

業 務

概覽

我們是一家合成生物學技術驅動的全球化生物醫藥公司，致力於開發腫瘤創新藥。在聯合創始人Tang Li(唐莉)博士與Qiu Rongguo(邱榮國)博士的帶領下，我們成功開發了專注於微生物代謝產物新藥研發的三大核心技術平台，並建立了多元的產品組合，包括一款已商業化產品及由19個項目組成的管線。我們的核心產品優替德隆注射液於2021年獲得國家藥監局批准上市，用於治療復發或轉移性晚期乳腺癌。這無疑是一個重要的里程碑，結束了中國近二十年來沒有我國自主開發的1類化療創新藥的局面。截至最後實際可行日期，優替德隆注射液是唯一通過合成生物學技術開發並獲批上市的化療創新藥，亦是過去十幾年來全球唯一獲批准的具有新型分子結構的微管抑制劑類藥物。

優替德隆作為一款創新的微管抑制劑類藥物，其作用機制與紫杉類藥物(微管穩定劑)相若，後者在過去三十多年已被廣泛用於癌症治療。基於紫杉類藥物過去的成功經驗，我們相信優替德隆有潛力成為下一個廣泛應用的化療藥物。優替德隆與紫杉類藥物的區別在於其具有不同的微管蛋白結合位點和化學結構，且具有其他特徵，如P-糖蛋白不敏感、抑制ERK1/2及AKT磷酸化並下調Bcl-2水平。因此，優替德隆具有幾大優勢，包括療效更佳、安全性更優、抗癌譜更廣、對多藥耐藥性腫瘤依然有效且不易產生耐藥性、具備穿透血腦屏障的能力故擁有預防和治療腦轉移的潛力。優替德隆乃由基因工程菌生產，其微生物生產菌的構建和產業化是合成生物學成功應用的典範。優替德隆的生產過程對環境友好，不受資源可用性的限制，確保擁有穩定的高產量，資源優勢顯著。

我們正在積極開發優替德隆的口服劑型，即優替德隆膠囊，在現有的臨床前及臨床研究中提示了其具有顯著的療效、良好的安全性及更高的生物利用度，其亦具有更優的便利性及依從性。此外，其能夠減輕患者的經濟負擔，亦能夠促進與其他抗癌藥物聯合用藥而提供了新療法的機會。我們認為優替德隆膠囊是癌症治療路上的一項重大進步，可能會顯著提升我們的市場佔有額。

我們相信優替德隆具有媲美紫杉類藥物的潛力，其將進一步擴大微管抑制劑類藥物在腫瘤領域的市場份額。於2023年3月，優替德隆注射液被納入2022年國家醫保藥品目錄，從而減輕了患者的用藥負擔，擴大了患者的使用人群。截至2022年12月31日止年度，我們的核心產品的銷量達到18,483瓶，且截至2023年9月30日止(九個月)達到76,756瓶。我們的技術優勢不僅使我們的產品一直走在研發前沿，也使其難以被複製。我們通過拓展其適應症及開發新的劑型，積極最大化優替德隆的臨床及商業價值。我們立志成為合成生物學領域集研發、生產及商業化於一體的、具備全球藥物開發能力的開創性生物醫藥企業。

業務

我們的產品及管線

下圖載列截至最後實際可行日期我們產品組合的主要詳情：

產品 ¹	適應症	聯合	開發區域	臨床期	I期	II期	III期	NDA ²	商業權益	現況/未來里程碑	
優質腫瘤 注射液	晚期乳腺癌	Xeloda	中國	III期					全球	於2021年3月獲批上市，並於2023年獲入2022年國家醫藥保藥品目錄	
	晚期非小細胞肺癌	Xeloda	全球 ³	III期						預計於2024年下半年開始III期試驗	
	乳腺癌新輔助	單藥	中國	III期							預計於2025年第四季提交NDA
		單藥	全球 ³	III期							預計於2027年第四季提交NDA
	實體瘤	AC	中國	III期							預計於2025年第四季提交NDA
	乳腺癌新輔助	單藥/PD-1	中國	III期							預計於2024年第二季完成III期試驗
	乳腺癌新輔助	VEGF mAb	美國	III期							預計於2024年第二季獲得IND批准
優質腫瘤 藥	肺癌新輔助	VEGF mAb	中國	III期					全球	預計於2024年第三季提交IND批准	
	肺癌新輔助	VEGF mAb	中國	III期						預計於2024年第四季提交IND申請	
	腸胃腫瘤	VEGF mAb	中國及美國	III期						預計於2024年第四季提交IND申請	
	實體瘤	單藥	美國	III期						預計於2024年第二季完成試驗	
	實體瘤	單藥/Xeloda	中國	III期						預計於2024年第四季提交pre-NDA	
	晚期乳腺癌 ⁴	Xeloda	中國	III期						中國：預計於2024年第三季提交III期試驗IND申請； 美國：預計於2024年第二季提交IND申請	
	晚期胃癌和食管癌	PD-1	中國及美國	III期						預計於2024年第四季提交IND申請	
優質腫瘤 注射液	晚期肝癌	VEGF mAb	中國及美國	III期					全球	預計於2024年第四季提交IND申請	
	晚期肝癌	PD-1	中國	III期						預計於2024年第四季提交IND申請	
	實體瘤	TBD	中國	III期						預計於2025年提交IND申請	
	實體瘤	TBD	全球	III期						預計於2025年提交IND申請	
	BG22	實體瘤	TBD	全球	III期					預計於2025年提交IND申請	
	BG18	實體瘤	TBD	全球	III期					預計於2026年提交IND申請	
	BG44	實體瘤	TBD	全球	III期					預計於2026年提交IND申請	

★ 核心產品

附註：

(1) 我們全部資產均為自主開發。

(2) 包括NDA提交及NDA批准。

(3) 國際多中心臨床試驗在美國、歐洲及亞太經濟合作組織成員國進行。

(4) 在完成優質腫瘤藥用於實體瘤的試驗後。

縮略語：

Xeloda：卡培他濱；AC：環磷酰胺及氟嘧啶酸；

VEGF mAb：血管內皮生長因子單抗；TBD：待定。

業 務

我們自主研發的核心產品優替德隆注射液已於2021年獲得國家藥監局批准上市，用於治療既往接受過至少一種蒽環類或紫杉類藥物化療方案的復發或轉移性乳腺癌患者。在已獲批的適應症基礎上，憑藉我們於藥物開發領域的豐富專業知識，我們已準備好大步前行。

- 一 **核心產品優替德隆注射液**。優替德隆是利用我們通過合成生物學技術研發出的基因工程菌生產而成，具備廣譜抗腫瘤活性，也是聯合卡培他濱對比卡培他濱單藥唯一取得PFS和OS雙獲益的非紫杉類微管抑制劑類藥物。優替德隆注射液於2023年1月納入國家醫保藥品目錄，並在《CSCO乳腺癌診療指南(2023)》中升級為I級推薦1A類證據。下列為我們的核心產品的適應症研發佈局：

- **復發或轉移性乳腺癌(已於中國獲批)**：根據弗若斯特沙利文的資料，乳腺癌是全球最常見的癌種之一。2022年全球乳腺癌藥物市場規模為356億美元，中國藥物市場規模為約人民幣548億元。根據臨床需求與市場前景，我們戰略性地將資源優先用於推進優替德隆注射液用於晚期乳腺癌的臨床研究。優替德隆注射液的III期臨床試驗顯示，相較卡培他濱單藥治療，晚期乳腺癌患者經優替德隆聯合卡培他濱治療後，PFS從4.1個月大幅延長至8.6個月，OS由15.7個月顯著延長至20.9個月，49.8%的ORR，顯著高於單藥治療組的26.7%，體現出優替德隆注射液的出色療效；同時，聯合治療顯示出輕度骨髓抑制、較低的胃腸道反應及肝腎毒性，與其他微管抑制劑和化療藥物形成明顯優勢。優替德隆注射液的臨床結果獲得專家的廣泛認可，兩度在ASCO大會上公開口頭報告，論文分別發表於國際著名腫瘤學期刊Lancet Oncology和Annals of Oncology。2021年優替德隆注射液獲國家藥監局批准上市。我們亦獲FDA批准就該適應症開展國際多中心III期臨床試驗並計劃於2024年下半年正式啟動；
- **HER2陰性乳腺癌新輔助(III期優效性檢驗，頭對頭比較多西他賽)**：根據CSCO和NCCN指南的推薦，蒽環聯合紫杉類藥物(TAC方案)是目前HER2陰性乳腺癌患者的新輔助標準治療方案，但現有療效和安全性有限。基於優替德隆注射液獲批治療晚期乳腺癌，我們認為將其應用於早期乳腺癌治療可以惠及更多腫瘤患者，同時也可以提高我們的市場空間。我們已於2023年5月完成了臨床III期首例患者入組，預計2025

業 務

年第四季度向國家藥監局申報NDA。我們相信，我們的產品具備替代多西他賽成為HER2陰性乳腺癌新輔助化療的潛力；

- **晚期NSCLC(III期優效性檢驗，頭對頭比較多西他賽)：**根據弗若斯特沙利文的資料，肺癌是中國最常見的癌症，也是世界上第二常見的癌症。2022年，全球NSCLC藥物市場規模約為686億美元，中國藥物市場規模約為人民幣540億元。化療是NSCLC的重要治療手段之一，優替德隆注射液在對二線及以上標準治療(含鉑化療)失敗或不能耐受的晚期NSCLC單藥治療的II期臨床研究中展現出的良好療效及安全性：ORR為19.0%，DCR為81.0%，PFS為4.37個月，12個月的生存率為71.0%；此外，血液毒性發生率較低，試驗用藥期間也沒有受試者因不良事件而死亡。我們目前正在開展該III期試驗，並已於2023年5月完成首例患者入組，預計將於2025年第四季度向國家藥監局申報NDA。我們亦獲FDA批准該適應症在國際多中心開展臨床II-III期無縫銜接試驗，目前亦已完成II期部份在美國的臨床中心篩選訪視，並計劃於2027年申報NDA；
- **聯合PD-1一線治療晚期胃癌和食管癌：**根據弗若斯特沙利文的資料，胃癌和食管癌是中國的常見癌症。2022年，全球胃癌與食管癌藥物市場規模合計約為178億美元，中國藥物市場規模約為人民幣375億元。化療聯合PD-1逐漸成為晚期胃癌和食管癌一線治療的首選方案。根據我們II期臨床試驗的第一階段數據，優替德隆單藥治療晚期胃癌和食管癌的CBR已分別達到53%和70%，ORR分別為20%和40%。我們目前正在開展優替德隆聯合PD-1一線治療胃癌和食管癌的II期試驗第二階段，預計將於2024年第二季度在中國完成；
- **乳腺癌腦轉移、肺癌腦轉移等腦部腫瘤適應症：**優替德隆具有透過血腦屏障的能力，使其在腦部依然能夠達到較高的藥物濃度。優替德隆聯合依託泊苷和貝伐珠單抗治療伴腦轉移HER2陰性乳腺癌進行中的II期臨床試驗分別顯示CNS-ORR為73%、CNS-CBR為91%；優替德隆注射液聯合貝伐珠單抗治療乳腺癌腦轉移的另一項進行中的II期臨床試驗結果顯示HER2陰性患者的CNS-ORR為58%、CNS-DCR為92%，HER2陽性患者的CNS-ORR為50%、CNS-DCR為100%。基於優替德隆在前述臨床試驗中的優異表現，我們在中國正準備肺癌腦轉移的II期

業 務

臨床試驗的IND申請，預期將於2024年第三季度取得IND批准。同時我們向FDA申報乳腺癌腦轉移孤兒藥認證，並計劃隨後遞交II期臨床試驗IND申請，預期將在2024年下半年在美國啟動。除此之外，我們亦計劃於2024年第四季度向國家藥監局及FDA遞交優替德隆注射液治療腦膠質瘤的II期臨床試驗IND申請，進一步擴展優替德隆在腦部腫瘤的應用場景。

基於優替德隆的優良特性，我們專注於開發一系列新劑型，尤其是優替德隆膠囊，以提高療效、安全性、依從性、可及性以及與其他腫瘤藥物更廣泛的聯合使用，促進長期用藥，使患者長期受益：

- 一 **優替德隆膠囊**。我們成功研發了優替德隆的口服劑型，目前正在中國進行關鍵臨床試驗和在美國進行I期臨床試驗。相較於難以開發成口服劑型的紫杉類產品，優替德隆不易被P-糖蛋白介導泵出，進而取得較高的生物利用度。截至最後實際可行日期，兩個試驗已展示了出色的療效，在前三個劑量隊列中符合評估資格的接受了優替德隆單藥治療的11例晚期後線實體瘤患者中，1例為CR，2例為PR，6例為SD，治療相關的不良反應可控。

展望未來，我們計劃在2024年第四季度向國家藥監局提交優替德隆膠囊聯合卡培他濱治療晚期乳腺癌的pre-NDA申請。我們亦計劃於2024年下半年向國家藥監局提交優替德隆膠囊聯合PD-1治療晚期胃癌的IND申請。

在美國，我們已向FDA申報了優替德隆膠囊治療晚期胃癌的孤兒藥申請，隨後遞交II期臨床試驗的IND申請。

此外，我們亦計劃在中國遞交優替德隆膠囊治療肝癌以及在中美遞交其治療卵巢癌的IND申請，以進一步擴展其應用範圍。我們認為，優替德隆膠囊有望成為一款具有巨大潛力的口服劑型抗腫瘤新藥，能在便利性和依從性方面改善患者治療體驗，同時減輕患者經濟負擔。此外，優替德隆膠囊更便於與其他抗癌藥（特別是口服藥）聯合使用，相較於紫杉醇等傳統藥物，具有更廣闊的應用前景和市場空間；

業 務

- **優替德隆納米劑型**。優替德隆納米劑型為優替德隆注射液的升級換代產品，通過納米製劑技術增加藥物的溶解度，且可有效避免藥物中的醇類溶劑及表面活性劑引起的過敏反應，不需要如紫杉醇般在用藥前給予抗過敏治療，降低用藥複雜性。此外，通過納米製劑技術有效改變藥物的體內分佈行為，減少化療藥物由於靶向性能差而引發的不良反應，提高藥物療效和安全性，增加患者依從性。我們目前已完成劑型篩選，並已提交不同納米製劑的發明專利申請。我們目前正在進行優替德隆納米製劑的進一步臨床前相關研究，計劃於2025年進行IND申報；
- **優替德隆抗體偶聯藥物**。優替德隆抗體偶聯藥物(ADC)兼具化療藥物的強大效果與抗體藥物的腫瘤靶向性優勢。鑒於ADC藥物在乳腺癌等適應症上的良好表現，及微管抑制劑藥物作為有效載荷進行的臨床探索，我們認為優替德隆作為具有全面臨床優勢的化療新藥，有望成為ADC藥物中的良好載荷，進一步增強我們在各個適應症上療效與安全性方面的領先優勢。我們預計優替德隆抗體偶聯藥物將於2025年申報IND。

利用合成生物學技術平台，我們還獨立自主開發出了一系列不同作用靶點和作用機制的候選產品，其中包括：

- **BG22**是一種具有良好的抗腫瘤活性的非核糖體肽類化合物，可通過抑制DNA的複製和轉錄、抑制缺氧誘導因子1 α 信號、抑制癌症干細胞而具有抗腫瘤活性。研究顯示，癌症干細胞存在於乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌等惡性腫瘤中，被認為是腫瘤發生發展、侵襲轉移和放化療抵抗的原因之一。**BG22**可作為癌症干細胞抑制劑進行開發，適應症為實體瘤。截至最後實際可行日期，我們已完成**BG22**原料藥結構確證、生產工藝開發、質量研究和穩定性研究，將於2025年提交**BG22**納米處方的IND申請；
- **BG18**是天然化合物的新型衍生物，是一種具有高度特異性抑制活性的蛋白磷酸酶抑制劑。研究顯示：這種天然化合物在體外對白血病、腸癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌等人癌細胞株均有良好的抑制作用，在體內也具有優異的抗腫瘤效果。**BG18**可改變天然化合物在人體內穩定性較差的缺陷，因此其成藥性可得到提高。由於**BG18**的原材料來源於微生物發酵生產工藝，因此具有來源豐富，穩定性好、質量易控、生產成本較低等特點。截至最後實際可行日期，我們已經建立了完整的**BG18**前體的生物合成途徑及機

業 務

制，建立了良好的遺傳轉化體系，完成了BG18及其類似物的生物合成，而且開發了獨有的BG18及其類似物的生產、化學半合成和分離純化工藝，並於中美日獲得相關專利的授權。我們正在進行BG18的系統CMC研究和非臨床研究，預計將於2026年提交IND申請；

- **BG44**是通過基因工程菌生產的優替德隆衍生物。受惠於有利政策及市況，開發改良劑型通常涉及較少投資及較短研究週期。我們已完成BG44生產菌株的設計、構建和驗證，完成了原料藥生產工藝開發、質量研究和穩定性研究，初步完成了BG44的處方及工藝篩選，開展了初步的成藥性評價，預計於2026年提交IND申請。

我們的競爭優勢

1. 基於合成生物學技術的創新平台，具有領先的創新藥開發技術優勢及較高的仿製藥門檻

我們建立了基於合成生物學技術的三個關鍵平台，包括組合生物合成平台、微生物大規模發酵生產技術平台及微生物藥物製劑開發平台。

- 組合生物合成平台作為我們候選創新藥可持續發展的基石。根據對微生物代謝產物的生物合成機制的闡釋及理解，我們通過定向改造生物合成基因簇或改變微生物代謝途徑，合理地設計並製造「非天然的天然化合物」，此項技術使我們能夠不斷從細菌發酵中創造及產出通過化學合成或傳統發酵不能或難以得到的新分子。這一方法亦能提供可進一步化學修飾提供中間體以增加候選藥物的儲備。這些合理設計的新型藥物分子通常具有較優的藥代動力學性質，同時毒副作用小，生物活性高。因此，我們能發明具有更高成藥性及產業化潛力的創新化合物，這使我們能夠開發創新治療方法，為我們持續開發微生物小分子藥物奠定堅實基礎。優替德隆及我們當前的其他候選藥物均來自這一技術，凸顯了我們的合成生物平台在可持續創新方面的優勢。

- 微生物發酵生產技術平台作為穩定高產量及成本競爭優勢的保障。我們已成功克服從基因工程菌大規模發酵生產優替德隆或其他候選藥物的技術困難。我們實現了從工藝開發及小規模生產優替德隆到中試及工業生產的跨

業 務

越，為穩定和高產的產業化生產提供了可靠保障並使我們具有成本和環保競爭優勢。於批准優替德隆注射液上市後，我們通過生產平台進行了多批次規模化生產，產量及質量保持穩定。此平台亦是其他創新候選藥物由中試階段順利過渡到大規模生產的保障。此平台不僅能保障我們產品的高效生產，亦能保證各批產品具有穩定的質量。此外，微生物發酵平台環境友好，同時具備資源優勢。

- 微生物藥物製劑開發平台為藥物開發及產品迭代的助力。我們的微生物藥物製劑開發平台有能力採用差異化的配方設計、製備方法、生產工藝和CQA控制開發各類微生物小分子專有配方。此平台使我們能夠發掘我們候選藥物的臨床價值及拓寬其應用範圍。其亦能夠通過改進便利性、安全性及療效提升微生物小分子化合物的成藥性。

我們致力於通過製劑創新在用藥便利性、治療依從性、安全性、療效及可及性方面提升患者的治療體驗。我們已通過製劑平台成功開發優替德隆注射液，成為中國唯一一款由國內生物科技公司開發並成功商業化的國家1類微管抑制劑新藥。同時，我們已成功解決有關優替德隆低溶解度及易於結晶的問題，開發了口服製劑。優替德隆膠囊具有良好的療效、良好的安全性和更高的生物利用度，且提供了更好的便利性和依從性。此外，其可減輕患者的經濟負擔，並促進與其他抗癌藥物的聯合應用，為新療法開闢機會。優替德隆膠囊的臨床試驗正在中國及美國進行中，於最後實際可行日期，並無口服紫杉醇製劑在中國及美國成功上市。倘能成功獲批上市，我們相信，優替德隆膠囊將標誌著癌症治療的重大進步，而這可能會導致我們的市場份額大幅增加。

憑藉微生物藥物製劑開發平台優勢，優替德隆已通過不斷新製劑開發進行創新，進一步推進納米顆粒製劑開發(白蛋白結合、膠束及脂質體)鑒於開發白蛋白結合、膠束及脂質體形式的紫杉醇跨越了數十年，同時這些紫杉醇製劑的迭代產品表現出巨大的市場容量，我們認為憑藉更多及先進的製劑產品組合，尤其是在優替德隆膠囊的臨床試驗順利進行的情況下，我們能有效地應對不斷變化的腫瘤治療需求，擴大我們的市場覆蓋範圍。

業 務

2. 核心產品具備獨有競爭優勢，有望媲美紫杉類藥物

紫杉類藥物作為腫瘤治療領域經典的化療藥物，2022年在中國市場錄得龐大的銷售額，接近人民幣86億元，是國內銷售額最高的化療藥物。然而，紫杉類藥物在抗耐藥性和安全性等方面仍面臨諸多挑戰。這為我們研發及推廣非紫杉類創新化療產品提供了市場機遇。我們認為，借助紫杉類產品廣泛的認可度，可逐漸加深醫生及患者對我們核心產品的認知，再者，依靠優替德隆注射液產品相較紫杉類產品的獨有特點和優勢，我們的核心產品有望媲美紫杉類藥物並成為腫瘤領域的重要藥物。我們旨在突破傳統紫杉類藥物的局限性，為癌症患者提供更優的替代方案，達到更好的治療效果：

- **臨床療效良好，顯著延長患者生存期：**優替德隆在多個適應症的臨床試驗中均表現出顯著的療效，以優替德隆聯合卡培他濱治療既往接受過至少一種蒽環類或紫杉類藥物化療方案的復發或轉移性乳腺癌患者的III期臨床試驗為例，較卡培他濱單藥組，優替德隆聯合組取得PFS和OS的雙獲益，降低疾病進展與死亡風險。ORR與CBR也顯著高於卡培他濱單藥組，可以有效緩解病情。截至最後實際可行日期，雖然尚未有與紫杉類化療藥物進行頭對頭臨床試驗的結果，但基於公開數據，優替德隆的聯用和單藥治療方案也均較紫杉類化療藥物表現出更好的抗腫瘤活性。此外，較非紫杉類藥物，多篇發表於著名期刊的論文也通過meta分析證實了優替德隆的聯用和單藥治療方案具有更優的療效；
- **毒副作用小，適合長期使用：**臨床試驗數據表明，優替德隆單藥和聯合治療的3/4級中性白血球減少症發生率顯著低於其他療法，展現出低血液系統毒性的獨特優勢；優替德隆聯合卡培他濱III期臨床試驗結果顯示，對比卡培他濱單藥，優替德隆聯合組在血液系統毒性、胃腸道毒性及肝腎毒性等不良反應的發生率及嚴重性方面並未顯著增加；此外，根據弗若斯特沙利文的資料，紫杉類藥物的臨床治療週期一般為4至6個週期。在我們III期試驗267名受試者中，近60%受試者接受了至少6個週期的優替德隆治療，約30%受試者接受了至少8個週期的治療，約10%受試者接受了至少12個週期的治療，也證明優替德隆更加安全，更適合患者長期使用；
- **具有廣譜抗腫瘤活性，適應症拓展潛力大：**臨床前體外細胞毒活性研究顯示，優替德隆注射液對於十餘種人體腫瘤細胞株，包括內源性和獲得性耐藥細胞株，其抗腫瘤活性更高；臨床前體內藥效學研究也顯示，與紫杉醇

業 務

相比，優替德隆對裸鼠人體腫瘤異種移植模型，包括肺癌、肝癌、結腸癌、乳腺癌以及前列腺癌均顯示出更強的抗腫瘤活性。根據我們的初步臨床研究結果，由於具有廣譜特性，優替德隆具備不斷擴展新適應症及廣泛聯合用藥的巨大潛力。我們目前正就晚期NSCLC、乳腺癌新輔助、胃癌及食管癌展開臨床試驗，也在準備卵巢癌、肝癌等的試驗。

- **對多藥耐藥性腫瘤仍然有效，且不易產生耐藥性：**藥物誘導的P-糖蛋白過度表達會降低腫瘤細胞內的藥物濃度，但優替德隆對P-糖蛋白介導的外排不敏感，避免了從腫瘤細胞內被泵出，因此交叉耐藥風險較低。此外，優替德隆不受微管蛋白變異(會導致紫杉醇耐藥)影響，且優替德隆的分子結構及在微管蛋白上結合位點不同，故可持續發揮抗腫瘤作用。裸鼠人體腫瘤異種移植模型研究顯示，結腸癌對紫杉醇具有天然耐藥性，紫杉醇對照組的抑瘤率僅為11%，而優替德隆抑瘤率達89%。再者，研究者通過對敏感腫瘤細胞進行長期藥物處理並連續傳代實驗結果顯示，腫瘤細胞對紫杉醇產生了耐藥性，而對優替德隆依然敏感，表明優替德隆不易誘導產生耐藥性；
- **可穿透血腦屏障，防治癌症腦轉移：**優替德隆因其獨特的理化性質及對P-糖蛋白介導的外排不敏感，具備穿透血腦屏障的能力。臨床前動物實驗顯示，優替德隆原形藥物廣泛分佈於大鼠的腦、胃、肝臟等多個組織或器官，且在注射24小時後顯示在大部分組織和器官(包括腦組織)中的藥物濃度顯著高於血漿中藥物濃度，展現出優替德隆治療多種實體瘤的潛力及其透過血腦屏障的強大能力，而紫杉醇所展示的腦組織藥物濃度分佈則極其有限。另外，有測試已確定優替德隆在患者腦腫瘤中的濃度，且研究者發起的多個臨床試驗也已充分證實優替德隆具備良好的血腦屏障穿透能力，對乳腺癌腦轉移患者有顯著療效。截至最後實際可行日期，中國並無治療乳腺癌及肺癌腦轉移的獲批藥物；
- **發酵生產環境友好，兼具資源優勢：**優替德隆無需像紫杉醇產品一樣進行大規模的植物採集與提取和化學半合成，避免了在發酵生產中產生各種有毒物質，其生物合成工藝發酵條件溫和，步驟簡單快捷，綠色環保。此外，根據弗若斯特沙利文的資料，作為紫杉類藥物主要來源的紅豆杉資源

