

業 務

概覽

我們是一家生物製藥公司，致力於發現和開發針對自身免疫性疾病和腫瘤的小分子藥物，並具備在開發Ps、BD和IBD的治療法和化學療法方面的專業知識。

截至最後實際可行日期，我們已經開發包含七個小分子候選藥物的產品管線，涵蓋多種具有未滿足醫療需求的適應症。其中包括三個自身免疫候選藥物和四個腫瘤候選藥物。截至最後實際可行日期，我們擁有一款通過NDA批准的藥物，另有三款候選藥物已進入II期或III期臨床試驗階段，涵蓋共計九項適應症。以下是我們核心產品和關鍵產品的概要：

- **Mufemilast**。我們的核心產品Mufemilast是一種小分子磷酸二酯酶4B(PDE4B)蛋白表達阻斷劑和PDE4抑制劑，具有廣泛的自身免疫性疾病治療潛力。於2025年9月，國家藥監局已批准Mufemilast用於治療中重度斑塊狀Ps的NDA。根據弗若斯特沙利文，Mufemilast是一種具有雙重作用機制的全球藥物：其既可阻斷PDE4B蛋白的表達，亦可抑制PDE4的活性。Mufemilast不會引起血管炎，也不會輕易穿過血腦屏障，從而減少了中樞神經系統副作用，如抑鬱和自殺傾向。截至最後實際可行日期，Mufemilast也是唯一可直接用於有潛伏性結核感染的銀屑病患者的藥物，其安全性獲III期臨床試驗支持。與此同時，我們積極評估並開發更多適應症，以進一步拓展Mufemilast的治療潛力。我們已完成針對AS的II期臨床試驗。我們目前正在進行針對BD的關鍵性III期臨床試驗，以及針對UC、COPD及AD的II期臨床試驗。此外，我們正準備開展針對PsA的關鍵性II/III期適應性臨床試驗。就CD而言，我們計劃在中國開展II期臨床試驗，預期將於2026年開始招募首批患者。我們已於美國就BD獲得FDA孤兒藥資格認定。此外，我們已於澳大利亞完成銜接性I期研究。
- **Hemay022**。我們的核心產品Hemay022是一種EGFR/HER2雙靶點小分子抑制劑，旨在治療晚期ER+/HER2+乳腺癌。Hemay022通過與EGFR和HER2形成不可逆共價鍵發揮藥效，從而抑制PI3K/Akt和MAPK信號通路的傳導。Hemay022與芳香化酶抑制劑聯合使用時，通過抑制HER2和EGFR的異常激活發揮其抗腫瘤作用，同時減少雌激素分泌。此外，在ER+/HER2+乳腺癌患者中，Hemay022聯合內分泌治療有助於延緩獲得性耐藥的發生。截至最後實際可行日期，我們正在進行一項針對晚期ER+/HER2+乳腺癌的III期聯合療法臨床試驗。

業 務

- **Hemay007**。我們的關鍵產品Hemay007是通過多種藥理功能亞結構組合化合物庫篩選而來，是一種TNF- α 小分子調節劑。在自發性UC猴模型中，Hemay007減少了患病猴子結腸中的潰瘍數量，治療後對腸道進行病理檢查發現，結腸組織幾乎恢復到正常狀態。截至最後實際可行日期，我們已完成單藥治療UC的II期臨床試驗，也正在進行RA的II期臨床試驗。我們計劃優先就RA進行臨床試驗，目前尚未就UC的下一步訂出具體時間表。
- **Hemay808**。我們的關鍵產品Hemay808是一種靶向IgE和PDE4的分子實體。通過局部用藥，該化合物在靶組織中保持有效的治療濃度，同時降低全身暴露和潛在的毒性風險，實現了療效與安全性之間的優化平衡。截至最後實際可行日期，我們已於中國完成治療AD的IIa期臨床試驗。我們計劃在2025年年底於中國啟動IIb期臨床試驗。
- **Hemay181**。我們的關鍵產品Hemay181是一種潛在同類首創且具有作用機制的拓撲異構酶I靶點SDC藥物。其是全球首個在腫瘤微環境中被 β -GU激活且處於臨床階段的SDC藥物，具有廣譜抗腫瘤的潛力。在給藥後，Hemay181在全身循環過程中顯示出代謝穩定性。於到達腫瘤部位後， β -GU會裂解Hemay181，釋放出細胞毒性藥物SN38可使SN38在腫瘤組織中富集，從而獲得治療優勢。截至最後實際可行日期，我們正在於中國進行Hemay181的I期臨床試驗且我們已於2023年6月獲FDA批准在美國進行I期臨床試驗。

截至最後實際可行日期，我們在中國擁有9項授權專利，在美國擁有16項授權專利，在其他司法管轄區獲得56項授權專利、並在中國、美國及其他司法管轄區提交了41項與核心產品和關鍵產品以及四大技術平台的技術相關的專利申請。

於2024年，中國Ps藥物市場規模達到人民幣182億元，自2019年至2024年的複合年增長率為30.5%。到2028年，市場規模將增至人民幣483億元並於2032年達到人民幣871億元，自2024年至2028年的複合年增長率為27.6%，自2028年至2032年則為15.9%。中國UC藥物市場規模由2019年的人民幣11億元增長至2024年的人民幣17億元，自2019年至2024年的複合年增長率為9.4%。估計到2028年，市場規模將增至人民幣22億元並於2032年達到人民幣25億元，自2024年至2028年的複合年增長率為5.7%，自2028年至2032年的複合年增長率則為3.5%。根據弗若斯特沙利文，現時，中國腫瘤藥物市場以化療藥物為主，佔總市場份額的46.5%。靶向藥物（包括小分子靶向藥物和生物藥）佔總市場份額的42.2%，其餘11.3%為於2024年的腫瘤免疫治療。Ps市場包括(1)尋常型銀屑病、(2)膿疱型銀屑病、(3)紅皮病型銀屑病和(4) PsA。尋常型銀屑病包括滴狀銀屑病和斑塊狀銀屑病。

業 務

我們擁有兩個生產設施：峽江設施和贛州設施。我們的峽江生產設施負責API和關鍵中間體的流程開發和生產。截至2025年6月30日，該設施佔地面積超過46,000平方米，僱員數目為59名。其配備了三條生產線，API和關鍵中間體設計年產能約為5.8噸，截至最後實際可行日期當中每年約1.4噸現已投產。我們的贛州生產設施專門從事藥物產品的流程開發和製造。截至2025年6月30日，該設施佔地面積超過27,000平方米，僱員數目為67名。其配備了三條生產線，能夠製造多種劑型，包括片劑和軟膏，設計年產能為115百萬片劑和10百萬支軟膏。該兩項設施已就Mufemilast的NDA經國家藥監局檢查，並通過了生產審查，為Mufemilast的商業化奠定基礎。

我們的競爭優勢

我們的主要競爭優勢包括：

側重於治療自身免疫性疾病和腫瘤，具有龐大的市場潛力

Mufemilast

Mufemilast是一種小分子靶向候選藥物，具有PDE4B蛋白表達阻斷劑和PDE4抑制劑的雙重機制。這種雙重機制的特點在於其在阻斷病原誘發的PDE4B過度表達方面的高效力(EC50:8.3nM)，而對PDE4B的抑制效力則相對較弱(IC50:120nM)，因此與單獨使用PDE4抑制劑相比，潛在副作用較低，治療效果也較好。其作用機制和臨床試驗均展現出強效和安全的免疫調節作用，特點包括不會增加抑鬱或自殺傾向的風險、對潛伏性結核感染(LTBI)患者具有較高的安全性，且不會誘發血管炎。與其他PDE4抑制劑相比，Mufemilast具有上述獨特性帶來的優勢，凸顯其療效和對各種自身免疫性疾病的廣泛治療潛力。我們認為Mufemilast具有以下競爭優勢和特點，凸顯了其龐大的商業潛力：

*Mufemilast*為有潛力的候選藥物，應對價值百億元市場的需求

Mufemilast是一種小分子抑制劑，透過雙重機制實現PDE4B蛋白表達阻斷劑和PDE4抑制劑，可精確調節免疫炎症通路，對各種自身免疫性疾病具有良好的治療潛力。與現有療法相比，Mufemilast在緩解症狀和有效控制疾病進展方面有望提供優越的療效。

業 務

我們已開發一個移植人類銀屑病皮膚的小鼠模型，其屬一種PDX模型。在該模型中，Mufemilast和阿普司特在同等暴露水平下顯示出同等療效。然而，在食蟹猴頭對頭重複給藥毒性評估中，當兩者均以50毫克／千克劑量給藥時，Mufemilast的暴露水平是阿普司特的8倍，而在兩組猴中觀察到的毒性作用（臨床觀察／大體屍檢）相當。這表明Mufemilast的治療指數(TI)可能遠高於阿普司特。在健康受試者中進行的I期臨床研究（非頭對頭）中觀察到了類似結果。

利用PDE4靶點在Th17/Treg細胞平衡和NF-κB信號通路的核心作用，加上其獨特的分子特性，Mufemilast可用於治療廣泛的重大自身免疫性疾病，包括IBD、Ps、BD和COPD。截至最後實際可行日期，我們已建立涵蓋十個適應症的強大臨床管線，形成「快速進入核心適應症市場，持續拓展長脂尾適應症」的雙輪驅動發展戰略。具體而言，Mufemilast已獲准於中國商業化，用於治療中重度斑塊狀Ps。BD正進行關鍵III期註冊試驗，並就UC和AD快速推進II期臨床試驗，藉此體現我們高效的臨床開發能力。

根據弗若斯特沙利文，中國自身免疫性疾病患者人數已超過80百萬人，中國自身免疫性疾病藥物市場由24億美元增長至46億美元，2019年至2024年的複合年增長率為14.2%。預計該數字將於2028年達到121億美元並於2032年達到263億美元，2024年至2028年的複合年增長率為27.6%，而2028年至2032年的複合年增長率為21.4%。在中國，2024年斑塊狀Ps、BD和UC的患者人數合計超過6.7百萬人，2023年市場機會所涉金額超過人民幣200億元。我們的中重度斑塊狀Ps III期臨床試驗顯示，Mufemilast具有潛力應付該等患者在安全性和療效方面的需求。

目前，自身免疫性疾病治療領域仍存在大量尚未滿足的臨床需求，包括傳統療法涉及的低反應率和長期安全性風險、生物製劑的高成本和用藥不便，以及部分自身免疫性疾病缺乏有效的治療方案。Mufemilast通過口服使用，用法方便，且經臨床驗證療效持久和擁有良好的安全性，具有充足條件成為治療Ps和IBD等自身免疫性疾病的變革性療法。鑒於巨大的市場機遇，在就治療主要適應症銀屑病獲得監管批准後，我們計劃迅速擴展至其他高價值適應症，如BD和UC，從而建立差異化競爭優勢。

我們相信Mufemilast具有龐大潛力，能夠在短期內迅速創造收入，並具有較高的可見性和確定性。Mufemilast在競爭激烈的自身免疫性治療領域中具備成為領先候選藥物的有利條件，有望成為高價值的治療資產，為我們帶來可觀的回報。

業 務

對多種適應症展現令人鼓舞的臨床療效，有望滿足自身免疫性疾病領域尚未滿足的醫療需求

Mufemilast針對多種適應症展現令人鼓舞的療效，凸顯其差異化臨床價值，以及滿足自身免疫性疾病方面尚未滿足的龐大醫療需求的潛力。

- Ps**：根據弗若斯特沙利文，於2024年，中國Ps藥物市場規模達到人民幣182億元，自2019年至2024年的複合年增長率為30.5%。於2028年，市場規模將增加至人民幣483億元並於2032年增至人民幣871億元，自2024年至2028年的複合年增長率為27.6%，自2028年至2032年則為15.9%。該病的特點為反覆發作、難以徹底治癒，並經常與其他系統性合併症有關。根據我們已完成的Ps III期關鍵臨床試驗的最終臨床總結報告（306名患者被納入研究），Mufemilast展示出顯著的臨床療效。於第16、32和52週的PASI-75和PASI-90比率顯示出其長期臨床益處。詳細結果載列如下：

		Mufemilast (60毫克BID)
		III期
第16週	PASI-75	53.6%
	PASI-90	32.5%
第32週	PASI-75	56.4%
	PASI-90	28.9%
第52週	PASI-75	47.9%
	PASI-90	25.1%

- BD**：截至最後實際可行日期，Mufemilast為中國第一款已進行針對BD的III期臨床試驗的候選藥物。根據我們已完成的Mufemilast針對BD的II期臨床試驗結果，45毫克BID治療組患者的12週口腔潰瘍數量的曲線下面積(AUC)為 103.9 ± 18.81 ，與安慰劑相比，差異為 -104.8 ± 25.91 。60毫克BID治療組患者12週口腔潰瘍數量的AUC為 66.1 ± 17.74 ，與安慰劑相比，差異為 -142.5 ± 25.07 。與阿普司特相比，45毫克BID和60毫克BID治療組均顯示出出色的臨床療效。

業 務

BD的II期臨床試驗結果呈列如下：

	Mufemilast		阿普司特
	第12週		第12週
ANCOVA	45毫克BID	60毫克BID	30毫克BID
AUC	103.9±18.81	66.1±17.74	129.5±15.9
與安慰劑組相比的曲線下 面積差異	-104.8	-142.5	-92.6
與安慰劑組相比的最小平方 均值差異 (標準誤差)	-104.8 (25.91)	-142.5 (25.07)	不適用
P	P<0.0001	P<0.0001	P<0.001

1 ANCOVA指協方差分析，一種將治療組和受試者性別作為固定效應變量，將基線口腔潰瘍數量作為協變量的統計模型，用於計算統計參數。

2 本文引用的阿普司特臨床數據來自*N Engl J Med. 2019 Nov 14;381(20):1918-1928*。

3 AUC (曲線下面積) 數據以最小平方均值±標準誤差或最小平方均值 (95%置信區間) 表示。

基於Mufemilast在BD臨床試驗中表現出令人鼓舞的臨床療效，我們已於2023年7月向FDA提交IND前申請。該提交預期利用正在中國進行的III期臨床研究，與FDA就計劃國際多地臨床試驗的方案達成共識。我們擬將BD作為突破性適應症，以促進Mufemilast進入美國市場。截至最後實際可行日期，Mufemilast已就治療BD被FDA授予孤兒藥資格。

- UC：**UC已被世界衛生組織認定為現代醫學中極具挑戰性的疾病之一，特點為疾病進展複雜且持續時間較長、難以完全緩解、經常複發，且極有可能發生惡性轉化。目前的常規療法對黏膜愈合的療效有限，且無法維持長期療效，而生物製劑的反應率不足，對患者預後的改善有限。因此，許多患者最終需要通過手術切除受影響的腸段。因此，現有治療在實現黏膜愈合和持續緩解方面仍有大量尚未滿足的需求。截至最後實際可行日期，我們正在進行有關UC的II期臨床試驗。

業 務

卓越的安全性支持長期使用，不會增加抑鬱或自殺風險；臨床數據證明對患有潛伏性結核感染的Ps患者具有安全性

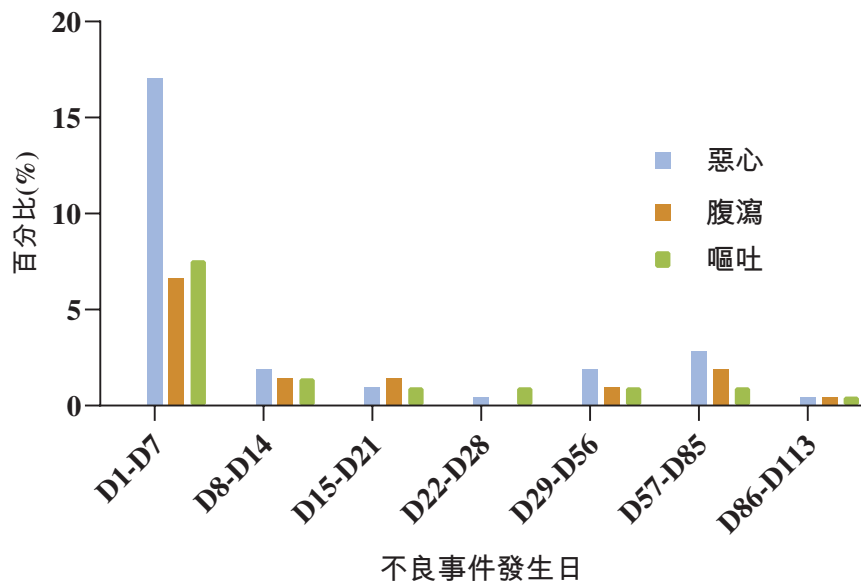
在Mufemilast的組織分佈研究中，放射性主要分佈在代謝和排洩器官，如胃腸道、肝臟和腎臟。在對雄性長耳大鼠(LE)口服灌胃單次給藥Mufemilast (劑量為15毫克／100 μCi／千克) 後，在168小時的觀察期內的所有測試點中，並未在大腦中檢測到放射性，反映Mufemilast及／或其代謝物並不會通過血腦屏障。根據我們已完成的Ps II期和III期臨床試驗結果，Mufemilast表現出良好的安全性和耐受性。Mufemilast的不良事件發生率偏低，且並無發現令抑鬱或自殺傾向風險增加的情況。本臨床試驗採用醫院焦慮抑鬱量表(HADS)評估抑鬱不良事件。在第16週和第56週，Mufemilast和安慰劑組的醫院焦慮抑鬱量表(HADS)焦慮或抑鬱評分平均值並無統計學上的明顯差異。於Ps III期臨床試驗的核心和開放標籤延長治療期間，大多數TEAE的嚴重程度為1級或2級。與Mufemilast相關的最常見不良反應是惡心、腹瀉、嘔吐、頭痛、頭暈和排便頻率增加。大多數不良事件發生在給藥的第一週，隨後數週的不良事件發生率較低，顯示服用長期劑量Mufemilast的安全性。Mufemilast是目前唯一一種獲臨床數據支持的藥物，證明其對患有LBTI的銀屑病患者具有安全性。

		Mufemilast (60毫克BID) (36週核心期)	阿普司特 (16週30毫克)
		III期	
安全性	腹瀉	14.7%	31.0%
	惡心	24.2%	22.0%
	頭痛	10.0%	12.0%
	抑鬱	無	1.3%
	自殺傾向	無	一次嘗試

1 本文引用的阿普司特臨床數據來自*N Engl J Med. 2019 Nov 14;381(20):1918-1928*。

業 務

以下列出了Mufemilast在Ps的III期臨床試驗中報告的惡心、腹瀉和嘔吐：



自身免疫性疾病的臨床治療面臨多重挑戰，而Mufemilast能有效解決目前治療選擇尚未滿足的需求，具有強大的競爭優勢：

- **不會增加抑鬱或自殺風險：**自身免疫性疾病患者通常會受疾病進展與心理健康障礙（尤其是抑鬱和自殺傾向）之間複雜的相互作用影響，繼而加劇其病情。普通大眾中大約10%的銀屑病患者患有臨床抑鬱症。我們特別關注Mufemilast誘發抑鬱或自殺傾向的潛在風險。我們針對Ps的III期臨床試驗對所有試驗參與者進行為期56週的抑鬱量表評估。概無證據表明Mufemilast會誘發抑鬱或自殺傾向。
- **對LTBI患者具有良好安全性：**根據弗若斯特沙利文，估計2023年中國約有238百萬名15歲及以上的結核潛伏感染患者。根據弗若斯特沙利文，2023年TB檢測呈陽性的銀屑病患者人數約為0.6百萬人。就自身免疫性疾病患者而言，甲氨蝶呤、環孢素、JAK抑制劑和生物製劑等常用的全身療法均具有免疫抑制作用。該等療法在使用過程中可能會重新激活休眠的結核分枝桿菌。阿達木單抗和英夫利昔單抗等生物製劑在其產品標籤中包括結核分枝桿菌的警告。患者必須在治療前和治療期間接受結核病篩查，而活躍結核病患者不得使用該等療法。LTBI患者在開始使用這些藥物前必須接受預防性抗結核治療。

業 務

在以Mufemilast治療Ps的III期臨床試驗中，共有105名LTBI陽性患者參與。在52週的治療後，概無患者出現活躍結核病。上述臨床結果表明，Mufemilast對同時患有LTBI的銀屑病患者具有較高的安全性，且引發活躍結核病的風險極低。隨著我們逐步開發更多自身免疫性疾病適應症，Mufemilast有望為自身免疫性疾病和LTBI患者提供一種可行的治療選擇，為該患者群體解決在用藥方面的挑戰。我們相信，與TNF- α 抑制劑和JAK抑制劑相比，Mufemilast能為LTBI患者提供更安全的治療選擇。

- **無血管炎風險**：治療自身免疫性疾病的主要和嚴重免疫相關不良事件之一為藥物誘發的血管炎，而TNF- α 抑制劑和JAK抑制劑均曾出現此情況。在食蟹猴的慢性研究中，血管炎僅與顯著的炎症區域有關，而且僅在兩只食蟹猴身上發現。在Mufemilast的Sprague Dawley大鼠慢性研究中，在所檢查的任何大鼠中概無觀察到血管炎。藥物誘發的血管炎是因使用各種藥劑而引起的血管發炎。血管炎會造成血管壁的改變，包括增厚、減弱、收窄和結疤，炎症可以是短期或長期，嚴重時會導致由受影響血管供應的組織和器官無法獲得足夠的血液。血液不足會導致器官和組織損傷，甚至死亡。藥物誘發的血管炎是最常見的一種血管炎。我們認為，Mufemilast在治療自身免疫性疾病時不會增加血管炎的風險，從而降低血管損傷的可能性並改善患者治療結果。

基於Mufemilast在多個疾病臨床試驗中的臨床療效和安全性，尤其是對LTBI患者的安全性，國家藥監局在Mufemilast的NDA提交過程中向其授出優先審評資格。於2025年9月，國家藥監局已批准Mufemilast用於治療中重度斑塊狀Ps的NDA。

Hemay022

Hemay022為EGFR/HER2雙靶點小分子抑制劑，擁有全球知識產權。根據我們已完成的Ib期臨床試驗結果，Hemay022聯合內分泌治療對晚期HER2+/ER+乳腺癌患者具有顯著的臨床益處。我們目前正在進行以Hemay022聯合內分泌療法治療晚期HER2+/ER+乳腺癌的III期臨床試驗。我們相信，該聯合療法具有潛力為HER2+/ER+乳腺癌患者提供更精確的治療選擇和更大的臨床療效。

業 務

根據弗若斯特沙利文，中國新確診的乳腺癌病例數目逐年增加。中國新增乳腺癌病例數目由2019年的330,300例增至2024年的372,700例，預計到2028年將增至390,800例以及到2032年將增至402,400例。中國乳腺癌藥物市場估計將由2019年的65億美元增至2024年的95億美元，複合年增長率為7.8%。未來，中國乳腺癌藥物市場將進一步增至2028年的135億美元以及2032年的185億美元，2024年至2028年的複合年增長率為9.3%，而2024年至2032年則為8.1%。在我們已完成的Ib期臨床試驗中，在六個組別中的55名可評估參與者的客觀緩解率為29.1%，臨床獲益率達到56.4%，mPFS為9.0個月。在接受Hemay022 400毫克或更高劑量聯合治療的四個組別中的44名參與者中，客觀緩解率為31.8%，臨床獲益率為61.4%，mPFS維持在9.0個月。基於Ib期試驗的數據，國家藥監局已批准Hemay022直接進入III期臨床試驗。目前，我們正在進行以Hemay022聯合內分泌治療晚期HER2+/ER+乳腺癌的隨機、開放標籤、對照、多中心III期臨床試驗。

小分子藥物開發技術平台

我們在小分子藥物開發方面擁有全面的技術平台，開發腫瘤微環境激活偶聯藥物，並繼續推動擴展我們的產品管線。我們專注於利用技術平台，通過深入探索藥物作用機制，建立高效的藥物篩選和評估系統，推動新產品開發。我們的研發平台和核心技術包括多藥理靶向模塊化化合物庫構建平台、病原體驅動的生物標誌物動物模型高效篩選平台、腫瘤微環境激活亞結構組合化療糖基藥物偶聯物(SDC)藥物設計平台和差異化臨床設計平台，有助實現藥物開發。這些平台支援識別具有作用機制的候選藥物。

我們的腫瘤微環境激活亞結構組合SDC偶聯藥物設計平台乃基於對腫瘤微環境調控機制的深入研究並識別有利於腫瘤的糖生物化學來釋放藥物。其識別影響藥物釋放和活性的關鍵機制，將藥物設計為由亞單位組成的模塊化結構。該等亞單位通過連接子連接，發揮不同的功能作用，如靶向配體、藥代動力學(PK)調節基團、有效載荷和連接子。針對不同腫瘤類型和作用機制，我們相應設計和組合該等亞單位。我們在這個平台上的發現之一為我們的偶聯候選藥物。

業 務

我們的偶聯藥物為腫瘤微環境激活、糖基化偶聯物，以細胞毒性藥物作為有效載荷，稱為SDC。與抗體藥物偶聯物，或ADC相比，SDC具有腫瘤富集效率高、對實體瘤的整體適用性、免疫原性低等優點：

