的III期臨床試驗的受試者入組及首例患者給藥。我們預期2025年在印度尼西亞完成針對女性的BLA備案。

業 務

- **安全性和免疫原性與Gardasil9可比較。**我們的九價HPV候選疫苗在臨床試驗中表現出良好的安全性和免疫原性特徵。在頭對頭的I期研究中，候選疫苗顯示出的安全性和免疫原性與Gardasil9不相上下。此外，在一項免疫橋接研究中，與Gardasil9相比，候選疫苗針對所有HPV型疫苗誘導了非劣性中和抗體反應，在接種九價HPV候選疫苗的受試者中，九種HPV疫苗類型中的六種GMT值更高。

臨床試驗概述

概覽

2018年9月，我們針對女性的九價HPV候選疫苗的臨床試驗獲得IND批准。IND批准是一項一次性審批，涵蓋臨床試驗的所有三個臨床試驗階段，且並未明確指出女性受試者目標年齡組。我們已完成分別針對18至45歲及20至45歲女性的九價HPV候選疫苗的I期和II期臨床試驗。我們亦於2020年12月開始針對20至45歲女性的III期臨床試驗。為了擴大九價HPV候選疫苗的人群覆蓋範圍，我們還在9至26歲的年輕女性中開展九價HPV候選疫苗的免疫橋接研究。此外，為抓住選定國家的市場機遇，我們還在印度尼西亞開展女性九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗。

鑒於男性對HPV疫苗接種的需求，我們向國家藥監局提交了IND申請，並於2020年12月獲得其批准，以啟動男性九價候選疫苗的臨床試驗，I期臨床試驗於2022年9月完成。其後，我們就男性九價HPV候選疫苗III期臨床試驗的計劃及設計與藥品審評中心進行溝通，並酌情採納了藥品審評中心的意見，確保滿足要求。我們於2022年12月啟動了男性九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗，截至最後實際可行日期，已完成受試者入組及訪視接種第一劑後七個月的大部分受試者。

女性I期臨床試驗

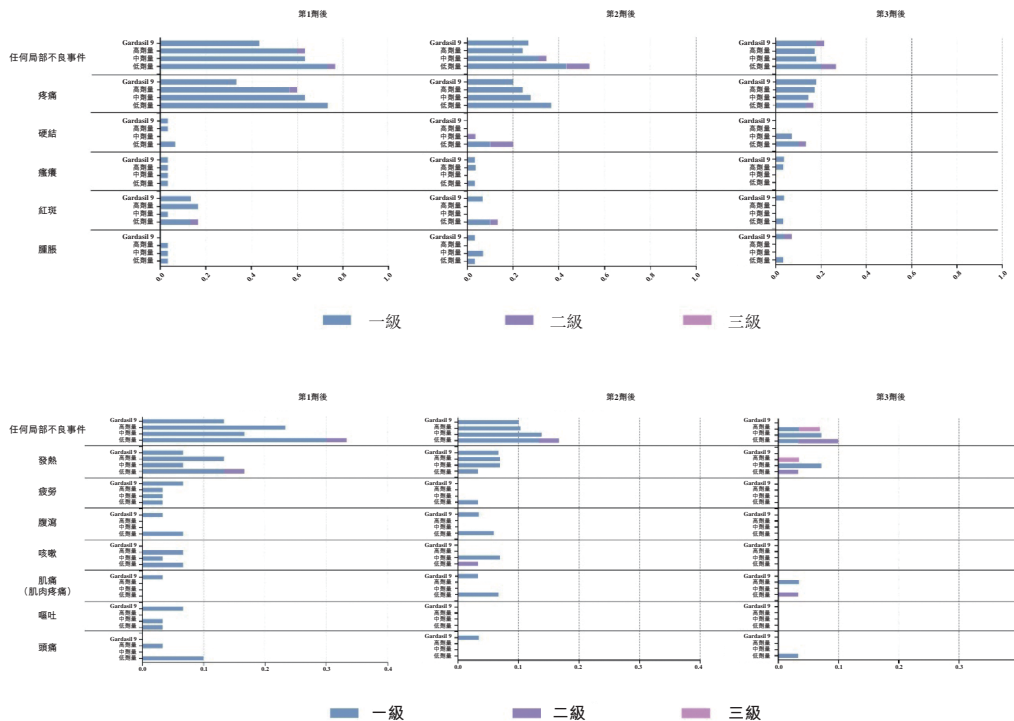
- **試驗設計。**2019年9月，我們開始九價HPV候選疫苗的女性I期臨床試驗。臨床試驗分為兩個部分。臨床試驗的第一部分是單中心、開放標籤研究，共招募入組40名年齡在27至45歲之間的健康女性，彼等被隨機分配以接種三劑我們的九價HPV候選疫苗。臨床試驗的第二部分是單中心、劑量遞增、隨機和盲法（組內）研究研究，以Gardasil9作為陽性對照，該研究在120名年齡在18至26歲之間的健康女性中展開，入組順序為低劑量組(220 µg/0.5 ml)、中劑量組(270 µg/0.5 ml)和

業 務

高劑量組(360 µg/0.5 ml)。每個劑量組有四十名受試者，按3:1的比例隨機分配，分別接種我們的九價HPV候選疫苗或Gardasil9的三劑療法。參在接種第三劑疫苗後，對受試者進行為期一個月的訪視。該試驗的主要目的為評估我們的九價HPV候選疫苗的安全性和耐受性，次要目的為探索其免疫原性。I期臨床試驗於2020年5月完成。

- 安全性特徵。**我們的九價HPV候選疫苗在I期臨床試驗中表現出良好的安全性特徵，所報告的大部分不良事件為I級或II級。在臨床試驗的第一部分，沒有出現嚴重不良事件。在臨床試驗的第二部分，中劑量組報告一起嚴重不良事件，經主要研究者(PI)認定，該事件與疫苗無關。總體而言，中劑量組、高劑量組和對照組的不良事件發生率沒有統計學差異。下圖說明我們的九價HPV候選疫苗I期臨床試驗第二部分報告的不良事件發生率。

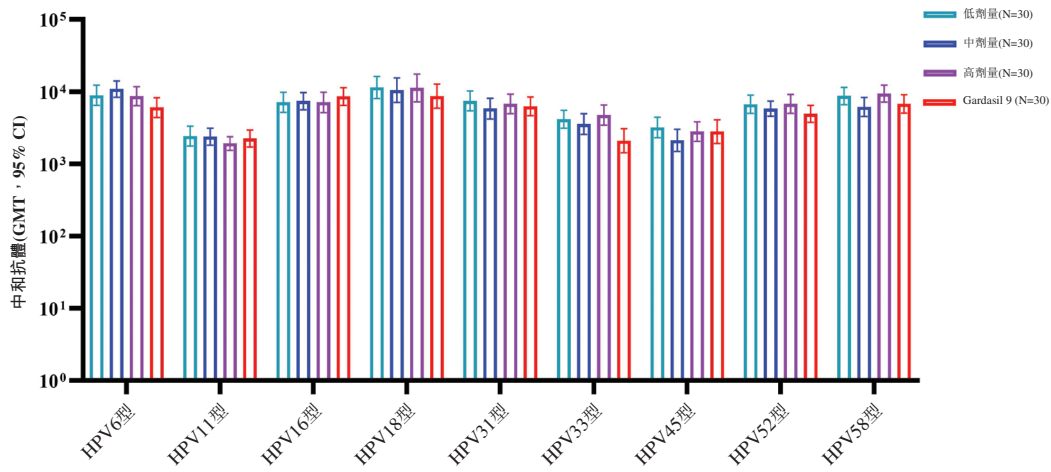
我們針對18至26歲女性的九價HPV疫苗I期研究的第二部分的安全性數據



業 務

- **免疫原性特徵。**我們的九價HPV候選疫苗在其I期試驗中顯示出很強的免疫原性特徵。在試驗第二部分，在接種第三劑一個月後，我們的九價HPV候選疫苗在所有三個劑量下誘導的針對每種疫苗HPV類型的中和抗體的GMT值與Gardasil9產生的GMT值相當。

我們針對18至26歲女性的九價HPV疫苗I期研究（第二部分）
第3劑後第1個月的免疫原性數據



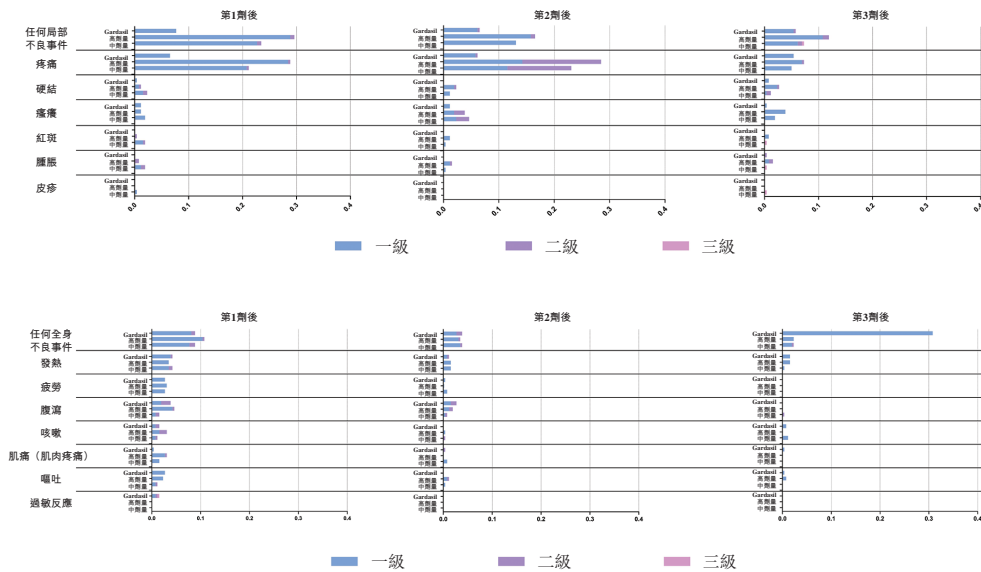
女性II期臨床試驗

- **試驗設計。**我們的九價HPV候選疫苗女性I期臨床試驗取得正面結果後，我們於2020年5月啟動女性II期臨床試驗。該試驗是一項單中心、劑量探索、盲法、隨機和Gardasil控制的研究。根據I期臨床試驗的結果，本試驗選擇中劑量(270 µg/0.5 ml)和高劑量(360 µg/0.5 ml)的九價HPV候選疫苗以進行進一步研究。該試驗招募入組780名年齡在20至45歲之間的健康女性，並按1:1的比例分為兩個年齡組（即20至30歲和31至45歲），每個亞組按1: 1: 1的比例隨機分配，分別接種中劑量候選疫苗、高劑量候選疫苗或陽性對照(Gardasil)。每位受試者分別在第0、2和6個月按照3劑方案接種九價HPV候選疫苗或Gardasil。接種第三劑後，對受試者進行為期一個月的訪視觀察。該試驗的主要目標為評估我們的九價HPV候選疫苗的安全性，並確定候選疫苗所含抗原的最佳比例。該試驗的次要目標為證明我們的九價HPV候選疫苗在選定的最佳抗原比例下誘導的31、33、45、52和58型疫苗HPV中和抗體水平優於Gardasil。該試驗於2021年12月完成。

業 務

- 安全性特徵。** 在女性II期臨床試驗中，報告的不良事件嚴重程度主要為I級或II級，其中大多數為疼痛和發熱。疫苗組和對照組在III級或以上不良事件、III級或以上不良反應和嚴重不良事件的發生率方面並無明顯的統計學差異。下圖說明我們的九價HPV候選疫苗在女性II期臨床試驗中報告的不良事件發生率。

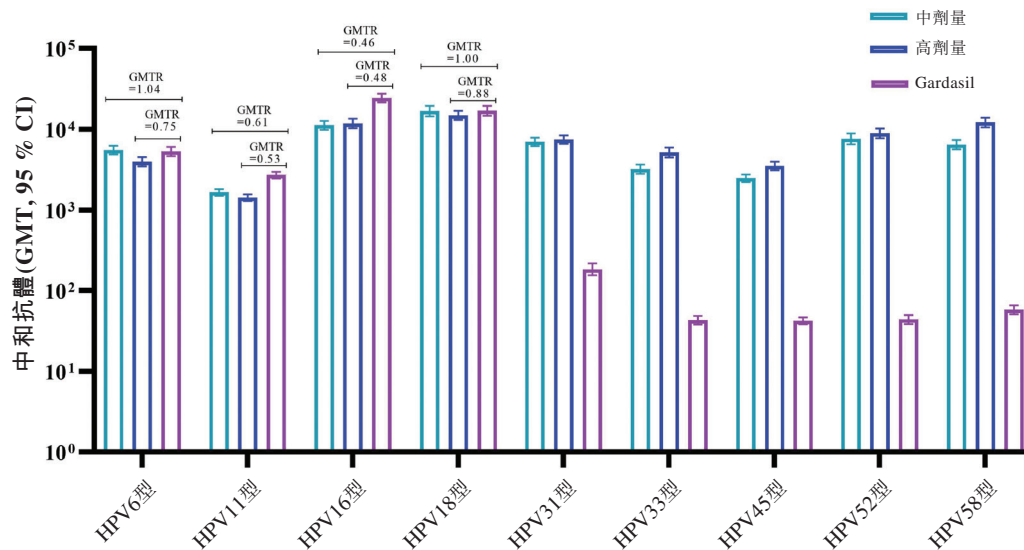
我們針對20至45歲女性的九價HPV疫苗II期研究的安全性數據



- 免疫原性特徵。** 我們的九價HPV候選疫苗顯示，其可以引起針對所有HPV類型的強烈免疫反應。我們的九價HPV候選疫苗針對所有共有HPV類型 (HPV16型除外) 的中等劑量 (我們在III期臨床試驗中使用的目標劑量) 中和抗體的GMT值不低於Gardasil。對於由我們的九價HPV候選疫苗覆蓋但未被Gardasil覆蓋的HPV類型 (包括HPV 31、33、45、52和58型)，我們的九價HPV候選疫苗比Gardasil產生更強的中和抗體反應。下圖說明我們的九價HPV候選疫苗與Gardasil II期臨床試驗中的免疫原性數據。

