

---

## 業 務

---

### 概覽

我們是一家成立於2012年以創新研發為驅動力的生物科技公司，專注於治療病毒感染、腫瘤及心腦血管疾病的創新藥物的開發、製造和商業化。我們已構建全面的藥物組合，主要包括五種候選藥物，即：(i)我們的核心產品阿茲夫定，一款在中國獲附條件批准用於治療HIV感染及COVID-19的藥物，我們正就此開發單藥療法（治療多發性骨髓瘤、淋巴瘤及急性白血病）及四種聯合療法，包括阿茲夫定／抗PD-1（治療肝癌及結直腸癌）、阿茲夫定／哆希替尼（治療非小細胞肺癌）、阿茲夫定／CL-197（治療HIV）以及阿茲夫定／CTX（治療淋巴瘤）；(ii)我們的核心產品CL-197，用於長效治療HIV感染；(iii)我們的核心產品哆希替尼，用於治療非小細胞肺癌；(iv)ZSSW-136用於治療惡性腫瘤；及(v)MTB-1806用於治療急性缺血性腦卒中。

我們或無法自我們的管線產品（包括我們的核心產品阿茲夫定、CL-197及哆希替尼）成功開發、營銷及／或產生可觀的經濟價值。

### 卓越的研發能力

我們擁有一支由國際藥物研發領域資深專家組成的內部研發管理團隊。本公司董事長、執行董事、首席執行官兼首席科學官杜錦發博士獲中國政府認定為「國家特聘專家」，是曾獲得蓋倫獎的丙肝治療藥物索非布韋的發明者之一，以及阿茲夫定（用於治療COVID-19）、CL-197及哆希替尼（我們的核心產品）的發明者之一。該藥物被《細胞》雜誌譽為當代最重大的公共衛生成就之一。我們的高級管理層人員，如黨群博士、羅鋒博士、郭昌月博士和李磐博士，均曾任職於國際知名生物醫藥公司，在創新藥物研發、轉化醫學及臨床試驗管理等領域擁有平均近30年的豐富經驗，為我們的持續創新和全球競爭力奠定了堅實基礎。憑藉我們在藥物研發方面的豐富經驗，我們建立了綜合全面的研發平台，包括高選擇性新型核苷類廣譜抗腫瘤藥物研發平台、TOPO1抑制劑及XDC藥物研發平台、藥物靶點發現及驗證平台和創新藥物設計及優化平台。這些平台涵蓋了整個藥物開發過程，從早期靶點篩選到臨床前研究，再到臨床試驗及後續優化，為加速創新藥物的發現與開發提供了強有力的技術支撐和系統性保障。

## 業 務

### 具備獨創性與持續創新能力的強大產品管線

在病毒感染治療領域，我們的核心產品阿茲夫定作為1.1類原創新藥，2021年7月獲得國家藥監局用於治療HIV感染附條件批准上市，並於2022年7月獲得國家藥監局用於治療COVID-19附條件批准上市，成為首款中國公司研發的獲國家藥監局批准用於治療COVID-19的口服抗病毒藥物。其在病毒感染治療領域展現了卓越的效果：不僅能夠抑制病毒的複製，還能通過增強免疫功能達到「標本兼治」的效果，目前已累計銷售超過1,000萬瓶，其安全性與有效性在真實世界數據中及由獨立第三方發表的177篇論文中得到了證實。阿茲夫定憑藉其獨特的雙靶點作用機制，在全球範圍內首創核苷類逆轉錄酶與Vif輔助蛋白雙靶點抑制的治療方案。此外，在我們的II期臨床試驗中，阿茲夫定與拉米夫定（另一種流行的NRTI）相比，其以後者僅1%的劑量水平達到與其相當的臨床療效。此外，我們亦正開發核心產品CL-197，此為新型口服HIV候選藥物，並已於口服灌胃給藥動物模型的藥代動力學研究中證實其有潛在長效機制，半衰期逾168小時。CL-197將口服給藥，有望每週僅需服藥一次。這種相對方便的服藥方案亦可提升服藥依從性，從而改善臨床結果。因其對病毒感染療效顯著同時具有長效機制，我們的阿茲夫定／CL-197複方片劑有潛力成為全球首款全口服長效、每週服用一次的HIV治療藥物。我們亦憑藉獨立自主研發能力，持續拓展阿茲夫定在腫瘤治療領域的新適應症及聯合療法的應用。

在腫瘤治療領域，我們發現我們的核心產品阿茲夫定具備廣譜抗腫瘤活性，是過去30年來唯一一款具備雙重機制且具有高選擇性的核苷類抗腫瘤藥物。其通過抑制腫瘤細胞的DNA合成及調節免疫系統功能，從而發揮雙重抗腫瘤作用。我們亦正在開發核心產品哆希替尼，此為臨床階段、一類創新第三代EGFR-TKI候選藥物，具有潛在良好安全性。I期試驗結果表明，哆希替尼具有與奧希替尼（一種廣泛使用的第三代EGFR-TKI）相似的療效，但安全性較高。我們正在不斷拓展阿茲夫定用於的新適應症及聯合療法，包括(i)阿茲夫定／抗PD-1的聯合療法用於治療肝癌和結直腸癌，動物實驗數據表明已實現腫瘤100%消除；(ii)阿茲夫定／哆希替尼聯合療法用於治療非小細胞肺癌，動物模型顯示腫瘤抑制率達到92.82%；以及(iii)阿茲夫定單藥療法及阿茲夫定／CTX聯合療法治療血液腫瘤，動物實驗數據顯示單藥療法對血液腫瘤有明顯的抑制作用，並在聯合療法中實現腫瘤100%消除。

## 業 務

此外，我們的TOPO1抑制劑平台，採用具有開創性的非喜樹鹼母核結構，展現出廣譜抗腫瘤活性。ZSSW-136是該平台發現的第一個小分子PCC化合物，在克服常見抗腫瘤藥物耐藥性方面具有獨特優勢。臨床前研究表明，其對伊立替康耐藥性腫瘤細胞的抑制效果是伊立替康的400倍；並且有望作為新型毒素廣泛應用於各種XDC（如ADC、PDC、SMDC等）偶聯藥物項目，為應對多種腫瘤的耐藥性提供了有效的解決方案。

下表概述我們截至最後實際可行日期的產品組合以及各種藥物或候選藥物的狀況：

藥物/候選藥物	單藥/聯合療法	適應症	靶點	給藥途徑	臨床前	IND	I期	II期	III期	主管機關	商業化權利	下一個里程碑
阿茲夫定*	單藥療法	HIV感染	RT-c/Vif	口服	國家藥監局附條件批准 <sup>(1)</sup>				國家藥監局	全球 <sup>(2)</sup>	於2025年底前完成III期試驗的CSR	
		COVID-19	RdRp	口服	國家藥監局附條件批准 <sup>(2)</sup>				國家藥監局	全球 <sup>(2)</sup>	於2026年上半年獲得常規批准	
	單藥療法	多發性骨腫瘤 <sup>(3)</sup>	DNA	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2025年底前獲得II期試驗的IND批准	
		淋巴瘤 <sup>(4)</sup>			[進度條]				國家藥監局	全球		
		急性白血病 <sup>(5)</sup>			[進度條]				國家藥監局	全球		
	阿茲夫定/ 抗PD-1聯合療法	肝癌 <sup>(6)</sup>	DNA-MDSC/ PD-1	口服 (注射用抗PD-1製劑)	[進度條]				國家藥監局	全球	於2025年底前提交I期試驗的IND申請	
		結直腸癌 <sup>(7)</sup>			[進度條]				國家藥監局	全球	於2025年底前提交I期試驗的IND申請	
	阿茲夫定/ 哆希替尼聯合療法	NSCLC <sup>(8)</sup>	DNA-MDSC/ EGFR	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年完成I期試驗第一階段；於2028年完成II期試驗第二階段	
	阿茲夫定/ CTX聯合療法	淋巴瘤 <sup>(9)</sup>	DNA/ 化療	口服 (CTX注射製劑)	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交I期試驗的IND申請	
	全口服長效複方片劑 (阿茲夫定/CL-197) 聯合療法	HIV感染	RT-c/Vif /RT-p	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交IND申請	
CL-197*	單藥療法	HIV感染	RT-p	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年完成IIa期試驗	
哆希替尼*	單藥療法	NSCLC	EGFR	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年完成II期試驗	
ZSSW-136	單藥療法	惡性腫瘤、 伊立替康耐藥腫瘤	TOPO1	IV	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交I期試驗的IND申請	
MTB-1806	單藥療法	AIS	15-LOX-2	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交I期試驗的IND申請	

\* 核心產品

15-LOX-2：15脂氧合酶亞型2

AIS：急性缺血性腦卒中

CNS：中樞神經系統

CTX：環磷酰胺

EGFR：表皮生長因子受體

MDSC：骨髓源性抑制細胞

NSCLC：非小細胞肺癌

PD-1：程序性細胞死亡蛋白1

RdRp：RNA依賴性RNA聚合酶

RT：逆轉錄酶

TOPO1：拓撲異構酶I

Vif：一種HIV輔助蛋白

## 業 務

### 附註：

- (1) 我們於2021年7月獲得國家藥監局有關阿茲夫定用於治療HIV感染的附條件批准。根據該批准，我們能夠在中國開始商業銷售用於治療HIV適應症的阿茲夫定，並須進行一項III期臨床試驗，定期提交安全性報告，並在批准之日五年內提交III期臨床試驗報告。我們已於2025年6月完成III期臨床試驗項下的最後一名受試者的最後一次訪視，我們預計將於2025年底前完成臨床研究報告（「CSR」）。請參閱「我們的產品組合－我們的抗病毒藥物及候選藥物－HIV藥物管線－阿茲夫定」。
- (2) 我們已於2022年7月就阿茲夫定適應症擴展至用於治療成人普通型COVID-19自國家藥監局獲得附條件批准。根據該批准，我們能夠開始在中國商業銷售治療COVID-19適應症的阿茲夫定，並須(i)開展阿茲夫定對SARS-CoV-2病毒流行變種的藥效學研究；(ii)積極推進阿茲夫定正在進行的臨床試驗，並於完成後提交試驗報告；(iii)繼續收集批准後的療效及安全性臨床數據；及(iv)自批准之日起三年內提交所需材料。我們已完成所有必需的研發工作，並於2025年7月提交了將附條件批准轉為常規批准的申請，並預期將於2026年上半年獲得常規批准。
- (3) 於2020年4月，河南真實與北京協和簽署框架協議，以授權北京協和全面開展阿茲夫定在俄羅斯及烏克蘭的註冊、臨床應用及市場合作事宜。北京協和將於阿茲夫定於俄羅斯及烏克蘭獲得上市許可後成為MAH，並擔任該等國家的阿茲夫定生產商。截至最後實際可行日期，北京協和已完成阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗，並於2023年2月獲得俄羅斯衛生部的上市許可，但我們並未就此合作安排產生任何收入。於2020年6月，河南真實與北京協和及一名獨立第三方代理訂立三方框架協議，以授權北京協和與該代理合作於巴西和南美洲國家聯盟開展阿茲夫定治療COVID-19的註冊申請、臨床試驗及市場合作事宜。於2021年11月，河南真實與北京協和及該代理的關聯公司（亦為獨立第三方）訂立補充三方合作協議。根據該等協議，用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定在巴西獲准上市後，北京協和將成為該產品在巴西的生產商，且該代理的關聯公司將成為阿茲夫定在巴西的MAH，並擁有在巴西及南美洲其他地區的獨家營銷權。  
  
詳情請參閱「業務－我們的技術轉讓安排及合作」。
- (4) 我們已就阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局IND批准，並於2025年1月啟動I期臨床試驗，試驗結果預期將用於支持未來聯合研究的設計及實體瘤適應症的全面開發。由於安全性、耐受性及PK數據本身適用於其他腫瘤的後期臨床試驗，該等數據亦將用於支持血液腫瘤治療的開發。該I期試驗及臨床研究報告已於2025年6月完成，基於此，(i)我們就阿茲夫定單藥療法治療血液腫瘤的II期臨床試驗提交IND申請並於2025年9月接獲受理通知，(ii)我們於2025年7月提交阿茲夫定／哆希替尼用於治療非小細胞肺癌的IND申請並於2025年9月接獲IND批准，及(iii)我們預期將於2025年底前提交阿茲夫定／抗PD-1用於治療肝癌及結直腸癌的IND申請。

## 業 務

- 我們的核心產品阿茲夫定是一種嘧啶核苷藥物，具有廣譜抗病毒活性。國家藥監局於2021年7月附條件批准阿茲夫定用於治療18歲以上並攜帶高病毒載量的HIV-1感染患者（HIV-1感染患者佔全球所有HIV感染患者的90%以上）。根據弗若斯特沙利文的資料，阿茲夫定是全球唯一一款用於治療HIV的雙靶點口服核苷藥物，可同時作為NRTI和Vif輔助蛋白抑制劑（NRTI為核苷類逆轉錄酶抑制劑，是一類常用於治療HIV感染的一線抗逆轉錄病毒治療(ART)藥物；Vif輔助蛋白抑制劑則是保護一種具有先天抗病毒活性的人類酶免受HIV的影響）。因此，阿茲夫定可與不同機制的抗逆轉錄病毒藥物聯合用藥，作為多種二聯或三聯ART方案中的骨幹藥物發揮作用。其為HIV感染患者（特別是已經對現有的核苷類抗HIV藥物產生耐藥性的患者）提供了一個有效、安全的治療方案。在我們的II期臨床試驗中，阿茲夫定與另一種流行的NRTI（拉米夫定）相比，其以後者僅1%的劑量水平達到與其相當的臨床療效，我們認為與單靶點NRTI相比，阿茲夫定的雙靶點機制更不易導致耐藥性。為了進一步發揮阿茲夫定的優勢，我們還計劃開發阿茲夫定／CL-197複方片劑，以阿茲夫定為主要成分，用於治療HIV感染。動物實驗已經證明阿茲夫定和CL-197的半衰期均達到168小時，我們認為阿茲夫定／CL-197複方片劑有可能成為全球首款一週服用一次的全口服長效組合藥，加強病人依從性。
- 阿茲夫定為中國公司開發的首個獲國家藥監局批准用於治療COVID-19的口服抗病毒治療藥物，於2022年7月獲附條件批准用於治療成人普通型COVID-19。作為RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)抑制劑，阿茲夫定能有效地抑制引起COVID-19的病毒SARS-CoV-2的複製。此外，由於阿茲夫定的靶點（病毒的RdRp）相對保守，突變率較低，其具有對病毒新變種維持功效的潛力。此外，其不僅能夠抑制病毒的複製，還能通過增強免疫功能達到「標本兼治」的效果。阿茲夫定在臨床應用中顯示出顯著的益處：通過減少患者的病毒載量及住院時間，其不僅顯著緩解了COVID-19患者的臨床症狀，還有效降低了全因死亡和複合疾病進展的風險。此外，阿茲夫定的藥物相互作用很少，因此對於已患有其他疾病的患者而言，其被認為是安全的，而無需調整聯合治療方案。截至最後實際可行日期，獨立第三方研究機構就阿茲夫定共發表研究論文177篇，刊登在柳葉刀子刊《eClinicalMedicine》、細胞雜誌Nature子刊《Signal Transduction and Targeted Therapy》和美國《醫學病毒學雜誌》等，證明了阿茲夫定優越的安全性和有效性。此外，阿茲夫定在各種患者人群中的廣泛應用表明阿茲夫定的不良反應發生率僅為0.029%，且大多數患者在出現不良反應後均能完

## 業 務

全康復。阿茲夫定亦已正式納入31個省級分支機構的國家醫保目錄，覆蓋中國全國50,000多家醫療機構。阿茲夫定每瓶的價格相對較低，屬一種經濟負擔較低的治療選擇，顯著提高了治療的可及性和可負擔性。

- 作為過去30年來唯一一款雙機制的高選擇性核苷類藥物，阿茲夫定可通過抑制腫瘤細胞DNA合成及透過免疫調節提高免疫力，進一步發揮抗腫瘤作用。具體而言，(i)阿茲夫定可通過終止DNA鏈延長及干擾參與癌細胞中核酸合成的各種酶來抑制癌細胞增殖。這一機制的腫瘤抑制效果與dCK的表達成相關性；對腫瘤組織中dCK高表達性的瘤種，如淋巴瘤、白血病等抑瘤效果特別顯著；及(ii)阿茲夫定也可以作為免疫調節劑，顯著降低腫瘤微環境中骨髓源性抑制細胞(MDSCs)的過度積聚，促進CD8+T、CD4+T細胞和自然殺傷(NK)細胞的浸潤和增殖，從而發揮抑瘤作用。這一機制的腫瘤抑制效果與腫瘤微環境中MDSCs的表達成相關性，在MDSCs浸潤較多的實體瘤中效果會更好，例如肝癌、結直腸癌、非小細胞肺癌等。通過這兩種機制，在我們的臨床前研究中，阿茲夫定顯示出對多種癌細胞的抑制作用。因此，我們正在開發(i)阿茲夫定／抗PD-1的聯合療法用於治療肝癌和結直腸癌，動物實驗數據表明已實現腫瘤100%消除；(ii)阿茲夫定／哆希替尼用於治療非小細胞肺癌，動物模型顯示腫瘤抑制率達到92.82%；以及(iii)阿茲夫定單藥療法及阿茲夫定／CTX治療血液腫瘤，動物實驗數據顯示單藥療法對血液腫瘤有明顯的抑制作用，並在聯合療法中實現腫瘤100%消除。

我們已就阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗自國家藥監局獲得IND批准，並於2025年1月啟動I期臨床試驗。試驗結果預期將用於支持未來聯合研究的設計及實體瘤適應症的全面開發。由於安全性、耐受性及PK數據本身適用於其他腫瘤的後期臨床試驗，該等數據亦將用於支持血液腫瘤治療的開發。該I期試驗及臨床研究報告已於2025年6月完成，基於此，(i)我們就阿茲夫定單藥療法治療血液腫瘤的II期臨床試驗提交IND申請並於2025年9月接獲受理通知，(ii)我們於2025年7月提交阿茲夫定／哆希替尼用於治療非小細胞肺癌的IND申請並於2025年9月接獲IND批准，及(iii)我們預期將於2025年底前提交阿茲夫定／抗PD-1用於治療肝癌及結直腸癌的IND申請。

## 業 務

- 我們的核心產品CL-197是一種開發中的新型口服HIV候選藥物，並已於口服灌胃給藥動物模型的藥代動力學研究中證實其有潛在長效機制，其半衰期超過168小時。CL-197將口服給藥，有望每週僅需服藥一次。這種相對方便的服藥方案亦可能提高服藥依從性，從而改善臨床結果。受益於阿茲夫定與CL-197的潛在聯合長效性及聯合機制以及潛在改善的患者依從性，我們還計劃開發阿茲夫定／CL-197複方片劑，根據弗若斯特沙利文的資料，其有可能成為全球首款一週服用一次的全口服長效組合藥，以應對高臨床需求。我們於2022年7月在中國提交了CL-197的IND申請並於2022年10月獲得IND批准。我們於2023年8月在中國開展CL-197的I期臨床試驗，並已於2025年3月完成該I期臨床試驗。我們已於2025年9月收到倫理委員會關於IIa期臨床試驗的批准。藥審中心於2025年10月審查IIa期試驗設計並表示無異議。我們預期將於2025年11月啟動IIa期試驗，並於2026年完成IIa期試驗並啟動IIb期試驗。
- 我們的核心產品哆希替尼是一種高活性、高選擇性的口服表皮生長因子受體(EGFR)靶向候選藥物，用於治療晚期EGFR突變陽性非小細胞肺癌(中國最常見的肺癌類型之一)。哆希替尼旨在滿足晚期非小細胞肺癌患者的臨床需求，該等患者攜帶EGFR突變，對前幾代靶向藥物具有耐藥性(該等靶向藥物通常是突變特異性藥物，對新出現的突變的療效可能下降)。就分子結構而言，哆希替尼是奧希替尼的「氘代」版本(奧希替尼是經FDA及國家藥監局批准的非小細胞肺癌治療藥物)，其中多個氫原子被氘替代。這種替代對特定化合物的藥代動力學、治療及毒理學特性產生積極的影響。在我們的體外試驗及動物研究中，哆希替尼的療效與奧希替尼相當，但其可將有毒代謝物水平降低多達80%。臨床前藥代分佈研究顯示，在肺部與腦部組織中，哆希替尼的原型藥含量高於奧希替尼，這使得哆希替尼在治療肺癌及肺癌腦轉移方面具有優勢。截至最後實際可行日期，我們已於2025年5月完成I期臨床試驗，且II期臨床試驗方案的修改於2025年5月獲藥審中心批准，其首名患者於2025年6月入組。根據I期試驗結果，在哆希替尼20毫克、40毫克、80毫克、160毫克、200毫克或240毫克劑量組中未觀察到DLT，整體安全性良好，由於哆希替尼自20毫克的劑量開始顯示療效，我們亦觀察到良好的劑量相關療效，且80毫克及以上劑量組的受試者的臨床獲益較顯著。總而言之，I期試驗結果顯示，哆希替尼與奧希替尼療效相似，但安全性更佳。

---

## 業 務

---

### 強大的生產、商業化能力和渠道優勢

我們建立了自有生產設施，年產能約30億片。這些設施已通過GMP認證，能夠充分滿足現有商業化需求。同時，我們建立了一支專業商業化團隊和完備的商業化管理體系，並建立了線上和線下銷售渠道。阿茲夫定已於2023年正式納入國家醫保目錄，並在2024年完成了NRDL續約，支付範圍和支付價格保持不變，確保了產品的價格穩定性和廣泛的市場准入。阿茲夫定已經覆蓋了全國31個省市超過50,000家醫療終端，未來在新適應症獲批後，無需重複醫療機構准入程序即可於醫療機構提供，進一步鞏固其市場地位。

### 競爭優勢

#### 具有競爭力的用於治療HIV感染的創新藥物管線，為全球HIV患者提供更方便有效的治療方案

根據弗若斯特沙利文的資料，2023年全球約有42.9百萬人為HIV患者。全球HIV藥物市場由2018年的353億美元增加至2023年的431億美元，並預期2030年進一步增加至595億美元，2023年至2030年的複合年增長率為4.7%。

抗逆轉錄病毒療法(ART)是目前治療HIV感染的標準療法。成功的ART需終身治療並頻繁服用多種類別的抗逆轉錄病毒藥物(亦稱為聯合ART(cART))。一方面，倘患者出現漏服，可能會產生耐藥性，進而導致疾病惡化甚至危及生命。另一方面，長期服藥可能導致出現耐藥性HIV毒株，可能使現有抗逆轉錄病毒藥物部分或完全失效。因此，改善用藥依從性及降低耐藥性風險為HIV治療發展的兩大重點。

憑藉我們研發團隊開發抗病毒藥物的往績記錄，我們已於各個研發階段建立起強大的HIV藥物、候選藥物及聯合治療管線。我們旨在為全球HIV患者提供更方便及有效的藥物選擇及治療方案。

---

## 業 務

---

### 阿茲夫定：全球首款治療HIV感染核苷類口服逆轉錄酶(RT)及Vif輔助蛋白雙靶點抑制劑

我們的核心產品阿茲夫定於2021年7月獲國家藥監局附條件批准作為國家一類創新藥物，用於治療感染HIV-1且高病毒載量的成人。根據弗若斯特沙利文的資料，其為世界首款治療HIV感染且同時針對RT及Vif靶點的嘧啶核苷類抗病毒藥物。阿茲夫定具有多項優勢，包括：

- **療效良好。**在我們的阿茲夫定治療HIV感染的II期臨床試驗中，每日服用阿茲夫定與另外兩種抗逆轉錄病毒藥物聯合使用作為cART療法，顯示出良好的抗HIV-1療效，能夠顯著抑制HIV-1複製。在試驗中，每日服用3毫克阿茲夫定的臨床療效與每日服用300毫克拉米夫定的臨床療效相當（拉米夫定為普遍用於治療HIV感染的一線聯合療法的核苷類似物）。
- **低耐藥性風險。**核苷類似物是一類重要的抗病毒藥物，通常用於治療HIV感染。長期廣泛使用此類藥物已導致大量耐藥人群的出現。根據世衛組織於2021年發佈的一份報告，病毒載量超過1,000拷貝／毫升的HIV感染患者在接受一線ART治療後，超過83.1%的患者對其治療方案中的NRTI產生耐藥性。然而，在體外研究中，阿茲夫定顯示出對多種NRTI耐藥性HIV病毒株的強效抑制作用，並且對M184V突變具有活性。此外，由於其雙靶點作用機制，我們認為與單靶點NRTI相比，阿茲夫定更不容易導致藥物耐藥性的產生。
- **有潛力成為口服長效治療藥物。**我們最近進行的動物研究顯示，在口服灌胃給藥168個小時後，在外周血單個核細胞(PBMC)中可以檢測到活性阿茲夫定。因此，阿茲夫定有潛力成為口服長效聯合治療HIV感染藥物的一部分，可以大大延長給藥間隔時間，從而提高用藥依從性。

此外，阿茲夫定已被列為中國國家科技重大專項（重大新藥創製）之一。我們就阿茲夫定作為雙靶點HIV治療獲得河南省技術發明獎一等獎。阿茲夫定於獲國家藥監局批准後被納入《中國艾滋病診療指南》（2021版和2024版），鞏固了其作為HIV治療推薦藥物的地位。

---

## 業 務

---

鑒於阿茲夫定的雙靶點作用機制、其優異療效及有潛力成為HIV感染患者（特別是已經對現有核苷類抗HIV藥物產生耐藥性的患者）的一種長效治療藥物的選擇，我們相信阿茲夫定具有重大商業價值。

### ***CL-197：新一代口服長效HIV候選藥物***

我們正將我們的核心產品CL-197作為新一代口服長效嘌呤核苷抗病毒藥物進行開發。口服灌胃給藥動物模型的藥代動力學研究表明CL-197在PBMC中的半衰期約為168小時，證實其具有潛在的長效性，可能有助提高用藥依從性。

由於病毒被長期抑制且臨床結果得到改善，HIV患者目前存活期更長，並且可能暴露於抗逆轉錄病毒製劑達數十年。因此，HIV藥物的當前研發重點為改善藥物安全性、耐藥性及簡化治療（例如單片劑及／或頻率較低的給藥方案）以改善用藥依從性。我們相信CL-197符合全球開發下一代HIV藥物的更好的安全性、療效和依從性的趨勢。我們於2022年10月獲得CL-197在中國的IND批准，並於2023年8月開展I期臨床試驗。我們已於2025年3月完成I期臨床試驗，其中CL-197在安全性、耐受性和藥代動力學特性方面顯示出令人鼓舞的結果；及IIa期臨床試驗研究者會議於2025年9月2日在首都醫科大學附屬北京佑安醫院召開，且我們於2025年9月獲得倫理委員會的批准。藥審中心於2025年10月審查IIa期試驗設計並表示無異議。我們預期將於2025年11月啟動IIa期試驗，並於2026年完成IIa期試驗並啟動IIb期試驗。

### ***阿茲夫定／CL-197複合片劑：有潛力成為全球首款全口服長效HIV創新治療方案***

我們正積極開發阿茲夫定／CL-197複合片劑。聯合ART (cART)已證實為治療HIV患者的高效療法。其可減少由於依從單一用藥而導致的耐藥性並抑制病毒複製，從而延遲患者的疾病進展、延長其壽命及改善其生活質量。於多種cART的藥物類別當中，NRTI為廣泛首選的核心藥物，對成功抑制病毒至關重要。特別是，根據弗若斯特沙利文的資料，由於NRTI的商業化歷史悠久，對NRTI作用機制的調查及研究較全面，並表明NRTI仍為一種副作用相對較輕的有效療法。

---

## 業 務

---

我們獲國家藥監局批准的新型NRTI HIV藥物阿茲夫定在與其他抗逆轉錄病毒藥物聯合形成治療HIV感染的有效cART方案方面，存在廣泛的潛在選擇。例如，阿茲夫定及我們的候選藥物CL-197均在臨床前試驗中顯示出長效特徵，其聯合有潛力形成全球首個長效全口服且每週服用的複合片劑，這將在治療HIV感染時可能受益於聯合作用機制，通過對三個靶點的聯合作用，該複方片劑本身是一種治療HIV感染的雞尾酒療法，可有效降低耐藥性出現。

### 於HIV藥物發現方面的持續推進

為提供更多臨床數據支持聯合用藥選擇及為HIV患者帶來更多全新有效的治療選項，我們就阿茲夫定與多種藥物的藥物相互作用已進行及將繼續進行臨床試驗，以全面發掘阿茲夫定的潛力。

我們相信，鑒於我們在HIV藥物研發上的成功經驗及我們全面的創新藥物及候選藥物組合，我們在HIV藥物發現領域上具有獨特優勢。我們致力於為中國及海外HIV患者帶來更多創新藥物及治療，其將進一步鞏固我們在HIV藥物開發的受認可的地位。

### 強大的創新且包含潛在突破性療法的抗腫瘤產品管線，以應對腫瘤患者龐大未滿足的臨床需求

惡性腫瘤是嚴重威脅人類健康和生命的重大疾病。2023年，全球惡性腫瘤新增病例20.8百萬例。於2018年至2023年，全球腫瘤藥物市場由1,281億美元擴大至2,289億美元，複合年增長率為12.4%。預期於2030年達到4,198億美元，2023年至2030年的複合年增長率為9.1%。中國腫瘤藥物市場由2018年的人民幣1,575億元增長至2023年的人民幣2,416億元，複合年增長率為7.2%，並預計將繼續保持強勁增長，到2030年達到人民幣5,484億元，自2023年起複合年增長率為12.4%。

由於惡性腫瘤的無限制生長、浸潤與轉移，常規治療手段如手術切除、放射療法等無法完全切除或徹底殺滅腫瘤細胞，常出現腫瘤轉移或復發。對於不能切除的局部晚期或轉移性實體瘤，主流治療策略仍為藥物治療。細胞毒類化療藥物由於存在較大的毒副反應、多藥耐藥等問題，限制了其發展。近年來，以程序性細胞死亡受體-1(PD-1)或程序性細胞死亡配體-1(PD-L1)等免疫檢查點抑制劑(ICI)為基礎的免疫治療發展迅猛，但是免疫治療的效率問題依然面臨較大的挑戰。目前，仍有大部分患者對PD-1/PD-L1阻斷無應答，耐藥性是實現最佳臨床結果的巨大障礙。我們專注於開發創新藥物以應對安全有效治療選項有限的難治疾病，及解決耐藥性問題。具體而言，截至最後實際可行日期，我們的管線中有多款處於不同研發階段的抗腫瘤產品，涵蓋多種類型腫瘤的治療。

## 業 務

### 阿茲夫定：潛在新型的核苷類廣譜抗腫瘤藥物

作為過去30年來唯一一款雙機制的高選擇性核苷類藥物，阿茲夫定具有雙重抗腫瘤作用機制：抑制腫瘤細胞DNA合成，同時透過免疫調節提高身體自體免疫力發揮抗腫瘤作用。具體而言，(i)阿茲夫定可通過終止DNA鏈延長及干擾參與癌細胞中核酸合成的各種酶來抑制癌細胞增殖。這一機制的腫瘤抑制效果與dCK的表達成相關性；對腫瘤組織中dCK高表達性的瘤種，如淋巴瘤、白血病等抑瘤效果特別顯著；及(ii)阿茲夫定也可以作為免疫調節劑，顯著降低腫瘤微環境中骨髓源性抑制細胞(MDSCs)的過度積聚，促進CD8+T、CD4+T細胞和自然殺傷(NK)細胞的浸潤和增殖，從而發揮抑瘤作用。這一機制的腫瘤抑制效果與腫瘤微環境中MDSCs的表達成相關性，在MDSCs浸潤較多的實體瘤中效果會更好，例如肝癌、結直腸癌、非小細胞肺癌等。

為掌握市場商機，並善用阿茲夫定的雙重抗腫瘤機制，我們已就阿茲夫定單藥用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局IND批准，且我們已於2025年1月啟動I期臨床試驗，試驗結果預期將用於支持未來聯合研究的設計及實體瘤適應症的全面開發。由於安全性、耐受性及PK數據本身適用於其他腫瘤的後期臨床試驗，該等數據預期亦將用於支持血液腫瘤治療的開發。

聯合療法通過靶向多個通路，已成為腫瘤治療的趨勢。與單藥療法相比，由於所使用的多種藥物的作用機制互補，聯合療法有可能延遲某些耐藥性的發生，並可能顯著改善腫瘤患者的生存率、總生存時間及生活質量。因此，我們積極致力於研發探索阿茲夫定與腫瘤免疫治療藥物(如針對PD-1的藥劑)、靶向治療藥物(如哆希替尼)及化療藥物(CTX)等聯用的潛力，旨在進一步探索阿茲夫定的臨床及商業潛力。截至最後實際可行日期，我們已啟動以下涉及阿茲夫定的聯合療法的研發：

- *阿茲夫定／抗PD-1*：聯合療法可經PD-1通路抑制再活化T細胞，而達到抗腫瘤效果。我們正在進行阿茲夫定／抗PD-1治療肝癌及結直腸癌的臨床前研究。在我們的臨床前研究中，在動物肝癌或結直腸癌模型中，阿茲夫定與抗PD-1藥物聯合療法顯示100%腫瘤消除，並且在停止治療後的100天內沒有腫瘤復發。此外，在小鼠結直腸癌的再接種實驗中，將腫瘤細胞重新接種至經治療後腫瘤完全消除的小鼠體內，小鼠展現出長期免疫記憶及對腫瘤細胞的排斥，觀察30天腫瘤未復發。在一項由研究者發起針對人類受試者的試驗中，接受末線治療後有進展的非小細胞肺癌患者中，100%達到

## 業 務

有效的疾病控制，而75%的結直腸癌患者達到有效的疾病控制。我們正於北京及上海的頂尖醫院開始進一步臨床試驗，促進阿茲夫定實體瘤適應症的開發，以滿足該領域未滿足的臨床需求。我們計劃於2025年向國家藥監局提交此兩個適應症的IND申請。