- 腫瘤富集效率較高：ADC藥物依賴於識別腫瘤細胞表面的特定抗原，並通過內吞作用進入細胞釋放細胞毒性藥物。因此，抗原表達水平和內吞效率對ADC藥物的療效造成影響。相比之下，SDC利用獨特的酶促裂解特性，在腫瘤微環境中實現細胞外釋放細胞毒性藥物。SDC亦具有優異的腫瘤代謝穩定性，可增加腫瘤內有效載荷的比例。基於我們的研究，Hemay181有良好的腫瘤富集能力。

下表載列Irinotecan、IMMU-132(Trodely, Sacituzumab govitecan)和Hemay181的數據：

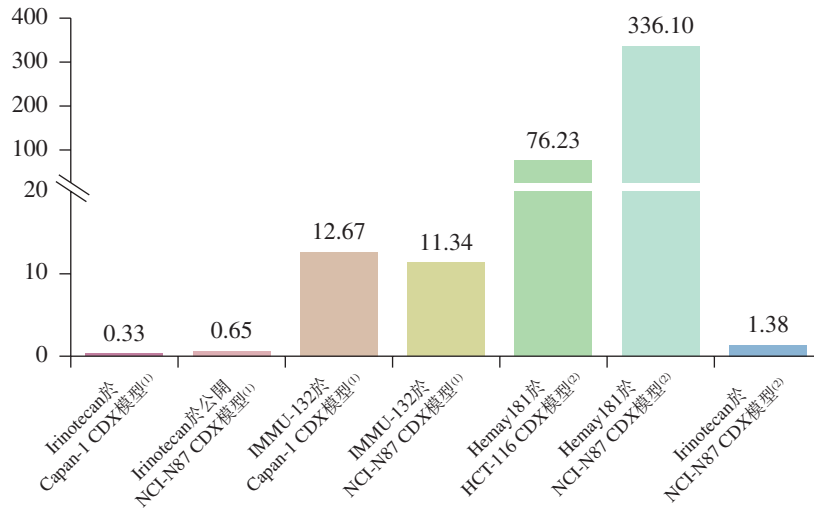
藥物	腫瘤	劑量 (毫克/ 千克)	SN-38 等效劑量 (毫克/ 千克)	SN-38於 血清內的 AUC (微克/ 毫升·小時)	SN-38於 腫瘤的 AUC (微克/ 克·小時)	腫瘤/ 血清 SN-38的 AUC比例
Irinotecan ⁽¹⁾	胰腺癌Capan-1	40	23.2	3.27	1.09	0.33
	胃癌NCI-N87	40	23.2		2.11	0.65
IMMU-132 ⁽¹⁾	胰腺癌Capan-1	1.0毫克	16微克	3.87	49.02	12.67
(Trop-2 ADC)	胃癌NCI-N87	1.0毫克	16微克		43.88	11.34
Hemay181 ⁽²⁾	結腸癌HCT-116	15	4.0	3.1	236.3	76.23
Hemay181 ⁽²⁾	胃癌NCI-N87	15	4.0	0.8	268.9	336.1
Irinotecan ⁽²⁾		40	23.2	2.1	2.9	1.38

資料來源：

- 1 一份於2015年發表的論文；
- 2 Hemay181的數據來自我們的實驗室。

業 務

SN-38的腫瘤／血清比例



(1) 數據來源於已發表的論文。

(2) 數據來源於我們的臨床前研究。

- 對實體瘤的整體適用性：儘管ADC亦表現出基於抗原過度表達的廣譜適用性，但其需要較高的靶向特異性，抗原不僅須在腫瘤細胞中高度表達，且須能內化ADC，方為有效。腫瘤的異質性往往導致不同腫瘤的抗原表達存在顯著差異，若干抗原可能會在治療過程中下調或丟失。另一方面，SDC利用腫瘤微環境中的 β -葡萄糖醛酸酶(β -GU)進行酶促裂解和藥物釋放。 β -GU是一種重要的酸性溶酶體水解酶，與正常細胞相比，其在腫瘤組織中以異常高水平表達。在乳腺癌、胃腸道癌症、肺癌和黑色素瘤等多種惡性腫瘤中均能觀察到這種高表達。 β -GU的作用機制可廣泛應用於實體瘤。臨床前研究表明，Hema181在三陰性乳腺癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、結直腸癌、肺癌、頭頸癌、卵巢癌和小細胞肺癌的異種移植模型以及三陰性乳腺癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、小細胞肺癌、肺鱗癌和結直腸癌的PDX模型中展現顯著和持續的腫瘤抑制作用，突顯其作為廣譜抗腫瘤藥物的潛力。

業 務

- 免疫原性低：ADC可能引起患者的免疫原性反應。儘管目前大多數ADC使用人源化或全人源單克隆抗體開發，但其仍然面臨與抗體本身的抗原表位，以及連接子和小分子毒素偶聯形成新表位有關的挑戰。該等因素可能導致抗藥物抗體(ADA)產生。相比之下，預期SDC的分子量較小，抗原表位有限，導致較低的免疫原性及較高的安全性。

基於我們的腫瘤微環境激活亞結構組合化療藥物設計平台，SDC表現出良好的藥代動力學、可預測的裂解位點和藥物釋放速率，以及改善的治療窗口，在提高療效的同時保持可接受的不良影響。

Hemay181是一種具有作用機制的SDC藥物。其是全球首個在腫瘤微環境中被 β -GU激活且處於臨床階段的SDC藥物，具有廣譜抗腫瘤的潛力。在給藥後，Hemay181在全身循環過程中顯示出代謝穩定性。於到達腫瘤部位後， β -GU會裂解Hemay181並釋放出細胞毒性藥物SN38。

商業規模的內部製造能力

我們建立了商業規模的內部製造能力，以確保穩定和成本可控的活性藥物成份(API)和藥物產品供應。這種綜合方法確保臨床和商業供應的穩定性和成本效益。我們的核心產品Mufemilast已於2025年9月獲國家藥監局的NDA批准以用於治療中重度斑塊狀Ps，標誌着其商業化進程中的一個重要里程碑。我們積極奠定基礎以涵蓋整個產業鏈，從藥物發現與開發到製造。我們已根據GMP標準完成峽江和贛州生產設施及其配套基礎設施的建設。

峽江生產設施

我們的峽江設施負責API和關鍵中間體的流程開發和生產。截至2025年6月30日，該設施佔地面積超過46,000平方米，僱員數目為59名。其配備了三條生產線，設計年產能約為5.8噸，截至最後實際可行日期當中每年約1.4噸現已投產。作為API和關鍵中間體的核心生產中心，峽江設施配備了生產設備。從原材料控制到最終產出，生產流程的每一步均嚴格遵循標準化程序。專業技術團隊專注於優化流程參數，確保產品質量、穩定性和一致性，從而為下游藥物產品生產奠定堅實的基礎。該生產設施已經過國家藥監局的檢查，並順利通過了Mufemilast的NDA審查，為Mufemilast的商業化鋪路。

業 務

贛州生產設施

贛州生產設施專門從事藥物產品的流程開發和製造。截至2025年6月30日，該設施佔地面積超過27,000平方米，僱員數目為67名。其配備了三條生產線，能夠製造多種劑型，包括片劑和軟膏，設計年產能為115百萬片劑和10百萬支軟膏。該生產設施已經過國家藥監局的檢查，並順利通過了Mufemilast的NDA審查，為其商業化鋪路。

我們擁有生產管線產品關鍵中間體、API和藥物產品的所有關鍵技術和流程。這使我們能夠維持對技術、質量和生產的完全自主和控制，從而減低與外部依賴性相關的風險。此外，這亦為我們在控制產品成本和定價方面提供重大優勢。舉例而言，Mufemilast已進入多種適應症的後期臨床試驗階段，隨著開發的進展，其成功商業化的可能性甚大。於商業化後，我們對生產流程的有力控制將有效降低製造成本。這一成本優勢將提升我們在建立和維護醫院銷售渠道方面的競爭力，並在價格談判和產品推廣方面提供優勢。在中國藥品醫保談判的商業模式下，成本優勢直接對納入國家醫保藥品目錄(NRDL)的可能性和醫保談判的定價結果造成影響。就未來的全球擴張戰略而言，我們的自主製造技術和成本優勢將使我們能夠與國際製藥公司競爭、克服技術壁壘，並向全球市場推出高性價比的產品。這將有助我們獲得國際市場的認可，從而為我們的全球發展奠定堅實的基礎。

經驗豐富的管理團隊與知名投資者的支持

我們擁有一支經驗豐富且專業的管理團隊，在藥物發現和開發、戰略決策和市場趨勢分析方面具有豐富的專業知識。我們的創始人兼董事會主席張和勝博士是國務院特殊津貼專家。張博士在中國的科技創新和創業活動中取得了傑出成就，並贏得了多項榮譽，包括「國務院特殊津貼專家」、獲國務院僑辦授予「重點華僑華人創業團隊」、「中國僑界貢獻獎」和「回鄉創業優秀贛商」。於2017年，張博士入選中共中央組織部海外高層次人才引進計劃。作為主要研究人員，張博士主持了多個國家和省級政府資助

業 務

項目，包括十一五規劃的「重大新藥創製」計劃。彼擁有超過20年的[生物醫學研究與管理]工作經驗。在張博士的領導下，我們建立了一支專業的團隊連接早期藥物研究和臨床試驗，以及一支全面的科學研發團隊。我們的研發部門包括動物中心、新陳代謝實驗室、藥物化學部和藥理學部；我們的開發部門包括制劑部門、分析部門、配方部門、臨床部和專利管理部。

我們管理團隊的其他成員在研發及運營方面亦擁有豐富的行業經驗：

陳英偉先生，製藥化學高級工程師任職資格持有者，現任執行董事、副總經理、董事會秘書兼銷售部門負責人。彼主要負責本集團運營、投資及法律事務。彼在生物醫學研究和管理方面擁有超過20年的工作經驗。陳先生於2003年6月獲得中國南開大學材料化學學士學位。

霍愛紅博士，製藥化學高級工程師任職資格持有者，於2004年6月加入本集團，並自2023年3月起擔任副總經理，以及自2025年5月起擔任執行董事。彼主要負責本公司的產品註冊及後期開發事務。霍博士在醫藥研究領域擁有超過20年的經驗。於2004年6月至2015年12月，彼曾在和美生物技術擔任多個研發職位，最高職位為研究和專利事務總監。霍博士於2011年6月獲得中國天津大學藥學院應用化學博士學位。

曾廣懷博士，製藥化學高級工程師任職資格持有者，為副總經理，於2004年8月加入本集團。自2023年3月起，彼一直擔任本公司副總經理，主要負責本公司早期研發管線的工作及相關事務。曾博士在藥物研究領域擁有超過20年的經驗。彼於2009年7月至2015年8月擔任和美生物技術的研發總監。曾博士於1998年7月和2003年12月分別獲得中國南開大學有機化學碩士和博士學位。

Charles Richard Jones博士於2024年3月加入本公司，擔任首席醫學官，主要負責本集團的藥物開發和醫學事務。Jones博士在醫藥和生物技術行業的藥物開發和臨床研究方面擁有超過30年的經驗。彼也於2017年3月至2018年5月擔任天津合美醫藥的醫學顧問。加入本公司之前，彼於2018年8月至2022年7月擔任百明信康生物技術(浙江)有限公司的首席醫學官。於2014年5月至2018年7月，Jones博士擔任inVentiv Health(現

業 務

稱Syneos Health) 副總裁兼全球治療主管。於2012年8月至2014年4月，Jones博士擔任Quintiles (現稱IQVIA) 副總裁。Jones博士於1975年6月獲得劍橋大學藥理學學士學位、於2009年1月獲得牛津大學醫學院醫學內外全科學士和於2009年11月獲得牛津大學醫學博士學位。彼為英國皇家內科醫學院成員，亦為英國製藥醫學學院的專業成員。

自成立以來，我們已完成多輪融資，並獲得了多個知名投資者的支持，當中包括真灼醫藥、真灼新祺、上海千驥、泰格投資、泰鯤投資和倚鋒睿意。

本集團的戰略

加快以Mufemilast治療多種適應症的臨床發展，增強其市場影響力及行業地位

我們全力加快以Mufemilast治療多種適應症的臨床發展，並推動其審批及商業化進程。通過該等措施，我們旨在提升Mufemilast在自身免疫性疾病領域的市場影響力及行業地位。在我們取得IND批准的適應症中，我們計劃優先進行針對UC、BD、CD、PsA和COPD的臨床開發。

BD：在BD適應症方面，由於我們擁有Mufemilast的全球開發及商業化權利，我們已制定下列的全球市場戰略：

中國市場。根據中國國家衛生健康委員會發表的第二批罕見病目錄，BD獲正式確認為罕見病。中國於2023年約有233,100名BD患者，可供選擇的治療方案極為有限。我們正在進行以Mufemilast治療BD的III期臨床試驗，預期將於2026年第一季度完成此項臨床試驗的核心階段。我們計劃於2026年向國家藥監局提交NDA。

全球市場。基於以Mufemilast治療BD的II期臨床試驗展現的療效及安全性，FDA已就該項適應症授出孤兒藥資格認定。我們已向FDA提交IND前申請，進行以Mufemilast治療BD的關鍵臨床試驗，並與FDA進行討論，旨在盡快展開全球多中心臨床試驗工作。我們打算以BD適應症為切入點，迅速在美國與其他環球市場提高Mufemilast的影響力、建立卓越的國際聲譽及品牌形象，為我們持續推進全球化戰略奠定穩固基礎。

UC：我們已完成II期臨床試驗的安慰劑對照期，目標是在2025年下半年完成II期臨床試驗。我們將按照II期數據與國家藥監局積極討論III期臨床試驗方案，並計劃盡快展開III期試驗，以支持往後的NDA申報工作。

業 務

CD：基於以Mufemilast治療UC取得的良好效果，我們計劃將開發範圍擴大至CD，目前該領域的療法眾多，惟療效普遍有所局限。Mufemilast被視為IBD領域的高價值潛力的治療資產。於2024年11月，我們獲國家藥監局批准展開以Mufemilast治療CD的臨床試驗。我們計劃於2026年正式開始（以招募首批患者計算）在中國進行II期臨床試驗，並打算在兩年內完成研究，為其後的關鍵試驗奠定穩健基礎。

PsA：PsA是一種與銀屑病密切相關的慢性炎症性關節病。基於以Mufemilast治療中重度斑塊狀Ps已取得初步批准，我們將繼續開發以Mufemilast治療PsA，借此擴大其在銀屑病領域的治療範圍。我們已獲國家藥監局批准並計劃於2026年啟動II/III期適應性臨床試驗，並將嚴格按照監管規定推進研究。

COPD：我們已獲國家藥監局批准進行以Mufemilast治療COPD的臨床試驗，並已於2025年下半年開始在中國進行的II期臨床試驗，積極探索其在該領域的治療效用及應用前景。

促進Hemay022及Hemay181的臨床開發，建立具全球競爭力的產品管線

我們將繼續迅速推進核心及關鍵產品在自身免疫性疾病及腫瘤病領域的臨床開發，以應付急切的臨床需要，為患者提供更有效的治療選擇。具體而言：

在腫瘤病領域上，我們將進一步優化腫瘤微環境激活「亞結構組合」SDC藥物設計平台技術，並通過Hemay181的臨床進展全面驗證平台的成效。Hemay181已於中國及美國取得臨床試驗批准。我們現正在中國進行以Hemay181治療晚期實體瘤的I期臨床試驗，預期將於2026年完成。在此之後，我們計劃按照I期數據展開針對特定腫瘤類型的II期臨床試驗。在進行小型橋接研究後，我們將在全球招募實體瘤患者，以便及早展開國際多中心臨床試驗，從而加快Hemay181的全球市場開發。此外，Hemay022已完成聯合內分泌療法治療ER+/HER2+晚期乳腺癌的Ib期臨床試驗。基於Ib期試驗取得的成績，國家藥監局已批准Hemay022直接進行關鍵臨床試驗。我們現正在中國進行Hemay022聯合芳香化酶抑制劑治療ER+/HER2+晚期乳腺癌的III期臨床試驗。我們計劃於2027年完成中期分析後向國家藥監局提交NDA，以加快產品推出上市。

業 務

優化商業化基礎設施，重點關注Mufemilast即將獲批用於治療銀屑病一事

我們已於2025年9月成功就Mufemilast取得國家藥監局的上市批准，用於治療中重度斑塊狀Ps，而我們已全面展開商業化籌備工作。

我們計劃採用直接銷售及與第三方合同銷售組織(CSO)合作的雙重戰略。我們將在中國設立內部銷售團隊，目標是在Mufemilast推出市場的一年內建立約80人的商業化團隊，涵蓋銷售、醫學事務、商業渠道及市場准入等主要職能。同時，我們將挑選具備廣泛皮膚科、風濕科及消化科經驗和網絡的合同銷售組織成為合作夥伴，以迅速擴大在目標市場的覆蓋範圍。

另外，我們計劃通過聘任關鍵意見領袖及推動Mufemilast獲納入國內的權威性臨床指引，發揮Mufemilast的重大臨床優勢。我們將通過學術會議、臨床研究分享活動及專家小組討論，提高以Mufemilast治療Ps、BD、IBD及其他自身免疫性疾病的臨床認知。產品價格的釐定將考慮可供比較產品的價格、患者的負擔能力及中國公共醫保覆蓋範圍，確保Mufemilast的價格反映臨床價值，同時維持競爭力和可及性。

擴建生產設施，以支持商業化、提高供應能力和優化生產流程

我們的核心產品Mufemilast具有極大的市場潛力，預期處於臨床開發階段的多項適應症將能滿足大量患者所需。我們位於峽江的現有活性藥物成份生產設施及位於贛州的製劑設施均已投入運營，惟考慮到Mufemilast眾多適應症造成的生產需求及Hemay022的臨床進展，目前的產能未必足以應付未來的市場需要。我們將繼續按照核心和關鍵產品的商業化進程投資於內部製造能力，推進符合GMP的設施建設，以建立高度自主及高效的生產系統。我們已計劃於安徽及甘肅新建兩座生產基地。在安徽來安縣，我們取得了土地，打算建設以片劑為主的製劑設施及研究中心，其佔地超過20,000平方米，計劃產能為200百萬片片劑。在甘肅蘭州市，我們計劃設立以外用製劑為主的設施。該等舉措有助我們的生產基礎設施滿足現有及未來的商業需要，並提高我們的供應能力。通過進一步發展我們的生產系統，我們將能實現技術、質量及生產方面的全面自主，同時有效降低生產成本。

業 務

我們的CMC團隊將繼續通過創新推動流程優化。我們將開發和完善生產流程、升級設施、提高生產技術，並引進新的技術平台，不斷提高產品質量和成本控制，從而提高我們在製造方面的整體競爭力。

加強研發能力以推動創新，並確保可持續的產品管線

我們將繼續堅持創新的承諾，計劃增加研發投入，專注於自身免疫性疾病和腫瘤學中尚未滿足的臨床需求。我們將不斷優化現有產品管線，開發具有前瞻性的候選藥物。

- 針對新適應症的持續探索和申報：我們對Mufemilast的作用機制有深入的了解，並相信其對多種自身免疫性疾病具有治療潛力。我們已針對數種適應症對Mufemilast進行臨床前研究，並將優先考慮該等具有高臨床開發潛力的適應症。我們將繼續探索新的適應症機遇，以充分發揮Mufemilast的應用潛力並拓寬其治療範圍。我們相信其將使更多不同適應症的患者受益。
- 優化SDC藥物設計平台（如業務一節所稱）：我們致力於通過深化對腫瘤微環境調控的研究和識別可利用的酶來優化SDC藥物設計平台。我們將繼續提升關鍵SDC藥物開發的技術，包括載荷和連接子，以擴大SDC藥物的治療指數。我們正在開發一系列具有新作用機制和化學結構的候選藥物，該等藥物在臨床前研究中已顯示出有前景的腫瘤富集和抗腫瘤活性。

此外，我們將與全球領先的研究機構、權威的醫療機構和關鍵意見領袖建立長期合作夥伴關係和緊密合作，深入分享前沿研究成果和臨床經驗，為研發創新奠定堅實的基礎。

我們相信，通過不斷提高我們在自身免疫性疾病和腫瘤學領域的研發能力，我們可以在全球製藥創新領域中取得領先地位，為患者提供更有效和更高質量的藥物。

業 務

吸引和激勵符合增長目標的多元化人才

我們意識到，在競爭激烈且充滿挑戰的製藥領域，吸引和激勵符合我們發展目標的多元化人才是關鍵戰略。我們將繼續擴大我們的研發團隊，專注於全球製藥前沿領域，吸引在生命科學、藥學、分子生物學和臨床醫學領域中擁有豐富行業和跨國經驗的專業人士。這將提升我們的整體藥物研發能力和市場地位，讓更多高質量的候選藥物造福患者。

隨著我們的核心／關鍵產品邁向商業化，當務之急是在中國建立一支專業高效的內部銷售團隊。我們將重點招聘在銀屑病和相關疾病領域中擁有經驗豐富的銷售專業人員。我們已建立全面的激勵體系，並將其不斷優化，以激勵和培養各部門的創造力，打造充滿活力的企業文化。我們根據各部門的職能和員工情況制定差異化的獎勵機制，以不斷提高員工的專業技能和參與度。

加強國內和國際業務發展，推動全球擴張

我們已建立具有全球知識產權的獨特小分子藥物研發平台，並在此平台上開發了全球擁有的候選藥物。在製藥全球化的背景下，加強國內外業務拓展和建立全球合作網絡是我們的核心理念。我們計劃將若干候選藥物在特定國家／地區的權利授權給跨國製藥公司，利用資源整合和優勢互補，加快藥物開發和商業化。

為了實施這些戰略，我們將加強我們業務拓展團隊的建設，深化與國內外製藥公司和研究機構的合作，不斷擴大我們的全球合作網絡。通過在業務拓展方面的合作，我們旨在快速推進我們產品管線的研發和商業化，讓全球患者都能從我們的藥物中受益，為全球健康事業作出貢獻。

業 務

獎項與表彰

獎項	頒發機構	頒獎年份
國家「十三五」重大新藥創製重大 科技專項：Mufemilast臨床前研究.....	科學技術部	2016年
國家「十三五」重大新藥創製重大 科技專項：Hemay022臨床前研究.....	科學技術部	2016年
國家「十三五」重大新藥創製重大 科技專項：Hemay022臨床研究.....	科學技術部	2018年
中國科協「科創中國」先導技術榜單 (生物醫藥領域).....	中國科學技術協會	2023年
江西省潛在獨角獸企業.....	江西省科學技術廳	2023年

業 務

本公司產品管線

下圖展示了截至最後實際可行日期，我們內部開發的候選藥物的研發狀態。我們戰略性地優先分配資源進行某些候選藥物（包括我們的核心產品和Hemay181）的臨床開發和商業化工作。

疾病領域	管線代碼	靶點/ 作用機制	適應症	主管機關	給藥途徑	臨床前/IND	I期	II期	III期	NDA	預期未來里程碑/目前狀況	單藥治療/ 聯合治療	商業化 權益	
自身免疫性 疾病/ 炎症性 疾病	Mufemilast**	PDE4B/ PDE4	中重度斑塊狀Ps ^(*)	國家藥監局	口服						於2025年9月，國家藥監局已批准Mufemilast用於治療中重度斑塊狀Ps的NDA。	單藥治療	全球	
			BD	國家藥監局 FDA								正在進行由2023年11月於中國開始的II期臨床試驗 於2023年7月向FDA提交IND前申請	單藥治療	全球
	Mufemilast**	PDE4B/ PDE4	中重度PsA	國家藥監局	口服							我們計劃於2026年啟動II/III期適應症臨床試驗	單藥治療	全球
			中重度UC	國家藥監局								我們計劃於2025年第四季度完成II期臨床試驗	單藥治療	全球
	Mufemilast**	PDE4B/ PDE4	中重度COPD	國家藥監局	口服							我們計劃於2025年下半年啟動II期臨床試驗	單藥治療	全球
			中重度CD	國家藥監局								我們計劃於2026年啟動II期臨床試驗	單藥治療	全球
	Mufemilast**	PDE4B/ PDE4	中重度RA	國家藥監局	口服							我們計劃於2026年完成RA的II期臨床試驗	單藥治療	全球
			輕度至中度AD	國家藥監局								我們已在中國完成AD的Ia期臨床試驗。 我們計劃於2025年年底前在中國開始Ib期臨床試驗	單藥治療	全球
	Mufemilast**	PDE4B/ PDE4	晚期ER+/ HER2+乳腺癌	國家藥監局	局部應用							我們已完成一項針對晚期ER+HER2+乳腺癌的聯合療法Ib期臨床試驗；我們計劃於2027年在中國完成III期臨床試驗	聯合治療 ^(*)	全球
			實體瘤	國家藥監局 FDA	注射							我們正在中國進行Hemay181的I期臨床試驗，並於2023年6月獲FDA批准在美國進行臨床試驗	單藥治療	全球
腫瘤	Hemay181 ^(*)	β-GU	實體瘤	國家藥監局 FDA	注射							單藥治療	全球	