業 務

我們針對20至45歲女性的九價HPV疫苗II期研究 第3劑後第1個月的免疫原性數據



正在中國進行的女性III期臨床試驗

於2020年12月，我們開始在中國進行九價HPV候選疫苗的女性III期臨床試驗。該臨床試驗是一項多中心、隨機、盲法和加德西對照研究，共招募約12,000名健康女性。符合試驗條件的20-45歲健康女性按2: 2: 1的比例分為三個年齡亞組（即20-26歲、27-35歲和36-45歲），每個亞組按1: 1的比例隨機分配，分別在第0、2和6個月按照三劑計劃接種我們的九價HPV候選疫苗或加德西。在第三劑給藥後，我們計劃對受試者進行長達54個月的訪視。

該臨床試驗的主要目的是證明接種我們的九價HPV候選疫苗可降低與6/11/16/18/31/33/45/52/58型HPV相關的高度宮頸上皮內瘤變(CIN 2/3)、原位腺癌(AIS)、浸潤性宮頸癌、高度外陰上皮內瘤變(VIN 2/3)、高級別陰道上皮內瘤變(VaIN 2/3)、高級別肛門上皮內瘤變(AIN 2/3)、外陰癌、陰道癌或肛門癌的綜合發病率，以及證明接種我們的九價HPV候選疫苗可降低與6/11/16/18/31/33/45/52/58型HPV相關的12個月持續感染(PI12)以及宮頸、外陰、陰道和肛門病變的綜合發病率。該臨床試驗的次要目的包括評估我們的九價HPV候選疫苗的安全性和免疫原性，證明我們的九價HPV候選疫苗對6/11/16/18型HPV誘導的抗體反應的GMT與加德西相比，顯示非劣效性，評估我們的九價HPV候選疫苗對6/11/16/18/31/33/45/52/58型HPV相關6個月持續感染(PI6)綜合發病的療效。

業 務

於2022年8月，我們完成所有入組受試者的給藥。截至最後實際可行日期，我們已完成訪視接種第一劑後24個月的所有受試者且正在訪視接種第一劑後30及36個月的受試者，其中接種第一劑後30個月的大部分受試者已完成訪視。

正在印度尼西亞進行的III期女性臨床試驗

2023年9月，我們獲得印度尼西亞BPOM的CTA批准，在印度尼西亞啟動一項針對18-45歲女性的III期臨床試驗。III期臨床試驗於2023年11月啟動。在印度尼西亞進行的III期臨床試驗是一項多中心、隨機、觀察盲法和Gardasil9對照研究。共有約1,260名年齡在18至45歲之間的健康女性參加了該研究，她們將按照1:1的比例隨機分配我們的九價HPV候選疫苗或Gardasil9組，在第0、2和6個月時按照三劑計劃接種疫苗。該項臨床試驗的主要目的是確定我們的九價HPV候選疫苗誘導的中和抗體反應與Gardasil9誘導的中和抗體反應相比，是否顯示非劣效性，次要目的是評估我們的九價HPV候選疫苗誘導的IgG抗體反應和免疫反應的持久性，以及我們的九價HPV候選疫苗的安全性。

截至最後實際可行日期，我們已完成全部1,260名受試者入組，目前預計會加快推進試驗並於2025年在印度尼西亞提交BLA申請。

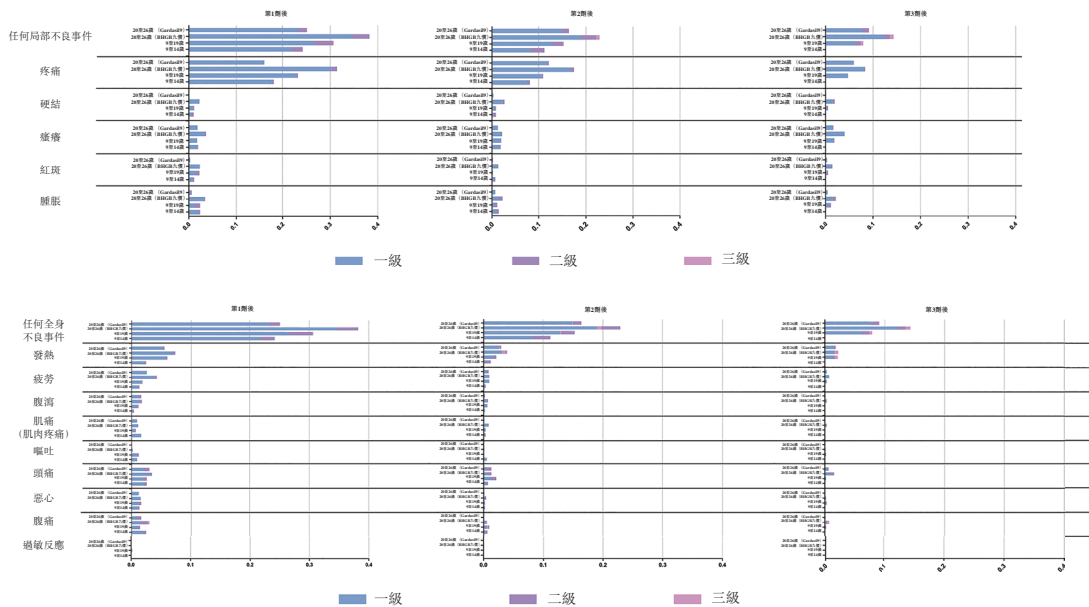
正在進行青春期女孩的免疫橋接研究

- **試驗設計。**為了評估我們的九價HPV候選疫苗在9至19歲年輕女性中的安全性、免疫原性和耐受性，我們於2022年3月啟動一項免疫橋接試驗。該臨床試驗是一項單中心研究，設計招募約2,750名女性，其中640名分配給9-14歲年齡組，640名分配給9-19歲年齡組，1,470名分配給20-26歲年齡組。9-14歲年齡組在第0個月和第6個月接種我們的九價HPV候選疫苗，劑量為2劑；9-19歲年齡組在第0個月、第2個月和第6個月接種我們的九價HPV候選疫苗，劑量為3劑。20-26歲年齡組的受試者按1:1的比例隨機接受我們的九價HPV候選疫苗或Gardasil9的3劑方案（第0、2、6個月）。將在最後一劑給藥後對受試者進行為期66個月的訪視。該試驗的主要目的是確定我們的九價HPV候選疫苗在20-26歲女性中誘導的免疫反應與Gardasil9誘導的免疫反應相比，是否顯示非劣效性，以及確定我們的九價HPV候選疫苗在9-19歲接種三劑的女性或9-14歲接受兩劑的女性中誘導的免疫反應與20-26歲女性接種我們的九價HPV候選疫苗的免疫反應相比，是否顯示非劣效性。

業 務

- 安全性特徵。**我們的九價HPV候選疫苗在9-26歲的女性中顯示出良好的安全性，報告的大多數不良事件為I級或II級。試驗中觀察到的III級或以上不良事件很少，只有兩名年齡在20-26歲的受試者（一名接種了我們的九價HPV候選疫苗，另一名接種了Gardasil9）因發生不良事件而退出研究。以下圖表顯示了我們的九價HPV候選疫苗免疫橋接試驗中報告的不良事件發生率。

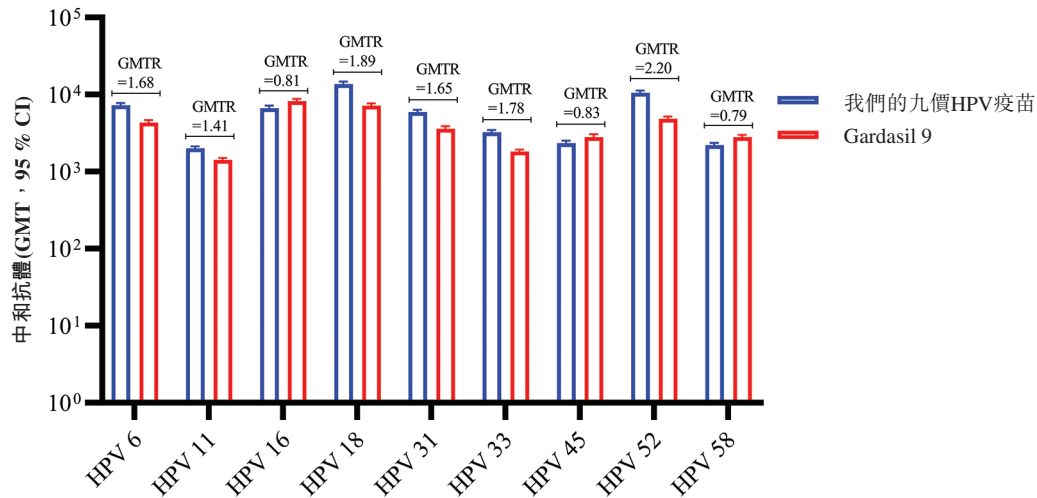
我們針對9至26歲女性的九價HPV疫苗免疫橋接研究的安全性數據



- 免疫原性狀況。**非劣效性分析結果表明，我們的九價HPV候選疫苗在最後一次接種後一個月針對所有疫苗HPV類型產生了相較於Gardasil9的非劣性免疫反應。在9種疫苗HPV類型中的6種類型中，我們的九價HPV候選疫苗產生的中和抗體滴度在數量上高於Gardasil9。下圖顯示在免疫橋接試驗中，我們的九價HPV候選疫苗與Gardasil9在20-26歲女性中激發的中和抗體GMT值。

業 務

我們針對女性的九價HPV疫苗免疫橋接研究 第3劑後30日內的免疫原性數據 (20-26歲)

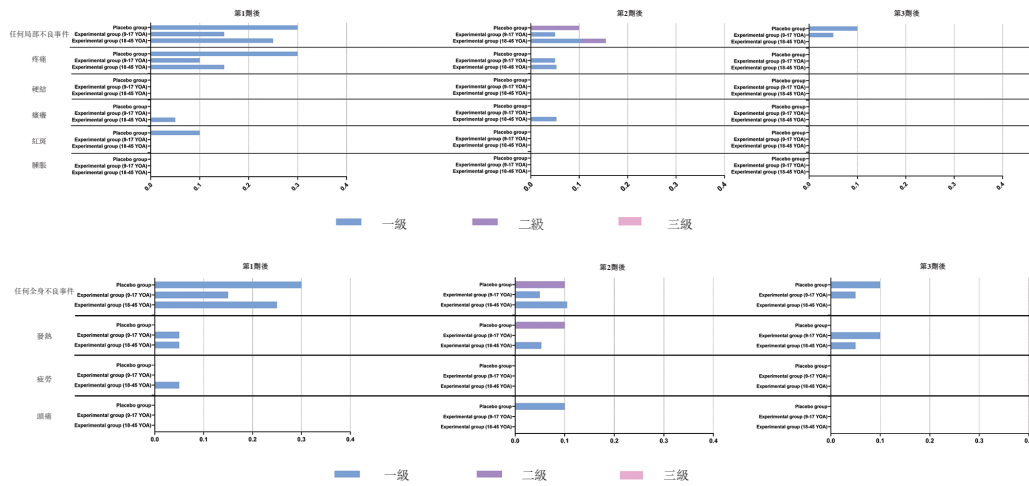


男性I期臨床試驗

- **試驗設計。**我們於2021年8月啟動九價HPV候選疫苗的男性I期臨床試驗。該臨床試驗是一項單中心、隨機、雙盲和安慰劑對照研究，共招募入組50名年齡在9至45歲之間的男性。一半受試者的年齡在9-17歲之間，另一半受試者的年齡在18-45歲之間。每個年齡組的受試者按4:1的比例隨機分配，在第0、2和6個月接種我們的九價HPV候選疫苗或安慰劑。在第三次接種疫苗後，對受試者進行了為期6個月的訪視。該項臨床試驗的主要目的是評估我們的九價HPV候選疫苗在男性中的安全性和耐受性，次要目的是探索我們的九價HPV候選疫苗在男性中的免疫原性狀況。該臨床試驗於2022年9月完成。
- **安全性特徵。**總體而言，我們在男性中觀察到的九價HPV候選疫苗的安全性狀況與在女性中觀察到的一致。報告的大多數不良事件為I級或II級，在接種我們的九價HPV候選疫苗的受試者中僅觀察到兩次III級或以上的不良事件，經PI確認，有關不良事件與候選疫苗無關。未報告嚴重的不良事件或導致受試者退出的不良事件。下圖說明了我們在I期臨床試驗中觀察到的九價HPV候選疫苗對男性的安全性狀況。