- *阿茲夫定／哆希替尼*：阿茲夫定／哆希替尼聯合療法通過靶向表皮生長因子受體(EGFR)而阻斷EGFR信號通路，進而抑制腫瘤細胞增殖及轉移。我們的臨床前體外研究顯示，阿茲夫定對存在EGFR T790M突變的非小細胞肺癌表現出顯著的抑制作用，而EGFR T790M突變為對若干EGFR酪氨酸激酶抑制劑(TKI)獲得耐藥性的常見原因。此外，當與哆希替尼(一種有效對抗T790M突變的EGFR-TKI)聯合使用時，其顯示出協同效應。我們已完成阿茲夫定／哆希替尼治療非小細胞肺癌的臨床前研究，並且基於阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的I期臨床試驗的臨床數據以及哆希替尼I期臨床試驗的臨床數據，我們已於2025年9月獲得國家藥監局的IND批准。
- *阿茲夫定／CTX*：阿茲夫定／CTX聯合療法利用阿茲夫定以及CTX(一種可以通過交聯DNA鍊和抑制DNA合成來防止細胞增殖的烷化劑)的機制，以阻礙腫瘤細胞增長及增殖。在我們的臨床前研究中，阿茲夫定與CTX的聯合治療於給藥兩週後在相同劑量水平下，聯合治療組所有模型均達到腫瘤完全消除，且持續觀察腫瘤仍然沒有復發。我們已完成阿茲夫定／CTX治療淋巴瘤的臨床前研究，並計劃遵照藥審中心在2025年8月的一次IND前溝通中給出的建議，在收集到更多關於阿茲夫定單藥療法治療血液腫瘤的藥理學和安全性數據後，於2026年向國家藥監局提交IND申請。

此外，我們的體外及體內研究已證明阿茲夫定單藥對血液腫瘤的有效性。與其他血液腫瘤藥物相比，阿茲夫定在改善患者依從性、安全性、增強免疫力、高效能等方面展現出潛在優勢。體外研究顯示，阿茲夫定通過24小時治療誘導多個血液腫瘤細胞系的凋亡和細胞週期阻滯，從而抑制細胞增殖。在Molt 4和Daudi細胞系(廣泛用於血液腫瘤體外研究的T淋巴母細胞和B淋巴母細胞系)中進行的另一項臨床前研究中，阿茲夫定比阿糖胞苷(另一種抗腫瘤核苷類藥物)顯示出更強的抑制活性。我們的體內研究亦顯示，阿茲夫定(2毫克／公斤)在Jeko-1模型中實現了100%腫瘤消除，在Jurkat模型中實現了100%腫瘤消除。我們已就阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局IND批准，並於2025年1月啟動I期試驗。該I期試驗及臨床研究報告已於2025年6月完成，基於此，我們就阿茲夫定單藥療法治療血液腫瘤的II期臨床試驗提交IND申請並於2025年9月接獲受理通知。

---

## 業 務

---

根據各種聯合療法及單藥療法的臨床前研究及IIT試驗結果，我們相信該等療法有潛力成為腫瘤患者有效的治療選擇。我們旨在加速阿茲夫定作為抗腫瘤領域單藥療法以及聯合療法的研發進程，並立志將我們打造成抗腫瘤領域具有競爭力的生物科技公司。

### **哆希替尼：具有潛在更高安全性的第三代新EGFR TKI候選藥物**

肺癌為中國最常見腫瘤類型。2023年，中國肺癌發病人數約為1.1百萬例，佔同年全球總病例的42.7%。於所有肺癌患者當中，約85%被診斷患有非小細胞肺癌，其中相當一部分攜帶EGFR突變（非小細胞肺癌中最常見的驅動基因突變之一）。根據弗若斯特沙利文的資料，2022年的一項統合分析顯示，EGFR突變陽性非小細胞肺癌患者佔亞洲所有非小細胞肺癌患者的49.1%。EGFR靶向藥物（如EGFR-TKI）常用作晚期EGFR突變陽性非小細胞肺癌的一線治療。根據弗若斯特沙利文的資料，中國EGFR-TKI市場規模於2023年為人民幣158億元，預期於2030年增加至人民幣401億元。

我們的核心產品哆希替尼為處於臨床階段的三代EGFR-TKI，為一類創新候選藥物，具備潛在良好安全性。與奧希替尼相比（一種廣泛使用的三代EGFR-TKI），臨床前試驗結果表明，在同等療效下，哆希替尼可減少多達80%的潛在毒性代謝物，因此預期表現出更好的臨床安全性。臨床前藥代分佈研究顯示，在肺部與腦部組織中，哆希替尼含量高於奧希替尼，這說明哆希替尼在治療肺癌及肺癌腦轉移方面具有優勢。我們正於中國進行I期／II期臨床試驗，以研究哆希替尼的安全性和有效性。我們已於2025年5月完成I期劑量遞增臨床試驗，且II期劑量擴展臨床試驗方案的修改已於2025年5月獲得藥審中心批准，其首名患者於2025年6月入組。根據I期試驗結果顯示，哆希替尼20mg、40mg、80mg、160mg、200mg或240mg劑量組均未觀察到DLT，整體安全性良好，我們也觀察到了較好劑量相關的療效，表明哆希替尼自20毫克的劑量開始顯示療效，且80毫克及以上劑量組的受試者獲得更顯著的臨床獲益。綜上，I期試驗結果顯示哆希替尼療效與奧希替尼類似，但安全性優於奧希替尼。其中240mg劑量組3例患者腫瘤評估顯示療效顯著，1例患者為SD且腦部非靶病灶消失，2例患者為PR，其中一例非靶病灶（左肺上葉、左肺下葉、左側胸膜）消失。我們相信，鑒於其更好的安全性，哆希替尼於EGFR突變陽性非小細胞肺癌的治療方案當中具有競爭力。

## 業 務

### ZSSW-136

ZSSW-136是一種新型拓撲異構酶I(TOPO1)酶抑制劑，其參與DNA的過旋或欠旋，在裂解反應過程中特別容易受到TOPO1抑制劑的影響，這意味著當其在癌細胞中裂解DNA時，可能被抗癌藥物捕捉。

過去幾十年來，使用最廣泛的TOPO1抑制劑是伊立替康，一種喜樹鹼(CPT)衍生物，其已成為多種抗腫瘤聯合療法的基石。然而，CPT藥物的改良主要集中在修飾其核心母核的側鏈，而未改變其核心五環平面結構。因此，現有藥物大多共享相同類型的核心結構。CPT藥物面臨原發性及治療後的耐藥性問題，這也是行業面臨的共同挑戰。利用AI—計算機輔助藥物設計(CADD)方法，我們成功取代了CPT核心母核五環中的一環，從而發現了新一代的創新型TOPO1抑制劑及新型ADC有效載荷平台，擁有強大的全球知識產權保護地位。其採用非常規的CPT母核結構來解決傳統CPT類藥物誘導產生的耐藥挑戰。

我們已發現具有作為潛在同類最佳藥物特性的PCC分子ZSSW-136。ZSSW-136具有廣譜抗腫瘤活性，可以在納摩爾濃度下有效抑制數十種癌細胞；在多個患者來源的伊立替康耐藥腫瘤類器官實驗中顯示出比伊立替康高400倍的活性；更重要的是，在伊立替康耐藥腫瘤PDX動物模型上可以完全抑制腫瘤的生長，克服伊立替康耐藥性將滿足大量臨床未被滿足的醫療需求。我們通過ZS-1003已經發現了數百個新分子，並從中已經篩選多個具有最佳潛在毒素性質的毒素候選化合物：我們的毒素分子對比常用的ADC毒素（例如SN-38、DXd等CPT類化合物）抗腫瘤活性相當，但是成藥性更高（比如透膜性、外排泵責任等）。我們已發現多個候選毒素，在耐DXd癌細胞株中的效力比DXd高出50倍以上；目前正在製備含這些新毒素的新ADC藥物，目的是克服目前以TOPO1抑制劑為毒素的ADC藥物出現的耐藥性。更重要的是，我們的毒素分子有全新的母核結構，從而有望應對常用毒素的耐藥問題。由於新一代毒素可以解決耐藥問題，而耐藥問題是腫瘤領域公認的難題，且目前概無有關可克服DXd耐藥性挑戰的新毒素的報告，我們已啟動BD、對外合作工作來推廣我們的新毒素技術平台在各種XDC（ADC、PDC、SMDC等）偶聯藥物項目上的應用，形成多種新藥，造福患者，同時通過授權費用（如預付及里程碑付款）創造重大的商業價值。我們已於多個會議（如2025年AACR、EACR及ESMO-TAT等）展示我們的研究成果，重點介紹我們的新型有效載荷平台及其解決當前以TOPO1為靶點的ADC藥物耐藥性問題的能力。我們亦正與多家領先的ADC及抗體公司展開多項合作洽談，擬利用我們的有效載荷平台共同研發下一代ADC藥物以應對耐藥性挑戰。

## 業 務

ZSSW-136的IND準備研究目前正在進行中，最新研究結果顯示ZSSW-136有望顯著延長癌症患者的總生存期：ZSSW-136對TOPO1野生型及突變型酶均展現出強效抑制活性，若作為一線療法使用，預期可使患者總生存期翻倍（相較於現時的TOPO1抑制劑（如伊立替康））。因此，我們擴展了ZSSW-136的研發計劃，藉此進一步支持其作為某些實體腫瘤（如結腸癌及小細胞肺癌）一線治療的潛力。我們亦正探索將ZSSW-136用作ADC有效載荷的可行性。鑒於上述額外研究正在開展中，我們現計劃於2026年9月遞交IND申請，並於2027年初展開臨床研究。

我們計劃於2025年內提交ZSSW-136的IND申請，並在2026年開始臨床試驗。

### 中國公司研發的首個獲國家藥監局批准用於治療COVID-19的口服抗病毒治療藥物

我們的核心產品阿茲夫定為一款新型核苷類直接抗病毒(DAA)藥物，獲得國家藥監局附條件批准用於治療成人普通型COVID-19。其為中國公司首個開發的獲國家藥監局批准的治療COVID-19的口服DAA治療藥物。2023年4月，阿茲夫定成為首款納入中國國家健保藥品目錄（「NRDL」）的國產開發治療COVID-19小分子口服藥物。我們就阿茲夫定作為COVID-19治療獲得河南省技術發明獎一等獎。截至最後實際可行日期，我們已完成所規定的藥品線上發佈程序，將阿茲夫定納入31個省級分支機構的國家醫保目錄，覆蓋全國50,000多家醫療機構。此廣泛覆蓋範圍確保公眾藥物需求得到有效滿足。我們已完成所有必需的研發工作，並於2025年7月提交了將附條件批准轉為常規批准的申請，並預期將於2026年上半年獲得常規批准。

作為一種RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)抑制劑，阿茲夫定可通過與病毒RNA整合有效抑制SARS-CoV-2（引致COVID-19的病毒）複製，從而終止病毒RNA鏈延長和病毒複製。在中國及俄羅斯進行的III期臨床試驗中，阿茲夫定對COVID-19患者的臨床療效明顯。阿茲夫定在臨床應用中展現出顯著的益處：減少患者的病毒載量及縮短住院時間，其不僅顯著緩解COVID-19患者的臨床症狀，還可以有效降低全因死亡和複合疾病進展的風險。此外，阿茲夫定的藥物相互作用很少，使其對於已有疾病的患者而言為安全的選項，而無需調整聯合治療方案。此外，廣泛使用於各種患者人群中的阿茲夫定，其不良反應發生率僅為0.029%，且大多數患者在出現任何不良反應後均能完全緩解。

## 業 務

截至2023年底，世界各地出現了多種SARS-CoV-2變異株，即包括Alpha、Beta、Delta、Theta、Mu、Omicron等變種。由於刺突蛋白發生突變，其中一些變種已呈現強大能力，可以逃脫市場上治療手段。因此，開發針對SARS-CoV-2突變株具有廣譜抑制活性的藥物顯得格外必要。根據弗若斯特沙利文的資料，對目前已知病毒變異株的研究表明，阿茲夫定的靶點SARS-CoV-2 RdRp相對保守，變異率較低，表明其適合作為冠狀病毒的廣譜抗病毒靶點，且阿茲夫定有可能對逃脫抗體的病毒變異株保持活性。在阿茲夫定於中國獲准用於治療COVID-19適應症上市銷售後，基於上市後真實世界數據的研究，阿茲夫定已顯示出對包括Omicron在內的現有變異株的良好療效。

根據弗若斯特沙利文的資料，截至2023年12月31日，中國及全球的COVID-19感染病例已分別超過99百萬例及772百萬例；截至同日，中國及全球錄得的COVID-19相關死亡病例分別超過0.1百萬例及7百萬例，對全球醫療資源帶來嚴重挑戰，大幅損害公共醫療系統。儘管自2023年初以來，COVID-19疫情已逐漸減退，但難以預測的季節性激增可能會繼續出現，特別是在冬季。例如，根據世衛組織2024年2月的一份報告，2024年1月至2024年2月期間報告有超過0.5百萬例新的COVID-19病例。我們認為，阿茲夫定作為一種口服RdRp抑制劑，因其服用方便的特性，而且對新變異株可能保持相對較高的療效，仍然是有效治療COVID-19的藥物。此外，由於越來越多的全球人口在COVID-19感染後出現長新冠症狀，我們計劃在海外市場探索阿茲夫定用於治療長新冠的潛力。

### 經證實的臨床開發能力和藥物註冊經驗的綜合全面藥物研發平台

我們亦已於上海及深圳建立藥物研發平台，組建了一支經驗豐富、專業高效、以創新為驅動力且具有全球視野的內部研發團隊。憑藉我們在藥物開發上的豐富經驗，我們建立了綜合全面研發平台，包括(i)高選擇性新型核苷類廣譜抗腫瘤藥物研發平台；(ii)TOPO1抑制劑及XDC藥物研發平台（尤其針對對現有ADC耐藥的腫瘤）；(iii)藥物靶點發現及驗證平台；及(iv)創新藥物設計及優化平台，涵蓋了整個藥物開發過程。透過我們的研發平台，我們已經發現阿茲夫定具有抑制腫瘤及增強其他治療藥物抗腫瘤效果的潛力，因此我們正在探索擴展阿茲夫定的適應症和與其他抗腫瘤藥物的聯合療法。我們亦通過TOPO1抑制劑及XDC藥物研發平台，發現了創新型小分子TOPO1抑制劑ZSSW-136及新型ADC毒素，解決傳統喜樹鹼類藥物及常用毒素引致的耐藥問題。我們的藥物靶點發現與驗證平台，讓我們能透過藥物設計與優化平台進行先導化合物的設計、修改及優化後快速驗證其療效。

---

## 業 務

---

此外，在河南省有關部門的指導下，我們牽頭成立河南省現代醫藥產業研究院。河南省現代醫藥產業研究院是一個省級產業研究院，旨在促進研究機構與企業的合作，加快醫藥產業的轉型升級。我們相信，該研究院在學術、研究、應用等方面採取的一體化方法以及相關部門的指導及政策支持可以進一步提升我們的研發能力。

我們的團隊成員在臨床開發和成功的藥物註冊方面有良好業績。我們的團隊與CRO及業務合作夥伴合作，已成功在中國、俄羅斯及巴西完成臨床試驗，並已就兩種適應症（即HIV及COVID-19）在中國完成阿茲夫定的註冊。我們亦已建立並嚴格執行臨床試驗的標準操作程序，以確保我們的臨床試驗操作符合國際人用藥品註冊技術協調會(ICH)的相關GCP要求及適用的監管要求。

### 強大的生產、商業化能力和渠道優勢

我們的生產基地配備行業領先的製造設備和技術，全面覆蓋了造粒、乾燥、混合、壓片、初級包裝、二級包裝及質量檢驗等整個製造週期。這種全方位、一體化的生產能力，確保了產品質量的穩定性和一致性，大大提高了生產效率，縮短了產品上市週期。我們的年產能約為三十億片，不僅滿足了當前市場的需求，更為未來市場的拓展預留了充足的空間。在質量控制方面，我們的生產基地嚴格遵循國家藥品監督管理局的相關法規和標準，於2022年5月成功通過了藥品良好生產規範(GMP)符合性檢查。我們在生產供應方面的能力，為公司的長期穩定增長奠定了堅實基礎。

我們亦為阿茲夫定及在研候選藥物制定了全面的商業化戰略，透過線上與線下全渠道推廣模式，結合學術推廣，最大化產品價值。我們建立了一支專業的商業化團隊，涵蓋市場營銷、醫學價值、市場准入、數字化營銷、經銷商管理等多個職能，以確保產品能夠迅速推廣並達成市場滲透。

在商務與營銷管理方面，我們建立了嚴謹的合規與成本管理制度，確保市場行為符合行業規範。同時，透過智能訂單系統提升運營效率，並依靠數據分析不斷優化市場策略。我們已在全國範圍內布局線下經銷商網絡，簽約49家經銷商，確保產品可及性；在線上銷售方面，我們與主流電商平台合作，運用數字營銷推動品牌影響力的提升。此外，我們與CSO密切合作，確保市場策略的有效落地，並透過嚴格的篩選與績效考核機制來提升市場推廣效果。

---

## 業 務

---

在產品價格管理方面，阿茲夫定已於2023年4月正式納入NRDL，並在2024年11月完成了NRDL續約。支付範圍和支付價格保持不變，確保了產品的價格穩定性和廣泛的市場准入。阿茲夫定已經覆蓋了全國31個省市50,000多家醫療終端。未來在新適應症獲批後，無需重複醫院准入程序即可直接進入醫院渠道，進一步鞏固其市場地位。

### 卓越管理團隊，擁有良好業績並獲得專業投資機構的支持

我們管理團隊由藥物研發領域經驗豐富的先行者組成，彼等於藥物研發及臨床試驗管理方面平均擁有約30年的經驗。

- 杜錦發博士，我們的首席執行官兼首席科學官，於醫藥及生物科技行業藥物發現方面擁有超過31年的經驗，獲中國政府認定為「國家特聘專家」。加入我們之前，杜博士曾擔任美泰寶（一家由杜博士本人創辦的生物科技公司）的首席執行官兼首席科學官、Gilead Sciences, Inc.的二級高級研究科學家及Pharmasset Inc.的化學研究副總監。Gilead Sciences及Pharmasset均為專注於抗病毒藥物開發的製藥公司。於Pharmasset任職期間，杜博士（作為發明者之一）參與研發索非布韋（亦被稱為索華迪），一種治療丙肝(HCV)的革命性藥物，該藥物於2014年榮獲蓋倫基金會頒發的蓋倫獎。彼亦為我們的核心產品阿茲夫定（用於治療COVID-19）、CL-197及哆希替尼的發明者之一。索非布韋對治療HCV的貢獻被《細胞》雜誌譽為當代最重大的公共衛生成就之一。
- 黨群博士，我們的總裁兼首席商務官，於醫藥及生物科技行業擁有超過31年的經驗。於加入我們之前，黨博士曾擔任石藥集團有限公司的全資附屬公司石藥集團中奇製藥技術（石家莊）有限公司副總裁、齊魯製藥有限公司副總裁、禮來中國研發中心內分泌及心血管業務外部創新系統亞洲負責人、Merck Sharp & Dohme Corp.外國合作化學項目總監及Metabasis Therapeutics, Inc.藥物化學總監。黨博士參與研發多種臨床應用藥物及候選藥物，包括用於治療II型糖尿病的第一代及第二代FBPase抑制劑。

---

## 業 務

---

- 羅鋒博士，我們的高級副總裁兼首席開發官，於藥理學研究和製藥行業有超過32年的經驗，尤其是於腫瘤學領域。彼領導或支持了多項創新藥物的NDA計劃，其中最著名的有治療淋巴瘤的CD-19 ADC Loncastuximab tesirine、治療肺癌的FGFR抑制劑Abivertinib、治療尿道癌的FGFR抑制劑Erdafitinib，以及治療白血病的BCR-ABL抑制劑Dasatinib。彼曾於多家生物製藥企業擔任重要領導職務，在轉化醫學、臨床開發及行政管理方面擁有豐富經驗。
- 郭昌月博士，我們的副總裁及深圳真實總經理，在醫學和臨床研究方面擁有超過30年的經驗。加入我們之前，郭博士曾在美國University of Virginia Health System工作，並於深圳維世達勝凱國際醫療中心擔任醫師和國際醫療中心主任。截至最後實際可行日期，郭博士已於國際權威的學術期刊上發表了15篇高質量的學術論文，並擁有多項發明專利。
- 李磐博士，我們的副總裁，於創新藥研發方面擁有逾23年的經驗。特別是，李博士在新藥研發方面擁有豐富的經驗。於加入我們之前，李博士曾擔任石藥集團有限公司一家附屬公司的副總經理、杭州阿諾生物醫藥科技有限公司藥物化學部執行總監以及Vertex Pharmaceuticals, Inc. (一家主要從事研發囊腫性纖維化療法及將其商業化的公司，於納斯達克上市(股份代號：VRTX))研究員。

我們亦獲得頂級投資者的大力支持，包括專注於投資具有巨大潛力的創新製藥公司的專業投資者(如倚鋒資本及盈科資本)，以及全球抗艾滋病活性藥物成分供應商上海迪賽諾。

### 我們的戰略

我們的使命是通過真正的創新改善人類健康。為完成該使命，我們計劃採取以下戰略。

## 業 務

### 快速高效地推進我們的核心產品阿茲夫定的研發、商業化及上市後監管流程

我們計劃利用我們強大的臨床執行能力，快速推進阿茲夫定抗病毒及抗腫瘤療法的開發、商業化及上市後監管流程：

- HIV：我們於2021年7月獲得國家藥監局有關阿茲夫定治療HIV感染的附條件批准，並自此開始商業化流程。我們亦已於2022年6月啟動上市後III期臨床試驗，於2025年6月完成最後一名患者最後一次訪視，並預計於2025年下半年完成該試驗。
- 抗腫瘤治療單藥療法：我們已就阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗自國家藥監局獲得IND批准，並於2025年1月啟動及於2025年6月完成I期臨床試驗，試驗結果過去曾用於且預期將用於支持實體瘤適應症的全面開發。由於安全性、耐受性及PK數據本身適用於其他腫瘤的後期臨床試驗，該等數據將用於支持血液腫瘤治療的開發。
- 抗腫瘤治療聯合療法：憑藉收集自2025年6月完成的阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的I期臨床試驗的數據，我們於2025年9月獲得阿茲夫定／哆希替尼聯合療法治療非小細胞肺癌的IND批准。我們計劃向國家藥監局提交以下項目的IND申請(i)於2025年提交阿茲夫定／抗PD-1聯合療法治療肝癌及結直腸癌的申請；及(ii)於2026年提交阿茲夫定／CTX聯合療法治療淋巴瘤的申請。

### 通過內部研究快速推進我們的其他核心產品及候選藥物

我們計劃通過內部研究繼續推進臨床前或臨床階段候選藥物的臨床開發。我們將利用我們於臨床開發方面的往績記錄及經驗豐富的研發團隊，繼續提高我們的研究轉化能力，以進一步拓寬我們的創新藥物管線，並為中國及其他國家或地區的患者提供更安全及有效的藥物。

具體而言，除針對阿茲夫定的研發外，我們(i)已於2025年3月在中國完成我們的核心產品CL-197用於治療HIV的I期臨床試驗，於2025年9月獲得倫理委員會關於IIa期臨床試驗的批准，並預期將於2026年完成該IIa期試驗並展開IIb期試驗；(ii)已在中國完成我們的核心產品哆希替尼治療非小細胞肺癌的I期臨床試驗，於2025年6月完成II期試驗的首名患者入組，並預期將於2026年完成II期試驗；及(iii)預期將於2026年完成ZSSW-136及MTB-1806各自的臨床前研究並提交IND申請。

---

## 業 務

---

### 繼續拓展我們的研發平台及擴大我們的產品管線

我們計劃繼續強化研發平台的建設，如高選擇性新型核苷類廣譜抗腫瘤藥物研發平台及TOPO1抑制劑及XDC藥物研發平台。我們將基於現有平台和技術進一步拓展我們的產品管線，以滿足未被滿足的醫療需求並迅速推進抗病毒藥物及抗腫瘤藥物的研發，尤其潛在解決現有治療方案的耐藥性。此外，我們將繼續探索擴展阿茲夫定用於治療腫瘤及HIV感染藥物的適應症及與用於上述治療的其他藥物的聯合療法，以及進一步推進腫瘤治療的持續藥物發現。

### 增強我們的商業化能力，以支持未來商業化活動

針對阿茲夫定（HIV及COVID-19）已獲批的適應症，我們計劃進一步提升內部銷售及市場推廣團隊的專業及推廣能力，加強醫院渠道覆蓋，招募、培訓及管理CSO，以提高市場推廣成效。我們亦力求改善並優化線上電商渠道及線下分銷渠道，以提高產品的可及性。此外，我們將繼續完善產品的循證醫學證據，促進產品在市場上的廣泛使用及長期發展。我們亦將為未來擴大阿茲夫定的適應症以及其他候選藥物的商業化作好準備，以確保新產品能夠快速有效推向市場。

### 通過內部培養及招聘加強人才隊伍建設

我們相信，優秀的專業人才隊伍是生物技術公司保持競爭力的核心。我們將繼續通過內部培養及招聘來加強人才隊伍建設。

於內部培養方面，我們將通過系統性培訓不斷提升僱員的專業素養，讓彼等於各自崗位上充分發揮潛能，為我們的有效營運提供堅實基礎。於招聘方面，我們將繼續擴大我們研發團隊，以滿足我們日益增長的研發需求。我們還計劃進一步補充我們的法律及財務團隊，以確保我們業務的可持續增長。此外，我們計劃提供具有競爭力的薪酬方案，以吸引新僱員及留住優秀僱員。

## 業 務

### 我們的產品組合

我們已構建全面的藥物組合，主要包括五種候選藥物，即：(i)我們的核心理產品阿茲夫定，一款在中國獲附條件批准用於治療HIV感染及COVID-19的藥物，我們正就此開發單藥療法（治療多發性骨髓瘤、淋巴瘤及急性白血病）及四種聯合療法，包括阿茲夫定／抗PD-1（治療肝癌及結直腸癌）、阿茲夫定／哆希替尼（治療非小細胞肺癌）、阿茲夫定／CL-197（治療HIV）以及阿茲夫定／CTX（治療淋巴瘤）；(ii)我們的核心理產品CL-197，用於長效治療HIV感染；(iii)我們的核心理產品哆希替尼，用於治療非小細胞肺癌；(iv)ZSSW-136用於治療惡性腫瘤；及(v)MTB-1806用於治療急性缺血性腦卒中。下表概述我們截至最後實際可行日期我們的產品組合及各藥物或候選藥物的階段：

藥物／候選藥物	單藥／聯合療法	適應症	靶點	給藥途徑	臨床前	IND	I期	II期	III期	主管機關	商業化權利	下一個里程碑
阿茲夫定*	單藥療法	HIV感染	RT-c/Vif	口服	國家藥監局附條件批准 <sup>(1)</sup>				國家藥監局	全球 <sup>(2)</sup>	於2025年底前完成III期試驗的CSR	
		COVID-19	RdRp	口服	國家藥監局附條件批准 <sup>(2)</sup>				國家藥監局	全球 <sup>(2)</sup>	於2026年上半年獲得常規批准	
	單藥療法	多發性骨髓瘤 <sup>(3)</sup>	DNA	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2025年底前獲得II期試驗的IND批准	
		淋巴瘤 <sup>(4)</sup>			[進度條]				國家藥監局	全球		
		急性白血病 <sup>(5)</sup>			[進度條]				國家藥監局	全球		
	阿茲夫定／抗PD-1聯合療法	肝癌 <sup>(6)</sup>	DNA-MDSC/ PD-1	口服 (注射用抗PD-1製劑)	[進度條]				國家藥監局	全球	於2025年底前提交I期試驗的IND申請	
		結直腸癌 <sup>(7)</sup>			[進度條]				國家藥監局	全球	於2025年底前提交I期試驗的IND申請	
	阿茲夫定／哆希替尼聯合療法	NSCLC <sup>(8)</sup>	DNA-MDSC/ EGFR	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年完成I期試驗第一階段，於2028年完成II期試驗第二階段	
	阿茲夫定／CTX聯合療法	淋巴瘤 <sup>(9)</sup>	DNA/ 化療	口服 (CTX注射製劑)	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交I期試驗的IND申請	
	全口服長效複方片劑 (阿茲夫定／CL-197) 聯合療法	HIV感染	RT-c/Vif /RT-p	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交IND申請	
CL-197*	單藥療法	HIV感染	RT-p	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年完成IIa期試驗	
哆希替尼*	單藥療法	NSCLC	EGFR	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年完成II期試驗	
ZSSW-136	單藥療法	惡性腫瘤、 伊立替康耐藥腫瘤	TOPO1	IV	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交I期試驗的IND申請	
MTB-1806	單藥療法	AIS	15-LOX-2	口服	[進度條]				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交I期試驗的IND申請	

\* 核心理產品

15-LOX-2：15脂氧合酶亞型2

AIS：急性缺血性腦卒中

CNS：中樞神經系統

CTX：環磷酰胺

EGFR：表皮生長因子受體

磷酸二酯酶1

MDSC：骨髓源性抑制細胞

NSCLC：非小細胞肺癌

PD-1：程序性細胞死亡蛋白1

RdRp：RNA依賴性RNA聚合酶

RT：逆轉錄酶

TOPO1：拓撲異構酶I

Vif：一種HIV輔助蛋白

## 業 務

### 附註：

- (1) 我們於2021年7月獲得國家藥監局有關阿茲夫定用於治療HIV感染的附條件批准。根據該批准，我們能夠在中國開始商業銷售用於治療HIV適應症的阿茲夫定，並須進行一項III期臨床試驗，定期提交安全性報告，並在批准之日五年內提交III期臨床試驗報告。我們已於2025年6月完成III期臨床試驗項下的最後一名受試者的最後一次訪視，我們預計將於2025年底前完成臨床研究報告（「CSR」）。請參閱「業務－我們的產品組合－我們的抗病毒藥物及候選藥物－HIV藥物管線－阿茲夫定」。
- (2) 我們已於2022年7月就阿茲夫定適應症擴展至用於治療成人普通型COVID-19自國家藥監局獲得附條件批准。根據該批准，我們能夠開始在中國商業銷售治療COVID-19適應症的阿茲夫定，並須(i)開展阿茲夫定對SARS-CoV-2病毒流行變種的藥效學研究；(ii)積極推進阿茲夫定正在進行的臨床試驗，並於完成後提交試驗報告；(iii)繼續收集批准後的療效及安全性臨床數據；及(iv)自批准之日起三年內提交所需材料。我們已完成所有必需的研發工作，並於2025年7月提交了將附條件批准轉為常規批准的申請，並預期將於2026年上半年獲得常規批准。
- (3) 於2020年4月，河南真實與北京協和簽署框架協議，其後經進一步補充授權北京協和全面開展阿茲夫定在俄羅斯及烏克蘭的註冊、臨床應用及市場合作事宜。北京協和將於阿茲夫定於俄羅斯及烏克蘭獲得上市許可後成為MAH，並擔任該等國家的阿茲夫定生產商。截至最後實際可行日期，北京協和已完成阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗，並於2023年2月獲得俄羅斯衛生部的上市許可，但我們並未就此合作安排產生任何收入。於2020年6月，河南真實與北京協和及一名獨立第三方代理訂立三方框架協議，以授權北京協和與該代理合作於巴西和南美洲國家聯盟開展阿茲夫定治療COVID-19的註冊、臨床應用及市場合作事宜。於2021年11月，河南真實與北京協和及該代理的關聯公司（亦為獨立第三方）訂立補充三方合作協議，隨後進一步補充根據該等協議，用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定在巴西獲准上市後，北京協和將成為該產品在巴西的生產商，且該代理的關聯公司將成為阿茲夫定在巴西的MAH，並擁有在巴西及南美洲其他地區的獨家營銷權。  
  
詳情請參閱「業務－我們的技術轉讓安排及合作」。
- (4) 我們已就阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局IND批准，並於2025年1月啟動I期臨床試驗，試驗結果預期將用於支持未來聯合研究的設計及實體瘤適應症的全面開發。由於安全性、耐受性及PK數據本身適用於其他腫瘤的後期臨床試驗，該等數據亦將用於支持血液腫瘤治療的開發。該I期試驗及臨床研究報告已於2025年6月完成，基於此，(i)我們就阿茲夫定單藥療法治療血液腫瘤的II期臨床試驗提交IND申請並於2025年9月接獲受理通知，(ii)我們於2025年7月提交阿茲夫定／哆希替尼用於治療非小細胞肺癌的IND申請並於2025年9月接獲IND批准，及(iii)我們預期將於2025年底前提交阿茲夫定／抗PD-1用於治療肝癌及結直腸癌的IND申請。

---

## 業 務

---

### 阿茲夫定 – 我們的核心產品

#### **HIV感染**

HIV感染是一個重大的全球公共衛生問題。HIV主要攻擊CD4+T細胞（一種在保護身體免受感染方面發揮重要作用的白細胞），失去CD4+T細胞可能導致免疫缺陷及慢性炎症，從而導致一種複雜的免疫綜合症：AIDS。隨著HIV感染發展為AIDS，HIV病毒載量增加，CD4+T細胞數量減少（在AIDS階段低於200個細胞/ $\mu\text{L}$ ）。CD4+T細胞水平的下降表明對免疫系統的損害越來越大。如果不治療或治療效果不理想，HIV感染將導致免疫功能惡化、機會性感染，並最終導致死亡。儘管目前的治療方案，如抗逆轉錄病毒療法(ART)可預防及恢復部分對免疫系統的損害，但HIV仍然存在，駐留於宿主CD4+T細胞的整合DNA中。

根據弗若斯特沙利文的資料，於2023年，全球HIV感染患者的數量為42.9百萬人，估計到2030年將達到48.7百萬人。於2023年，中國的HIV感染患者達1.6百萬人，預計於2030年前增至2.0百萬人。目前仍無治癒HIV感染的方法。然而，通過終身治療，HIV感染已成為一種可控的慢性疾病。有效ART可以通過抑制HIV病毒載量及中斷HIV複製過程來減緩疾病進展。於2023年，30.7百萬人可獲得ART等治療，佔HIV感染者的76.9%。

然而，對HIV感染的成功長期治療高度依賴於嚴格遵守每日服藥方案。任何不遵守治療的行為均會增加治療失敗、出現耐藥性病毒及病情進展的風險。由於方案可能會帶來不便，堅持每日服藥對患者而言可能具有挑戰性。

為更好地滿足廣大HIV患者群體的臨床需求，及提供高療效及低耐藥風險的創新療法選擇，我們已有一項已獲批1.1類新藥，我們的核心產品阿茲夫定。

阿茲夫定已被列為中國國家科技重大專項（重大新藥創製）之一，並獲國家藥監局批准後被納入《中國艾滋病診療指南》（2021版和2024版），是一種新型的雙靶點核苷類抗病毒藥物，可同時抑制逆轉錄酶和Vif輔助蛋白。我們獲得國家藥監局的附條件批准，阿茲夫定作為治療年齡為18歲以上並攜帶高病毒載量（超過100,000拷貝/ $\text{ml}$  HIV-1 RNA）的HIV-1感染患者（佔全球所有HIV感染患者的90%以上）的口服藥物。阿茲夫定作為一種NRTI，可以作為核心藥物，與不同機制的抗逆轉錄病毒藥物聯合用藥，形成多種二聯或三聯ART方案。