業 務

- (1) **表示我們的核心產品。
- (2) *表示我們的關鍵產品
- (3) 我們利用在健康受試者身上進行的Ps I期臨床試驗結果，直接啟動或計劃啟動針對PsA、AS、AD、UC、COPD和CD的II期臨床試驗。Ps的I期臨床試驗結果作為我們向國家藥監局提交啟動PsA、AS、AD、UC、COPD及CD的臨床試驗申請的依據，且已獲國家藥監局批准。I期臨床試驗通常在健康志願者中進行，以評估候選藥物的安全性、耐受性、藥代動力學及藥效學。這些目標在不同適應症間普遍一致，並非特定疾病專屬。因此，Ps試驗中健康受試者產生的I期臨床數據，被視為足以支持在這些新增適應症中啟動II期試驗，毋須針對每項適應症另行進行I期研究。在各情況下，我們均在諮詢國家藥監局的藥審中心並取得其必要批准後開展並將持續進行有關臨床開發活動。據我們的中國法律顧問告知，中國適用法律法規並無強制性規定要求針對每項新適應症必須另外進行I期臨床試驗，惟現有數據足以支持候選藥物的安全性及藥代動力學特徵。詳情請參閱「監管概覽－中國法律法規－新藥相關法律法規－臨床試驗階段」。
- (4) Hemay022毋須進行II期臨床試驗，原因為國家藥監局已根據Ib期臨床試驗結果批准我們進行III期臨床試驗。
- (5) Hemay022的臨床試驗已獲批准作為聯合療法，而Mufemilast、Hemay007、Hemay181和Hemay808的臨床試驗則作為單一療法進行。
- (6) 與依西美坦、來曲唑及氟維司群聯合治療。請參閱「我們的臨床階段候選藥物－Hemay022－臨床試驗概要－與內分泌治療的聯合療法（Ib期）」。
- (7) 口服=口服使用；局部應用=局部應用。
- (8) Hemay181的開發乃在與南開大學的研究合作安排中進行。該合作研究安排專注於開發新型免疫毒素和小型化抗體藥物偶聯物候選藥物。根據有關安排，南開大學負責執行前期研究計劃，包括化合物識別與優化，而我們則擁有專利申請及後續開發的完全控制權。進一步詳情請參閱「－與第三方的合作－與南開大學的合作」。
- (9) 若干早期研究活動（包括Mufemilast的監管協調與研發資金）乃與莊氏實體合作進行。我們在研發及臨床開發的所有方面均保持獨立且有效的完全控制權。莊氏實體並無參與臨床試驗實施或技術開發。進一步詳情請參閱「－與第三方的合作－我們與莊氏實體的歷史合作」。
- (10) Hemay007的兩項II期臨床試驗均基於同一項I期臨床試驗(Hemay007AU01)所得的結果而獲得批准。
- (11) 我們僅針對Hemay007、Hemay808及Hemay022的開發進行研究。

我們的候選藥物在相關司法管轄區商業化之前，需獲得相關監管部門（如國家藥監局）的NDA批准。請參閱「監管概覽－中華人民共和國法律法規概覽」。截至最後實際可行日期，我們認為尚未收到國家藥監局提出的任何重大意見或關切，且我們能夠及時解決這些問題。我們認為，我們正在按計劃提交與核心候選產品相關的NDA，如「－我們的臨床階段候選藥物」所述。

業 務

我們的臨床階段候選藥物

Mufemilast

Mufemilast是一種小分子靶向候選藥物，具有雙重機制：作為PDE4B蛋白表達阻斷劑和PDE4抑制劑。通過阻斷PDE4B蛋白過度表達和抑制PDE4B活性，Mufemilast減低其對cAMP的水解作用，從而增加細胞內cAMP水平。Mufemilast不會輕易穿過血腦屏障，因而可減少抑鬱和自殺傾向等中樞神經系統副作用。藥物交互作用的風險甚低，原因為代謝乃通過非CYP450途徑進行。其亦可被視為給LTBI患者安全服用。根據弗若斯特沙利文，Mufemilast是全球具有雙重作用機制的藥物：其既可阻斷PDE4B蛋白的表達，亦可抑制PDE4的活性。

主要開發概要

截至最後實際可行日期，我們正針對Mufemilast在中國和全球落實靶向八種主要適應症的全面臨床開發計劃。下表載列截至最後實際可行日期於所示司法管轄區Mufemilast所有進行中和已計劃臨床方案的主要開發里程碑：

適應症	時間	里程碑
中國		
Ps	2015年7月	取得IND批准
	2016年12月至2018年5月	完成I期(單劑量、安全性和藥代動力學研究)
	2018年7月至2018年10月	完成I期(單劑量和多重劑量、安全性、耐受性和藥代動力學研究)
	2018年8月至2018年9月	完成I期(食物影響、單劑量)
	2022年7月至2022年9月	完成I期(質量平衡研究)
	2019年6月至2021年7月	完成II期
	2022年1月至2023年7月	完成III期
	2024年3月	提交NDA申請
	2024年5月	NDA申請經優先審評獲接受
2025年9月	NDA獲批准	

業 務

適應症	時間	里程碑
BD	2020年1月 2021年2月至2022年4月 2023年11月至2026年 (預計)	取得IND批准 完成II期 III期 — 啟動：2023年11月 — 預計完成：2026年
AS	2020年7月 2022年8月至2023年8月	取得IND批准 完成II期
AD	2020年9月 2023年1月 至2025年第四季度 (預計)	取得IND批准 II期 — 已啟動：2023年1月 — 預計完成：2025年第四季度 ⁽¹⁾
UC	2021年12月 2023年3月至2025年 第四季度(預計)	取得IND批准 II期 — 已啟動：2023年3月 — 預計完成：2025年第四季度 ⁽¹⁾
COPD	2022年6月 2025年9月至2027年 (預計)	取得IND批准 II期 ⁽²⁾ — 已啟動：2025年9月 — 預計完成：2027年
PsA	2023年4月 已計劃	取得IND批准 II/III期適應性臨床試驗 — 預計啟動：2026年 — 預計完成：待定
CD	2024年11月 已計劃	取得IND批准 II期 ⁽²⁾ — 預計啟動：2026年 — 預計完成：2028年

業 務

適應症	時間	里程碑
澳大利亞		
Ps	2023年7月至2023年8月	完成I期（倫理銜接性研究）
美國		
BD	2023年7月 已計劃	遞交IND前申請 III期 — 預計啟動：2026年 — 預計完成：2028年

附註：

- (1) 我們相信，臨床試驗里程碑的預期時間表為合理且可實現，原因如下：截至最後實際可行日期，UC II期試驗入組已完成，BD III期試驗入組已完成和AD II期試驗入組工作已大致完成，分別有162名受試者中的162名以及105名受試者中的79名經已完成。有關UC的臨床研究報告準備工作自2025年7月起開始。截至最後實際可行日期，我們並未識別任何可能負面影響上述臨床試驗的進度或其能否及時完成的重大不利因素（不論是在財政或執行上）。
- (2) 我們相信，啟動Mufemilast在PsA中的II/III期已計劃適應性臨床試驗以及CD的II期臨床試驗的預期時間表為合理且可實現，原因如下：截至最後實際可行日期，兩項試驗的研究方案均已敲定；合同研究組織(CRO)和研究中心的甄選工作正在進行中或已大致完成，其中PsA試驗的CRO和地點的甄選工作正在進行中，以及CD試驗的CRO的甄選工作已大致敲定，而地點的甄選工作正在進行中。此外，我們計劃撥出[編纂][編纂]的(i)約[編纂]或[編纂]港元用於PsA的II/III期適應性臨床試驗，及(ii)約[編纂]或[編纂]港元用於CD的II期臨床試驗，且假設我們成功完成[編纂]，我們預計該等款項將足以支持我們按計劃啟動PsA、CD和COPD的臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們並未識別任何可能負面影響上述試驗及時開展的重大不利因素（不論是在財政或執行上）。

就Mufemilast的海外臨床試驗開發而言，截至最後實際可行日期，我們已完成於澳大利亞的I期銜接性研究，並正準備在美國進行註冊為重點的III期試驗，以治療BD。我們不打算遵循傳統的分階段開發途徑，而是直接與FDA聯繫，尋求批准在我們國內治療BD的II期及III期試驗的關鍵數據支持下啟動III期試驗。我們計劃與FDA討論各項計劃的可行性。此方法預期可減少海外早期臨床開發通常所需的時間、成本和資源負擔。我們正初步評估於澳大利亞啟動針對治療IBD之臨床研究的可行性。我們亦計劃於澳大利亞啟動針對治療IBD之臨床試驗，並預期於2026年7月開始首批患者入組。該試驗的成本及開支預期將以我們的資金撥資。我們目前沒有任何其他計劃在海外就Mufemilast展開任何額外的臨床試驗。

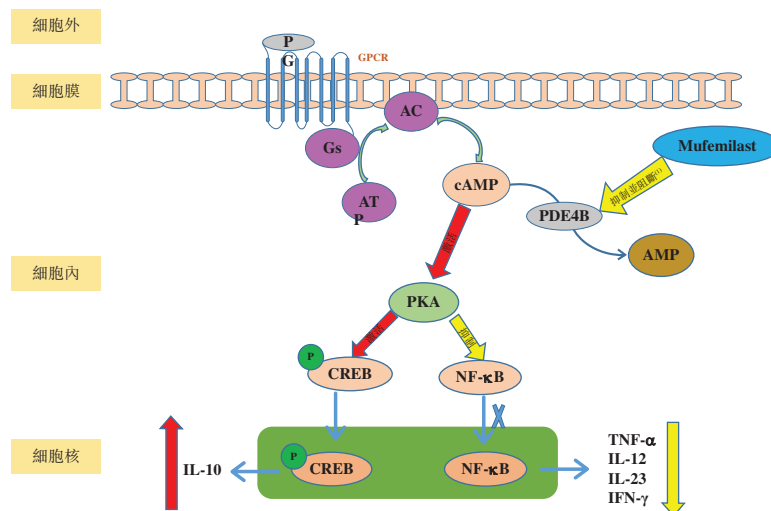
業 務

作用機制

PDE是一類細胞內水解酶家族，包含11種亞型。其中，PDE4主要存在於免疫細胞、上皮細胞和腦細胞中。它是一種細胞內非受體酶，調節炎症和上皮完整性。PDE4特異性水解環磷酸腺苷(cAMP)並調節下游炎症信號級聯反應，在促炎細胞因子的產生中起關鍵作用。PDE4的過度表達會導致cAMP水平下降，從而促進許多種炎症性皮膚病以及其他系統或器官炎症性疾病的發生和發展。PDE4B是PDE4家族中的四種亞型(同種異構體)之一。

根據弗若斯特沙利文，Mufemilast是全球具有雙重作用機制的藥物：其既可阻斷PDE4B蛋白的表達，亦可抑制PDE4的活性。Mufemilast的中樞神經系統副作用(包括抑鬱和自殺傾向)發生率較低。其亦被視為給LTBI患者服用安全。Mufemilast通過阻斷PDE4B蛋白過度表達和抑制PDE4B活性，減少對cAMP的水解作用，從而增加細胞內的cAMP水平。這反過來會激活PKA，隨後抑制NF- κ B信號通路，減少促炎細胞因子(如TNF- α 、IL-23、IL-2和IL-12以及IFN- γ)的產生。同時，它激活CREB信號通路，增加抗炎細胞因子IL-10的濃度，從而抑制免疫和炎症反應。

下圖展示了Mufemilast的作用機制：



PG = 前列腺素；GPCRs = G蛋白偶聯受體；Gs = G蛋白 α 亞基；AC = 腺苷酸環化酶；ATP = 三磷酸腺苷；cAMP = 環磷酸腺苷；AMP = 一磷酸腺苷；PDE4B = 磷酸二酯酶4B；PKA = 蛋白激酶A；CREB = cAMP反應元件結合蛋白；NF- κ B = 核因子 κ -B；TNF- α = 腫瘤壞死因子- α ；IL = 白細胞介素；IFN- γ = 干擾素- γ 。

(1) Mufemilast阻斷PDE4B蛋白過度表達並抑制PDE4B的活性

業 務

許可、權利與義務

截至最後實際可行日期，我們已開發Mufemilast，並保留其開發和商業化的全球權利。我們曾自Truman、海靈製藥、海靈化學和海靈亞洲獲取財務支援，用於開發Mufemilast。請參閱「歷史、發展及公司架構－我們的企業歷史與發展－本公司重大企業發展－C輪融資－(i)於Mufemilast的權利和權益」。

市場機會與競爭

中國銀屑病藥物市場競爭激烈，目前中國已有17種獲批准的靶向療法，包括與我們核心產品靶點相同的阿普司特、靶向TNF- α 的阿達木單抗等藥物。一些藥物已在頭對頭臨床試驗中展現出優於阿普司特的療效，例如Sotyktu，一種由百時美施貴寶開發的TYK2抑制劑。根據弗若斯特沙利文，於2024年，中國銀屑病藥物市場規模達到人民幣182億元，自2019年至2024年的複合年增長率為30.5%。市場規模將於2028年攀升至人民幣483億元及於2032年的人民幣871億元，2024年至2028年的複合年增長率為27.6%，而2028年至2032年的複合年增長率為15.9%。中國已批准或正在開發多種小分子療法用於治療銀屑病。已批准的治療藥物包括艾伯維的Rinvoq[®]（烏帕替尼，一種JAK1抑制劑）和百時美施貴寶的Sotyktu[®]（德卡伐替尼，一種TYK2抑制劑）。此外，多種有前景的候選藥物正處於臨床開發階段，如楊森製藥的JNJ-2113（Icetrokinase）、武田的TAK-279和翰森製藥的HS-10374，該等藥物分別靶向IL-23R和TYK2等通路。其他值得關注的管線藥物包括vTv Therapeutics的HPP737和先聲藥業的SIM 0335，該等藥物包括PDE4和IKK等多種機制，旨在應對銀屑病的潛在炎症過程。Mufemilast是一種差異化產品，其作用範圍比針對單一細胞因子通路（IL-23、IL-17、TNF）的生物製劑更廣泛，且具有小分子的優勢，無需患者注射。與生物製劑相比，作為小分子PDE4抑制劑，Mufemilast在給藥方式上更具便利性。與許多需要定期注射的生物製劑不同，Mufemilast作為一種小分子PDE4抑制劑是一種口服藥物，可提高對患者的便利程度和對治療的依從性。這種口服給藥方式符合患者在長期管理Ps等慢性疾病時的偏好，可減少頻繁就醫和自行注射的需要。口服給藥的便利可提高對治療的依從性，對有效管理慢性炎症性疾病至關重要。

於2023年，全球BD患者人數達到974,500人，自2019年至2023年的複合年增長率為3.7%。預計到2032年，患者人數將達到1,345,800人，自2023年至2032年的複合年增長率為3.7%。全球已批准或正在開發多種小分子療法用於治療BD。已批准的治療藥物包括艾伯維的Humira[®]（阿達木單抗）和楊森製藥的Remicade[®]（英夫利昔單抗），兩者均靶向TNF- α ，以及安進的Otezla[®]（阿普司特，一種PDE4抑制劑）。此外，多種有前景的候選藥物正處於臨床開發階段，包括Galapagos的GLPG0634（菲格替尼）和Soligenix的SGX945（Dusquetide），該等藥物分別靶向JAK1和SQSTM1等通路。這些療法涵蓋多種機制，旨在應對BD的潛在炎症過程。

業 務

中國UC患者人數從2019年的400,200人增加到2023年的541,600人，複合年增長率為7.9%。預期到2032年，患者人數將增長至1,043,800人，2023年至2032年的複合年增長率為7.6%。多種小分子療法已獲批准或正在開發中，以用於治療潰瘍性結腸炎(UC)。

輕度AD患者人數從2019年的47.5百萬人增加到2023年的51.7百萬人，2019年至2023年的複合年增長率為2.1%，預計到2032年將達到56.5百萬人。中重度AD患者人數從2019年的18.2百萬人增加到2023年的19.9百萬人，2019年至2023年的複合年增長率為2.2%，預計到2032年將達到22.8百萬人。

COPD：於2023年，中國COPD患者人數達到107.1百萬人。預期到2032年，患者人數將達到111.4百萬人，2023年至2032年的複合年增長率為0.4%。

*Mufemilast*的特點與優勢

應對多種適應症

PDE4的核心作用是靶向通過平衡Th17/Treg細胞、IL-23途徑以及涉及NF- κ B、TNF和IFN- γ 的機制來驅動炎症的多種通路。這些通路會引發多種適應症的自身免疫性疾病。通過這種作用，Mufemilast應對包括IBD、Ps、BD和COPD在內的廣泛重大自身免疫性狀況。

與生物製劑和其他PDE4抑制劑相比，具備獨特的作用機制

這降低了Mufemilast的風險，原因為其他PDE4抑制劑曾出現血管炎，導致臨床開發停止，且血管炎是多種自身免疫性疾病的組成部分。血管炎在臨床上亦與TNF抑制劑相關。此外，Mufemilast與JAK通路抑制劑有所不同，後者均附有FDA有關心血管安全的黑框警告。由於其作用機制，Mufemilast亦預計不會出現與生物製劑(抗TNF、IL-17、IL-12、IL-23)相關的感染風險警告標籤。用於治療銀屑病的抗IL-17抑制劑亦存在誘發IBD的風險，而Mufemilast是IBD的治療藥物。

良好的藥代動力學特性支持高效吸收

在單次劑量範圍為10至125毫克時，在所有組別中女性受試者的劑量校正後C_{max}和血藥濃度曲線下面積與男性受試者相似。在15至75毫克的BID劑量給藥穩定情況下，女性受試者的C_{max}和血藥濃度曲線下面積在所有組別中也與男性受試者相若。我們的臨床前研究表明，Mufemilast可能與CYP3A存在藥物交互作用，但與其他代謝酶並無交互作用。在臨床試驗中，我們使用Midazolam作為CYP3A的探針底物，以評估

業 務

多劑量的Mufemilast對midazolam及其活性代謝物 α -hydroxymidazolam的藥代動力學的影響。臨床試驗結果顯示，在臨床劑量範圍內，Mufemilast對人體並無顯著的CYP3A誘導效應，因此不受CYP介導的藥物交互作用的影響。

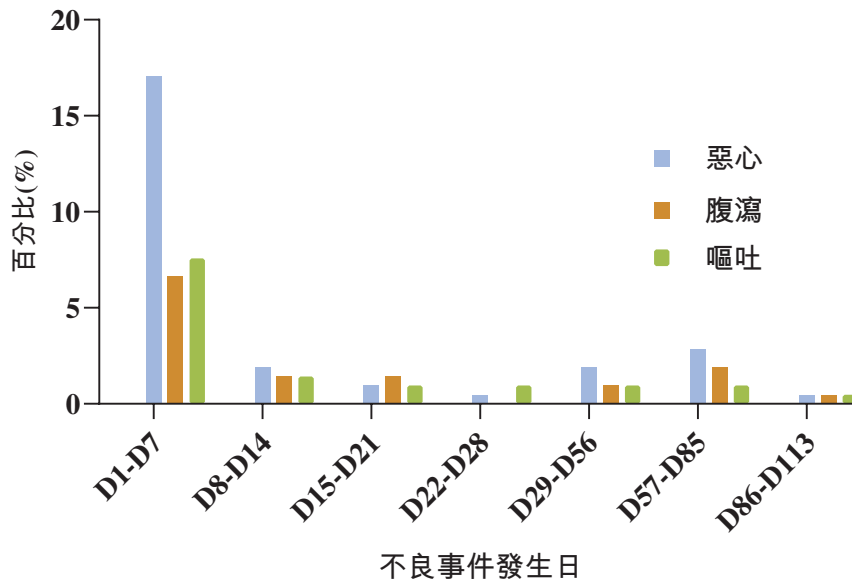
對合併潛伏性結核感染和自身免疫性疾病患者的安全性有所改善

105名LTBI陽性患者參與試驗。經過52周的治療，並無發現活躍結核病例，顯示Mufemilast對潛伏性結核感染患者具有很高的安全性。於試驗期間，胸部X光或CT檢查均未發現顯示活躍結核病的臨床顯著異常。

暫時性不良反應

於銀屑病III期臨床試驗的安慰劑對照和擴展治療期間，大多數TEAE的嚴重程度為1級或2級、具有自限性，並在治療的第一週內自發緩解。與Mufemilast相關的最常見不良反應包括惡心、腹瀉、嘔吐、頭痛、頭暈和排便頻率增加。大多數不良反應發生在給藥的第一週，隨後數周的不良事件發生率較低。Mufemilast在為期長達52週的長期研究中被證明層安全，不良事件的發生頻率或類型均無增加。

以下列出了Mufemilast在銀屑病的III期臨床試驗中報告的惡心、腹瀉和嘔吐方面的不良事件。



業務

Mufemilast的臨床試驗概要

以下是截至最後實際可行日期開發Mufemilast的臨床試驗概要：

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
I期					
1 I期，Mufemilast在健康受試者中的單劑量遞增安全性及藥代動力學研究。(HM005PS1S01)	安全性和藥代動力學特徵	10毫克組：3/0/0/0例 15毫克組：5/1/0/0例 22.5毫克組：3/0/0/1例 30毫克組：3/0/0/0例 40毫克組：3/0/0/0例 52.5毫克組：4/0/0/0例 70毫克組：3/0/0/0例 92.5毫克組：4/1/0/0例 125毫克組：6/0/0/0例 安慰劑組：9/1/0/0例	安慰劑組 / 10毫克組 / 15毫克組 / 22.5毫克組 / 30毫克組 / 40毫克組 / 52.5毫克組 / 70毫克組 / 92.5毫克組 / 125毫克組：	概無因不良事件導致的終止。	已達到目標。血漿暴露量 (AUC與C _{max}) 在10至125毫克劑量範圍內呈劑量比例性增長。本研究在68名健康男性受試者中開展，單次口服10至125毫克劑量的Mufemilast(HM005)片劑及安慰劑總體安全性和耐受性良好。
68					
中國			糞便潛血陽性：1/2/1/3/0/2/0/0/2/0例 甘油三酯升高：3/0/0/0/2/0/2/2/2/3例 頭暈：1/0/1/0/0/0/0/1/0/2例 噁心：0/0/0/0/0/0/0/0/0/3例		

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
2 I期，Mufemilast在 健康受試者中的多 劑量遞增安全性及 藥代動力學研究。 (HM005PS1S03)	安全性和藥代動力學特徵	15毫克組：4/1/0/0例 30毫克組：4/0/0/0例 60毫克組：5/0/0/0例 安慰劑組：2/0/0/0例	安慰劑組 / 15毫克組 / 30毫克 組 / 60毫克組： 糞便潛血陽性：1/0/2/0例 甘油三酯升高：0/2/0/1例 鹼性磷酸酶升高：0/1/1/0例 噁心：1/0/1/3例	無。	已達到目標。在給藥後第1天和第9 天，人體對Mufemilast的暴露量 (AUC與Cmax) 隨劑量增加而上 升；但評估顯示，在15-60毫克 BID的劑量範圍內，穩態血漿暴露 量 (AUC與Cmax) 未呈現劑量比例 性。多劑量口服15毫克、30毫克 和60毫克BID的Mufemilast片劑在 中國健康受試者中總體安全性和耐 受性良好。
24 中國					

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
3 I期，Mufemilast在 健康受試者中的單 次和多劑量的安 全性、耐受性和藥 代動力學研究。 (HM005PS1S04)	安全性和藥代動 力學特徵	75毫克組：11/2/0/0例	75毫克組： 噁心：5例 嘔吐：4例 腹瀉：2例 頭暈：4例 頭痛：3例 糞便潛血陽性：4例 舒張血壓降低：2例 肢體疼痛：2例	有兩名受試者自 願退出，原因 並非不良事件	已達到目標。口服75毫克試驗藥物 後，男性和女性受試者的藥代動力 學特徵基本一致，未觀察到顯著差 異。Mufemilast展現出良好的安全 性特徵。

12
中國

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
4 I期，Mufemilast單 劑量在健康受試者 中的食物效應研究 (兩週期、交叉)。 (HM005PS1S02)	食物對健康受試者藥代動 力學特徵的影響	空腹組：7/0/0/0例 餐後組：4/1/0/0例	空腹組 / 餐後組： 糞便潛血陽性：2/2例 頭暈：3/1例 噁心：2/0例	無。	已達到目標。與空腹給藥相比，高 脂飲食會導致Mufemilast達峰時間 (Tmax)輕微延遲，但對人體吸收程 度 (AUC與Cmax) 無顯著影響。空 腹或餐後口服52.5毫克Mufemilast 片劑的安全性和耐受性良好。
12 中國					

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
5 I期，在健康受試者的 質量平衡研究 (HM005MB 1S01)	中國健康成年男性受試者 單次口服劑量後 [¹⁴ C] Mufemilast 的質量平衡	60毫克組：1/0/0/0例	血液甘油三酯升高：1例	無。	已達到目標。Mufemilast是血漿中 主要的循環成分，標記為 [¹⁴ C]與 Momisid相關的物質並無顯示出與 血球的明顯結合。Momisid在人體 內主要經由肝臟代謝，而糞便是 主要排泄途徑，約佔給藥劑量的 64%。大部分放射性物質在給藥 後120小時(5天)內消除，在此期 間，平均約有90.52%的給藥劑量 被排泄。Momisid在人體內的主要 代謝途徑是去甲基化或去乙基化， 繼而進行進一步的內醃胺水解或葡 萄糖醛酸化，其中去甲基化通路佔 給藥劑量的55.14%。
6 中國					