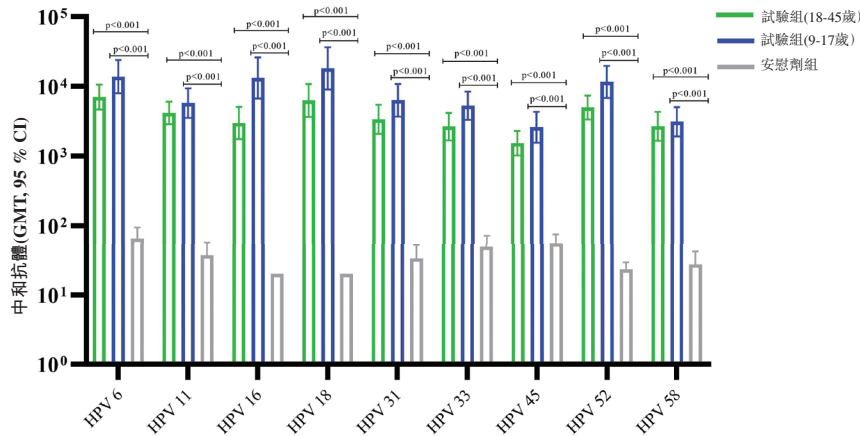
業務

我們針對男性的九價HPV疫苗I期研究的安全性數據



- 免疫原性特徵。** 在男性的I期臨床試驗中，與安慰劑組相比，我們的九價HPV候選疫苗在兩個年齡組中都引起了針對所有疫苗HPV類型的強中和抗體反應，這表明我們的候選疫苗具有良好的免疫原性。下圖描述了在I期臨床試驗中，我們的九價HPV候選疫苗與安慰劑在男性中誘導的中和抗體GMT。

我們針對9至45歲男性的九價HPV疫苗I期研究第3劑後第1個月的免疫原性數據



正在進行的男性III期臨床試驗

繼我們的九價HPV候選疫苗男性I期臨床試驗取得正面結果後，我們於2022年7月向藥品審評中心提交了針對男性的九價HPV候選疫苗更新後的III期臨床試驗，其中包括我們在針對男性及女性的九價HPV候選疫苗臨床試驗中收集的安全性和免疫原性數據。此後，我們與藥品審評中心就九價HPV候選疫苗的男子試驗設計和監管途徑進行了多輪溝通。在溝通期間，藥品審評中心並未對我們在中國開展男性III期臨床試驗的計劃提出異議。

業 務

我們於2022年12月開始了九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗。該臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲和安慰劑對照研究，計劃招募約9,000名18至45歲的健康男性，按1:1的比例隨機接受我們的九價HPV候選疫苗或安慰劑的三劑方案(第0、2、6個月)。招募的受試者將分為兩個亞組，即異性戀男性(HM)亞組和男男性行為者(MSM)亞組。約7,800名受試者將納入HM亞組，約1,200名受試者將納入MSM亞組。在第三劑給藥後，我們計劃對受試者進行長達66個月的訪視。該臨床試驗的主要目的是證明接種我們的九價HPV候選疫苗可降低與6/11/16/18/31/33/45/52/58型HPV相關的生殖器疣、肛門上皮內瘤變(「AIN」)、肛門癌、陰莖上皮內瘤變、肛周上皮內瘤變、會陰上皮內瘤變、陰莖癌和肛周癌的發病率，以及證明接種我們的九價HPV候選疫苗可降低在MSM亞組中HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58型相關的AIN及肛門癌的發病率。該臨床試驗的次要目的包括評估我們的九價HPV候選疫苗的安全性和免疫原性，以及評估我們的九價HPV候選疫苗對6/11/16/18/31/33/45/52/58型HPV相關6個月持續感染(PI6)及PI12的療效以及對HM亞組中6/11/16/18/31/33/45/52/58型HPV相關的AIN和肛門癌的療效。

截至最後實際可行日期，我們已完成受試者入組及訪視接種第一劑後七個月的大部分受試者。我們計劃在2027年向國家藥監局提交將九價HPV候選疫苗用於預防男性HPV感染和相關疾病的BLA。

重要溝通及後續步驟

中國女性適應症

2018年9月，我們獲得將九價HPV候選疫苗用於女性的臨床試驗的IND批准並於其後成功完成了一項女性I期和II期臨床試驗。II期研究結束後，我們與藥品審評中心進行了多輪溝通。在溝通期間，藥品審評中心就我們的女性III期試驗設計提出了意見，我們在回應他們的意見和相應修改我們的試驗設計方面並未遇到困難。我們目前正在中國進行一項女性III期臨床試驗和一項少女免疫橋接研究。

我們認為，倘我們在中國使用CIN2 +疾病終點對我們的三價候選疫苗進行III期效力試驗中取得成功，我們用於女性的九價HPV候選疫苗可能符合HPV疫苗指導原則規定的加速批准途徑。因此，我們預計將於2025年在中國就九價HPV候選疫苗用於預防女性HPV感染及相關疾病提交BLA。

業 務

中國男性適應症

於2020年9月，我們向國家藥監局提交了我們的九價HPV候選疫苗在男性中進行臨床試驗的IND申請。IND申請資料包括針對性九價HPV候選疫苗在男性中的I期及III期臨床試驗方案草案。國家藥監局對我們的方案草案發表意見，我們對其進行相應修改。其後，於2020年12月我們的九價HPV候選疫苗在男性中的臨床試驗取得IND批准。

在完成在男性中進行的I期臨床試驗後，我們於2022年7月向藥品審評中心提交了更新後的男性九價HPV候選疫苗III期試驗方案，其中包括我們在男性和女性中使用我們的九價HPV候選疫苗進行的I期臨床試驗及女性九價HPV候選疫苗的II期臨床試驗中收集的免疫性及安全性數據概要。2022年9月，我們收到藥品審評中心關於我們用於男性九價HPV候選疫苗III期試驗方案的更新意見。我們於2022年10月提交了對意見的答覆，並根據藥品審評中心的推薦建議修改了試驗方案以使其滿意。目前，我們預計將於2027年就預防男性HPV感染和相關疾病提交九價HPV候選疫苗的BLA。

開發全球市場

我們也一直在積極在全球市場（尤其是欠發達國家）探索實現我們九價HPV候選疫苗商業潛力的機會。於2023年8月，我們與印度尼西亞BPOM進行了溝通，以探索於印度尼西亞開展我們的九價HPV候選疫苗在女性中的III期臨床試驗的可能性。在審查了我們提交的CTA（包含女性九價HPV候選疫苗的I期、II期及免疫橋接臨床試驗數據）後，於2023年9月印度尼西亞BPOM授出CTA批准，允許在印度尼西亞啟動一項針對18至45歲女性的III期臨床試驗。目前，我們預計將於2025年就九價HPV候選疫苗用於預防女性HPV感染及相關疾病向印度尼西亞BPOM提交BLA。

2021年5月，我們與R-Pharm, JSC（「**R-Pharm**」）就在俄羅斯開發、生產和商業化我們的九價HPV候選疫苗簽署了合作協議（「**R-Pharm**合作」）。2022年初，俄烏衝突爆發，我們的九價HPV候選疫苗在俄羅斯的開發因此停滯。鑒於上述情況，**R-Pharm**與我們簽訂了終止協議，於2023年10月終止**R-Pharm**合作。截至最後實際可行日期，**R-Pharm**合作項下的所有法律義務均已解除。終止協議明確解除及解除對各方的任何責任或申索，且不涉及支付終止費用。

業 務

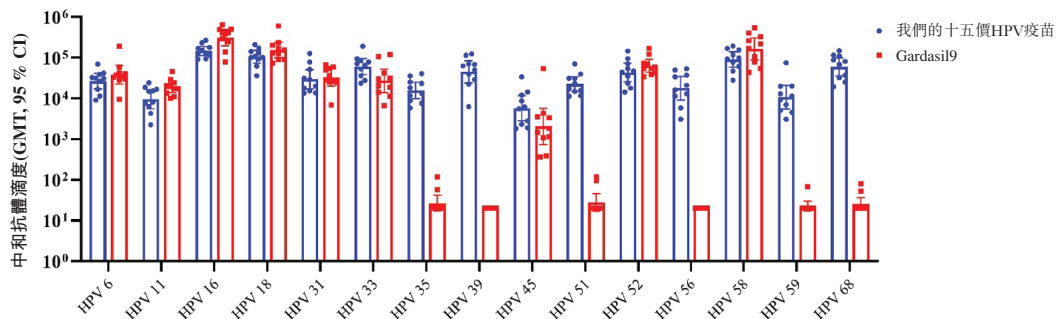
我們可能無法成功開發及銷售我們的九價HPV候選疫苗。

我們的准I期十五價HPV候選疫苗

我們目前與成大生物合作，在全球範圍內開發、生產和商業化十五價HPV候選疫苗，該疫苗旨在預防IARC確定的所有高危HPV類型（即HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68型）以及HPV 6/11型。據弗若斯特沙利文資料顯示，我們的十五價HPV候選疫苗有望為不少於96%的宮頸癌病例提供防護，是截至最後實際可行日期在全球所有已上市或已獲得IND批准的HPV疫苗中價次最高者。有關與成大生物的合作安排詳情，請參閱「—我們的合作協議」。

我們為十五價HPV候選疫苗進行了廣泛的臨床前研究。在小鼠中，我們的十五價HPV候選疫苗引發了針對每種HPV疫苗類型的強烈免疫反應。我們的十五價HPV候選疫苗和Gardasil9對所有九種共用HPV類型誘導的中和抗體在第三劑後四周的血清中的GMT值相當。對於六種非共用HPV類型（即35、39、51、56、59和68），我們的十五價HPV候選疫苗產生的中和抗體水平明顯更高。下圖顯示我們從一項小鼠研究中收集到的十五價HPV候選疫苗與Gardasil9的免疫原性數據。

小鼠在接種我們的十五價HPV疫苗第3劑後第4周所誘導的中和抗體



業 務

我們與成大生物的十五價HPV候選疫苗已於2022年3月獲得IND批准。根據我們的合作協議，成大生物將負責進行十五價HPV候選疫苗的臨床開發、製造及商業化。我們已備好十五價HPV候選疫苗進行I期及II期試驗的臨床樣本。根據十五價HPV疫苗共同開發協議，成大生物預計將於2024年啟動I期臨床試驗。

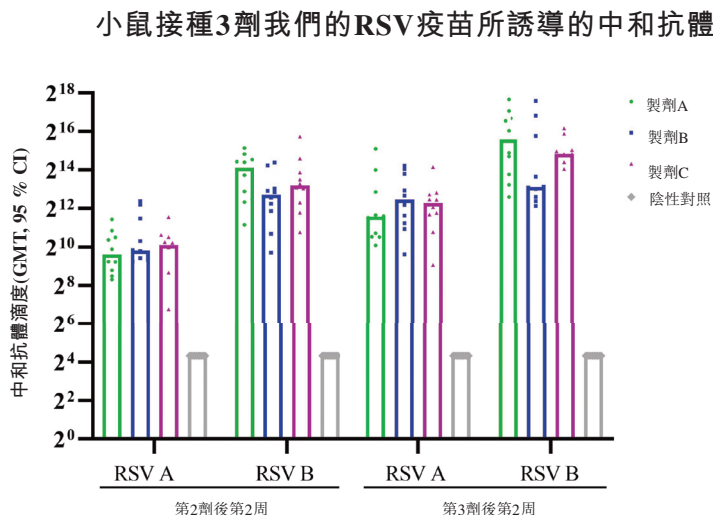
我們可能無法成功開發和銷售我們的十五價HPV候選疫苗。

其他創新候選疫苗

RSV疫苗

人呼吸道合胞病毒(RSV)具有高度傳染性，可引起嚴重的呼吸道症狀，如毛細支氣管炎、肺炎、支氣管炎和哮喘。人RSV有兩種主要的抗原亞型(A和B)，主要由RSV-G序列中的抗原漂移及重複決定。5歲以下兒童和65歲以上老人最易感染嚴重RSV。根據弗若斯特沙利文的資料，RSV感染是導致1個月至1歲兒童死亡的主要原因之一。老年人感染RSV常導致阻塞性肺病惡化且伴有心肺併發症。截至最後實際可行日期，全球僅有兩種RSV疫苗獲得批准，即葛蘭素史克的Arixvy和輝瑞的Abrysvo，於2023年第三季度的合併銷售收入為1,257.5百萬美元。截至最後實際可行日期，兩種藥物均未於中國獲批准。截至同日，中國僅有一種RSV候選疫苗正在進行臨床開發。