---

## 業 務

---

阿茲夫定最初由鄭州大學發現和開發，用於治療HIV感染。根據日期為2011年12月16日的技術轉讓協議和日期為2013年5月14日的補充協議，我們於2013年6月獲得阿茲夫定的知識產權。請參閱「我們的技術轉讓安排及合作－鄭州大學技術轉讓協議」。我們於2013年獲得國家藥監局批准進行阿茲夫定治療HIV感染的I期臨床試驗，並於2014年7月開始該I期臨床試驗。我們於2015年6月完成I期臨床試驗，並於同年獲得國家藥監局批准進行阿茲夫定治療HIV感染的II期臨床試驗。我們於2017年10月開始II期臨床試驗，並於2019年1月完成該試驗。我們隨後於2021年7月自國家藥監局獲得阿茲夫定治療HIV感染的附條件批准。根據該附條件批准，我們應進行批准後的III期臨床試驗，定期提交安全報告，並自批准之日起五年內提交批准後的III期臨床試驗報告。我們已於2022年6月啟動批准後的III期臨床試驗，並於2023年8月完成患者入組。我們已於2025年6月完成III期臨床試驗項下的最後一名受試者的最後一次訪視，並且我們預計將於2025年內完成CSR。

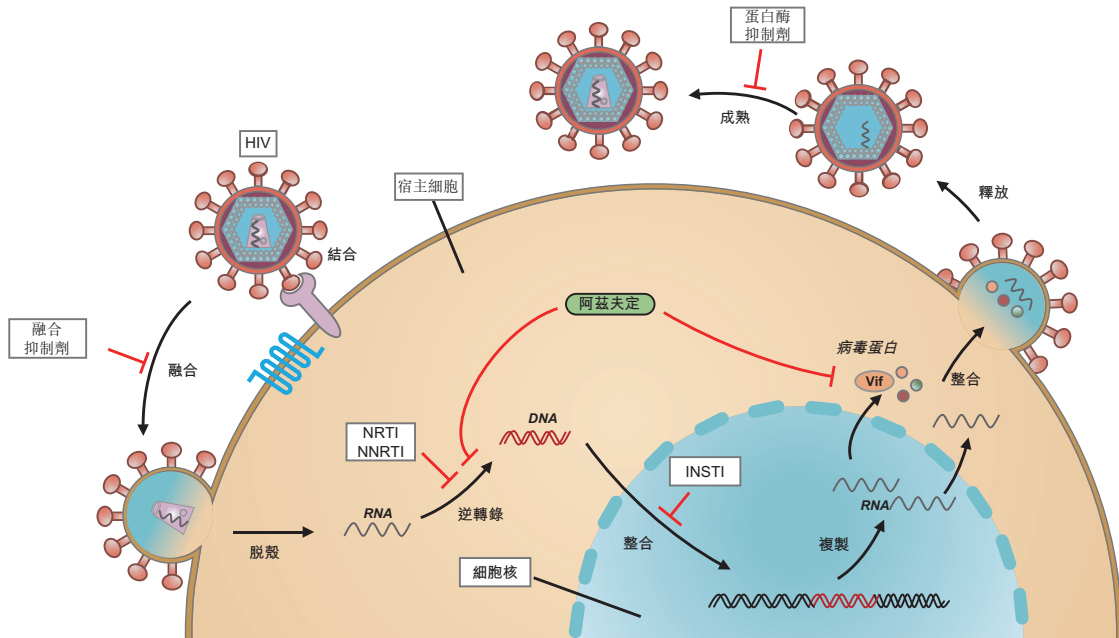
### 作用機制

HIV的生命週期包括多個步驟，包括與宿主CD4+T細胞結合、與宿主細胞膜融合、脫殼、逆轉錄(RTn)、整合到宿主細胞的DNA、複製、組裝宿主細胞內部的病毒成分並釋放新病毒。RTn的基本步驟需要逆轉錄酶(RT)將病毒遺傳物質HIV RNA轉化為HIV DNA，以準備整合到宿主細胞DNA中。

阿茲夫定作為一種NRTI，在RT的活性位點起作用，抑制RT活性並充當DNA鏈終止劑以中斷HIV複製。除了對HIV RT的抑制外，阿茲夫定還可作為Vif抑制劑。HIV中的Vif輔助蛋白與APOBEC3G(A3G)（一種人源酶，通過干擾正常的HIV複製對HIV發揮先天的抗病毒活性）相互作用，並通過泛素－蛋白酶體途徑（控制不同蛋白質活性的主要破壞方式之一）觸發A3G的降解。阿茲夫定通過靶向含有Vif的E3泛素連接酶複合物（其調節蛋白酶降解過程中的重要步驟之一），阻斷Vif誘導的A3G降解，恢復CD4+T細胞中A3G的表達及其抗病毒活性。

## 業 務

憑藉其雙靶點特性，阿茲夫定可在一種藥物中提供兩種作用機制。下圖說明阿茲夫定治療HIV感染的作用機制：



資料來源：公司資料

### 當前的療法和局限性

由於HIV的高突變率，使用單藥ART治療的HIV感染患者極有可能產生耐藥性並面臨治療失敗。因此，世衛組織及美國衛生與公眾服務部(DHHS)發佈的現行指南推薦使用cART（將不同類別兩種或三種抗逆轉錄病毒藥物聯用）治療HIV感染患者。獲推薦的二聯cART包括NRTI及整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)。獲推薦的三聯cART包括兩種NRTI及三種藥物類別 (INSTI、非核苷類逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)或具有藥代動力學增強劑的蛋白酶抑制劑(PI)) 中的一種作為第三種抗逆轉錄病毒藥物。該多藥物療法可顯著降低與HIV感染相關的發病人數，恢復免疫功能，抑制HIV病毒載量及防止HIV傳播。

儘管治療選擇顯著增多，但治療仍存在局限性，包括依賴每日用藥依從性、終身服藥的累積毒性、耐藥性以及部分具有多類耐藥性的患者的選擇有限。因此，有必要尋求療效更好的新製劑，為感染HIV的患者提供更多治療選擇。

## 業 務

### 市場機遇及競爭

中國市場上的大部分HIV藥物為單劑抗逆轉錄病毒藥物，而不是在發達市場更容易獲得的含多種ART製劑複合藥物。由於阿茲夫定作為一種NRTI，可與不同機制的藥物聯合作用以形成各種cART方案，故不同類別的單劑抗逆轉錄病毒藥物（例如NNRTI或INSTI）不被認為是阿茲夫定的替代品或競爭產品。下表載列截至最後實際可行日期，阿茲夫定及其他在中國上市並可能與阿茲夫定競爭或聯合用於治療HIV感染的NRTI藥物概要：

原品牌名稱	通用名稱	原生產公司	獲批准年份	專利狀態	2023年NRDL	免費藥品清單	劑量及用法
雙新艾克	阿茲夫定(FNC)	真實生物科技	2021年	有效	乙類	—	3毫克/天，口服
Viread	富馬酸替諾福韋酯(TDF)	吉利德	2008年	已到期	乙類	免費	每天8毫克/公斤（最多300毫克），口服
Ziagen	阿巴卡韋(ABC)	葛蘭素史克	2002年	已到期	—	免費	600毫克/天，口服
Videx	地達諾新	BMS	1999年	已到期	—	—	60公斤以下：250毫克/天 最低60公斤：400毫克/天，口服
Retrovir	齊多夫定(AZT)	葛蘭素史克	1999年	已到期	乙類	免費	600毫克/天，口服 每4小時以恒定速率注入1毫克/公斤，每次持續超1小時，靜脈注射
Epivir	拉米夫定(3TC)	葛蘭素史克	1999年	已到期	乙類	免費	300毫克/天，口服
Zerit	司他夫定(D4T)	BMS	1999年	已到期	—	—	60公斤以下：每12小時30毫克 最低60公斤：每12小時40毫克，口服
Emtriva	恩曲他濱(FTC)	吉利德	—	已到期	乙類	免費	每天200毫克膠囊或每天240毫克溶液，口服

資料來源：弗若斯特沙利文分析

\* FTC的原藥未在中國獲批，但其仿製藥已在中國上市。

我們相信，憑藉以下優勢，阿茲夫定有潛力成為主要的HIV NRTI：

- 療效良好。在我們進行的阿茲夫定治療HIV感染的II期臨床試驗中，每日服用阿茲夫定與另外兩種抗逆轉錄病毒藥物聯合使用作為cART方案，顯示出良好的抗HIV-1療效，能夠顯著抑制HIV-1複製。在試驗中，每日服用3毫克阿茲夫定的臨床療效與每日服用300毫克拉米夫定的臨床療效相當。拉米夫定為普遍用於治療HIV感染的一線聯合療法的核苷類似物。

## 業 務

- 耐藥性風險低。由於核苷類似物是一類重要的抗病毒製劑，常用於治療HIV感染，大量患者於長期用藥後對此類藥物產生了耐藥性。根據世衛組織於2021年發佈的一份報告，在接受一線ART治療後，超過83.1%病毒載量超過1,000拷貝／毫升的HIV感染患者在其治療方案中對NRTI產生耐藥性。然而，體外研究表明阿茲夫定有活性抑制多種耐NRTI的HIV菌株，並且對M184V突變具有活性。此外，由於其雙靶點作用機制，我們認為與單靶點NRTI相比，阿茲夫定導致耐藥性的可能性較低。
- 有潛力成為口服長效聯合治療藥物。我們最近的動物研究表明，在口服管飼給藥168小時後，可在外周血單個核細胞(PBMC)中檢測到阿茲夫定的活性形式。因此，阿茲夫定有潛力成為口服長效聯合治療的一部分，這種聯合治療有潛力大幅延長給藥間隔時間，從而提高患者依從性。

### 臨床試驗概要

截至最後實際可行日期，我們已於中國完成阿茲夫定治療HIV感染的I期及II期臨床試驗。截至同日，我們還根據國家藥監局附條件批准的要求，自2022年6月起完成阿茲夫定治療該適應症的III期臨床試驗的最後一名患者最後一次訪視，並且我們正在編製臨床研究報告，預計將於2025年內完成。進一步詳情請參閱下文「— 我們上市後的臨床試驗設計概要」。

### II期臨床試驗

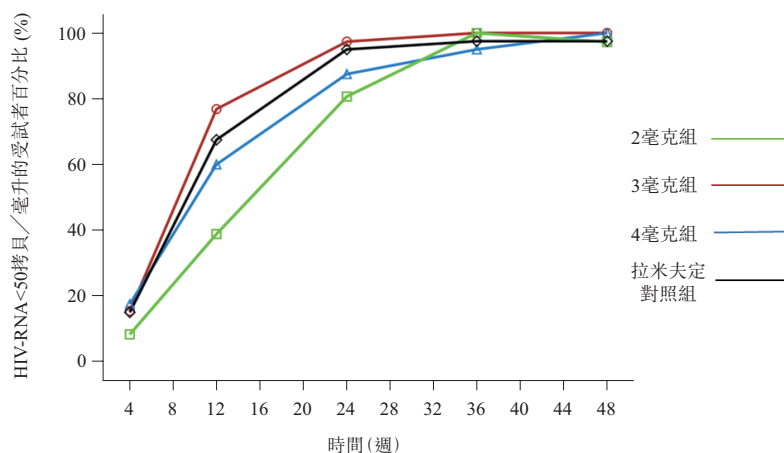
II期臨床試驗是在中國進行的一項多中心、隨機、雙盲雙模擬、陽性對照及劑量探索的臨床研究，旨在評估阿茲夫定治療HIV感染的安全性和有效性。

- 研究設計。II期臨床試驗計劃招募172名患者。根據計劃，所有患者將按1:1:1:1的比例隨機分配到2毫克／天劑量組、3毫克／天劑量組、4毫克／天劑量組和對照組（服用拉米夫定）。目的是評估阿茲夫定結合一種NRTI富馬酸替諾福韋酯(TDF)和一種NNRTI依法韋侖(EFV)治療未接受過治療的HIV感染患者的安全性和有效性。

## 業 務

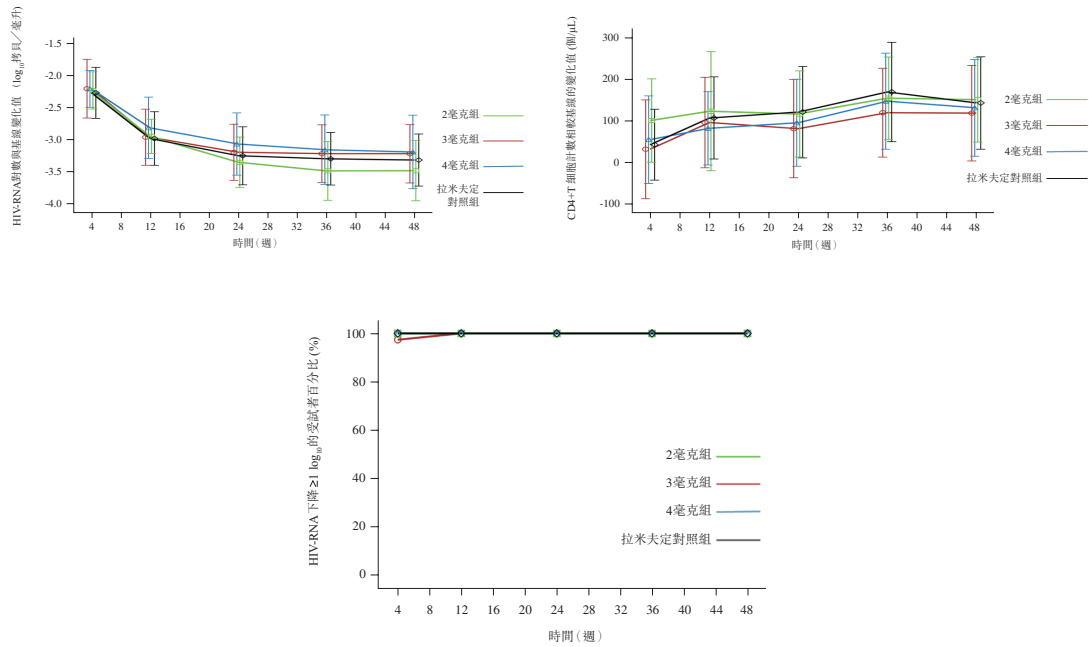
II期臨床試驗會包括篩選期（最多30天）和治療期（48週）。阿茲夫定組的患者將每天在空腹狀態下按與其劑量組相對應的劑量口服阿茲夫定和300毫克TDF及600毫克EFV，持續48週。拉米夫定對照組的患者將每天在空腹狀態下口服300毫克拉米夫定和300毫克TDF及600毫克EFV。主要療效指標是在48週治療後HIV-1 RNA低於50拷貝／毫升的患者比例。次要療效指標包括治療前後HIV-1 RNA病毒載量對數值的變化、治療前後HIV-1 RNA水平較基線值下降不低於1 log<sub>10</sub>的患者數量及治療前後CD4+ T細胞計數的變化。

- **試驗狀態。** II期臨床試驗於2017年10月啟動，於2019年1月完成。共招募172名患者，當中每組有43名患者。155名患者完成了試驗並納入符合方案集(PPS)分析，包括2毫克／天劑量組中的36名患者、3毫克／天劑量組中的39名患者、4毫克／天劑量組中的40名患者和拉米夫定對照組中的40名患者。
- **有效性。** 每日口服阿茲夫定（劑量水平為2毫克／3毫克／4毫克）聯合TDF及EFV表現出良好的抗HIV-1療效，並能顯著抑制HIV-1複製。在PPS分析中，在2毫克／天劑量組、3毫克／天劑量組、4毫克／天劑量組和拉米夫定對照組中48週治療後HIV-1 RNA低於50拷貝／毫升的患者比例分別為97.2%（36名患者中有35名）、100.0%（39名患者中有39名）、100.0%（40名患者中有40名）及97.5%（40名患者中有39名）。各阿茲夫定組與拉米夫定對照組之間並無統計學上的顯著差異。



## 業 務

就次要療效指標而言，所有組患者的HIV-1 RNA水平迅速下降，大多數患者的HIV-1 RNA於4至12週的治療後下降1.5至3  $\log_{10}$  拷貝／毫升並保持在該水平，直至48週的治療結束。於PPS分析中，所有組HIV-1 RNA水平下降不少於1  $\log_{10}$  的患者比例為100.0%。所有患者的CD4+T 細胞計數於治療後有所增加。阿茲夫定組及拉米夫定對照組的次要療效指標並無統計學上的顯著差異。



資料來源：公司數據

## 業 務

- 安全性。**在II期臨床試驗中，阿茲夫定長期服用的安全性良好。阿茲夫定組及拉米夫定對照組於不良事件的整體發生率及嚴重程度方面並無統計學上的顯著差異。該研究中發生的大多數不良事件主要為1級及2級。拉米夫定對照組中僅有一名受試者發生與阿茲夫定無關的一次嚴重不良事件。僅3毫克組一名受試者及拉米夫定對照組一名受試者發生與阿茲夫定無關的4級不良事件。下表載列試驗中不良事件的概要，共有170名患者（接受過至少一次測試藥物給藥的患者人數）被納入分析：

	<u>2毫克組</u>	<u>3毫克組</u>	<u>4毫克組</u>	<u>對照組</u>	<u>總計</u>
	<u>N=42</u>	<u>N=42</u>	<u>N=43</u>	<u>N=43</u>	<u>N=170</u>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
不良事件	40(95.2)	41(97.6)	42(97.7)	41(95.3)	164(96.5)
1級	18(42.9)	21(50.0)	19(44.2)	19(44.2)	77(45.3)
2級	19(45.2)	14(33.3)	22(51.2)	18(41.9)	73(42.9)
3級	3(7.1)	5(11.9)	1(2.3)	3(7.0)	12(7.1)
4級	0(0)	1(2.4)	0(0)	1(2.3)	2(1.2)
嚴重不良事件	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.3)	1(0.6)

資料來源：公司數據

- 結論。**於未接受過ART的HIV感染患者中，持續48週每日口服阿茲夫定（劑量水平為2毫克、3毫克和4毫克）聯合TDF及EFV，明顯抑制了HIV-1複製並顯示出良好的安全性。患者的HIV-1 RNA水平顯著下降。阿茲夫定組及拉米夫定對照組於有效性及安全性方面並無統計學上的顯著差異。

### I期臨床試驗

我們的I期臨床試驗主要包括兩項主要研究，單一劑量研究及多劑量研究，對阿茲夫定的安全性、耐受性及藥代動力學進行研究，以更好地評估其對HIV感染患者的作用。

## 業 務

### 單一劑量研究

I期單一劑量臨床試驗是一項單中心、開放標籤及非對照單一劑量遞增臨床研究，旨在評估阿茲夫定對HIV感染患者的安全性、耐受性及藥代動力學。

- **研究設計。**試驗計劃招募五組（每組八名）患者，第一組接受1毫克／天的起始劑量，隨後四組分別接受2毫克／天、3毫克／天、4毫克／天及5毫克／天的遞增劑量水平。臨床試驗包括篩選期（15天）、治療期（1天）及安全性隨訪期（7天）。如果特定劑量組中的一半或一半以上患者出現2級或以上的不良事件，則將有額外三名患者加入到該劑量組中。如果不足一半患者出現2級或以上的不良事件，則該試驗將進入到下個劑量水平。每名受試者將僅服用一種相應劑量的阿茲夫定，且只有上一個劑量水平組完成試驗（包括安全隨訪期）後且上個劑量水平的安全性及耐受性得到證實，試驗方可從一個劑量水平進入下個劑量水平。
- **試驗狀態。**臨床試驗於2014年6月啟動，並於2015年6月完成。共40名受試者完成試驗，1毫克／天劑量組、2毫克／天劑量組、3毫克／天劑量組、4毫克／天劑量組及5毫克／天劑量組分別有八名受試者。
- **安全性。**於臨床試驗中，劑量遞增達到5毫克。九名患者出現與阿茲夫定相關的11次不良事件（1毫克組一名、2毫克組兩名及4毫克組六名）。所有不良事件均為1級，包括（按頻率降序排列）頭暈（11名中有4名，36.36%）、噁心（11名中有3名，27.27%）、發熱（11名中有2名，18.18%）、腹瀉（11名中有2名，18.18%）及嘔吐（11名中有1名，9.09%）。3毫克及5毫克組均無不良事件。概無患者出現嚴重不良事件。
- **藥代動力學。**HIV感染患者單次服用阿茲夫定後，阿茲夫定的血漿藥物濃度相對較低。3毫克、4毫克及5毫克組的AUC（曲線下面積，表示一段時間內的總藥物暴露量）隨著劑量水平上升而逐漸增加。4毫克劑量組的平均 $C_{max}$ （表示血漿中的最大藥物濃度）值最高，與3毫克組或5毫克組並無統計學上的顯著差異。阿茲夫定在體內吸收相對較快，而消除相對較慢。不同組患者的平均排洩率相若，各組之間並無統計學上的顯著差異。給藥後12小時內的排洩量佔給藥後24小時內總排洩量的70%以上。阿茲夫定的尿藥排洩總量隨著劑量水平上升而增加。

## 業 務

- **結論。** HIV感染患者可安全耐受1毫克至5毫克劑量水平的阿茲夫定單次給藥。所有發生的不良事件均為輕症，主要表現為發熱、頭暈、噁心和腹瀉（目前市面上同類抗HIV藥物均有相關不良事件記錄），且患者對症治療或不治療均可康復。對阿茲夫定的耐受性、安全性及藥代動力學的多劑量研究可予進行。

### 多劑量研究

I期多劑量臨床試驗是一項單中心、開放標籤和非對照的多劑量臨床研究，旨在評估阿茲夫定對HIV感染患者的安全性、耐受性及藥代動力學。

- **研究設計。** 研究設計了兩組（每組八名）患者。第一組（**BID**（即一天兩次）組）將連續七天每天服用兩劑（兩劑的間隔時間為12個小時）2毫克阿茲夫定，而第二組（**QD**（即一天一次）組）連續七天每天在空腹狀態下服用單劑4毫克阿茲夫定。如果第一組中有4名或以上患者出現二級或以上的不良事件，則需要在該組中另外招募三名患者。如果該三名額外患者中的一名或以上出現2級或以上的不良事件，則試驗將終止。僅當**BID**組完成測試時，試驗方會進行到**QD**組。如果第二組中有四名或以上患者出現2級或以上的不良事件，則需要對3毫克／天單一劑量的劑量水平進行試驗。
- **試驗狀態。** 臨床試驗於2015年1月啟動，並於2015年6月完成。共有16名受試者完成測試，**BID**組及**QD**組各有八名受試者。
- **安全性。** **BID**組的三名患者出現五次不良事件，**QD**組的兩名患者出現兩次不良事件。**QD**組中只有一次不良事件被認為可能與該藥物有關，主要表現為絕對中性粒細胞計數(ANC)減少。試驗期間未發生嚴重不良事件。發生的不良事件為（按發生率降序排列）總膽紅素升高(2/7, 28.57%)、ANC降低(1/7, 14.29%)、天冬氨酸氨基轉移酶(AST)升高(1/7, 14.29%)、血糖升高(1/7, 14.29%)、感冒(1/7, 14.29%)及牙槽膿腫(1/7, 14.29%)。

---

## 業 務

---

- **有效性。** BID組及QD組患者服藥後HIV病毒載量均顯著降低( $p < 0.05$ )，但兩組間並無重大統計學差異( $p > 0.05$ )。BID組及QD組的患者CD4+ T細胞計數均增加，但增幅在統計學上並不重大。就CD4+ T細胞計數的變化而言，兩組之間並無統計學上的重大差異。
- **藥代動力學。** 連續七天服用阿茲夫定後，BID組首次給藥及末次給藥的 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ （表示藥物達到 $C_{max}$ 所需的時間）、MRT（平均停留時間，表示分子在體內停留的平均時間）及 $T_{1/2}$ （半衰期）並無統計學上的重大差異。QD組首次給藥與末次給藥的 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、MRT、 $T_{1/2}$ 及AUC並無統計學上的重大差異。QD組末次給藥的 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 及AUC均高於BID組，但並無統計學上的重大差異。
- **結論。** 試驗結果顯示，阿茲夫定多次給藥具有良好的耐受性及安全性。阿茲夫定在試驗中顯示出良好的抗HIV-1活性。可以進行大樣本劑量探索性研究，以進一步評估阿茲夫定與其他藥物聯用的有效性及安全性。

### 其他臨床研究

於I期臨床試驗後，我們進行了額外臨床試驗，以評估阿茲夫定餐後給藥的藥代動力學、阿茲夫定對未接受過治療的患者的安全性以及阿茲夫定與其他藥物的藥物相互作用。

### 餐後給藥研究

我們已進行一項隨機的交叉給藥臨床研究，持續兩個週期。該研究的目的是評估阿茲夫定在餐後給藥後的藥代動力學。該研究於2015年12月啟動，2018年5月完成。健康受試者可以安全耐受空腹和餐後單次服用阿茲夫定。空腹和餐後服用阿茲夫定的不良事件發生率相似。

---

## 業 務

---

### 未接受過治療的患者多劑量研究

我們已進行一項單中心、非對照及開放標籤的臨床研究，以評估阿茲夫定對未接受過治療的患者的安全性。該研究於2017年7月啟動，2018年8月完成。在未接受抗HIV治療的HIV感染患者中，連續7天（劑量水準為2毫克／天和3毫克／天）服用阿茲夫定顯示出良好的安全性和耐受性記錄。沒有導致撤回試驗的嚴重不良事件或不良事件。結果還表明阿茲夫定具有良好的抗HIV-1活性和良好的初始療效。可以進行大樣本劑量探索研究，以進一步評估阿茲夫定與其他藥物聯合使用的有效性和安全性。

### 藥物相互作用研究(TDF)

我們進行了一項單中心、開放標籤的臨床研究，以評估阿茲夫定與TDF聯合用藥後阿茲夫定的藥代動力學。該研究於2015年9月啟動，2018年5月完成。共有15名受試者完成了試驗。連續7天聯合服用阿茲夫定（劑量水平為4毫克／天）及TDF（劑量水平為300毫克／天）在健康受試者中的安全耐受性良好。單獨使用阿茲夫定或TDF及兩種藥物聯合服用的不良事件發生率相似。與TDF的多次共同給藥顯著增加受試者中阿茲夫定的暴露量。與阿茲夫定的多次共同給藥對受試者的TDF暴露量並無顯著影響。

### 藥物相互作用研究(EFV)

我們進行了一項單中心、開放標籤的臨床研究，以評估阿茲夫定（劑量水平為4毫克／天）與EFV（劑量水平為600毫克／天）聯合用藥後阿茲夫定的藥代動力學。該研究於2015年9月啟動，2018年5月完成。共有24名受試者完成了試驗。連續7天單獨服用阿茲夫定，隨後連續14天聯合服用阿茲夫定及EFV在健康受試者中的安全耐受性良好。連續14天單獨服用EFV，隨後連續7天聯合服用阿茲夫定及EFV在健康受試者中的安全耐受性亦良好。與EFV的多次共同給藥顯著增加受試者中阿茲夫定的暴露量。與阿茲夫定多次共同給藥是否對EFV的藥代動力學有任何影響並無結論。

---

## 業 務

---

### 我們批准後的臨床試驗概要

我們於2021年7月自國家藥監局獲得一項阿茲夫定治療HIV感染的附條件批准。雖然我們獲授權在中國推廣用於治療HIV感染的阿茲夫定，但在2026年7月之前，我們須進行批准後III期臨床試驗，並向國家藥監局提交臨床研究報告。在此上市後的臨床試驗中，我們旨在進一步證明阿茲夫定聯合TDF及EFV用於治療感染HIV但未接受過治療的患者的安全性及有效性，試驗將根據國家藥監局的要求及相關法規進行。

我們已於2022年6月啟動III期臨床試驗。III期臨床試驗是在中國進行的一項多中心、隨機、雙盲、雙模擬及主動對照臨床研究。我們在14個臨床中心招募720名符合標準的患者，並按1:1的比例將他們隨機分配到試驗組（阿茲夫定組）和對照組（拉米夫定組）。阿茲夫定組和拉米夫定組的患者人數分別為360名和360名。該試驗採用空腹狀態下口服阿茲夫定。阿茲夫定組的患者每天服用3毫克阿茲夫定，聯合300毫克TDF和400毫克EFV，同時加用拉米夫定模擬片。拉米夫定組的患者每天服用300毫克拉米夫定，聯合300毫克TDF和400毫克EFV，同時加用阿茲夫定模擬片。選擇每天3毫克劑量水平是基於我們之前的臨床試驗得出的結論，即每天3毫克口服給藥耐受性良好，並顯示出明顯的療效。主要療效指標是治療第48週時HIV-1 RNA低於50拷貝／毫升的患者比例。次要療效指標包括治療第24週及第96週時HIV-1 RNA低於50拷貝／毫升的患者比例以及治療第48週及第96週患者CD4+T 細胞數量相對基線CD4+T 細胞計數的變化。每個治療週期持續96週，除非受試者出現病情進展、無法忍受的不良事件或撤回其同意書。

我們於2023年8月完成病患入組，於2025年6月完成最後一名患者最後一次訪視，並預計將於2025年內完成臨床研究報告。

### 近期計劃

我們於2021年7月獲得國家藥監局有關阿茲夫定治療HIV感染的附條件批准，並將在中國繼續其商業化。詳情請參閱「一 商業化」。截至最後實際可行日期，我們完成了在中國進行的阿茲夫定用於治療HIV適應症的批准後III期臨床試驗的最後一名患者最後一次訪視。我們預計將於2025年內完成臨床研究報告。

---

## 業 務

---

### 重要監管溝通

我們與國家藥監局有關推進阿茲夫定治療HIV感染的進展的溝通可分為三個階段：(i) IND臨床試驗申請及審批；(ii) I期臨床試驗結束並申請啟動II期臨床試驗；及(iii)申請NDA批准。

- 我們提交了阿茲夫定治療HIV感染的IND臨床試驗申請，並於2013年4月獲得國家藥監局的批准，開始在中國進行阿茲夫定治療HIV感染的I期臨床試驗。
- 於I期臨床試驗完成後，國家藥監局審查了我們的I期臨床試驗結果，並於2015年12月授權在中國啟動阿茲夫定治療HIV感染的II期臨床試驗。
- 於2019年1月完成II期臨床試驗後，國家藥監局審查了我們為尋求阿茲夫定用於在中國治療HIV感染的NDA批准而提交的材料，並於2021年7月授出附條件批准。根據附條件批准，我們可進行治療HIV感染的阿茲夫定的銷售並應進行III期臨床試驗，定期提交安全性報告，並在批准之日起五年內提交III期臨床試驗報告。

除上述情況外，我們並無就阿茲夫定用於治療HIV感染與國家藥監局進行任何重大溝通。截至最後實際可行日期，阿茲夫定用於治療HIV感染的審查或批准程序並無發生重大不利變動。

我們進一步開發用於其他適應症（如COVID-19、實體瘤及血液腫瘤）的阿茲夫定，包括最終申請國家藥監局批准，將不會受到阿茲夫定獲批用於HIV適應症的條件能否得到滿足的影響，因為其將作為單獨的監管程序進行。

我們最終未必能夠成功開發及銷售用於治療HIV感染的阿茲夫定。

### **COVID-19**

利用阿茲夫定的廣譜抗病毒活性，我們已將阿茲夫定適應症拓展至作為COVID-19的有效、安全及方便的口服治療藥物。其作為首款中國公司開發的獲批用於治療COVID-19的口服抗病毒藥物，已正式納入31個省級分支機構的NRDL，覆蓋全國50,000多家醫療機構。作為一款核苷類似物，阿茲夫定通過其與RdRp的結合終止RNA合成，從而阻斷RNA病毒（包括引起COVID-19的病毒SARS-CoV-2）的複製。此外，

## 業 務

其不僅能夠抑制病毒的複製，還能通過增強免疫功能達到「標本兼治」的效果。阿茲夫定在臨床應用中顯示出顯著的益處：通過減少患者的病毒載量及縮短住院時間，其不僅顯著緩解了COVID-19患者的臨床症狀，還有效降低了全因死亡和複合疾病進展的風險。此外，阿茲夫定的藥物相互作用很少，因此對於已有疾病的患者而言，其被認為是安全的，而無需調整聯合治療方案。截至最後實際可行日期，獨立第三方研究機構就阿茲夫定共發表研究論文177篇，刊登在《柳葉刀》子刊《eClinicalMedicine》、《細胞》、《自然》子刊《Signal Transduction and Targeted Therapy》以及《美國醫學病毒學雜誌》等刊物上，進一步證明了阿茲夫定優越的安全性和有效性。此外，阿茲夫定在各種患者人群中的廣泛應用表明阿茲夫定的不良反應發生率僅為0.029%，且大多數患者在出現任何不良反應後均能完全康復。阿茲夫定每瓶的價格相對較低，屬一種經濟負擔較低的治療選擇，顯著提高了治療的可及性和可負擔性。我們認為，阿茲夫定作為一種口服RdRp抑制劑，因其服用方便、預計治療成本低，而且對新變異株可能保持療效的特性，仍然是有效治療COVID-19的藥物。

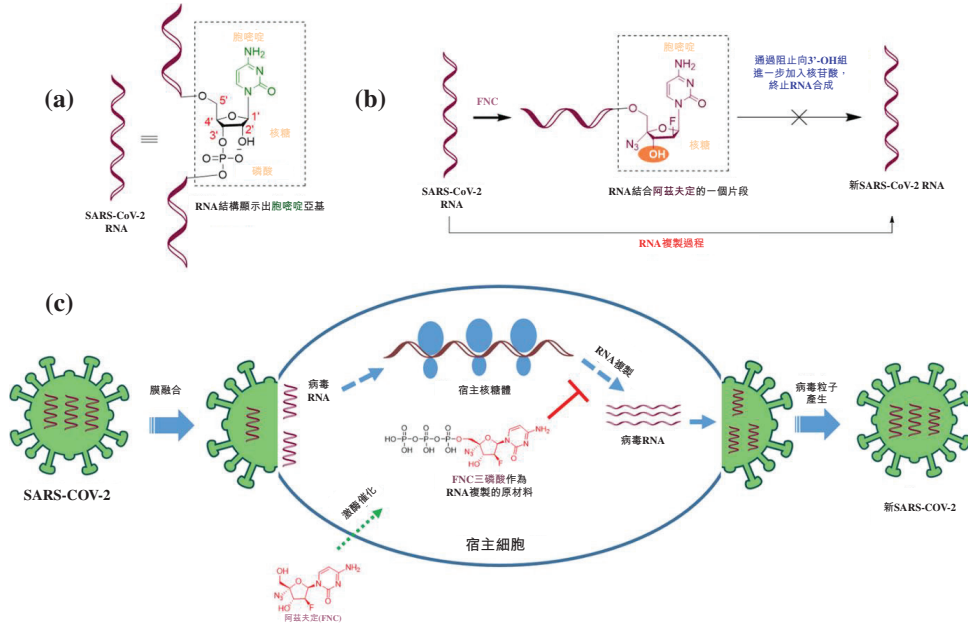
基於(i)在I期和II期臨床試驗中所展示的阿茲夫定治療HIV感染的安全性；及(ii)在臨床前體外研究和初步臨床試驗中所展示的阿茲夫定治療COVID-19的有效性，我們於2020年4月在中國向國家藥監局提交了直接啟動阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗IND申請，並於當月獲得批准。我們已於2022年3月完成相關試驗。於2022年7月，我們就阿茲夫定用於治療成人普通型COVID-19的適應症擴展自國家藥監局獲得附條件批准。根據該批准，我們能夠開始商業銷售用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定，並須(i)開展阿茲夫定對SARS-CoV-2病毒突變變種的藥效學研究；(ii)積極推進正在進行的阿茲夫定臨床試驗，並於完成後提交試驗報告；(iii)繼續收集批准後的安全性和有效性臨床數據；及(iv)自批准之日起三年內提交所需材料。