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
6.... I期, Mufemilast單次及多劑量在健康白人成人中的安全性、耐受性和藥代動力學研究(種族橋接研究)。(HM005PS1S05) ⁽¹⁾	主要目標: 評估安全性和耐受性 次要目標: 評估PK特徵	10/1/0/0例	頭痛: 7例 噁心: 7例 腹瀉: 2例 上呼吸道感染: 2例	1位 (8.3%) 受試者因為於D3的AE而終止治療, 此TEAE (頭痛) 視為與藥物有關。	已達到目標。白種人與中國人群的PK特徵相似。白種人受試者口服Mufemilast (60毫克, BID) 安全性和耐受性良好, 未發生嚴重治療期間出現的不良事件(TEAE)、重大TEAE或CTCAE分級≥3級的TEAE。目前無證據表明不同人群或種族背景之間存在安全性差異。臨床實驗室檢查、生命體徵和體格檢查均未發現具有臨床意義的異常。QTC分析結果表明, QTcF值與血漿藥物濃度無統計學顯著相關性。

12

澳大利亞

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
7.... I期，在健康受試者 空腹狀態下進行的 單中心、隨機、 開放標籤、雙配 方、單劑量、兩週 期、兩序列交叉生 物等效性研究。 (HM005PS1S09)	主要藥物動力學終點 C _{max} 、AUC _{0-t} 和 AUC _{0-∞} 次要藥物動力 學終點T _{max} 、T1/2、λ _z 和AUC_%Extrap安全評 估：監測臨床研究期間 任何受試者發生的所有 不良事件。	13/0/0/0	心率增加：3例	兩名受試者因與 不良事件無關 的原因退出。	已達到目標。Mufemilast的藥物動力 學參數C _{max} 、AUC _{0-t} 和AUC _{0-∞} 在 試驗和參考配方之間的幾何平均比 率(GMR)分別為90.66%、95.79%和 96.41%。C _{max} 、AUC _{0-t} 和AUC _{0-∞} 的相應90%置信區間分別為87.57% 至93.85%、91.49%至100.30%和 92.84%至100.12%，全部均在80.00% 至125.00%的公認生物等效性範圍 內。這些結果證明試驗和參考配 方在空腹狀態下具有生物等效性。

28

中國

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
8 I期，輕度及中度肝功能不全受試者與正常肝功能受試者相比的Mufemilast片劑的藥代動力學研究 (肝功能不全評估研究) (HM005PS1S06) ⁽²⁾ 24 中國	評估PK特徵，為肝功能不全患者提供臨床給藥方案的科學依據	進行中，無法取得	進行中，無法取得	進行中，無法取得	進行中，無法取得
9 I期，輕度及中度腎功能不全受試者與正常腎功能受試者相比的Mufemilast片劑的藥代動力學研究 (HM005PS1S07) ⁽²⁾ 24 中國	評估PK特徵，為腎功能不全患者提供臨床給藥方案	進行中，無法取得	進行中，無法取得	進行中，無法取得	進行中，無法取得

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
10 ... I期，藥物交互作用研究 (HM005PS1S08) ⁽²⁾ 20 中國	評估多劑量的Mufemilast片劑對midazolam及其活性代謝物 α -hydroxymidazolam 的藥代動力學的影響。	進行中，無法取得	進行中，無法取得	進行中，無法取得	進行中，無法取得
11 ... I期，於中國健康成年受試者進行的以下不同劑量及不同給藥方案 (滴定 / 非滴定) 多劑量口服Mufemilast片劑的安全性研究 (HM005CO1S01) ⁽²⁾ 468 中國	不同劑量水平和給藥途徑下多次給藥的安全性	進行中，無法取得	進行中，無法取得	進行中，無法取得	進行中，無法取得

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
<p>II期</p> <p>12... 於中重度慢性斑塊狀Ps和有銀屑病歷史的患者之中為期6個月的PSII期研究；(HM005PS2S01)</p> <p>216 中國</p>	<p>主要目標：評估Mufemilast對比安慰劑的療效並為其後開發識別最佳劑量。</p> <p>次要目標：(1)描述並比較不同Mufemilast給藥方案相對安慰劑的安全性和耐受性以及(2)描述Mufemilast於此患者人群中的藥代動力學特徵。</p>	<p>15毫克組：38/4/0/0</p> <p>30毫克組：41/6/0/0</p> <p>60毫克組：41/5/1/0</p> <p>安慰劑組：42/3/0/0</p>	<p>安慰劑組 / 15毫克組 / 30毫克組 / 60毫克組：</p> <p>潛血陽性：12/12/13/14例</p> <p>腹瀉：2/5/9/8例</p> <p>噁心：0/2/3/8例</p> <p>上呼吸道感染：6/6/4/4例</p> <p>鼻咽炎：5/6/3/3例</p> <p>高脂血症：4/1/6/5例</p> <p>頭痛：2/1/2/9例</p> <p>頭暈：0/3/2/8例</p>	<p>因AE導致的臨時終止： 低劑量：3名受試者 / 3宗事故 (2宗藥物相關)</p> <p>中劑量：8名受試者 / 10宗事故 (6宗藥物相關)</p> <p>高劑量：6名受試者 / 9宗事故 (5宗藥物相關)</p> <p>安慰劑：1名受試者 / 1宗事故 (0宗藥物相關)</p> <p>總計：18名受試者 / 20宗事故 (全部事故均為輕微或中度；概無組間差異，P>0.05)</p>	<p>已達到目標。與基線相比，高劑量組、中劑量組、低劑量組和安慰劑組在第16周達到PASI-75的受試者比例分別為46.30%、25.93%、18.52%和11.11%。各組別之間的差異具有統計學意義(P=0.0002)。具體而言，高劑量組與安慰劑組的差異具有統計學意義(P<0.0001)；中劑量組與安慰劑組的差異也具有統計學意義(P=0.0453)；而低劑量組與安慰劑組的差異則不具有統計學意義(P=0.2591)。就次要療效終點而言，在第2、4、8、12、16、</p>

業務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
				因AE導致的永久終止： 低劑量：1名受試者 / 1宗事故 (0宗藥物相關) 中劑量：5名受試者 / 5宗事故 (5宗藥物相關) 高劑量：1名受試者 / 3宗事故 (3宗藥物相關)	20、24、28、32、36、40、44、48、52和56週評估sPGA評分達到「清楚」(0)或「幾乎清楚」(1)且較基線減少至少2分的受試者比例，缺失的數據在主要分析中視為無反應。FAS結果顯示，從第8週開始，Mufemilast高劑量組的sPGA反應率持續高於安慰劑組 (例如，第8、12和16週：分別為11.11%對7.41%、22.22%對5.56%和24.07%對9.26%)，並在延伸階段的第32週達到高峰；使用LOCF和非歸類方法進行的PPS和敏感性分析證實了該等趨勢，惟在沒有歸類的情況下，差異從第12週開始變得明顯。就PASI-75而言，所有劑量組的反應率均隨時間增加，劑量反應關係從第8週開始明顯，高劑量組的療效優於安慰劑 (第8週：29.63%對安慰劑，P=0.0108)，在第36週和第40週達到高峰(55.56%)，PPS和敏感性結果一致。PASI-50的反應率亦隨時間上升，高劑量組從第

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
					<p>4週開始超越安慰劑(31.48%對安慰劑, P=0.0010), 中劑量組從第8週開始(37.04%對安慰劑, P=0.0147), 在第36週和第40週達到最高(66.67%); 該等結果獲得MMRM和LOCF敏感性分析的支撐。就PASI-90而言, 高劑量組從第16週開始超越安慰劑(20.37%對安慰劑, P=0.0125), 在第32週達到最高比率(33.33%), 敏感性分析證實從第8週開始的趨勢。所有Mufemilast組的PASI分數較基線的變化均大於安慰劑, 其中高劑量組在第40週的平均降低幅度最大(15.95分), 顯示劑量反應關係。BSA從第12週起顯著減少(經調整平均值變化: 低劑量、中劑量、高劑量與安慰劑: 17.94%、31.70%、41.46%, P=0.0022), 高劑量組在第40週減少幅度最大(81.26%)。在核心治療期間, 中劑量組和高劑量組的瘙癢VAS分數</p>

業務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
					<p>比低劑量組和安慰劑組有更大改善 (第16週：分別為15.36、22.90、22.00和14.68分)，並在延伸階段持續受惠。與安慰劑相比，中劑量組和高劑量組在第16週的DLQI分數改善較多 (分別高出6.1分和7.1分，$P < 0.05$)，安慰劑受試者改用中劑量後，差異較不明顯。最後，在第16、28、40和52週，達到PASI-75和sPGA0或1且至少降低2點的受試者比例中，高劑量組在第16週為最高(24.07%對安慰劑的7.41%，$P = 0.0144$)，且該趨勢持續整個延長階段，PPS分析支持FAS結果。</p>

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
13... BD (II期) (HM005BD2S01)	請見下文。				
14... AD (II期) (HM005AD2S01)	請見下文。				
15... AS (II期) (HM005AS2S01)	請見下文。				
16... UC (II期) (HM005UC2S01)	請見下文。				
17... 於根據MoII和Wright 標準確診PsA的患 者，包括有對稱或 不對稱周邊關節受 累至少6個月的患 者之中的PsA (II 期) 研究 276 中國	主要目標：釐定最佳臨 床劑量；初步評估 Mufemilast 60毫克BID 對比45毫克BID於活躍 PsA中的療效 次要目標：評估60毫克 BID和45毫克BID的安全 性和耐受性。描述兩種 劑量的群體藥代動力學 (PK)並探索其PK/PD暴 露一回應關係	已計劃，無法取得 已計劃，無法取得	已計劃，無法取得	已計劃，無法取 得	已計劃，無法取得

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
18... 根據2019年全球慢性阻塞性肺病倡議組織(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)指引確診重度COPD的COPD (II期) 患者之中的研究 90 中國	治療第24週時，支氣管擴張前FEV1與基線相比的變化	已計劃，無法取得	已計劃，無法取得	已計劃，無法取得	已計劃，無法取得
19... 於在篩查期間確診CD有3個月的患者，而有關診斷乃基於臨床表現和內鏡證據，並經組織病理學報告確認；中重度活躍CD患者 (CD AI分數為220至480分) 之中的CD (II期) 研究 108 中國	主要目標：評估 Mufemilast對比安慰劑於重度COPD的療效並為未來研究探索劑量 次要目標：比較各 Mufemilast劑量對比安慰劑的安全性 / 耐受性並描述Mufemilast於重度COPD患者的藥代動力學(PK)	已計劃，無法取得	已計劃，無法取得	已計劃，無法取得	已計劃，無法取得

業 務

研究 受試者數量 / 地點	終點 / 研究目標	報告的TEAE (輕度 / 中度 / 重度 / 危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由 ⁽²⁾	重要結果
III期					
20 ... BD (III期) (HM005BD3S01)	請見下文				
21 ... Ps (III期) (HM005PS3S01)	請見下文				
<p>(1). 就Mufemilast所有適應症向國家藥監局提交的IND申請並無使用澳大利亞I期臨床試驗(HM005PS1S05)所得的數據。來自此澳大利亞I期臨床試驗的數據已向FDA提交IND申請於研究手冊內呈列。</p> <p>(2). 我們正針對Ps治療進行額外的I期臨床研究。儘管該等研究並非推進至II/III期臨床試驗的先決條件，亦非國家藥監局於我們就Ps臨床開發與其進行溝通時特別要求的事宜，但其旨在為未來潛在提交法規文件時提供支持，以擴大相關候選藥物的治療範圍至涵蓋更廣泛的患者群體；具體而言，HM005PS1S06及HM005PS1S07旨在涵蓋肝功能不全及腎功能不全患者；HM005PS1S08測試Mufemilast及Midazolam的交互作用，以便我們能將標籤擴展至涵蓋曾使用Midazolam患者；而HM005CO1S01評估滴定給藥方案，以為Mufemilast提供口服途徑以外的替代給藥方案。COPD(HM005CO1S01)的I期臨床試驗乃專門為支持COPD的II期臨床試驗申請而進行。PsA、AS、AD、UC及CD的II期臨床試驗申請均利用Ps適應症的I期臨床試驗結果，惟並未納入來自HM005CO1S01的數據。</p>					

業 務

斑塊狀Ps (III期，關鍵性)

設計。該臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的III期研究，旨在評估Mufemilast對慢性斑塊狀Ps患者的安全性和療效。臨床試驗包括篩查期、治療期（包括雙盲安慰劑對照期和開放標籤擴展期）和隨訪期。篩查期長達4周。共有306名慢性斑塊狀Ps患者計劃加入安慰劑對照期，並按2:1的比例隨機接受Mufemilast (60毫克BID) 或安慰劑治療，在雙盲安慰劑對照期持續服藥16周。

完成16周安慰劑對照期後，所有患者進入為期36周的開放標籤擴展期（從第16周至第52周），期間所有參與者均接受Mufemilast (60毫克BID) 治療。停止臨床試驗治療後，所有參與者會進入隨訪期。

所有患者都會進行一項群體藥代動力學(PPK)分析，以研究藥物暴露量與療效和安全之間的相關性。該研究評估了銀屑病患者體內Mufemilast的PPK特性。

在此項臨床試驗中，抑鬱也被指定為AESI。我們密切注意抑鬱、自殺傾向或其他情緒變化的出現或惡化。本臨床試驗採用醫院焦慮抑鬱量表(HADS)評分系統評估抑鬱不良事件。此外，經T-SPOT.TB和其他結核病篩查方法確認為陰性或非活躍結核病狀態的患者也會參與試驗。

目標和終點。本臨床試驗的主要目標是評估Mufemilast與安慰劑相比對慢性斑塊狀銀屑病患者的療效。主要療效終點為第16周達到PASI-75的患者比例。PASI-75被界定為銀屑病面積與嚴重程度指數(PASI)分數較基線至少減少75%，計算方式為基線PASI－就診PASI／基線PASI×100%。

次要終點包括靜態醫生整體評估(sPGA)、PASI-90、PASI-50、涉及的體表面積(BSA)的百分比變化、皮膚病生活質量指數(DLQI)評分的變化、安全性參數（包括不良事件、嚴重不良事件和受特別關注的不良事件的發生率、生命體徵、體檢、實驗室測試、胸部X光／胸部CT掃描、12導程心電圖，以及其他方案規定臨床上屬重大的安全性評估），以及PPK參數（包括Mufemilast的血漿濃度、影響藥代動力學特性的個別因素，以及患者的Mufemilast暴露量與療效和安全性之間的相關性）。

業 務

進度。 臨床試驗於2023年7月完成。共有306名患者參與臨床試驗，包括於治療組的212名（分析集排除了一位錯誤地被隨機分組的受試者）和安慰劑組的94名患者。

療效。 所有主要終點和若干次要終點均已實現，且在統計學上具有顯著差異。主要終點方面，根據FAS，治療組在第16周達到PASI-75反應的受試者比例為53.6%（95%置信區間(CI)：46.58%、60.43%），而安慰劑組則為16.0%（95% CI：9.22%、24.95%）。兩組之間具有重大統計學差異($P < 0.0001$)，反應率的絕對差異為37.6%（95% CI: 26.42%、47.15%）。此等結果證實，16周的Mufemilast治療能緩解中重度斑塊狀Ps的嚴重性。此外，基於PPS的分析也得到類似的結果。根據FAS，第52周時各療效終點的臨床反應率與第16周時所觀察到的相若，顯示Mufemilast具有良好的短期及長期療效。

下表概述Mufemilast針對銀屑病的III期臨床試驗在安慰劑對照期（第16周）的療效數據。

第16周療效終點	Mufemilast-60毫克BID N=211	安慰劑 N=94
PASI-75比率(%)	53.6**	16.0
sPGA改善率，%	31.3**	6.4
PASI-50比率(%)	82.7**	37.2
PASI-90比率(%)	32.5**	5.8
PASI評分與基線相比的變化，		
平均值(標準偏差)	14.48 (7.883)**	8.21 (8.545)
BSA與基線相比的百分比變化，		
平均值(標準偏差)	64.98 (33.467)**	25.57 (36.843)
DLQI評分與基線相比的變化，		
平均值(標準偏差)	5.40 (5.928)**	2.86 (5.406)
PASI-75和sPGA均有改善的		
受試者比例(%)	30.3**	6.4

** 指與安慰劑相比 $p < 0.0001$ ，具有統計學意義。

業 務

下表概述Mufemilast在其次要終點的療效數據：

終點編號	次要終點描述	時間點	治療組結果	安慰劑組結果	組間差異
			(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
安慰劑對照期					
1	sPGA分數為0 (清楚) 或1 (幾乎清楚) 且較基線減少≥2分的受試者比例	第16週	31.3% (25.09%-38.00%)	6.4% (2.38%-13.38%)	24.9% (15.29%-32.73%)**
2	與基線相比達到PASI-75的受試者比例	第4週	9.0%	0%	–
		第8週	30.1%**	2.2%	–
		第12週	45.8%**	8.1%	–
3	sPGA分數為0 (清楚) 或1 (幾乎清楚) 且較基線減少≥2分的受試者比例	第2週	0.9%	0%	–
		第4週	5.2%	0%	–
		第8週	13.3%	0%	–
		第12週	24.6%**	3.2%	–
4	與基線相比達到PASI-90的受試者比例	第2週	0.5%	0%	–
		第4週	2.5%	0%	–
		第8週	8.2%	1.1%	–
		第12週	22.4%	4.7%	–
5	BSA與基線相比的百分比變化	第16週	32.5%**	5.8%	–
		第2週	最小平方法 平均值： 2.67% (1.85%-3.49%)	最小平方法 平均值： 0.07% (-1.06%-1.19%)	2.61% (1.43%-3.78%)**
		第16週	–**	–	–
6	PASI評分與基線相比的變化	第2週	最小平方法 平均值： 4.77 (4.07-5.47)	最小平方法 平均值： 1.13 (0.17-2.09)	3.64 (2.64-4.63)**
		第16週	–**	–	–
		第16週	–**	–	–
7	與基線相比達到PASI-50的受試者比例	第2週	9.8%	1.1%	–
		第4週	33.8%**	3.4%	–
		第8週	63.3%**	10.0%	–
		第12週	72.9%**	25.6%	–
		第16週	82.7%**	37.2%	–

業 務

終點編號	次要終點描述	時間點	治療組結果 (95% CI)	安慰劑組結果 (95% CI)	組間差異 (95% CI)
8	DLQI評分與基線相比的變化	第16週	最小平 方法 平均值： 5.38 (4.68-6.08)	最小平 方法 平均值： 2.52 (1.57-3.48)	2.86 (1.87- 3.85)**
9	同時達到PASI-75和sPGA 0/1 且較基線減少≥2分的受試者 比例	第16週	30.3% (24.21%- 37.02%)	6.4% (2.38%- 13.38%)	23.9% (14.39%- 31.78%)**

終點編號	次要終點描述	時間點	安慰劑對治療		組間差異
			治療組結果	轉換組結果	
開放標籤延長期					
1	與基線相比達到PASI-75的受試 者比例	第20週	67.2%	42.2%	—
		第24週	—	—	—
		第28週	—	—	—
		第32週	64.5%	64.9%	—
		第36週	—	—	—
		第40週	—	—	—
		第44週	—	—	—
		第48週	—	—	—
		第52週	—	—	—
		第56週	42.3%	50.6%	—
2	sPGA分數為0 (清楚) 或1 (幾乎 清楚) 且較基線減少≥2分的 受試者比例	第20週	36.0%	16.0%	—
		第24週	37.9%	—	—
		第28週	—	—	—
		第32週	—	34.0%	—
		第36週	—	—	—
		第40週	—	—	—
		第44週	—	—	—
		第48週	—	—	—
		第52週	—	—	—
		第56週	20.4%	23.4%	—

業 務

終點編號	次要終點描述	時間點	安慰劑對治療		組間差異
			治療組結果	轉換組結果	
3	與基線相比達到PASI-90的受試者比例	第20週	35.5%	10.8%	—
		第24週	—	—	—
		第28週	37.4%	34.5%	—
		第32週	—	—	—
		第36週	—	—	—
		第40週	—	—	—
		第44週	—	—	—
		第48週	—	—	—
		第52週	—	—	—
4	BSA與基線相比的百分比變化 (平均值± 標準偏差)	第20週	69.50% ± 33.101%	48.63% ± 37.255%	—
		第32週	73.99% ± 33.019%	71.11% ± 32.048%	—
		第56週	59.05% ± 46.240%	70.89% ± 32.645%	—
			—	—	—
5	PASI評分與基線相比的變化 (平均值± 標準偏差)	第20週	15.22 ± 7.927	14.35 ± 7.936	—
		第32週	—	—	—
		第56週	12.90 ± 8.879	16.02 ± 9.272	—
6	與基線相比達到PASI-50的受試者比例	第20週	87.1%	72.3%	—
		第24週	87.8%	84.3%	—
		第32週	—	—	—
		第56週	72.0%	80.0%	—
7	DLQI評分與基線相比的變化 (平均值± 標準偏差)	第32週	6.27 ± 5.998	5.81 ± 6.499	—
		第52週	5.31 ± 6.403	5.13 ± 5.963	—
		第56週	3.65 ± 6.291	4.04 ± 6.079	—
8	同時達到PASI-75和sPGA 0/1 且較基線減少≥2分的受試者 比例	第32週	29.4%	34.0%	—
		第52週	25.1%	31.9%	—

業 務

其他療效終點分析

終點編號	終點描述	時間點	安慰劑／ 安慰劑對治療	
			治療組結果 (95% CI)	轉換組結果 (95% CI)
1	於雙盲核心治療期最後一次 就診時銀屑病復發的受試者 比例	第16週	3.9% (1.70%- 7.54%)**	12.0% (6.12%- 20.39%)
2	銀屑病復發的受試者比例	第52週	6.7%	3.8%
3	銀屑病復發的受試者比例	第56週	13.9%	10.3%

** 表示與安慰劑相比 $p < 0.0001$ ，顯示具統計學顯著性。

[-] 表示並無就該時間點作出報告的數據。

安全性。 Mufemilast具有可控的安全性。在針對銀屑病的III期臨床試驗期間，並無死亡病例，也沒有與藥物相關的抑鬱病例報告。最常見的不良反應是腹瀉、惡心、嘔吐和頭痛。大多數不良反應的嚴重程度為1級或2級。在試驗期間，各治療組均無出現死亡病例。在安慰劑對照期間，治療組有12名受試者(5.7%)發生導致退出研究的不良事件，安慰劑組則有1名受試者(1.1%)。治療組中有11名受試者(5.2%)因藥物相關不良事件而退出研究，安慰劑組則有1名受試者(1.1%)。在治療組中，在兩名或以上的受試者中發生的該類不良事件包括噁心(1.4%)、腹瀉(0.9%)和嘔吐(0.9%)，全部均已緩解。在開放標籤延長期間，兩組中概無受試者發生導致停藥的不良事件。治療組中僅一名受試者(0.5%)因發生兩種不良事件(聲帶麻痺和睡眠呼吸暫停綜合症)而退出，該兩種不良事件均被認為與Mufemilast有關。

在Mufemilast針對銀屑病的III期臨床試驗中，抑鬱和需要藥物干預的感染被認為受特別關注的不良事件(AESI)。在雙盲安慰劑對照期間，根據安全組(SS)，治療組有9名受試者(4.3%)和安慰劑組有4名受試者(4.3%)發生受特別關注的不良事件(AESI)。在安慰劑對照期階段，Mufemilast組和安慰劑組的AESI發生率相似。兩組中大多數AESI的嚴重程度均為1級或2級。在Mufemilast組中，有兩名患者(0.9%)出現了3級不良事件，經確定均與臨床試驗藥物無關。在開放標籤擴展期內，根據SS，治療

業 務

組有23名受試者(10.9%)出現AESI，安慰劑組有12名受試者(12.8%)出現AESI，同樣，嚴重程度主要為1級或2級。在開放標籤擴展期內，安慰劑轉至Mufemilast組有一名受試者(1.1%)發生了4級AESI(急性心肌梗死)。調查人員認為該事件可能與Mufemilast有關。然而，由於患者已有缺血性心臟病病史、高血壓風險因素，且該事件僅在治療100多天后發生，因此被認為與Mufemilast並不相關。

抑鬱。抑鬱症在該研究中被定義為AESI。在開放標籤擴展期，只有一名受試者經歷了一次抑鬱發作，經評估與Mufemilast無關。因此，沒有任何受試者出現與Mufemilast相關的抑鬱症病例。在雙盲安慰劑對照期，並無抑鬱症病例報告。

在第16周和第56周，Mufemilast和安慰劑組的醫院焦慮抑鬱量表(HADS)焦慮或抑鬱評分平均值並無統計學上的明顯差異。

潛伏性結核感染受試者的安全性：

105名LTBI陽性患者參與試驗。經過52周的治療，並無發現活躍結核病例，顯示Mufemilast對潛伏性結核感染患者具有很高的安全性。於試驗期間，胸部X光或CT檢查均未發現顯示活躍結核病的臨床顯著異常。

PPK。PPK暴露－反應分析顯示，第16周的PASI-75比率隨著藥物暴露量增加而上升。與安慰劑組和低劑量組(15毫克BID和30毫克BID)相比，加上II期臨床試驗結果，60毫克BID劑量組的PASI-75比率有明顯改善。因此，60毫克每日兩次(BID)劑量的Mufemilast被視為可提供最佳的療效和安全性。