我們正在開發一種根據RSV病毒表面的融合(F)糖蛋白序列設計的重組RSV候選疫苗。截至最後實際可行日期，我們已建立了用於疫苗生產的細胞庫，完成了細胞培養和純化的工藝開發，並啟動了RSV候選疫苗的製劑研究。在小鼠模型的初步免疫原性研究中，我們的RSV候選疫苗產生了針對重組RSV的高滴度中和抗體。下圖說明了我們從小鼠研究中收集的免疫原性數據。



業 務

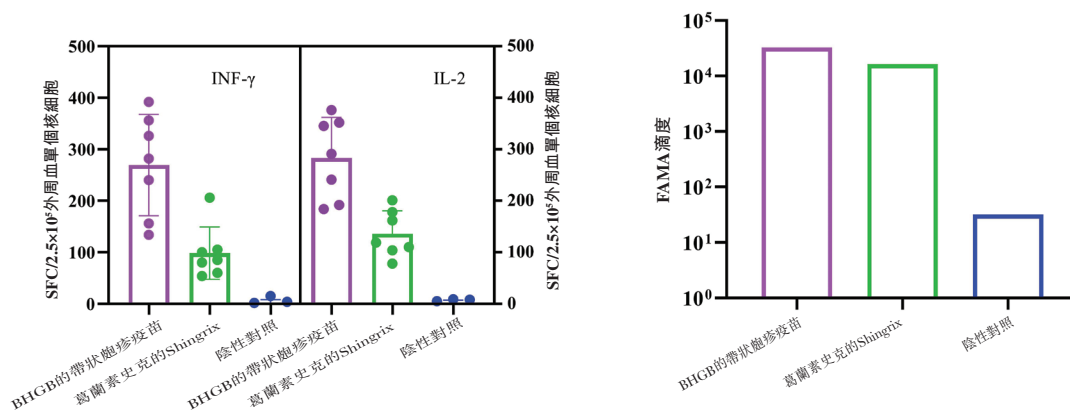
目前，我們預計將於2024年年底之前向國家藥監局提交重組RSV候選疫苗的IND申請。

帶狀皰疹疫苗

帶狀皰疹是一種由水痘－帶狀皰疹病毒（「VZV」）在體內再激活引起的感染性疾病，當由於衰老或免疫抑制導致對VZV的免疫力下降時，病毒就會重新活化。帶狀皰疹可發生於任何年齡，但最常見於老年人群。截至最後實際可行日期，全球僅有四種帶狀皰疹疫苗獲得批准，其中僅有兩種疫苗在中國獲得批准。目前，葛蘭素史克的Shingrix是全球唯一獲得批准的重組帶狀皰疹疫苗，其2022年的全球銷售收入達約32億美元。此外，截至最後實際可行日期，中國還有七種帶狀皰疹候選疫苗正在臨床開發中。

我們正在開發一種基於VZV的糖蛋白E(gE)的重組帶狀皰疹候選疫苗，糖蛋白E是VZV表達最豐富的蛋白質。目前，我們已建立用於疫苗生產的細胞庫，完成細胞培養及純化的工藝開發，並啟動帶狀皰疹候選疫苗的製劑研究。我們的重組帶狀皰疹候選疫苗乃由新型佐劑配制而來，對小鼠進行的初步免疫原性實驗表明，它能夠引起與已獲許可的帶狀皰疹疫苗相當的細胞及體液反應。下圖說明我們從小鼠研究中收集的免疫原性數據。

A 酶聯免疫斑點試驗測量的第2劑後第3周 小鼠脾細胞分泌的細胞因子類水平
B 第2劑後第3周小鼠的體液反應



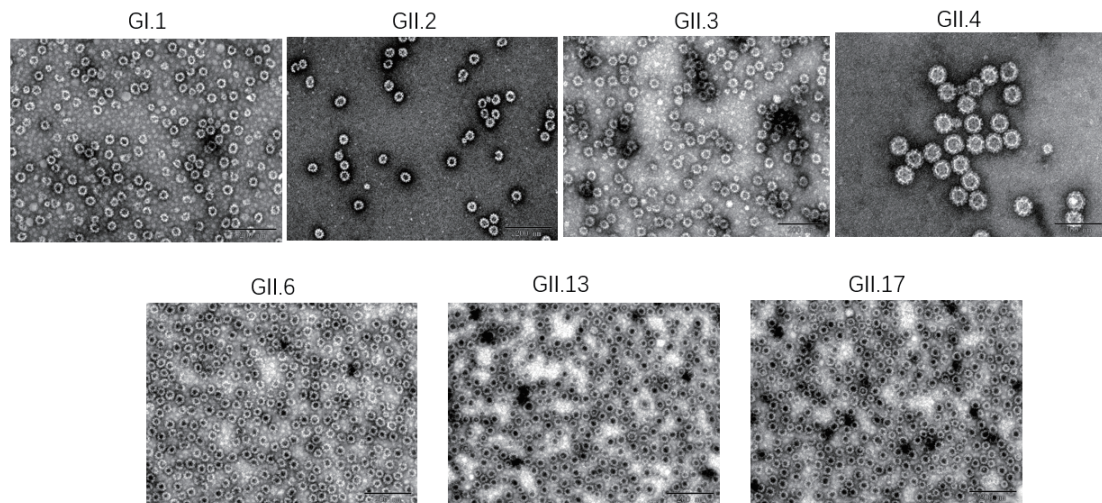
我們目前計劃於2024年年底就我們的重組帶狀皰疹候選疫苗向國家藥監局提交IND申請。

業 務

七價諾如病毒疫苗

諾如病毒是杯狀病毒科的一個屬，是一種傳染性極強的病毒，主要通過糞口途徑傳播。諾如病毒在健康人群中無明顯致病性，但在免疫缺陷患者、老人和兒童中可引起嚴重疾病並可持續較長時間。諾如病毒感染的主要表現包括急性腹瀉和嘔吐。諾如病毒導致的感染性腹瀉在世界各地均很普遍，美國每年約有60至90%的非細菌性腹瀉是由諾如病毒引起。儘管超過90%的諾如病毒感染病例與諾如病毒GI.1、GII.2、GII.3、GII.4、GII.6、GII.13及GII.17型有關，但諾如病毒的病原體光譜有且預計將繼續演變。每年報告的諾如病毒感染病例約有685百萬例，導致全球範圍內巨大的年度醫療負擔約42億美元。然而，根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，全球尚無獲批准用於預防諾如病毒感染及相關疾病的疫苗，且全球有八種諾如病毒候選疫苗正在進行臨床開發。

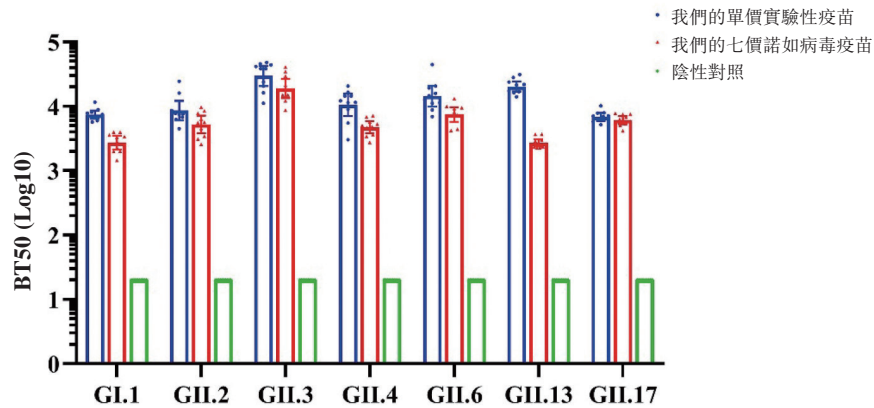
我們正在開發一種七價諾如病毒候選疫苗，專為防範諾如病毒GI.1、GII.2、GII.3、GII.4、GII.6、GII.13及GII.17型而設計，與目前正在臨床開發的最高價諾如病毒候選疫苗相比，該疫苗可進一步增強對諾如病毒引起的急性腸胃炎的防護。我們已經完成了用於疫苗生產的基因工程細胞庫的建設，完成了細胞培養和純化的小規模工藝開發，並啟動了諾如病毒候選疫苗的中試規模工藝開發和製劑研究。下圖顯示我們的七價諾如病毒候選疫苗所針對的七種諾如病毒VLP的電子顯微圖。



初步的免疫原性研究表明，我們的諾如病毒候選疫苗能夠產生針對所有諾如病毒類型的強效HBGA阻斷抗體，如下圖所示。

業 務

小鼠在接種第3劑後第3周HBGA阻斷抗體的滴度



我們目前計劃於2025年向國家藥監局提交重組七價諾如病毒候選疫苗的IND申請。

四價HFMD疫苗

手足口病 (HFMD) 是由多種腸道病毒引起的病毒性疾病，在大多數國家和地區均有報道。這種疾病全年流行，且主要發生在嬰幼兒身上。大多數HFMD患者症狀輕微，主要為發熱，手、足和口腔出現皮疹或疱疹。少數患者可能併發無菌性腦膜炎、腦炎、急性遲發性癱瘓、呼吸道感染和心肌炎等。目前，中國有三種EV71滅活疫苗獲批用於HFMD的預防，但尚無治療HFMD的特效抗病毒藥物。近年來，隨着EV71滅活疫苗的大規模應用，HFMD的病原譜發生了巨大變化，從EV71為主轉變為EV71、CA16、CA10及CA6四種主要HFMD致病腸道病毒共同流行，這四種病毒合計約佔中國HFMD病例的90%。

我們正在開發一種重組四價HFMD候選疫苗，旨在預防可引起HFMD的四種流行腸道病毒。在對小鼠進行的初步免疫原性實驗中，我們的重組四價HFMD候選疫苗對目標腸道病毒產生了良好的免疫反應。下圖說明我們獲得的重組四價HFMD候選疫苗對四種目標腸道病毒的VLP的電子顯微圖。

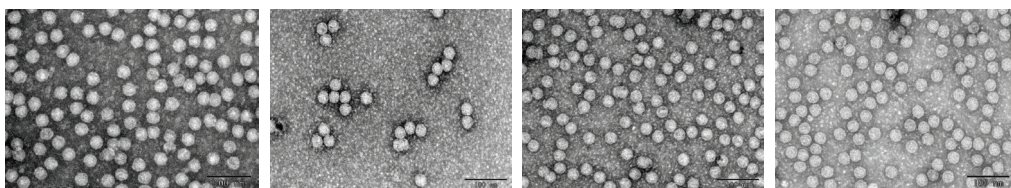


圖1 EV71 VLP TEM (透射電鏡) 檢測結果

圖2 CA6 VLP TEM (透射電鏡) 檢測結果

圖3 CA10 VLP TEM (透射電鏡) 檢測結果

圖4 CA16 VLP TEM (透射電鏡) 檢測結果

業 務

我們計劃於2025年之後向國家藥監局提交重組四價HFMD候選疫苗的IND申請。

重組脊髓灰質炎疫苗

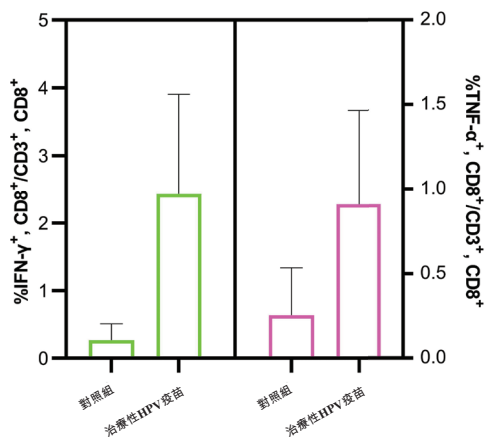
脊髓灰質炎俗稱小兒麻痺症，是一種致殘性及威脅生命的疾病，主要對5歲以下的兒童健康構成嚴重威脅。脊髓灰質炎由脊髓灰質炎病毒（「PV」）血清型1、2和3型引起。根據世衛的資料，開發具有非感染過程的PV疫苗（如病毒樣顆粒疫苗）對於後認證時代非常重要，可降低脊髓灰質炎病毒從實驗室和疫苗生產基地再次傳入的風險。我們正在開發一種重組脊髓灰質炎候選疫苗，涵蓋所有三種PV血清型。目前，我們計劃於2025年之後向國家藥監局提交重組脊髓灰質炎候選疫苗的IND申請。

mRNA二價治療性HPV候選疫苗

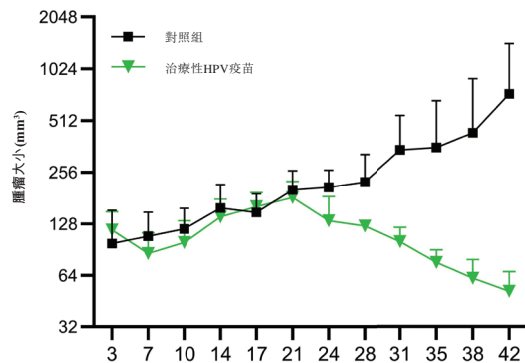
儘管全球有數種已獲批准或正在進行臨床開發的預防性HPV疫苗，但對於長期感染HPV甚至發展為腫瘤的患者並無獲批准的特定治療藥物或疫苗。我們目前正在開發一種mRNA二價治療性HPV候選疫苗。