我們已完成所有必需的研發工作，並於2025年7月提交了將附條件批准轉為常規批准的申請，並預期將於2026年上半年獲得常規批准。我們亦已與第三方合作，在俄羅斯及巴西進行阿茲夫定用於治療COVID-19的III期臨床試驗。有關進一步詳情，請參閱「— 我們的技術轉讓安排及合作 — 於俄羅斯及烏克蘭的北京協定合作協議」。此外，由於越來越多的全球人口在患有COVID-19疾病後出現長新冠症狀，我們計劃在海外市場探索阿茲夫定用於治療長新冠的潛力。

## 業 務

### 作用機制

SARS-CoV-2是一種單股正鏈RNA病毒，利用核苷及核苷酸進行RNA合成。阿茲夫定是一種核苷類似物，在宿主細胞內模仿天然核苷，並通過激酶催化轉化為相應的活性核苷三磷酸，然後在RdRp合成RNA的過程中嵌入病毒RNA中，從而防止進入的核苷酸被添加到RNA鏈中並終止RNA鏈延伸及病毒複製。此外，作為一種核苷類抗病毒製劑，阿茲夫定亦對RdRp的活性起抑制作用，該物質對病毒複製至關重要。此外，對感染SARS-CoV-2的猴子的藥物分佈化學分析顯示，阿茲夫定及其三磷酸主要集中在PBMC及胸腺中（胸腺是主要的免疫器官，對一般負責宿主免疫的T淋巴細胞的發育至關重要），表明阿茲夫定除了具有抗病毒作用外還具有免疫靶向性。抑制胸腺中的SARS-CoV-2複製可能會保護宿主免疫系統免受病毒攻擊，並促進宿主T細胞對病毒的免疫。下圖說明阿茲夫定治療COVID-19的作用機制：



資料來源：公司資料

## 業 務

### 市場機遇及競爭

根據弗若斯特沙利文的資料，截至2023年12月31日，中國及全球的COVID-19感染病例已分別超過99百萬例及772百萬例，並錄得COVID-19相關死亡病例分別超過0.1百萬例及7百萬例。該疫情對全球醫療健康及社會體系帶來嚴峻挑戰，尤其是因為變種持續進化、感染率上升及若干國家和地區再感染的風險增加。目前，COVID-19的主要治療選擇為抗病毒藥物，主要包括RdRp抑制劑（如吉利德的瑞德西韋）和3CL蛋白酶抑制劑（如輝瑞的Paxlovid）。根據弗若斯特沙利文的資料，抗病毒治療在治療輕中度病例時具有高療效且由於作用機制不同，有潛力在抑制變種方面保持高療效。

下表載列截至最後實際可行日期，阿茲夫定及世界各國其他已上市的可能與阿茲夫定競爭的口服抗病毒COVID-19治療藥物概要：

藥物名稱	公司	作用機制	狀態	劑量	價格
阿茲夫定	河南真實	RdRp抑制劑	國家藥監局附條件批准；於巴西進行III期臨床試驗	每次5毫克，每天一次，療程不應超過14天。	每七天療程 人民幣175元
Paxlovid	輝瑞	3CL蛋白酶抑制劑	FDA EUA； 國家藥監局附條件批准	300毫克奈瑪特韋及100毫克利托那韋，每天兩次，共五天	每五天療程 人民幣1,790元
莫納皮拉韋	默克	RdRp抑制劑	FDA EUA； 國家藥監局附條件批准	每12小時800毫克，共五天	每五天療程 人民幣1,426元
來瑞特韋片	廣東華南藥業集團	3CL蛋白酶抑制劑	國家藥監局附條件批准	每次0.4克（兩片），每天三次，連續五天	每五天療程 人民幣470元
Ensitrelvir	鹽野義	3CL蛋白酶抑制劑	於日本及新加坡獲批准；中國NDA	第一天375毫克，第二至五天每天125毫克	/
巴瑞替尼	禮來	JAK抑制劑	FDA EUA	每天2毫克	每28天療程 人民幣1,064元
Renmindevir	君實生物	RdRp抑制劑	於烏茲別克獲批准；國家藥監局附條件批准	每12小時一次，連續五天。第一天：每次0.6克（六片）；第二至第五天：每次0.3克（三片）。	每五天療程 人民幣475元
GST-HG171+利托那韋	福建廣生堂藥業股份有限公司	3CL蛋白酶抑制劑	國家藥監局附條件批准	150毫克阿泰特韋+100毫克利托那韋，每天兩次，共五天	每五天療程 人民幣498元
SIM0417+利托那韋	先聲	3CL蛋白酶抑制劑	國家藥監局附條件批准	750毫克先諾特韋+100毫克利托那韋，每12小時口服一次，連續五天	每五天療程 人民幣479元
Sabizabulin	Veru	微管干擾劑	於澳洲獲批准	/	/
Proxalutamide	開拓藥業	雄性激素抗結劑	巴拉圭EUA	/	/

資料來源：弗若斯特沙利文

## 業 務

附註：

1. 巴瑞替尼的標籤上並無有關COVID-19的劑量。
2. 價格乃根據製造商與美國政府協議中的大致價格得出。

Paxlovid已獲FDA授予EUA，並獲國家藥監局附條件批准作為口服抗病毒藥物，用於治療有高風險發展成為重度COVID-19的成人輕中度COVID-19病例，如老年患者或患有某些慢性疾病的患者。Paxlovid包括兩種藥物，奈瑪特韋和利托那韋。奈瑪特韋乃用作阻斷冠狀病毒複製的主要抗病毒製劑，而利托那韋有助於減緩奈瑪特韋的分解，以便其在人體中於較長時間內維持在足以保持活性的較高濃度。由於需要兩種藥物聯合給藥，尤其是利托那韋（其有可能干擾多種藥物代謝），故加大了對Paxlovid藥物間相互作用的擔憂。FDA列出了一系列已確定及潛在因治療而引起的可能較為明顯的藥物間相互作用。

基於臨床數據及在各類人口中廣泛應用的真實數據，我們相信阿茲夫定可安全有效用於治療COVID-19：

- 有效抑制病毒。在中國進行針對COVID-19患者的阿茲夫定III期臨床試驗中，阿茲夫定有效降低了基線病毒載量不低於 $3 \log_{10}$ 的患者於治療第3天、第5天和第7天的病毒載量。此外，我們在俄羅斯進行的III期臨床試驗顯示，試驗組（接受阿茲夫定）及對照組（接受安慰劑）之間在臨床症狀緩解的患者比例及從治療開始到症狀緩解的中位時間方面存在統計學上的顯著差異（ $p$ 值小於0.001）。於PPS分析中，接受阿茲夫定治療的患者中的40.1%（對比接受安慰劑的患者中的10.9%）在首次給藥後7天內臨床症狀緩解。試驗組患者症狀緩解的中位時間比對照組患者短三天。
- 有潛力有效對抗新變種。根據弗若斯特沙利文的資料，對目前已知病毒變種的研究表明，SARS-CoV-2刺突蛋白存在各種突變。然而，由於其靶點SARS-CoV-2 RdRp相對守恆，突變率較低，故阿茲夫定具有對病毒新變種維持功效的潛力。在阿茲夫定於中國獲准商業化以治療COVID-19適應症後，基於上市後真實數據的研究顯示，阿茲夫定對包括奧密克戎在內的現有變異株具有高度療效。

## 業 務

- 安全性。阿茲夫定表現出良好的安全性和在相對低劑量下的顯著療效。阿茲夫定在臨床應用中顯示出顯著的益處：通過減少患者的病毒載量及住院時間，其不僅顯著緩解了COVID-19患者的臨床症狀，還有效降低了全因死亡和複合疾病進展的風險。此外，阿茲夫定的藥物相互作用很少，因此對於已有疾病的患者而言，其被認為是安全的，而無需調整聯合治療方案。此外，阿茲夫定在各種患者人群中的廣泛應用表明阿茲夫定的不良反應發生率僅為0.029%，且大多數患者在出現任何不良反應後均能完全康復。

### 臨床試驗概要

#### 中國的III期臨床試驗

III期臨床試驗為多中心、隨機、雙盲及平行對照的臨床研究，旨在評估輕型普通型COVID-19患者口服阿茲夫定的安全性及有效性。我們於2020年4月自國家藥監局取得III期臨床試驗的批准，並於2020年6月開展III期臨床試驗。該試驗已於2022年3月完成。

- 研究設計。我們計劃從全國11個地點招募342名患者，並按1:1的比例將患者隨機分配到試驗組和對照組。試驗組及對照組的患者人數將分別為171名及171名。試驗組的患者接受標準的護理治療，並每日按5毫克／天的劑量服用阿茲夫定，最多持續14天，該劑量水平的有效性和安全性已在之前的研究中得到證實，而對照組的患者根據政府指南接受標準治療，並服用安慰劑片。此試驗的主要療效指標為治療第7天和第14天的病毒載量變化。次要療效指標包括核酸轉陰、肺部影像改善、體溫正常化、呼吸道體徵及症狀改善以及其他症狀改善的比率及時間；血氧指標的變化；及對呼吸支持的需要。
- 試驗狀態。III期臨床試驗於2020年6月啟動，並於2022年3月完成，共招募348名患者，而298名患者構成全分析集(FAS)，包括試驗組的150名患者及對照組的148名患者。

## 業 務

- **有效性。**為適應病毒新變種引起的患者臨床表現變化，我們根據患者的基線病毒載量進行額外的聚類分析。在基線病毒載量不低於 $3 \log_{10}$ 的患者中，試驗組於治療第3天、第5天和第7天的病毒載量下降幅度大於對照組。兩組第5天的病毒載量變化有統計學上的顯著差異。試驗組與對照組的次要療效指標並無統計學上的差異。
- **安全性。**341名患者被納入安全性分析。試驗組中有62名患者發生119次不良事件，而對照組中有76名患者發生175次不良事件。大多數不良事件為1級或2級。試驗組中有1名患者發生1次3級不良事件，而對照組中有3名患者發生3次3級不良事件。並無患者發生4級不良事件或嚴重不良事件。試驗組與對照組的不良事件發生頻率和嚴重程度並無統計學上的顯著差異。
- **結論。**試驗結果證明了阿茲夫定抑制SARS-CoV-2病毒的活性，尤其是對基線病毒載量不低於 $3 \log_{10}$ 的患者，且阿茲夫定在劑量水平5毫克／天的整體安全性良好，大多數不良事件為1級或2級。基於整體安全性和有效性考慮，阿茲夫定治療COVID-19的推薦劑量為5毫克／天。

### 俄羅斯的III期臨床試驗

俄羅斯的III期臨床試驗為多中心、前瞻性、隨機、雙盲及安慰劑對照臨床研究，旨在評估COVID-19患者口服阿茲夫定的安全性及有效性。我們的合作夥伴於2021年1月自俄羅斯聯邦衛生部（俄羅斯衛生部）取得III期臨床試驗批准，並於2021年6月開展III期臨床試驗。該試驗已於2022年11月完成。

- **研究設計。**III期臨床試驗的主要目的是評估阿茲夫定（對比安慰劑）治療COVID-19患者的安全性及有效性。我們預期將從位於俄羅斯的十個研究中心招募314名患者（分為兩組，每組有157名患者）。試驗組的157名患者每日口服5毫克阿茲夫定，該劑量水平的有效性和安全性已在之前的研究中得到證實，而對照組的157名患者每日服用安慰劑片。治療週期持續14天，除非患者出院或撤回同意書，隨訪期最長31天。此試驗的主要療效指標是治療開始第7天臨床症狀緩解（根據世衛組織臨床進展量表患者評分降低不少於2分）的患者比例以及達到該緩解的中位時間（自治療開始的天數）。次

---

## 業 務

---

要療效指標包括患者評分、病毒清除時間、隨訪期末時症狀緩解的患者比例、患者評分增加一分或以上的患者比例及發展為嚴重或極嚴重病例的患者比例。

- **試驗狀態。**試驗已於2022年11月完成。我們共招募314名患者（每組有157名患者）。280名患者（試驗組142名及對照組138名）已納入PPS分析。
- **有效性。**臨床試驗的數據顯示，試驗組（接受阿茲夫定）及對照組（接受安慰劑）在兩個主要療效指標上存在統計學上的顯著差異（ $p$ 值小於0.001）。於PPS分析中，接受阿茲夫定治療的患者中的40.1%（142名中的57名）在開始治療的第7天臨床症狀得以緩解，而接受安慰劑的患者的相關比例為10.9%（138名中的15名）。試驗組患者達到該緩解的中位時間為9天，而對照組患者為12天。在次要療效指標方面，在開始治療的第7天，試驗組患者的平均患者評分顯著低於對照組患者。就其他次要療效指標而言，兩組之間並無統計學上的顯著差異。
- **安全性。**試驗顯示了阿茲夫定的整體安全性及耐受性良好。試驗組中的34名患者出現47次不良事件，而對照組中的35名患者出現50次不良事件。不良事件大多為輕度或中度。試驗組或對照組中概無患者出現任何嚴重不良事件。就不良事件的頻率及嚴重性方面而言，試驗組與對照組之間並無統計學上的顯著差異。
- **結論。**此試驗中，就兩個主要療效指標而言，試驗組所顯示的結果優於對照組。阿茲夫定亦展現良好的整體安全性及耐受性，試驗組與對照組之間在不良事件的頻率及嚴重程度方面呈可比結果。

---

## 業 務

---

### 巴西的III期臨床試驗

巴西的III期臨床試驗為多中心、隨機、雙盲及安慰劑對照的臨床研究，旨在評估中度至重度COVID-19患者口服阿茲夫定的安全性及有效性。負責註冊及執行試驗的第三方代理於2021年3月自巴西衛生監管局(ANVISA)取得III期臨床試驗的批准，並於2021年6月開展III期臨床試驗。

- *研究設計*。III期臨床試驗的目的是評估阿茲夫定（對比安慰劑）治療COVID-19患者的安全性及有效性。我們預期將從位於巴西的五個研究中心招募342名患者（分為兩個治療組，每組171名患者）。對照組的171名患者將每日服用安慰劑片，而試驗組的171名患者則每日口服5毫克阿茲夫定，該劑量水平的有效性和安全性已在之前的研究中得到證實。治療週期持續14天，除非患者出院或撤回同意書，隨訪期最長60天。該試驗的主要療效指標是自開始治療後第15天在世衛組織臨床進展量表上表現出臨床改善的患者比例。其他療效指標包括臨床治癒率、體溫正常化時間及若干症狀的改善時間。
- *試驗狀態*。截至最後實際可行日期，試驗已完成。

### 其他研究

於2020年2月，我們與河南省光山縣人民醫院訂立合作協議，開展由研究者發起的前瞻性、隨機、開放標籤的對照臨床試驗，以評估阿茲夫定治療COVID-19住院患者的安全性及有效性。該研究於2020年2月啟動，並於2020年3月完成，共有20名患者參與並完成研究。患者按1:1的比例隨機分為試驗組及對照組。試驗組患者每天口服5毫克阿茲夫定並進行對症治療直至出院，對照組患者按照政府指南接受COVID-19標準抗病毒及對症治療。初步臨床結果表明，與政府治療計劃下的標準治療相比，阿茲夫定治療可縮短核酸轉陰時間（即從治療開始到至少連續兩次核酸檢測結果為陰性中的首次核酸檢測結果為陰性之日的時間）。使用阿茲夫定治療的患者未觀察到與藥物相關的不良事件，而對照組中30%的患者在使用標準抗病毒藥物治療後出現不良事件。

---

## 業 務

---

於2020年3月，我們委聘中國醫學科學院醫藥生物技術研究所進行臨床前研究，以評估阿茲夫定在體外對SARS-CoV-2的活性。該研究於2020年4月完成。其通過測量SARS-CoV-2的病毒RNA拷貝數及細胞病變效應（病毒誘導的宿主細胞結構變化）來評估CL-236（阿茲夫定單磷酸類似物）抗SARS-CoV-2有效性。結果顯示，CL-236可以顯著抑制病毒複製並保護細胞免受SARS-CoV-2引起的細胞死亡。

### 近期計劃

中國。我們於2022年7月自國家藥監局獲得阿茲夫定用於治療成人普通型COVID-19的附條件批准，並將繼續在中國進行商業化。有關更多詳情，請參閱「一商業化－阿茲夫定」。我們已完成所有必需的研發工作，並於2025年7月提交了將附條件批准轉為常規批准的申請，並預期將於2026年上半年獲得常規批准。除了HIV及COVID-19以外，我們亦正在擴大阿茲夫定的適應症，其中包括血液腫瘤、肝癌、結直腸癌及非小細胞肺癌。我們目前正就阿茲夫定作為治療血液腫瘤的單一療法進行I期臨床試驗。詳情請參閱下文「一腫瘤治療」。

巴西。截至最後實際可行日期，在巴西的阿茲夫定III期臨床試驗已完成。

### 重要監管溝通

#### 中國

我們與國家藥監局有關開發阿茲夫定用於治療COVID-19的溝通可分為三個階段：(i)與藥審中心及河南省藥品監督管理局（或河南藥監局）的地方分局進行適應症擴展的討論；(ii)申請啟動III期臨床試驗；及(iii)申請NDA批准。

- 於2020年3月，我們與藥審中心就擴展阿茲夫定適應症治療COVID-19及相關審評審批程序進行溝通。根據《中華人民共和國藥品管理法》、《藥品註冊管理辦法》以及規管藥品上市及臨床試驗審批的其他相關法律法規，阿茲夫定擴展適應症用於治療COVID-19還需另外單獨進行臨床試驗，並須提交新的臨床試驗申請。我們無論是否滿足國家藥監局附條件批准阿茲夫定用於治療HIV感染的條件或阿茲夫定治療HIV感染的臨床試驗結果不會影響我們對阿茲夫定治療COVID-19的研發。此外，根據我們中國法律顧問向

---

## 業 務

---

河南藥監局第六監管分局進行的諮詢，鑒於阿茲夫定用於治療HIV感染及COVID-19的藥物為相同的分子化合物，COVID-19適應症將被認為是阿茲夫定的適應症擴展，因此，將作為同一產品進行處理。根據我們的中國法律顧問的意見，河南藥監局第六監管分局是日常監管我們的中國營運公司河南真實的主管部門。

- 於2020年4月，根據(i)阿茲夫定在用於HIV治療的I期及II期臨床試驗中展示出的安全性；及(ii)在臨床前體外研究及一項初步臨床試驗中所展示的阿茲夫定治療COVID-19的有效性，我們向藥審中心提交了申請，以啟動阿茲夫定用於COVID-19治療的III期臨床試驗。於2020年4月，我們已獲國家藥監局批准在中國進行阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗。
- 於2022年7月，我們向國家藥監局提交了一份NDA申請，以批准阿茲夫定用於治療COVID-19。國家藥監局按照《國家食品藥品監督管理局藥品特別審批程序》審查了我們的材料（包括中國及俄羅斯III期臨床試驗的數據），並於2022年7月附條件批准將阿茲夫定適應症作為2.4類化學藥物（批准用於新適應症的含有已知活性成分的藥物）擴展到治療成人普通型COVID-19。根據該批准，我們能夠開始商業銷售用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定，並須(i)開展阿茲夫定對SARS-CoV-2病毒突變變種的藥效學研究；(ii)積極推進正在進行的阿茲夫定臨床試驗，並於完成後提交試驗報告；(iii)持續收集批准後的有效性及安全性臨床數據；及(iv)自批准之日起三年內提交所需材料。
- 於2024年8月及2025年1月，我們就阿茲夫定治療COVID-19的常規批准與藥審中心進行了溝通。
- 在完成所有必需的研發工作後，我們於2025年7月提交了將附條件批准轉為常規批准的申請，並預期將於2026年上半年獲得常規批准。

---

## 業 務

---

### 俄羅斯

我們授權北京協和在俄羅斯進行註冊申請、臨床試驗及阿茲夫定治療COVID-19的申請。更多詳情請參閱「我們的技術轉讓安排及合作－於俄羅斯及烏克蘭的北京協和合作協議」。

- 於2020年11月，北京協和向俄羅斯衛生部提交IND申請。於2021年1月，俄羅斯衛生部批准在俄羅斯進行阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗。
- 於2023年2月，北京協和從俄羅斯衛生部獲得阿茲夫定在俄羅斯用於治療COVID-19的上市許可。

### 巴西

我們授權北京協和及一名獨立第三方代理在巴西進行註冊申請、臨床試驗及阿茲夫定治療COVID-19的申請。更多詳情請參閱「我們的技術轉讓安排及合作－於巴西及南美洲其他地區的三方合作協議」。於2020年11月，該代理（亦為獨立第三方）的聯屬人士向ANVISA提交IND申請。於2021年3月，ANVISA獲批准在巴西進行阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗。截至最後實際可行日期，巴西阿茲夫定的III期臨床試驗已完成。

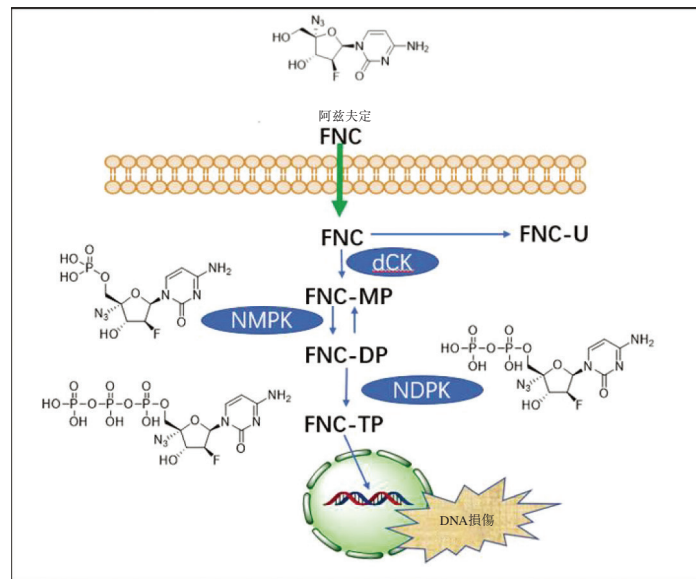
除上述情況外，我們並無就阿茲夫定用於治療COVID-19與國家藥監局、ANVISA或俄羅斯衛生部進行任何重大溝通。截至最後實際可行日期，在中國、俄羅斯或巴西用於治療COVID-19的阿茲夫定的審查或批准程序並無發生重大不利變化。

我們最終未必能夠成功開發及銷售用於治療COVID-19的阿茲夫定。

## 業 務

### 血液腫瘤

我們也正開發我們的核心產品阿茲夫定用於治療骨髓瘤、淋巴瘤和急性白血病。阿茲夫定具有雙重抗腫瘤機制，既可以抑制腫瘤細胞的DNA合成，又可以通過免疫調節提高免疫能力，發揮進一步的抗腫瘤作用。作為一種核苷類似物，阿茲夫定可通過穿透合成的核酸鏈並引起鏈終止來抑制癌細胞的生長及增殖。尤其是，阿茲夫定在細胞中被三磷酸化後，整合到DNA或RNA分子中以干擾細胞複製，競爭性抑制DNA聚合酶，針對性干擾核酸代謝以及阻止細胞分裂和繁殖，最終導致腫瘤細胞死亡。脫氧胞苷激酶(dCK)是阿茲夫定作用機制的一個限速因素，因此，阿茲夫定對dCK高表達的腫瘤(如淋巴瘤)最敏感。下圖說明阿茲夫定治療血液腫瘤的作用機制：



### 市場機遇及競爭

血液腫瘤包括淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病。白血病可進一步分為急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)及慢性骨髓性白血病(CML)。於2023年，中國血液腫瘤的主要種類(包括淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病)新發病例達0.20百萬例。估計於2030年達0.23百萬例，2023年至2030年的複合年增長率為1.7%。中國的血液腫瘤藥物市場規模已於2023年達到76億美元，並預計於2030年達到222億美元，複合年增長率為16.6%。

## 業 務

化療藥物目前是中國血液腫瘤患者的標準治療方法。作為有效的化療藥物，核苷類似物可通過穿透合成的核酸鏈並引起鏈終止來抑制癌細胞的生長及增殖。截至最後實際可行日期，中國臨床腫瘤學會(CSCO)推薦四種國家藥監局批准的核苷類似物成分，用於治療淋巴瘤及急性白血病。然而，截至最後實際可行日期，CSCO並未特意推薦任何用於治療多發性骨髓瘤的核苷類似物成分。

我們認為，與其他血液腫瘤藥物相比，阿茲夫定具有以下潛在優勢：

**患者依從性改善。**阿茲夫定(5毫克)透過日常口服可以有效治療，而現有用於治療血液疾病的核苷類化療藥物大多採用靜脈給藥。例如，環磷酰胺(0.2克)每天或隔天靜脈注射一次，而阿糖胞苷(120毫克至360毫克)每天靜脈注射或滴注給藥。

**安全性良好。**阿茲夫定在我們針對HIV及COVID-19適應症的臨床試驗中表現出良好的安全性。臨床前體外研究表明，阿茲夫定可通過24小時治療誘導多個血液腫瘤細胞系(包括Jeko-1、Jurkat、MM.1s及Ci-1)的凋亡及細胞週期停滯來抑制細胞增殖，但於六個小時的治療中對健康人體PBMC及T細胞無細胞毒作用。此外，在對大鼠模型進行的研究中，阿茲夫定耐受性良好，並在抑制腫瘤生長方面比阿糖胞苷療效更佳，其劑量水平(2毫克/公斤)遠低於阿糖胞苷(75毫克/公斤)。

**增強免疫力。**多項研究顯示，阿茲夫定還顯示出其有潛力提高患者免疫力，其中口服阿茲夫定可增加CD4+ T細胞及CD8+ T細胞的浸潤。相比之下，其他核苷類化療藥物在臨床應用中表現出嚴重的骨髓抑制反應，顯示其具有免疫抑制作用。

**高效能。**阿茲夫定已顯示出對各種血液腫瘤細胞系的有效活性。在Molt 4和Daudi細胞系(廣泛用於血液腫瘤體外研究的T淋巴母細胞和B淋巴母細胞系)進行的研究中，阿茲夫定顯示出比阿糖胞苷(獲FDA批准用於治療血液腫瘤的核苷類藥物)更強的抑制活性。在腫瘤進展方面，研究亦顯示阿茲夫定通過劑量依賴性方式來抑制Raji和JeKo-1(兩種人類侵襲性非霍奇金淋巴瘤細胞系)腫瘤細胞的黏附、遷移及侵襲。

## 業 務

我們已完成阿茲夫定治療骨髓瘤、淋巴瘤和急性白血病的臨床前研究。我們的體外及體內研究已證明阿茲夫定對血液腫瘤的有效性。我們的體內研究亦顯示，阿茲夫定(2毫克／公斤)在Jeko-1模型中實現了100%的腫瘤消除，在Jurkat模型中實現了100%的腫瘤消除。我們已於2024年9月就阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局的IND批准，並於2025年1月啟動I期臨床試驗及於2025年6月完成I期臨床試驗。試驗結果的詳情，請參閱「－實體瘤藥物管線－阿茲夫定／抗PD-1－臨床結果概要阿茲夫定治療晚期腫瘤患者的I期臨床試驗」。我們已根據從I期試驗收集的數據，就IIa期臨床試驗提交IND申請，並於2025年9月接獲受理通知。我們預期於2025年底左右獲得IIa期試驗的IND批准，並於2026年開始IIa期臨床試驗及於2027年完成該試驗。我們預計將根據IIa期研究結果啟動IIb期臨床試驗。

### IIa期臨床試驗設計

IIa期臨床試驗是一項單臂、開放標籤的臨床研究，旨在評估阿茲夫定片治療血液腫瘤患者的安全性、PK特徵及初步療效。我們計劃納入兩個劑量組，即6毫克及9毫克，每日口服一次。我們預期該IIa期試驗將招募12名至20名受試者，每個劑量組將招募6名至10名受試者。合資格的受試者將首先獲招募進入6毫克劑量組，待6毫克劑量組的試驗完成後將開始9毫克劑量組的試驗。一個治療週期持續21天，直至發生以下情況之一：疾病進展、死亡、出現無法耐受的毒性、開始其他抗癌治療、撤回知情同意、失訪或因其他原因而停藥(以先發生者為準)。

根據來自兩個劑量組的安全性、PK及療效數據，研究人員及申辦者可共同決定是否繼續探索其他更高劑量組。在研究期間，我們將評估受試者使用阿茲夫定的安全性，並收集不良事件及聯合給藥的數據。在不良事件報告期間，研究人員須跟進每宗不良事件，直至事件得以解決、受試者情況穩定、獲得合理解釋、受試者失訪、死亡或受試者撤回同意。

我們最終未必能成功將阿茲夫定開發成為多發性骨髓瘤、淋巴瘤及急性白血病的治療藥物並將其上市。

## 業 務

### 用於腫瘤治療的阿茲夫定聯合療法

惡性腫瘤是威脅人類健康和生命的重大疾病。2023年，全球惡性腫瘤新增病例為20.8百萬例。靶向治療的發展改變了許多癌症類型的治療模式，導致腫瘤市場快速擴張。於2018年至2023年，全球腫瘤藥物市場由1,281億美元擴大至2,289億美元，複合年增長率為12.4%，並預期於2030年達到4,198億美元，2023年至2030年的複合年增長率為9.1%。中國的腫瘤藥物市場由2018年的人民幣1,575億元增長至2023年的人民幣2,416億元，複合年增長率為7.2%，並預計將繼續保持強勁增長，到2030年達到人民幣5,484億元，自2023年起的複合年增長率為12.4%。全球發病率排名前10位的癌症依次為肺癌、乳腺癌、結直腸癌、前列腺癌、胃癌、肝癌、甲狀腺癌、淋巴瘤、宮頸癌及膀胱癌。中國發病率排名前10位的癌症依次為肺癌、結直腸癌、甲狀腺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、食道癌、宮頸癌、前列腺癌及胰腺癌。

由於惡性腫瘤的無限制生長、浸潤與轉移，常規治療手段如手術切除、放射療法 etc 無法完全切除或徹底殺滅腫瘤細胞，常出現腫瘤轉移或復發。對於不能切除的局部晚期或轉移性實體瘤，主流治療策略仍為藥物治療。細胞毒類化療藥物因其顯著的毒副作用及耐藥性而具有局限性，限制了其發展，耐藥性是實現最佳臨床結果的巨大障礙。聯合療法通過同時靶向多個通路，在克服耐藥性方面已顯示出前景。將PD-1抑制劑與CTLA-4或EGFR阻斷、化療或新型核苷類似藥物(阿茲夫定)結合，已證明可改善若干癌症的療效。其中，阿茲夫定可抑制病毒生命週期及癌細胞生長，並抑制惡性細胞的黏附、遷移、入侵及增殖，顯示出其與化療及/或免疫治療結合的潛力，以及提高多種抗腫瘤療法療效的潛力。

自吉西他濱及卡培他濱於20世紀90年代末獲批准以來，在過去30年內並無發現任何新的核苷抗癌藥物。作為過去30年來唯一一款雙機制的高選擇性核苷類藥物，阿茲夫定具有良好的安全性，亦有望成為一種安全的抗腫瘤治療藥物。高選擇性指藥物通過特定的分子機制準確識別並作用於腫瘤細胞，而與正常細胞結合較少。阿茲夫定可特異性、高選擇性地結合到腫瘤細小DNA中，使其無法完成複製，從而達到高效的抗腫瘤作用。同時，阿茲夫定與正常細胞的DNA結合極少。由於正常細胞具有自我修復機制，它們可以清除正常細胞DNA中錯誤結合的核苷，使阿茲夫定實現對腫瘤細胞

## 業 務

DNA的特異性和高選擇性抑制，從而產生特異性及高效的抗腫瘤作用，而對正常細胞的影響極小，副作用較少。尤其是，阿茲夫定通過抑制腫瘤細胞的DNA合成及通過免疫調節提高免疫力而具有雙重抗腫瘤作用機制，從而進一步增強其抗腫瘤作用。由於核苷藥物與非核苷化療藥物及各種靶向藥物相比具有不同的作用機制，因此阿茲夫定與任何非核苷化療藥物或靶向藥物的聯合治療可能產生協同效應。為掌握市場商機，並善用阿茲夫定的雙重抗腫瘤機制，我們一直在開發阿茲夫定的聯合療法及其他候選藥物，用於治療包括非小細胞肺癌、肝癌、結直腸癌在內的多種實體腫瘤，及將阿茲夫定的適應症擴展至血液腫瘤。

### 阿茲夫定／抗PD-1

為進一步研究阿茲夫定在癌症治療方面的潛力，我們正在開發阿茲夫定與抗PD-1的聯合療法，用於治療肝癌及結直腸癌。

### 市場機遇及競爭

2023年全球結直腸癌新發病例約為2.0百萬例，位居所有惡性腫瘤第3位；中國新增病例為0.5百萬例，位居所有惡性腫瘤第2位。2023年全球肝癌新發病例約為0.9百萬例，位居所有惡性腫瘤第6位。肝癌發病率與死亡率之比達到1:0.9；在北美國家和地區5年生存率15%至19%，而中國僅為12.1%，嚴重威脅患者的生命和健康。