下文載列安慰劑對照和開放標籤擴展期內的AE、SAE和AESI的概要：

	安慰劑對照期(0-16周)		擴展期(16-56周)	
	Mufemilast (N=211)	安慰劑 (N=94)	Mufemilast (N=211)	安慰劑 Mufemilast (N=94)
出現任何AE的患者	174 (82.5)	61 (64.9)	165 (78.2)	72 (76.6)
與藥物相關AE	139 (65.9)	36 (38.3)	95 (45.0)	53 (56.4)
≥3級AE	8 (3.8)	1 (1.1)	10 (4.7)	5 (5.3)
與藥物相關≥3級AE	3 (1.4)	1 (1.1)	2 (0.9)	3 (3.2)

業 務

	安慰劑對照期 (0-16周)		擴展期 (16-56周)	
	Mufemilast (N=211)	安慰劑 (N=94)	Mufemilast (N=211)	安慰劑 Mufemilast (N=94)
SAE	3 (1.4)	0 (0)	10 (4.7)	4 (4.3)
與藥物相關SAE	0 (0)	0 (0)	2 (0.9)	2 (2.1)
導致劑量中斷／調整的AE ..	26 (12.3)	4 (4.3)	19 (9.0)	10 (10.6)
導致劑量中斷／調整的 與藥物相關AE	24 (11.4)	1 (1.1)	7 (3.3)	7 (7.4)
導致停藥的AE	7 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
導致停藥的與藥物相關AE...	7 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
導致退出研究的AE	12 (5.7)	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0)
導致退出研究的與 藥物相關AE	11 (5.2)	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0)
受特別關注的不良事件 (AESI).....	9 (4.3)	4 (4.3)	23 (10.9)	12 (12.8)

(1). 括號中的數字為該組別的百分比 (n/N ×100%)。

(2). AESI = 受特別關注的不良事件。

(3). SAE = 嚴重不良事件。

BD (III期)

設計。該臨床試驗為多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組的III期臨床試驗，旨在評估Mufemilast對BD患者的療效和安全性。該試驗計劃在中國的30個臨床中心招募162名受試者。試驗分為四個階段：篩查期、核心治療期、擴展期和隨訪觀察期。篩查階段最長為基線就診前8周。在安慰劑對照階段，合資格BD患者將按1:1:1的比例隨機分為三組－Mufemilast 45毫克每日兩次(BID)、60毫克BID和安慰劑組。受試者將首先接受為期7天的劑量調整階段，然後接受為期12周的穩定劑量治療。安慰劑對照階段結束後，所有受試者將進入為期40周的擴展階段，並維持在試驗組的初始劑量。安慰劑受試者其後將被重新隨機分為兩個治療組（按1:1比例）。在擴展階段的第一週，安慰劑組受試者將進行劑量調整期。試驗結束時，將對所有受試者（包括提早退出者）進行為期4周的治療後隨訪觀察。

業 務

目標。主要目標是採用安慰劑對照和平行組方法評估Mufemilast治療BD的療效。主要療效終點是口腔潰瘍計數從基線到第12周的曲線下面積(AUC)。次要終點包括評估第12、22、32、42和52周的口腔和生殖器潰瘍完全緩解率；潰瘍疼痛(通過VAS評分)；BD活動評分(BDCAF、BSAS)；皮膚病變靜態醫生整體評估(PGA)；生活質量評分(BD-QoL、SF-36)；外周關節計數；DAIBD評分；炎症指標(CRP、ESR)；及眼部相關指標(矯正視力、裂隙燈／眼底鏡檢查)。其他指標包括口腔潰瘍愈合時間、複發次數、複發時間以及在第6周前實現口腔潰瘍完全緩解並維持到第12周的受試者比例。某些胃腸道和眼部指標將在特定時間點(如第12周和第52周)進行評估。安全性終點包括不良事件(AE)的類型、頻率和嚴重程度及其與Mufemilast的關係；因AE而終止治療的參與者人數；生命體徵、體重、實驗室測試、體檢和12導程心電圖結果的臨床重大變化。

進展。試驗於2023年11月22日開始，目前正在進行中。

BD (II期)

設計。該臨床試驗為多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組II期研究，分為四個階段：篩查期、核心治療期、擴展治療期和隨訪觀察期。篩查期最長為六週。在安慰劑對照期，合資格的BD患者按2:2:1:1的比例被隨機分配到Mufemilast 60毫克BID高劑量組、45毫克BID低劑量組、安慰劑(安慰劑對照期)+ 60毫克BID(擴展期)組或安慰劑(安慰劑對照期)+ 45毫克BID(擴展期)組。每天給藥兩次，持續12周，根據口腔潰瘍數量和性別進行分層，以平衡組間差異。安慰劑對照期結束後，所有參與者進入為期12周的擴展治療期，在此期間，原來的高劑量和低劑量組維持各自的劑量，原來的安慰劑組轉換到指定劑量組繼續給藥，並保持盲注狀態。最後，在完成擴展治療期後，所有參與者(包括提前退出者)都要接受為期四周的隨訪期。

目標。試驗的主要療效終點是BD患者從基線到治療第12週期間口腔潰瘍數量的曲線下面積(AUC)。次要療效終點包括在第6周前實現口腔潰瘍完全緩解並持續緩解6周的患者比例、不同治療時間點的完全緩解率、口腔潰瘍疼痛評分(VAS)與基線相比的變化、口腔潰瘍愈合時間、複發率、皮膚病變患者的醫生整體評估(PGA)變化、BD當前活動指數(BDCAF)、多維健康評估問卷(MDHAQ)、健康調查簡表(SF-36)、生殖器潰瘍完全緩解率、生殖器潰瘍疼痛VAS評分變化、伯明翰血管炎活動評分(BVAS)變

業 務

化以及藥代動力學(PK)參數。安全性終點包括不良事件(AE)類型、頻率、嚴重程度以及與Mufemilast的關係，因不良事件而提前終止試驗的參與者人數，以及生命體徵、體重和實驗室測試的臨床重大變化。

進展。 臨床試驗於2022年4月30日完成，90名參與者被成功隨機分組。

療效。 所有主要終點和若干次要終點均已實現，且在統計學上具有顯著差異。Mufemilast對BD患者具有良好的治療效果。在主要療效終點方面，基於FAS的結果顯示，與安慰劑相比，Mufemilast 45毫克BID組和60毫克BID組的平均AUC值分別為103.9 (±18.81) 和66.1 (±17.74)，而安慰劑組的平均AUC值為208.7 (±18.05)。根據ANCOVA模型，Mufemilast 45毫克BID組與安慰劑組之間的最小平方均值差異為-104.8 (±25.91) (P<0.0001)，而Mufemilast 60毫克BID組與安慰劑組之間的最小平方均值差異為-142.5 (±25.07) (P<0.0001)，顯示從基線到治療第12周，Mufemilast兩種劑量在降低口腔潰瘍AUC方面均存在統計學上的明顯差異。在次要療效終點方面，與安慰劑相比，Mufemilast 60毫克BID和45毫克每日兩次(BID)在多項指標上都有顯著改善。

下表為Mufemilast針對BD的II期試驗的療效數據概要：

	45毫克BID (N=29)	60毫克BID (N=31)	安慰劑 (N=30)
主要療效終點：			
從基線到治療第12周，BD患者			
口腔潰瘍數量的曲線下面積(AUC)，			
最小平方均值 (標準誤差)	103.9 (18.81)*	66.1 (17.74)*	208.7 (18.05)
次要療效終點：			
治療第12周時口腔潰瘍VAS評分與基線			
相比的變化，平均值 (標準偏差)	-46.42 (22.134)#	-36.91 (24.988)#	-28.01 (31.667)
治療第12周時口腔潰瘍數量與基線相比的			
變化，平均值 (標準偏差)	-2.7 (1.00)#	-2.9 (1.47)#	-1.7 (1.85)
在安慰劑對照期，於第6周實現口腔潰瘍			
完全痊癒 (無口腔潰瘍) 並保持完全			
痊癒至少6周的受試者比例，人數(%)	8/29 (27.6)#	12/31 (38.7)*	1/30 (3.3)

業 務

	45毫克BID (N=29)	60毫克BID (N=31)	安慰劑 (N=30)
在下列時間的口腔潰瘍完全痊癒率 (無口腔潰瘍的受試者比例)			
第3天，人數(%)	5/29 (17.24) [#]	3/31 (9.68) [#]	0
第7天，人數(%)	8/29 (27.59) [#]	10/31 (32.26) [#]	1/30 (3.33)
在安慰劑對照期口腔潰瘍首次完全痊癒並 保持完全痊癒的受試者比例，人數(%)	10/29 (34.5) [#]	16/31 (51.6) [#]	4/30 (13.3)
口腔潰瘍愈合的中位時間，天數	16 [#]	15 [*]	不適用

* 指與安慰劑組相比p < 0.0001

指與安慰劑組相比p < 0.05

安全性。 Mufemilast具有可控的安全性。在整個臨床試驗期間所觀察到的最常見不良藥物反應(ADR)為惡心、腹瀉、嘔吐、頭暈和頭痛，嚴重程度主要為輕度至中度。並無與藥物相關的SAE或死亡報告。根據SS群體，在安慰劑對照期間，與安慰劑組相比，45毫克BID和60毫克BID組中與藥物相關的TEAT發生率較高(分別為26.7%對69.0%和90.0%)。同樣地，45毫克BID和60毫克BID組中導致停藥的研究藥物相關TEAE發生率亦高於安慰劑組(分別為0.0%對6.9%和6.7%)。

抑鬱： 抑鬱和需要藥物干預的感染被認定為AESI。在安慰劑對照期，共有7名受試者報告發生AESI，全部均為感染和侵染；並無發生嚴重的AESI，也未有抑鬱病例報告。在整個治療期間，並無抑鬱病例報告。

業 務

下表概述於安慰劑對照期的不良事件：

於安慰劑對照期SS群體的TEAE概要

	安慰劑對照期 (第0至12周)			
	45毫克BID (N=29)	60毫克BID (N=30)	45毫克BID + 60毫克BID (N=59)	安慰劑 (N=30)
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
任何TEAE	26 (89.7)	29 (96.7)	55 (93.2)	21 (70.0)
與藥物相關的TEAE	20 (69.0)	27 (90.0)	47 (79.7)	8 (26.7)
SAE	0	0	0	0
與藥物相關的SAE	0	0	0	0
嚴重TEAE	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0
與藥物相關的嚴重TEAE	0	0	0	0
導致停藥的TEAE.....	2 (6.9)	2 (6.7)	4 (6.8)	1 (3.3)
與藥物相關和導致停藥的 TEAE	2 (6.9)	2 (6.7)	4 (6.8)	0
導致退出研究的TEAE	2 (6.9)	3 (10.0)	5 (8.5)	1 (3.3)
與藥物相關和導致退出 研究的TEAE.....	2 (6.9)	3 (10.0)	5 (8.5)	0
AESI.....	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)	3 (10.0)

縮寫：SAE = 嚴重不良事件；TEAE = 治療期間出現治療前沒有的AE，或相對於治療前狀態惡化的AE；AESI = 受特別關注的不良事件

安全組(SS)包括所有接受過至少一劑研究產品且具有可用安全數據的受試者。

藥代動力學研究。根據先前的II期和III期Ps臨床試驗以及該臨床試驗的PK數據所建立的群體PK模型，模型遵循一級吸收和線性消除的單室結構。臨床試驗發現Ps患者與BD患者之間沒有PK差異。基線肌酸酐清除率(CrCL)被認定為影響藥物消除的潛在共變數，較高的CrCL與較快的藥物清除率相關。研究顯示，隨著暴露量的增加，口腔潰瘍數量的12週曲線下面積(AUC)呈現下降趨勢。在治療組別中，藥物暴露量與療效之間沒有強烈的相關性。噁心、頭痛和腹瀉等ADR的發生率在12週期間呈現上升趨勢。

UC (II期)

設計。該臨床試驗為多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組試驗，旨在評估Mufemilast對中重度UC患者的療效和安全性。臨床試驗包括四個階段：篩查期、雙

業 務

盲治療期、擴展治療期和隨訪期。篩查期最長為三週。共有108名UC患者計劃參與試驗，並按1:1:1的比例隨機分為三組：Mufemilast 45毫克BID、60毫克BID及安慰劑。

目標。該臨床試驗的主要目標是評估Mufemilast不同劑量方案對UC患者的療效。主要療效終點是第12周時的臨床緩解率。次要療效終點包括第24周時的臨床緩解率、第12周和第24周時的臨床反應率、第4周至第28周的Mayo評分自基線的變化、第12周和第24周時的黏膜愈合率以及第12周和第24周時以炎症性腸病問卷（或IBDQ）衡量的生活質量變化。內鏡評分將由一個盲法中央閱讀委員會進行評估。

進展。該試驗於2023年3月啟動，目前正在進行中。截至最後實際可行日期，92名受試者的招募工作已經完成，臨床試驗預期將於2025年第四季度完成。

AD (II期)

設計。該臨床試驗為多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的II期研究，旨在評估Mufemilast對中重度特應性皮炎(AD)患者的療效和安全性。該研究包含三個階段：篩查期、治療期和隨訪期。篩查期最長為28天。共有105名受試者計劃入組，並按1:1:1的比例被隨機分配為三組：Mufemilast 60毫克BID，Mufemilast 75毫克BID及安慰劑。在治療期內的前6天，受試者進行劑量調整，自第7天起採用固定劑量方案。治療期為84天（12周）。在治療完成或終止後，所有受試者進入為期28天（4周）的隨訪期。

目標。本研究的主要目標是評估Mufemilast片劑與安慰劑相比對AD患者的療效。次要目標是評估Mufemilast對AD患者的安全性及藥代動力學特徵。

進展。該II期臨床試驗正在中國進行，預計將於2025年第四季度完成。

AS (II期)

於2023年8月，我們成功完成了多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照II期臨床試驗，以評估Mufemilast治療活躍強直性脊柱炎。該研究旨在評估Mufemilast的療效和安全性。共有90名受試者入組，按1:1:1的比例被隨機分配為三組：Mufemilast 60毫克BID、75毫克BID及安慰劑。主要療效終點界定為根據國際脊椎關節炎評估學會在第16周時病情改善至少20%(ASAS20)的患者比例。臨床總結報告顯示，與安慰劑組相比，

業 務

60毫克和75毫克Mufemilast組呈現出有利趨勢，ASAS20反應率增加。然而，總體試驗結果未達到具有統計學意義的臨床終點。在研究期間，與安慰劑組相比，治療組中TEAE和ADR的發生率並無顯示出在統計學上的顯著差異。由於我們將資源集中在其他成效更可觀的適應症上，因此暫時擱置該項適應症的進一步開發。

與主管機構的重要溝通

下表載列截至最後實際可行日期，我們與主管機關就我們在進行中及已完成臨床試驗所作的重大溝通詳情。總體而言，主管機關並無要求對IND申請所述安全性及成效的預期主要參數或進行中及已完成臨床試驗的總體設計進行任何修改或施加任何影響條件，而其重點建議（如有）載列如下（如適用）。

研究	期數	主管機關 (研究地點)	IND批准日期 (年-月-日)	狀態	溝通詳情
Ps					
HM005PS1S01	I	國家藥監局 (中國)	2015-07-31	已完成	(1) 我們就用於治療Ps的Mufemilast臨床開發向國家藥監局提交IND申請。於2015年7月，國家藥監局批准我們進行臨床試驗，並建議我們改良試驗設計，以包括全面的安全監測方案。此IND批准適用於在中國進行以Mufemilast治療Ps的臨床試驗的所有階段。
HM005PS1S03	I	國家藥監局 (中國)	2015-07-31	已完成	
HM005PS1S04	I	國家藥監局 (中國)	2015-07-31	已完成	
HM005PS1S02	I	國家藥監局 (中國)	2015-07-31	已完成	(2) 2019年3月至4月，我們就旨在評估Mufemilast片劑在中重度慢性斑塊狀銀屑病患者中的療效和安全性的II期探索性研究與藥審中心進行溝通。藥審中心同意有關研究的整體設計和給藥方案，但強調需要進行進一步劑量探索、參考PK/PD數據和嚴格風險控制。
HM005MB1S01	I	國家藥監局 (中國)	2015-07-31	已完成	
HM005PS1S05	I	TGA (澳大利亞)	2023-06-09 ⁽¹⁾	已完成	
HM005PS2S01	II	國家藥監局 (中國)	2015-07-31	已完成	(3) 於2021年12月，我們向藥審中心申請召開會議，以取得啟動III期臨床試驗的批准。藥審中心提供書面反饋，支持啟動III期臨床試驗並開始患者入組。
HM005PS3S01	III	國家藥監局 (中國)	2015-07-31	進行中	

業 務

研究	期數	主管機關 (研究地點)	IND批准日期 (年-月-日)	狀態	溝通詳情
					<p>(4) 於2023年4月6日，我們就Mufemilast 用於治療Ps的III期臨床試驗取得核心研究報告(CSR)的1.0版本。其後，於2023年7月5日，我們向國家藥監局藥審中心提交NDA前申請，而藥審中心同意舉行NDA前會議。於NDA前會議後，藥審中心提供了書面反饋，指出所提交數據證明Mufemilast的臨床優勢。藥審中心指出，我們的提交資料整體符合《藥品註冊管理辦法》和《關於發佈突破性治療藥物審評工作程序(試行)等三個文件的公告》(國家藥監局2020年公告第82號)的規定。藥審中心初步建議，可考慮將Mufemilast納入「臨床急需罕見病新藥和改良新藥或用於預防和治療重大傳染病和罕見疾病」類別項下的優先審評審批程序。藥審中心亦要求在提交NDA時，我們須監察Ps新藥審批進展和評估Mufemilast是否繼續符合優先審評標準。此外，藥審中心就我們擬提交的NDA提供了若干建議和要求。</p>
					<p>(5) 於2023年5月31日，我們向TGA呈交我們有意開展Mufemilast臨床開發I期研究的通知。2023年6月9日，我們接獲TGA收到我們所發通知的確認。</p>

業 務

研究	期數	主管機關 (研究地點)	IND批准日期 (年-月-日)	狀態	溝通詳情
BD					
HM005BD2S01.....	II	國家藥監局 (中國)	2020-01-03	已完成	(6) 於2023年12月，我們取得最終III期CSR報告。我們於2024年3月21日提交NDA申請。於2024年4月，藥審中心確認收到NDA申請並於2024年5月公開公佈其優先審評地位。於2025年9月，國家藥監局已批准Mufemilast用於治療中重度斑塊狀Ps的NDA申請。
HM005BD3S01.....	III	國家藥監局 (中國)		進行中	(1) 我們就用於治療BD的Mufemilast臨床開發向國家藥監局提交IND申請，國家藥監局已於2019年10月受理我們的IND申請。於2020年1月，國家藥監局批准展開臨床試驗並建議我們改進試驗設計。 ⁽²⁾ 此IND批准適用於在中國進行以Mufemilast治療BD的臨床試驗的所有階段。 ⁽⁷⁾ (2) 於2022年6月，我們與藥審中心舉行了會議，以討論對BD患者使用Mufemilast的建議III期臨床試驗設計。藥審中心就臨床試驗設計提供建議及改進事項。 ⁽³⁾ (3) 根據藥審中心的要求，我們修訂了III期臨床試驗方案，並分別於2022年7月和2022年9月向藥審中心提交了更新版本。 (4) 於2022年10月，藥審中心提供反饋，同意啟動評估Mufemilast對BD患者的療效和安全性的關鍵性III期臨床試驗，研究包括45毫克BID和60毫克BID劑量組。
AS					
HM005AS2S01.....	II	國家藥監局 (中國)	2020-07-27	已完成	(1) 我們就用於治療AS的Mufemilast臨床開發向國家藥監局提交IND申請，國家藥監局已於2020年5月受理我們的IND申請。於2020年7月，國家藥監局批准展開臨床試驗並就臨床開發計劃提出建議。 ⁽⁴⁾ 此IND批准適用於在中國進行以Mufemilast治療中重度AS的臨床試驗的所有階段。 ⁽⁷⁾

業 務

研究	期數	主管機關 (研究地點)	IND批准日期 (年-月-日)	狀態	溝通詳情
AD					
HM005AD2S01.....	II	國家藥監局 (中國)	2020-09-04	進行中	(1) 我們就用於治療AD的Mufemilast臨床開發向國家藥監局提交IND申請，國家藥監局已於2020年6月受理我們的IND申請。於2020年9月，國家藥監局批准展開臨床試驗並就臨床開發計劃提出建議。 ⁽⁶⁾ 此IND批准適用於在中國進行以Mufemilast治療中重度AD的臨床試驗的所有階段。 ⁽⁷⁾
UC					
HM005UC2S01.....	II	國家藥監局 (中國)	2021-12-31	進行中	(1) 我們就用於治療UC的Mufemilast臨床開發向國家藥監局提交IND申請，國家藥監局已於2021年10月受理我們的IND申請。於2021年12月，國家藥監局批准根據已提交的研究設計展開臨床試驗。此IND批准適用於在中國進行之以Mufemilast治療中重度UC的臨床試驗的所有階段。 ⁽⁷⁾
PsA					
	II	國家藥監局 (中國)	2023-04-03	計劃	(1) 我們就用於治療PsA的Mufemilast臨床開發向國家藥監局提交IND申請，國家藥監局已於2023年1月受理我們的IND申請。於2023年4月，國家藥監局批准展開臨床試驗並建議我們改進試驗設計。 ⁽⁶⁾ 此IND批准適用於在中國進行之以Mufemilast治療中重度PsA的臨床試驗的所有階段。 ⁽⁷⁾

附註：

- (1) 此為治療用品管理局(TGA)收到我們臨床試驗通知的日期。IND只與I期試驗(HM005PS1S05)有關。
- (2) 需要改進的重點領域包括根據已完成的體外藥理研究、參考藥物、建議給藥方案和患者特徵修訂BD的臨床試驗方案，並尤其注意60毫克BID給藥組的理據和安全性，以及選擇適當的PK/PD標記，為未來的劑量選擇提供資訊。

業 務

- (3) 於此次會議中，藥審中心要求進一步優化劑量調整方案，並建議III期研究納入兩個劑量組：45毫克和60毫克。根據藥審中心的要求，我們修訂了III期臨床試驗方案，並分別於2022年7月13日和2022年9月2日向藥審中心提交了更新版本。於2022年10月25日，藥審中心提供反饋，同意啟動評估Mufemilast對BD患者的療效和安全性的關鍵性III期臨床試驗，研究包括45毫克BID和60毫克BID劑量組。
- (4) 國家藥監局建議有需要對PK/PD、安全性和療效資料進行系統性分析，並尤其關注60毫克BID劑量組的科學理據和安全性。此外，國家藥監局建議在AS多劑量試驗中加入多劑量組和陽性對照組，以便為未來的關鍵性研究提供更好的劑量選擇資訊。
- (5) 臨床開發的關鍵改進領域包括根據健康志願者和患者的PK/PD、安全性和療效數據，評估60毫克BID給藥方案的科學理據，並考慮探索多種給藥方案。就建議AD II期臨床試驗而言，若要納入有生育潛能的婦女，則需要根據ICH M3(R2)指引，進一步獲得兩種動物的生殖毒性資料，並採取嚴格的避孕措施。此外，有需要進行進一步的非臨床研究，以支持更長或更大型的臨床試驗，包括完成生殖毒性研究和擴大安全性資料，以符合未來臨床試驗的持續時間。
- (6) 需要改進的重點領域包括進一步討論和修訂臨床試驗方案，尤其是關於60毫克BID劑量組的理據，以及選擇適當的PK/PD標記，為未來的臨床試驗中的劑量選擇提供資訊。
- (7) 我們利用在健康受試者身上進行的Ps I期臨床試驗結果，直接啟動或計劃直接啟動針對PsA、AS、AD、UC、COPD和CD的II期臨床試驗。I期臨床試驗通常在健康志願者中進行，以評估候選藥物的安全性、耐受性、藥代動力學及藥效學。這些目標在不同適應症間普遍一致，並非特定疾病專屬。因此，Ps試驗中健康受試者產生的I期臨床數據，被視為足以支持在這些新增適應症啟動II期試驗，毋須針對每項適應症另行進行I期研究。在各情況下，我們均在諮詢國家藥監局藥審中心並取得其必要批准後開展並將持續進行有關臨床開發活動。據我們的中國法律顧問告知，中國適用法律法規並無強制性規定要求針對每項新適應症另行進行I期臨床試驗，惟現有數據足以支持候選藥物的安全性及藥代動力學特徵。詳情請參閱「監管概覽－中國法律法規－新藥相關法律法規－臨床試驗階段」。

商業化和臨床開發計劃

根據弗若斯特沙利文，Mufemilast為全球具有雙重作用機制的藥物，並正在多個適應症中進行廣泛的全球關鍵項目。Mufemilast已被FDA授予治療BD的孤兒藥資格。於2023年7月，我們已向FDA提交了IND前申請。