由於HPV 16型及18型是導致大多數HPV相關癌症的原因，而癌基因E6及E7在HPV引起癌症的過程中起關鍵作用，我們的二價治療性HPV候選疫苗是根據HPV 16型及18型的E6和E7序列。初步動物研究表明，我們的mRNA二價治療性HPV候選疫苗可有效激活細胞毒性CD8⁺ T細胞(CTL)並清除小鼠體內的腫瘤，如下圖所示：

A 治療性mRNA HPV疫苗在小鼠引發的細胞反應



B 在小鼠模型中注射治療性mRNA HPV疫苗後腫瘤縮小的程度



我們目前預期於2025年向國家藥監局提交我們的mRNA二價治療性HPV候選疫苗的IND申請。

業 務

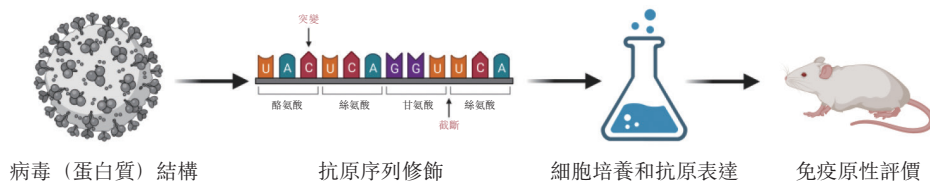
我們可能無法成功開發和銷售呼吸道合胞病毒、帶狀皰疹、七價諾如病毒、四價HFMD、脊髓灰質炎疫苗及MRNA二價治療性HPV候選疫苗。

我們的技術平台

我們為開發重組蛋白疫苗已建立四個技術平台，即(i)基於結構的抗原設計平台，(ii)基因工程和蛋白表達平台，(iii)疫苗工程化平台，及(iv)效力評價平台，這些平台為我們的研發活動奠定了基礎。此外，我們亦建立了一個mRNA平台，使我們能夠利用mRNA技術進一步豐富我們的疫苗管線。

基於結構的抗原設計平台

基於結構的抗原設計平台是利用蛋白結構信息來設計擁有最佳理化性質、生物學活性和藥效的候選疫苗。基於結構的抗原設計的優勢在於能夠根據原子水平蛋白質結構信息精確設計和優化抗原。利用該技術平台，我們能夠基於對目標蛋白的一級序列、二級結構和三維結構的分析，設計出具有理想性質的候選抗原。我們基於結構的抗原設計工作流程載列如下。



一般來說，我們首先獲得並分析病毒(蛋白質)的結構信息，而在此基礎之上，我們對目標蛋白質進行序列修飾，從而設計出相關候選抗原。之後，我們將表達和純化這些候選抗原，並在動物模型中評估其免疫原性，以篩選出最佳抗原設計。我們已利用這一平台用於候選疫苗的開發，詳情載列如下：

HPV候選疫苗

我們利用基於結構的抗原設計平台設計HPV L1蛋白抗原。我們基於陳小江博士的發現探究氨基酸序列修飾對L1蛋白表達水平、穩定性和可溶性的影響。基於L1蛋白的結構信息並通過反覆試驗，我們確定了改善L1蛋白生化特性所需的序列修飾，同時也有效地保留了HPV L1病毒樣顆粒的免疫原性。我們獲得的抗原構建體降低了純化L1五聚體的難度並提高了純化率，從而提高了我們HPV候選疫苗的質量。

業 務

RSV候選疫苗

RSV病毒表面的融合(F)蛋白在RSV病毒與宿主細胞膜的融合中起着重要作用，是開發RSV疫苗和中和抗體的主要靶標。研究表明，在動物模型和人體中，F蛋白的融合前構建與其融合後構建相比，能夠引起更強的中和抗體反應。基於抗體介導中和的主要抗原靶標F蛋白的三維結構，我們設計並重組表達了維持F蛋白強效抗原表位Φ(Zero)的關鍵結構域。我們的抗原設計突破了與RSV疫苗開發相關的主要專利障礙，有關專利大多涉及穩定的融合前三聚體。此外，我們RSV候選疫苗的抗原設計融合了人免疫球蛋白的Fc片段(hFc)，這有助於有關融合蛋白的分泌表達與純化。

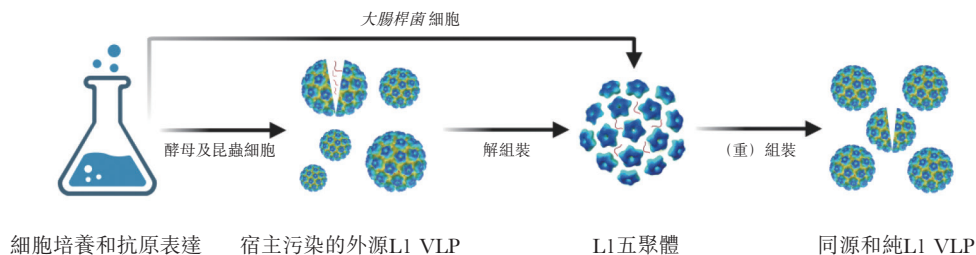
基因工程和蛋白表達平台

蛋白表達是一個非常複雜的過程，因為蛋白具有不同的形態、性質及結構。成功的疫苗開發除了優化相關蛋白的編碼序列和根據需要設計表達載體外，還依賴於使用合適的蛋白表達系統。我們已經建立了包括大腸桿菌、酵母及CHO細胞表達系統的先進基因工程和蛋白表達平台，可用於研發我們的重組蛋白候選疫苗，詳情載列如下：

HPV候選疫苗

我們通過改造L1表達載體的調控元件和優化HPV L1蛋白的編碼序列，實現了L1蛋白在大腸桿菌中高水平可溶表達。所表達的L1蛋白呈五聚體形式，可純化並直接體外組裝成病毒樣顆粒，同時不會遭遇在製備使用酵母或昆蟲細胞中表達的同類HPV疫苗時因解聚－重組裝這一額外步驟帶來的低純度（由於宿主DNA殘留高）和低收率等問題。

用於不同表達系統製備HPV L1 VLP的工藝比較載列如下。



業 務

七價諾如病毒候選疫苗

現在，諾如病毒尚無法在體外組織和細胞中培養，重組表達若干諾如病毒型別的抗原存在較大困難。因此，多價諾如病毒候選疫苗的研發具有挑戰性。我們通過抗原設計及篩選、表達工藝優化及純化方法探索等，克服了多種諾如病毒型別抗原高效表達和純化及其VLP製備的瓶頸，並建立了用於高水平穩定生產抗原蛋白的基因工程細胞庫，為七價諾如病毒候選疫苗的開發掃清了關鍵技術障礙之一。

HFMD候選疫苗

導致HFMD的流行病毒包括腸道病毒71型（「EV71」）及柯薩奇病毒A16型（「CA16」）、A10型（「CA10」）及A6型（「CA6」）。然而，由於難以表達及高效準備柯薩奇病毒的VLP，目前獲批用於預防HFMD的三種疫苗均為EV71失活疫苗。憑藉我們的基因工程及蛋白表達平台，我們通過抗原序列設計及篩選、表達載體的修改成功實現EV71、CA16、CA10及CA6的VLP的高效表達，為我們的四價HFMD候選疫苗的開發奠定了堅實的基礎。

疫苗工程化平台

中試生產疫苗工藝開發對於疫苗產品的商業化生產非常關鍵。疫苗生產是一個受嚴格監管的複雜過程，因此需要巨大的資本投資來建設符合監管要求的生產工廠。我們已建立疫苗工程技術平台，其擁有佔地面積超過3,000平方米符合歐盟GMP標準的試驗工廠。擴大我們所有候選開發產品的生物工藝均可以在中試工廠內完成，這有利於將來順利將技術轉移到商業生產工廠，以期待我們的候選疫苗獲得批准。截至最後實際可行日期，我們已完成包括核心產品在內的候選HPV疫苗的中試規模生產工藝開發。

效力評價平台

效力評估是疫苗質量控制的重要組成部分。效力評估涉及動物體內效力測定及體外相對效力測定等多個程序，由於疫苗的獨特成份、多效性和長生命週期，建立效力評估程序乃為一項特殊的挑戰。利用我們的效力評估平台，我們已開發許多方法評估候選疫苗的免疫原性。例如，我們針對十五種HPV類型開發了基於假病毒的中和檢

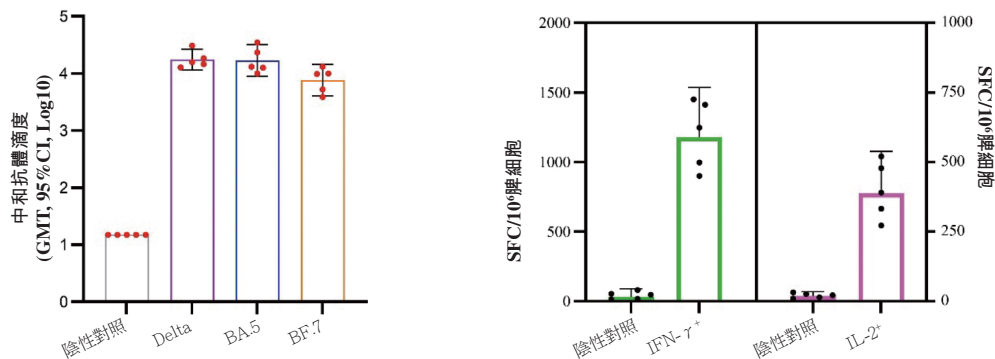
業 務

測方法，針對兩種RSV類型開發了基於野生型和重組RSV的中和檢測方法，針對七種諾如病毒類型開發了HBGA阻斷抗體檢測方法，以評估我們的HPV、RSV和諾如病毒候選疫苗誘導的功能性抗體反應。此外，我們還開發了單克隆及多克隆抗體的製備技術，用於我們的HPV及諾如病毒候選疫苗的體外效力評估。

mRNA 平台

作為一家專注於開發新型疫苗的疫苗公司，我們不斷監測尖端技術，並尋求應用有關技術以進一步豐富我們的疫苗渠道。我們已建立了一個mRNA平台，並計劃探索有關基於mRNA的疫苗及治療的機會。於2022年，我們曾開發一種COVID-19候選疫苗，在臨床前研究中顯示出良好的免疫原性，驗證了我們mRNA平台的實力。下圖列出了我們自mRNA COVID-19候選疫苗的臨床前研究收集的免疫原性數據。

- A. COVID-19 mRNA疫苗第2劑後第4周 誘導的中和抗體** **B. 酶聯免疫斑點試驗測量的 COVID-19 mRNA疫苗第2劑後第4周小鼠體內的細胞因子類水平**



儘管我們暫時擱置了mRNA COVID-19候選疫苗的開發，但為我們未來開發mRNA疫苗及療法奠定了堅實的基礎。利用我們的mRNA平台，我們正在開發一種mRNA二價治療性HPV候選疫苗，預計將於2025年向國家藥監局提交IND申請。此外，我們亦正在探索利用我們的mRNA平台開發針對其他傳染病的疫苗的機會，包括RSV、VZV、巨細胞病毒、單純皰疹病毒及EB病毒。我們相信mRNA平台可以與我們的重組蛋白疫苗研發平台實現協同效應。此外，我們在多年重組疫苗開發過程中積累的專業知識及技術，例如抗原設計，可使我們快速地推進基於mRNA的疫苗的開發。

業 務

我們的合作協議

於2019年1月2日，我們與成大生物簽訂一份合作協議（「**合作協議**」，分別於2019年1月3日及2020年3月5日進行補充），據此，我們及成大生物相互同意共同開發我們的重組十五價HPV候選疫苗（「**候選疫苗**」）。成大生物為一家專注於疫苗研發、製造和商業化的中國公司，其股份於上海證券交易所上市（證券代碼：688739）。據董事所知，成大生物為我們的獨立第三方。