業 務

匱乏，限制了紫杉類藥物產量，也制約了紫杉類藥物整體行業的發展，而優替德隆可以由微生物源源不斷發酵生產，因此其生產具有顯著的資源優勢。

3. 通過擴展適應症及開發更多新劑型，充分挖掘商業潛力

首個適應症獲得國家藥監局的批准後，我們基於優替德隆的廣譜優勢，持續進行更多適應症臨床試驗：

- **解決臨床需求：**對於乳腺癌、NSCLC、胃癌、食管癌等適應症而言，化療是應用範圍最廣的治療方式之一。但由於已多年未有具備臨床價值的新分子的創新微管抑制劑藥物上市，患者的治療方案受限。
- **優替德隆的廣譜優勢：**除了已經獲批的晚期乳腺癌適應症，臨床研究表明優替德隆對早期乳腺癌、晚期NSCLC、晚期胃癌、晚期食管癌、乳腺癌腦轉移、軟組織肉瘤等癌種都顯示了良好的臨床療效。我們也積極準備肝癌、卵巢癌等多項適應症的臨床試驗。

除了積極拓展適應症外，我們也充分利用微生物藥物製劑開發平台進行劑型改良與創新：

- **解決市場需求：**在癌症的治療過程中，相較於注射劑型，口服劑型在臨床實踐中顯示出更好的便利性和依從性，不僅有利於癌症患者的長期輔助治療及維持治療，而且患者也無需住院治療，減輕了其經濟負擔，在世界各地具有廣泛應用的潛力。然而，研發口服劑型的化療藥物面臨着巨大的挑戰。口服藥物一般必須具有適宜的溶解度、滲透性及良好的代謝穩定性，對P-糖蛋白介導的外排不敏感。截至最後實際可行日期，紫杉醇口服液與酒石酸長春瑞濱軟膠囊是全球唯一獲批的口服微管抑制劑，僅在非常有限的個別國家內獲批及使用。
- **優替德隆的劑型創新優勢：**我們正在積極開發優替德隆的口服劑型—優替德隆膠囊。優替德隆膠囊生物利用度中值約為57%，療效顯著。截至最後實際可行日期，即使在最低劑量組也出現了患者完全緩解的案例。我們相信，優替德隆膠囊可提升用藥療效及安全性、患者便利性和依從性，減輕患者經濟負擔，也更易於與其他藥物聯合使用，具有巨大的應用和市場前景。

我們亦在同步開發優替德隆其他新劑型，並通過專利申請來對核心技術進行保護。

業 務

4. 透過高產基因工程菌和先進的生產設施及質控系統實現高效環保的生產能力

我們擁有原料藥設施及產品製造設施，均已通過GMP符合性檢查。我們高度重視發酵環節的質量、穩定性、環保與成本效益，且將環保與污染控制作為重要方面。

- **成本效益與環保方面**，我們借助核心技術研製高產基因工程菌—用於生產埃坡霉素的纖維堆囊菌，實現微生物發酵的規模化生產，屬於新型綠色生產工藝，同時我們解決了埃坡霉素發酵產率低、生產不穩定、副產物種類繁多及下游純化工序難等限制擴大規模的技術難題，嚴格控制生產廢物排放，在工業化發酵規模下實現了高效生產，具有良好的環保性與經濟性；
- **質量管理方面**，我們依據《中華人民共和國藥品管理法》、GMP的要求，並參照ICHQ10《藥品質量體系》等國際標準，建立了藥品生產質量管理體系，以保證產品全生命週期的質量活動均處於受控狀態，涵蓋生產、包裝、檢驗、放行、倉儲、發運等環節。生產管理部門根據銷售需求、生產週期和庫存情況統籌安排生產計劃，下達生產指令。此外，我們嚴格實施質量風險管理、變更控制、偏差處理、糾正措施和預防措施等管理規程，定期開展內部審計和產品年度質量回顧分析，以確保遵守GMP標準，確保生產過程符合GMP要求。

5. 我們的營銷團隊不斷加強與第三方的合作，努力提升我們產品的市場份額

我們的銷售及營銷團隊積極開展全國性、區域性以及城市級別的產品推廣活動。我們在產品商業化推廣上優先聚焦核心市場，發力頂尖醫院，建立了穩定且長期的合作。

- 我們的核心產品優替德隆注射液於2023年正式進入國家醫保藥品目錄。截至最後實際可行日期，納入國家醫保藥品目錄大大幫助我們的產品獲得超過438家醫院的准入，促進了產品臨床推廣；此外，我們已與遍佈21個省份的銷售推廣機構達成合作；

業 務

- 我們重視研究質量，着力學術推廣，以提高我們的已上市產品及候選產品的認知度。優替德隆注射液聯合卡培他濱治療晚期乳腺癌的III期臨床試驗結果兩度在全球規模和影響力最大的臨床腫瘤研究年會之一的ASCO大會上作口頭報告，相關研究論文發表於The Lancet Oncology和Annals of Oncology等著名醫學期刊。Nature Review Clinical Oncology將優替德隆作為重點進行發表，肯定了其在臨床試驗中顯示的療效和安全性及其經濟高效的生產方式，認可優替德隆的開發意義。

我們相信，我們的產品進入國家醫保藥品目錄，加上KOL及專家的推薦，將繼續推動我們的銷售。我們與銷售推廣機構及分銷商的長期關係、豐富的商業化經驗以及國內外的良好品牌聲譽將進一步提供助力。

6. 由具備豐富生物技術領域經驗的創始人領導的管理團隊，擁有豐富經驗和優秀研發記錄

我們的聯合創始人Tang Li(唐莉)博士及Qiu Rongguo(邱榮國)博士是知名的微生物學家、分子腫瘤學家和生物技術領域的資深專家。自本公司成立以來，他們堅持不懈、滿腔熱情、不忘初心，致力於實現他們的共同願景，旨在為患者提供質高價優的創新藥物，推動公司取得成功。

- 唐博士在生物技術領域擁有超過40年的經驗，她長期從事微生物小分子藥物的研發，在天然小分子藥物生物合成及放大發酵生產方面實現突破，並建立了先進的組合生物合成技術平台。唐博士主持了多個863計劃和「重大新藥創制」科技重大專項等項目，在《科學》、《JACS》、《美國國家科學院院刊》、《Chem & Biol》、《柳葉刀腫瘤學》等著名學術雜誌發表了40餘篇論文，擁有40餘項國內外發明專利。唐博士曾在Kosan Biosciences, Inc.擔任資深科學家、在大連理工大學擔任教授。唐博士在美國威斯康星大學麥迪遜分校獲得博士學位並完成博士後研究。
- 邱博士在生物醫藥行業擁有超過40年的經驗，專攻分子腫瘤學和細胞生物學，是細胞檢測和臨床前藥理學專家，在致癌信號轉導及研發兩種成功上市的創新小分子抗癌藥物作出了重要貢獻。他亦是863計劃和重大新藥創制科技重大專項等項目、中華人民共和國人力資源和社會保障部留學人員創業重大項目的負責人。邱博士在《自然》、《細胞》、《美國國家科學院院刊》、《Curr Biol》及《柳葉刀腫瘤學》等頂級期刊上發表了40多篇科學文章，

業 務

是超過15項專利的發明人。邱博士曾任多家生物技術和製藥公司科學家和項目負責人、大連理工大學教授。邱博士在荷蘭烏德勒支大學獲得博士學位，並在美國加州大學伯克利分校完成博士後研究。

在唐博士與邱博士領導及遠見卓識的雄心鼓舞下，並受到我們專注包容性溝通及高效執行、以科學為導向、積極向上的企業文化所吸引，我們匯聚了一支由具有堅實科學背景及專業知識的高水平人才組成的核心管理團隊，涵蓋藥物發現、臨床前研究設計及臨床試驗執行以至監管事務、擴大生產及商業化等藥物開發全流程。

我們的發展戰略

1. 不斷加強研發活動，將我們的產品推向全球

我們將進一步加強研發投入，圍繞產品管線尤其是核心產品，通過自主研發及外部合作，提升產品的商業價值：

— 核心產品更多適應症臨床試驗：

除晚期乳腺癌外，我們還將積極推進其他適應症的臨床進展，如早期乳腺癌、NSCLC、乳腺癌及肺癌腦轉移、膠質母細胞瘤等。我們將持續拓展核心產品的更多適應症，以擴大我們未來的市場前景；

— 優替德隆新劑型及療法臨床試驗：

我們將充分利用自身製劑平台，拓展核心產品新劑型。我們將重點推進口服製劑在胃癌、食管癌、肝癌及卵巢癌適應症方面的臨床進度，我們的策略是區分優替德隆膠囊及優替德隆注射液的適應症開發。我們也會將納米製劑項目、ADC項目推進至進入臨床階段；

— 其他產品研發：

除圍繞優替德隆的臨床項目外，我們還將積極推動BG22、BG18和BG44等全新項目的研發進展，我們期待上述候選產品未來獲批上市後，可進一步豐富我們的產品組合，不斷增加本公司產品的商業化深度與廣度；

— 全球活動：

我們將高度重視加快管線項目於海外市場的申報及臨床進展，持續不斷推進已準予進行臨床試驗的項目，將持續推動已獲批開展臨床試驗的項目進度，並推動更多臨床項目走向全球市場。此外，我們正透過於中國境外授

業 務

權或共同開發優替德隆注射液及膠囊，積極物色可靠的全球合作夥伴。我們相信，憑藉我們強大的研發及生產能力，加上我們豐富的商業專業知識，我們將是實現為全球患者提供創新抗癌產品的共同目標的全球生物製藥公司的首選合作夥伴。

2. 優化生產質量及產能，滿足全球需求

我們致力於鞏固自身在生產環節的優勢，將繼續投資於先進的生產設備與最佳生產環境，以更好地滿足研發與生產需求，同時實現規模經濟效益，以降低生產環節成本。我們也將搭建或進一步擴建原料藥、產品產業化基地，並優化其產能。

我們預計海外的臨床試驗將快速取得進展並實現商業化，因此我們將依照國際cGMP標準，升級與改建生產設施，為未來向全球範圍供應產品提供可靠保障。

3. 加強及擴大國內銷售及營銷團隊，提高品牌知名度和市場空間

我們認為，中國對廣譜化療新藥仍有巨大需求未被滿足，我們計劃加強自身商業化能力，以提高核心產品的市場滲透率。

我們制定了全面的學術推廣計劃和商業化開發策略。為快速提升優替德隆注射液市場知名度和滲透率，我們不斷完善自營銷售團隊建設，組建專業與銷售經驗豐富的銷售團隊，制定專業化和差異化的學術推廣及產品營銷策略，覆蓋全國範圍內重點省市區域的醫療機構。此外，我們也積極尋求與更多銷售推廣機構達成合作，以擴大產品銷售範圍和品牌知名度。

此外，由於我們預期未來三至五年內產品在海外有望實現規模商業化，因此也正積極尋找具備全球化或特定地區藥品銷售能力的合作夥伴，因地制宜地制定並執行銷售策略。

4. 吸引、培養及留用頂尖人才，加快科技創新和產品商業化

我們高度重視選拔並留用人才。為全面支持我們的發展，我們將繼續招募行業領先的研發、臨床開發和商業化專業人士。我們致力為我們的員工提供健全的職業發展和學習機會，來自資深人士的指導、清晰的職業發展路線、有競爭力的薪酬以及團結互助的工作環境，營造吸引人才和留住志同道合高端人才的企業文化。

業 務

我們的產品及管線

利用我們在合成生物學方面的專業知識和依託我們的三大技術平台，我們自主開發微生物代謝產物創新藥。截至最後實際可行日期，我們建立了廣泛的產品組合，包括一款已商業化產品及由19個項目組成的多元化管線。下圖載列截至最後實際可行日期我們產品組合的主要詳情：

產品 ¹	適應症	聯合	開發區域	臨床油	I期	II期	III期	NDA ²	商業權益	現況 / 未來里程碑
優質腫瘤注射劑	晚期乳腺癌	Xeloda	中國						全球	於2019年3月獲得上市，並於2023年納入2022年國家醫藥保險藥品目錄
	晚期非小細胞肺癌	Xeloda	全球 ³						全球	預計於2024年下半年開始III期試驗
	晚期非小細胞肺癌	單藥	中國						中國	預計於2025年第四季提交NDA
	乳腺癌新輔助	單藥	全球 ³						全球	預計於2027年第四季提交NDA
	乳腺癌新輔助	AC	中國						中國	預計於2025年第四季提交NDA
	實體瘤	單藥 / PD-1	中國						中國	預計於2024年第二季完成II期試驗
	乳腺癌轉移	VEGF mAb	美國						美國	預計於2024年第二季獲得IND批准
	肺癌轉移	VEGF mAb	中國						中國	預計於2024年第三季獲得IND批准
	肺癌轉移	VEGF mAb	中國及美國						中國及美國	預計於2024年第四季提交IND申請
	實體瘤	單藥	美國						美國	預計於2024年第二季完成II期試驗
優質腫瘤膠囊	實體瘤	單藥 / Xeloda	中國						中國	預計於2024年第四季完成試驗
	晚期乳腺癌 ⁴	Xeloda	中國						中國	預計於2024年第四季提交me-NDA
	晚期胃癌和食管癌	PD-1	中國及美國						中國及美國	中國：預計於2024年第三季提交III期試驗IND申請； 美國：預計於2024年第二季提交IND申請
	晚期肝癌	VEGF mAb	中國及美國						中國及美國	預計於2024年第四季提交IND申請
	實體瘤	PD-1	中國						中國	預計於2024年第四季提交IND申請
	實體瘤	TBD	中國						中國	預計於2025年提交IND申請
	實體瘤	TBD	全球						全球	預計於2025年提交IND申請
	BG22	實體瘤	TBD	全球					全球	預計於2025年提交IND申請
	BG18	實體瘤	TBD	全球					全球	預計於2026年提交IND申請
	BG44	實體瘤	TBD	全球					全球	預計於2026年提交IND申請

★ 核心產品

附註：

- (1) 我們全部資產均為自主開發。
- (2) 包括NDA提交及NDA批准。
- (3) 國際多中心臨床試驗在美國、歐洲及亞太經濟合作組織成員國進行。
- (4) 在完成優質腫瘤膠囊用於實體瘤的試驗後。

縮略語：

Xeloda：卡培他濱；AC：蔥環素及環磷酰胺；VEGF mAb：血管內皮生長因子單抗；TBD：待定。

業 務

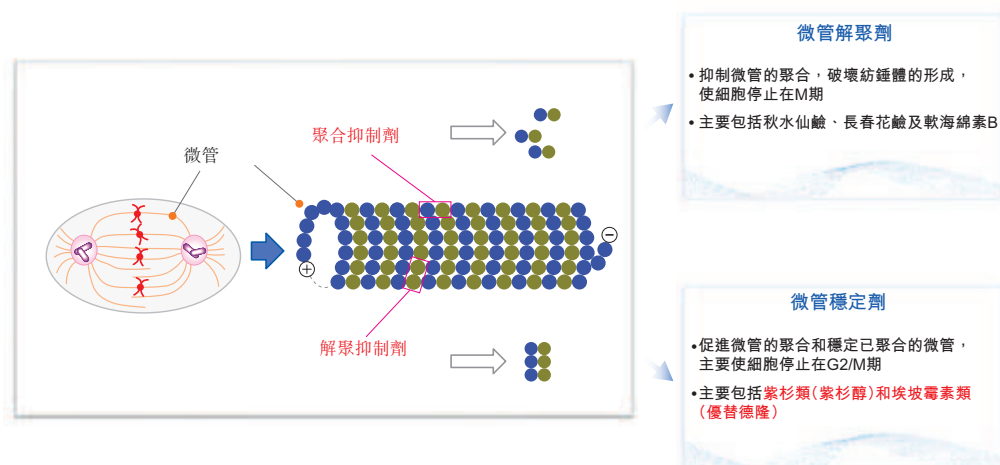
核心產品：優替德隆注射液

概覽

優替德隆注射液涉及一款已商業化產品及八項正在開發的項目。優替德隆注射液自面向公眾以來在腫瘤領域備受關注及認可。在2021年3月獲國家藥監局批准上市前，其已納入《CSCO乳腺癌診療指南》(「指南」)並在NDA申請期間進行了優先審查。此外，在隨後的幾年內，其被納入指南，並於2023年升級為1級推薦(1A類證據)，在此期間亦被納入2022年國家醫保藥品目錄。與此同時，我們正積極推動多戰略臨床開發計劃，探索優替德隆注射液單藥治療及聯合治療各類適應症的可能性，以進一步豐富我們的管線及擴大市場範圍。

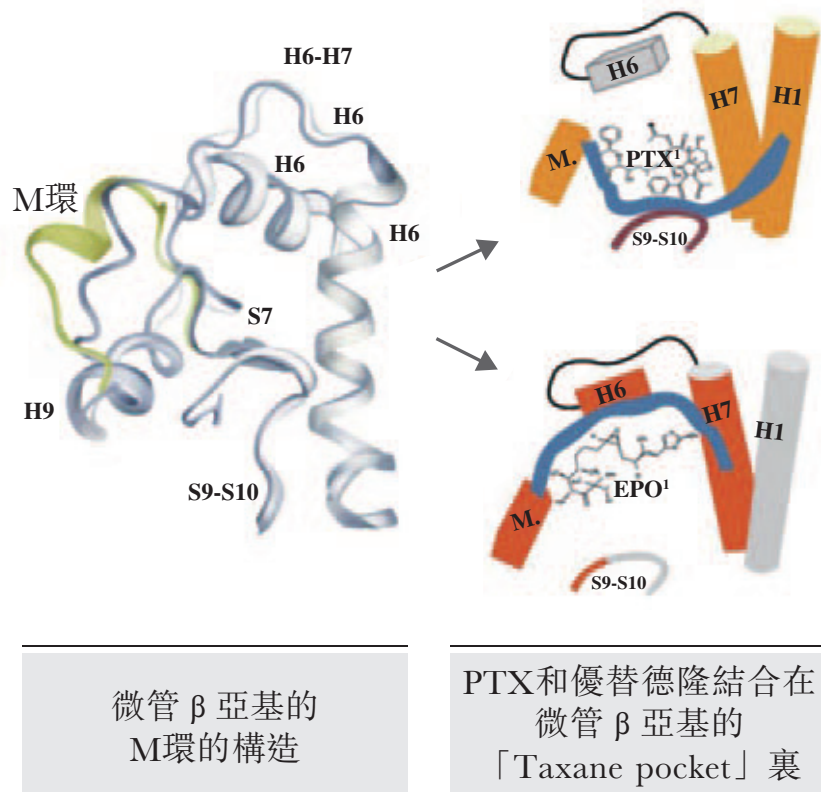
藥物設計及作用機制

微管是真核生物細胞的基本組織成分，主要由 α -微管蛋白及 β -微管蛋白組成。微管主要以胞質微管形式存在於細胞質中，呈網狀或束狀分佈，通過其亞單位的解聚和聚合可形成紡錘體，參與細胞的有絲分裂(一種真核細胞分裂產生體細胞的過程)。染色體在紡錘體的牽引下向兩極移動，從而完成細胞增殖。有絲分裂後，紡錘體微管解聚成微管蛋白，再組裝成胞質微管。微管蛋白與微管之間的動態平衡在細胞的生長和有絲分裂中發揮着重要的作用。微管抑制劑通過增加微管聚合的穩定性並抑制其解聚(如紫杉醇、優替德隆等)或促使微管解聚並抑制其聚合(如長春鹼類藥物、艾立布林等)來影響微管的作用，使細胞在有絲分裂時不能形成紡錘體，導致細胞凋亡，從而發揮抗腫瘤作用。微管抑制劑能優先作用於快速分裂的腫瘤細胞，是常用的化療藥物。下圖圖示微管並載列兩類微管抑制劑：



業 務

優替德隆作為新型微管抑制劑，其分子靶點為 β -微管蛋白，通過與 β -微管蛋白亞單位結合，誘導和促進微管蛋白的形成，抑制微管解聚，從而阻斷細胞的有絲分裂，導致細胞凋亡，抑制腫瘤的生長。紫杉類藥物自推出以來，至今約三十年，依然是眾多實體瘤治療中的重要化療用藥，但由於其較強的副作用（如骨髓抑制等）和不可避免的耐藥性，限制了其臨床療效。優替德隆增加微管穩定性的作用機制與紫杉類藥物一致，但兩者的分子結構不同，與微管蛋白的結合位點也不完全一致。此外，優替德隆亦可通過抑制ERK1/2及AKT磷酸化、下調Bcl-2水平等作用機制，誘導細胞凋亡。體外研究顯示，相較於紫杉醇，優替德隆促進微管蛋白聚合的能力更強、活性更高。另外，多藥耐藥性腫瘤細胞對紫杉醇具耐藥性，但對優替德隆依然敏感。下圖載列紫杉醇及埃坡霉素的結合位點¹：



附註：

(1) PTX指紫杉醇，EPO指埃坡霉素。

資料來源：公司數據、文獻研究

業 務

市場機遇及競爭

乳腺癌

乳腺癌是全球女性發病率最高的癌症。根據弗若斯特沙利文的資料，2022年中國乳腺癌發病率約為341.0千人，預期將於2030年上升至約370.6千人，複合年增長率為1.0%。

截至2023年12月31日，國家藥監局已批准合計八款乳腺癌微管抑制劑，可分為紫杉類、埃坡霉素、長春花生物鹼類及軟海綿素B等四大類。中國晚期乳腺癌微管抑制劑藥物主要包括優替德隆注射液、紫杉醇、紫杉醇脂質體、紫杉醇白蛋白結合物、長春瑞濱及艾立布林。由於新微管抑制劑藥物開發充滿挑戰，市場上大部分微管抑制劑藥物已獲批多時。近10多年僅有艾立布林及優替德隆兩款藥物上市。

惡性乳腺癌亞型（如HER2+及TNBC）形成腦轉移的機率介乎14%至38%。過往人們認為曲妥珠單抗等大分子藥物無法通過血腦障壁，導致顱內藥物濃度偏低，藥效受限。因此，外科手術、全身立體定位放射治療及全腦放射治療等局部治療被視作必然之選。然而，乳腺癌腦轉移患者的存活期依然偏短。患者確診乳腺癌腦轉移之後的中位生存期約為7.2個月，而確診三陰性乳腺癌腦轉移患者的中位生存期僅約為3.5個月。此外，截至2023年12月31日，並無用於治療乳腺癌腦轉移的獲批藥物。故此，市場對更高效治療乳腺癌腦轉移患者的需求急切。

乳腺癌新輔助治療有助患者降低遠端復發，讓患者能提早開展全身性治療，減少腫瘤期數。HER2陽性乳腺癌的新輔助治療通常涉及化療聯合單抗（曲妥珠單抗及帕妥珠單抗）。三陰性乳腺癌的新輔助治療包括化療或聯合化療（紫杉醇、多西他賽、紫杉醇白蛋白、卡鉑、多柔比星）或化療聯合單抗（帕博利珠單抗）。對於HR陽性患者，化療（紫杉醇、多西他賽、紫杉醇白蛋白、多柔比星）是新輔助治療的主要選擇。更多資料，請參閱「行業概覽—節選適應症分析—乳腺癌」。

業 務

NSCLC

NSCLC是最普遍的肺癌，約佔所有肺癌病例的85%。根據弗若斯特沙利文的資料，2022年中國NSCLC發病率約為836.8千人，預期將於2030年上升至約1,052.4千人，複合年增長率為2.9%。

截至2023年12月31日，國家藥監局已批准合計七款NSCLC微管抑制劑，主要可分為紫杉類和長春花生物鹼兩個類別，其中優替德隆注射液是中國唯一用於治療NSCLC III期臨床試驗的微管抑制劑候選藥物。大多數微管抑制劑藥物已較早獲批，迫切需要新的微管抑制劑藥物。

約20%的肺癌患者在初始診斷時確診腦轉移。確診表皮生長因子受體突變或間變性淋巴瘤激酶重排的肺癌患者的發病率更高，高達60%的患者在患病期間形成腦轉移。然而，血腦障壁嚴重限制腦轉移患者現有治療的成效。靶向藥物及新化療藥物現正開發當中，以延長患者存活期，提升患者生活質量。截至2023年12月31日，中國並無用於治療肺癌腦轉移的獲批藥物。有關更多資料，請參閱「行業概覽—節選適應症分析—NSCLC」。

腦膠質瘤

腦膠質瘤是一種始於腦部或脊髓細胞增生的癌症。腦膠質瘤由支持神經細胞的星形膠質細胞形成。根據弗若斯特沙利文的資料，2022年中國腦膠質瘤的發病率約為42.4千人，預計將於2030年上升至約53.1千人，複合年增長率為2.9%。

目前，一些小分子靶向藥物正在開發中，但可供選擇的治療方案很少。根據CSCO指南，治療復發性腦膠質瘤的方法包括手術、化學放射治療聯合替莫唑胺及貝伐珠單抗。有關更多資料，請參閱「行業概覽—節選適應症分析—腦膠質瘤」。

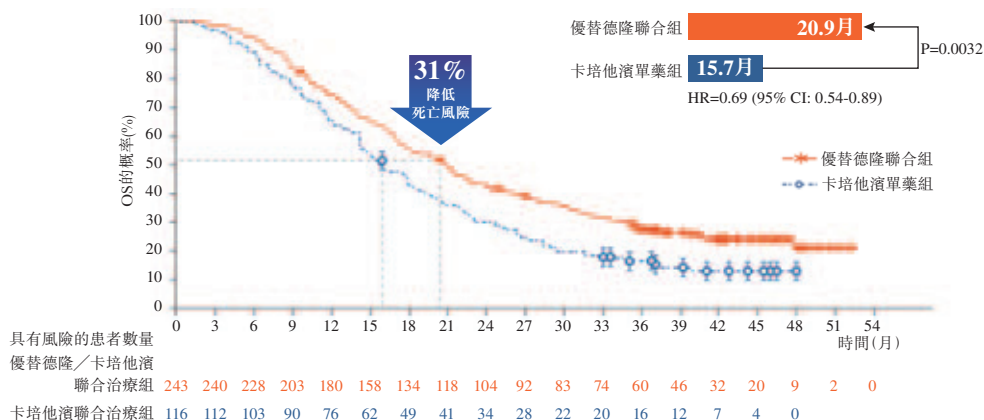
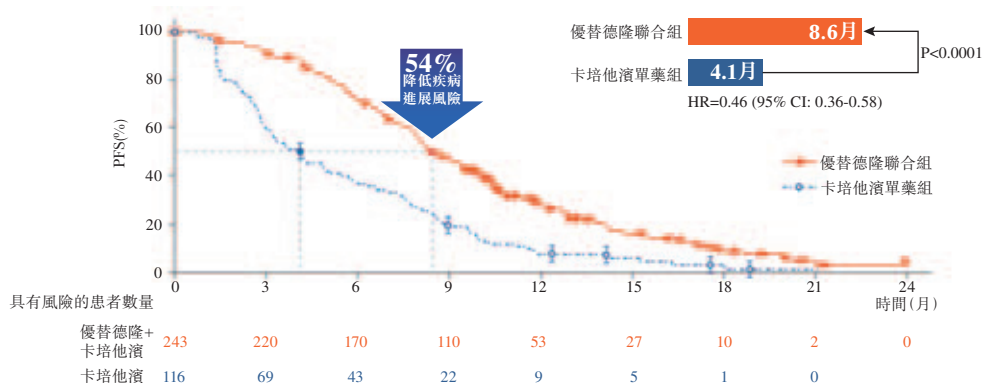
業 務