在中國，我們已完成II期臨床試驗，並正在中國進行關鍵III期臨床試驗，以評估Mufemilast作為單藥治療BD患者的效果，預期於2026年完成。

Mufemilast已獲准於中國商業化，用於治療中重度斑塊狀Ps。我們計劃在贛州生產設施進行商業化生產，並由專責的商業化團隊開展市場營銷和銷售。

業 務

我們的商業化計劃能否成功將取決於各項關鍵因素，包括：(i)及時獲得監管批准並成功申請NRDL，且進行價格管理以確保患者的負擔能力；(ii)有效執行雙渠道商業化模式（直接銷售和CSO）以實現廣泛的市場覆蓋和患者可及性；(iii)強大的商業渠道管理以確保順利分銷和穩健的現金流；(iv)在直接銷售和CSO覆蓋地區提供高效的醫院准入和償付支持；(v)建立高質量、結構良好的營銷團隊，有效聘任關鍵意見領袖，進行全面的醫師與患者教育，並擴大長期治療患者基礎；(vi)建立對後續適應症（如BD和UC）的意識和患者基礎；(vii)維持穩健的內部合規和宣傳系統，以支持可持續營銷；及(viii)整合人工智能工具和新媒體營銷戰略。然而，我們無法就新藥批准程序的時間、進一步要求或最終結果作出保證。進一步詳情請參閱「風險因素－與我們業務相關的風險－與我們候選藥物臨床前和臨床開發相關的風險」。

商業化戰略

我們擬採用雙重商業化方針，結合直接銷售及與第三方合同銷售組織（「CSO」）合作。我們在中國的內部銷售團隊預期將在推出市場的一年內達約80至85人，涵蓋銷售、醫學事務、商業渠道管理及市場准入等主要職能。同時，我們計劃挑選具備皮膚科、風濕科及胃腸科穩健網絡的CSO成為合作夥伴，以迅速拓展服務範圍至額外目標市場和醫院。

我們的直接銷售團隊預期達致約80-85人，並將專注於全國160至200家領先醫院，以關鍵意見領袖機構為目標。2026年，我們的目標是進入30至40家目標醫院（自費期），專注於主要城市（例如北京、天津、上海及杭州）的關鍵意見領袖機構及參與我們的臨床試驗的機構。為此，我們計劃招聘具備相關過往經驗及已與該等主要城市的關鍵意見領袖機構建立聯繫的直接銷售團隊成員。2027年，我們將擴展至額外120至160家醫院（NRDL報銷期）。透過與CSO的合作夥伴關係，我們預期可涵蓋核心關鍵意見領袖網路以外的500至800家醫院，並於2026年和2027年設定分階段目標。

定價策略

我們已為Mufemilast制定定價策略，以反映其與眾不同的臨床價值、多適應症潛力，以及在自身免疫性疾病治療領域的競爭定位。我們的定價方法以整體方針為基礎，不僅考慮第一個核准適應症（中重度斑塊狀Ps）的基準定價，也考慮後續適應症（如BD和UC）的預期市場價值。

業 務

在Ps治療市場，Mufemilast具獨特優勢，是唯一經臨床驗證適用於潛伏性結核感染患者的藥物，無需治療前篩查或治療。根據弗若斯特沙利文，2023年中國約有600,000名Ps患者結核檢測陽性。這種差異化有望成為一個關鍵商業切入點。

我們打算參考現有靶向療法，設定Mufemilast初始商業定價。例如，小分子藥物德卡伐替尼(品牌名稱：Sotyktu)在中國上市時的年度治療成本為人民幣52,735元，而生物製劑烏司替尼(品牌名稱：Stelara)在中國上市時的年度治療成本為人民幣239,700元。考慮到Mufemilast的臨床優勢和更廣泛的適應症潛力，我們的目標是建立一個反映其長期市場價值的價位，同時確保患者可及性。我們相信建議初始年度治療成本可設定為高於氫化德卡伐替尼(品牌名稱：Sotyktu)但低於生物製劑烏司替尼(品牌名稱：Stelara)的水平。此外，為擴大患者可及性，我們認為初始年度治療成本可設定為不超過烏司替尼價格的一半(即人民幣52,735元至人民幣119,850元)。

上市後，我們計劃通過與國家醫療保障局協商，積極爭取納入國家醫保藥品目錄(NRDL)。我們將根據監管反饋和市場動態調整定價，以達到臨床價值、患者可及性和商業可持續性之間的平衡。若未能如期納入NRDL，我們將調整定價及商業化方式，以維持自費期間的患者可及性及市場佔有率，同時持續推動市場教育及支援措施。

適應症擴展和臨床開發

除Ps以外，Mufemilast有多個後續適應症正在開發中。針對BD的III期臨床試驗正在進行中，針對UC的II期試驗預期將於2025年完成。每一個適應症均代表存在具有未滿足臨床需求的市場，我們的商業化戰略將全面滿足多適應症的市場機會。

納入NRDL的工作

我們計劃參與2026年NRDL價格協商，目標是在2027年實施補償。我們為爭取納入NRDL所進行的工作包括：

- (i) 密切留意和分析2025年NRDL政策和結果，為我們的2026年戰略提供資料；
- (ii) 在2026年初展開健康經濟學與成果研究(HEOR)，包括成本效益與預算影響分析，並與HEOR專家合作；

業 務

- (iii) 與銷售團隊和第三方公司合作，以取得臨床專家的支持和認可；
- (iv) 與國家和地區NRDL專家溝通，在規定的時間內準備和提交所有必要的申請材料；及
- (v) 編製應急計劃，並按需要參與面對面的NRDL協商。

倘未能按計劃獲納入NRDL，我們將調整我們的定價和商業化方針，以確保在自費期間患者的可及性和市場佔有率，同時繼續推進市場教育和支持措施。

我們可能最終無法成功開發並上市MUFEMILAST。

Hemay022

Hemay022是一種EGFR/HER2雙靶點小分子不可逆抑制劑，擁有全球權益。它屬於1類創新藥物。截至最後實際可行日期，Hemay022正在中國進行III期臨床試驗，與芳香化酶抑制劑聯合用於治療ER+/HER2+晚期乳腺癌患者。

主要開發概要

下表載列Hemay022所有正在進行及計劃中的臨床方案於截至最後實際可行日期在中國的主要開發里程碑：

時間	里程碑
2014年8月	取得IND批准
2015年10月至2020年8月	完成Ia期（劑量遞增）
2018年3月至2022年6月	完成Ib期（聯合內分泌治療）
2020年12月至2021年1月	完成I期（食物影響）
2022年1月至今	III期（與芳香化酶抑制劑的聯合療法）： — 啟動：2022年1月 ⁽¹⁾ — 預期完成：2026年
已計劃	預期於2027年提交NDA申請 ⁽²⁾

附註：

- (1) 截至最後實際可行日期，我們已就晚期ER+/HER2+乳腺癌臨床試驗入組合共339名計劃受試者之中212名。我們預期於2026年底前完成入組。我們在Ib期試驗於2022年6月完成前於2022年1月展開Hemay022的III期試驗。我們在先前研究中已獲取關鍵安全性與藥代動力學數據，讓我們能夠推進與藥審中心協商進行III期試驗。該方針使我們在不影響科學完整性與患者安全的前提下，加速開發的時間線並優化資源分配。

業 務

- (2) 我們計劃於2027年向國家藥監局提交NDA。我們計劃撥出[編纂][編纂]的約[編纂]%或[編纂]港元用於正在進行Hemay022的III期臨床試驗。請參閱「未來計劃及[編纂]」了解詳情。

截至最後實際可行日期，我們已為針對晚期ER+/HER2+乳腺癌的Hemay022 III期臨床試驗招募212名受試者，而計劃招募總數為339名。自2022年1月試驗啟動以來，我們觀察到患者入組率低於預期，主要是由於相關治療領域的患者招募競爭激烈。試驗方案未規定進行中期分析。

鑒於招募進展，我們已調整其開發時間表，目前預計於2026年年底前完成患者招募，並在試驗成功完成且結果令人滿意的前提下，於2027年向國家藥監局提交NDA。為減緩招募延遲的影響並推動更新後時間表的達成，我們已增加對該項目的投資，並正實施多管齊下的患者招募策略，包括(其中包括)下列措施：

- 強化地點層級協調：整合各研究中心內部及跨臨床部門的轉診渠道，建立內部患者儲備庫，並繪製患者路徑以識別並聯繫關鍵主要研究者(PI)。
- 系統化任務分配：將招募目標分解為每週及每月的篩選及入組計劃，由各中心指定的臨床研究專員(CRA)與臨床研究協調員(CRC)分配及承擔具體任務。
- 競爭格局監測：持續監測參與地點的競爭性臨床研究，並與研究者保持積極溝通，以確保獲得核心患者來源。
- 研究者互動：增加對研究者的拜訪頻率，以維持高度的互動與積極性，並營造研究中心間的競爭意識，以推動入組。
- 擴展轉診網絡：運用PI的影響力，與周邊醫院建立患者轉診關係。
- 多渠道患者外展：通過招募廣告、患者教育講座、社區健康診所及病友團體內宣傳等各種渠道擴大項目推廣。
- 聘請專業招募公司：委聘第三方患者招募公司，擴大招募活動的地理與人群涵蓋範圍。

基於上述措施，董事認為Hemay022更新後的開發計劃與時間表具可行性。

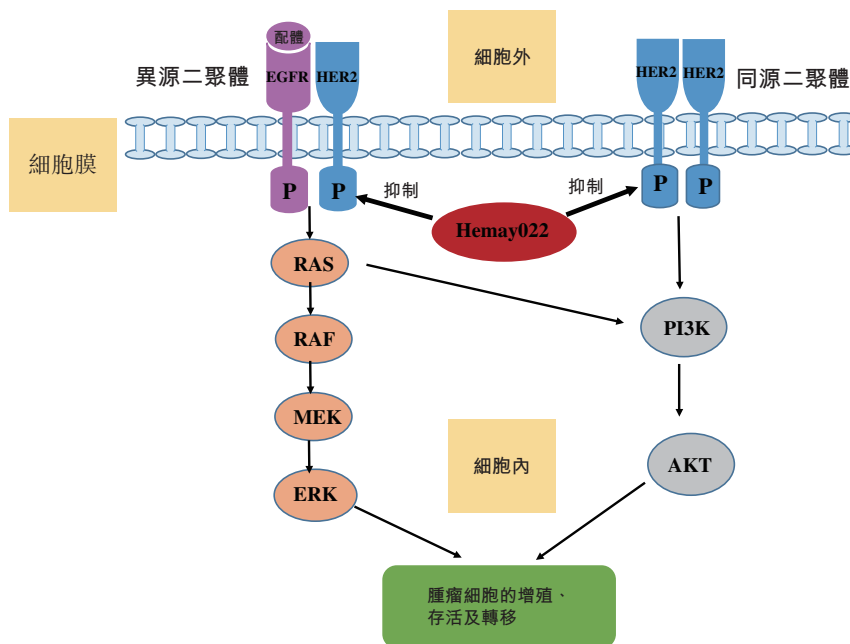
業 務

作用機制

HER2是受體酪氨酸激酶HER家族的成員之一，該家族還包括其他三個成員：EGFR(HER1)、HER3和HER4。受體酪氨酸激酶HER家族在細胞生長的各個階段發揮着關鍵作用。正常情況下，配體與受體的結合會誘導EGFR、HER2和其他家族成員的異二聚體化，從而激活MAPK和PI3K等信號通路，促進細胞增殖並防止凋亡。然而，EGFR的過度表達會促進腫瘤細胞的形成、增殖、黏附、轉移和血管生成。同樣，HER2的過度表達會導致細胞因受到過度刺激而異常快速生長，最終導致癌症的發生。Hemay022通過與EGFR和HER2形成不可逆的共價鍵來發揮作用，從而抑制PI3K/Akt和MAPK信號通路的傳導。這導致了一系列生物學效應，包括抑制腫瘤細胞的增殖和轉移，以及促進腫瘤細胞凋亡。

乳腺癌也是一種激素依賴性腫瘤，主要受雌激素和孕激素的調節。大多數乳腺癌患者的癌細胞表達雌激素受體(ER)。當雌激素與這些受體結合時，會激活它們，刺激癌細胞的生長和增殖。內分泌治療通過降低患者體內的雌激素水平，有效抑制乳腺癌細胞的生長和增殖。

Hemay022與芳香化酶抑制劑聯合使用時，通過抑制HER2和EGFR的異常激活，同時減少雌激素分泌，發揮其抗腫瘤作用。此外，對於ER+/HER2+乳腺癌患者，Hemay022與內分泌療法聯合使用有助於延緩獲得性耐藥的發展。



EGFR：表皮生長因子受體；HER2：人類表皮生長因子受體2；P：磷酸化；RAS：大鼠肉瘤蛋白；RAF (MAP3K)：絲裂原活化蛋白激酶激酶；MEK (MAP2K)：絲裂原活化蛋白激酶激酶；PI3K：磷酸肌醇3-激酶；ERK：細胞外信號調節蛋白激酶；AKT：蛋白激酶B；

業 務

Hemay022的特點和優勢

具可觀療效、可控毒性的不可逆酪氨酸激酶(TK)抑制劑

根據F&S的報告，與可逆TK抑制劑相比，不可逆TK抑制劑具有選擇性和藥理作用持久的優勢，可以減緩或防止獲得性耐藥的發展。然而，不可逆TK抑制劑的反應域可能導致脫靶毒性。通過引入四氫呋喃環增加空間位阻，降低邁克爾受體 (Hemay022的一種亞結構) 與酪氨酸激酶氨基酸殘基上的硫醇基團的反應速度，我們在保留活性的同時降低了毒性。經過一系列修飾和篩選，本集團開發了Hemay022，一種具可控毒性、可觀療效的不可逆TK抑制劑。

在臨床前研究中，通過與可逆TK抑制劑拉帕替尼和不可逆TK抑制劑奈拉替尼進行比較，驗證了Hemay022是一種具可控毒性、可觀療效的不可逆酪氨酸激酶抑制劑。酶學研究表明，Hemay022對HER2的抑制活性與拉帕替尼和奈拉替尼相當，IC50值分別為2.9nM、5.7nM和3.9nM。使用HER2過度表達的人類乳腺癌細胞進行的體外藥效學研究表明，Hemay022的活性優於拉帕替尼，與奈拉替尼相當。以大鼠進行的四周口服毒性測試表明，Hemay022的安全性優於拉帕替尼和奈拉替尼。

增強的臨床療效

根據弗若斯特沙利文，對於ER+/HER2+晚期乳腺癌患者的二線治療，拉帕替尼聯合卡培他濱是目前臨床實踐中使用的常用治療方案。Ib期臨床試驗結果顯示，Hemay022與內分泌藥物聯合使用在治療晚期乳腺癌方面比拉帕替尼聯合卡培他濱可能更具有臨床優勢。基於Ib期臨床試驗的療效和安全性數據，藥審中心已批准Hemay022在中國的III期臨床試驗。

精準的目標人群，更高的獲益潛力

ER和HER2信號通路之間存在雙向激活的交叉對話。在乳腺癌治療中，ER信號通路可以促進對於抗HER2治療的耐藥性，ER信號通路的激活可以使癌細胞逃避HER2抑制。某些臨床試驗表明，對於ER+/HER2+乳腺癌患者的治療，可能需要同時抑制ER和HER2信號通路。

業 務

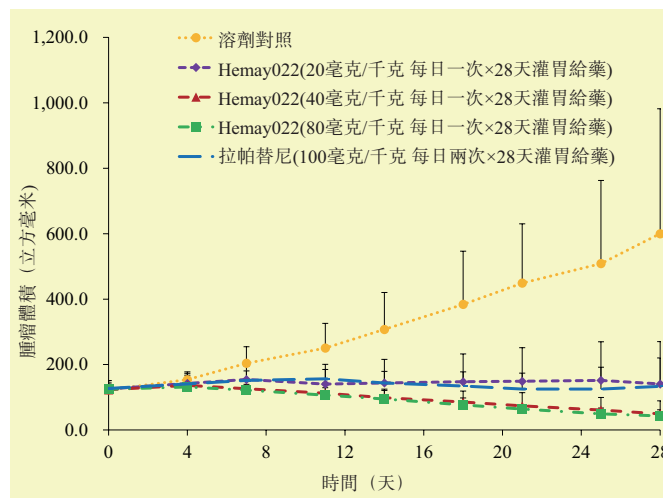
市場機會與競爭

於2023年，中國的乳腺癌發病率為365,100例，自2019年至2023年的複合年增長率為2.5%，預計到2032年將增加到435,800例。中國已批准或正在開發多種針對EGFR和HER2通路的小分子療法用於乳腺癌治療。已批准的治療包括GSK的Tykerb®（拉帕替尼）、恒瑞醫藥的吡咯替尼和Puma Biotechnology的Nerlynx®（奈拉替尼）。此外，多個有前景的候選藥物正處於臨床開發階段，如Hemay022、齊魯製藥的QLNC 120（塞拉替尼）和上海艾力斯製藥的ALS 1306（阿利替尼），這些藥物針對EGFR和HER2，處於臨床試驗的後期階段，旨在治療HER2陽性複發或轉移性乳腺癌以及晚期ER+/HER2+乳腺癌。

臨床前研究

臨床前酶學研究表明，Hemay022對HER2和EGFR表現出高度選擇性、不可逆的抑制作用，其半數抑制濃度(IC50)分別為 $2.9\pm 0.8\text{nM}$ 和 $0.4\pm 0.2\text{nM}$ 。體外藥效學研究證明，Hemay022有效抑制HER2陽性人類乳腺癌細胞系，顯示出比現有靶向藥物拉帕替尼更強的抗腫瘤活性。具體數據如下：

體內藥效學研究證明，Hemay022在HER2陽性BT-474人類乳腺癌異種移植模型中表現出強效的抑制作用，當Hemay022以20毫克/千克、40毫克/千克和80毫克/千克的劑量給藥時，腫瘤抑制率顯示出良好的劑量－效應關係。下表列出了Hemay022與拉帕替尼對CDX模型的抑制效果的比較：



上述數據表明，Hemay022具有良好的靶點選擇性、靶向性和抗腫瘤活性，以及良好的安全性和耐受性。

業 務

對大鼠進行的單劑量毒性研究顯示於500毫克/千克具有良好耐受性。口服的主要急性毒性結果是胃腸道功能紊亂。在比格犬中，單次口服給藥的耐受劑量為600毫克/千克，所有組別的體重、體溫、心電圖、血液學、凝血學或血液生化學方面均未觀察到與治療相關的變化。主要器官和組織的大體病理檢查顯示，並未發現可歸因於試驗對象的顯著異常現象。

大鼠毒性研究顯示，重複口服13周的未觀察到不良反應水平(NOEL)為180毫克/千克，所有劑量組別均顯示良好的耐受性，且無與治療相關的死亡或不良臨床症狀，包括體重、食量、眼科檢查結果、臨床病理學、大體屍檢或組織病理學的變化。在一項為期26周的重複給藥研究中，所確定的最高非嚴重毒性劑量(HNSTD)為180毫克/千克。並無觀察到與試驗對象相關的垂死或死亡事件。主要的毒理學發現包括駝背姿勢、唾液分泌過多、體重增幅下降和食物攝取量輕微下降等暫時性症狀。血液學變化包括白血球(WBC)、中性粒細胞、淋巴細胞和單核細胞數目增加，同時紅血球(RBC)、血紅素和血細胞比容下降，且纖維蛋白原水平降低。生化變化包括ALT、AST和尿素水平升高，總蛋白、白蛋白、葡萄糖、膽固醇和甘油三酯水平降低。在肝臟(器官重量減少、輕度至輕微的肝細胞壞死)、乳腺(輕度至中度的胰腺泡萎縮)和舌下腺(輕度至輕微的黏液腺泡細胞減少)觀察到器官特定影響。除了最高劑量的雌性大鼠體重增幅持續下降外，大部分的變化在4周的恢復期後均可逆轉；所有其他結果均已完全解決。

在狗只身上進行了為期28天的Hemay022重複劑量毒性和毒代動力學研究。在比格犬中，Hemay022以口服膠囊的形式給藥，劑量分別為15和45毫克/千克，另設溶劑對照組。耐受劑量為15毫克/千克，45毫克/千克時出現嚴重毒性，影響腸道、胸腺、脾臟和腸系膜淋巴結。經過4周的恢復期後，狗只體內的毒性效應亦是可逆的。

在比格犬中，Hemay022以4毫克/千克、8毫克/千克和16毫克/千克的劑量口服膠囊的形式給藥。在給藥273天后，最高非嚴重毒性劑量確定為16毫克/千克。概無觀察到與試驗對象相關的死亡或垂死動物。與試驗對象有關的變化主要在8毫克/千克和16毫克/千克劑量組中觀察到，包括唾液分泌過多、潰瘍、嘔吐、腹瀉和軟便，以及動物總蛋白及白蛋白水平下降。所有該等變化在4周恢復期結束時已完全消失。除上述變化外，並無觀察到其他與試驗對象有關的顯著異常情況。

業務

Hemay022 臨床試驗概要

以下是截至最後實際可行日期我們為開發Hemay022的臨床試驗概要：

研究 受試者數量／地點	研究目標	報告的TEAE	常見TEAE (病例數)	終止理由	重要結果
I期⁽¹⁾					
Ia期一於晚期HER2陽性乳腺癌患者(經病理學或細胞學及影像學確診)，且既往治療失敗或無標準治療方案可用的患者之劑量遞增研究。(HIM022BC1S01)	<p>主要目標：</p> <p>(1) 評估Hemay022單次及多次給藥在晚期HER2陽性乳腺癌患者中的安全性和耐受性。</p> <p>(2) 確定該人群單次及多次給藥後Hemay022的藥代動力學特徵。</p> <p>(3) 為後續臨床研究推薦給藥方案。</p> <p>次要目標：</p> <p>基於客觀療效標準初步評估Hemay022的抗腫瘤療效。</p>	<p>AE／與藥物相關AE／CTCAE1級／CTCAE2級／CTCAE3級／CTCAE4級／CTCAE5級的總數：</p> <p>50毫克：28/27/18/10/0/0/0</p> <p>100毫克：9/5/7/2/0/0/0</p> <p>200毫克：22/17/20/1/1/0/0</p> <p>300毫克：41/38/40/0/1/0/0</p> <p>400毫克：32/29/24/7/1/0/0</p> <p>500毫克：62/51/55/6/1/0/0</p> <p>300毫克BID： 168/135/105/40/22/0/0</p> <p>600毫克：29/25/18/6/5/0/0</p>	<p>腹高於85.7%的受試者身上發生(24/28)；嘔吐於28.6%的受試者身上發生(8/28)；食慾下降和惡心各自於21.4%的受試者身上發生(6/28)。</p>	無。	<p>已達到目標。Hemay022在28名經過大量預先治療的晚期HER2陽性乳腺癌患者中，單次和多次口服劑量50至600毫克QD的耐受性良好；大部分不良事件為1至2級，少數為3級(主要為腹瀉)。藥代動力學顯示，50至600毫克的C_{max}和AUC按劑量比例增加的幅度相若，100至600毫克多次給藥後的蓄積最小，消除半衰期為15至18小時，故此支持每日給藥一次；BID的耐受性較差。基於安全性、PK和新出現活性，建議後續研究採用QD方案(計劃探索200、300、400、500毫克)。初步的抗腫瘤療效包括整體ORR 14.3至16.7%(一名患者在服用500毫克QD時有CR；300毫克QD和300毫克BID時有PR)、DCR為46.4至54.2%、中位PFS為121天，≥300毫克QD時有較大的療效訊號，須在Ib/II期中確認。</p>

業務

研究受試者數量/地點	研究目標	報告的TEAE	常見TEAE (病例數)	終止理由	重要結果
Ib期—於晚期ER陽性和HER2陽性乳腺癌轉移性或複發(經病理學確診),且無法以標準治療方案治療的患者中之聯合內分泌治療(HM022BC1C01)	主要目標: 評估Hemay022聯合依西美坦在晚期ER+/HER2+乳腺癌患者中的安全性和最佳耐受方案(OTR)。 次要目標: 評估Hemay022聯合依西美坦的藥代動力學特徵及初步療效;探索ESR1突變對治療效果的影響;評估Hemay022聯合來曲唑或氟維司群在同一患者人群中的安全性。	AE/1級/2級/3級/4級/5級的總數 200毫克+依西美坦: 3/0/12/0/0 300毫克+依西美坦: 8/0/6/2/0/0 400毫克+依西美坦: 16/6/6/4/0/0 500毫克+依西美坦: 12/4/6/2/0/0 400毫克+來曲唑: 5/1/3/1/0/0 400毫克+氟維司群: 6/2/3/0/1/0	在研究期間,發生率大於20%的不良事件包括:腹瀉、白血球計數下降、丙胺酸轉氨酶升高、嗜中性白血球計數下降,以及天門冬胺酸轉氨酶升高。 根據系統器官分類(SOC),最常見的不良事件為胃腸道疾病,發生率為81.8%(45/55);其次為檢驗異常,發生率為60.0%(33/55)。 根據首選詞(PT)分類,最常報告的事件為1級腹瀉,發生率為47.3%(26/55),其次為1級白血球減少症,發生率為29.1%(16/55)。	三名受試者因四宗ADR事故而退出,其中兩宗發生於一名受試者身上的事故被視作可能與Hemay022及/或氟維司群有關。	已達到目標。Hemay022加內分泌療法(依西美坦200至500毫克序列、來曲唑400毫克、氟維司群400毫克)在55名經過重度預先治療的ER+/HER2+晚期乳腺癌患者中,耐受性普遍良好;大多數AE為1至2級,少數為3級,極少數為4級,且屬於可控範圍;200至500毫克的耐受性仍然良好,安全性與已獲批准的HER2 TKI相若。依西美坦的PK顯示,超過200至500毫克時出現劑量相關(與線性相近)暴露量,與Ia期相比Tmax相若(≈1.5至2.5小時),並無明顯累積,且無明顯的藥物交互作用(依西美坦PK維持不變)。不同方案均可觀察到抗腫瘤活性(ORR為17.6%至42.9%、CBR為42.3%至69.7%、DCR為63.0%至86.8%、整體中位PFS為9.0個月),200至500毫克+依西美坦序列呈劑量反應趨勢(中位PFS為3.6、5.4、8.9、9.0個月),≥400毫克時的反應/療效指標較高:400毫克+依西美坦(7名PR、6名SD)、500毫克+依西美坦(3名PR、9名SD;最高DCR)、400毫克+來曲唑(3名PR、2名SD)、400毫克+氟維司群(1名PR、4名SD)。該等數據支持選擇每日一次的較高劑量(例如:500毫克依西美坦,或400毫克來曲唑或氟維司群)作為候選最佳耐受方案(OTR)作進一步研究。