根據合作協議，我們負責候選疫苗的臨床前研究。成大生物與我們共同為候選疫苗臨床試驗申請IND的批准，並且我們向成大生物授予進行候選疫苗臨床研究、生產和商業化的全球獨家許可。考慮到根據合作協議授予的許可，成大生物應按項目進展情況分期向我們支付最高人民幣120百萬元，包括於實現臨床前研發里程碑事項後支付人民幣50百萬元，於收到國家藥監局的IND批准後支付人民幣20百萬元，以及於收到BLA批准後支付人民幣50百萬元。此外，在候選疫苗成功商業化後，成大生物有義務在疫苗首次商業銷售後的十年內，按每個日曆年銷售候選疫苗產生的營業收入的10%-20%之間（倘其淨利潤率未達到特定目標，則為淨利潤的百分比）向我們支付特許權使用費。截至最後實際可行日期，我們已收到成大生物總計人民幣70百萬元的里程碑付款。

根據合作協議，我們須在合作協議簽署後兩年內完成候選疫苗的臨床前研究，並在協議簽署後三年內取得國家藥監局的IND批准。成大生物應在取得IND批准後兩年內啟動候選疫苗的I期臨床試驗。I期和II期臨床試驗應自收到IND批准起四年內完成，III期臨床試驗應在候選疫苗在II期臨床實驗中實現良好的臨床結果後三年內啟動。成大生物應在取得BLA許可後四年內開始商業化。

在取得候選疫苗的BLA批准之前，與候選疫苗有關的所有技術成果、知識產權及專利申請權均歸我們所有。我們根據合作協議授予成大生物使用我們有關候選疫苗的知識產權、技術信息及專門知識的許可應為獨家許可，自候選疫苗首次商業銷售起十

業 務

年內（「獨家使用期間」）獨家使用，並於獨家使用期間屆滿後通過合作協議屆滿授予非獨家許可。於取得候選疫苗的BLA批准後，成大生物開發的有關候選疫苗生產工藝改進的所有技術成果、知識產權及專利申請權均屬於成大生物。

合作協議有效期至2045年1月1日。若候選疫苗的開發因不可歸因於成大生物的原因而失敗成大生物將獲豁免支付相應階段的規定代價。在此情況下，或倘候選疫苗的開發在其臨床試驗期間失敗，成大生物有權要求開發新九價或更高價的HPV候選疫苗，以替代該候選疫苗（不包括我們的核心產品、我們正在開發且處於III期階段的九價HPV候選疫苗），授予其有關該候選疫苗的獨家許可，以及提供所有相關技術服務。合作協議將繼續履行，未來的銷售收入將由成大生物和我們重新商定。倘候選疫苗的開發在臨床試驗期間失敗，且成大生物要求我們開發新的九價或更高價的HPV候選疫苗，開發新的HPV候選疫苗所產生的成本將由成大生物與我們分攤。

研發

於往績記錄期間，我們幾乎所有研發活動都由我們的內部研發團隊進行。我們的內部研發團隊參與了疫苗開發的所有階段，並成功將我們的核心產品推入臨床試驗階段。此外，我們還與成大生物達成協議，合作開發、生產及商業化十五價HPV候選疫苗，詳情請參閱「一 我們的合作協議」。於2022年及截至2023年9月30日止九個月，我們的研發費用總額分別為人民幣236.7百萬元及人民幣329.9百萬元，其中，於截至2023年9月30日止九個月期間，我們將與我們的九價HPV候選疫苗（男性適應症）相關的研發成本人民幣152.9百萬元資本化。

截至2023年9月30日，我們的內部研發團隊由194名成員組成，其中大多數擁有生物化學、分子生物學、生物工程、製藥工程、臨床醫學等相關專業的博士或碩士學位。我們的內部研發團隊由我們的首席科學官劉永江先生及我們的副總經理張海江博士領導。劉永江先生擁有逾30年的學術研究和生物技術研發經驗，是20多項發明專利的發明人。張海江博士，副總經理（研發），擁有近20年的學術研究和疫苗研發經驗。我們根據內部研發制度還委聘了一名項目負責人領導發現和開發新型候選疫苗，大部分項目負責人持有名牌大學生物醫學相關專業博士學位。

業 務

研發流程

我們已制定全面的內部研發管理制度，當中規定了管理疫苗開發關鍵方面的方案，包括可行性研究、預算控制、研發協議執行、數據收集和保護以及研發監測等。我們的內部研發團隊定期與科學顧問委員會成員溝通，聽取其有關我們的研發活動的戰略意見和建議。我們候選疫苗的研發流程如下。

- **項目立項及發現研究。**我們的研發團隊與營銷人員合作，通過調研和查閱市場資訊，發現疫苗可預防疾病領域未滿足的醫療需求。其後，結合我們的技術平台優勢和我們預期研發的疫苗的競爭格局，我們選擇合適的疾病領域和目標抗原，進行項目可行性研究，包括抗原設計、表達和純化、佐劑篩選及生物學活性評價等。基於可行性研究的結果，我們將決定是否繼續開發候選疫苗。
- **臨床前研發。**一旦我們決定繼續開發選定候選疫苗，我們將成立團隊負責該候選疫苗的臨床前研發。該團隊通常由專門從事(其中包括)生物工程、藥理學、製劑開發及質量研究的研發人才組成。
- **臨床開發。**當我們就候選疫苗項目完成IND申請監管機構所要求的臨床前研發工作後，我們將準備及編譯相關資料，並向國家藥監局及適當的境外監管機構交IND申請。據《疫苗管理法》的規定，我們通常與中國省級或以上疾控中心或三級醫療機構簽訂合約，開展臨床研究。就我們的境外臨床試驗而言，我們通常選擇擁有疫苗臨床試驗經驗的醫院和主要研究者。於臨床試驗期間，我們定期進行臨床監測及審計，以監督臨床試驗的執行。同時，我們將採取有效措施保護受試者的合法權益，包括在臨床試驗開始前，取得受試者或其法定監護人的書面知情同意書。我們還建立了獨立於我們的安全監測委員會，對若干類型的試驗進行監督和監測，以確保受試者的安全以及試驗數據的有效性和完整性。

業 務

臨床試驗管理

我們擁有專門的臨床試驗團隊負責監督我們臨床試驗的執行。我們的臨床試驗團隊由擁有逾5年臨床研究和管理經驗的于泓洋女士領導。我們的臨床試驗團隊緊跟主要研究者和監管機構並與之密切溝通，確保我們的臨床試驗根據適用的法規要求、研究方案和標準操作規程高效進行，並及時解決臨床試驗中出現的所有問題。於往績記錄期間，我們還按業務慣例聘請了聲譽良好的CRO協助我們進行臨床試驗。

我們的試驗場所主要包括由我們在我們簽約的負責機構幫助下選擇開展臨床試驗的縣級和市級疾控中心。我們首選信譽良好、位於流行病學上可接受的地區、有大量候選人員可供入組、有類似產品臨床試驗經驗的試驗場所。我們向其支付的費用通常根據臨床試驗設計和在該場所登記入組的受試者數量經公平協商後釐定。我們僅直接向試驗場所付款，而不會涉及其主要研究者。試驗場所和主要研究者通常負責臨床試驗的日常管理，確保符合臨床試驗方案、標準操作規則及監管要求。

我們三價HPV候選疫苗I至II期臨床試驗以及九價HPV候選疫苗(用於女性)I至III期臨床試驗的負責機構是江蘇省疾控中心，由朱鳳才博士擔任牽頭主要研究者。我們三價HPV候選疫苗III期臨床試驗的負責機構是雲南省疾控中心，由楊軍博士擔任牽頭主要研究者。我們三價HPV候選疫苗用於青春期女孩的免疫橋接研究的負責機構是陝西省疾控中心，由張少白博士擔任牽頭主要研究者。我們九價HPV候選疫苗(用於男性)I期和III期臨床試驗的主要試驗場所是廣西省疾控中心，分別由莫兆軍博士和黃騰博士擔任牽頭主要研究者。以上所有主要研究者均曾接受傳染病預防和控制培訓並擁有相關資質。據我們所知，除擔任我們的臨床試驗合作夥伴或主要研究者(如適用)外，所選的這些負責機構或試驗場所或我們與之合作的主要研究者過往或現時與本集團、我們的董事、股東、高級管理層或其各自的任何聯繫人概無任何其他關係。

業 務

CRO

於往績記錄期間，我們按行業慣例委聘臨床CRO實施我們的臨床試驗。臨床CRO在我們的監督下，根據我們的試驗設計為我們的臨床試驗的成功執行提供一系列必要服務，包括臨床監測、質量控制、醫療監測、藥物警戒、數據管理及統計分析。我們已在中國委聘CRO進行我們三價HPV候選疫苗和九價HPV候選疫苗的全部臨床試驗，且該等CRO均為聲譽良好的公司。我們還委聘了一家全球領先的跨國CRO公司，為我們在印度尼西亞進行的九價HPV候選疫苗的III期臨床試驗提供支持。我們向CRO支付的費用通常基於其提供的確切服務經公平磋商確定。[據我們所知，除擔任我們的CRO(如適用)外，這些CRO過往或現時與本集團、我們的董事、股東、高級管理層或其任何聯繫人概無任何其他關係。

我們制定了有關選擇CRO的嚴格規則，該等規則通常要求我們考慮各種因素，包括CRO的資質、經驗、行業聲譽、受試者覆蓋範圍及招募、數據管理能力的充分性等。我們的採購團隊對潛在供應商進行初步篩選，我們的臨床試驗團隊則對通過採購團隊初步篩選的供應商進行資格審查。我們將與合資格的供應商簽訂保密協議，要求其提供報價，並邀請入選的候選CRO參與面談和技術評估，並基於此做出最終決定，與選定的CRO簽訂合同協議。對CRO提供的服務的付款安排通常與臨床試驗重要事項進度掛鉤，例如[受試者登記入組、完成給藥、訪視里程碑及完成研究。

我們已開發出一系列CRO管理方法。CRO須持續向我們報告他們根據合約負責的臨床試驗場所的狀況。我們亦已委聘臨床試驗審計機構監督我們的臨床試驗。

業 務

科學顧問委員會

我們還成立了一個科學顧問委員會，為我們的產品開發提供戰略建議和前瞻性建議，其成員均為頂尖科學家，包括：

- **陳小江博士**，世界著名病毒學家和結構生物學家，全球最先個報告HPV L1蛋白小VLP結構的科學家。陳博士目前擔任美國南加州大學納米生物物理卓越中心主任。
- **饒子和博士**，中國科學院、世界科學院院士，清華大學結構生物學教授。饒博士在國際期刊上發表了400多篇同行評議論文，其中23篇發表在包括《細胞》、《自然》和《科學》在內的主要期刊上。
- **盛軍博士**，雲南農業大學生物技術研發中心教授，中國微生物學會理事長。盛博士是中國裂解流感疫苗和基因工程干擾素軟膏開發的先驅。

研發設施

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們的研發活動主要在北京研發中心進行。我們的北京研發中心配備最先進的疫苗研發設備和儀器，包括用於細胞培養的發酵罐和生物反應器、用於蛋白質純化的AKTA系統、用於免疫原性評估的多模式板閱讀器、用於製備臨床前研究和臨床試驗的疫苗樣品的自動注射器生產線、以及用於質量控制的高效液相色譜系統。

生產

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在研發活動及臨床試驗中使用的所有候選疫苗樣品均由我們的內部生產團隊在北京符合中國及歐盟GMP條件的中試車間生產。我們在北京租賃場所，作為我們的中試車間。為滿足目前開發中疫苗產品商業化後的市場需求，我們正在昆明建設疫苗生產設施，主要用於生產我們的HPV疫苗用於商業供應。規劃年產能10百萬劑三價HPV疫苗加30百萬劑九價HPV疫苗。我們已於2023年8月開始在昆明疫苗生產基地進行工程試運行，以試生產我們的三價HPV候選疫苗。我們計劃於2024年後半年申請藥品生產許可證，確保我們在獲得BLA批准後能開始商業化生產。總規劃建築面積超過80,000平方米。倘商業化後對我們的HPV疫苗的市場需求強勁，我們日後可能進一步擴大生產基地的產能。

業 務

供應商及採購

於往績記錄期間，我們的主要供應商主要包括[(i)候選疫苗的原材料(如培養基、層析樹脂及注射器)供應商；及(ii)CRO及臨床試驗基地，包括省疾控中心及醫院。我們還制定了材料和服務採購的標準流程。我們通常通過銀行轉賬的方式向供應商付款。我們已與主要供應商保持着穩定的業務關係。於往績記錄期間，我們與供應商之間概無任何重大糾紛，亦未因原材料或服務供應短缺或延遲供應或原材料及／或服務價格大幅波動而遭遇原材料或服務採購困難或運營中斷。

於往績記錄期間，我們各期間向五大供應商採購的金額合計分別佔相同期間採購總額的49.0%及56.7%。我們各年度／期間向最大供應商採購的金額分別佔同期採購總額的18.6%及15.5%。我們於往績記錄期間的五大供應商及向彼等採購的資料詳情概述如下。