競爭優勢

較紫杉及其他同類藥物，優替德隆注射液的優勢包括如下幾個方面：

(1) 臨床療效良好

優替德隆注射液聯合卡培他濱對比卡培他濱單藥治療既往接受過蒽環和紫杉類藥物治療的晚期乳腺癌患者的III期臨床研究結果表明，優替德隆注射液在治療晚期乳腺癌方面療效顯著：

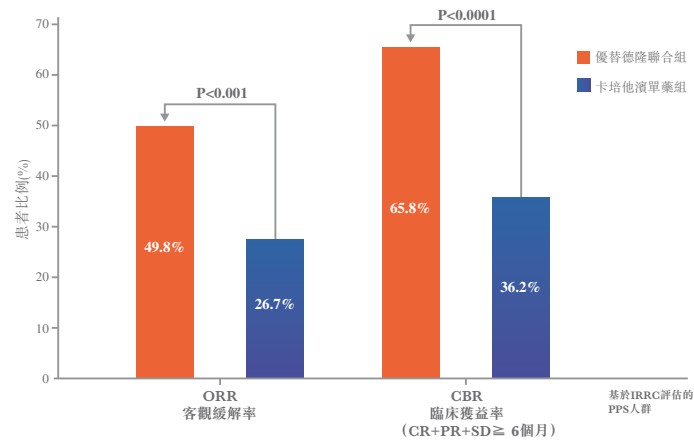


資料來源：公司數據、文獻研究

聯合組的PFS為8.6個月，卡培他濱單藥治療的PFS為4.1個月，mPFS顯著提升109%，絕對獲益4.5個月，疾病進展風險降低54%；優替德隆聯合組的OS為20.9個月，卡培他濱單藥治療的OS為15.7個月，mOS顯著提升33%，絕對獲益5.2個月，死亡風險降低31%。PFS和OS的獲益意味着優替德隆聯合組療效持久，可以有效延長患者的生存期。

業 務

優替德隆聯合組的客觀緩解率(ORR)和臨床獲益(CBR)率顯著提高近100%

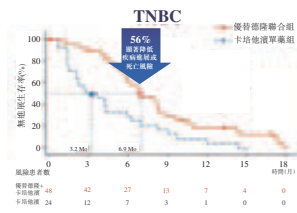
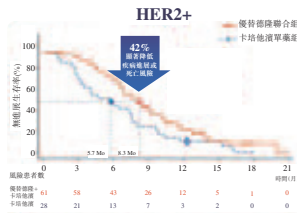
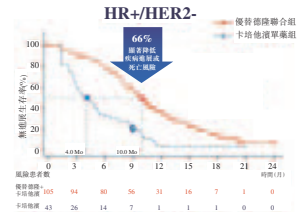


資料來源：公司數據、文獻研究

聯合組的ORR為49.8%，顯著高於卡培他濱單藥組的26.7%；聯合組的CBR為65.8%，顯著高於卡培他濱單藥組的36.2%。ORR和CBR的提升意味着優替德隆聯合組可以有效緩解病情，使更多患者從我們的產品中獲益。

1-4線患者全覆蓋 所有亞型全覆蓋

基線特徵	優替德隆+卡培他濱組 (N=270)	卡培他濱單藥治療組 (N=135)
既往晚期階段接受化療線數		
0	72(26.7%)	28(20.7%)
1	96(35.6%)	53(39.3%)
≥2	102(37.8%)	54(40.0%)
既往化療史		
既往紫杉與蒽環化療	268(99.3%)	135(100%)
既往卡培他濱化療	28(10.4%)	21(15.6%)
出現內臟轉移		
是	222(82.2%)	116(85.9%)
否	48(17.8%)	19(14.1%)
分子亞型		
HR+	170(63.0%)	80(59.3%)
HR-	96(35.6%)	51(37.8%)
HER2+	70(25.9%)	36(26.7%)
HER2-	166(61.5%)	76(56.3%)
HER2-/HR+	113(41.9%)	49(36.3%)
HER2-/HR-	53(19.6%)	27(20.0%)



資料來源：公司數據、文獻研究

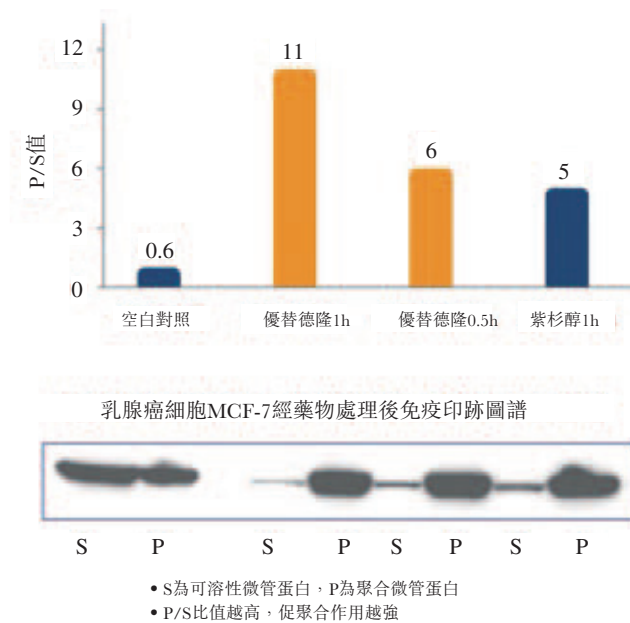
臨床研究結果表明，優替德隆注射液聯合卡培他濱在所有治療線中對乳腺癌主要分型治療均表現出顯著的療效。

業 務

與紫杉類及其他化療藥物相比，優替德隆同樣具有顯著的療效優勢。

截至最後實際可行日期，儘管我們尚未有優替德隆頭對頭比較紫杉類藥物的結果，但基於二者作用機制及公開數據，優替德隆注射液的聯用和單藥治療方案均較紫杉類藥物表現出更好的抗腫瘤活性。

從作用機制來看，雖然優替德隆與紫杉類藥物一致，但兩者的分子結構不同，與微管蛋白的結合位點也不完全一致。詳情請參閱「一核心產品：優替德隆注射液—藥物設計及作用機制」。此外，優替德隆可通過抑制ERK1/2及AKT磷酸化、下調Bcl-2水平等作用機制，誘導細胞凋亡。下圖顯示在對乳腺癌細胞MCF-7進行藥物處理後不同組別的P/S比值：



資料來源：公司數據

P/S 比值乃用於比較各種微管穩定劑對微管蛋白聚合的影響的指標，比值越高，表明促微管蛋白聚合的活性越好。使用優替德隆處理腫瘤細胞30分鐘後，聚合微管蛋白的數量增加10倍，一個小時後，其數量增加近20倍。對比之下，使用紫杉醇處理一個小時後，聚合微管蛋白的數量僅增加10倍。細胞研究顯示優替德隆促進微管蛋白聚合的能力更強。

業 務

下表闡明優替德隆與多西他賽就晚期乳腺癌III期臨床試驗的療效¹：

	<u>優替德隆+</u> <u>卡培他濱</u>	<u>卡培他濱</u>	<u>多西他賽+</u> <u>卡培他濱</u>	<u>多西他賽</u>
病例數，人	267 ²	135	255	256
ORR，%	49.8	26.7	42.0	30.0
m PFS，月	8.6	4.1	6.1	4.2
HR，p	0.46,p<0.0001		0.65,p=0.0001	
m OS，月	20.9	15.7	14.5	11.5
HR，p	0.69,p=0.0032		0.775,p=0.0126	

附註：

- (1) 此並非頭對頭比較，且其不一定能代表整體數據。
- (2) 270名患者隨機分配至優替德隆+卡培他濱聯合組，但有3名患者未接收任何藥物治療。

資源來源：臨床試驗、文獻研究、弗若斯特沙利文分析

下表闡明優替德隆與白蛋白紫杉醇就晚期乳腺癌臨床試驗單藥治療的療效¹：

	<u>優替德隆</u>	<u>白蛋白紫杉醇²</u>
病例數，人	70	186
ORR，%	28.6	21.4
m PFS，月	5.4	5.6
m OS，月	21.2	15.1

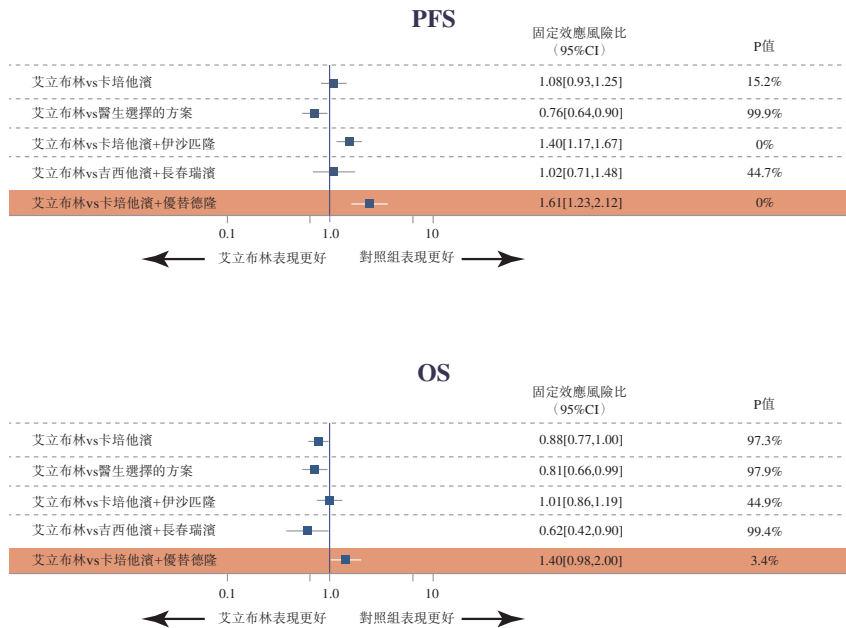
附註：

- (1) 此並非頭對頭比較，且其不一定能代表整體數據。
- (2) 相比傳統紫杉醇，白蛋白紫杉醇具備多種優勢。由於白蛋白紫杉醇不含溶劑配方減省事先以類固醇及抗組織胺劑用藥的需要，其主要好處之一為能夠降低過敏反應風險。此外，白蛋白劑型能提升藥物水溶性，促進更高效藥物傳遞至腫瘤，有機會提升其藥效。另外，相比傳統紫杉醇，白蛋白紫杉醇能以較短輸液時間帶來更高劑量給藥，提升患者舒適度及便利性。該等優勢令白蛋白紫杉醇成為更患者友善選項，而且治療癌症藥效亦可能較高。

資源來源：臨床試驗、文獻研究、弗若斯特沙利文分析

業 務

截至最後實際可行日期，儘管尚未有優替德隆與艾立布林、長春瑞濱、吉西他濱及伊沙匹隆進行頭對頭比較的結果，但於SCI期刊《BMC Cancer》發表的研究進行Meta分析，比較艾立布林與其他化療治療方案的藥效，闡明只有優替德隆聯合治療能同時取得顯著的PFS及OS效益。比較如下：

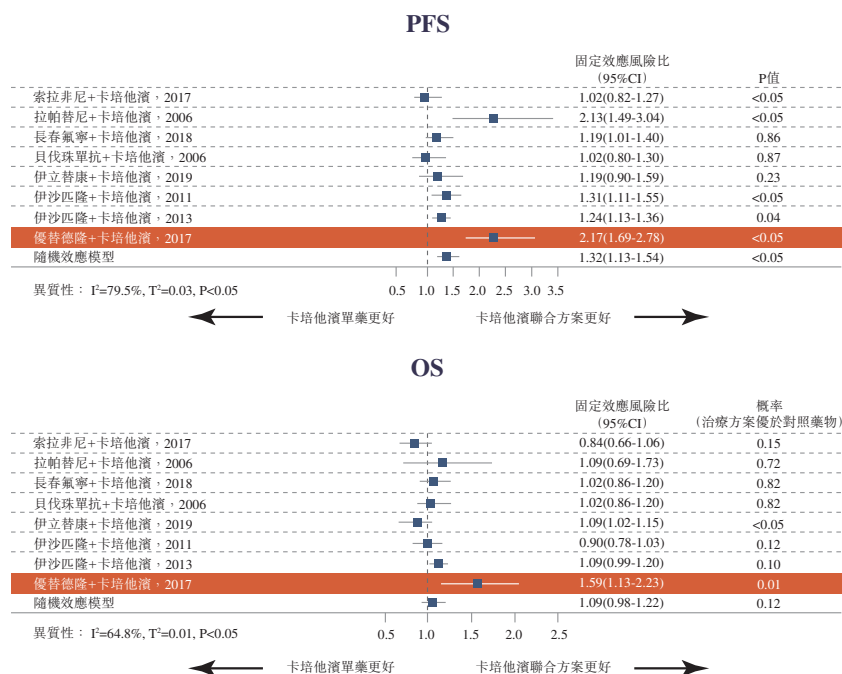


資料來源：Zhao et al. *BMC Cancer* (2021) 21: 758

固定效應風險比為用於比較不同治療方案藥效的參數。若比值越大於1，則說明對照組療效更好，相反若比值越小於1，則說明艾立布林療效更好。結果顯示，在該等化療方案中，優替德隆聯合治療的固定效應風險比在PFS及OS均明顯大於1，說明優替德隆較非紫杉類治療的療效更好。

業 務

於《Oncology Research and Treatment》發表的研究針對卡培他濱聯合非紫杉類藥物（包括優替德隆及靶向藥物）的療效進行Meta分析。研究顯示在所有與卡培他濱聯合方案中，與卡培他濱單藥對比，優替德隆唯一取得PFS和OS雙獲益。比較如下：



資料來源: Alsaloumi, Loual, et al. *Oncol Res Treat* 2020; 43: 694–702

下表闡明優替德隆與伊沙匹隆¹就晚期乳腺癌III期臨床試驗的療效²：

	優替德隆+		伊沙匹隆+		伊沙匹隆+	
	卡培他濱	卡培他濱	卡培他濱 (046)	卡培他濱	卡培他濱 (048)	卡培他濱
病例數, 人 . . .	267 ³	135	375	377	609	612
ORR, %	49.8	26.7	34.7	14.3	43.3	28.8
m PFS, 月	8.6	4.1	5.8	4.2	6.2	4.4
HR, p	0.46, p<0.0001		0.75, p=0.0003		0.79, p=0.0005	
m OS, 月	20.9	15.7	12.9	11.1	16.4	15.6
HR, p	0.69, p=0.0032		0.90, p=0.1936		0.90, p=0.1162	

附註：

(1) 伊沙匹隆共進行過兩個III期臨床試驗。

業 務

(2) 此並非頭對頭比較，且其不一定能代表整體數據。

(3) 270名患者隨機分配至優替德隆+卡培他濱聯合組，但有3名患者未接收任何藥物治療。

資源來源：臨床試驗、文獻研究、弗若斯特沙利文分析

資料來源：公司數據、文獻研究、弗若斯特沙利文

相比卡培他濱單藥治療，優替德隆注射液聯合卡培他濱就晚期乳腺癌III期臨床試驗顯示，聯合療法實現了PFS和OS方面的雙獲益。相反，相比卡培他濱單藥治療，伊沙匹隆聯合卡培他濱III期臨床試驗僅在PFS方面有顯著提升，而OS未體現統計學意義。因此，相對於伊沙匹隆，優替德隆聯合卡培他濱表現出良好的臨床療效。

優替德隆、伊沙匹隆及艾立布林就晚期乳腺癌臨床試驗單藥治療的療效對比情況如下¹：

	優替德隆	伊沙匹隆	艾立布林
病例數，人	70	126	103
ORR，%	28.6	11.5	11.5
m PFS，月	5.4	3.1	2.6
m OS，月	21.2	8.6	9.0

附註：

(1) 此並非頭對頭比較，且其不一定能代表整體數據。

資料來源：公司數據、文獻研究、弗若斯特沙利文

上表顯示就單藥治療晚期乳腺癌而言，優替德隆注射液在ORR、PFS以及OS方面均優於伊沙匹隆和艾立布林，臨床療效更好。

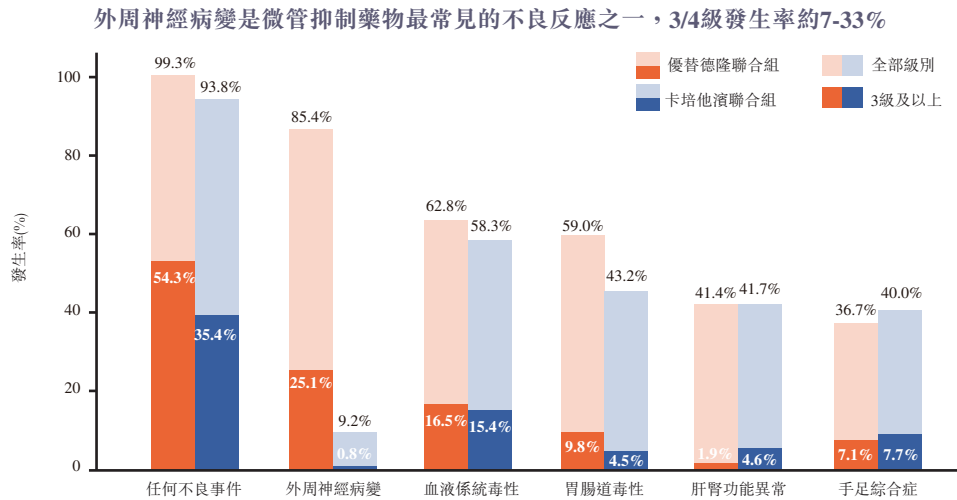
(2) 安全性好，適合長期使用

化療藥物在殺傷腫瘤細胞的同時，也會對正常的組織和器官造成一定損害，具體表現為各類毒性作用，如血液系統毒性、胃腸道毒性、肝腎毒性、外周神經病變等。血液系統毒性往往導致骨髓抑制，表現為中性粒細胞減少、白細胞減少和嗜熱粒細胞減少。

優替德隆注射液聯合卡培他濱就晚期乳腺癌III期臨床試驗結果顯示，對比卡培他濱單藥，血液系統毒性並未增加，胃腸道及肝腎毒性輕微，已表現出良好的安全性。本試驗中主要不良反應為外周神經病變，但並無患者發生4級外周神經病變，且95.5%的受試者可以快速恢復至0-1級，中位恢復時間為3.1周。此外，在整個試

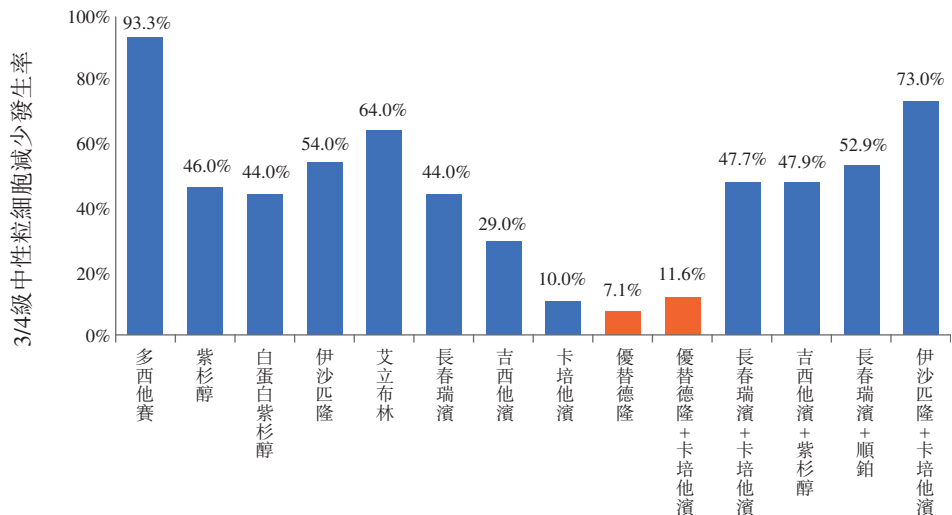
業 務

驗過程中無患者與治療相關的死亡，表現出聯合療法良好的安全性。優替德隆注射液聯合卡培他濱的不良事件及發生率載於下表：



資料來源：公司數據、文獻研究

優替德隆單藥或聯合治療及其他化療比較如下：



資料來源：公司數據、文獻研究

就三或四級中性粒細胞減少而言，優替德隆單藥及聯合治療的發生率分別為7.1%及11.6%，遠低於其他療法(卡培他濱單藥治療除外)，展現出低血液學毒性的獨特優勢。

業 務

癌症治療相關不良事件影響患者生命質量，尤其是骨髓抑制毒性會降低患者免疫力，引發嚴重感染等併發症，甚至導致死亡，從而帶來額外的治療成本，患者需要長期使用抗生素及粒細胞集落刺激因子以應對毒性作用，他們的使用本身也伴隨着風險，例如，可導致抗生素耐藥性，即細菌進化至可抵禦該等藥物的效用，令日後感染更難以治癒。此外，抗生素可干擾腸道微生物菌，引起消化問題，亦可能會導致部分人士出現過敏反應。該等副作用突顯醫療中審慎管理抗生素的重要性。下表按全年治療費用及不良事件治療費用比較艾立布林與優替德隆聯合卡培他濱：

治療方案	全年治療費用 ⁽¹⁾ (人民幣元)	不良事件 全年治療 費用 ⁽¹⁾⁽²⁾ (人民幣元)
優替德隆聯合卡培他濱	36,320	5,513.7
艾立布林	33,594	17,063.1

附註：

- (1) 按一名患者八個治療週期計量。
- (2) 不良事件全年治療費用的計算方式為(i)需要干預百分比，(ii)每項治療費用，(iii)個別不良事件，與(iv)八個週期相乘。

資料來源：專家訪問、文獻研究、IQVIA對優替德隆注射液的成本效益分析報告

綜上，經臨床試驗數據、文獻研究及成本分析所證實，優替德隆聯合卡培他濱的血液毒性遠低於其他化療藥物。該治療方案具有安全性，在管理不良事件方面具有成本效益，是具經濟價值的長遠治療選擇。

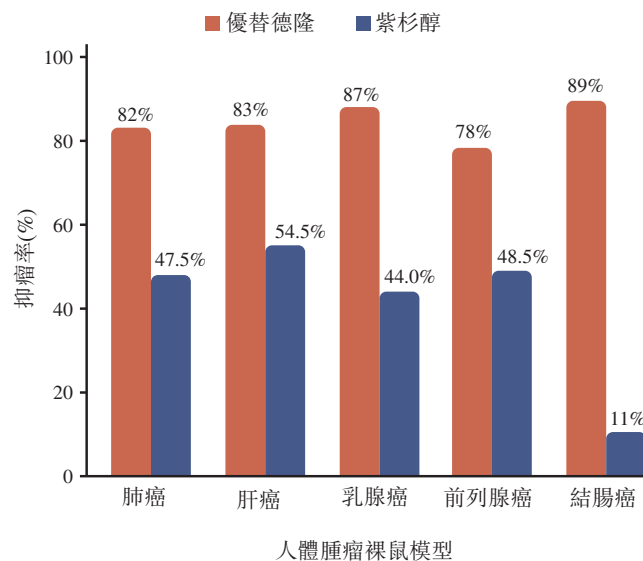
(3) 具有廣譜抗腫瘤活性

化療藥物是目前治療腫瘤的主要手段之一。雖然一些化療藥物在最初研發時適用於特定類型的癌種，但由於癌細胞具有類似特徵，這些藥物往往在其他癌症治療中亦有效。相較而言，靶向治療以及免疫治療僅在一些癌症的特定靶點高表達人群中的治療效果顯著，但其使用人群受到限制。舉例而言，PD-1/PD-L1抑制劑僅對20%–40%的實體瘤患者有效，顯示患者反應率有限。

業 務

臨床前體外細胞毒活性研究顯示，優替德隆對於乳腺癌、腦膠質瘤、NSCLC、結腸癌、肝癌、前列腺癌、T細胞白血病等十餘種人體腫瘤細胞株具有良好的抗腫瘤活性。

此外，臨床前體內藥效學研究顯示，優替德隆對裸鼠人體腫瘤異種移植模型（包括肺癌A549、肝癌HepG2、腸癌HCT-15、乳腺癌Bcap-37和前列腺癌PC-3）等均顯示出很強的抗腫瘤效果，其中腸癌HCT-15為內源性紫杉醇耐藥株，紫杉醇對照組只有11%的抑瘤率，而優替德隆的抑瘤率達到89%，另外，在實驗中也發現優替德隆對小鼠黑色素瘤B16模型的療效達82%，這些結果表明優替德隆具備治療多癌腫的潛力。



資料來源：公司數據、文獻研究

截至最後實際可行日期，我們在優替德隆注射液單藥治療或聯合治療晚期乳腺癌、晚期NSCLC、晚期胃癌及食管癌、婦科腫瘤、軟組織肉瘤等的臨床試驗已觀察到明確的治療效果。優替德隆膠囊單藥治療乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、肺癌及胰腺癌等一系列癌症的臨床試驗亦取得良好療效。

業 務

(4) 對多藥耐藥性腫瘤細胞仍然有效，且不易產生耐藥性

基於上文的裸鼠人體腫瘤異種移植模型，結腸癌HCT-15屬天然紫杉醇耐藥細胞系，紫杉醇的抑瘤率僅為11%，而優替德隆的抑瘤率則達89%。臨床前體外細胞毒活性研究也表明優替德隆能抑制對紫杉醇有耐藥性的腫瘤細胞，對多藥耐藥性腫瘤細胞依然敏感。下表載列優替德隆注射液及紫杉醇就多藥耐藥性腫瘤細胞的IC50：

細胞系	多藥耐藥性腫瘤細胞	IC50±SD (nM) ¹	
		優替德隆	紫杉醇
NCI/ADR-Res	乳腺癌	12±2	>1,000
LS1034	結腸癌	8±2	>1,000
HCT-15	結腸癌	15±2	>1,000
HL 60/MX2	早幼粒細胞白血病	10±1	>1,000
CCRF-CEM/C2	T細胞白血病	11±2	>1,000

附註：

(1) IC50指半抑制濃度，數值越低代表腫瘤細胞對藥物越為敏感。

資料來源：公司數據、文獻研究、弗若斯特沙利文

腫瘤細胞的P-糖蛋白表達水平易被化療藥物誘導升高，從而導致多種抗腫瘤藥物被泵出細胞外(如蔥環類、長春鹼類、紫杉烷類、艾立布林等)，但優替德隆不是P-糖蛋白的底物，不與腫瘤細胞膜上導致多種藥物耐藥的P-糖蛋白結合，因此不會被泵出，交叉耐藥風險較低。此外，優替德隆與紫杉醇分子結構不同，兩者在微管蛋白上的結合位點不完全一致，微管蛋白變異後，優替德隆不會受到影響，仍可持續發揮抗腫瘤作用。