業務

研究 受試者數量／地點	研究目標	報告的TEAE	常見TEAE (病例數)	終止理由	重要結果
I期臨床試驗健康 受試者單劑量服用 Hemay022片劑 的食物影響研究 (HM022BC1S02)	主要目標：評估食物對健康 受試者在空腹和餐後狀態 下單次口服Hemay022片劑 (由天津和美奧康醫藥科技 有限公司提供)藥代動力學 特徵的影響，為臨床給藥 方案提供依據。	合共報告25例AE。全部均為輕 度。	見「報告的TEAE」	無。	由於樣本量有限，仍需進一步研究以確認這些 結果。由於本研究初始設計及療效評估標準的 限制，尚無法取得總生存期(OS)資料，後續研 究需進一步探討OS。
12 中國	次要目標：評估空腹和餐後 狀態下單次口服Hemay022 片劑的安全性；鑒定和表 徵人體內Hemay022的代謝 產物。				已達到目標。以空腹給藥作為參照，Hemay022 片劑在進食與空腹條件下的藥代動力學參數 比例(C _{max} 、AUC _{0-t} 及AUC _{0-∞})分別為 87.1%、100.63%及100.19%，均處於80%至 125%的範圍內。這些數據顯示食物對該藥物 的吸收無顯著影響。 在對Hemay022片劑藥代動力學參數(C _{max} 、 AUC _{0-t} 及AUC _{0-∞})進行自然對數轉換後，以 變異數分析(ANOVA)檢定性別效應，結果所 有P值均小於0.05，提示性別對藥物的吸收與 代謝具有一定程度的影響。

附註：

根據國家藥監局的要求，進行了三項I期臨床試驗，以評估上表所列的特定研究目標。

I期劑量遞增研究(HM022BC1S02)和Ib期研究(HM022BC1C01)均在同一IND下進行。開始Ib期毋須另行取得新批准。在經最初的I期劑量遞增序列的充分安全性和PK數據證明取得進展後，我們決定於2018年開始Hemay022的Ib期研究。

業 務

與芳香化酶抑制劑的聯合療法 (III期)

設計。該臨床試驗是一項隨機、開放標籤、對照、多中心的III期臨床試驗，旨在評估Hemay022與芳香化酶抑制劑治療聯合既往接受過含曲妥珠單抗方案的ER陽性和HER2陽性晚期乳腺癌絕經後患者的療效和安全性。

該臨床試驗包含四個階段：篩選期28天、治療期、安全性隨訪期 28 ± 7 天和停藥後生存隨訪期，339名患者計劃入組。篩選期持續四周。符合條件受試者按2:1比例隨機分組，以接受Hemay022與芳香化酶抑制劑聯合用藥或者拉帕替尼與卡培他濱聯合用藥。每治療週期為三週，治療持續至疾病進展或退出臨床試驗。在末次給藥後，安全性隨訪期時長為 28 ± 7 天。在生存隨訪期，受試者在停藥後每三個月通過電話聯繫一次，以收集有關生存狀態及後續抗腫瘤治療信息，直至失訪或死亡。

目標。該臨床試驗的主要目標是評估Hemay022聯合芳香化酶抑制劑（依西美坦或來曲唑）在雌激素受體(ER)陽性和人類表皮生長因子受體2 (HER2)陽性晚期乳腺癌患者中的療效。主要終點為中位無進展生存期(mPFS)，評估為從治療開始到有記錄的疾病進展或因任何原因死亡的最早日期之間的時間。次要終點包括總生存期(OS)，定義為從治療開始到因任何原因死亡的時間；無進展生存期(PFS)，定義為從開始治療到記錄到的疾病進展或死亡的最早日期之間的時間；客觀緩解率(ORR)，定義為從治療開始到疾病進展或死亡的最早日期期間，達到最佳總體緩解為完全緩解(CR)或部分緩解(PR)的受試者比例；疾病控制率(DCR)，定義為從治療開始到疾病進展或死亡的最早日期期間，達到CR、PR或疾病穩定(SD)的受試者比例；以及緩解持續時間(DOR)，定義為從首次記錄到的CR或PR到疾病進展或死亡的最早日期之間的時間。其他終點包括臨床獲益率(CBR)，定義為從治療開始到疾病進展或死亡的最早日期期間達到CR、PR或SD的受試者比例；緩解時間(TTR)，定義為從治療開始到首次記錄到CR或PR的最早日期之間的時間；以及Hemay022聯合芳香化酶抑制劑 (AI、依西美坦或來曲唑) 的藥代動力學 (PK)特性，評估時間為從治療開始到緊接第3週期第1天(C3D1)給藥前。

進展。該臨床試驗於2022年1月啟動，截至最後實際可行日期仍在進行中。概無中期臨床試驗數據可以提供，因為研究方案並不考慮中期療效或安全分析。

業 務

與內分泌治療的聯合療法 (Ib期)

設計。該臨床試驗是Hemay022結合晚期ER+/HER2+乳腺癌內分泌治療的Ib期臨床試驗。試驗包括兩個階段，39至60名患者計劃入組。第一階段是一項多中心、開放標籤、劑量遞增研究，採用傳統的3+3設計，Hemay022 (200-500毫克，起始劑量為200毫克) 與依西美坦 (每日一次，每個週期為28天) 聯合使用，以探索最佳耐受方案 (或OTR)，OTR定義為在初始治療觀察期內，6名受試者中不超過1人出現劑量限制性毒性 (或DLT) 的最大耐受劑量組合。我們會監測劑量限制性毒性，並收集血液樣本以評估藥代動力學。臨床獲益的患者可進入延長期，繼續治療直至疾病進展或出現不可耐受的毒性，每8周評估一次腫瘤反應。

第二階段乃基於第一階段的安全性數據以及在300毫克至500毫克組觀察到的初步抗腫瘤活性，涉及300毫克、400毫克和500毫克劑量水平的擴展隊列。根據300毫克組 (新增2名受試者) 和400毫克組 (新增10名受試者) 的數據，確定400毫克劑量為潛在目標劑量，因此中止擴展300毫克組，繼續進行400毫克和500毫克組的入組。此外，六名受試者已入組與來曲唑聯合使用的400毫克隊列，而六名受試者則已入組與氟維司群聯合使用的隊列，以進一步探討Hemay022與不同內分泌藥物聯合使用的安全性。

該研究的主要目的是評估Hemay022聯合依西美坦在ER陽性和HER2陽性晚期乳腺癌患者中的安全性和釐定最佳耐受方案(OTR)。次要目標包括評估Hemay022聯合依西美坦的藥代動力學特徵及初步療效、探索ESR1突變對治療效果的潛在影響，並評估Hemay022聯合來曲唑或氟維司群在該患者人群中的安全性。

進展。臨床試驗已於2022年6月完成。共有55名受試者入組，其中包括參與劑量遞增階段的17人及參與擴展階段的38人。截至臨床試驗報告日期 (2023年3月1日)，三名受試者仍接受研究治療，分別完成40、33和12個治療週期 (每個週期為28天)。

業 務

結果。這些結果顯示Hemay022具有良好的安全性、耐受性和明顯的臨床效益。下表列出了試驗的療效詳情：

FAS

聯合療法	200毫克+ 依西美坦	300毫克+ 依西美坦	400毫克+ 依西美坦	500毫克+ 依西美坦	400毫克+ 來曲唑	400毫克+ 氟維司群	總計
N.....	3	8	19	13	6	6	55
CR n (%).....	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
PR n (%).....	0 (0)	1 (12.5)	7 (36.8)	3 (23.1)	3 (50.0)	1 (16.7)	15 (27.3)
SD n (%).....	2 (66.7)	3 (37.5)	6 (31.6)	9 (69.2)	2 (33.3)	4 (66.7)	26 (47.3)
ORR n (%).....	0 (0)	2 (25.0)	7 (36.8)	3 (23.1)	3 (50.0)	1 (16.7)	16 (29.1)
DCR n (%).....	2 (66.7)	5 (62.5)	13 (68.4)	12 (92.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	42 (76.4)
CBR n (%).....	1 (33.3)	3 (37.5)	12 (63.2)	6 (46.2)	5 (83.3)	4 (66.7)	31 (56.4)
PFS發生率n/ (%)....	2 (66.7)	6 (75.0)	14 (73.7)	8 (61.5)	6 (100.0)	5 (83.3)	41 (74.5)
PFS中位數.....	3.6	5.4	8.9	9.0	12.7	13.3	9.0

縮略語：CR=完全緩解；PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=疾病進展；ORR=客觀緩解率；DCR=疾病控制率；CBR=臨床獲益率；PFS=無進展生存期。

- (1) PFS界定為從研究藥物首次給藥日期起計至放射學評估確定疾病進展日期或因任何原因死亡日期（以較早者為準）的期間。
- (2) ORR被界定為在任何時間點最佳完全緩解率(BOR)為完全緩解(CR)或部分緩解(PR)的受試者比例，即達到CR或PR的受試者百分比。

在接受200毫克至500毫克加依西美坦的組別中，觀察到劑量與療效之間存在相關性，隨著劑量的增加，療效也隨之增加。400毫克加來曲唑組別和400毫克加氟維司群組別也顯示出特定的抗腫瘤效果；然而，由於樣本量有限，這些結果需要進一步的研究確認。由於研究終點的初始設計，無法取得OS資料，並應在後續研究中進一步探討。

業 務

安全性。 整體安全性良好。不同劑量組的TEAE的發生率並無顯示明顯的劑量依賴關係。研究期間觀察到的大部分不良事件的嚴重程度為1級或2級。三名受試者因四宗ADR事故而退出，其中兩宗發生於一名受試者身上的事故被視作可能與Hemay022及／或氟維司群有關。當Hemay022的劑量遞增至500毫克時，仍然表現出良好的安全性和耐受性。下表概述Hemay022用於ER陽性和HER2陽性晚期乳腺癌聯合治療的主要安全性數據：

	200毫克+ 依西美坦	300毫克+ 依西美坦	400毫克+ 依西美坦	500毫克+ 依西美坦	400毫克+ 來曲唑	400毫克+ 氟維司群	總計
N.	3	8	19	13	6	6	55
有關Hemay022的TEAE，							
n (%).....	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (84.2)	12 (92.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	50 (90.9)
嚴重藥物不良反應 (或							
SADR)，n (%).....	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	2 (3.6)
導致停藥的藥物不良							
反應 (或ADR)，n (%) .	0 (0)	0 (0)	3 (15.8)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	4 (7.3)
嚴重不良事件 (或SAE)，							
n (%).....	1 (33.3)	0 (0)	2 (10.5)	1 (7.7)	0 (0)	2 (33.3)	6 (10.9)
研究藥物相關的不良事件							
(或AE)，嚴重程度≥3級，							
n (%).....	1 (33.3)	2 (25.0)	3 (15.8)	2 (15.4)	1 (16.7)	1 (16.7)	10 (18.2)
導致Hemay022劑量減少的							
ADR，n (%).....	0 (0)	0 (0)	2 (10.5)	3 (23.1)	0 (0)	1 (16.7)	6 (10.9)
導致Hemay022暫時停藥的							
ADR，n (%).....	1 (33.3)	1 (12.5)	2 (10.5)	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	5 (9.1)
導致Hemay022永久停藥的							
ADR，n (%).....	0 (0)	0 (0)	3 (15.8)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	4 (7.3)
導致死亡的ADR，n (%) .	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

PK數據。 當與依西美坦聯用時 (不論是單劑量或多劑量)，Hemay022的暴露參數 (最高血漿濃度(C_{max})和曲線下面積(AUC)) 均會隨著200毫克至500毫克的劑量範圍而有所增加。Hemay022和依西美坦的平均血漿濃度－時間曲線在各劑量組之間相似，峰值濃度(T_{max})達到劑量後約1.5至2.5小時。於首次給藥後，Hemay022在200毫克至500毫克聯合治療組中的平均C_{max}和AUC₀₋₂₄值與單一藥物Hemay022在相應劑量下進行的Ia期研究中觀察到的數值相若。於多次劑量達到穩定狀態後，Hemay022的平均

業 務

C_{max,ss}和AUC_{ss}值與Ia期研究的數值保持一致，中位T_{max,ss}值亦相似。就依西美坦而言，於初次和多次劑量後的平均C_{max}和AUC值與先前報告的藥代動力學參數一致，中位T_{max}值介乎1.5至2.5小時之間。蓄積比(R_a)顯示，僅有200毫克Hemay022加依西美坦組表現出明顯的依西美坦的蓄積(R_a > 2)，而其他組別對Hemay022和依西美坦均表現出最小蓄積。劑量比例分析顯示，Hemay022暴露參數(C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}) 在單劑量的200毫克至500毫克劑量範圍內呈線性趨勢，95%置信區間的功率模型β值包含1。就多劑量而言，由於置信區間較寬，C_{max,ss}和AUC_{ss}的線性需要進一步研究。

內分泌治療

下表載列我們於臨床試驗期間採用的聯合療法的資料：

	批准年份	獲批適應症和治療方法
來曲唑	1997年(美國)	— 激素受體陽性早期乳腺癌絕經後婦女的輔助治療 — 服用他莫昔芬後的延伸輔助治療 — 激素受體陽性或未知晚期乳腺癌的絕經後婦女的一線和二線治療
依西美坦	1999年(美國)	— 雌激素受體陽性早期乳腺癌的絕經後婦女在服用他莫昔芬2-3年後的輔助治療，以完成共5年的治療 — 經他莫昔芬治療後病情進展的絕經後婦女的晚期乳腺癌
氟維司群	2002年(美國)	— 激素受體陽性晚期乳腺癌的一線或二線治療(根據臨床指引) — 常與CDK4/6抑制劑聯合用於HR+晚期乳腺癌

業 務

臨床開發計劃

截至最後實際可行日期，我們正在進行一項針對晚期ER+/HER2+乳腺癌的III期臨床試驗。主要目標是基於患者的mPFS，評估Hemay022與芳香化酶抑制劑（依西美坦或來曲唑）聯合治療晚期ER+/HER2+乳腺癌患者的療效。我們預期將這些數據以及研究的額外隨訪數據納入我們計劃於2027年在中國向國家藥監局提交的NDA，前提是試驗須成功完成並取得令人滿意的結果。倘獲批，我們計劃在獲批後不久商業化Hemay022。

許可、權利與義務

我們發現和開發Hemay022，並保留其全球開發和商業化的權利。

與主管機構的重要溝通

於2014年8月，國家藥監局根據提交的研究方案批准了我們對Hemay022（片劑型）啟動I期臨床試驗的IND申請（編號：2014L01637）。

在2018年，基於I期劑量遞增臨床試驗(HM022BC1S02)的結果，我們在諮詢主要研究者後啟動了Ib期臨床試驗(HM022BC1C01)，以評估Hemay022與依西美坦聯合用藥的療效。兩項試驗均在IND批准（編號2014L01637）下進行。於2019年12月，我們向國家藥監局提交了I期劑量遞增試驗(HM022BC1S02)及Ib期聯合療法試驗(HM022BC1C01)初始階段的結果。提交的數據表明：

- I期單藥治療(HM022BC1S02)：入組28名患者，覆蓋7個劑量組（50毫克QD至600毫克QD）。不良事件主要為輕度至中度胃腸道反應（腹瀉、噁心、嘔吐），多數屬1-2級。報告三起嚴重不良事件(SAE)，其中一例與藥物無關，兩例可能無關。
- Ib期聯合治療(HM022BC1C01)：劑量遞增階段（200毫克、300毫克、400毫克、500毫克QD+ 依西美坦25毫克）入組20名患者。在17例可評估療效的患者中觀察到臨床獲益。200毫克組別報告一例SAE（可能與Hemay022及依西美坦無關），400毫克組別報告一例劑量限制性毒性(DLT)事件（ALT升高）。整體而言，觀察到耐受性良好。

基於這些結果，國家藥監局於2019年12月批准啟動Ib期臨床試驗(HM022BC1C01)的擴展階段。

業 務

於2021年3月8日，根據我們I期和Ib期臨床研究的結果，我們向藥審中心提交了討論Hemay022用於治療ER+/HER2+乳腺癌患者的建議III期臨床試驗方案的請求。於2021年5月10日，我們與藥審中心舉行了會議，在會上達成了以下協議(其中包括)：

- 藥審中心同意我們可進行與芳香化酶抑制劑聯合治療的III期臨床試驗。
- 藥審中心認可了在ER+/HER2+患者中探索抗HER2療法與內分泌療法聯合使用的合理性，並支持在二線治療中啟動III期註冊臨床試驗。
- 藥審中心建議在臨床試驗中將拉帕替尼與卡培他濱聯合使用作為對照組。
- PFS獲選定為主要療效終點，總生存期(OS)獲納入為關鍵次要療效終點。

在藥審中心於2021年5月同意後，我們於2022年1月開始III期臨床試驗，早於Ib期試驗在2022年6月的正式完成。採納此方法的依據是I期與Ib期試驗已提供了充分的安全性及療效數據，證實Hemay022具備可控的安全性特徵並展現出積極的療效信號。此方法使我們得以在不影響科學嚴謹性或患者安全的前提下，加速開發時間表並優化資源配置。

截至最後實際可行日期，國家藥監局並無對會影響我們在中國正在進行中的和已完成臨床試驗的Hemay022的主要安全性和療效參數或整體設計提出重大異議。

我們可能最終無法成功開發並上市Hemay022。

其他臨床階段候選藥物

Hemay007

Hemay007利用多種藥理方法從化合物庫篩選而來，是一種TNF- α 小分子調節劑。在自發性UC猴模型中，Hemay007減少了患病猴子結腸中的潰瘍數量。給藥後對腸道進行病理檢查發現，結腸組織在治療後幾近恢復到正常狀態。

業 務

主要開發概要

下表載列Hemay007所有正在進行及計劃中的臨床方案於截至最後實際可行日期在所示司法管轄區的主要開發里程碑：

適應症	時間	里程碑
澳大利亞		
—	2016年12月至2018年1月	完成I期（劑量遞增、食物影響、多劑量）
中國		
炎症性腸病.....	2017年12月	取得IND批准（20毫克及100毫克）
UC	2019年8月 2019年7月至2021年7月	取得補充IND批准（200毫克） 完成II期
RA	2020年7月 2021年4月至今	取得IND批准 II期： — 啟動：2021年4月 — 預期完成：2026年 ⁽¹⁾

附註：

(1) RA II期的患者入組工作已經於2023年1月完成。我們預計將於四至六個月內發出臨床試驗報告。

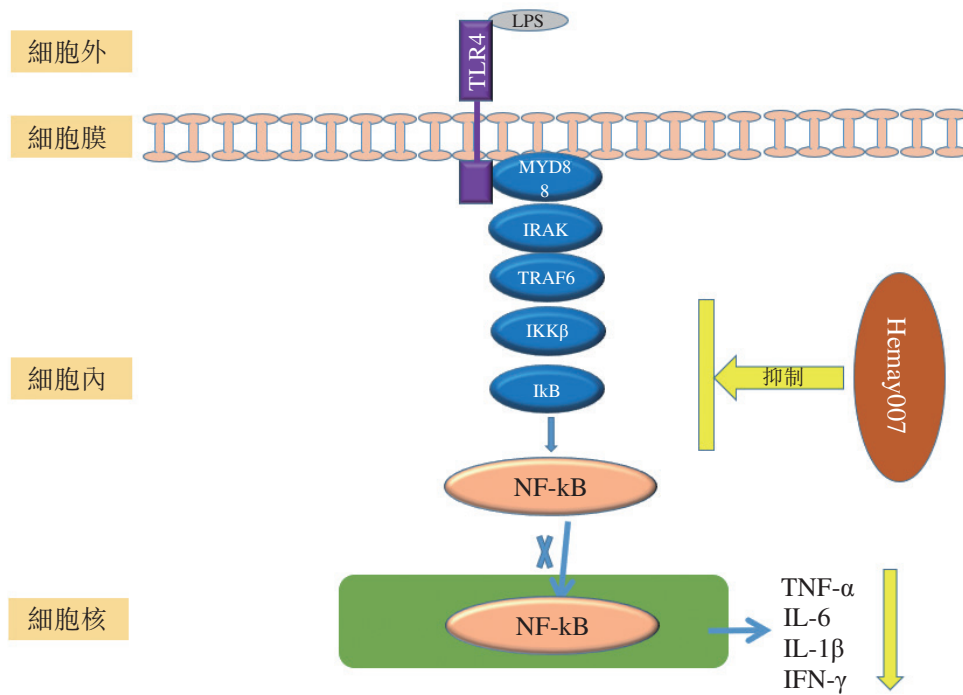
就Hemay007的開發，我們將優先進行RA的臨床試驗。目前我們並無有關UC後續研發階段的明確時間表。我們目前並無計劃就Hemay007在海外啟動任何額外臨床試驗。

作用機制

Hemay007抑制了TLR4信號通路，這是炎症的關鍵驅動因素。在LPS（脂多糖）的刺激下，TLR4激活一系列細胞內信號事件，首先是MYD88（髓樣分化因子88）的募集，隨後是IRAK（白細胞介素-1受體相關激酶）和TRAF6（TNF受體相關因子6）的激活。這導致IKK β （核因子 κ B激酶 β 抑制劑）的激活，降解I κ B（核因子 κ B抑制劑），使NF- κ B（核因子 κ B）轉移到細胞核內，並促進促炎細胞因子（如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和IFN- γ ）的轉錄。通過抑制這一通路，Hemay007阻斷了促炎因子（特別是TNF- α ）的釋放，從而減少了免疫刺激引發的炎症反應。

業 務

以下是Hemay007的作用機制示意圖：



TLR4 = Toll樣受體4；LPS = 脂多糖；MYD88 = 髓樣分化因子88；IRAK = 白細胞介素-1受體相關激酶；TRAF6 = TNF受體相關因子6；IKKβ = IκB激酶β；IκB = 核因子κB抑制因子；NF-κB = 核因子κB；TNF-α = 腫瘤壞死因子-α；IL = 白細胞介素；IFN-γ = 干擾素-γ。

業 務

Hemay007臨床試驗概要

下表載列截至最後實際可行日期開發007的臨床試驗概要：

研究名稱	研究目標	報告的TEAE (輕度/中度/ 重度/危及生命)	常見TEAE (病別數)	終止理由 ^a	重要結果
I期					
1.....	一項評估在健康成年志願者空腹及餐後狀態下，健康志願者單次與多次遞增口服劑量Hemay007的安全性、耐受性及藥代動力學的I期研究 (Hemay007AU01)	<p>第一部分：安性、耐受性及藥代動力學特徵</p> <p>安劑劑：4/1/0/0</p> <p>0.20克：5/0/0/0</p> <p>0.40克：4/1/0/0</p> <p>1.40克：6/0/0/0</p> <p>第二部分</p> <p>空腹：9/0/0/0</p> <p>餐後：8/0/0/0</p> <p>第三部分</p> <p>安劑劑：7/1/0/0</p> <p>0.40克：4/1/0/0</p> <p>0.80克：5/5/0/0</p> <p>1.40克：8/0/0/0</p>	<p>安劑劑/Hemay007 0.4克/Hemay007 0.8克/Hemay007 1.4克：頭痛：2(1)/(1)(5/4)/(3) 噁心：0/0/1(1)/4(2) 口渴痛：0/0/3(2)/(1)</p>	<p>第一部分：不適用</p> <p>第二部分：不適用</p> <p>第三部分：0.8克劑量組的一名受試者因便秘不良事件而終止</p>	<p>已達到目標。</p> <p>第一部分</p> <p>共有96名受試者獲篩選入組本部分研究。在獲篩選的受試者中，32名受試者隨機分組(在各個隊列中，6名受試者入組Hemay007組和2名受試者入組安慰劑組；共四個隊列)。第一部分的所有受試者均已完成研究。</p> <p>第二部分</p> <p>共有24名受試者獲篩選入組本部分研究。在獲篩選的受試者中，12名受試者隨機分組(空腹組 - 餐後組：6名受試者；餐後組 - 空腹組：6名受試者)。第二部分的所有受試者均已完成研究。</p>
	第一部分：32 / 第二部分：40				
	澳大利亞				

業 務

研究名稱	研究日期	報告的TEAE (輕度/中度/ 重度/危及生命)	嚴重TEAE (病例數)	終止理由 ^{a)}	重要結果
					<p>第三部分</p> <p>共有86名受試者獲篩選入組本部分研究。在獲篩選的受試者中，40名受試者隨機分組(在各個隊列中，8名受試者入組Hemay007組和2名受試者入組安慰劑組；共四個隊列)，但3名隨機分組的受試者(142號、148號和161號)終止研究。142號受試者：因出現不耐受/不可接受的不良事件而終止。148號受試者：不願意進行及/或撤回同意書。161號受試者：據研究者判斷，退出研究符合受試者的最佳利益。</p>