排名	供應商	佔採購總額		信貸期	業務關係		所購產品／服務
		採購金額 (人民幣千元)	百分比 %		開始年份	供應商背景	
<i>截至2023年9月30日止九個月</i>							
1	供應商A	40,147	15.5%	5至20個營業日	2020年	一家總部位於上海市的 CRO公司(註冊資本： 人民幣5.0百萬元)	CRO服務
2	供應商B	31,000	12.0%	15個營業日或60日	2020年	省疾控中心	試驗現場服務
3	供應商C	29,137	11.3%	15個營業日	2022年	省疾控中心	試驗現場服務
4	供應商D	25,362	9.8%	15個營業日	2023年	省疾控中心	試驗現場服務
5	供應商E	20,948	8.1%	10日	2014年	中國的一家國家檢測機構	CRO服務及原材料
總計		146,595	56.7%				

業 務

排名	供應商	佔採購總額		信貨期	業務關係 開始年份	供應商背景	所購產品／服務
		採購金額 (人民幣千元)	的百分比 %				
截至2022年12月31日止年度							
1	上海斯丹姆醫藥開發 有限責任公司	30,483	18.6%	5至20個 營業日	2020年	一家總部位於上海市的 CRO公司(註冊資本： 人民幣5.0百萬元)	CRO服務
2	中國食品藥品檢定 研究院	18,895	11.5%	10日	2014年	中國的一家國家檢測機構	CRO服務及原材料
3	廣州金域醫學檢驗中心 有限公司	12,001	7.3%	30日	2020年	一家總部位於廣州市的 醫學檢測公司(註冊資 本：人民幣23.1百萬元)	CRO服務
4	陝西省疾控中心	10,539	6.4%	15個營業日 或60日	2020年	省疾控中心	試驗現場服務
5	南京桑瑞斯醫藥科技 有限公司	8,491	5.2%	30個營業日	2019年	一家總部位於南京市的 CRO公司(註冊資本： 人民幣3.0百萬元)	CRO服務
總計		80,409	49.0%				

我們已制定一系列管理程序，以確保我們所採購原材料的質量。我們會對供應商及候選供應商進行評估。我們會對所收到的每一批原材料進行質量評估和檢查。倘發現任何問題，我們將向供應商報告，並在必要時要求供應商採取糾正及預防措施或更換原材料。若我們確定某一供應商的原材料無法達到我們的質量標準，我們將取消該供應商的資格，並拒絕向其採購任何原材料。我們針對CRO開展盡職調查，以確保其符合臨床試驗基地的監管規定。我們選定的CRO將推薦臨床試驗基地，並進行實地考察以評估場所是否符合適用法規。僅合規的臨床試驗基地能夠入選。

業 務

據董事所知，概無董事、其各自的聯繫人或緊隨[編纂]完成後持有我們已發行股本5%以上的任何股東，於往績記錄期間持有我們五大供應商中任何一家的任何權益。

客戶

於往績記錄期間，我們自提供技術服務及銷售研究所用的測試試劑產生有限的收入。有關進一步詳情，請參閱「財務資料－綜合損益表選定項目的說明－收入」。我們通常授予客戶十天的信貸期並透過銀行轉賬收取付款。

下表概述於往績記錄期間我們的客戶及我們向其作出的銷售資料。

排名	客戶	佔總收入的業務關係		開始	客戶背景	銷售產品／服務
		銷售額	百分比			
		(人民幣千元)	%			
截至2023年9月30日止九個月						
1	客戶A	686	42.8%	2023年	總部位於北京市的生物技术公司(註冊資本：人民幣1.0百萬元)	重組蛋白、多克隆產品、單克隆產品
2	客戶B	563	35.2%	2021年	總部位於北京市的生物技术公司(註冊資本：人民幣5.0百萬元)	重組蛋白、多克隆產品、單克隆產品
3	客戶C	182	11.4%	2018年	總部位於蘇州市的生物技术公司(註冊資本：人民幣1.5百萬元)	重組蛋白、多克隆產品、單克隆產品、假病毒產品

業 務

排名	客戶	佔總收入的 業務關係		開始	客戶背景	銷售產品／服務
		銷售額 (人民幣千元)	百分比 %			
4	客戶D	170	10.6%	2023年	總部位於北京市的生物技术公司(註冊資本：人民幣1.0百萬元)	重組蛋白、多克隆產品、單克隆產品
總計		1,601	100.0%			

排名	客戶	佔總收入的 業務關係		開始	客戶背景	銷售產品／服務
		銷售額 (人民幣千元)	百分比 %			
截至2022年12月31日止年度						
1	北京安必奇 生物科技 有限公司	1,794	94.4%	2021年	總部位於北京市的生物技术公司(註冊資本：人民幣5.0百萬元)	重組蛋白、多克隆產品、單克隆產品
2	蘇州博特龍 免疫技術 有限公司	107	5.6%	2018年	總部位於蘇州市的生物技术公司(註冊資本：人民幣1.5百萬元)	重組蛋白、多克隆產品、單克隆產品、假病毒產品
總計		1,901	100.0%			

業 務

於往績記錄期間，我們向北京安必奇生物科技有限公司購買研發服務並從蘇州博特龍免疫技術有限公司購買研發原材料。於包括往績記錄期的各年度／期間，我們向該等客戶採購的總額合共不到我們採購總額的0.1%。我們與該等客戶磋商銷售及採購的條款並非互相依賴，且銷售及採購並非互相關連或互為條件。董事確認，與該等客戶的交易條款符合行業慣例，而我們向該等客戶採購的產品／服務並無售予該等客戶。

據董事所知，概無董事、其各自的聯繫人或緊隨[編纂]完成後持有我們已發行股本5%以上的任何股東，於往績記錄期間持有我們五大客戶中任何一家的任何權益。

質量管理

我們已建立起符合中國GMP和GCP標準及歐盟GMP標準的全面質量管理體系，涵蓋整個疫苗開發和生產週期週期。我們的質量管理體系擁有完善的管理程序及／或詳細的標準，其中包括原材料採購、研發、生產、質量管理、質量標準、倉儲及物料處理、公用系統及設備管理、資料系統及校准方案，以及臨床試驗操作。我們嚴格實施質量管理系統並於日常操作中遵守。

我們已建立全面質量管理職能部門，由一個質量保證團隊和一個質量控制團隊組成。我們的質量保證團隊負責建立、日常維護和持續改進我們的質量管理體系，確保對疫苗研發、生產和臨床試驗的有效控制。我們的質量控制團隊主要負責(i)制定研發和生產過程中有關環境、原輔包裝、公用工程、中間體和成品的質量控制策略和程序，包括制定疫苗產品相關的質量檢查方法和標準；(ii)為我們所有的臨床研究項目制定質量控制策略和計劃，包括內部和外部質量控制的實施、執行、質控監測及內部及外部任務的糾正措施計劃，及(iii)根據外部審計結果跟蹤我們臨床研究項目的質量和運營。

截至2023年9月30日，我們擁有約120名員工負責生產及研發過程中的質量管理。我們的質量管理團隊由擁有逾二十年質量管理工作經驗及逾十年疫苗行業工作經驗的沈益國先生領導。

業 務

商業化與業務開發

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無任何已商業化的疫苗產品。我們僅從提供技術服務和銷售研究用檢測試劑中獲得有限收入。有關詳情，請參閱「財務資料－綜合損益表選定項目的說明－收入」及「－客戶」。

考慮到我們的部分候選疫苗正在進行III期臨床試驗，不久將開始商業化，我們已開始成立專門的商業化團隊，其負責制定疫苗產品商業化戰略。於中國市場，我們計劃採用我們的內部團隊及第三方合作夥伴參與的多元化模式。我們計劃採取學術推廣方法，包括加強與當地疾控中心的溝通及合作，組織學術研討會，參加行業會議以介紹我們疫苗的關鍵優勢並提升我們的品牌知名度。此外，我們將探索與第三方民間社會組織的合作機會以促進疫苗在中國的商業化。

我們為接近商業化及進入III期階段的候選HPV疫苗制定詳細的商業化策略。

- **三價HPV疫苗**。我們的三價HPV疫苗將定位為用於對價格敏感及尋求預防宮頸癌基本保障的女性群體，而我們預期將為三價HPV候選疫苗進行相應定價。我們認為，由於針對東亞女性的宮頸癌的保障範圍較廣，我們的三價疫苗較獲批的二價疫苗及四價疫苗更具有優勢。我們將積極響應世衛組織發佈的《作為一個公共衛生問題加速消除宮頸癌全球戰略》，努力於三價HPV疫苗上市後將其納入中國各省的利好政策計劃中。日後，我們還將探索將其納入中國國家免疫規劃的可能性。
- **九價HPV疫苗**。考慮到我們九價HPV疫苗提供的保護以及市場服務嚴重不足，我們認為，為獲得更好地預防HPV導致的疾病，對價格不太敏感的人群會選擇我們的更高價HPV疫苗。就我們的九價HPV疫苗而言，我們將採取多元化的營銷模式，同時利用我們的內部團隊及我們業務夥伴的團隊。具體而言，我們將依賴內部團隊開展學術推廣活動以促進男性接種HPV疫苗。鑒於我們就男性九價HPV疫苗獲得批准使用的先驅優勢，我們認為我們有能力於中國HPV疫苗市場佔據重大市場份額。

業 務

我們相信，我們的疫苗管線在全球具有巨大的市場潛力，並積極探索將我們的疫苗帶到需求大量未滿足的國家和地區的途徑。我們已將東盟的發展中國家確定為我們的目標市場並亦將尋求通過對外許可策略及與當地醫藥公司及非政府組織的合營企業進入南亞、非洲及南美洲市場。我們已於2023年9月在印度尼西亞獲得九價HPV候選疫苗III期臨床試驗的CTA批准並於2023年11月啟動臨床試驗。我們預期於2025年向印度尼西亞BPOM提交用於預防女性HPV感染和相關疾病的九價HPV候選疫苗的BLA，並利用我們在中國和印度尼西亞收集到的臨床試驗數據來進一步拓展至其他東盟國家。目前，我們結合當地市況及競爭格局，制定印度尼西亞的商業化策略。

知識產權

作為一家專注於創新疫苗產品研發、生產和商業化的公司，我們認識到知識產權對於我們業務的重要性，並致力於知識產權的開發和保護。我們積極在中國和主要司法管轄區為我們的候選疫苗尋求專利保護，並適時提交其他專利申請，以涵蓋若干被視為對疫苗研發及商業化至關重要的[抗原、蛋白質、單克隆抗體和生產工藝]。我們已開發出強大的專利及專利應用組合，用於保護我們的技術和產品。截至最後實際可行日期，我們已在中國擁有50項授權專利及八項待批專利申請。此外，截至同日，我們已在南非取得一項專利，在印度尼西亞持有一項待批專利申請及八項待批PCT專利申請。董事確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無捲入任何與任何知識產權有關的訴訟，亦未收到任何有關侵犯任何知識產權的索賠通知，以致被威脅或會成為索賠人或被告。

業 務

截至最後實際可行日期我們在中國的候選疫苗相關重大專利及專利申請載列如下。

編號	專利	類別	相關產品	專利／		專利所有者	申請日期	到期日
				專利申請號	狀態			
1.	重組表達HPV16型VLP及其製備方法	發明	三價和九價HPV候選疫苗	ZL201410683185.0	已獲授權	本公司	2014年11月25日	2034年11月25日
2.	重組表達HPV18型VLP及其製備方法	發明	三價和九價HPV候選疫苗	ZL201410672158.3	已獲授權	本公司	2014年11月22日	2034年11月22日
3.	重組表達HPV 58型VLP及其製備方法	發明	三價和九價HPV候選疫苗	ZL201410672161.5	已獲授權	本公司	2014年11月22日	2034年11月12日
4.	HPV 16型單克隆抗體及其應用	發明	三價和九價HPV候選疫苗	ZL201510769592.8	已獲授權	本公司	2015年11月12日	2035年11月22日
5.	HPV 18型單克隆抗體及其應用	發明	三價和九價HPV候選疫苗	ZL201510771138.6	已獲授權	本公司	2015年11月12日	2035年11月12日
6.	HPV 58型單克隆抗體及其應用	發明	三價和九價HPV候選疫苗	ZL201510771139.0	已獲授權	本公司	2015年11月12日	2035年11月12日
7.	重組表達6型VLP及其製備方法	發明	九價HPV候選疫苗	ZL201410685769.1	已獲授權	本公司	2014年11月25日	2034年11月25日
8.	重組表達HPV 11型VLP及其製備方法	發明	九價HPV候選疫苗	ZL201410672159.8	已獲授權	本公司	2014年11月22日	2034年11月22日