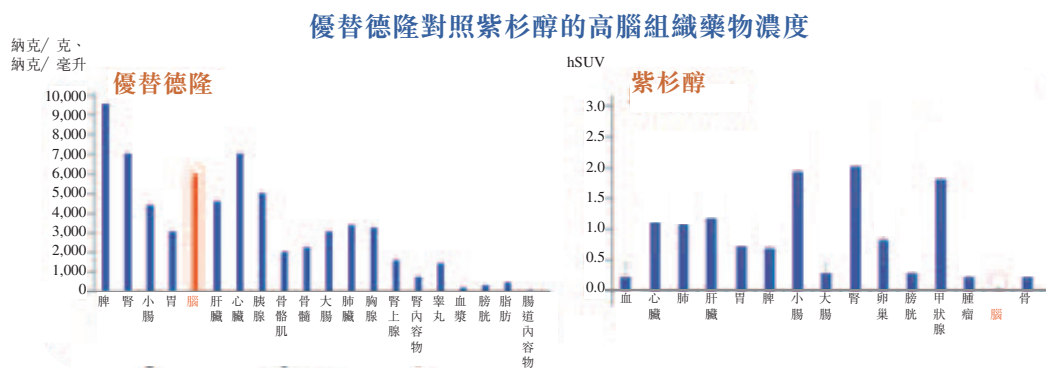
此外，研究者通過對敏感腫瘤細胞進行長期藥物處理並連續傳代實驗結果顯示，腫瘤細胞對紫杉醇產生了耐藥性，而對埃坡霉素類依然敏感，表明埃坡霉素類不易誘導產生耐藥性。根據弗若斯特沙利文的資料，紫杉類藥物的臨床治療週期一般為4至6個週期。

相比之下，優替德隆注射液聯合卡培他濱在晚期乳腺癌III期臨床試驗中，所有患者均接受過蔥環、紫杉類藥物化療方案，而聯合治療仍然有效且治療週期較長。在聯合組的267名患者中，近60%受試者接受了至少6個週期的治療，約30%受試者接受了至少8個週期的治療，約10%受試者接受了至少12個週期的治療。

業 務

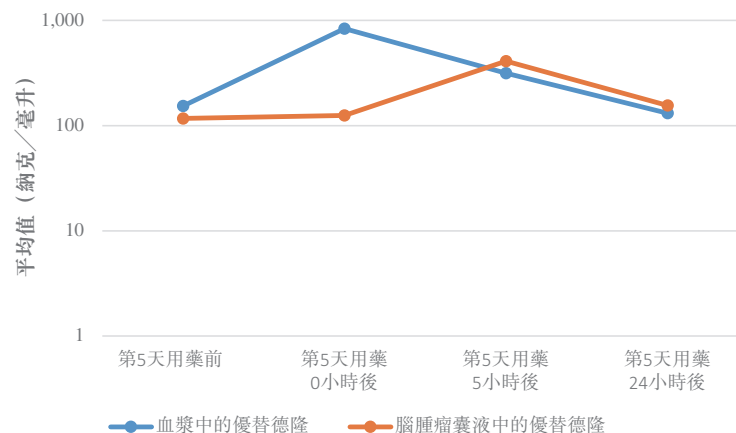
(5) 可穿透血腦屏障，防治癌症腦轉移潛力大

腦轉移是癌症治療中難以克服的難題，P-糖蛋白也存在於血管內皮細胞，阻止藥物透過血腦屏障。此外，大部分大於500Da的分子和小分子無法通過血腦屏障，腦轉移基本無法治療。若患者發生腦轉移，常規劑量下紫杉類藥物和艾立布林等微管抑制劑難以在腦組織內達到有效濃度，因此無法有效透過血腦屏障。然而，優替德隆因其獨特的理化性質及非P-糖蛋白底物等特性，具備穿透血腦屏障的能力。臨床前體外動物實驗顯示，優替德隆廣泛分佈於大鼠包括腦、胃、肝臟等多個組織或器官，且在注射24小時後顯示在大部分組織和器官(包括腦組織)中的藥物濃度顯著高於血漿中藥物濃度，顯示其對不同組織實體瘤的治療潛力以及良好的血腦屏障穿透能力。相比之下，紫杉醇在本實驗中所展示的腦組織藥物濃度分佈則極其有限。比較載列如下：



資料來源：公司數據、文獻研究

此外，我們進行了一項測試，以確定一名乳腺癌腦轉移患者的血漿及腦腫瘤囊液中的優替德隆濃度，測試顯示優替德隆可以穿透血腦屏障進入大腦。以下圖表顯示了優替德隆在血漿及腦腫瘤囊液中的濃度：



資料來源：公司數據

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，中國並無獲批用於治療乳腺癌及肺癌腦轉移的藥物，而自優替德隆注射液上市以來，臨床治療中已觀察到多名伴腦轉移的晚期乳腺癌患者經優替德隆治療後出現腦腫瘤較治療前有所縮小的病例。此外，研究者發起的試驗也已充分證實優替德隆能夠通過血腦屏障，具備防治癌症腦轉移的潛力。優替德隆注射液聯合依託泊苷和貝伐珠單抗治療伴腦轉移HER2陰性乳腺癌患者II期臨床試驗數據展示出優異的CNS-ORR及CNS-CBR，分別為73%及91%。此外，根據優替德隆注射液聯合貝伐珠單抗治療乳腺癌腦轉移II期臨床試驗結果，24例HER2陰性患者的CNS-ORR為58%、CNS-DCR為92%，12例HER2陽性患者的CNS-ORR為50%、CNS-DCR為100%。鑒於我們在防治癌症腦轉移方面的巨大潛力，我們也積極開展臨床試驗。截至最後實際可行日期，肺癌腦轉移臨床II期研究目前在境內處於Pre-IND階段，乳腺癌腦轉移孤兒藥也正在美國申請認證。同時，我們也在啟動腦膠質瘤在中美的IND申報相關準備工作。

(6) 生產工藝環境友好兼具天然資源優勢

艾立布林及紫杉類等化療藥物的生產過程通常涉及化學合成或半化學合成方法。但化學合成反應條件苛刻並且通常生產過程中會產生各種有毒物質，容易造成嚴重的環境污染。生物合成利用細菌或細胞來生產化療藥物，反應條件溫和，步驟簡單快捷，綠色環保，可以有效地解決化學合成的許多缺點。此外，作為紫杉類藥物主要來源的紅豆杉資源匱乏，限制了紫杉類藥物產量，也制約了紫杉類藥物整體行業的發展。

我們依託合成生物學技術，研製出了高產基因工程菌，實現了微生物發酵的大規模生產，而無需像紫杉醇等藥物進行大規模的植物採集與提取。這一技術幫助公司解決了埃坡霉素發酵產率低、生產不穩定、副產物種類繁多及下游純化工序中培養基質難處理等限制產業化的技術難題，在工業化發酵規模下實現了高效、穩定的生產效率，顯著減少了生產危廢，具有良好的環保性與經濟性。隨着製藥工業的環保要求趨於嚴格，我們有望憑藉先進生產工藝，發揮更大的競爭優勢。

業 務

臨床試驗結果概要

優替德隆注射液晚期實體瘤I期臨床試驗

概覽。本公司進行優替德隆注射液單藥治療晚期實體瘤I期臨床試驗，主要目的為探討優替德隆注射液靜脈給藥的MTD和DLT，觀察優替德隆注射液的藥代動力學特徵，初步評估優替德隆注射液的抗腫瘤效果，並為II期臨床試驗推薦安全劑量。

試驗設計。單中心、開放標籤、無對照的試驗，評價優替德隆注射液單次給藥劑量遞增的耐受性。每個劑量組包括「3+3」名受試者，按照修改後的斐波那契數列遞增劑量。初步研究期為一個治療週期，而隨後的研究期最多為六個週期。主要終點包括MTD、DLT和藥代動力學特徵，而次要終點包括ORR和安全性。

試驗情況。試驗於2007年10月開始，於2008年8月完成，共有21名患者入組。該試驗共計21例患者入組，其中乳腺癌10例，NSCLC 4例，惡性黑色素瘤2例，結腸癌、口底頷下腺癌、原始神經外胚層惡性腫瘤、肩胛小細胞惡性腫瘤和葉狀囊肉瘤患者各1例。

安全性數據。劑量與相關不良反應的嚴重性有明顯關係，即隨着劑量增加，不良反應明顯加重。不良反應包括暫時性、易處理的、輕度至中度的胃腸道反應（例如食欲不振、惡心、嘔吐和腹瀉）、外周神經毒性（感覺異常、麻木、疼痛）、肌肉及關節疼痛、全身疲乏，尚未觀察到嚴重骨髓抑制，也沒有發生藥物相關嚴重不良事件。

有效性數據。試驗顯示優替德隆注射液每3周給藥一次的MTD為170mg/m²，劑量限制性毒性為共濟失調，導致DLT的劑量為225mg/m²。在該等患者中，18例患者(85.7%)完成6個劑量組2至6個療程可評價療效，其中有8例患者(44.4%)為SD、10例患者(55.6%)為PD，3例女性患者僅接受一個療程而未能評價療效。該方案的II期臨床推薦劑量為170mg/m²。

優替德隆注射液乳腺癌Ib期臨床試驗

概覽。本公司進行優替德隆注射液單藥治療乳腺癌Ib期臨床試驗，是單次給藥臨床試驗的補充研究，目的為觀察並確定優替德隆注射液每天給藥一次並連續給藥五天的MTD，為II期臨床試驗推薦最佳方案和劑量。

業 務

試驗設計。單中心、開放標籤、無對照的連續給藥試驗，主要終點包括優替德隆注射液多次給藥在人體的MTD和藥代動力學特徵，次要終點為ORR。

試驗情況。試驗於2008年8月開始，於2009年11月完成，共有15例晚期乳腺癌患者入組。

安全性數據。劑量與相關不良反應的嚴重性有明顯關係。沒有發生藥物相關嚴重不良事件。常見的不良事件包括暫時性、易處理的、輕度至中度的外周神經毒性（感覺異常，麻木感）、胃腸道反應（食欲不振、腹瀉和嘔吐）、肌肉及關節疼痛、脫髮、全身疲乏、頭暈及失眠。此外，一些患者出現輕微的、暫時性的白細胞減少或中性粒細胞減少。

有效性數據。入組患者接受3個劑量組（劑量分別為：35、40、45mg/m²/天）的優替德隆注射液治療，試驗顯示MTD為40mg/m²/天。在該等患者中，13例患者（86.7%）可以進行兩個治療週期的療效評價，2例患者因僅接受一個週期的治療，無法評價療效。可評價的13例中，3例患者為PR，7例患者為SD，3例患者為PD。

優替德隆注射液聯合卡培他濱晚期乳腺癌I/II期臨床試驗

概覽。主要目的為評價優替德隆注射液聯合卡培他濱治療既往接受過蒽環類和紫杉類藥物治療失敗的轉移性或局部晚期乳腺腫瘤患者的安全性和ORR，以確定III期臨床試驗的推薦劑量。

試驗設計。多中心、開放標籤、無對照的優替德隆聯合卡培他濱連續給藥試驗。主要終點為ORR，次要終點為PFS和安全性。試驗分兩個階段進行。第一階段涉及劑量探索性研究，分3個劑量組聯合卡培他濱，以觀察耐受性和協同作用。第一階段亦涉及第一個治療週期的聯合用藥初步藥代動力學研究，以確定第二階段的推薦劑量。第二階段根據第一階段的結果繼續招募患者入組，進行臨床療效和安全性的後續研究。

試驗情況。試驗於2012年7月開始，於2014年6月完成，共有33例符合條件的晚期乳腺癌患者入組。

業 務

安全性數據。於試驗期間，沒有死亡事件或發生嚴重不良反應，外周神經毒性（手足末梢麻木）和手足綜合症（掌足紅腫疼痛）為較常見的不良事件，其他常見毒性反應是細胞毒性藥物的預期反應，包括胃腸道毒性（腹瀉、嘔吐）、肌肉及關節疼痛、疲乏、無力及脫髮，大多為1或2級，且較易臨床管理。

有效性數據。一例患者於完成一個治療週期前出組，32例患者可評價療效，其中一例患者為CR，13例患者為PR，15例患者為SD，三例患者為PD。ORR為43.8%，中位PFS為7.9。

優替德隆注射液單藥治療晚期乳腺癌II期臨床試驗

概覽。主要目的為評價優替德隆注射液單藥治療接受蒽環類抗生素、紫杉烷或卡培他濱治療後有進展的晚期乳腺癌患者的療效。

試驗設計。開放標籤、無對照、多中心的試驗，分兩個階段進行，主要終點為ORR，次要終點為PFS和安全性。

試驗情況。試驗於2012年7月開始，於2014年10月完成，共有8個研究中心參與。試驗共有70例對蒽環類、紫杉類或卡培他濱藥物耐藥的轉移性或局部晚期乳腺癌患者入組。第一階段比較優替德隆的兩個治療方案，即單次給藥和連續給藥，以評價療效和安全性。

安全性數據。在連續給藥組的70例患者中，有6例患者(8.6%)出現3級外周神經毒性(手足麻木)。通過降低劑量、延長給藥時間間隔、使用調節神經藥物或終止用藥，恢復至1級或更好狀態的中位時間為3周內。其他常見的不良事件包括輕度至中度的肌肉及關節疼痛、胃腸道反應(食欲不振、腹瀉和嘔吐)、疲乏、頭暈及脫髮，主要為1或2級，且容易管理，沒有觀察到嚴重不良反應。

有效性數據。在連續給藥組之70例患者中，ORR為28.6%，中位PFS達5.4個月，中位OS為21.2個月。

優替德隆注射液聯合卡培他濱晚期乳腺癌III期臨床試驗

概覽。主要目的為對照卡培他濱單藥治療，評價優替德隆注射液聯合卡培他濱治療既往接受過蒽環類和紫杉烷類治療或對其產生耐藥的復發晚期乳腺癌患者的臨床療效。

試驗設計。多中心、隨機對照的試驗。主要終點為PFS，次要終點為OS、ORR，和安全性。PFS分析基於獨立影像評估委員會的腫瘤評估結果進行。

業 務

試驗情況。試驗於2014年6月開始，於2016年9月完成，在中國26家臨床試驗中心進行，共有405例患者入組。270例患者隨機分配至優替德隆聯合卡培他濱治療組，135例患者分配至卡培他濱單藥治療組。所有患者均進入全分析集。

安全性數據。優替德隆的患者血液及肝腎毒性較低。根據臨床試驗結果，對照卡培他濱單藥治療，除外周神經毒性外，聯合治療的血液、肝、腎及消化系統不良事件發生率較低。聯合治療組有25.1%患者發生3級外周神經毒性，沒有發生4級毒性，約95.5%患者可以緩解，中位恢復時間為3.1周。聯合治療的其他不良反應包括消化系統毒性（腹瀉25.5%、嘔吐18.0%）、疲乏（25.1%）及脫髮（20.2%），大多為1或2級，且較容易管理。

有效性數據。優替德隆注射液聯合卡培他濱對入組的患者的療效顯著。對照單藥治療，聯合治療的主要和次要療效終點在統計學層面有明顯改善，大幅提高復發或轉移性乳腺癌患者的臨床獲益率和生存時間，降低疾病進展和死亡的風險。基於符合方案集，聯合治療的ORR為49.8%，顯著高於單藥治療（ORR為26.7%）。聯合治療的PFS由4.1個月顯著延長至8.6個月（95%CI：7.92–9.49），疾病進展風險降低54%（HR=0.46，95%CI：0.36–0.58， $p<0.0001$ ）。聯合治療的OS由15.7個月顯著延長至20.9個月（95%CI：17.81–22.74），死亡風險降低31%（HR=0.69，95%CI：0.54–0.89， $p=0.0032$ ）。

優替德隆注射液乳腺癌新輔助治療III期臨床試驗

概覽。主要目的為評價用於HER2-早期高危或局部晚期乳腺癌患者的新輔助治療，對照多西他賽聯合AC化療方案，優替德隆注射液聯合AC化療方案的療效和安全性。

試驗設計。開放標籤、隨機對照的試驗。主要終點為整體病理完全緩解率，次要終點包括乳腺病理緩解率、ORR、三年EFS和安全性。試驗招募552例患者入組，試驗組和對照組各有276例患者。治療期包括6個化療週期：試驗組患者每個週期首五天每天一次靜脈給藥，優替德隆注射液劑量為 $30\text{mg}/\text{m}^2$ ，並於每個21天週期首天一次靜脈給藥，多柔比星劑量為 $50\text{mg}/\text{m}^2$ ，環磷酰胺劑量為 $500\text{mg}/\text{m}^2$ （共有六個週期）。對照組患者於每個21天週期首天一次靜脈給藥，多西他賽劑量為 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，多柔比星劑量為 $50\text{mg}/\text{m}^2$ ，環磷酰胺劑量為 $500\text{mg}/\text{m}^2$ （共有六個週期）。完成六個新輔助治療週期後，所有符合條件的患者都會接受手術治療。

業 務

試驗情況。試驗於2023年5月開始。截至2023年9月30日，26例患者已入組，試驗組有14例患者，對照組有12例患者。

安全性數據。截至2023年9月30日，收集到的不良事件發生率低，而且該等不良事件容易管理，顯示優替德隆注射液聯合AC有良好安全性。

有效性數據。一旦達到足夠數量的可評價病例並完成統計分析，就可以得出療效結論。

優替德隆注射液晚期NSCLC II期臨床試驗

概覽。主要目的為評價優替德隆注射液對既往二線治療(含鉑化療和靶向治療)失敗或不能耐受的晚期NSCLC患者的療效和安全性。

試驗設計。單藥治療、開放標籤、多中心的試驗，主要終點為ORR，次要終點為DOR、PFS、OS和安全性。

試驗情況。試驗於2019年4月開始，於2021年6月完成，共有26例患者入組，全部納入全分析集和安全性分析集，而21例患者(80.8%)納入符合方案集。

安全性數據。試驗期間沒有患者因不良事件而死亡。最為常見的與優替德隆相關的CTCAE 3/4級的不良事件為周圍神經病變、 γ -谷氨酰轉移酶升高、低鈉血症、淋巴細胞計數降低和肢體疼痛，該等不良事件的發生率低。

有效性數據。優替德隆注射液對入組患者的療效顯著。基於符合方案集，共有21例患者(80.8%)可評價療效，ORR為19.0%(95%CI: 5.4%, 41.9%)，DCR為81.0%(95%CI: 58.1%, 94.6%)；中位恢復時間為4.1個月(95%CI: 3.121, 5.092)；中位PFS為4.4個月(95%CI: 2.497, 9.758)；12個月的生存率為71.0%(95%CI: 42.7%, 87.1%)。

優替德隆注射液NSCLC中國III期臨床試驗

概覽。主要目的為評價在既往含鉑化療方案失敗的局部晚期NSCLC患者中，優替德隆對照多西他賽的療效和安全性。

試驗設計。開放標籤、隨機對照的試驗，主要終點為OS，次要終點為PFS、ORR和安全性。試驗計劃招募612例患者入組，按照1:1的比例隨機分配至優替德隆單藥治療組或多西他賽單藥治療組。兩組均以21天為治療週期，治療至疾病進展或出現不可耐受的毒性反應。試驗將在達到504個目標事件數(患者死亡)時進行OS最終分析，在達到大約2/3的目標事件數時計劃進行OS中期分析。

業 務

試驗情況。試驗於2023年5月開始。截至2023年9月30日，37例患者已入組，試驗組有18例患者，對照組則有19例患者。

安全性數據。截至2023年9月30日，收集到的不良事件發生率低，而且該等不良事件容易管理，顯示良好安全性。

有效性數據。一旦達到足夠數量的可評價病例並完成統計分析，就可以得出療效結論。

優替德隆注射液晚期實體瘤(第一階段)II期臨床試驗

概覽。主要目的為評價優替德隆注射液單藥治療在既往標準治療失敗的晚期實體瘤(乳腺癌、肺癌、結直腸癌除外)患者中的ORR，以確定繼續開展本臨床試驗第二階段的腫瘤類型和聯合治療。

試驗設計。單藥治療、單臂、開放標籤、多中心的試驗。主要終點為ORR，次要終點為CBR、PFS和安全性。

試驗情況。試驗於2021年3月開始，於2023年10月完成，在18家臨床研究中心開展，共有79例患者入組。試驗涉及主要包括七組標準治療失敗的晚期食管癌、胃癌、頭頸癌、卵巢癌、胰腺癌、膽管癌和其他實體瘤的患者。

安全性數據。截至2023年9月30日，收集到的不良事件發生率低，而且該等不良事件容易管理，顯示良好安全性。

有效性數據。根據可評價療效的54例患者，初步結果顯示晚期食管癌、胃癌的治療效果良好。在10例晚期食管癌患者中，一例患者為CR，三例患者為PR，三例患者為SD。至於晚期胃癌，在可評價療效的15例患者中，三例患者為PR，五例患者為SD。在10名卵巢癌患者中，一例患者為PR，三例患者為SD。關於原始神經外胚層惡性腫瘤，唯一符合評估資格的患者為PR。4例膽管癌患者均為SD。4例宮頸癌患者中有3例為SD。3例胰腺癌患者中，有2例SD。

優替德隆注射液晚期實體瘤(第二階段)II期臨床試驗

概覽。主要目的為評價優替德隆聯合治療晚期胃癌和食管癌的ORR、CBR、PFS和安全性。

試驗設計。開放標籤、單臂、聯合治療、多中心的試驗。第二階段為擴展階段，對象為未接受系統治療的無法切除、局部晚期或復發或轉移性食管癌患者，或無法切除、局部晚期或轉移性胃癌患者。

業 務

試驗情況。試驗於2023年4月開始。截至2023年9月30日，12例患者已入組，食管癌組有3例患者，胃癌組有9例患者。

安全性數據。截至2023年9月30日，收集到的不良事件發生率低，而且該等不良事件容易管理，顯示良好安全性。

有效性數據。截至2023年9月30日，觀察到良好的ORR。一旦達到足夠數量的可評價病例並完成統計分析，就可以得出療效結論。

優替德隆注射液晚期乳腺癌國際多中心III期臨床試驗

概覽。主要目的為評價優替德隆注射液聯合卡培他濱對照卡培他濱單藥治療對治療局部晚期乳腺癌患者的療效和安全性。

試驗設計。多國家、開放標籤、隨機對照的試驗。主要終點為獨立評價委員會進行的試驗組與對照組的PFS比較。次要終點包括由研究人員評價的PFS、OS、ORR、DCR、生活質量評估、群體藥代動力學和藥效學。

試驗情況。現正在啟動階段。

優替德隆注射液晚期NSCLC國際多中心II-III期臨床試驗

概覽。主要目的為評價優替德隆對照多西他賽治療既往含鉑化療和抗PD-1/PD-L1免疫治療失敗的局部晚期NSCLC患者的療效和安全性。

試驗設計。多國家、開放標籤、隨機對照的試驗，屬無縫銜接試驗，包括兩個獨立階段（II期和III期），聘請獨立的數據監測委員會來監督安全性和療效。整個試驗將會招募約760例患者入組。II期的主要終點為觀察試驗組和對照組的ORR，III期的主要終點為OS。

試驗情況。現已完成II期部分在美國的研究中心的篩選。

抗HER2抗體伊尼妥單抗聯合卡瑞利珠單抗和優替德隆經治HER2+轉移性乳腺癌II期臨床試驗

概覽。研究者發起的試驗，主要目的為評價抗HER2抗體伊尼妥單抗聯合卡瑞利珠單抗和優替德隆治療至少經曲妥珠單抗和TKI在內的兩線HER2靶向治療後進展的HER2+轉移性乳腺癌患者的療效和安全性。

業 務

試驗設計。入組患者接受靜脈注射卡瑞利珠單抗(200mg，每三周一次)、伊尼妥單抗(初始劑量為8mg/kg，之後為6mg/kg，每三周一次)和優替德隆(30mg/m²，第1-5天，每三周一次)，直至疾病進展或出現不可耐受的毒性反應。主要終點為三個月PFS，次要終點包括ORR、PFS和安全性。

試驗情況。2021年4月23日至2022年9月1日期間，共有46例HER2+轉移性乳腺癌患者入組，中位年齡為52歲(43-57歲)。截至2023年1月18日，中位隨訪時間為11.37個月。

安全性數據。最為常見的不良事件為周圍神經病變(40例，86.96%)、毛細血管增生(27例，58.7%)和脫髮(17例，36.96%)。≥3級不良事件包括皮疹(三例，6.52%)、周圍神經病變(1例，2.17%)和AST升高(一例，2.17%)。此外，並無四級或以上的不良事件，也沒有發生治療相關死亡事件。

有效性數據。46例患者的三個月PFS率為71.84%。確認的ORR為28%，包括一例患者完全緩解。中位PFS為5.59個月。

優替德隆聯合依託泊昔和貝伐珠單抗HER2-乳腺癌腦轉移II期臨床試驗

概覽。研究者發起的試驗，主要目的為評價優替德隆聯合依託泊昔和貝伐珠單抗針對HER2-乳腺癌腦轉移的療效和安全性。

試驗設計。入組患者接受優替德隆(30mg/m²，靜脈注射，第1-5天)和依託泊昔(100mg/m²，靜脈注射，第1-3天)治療，同時接受貝伐珠單抗(10mg/kg，靜脈注射，第1天)治療，每21天為一個週期，共六個週期。主要終點為CNS-ORR，次要終點包括CNS-CBR、CNS-PFS、非CNS病變的ORR、非CNS病變的CBR、ORR、PFS、CBR、OS和安全性。

試驗情況。2022年8月11日至2023年3月22日期間，共有17例患者入組，中位年齡為48歲(34-67歲)。截至2023年5月5日，11例患者可評價緩解，中位治療週期為6(2-8)，所有患者仍在接受治療。

安全性數據。大部分不良事件為1或2級，可視為可管理及可逆。在所有患者中，9%(1/11)的患者出現3級外周神經毒性。一例患者出現優替德隆相關劑量調整。並無發生治療相關死亡事件。

有效性數據。CNS-ORR為73%；CNS-CBR為91%；ORR為64%；CBR為91%；非CNS病變的ORR為27%；非CNS病變的CBR為55%。尚未達到中位PFS和OS。

業 務

伊尼妥單抗聯合吡咯替尼和優替德隆HER2+轉移性乳腺癌II期臨床試驗

概覽。研究者發起的試驗，主要目的為評價伊尼妥單抗聯合吡咯替尼和優替德隆治療HER2+轉移性乳腺癌的療效和安全性。

試驗設計。前瞻性、多中心、單臂的研究。入組患者每21天接受伊尼妥單抗（第一週期8mg/kg，後續週期6mg/kg，第1天，靜脈注射）、吡咯替尼（400mg/天，qd，po）和優替德隆（30mg/m²，第1-5天，靜脈注射）治療，直至疾病進展或出現不可耐受的毒性反應。主要終點為每名研究者的ORR，次要終點包括研究者評估的PFS、OS和安全性。