近年來，以程序性細胞死亡受體-1(PD-1)或程序性細胞死亡配體-1(PD-L1)的免疫檢查點抑制劑(ICI)為基礎的免疫治療發展迅猛，顯著改善了許多晚期惡性腫瘤如非小細胞肺癌、肝癌、結直腸癌等患者的預後。儘管免疫治療的異軍突起為晚期非小細胞肺癌、結直腸癌和肝癌患者提供了更多的治療方案，但是免疫治療的效率問題依然面臨較大的挑戰，目前仍有大部分患者對PD-1/PD-L1阻斷無應答，其機制尚未完全明確。目前認為促成無應答的因素可能與腫瘤微環境有關，如缺乏腫瘤浸潤效應T細胞或因腫瘤微環境中抑制性細胞外基質抑制效應T細胞遷移至癌巢中發揮抗腫瘤效應。其療效受限於腫瘤免疫原性，對「冷腫瘤」患者效果不彰，此問題在結直腸癌治療中尤為突出。目前，PD-1抑制劑僅對微衛星不穩定性(MSI-H)患者展現有限療效，此類患者約佔結直腸癌患者總數的5%。此外，獲准用於此適應症的藥物數量有限，整體效益仍有提升空間。絕大多數微衛星穩定型(MSS)結直腸癌患者因其腫瘤微環境處於顯著免疫抑制狀態，通常對PD-1抑制劑治療反應不佳，導致臨床療效極低，由此產生了巨大的未滿足治療需求。因此，研發兼具抗腫瘤活性與調節腫瘤微環境的新型抗腫瘤藥物，對腫瘤的治療意義重大。

## 業 務

### 候選藥物的作用機制及優勢

PD-1是一種在免疫細胞(包括T細胞)表面表達的受體。癌細胞可以上調PD-L1的表達，PD-L1與T細胞上的PD-1結合，從而抑制CD4+ T細胞和CD8+ T細胞的增殖和活化，並抑制T細胞對癌細胞的反應。PD-1抑制劑阻斷PD-1與PD-L1之間的相互作用並恢復T細胞活性，從而增強對癌細胞的識別和緩解。阿茲夫定也可以作為免疫調節劑，顯著降低腫瘤微環境中骨髓源性抑制細胞(MDSC)的過度積聚，抑制骨髓源性抑制細胞(MDSC)的活性，解除其對T細胞的免疫抑制作用，促進CD8+T細胞、CD4+T細胞及自然殺傷(NK)細胞的浸潤與增殖，有效恢復並增強T細胞的抗腫瘤殺傷功能。透過重塑腫瘤免疫微環境，它將免疫反應處於休眠狀態的「冷腫瘤」轉化為具有活躍免疫細胞浸潤的「熱腫瘤」，從而發揮抑瘤作用。這一機制的腫瘤抑制效果與腫瘤微環境中MDSC的表達成相關性，在MDSC浸潤較多的實體瘤中效果會更好，例如肝癌、結直腸癌、非小細胞肺癌等。在我們於下文所述的臨床前動物研究中，我們驗證了這一機制。我們相信阿茲夫定與抗PD-1的聯合療法因其互補機制的的作用而有可能在治療肝癌及結直腸癌方面產生更強的效果。

我們在CT26結直腸癌細胞系的同種移植模型(其中來自一隻小鼠的腫瘤細胞被植入相同品系的小鼠)中進行的臨床前研究，與未治療的對照組相比，阿茲夫定(1毫克/公斤)和每週兩次PD-1抑制劑(10毫克/公斤)的聯合療法經過四週治療後顯著抑制腫瘤生長，並在第21天表現出TGI率增加至95.0%，而相同劑量水平的阿茲夫定單藥療法組的TGI率為83.0%，相同劑量水平的抗PD-1單藥療法組的TGI率則為39.0%。此外，聯合療法組於第27天觀察到70%的完全緩解率(CR)，並於終止治療後腫瘤持續消除，並在第39天觀察到100%的腫瘤消除。此外，在再挑戰研究中，CT26細胞系於第67天重新接種至預先挑選的治療後腫瘤完全消除的小鼠體內，持續觀察30天至第96天，概無腫瘤復發的跡象，展現出受測試小鼠於四週的阿茲夫定/抗PD-1治療後產生長期免疫記憶及對CT26腫瘤細胞的排斥。

我們在H22肝癌細胞系的同種移植模型中進行的臨床前研究中，與對照組相比，每天一次阿茲夫定(0.5毫克/公斤)和每週兩次PD-1抑制劑(10毫克/公斤)的聯合療法經過四週治療後顯著抑制了腫瘤生長，TGI率於第20日增加至90.4%，而相同劑量水平的阿茲夫定單藥療法組的TGI率為66.8%，相同劑量水平的抗PD-1單藥療法組的TGI率為79.6%。尤其是，該模型於阿茲夫定聯合療法後顯示出免疫記憶，原因是於第27日終止治療後，腫瘤持續消除，並在第48天觀察到100%腫瘤消除且持續觀察100天無復發。

## 業 務

此外，自2023年9月至2024年4月，進行了一項由研究者發起的開放標籤臨床試驗，用於評估阿茲夫定（4毫克）在治療包括非小細胞肺癌、肝癌和結腸癌等各種晚期實體腫瘤中的療效和安全性。共招募21名患者（包括6名肝癌患者、5名非小細胞肺癌患者及4名結直腸癌患者）。影像學評估顯示，與阿茲夫定聯合使用後，有PD-1/PD-L1免疫治療的患者比無PD-1/PD-L1免疫治療的患者腫瘤縮小更多。然而，由於本研究中的各種腫瘤類型、不同的腫瘤進展特徵以及不同腫瘤組之間的人群不平衡，接受及未接受PD-1/PD-L1免疫治療的組之間的整體差異無統計學意義。

### 臨床結果概要

#### 阿茲夫定治療晚期腫瘤患者的I期臨床試驗

I期臨床試驗是一項針對晚期實體瘤受試者的單臂、多中心、開放標籤臨床研究。主要目的是評估阿茲夫定片治療晚期實體瘤患者的安全性和耐受性，探索DLT、MTD並釐定RDE。次要目的是評估阿茲夫定片治療晚期實體瘤患者的PK特徵、抗腫瘤療效及對生活質素的影響。探索性目的為研究PD-L1在腫瘤組織的表達水平及其與療效的相關性；研究腫瘤微環境的變化；評估給藥前後全血骨髓源性抑制細胞(MDSC)、淋巴細胞分型(CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、調節性T細胞等)及細胞因子(干擾素、白細胞介素等)的變化，及其與療效的相關性。

我們已於2024年9月就阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局的IND批准。我們於2025年1月啟動I期試驗並於2025年6月完成該試驗。九名患者獲招募參與I期臨床試驗。

**試驗設計。**設有三個劑量組／隊列：低（4毫克），中（6毫克）及高（8毫克），每個劑量組計劃招募3名至6名受試者，整個I期試驗招募合共12名至18名受試者。合資格的受試者將按招募順序獲分配至三個劑量組。彼等將在第一天(D1)接受單劑量，並接受觀察四天，然後從第五天(D5)開始連續21天（D5至D25）接受持續每天給藥(QD)。我們將採用「3+3劑量遞增設計」，並由安全監察委員會決定劑量的遞增。僅於當前劑量隊列的所有受試者均已完成DLT評估(D1-D25)後，方會在下一個劑量隊列開始該研究。為充分保障受試者的安全，中高劑量隊列將招募一名前哨受試者。在前哨受試者完成首劑給藥並接受觀察至少四天后，如果未出現DLT，則該劑量隊列中的其餘受試者將會被招募。倘出現DLT，安全監察委員會將根據可得安全性數據決定是否招募更多受試者。在每名受試者完成DLT評估且研究人員確定繼續治療的益處大於風險後，受試者可繼續以原有劑量接受阿茲夫定片，直至疾病進展、死亡、出現無法接受的

## 業 務

毒性、開始其他抗癌治療、撤回知情同意、失訪或因其他原因而停藥（以先發生者為準）。倘在最大劑量下無法確定阿茲夫定片的MTD，安全監察委員會將根據現有安全性及初步療效數據，討論是否探索更高劑量。

試驗結果。儘管阿茲夫定片在治療結束時未達到RECIST（實體瘤療效評價標準）指南（1.1版）影像學評估對晚期實體瘤患者的療效標準，惟該等患者的疾病進展受到控制，部分患者甚至顯示腫瘤縮小的趨勢。此外，阿茲夫定片的安全性良好，為晚期實體瘤患者提供一種治療方案。主要安全性及療效數據的概要如下：

安全性。在這項研究中，九名受試者符合DLT觀察標準。在DLT觀察期間並無發現DLT事件。在試驗期間，一名受試者（11.1%）死於肺癌，研究人員認為該情況與阿茲夫定無關。在4毫克劑量組中，一名受試者（11.1%）出現嚴重不良事件（肺炎），該情況與阿茲夫定無關。所有受試者在治療期間均出現至少一次TEAE。常見的TEAE（≥2例）包括：代謝及營養失調（55.6%）、血液及淋巴系統失調（33.3%）、呼吸道、胸腔及縱隔異常（22.2%），以及全身性疾病及給藥部位反應（22.2%）。概無受試者出現3級TEAE。八名受試者出現TRAE（≥2例）。常見的TRAE包括低白蛋白血症（33.3%）、貧血（33.3%）、鹼性磷酸酶升高（22.2%）及谷丙轉氨酶升高（22.2%）。在該試驗中，概無受試者因TEAE而出現死亡、停藥、劑量調整或藥物中斷。因此得出結論：阿茲夫定片已展現對治療晚期實體瘤的良好安全性，且與過往臨床試驗結果相比，並無發現新的安全性風險。

療效。該試驗招募的受試者的年齡中位數為58歲。大部分（66.7%）為男性。根據美國癌症聯合委員會分期手冊（第8版），所有受試者均屬IV期。大多數（88.9%）在獲招募時患有轉移性疾病，其中最常見的轉移性部位為淋巴結轉移（88.9%），其次為肺轉移（55.6%）、腎上腺轉移（33.3%）、腦轉移（22.2%）及胸膜轉移。過半數參與者（66.7%）過往曾接受三項線數治療，且過往抗PD-1/抗PD-L1治療的持續時間中位數為13.207個月。FAS包括九名受試者。截至數據分析截止日期（2025年5月24日），8毫克劑量組中的三名受試者尚未進行其首次腫瘤評估，且並無基線後腫瘤評估數據。6毫克劑量組中的一名受試者並無基線後腫瘤評估數據，並無納入PPS分析集。該療效分析僅集中於4毫克劑量組的3名受試者及6毫克劑量組的其餘2名受試者。根據研究人員的評估，概無受試者達到完全緩解（CR）或部分緩解（PR），但6毫克劑量組中的一名受試者達到最佳緩解，即SD減少。4毫克劑量組的DCR為95% CI 0.84%，而6毫克劑量組的DCR為95% CI 1.26%至98.74%，整體DCR為95% CI 5.27%至85.34%。4毫克劑量組的中位PFS為1.4個月（95% CI 1.45至NA），6毫克劑量組的中位PFS為1.9個月（95% CI NA至NA），整體中位PFS為1.9個月（95% CI 1.45至NA）。

## 業 務

### 重要溝通及後續步驟

我們於2024年9月就阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局IND批准。我們已於2025年1月啟動I期試驗，並於2025年6月完成該試驗。I期試驗的數據將用於支持阿茲夫定／抗PD-1的聯合療法，用於治療肝癌及結直腸癌。

我們預期於2025年提交阿茲夫定／抗PD-1聯合療法用於治療肝癌及結直腸癌的IND申請。此外，我們已於2024年8月在中國開展一項由研究者發起針對中國晚期實體瘤患者的單臂、單中心、開放標籤臨床研究，以評估阿茲夫定的安全性、耐受性及初步抗腫瘤療效。我們正在進行該試驗的劑量遞增(3毫克、4毫克、5毫克、6毫克、7毫克及8毫克)階段及劑量擴展階段，並計劃每個階段分別招募16至60名及30至120名患者。作為我們全球擴張戰略的一部分，我們還計劃在中國獲得IND批准後，在海外法域申請阿茲夫定與抗PD-1聯合療法的IND。

於2024年5月13日經與河南藥監局第六監管分局溝通，河南藥監局第六監管分局確認將新藥(在此情況下，即阿茲夫定)與現有上市藥物(在此情況下，即PD-1抑制劑)的聯合療法按同類產品作為新藥基於監管目的進行管理，並將通過新藥適應症擴展所需必要臨床試驗進行評估。基於此確認，我們認為阿茲夫定／抗PD-1的聯合療法被視為阿茲夫定的適應症擴展。

我們最終未必能夠成功將阿茲夫定／抗PD-1開發成為肝癌或結直腸癌的治療藥物並將其上市。

### 阿茲夫定／哆希替尼

作為核苷類似物，我們的核心產品阿茲夫定可誘導腫瘤細胞釋放損傷相關模式分子(DAMPs)，這些分子與免疫細胞(包括抗原呈現細胞)相互作用，可提高抗原呈現細胞的抗原呈現能力，進而增強T細胞殺傷腫瘤細胞的能力；另一方面阿茲夫定在腫瘤微環境中可以減少骨髓源性抑制細胞(MDSC，具有強免疫抑制活性的病理活化白細胞)，並增加自然殺傷(NK)細胞及T細胞的浸潤與增值，進而增強免疫細胞對腫瘤細胞的殺傷作用。我們相信阿茲夫定與哆希替尼的互補機制有可能在治療非小細胞肺癌方面產生協同效應。在我們對NCI-H1975非小細胞肺癌細胞系的CDX模型的臨床前研究中，每天一次阿茲夫定(1毫克／公斤)和每天一次哆希替尼(2.5毫克／公斤)的聯合療法表現出TGI率增加至92.82%，而哆希替尼同劑量單獨療法組的TGI率為87.50%。我

## 業 務

們已完成臨床前研究，並基於2025年5月完成的哆希替尼治療非小細胞肺癌I期臨床試驗結果及2025年6月完成的阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的I期臨床試驗結果，於2025年9月取得阿茲夫定／哆希替尼用於治療非小細胞肺癌的IND批准。我們預期於2025年11月開始I/IIa期臨床試驗。

### 預期的I期／IIa期臨床試驗摘要

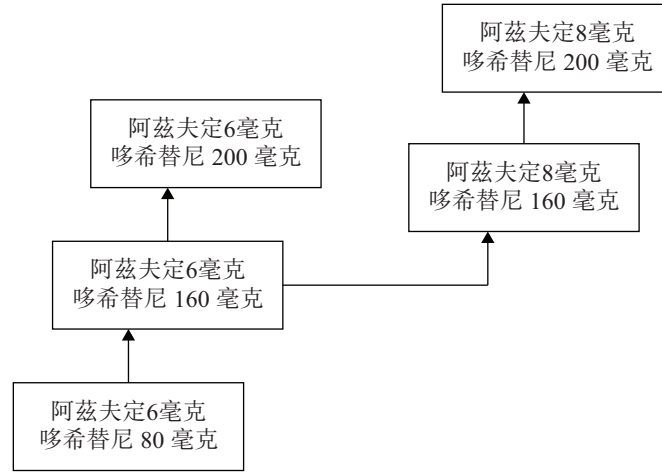
此項第I期／IIa期臨床試驗將為單臂、開放標籤研究，旨在評估阿茲夫定聯合哆希替尼用於攜帶EGFR突變的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者之安全性和療效。本研究包含I期劑量遞增階段及IIa期劑量擴展階段。阿茲夫定在劑量遞增階段的預設劑量為每日6毫克及8毫克；哆希替尼預設劑量為每日80毫克、160毫克及200毫克。劑量遞增階段預期招募13至30名受試者。

### 試驗設計

**I期臨床試驗。** I期臨床試驗的主要療效指標為DLT及不良事件的發生率及嚴重程度，以及生命徵象、身體檢查、實驗室檢查（血球計數、血液生化、凝血功能、尿液分析）及其他檢查（超聲心動圖等）。I期臨床試驗的次要療效指標為包括ORR、DCR、PFS、DOR及OS在內的療效指標；而PK參數包括達峰時間( $T_{max}$ )、半衰期( $t_{1/2}$ )、從時間0到最後可測量濃度的藥物濃度－時間曲線下的面積( $AUC_{0-t}$ )、從時間0到估計無限時的藥物濃度－時間曲線下的面積( $AUC_{inf}$ )、從時間0到給藥間隔的藥物濃度－時間曲線下的面積( $AUC_{\tau}$ )、清除率(CL)、表觀分佈容積( $V_z$ )、穩態谷濃度( $C_{trough}$ )、穩態峰濃度( $C_{max,ss}$ )、蓄積率( $R_{ac}$ )等。I期臨床試驗的探索性療效指標為(i)探索全血骨髓來源抑制細胞(MDSC)、淋巴細胞分型(CD4+ T、CD8+ T、調節性T細胞(Tregs)和細胞因子(干擾素(IFN)和白細胞介素(IL))與治療效果之間的關聯性，及(ii)探索血漿游離ctDNA及／或腫瘤組織之基因突變與治療效果之間的關聯性。

## 業 務

I期試驗包括五個給藥組，分別為哆希替尼80毫克+ 阿茲夫定6毫克、哆希替尼160毫克+ 阿茲夫定6毫克、哆希替尼160毫克+ 阿茲夫定8毫克、哆希替尼200毫克+ 阿茲夫定6毫克及哆希替尼200毫克+ 阿茲夫定8毫克：



劑量遞增階段的兩個遞增隊列均採用「3+3」加速滴定設計。DLT的觀察期為第1天至第21天。具體步驟如下：

此研究始於哆希替尼80毫克+ 阿茲夫定6毫克的劑量隊列，並採用「3 + 3」加速滴定劑量遞增設計。第一個劑量隊列將僅一名患者入組。倘沒出現DLT且無3級或以上不良反應，則從第二個劑量隊列開始「3+3」劑量遞增週期。「3+3」劑量遞增策略是連續21天治療中觀察患者的DLT，以確定是否遞增至下一個劑量水平。若某一劑量組中的全部三名受試者在DLT觀察期內均沒出現DLT，則將藥物遞增至下一個劑量組。若在DLT觀察期內，某一劑量組的三名受試者中有一人出現DLT，則應於該劑量組加入另外三名受試者。若該三名額外受試者中一人或以上出現DLT，應停止劑量遞增試驗，並恢復先前劑量組的試驗。倘沒出現DLT，則應將試驗遞增至下一個劑量組。若在DLT觀察期內，參與特定劑量組的三名受試者中有兩名或以上出現DLT，劑量遞增試驗將終止，並恢復先前劑量組的試驗。當試驗恢復到先前的劑量試驗組時，若該劑量組中只有三名受試者，則將再增加三名受試者進行研究。若該劑量組中已有六名可評估DLT的受試者，則該劑量組的劑量將為MTD。

若遞增至最高劑量後仍無法確定MTD，研究人員及申辦者可共同決定是否繼續劑量遞增（並確定具體劑量）或停止劑量遞增。

## 業 務

每個劑量組所有受試者的DLT觀察期結束後，研究者及申辦者將根據先前的觀察結果討論並確定劑量遞增及其他決定。待遞增的阿茲夫定最高劑量應參考先前作為單藥遞增的最高劑量。申辦者及研究者將根據研究期間獲得的阿茲夫定的初步安全性、PK及療效結果，討論並決定是否調整遞增比例及劑量設定。

在劑量遞增研究中，若特定劑量組的三名受試者均未出現DLT，研究人員可與申辦者協商，根據進一步的安全性、PK及療效觀察結果，決定在該劑量組中加入10至20名受試者。優先考慮未經治療的腦或腦膜轉移瘤患者。這些受試者將接受稀疏PK血液採樣。

**IIa期臨床試驗。** IIa期臨床試驗的主要療效指標為療效指標（包括ORR、顱內客觀緩解率（僅限腦轉移瘤組））及安全性指標（包括AE、生命徵象、身體檢查、實驗室檢查（血液常規、血液生化、凝血功能、尿液常規））以及其他檢查（超音波心臟檢查等）。IIa期臨床試驗的次要療效指標為療效指標（包括PFS、DOR、DCR、OS及顱內無惡化存活期（僅限腦轉移瘤組））及PK參數（包括 $T_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{\tau}$ 、 $CL$ 、 $V_z$ 、 $C_{trough}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $R_{ac}$ 等）。IIa期臨床試驗的探索性療效指標為(i)探索MDSC、淋巴細胞分型（CD4+T、CD8+T、Treg）與全血中細胞因子（IFN及IL等）之間的相關性及療效；及(ii)探索血漿游離ctDNA及／或腫瘤組織的基因突變與療效之間的相關性。

I期劑量遞增研究完成後，申辦者及研究人員將根據安全性、耐受性、PK及獲得的療效資訊以確定RP2D，並根據RP2D進入劑量擴展階段。劑量擴展階段分為兩個試驗組：

組別1：約20至30名在曾接受第三代EGFR-TKI治療後出現疾病進展的NSCLC患者（允許接受化療及／或第一代或第二代EGFR-TKI治療）。

組別2：約20至30名先前未經EGFR-TKI治療的NSCLC患者（允許接受化學治療）。

在I期劑量遞增研究及IIa期劑量擴展研究中，受試者將每21天作為一個週期接受阿茲夫定／哆希替尼，直至發生以下任何情況：疾病進展，無法耐受的毒性，受試者退出或研究人員確定受試者不再從治療中受益（以先發生者為準）。

## 業 務

研究期間，受試者將於篩選期、達到PR/CR時，以及疾病進展／治療結束時，接受血液學ctDNA及／或腫瘤組織NGS基因檢測。在篩選期間、達到PR/CR時，以及疾病進展／治療結束時，將採集血液樣本進行探索性免疫功能研究，以探究腫瘤免疫微環境與藥物療效之間的相關性。這包括MDSC的全血分析、淋巴細胞分型(CD4+ T、CD8+ T、Treg)以及細胞因子檢測(如IFN及IL)。

於研究期間，將評估研究藥物的安全性，並收集不良事件及伴隨用藥情況。在不良事件報告期間，研究人員應持續追蹤每項不良事件，直至事件解決、患者病情穩定、獲得合理解釋、患者失訪、死亡或受試者撤回知情同意。

於研究期間，研究人員將每6週(±7天)根據RECIST 1.1標準進行腫瘤評估，直至疾病進展，失訪，撤回同意，死亡或開始新的抗癌治療(以先發生者為準)。腫瘤評估時程不受劑量調整或治療中斷影響。在初步評估中具有PR/CR結果的患者將需要於至少4週後確認。

於研究期間，收集血液樣本將進行PK評估。

完成最後一次給藥後，所有受試者將每12週±7天接受一次生存期隨訪，直至死亡、失訪、撤回同意或研究人員／申辦者決定終止研究(以先發生者為準)。

### 重要溝通及後續步驟

我們已於2025年9月獲得阿茲夫定／哆希替尼用於治療NSCLC的IND批准，而我們預期於2025年11月開始該I期／IIa期試驗。

根據2025年4月17日與河南省藥品監督管理局的溝通，河南省藥品監督管理局第六監管分局確認，新藥的聯合療法將適用與該新藥相同的監管規定。基於此項確認，我們認為阿茲夫定／哆希替尼的聯合療法應視為阿茲夫定的適應症擴展。

我們最終未必能夠成功將阿茲夫定／哆希替尼開發成為非小細胞肺癌的治療藥物並將其上市。

### 阿茲夫定／CTX

除阿茲夫定單獨治療外，我們亦正在探索以阿茲夫定與化療藥物的聯合療法(這仍然是廣泛應用於各種癌症的治療方案)治療淋巴瘤。在我們的LY3148淋巴瘤細胞系PDX模型(患者來源的異種移植模型，將患者的腫瘤細胞植入免疫缺陷小鼠中)的臨床

---

## 業 務

---

前研究中，阿茲夫定與CTX的聯合療法，顯示出治療淋巴瘤的巨大潛力。CTX是一種可以通過交聯DNA鍊和抑制DNA合成來防止細胞增殖的烷化劑，並已獲FDA及國家藥監局批准用於治療各種癌症，包括淋巴瘤。在我們的臨床前研究中，與未經處理的對照組相比，阿茲夫定及CTX單藥治療組均顯示出明顯的腫瘤生長抑制，每天一次1毫克／公斤及每週一次30毫克／公斤劑量下，兩週後TGI(腫瘤生長抑制)率分別為84.46%和81.29%。阿茲夫定與CTX的聯合治療效果令人鼓舞，於給藥兩週後在相同劑量水平下，在聯合治療組中，所有模型均達到100%腫瘤消除。在這個組別中，在治療後的觀察期(從第14天到第60天)，兩個模型的腫瘤仍然沒有復發，中位存活時間為54.5天，較未接受治療的對照組增加了289.3%。

考慮到來自治療實體瘤的I期試驗的數據可支持治療血液腫瘤的後期臨床試驗及聯合療法的臨床試驗，我們有意並於2025年6月與藥審中心溝通時建議，結合阿茲夫定治療血液腫瘤的II期試驗與阿茲夫定／CTX治療淋巴瘤的I期試驗的IND申請，以便加速臨床研究及提高成本效益。藥審中心於2025年8月作出回應，當中提議我們從治療血液腫瘤的阿茲夫定單藥療法收集更多藥理學及安全性數據後，另行提交阿茲夫定／CTX聯合療法的IND申請。因此，我們已提交治療血液腫瘤的阿茲夫定單藥療法的II期臨床試驗的IND申請，並於2025年9月接獲受理通知。我們預計將於2026年提交阿茲夫定／CTX用於淋巴瘤治療的IND申請。於獲批准後，我們擬進一步探索聯合療法在臨床試驗中的潛力，包括研究降低CTX劑量的聯合療法的可行性，以減輕產品的潛在不良反應並提高產品的安全性。

經於2024年5月13日與河南省藥品監督管理局第六監管分局溝通，河南省藥品監督管理局第六監管分局確認將新藥(在此情況下，即阿茲夫定)與現有上市藥物(在此情況下，即CTX)的聯合療法在監管層面將視為與該新藥屬同一產品進行規管，並將通過新藥適應症擴展必須進行的臨床試驗進行評估。基於此確認，我們認為阿茲夫定／CTX的聯合療法被視為阿茲夫定的適應症擴展。

---

## 業 務

---

我們最終未必能夠成功將阿茲夫定／CTX開發成為血液腫瘤的治療藥物並將其上市。

### 全口服長效複方片劑

鑒於阿茲夫定及CL-197的經證實長效作用，我們故而致力於開發一週一次的口服複合片。我們認為該組合亦將受益於阿茲夫定及CL-197的聯合機制，包括通過模擬內源性胞嘧啶和嘧啶核苷酸抑制Vif和抑制逆轉錄。具體上，我們計劃基於該組合開發一款全口服長效複方片劑，用於治療HIV感染，我們認為該複方片劑有望每週僅需口服一次，具有長效作用，並加強病人的依從性。

我們預期於開展長效複合片的臨床試驗前完成兩項試驗：(i)探索CL-197膠囊治療HIV-1初治患者的安全性、耐受性、PK及PD的II期臨床研究（該試驗設計為每週進行一次給藥，旨在驗證長效機制）；及(ii)關於阿茲夫定／CL-197雙藥長效口服治療HIV的臨床前研究，專注於長效口服製劑的開發。該複合片的臨床試驗預計將於2026年下半年開始。

經於2025年4月17日與河南省藥品監督管理局溝通，河南省藥品監督管理局第六監管分局確認，新藥的聯合療法將適用與該新藥相同的監管規定。基於此確認，我們認為阿茲夫定／CL-197的聯合療法被視為阿茲夫定的適應症擴展。

我們最終未必能夠成功開發全口服長效複方片劑並將其上市。

### CL-197 – 我們的核心產品

除阿茲夫定外，我們正將CL-197作為新一代口服長效嘧啶核苷抗病毒藥物進行開發。CL-197為另一種新型NRTI，可通過模擬內源性嘧啶核苷酸（即與之競爭）來抑制逆轉錄，在HIV感染治療中具有潛在長效作用。口服灌胃給藥動物模型的藥代動力學研究表明CL-197在PBMC中的半衰期約為168小時，證實其具有潛在的長效性，可能有助提高用藥依從性。CL-197在I期臨床試驗中在安全性、耐受性及PK特徵方面顯示出令人鼓舞的結果。

我們已於2021年12月完成CL-197支持IND的臨床前研究，並於2022年7月在中國提交了CL-197的IND申請，於2022年10月獲國家藥監局批准。我們於2023年8月在中國開展CL-197的I期臨床試驗，並已於2025年3月完成該試驗。我們已於2025年9月獲

## 業 務

得倫理委員會關於CL-197 IIa期臨床試驗的批准。藥審中心於2025年10月審查IIa期試驗設計並表示無異議。我們預期將於2025年11月啟動IIa期試驗，於2026年完成IIa期試驗並啟動IIb期試驗。

### 作用機制

與阿茲夫定類似，CL-197為一種對HIV具抗病毒活性的新型NRTI。關於NRTI作用機制的詳情，請參閱「－我們的產品組合－阿茲夫定－HIV感染－作用機制」。

### 市場機遇及競爭

HIV藥物市場在全球及中國不斷增長，cART因其療效及安全性的改善成為全球治療標準。有關全球及中國HIV藥物市場的詳細討論，請參閱本文件「行業概覽－抗病毒藥物市場－HIV藥物市場」。隨著長期的病毒抑制及臨床結果的改善，HIV患者現在的生存期更長，並且可能會接觸抗逆轉錄病毒製劑數十年。因此，目前HIV藥物的研發側重於提高藥物安全性、有效性、耐藥性及簡化治療（例如單片劑及／或降低頻率的給藥方案）以提高依從性。

下表載列截至最後實際可行日期，CL-197及其他中國可用於治療HIV感染的候選藥物（可能與CL-197存在競爭關係）的概要：

藥物類別	藥物代碼	公司	適應症	臨床階段	首次公佈日期
中和抗體	UB-421	聯合生物製藥	HIV 感染	III期	2020年5月6日
	特羅帕維單抗	前沿生物藥業	HIV 感染	II期	2021年6月2日
整合酶鏈轉移抑制劑	ACC017	艾迪藥業	HIV 感染	III期	2025年10月10日
融合抑制劑	利普韋肽	康寶	HIV 感染	II期	2023年9月25日
	LP-98	康寶	HIV 感染	I/II期	2024年8月19日
免疫檢查點抑制劑	恩沃利單抗(ASC22)	歌禮製藥	HIV感染、腫瘤、肝炎等	II期	2021年11月22日
<b>NRTIs</b>	<b>CL-197</b>	<b>河南真實</b>	<b>HIV 感染</b>	<b>I期</b>	<b>2023年1月28日</b>
抑制HIV複製	HRS5685	恒瑞	HIV 感染	I期	2022年3月18日
CCR5拮抗劑	塞拉維諾	中國科學院 上海藥物研究所	HIV 感染	I期	2020年11月23日

附註：已停滯3至5年或已終止的候選藥物不包括在內。

資料來源：弗若斯特沙利文分析

---

## 業 務

---

我們認為CL-197符合開發具有該等特徵的下一代HIV藥物的全球趨勢。特別是，CL-197將口服給藥，並且有望每週僅需給藥一次。該種相對便捷的用藥方案亦可能提高服藥依從性，從而改善臨床結果。

### ***I期臨床試驗概要***

- **研究設計。**I期臨床試驗是一項在中國進行的單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照及單次遞增劑量試驗，以評估CL-197在健康受試者中單次劑量給藥後的安全性、耐受性及PK特徵。主要療效指標為CL-197安全性及耐受性指標。次要療效指標為CL-197的PK特徵。我們合共招募44名受試者，彼等將分配至五個不同劑量等級的組別（1毫克、10毫克、30毫克、60毫克及100毫克）。我們將4名受試者分配至1毫克組別及各10名受試者分配至餘下組別（該等組別中8名接受CL-197及2名接受安慰劑）。各受試者僅將按指定劑量水平獲得一劑CL-197或安慰劑。
- **試驗狀態。**I期臨床試驗於2023年8月啟動，招募合共44名受試者，並已於2025年3月完成。
- **試驗結果。**CL-197在I期臨床試驗中在安全性、耐受性及PK特徵方面顯示出令人鼓舞的結果。值得注意的是，單劑量1至100毫克（該試驗的最大劑量）的CL-197膠囊耐受性良好，未觀察到劑量相關的不良事件。此外，I期臨床試驗的臨床數據顯示，部分CL-197在口服後分佈至外周血單個核細胞（PBMC）。CL-197-TP在PBMC中轉化為其活性形式後，其半衰期與血漿相比顯著延長，表明其具有長效機制。

### ***臨床前研究概要***

我們已於2021年12月完成CL-197的IND支持的臨床前研究。評估CL-197藥效學的臨床前研究結果表明CL-197能夠有效抑制HIV毒株的複製。此外，CL-197在比格犬模型經口服灌胃給藥的藥代動力學研究中已顯示出其長效性，表明其於PBMC中的半衰期為168小時。該研究表明CL-197有望僅需每週給藥，並具有長效作用。

---

## 業 務

---

### 重要溝通及近期計劃

我們與河南師範大學（一所中國公立大學）及美泰寶於2022年7月在中國提交了CL-197的IND申請並於2022年10月獲得IND批准。根據三方於2022年4月6日訂立的框架協議，三方將成為向國家藥監局申請註冊CL-197的共同申請人，但我們仍為CL-197的唯一MAH。我們於2023年8月開始CL-197的I期臨床試驗並於2025年3月完成該試驗。我們於2025年9月獲得倫理委員會關於CL-197 IIa期臨床試驗的批准。藥審中心於2025年10月審查IIa期試驗設計並表示無異議。我們預期將於2025年11月啟動IIa期試驗，於2026年完成IIa期試驗並啟動IIb期試驗。作為我們全球擴張策略的一環，我們亦計劃為CL-197在海外法域申請IND。

**我們最終未必能夠成功開發用於治療HIV感染的CL-197並將其上市。**

### 哆希替尼 – 我們的核心產品

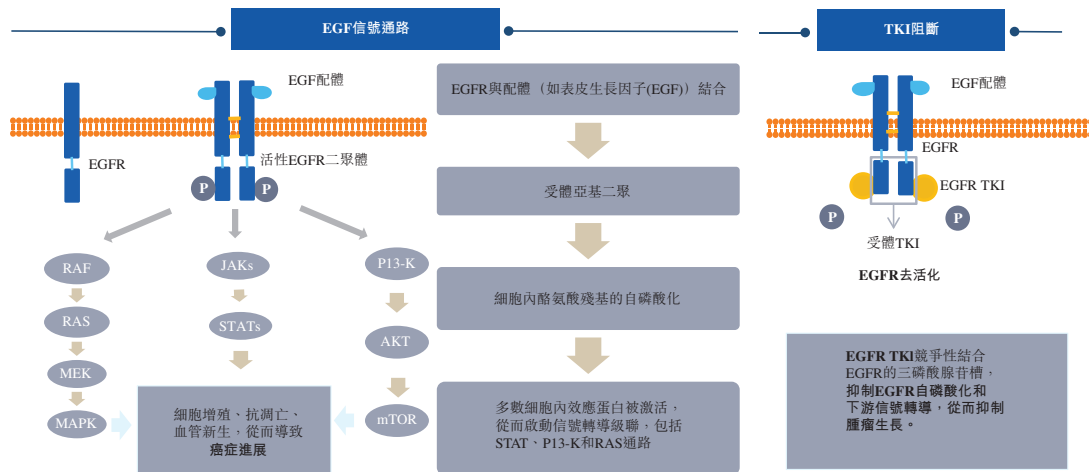
我們正在研發我們的核心產品哆希替尼，其為一種高活性、高選擇性的口服表皮生長因子受體(EGFR)靶向候選藥物，用於治療晚期EGFR突變陽性非小細胞肺癌（中國最常見的肺癌類型之一）。哆希替尼旨在滿足晚期非小細胞肺癌患者的臨床需求，該等患者攜帶EGFR突變，對前幾代靶向藥物具有耐藥性（該等靶向藥物通常是突變特異性藥物，對新出現的突變的療效可能下降）。臨床前藥代分佈研究顯示，在肺部與腦部組織中，哆希替尼含量高於奧希替尼，這說明哆希替尼在治療肺癌及肺癌腦轉移方面具有優勢。