業 務

編號	專利	類別	相關產品	專利／		專利所有者	申請日期	到期日
				專利申請號	狀態			
9.	重組表達HPV 31型VLP及其製備方法	發明	九價HPV候選疫苗	ZL201510490172.6	已獲授權	本公司	2015年8月12日	2035年8月12日
10.	重組表達HPV 33型VLP及其製備方法	發明	九價HPV候選疫苗	ZL201510490177.9	已獲授權	本公司	2015年8月12日	2035年8月12日
11.	重組表達HPV 45型VLP及其製備方法	發明	九價HPV候選疫苗	ZL201510490367.0	已獲授權	本公司	2015年8月12日	2035年8月12日
12.	重組表達HPV 52型VLP及其製備方法	發明	九價HPV候選疫苗	ZL201510490149.7	已獲授權	本公司	2015年8月12日	2035年8月12日
13.	重組HPV 58型L1-VLP疫苗及其製備方法	發明	九價HPV候選疫苗	ZL201410054216.6	已獲授權	本公司	2014年2月18日	2034年2月18日
14.	抗HPV 31型單克隆中和抗體及其應用	發明	九價及十五價HPV候選疫苗	ZL202110256302.5	已獲授權	本公司	2021年3月9日	2041年3月9日
15.	抗HPV 31型單克隆中和抗體及其應用	發明	九價HPV候選疫苗	ZL202110851149.0	已獲授權	本公司	2021年3月9日	2041年3月9日

業 務

競爭

中國和全球的疫苗市場競爭激烈，且發展迅速。我們面臨着來自許多不同實體的潛在競爭，包括已經商業化或正在商業化或尋求開發的疫苗與我們類似的所針對者一致的跨國和國內大型製藥及生物技術公司。我們主要的競爭優勢為疫苗管線、技術平台和研發能力。我們的主要競爭對手因疫苗類型而異。有關我們疫苗管線市場機會和競爭的進一步詳情，請參閱「行業概覽 – 我們的疫苗管線 – HPV疫苗組合」以及「– 我們的疫苗管線 – 其他創新候選疫苗」。

員工

截至2023年9月30日，我們擁有508名員工，絕大部分僱員均在中國就職。我們截至2023年9月30日按職能劃分的員工人數載列如下：

職能	員工人數	佔總人數的百分比
研發	194	38%
製造	193	38%
行政管理	121	24%
總計	508	100.0%

我們招聘員工的主要渠道包括招聘網站、第三方招聘人員及員工推薦。我們根據內部程序為全體新員工提供培訓。我們與員工簽訂僱傭協議，內容涵蓋工作角色及職責、工資、福利和解僱理由等事項。於往績記錄期間，我們在重大方面均已按照中國適用法律法規的規定繳納了社會保險和住房公積金。我們還與員工簽訂保密協議，以保護我們的商業機密。我們的協議包括知識產權轉讓條款，其規定因員工履行職責或使用集團資源而產生的知識產權歸本集團所有。

我們已成立工會。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未遭遇可能會對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的勞資糾紛或罷工。

業 務

保險

我們根據中國法律法規並基於我們對運營需求和行業慣例的評估投購保單，例如臨床試驗保險。我們根據中國的行業慣例，未選擇投購若干類型的保險，如營業中斷保險或要員保險。請參閱「風險因素－與我們的運營相關的風險－我們的承保範圍有限，任何超出我們承保範圍的索賠均可能會導致我們產生高額成本及分散資源」。董事認為，我們現有的承保範圍足以滿足我們目前的運營所需，並符合中國的行業慣例。

環境、社會及企業管治

我們致力於提升為社會帶來積極影響的能力。我們已就社會、健康、安全生產及環境事宜制定一系列政策及程序。展望未來，我們的目標是積極發現並評估可能對我們的業務、策略及財務表現有影響的實際及潛在環境、社會及管治（「ESG」）風險，並根據上市規則附錄C2環境、社會及管治報告指引作出的建議，將ESG問題的相關考量納入我們的業務、戰略及財務規劃。董事會將監察、評估及處理ESG事宜，並將監督推廣ESG常規的政策之實施。ESG因素將納入決策，以提升本集團的長期價值及韌性。

環境保護

我們全力以保障運營相關環境安全的方式經營業務。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一直遵守適用於我們運營的環境法律法規，亦未因違反環境法律法規而對我們提出重大申索或處罰，從而對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。截至2022年及截至2023年9月30日止九個月，我們有關環境合規事宜的開支分別為人民幣1.7百萬元及人民幣1.6百萬元。

廢棄物

我們已制定廢棄物管理程序，確保符合適用的廢棄物處置規例。不同部門對廢物管理有其特定的責任。生產部門負責車間廢物處理、實驗室研發活動部門負責實驗室廢物管理、質保部門負責監督廢物管理、環境衛生部門負責臨時廢物存放。廢物經適當分類、標籤並存放。一般廢物會每日清運，但有害廢物則會每週清運，並妥善記錄。不合格產品和實驗室廢物按規定程序處置。需由第三方處置的有害廢物將由合資格處置單位按照協定進行處置。

業 務

能源

我們積極研究及實施節能舉措，尤其着重降電耗，以此作為我們全面能源管理策略的一部分。這包括在我們的日常運營過程中積極提倡節能增效措施。此外，我們在辦公設施內培養提倡採購及使用節能電子設備（包括照明系統及其他電器）的文化。另外，我們強調在不用時及時關閉空調設備及其他耗能設備的重要性，並在員工中強化此做法。

水資源

我們致力於解決水資源問題，積極履行我們的社會責任，保護水資源。我們的主要水資源來源於市政供水管網，且於往績記錄期間，我們在尋找合適水資源時並無遭遇任何重大困難。由於尚未開始商業化生產，我們的水資源主要滿足辦公室、實驗室及生產設施的日常運營所需，以助力內部研發工作以及往績記錄期間進行的專項建設項目。

環境保護事宜管理

我們依賴各種指標評估環境風險影響，而該等指標通常符合既定的行業規範。相關指標包括資源消耗量及產生的有害廢棄物量。此外，就減少環境足跡，我們已設定多個目標，且我們積極採取實質性措施，以實現該等目標。下表載列我們於往績記錄期間的與資源使用及排放相關的指標。

	截至2022年 12月31日 止年度	截至2023年 9月30日 止九個月
能耗		
電 (兆瓦時)	2,386	6,628
水 (噸)	18,607	68,050
廢棄物		
有害廢棄物 (噸)	8.3	7.6

業 務

由於業務擴張且我們的候選疫苗幾近商業化，我們預計資源消耗及排放將有所增加。儘管如此，我們仍致力於實施各種各樣的措施以優化資源消耗並減少排放。同時，我們盡力培養重視環境保護、與業務夥伴攜手共建環保生態系統的企業文化。我們全力提升我們整個價值鏈的環境表現，涵蓋辦公運作、供應商甄選、原材料採購、實驗室活動、生產工藝及廢棄物管理。於2024年，我們計劃將能耗水平控制在2023年記錄的約130%至150%。

安全生產

確保員工的工作環境安全對我們至關重要，原因是我們認識到，健康安全的工作場所不僅保障了員工的身心健康，還是我們企業長期賴以生存的基石。我們已制定全面且嚴格的全公司層面的安全生產規章，並以常規安全培訓計劃為輔，使員工具備必備意識及技術專業知識，以安全高效的方式履行其職責。我們全面的安全規章涵蓋我們營運的各個方面，包括研發、生產及辦公環境，以及我們的主要營運場所（如辦公室、實驗室及生產廠房）。此外，我們擁有規管高風險材料及活動的特別規章，並設有專門的安全管理角色，以監督及執行該等措施。我們進行定期會議及定期檢查，以確保持續遵守我們的安全標準。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未發生任何重大工作場所事故。

職場多元化

我們竭力創造一個包容、開放、重視平等的工作場所。我們嚴格根據個人所長進行招聘，且我們的企業政策是為所有員工提供平等機會，而不論性別、年齡、種族、宗教或任何其他社會或個人屬性。截至2023年9月30日，我們員工總數中超過50%為女性。我們致力於維持公平、透明的員工管理制度且力爭提升員工的性別和年齡多元化。

物業

我們的總部位於北京。我們還在雲南省昆明市建有商業用途的疫苗生產設施。

業 務

自有物業

截至最後實際可行日期，我們在雲南省昆明市擁有一幅地塊的土地使用權，面積為93,341.19平方米。我們已取得該地塊的有效土地產權證。我們正於該幅地塊建造樓宇，而有關樓宇將成為我們的生產設施。

獨立物業估值師亞太評估諮詢有限公司編製並載於本文件附錄六的物業估值報告載有我們截至2023年11月30日擁有的土地使用權、已建工程及在建工程的詳情。亞太評估諮詢有限公司對於我們截至2023年11月30日擁有的物業權益所作的估值約為人民幣495.3百萬元。

租賃物業

截至最後實際可行日期，我們已租賃17項物業，總建築面積約為8,641平方米，包括位於中國的15項物業及位於印度尼西亞的兩項物業。根據適用的中國法律法規，物業租賃協議必須在中國住房和城鄉建設部的地方分支機構登記備案。我們尚未向相關監管部門辦理中國各租約的租賃登記手續。我們的中國法律顧問認為，未辦理登記的租賃協議不會影響其有效性，但相關地方住房管理部門可要求我們在指定時間內完成登記，若延遲登記，則可能會被處以每份租約人民幣1,000元至人民幣10,000元的罰款。因此，我們有權根據租賃協議使用有關物業，但若未按照當地相關住房管理部門的要求完成租賃登記，則我們可能會面臨罰款風險。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未因未登記租賃協議而受到任何處罰。

我們有部分租約將於2024年上半年到期。我們計劃在租約到期之時續約。考慮到我們與該等業主的良好關係，我們認為我們於該等租約到期時重續該等租約並無重大障礙。

執照、許可證及批文

我們的中國法律顧問已告知我們，截至最後實際可行日期，我們已根據適用的法律法規或主管部門的監管慣例，取得主管部門簽發的所有重要執照、批文及許可證，有關證件對於我們目前在中國的運營主要業務至關重要。

業 務

我們截至最後實際可行日期持有的重要執照及許可證概述如下表。

編號	執照或許可	持有人	簽發日期	到期日
1.	病原微生物實驗室及其實驗室活動 備案通知(北京)	本公司	2023年2月14日	不適用
2.	安全生產標準化三級企業(北京)	本公司	2022年1月28日	2025年1月

法律訴訟及合規

我們可能會在日常業務過程中不時捲入法律訴訟。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們及我們的任何董事均未捲入任何可能會對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響，包括可能會對我們核心產品的研發產生影響的訴訟、仲裁或行政程序。截至最後實際可行日期，我們並不知悉任何針對我們或我們的董事且會對我們的業務、財務狀況或經營業務產生重大不利影響的待決或威脅進行的訴訟、仲裁或行政程序。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已遵守對我們的業務運營至關重要的中國適用法律法規。

風險管理及內部控制

我們已建立並維持由我們認為適合我們業務運營的政策及程序組成的風險管理及內部控制體系。

業 務

風險管理

我們在業務運營過程中面臨各類風險。有關詳情請參閱「風險因素」。我們認識到風險管理對我們而言至關重要。我們已制定我們認為適合我們的業務運營的全面風險管理體系以及相關政策和程序。我們的政策和程序旨在管理並監控我們的業務表現。我們已經採取(其中包括)以下風險管理措施：

- 制定和實施風險管理流程，涵蓋業務運營的不同方面，包括風險識別、風險評估、風險管理策略制定、風險應對措施制定、風險監控和預警、風險報告和風險管理流程改進；
- 制定合規手冊，規定不同部門及各成員的合規義務；
- 設立審計委員會審閱及監督我們的財務匯報流程及內部控制系統。審計委員會由三名成員組成：李曉靜博士(委員會主任)、韓強先生及陶濤先生。有關該等成員的資質及經驗詳情，請參閱「董事、監事及高級管理層」；
- 採納多項政策，確保遵守上市規則，包括但不限於與風險管理、關連交易及信息披露有關的政策；
- 採納多項政策，確保符合中國證監會及北京證券交易所的規則；
- 採取全面政策以確保機密性和數據保護，包括獲取和維護敏感信息的程序，公司和個人數據的保護政策，商業秘密和機密信息的維護和保護機制，個人信息的保護機制及數據跨境政策。我們嚴格遵守收集及維護個人信息的相關法律。我們會知會相關人士並取得同意，通過匿名化及加密確保數據安全。我們會盡量減少個人資料保存，確保跨境傳輸時的數據安全。同時，我們已建立文件管理系統保護個人信息；及
- 我們的審計部門監督反貪污、欺詐、商業賄賂及反海外制裁事宜。我們要求我們的僱員及第三方遵守相關規定。此外，我們已在董事會及監事會下設立舉報信箱以舉報任何違規行為。

業 務

內部控制

我們已針對業務運營的各個方面採取各種措施和程序，包括採購和付款、庫存管理、生產和成本管理、人力資源和薪酬、固定資產（包括在建工程）和無形資產管理、現金和支出管理、保險、財務報告和披露控制、稅務、研發和專利管理、信息系統的總體控制、合同管理及環境保護。

我們已委聘內部控制顧問，負責審查我們與主要業務流程相關的內部控制措施的有效性，確認有待改進的缺陷，就整改措施提出建議，以及審查有關措施的實施情況。我們已採納內部控制顧問所提出的推薦意見，且我們的內部控制顧問已針對我們於2024年1月採取的措施完成有關內部控制系統的跟進程序，並未發現我們內部控制系統存在任何其它重大缺陷。