試驗情況。截至2023年4月1日，共有47例HER2+轉移性乳腺癌患者入組。29例患者可評價緩解，中位治療週期為8（4-20），仍在接受治療。19例（65.5%）為一線治療，10例（34.5%）為二線治療。

安全性數據。大部分不良事件為1或2級，可視為可管理及可逆。最常見的不良事件為腹瀉（29例，100%）。接受聯合治療的24例患者（82.8%）出現3級腹瀉。並無發生相關治療中斷或死亡事件。

有效性數據。23例患者達到PR，4例患者達到SD。ORR為79.3%，DCR為93.1%。未達到中位PFS。

優替德隆既往接受過治療的晚期或轉移性軟組織肉瘤患者II期臨床試驗

概覽。研究者發起的試驗，主要目的為評價優替德隆治療難治性軟組織肉瘤的療效和安全性。

試驗設計。前瞻性、多中心、單臂的研究，研究對象包括年齡在18歲或以上、經組織學證實為晚期且無法進行手術的軟組織肉瘤患者，這些患者已至少接受一次蒽環類化療和廣泛的酪氨酸酶抑制劑治療。入組患者每三周接受優替德隆（30mg/m²，第1-5天）治療，直至疾病進展或出現不可耐受的毒性反應。研究的主要終點為PFS，次要終點包括ORR、DCR、OS和安全性。

試驗情況。2022年8月19日至2023年3月1日期間，共有10例患者入組。截至2023年4月16日，所有患者均可接受分析。10例患者可評價緩解，中位治療週期為4（1-7），其中七例患者仍在接受治療。

安全性數據。最為常見的AE為1或2級，可視為可管理及可逆。≥3級AE包括周圍神經病變（一例，10%）、AST升高（一例，10%）和腹瀉（一例，10%）。兩例患

業 務

者(20%)的優替德隆劑量(24mg/m²，第1-5天)分別在第二週期和第三週期減少。一例患者(10%)的優替德隆劑量於第四週期中止。並無發生治療相關死亡事件。

有效性數據。尚未達到中位PFS。一例患者(10%)達到PR，七例患者(70%)達到SD，ORR為10%，DCR為80%。

優替德隆標準治療失敗後的轉移性實體瘤II期臨床試驗

概覽。研究者發起的真實世界臨床試驗，主要目的為評價120小時連續靜脈注射優替德隆針對實體瘤的療效和安全性。

試驗設計。前瞻性、多中心、單臂的研究，研究對象包括年齡在18歲或以上、標準治療失敗後的轉移性實體瘤患者。通過120小時連續靜脈注射優替德隆給藥，劑量為150mg/m²，單獨或聯合其他抗癌藥物，每21天一次，直至疾病進展或出現不可耐受的毒性反應。主要終點為ORR和安全性，次要終點包括mPFS、DCR和QoL。

試驗情況。截至2023年6月30日，共有50例患者入組並接受分析。20例患者患有乳腺癌，11例患者患有婦科癌，八例患者患有胃腸道癌，六例患者患有肺癌和五例患者患有其他實體瘤。

安全性數據。大部分AE為1或2級，可管理及可逆。3級AE率只是4% (2/50)，為周圍神經病變。並無發生相關治療中斷或死亡事件。

有效性數據。整體ORR和DCR分別為20%和66%，mPFS為4個月。乳腺癌患者方面，ORR和DCR分別為40%和75%，mPFS為6個月。婦科癌方面，ORR和DCR分別為9%和64%。

臨床開發計劃

優替德隆注射液乳腺癌新輔助治療III期臨床試驗現正進入招募期。我們預期於2025年第二季前完成全部入組。我們的目標是於該年底前進行主要終點分析，隨後申報NDA。預期NDA於2026年底前獲批准。

優替德隆注射液NSCLC III期臨床試驗現正進入招募期。我們預期於2025年第一季前完成全部入組。我們的目標是於該年底前進行主要終點分析，隨後申報NDA。預期NDA於2026年底前獲批准。

業 務

優替德隆注射液晚期實體瘤(第二階段，胃癌／食管癌)II期臨床試驗現正進入招募期。我們預期於2024年第二季前完成研究。我們的戰略是區分注射液與膠囊劑型的適應症，並優先考慮膠囊用於胃腸道腫瘤。因此，胃癌或食管癌膠囊劑型III期研究將於該II期研究完後相應進行。

至於優替德隆注射液晚期NSCLC國際多中心II-III期臨床試驗，我們已於美國完成機構篩選考察，以確定願意參與II期部分研究的臨床試驗機構。我們預期於2024年第四季前達成II期部分的FPI，並計劃於2025年底前完成全部入組，隨後與FDA展開溝通以觸發III期部分。預期III期部分的首批受試者將於2026年初入組。我們計劃於2027年底前完成主要終點分析，隨後申報NDA。

至於優替德隆注射液晚期乳腺癌國際多中心III期臨床試驗，我們計劃於2024年下半年開展該研究的啟動活動。我們預期於2025年中前達成FPI，並計劃於2027年初完成全部入組，隨後申報NDA。

關於優替德隆注射液乳腺癌腦轉移II期關鍵性研究，我們的目標是於2024年第一季取得孤兒藥認定，隨後向FDA申報IND。預期IND於2024年第二季前獲批准，隨後開展研究。我們計劃於2025年底前完成全部入組，隨後申報NDA。

我們已向藥品審評中心提交pre-IND申請，討論優替德隆注射液治療肺癌腦轉移的研究設計。預期會議定於2024年第一季進行，隨後申報IND以便進行II期關鍵性研究，預計於2024年第三季獲批准。我們計劃於2025年底前完成全部入組，隨後於2026年中申報NDA。

考慮到優替德隆的腦膠質瘤臨床前療效證據及具有透過血腦屏障的可能，我們正計劃在中國及美國開展優替德隆注射液腦膠質瘤治療臨床研究。預計將於2024年第四季分別向國家藥監局及FDA提交IND申請。

與主管當局的重要溝通

於2011年1月，國家藥監局批准我們進行優替德隆注射液聯合卡培他濱晚期乳腺癌臨床試驗。在接近十年的臨床試驗和研究後，晚期乳腺癌聯合治療於2021年3月獲國家藥監局批准。

業 務

至於優替德隆注射液晚期NSCLC III期臨床試驗，我們於2022年1月向國家藥監局提交IND申請，並於2022年3月獲得IND批准。

至於優替德隆注射液乳腺癌新輔助治療III期臨床試驗，我們於2022年1月向國家藥監局提交IND申請，並於2022年3月獲得IND批准。

至於優替德隆注射液晚期乳腺癌國際多中心III期臨床試驗，我們於2022年12月向FDA提交IND申請。於2023年6月，FDA出具函件允許研究繼續進行，但由於GLP研究的修訂，該研究須實施部分臨床擱置。在我們提交符合21 CFR 58部所述美國GLP法規的齧齒動物和非齧齒動物3個月毒性研究最終報告之前，我們可以啟動研究，並招募不超過50例患者入組。GLP研究的最終報告正處於最後階段，我們目前正在準備提交。FDA認可後會解除相關擱置。

至於優替德隆注射液晚期NSCLC國際多中心II-III期臨床試驗，我們於2023年3月向FDA提交IND申請。於2023年6月，FDA出具函件允許研究繼續進行，但由於GLP研究的修訂，該研究須實施部分臨床擱置。在我們提交符合21 CFR 58部所述美國GLP法規的齧齒動物和非齧齒動物3個月毒性研究最終報告之前，我們可以啟動研究，但不可繼續進行III期部分。GLP研究的最終報告正處於最後階段，我們目前正在準備提交。FDA認可後會解除相關擱置。

於最後實際可行日期，有關優替德隆注射液的NDA批准並無出現重大不利變動。

我們最終未必能成功開發及商業化優替德隆注射液未獲批准的其他適應症。

優替德隆膠囊

概覽

在當前化療藥物發展趨勢下，開發口服劑型佔據主導且具挑戰性，全球範圍內僅有少量的獲批口服微管抑制劑，且表現中庸。憑藉優替德隆的各項優勢及我們的微生物藥物製劑開發平台，我們積極推進口服製劑優替德隆膠囊的開發。我們相信其可為患者提供各方面的裨益，包括便利性及降低醫療成本等。根據實驗結果，優替德隆膠囊已展示出顯著的療效、良好的安全性及更高的生物利用度。

業 務

市場機遇及競爭

與注射劑相比，口服微管抑制劑更加方便，患者依從性較高，讓患者可以在家中服藥，醫護人員需要親自照顧的患者數量減少，從而善用醫療資源。截至2023年12月31日，獲批上市的口服微管抑制劑藥物包括(i)2016年僅在韓國獲批上市的紫杉醇口服液(DHP-107)，及(ii)2001年首個在法國獲批上市的酒石酸長春瑞濱軟膠囊。更多資料，請參閱「行業概覽—微管抑制劑市場—口服微管抑制劑。」

胃癌

胃癌是一種原發於胃部的常見癌症，在中國，HER2+胃癌的發病率約佔胃癌的12%。據弗若斯特沙利文統計，2022年中國胃癌發生率約為498.6千人，預計2030年將增至619.6千人，複合年增長率為2.8%。據弗若斯特沙利文統計，化療仍然是胃癌治療的基石，廣泛用於主要亞型和各種治療線。截至2023年12月31日，多西他賽是中國唯一一款用於治療胃癌的微管抑制劑藥物，該藥於1997年獲批，市場對新微管抑制劑藥物的需求急切。更多資料，請參閱「行業概覽—節選適應症分析—胃癌。」

食管癌

食管癌是於食管(一條由喉嚨通向胃部的空心長管)出現的癌症。食管癌最常於食管內壁的細胞中出現。據弗若斯特沙利文統計，2022年中國食管癌發生率約為308.6千人，預計2030年將增至387.1千人，複合年增長率為2.9%。截至2023年12月31日，長春酰胺及多西他賽是中國唯一獲準用於治療食管癌的微管抑制劑藥物，市場對新微管抑制劑藥物的需求急切。更多資料，請參閱「行業概覽—節選適應症分析—食管癌。」

卵巢癌

卵巢癌是一組源自卵巢或輸卵管及腹膜等相關部位的疾病。根據弗若斯特沙利文，2022年中國卵巢癌發生率約為57.0千人，預計2030年將增至62.4千人，複合年增長率為1.1%。根據CSCO指南，卵巢癌的術後輔助化療主要使用紫杉醇、多西他賽、卡鉑及多柔比星等藥物。除化療藥物外，奧拉帕尼、尼拉帕尼、帕米帕尼、貝伐珠單抗及氟佐帕尼等靶向藥物也用於治療晚期卵巢癌。更多資料，請參閱「行業概覽—節選適應症分析—卵巢癌。」

業 務

肝癌

肝癌是一種在肝臟組織中形成癌細胞的疾病。最常見的肝癌類型是肝細胞癌，始於肝臟的主要細胞的肝細胞。根據CSCO指南，術後輔助治療包括化療及靶向治療。晚期肝癌的治療主要包括奧沙利鉑等化療藥物和靶向藥(包括抗體)。在中國，2022年的死亡率為389.7千人，而最近五年的存活率為12.1%。然而，儘管存活率較低且臨床上對有效療法有著迫切需求，截至最後實際可行日期，中國尚無微管抑制劑藥物獲批。更多資料，請參閱「行業概覽—節選適應症分析—肝癌。」

競爭優勢

隨着診療水平的提升，患者的總生存期顯著增加，癌症逐漸發展為一種慢性疾病。因此，在癌症的長期治療過程中，相較於注射劑型的化療藥物，口服劑型在臨床實踐中顯示出良好的便利性和依從性，有利於癌症患者長期的輔助治療及維持治療，在世界各地具有廣泛應用的巨大潛力。然而，研發口服劑型的化療藥物面臨着巨大的挑戰，這主要是因為口服藥物分子必須通過胃腸道上皮細胞層才能被吸收，在藥物吸收過程中須克服多重生理、生物化學及化學屏障才能進入血液循環並經血液循環到達作用靶部位。

微管抑制劑作為一種基礎性的化療藥物，其注射劑型已經在臨床得到了廣泛使用，但由於目前市場上主要的微管抑制劑(如蔥環類、長春鹼類、紫杉烷類、艾立布林等)缺乏口服藥物開發的前置條件，因此開發難度巨大。以紫杉醇等紫杉類藥物為例，其水溶性較差，藥物吸收量及速度均較低；同時其也是P糖蛋白的底物，藥物分子進入胃腸黏膜細胞後易被P-糖蛋白外排轉運至腸腔內，導致口服劑型的生物利用度較低。市場上也曾有探索開發微管抑制劑口服給藥的先例，但由於生物利用度、安全性等方面的問題，這些嘗試均未取得重大進展。截至最後實際可行日期，中國、美國均無紫杉類藥物口服劑型獲批上市。

優替德隆不易被P-糖蛋白介導泵出，具有口服給藥的優勢。相較於其他微管抑制劑，優替德隆膠囊在多個方面上均具有顯著的優勢，有利於推動癌症患者長期的輔助治療及維持治療，更好的滿足患者需求。

(1) 與其他口服劑型產品相比，具有良好的生物利用度

生物利用度反映了所給藥物進入人體循環的藥量比例，藥物的生物利用度與其安全性具有一定的關聯。具體而言，藥物的生物利用度越高，則患者為達到同一療效所需要服用的藥物劑量也就會越少，藥物本身具有的毒副作用對人體的影響也會越小，進而提高藥物的安全性。

業 務

根據我們的研究，優替德隆膠囊具有突出的中值生物利用度，約為57%。優替德隆膠囊具有突出的生物利用度可歸因於三個因素。首先，基於微生物製劑平台技術，我們利用固體分散體技術使優替德隆與高分子藥用輔料以膠態的形式存在，大大降低了優替德隆的重結晶，提高了藥物的過飽和度，顯著增加了優替德隆在水中的溶解速度，保證了優替德隆口服製劑在產品生命週期內的質量穩定性。其次，我們亦通過控制藥用高分子輔料的配比來調節優替德隆的釋放速度，使優替德隆膠囊呈現緩釋的特徵，可有效增加藥物在體內的作用時間，提升藥物的療效。最後，優替德隆不是P糖蛋白底物，不容易被泵出，可以突破胃腸道黏膜屏障。

截至2023年9月30日，已獲批上市的口服微管抑制劑包括紫杉醇口服液（僅在韓國獲批上市）及酒石酸長春瑞濱軟膠囊（中國唯一獲批微管抑制劑類口服製劑）。這兩類口服製劑的生物利用度分別為23%及33%，生物利用度較低。此外，酒石酸長春瑞濱軟膠囊的3/4級中性白細胞減少發生率約為47.7%，安全度相對較低。此外，優替德隆膠囊為硬膠囊。對比口服液及軟膠囊，硬膠囊可防止藥物刺激食管和皮膚，亦可保護藥物不受胃酸破壞。

(2) 與注射劑型產品相比，無明顯的毒副作用，且療效良好

目前大多數的化療藥物為注射劑型且相關不良事件嚴重，如紫杉醇注射劑中的有機溶劑（如聚氧乙烷蓖麻油）和表面活性劑會引起較強的過敏反應，使用的安全性較差，而我們在研的優替德隆膠囊相比注射劑無需添加有機溶劑和表面活性劑，能夠避免諸多注射液靜脈給藥時因有機溶劑和表面活性劑導致的不良反應，反映了較好的安全性。

此外，臨床前和臨床研究結果表明，優替德隆膠囊與注射液相比無明顯毒性差異，所觀察到的不良反應幾乎一致，在相同劑量下，具有比優替德隆注射液更優的安全性。截至2023年9月30日，開發進度最快的紫杉類藥物口服劑型為口服紫杉醇複方藥（紫杉醇+encequidar）和紫杉醇口服液。口服紫杉醇複方藥因為可能會增加中性粒細胞減少等相關後遺症的安全性風險，已經於2021年被FDA拒絕新藥上市申請。紫杉醇口服液在乏力、惡心、嘔吐、腹瀉等不良反應的發生率也高於紫杉醇注射劑，發熱性中性粒細胞減少症發生率也更高。

截至最後實際可行日期，優替德隆膠囊的臨床試驗正在中國和美國同步開展，而優替德隆膠囊已展示出出色的療效優勢，即使低劑量組亦如是。在兩個臨床試驗中，在前三個劑量隊列中符合評估資格的接受了優替德隆單藥治療的11例晚期後線實體瘤患者中，1例為CR，2例為PR，6例為SD，治療相關的不良反應可控。我們

業 務

將持續觀察和評估試驗，並將進行進一步分析，以全面評估優替德隆膠囊在治療中的安全性。

(3) 易於聯合用藥

多種癌症療法的聯合使用已被證實能有效提高癌症治療效果，並顯著延長患者的生存時間。隨着更多新靶點和治療方式的湧現，未來，預計會有更多聯合用藥方法問世。優替德隆注射液與其他藥物聯用時已顯示出其優勢。優替德隆膠囊採用口服方式使用，更易於與口服抗癌藥物進行聯用。我們的優替德隆膠囊能夠與其他口服抗癌藥物實現口服給藥，拓展了聯合用藥的廣度，展現了巨大的應用潛力和市場空間。

(4) 降低患者治療成本

注射藥物在臨床使用中，一般採用靜脈滴注給藥，為了盡可能避免注射帶來的不良反應，多數情況下需要患者住院治療，大大增加了患者用藥的經濟負擔。與之相比，優替德隆膠囊不需要在用藥前後進行額外的處理，免去了患者住院的步驟，可以有效降低用藥的經濟負擔，擴大用藥人群，提高患者獲益率。

優替德隆膠囊的安全性與便利性直接影響着患者的依從性。膠囊不僅消除了注射的痛苦和不適感，更重要的是，它為患者提供了更高的安全性保障，使患者能夠在家中輕鬆自行服用，無需專業醫護人員的幫助，極大提高了患者遵循治療方案的意願和能力，有助於長期的輔助治療和維持治療。此外，優替德隆膠囊的活性成分與優替德隆注射液相同，因此其具有與優替德隆注射液相同的優勢。更多詳情請參閱「一核心產品：優替德隆注射液—競爭優勢」。

臨床試驗結果概要

中國的優替德隆膠囊關鍵臨床試驗

概覽。主要目的為探討中國晚期實體瘤患者使用優替德隆膠囊的安全性及耐受性，次要目的包括評價優替德隆膠囊的有效性、安全性、評估優替德隆膠囊對照優替德隆注射液的絕對生物利用度及評價相關藥代動力學特徵。

試驗設計。分幾個部分進行。第I部分為開放標籤、單中心、無對照的劑量遞增試驗。第II部分為開放標籤、多中心、有對照的藥代動力學比較及飲食影響試驗。我們目前正擴大優替德隆聯合卡培他濱治療晚期乳腺癌的第III部分試驗，此為一項開放標籤的多中心試驗。

業 務

試驗情況。試驗於2023年8月開始。截至2023年9月30日，兩例患者已入組，均為乳腺癌患者。

安全性數據。截至2023年9月30日，收集到的不良事件發生率低，而且該等不良事件容易管理，顯示良好安全性。尚未達到劑量限制性毒性。

有效性數據。一旦所有可評價病例完成分析，就可以得出療效結論。

美國的優替德隆膠囊I期臨床試驗

概覽。主要目的為探討美國晚期實體瘤患者使用優替德隆膠囊的安全性和耐受性，並進行抗腫瘤治療的初期評估。

試驗設計。開放標籤、多中心的劑量遞增試驗。其主要目的為確定MTD和劑量限制性毒性，其次要目的為評價優替德隆膠囊對晚期實體瘤患者的藥代動力學特徵和療效。

試驗情況。試驗於2023年6月在三個臨床試驗中心開始。截至2023年9月30日，四例患者已入組，已完成兩組劑量遞增試驗。

安全性數據。截至2023年9月30日，收集到的不良事件發生率低，而且該等不良事件更容易管理，顯示良好安全性。迄今為止，尚未達到劑量限制性毒性。

有效性數據。一旦所有可評價病例完成分析，就可以得出療效結論。

臨床開發計劃

中國的優替德隆膠囊關鍵臨床試驗現正進入招募期，我們預期於2024年第四季完成入組。展望未來，我們將於2024年第四季提交pre-NDA，與藥品審評中心討論就優替德隆注射液獲批准治療晚期乳腺癌適應症直接提交NDA申請的可行性。同時，我們計劃開展晚期胃癌／食管癌一線治療的III期研究。我們的目標是於2024年第四季完成III期研究的FPI，並於2026年中完成所有受試者入組。我們預期於2026年底前提交NDA，預期於2027年獲批准。

美國的優替德隆膠囊I期臨床試驗現正進入招募期，我們預期於2024年上半年完成入組。同時，我們已就胃癌（屬美國罕見疾病）的治療膠囊向FDA提交ODD申請。我們的目標是於2024年第一季獲批ODD，隨後就胃癌II期關鍵性研究向FDA申報

業 務

IND。我們預期於2024年第四季完成II期研究的FPI，並計劃於2026年完成研究，隨後申報NDA。

我們亦計劃擴大膠囊的其他適應症，包括卵巢癌及肝癌。我們預計於2024年第四季分別向國家藥監局及FDA提交卵巢癌的IND申請，並定下目標於2024年第四季向國家藥監局提交肝癌的IND申請。

與主管部門的重要溝通

就優替德隆膠囊臨床試驗而言，我們分別於2022年9月及2022年10月向國家藥監局及FDA提交IND申請，隨後於2022年12月收到國家藥監局及FDA的IND批准。

我們最終未必能成功開發及商業化優替德隆膠囊。

其他項目

優替德隆納米製劑

優替德隆納米注射液為優替德隆注射液的升級換代產品，通過納米製劑技術增加藥物的溶解度，可有效避免藥物處方中的醇類溶劑及表面活性劑引起的過敏反應，不需要在用藥前給予抗過敏治療，降低用藥複雜性。此外，通過納米製劑技術有效改變藥物的體內分佈行為，有助減少化療藥物由於靶向性差而引發的不良反應，提高藥物療效、安全性和患者依從性。我們目前已完成優替德隆納米製劑的處方篩選，並已就各種優替德隆納米製劑提交發明專利申請。

優替德隆抗體偶聯藥物

優替德隆抗體偶聯藥物(ADC)兼具化療藥物的強大效果與抗體藥物的腫瘤靶向性優勢。鑒於ADC藥物在乳腺癌等適應症上的良好表現，及微管抑制劑藥物作為有效載荷進行的臨床探索，我們認為優替德隆作為具有全面臨床優勢的化療新藥，有望成為ADC藥物中的良好載荷，進一步增強我們在多個適應症上療效與安全性方面的領先優勢，從而擴大我們的市場觸及率。

BG22

通過對腫瘤細胞增殖、侵襲轉移、代謝和放化療抵抗的持續研究，已不斷證實乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌等多種癌症中存在獨特的細胞群，被稱為癌症干細胞。雖然癌症干細胞僅佔腫瘤的1%，但由於主要存在於G0期，所以能夠抵抗傳統

業 務

化療。此外，癌症干細胞能夠逐漸增殖並分化，從而形成新的腫瘤。因此，研發可有效作用於癌症干細胞的藥物已成為癌症研究的主流。BG22是一種具有良好的抗腫瘤活性的非核糖體肽類化合物，可通過抑制DNA的複製和轉錄而抑制腫瘤干細胞。我們目前正在開發BG22作為治療實體瘤的藥物。

BG18

BG18是一種蛋白磷酸酶抑制劑，是天然化合物的新型衍生物。通過在我們的組合生物合成技術平台進行開發，BG18能夠克服此類化合物穩定性較差的缺陷，從而提高化合物成藥性，並具有高度特異性抑制活性。研究顯示：該類化合物在體外對白血病L1210、腸癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌等人癌細胞株均有良好的抑制作用，在體內也具有優異的抗腫瘤效果。此外，由於BG18的原材料來源於微生物發酵生產工藝，因此具有來源豐富，穩定性強、質量優良、生產成本較低等優勢。目前我們已經成功建立了完整的BG18生物合成機制，建立了高效的BG18遺傳轉化體系，完成了BG18及類似物的生物合成，而且開發了完整的BG18發酵生產、化學半合成和分離純化工藝，並於中美日獲得相關專利。

BG44

BG44是優替德隆的衍生物。我們已利用自有的主要技術平台完成BG44生產菌株的設計、構建和驗證，完成了原料藥生產工藝開發、質量研究和穩定性研究，初步完成了BG44的處方及工藝篩選，開展了初步的成藥性評價。值得一提的是，BG44的開發已獲得國家重大新藥創制科技重大專項和國家高技術研究發展計劃(863計劃)等國家重大項目的支持。

我們最終未必能成功開發及商業化此等項目。

我們的技術平台

我們通過近二十年的研製實踐，通過應用合成生物學建立了具有先進性、獨創性及可持續性的新藥研製關鍵技術平台，包括組合生物合成、微生物發酵生產及微生物藥物製劑開發平台。我們依託三個平台，利用微生物小分子藥物開發及生產技術，實現非天然小分子化合物的定向設計及合成，通過環境友好的微生物發酵及生產方法獲得目標代謝物，並持續進行劑型研發。這三個平台涵蓋新型分子結構藥物

業 務

由設計、開發至生產的整個生命週期，我們通過三個平台成功開發優替德隆注射液。以這三個平台為基礎而開發的技術已發展成為我們的專有技術，其高技術壁壘在行業內絕無僅有。

組合生物合成平台

核心技術

隨着生物技術的不斷發展，合成生物學逐漸應用於新藥研發。相比化學合成方法，合成生物學方法可合成化學合成或傳統發酵難以生成的新結構複雜化合物。我們的合成生物學技術亦具有發酵條件溫和、高效率、生產成本低、綠色環保、資源無限等優點。組合生物合成則是合成生物學的進一步發展。