我們正在中國進行I期／II期臨床試驗，以研究哆希替尼的安全性及療效。我們已於2025年5月完成I期試驗，即I期／II期試驗的劑量遞增階段。在I期臨床試驗中，我們招募23名患者，並觀察到整體安全性良好及劑量相關療效良好。在哆希替尼20毫克、40毫克、80毫克、160毫克、200毫克或240毫克劑量組中，並無發現DLT。此外，哆希替尼從20毫克劑量開始展現療效，且80毫克及以上劑量組的受試者獲得更顯著的臨床獲益。其中，240毫克劑量組的3例患者腫瘤評估顯示療效顯著，其中1例患者評為縮小的SD及2例患者評為PR。

## 業 務

### 作用機制

與經FDA及國家藥監局批准的非小細胞肺癌治療藥物奧希替尼類似，哆希替尼為第三代EGFR酪氨酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)。EGFR是一種跨膜蛋白，參與控制細胞增殖的細胞信號通路。當過度激活時，EGFR可幫助癌細胞快速生長和分裂。EGFR-TKI通過阻斷其細胞內激酶結構域來阻斷EGFR的活性，從而阻斷其自磷酸化（其為EGFR成為活性分子的必要過程）及隨後的激活。就分子結構而言，哆希替尼是奧希替尼的「氘代」版本，其中多個氫原子被氘（氫的重穩定同位素）替代。這種替代對特定化合物的藥代動力學、治療及毒理學特性產生積極的影響。下圖展示哆希替尼的作用機制：



資料來源：弗若斯特沙利文

### 市場機遇及競爭

肺癌是全球及中國發病率和死亡率最高的惡性腫瘤，其中，非小細胞肺癌是原發性肺癌中最常見的類型，非小細胞肺癌佔全球所有肺癌病例的約85%。與小細胞肺癌相比，非小細胞肺癌對化療相對不敏感。最常見的非小細胞肺癌類型為鱗狀細胞癌、大細胞癌及腺癌。中國非小細胞肺癌的發病人數於2023年達到約0.9百萬例。預期2030年中國非小細胞肺癌的發病人數將進一步增至約2.6百萬例。

---

## 業 務

---

由於非小細胞肺癌的生存率低、多種疾病亞型的複雜性及耐藥性等原因，中國非小細胞肺癌患者具有龐大未被滿足的臨床需求。根據美國國家綜合癌症網絡指南，早期非小細胞肺癌的治療以手術及放療為主。此外，包括EGFR-TKI在內的靶向藥物被用於治療晚期非小細胞肺癌患者。截至最後實際可行日期，在中國有16款EGFR-TKI獲批用於非小細胞肺癌治療，其中9款已獲批用於晚期EGFR突變陽性非小細胞肺癌的一線治療。請參閱本文件「行業概覽－腫瘤藥物市場－非小細胞肺癌藥物市場」。非小細胞肺癌靶向治療通常是突變特異性治療，對新出現的突變的療效可能下降。前兩代EGFR-TKI一般靶向EGFR的敏感及中度敏感突變，但對EGFR T790M無效（EGFR T790M是一種耐藥性突變，能被第三代EGFR-TKI有效抑制）。奧希替尼是目前用於治療晚期EGFR突變陽性非小細胞肺癌的標準一線療法，是第三代EGFR-TKI。然而，其主要毒性代謝物AZ5104對野生型EGFR的選擇性降低，這導致對其潛在毒性影響的高度關注。

我們認為，憑藉以下優勢，哆希替尼有潛力成為晚期EGFR突變陽性非小細胞肺癌的有效治療藥物：

- **療效相當。** 哆希替尼在體外試驗及動物研究中顯示出的抗腫瘤活性效果與奧希替尼相當。
- **安全性提高。** 動物研究表明，與奧希替尼相比，在同等療效下哆希替尼可將毒性代謝物水平降低多達80%。
- **組織分佈更優：** 臨床前藥代分佈研究顯示，哆希替尼在肺部與腦部組織中含量高於奧希替尼，表明其在治療肺癌及肺癌腦轉移方面具有潛在優勢。

## 業 務

### 臨床及臨床前結果概要

#### I期／II期臨床試驗

I/II期臨床試驗是一項開放標籤、劑量遞增及劑量擴展的臨床研究，評估口服給藥哆希替尼治療帶有EGFR T790M突變陽性的局部晚期或轉移性NSCLC患者的安全性、耐受性、藥代動力學特徵及初步療效。我們在2019年5月與國家藥監局就該項試驗溝通。我們於2020年4月獲得國家藥監局對我們的I期／II期臨床試驗的IND批准。

- *經調整研究設計。*對於I期劑量遞增試驗，我們預計將招募約33名患者來探索哆希替尼的安全性及耐受性，並為哆希替尼的PK分析收集數據。我們計劃將入組患者分配成六組，其中起始劑量（20毫克／天）組有一至三名患者及80毫克／天組有六名患者，其餘各組有三名（默認設置）或六名患者。患者將接受哆希替尼治療，劑量分別為20毫克／天、40毫克／天、80毫克／天、160毫克／天、200毫克／天及240毫克／天。如果一組中的三名患者在28天的治療週期中均未出現劑量限制毒性(DLT)，則試驗將從一個劑量水平進行到下一個劑量水平。如果一組中最初的最初三名患者中的一名出現DLT，則該組將再增加三名患者，且僅在三名新增患者均未出現DLT的情況下，試驗才會進行至下一個劑量水平。如果三名新增患者中有一名或多名患者出現DLT，則終止劑量遞增試驗。如果一個劑量水平的兩名或兩名以上患者出現DLT，則劑量遞增試驗將終止。

對於II期劑量擴展試驗，我們計劃招募更多患者，並收集關於選定劑量的初步安全性及有效性的更多資料。我們預期招募患有EGFR突變陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（不論是否伴隨腦轉移）且過往未曾接受全身性治療的成年患者。劑量擴大階段將包括三個隊列：80毫克、160毫克及200毫克。80毫克隊列將招募20名至30名患者，而160毫克及200毫克隊列將各招募約45名患者（每個隊列包括20名至30名伴隨腦轉移的患者）。

該試驗的主要療效指標是哆希替尼的關鍵安全性和耐受性指標，例如不良事件的數量和嚴重程度以及患者的生命體徵。其他療效指標包括哆希替尼的關鍵藥代動力學和有效性指標。我們已就臨床試驗取得倫理批准。

## 業 務

- **試驗狀態。**我們於2022年10月啟動試驗。於2023年11月，我們通過移除奧希替尼對照組（考慮到奧希替尼已有成熟的PK數據）及120毫克／天哆希替尼組，並加入160毫克／天、200毫克／天及240毫克／天哆希替尼組，對I期劑量遞增試驗的試驗設計進行方案調整，以更有效評估較高劑量哆希替尼的安全性、耐受性及藥代動力學特徵。我們於2024年1月獲得相關倫理委員會的批准。在進行有關方案調整之前，我們已為I期試驗招募10名患者（20毫克／天組2例，40毫克／天組3例，80毫克／天組5例），其數據將被視為有效。我們於2025年5月完成I期劑量遞增試驗。

於2025年4月，我們就透過以下各項修訂II期臨床試驗的設計與藥審中心溝通：(i)將待招募的受試者的標準修訂為患有EGFR突變陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（不論是否伴隨腦轉移）且過往未曾接受全身性治療的成年患者，及(ii)設立三個隊列並增加待招募的受試者總數，而非一個由60名患者組成（劑量為80毫克／天）的隊列。藥審中心已於2025年5月批准該試驗設計調整，而我們已於2025年6月招募首名患者參與該II期試驗。

- **I期試驗結果：**哆希替尼20毫克、40毫克、80毫克、160毫克、200毫克或240毫克劑量組均未觀察到DLT，整體安全性良好，我們亦觀察到良好的劑量相關療效，由於哆希替尼從20毫克的劑量開始顯示療效，而80毫克及以上劑量組別受試者的臨床獲益更為顯著。總而言之，I期試驗結果顯示，哆希替尼療效與奧希替尼類似，但安全性優於奧希替尼。240毫克劑量組的3例患者腫瘤評估顯示療效顯著，其中1例患者評為縮小的SD且腦部非靶病灶消失，及2例患者評為PR，其中1例患者的3個非靶病灶（左肺上葉、左肺下葉、左側胸膜）均消失。

我們預期於2026年完成II期試驗。

### 臨床前研究

我們對哆希替尼的藥效學、藥代動力學及毒性進行臨床前研究並取得了良好的結果以支持臨床開發。主要臨床前研究概述如下：

- **安全性。**哆希替尼的非臨床毒性評估包括在雄性及雌性大鼠和比格犬的28天重複口服給藥毒性研究。在大鼠毒性研究中，大鼠每天口服餵藥哆希替尼4、10、20及40毫克／公斤共28天。該研究的無可見有害作用水平（NOAEL）被確定為雄性大鼠4毫克／公斤／天，雌性大鼠為20毫克／公

## 業 務

斤／天。該研究的最高非嚴重毒性劑量(HNSTD)被確定為雄性大鼠40毫克／公斤／天，雌性大鼠為20毫克／公斤／天，在不高於HNSTD劑量水平下未觀察到明顯的毒性反應。在比格犬的毒性研究中，比格犬每天口服餵藥哆希替尼1、3及6毫克／公斤共28天。該研究的NOAEL被確定為6毫克／公斤／天。在不高於NOAEL劑量水平下未觀察到明顯的毒性反應。

- 有效性。在臨床前研究中，哆希替尼對患者衍生的EGFR突變陽性非小細胞肺癌細胞系BaF3、HCC827及NCI-H1975的異種移植模型顯示出劑量依賴性抑制活性。其中，HCC827對哆希替尼最敏感。從0.5毫克／公斤的劑量開始觀察到在大鼠模型中抑制HCC827生長的功效。劑量為1毫克／公斤時，哆希替尼對HCC827的腫瘤生長抑制(TGI)為110.4%。從1.5毫克／公斤的劑量開始觀察到在大鼠模型中抑制NCI-H1975生長的功效。劑量為3毫克／公斤時，哆希替尼對NCI-H1975的TGI為93.6%。從2.5毫克／公斤的劑量開始觀察到在大鼠模型中抑制BaF3生長的功效。劑量為5毫克／公斤時，哆希替尼對NCI-H1975的TGI為103.5%。對於三種選定的癌細胞系，在相同劑量水平下，哆希替尼表現出與奧希替尼相當的劑量依賴性抑制活性。

### 重要溝通及後續步驟

2019年5月，我們就哆希替尼的I期／II期臨床試驗與藥審中心進行溝通。2020年2月，我們向國家藥監局提交IND申請。2020年4月，我們已獲國家藥監局對哆希替尼進行I期／II期臨床試驗的IND批准。我們於2025年4月與藥審中心溝通修訂II期臨床試驗設計，並於2025年5月獲得批准。

除上述者外，我們並無就哆希替尼治療非小細胞肺癌與國家藥監局進行任何重要溝通。截至最後實際可行日期，哆希替尼治療非小細胞肺癌的相關審查或批准程序並無發生重大不利變化。

我們最終未必能夠成功將哆希替尼開發成為非小細胞肺癌的治療藥物並將其上市。

## 業 務

### ZSSW-136

ZSSW-136是一種新型拓撲異構酶I(TOPO1)酶抑制劑，其參與DNA的過旋或欠旋，在裂解反應過程中特別容易受到TOPO1抑制劑的影響，這意味著當其在癌細胞中裂解DNA時，可能被抗癌藥物捕捉。

過去幾十年來，使用最廣泛的TOPO1抑制劑是伊立替康，一種喜樹鹼(CPT)衍生物，其已成為多種抗腫瘤聯合療法的基石。60多年來，CPT及其衍生物(如伊立替康)一直被用作標準的化療藥物。然而，CPT藥物的改良主要集中在修飾CPT核心母核的側鏈，而未改變其核心五環平面結構。因此，現有藥物大多共享相同類型的核心結構。CPT藥物面臨原發性及治療後的耐藥性問題，這也是行業面臨的共同挑戰。利用AI—計算機輔助藥物設計(CADD)方法，我們成功取代了CPT核心母核五環中的一環，從而發現了新一代的創新型小分子TOPO1抑制劑及新型ADC毒素平台，擁有強大的全球知識產權保護地位。其採用非常規的喜樹鹼母核結構來解決傳統喜樹鹼類藥物誘導產生的耐藥挑戰。目前，ZSSW-136已經完成PCC分子發現。ZSSW-136具有廣譜抗腫瘤活性，可以在納摩爾濃度下有效抑制數十種癌細胞；在多個患者來源的伊立替康耐藥腫瘤類器官實驗中顯示出比伊立替康高400倍的活性；更重要的是，在伊立替康耐藥腫瘤PDX動物模型上可以完全抑制腫瘤的生長，克服伊立替康耐藥性將滿足大量臨床未被滿足的醫療需求。鑒於ZSSW-136專為針對TOPO1突變與外排機制而設計，其具備克服常用CPT衍生物TOPO1抑制劑(包括ADC載體，例如SN-38、DXd及其他喜樹鹼類化合物)產生抗藥性的潛力。因此，我們已啟動BD、對外合作工作來推廣ZSSW-136及我們的新毒素技術平台在各種XDC(ADC、PDC、SMDC等)偶聯藥物項目上的應用，形成多種新藥，造福患者，同時通過授權費用(如預付及里程碑付款)創造重大的商業價值。我們已於多個會議(如2025年AACR、EACR及ESMO-TAT等)展示我們的研究成果，重點介紹我們的新型有效載荷平台及其解決當前以TOPO1為靶點的ADC藥物耐藥性問題的能力。我們亦正與多家領先的ADC及抗體公司展開多項合作洽談，擬利用我們的有效載荷平台共同研發下一代ADC藥物以應對耐藥性挑戰。

## 業 務

ZSSW-136的IND準備研究目前正在進行中，最新研究結果顯示ZSSW-136有望顯著延長癌症患者的總生存期：ZSSW-136對TOPO1野生型及突變型酶均展現出強效抑制活性，若作為一線療法使用，預期可使患者總生存期翻倍（相較於現時的TOPO1抑制劑（如伊立替康））。因此，我們擴展了ZSSW-136的研發計劃，藉此進一步支持其作為某些實體腫瘤（如結腸癌及小細胞肺癌）一線治療的潛力。我們亦正探索將ZSSW-136用作ADC有效載荷的可行性。鑒於上述額外研究正在開展中，我們現計劃於2026年9月遞交IND申請，並於2027年初展開臨床研究。

**我們最終未必能夠成功將ZSSW-136開發成為實體瘤的治療藥物並將其上市。**

### MTB-1806

MTB-1806是用於治療AIS的小分子候選藥物，其主要病因是顱內動脈粥樣硬化疾病(ICAD)。當通過腦動脈的血流被凝塊（即大量黏稠的血塊）阻塞時，會發生AIS，其特徵是局部腦組織突發血液循環障礙而引致缺血及缺氧，進而導致神經損傷及神經系統功能喪失。

中國AIS的發病人數從2018年的3.3百萬例增加至2023年的4.1百萬例，並預計將進一步增加至2030年的5.7百萬例。這表明對有效和安全的腦卒中藥物的臨床需求日益增加。

我們已開始對MTB-1806進行臨床前研究。到目前為止，MTB-1806已證明了其在藥效學研究中的有效性，其有效減少了大腦中動脈閉塞（或MCAO）大鼠模型（一種常用的大鼠腦卒中模型）中觀察到的梗塞（腦組織死亡）體積和腦腫脹體積並改善了神經行為評分。此外，在較低的藥物給藥方案（10mpk和15mpk）下，MTB-1806仍然能夠減輕患有全腦缺血再灌注損傷（缺血性腦卒中的常見特徵）大鼠的腦水腫和神經功能缺損，而在更高劑量方案（25mpk）下與國家藥監局批准的AIS藥物NBP（恩必普）相比療效相當。臨床前研究也證明了良好的劑量－效應關係。動物實驗結果表明，MTB-1806對AIS後腦梗死面積形成的抑制率為75.3%，是NBP約三倍。人肝微粒體中的體外穩定性試驗表明，MTB-1806的半衰期是19.09小時，是NBP（一小時以下）約19倍，因此可一天用藥一次。小鼠急性毒性試驗結果表明，MTB-1806的毒性顯著低於NBP，其半數致死劑量約為NBP的3倍，顯示出更好的安全性。此外，MTB-1806的使用能顯著減少腦缺血梗死面積，MTB-1806對腦缺血再灌注大鼠腦梗死面積降低到12.0%，顯著小於NBP的37.5%。在大鼠模型中，MTB-1806在體內暴露及口服生物利用度方面的PK

---

## 業 務

---

亦優於NBP。單次胃內注射MTB-1806後，在犬模型中未觀察到體重顯著異常，MTD（不會引起不可接受的副作用的藥物或治療的最高劑量）超過80毫克／公斤／天。存在明顯的毒代動力學與劑量關係，無顯著性別差異。所有動物模型均顯示出對MTB-1806的良好耐受性，給藥前後均未觀察到異常情況。

我們預期於2026年下半年完成臨床前研究及提交IND申請。

**我們最終未必能夠成功開發MTB-1806並將其推向市場。**

### 我們的技術轉讓安排及合作

#### 鄭州大學技術轉讓協議

我們的核心產品阿茲夫定最初由鄭州大學（中國一所公立大學）開發。北京興宇中科投資有限公司（「興宇中科」，一家由王先生控制的公司）於2011年12月16日與鄭州大學訂立技術轉讓協議（「阿茲夫定知識產權轉讓協議」），以收購阿茲夫定的知識產權。

下表概述阿茲夫定知識產權轉讓協議的主要條款：

#### 技術轉讓範圍

鄭州大學將阿茲夫定核心專利（專利編號：ZL200710137548.0）的所有權利及國家藥監局有關阿茲夫定的任何現有及未來批准轉讓予興宇中科。興宇中科為該等權利的唯一權利持有人，有權在全球範圍內對用於治療HIV、HBV及HCV感染的阿茲夫定進行開發、申請臨床試驗／註冊批准、製造及尋求合作。訂約方將共同投資開發阿茲夫定，用於治療腫瘤。鄭州大學也同意將阿茲夫定在中國以外法域的任何相關後續專利權轉讓予興宇中科，而不附帶任何附加條件；或者雙方作為共同申請人申請有關專利權。

---

## 業 務

---

臨床試驗及監管註冊	興宇中科將負責後續臨床試驗及註冊工作，而鄭州大學將全力提供技術支持。興宇中科承擔與該註冊工作相關的所有成本。雙方應被指定為任何後續國家藥監局註冊申請的申請人。
轉讓費及付款時間表	阿茲夫定知識產權的轉讓費為人民幣40.0百萬元，須分三期支付： <ul style="list-style-type: none"><li>(i) 於阿茲夫定知識產權轉讓協議簽訂後30天內，須支付第一期付款人民幣5.0百萬元；</li><li>(ii) 於阿茲夫定的核心專利所有權妥為轉讓後30天內，須支付第二期付款人民幣5.0百萬元；</li><li>(iii) 於阿茲夫定已取得用於治療HIV的IND批准後30天內，須支付末期付款人民幣30.0百萬元。</li></ul>
研發成本	興宇中科承擔與開發阿茲夫定作為1.1類新藥有關的所有研發成本，包括鄭州大學就IND申請所產生並經興宇中科書面批准的研發成本。
鄭州大學的責任	鄭州大學應完成阿茲夫定的所有研發工作，直至其取得IND批准。
保密性	雙方須對所有研究及註冊資料及文件嚴格保密，但在阿茲夫定知識產權轉讓協議簽訂前鄭州大學已公開的公開可得資料除外。
期限	協議自2011年12月16日起生效，並將於阿茲夫定的核心專利屆滿時終止。

## 業 務

在我們的中國營運公司河南真實於2012年成立後，興宇中科及鄭州大學於2013年5月14日進一步訂立補充協議（「阿茲夫定更新協議」），以更新阿茲夫定知識產權轉讓協議項下的知識產權，並將相關知識產權轉讓予河南真實。阿茲夫定更新協議訂明，興宇中科將阿茲夫定知識產權轉讓協議項下的所有權利及義務轉讓予河南真實。

於2023年9月1日，河南真實取得鄭州大學的書面確認（「**確認書**」），以澄清雙方就阿茲夫定知識產權轉讓協議的原本意向。根據確認書，鄭州大學確認(i)根據阿茲夫定知識產權轉讓協議的知識產權轉讓屬完整且未經保留，且任何可能出現的適應症均需要阿茲夫定的全專屬權及衍生權利；(ii)阿茲夫定知識產權轉讓協議並無限制治療HIV、HBV及HCV感染的轉讓範圍，有關範圍已於阿茲夫定知識產權轉讓協議提及，旨在於紀錄在達成協議時阿茲夫定的開發中適應症；及(iii)自阿茲夫定知識產權轉讓協議日期以來，鄭州大學就阿茲夫定研發其他適應症（如腫瘤等）的唯一成果是中國適應症專利（專利編號ZL201010506595.X）。鄭州大學於2023年7月將該項專利轉讓予河南真實，<sup>1</sup>並放棄就研發阿茲夫定的其他適應症共同投資的權利。

根據阿茲夫定知識產權轉讓協議、阿茲夫定更新協議及確認書，我們的中國知識產權顧問中倫律師事務所（「**中國知識產權顧問**」）認為，截至阿茲夫定更新協議日期，向河南真實轉讓阿茲夫定的知識產權已完成。因此，據中國知識產權顧問表示，河南真實具有全權進行阿茲夫定的任何後續研發及商業化、其製備方法及其任何潛在適應症的醫藥用途。河南真實亦有權自行改進或進一步開發已轉讓的專利權，並成為因有關開發產生的任何實質或創新技術進步及其所包含知識產權的獨家權利持有人。於轉讓後，除經河南真實允許，鄭州大學不再有權以任何方式在商業上利用已轉讓的專利權。因此，我們對研發、商業化及因日後在中國內地及其他海外市場研發阿茲夫定而產生的知識產權所有權收回獨立權、自主權及完全權利。

---

附註：

1. 我們取得該項癌症相關適應症專利，旨在不受限制地開發針對該適應症的阿茲夫定。我們對阿茲夫定在癌症適應症方面的持續研發將僅基於我們自主開發的技術，而不會依賴已轉讓的適應症專利。

---

## 業 務

---

### 美泰寶技術轉讓協議

河南美泰寶生物製藥有限公司（「美泰寶」）是杜博士於2015年7月成立及控制的生物科技公司，主要專注於藥物研發。杜博士於2018年12月前一直擔任其首席執行官。

河南真實於2019年1月18日與美泰寶訂立技術轉讓協議（經於2019年2月20日、2019年7月25日、2020年6月1日及2021年12月8日補充，並經日期為2020年6月20日的澄清協議澄清；統稱為「美泰寶技術轉讓協議」），以向美泰寶收購與我們的若干管線候選藥物（主要包括CL-197、哆希替尼和MTB-1806）有關的11項專利的知識產權，開發及商業化相關候選藥物。我們相信，該收購事項可進一步補充我們的知識產權組合並增強我們的研發能力。

下表概述美泰寶技術轉讓協議的主要條款：

<i>技術轉讓範圍</i>	美泰寶將11項專利（「美泰寶專利」）的所有權利轉讓予河南真實。
<i>轉讓費及付款時間表</i>	美泰寶專利權利的轉讓費為人民幣124.0百萬元，須分多期支付： <ul style="list-style-type: none"><li>(i) 保證金人民幣50.0百萬元須分多期支付；及</li><li>(ii) 利用美泰寶專利開發的任何兩款候選藥物已完成臨床前研究並取得I期臨床試驗的IND批准後，須支付餘下款項人民幣74.0百萬元，且付款將於上述第二款候選藥物取得有關IND批准後14天內作出。</li></ul>
<i>研發成本</i>	河南真實承擔與治療肺癌的候選藥物正在進行的研發工作相關的全部現有研發成本。

---

## 業 務

---

不競爭	美泰寶及其聯屬人士同意，除非經河南真實事先書面批准，否則彼等將不會直接或間接從事與河南真實經營的業務活動相同或相似的活動，亦不會委聘任何第三方直接或間接開展與河南真實經營的業務活動相同或相似的活動。
保密性	雙方須對美泰寶技術轉讓協議中披露的任何非公開資料、商業機密及其他資料嚴格保密。
期限	協議自2019年1月18日起生效，經雙方協商一致後可終止。若美泰寶違反協議規定且構成協議所訂明導致提前終止的觸發事件，則協議可由河南真實單方面終止。

### 於俄羅斯及烏克蘭的北京協和合作協議

河南真實於2020年4月18日與主要從事藥物研發、生產及商業化活動的製藥公司北京協和簽署框架協議（經於2022年5月10日補充，及連同雙方於2020年4月13日訂立的保密協議，「2020年4月合作協議」），授權北京協和全面開展阿茲夫定在俄羅斯及烏克蘭的註冊申請、臨床試驗及申請事宜。北京協和將於阿茲夫定於俄羅斯及烏克蘭獲得上市許可後成為MAH，並作為該等國家的阿茲夫定生產商。截至最後實際可行日期，北京協和已於俄羅斯完成阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗，並於2023年2月獲得俄羅斯聯邦衛生部的上市批准。有關詳情，請參閱「我們的產品組合－我們的抗病毒藥物及候選藥物－COVID-19藥物管線－阿茲夫定－臨床試驗概要」。截至最後實際可行日期，我們尚未於烏克蘭啟動任何臨床試驗，且於可見未來並無計劃在烏克蘭進行有關試驗。

---

## 業 務

---

下表概述2020年4月合作協議的主要條款：

<i>地區</i>	俄羅斯及烏克蘭。
<i>臨床試驗及註冊申請合作</i>	河南真實授權北京協和在俄羅斯及烏克蘭全面開展阿茲夫定治療所有可能的適應症（包括COVID-19適應症）的註冊申請、臨床試驗及其他申請事宜。
<i>註冊申請支持</i>	北京協和須向河南真實提供於俄羅斯進行臨床試驗的臨床試驗數據，用於在中國提交註冊申請。此外，北京協和須按照相關監管部門審查在俄羅斯及中國以外法域提交的註冊申請時提出的要求向河南真實提供真實且完整的臨床試驗數據。
<i>技術諮詢服務費</i>	河南真實應在其就阿茲夫定用於治療COVID-19獲得國家藥監局批准（在北京協和提供的臨床試驗數據的支持下）後的15天內，按照北京協和在俄羅斯產生的臨床試驗及註冊費用的50%，並經雙方確認，向北京協和支付技術諮詢服務費。
<i>北京協和於俄羅斯及烏克蘭的權利</i>	北京協和將於阿茲夫定在俄羅斯及烏克蘭獲得上市許可後成為MAH，並作為該等國家的阿茲夫定生產商。
<i>上市批准後的利潤分配</i>	在當地主管部門批准阿茲夫定在某一法域上市後，阿茲夫定在俄羅斯及烏克蘭的銷售淨利潤應首先用於補償北京協和在俄羅斯的註冊、認證及臨床試驗事宜產生的實際開支（不包括河南真實向北京協和支付的技術諮詢服務費），其後由雙方按照約定分配。

---

## 業 務

---

### 於巴西及南美洲其他地區的三方合作協議

河南真實於2020年6月5日與北京協和及一名獨立第三方代理簽訂三方框架協議（「2020年6月框架協議」）以授權北京協和與該代理合作於巴西和南美洲國家聯盟開展阿茲夫定治療COVID-19的註冊、臨床試驗及申請事宜。

鑒於各方於2020年6月框架協議後的合作，於2021年11月8日，河南真實與北京協和及該代理的關聯公司（亦為獨立第三方）訂立補充合作協議（於2022年1月28日和2022年5月8日進一步補充；統稱「2021年11月協議」），作為2020年6月框架協議的補充（統稱「合作協議」）。截至最後實際可行日期，在巴西進行阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗已完成。有關詳情，請參閱「－我們的產品組合－我們的抗病毒藥物及候選藥物－COVID-19藥物管線－阿茲夫定－臨床試驗概要」。

下表概述合作協議的主要條款：

<i>地區</i>	巴西及南美洲其他地區（定義見合作協議）。
<i>臨床試驗及註冊申請合作</i>	河南真實授權北京協和與該代理的關聯公司合作於巴西及南美洲其他地區開展阿茲夫定治療COVID-19的註冊、臨床試驗及申請事宜。
<i>臨床試驗數據所有權</i>	河南真實有權獲得在巴西進行阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗的臨床數據（「巴西臨床數據」）的50%所有權。
<i>北京協和的權利</i>	用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定在巴西獲准上市後，北京協和將作為該產品在巴西的生產商。
<i>該代理關聯公司的權利</i>	用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定在巴西獲准上市後，該代理的關聯公司將成為阿茲夫定在巴西的MAH，並擁有在巴西及南美洲其他地區的獨家營銷權。

## 業 務

### 上市批准後的利潤分配

阿茲夫定自中國出口至巴西和南美洲其他地區產生的淨利潤應首先用於補償北京協和及該代理的關聯公司在巴西的註冊和臨床試驗事項產生的實際開支，其後由各方按照約定分配。

該代理的關聯公司應承擔與阿茲夫定出口後銷售相關的費用，並有權獲得自其產生的利潤。

雖然我們並不以俄羅斯、烏克蘭、巴西及南美洲其他地區為業務的主要目標市場，以及同意在該等地區進行治療COVID-19的臨床試驗主要是出於實際考慮（指當時中國內地缺乏大量COVID-19陽性人群），但我們認為我們與北京協和、代理及聯屬公司在該等地區的合作對各方而言是共贏的局面。尤其是，該合作已證明對阿茲夫定的價值最大化發揮了重大貢獻，因為國家藥監局確實參考了在俄羅斯進行的臨床試驗數據，附條件批准阿茲夫定用於COVID-19的適應症擴展，並要求本公司提交完成此臨床試驗後的最終試驗報告。

### 復星醫藥戰略合作協議

#### 進行合作及商業理由

於2022年7月25日，河南真實與復星醫藥的附屬公司復星醫藥產業就（其中包括復星醫藥產業獨家商業化阿茲夫定達成戰略合作協議（經於2022年8月26日補充，「復星醫藥協議」），其主要條款概述如下：

#### 合作區域

- (i) 區域一：中國內地，不包括香港、澳門及台灣；及
- (ii) 區域二（連同區域一，統稱「合作區域」）：世界其他地區，不包括俄羅斯、烏克蘭、巴西及其他南美國家及地區。

#### 適應症合作範圍

- (i) COVID-19的治療及預防；及
- (ii) HIV感染的治療及預防。

---

## 業 務

---

**合作產品** 在適應症合作範圍內，合作產品包括阿茲夫定的API、片劑以及所有包含了阿茲夫定API的其他劑型產品，但不包括河南真實正在開發的用於治療HIV的，由阿茲夫定與河南真實新開發由分子所組成的複方產品（「除外產品」）。

**合作** 河南真實將與復星醫藥產業進行獨家合作（「合作」），具體如下：

- (i) 於區域一，復星醫藥產業將主要負責合作產品的上市後臨床開發，而河南真實將主要負責合作產品的臨床前研究、生產及供應；
- (ii) 雙方可就區域二內的合作訂立補充協議，由復星醫藥為主負責合作產品的臨床前藥理、毒理研究、臨床開發和註冊，雙方透過進一步協商，共同安排合作產品的其他臨床前研究、生產和供應；及
- (iii) 復星醫藥產業將擁有合作產品在區域一及區域二內的獨家商業化權（前提是雙方已就區域二內的合作訂立補充協議）。\*

\* 於復星醫藥協議有效期間及截至最後實際可行日期，復星醫藥產業和我們從未就區域二的合作訂立補充協議。

---

## 業 務

---

### 合作產品的開發

#### 區域一：

##### – COVID-19的治療

雙方同意成立聯合管理委員會，就在區域一內進行用於治療COVID-19的合作產品的臨床試驗、註冊、藥品安全監測、生產及供應相關的事宜以及商業化進行磋商及協調。復星醫藥負責依照國家藥監局的要求開展治療COVID-19附條件上市核准後的臨床試驗。\*河南真實須負責與合作產品有關的臨床前研究（如必要）、工藝、生產及質量研究。

##### – COVID-19的預防

雙方同意根據聯合管理委員會的指導意見，在區域一內共同進行阿茲夫定預防COVID-19的前瞻性臨床試驗。

##### – HIV感染的治療

河南真實負責在獲附條件批准用於治療HIV感染後依照國家藥監局的要求進行阿茲夫定III期臨床試驗。

#### 區域二：

倘雙方就區域二內的合作訂立補充協議，復星醫藥產業須負責補充協議內治療COVID-19的合作產品的相關臨床試驗及註冊事宜。

---

## 業 務

---

### 合作費用及付款安排

於復星醫藥協議簽署後五個工作日內，復星醫藥產業須向河南真實支付人民幣100百萬元，該款項為雙方開展復星醫藥協議中規定的盡職調查及後續合作的前提條件。

就於區域一內的合作而言，復星醫藥產業須於其完成復星醫藥協議所載的必要盡職調查及評估且信納其結果後七個工作日內，向河南真實支付人民幣399.5百萬元。

復星醫藥產業將通過雙方均認可的盡職調查及評估，進一步評估於區域二內進行合作的適宜性，並決定是否就有關合作訂立補充協議。復星醫藥產業須於有關補充協議(如適用)生效後10個工作日內，就區域二向河南真實支付人民幣300百萬元。

### 開發成本

區域一：

#### – COVID-19的治療

雙方同意，對於COVID-19治療，合作產品在區域一內的臨床前研究、生產及質量研究有關的研發成本由河南真實承擔，而復星醫藥產業負責承擔依照國家藥監局要求開展治療COVID-19附條件上市後臨床研究及相應的費用。

#### – COVID-19的預防

雙方同意，就預防COVID-19而進行前瞻性臨床研究而言，復星醫藥產業與河南真實將按60%:40%的比例分攤相關臨床研究費用，前提是有關臨床研究已得到聯合管理委員會的確認，以及其議案已獲相關監管部門批准。