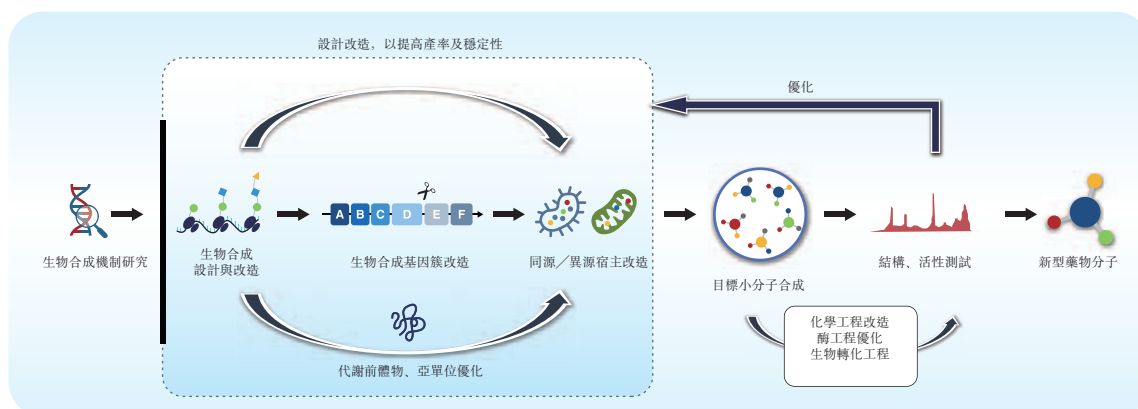
聚酮類化合物是一大類在結構及功能上具有顯著多樣性的次生代謝產物，具有廣泛的生物活性，如抗癌、抗細菌、抗真菌、抗病毒、免疫抑制、抗膽固醇和抗炎活性。通過聚酮合酶(PKSs)進行聚酮類化合物的生物合成非常複雜，因為該過程涉及到由生物合成基因簇編碼的多功能的功能域。該過程包括許多具有不同功能域的酶促反應，如醯基轉移酶(AT，催化底物(如乙酰基或丙二醯基)與醯基載體蛋白(ACP)的結合)，以及酮合酶(KS，催化附著在ACP上的底物的縮合)。在底物縮合後，反應繼續通過加入酮還原酶(KR，還原酮酯)、脫水酶(DH，將化合物脫水)，烯醇還原酶(ER，還原分子中的碳—碳雙鍵)、及硫酯酶(TE，可從聚合酶上切下該產品)。KR、DH及ER催化的過程在PKSs中可選性進行，可得到在分子不同位置具有酮基、羥基及/或雙鍵等各種結構的聚酮化合物，從而為通過合成生物創造創新分子提供了可行性。

然而，在生物合成過程中，由於聚酮類和聚肽類化合物的基因調控元件及功能域等均以生物合成基因簇的「模塊化」式在基因組內發揮作用，導致其從基因上進行開發的難度大。再加之大量研發企業在微生物小分子生物合成的設計和改造方面的技術水平及經驗不足，最終也難以產生新藥物分子和實現大規模生產。

我們對微生物代謝產物的各種天然化合物的生物合成機制和途徑進行了深入研究。優替德隆是聚酮類和聚肽類化合物中埃坡霉素類化合物。埃坡霉素生物合成基因簇包含47個功能域(KS、AT、ACP等)，跨越56千鹼基對以上的DNA簇。憑藉我們的知識及豐富經驗，我們可以通過在功能域定向刪除、插入、替換和突變等方法，對生物體基因組中生物合成基因簇的多個模塊和結構域的特定功能基因進行修飾，從而定向改變微生物代謝產物的生物合成途徑。此外，我們可以通過阻斷競爭

業 務

途徑、加強前體利用代謝途徑以及在生物合成過程中從外部供應前體來提高底物和前體利用效率。另外，我們可以對宿主細胞進行基因工程改造，使其接受非天然前體，從而獲得目標化合物。同時，基於基因工程、功能域、基因操作和轉化工程等技術，我們可以進一步優化目標化合物的結構。通過單獨運用或組合使用這些方法，我們能夠獲得具有高成藥性和更高工業化價值的新藥分子，如提高化合物產率和降低副產物的比例。基於結構活性關係(SAR)研究，該技術還可以改變已知微生物代謝產物的結構，在藥效、毒性、穩定性、溶解度和PK參數方面提高藥物性能。具體步驟如下：



建立生物合成途徑及機制

目標化合物生物合成機制的研究主要包括克隆生物合成基因簇，剖析該等基因簇中所有基因的功能，建立生物合成途徑，從而闡明合成過程的合成及調控機制。在我們的研究中，我們採用及整合多學科技術，包括比較基因組學、分子遺傳學、生物信息學以及其他方法，如體內功能域異源表達、異源生物合成、化合物喂養、功能域生化表徵及分子對接結合定點突變。通過對基因組及基因功能的探索，我們建立了多個具有不同作用機制的目標化合物的機制，從而成功開發了優替德隆以及BG44、BG18等新型候選藥物，為新型抗腫瘤藥物的創制奠定了堅實的基礎。

合理設計目標藥物分子結構

在全面了解生物合成機制、小分子SAR及目標化合物作用方式的基礎上，我們利用多種策略合理設計候選藥物，改進具有潛在成藥性的化合物。我們整合藥物化學家、生物化學家專業知識及計算機輔助藥物設計技術，以發現藥物特性獲改良的

業 務

優效藥物。該步驟使我們得以設計篩選成本小、風險低、生產週期短及成功率高的藥物分子結構。經過多年的理論研究及實踐，我們在聚酮類化合物的分子結構設計上積累了豐富經驗及技術專業知識，並成功在核心產品及其他具有不同靶點和作用機制的候選藥物的開發上實現應用。

構建生物合成基因簇的基因宿主系統

在聚酮類化合物的生物合成過程中，其基因調控元件及功能域系統均以模塊化的形式在微生物細胞內發揮重要作用。通過不同模塊之間的置換、融合，以及對特殊前體單元的修飾，能夠產生更為複雜的新型化合物分子，並提高其生物學活性。我們靈活運用生物合成基因簇改造技術，構建同源或異源宿主系統，並通過改造不同的模塊化元件，對生物合成途徑、化合物的結構、產率及成藥性進行不斷優化，實現了在同源或異源宿主中規模化生產有臨床價值的新型化合物。

- 微生物合成的前體供應與優化。初級代謝及次級代謝的動態平衡是限制目標化合物產率的關鍵因素，如何提高目標化合物的產率是組合生物合成領域的關鍵技術難點。我們可以利用阻斷競爭旁路、強化前體利用的代謝途徑以及在合成過程中進行體外補給前體等方式來提高底物及前體的利用效率。此外，我們亦可以通過基因工程改造宿主細胞使其接受非天然的前體物，從而得到新型「非天然的天然化合物」。通過以上方法，我們能夠高效獲得產率較高的新型目標化合物。
- 聚酮類化合物基因簇的改造。對聚酮類化合物代謝途徑的改造主要包括基因簇和調控代謝網絡改造。這項技術體現的是我們對生物合成基因簇的基因改造能力，特異性選擇生物基因組中基因簇的不同類別功能區進行改造，以達到優化微生物代謝途徑的目的，獲得高效的基因改造工程菌。此外，聚酮化合物合成基因簇的表達，受到諸多調控因子的嚴格控制。我們通過改造或修飾調控因子，能夠對微生物次級代謝網絡進行精細化調控。
- 宿主系統的構建與優化。現階段異源宿主系統開發較為成熟，如大腸桿菌、釀酒酵母及鏈霉菌，但通常有目標產物含量低、發酵產物成分複雜多樣，分離純化困難、目標產物純度低等劣勢。而同源宿主系統雖然目標化

業 務

合物合成效率較高，但通常有菌株生長速度慢、基因改造和遺傳操作工具較為缺乏等劣勢。我們對宿主系統進行了長期深入的研究，突破了上述技術壁壘，成功構建了同源及異源宿主系統，能夠高效、規模化生產目標產物。同時，我們的製備方法與流程具有綠色環保、資源豐富、發酵條件溫和等優勢。

- 目標化合物的進一步優化。通過基因工程、功能基團工程、轉化工程等方法，我們能夠在新型結構化合物實現功能單位的引進。其後，我們通過化學工程對生成的目標化合物進行進一步結構優化。

先進特性及應用

通過長期專注於聚酮類和聚肽類化合物的生物合成技術開發，我們已經可以靈活運用合成基因簇改造技術，構建同源或異源宿主系統，並通過改造這些模塊化的元件，對生物合成途徑、化合物的結構、產率和成藥性進行不斷優化，實現了在同源及異源宿主中規模化生產有臨床價值的創新型化合物。

我們通過組合生物合成技術平台，尋找活性更好、毒性更低的優效藥物，篩選出成本低且成藥性高的藥物分子結構，縮短研發週期、提高研發成功率。此外，我們對生物合成相關基因簇、宿主系統等進行定向改造，優化微生物代謝途徑，構建同源或異源宿主系統，實現高效、規模化地生產目標產物。此外，通過這個平台，我們可改善目標化合物結構，減少不良事件、改善藥代動力學性質、增強生物活性，提高目標化合物的成藥性，最終得到使用化學合成難以獲得的新型藥物分子。

業 務

微生物發酵生產技術平台

核心技術

微生物發酵生產水平主要取決於菌種本身的遺傳特性及培養條件，通常情況下基因工程菌株生產產量低下是限制其產業化的瓶頸。我們通過以下方式，成功攻克技術難點：(1)在前期利用生物合成技術平台獲得具備產業化潛力的目標化合物；(2)基於對組合合成生物機制、基因工程菌生長動力學曲線及發酵工藝的深入研究，通過合適代謝物前體物及營養物的補加、培養基配方的篩選、適宜培養條件的設計及發酵工藝關鍵參數的優化等，實現菌種生長和次級代謝物合成的優化平衡，提升生產效率；(3)基於對發酵動力學的研究，進一步提升我們的菌種發酵生產效率，有效改善傳統發酵基因工程菌效率較低的問題，降低藥物成本，提升商業化潛力。



先進特性及應用

我們依靠微生物發酵生產技術平台，成功實現通過微生物發酵工業化生產藥品，建立了微生物代謝物創新藥物工業化生產的完整體系，為創新藥的持續開發提供了可靠保障。我們利用微生物發酵生產平台，成功實現優替德隆注射液的規模化生產。

業 務

微生物藥物製劑開發平台

核心技術

借助微生物藥物製劑開發平台，我們自主研發了生產口服劑型和注射液(含納米製劑)等多種劑型的核心技術。利用我們的技術平台採用差異化的配方設計、製備方法、生產工藝和CQA控制，開發多樣化的藥物劑型，從而改善微生物小分子化合物的成藥性，提高臨床藥物應用的便利性、安全性和有效性。



口服製劑

口服製劑的核心技術是根據藥物的理化特性，設計藥物的處方組成，確保藥物在其生命週期範圍內保持質量的穩定性。我們根據臨床需求採用控制藥物粒子大小、將化合物製備成高溶解度的鹽或包埋於溶蝕性骨架、膜控包衣等技術手段將化合物製備成滿足臨床需要的各種劑型。該等劑型控制並維持藥物的釋放速度、釋放部位，有效解決藥物低溶解度、易結晶等難點。

注射製劑

我們注射製劑平台開展的納米製劑主要為白蛋白納米製劑、膠束納米製劑及脂質體納米製劑。脂質體納米製劑核心技術難點在於識別最佳的藥物製劑處方組合。該組合須根據藥物性質，具有高載藥量、高穩定性，並符合臨床用藥所需生理特徵。CQA包括包封率、滲漏率、粒徑、藥代動力學特徵及穩定性等。

業 務

研發

我們相信研發對我們的未來發展及在全球生物醫藥市場保持競爭力的能力至關重要。憑藉我們三個關鍵技術平台的優勢，我們能夠實現創新藥全流程的自主研發。我們亦持續與經驗豐富的符合資格第三方合作，例如CRO、SMO及臨床研究中心(醫院)向我們提供臨床前研究及臨床試驗支持。藉助我們於合成生物學技術及先進的技術平台方面的專業知識，我們開發出具有較高成藥性和產業化潛力的化合物。此舉令我們成功實現創新藥物的工業化生產及新劑型的開發。

截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們的研發開支分別為人民幣82.7百萬元及人民幣92.7百萬元。於往績記錄期間，該等開支主要包括員工成本、臨床開支、技術服務開支、材料開支及以權益結算以股份為基礎的開支。其中，截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們的核心產品研發開支分別為人民幣43.6百萬元及人民幣40.3百萬元。我們預期我們的研發開支將隨未來業務發展同步增加。於最後實際可行日期，並無存在對我們核心產品的研發產生影響的法律索償或程序。

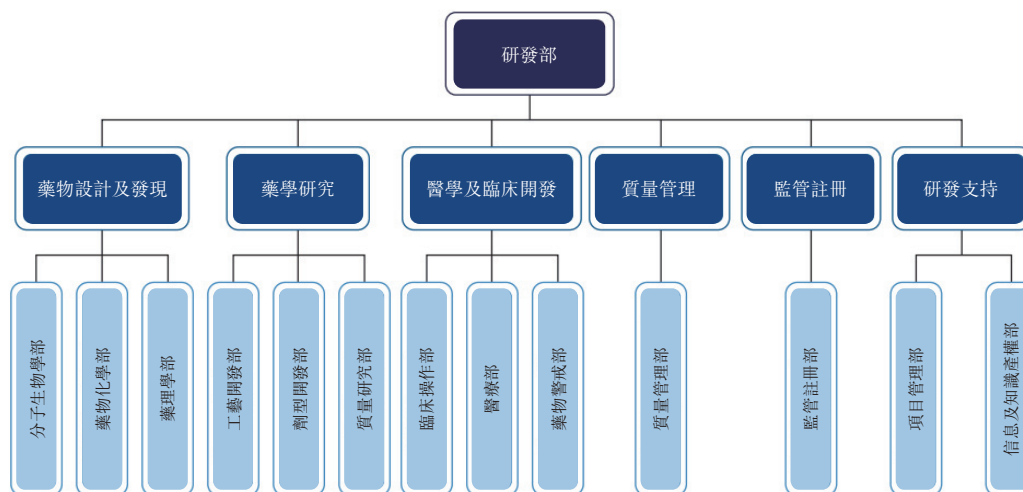
自主研發

我們的研發團隊及架構

我們的自主研發能力是我們競爭力的基石。我們擁有一支具備創新性、前瞻性及雄厚實力的自主研發團隊負責研發管線，擁有豐富的經驗及深厚的知識儲備。我們的全部產品均為獨家自主開發。截至2023年9月30日，我們的研發團隊由51名僱員組成，其專業技術涉獵多個領域，包括組合生物合成技術及微生物發酵生產技術。我們的研發團隊領導均具有10年以上的醫學管理經驗及豐富的創新藥物項目管理經驗。我們的研發人員擁有優秀的教育背景，對我們的產品及管線研發至關重要。

業 務

為保持技術的持續創新並確保產品開發的可持續性，我們致力於不斷完善研發能力。下圖載列我們研發部的架構。



藥物設計及發現部。我們的藥物設計及發現部在我們開發創新藥解決醫療需求方面發揮基本作用，旨在設計及開發符合我們發展戰略的具有自主知識產權的創新藥，由以下三個職能團隊組成：(i)有關合成生物學的分生生物學團隊，主要負責生物合成基因簇分析、生物合成機制及途徑闡明、同源及異源宿主表達、酶工程以及新分子生物學技術開發；(ii)藥物化學團隊，主要從事天然微生物小分子化合物的半合成修飾及合成工藝的早期開發；及(iii)藥理學團隊，負責先導化合物的藥物作用靶點及機理研究、臨床前藥理學、藥效毒理學研究及候選藥物評價，為新藥臨床研究提供支援。

藥學研究部。我們的藥學研究部在整個藥物開發過程中提供支援，由工藝開發團隊、劑型開發團隊及質量研究團隊組成。工藝開發團隊主要負責原料藥合成工藝的開發、研究及技術轉移，確保用於研究的原料藥供應。劑型開發團隊主要負責設計及開發藥物劑型、處方、生產工藝及技術轉移，確保臨床研究階段的藥物供應。質量研究團隊主要負責原料藥及藥物劑型研發過程中的質量分析工作，包括分析方法的開發、驗證、轉移、穩定性研究及質量標準的制定等。

業 務

醫學與臨床部。我們的醫學與臨床發展部主要負責制定臨床開發戰略，以支持藥物註冊及上市，包括臨床試驗設計及方案撰寫。醫學與臨床發展團隊由臨床運營團隊、醫學團隊及藥物警戒團隊組成。臨床運營團隊負責運營臨床試驗，包括設計臨床試驗計劃，調查及分析試驗項目的可行性，制定臨床試驗預算及時間表，CRO管理，選擇臨床試驗中心，以及對臨床試驗的執行及質量控制。我們的臨床運營團隊通過嚴格的項目管理及臨床試驗質量控制，確保臨床試驗符合設定的方案及相關監管要求，從而獲得高質量的臨床數據用於申報NDA。我們的醫學團隊領導設計臨床試驗計劃，主要負責臨床試驗期間的醫學監督、支持及數據監測，以及對上市後研究的支持。藥物警戒團隊主要負責臨床試驗階段及上市後藥物警戒工作，包括收集、審查及分析與藥物安全性有關的信息，並根據法律及監管要求進行報告及處理。

質量管理部。我們的質量管理部負責根據法律及監管要求建立並維護從藥物研發到商業轉化的質量管理體系，審查及管理材料供應商及委託服務提供商，監督藥物研發活動、生產過程及業務運營，確保符合法律法規及本公司的內部質量要求，並記錄及保存研發文件與記錄。

監管註冊部。我們的監管註冊部主要負責(i)制定我們的項目註冊策略；(ii)註冊備案，包括撰寫及準備藥品註冊申請材料，向國內外藥品監管機構提交Pre-IND、IND、Pre-NDA及NDA申請，臨床期及上市後品種變更申請，上市後藥品再註冊；(iii)指導及評估各專業研發項目的進展；(iv)與監管機構溝通；及(v)協調完成相關機構的系列檢查及審查，如抽樣檢查及標準審查、藥典委員會通用名稱批准、生產現場檢查及GMP檢查。

研發支持部。我們的研發支持部主要負責根據我們的發展戰略進行研發規劃及知識產權管理。研發支持團隊由項目管理團隊以及信息與知識產權團隊組成。項目管理團隊負責編製我們的研發項目計劃，篩選開發項目及可投資合作項目，對候選項目進行可行性研究並組織可行性報告評審，監督管理項目審批進度，及組織申報

業 務

符合政策支持的項目。信息與知識產權團隊主要負責收集、整理醫藥行業政策和發展資料，並進行數據分析和提煉，對選定項目進行專利查詢，保護及維護我們的知識產權。

研發過程

以下為研發過程的主要步驟，當中涵蓋項目立項乃至臨床研究及提交NDA：

- **項目立項**。項目立項前，我們的研發支援團隊會根據相關治療領域的最新創新和醫學發展進行全面分析，評估擬議項目的市場規模、可專利性、競爭格局和潛在風險。
- **新藥發現**。通過挑選先導藥物、藥物標靶驗證、生物合成機制的研究、選擇候選藥物，我們挑選用於臨床前研究的藥物。
- **臨床前研究**。在選定候選化合物後，我們會對其進行臨床前研究，包括臨床前PK及PD研究、臨床前毒理學研究以及CMC研究。
- **IND申請**。在完成臨床前研究後，我們根據相關藥品監管機構的要求準備IND申請並提交申請。
- **臨床試驗**。獲得IND批准後，我們著手進行新藥臨床試驗。在I期臨床試驗中，我們主要進行初步的臨床藥理學和人體安全性評價試驗，主要目的是觀察人體對藥物的耐受程度和PK，以便為用藥方案的制定提供依據。在II期臨床試驗中，我們專注於藥物的療效和安全性，主要目的是初步評估藥物在患者中的治療效果和安全性，為III期臨床試驗研究的設計提供依據。在III期臨床試驗中，我們主要對臨床藥物的療效和安全性進行驗證性研究，主要目的是進一步驗證藥物的治療效果和安全性。我們評估收益和風險之間的關係，並為NDA收集足夠的數據支撐。
- **申請新藥上市**。倘該藥物的安全性和有效性已於臨床試驗中得到證明，一旦達成製造流程、品控和GMP的要求，我們隨後便可向監管機構申請NDA。

業 務

- **上市後研究。**新藥上市後研究的目的是檢驗藥物在廣泛使用下的療效和不良反應，評估對一般人群或特殊人群的益處和風險，並探索更好的給藥方案。上市後研究主要是研究者自發的，或可以在藥品監管機構監管下進行。

與第三方合作研發

我們與第三方(如CRO、SMO及臨床研究中心(醫院))合作進行及支持臨床前研究及臨床試驗，符合行業慣例。我們合作的第三方主要是CRO。我們在選擇CRO合作夥伴時會權衡各種因素，例如資質、技術以及價格等。我們根據所需的服務類型，按項目與CRO合作夥伴訂立服務協議，協議詳細列明工作範圍、樣本量、程序、可交付成果、時間表及付款時間表。我們密切監督CRO合作夥伴，確保其表現符合我們的方案及適用法律，從而保護我們的試驗及研究數據的完整性及真實性。

我們通常與CRO合作夥伴訂立協議的主要條款載列如下：

- **服務。**所提供的臨床前研究服務(例如動物實驗)主要是根據我們的研究設計，對我們的候選藥物進行臨床前藥理、藥代、毒理學研究。所提供的臨床試驗服務主要包括患者招募、給藥、試驗觀察、數據管理及統計分析、研究中心管理、執行實驗室測試以及切合我們需求的其他必要任務。
- **期限。**我們的CRO合作夥伴須在每項訂單的規定時限內履行服務，通常以項目為基礎。
- **付款。**我們根據各方互相協定的付款時間表向CRO合作夥伴付款。
- **知識產權。**臨床前及臨床試驗所產生的一切知識產權歸我們所有。
- **GCP合規性。**我們要求CRO合作夥伴按照國際GCP標準進行臨床試驗。通常，我們要求負責臨床試驗的CRO人員持有GCP證書或具備GCP培訓經驗。

於往績記錄期間，我們共委託26名CRO合作夥伴管理、進行及支持我們的臨床前研究及臨床試驗。

業 務

於往績記錄期間，我們與多名主要研究者合作，進行候選產品的臨床試驗。據我們所知，彼等過去或現在均未與本集團、我們的董事、高級管理層或彼等各自的任何聯繫人有任何關係。主要研究者負責根據我們的試驗方案並遵守法律、法規和GCP指南(臨床試驗整體進行的品質標準)開展研究中心級臨床研究活動。每項試驗都有一名領先的主要研究者，其主要職責是確保在整個試驗過程中遵守試驗方案 and 良好臨床實踐。在試驗過程中，在CRO的協助下，我們密切監測試驗活動，進行持續的風險評估和安全性評價，審查方案偏差病例，審查臨床數據，以保護受試者的安全，確保試驗結果的完整性。我們收集和分析試驗數據，為候選產品的監管批准編製文檔。主要研究者在臨床試驗中的職責和責任符合行業規範。為避免任何潛在的利益衝突，我們並無與主要研究者簽訂任何協議或直接向主要研究者支付任何款項。我們按照適用法律法規，依據行業規範於中國進行臨床試驗，與主要研究者有關聯的醫院訂立協議，並直接向該等醫院結算費用及開支。

研發設施

截至最後實際可行日期，我們的研發活動主要在中國北京和成都進行。我們的研發設施配有先進的設備及工作空間，專注於藥物發現、藥物開發及工藝開發的研發，以及臨床操作、醫療事務及監管事宜。

生產

生產團隊

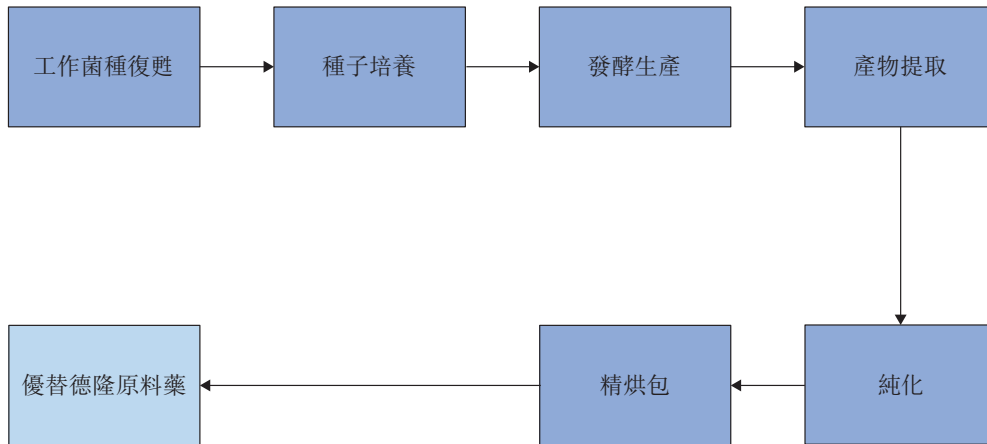
我們成立了一支具備豐富專業知識與实操經驗的專業生產團隊。截至2023年9月30日，我們的生產團隊由47名專業人士組成。團隊大部分核心成員擁有10年以上生產、質量控制及GMP合規經驗，熟悉藥品管理相關法律法規。此外，我們已制定目的為吸引及培訓年青人才的政策，以提高我們的內部技術能力。