---

## 業 務

---

### – HIV感染的治療

河南真實負責承擔在獲附條件批准用於治療HIV感染後應國家藥監局要求開展與阿茲夫定III期臨床試驗相關的費用。

#### 區域二：

倘雙方就於區域二內治療COVID-19的合作訂立補充協議，復星醫藥產業應負責與臨床前藥理學及毒理學研究以及臨床試驗及註冊事宜有關的費用，其他臨床前研究的成本由雙方釐定。

#### 商業化成本

在適應症合作範圍內，合作產品於合作區域內的商業化成本將由復星醫藥產業承擔。

#### 利潤分成

雙方同意，於區域一內銷售合作產品產生的毛利應由復星醫藥產業與河南真實按50%:50%或55%:45%的基準分成（視分銷渠道而定）。

雙方進一步同意，於區域二內銷售合作產品產生的毛利也應由復星醫藥產業與河南真實分成，詳細分成方法及比例將由雙方於補充協議中進一步協定。

#### 知識產權

河南真實授予復星醫藥產業獨家授權，以就合作產品使用其知識產權（包括但不限於專利及專有技術），以便復星醫藥產業於合作區域內就適應症合作範圍進行開發及商業化活動。雙方同意於合作區域內，就COVID-19適應症的合作產品進行臨床實驗及製造的任何監管批准及就此產生的任何專利屬河南真實所有。

---

## 業 務

---

河南真實擁有雙方及／或彼等聯屬人士根據復星醫藥協議共同設想、發現、開發或以其他方式創造的任何發明、專利及任何其他相關知識產權（不論該等權利是否可授予專利權）的全部權利。根據復星醫藥協議，復星醫藥產業獲授權免費使用該等權利。

### 合作產品的生產及供應

就於區域一內的合作而言，河南真實須負責合作產品的生產，並須有充足產能，以滿足復星醫藥產業於區域一內的需求。

就於區域二內的合作而言，河南真實須在同等條件下優先聘用復星醫藥產業在其通過當地監管機構現場檢查的生產場地生產及供應合作產品的權利，並為復星醫藥產業提供生產所需的原料。

河南真實應盡商業上合理的努力降低合作產品的生產成本。倘實際供應價格超出復星醫藥協議規定範圍，則河南真實須負責任何額外成本。

### 優先合作權

就除外產品以及合作產品在適應症合作範圍外的其他適應症而言，倘河南真實就該等事宜尋求外部合作，在同等條件下，復星醫藥產業享有優先合作權。

### 期限

復星醫藥協議自雙方簽署之日起生效，並無固定期限。經雙方協商一致或根據復星醫藥協議所載的其他終止事項，可終止協議。

\* 截至最後實際可行日期，國家藥監局並未向本公司實施任何額外批准後臨床研究的要求。

---

## 業 務

---

在中國批准阿茲夫定用於治療HIV感染及COVID-19後，我們選擇復星醫藥產業作為我們在中國及潛在區域二的商業化合作夥伴，主要是考慮到全面的產業鏈整合能力及全球業務經驗可幫助我們快速拓展市場及促進產品銷售，根據弗若斯特沙利文的資料，這與行業慣例一致。

此外，我們認為與大型製藥公司（如復星醫藥產業）合作以確保當時在中國將治療COVID-19及HIV感染用的阿茲夫定成功商業化推出乃屬謹慎做法，原因為(i)他們的銷售網絡成熟，並富商業化經驗，能使我們快速開展阿茲夫定的大規模銷售，並及時應對阿茲夫定治療COVID-19的迫切需求；(ii)COVID-19及HIV均為對公眾造成重大社會經濟負擔的病毒感染，令與能夠在全國組織大規模銷售的大型製藥公司合作以確保順利分銷成為行業慣例；及(iii)與同一合作夥伴合作為兩種適應症銷售阿茲夫定具成本效益及行政效率，因為HIV及COVID-19藥物的分銷渠道顯著重疊，根據弗若斯特沙利文的資料，該等客戶屬專攻傳染病的專科醫院及綜合醫院的傳染病科，均需在各省辦理類似的申報程序。我們相信，我們與復星醫藥產業的合作對雙方而言是雙贏的，並提高了阿茲夫定成功商業化的可能性。

### **2023年退換貨安排**

於2023年11月，基於COVID-19藥物市場狀況，我們與復星醫藥產業開始討論，以達成即將到期的阿茲夫定片劑的退換貨安排。我們與復星醫藥產業各自向對方發出阿茲夫定銷售確認備忘錄，以於其後反映雙方的該等退換貨安排，詳情請參閱「財務資料－綜合損益及其他全面收益表若干組成部分的討論－收入」。

### **終止合作及商業理由**

2024年9月26日，我們與復星醫藥產業展開討論，並簽訂了變更協議。最初，我們與復星醫藥產業根據復星醫藥協議進行的合作是在應對COVID-19治療需求迫切的時期建立，讓我們能夠利用復星醫藥的廣泛銷售網絡及經驗成功進入市場。變更協議概述了區域一合作的更新安排（「更新商業化安排」），據此（其中包括）(i)我們收回了在區域一（即中國內地）授予復星醫藥產業的獨家商業化權利和其他權利，據此，我們是

## 業 務

阿茲夫定在區域一的唯一商業化權利擁有者，且不再需要履行生產阿茲夫定及確保供應充足義務；(ii)復星醫藥產業不再擁有使用有關阿茲夫定的任何臨床試驗資料、技術或知識產權的權利，且雙方均無任何共享相關數據的義務；(iii)終止復星醫藥產業對阿茲夫定進行臨床研究的研發義務；(iv)復星醫藥產業不再擁有就其他適應症或聯合療法（用於治療HIV感染）與我們進行阿茲夫定在區域一內的聯合開發及商業化合作的優先權；及(v)雙方在復星醫藥協議下的所有其他權利及義務已告終止，除非另有協定。此項戰略調整反映了市場狀況的不斷變化，以及我們對於完全掌控阿茲夫定商業化進程的承諾，這與我們更廣泛的抗病毒藥物開發重心保持一致。此外，根據更新商業化安排，我們同意向復星醫藥產業支付(i)人民幣60百萬元的首付款，以及(ii)按變更協議生效日起五年內區域產生的治療及預防COVID-19及HIV感染的阿茲夫定淨銷售額的10%計算的隨後銷售付款，作為復星醫藥產業在過往合作中的投資及支出的代價。對於截至變更協議日期已售予經銷商的阿茲夫定，復星醫藥產業與我們雙方同意按照變更協議中規定的比例分享利潤。截至最後實際可行日期，我們已完成一級經銷商及存貨的交接。

無論與復星醫藥產業的合作如何，除上述我們授予北京協和及於若干區域的第三方代理的若干研發責任（即註冊、臨床試驗、臨床應用）外，憑藉我們於往績記錄期間對阿茲夫定的獨立研發能力和獨家研發權，我們有效且獨立地實現阿茲夫定針對不同適應症的臨床階段的進展，特別是擴大包括血液腫瘤和實體瘤的適應症，國家藥監局的積極反饋得以佐證。詳情請參閱本節「— 我們的產品組合」。

### 與中國醫學科學院病原生物學研究所訂立技術轉讓協議

於2023年1月1日，我們與中國醫學科學院病原生物學研究所訂立技術轉讓協議，內容有關廣譜病毒融合抑制劑的技術秘密轉讓，旨在開發治療HIV感染的藥物，為此河南真實提交了兩項專利申請。我們將有權基於技術秘密進行獨家開發，以及生產及商業化產品。我們亦有權在全球範圍內享有與技術秘密相關的專利申請及所有權，並且發明人應為我們的指定人員。代價總額將為人民幣100百萬元，如下分五期支付：(i)人民幣20百萬元於簽立技術轉讓協議後的十個營業日內支付；(ii)人民幣20百萬

---

## 業 務

---

元於該項目首款候選藥物獲得IND批准後的十個營業日內支付；(iii)人民幣20百萬元於該項目首款I期臨床試驗完成後的十個營業日內支付；(iv)人民幣20百萬元於該項目首個II期臨床試驗完成後的十個營業日內支付；及(v)人民幣20百萬元於該項目獲得首個NDA後的十個營業日內支付。

截至最後實際可行日期，我們的潛在候選藥物仍處於早期研究階段。我們根據規定付款時間表於2023年結算了首筆人民幣20百萬元，而餘下的人民幣80百萬元將於實現里程碑時支付。

除上述許可及合作外，我們不斷尋求與中國領先的大學及研究機構合作的機會，以充實我們自身的研發能力並支持我們的藥物開發項目。

### 研發

我們是一家以創新研發為驅動力的生物科技公司。我們認為，研發對於我們的業務成長及經營成功至關重要。我們通常為每款候選藥物成立項目團隊，負責整個開發進程及管理日常研發工作。藥物發現過程通常包括靶點識別、驗證、苗頭化合物發現、苗頭化合物到先導化合物及先導化合物優化，隨後進行臨床前和臨床研究，以評估和確認每款候選藥物的功能、安全性和療效。我們已建立或正在建立各種綜合研發平台，以支持我們從藥物發現到臨床試驗的藥物開發。我們的研發活動為我們候選藥物的未來生產和商業化奠定了堅實的基礎。

### 內部研發活動

我們擁有一支由國際藥物研發領域資深專家組成的內部研發管理團隊。我們的董事長、執行董事、首席執行官兼首席科學官杜錦發博士獲中國政府認定為「國家特聘專家」，是曾獲得2014年蓋倫獎的丙肝治療藥物索非布韋的發明者之一。彼亦為我們的核心產品阿茲夫定（用於治療COVID-19）、CL-197及哆希替尼的發明者之一。索非布韋被細胞雜誌譽為當代最重大的公共衛生成就之一。我們的高級管理層人員，如黨群博士、羅鋒博士、郭昌月博士和李磐博士，均曾任職於國際知名生物醫藥公司，北京協和、代理及聯屬公司在該等地區在創新藥物研發、轉化醫學及臨床試驗管理等領域擁有平均近30年的豐富經驗，為我們的持續創新和全球競爭力奠定了堅實基礎。憑藉我們在藥物研發方面的豐富經驗，我們建立了綜合全面的研發平台，包括高選擇性新型

---

## 業 務

---

核苷類廣譜抗腫瘤藥物研發平台、TOPO1抑制劑及XDC藥物研發平台、藥物靶點發現及驗證平台和創新藥物設計及優化平台。這些平台涵蓋了整個藥物開發過程，從早期靶點篩選到臨床前研究，再到臨床試驗及後續優化，為加速創新藥物的發現與開發提供了強有力的技術支撐和系統性保障。

截至2025年6月30日，我們的內部研發團隊由81名成員組成，彼等在生物科技及製藥行業擁有豐富經驗。我們採用了標準操作程序來管理我們藥物開發過程的每個階段。

### 我們的平台

為支持我們的內部研發活動，我們已建立多個研發平台，包括(i)高選擇性新型核苷類廣譜抗腫瘤藥物研發平台；(ii)TOPO1抑制劑及XDC藥物研發平台（尤其針對對現有ADC耐藥的腫瘤）；(iii)藥物靶點發現與驗證平台；及(iv)創新藥物設計與優化平台。

#### 高選擇性新型核苷類廣譜抗腫瘤藥物研發平台

自吉西他濱及卡培他濱於20世紀90年代末獲批准以來，在過去30年內並無發現任何新的核苷抗癌藥物。我們的核心產品阿茲夫定通過抑制腫瘤細胞的DNA合成及通過免疫調節提高免疫力而具有雙重抗腫瘤作用機制，從而進一步增強其抗腫瘤作用。由於核苷藥物與非核苷化療藥物及各種靶向藥物相比具有不同的作用機制，因此阿茲夫定與多個非核苷化療藥物或靶向藥物的聯合治療可能產生協同效應。在我們的臨床前動物研究中，我們觀察到阿茲夫定通過下調MDSC表達來上調腫瘤微環境中的CD4+T細胞、CD8+T細胞及NK細胞。基於此觀察結果，我們已建立一個專注於發掘其他高選擇性新型核苷類廣譜抗腫瘤藥物的平台，我們將在該平台上設計及合成一系列新型核苷，並評估其抑制腫瘤細胞複製及降低MDSC表達的活性。這些抑制劑旨在阻斷MDSC的募集、分化、活化或功能發揮，減少其對免疫細胞的抑制作用，恢復機體正常的免疫監視和抗腫瘤免疫功能。我們亦將探索平台開發的新型核苷與其他靶向療法或免疫調節藥物或化療的聯合療法，以提高臨床效益。通過聯合用藥，不僅可以直接抑制MDSC的免疫抑制活性，還可以增強其他治療手段的抗腫瘤效果，降低腫瘤復發風險，延長患者生存期。

## 業 務

### **TOPO1抑制劑及XDC藥物研發平台**

過往數十年，使用最廣泛的TOPO1抑制劑是伊立替康，一種喜樹鹼衍生物，其已成為各種抗腫瘤聯合療法的骨幹藥物。六十多年來，喜樹鹼及其衍生物（如伊立替康）已被用作標準的化療藥物。然而，喜樹鹼類藥物的改良具有挑戰性，因此集中在修飾其母核結構的側鏈而不改變核心的五環平面結構。因此，大多數現有藥物的核心結構類型相同。喜樹鹼藥物面臨原發性及治療後的耐藥性問題，這亦是行業面臨的共同挑戰。我們通過AI—計算機輔助設計，通過改變母核結構，在ZS-1003項目中已發現數百個全新結構的新型TOPO1抑制劑分子，並從中已經發現多個具有新一代毒素性質的候選化合物。我們的TOPO1抑制劑研發平台可以建立廣泛的對外合作（例如向外授權毒素的權利、XDC聯合藥物研發項目等），從而有效的開發眾多新型的腫瘤治療候選藥物。尤其發現ZSSW-136不但對原發性TOPO1有更強的抑制作用，對伊立替康耐藥腫瘤的抑制活性更是伊立替康的400倍。我們現正基於此在該平台上針對ADC、PDC、SMDC等偶聯藥物的關鍵組成部分進行開發。我們將通過XDC平台開發出一系列創新藥物，尤其是將開發出一系列對現有TOPO1抑制劑及其ADC等藥物耐藥腫瘤的有效藥物，為未被滿足的醫療需求提供新的解決方案。

### **藥物靶點發現與驗證平台**

我們構建了數十種體外細胞系模型，涵蓋多種實體瘤和血液腫瘤類型。這些細胞系模型經過嚴格篩選與鑑定，具備穩定的遺傳背景和鮮明的免疫表型特徵，能夠高度模擬腫瘤細胞在體內的複雜生物學行為，為研究腫瘤免疫逃逸機制、評估藥物靶點活性以及篩選潛在治療藥物提供了豐富且可靠的實驗材料。同時，我們還建立了一套體內模型體系，其中包括數十種細胞衍生異種移植(CDX)模型、人源腫瘤異種移植(PDX)模型以及Syngeneic模型。CDX模型通過將腫瘤細胞系移植到免疫缺陷小鼠體內，可快速評估藥物在體內的抗腫瘤效果；PDX模型利用患者來源的腫瘤組織移植，更好地保留了腫瘤的異質性和微環境特徵；Syngeneic模型則採用具有完整免疫系統的同基因小鼠腫瘤模型，能夠更真實地反映腫瘤與機體免疫系統之間的相互作用，為研究免疫治療藥物的療效和機制提供了重要工具。

---

## 業 務

---

### 創新藥物設計與優化平台

基於對靶點結構和功能的深入理解，我們運用計算機輔助藥物設計技術，結合虛擬篩選、分子對接和分子動力學模擬等方法，設計具有高活性、高選擇性和良好藥代動力學性質的先導化合物。通過對先導化合物進行結構修飾和優化，不斷提高其與靶點的結合親和力、穩定性和特異性，降低潛在的毒副作用，提高藥物的成藥性。建立完善的藥物活性評價體系，包括體外酶活性測定、細胞水平功能實驗、動物模型體內藥效評估以及藥代動力學和安全性評價等階段。通過系統的實驗研究和數據分析，快速篩選出具有臨床應用潛力的候選藥物，並對其進行深入的機制研究和臨床前開發。

### 外包研發活動

根據行業慣例，我們通常委聘CRO進行臨床前研究，然後與當地醫院的醫生合作進行臨床試驗，主要通過聘請符合我們要求的國家藥監局認證臨床中心和CRO進行。我們根據各種因素選擇CRO，包括彼等的GCP證書、臨床試驗經驗、團隊成員的專業經驗和擬議預算。我們的臨床試驗管理團隊負責管理我們候選藥物的整個臨床試驗流程，就整體開發方向作出關鍵決策並監督CRO的工作。CRO在開發新分子候選藥物中的參與程度及角色於不同項目中通常是標準化且類似的。該等第三方在我們候選藥物開發中的工作範圍視乎我們的整體管理及指示而可能略有不同。我們委聘的CRO主要負責制定臨床試驗計劃、審查臨床試驗數據、處理及管理試驗點的交易事項以及履行與我們臨床試驗有關的其他輔助性職能。我們審查CRO提出的與臨床試驗相關的計劃，並就該等計劃草案向CRO提供反饋。經修訂後，我們批准用於臨床試驗的最終計劃。我們與CRO定期舉行進度會議，以確保試驗按計劃進行。我們審查CRO準備的文件，並在我們對文件有任何疑問時與彼等進行跟進。CRO也需全力配合我們的監督和檢查活動，並糾正在此類檢查中發現的任何問題。

---

## 業 務

---

與CRO協議的主要條款概述如下：

- **服務。**CRO提供臨床試驗服務，包括項目管理、調查場所管理、監測、數據管理及臨床研究實驗室服務。
- **期限。**CRO須在規定時限內完成協議所載的相關臨床試驗項目。
- **付款。**我們須根據規定的付款時間表全額付款或分期付款。
- **知識產權。**我們候選藥物臨床試驗過程產生的所有知識產權歸我們所有。CRO須按協定保密。
- **監管合規。**我們要求CRO遵守所有法律、法規和強制性行業標準。

截至2023年及2024年12月31日止年度以及截至2025年6月30日止六個月，我們分別委聘15個、19個及14個CRO，以協助研發我們的候選藥物。所有於往績記錄期間委聘的CRO均為獨立第三方。我們於往績記錄期間向CRO支付的服務費乃根據相關臨床試驗的規模（主要取決於入組患者人數、試驗點數量及隨訪次數）以及服務範圍以個案基準釐定。

### 監管註冊

在成功完成註冊臨床試驗後，我們向國家藥監局或其他相關部門申請批准註冊我們的候選藥物。就每款候選藥物而言，我們須按照相關註冊規定提交註冊申請。註冊過程可能耗費時間，我們相信我們員工在管理註冊過程方面的豐富經驗對我們的商業成功至關重要。

### 商業化

針對已經商業化的產品阿茲夫定以及候選藥物，我們制定了詳細的商業化策略。我們亦將組建並將繼續擴充我們自有商業化團隊，以充分實現產品的價值。

---

## 業 務

---

### 商業化策略

我們已採用線上／線下全渠道、策略性學術銷售模式來推廣及分銷我們的產品，包括已經商業化的產品阿茲夫定以及未來上市的产品。我們會快速建立整合式的商業化體系。我們將通過市場營銷、市場准入、數字化營銷、醫學價值深挖、直接銷售、經銷商招募及商務卓越，持續向市場傳遞準確及時且具臨床價值的學術信息，用以推廣我們的產品。

### 商業化團隊

人才是我們商業化發展的核心基石，截至最後實際可行日期，我們已建立一支由29名成員組成的專業、職能完善的商業化團隊進行阿茲夫定商業化，並為我們候選藥物未來上市做好商業化基礎。

我們商業化團隊的主要職能包括：根據（其中包括）市場和客戶的反饋、競爭產品的資料及我們的銷售團隊，制定我們產品的年度業務計劃；建立並維持溝通矩陣，向市場（尤其是醫生和患者）傳播產品信息；收集、分析並處理來自商業化活動的數據，識別潛在的機會和問題，提供可行的建議和解決方案，以提高商業化團隊的整體績效；招募和管理CSO；重點省市直銷；以及發展並維護線上和線下經銷商。

隨著業務的增長，我們預計在兩年內將商業化團隊擴大至約100人，以支持我們在中國醫療機構的產品推廣。

### 商務管理體系

在構建我們的商務管理體系時，我們著重考慮了以下幾個核心維度，以確保本公司的高效運作與持續增長：

- 經銷商發展：我們制定了全面而具有吸引力的政策，旨在吸引優質業務合作夥伴加入我們的經銷網絡。這包括提供詳盡的市場分析、產品培訓、營銷支持等，以助力合作夥伴快速啟動業務並實現雙贏。此外，我們還建立了嚴格的合作夥伴篩選機制，確保經銷商發展渠道的質量與穩定性；及
- 合規管理：我們的合規管理包括了培訓、檢查、審核三個環節。

---

## 業 務

---

綜上所述，我們的商務管理體系通過精細化管理與創新策略，為企業的穩健發展奠定了堅實基礎。

### 營銷管理體系

在構建我們的營銷體系時，我們遵循了一系列嚴謹而創新的維度，旨在確保企業營銷活動的高效、合規與持續增長。以下是我們營銷體系的核心組成部分：

- 合規準則：我們制定了嚴格的合規準則，確保所有營銷活動均符合相關法律法規與行業規範。相關法律法規與規範包括但不限於廣告法、消費者權益保護法及數據安全法。合規準則確保我們的營銷活動不僅合法合規，還贏得了客戶與社會的信任。
- 推廣準則：我們制定了清晰的推廣準則，指導營銷活動的設計與實施。這些準則強調目標市場的精準定位、加深對客戶需求的理解及展現我們的差異化競爭優勢，確保推廣活動能夠有效吸引潛在客戶並提升品牌知名度。

綜上所述，我們的營銷體系通過嚴謹合規、創新高效的管理策略，為企業的穩健發展提供了有力保障。

### 線下經銷商管理體系

隨著阿茲夫定於中國市場深入佈局與快速拓展，我們深刻認識到經銷商網絡的戰略重要性。目前，我們已覆蓋全國31個省及直轄市超過50,000家醫療機構，不僅是連接產品與市場的橋樑，更是實現廣泛市場覆蓋與高效供應的基石。為了實現經銷商的長久發展，我們構建了一套高效的一級經銷商開發與管理機制。截至2025年6月30日，我們已與65家線下經銷商訂立分銷協議。

### 經銷商開發策略

我們秉持「精選合作，共創共贏」的原則，積極尋找並簽約了一批具備強大經銷能力、深厚行業資源及卓越服務品質的經銷商。通過嚴格的資質審核、市場調研程序與綜合評估，我們確保了每位經銷商均具備將阿茲夫定精準送達各醫療終端的實力與

---

## 業 務

---

潛力。這一戰略性的合作夥伴選擇，不僅加速了我們在全國範圍內的市場滲透，更為產品的廣泛應用提供了堅實的後盾。

### 經銷商管理體系

為確保經銷商網絡的高效運作與合規管理，我們建立了一套全面的管理體系。通過簽訂詳盡的合作協議，我們明確了雙方的權利與義務，包括銷售目標、市場策略、庫存管理、售後服務等關鍵條款，為長期合作奠定了堅實的基礎。同時，我們設立了專門的經銷商管理團隊，負責定期與經銷商進行溝通與培訓，提升其業務能力和合規意識。

同時，基於最新的戰略，我們於2024年9月與復星醫藥訂立經變更協議以終止阿茲夫定在中國的前商業化許可權。詳情請參閱「一 我們的技術轉讓安排及合作 — 復星醫藥戰略合作協議」。相關合作的終止明確反映我們已收回復星醫藥產業對阿茲夫定在中國內地的獨家商業化權利。

奠基於科學、高效的經銷商開發與管理機制，阿茲夫定得以在中國市場保持足夠數量醫療機構的覆蓋，為產品的持續銷售與市場份額的穩步提升奠定了堅實的基礎。展望未來，我們將持續優化這一體系，深化與經銷商的合作，共同開創更加廣闊的市場空間，為中國乃至全球的患者帶來更加便捷、優質的醫療健康服務。

### 線上經銷商管理體系

藥品在中國電商平台銷售具有便捷、價格透明、優質服務以及政策支持等多方面的優勢。這些優勢推動藥品電商行業的快速發展，為消費者提供更加便捷、高效、安全的購藥體驗。在中國市場這一開放、高潛力且充滿競爭性的線上環境中，我們認識到線上經銷商網絡對於推動阿茲夫定銷售增長與品牌影響力提升的關鍵作用。在線營銷作為我們核心策略的重要組成部分，正引領著我們向數字化、智能化營銷轉型。截至2025年6月30日，我們已與九家線上經銷商訂立分銷協議。

---

## 業 務

---

### 電商開發策略

我們憑藉對市場趨勢的敏銳洞察與深刻理解，專注於在中國頭部電商平台上的深入佈局與戰略開發。我們的電商團隊具備深厚的行業知識與實戰經驗，擁有創新思維與前瞻視野，能夠精準捕捉市場機遇，快速響應消費者需求。通過精心策劃與積極溝通，我們已成功與幾家中國頭部電商平台達成合作安排，共同構建了阿茲夫定的在線銷售管道，並成功實現銷售。這些平台擁有龐大的用戶基礎與高效的物流體系，同時在醫療健康領域具有深厚積累與廣泛影響力，為我們的產品提供廣闊的知名度空間與便捷的購買渠道。

### 電商管理體系

為確保線上渠道的健康運作與高效協同，我們建立了高效的管理體系。通過簽訂詳細的合作協議，我們明確了雙方的合作範圍、銷售目標、市場推廣策略及售後服務標準，為長期合作奠定了堅實的基礎。

展望未來，我們將繼續深化與各大電商平台的合作，不斷優化線上網絡，探索更多創新營銷模式，為中國市場的消費者提供更加便捷、高效、優質的醫療健康服務，共同推動阿茲夫定和未來上市產品的在線銷售邁向新的高度。

### 經銷協議

我們通常訂立屬於銷售及採購協議性質的經銷協議。主要條款通常包括將予經銷產品的名稱、數量及價格、交付地點、付款安排以及訂約方協定的其他條款。我們相信該等協議屬公平且符合行業慣例。我們一般不接受向經銷商銷售產品後退回產品，惟與經銷商協定的特定情況除外，例如產品的保質期短於協定期限及產品質量缺陷。截至2025年6月30日，經銷商退回了約3,400盒阿茲夫定，約佔截至2025年6月30日止六個月對我們收入作出貢獻的阿茲夫定數量的5.0%，因我們終止與一名經銷商的業務關係。

---

## 業 務

---

### CSO管理體系

在構建與拓展我們的市場推廣生態系統中，高質量合約銷售組織（CSO）的引入與管理扮演著至關重要的角色。我們深知，一個高效、專業的CSO管理體系是確保市場策略精準落地、提升品牌影響力與市場份額的關鍵因素。因此，我們建立了一套全面、科學的CSO管理體系，旨在招募並培育一支能夠深刻理解市場需求、高效執行市場策略的專業團隊。

#### *高質量推廣服務提供商的評估和招募*

我們制定了嚴格的CSO評估與招募標準，確保每一位合作夥伴都具備卓越的專業能力、豐富的市場經驗以及良好的行業聲譽。通過多方面的考量，包括但不限於過往業績、團隊實力、市場洞察力及合規性表現，我們精心篩選出能夠與我們共同成長的優質CSO。此外，我們還建立了長期的合作夥伴關係評估機制，定期回顧與調整合作策略，確保CSO團隊始終與我們的市場目標保持高度一致。

#### *市場策略的落地執行*

為確保市場策略的有效落地，我們與CSO團隊緊密合作，共同制定詳細的市場推廣計劃與執行方案。通過定期會議、策略研討會及執行反饋機制，我們確保市場策略能夠精準傳達至CSO團隊，並在實際執行中得到持續優化與調整。同時，我們利用先進的數字化工具與數據分析技術，對市場推廣活動進行實時監控與效果評估，旨在確保每一分投入都能帶來最大化的市場回報。

#### *推廣服務商人員培訓*

我們深知，CSO團隊的專業能力與服務質量直接關係到市場推廣的效果。因此，我們建立了完善的CSO人員培訓體系，涵蓋市場趨勢分析、產品知識普及、銷售技巧提升及合規教育等多個方面。通過線上與線下相結合的培訓方式，我們不斷提升CSO團隊的專業素養與服務質量，確保他們能夠以最專業的姿態面對市場挑戰，為客戶提供卓越的服務體驗。

---

## 業 務

---

### 定價

面對醫藥行業的激烈競爭，我們深知產品價格管理不僅是企業盈利能力的體現，更是社會責任與患者福祉的綜合體現。我們的產品在同類產品中價格最優，確保患者能以合理的價格獲得高質量的醫療服務。在此背景下，我們的核心產品阿茲夫定片，在價格管理與市場定位上取得了顯著成果。

2023年4月，阿茲夫定正式被納入NRDL，為患者提供更經濟、有效的治療選擇。進入國家醫療保障（「CHS」）體系後，我們深知保持產品價格穩定的重要性。在2024年的NRDL談判中，阿茲夫定憑藉其卓越的產品質量和積極的市場策略，成功保留在NRDL內，且產品的支付範圍和支付價格保持不變。這一成果不僅體現了我們對國家醫保政策的深刻理解與積極響應，更彰顯了我們在價格管理方面的穩健與前瞻。通過穩定的支付範圍和價格，我們確保了患者能夠持續以合理的成本獲得高質量的治療方案，從而提高了患者的用藥依從性和治療效果。

更為重要的是，根據NRDL的談判條款，連續兩個談判期間支付範圍和支付價格不變的產品，將被納入NRDL的常規目錄。這一政策安排為我們產品的未來價格穩定提供了堅實的保障。與同治療領域競品相比由CHS支付的產品價格在市場上具有明顯優勢，不僅顯著節省了國家醫保開支，還大幅提升了患者的藥物可及性，讓更多人得以負擔並受益於這一創新療法。展望未來，我們將繼續秉持「以患者為中心」的價值觀，不斷優化產品價格管理策略。

### 全球市場拓展

長新冠作為COVID-19疫情後的一大醫療挑戰，正日益受到全球醫療界的關注。就更廣闊的全球市場而言，我們與意向合作機構展開了溝通，探討將阿茲夫定引入全球長新冠治療領域，為患者提供新的治療選擇。我們期望通過與國際領先醫療機構的合作，讓阿茲夫定及我們的其他候選藥物更快地進入國際市場，造福全球患者。

---

## 業 務

---

### 自主生產

高效、穩定的生產供應能力是確保企業持續發展和市場競爭力的關鍵。我們構建了一套從原料採購到成品產出的完整產業鏈，充分展現了我們在生產供應方面的能力，為我們的長期穩定增長奠定了堅實基礎。

我們的自有生產供應設施作為我們製藥業務的核心，配備了行業領先的製造設備和技術，全面覆蓋了制粒、乾燥、混合、壓片、初級包裝、二級包裝及質量檢驗等整個製造週期。這種全方位、一體化的生產能力，確保了產品質量的穩定性和一致性，大大提高了生產效率，縮短了產品上市週期。我們的年產能約三十億片，這一產能規模不僅滿足了當前市場的需求，更為未來市場的拓展預留了充足的空間。

在質量控制方面，我們的生產基地遵循國家藥品監督管理局的相關法規和標準，於2022年5月成功通過了藥品GMP符合性檢查。這一認證不僅是對我們生產流程和產品質量的高度認可，更是我們持續致力於提升生產管理水平、確保患者用藥安全的堅定保障。我們將繼續優化生產流程，提升管理水平，為醫藥行業的持續健康發展作出更多貢獻。

### 合約生產

於往績記錄期間，我們委聘七家中國藥品製造商（「CMO」）（均為獨立第三方）生產阿茲夫定。與擴大我們的生產能力有關的風險，請參閱本文件「風險因素－與產品製造及商業化有關的風險」。

根據我們與我們的CMO之間的生產框架協議，我們購買阿茲夫定的API，並根據製造需要向他們提供配方、技術和其他文件。我們的CMO主要負責根據有關配方和技術以及GMP認證要求生產阿茲夫定的成品劑。根據協議，我們是阿茲夫定的任何專有權的唯一所有者，包括在獲得國家藥監局批准後上市銷售阿茲夫定的權利。

我們亦已採取措施確保我們的CMO的生產資質、設施及過程符合適用監管要求及我們的內部指引。例如，我們確保我們的CMO具備開展製造活動所需的資質，且我們的CMO將就發現的任何特定問題進行適當調整。於往績記錄期間，我們並無遇到與我們的CMO生產的阿茲夫定有關的任何產品質量問題。

## 業 務

### 供應商

我們的供應商主要包括原材料供應商、研發服務提供商和我們租賃物業的業主。於2023年、2024年及截至2025年6月30日止六個月，我們向前五大供應商的採購額分別為人民幣491.1百萬元、人民幣84.5百萬元及人民幣10.2百萬元，分別佔我們於有關期間總採購額的約58.7%、40.1%及26.6%。同期，我們向最大供應商的採購額分別為人民幣320.7百萬元、人民幣40.8百萬元及人民幣3.1百萬元，分別佔我們於有關期間總採購額的約38.3%、19.4%及8.0%。我們於往績記錄期間的前五大供應商均為獨立第三方。概無董事、彼等的聯繫人或據董事所知持有我們5%以上股本的任何現有股東在任何前五大供應商中持有任何須根據上市規則予以披露的權益。

下表概述我們於所示期間向前五大供應商的採購：

2023年的前 五大供應商	國家／地區	供應商背景	業務關係期限	採購	採購額	佔總採購額 的百分比
					人民幣千元	%
供應商A	中國	製藥公司	2019年至今	原材料	320,713	38.3
供應商B	中國	製藥公司	2023年至今	原材料	60,424	7.2
供應商C	中國	製藥公司	2023年至今	原材料	43,350	5.2
供應商D	中國	CRO	2014年至今	研發服務	33,560	4.0
供應商E	中國	公立大學	2019年至今	研發服務	33,019	4.0

## 業 務

<b>2024年的</b>						
<b>前五大</b>						
<b>供應商</b>	<b>國家／地區</b>	<b>供應商背景</b>	<b>業務關係期限</b>	<b>採購</b>	<b>採購額</b>	<b>佔總採購額的百分比</b>
					<i>人民幣千元</i>	<i>%</i>
供應商E	中國	公立大學	2019年至今	研發服務	40,777	19.4
供應商F	中國	CRO	2023年至今	研發服務	24,430	11.6
供應商D	中國	CRO	2014年至今	研發服務	9,108	4.3
海南星捷安科技集團股份有限公司	中國	CRO	2023年至今	研發服務	5,660	2.7
供應商G	中國	CRO	2023年至今	研發服務	4,484	2.1
<b>截至2025年</b>						
<b>6月30日止</b>						
<b>六個月的前</b>						
<b>五大供應商</b>	<b>國家／地區</b>	<b>供應商背景</b>	<b>業務關係期限</b>	<b>採購</b>	<b>採購額</b>	<b>佔總採購額的百分比</b>
					<i>人民幣千元</i>	<i>%</i>
供應商H	中國	CRO	2022年至今	研發服務	3,055	8.0
供應商I	中國	建造服務提供商	2025年至今	建造服務	2,490	6.5
供應商J	中國	CRO	2023年至今	研發服務	2,135	5.6
供應商K	中國	CRO	2020年至今	研發服務	1,251	3.3
供應商L	中國	CRO	2024年至今	研發服務	1,241	3.2