業 務

生產流程

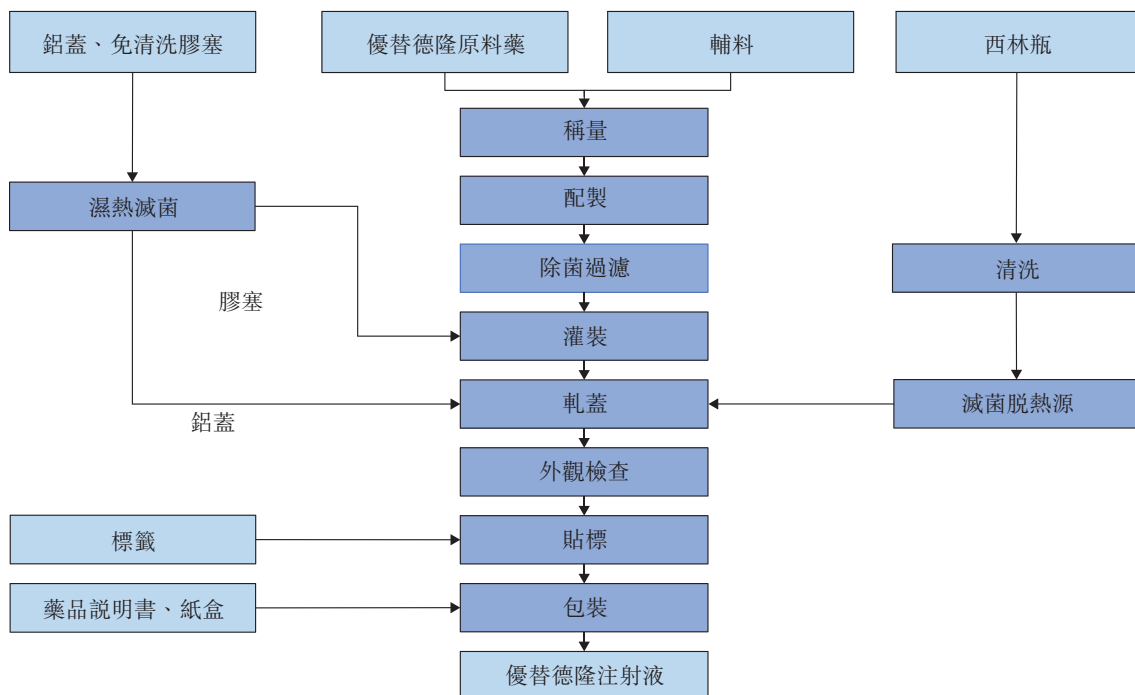
優替德隆原料藥的生產流程

優替德隆原料藥的生產流程主要包括工作菌種復甦、種子培養、發酵培養、產物提取、純化與精烘包等。下圖突顯優替德隆原料藥生產流程的關鍵步驟：



優替德隆注射液的生產流程

優替德隆注射液的生產流程主要包括稱量、配製、除菌過濾、灌裝、軋蓋、外觀檢查、貼標及包裝等。下圖突顯優替德隆注射液生產流程的關鍵步驟：

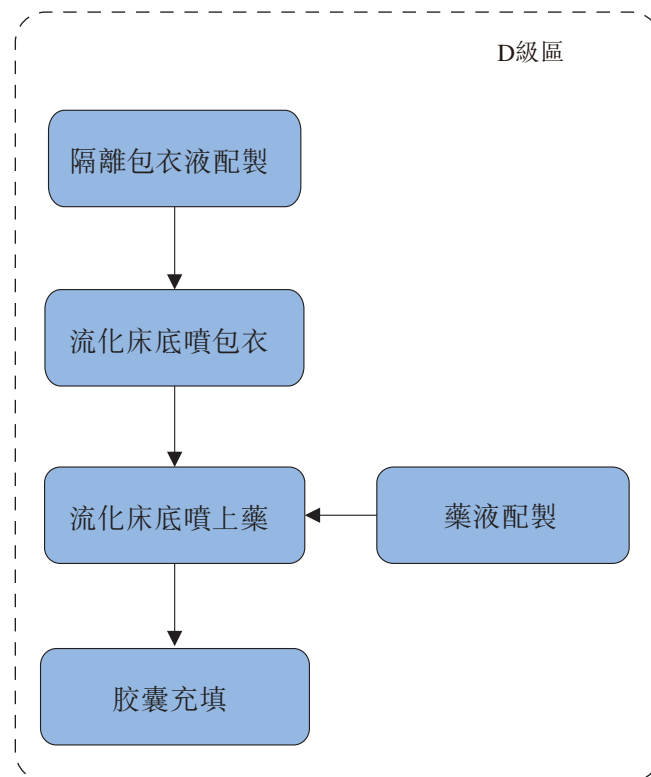


業 務

優替德隆膠囊的生產流程

優替德隆膠囊的生產流程主要包括隔離包衣液配製、流化床底噴包衣、流化床底噴上藥、藥液配製及膠囊充填。我們的生產流程均在D級潔淨區進行。

下圖為突顯優替德隆膠囊生產關鍵步驟的生產流程圖：



生產設施

截至2023年9月30日，我們於成都經營一個生產設施，其於2020年通過GMP檢查並主要用於生產優替德隆注射液及優替德隆原料藥。在健全的質量管理體系及穩定的產業化能力支持下，我們的生產設施有效涵蓋整個原料藥生產流程及小容量注射劑生產流程，確保研發及銷售活動的質量及產量。我們的生產設施配備先進的自動化系統，例如微生物發酵系統、純化系統及精烘包系統，大幅提高效率及降低生產成本。我們生產設施的現有產能每年可生產50萬瓶優替德隆注射液。截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們分別有20,975瓶及100,855瓶優替德隆注射液入庫。優替德隆注射液於2023年初進入2022年國家醫保藥品目錄，受益於此，我們預計未來市場需求將大幅增加。此外，我們身為一家具備全球視野的

業 務

創新藥企業。我們相信，我們的創新產品有潛力造福全球患者，因此，我們將繼續投資建設符合美國及歐盟cGMP標準的生產基地，改進生產工藝及擴大產能。

質量管理

我們運行全面質量管理系統(包括質量控制部及質量保證部)，橫跨研發、生產及商業化過程所有主要階段。該系統按照中國及美國嚴格法規與指引建立及改進。我們相信高效質量管理體系對以下各項至關重要：(i)確保產品的療效及安全性，(ii)確保產品候選藥物臨床前研究及臨床試驗結果準確、可靠，(iii)促進有利監管審批，及(iv)藥物成功得到市場認可。我們密切關注該等目標市場不斷演變的GMP標準及監管發展，並據此更新內部程序，致力在患者安全及監管合規方面達至最高國際標準。由於質量管理是本公司的核心價值，亦是我們計劃建立的競爭地位的重要支柱，故我們對質量違規行為採取零容忍政策。

截至2023年9月30日，我們的質量管理系統擁有18名成員，包括質量保證部及質量控制部，大部分成員擁有學士或更高學位，彼等監控及確保藥物開發過程所有關鍵階段，橫跨發現、臨床前研究、臨床試驗、採購、供應鏈、程序開發、生產、倉儲、運送及召回。我們相信這種對質量管理的承擔令我們能從市場脫穎而出，且我們計劃進一步提升質量及可靠度方面的聲譽。

根據相關法律法規，我們須就生產建立全面的質量管理系統。我們已建立全面質量控制及質量保證程序，確保生產過程符合相關監管規定及內部質量標準。我們根據一套嚴格標準挑選合資格供應商以及聘用生產及質量管理人員，我們定期檢查設備設施，確保設備妥善運作。我們致力以跨國醫藥公司採納的最高國際標準為基準，升級並改善我們的全面質量控制體系，確保患者安全及監管合規。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，據中國法律顧問告知，概無因產品質量引起的重大索償或投訴。

業 務

商業化、銷售及營銷

優替德隆注射液於2021年3月獲國家藥監局批准進行商業化，並於2023年3月進入2022年國家醫保藥品目錄。我們現時主要在中國銷售及營銷優替德隆注射液，而截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，來自優替德隆注射液的收入分別為人民幣32.8百萬元及人民幣56.6百萬元。

營銷及銷售部

截至2023年9月30日，我們已組建由合計92名成員組成的內部銷售及營銷部門，包括一個市場推廣團隊、一個營銷團隊及一個醫療團隊。

市場推廣團隊主要負責向醫生及醫院推廣我們的產品、與業內專業人士保持良好交流，並根據我們產品的特點與競爭優勢，制定推廣策略及品牌管理策略。

根據分銷模式，我們銷售團隊的主要職責是制定符合我們策略的銷售計劃，積極向分銷商銷售我們的產品並維護客戶關係。

我們的醫療團隊主要負責為我們市場推廣團隊提供產品資料及醫療專業知識方面的支持，以使我們的市場推廣團隊可以更有效和專業地推廣及營銷我們的產品。

我們的市場推廣

我們的推廣主要由市場推廣團隊進行，旨在向醫生、醫院及市場推廣我們的產品及傳遞產品信息。有效的推廣可幫助我們提升產品知名度及加強產品市場滲透率。

由於我們的產品僅憑處方購買。為提高優替德隆注射液的市場意識，我們須積極向醫生推廣我們的優替德隆注射液，幫助醫生了解其機制、藥物導入方法、臨床療效、安全性及適用人群。一方面，我們的市場推廣團隊走訪醫生和醫院、宣傳產品信息及收集市場反應。另一方面，我們的市場推廣團隊亦提供售後服務，解答優替德隆注射液在臨床使用的問詢，從而增強客戶粘性，優化我們的產品。

此外，我們進行學術推廣以提高市場曝光度。學術推廣主要包括：(1)搭建專家網絡，定期舉辦學術活動，借助專家介紹提升產品知名度，(2)在推介會及研究者會議場合，推廣優替德隆注射液，及(3)定期在公眾平台進行宣傳，提高維持公眾關注度。在進行學術推廣的過程中，我們已並將繼續嚴格遵守內部政策以及相關法律法規要求，確保學術推廣的真實性、合理性、合規性。

業 務

由於我們處於商業化初期，我們仍須積累商業化經驗，我們營銷團隊的規模及影響力亦有限。因此，我們與部分領先推廣機構合作，以借助其在營銷方面的專業知識以及對中國藥房及醫院的廣泛覆蓋率。根據我們與推廣機構達成的協議，其通常具有於指定地區通過線上及線下渠道推廣我們產品的獨家權利。我們的銷售推廣機構的職責與我們內部營銷團隊相同。銷售推廣機構主要負責推廣產品及提高知名度。

截至最後實際可行日期，我們與21個省的14名銷售推廣機構合作。根據相關協議，我們通常基於半年度的銷售目標按月向其支付推廣服務費。一般而言，有關協議可續期，前提是銷售推廣機構達成特定銷售目標。

與該等銷售推廣機構合作讓我們能夠及時了解客戶與市場的動態信息，利用該等銷售推廣機構的專業知識及資源，實現雙方優勢互補，快速覆蓋全國市場。

截至最後實際可行日期，在內部營銷團隊及銷售推廣機構的共同努力下，我們於超過438家公營醫院使用我們的產品。

我們的銷售運營

兩票制於2016年12月26日起實施，藥品生產企業到醫療機構的藥品銷售只有一級分銷商。作為一家初創創新藥企業，我們嚴格遵守兩票制，並因此圍繞兩票制建立了合法合規的授權分銷模式。有關兩票制的更多詳情，請參閱「監管概覽—有關價格管制及兩票制的法規」。我們現有的分銷模式符合行業慣例，並有助確保我們的產品高效合法覆蓋。未來，我們將繼續推進商業化，旨在建立全國性的銷售網絡。

我們的銷售團隊主要負責銷售運營。我們與分銷商共同經營授權分銷銷售模式。在此模式下，分銷商需根據其下游客戶的需求向我們提交採購要求。在我們將產品交付予分銷商後，其提供將產品交付予終端客戶（例如藥房或醫院）的物流服務。我們的分銷商獨立負責其自身的存貨管理，其中產生的任何風險將由我們的分銷商自行承擔。於我們的分銷協議有效期內，我們的分銷商在一般情況下不得向我們退回產品，惟產品存在質量問題及我們就退回產品向分銷商作出書面承諾及批准除外。就退款而言，我們一般按票據面值的折讓價或其他商定方式退款。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無收到分銷商或最終用戶提出的任何重大產品退回、投訴或彌償要求。此外，我們指定分銷商被允許銷售我們的產品的分銷地區。分銷商在一般情況下被禁止在其指定分銷地區以外的區域銷售產品，以避免自相蠶食。

業 務

我們根據企業資格、營運能力、商業信用及市場影響力等挑選分銷商。我們根據約定的評估標準對分銷商進行季度評估，對於不符合要求的分銷商，我們可能會終止合作。我們主要選擇全國大型藥品流通企業或區域龍頭藥品流通企業進行合作，並與其建立長期穩定的合作關係。我們經營了一個單層分銷系統，且我們亦不禁止分銷商在其各自的獲授權分銷地區委聘子分銷商，而我們並無直接控制該等子分銷商或與其聯繫。我們的銷售團隊監控、管理及支援分銷商的活動，以幫助確保彼等遵守我們的指導方針、政策及程序。

我們通常與分銷商訂立協議的主要條款載列如下：

- **關係。**分銷協議載列分銷商與我們之間的買賣關係。
- **年期及重續權。**通常為期一年，並可在雙方同意下重續。
- **指定地區。**分銷商負責的分銷地區為指定區域，分銷商不得在其指定分銷地區以外的區域銷售我們的產品。
- **獨家性。**分銷商不得從其他渠道購買我們的產品，亦不得在未經我們同意的情況下向第三方轉讓其在分銷協議項下的所有權利連同其責任。
- **定價。**除非經我們書面同意，否則分銷商應按我們建議的價格在指定地區出售產品。
- **信用期。**我們向大多數分銷商授出信用期，約為期兩個月。
- **終止。**我們一般有權在發出三個月事前通知後終止協議，而無須提供理由。
- **存貨。**我們通常要求分銷商保持至少30天的存貨水平，且我們有權檢查存貨。
- **產品投訴。**我們要求分銷商在收到產品投訴後五個營業日內向我們提供書面反饋。

分銷商一般需要遵守所有適用法律法規，包括中國的反貪污、反回扣、反腐敗、反不正當競爭等法規。我們通過協議限制分銷商的行為準則，並明確若分銷商有商業賄賂或不正當競爭行為，我們有權終止協議並追究分銷商的責任。

業 務

於往績記錄期間，我們對分銷商維持了高效管理與控制。我們定期與分銷商溝通及進行檢討，主要有關其存貨水平、銷量及營銷活動。

於往績記錄期間，我們與分銷商之間並無有關結付貿易應收款項的任何爭議。截至最後實際可行日期，我們並未得悉分銷商任何潛在濫用或不當使用我們名義且可能對我們的聲譽、業務營運或財務注資產生不利影響的情況。

與分銷商的關係

於往績記錄期間，我們分別共有47名及61名分銷商，彼等均為獨立第三方。下表載列所示期間分銷商數目變動：

分銷商數目	截至2022年 12月31日 止年度	截至2023年 9月30日 止九個月	截至2023年 12月31日 止年度
截至年／期初	43	47	47
新增新分銷商	7	18	19
終止現有分銷商	3	4	4
分銷商淨增加	4	14	15
截至年／期末	47	61	62

於往績記錄期間，我們與合計7名分銷商的銷售安排基於不同理由而終止，例如分銷協議到期、分銷商的業務能力及分銷商業務變動。

所有分銷商所持未售存貨數量

下表載列截至往績記錄期間各年底及截至2023年12月31日所有分銷商所持未售存貨數量：

	分銷商所持 未售存貨數量(件)
截至2022年12月31日	11,397
截至2023年9月30日	16,035
截至2023年12月31日	11,430

為避免存貨短缺，我們的分銷商通常維持至少30天的存貨水平，與行業規範一致。

業 務

進入2022年國家醫保藥品目錄的影響

於2023年1月，優替德隆注射液正式進入2022年國家醫保藥品目錄，自2023年3月1日起以與政府協商的協議價格出售。這使得更多的患者負擔得起優替德隆注射液，提高其可及性及市場滲透率。

優替德隆注射液納入2022年國家醫保藥品目錄有助於其獲得便捷的准入醫院渠道及雙通道的資格，即表示該藥物可從醫保涵蓋的零售藥房及指定醫療機構購入，從而推廣其臨床應用。就醫院渠道而言，截至於2023年12月31日，優替德隆注射液可准入超過438家公營醫院。此外，截至最後實際可行日期，優替德隆注射液已納入超過26個省份的雙通道藥物名單。

截至2023年12月31日，優替德隆注射液獲120家醫院准許納入定期採購名單。展望將來，我們將繼續利用我們的核心產品納入國家醫保藥品目錄的商業優勢，並進一步加強商業化方面的工作。

定價

在優替德隆注射液進入2022年國家醫保藥品目錄之前，我們自主制定全國統一零售價。該決定計及產品推廣、運輸及保持適當利潤率的必要性等多項因素。進入國家醫保藥品目錄後，我們調整定價，與醫療保險報銷標準保持一致，並遵守兩年期動態調整機制。

知識產權

知識產權對我們業務的成功至關重要。我們的商業前景在一定程度上取決於我們取得和保護重大商業價值技術、發明及專有技術相關知識產權的能力，包括取得新專利、維護現有專利及保護商業秘密。我們亦需要在並無侵犯、濫用或以其他方式損害第三方知識產權的情況下營運。

業 務

我們的全球專利組合能保護我們的核心產品和候選藥物及技術。截至最後實際可行日期，我們於中國取得六項已授出專利，於美國擁有三項已授出專利，於其他司法權區擁有五項已授出專利，並擁有24項專利申請。已向本公司授出的專利或本公司正申請的專利涵蓋核心產品所有重大領域。下表載列截至最後實際可行日期與核心產品或臨床及臨床前候選藥物有關的已授出重要專利及已備案專利申請概覽：

相關產品	專利編號	專利名稱	司法權區	授出日	到期日	
優替德隆注射液、 優替德隆膠囊	ZL201780010021.3	脫環氧埃坡霉素衍生物製劑、製備及其治療腫瘤的應用	中國	2022年3月11日	2037年2月5日	
	ZL202210152248.4	脫環氧埃坡霉素衍生物製劑、製備及其治療腫瘤的應用	中國	2023年11月3日	2037年2月5日	
	US10980782B2	脫環氧埃坡霉素衍生物製劑、製備及其治療腫瘤的應用	美國	2021年4月20日	2037年2月6日	
	ZL200910259234.7	新型環氧噻酮化合物及其製備方法和用途	中國	2014年10月15日	2029年12月16日	
	ZL200810082360.5	15環噻酮衍生物及其製備方法與應用	中國	2016年1月20日	2028年2月28日	
	JP5839328B2	埃坡霉素化合物、製備方法及其應用	日本	2015年11月20日	2030年12月17日	
	EP2514752B1	埃坡霉素化合物、製備方法及其應用	歐洲	2018年1月31日	2030年12月17日	
	US8895590B2	埃坡霉素化合物、製備方法及其應用	美國	2014年11月25日	2030年12月17日	
	優替德隆注射液、 優替德隆膠囊	ZL200410056654.2	治療腫瘤和血管再狹窄的微管穩定劑埃坡霉素	中國	2008年5月14日	2024年8月12日
		EP4062912A4	優替德隆半水合物單品及其製備方法與應用	歐洲	未公佈 ¹	2041年4月7日
EP4062913A4		優替德隆固體口服製劑	歐洲	未公佈 ¹	2041年9月1日	

業 務

相關產品	專利編號	專利名稱	司法權區	授出日	到期日
BG18	ZL200810091830.4	福司曲星衍生物及其藥用用途	中國	2015年11月25日	2028年4月2日
	JP5595374B2	福司曲星衍生物及其藥用用途	日本	2014年8月15日	2029年4月3日
	US8623912B2	福司曲星衍生物及其藥用用途	美國	2014年1月7日	2030年6月15日

附註：

- 截至本文件日期，本公司已獲得歐洲專利局頒發的專利授權通知書。一經完成專利費用的支付，歐洲專利局將發佈正式公告。

業 務

下表載列截至最後實際可行日期專利申請概覽：

相關產品	專利編號	專利名稱	司法權區	專利備案日期
優替德隆注射液、 優替德隆膠囊	202180006310.2	優替德隆半水合物單晶及其製備方法與應用	中國	2021年4月8日
	62022059279.9	優替德隆半水合物單晶及其製備方法與應用	香港	2021年4月8日
	17/757,979	優替德隆半水合物單晶及其製備方法與應用	美國	2021年4月8日
	2022-538911	優替德隆半水合物單晶及其製備方法與應用	日本	2021年4月8日
	202180006642.0	生產脫環氧埃坡霉素B的重組菌及其用途	中國	2021年7月23日
	62022059277.3	生產脫環氧埃坡霉素B的重組菌及其用途	香港	2021年7月23日
	17/758,042	生產脫環氧埃坡霉素B的重組菌及其用途	美國	2021年7月23日
	21845599.6	生產脫環氧埃坡霉素B的重組菌及其用途	歐洲	2021年7月23日
	2022-537248	生產脫環氧埃坡霉素B的重組菌及其用途	日本	2021年7月23日
	優替德隆膠囊	202180006314.0	優替德隆的固體口服製劑	中國
62022059278.1		優替德隆的固體口服製劑	香港	2021年9月2日
17/758,110		優替德隆的固體口服製劑	美國	2021年9月2日
2022-539043		優替德隆的固體口服製劑	日本	2021年9月2日
3184960		優替德隆的固體口服製劑	加拿大	2021年9月2日
2021337086		優替德隆的固體口服製劑	澳大利亞	2021年9月2日
10-2023-7001452		優替德隆的固體口服製劑	韓國	2021年9月2日
202337012007		優替德隆的固體口服製劑	印度	2021年9月2日
BR112023003572-4	優替德隆的固體口服製劑	巴西	2021年9月2日	

業 務

相關產品	專利編號	專利名稱	司法權區	專利備案日期
優替德隆脂質體	202280010753.3	優替德隆脂質體組合物及其製備方法和用途	中國	2022年7月1日
	18/264,506	優替德隆脂質體組合物及其製備方法和用途	美國	2022年7月1日
	22913275.8	優替德隆脂質體組合物及其製備方法和用途	歐洲	2022年7月1日
	2023-542005	優替德隆脂質體組合物及其製備方法和用途	日本	2022年7月1日
含白蛋白結合型優替德隆納米粒的藥物組合物	PCT/CN2023/111308	含白蛋白結合型優替德隆納米粒的藥物組合物及其製備方法	PCT	2023年8月4日
BG22	PCT/CN2023/111047	棘霉素類抗生素膠束及其製備方法和用途	PCT	2023年8月3日

視乎個別專利取得所在國家而定，專利年期或有所不同。在我們備案專利申請的大部分國家及地區中，已授出專利年期通常自專利適用國家或地區的正式專利申請備案日期起計為期20年。在美國，若起訴過程中出現過多專利申請人延誤，若干情況下專利年期可通過專利年期調整（因應美國專利及商標局(USPTO)行政延誤而延長專利年期）延長，或倘專利最終否定到期日較早的共同擁有專利則可能會縮短年期。

專利提供的實際保護因索償類型及國家不同而有所差異，並取決於多種因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、可獲得的任何專利期限延期或調整、在特定國家或地區可獲得的法律補救措施以及專利的有效性和可執行性。我們無法保證能就任何我們自有或經授權而待批准專利申請或將來可能提交的任何該等專利申請獲授專利，我們亦不能保證我們的任何自有或經授權獲授專利或將來可能獲授的任何專利可在商業方面用於保護我們候選藥物及該等藥品的生產方法。

業 務

在若干情況下，我們可能倚賴商業秘密及機密信息來保護我們技術的各個方面。我們力求保護我們的專有技術及程序，方法之一為與顧問、科學顧問及承包商訂立保密協議及與僱員訂立發明轉讓協議。我們與高級管理層、研發團隊若干主要成員及其他可接觸有關業務的商業秘密或機密信息的僱員訂立保密協議及不競爭協議。我們每次聘用僱員時簽訂的標準僱傭合同均載有轉讓條款，我們擁有該等僱員在職期間所取得的所有發明、技術、專有技術及非專利技術的所有權利。

該等協議可能無法為我們的商業秘密及機密信息提供足夠保護。該等協議亦可能遭違反，導致濫用我們的商業秘密及機密信息，而我們未必能夠對於該等違約採取充分補救措施。此外，我們的商業秘密及機密信息可能會被第三方知曉或獨立開發或被我們對其披露有關信息的任何合作夥伴濫用。儘管我們為保護我們的知識產權已採取措施，未經授權方可能會在未經我們同意的情況下嘗試或成功複製我們產品的各方面內容或獲取並使用我們認為屬專有信息的資料。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有信息。

我們通過下列各項措施為優替德隆提供全面保護：

- (1) **保護高產工程細菌。** 基因工程菌只能通過合成生物學來構建，是優替德隆產業化生產的前提條件，因為其難以通過化學合成或半合成方法生產。我們已申請基因工程菌相關專利，該專利將於2041年到期；
- (2) **保護化合物晶型。** 優替德隆屬於享有晶型專利（於2041年到期）的單晶化合物。其他公司無法繞過該晶型去生產優替德隆；
- (3) **保護適應症。** 我們已獲授予與優替德隆適應症相關的專利（於2037年到期），例如乳腺癌和肺癌，使其他公司無法將優替德隆應用於該等適應症治療，而試圖複製優替德隆是沒有價值的。
- (4) **保護配方。** 我們已獲授予優替德隆注射液和優替德隆口服製劑製備方法的專利（於2037年及2040年到期），我們亦已申請優替德隆納米注射液等專利；
- (5) **保護化合物結構。** 我們已獲得埃坡霉素類似物的結構及製備專利（於2037年到期）。這可降低競爭對手開發與優替德隆結構相似的類似型化合物的風險。

業 務

此外，優替德隆開發仿製藥的壁壘較高。優替德隆是通過基因工程菌進行微生物發酵而生產的。其化合物擁有複雜的分子結構，無法通過傳統的化學合成高效生產。因此，其他公司難以利用全化學合成或半化學合成方法工業化生產優替德隆。再者，在質量標準、藥物特點、生產成本等方面，化學合成或半化學合成產品可能有別於通過基因工程菌進行微生物發酵而生產的產品。其臨床價值也有待進一步驗證。

我們亦通過維持我們的實體安全以及我們信息技術系統的實體及電子安全，力求維護我們的數據及商業秘密的完整性及機密性。儘管我們為保護我們的數據及知識產權已採取措施，未經授權方可能會嘗試或成功獲取並使用我們認為屬專有信息的資料。有關與我們的知識產權有關的風險的說明，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，我們在中國已註冊59個商標。我們亦是三個域名及七項版權的註冊擁有人。

截至最後實際可行日期，我們並無捲入任何有關我們可能成為申索人或被告人的可能受到威脅或待決的侵犯知識產權訴訟中且並無收到有關通知。

客戶

於往績記錄期間，我們的收入來自優替德隆注射液的銷售。我們的客戶主要為向醫院及藥房銷售我們產品的分銷商。

業 務

截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們來自最大客戶的收入為人民幣7.7百萬元及人民幣18.4百萬元，分別佔總收入的23.4%及32.6%，而我們來自五大客戶的收入合計為人民幣26.8百萬元及人民幣50.9百萬元，分別佔總收入的81.7%及89.9%。下表載列於往績記錄期間我們五大客戶的詳情：

客戶	主要業務	提供的 產品/服務	開始業務 關係的時間	信用期	結算方式	收入貢獻 (人民幣 千元)	佔總收入 百分比	業務規模	地點
截至2022年12月31日止年度									
公司A	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2021年	45日	銀行轉賬	7,695	23.4%	註冊資本 人民幣50,000千元	中國
公司B及其關聯方	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2021年	30日至 180日	銀行轉賬	6,904	21.0%	註冊資本 人民幣3,696,414千元	中國
公司C及其關聯方	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2021年	60日	銀行轉賬	5,310	16.2%	註冊資本 人民幣25,506,579千元	中國
公司D	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2022年	210日	銀行轉賬	4,556	13.9%	註冊資本 人民幣10,283千元	中國
公司E及其關聯方	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2021年	30日至 60日	銀行轉賬	2,341	7.1%	註冊資本 人民幣15,000,000千元	中國
小計						<u>26,806</u>	<u>81.7%</u>		
其他						<u>6,014</u>	<u>18.3%</u>		
總計						<u><u>32,820</u></u>	<u><u>100.0%</u></u>		
截至2023年9月30日止九個月									
公司C及其關聯方	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2021年	60日	銀行轉賬	18,429	32.6%	註冊資本 人民幣25,506,579千元	中國
公司B及其關聯方	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2021年	30日至 180日	銀行轉賬	11,056	19.5%	註冊資本 人民幣3,696,414千元	中國
公司A	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2021年	45日	銀行轉賬	8,047	14.2%	註冊資本 人民幣50,000千元	中國
公司E及其關聯方	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2021年	30日至 60日	銀行轉賬	6,735	11.9%	註冊資本 人民幣15,000,000千元	中國
公司F及其關聯方	藥品銷售、藥品批發及零售	優替德隆注射液	2021年	30日及 60日	銀行轉賬	6,647	11.7%	註冊資本 人民幣1,310,231千元	中國
小計						<u>50,914</u>	<u>89.9%</u>		
其他						<u>5,696</u>	<u>10.1%</u>		
總計						<u><u>56,610</u></u>	<u><u>100.0%</u></u>		