我們的前五大供應商授予我們的信貸期一般介乎5天至90天，而我們向供應商的付款一般以電匯結算。

## 業 務

### 客戶

於往績記錄期間，我們主要根據復星醫藥協議在阿茲夫定在中國獲得上市批准後，向復星醫藥產業銷售阿茲夫定。我們與復星醫藥產業的合作於2022年開始。我們於2023年僅有復星醫藥產業一名客戶，於2023年向復星醫藥產業的總銷售額為人民幣344.2百萬元。2024年，我們的前五大客戶佔總銷售額的99.6%，其中向復星醫藥產業的總銷售比例佔99.2%，總銷售額為人民幣235.9百萬元。2024年復星醫藥產業以外的前五大客戶（作為我們的分銷商，主要從事藥品銷售）合共為我們貢獻總收入約0.4%或佔銷售額約人民幣1.0百萬元，且個別佔我們總收入0.2%以下或佔銷售額人民幣0.5百萬元以下。考慮到市場狀況的不斷變化並考慮到雙方的最佳利益，我們於2024年9月與復星醫藥產業訂立變更協議，收回復星醫藥協議項下的商業化權利。有關詳情，請參閱「—我們的技術轉讓安排及合作—復星醫藥戰略合作協議」。截至2025年6月30日，我們已與65家經銷商（彼等均為我們的客戶）簽訂了經銷協議，我們預計2025年的收入將主要來自對分銷商的銷售。

截至2025年6月30日止六個月，我們向五大客戶的銷售額為人民幣10.5百萬元，佔我們收入的63.4%；而向最大客戶復星醫藥產業的銷售額為人民幣7.5百萬元，佔我們收入的45.5%。截至2025年6月30日止六個月來自復星醫藥產業的收入為以銷售為基礎的特許權使用費，指我們與復星醫藥產業於2025年就復星醫藥產業於變更前銷售阿茲夫定所達成的最終結算。我們預期未來不會自復星醫藥協議確認更多收入。下表概述於所示期間向五大供應商的銷售額：

截至2025年

6月30日止

六個月的前

五大客戶

國家／地區	供應商背景	業務關係期限	收入	佔總收入的百分比	提供產品	
			人民幣千元	%		
復星醫藥產業	中國	一家主要從事藥品銷售、提供CMO及CSO服務的公司	2022年至今	7,528	45.5	供應阿茲夫定

## 業 務

截至2025年  
6月30日止  
六個月的前

五大客戶	國家／地區	供應商背景	業務關係期限	收入 人民幣千元	佔總收入 的百分比 %	提供產品
客戶A	中國	一家主要從事藥品 銷售銷售的公司	2024年至今	1,300	7.9	銷售阿茲夫定
客戶B	中國	一家主要從事藥品 銷售銷售的公司	2024年至今	568	3.4	銷售阿茲夫定
客戶C	中國	一家主要從事藥品 銷售銷售的公司	2025年至今	556	3.4	銷售阿茲夫定
客戶D	中國	一家主要從事藥品 銷售銷售的公司	2024年至今	521	3.2	銷售阿茲夫定

於往績記錄期間，概無董事或其聯繫人及（據董事所知）擁有我們已發行股本百分之五以上的現有股東於我們的任何客戶中擁有任何權益。於往績記錄期間，概無我們的主要客戶亦為供應商，反之亦然。

---

## 業 務

---

### 質量管理

我們已採納一系列質保程序管理我們向供應商進行的採購及內部營運。我們在材料轉移及人員培訓等方面設有標準的操作程序。我們審閱供應商提供的相關文件、檢查原材料的質量並進行定期核查，以監控每個生產過程，確保其達到我們的質量標準及要求。自從我們開始阿茲夫定的商業化以來，我們亦嚴格遵循並執行GMP標準。

### 存貨管理

我們於2022年開始內部生產活動後，我們的存貨主要包括原材料及製成品。我們已於平頂山建立一個倉庫，在常規存儲條件下存儲材料和產品。我們已為內部生產活動建立存貨管理系統，包括實施溫濕度監控、閉路電視監控及火災警報系統，以有效管理存貨。我們亦使用ERP系統管理我們藥品的分發、接收及存儲，並開發每月存貨檢查系統定期審查存貨。

### 知識產權

知識產權對我們的成功至關重要。我們未來在商業上能否取得成功部分取決於我們取得並維持與候選藥物相關的化合物、技術、發明及改進的專利及其他知識產權及專有保護的能力以及我們抗辯及執行我們的知識產權(包括我們已經或未來可能取得的任何專利)的能力。截至最後實際可行日期，我們在中國擁有23項專利及在中國有28項待批專利申請。截至同日，我們在海外亦擁有23項專利及39項待批准專利申請。此外，截至最後實際可行日期，我們在中國內地及香港持有45個商標。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無就任何知識產權牽涉於任何重大法律訴訟(無論作為原告方或被告方)，亦無就任何知識產權收到任何有關侵權且會對我們構成威脅或正在進行中的任何重大索賠通知。有關進一步詳情，請參閱本文件附錄四。

## 業 務

下表載列截至最後實際可行日期的重大專利及專利申請：

專利名稱	相關產品／		註冊／申請編號	擁有人／		申請日期	屆滿日期	法域
	適應症	專利類型		申請人	狀態			
2'-氟-4'-取代核苷類似物I的晶型A及其製備方法和應用	阿茲夫定	發明專利	201910313694.7	河南真實	已授予	2019年4月18日	2039年4月18日	中國
2'-氟-4'-取代核苷類似物、其製備方法及應用	阿茲夫定	發明專利	200710137548.0	河南真實	已授予	2007年8月7日	2027年8月7日	中國
2'-氟-4'-取代-核苷類似物、其製備方法及應用	阿茲夫定	發明專利	US12669342	河南真實	已授予	2008年6月27日	2028年12月7日	美國
2'-氟-4'-取代-核苷、製備和應用	阿茲夫定	發明專利	EP08772992.7	河南真實	已授予	2008年6月27日	2028年6月27日	德國、法國、英國
2'-氟-4'-取代核苷類似物I的晶型A及其製備方法和應用	阿茲夫定	發明專利	AU2019435643	河南真實	已授予	2019年4月18日	2039年4月18日	澳大利亞

## 業 務

專利名稱	相關產品／		註冊／申請編號	擁有人／		申請日期	屆滿日期	法域
	適應症	專利類型		申請人	狀態			
2'-氟-4'-疊氮-核苷類似物或其鹽的藥物應用	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	201010506595.X	河南真實	已授予	2010年10月8日	2030年10月8日	中國
核苷類化合物在治療冠狀病毒感染性疾病中的用途	阿茲夫定用於治療COVID-19	發明專利	202010125799.20	河南真實	已授予	2020年2月27日	2040年2月27日	中國
包含阿茲夫定和化療試劑的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202310201602.20	河南真實	申請中	2023年3月3日	不適用	中國
包含阿茲夫定的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202310201580.X	河南真實	申請中	2023年3月3日	不適用	中國
包含阿茲夫定的免疫調節劑組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202310232465.90	河南真實	申請中	2023年3月10日	不適用	中國
包含阿茲夫定的抗癌藥物及其用途	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202510389994.9	河南真實	申請中	2025年3月28日	不適用	中國
包含阿茲夫定的抗癌藥物及其用途	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202510735722.X	河南真實	申請中	2025年3月28日	不適用	中國

## 業 務

專利名稱	相關產品/ 適應症	專利類型	註冊/申請編號	擁有人/ 申請人	狀態	申請日期	屆滿日期	法域
阿茲夫定在治療人類 免疫缺陷病毒感染 和/或愛滋病的 導致的免疫功能重 建不良的用途	阿茲夫定用 於治療HIV	發明專利	202510521073.3	河南真實	申請中	2025年6月3日	不適用	中國
Menin抑制劑與阿茲 夫定聯用的藥物組 合物及用途	阿茲夫定抗 腫瘤	發明專利	202510930770.4	河南真實	申請中	2025年7月7日	不適用	中國
包含阿茲夫定的藥物 組合物及其用途	阿茲夫定抗 腫瘤	發明專利	202510873838.X	河南真實	申請中	2025年6月26日	不適用	中國
包含阿茲夫定的抗腫 瘤藥物組合物	阿茲夫定抗 腫瘤	發明專利	US18199402	河南真實	已授予	2023年5月19日	2043年5月19日	美國
2'-氟-4'-取代核苷 類似物i的晶型a及 其製備方法和用途	阿茲夫定	發明專利	EP19920547.7	河南真實	已授予	2019年4月18日	2039年4月18日	歐洲
包含阿茲夫定和 EGFR/TKI抑制劑 的抗腫瘤藥物組合 物	阿茲夫定抗 腫瘤	發明專利	US18199402	河南真實	已授予	2023年5月19日	2043年5月19日	美國
包含阿茲夫定和化療 試劑的抗腫瘤藥物 組合物	阿茲夫定抗 腫瘤	發明專利	US18200000	河南真實	已授予	2023年5月22日	2043年5月22日	美國

## 業 務

專利名稱	相關產品/ 適應症	專利類型	註冊/申請編號	擁有人/ 申請人	狀態	申請日期	屆滿日期	法域
包含阿茲夫定和EGFR/TKI抑制劑的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	EP23174301.4	河南真實	已授予	2023年5月19日	2043年5月19日	歐洲
包含阿茲夫定和化療試劑的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	EP23174495.4	河南真實	已授予	2023年5月22日	2043年5月22日	歐洲
包含阿茲夫定的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	PCT/ CN2024/079625	河南真實	申請中	2024年3月1日	不適用	PCT
包含阿茲夫定和化療試劑的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	PCT/ CN2024/079626	河南真實	申請中	2024年3月1日	不適用	PCT
包含阿茲夫定的免疫調節劑組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	US18205628	河南真實	申請中	2023年6月5日	不適用	美國
包含阿茲夫定的免疫調節劑組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	EP23177216.1	河南真實	申請中	2023年6月5日	不適用	歐洲
4'-取代核苷的晶型、製備和應用	CL-197	發明專利	201910216375.4	河南真實	已授予	2019年3月21日	2039年3月21日	中國
4'-取代核苷的晶型、製備方法和應用	CL-197	發明專利	US17604451	河南真實	已授予	2019年3月21日	2039年3月21日	美國

## 業 務

專利名稱	相關產品／		擁有人／		狀態	申請日期	屆滿日期	法域
	適應症	專利類型	註冊／申請編號	申請人				
4'-取代核苷的晶型、製備方法和應用	CL-197	發明專利	PCT/ CN2019/078992	河南真實	申請中	2019年3月21日	不適用	PCT
2-(2,4,5-取代苯氨基)嘧啶衍生物、其製備方法及其在製備抗腫瘤藥物中的應用	哆希替尼	發明專利	201711282598.8	河南真實	已授予	2017年12月7日	2027年12月7日	中國
氫代丙烯酰胺的製備方法和中間體	哆希替尼	發明專利	201710949642.X	河南真實	已授予	2017年10月12日	2037年10月12日	中國
2-(2,4,5-取代苯胺基)嘧啶衍生物及其晶型B	哆希替尼晶型	發明專利	US17497994	河南真實	已授予	2021年10月11日	2041年10月11日	美國
2-(2,4,5-取代苯胺基)嘧啶衍生物及其晶型B	哆希替尼	發明專利	PCT/ CN2019/081902	河南真實	申請中	2019年4月9日	不適用	PCT
苯甲酸類化合物及其製備方法和應用	MTB-1806	發明專利	201910191840.30	河南真實	已授予	2019年3月14日	2039年3月14日	中國

## 業 務

專利名稱	相關產品／		註冊／申請編號	擁有人／		申請日期	屆滿日期	法域
	適應症	專利類型		申請人	狀態			
苯甲酸類化合物及其製備方法	MTB-1806	發明專利	US17026339	河南真實	已授予	2020年9月21日	2040年9月21日	美國
苯甲酸類化合物及其製備方法和應用	MTB-1806	發明專利	EP19772121.0	河南真實	已授予	2019年3月14日	2039年3月14日	歐洲
一種廣譜病毒膜融合抑制劑及其製備方法和用途	廣譜抗病毒肽	發明專利	202310276398.00	河南真實	申請中	2023年3月20日	不適用	中國

## 競爭

創新藥物的開發和商業化競爭激烈。雖然我們相信創新平台賦予我們競爭優勢，但我們面臨來自全球及中國製藥和生物技術公司的競爭，這些公司銷售或將銷售對我們的藥物及候選藥物構成競爭的產品。我們主要依賴我們的研發能力、藥物及候選藥物的臨床表現、我們的商業化能力和在市場競爭中的品牌知名度。

有關我們主要競爭對手的進一步詳情，請參閱本文件「我們的產品組合」及「行業概覽」。

## 業 務

### 員工

截至2025年6月30日，我們有217名員工，大部分位於中國。下表載列截至同日按職能及按地區劃分的員工：

職能	中國員工人數	香港員工人數
研發	81	—
行政管理	11	1
商業化及供應鏈	77	—
運營管理	41	—
高級管理層	6	—
	<u>216</u>	<u>1</u>
<b>總計</b>		<b><u>217</u></b>

為遵守及繼續遵守中國勞動法，我們與所有中國員工訂立標準僱傭協議。根據有關僱傭協議，員工需嚴格保密本公司的所有文件、記錄和資料。員工離職後，必須退還所有與本公司相關的工作產品和材料。員工的保密責任在僱傭協議終止後兩年內仍然有效。我們亦與我們的主要員工訂立額外的競業禁止協議。根據該等協議，我們的主要員工在受僱期間不得與我們開展直接或間接競爭的業務，並且在此類僱傭終止後的兩年內不得在中國（以協議規定的方式）與我們競爭。根據中國勞動法的規定，我們為中國境內的員工繳納社會保險金及住房公積金供款。於往績記錄期間，我們委聘第三方代理人代表我們在當地為我們位於除北京、深圳、上海及平頂山以外的部分僱員繳納。詳情請參閱本文件「風險因素 — 與行業及業務運營有關的風險 — 未能遵守住房公積金或強制性社會保險或會令我們面臨罰款及其他法律或行政制裁」。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無經歷任何會對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的勞資糾紛或罷工。

---

## 業 務

---

我們主要經招聘專員於在線招聘平台招聘員工。我們按個人資格和經驗制定薪酬方案，且工資一般與市場水平看齊，以在勞動力市場上保持競爭力。我們亦不時向員工提供培訓及發展課程，以確保他們了解及遵守我們的各種政策及程序，並保有若干必要的資格，例如質量保證及藥物警戒質量管理規範的資格。此外，我們授予各種獎勵以鼓勵研發團隊進行發明。我們相信，於往績記錄期間，我們與員工保持良好的工作關係，且並無在為營運招聘員工方面遇到任何困難。

### 保險

我們根據中國法律法規及我們對運營需求的評估以及行業慣例投購所需保險。我們按照中國的行業慣例，投購不同類型的保險，例如人身意外保險及臨床試驗責任保險。董事認為我們現有的保險範圍總體上符合中國的行業慣例。有關詳情，請參閱本文件「風險因素－與行業及業務運營有關的風險－我們的保險範圍有限，任何超出我們保險範圍的索賠均可能導致我們產生大額成本及資源轉移」。

### 物業及設施

我們的總部和生產設施位於河南省平頂山。截至最後實際可行日期，我們並無擁有任何不動產。截至同日，我們在中國租用五處物業，總建築面積約為26,000平方米，用於日常業務運營、研發及內部製造，其中一處物業租用自平頂山興宇。

截至最後實際可行日期，與我們在中國的租賃物業有關的三份租賃協議尚未向中國相關房地產管理機關備案。根據中國相關法律，公司可能會因每份未向中國相關房地產管理機關備案的租賃協議而被處以最高人民幣10,000元的行政罰款（倘公司未能在規定時限內糾正該不合規行為），而我們認為其將不會對業務產生重大不利影響。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們租賃自平頂山興宇，並位於平頂山的物業的業務營運亦經歷了如下事件。於營運開始前，平頂山興宇未能完成若干建設程序，包括(i)取得建設工程規劃許可證和建設工程開工許可證，並隨之取得房產證，(ii)完成必要消防程序及(iii)根據中國法律及法規的規定取得其環境影響評估（環評）報告的批准文件並對其環保項目的建設進行檢查。平頂山興宇及我們一直積極整

## 業 務

改該等不合規行為，並尋求主管部門的確認以繼續我們的運營。截至最後實際可行日期，我們已取得上文(iii)所述的批准文件並進行檢查。此外，我們亦已獲各主管部門書面確認我們或平頂山興宇將不會受到任何行政處罰或被處以任何措施，且我們及平頂山興宇將毋須對先前的不合規行為承擔責任。此外，各主管部門確認我們能夠在其中繼續營運，且彼等不會責令平頂山興宇或我們暫停、恢復或遷離該等租賃物業。因此，我們的中國法律顧問告知，我們因有關不合規行為而受到主管部門的行政處罰或被處以任何措施的風險屬低。

此外，截至最後實際可行日期，我們在深圳有一處租賃物業的實際用途與房產證記載的擬定用途不符。我們的中國法律顧問告知，主管部門可責令我們於規定時間內糾正該等不合規行為、禁止我們使用該物業及／或終止該等物業的租賃協議。有關我們租賃物業的風險，請參閱本文件「風險因素－與行業及業務運營有關的風險－我們不擁有任何不動產，且倘若我們辦公室的任何租約到期後未續租或終止，我們可能會產生大額搬遷費用」。

### 與平頂山興宇的租賃安排

於2018年12月27日，河南真實與平頂山興宇訂立租賃協議（於2022年1月20日、2022年7月1日及2022年8月9日重續，「PX租賃協議」），以於平頂山租用總建築面積約22,262.3平方米的若干設施，月租為人民幣333,935.1元，協議條款相當於市場條款及其他獨立交易的條款。PX租賃協議的年期為2019年1月1日至2038年12月31日。

於2019年，平頂山興宇對租賃物業進行進一步建設並產生建設成本時，現金流量出現問題。因此，於2019年6月，訂約方同意河南真實代表平頂山興宇支付建設成本，以抵銷河南真實應付平頂山興宇的租金。於2022年3月23日，河南真實與平頂山興宇訂立協議（「抵銷協議」）以訂明有關安排。根據抵銷協議，由於截至2021年12月31日河南真實代表平頂山興宇支付的建築成本金額超過截至同日應付平頂山興宇的租金，故河南真實支付的建築成本應先用於抵銷截至2021年12月31日應付平頂山興宇的租金，剩餘金額用於抵銷根據PX租賃協議將須支付的租金。根據PX租賃協議，河南真實截至2021年12月31日支付的建築成本悉數抵銷應付平頂山興宇的租金後須繼續支付租金。

---

## 業 務

---

截至最後實際可行日期，租賃生產廠房已建成，且我們日後將無須負責支付任何租賃生產廠房的建築成本。

### 社會、健康、安全和環境事宜

我們須遵守各種社會、健康、安全和環境的法律法規，我們的運營亦定期接受當地政府當局的檢查。詳情請參閱本文件「監管概覽－與環境保護及消防有關的法律法規」。我們相信，我們已制定充分的政策，確保遵守所有適用的社會、健康、安全和環保法規。特別是，我們相信我們的持續增長取決於將社會價值融入業務中。我們擬對客戶、供應商和更多可能受我們的運營所影響社群產生持久、積極的環境、社會及管治（「環境、社會及管治」）影響。我們認可我們在環境保護和社會責任方面的責任，並知悉可能對我們的業務產生影響的氣候相關問題。我們承諾在上市後遵守環境、社會及管治報告要求。

### 社會事宜

在社會責任方面，我們致力為員工提供公平及關懷的工作環境。我們在招聘、薪酬、解僱、平等機會、多元化和反歧視方面制定了透明的政策。我們根據唯才是用的原則聘用員工，我們的公司願景是為員工提供平等機會。我們鼓勵員工遇到任何歧視時即時求助，此舉亦使我們能夠及時進行調查並按需要進行跟進。此外，我們為員工提供有關行業及監管發展的培訓課程。

此外，我們積極踐行社會責任。截至最後實際可行日期，我們與復星醫藥合作向中國農村地區和城市基層養老機構、福利院等特殊高危群體捐贈近300,000瓶阿茲夫定片劑，覆蓋超過250個市縣，助力解決某些地區或人群藥物儲備不足、醫療設施匱乏的困境。

### 職業健康和 safety

我們的營運涉及使用危險和易燃化學材料。我們在實驗室進行操作時嚴格遵守環境、健康和 safety (EHS) 標準及指引。我們亦已與合資格獨立第三方訂約，在我們的實驗室安裝設備，我們亦可能委聘彼等進行必要的維修及維護工作。我們的EHS經理主要負責識別並降低安全風險、改進安全生產政策和程序、監督該等政策和程序的實施情況以及為員工制定安全生產方面的應急計劃。

---

## 業 務

---

我們努力為員工提供安全的工作環境。我們已採用並維持一系列規則、標準操作程序及措施，為員工打造健康及安全的環境。我們已制定相關內部政策，確保實驗室使用的易燃和腐蝕性材料的安全儲存和處理。我們亦已配備安全設備及儀器。

### 環境事宜

我們深知我們的業務對氣候及環境造成的影響。我們努力在業務經營過程中採取措施保護生態環境，盡可能將對環境的不利影響降至最低。

自我們於2022年開始內部生產活動後，生產設施產生的主要污染物包括廢水、廢氣、固體廢棄物及噪音。廢水包括生產過程廢水、設備清洗廢水、實驗室廢水及生活廢水。經處理後的生產廢水主要排入市立自來水管網，而生活廢水則經由生產設施化糞池排入市立污水管網。我們的廢水處理方法符合國家處理及排放標準。對於我們研發活動產生的任何潛在危險廢物，我們會委聘第三方處置此類危險材料和廢物。我們根據多種因素選擇有關第三方，包括其資格、服務質量及行業經驗。

我們密切關注全球趨勢及中國應對氣候變化和生態環境保護的國家戰略。在可能影響我們的重大氣候變化相關倡議或行動計劃方面，我們計劃在上市後制定政策，有系統地識別、評估及管理氣候變化相關風險，並制定相關應對策略。

### 資源消耗

為實現我們的可持續發展目標，我們嚴格監督各個領域的環境保護表現，包括資源效益及能源消耗。我們密切監察電力、燃氣及水的消耗量，並積極實施提高能源效益及推廣節約用水的戰略。總體而言，就我們的製造功能（其一直是本集團的主要資源消耗功能）而言，我們於2023年及2024年的耗電量分別約為2.2百萬千瓦時及1.7百萬千瓦時；我們於2023年及2024年的燃氣消耗量分別約為3,300立方米及2,500立方米；我們於2023年及2024年的耗水量分別約為52,000立方米及59,000立方米。

---

## 業 務

---

我們遵循中國的環境、社會及管治評估體系標準及行業最佳實踐，致力減緩或減少我們的業務運營對環境造成的不利影響。我們制定環境管理計劃，旨在持續提高能源消耗效益及確保遵守所有政府環境規例及規定。我們當前目標是為本公司建立健全的環境、社會及管治的治理機制及體系。往績記錄期間的過往能源消耗數據將作為未來制定相關節能戰略及建立合適節能目標的基礎。該目標反映我們致力於未來三年尋求在推進研發與製造工作之間取得平衡，同時亦秉持我們的環境承諾。我們計劃通過優化流程，以於日常業務運營中盡力利用電力和燃氣以及盡量減少浪費用水，從而實現該目標。

為實現我們的目標，我們已實施以下環保措施：

- 提高全體員工的環保意識，鼓勵員工盡量減少浪費紙張以及節約水、燃氣及電力資源，例如在顯眼處放置節水節電指示牌以吸引員工注意及培養僱員對環境保護的承諾；
- 鼓勵僱員盡可能避免列印紙本文件並要求進行雙面列印；
- 定期檢查我們的實驗室設備，以檢查是否存在異常情況，並及時報告以避免潛在損害；
- 下班後有專人檢查，以消除不必要的照明；及
- 推廣回收計劃，尋求替代處置方法，並以環保方式減少廢棄物。

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中國相關法律法規，並沒有面臨任何與健康、安全、社會和環境保護有關的重大申索或處罰，亦無牽涉任何重大的工作場所事故或死亡事件。我們計劃繼續嚴格遵守所有適用的中國法律法規。

## 業 務

### 牌照及許可

我們於中國經營業務須取得及重續若干牌照、許可、批文及證書。我們的中國法律顧問認為，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已從相關政府部門取得包括註冊及藥物生產等對我們於中國的業務運營而言至關重要的所有必要牌照、許可、批文及證書。下表載列截至最後實際可行日期我們所持重大牌照及許可清單。我們計劃於到期時重續所有重大牌照及許可。

持有人	牌照／許可	適應症	牌照／ 許可編號	有效期	發證機關
河南真實	藥品生產許可證	不適用	豫20210344	2024年6月18日至 2026年6月1日	河南省藥品監督 管理局
河南真實	藥品註冊證(阿茲夫 定片(1毫克))	HIV感染	2021S00825	2021年7月20日至 2026年7月19日	國家藥監局
河南真實	藥品註冊證(阿茲夫 定片(3毫克))	HIV感染	2021S00826	2021年7月20日至 2026年7月19日	國家藥監局
河南真實	藥品註冊證(阿茲夫 定片(1毫克))	普通型COVID-19	2022S00715	2022年7月25日至 2026年7月24日	國家藥監局

### 合規及法律訴訟

於日常業務過程中，我們可能會不時牽涉法律訴訟。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們概無牽涉於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訴訟、仲裁或行政訴訟。截至最後實際可行日期，我們並不知悉任何針對我們提出且可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的待決或遭威脅訴訟、仲裁或行政訴訟。

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們並無發生任何董事認為單獨或總體上會對本公司的整體運營或財務產生重大影響的違規事件。

## 業 務

### 獎項及認可

我們及我們的管理層榮獲多項獎項及認可，包括下列各項：

獲獎者	獎項	頒發年度	頒發機構
河南真實	2025中國製藥工業Top 101及10大核心產業鏈榜單2025中國創新藥企Top 101	2025年	第七屆CMC-China中國製藥工業博覽會
河南真實	河南省技術發明獎一等獎(有關阿茲夫定作為雙靶點HIV治療藥物)	2024年	河南省人民政府
河南真實	2023年度中國小分子藥物企業創新力TOP30	2024年	米內網
河南真實	上市三年「最佳商業回報獎(化學藥)」	2024年	中國生物醫藥產業鏈創新轉化聯合體

## 業 務

獲獎者	獎項	頒發年度	頒發機構
河南真實	河南省技術發明獎一等獎(有關阿茲夫定作為COVID-19治療藥物)	2023年	河南省人民政府
河南真實	年度生物科技十大創新企業獎	2023年	華夏時報社
河南真實	2022年度中國小分子藥物企業創新力TOP30	2023年	米內網
河南真實	2023中國醫藥創新種子企業100強	2023年	E藥經理人
河南真實	2022河南社會責任年度企業獎	2023年	河南日報社、河南省人民政府國有資產監督管理委員會、河南省地方金融監督管理局、河南省工業和信息化廳及河南省慈善聯合總會
深圳真實	專精特新中小企業	2023年	深圳市中小企業服務局

## 業 務

獲獎者	獎項	頒發年度	頒發機構
河南真實	2022年度生物科技創新獎	2023年	華夏時報社
深圳真實	高新技術企業	2022年	深圳市科技創新委員會、深圳市財政局及國家稅務總局 深圳市稅務局
河南真實	2022中國醫藥創新種子企業 100強	2022年	E藥經理人
河南真實	年度藥物創新成就獎，年度十大藥物創新研究團隊	2022年	證券時報
河南真實	2021年度中國小分子藥物企業 創新力TOP30	2022年	米內網
河南真實	最具投資價值項目獎	2021年	中國醫藥工業 信息中心
河南真實	大灣區傑出業務大獎	2021年	中國融資

## 業 務

獲獎者	獎項	頒發年度	頒發機構
河南真實	卓越醫療及醫藥企業大獎	2021年	中國融資
河南真實	2020年度中國小分子藥物企業 創新力TOP30	2021年	米內網
河南真實	中國專利金獎	2017年	國家知識產權局及 世界知識產權組織

### 風險管理及內部控制

我們在業務運營中面臨各種風險，並認為風險管理對我們的成功相當重要。詳情請參閱本文件「風險因素－與行業及業務運營有關的風險」。我們面臨各種市場及其他財務風險，包括利率風險、流動資金風險及外匯風險。詳情請參閱本文件「財務資料－市場及其他金融風險」。我們致力建立及維持風險管理及內部控制系統，包括我們認為對業務營運屬適當的政策、程序及風險管理方法，並致力持續改善該等系統。董事監督及管理與營運有關的整體風險。我們認為，董事及高級管理層成員具備必要知識及經驗，可就風險管理及內部控制提供良好的企業管治監督。為監察[編纂]後我們的風險管理政策及企業管治措施的持續推行情況，我們已採納或將繼續採納(其中包括)以下業務營運的內部控制及風險管理政策。

---

## 業 務

---

### 內部控制風險管理

董事會[已成立]審核委員會，審查及監督我們的財務報告流程及內部控制系統。我們的審核委員會由三名成員組成。有關該等委員會成員的資質及經驗，請參閱本文件「董事及高級管理層」。此外，我們的內部審核團隊會與業務團隊密切合作，以(i)進行風險評估並就風險管理策略提供建議，(ii)提高營運效率及監察內部控制的有效性，及(iii)增強風險意識。

我們已採納或將繼續採納嚴格的內部程序，以確保我們的業務營運遵守相關規則及規例，尤其是上市規則，包括但不限於風險管理、關連交易及信息披露等方面。我們將就上市規則的相關規定及香港上市公司董事職責為董事及高級管理層提供培訓課程。

按照我們的程序，在訂立任何協議或業務安排前，我們的財務及法律人員會審查協議條款及審閱有關業務營運的所有文件（包括供應商取得的牌照和許可證及所有必要的相關盡職調查材料）。

董事及高級管理層監督及管理與我們業務營運有關的整體風險，包括(i)審閱及批准我們的風險管理政策，以確保其與我們的公司目標一致；(ii)審閱及批准我們的企業風險承受能力；(iii)監察有關業務營運的最大風險及管理層對有關風險的處理；(iv)根據我們的企業風險承受能力審閱我們的企業風險；及(v)監察及確保我們的風險管理框架妥為執行。

我們的審計部門監督任何必要政府預先批准或同意的申領，包括(i)制訂及更新我們的監管風險管理政策；(ii)頒佈監管風險管理措施；(iii)向業務團隊提供風險管理方法指引；(iv)審閱有關主要監管風險的內部報告並提供反饋；(v)監督風險管理措施在業務營運中的實施情況；(vi)向高級管理層報告重大風險；及(vii)確保內部設置適當的架構、流程及職能。就知識產權相關事宜而言，我們已聘有專門的外部知識產權法律顧問，協助我們處理知識產權事宜，例如專利和商標申請及註冊事宜。我們持續審閱風險管理政策和措施的實施情況，以確保政策和實施有效和充分。

---

## 業 務

---

### 財務報告風險管理

我們已制定一套與財務報告風險管理有關的會計政策，例如財務報告管理政策及預算管理政策。我們亦已制定執行會計政策的多項程序，我們的財務部門會根據該等程序審查我們的管理賬目。此外，我們會為財務部門員工提供培訓，以確保其了解我們的財務管理及會計政策，並在我們的日常營運中執行該等政策。

### 信息系統風險管理

我們已執行或將採取相關內部程序及控制，以確保我們的信息系統得到保護，並減少數據洩露及丟失的風險。我們會為僱員提供信息安全培訓，並持續開展培訓及不時討論任何問題或必要更新。

### 臨床數據管理

我們按照行業慣例，通常與當地醫院的醫生合作進行臨床試驗，主要通過委聘符合我們要求的國家藥監局認證臨床中心及CRO進行，其負責維護參與我們臨床試驗的受試者的醫療記錄和個人數據的保密性。我們已經採取內部規則，要求僱員對與我們臨床試驗有關的信息保密。

### 質量控制風險管理

我們的質量控制系統是我們風險管理及內部控制系統的重要組成部分。我們的質量控制措施涵蓋我們生產業務的所有方面，包括生產廠房的設計與建造、生產設備的安裝與維護、原材料及包裝材料的採購、材料及產品的質量檢查、藥品不良反應監測及文件核驗。我們質量控制系統的程序及方法乃基於GMP標準、中國藥典及其他適用國內外標準。

---

## 業 務

---

### 反賄賂與反貪污

我們嚴禁在任何業務營運中存在賄賂或其他不當付款。我們備存可合理詳盡反映交易及資產處置情況的準確簿冊和記錄。我們亦會定期為我們的高級管理層及僱員提供反腐敗和反賄賂合規培訓，以加強其對適用法律法規的了解並遵守適用法律法規。尤其是，我們將確保銷售及營銷團隊遵守適用的推廣及廣告規定，包括對推廣藥物用於未經批准用途或患者群體的限制，以及對行業贊助的科學及教育活動的限制。

### 國際制裁風險管理

我們已實施內部控制措施盡量減少受國際制裁的風險。例如，我們將評估海外項目的經濟制裁風險，且我們的內部法律團隊於審閱海外項目的業務合約時密切關注有關風險。此外，我們將確定是否應委聘第三方專業顧問進一步評估可能影響我們業務的醫療行業制裁風險。

### 人力資源風險管理

我們根據當前僱員架構及未來業務計劃制定未來招聘計劃。我們藉助信息技術持續完善招聘流程，例如利用線上招聘平台。

我們已聘請獨立內部控制顧問，就[編纂]事宜對我們的內部控制系統進行評估。內部控制顧問在若干方面對我們的內部控制系統進行審查程序，包括財務報告及披露控制、公司層面控制、信息系統控制管理及有關我們營運的其他程序。內部控制顧問自2021年5月至2021年7月開展工作，並於其報告中提供若干調查結果及建議。其後，我們已就該等調查結果及建議採取補救措施。內部控制顧問自2021年10月至2025年2月對我們的內部控制系統進行後續評估，且並無發現我們的內部系統存在任何重大缺陷。