就我們所深知，於往績記錄期間內的全部五大客戶均為獨立第三方。董事、彼等各自的聯繫人或據董事所知擁有我們截至最後實際可行日期已發行股本5%以上的任何股東概無擁有於往績記錄期間內的任何五大客戶之任何權益。

業 務

原材料及供應商

供應商

於往績記錄期間，我們的供應商主要包括(i)藥物開發所需的原材料和耗材供應商，(ii)研發以及生產所需的水、電、天然氣等能源的供應商，及(iii)CRO(提供第三方承包研發服務)。

截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們向最大供應商的採購為人民幣21.5百萬元及人民幣21.5百萬元，分別佔採購總額的18.3%及18.7%；而我們向五大供應商的採購合計為人民幣44.6百萬元及人民幣49.5百萬元，分別佔採購總額的38.0%及43.1%。下表載列於往績記錄期間我們五大供應商的詳情：

供應商	主要業務	提供的 產品/服務	開始業務關係 的時間	信用期	結算方式	採購額 (人民幣 千元)	佔採購總 額百分比	業務規模	地點
截至2022年12月31日止年度									
四川省第四建築有限公司	建築	建築	2022年	15日	銀行轉賬	21,535	18.3%	註冊資本 人民幣200,000千元	中國
公司K	研發服務	研發服務	2021年	20日	銀行轉賬	9,464	8.1%	註冊資本 人民幣5,000千元	中國
杭州泰格醫藥科技股份 有限公司	研發服務	研發服務	2022年	30日	銀行轉賬	5,698	4.9%	註冊資本 人民幣872,418千元	中國
公司G	研發服務	研發服務	2022年	60日	銀行轉賬	4,345	3.7%	註冊資本 人民幣2,000千元	中國
公司H	諮詢服務	培訓服務	2021年	30日	銀行轉賬	3,593	3.1%	註冊資本 人民幣20,000千元	中國
小計						<u>44,635</u>	<u>38.0%</u>		
其他						<u>72,754</u>	<u>62.0%</u>		
總計						<u>117,389</u>	<u>100.0%</u>		

業 務

供應商	主要業務	提供的 產品/服務	開始業務關係 的時間	信用期	結算方式	採購額 (人民幣 千元)	佔採購總 額百分比	業務規模	地點
截至2023年9月30日止九個月									
四川省第四建築有限公司	建築	建築	2022年	15日	銀行轉賬	21,463	18.7%	註冊資本 人民幣200,000千元	中國
公司G	研發服務	研發服務	2022年	60日	銀行轉賬	9,101	7.9%	註冊資本 人民幣2,000千元	中國
公司I	研發服務	研發服務	2023年	15日	銀行轉賬	8,627	7.5%	註冊資本 人民幣5,000千元	中國
公司J	研發服務	研發服務	2020年	20日	銀行轉賬	5,860	5.1%	註冊資本 人民幣14,285千元	中國
廣州領晟喬治臨床醫學研究 有限公司	研發服務	研發服務	2022年	30日	銀行轉賬	4,402	3.8%	註冊資本 人民幣10,000千元	中國
小計						<u>49,453</u>	<u>43.1%</u>		
其他						<u>65,223</u>	<u>56.9%</u>		
總計						<u>114,676</u>	<u>100.0%</u>		

就我們所深知，於往績記錄期間內的全部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知擁有我們截至最後實際可行日期已發行股本5%以上的任何股東概無擁有於往績記錄期間內的任何五大供應商之任何權益。

原材料

就生產及開發優替德隆注射液及候選產品而言，主要原材料主要包括配製培養基所需的大豆蛋白腴，以及配製過程使用的甲醇及其他輔助材料。大部分原材料可廣泛取得，我們能按照產品開發計劃向中國及境外供應商採購。我們設有合資格原材料供應商名單，並考慮彼等的成本、能力、生產質量、價格及聲譽每年審核彼等的資格。我們已與原材料合資格供應商建立穩定合作關係，我們相信有充足產能應付我們的需求。然而，我們相信市場存在該等供應商的足夠替代資源。為監督供應商質素，我們通過訂立原材料採購程序及指引、質量控制檢測、質量保證部審閱實施標準化運營系統。截至最後實際可行日期，我們按需求採購原材料，而我們在原材料供應方面未曾經歷任何短缺或延誤情況。

業 務

存貨

存貨主要包括原材料、在製品及製成品，該等存貨按照其倉存環境規定、性質、用途及批次編號獨立存放於倉庫的不同區域。我們已建立存貨管理流程，控制倉存的各個階段。質量控制部負責檢測，而物流人員則負責儲存、貨存及存貨管理。

為降低存貨積壓風險，我們定期進行存貨盤點，每日、每季及每半年檢查存貨量，以識別已損毀產品或已到期或接近到期產品，並處置或囤積該等產品。物流部按照年度或每月生產計劃把握每種生產材料的存貨水平及最低存貨水平，制定每月採購計劃，避色影響生產程序。截至2022年12月31日及2023年9月30日，我們的存貨分別為人民幣31.1百萬元及人民幣26.8百萬元。於往績記錄期間，我們未曾經歷任何嚴重存貨短缺。

競爭

我們的行業競爭激烈，瞬息萬變。雖然我們認為我們的創新技術平台、在生物製藥領域的項目和經驗豐富的領導團隊使我們具備競爭優勢，我們依然可能面臨同業針對相同適應症開發療法的潛在競爭，其中包括大型生物製藥公司、專業製藥和生物技術公司。我們的成功開發及商業化的任何候選藥物將與現有藥物及任何未來可能上市的新藥物競爭。有關我們的候選藥物的競爭格局的更多資料，請參閱「行業概覽—微管抑制劑市場—微管抑制劑化療藥物的比較」。

業 務

僱員

截至2023年9月30日，我們共有243名僱員，其中59人位於北京總部，184人位於四川省成都的生產基地。我們共有36名僱員持有碩士或以上學位，以及136名僱員持有學士學位，分別佔僱員總人數的14.81%及55.97%。下表載列截至2023年9月30日按職能劃分的僱員人數：

職能	人數	佔總數的百分比
研發	51	20.99%
生產	47	19.34%
銷售	92	37.86%
管理層	39	16.05%
財務	14	5.76%
總計	243	100.00%

我們與僱員訂立個人僱傭合同，涵蓋薪金、獎金、僱員福利、工作場所安全、保密責任、工作成果轉讓條款及終止理由等。我們亦與高級管理層、研發團隊若干主要成員及其他可接觸有關業務的商業秘密或機密信息的僱員訂立獨立的保密及競業禁止協議。

僱員薪酬包括薪金、獎金、公積金、社保供款及其他福利金。我們亦[編纂]激勵和晉升機會以激勵僱員。我們已按照適用法律法規向僱員的社會保障保險基金（包括養老金計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險和生育保險）及住房公積金作出供款。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均已遵守中國法律法規適用於我們的所有法定社會保障保險基金及住房公積金義務。

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們並無經歷任何重大勞工糾紛或罷工而對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。

保險

我們投購我們認為符合市場慣例的保險單，足以保障我們的業務免受風險及意外事件所影響。我們的保險單涵蓋臨床試驗的不良事件。我們按照中國法律法規為僱員投購保險。我們相信我們的承保範圍足以保障我們的主要資產、設施及責任。更多資料，請參閱「風險因素—與我們的營運有關的其他風險—我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索償均可能導致我們產生大量費用及分散資源。」

業 務

環境、社會及管治事宜

對我們的社區產生積極的環境、社會及管治（「**ESG**」）影響是我們業務不可或缺的一部分，且對我們的可持續發展至關重要。我們致力於成為負責任的企業公民，遵守適用法律及公認的道德原則，並提高社會的福祉。由於我們的願景是提供解決方案，以促進社會進步並促進各企業、組織及個人之間的溝通，因此我們非常重視**ESG**事宜。憑藉我們的技術，我們為業務合作夥伴、客戶、投資者、員工及社會創造可持續價值，從而建立健康、充滿活力及可持續的生態系統。

ESG 事項管治

董事會已根據上市規則的附錄C2採納一系列有關**ESG**責任的**ESG**政策（「**ESG**政策」）。我們的**ESG**政策載有各方的在管理**ESG**事務上的相關責任及權限。董事會整體負責管理及監察**ESG**事務，包括但不限於討論、評估及批准**ESG**事務上的主要問題、工作目標、信息披露及外部報告。作為我們致力推動企業社會責任及可持續發展的一部分，我們正在優化我們的**ESG**政策，並可能委聘專業的外部**ESG**顧問來協助我們制定並提升我們的**ESG**政策及標準。

我們亦成立了專門的**ESG**工作團隊，其向董事會匯報並負責執行董事會制定的**ESG**策略及目標。**ESG**工作團隊以下方面承擔輔助董事會的職責：執行協定的**ESG**政策、目標及策略；進行環境相關、氣候相關及資源利用相關數據及風險的重要性評估；評估我們如何根據其後變化調整業務；於就**ESG**編製定量數據蒐集表及定性資料問卷時與**ESG**顧問合作及從各方蒐集**ESG**數據；持續監察本集團**ESG**相關風險解決措施的實施情況。**ESG**工作團隊須就**ESG**表現及**ESG**制度的有效性每季度向董事會報告一次。

ESG 相關風險的潛在影響

我們受到中國各種**ESG**相關法律法規所約束，我們的營運亦會定期受到地方政府當局的檢查。更多詳情，請參閱本文件「監管概覽—有關環境保護的法律法規」。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未收到任何與違反任何環境法律或法規相關的罰款或處罰。就董事所知及所信，我們並無重大環境責任風險，未來亦不會產生重大合規成本。

業 務

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產生任何重大影響。在發生極端自然天氣的情況下，我們將積極響應地方政府的有關政策，除本集團提供的社會保險外，制定應急計劃以確保員工安全。在發生極端天氣事件造成的資產直接損失及供應鏈中斷的間接影響等嚴重有形風險的情況下，我們將制定相應的應急計劃和災害防備計劃，而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，我們的業務營運、策略或財務表現並未因環境、社會及氣候相關事宜而受到任何重大影響。

解決ESG相關風險的策略

我們將採取各種策略及措施來識別、評估、管理及降低環境、社會及氣候相關風險，包括但不限於：

- 審查及評估業內同類公司的ESG報告，以確保及時識別所有有關的ESG相關風險。
- 管理層不時進行討論，確保所有重大ESG範疇得以識別及報告。
- 與利益相關者就關鍵ESG原則及常規進行討論，確保涵蓋重大方面。
- 實施特定的ESG風險管理流程，將ESG風險及機遇與其他業務風險及機遇分開識別及考慮。
- 就排放、污染及對環境的其他影響訂立環境關鍵績效指標目標，以減少排放及自然資源消耗。

業 務

我們將採取綜合措施在近期、中期和長期內減輕我們的業務、戰略及財務表現對環境的影響，概述如下：

重點領域	主要措施
廢氣管理	<ul style="list-style-type: none">● 採用噴淋吸收淨化及活性炭吸附處理系統● 安排專人管理及維護廢氣處理設施的日常運作● 安裝網上監測設備進行監測
污水管理	<ul style="list-style-type: none">● 建設污水處理站，經水解酸化及二級生物接觸氧化系統處理
固體廢物管理	<ul style="list-style-type: none">● 按要求妥善處理及處置固體廢物● 按照標準設立危險廢物儲存場所，並建立規範的危險廢物管理系統● 聘請合資格的第三方供應商處理固體廢物，並由安全環保部負責監督
節約能源及資源	<ul style="list-style-type: none">● 通過在純水站的濃水回收利用來節約用水● 改進節能功能，如節能變壓器

本集團將至少每年進行一次企業風險評估，以涵蓋本集團面臨的當前及潛在風險，包括但不限於ESG方面產生的風險以及圍繞氣候變化等破壞性力量的戰略風險。董事會將評估或聘請外部專家評估風險，並審查本集團的現有戰略、目標和內部控制，以及實施必要的改進措施以降低風險。董事會、審計委員會及ESG工作小組將繼續監督本集團的風險管理方法，包括氣候相關風險及在標準作業程序過程所監控的風險，以確保在定期管理審查中已採取適當的緩解措施。

減輕、轉移、接受或控制風險的決定受到政府監管、交通網絡及公眾認知等多項因素的影響。本集團將把氣候相關問題，包括實際及轉型風險分析，納入我們的風險評估流程及風險偏好設定。倘風險及機遇被視為重大，本集團將在策略及財務規劃過程中予以考慮。在對環境、社會及氣候相關風險以及本集團在應對風險方面的表現進行年度審查後，我們可能會對戰略進行適當修訂及調整。

業 務

指標及目標

我們對以下指標進行監控，以評估及管理我們的業務及生產作業中產生的環境及氣候相關風險：

資源消耗

- **耗電量**。自2022年以來，我們一直監測用電量，並實施措施提高能源效率。截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們的用電水平分別為2.22百萬千瓦時及1.88百萬千瓦時。
- **耗水量**。自2022年以來，我們一直監測耗水量，並實施措施促進節約用水。截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們的耗水量分別為14,510.00立方米及11,537.00立方米。

污染物管理

- **廢氣排放**。自2022年以來，我們一直定期監測廢氣排放量。截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們的廢氣排放分別約為1.63噸及0.31噸。廢氣在排放前已經過適當處理。
- **危險廢物排放**。自2022年以來，我們一直定期監測危險廢物排放量。截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們的危險廢物排放量分別約為18.84噸及2.29噸。

董事會將根據上市規則附錄C2的披露要求以及[編纂]後的其他相關規則及規定，在每個財政年度開始時就各重大關鍵績效指標制定目標。重大關鍵績效指標的相關目標將每年進行審查，以確保仍然切合本集團的需求。在設定關鍵績效指標的目標時，我們已考慮到相關過往消耗或排放量，並以全面審慎的方式考慮我們未來的業務擴展，以期在業務增長與環境保護之間取得平衡，達到可持續發展。我們將繼續努力，爭取在2024年實現每單位耗電量、耗水量、氣體排放量及危險廢物排放量不多於上年的目標。

截至2022年12月31日止年度及截至2023年9月30日止九個月，我們遵守環保及健康及安全法律法規的總成本分別為約人民幣1.4百萬元及人民幣1.5百萬元。我們預期未來遵守當前及未來環保及健康及安全法律的成本不會大幅增加。

業 務

工作場所安全

我們採用並維持一系列規則、標準作業程序及措施，以維護員工的健康及安全環境。我們實施安全指引，詳細說明潛在安全隱患、安全操作、事故預防及事故報告程序，並確保員工在必要時持續適當確認對安全事宜的了解。特別是，我們(i)已制定全面的生產安全責任制度以釐清各級所有部門及人員有關生產安全的責任及義務，旨在加強防範措施；(ii)向我們的僱員定期進行安全意識培訓，如有關職業健康及安全的培訓課程；(iii)對全體僱員進行健康記錄並在入職前及在職時進行健康檢查，尤其是對於從事涉及職業危險工作的僱員；及(iv)制定環境保護管理制度，制定環境保護工作的主要負責人並配置適當的環境保護管理及運營人員。截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或死亡事故。

工作場所多樣性

在我們的組織內部，我們致力創造開放、包容、促進平等的工作場所。我們用人唯才，我們的企業政策旨在為員工提供平等機會，不論其性別、年齡、種族、宗教信仰或任何其他社會或個人特徵。截至2023年9月30日，我們的女性員工佔員工總數逾50%。我們堅持公平透明的員工管理制度，致力提高員工隊伍的性別和年齡多樣性。

生產及臨床試驗安全

我們努力通過全面的質量管理系統為社會提供安全產品。截至最後實際可行日期，我們擁有一支經驗豐富的質量管理團隊，由18人組成。

數據隱私保護

我們已實施嚴格的內部政策保護信息，確保遵守所有適用的國家或國際數據保護及隱私規則及法規。根據我們的內部政策，總經理負責帶領信息及數據的保密與管理工作。我們的行政事務部負責數據安全及保密的日常管理，所有其他部門有責任及義務嚴格遵守數據安全及保密制度。

臨床試驗數據、臨床試驗參與者的私人數據、其他臨床試驗數據、知識產權、研發成果、重大投資等數據及資料須進行嚴格保密。

業 務

我們通常要求各個內部部門收集及保障其掌握的機密信息。我們已設置多重屏障保護機密信息。我們的機密信息儲存在安全的設備及位置，我們根據信息的機密等級設置訪問權限，並對使用機密信息設立各種預先審批程序。此外，我們採用設置防火牆等方法以限制訪問權及控制數據傳輸路徑，並通過權限設置及數據加密確保數據在傳輸的過程中免受非法訪問。

另外，我們與有權限訪問上述任何隱私信息的僱員訂立保密協議。保密協議規定，該等僱員在任職期間有法律義務不濫用機密信息，在其離職時提交掌握的所有機密信息，並在彼等離職後保留其保密義務。

於往績記錄期間，我們並無發生任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的機密信息外洩事件。

土地及物業

我們的總部位於中國北京。截至2023年9月30日，我們擁有位於四川省成都的地塊的土地使用權，佔地面積約53,333平方米。我們亦租賃三項中國物業為我們的辦公場所及研發中心。

擁有的土地及物業

截至2023年9月30日，我們擁有位於四川省成都高新區西部園區高林片區的七項物業，總建築面積約10,576平方米，用作優替德隆注射液產業化基地及合成生物學技術的生產轉化基地。

租賃物業

截至2023年9月30日，我們向獨立第三方租賃三項物業作為中國辦公場所及研發中心。我們認為目前的設施足以滿足我們的近期需要，而且可以按照商業上合理的條款獲得更多空間，以滿足我們未來的需要。我們預計在租約到期後續約不會有太大困難。

業 務

下表載列截至最後實際可行日期我們的租賃物業詳情：

地點	物業用途	建築面積 (平方米)	到期日
北京	行政	503	2025年6月7日
北京	研發及行政	384	2024年11月13日
北京	行政	398	2024年2月29日

政府支持

下表概述我們作為責任方於截至最後實際可行日期開展的主要政府支持研發項目：

收貨和檢驗年份	部門	項目名稱	項目級別
2022年	北京市科委	國家I類抗腫瘤新藥埃坡霉素UTD1的臨床研究	重大科技成果產業化
2020年	國家科技部	國家I類抗腫瘤新藥優替帝的III期臨床研究	科技重大專項
2013年	國家科技部	新型埃博霉素DEMETHILONE作為I類抗腫瘤新藥的成藥性研究	科技重大專項
2011年	國家科技部	組合生物合成技術開發新型埃博霉素抗腫瘤新藥	863計劃
2008年	國家科技部	新型埃博霉素國家一類抗癌新藥UTD1注射液的臨床研究)	科技型中小企業創新基金

業 務

獎項及表彰

下表載列截至最後實際可行日期我們獲得的主要獎項及表彰概要：

獎項／表彰	頒發年份	頒發機構
2023中國醫藥創新企業100強	2023年	E藥經理人
北京市「專精特新」中小企業	2022年	北京市經濟和信息化局
2022品牌影響力100強 2022品牌影響力創新企業	2022年	品牌影響力發展論壇暨成果發佈 活動組委會
第14屆健康中國論壇—新藥(境內) 目錄10強—優替德隆注射液(UTD1) .	2022年	人民日報健康客戶端和人民日報 社《健康時報》
四川省「專精特新」中小企業	2022年	四川省經濟和信息化廳
高新技術企業	2021年	北京科學技術委員會、北京市 財務局、北京市稅務局、 國家稅務總局
四川省高層次創新創業團隊	2019年	四川省人才工作領導小組
成都頂尖創新創業團隊	2018年	中共成都市委組織部、成都市 人力資源和社會保障局

業 務

許可證、執照及其他批准

經中國法律顧問告知，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已從相關政府機關獲得對本集團的業務運營至關重要的所有重要執照、許可證、批准及證書。

下表載列我們的主要執照及許可證詳情：

執照／許可證	頒發日期	屆滿日期	頒發機構
藥品生產許可證—20170462	2022年9月19日	2027年9月18日	四川省藥品監督管理局
藥品註冊證書—2021S00233	/	2026年3月10日	國家藥品監督管理局
藥物臨床試驗批件—2007L00838	2007年4月4日	/	國家食品藥品監督管理總局
藥物臨床試驗批件—2011L00283	2011年1月25日	/	國家食品藥品監督管理總局
藥物臨床試驗批准 通知書—2022LP00533	2022年3月26日	/	國家藥品監督管理局
藥物臨床試驗批准 通知書—2022LP00534	2022年3月26日	/	國家藥品監督管理局
藥物臨床試驗批准 通知書—2022LP02013/ 2022LP02014	2022年12月8日	/	國家藥品監督管理局
藥物臨床試驗批准通知書 IND163236	2022年12月22日	/	美國食品藥物管理局
藥物臨床試驗批准通知書 IND161961	2023年6月15日	/	美國食品藥物管理局
藥物臨床試驗批准通知書A IND162450	2023年6月9日	/	美國食品藥物管理局
海關報關單位註冊登記 證書—510136895B	/	長期 ¹	中華人民共和國成都海關 關區
對外貿易經營者備案 登記表—05134600	2021年8月25日	/	/
城鎮污水排入排水管網許可證	2020年9月1日	2025年8月31日	成都高新技術產業開發區 生態環境和城市管理局
排污許可證— 915101003275183466001P	2023年3月13日	2028年3月12日	成都市生態環境局
互聯網藥品信息服務資格證書	/	2026年8月26日	北京市藥品監督管理局

業 務

附註：

- (1) 據中國法律顧問告知，「長期」指該證書的有效期限延長。具體而言，該證書並無確切的屆滿日期，即其有效期無限持續。然而，倘若現有法律法規的詮釋或實施有變，或新法規將來生效，我們可能須尋求續期或獲得額外的批准、許可證、執照或證書。

法律訴訟及合規

截至最後實際可行日期，並無針對本公司或任何董事的可能會對我們的財務狀況或經營業績產生重大不利影響的未決或威脅的訴訟、仲裁或行政訴訟。未來可能出現的訴訟或任何其他法律或行政訴訟，無論其理由或結果如何，均可能導致大量成本、資源分散，並對我們的聲譽和品牌形象造成負面影響，進而對我們的業務、財務狀況及經營業績造成負面影響。有關法律或行政訴訟對我們可能造成的影響的更多資料，請參閱「風險因素—與我們的營運有關的其他風險—我們可能牽涉訴訟或其他法律程序，這可能對我們的業務、財務狀況、經營業績及聲譽造成不利影響」。

我們認為，於往績記錄期間，我們在所有重大方面均遵守我們營運所在司法權區的所有相關法律法規，並未發現對我們施加任何可能對本集團業務營運造成重大不利影響的重大行政處罰。

風險管理及內部控制

我們一直致力建立並維護風險管理及內部控制制度，其中包括我們認為適合我們業務營運的政策及程序。我們致力不斷改進該等制度。

風險管理

我們在業務營運中面臨各種風險，我們相信風險管理對我們的成功至關重要。更多資料，請參閱「風險因素—與我們的業務有關的風險」。我們亦面臨各種市場風險，特別是在日常業務過程中產生的信用、流動性、利率和貨幣風險。更多資料，請參閱「財務資料—市場風險披露」有關該等市場風險的討論。

我們已採用一系列風險管理政策，制定風險管理框架，以持續識別、評估、評價並監察與我們的戰略目標相關的主要風險。本公司將根據可能性及影響分析管理層所識別的風險，加以妥善處理、緩解並糾正，並向董事報告。審計委員會及董事最終會監督風險管理政策的執行情況。

業 務

為監督我們在[編纂]後風險管理政策及企業管治措施的持續執行情況，我們已採取或將繼續採取以下風險管理措施：

- 成立審計委員會以檢討及監察財務申報程序及內部控制系統；
- 採取各種政策確保符合上市規則，包括(但不限於)風險管理、關連交易及信息披露相關事宜；
- 制定反舞弊制度及其他制度性文件，以明確舞弊的概念及形式、反舞弊職責的歸屬、舞弊的預防及控制、對舞弊的問責、補救措施以及處罰機制；
- 定期向高級管理層及僱員提供反貪污及反賄賂合規培訓，以加強彼等對適用法律法規的認知與合規；及
- 參加由董事及高級管理層舉辦的關於上市規則相關規定及香港上市公司董事職責方面的培訓課程。

我們認為董事及高級管理層成員具備所需知識與經驗，以提供風險管理及內部控制相關的良好企業管治監察。

內部控制

董事會負責建立內部控制制度並審查其有效性。我們已委聘內部控制顧問(「內部控制顧問」)就本公司及我們的主要營運附屬公司於2022年10月1日至2023年10月1日期間在若干方面就內部控制執行若干協定程序(「內部控制審查」)，包括實體層面控制、財務報告及披露控制、人力資源及薪酬管理、信息技術系統的一般控制、合同管理、有形及無形資產管理，以及營運的其他程序。內部控制顧問在2023年11月13日至2023年12月4日期間執行內部控制審查，發現內部控制缺陷並提出相應建議。我們已採取相應補救行動，以提高內部控制制度的有效性。內部控制顧問對我們採取的行動進行了跟進審查，在跟進審查過程中並無重大發現。截至最後實際可行日期，本公司的內部控制並無任何重大未解決問題。

業 務

於往績記錄期間，我們定期審查並提升內部控制制度。我們已執行或計劃執行的內部控制政策、措施及程序概要如下：

- 我們已採取業務營運各個領域相關的各類措施及程序，例如關聯方交易、風險管理、環境保護以及職業健康與安全。我們亦已採取業務營運相關的各類措施及程序。舉例而言，內部審計團隊進行審計工作，以監察內部控制政策的實施，向管理層及審計委員會匯報任何已識別不足之處，以及跟進修正行動。
- 董事（負責監察本集團企業管治）在法律顧問的協助下，亦會於[編纂]後定期審視對所有相關法律法規的合規情況。
- 我們已成立審計委員會，該委員會(i)就委任及罷免外部核數師向董事作出建議；及(ii)審閱財務報表，就財務申報提供意見，以及監察本集團內部控制程序。
- 我們已委聘邁時資本有限公司擔任合規顧問，就有關其[編纂]後第一個完整財年的業績向董事及管理團隊提供意見。
- 我們實行嚴格反貪污政策，故我們相信我們受中國政府為修正醫藥行業貪腐慣例而實施日趨嚴格措施的影響較微。

我們已實施反舞弊管理政策，反對並明確禁止貪污、受賄及行賄。該政策防止各種干擾及破壞我們業務活動的違法、無序及腐敗行為，並依法保障我們員工享有的舉報權。此外，我們要求分銷商遵守反貪污及反舞弊法規。

我們將定期審視相關法律法規並修訂內部政策，確保符合最新適用法律法規。