業 務

研究名稱	研究目標	報告的TEAE (輕度/中度/ 重度/危及生命)	帶量TEAE (按例數)	終止理由 ^a	重要結果
II期	2..... II期多中心、隨機、雙 盲、安慰劑對照、平 行分組研究：研究不同 給藥方案Hemay007在 活躍潰瘍性結腸炎患 者中的療效與安全性 (HM007UC2S01)	見下文			
	70 中國				

業 務

UC (II期)

設計。該臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組研究，旨在評估Hemay007在UC患者中各種劑量方案的療效、安全性及劑量－反應關係。共有70名UC患者參加，並隨機分為四組：16名患者接受每日兩次Hemay007 400毫克(BID)，18名患者接受每日一次800毫克(QD)，17名患者接受600毫克BID，19名患者接受安慰劑。63名受試者(90.0%)完成了雙盲誘導治療階段，各組分別有13、18、15及17名受試者。雙盲期結束後，所有患者進入為期12週的開放標籤延長期，每日兩次Hemay007 600毫克。

終點。主要療效終點為第12週的臨床反應率，定義為Mayo總評分至少降低3分且相較基線下降至少30%，並伴隨以下情況之一：(i) 直腸出血分項評分至少降低1分；或(ii) 直腸出血分項評分絕對值為0或1。次要療效終點包括第12週及第24週的臨床緩解率；第4、8、12、16、20及24週部分Mayo評分及Mayo總評分相較基線的變化；第12週的黏膜癒合(MH)率；第12週及第24週透過經驗證工具測量的生活品質變化；第24週無類固醇緩解率；以及復發率。此外，本臨床試驗亦評估了Hemay007不同劑量方案相較安慰劑的安全性，以及Hemay007在UC患者中的群體藥代動力學特徵。

療效。由於所有組別在FAS及PPS人群中均未顯示出統計學上的顯著差異，主要及次要終點均未實現。相較於安慰劑組，800毫克QD組顯示出療效。在第12週，無論是透過中央實驗室評估還是主要研究者(PI)評估，所有組別在FAS及PPS人群中的臨床反應率均未顯示出統計學上的顯著差異(所有比較的P值均>0.05)。第12週的臨床緩解率在治療組與安慰劑組之間亦相當，未觀察到統計學上的顯著差異。

安全性。對不良事件數據的分析表明，於雙盲誘導治療期間，被認為與Hemay007有關的不良反應發生率在治療組之間相似。於雙盲期，400毫克BID組中有一名受試者出現一次AE導致退出研究，而600毫克BID組中有兩名受試者共出現兩次AE導致退出研究。其中，600毫克BID組中有一次AE被認為可能與Hemay007有關。在開放標籤擴展期內，共有兩名受試者出現AE導致退出研究，報告兩起事件。這兩起事件被認為與Hemay007無關。總體而言，與Hemay007的其他給藥方案相比，800毫克QD給藥組展現出更優的安全性趨勢，表現為經歷與藥物相關的不良事件的受試者比例較低。四組在發生不良事件方面均未顯示出統計學上的顯著差異(400毫克BID、800毫克QD、600毫克BID及安慰劑；P=0.2237)。

業 務

市場機會與競爭

中國潰瘍性結腸炎患病人數由2019年的400,200例增加至2023年的541,600千例，複合年增長率為7.9%。該數據預期將增加至2032年的1,043,800千例，2023年至2032年之間的複合年增長率為7.6%。全球UC治療市場競爭激烈且利潤豐厚，其關鍵驅動因素使其成為製藥公司關注的焦點。IBD（包括UC）由於其慢性和複發性特點需要長期藥物治療，創造了穩定的有效療法需求。此外，當前的治療方法存在顯著局限性，包括低反應率和繼發性反應喪失，導致大量未滿足的臨床需求。這一有效療法的空白促使製藥公司大力投資於研發，以發現能夠應對這些挑戰並改善患者預後的新療法。

目前已有幾種已上市和處於研發管線階段用於治療UC的小分子靶向藥物。

與主管機關的重要溝通

下表載列截至最後實際可行日期，我們與主管機關就我們進行中及已完成臨床試驗進行的重大溝通詳情。總體而言，主管機關並未要求對IND申請所述安全性及有效性的預期主要參數或進行中及已完成臨床試驗的總體設計進行任何修改或施加任何影響條件，而其重點建議（如有）載列如下（如適用）。

研究	期數	主管機關 (研究地點)	IND批准日期 (年-月-日)	狀態	溝通詳情
適應症：					
炎症性腸病					
Hemay007AU01	I	TGA (澳大利亞)	2016-12-16 ⁽¹⁾	已完成	(1)於2016年12月13日，我們向澳大利亞Therapeutic Goods Administration (TGA) 提交通知，表示我們有意就開發Hemay007作為炎症性腸病的治療藥物啟動I期研究。於2016年12月16日，我們收到TGA的通知收悉確認函。

業 務

研究	期數	主管機關 (研究地點)	IND批准日期 (年 - 月 - 日)	狀態	溝通詳情
		國家藥監局 (中國)	2017-12-18	已完成	(1)我們就用於治療UC的Hemay007臨床開發向國家藥監局提交了兩份IND申請(20毫克片劑和100毫克片劑)。在澳大利亞進行的研究的臨床結果未載入最初提交予國家藥監局的文件中作為申請依據。在澳大利亞完成臨床試驗後，有關結果已載入研究者手冊，而相關資料亦以更新資料形式提交予國家藥監局。其後，國家藥監局受理了我們的IND申請，並批准進行建議研究設計，以啟動II期臨床試驗。IND批准分別適用於在中國進行之Hemay007 20毫克片劑和100毫克片劑的臨床試驗的所有階段。 (2)於2016年12月19日，人類研究倫理委員會確認其已對該研究進行了科學及倫理審查，並批准了該研究。

業 務

研究	期數	主管機關 (研究地點)	IND批准日期 (年-月-日)	狀態	溝通詳情
HM007UC2S01 (用於治療 UC).....	II	國家藥監局 (中國)	2019-08-01	已完成	(2)我們向國家藥監局申請擴大臨床試驗的允許劑量至200毫克。國家藥監局批准了補充申請。IND批准適用於在中國進行之Hemay007 200毫克片劑的臨床試驗的所有階段。(2)

適應症：RA

HM007RA2S01...	II	國家藥監局 (中國)	2020-07-30	進行中	我們就用於治療RA的Hemay007臨床開發向國家藥監局提交IND申請，國家藥監局已受理我們的IND申請，並於2020年7月批准進行建議研究設計。IND批准適用於在中國進行之以Hemay007治療中重度RA的臨床試驗的所有階段。(2)
----------------	----	---------------	------------	-----	---

附註：

- (1) 這是Therapeutic Goods Administration (TGA)確認我們的臨床試驗通知的日期。
- (2) 我們利用在健康受試者身上進行的IBD I期臨床試驗結果，直接啟動或計劃直接啟動針對UC和RA的II期臨床試驗。I期臨床試驗通常在健康志願者中進行，以評估候選藥物的安全性、耐受性、藥代動力學及藥效學。這些目標在不同適應症間普遍一致，並非特定疾病專屬。因此，IBC試驗中健康受試者產生的I期臨床數據，被視為足以支持在這些新增適應症啟動II期試驗，毋須針對每項適應症另行進行I期研究。在各情況下，我們均在諮詢國家藥監局藥審中心並取得其必要批准後開展有關臨床開發活動。據我們的中國法律顧問告知，中國適用法律法規並無強制性規定要求針對每項新適應症另行進行I期臨床試驗，惟現有數據足以支持候選藥物的安全性及藥代動力學特徵。詳情請參閱「監管概覽－中國法律法規－新藥相關法律法規－臨床試驗階段」。

業 務

我們可能最終無法成功開發並上市Hemay007。

Hemay808

Hemay808是一種分子實體。通過局部用藥，該化合物在靶組織中保持治療濃度，同時降低全身暴露和潛在的毒性風險，從而實現了療效與安全性之間的優化平衡。Hemay808具有下調IgE和抑制PDE4的雙重作用。利用自身免疫性疾病動物模型評估平台，Hemay808在與AD相關的動物模型中表現出令人鼓舞的療效和安全性。在TPA誘導的小鼠耳腫脹模型中，Hemay808減少了耳腫脹程度，並顯示出劑量－反應關係。在DNCB誘導的小鼠AD模型中，Hemay808改善了耳厚度、腫脹和IgE水平，顯示出明顯的劑量－反應關係以及與地塞米松乳膏相當的治療效果，但毒性降低。Hemay808為軟膏製劑，直接作用於受影響區域，在塗抹處局部發揮藥理作用。一旦被血液吸收，就會水解代謝轉化為活性降低的代謝物。這使其能夠實現局部治療，同時最大限度降低全身吸收引起的潛在靶向相關毒性反應。

主要開發概要

下表載列Hemay808所有正在進行及計劃中的臨床方案於截至最後實際可行日期在中國的主要開發里程碑：

時間	里程碑
2019年1月	取得IND批准
2019年6月至2019年10月	完成I期（劑量探索）
2020年4月至2021年1月	完成IIa期（不同濃度）
按計劃	IIb期
	— 預計啟動：2025年年底 ⁽¹⁾

附註：

- (1) 就計劃進行的Hemay808用於AD的IIb期臨床試驗而言，我們預期將於2025年底前啟動臨床試驗。該計劃乃基於所有研究方案已全部敲定，且CRO和研究中心的篩選工作正在進行之中作出。儘管這些籌備工作仍在進行之中，但其乃按照我們的預期時間表進行。此外，我們計劃自[編纂]中撥出約[編纂]或[編纂]港元，用於Hemay808及Hemay5087的研發。假設[編纂]如期完成，這些資金將足以支持我們及時開展AD的臨床試驗。

業 務

Hemay808 臨床試驗概要

下表載列截至最後實際可行日期開發808的臨床試驗概要：

研究名稱	研究目的	報告的TEAE (輕度/中度/ 重度/危及生命)	常見TEAE (病例數)	終止理由	重要結果
<p>I期</p> <p>1.</p> <p>健康成人志願者安全性、耐受性和藥代動力學的I期研究 (YQ-M-18-08)</p> <p>42</p> <p>中國</p>	<p>主要目的：評估Hemay808的安全性、耐受性和藥代動力學</p> <p>次要目的：評估Hemay808的藥代動力學(PK)狀況</p>	<p>濃度(%) / BSA(%) (n) :</p> <p>AE 匯總 / 第1級 / 第2級 / 第3級 / 第4級 / 第5級</p> <p>1% / 25% (8) : 4 / 0 / 0 / 0 / 0</p> <p>3% / 25% (8) : 7 / 0 / 0 / 0 / 0</p> <p>3% / 55% (6) : 4 / 0 / 0 / 0 / 0</p> <p>7% / 25% (8) : 5 / 1 / 0 / 0 / 0</p> <p>安慰劑 (8) : 7 / 0 / 0 / 0 / 0</p>	<p>– 1% / 25% BSA : 4名受試者，6項TEAE – ALT增加、心動過緩、血尿(2例)、PVC</p> <p>– 3% / 25% BSA : 7名受試者，11項TEAE – 白血球過多、尿液白血球(2例)、蛋白尿、低鉀血症、中性粒白血球增多症、紅斑、舒張壓增高、低血壓</p> <p>– 3% / 55% BSA : 4名受試者，8項TEAE – 白血球減少、尿液白血球、血紅蛋白、三酰甘油脂增加、注意力不集中、紅斑</p> <p>– 7% / 25% BSA : 5名受試者，12項TEAE – 白血球減少(2例)、血尿、心電圖T波倒置(1例)、PVC、低鉀血症、中性粒白血球增多症、頭暈、心電圖ST波抬高</p> <p>– 安慰劑 : 7名受試者，19項TEAE – 尿液白蛋白陽性、心動過速、心動過緩、三酰甘油脂增加(2例)、頭暈(2例)、血尿(3例)、紅斑、丘疹(各4例)</p>	<p>無</p>	<p>已達到目標。安全性與耐受性：在初步和正式試驗中，Hemay808都表現出良好的安全性和耐受性。從治療引起的不良事件(TEAE)、藥物不良反應(ADR)、實驗室測試、生命體徵、12導聯心電圖、身體檢查和局部接觸性皮炎評估的資料，均可證明這一點。</p> <p>藥物動力學(PK)：單次服用Hemay808後，Hemay028的全身暴露量很低，大部分受試者的血藥濃度低於1毫克/毫升。</p> <p>主要代謝物Hemay028M1和Hemay028M2的Cmax、AUC0-4和AUC0-∞呈劑量比例增加。</p> <p>多次給藥後，Hemay028M1和Hemay028M2在第九次給藥左右達到穩態水平，有證據顯示連續給藥7天后出現累積。</p> <p>在代謝物分析研究中，沒有發現其他暴露量高的主要代謝物。</p>

業 務

研究名稱	研究目的	報告的TEAE (輕度/中度/ 重度/危及生命)	常見TEAE (類別數)	終止理由	重要結果
2..... 評估Hemay808不同濃度給藥 方案用於輕中度AD患者的 安全性和有效性的II期臨床 研究(HM808-AD2S01)	主要目的：探索不同濃度 Hemay808與輔料對照相比 在輕中度特應性皮炎患者中 的療效和劑量反應關係。 次要目的：評估不同濃度 Hemay808與輔料對照相比 的安全性；評估局部外用 Hemay808在輕中度AD患者 中的全身暴露情況。	安慰劑(共38名受試者)： 171/0/0 低劑量：3 中劑量：2 高劑量：1	上呼吸道感染安慰劑：0 低劑量：3 中劑量：2 高劑量：1	安慰劑組的一名受試者因 TEAE退出研究	已達到目標。低劑量、中劑量(3%)及高劑量的均未出現與 輔料對照相比的統計學上的顯著劑量反應或療效差異。 中劑量顯示出一致的EASI、IGA、DLQI及瘙癢NRS數值 優勢；各組之間的不良事件發生率類似(P>0.05)，AE 主要為輕度並得到解決/改善；選擇3%劑量作進一 步開發。
148 中國		安慰劑(共37名受試者)： 18/18/0/0 高劑量(受試者總數)： 19/19/1/0			

業 務

AD (II期)

設計。本研究共納入148名AD患者，根據基線研究者總體評估（「IGA」）評分（2或3分）和AD影響的體表面積（「BSA」）基線3%-20%百分比進行隨機分組。患者被分為四組：低劑量組、中劑量組、高劑量組和安慰劑組，每組37名患者。每日兩次給藥，持續28天。主要療效終點是第29天時EASI評分較基線的變化。次要終點包括在第8、15、22和29天時達到IGA成功的受試者比例以及IGA評分為0或1的受試者比例，以及不同時間點IGA和EASI評分較基線的變化。其他次要終點包括EASI 50、EASI 75和EASI 90反應率，第29天時受AD影響的BSA百分比的變化，皮膚病生活質量指數（DLQI）評分的變化，以及第8、15、22和29天時瘙癢數字評分量表（NRS）評分的變化。

療效。隨著時間的推移，所有組的EASI評分都在不斷降低，但高劑量組和中劑量組在多個臨床終點中顯示出療效改善的趨勢。與低劑量組和安慰劑組相比，中劑量組從第8天開始出現更為顯著的改善趨勢。治療29天后，安慰劑組、低劑量組、中劑量組和高劑量組的EASI評分與基線相比的平均變化無統計學上的顯著差異（所有 $P>0.05$ ）。

在第8、15、22和29天，評估達到IGA成功、IGA評分為0或1、EASI-50、EASI-75和EASI-90的受試者比例，使用Clopper-Pearson方法計算95%置信區間。組間比較採用卡方檢驗或Fisher精確檢驗（如適用）。治療組間未顯示出統計學上的顯著差異。

使用協方差分析（ANCOVA）模型分析第8、15和22天EASI評分與基線相比的變化，並同樣評估第8、15、22和29天IGA評分與基線相比的變化。每次就診時，採用變異數分析（ANOVA）比較各組間EASI和IGA評分的觀察值，均無發現顯著差異（所有比較 $P>0.05$ ）。所有次要療效終點分析均在FAS及PPS人群中進行。

在第8、15、22和29天使用ANCOVA評估皮膚科生活質量指數（DLQI）評分與基線相比的變化。在這些時間點，觀察到的DLQI評分、瘙癢數字評分量表（NRS）評分和受特應性皮炎病變（不包括頭皮，但包括面部病變，在第29天評估）影響的體表面積百分比（%BSA）採用ANOVA比較各組間的差異。每次就診時以ANCOVA分析瘙癢NRS評分與基線相比的變化。採用卡方檢驗或Fisher精確檢驗比較每次就診時瘙癢NRS評分為0分（無瘙癢）或1-3分（輕度瘙癢）的受試者比例。亦使用ANCOVA分析第29天%BSA與基線相比的變化。所有分析均基於FAS人群的觀察數據進行。對於ANOVA得出 $P \leq 0.05$ 的比較，採用LSD t檢驗進行兩兩組比較。

業 務

安全性。各組之間的不良事件發生率無顯著差異，大多數不良事件為輕度並得到解決或改善。低劑量組、中劑量組和高劑量組均未出現嚴重不良事件或死亡事件。只有一名安慰劑組中的患者出現單次SAE（AD症狀惡化），隨後得到改善。下文載列AE、ADR、TEAE、SAE和SAR的概要：

不良事件類別	安慰劑組 (N=36)	低劑量組 (N=38)	中劑量組 (N=37)	高劑量組 (N=37)	總計 (N=112)	P值
N.....	36	38	37	37	112	-
TEAE n (%).....	18 (50.0%)	19 (50.0%)	18 (48.6%)	19 (51.4%)	56 (50.0%)	0.997
ADR n (%).....	7 (19.4%)	6 (15.8%)	10 (27.0%)	8 (21.6%)	24 (21.4%)	0.683
與研究藥物無關的TEAE n (%).....	13 (36.1%)	15 (39.5%)	12 (32.4%)	13 (35.1%)	40 (35.7%)	0.937
SAE n (%).....	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.243
SAR n (%).....	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
導致退出的TEAE n (%).....	2 (5.6%)	1 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0.192
導致退出的ADR n (%).....	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.243
導致劑量減少的TEAE n (%).....	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
導致劑量減少的ADR n (%).....	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
導致永久停藥的TEAE n (%).....	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.243
導致永久停藥的ADR n (%).....	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
導致死亡的TEAE n (%).....	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
導致死亡的ADR n (%).....	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
嚴重TEAE n (%).....	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
嚴重ADR n (%).....	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
重大TEAE n (%).....	5 (13.9%)	13 (34.2%)	10 (27.0%)	4 (10.8%)	27 (24.1%)	0.046
重大ADR n (%).....	2 (5.6%)	1 (2.6%)	3 (8.1%)	1 (2.7%)	5 (4.5%)	0.646

簡寫：TEAE：治療期間的不良事件；ADR：不良藥物反應；SAE：嚴重不良事件；SAR：嚴重不良反應；NA：不適用。

業 務

於研究期間，安慰劑組中有兩名受試者發生兩次導致退出研究的AE；試驗；在低劑量組中，一名受試者發生一次AE。中劑量組或高劑量組並無發生導致退出研究的不良事件。各組別之間導致退出研究的AE並無重大差異 ($P > 0.05$)。

結果。由於FAS和PPS人群在所有組別中均無統計學上的顯著差異，因此未達到主要和次要終點。與安慰劑相比，Hemay808中劑量組在各種療效終點（包括EASI評分、IGA、DLQI和NRS）上均呈現療效更高的一致性趨勢，且安全性良好。因此，我們預計選擇Hemay808的中劑量組（3%濃度）作進一步臨床研究。

市場機會與競爭

於2023年，中國輕度特應性皮炎(AD)患者數量達到51.7百萬，自2019年至2023年的複合年增長率為2.1%。預計到2032年，這一數字將達到56.5百萬。2023年，中重度AD患者數量達到19.9百萬，自2019年至2023年的複合年增長率為2.2%。多種PDE4抑制劑已在中國獲批或正在開發中，用於治療AD。已獲批的治療藥物包括Anacor Pharmaceuticals的舒坦明®（克立硼羅軟膏），靶向PDE4。此外，多個有潛力的候選藥物正在臨床開發階段，如大塚製藥的MM-36(difamilast)、合肥醫工醫藥的HY-072808以及Hemay808，均靶向PDE4。其他值得關注的管線藥物包括vTv Therapeutics的HPP737、啟元生物的QY101以及利奧製藥的LEO32731(orismilast)，這些藥物靶向PDE4或其亞型PDE4B和PDE4D，旨在解決與AD相關的潛在炎症過程。

近年來，中國的AD患病率亦不在少數。2014年，AD在嬰兒中的患病率為30.48%，在1至7歲兒童中的患病率為12.94%。AD病變最常影響上肢，其次是頭部和面部。在嬰兒中，典型的病變分佈在額頭或臉頰。AD的主要治療需求是長期控制病情和減少復發，其次是改善皮膚損傷和瘙癢。局部治療對AD的控制十分關鍵。局部外用糖皮質激素(TCS)和局部外用鈣調磷酸酶抑制劑(TCI)是臨床實踐中最常用的AD治療方法，主要適用於輕微至中度病情患者。然而，長期使用TCS會導致皮膚萎縮、毛細血管擴張、痤瘡和瘀斑。此外，對於使用甾體激素的顧慮常導致病患依從性低下及療效不佳。TCI則與用藥部位短暫但相對頻繁的灼熱感和刺痛感有關。研究報告指出，七歲以前使用TCS/TCI的頻率越高，AD越有可能持續到童年之後。兒科病患更傾向使用局部療法。

業 務

與成人相比，兒童的肝臟功能相對不夠成熟，導致藥物代謝和轉化差異顯著。新生兒的經皮吸收率遠高於成人，因此局部使用糖皮質激素時應格外謹慎。兒童的血漿蛋白結合能力很低，到3到4歲時才會達到成人的水準，因此藥物累積和藥物性肝損傷(DILI)的可能性較高。新生兒，尤其是早產兒的肝臟CYP3A4活性遠低於成人，導致肝臟代謝和藥物清除率降低，亦會增加DILI的風險。細胞色素P450(CYP450)酵素家族是藥物代謝中最重要的酵素群－這些藥物的結構中通常含有酯或酰胺鍵。

與主管機關的重要溝通

研究	期數	主管機關 (研究地點)	IND批准日期 (年-月-日)	狀態	溝通詳情
Hemay808AD1S01...	I	國家藥監局 (中國)	2019-01-31	已完成	(1) 於2018年11月，我們向國家藥監局提交而國家藥監局已受理Hemay808 IND申請。藥審中心審閱了臨床前研究成果和我們在健康受試者中進行Hemay808 I期臨床試驗的計劃。於2019年1月，國家藥監局批准了我們的IND申請，以啟動治療輕中度AD的I期臨床試驗，並提出改進意見，以確保受試者的安全。 ⁽¹⁾
Hemay808AD2S01...	II	國家藥監局 (中國)		已完成	
					(2) 2018年11月，我們向藥審中心提交了I期研究的臨床結果摘要，尋求對Hemay808臨床開發的進一步指導。具體而言，我們尋求藥審中心對Hemay808的II期研究計劃進行審核。藥審中心同意所提交的試驗計劃。

業 務

附註：

- (1) 國家藥監局提出了七項改進意見以確保受試者安全。首先，劑量遞增設計應基於非臨床數據，並考慮濃度和應用區域。其次，避孕措施應擴大至所有受試者，包括男性及女性。就育齡期女性而言，應實施諸如孕檢、於整個藥物暴露期間有效避孕、受試者教育、潛在生殖風險相關明確知情同意等額外風險降低措施，以盡量減少對胚胎或胎兒的風險。第三，在非臨床研究中有觀察到全身吸收和組織分佈，因此需要密切監測局部和全身不良事件，包括實驗室異常。此外，應注意避免眼部接觸，原因是非臨床數據表明可能會刺激眼角膜。第四，動物毒代動力學研究中的污染和程序違規問題凸顯了人類藥代動力學評估中嚴格的方法驗證和操作合規性的必要性。第五，早期試驗應納入物質平衡研究。第六，鑒於AD在兒科人群中的高患病率，未來在兒童和青少年中進行的試驗應事先獲得足夠的安全性和耐受性數據，並得到幼年動物毒性研究的支持。最後，嚴格遵守臨床試驗方案和ICH-GCP指引至關重要，全面溝通已知和潛在風險，採取強有力的受試者保護措施，及時報告意外的嚴重不良事件，以確保在整個研究過程中達到最高的安全標準。

我們可能最終無法成功開發並上市Hemay808。

Hemay181

我們的關鍵產品Hemay181是一種具有作用機制的潛在同類首創拓撲異構酶I靶向SDC藥物。其是全球首個在腫瘤微環境中被 β -GU激活且處於臨床階段的SDC藥物，具有廣譜抗腫瘤的潛力。在給藥後，Hemay181在全身循環過程中顯示出代謝穩定性。於到達腫瘤部位後， β -GU會裂解Hemay181，釋放出細胞毒性藥物SN38可使SN38在腫瘤組織中富集。

業 務

主要開發概要

下表載列Hemay181所有正在進行及計劃中的臨床方案於截至最後實際可行日期在所示各司法管轄區的主要開發里程碑：

時間	里程碑
中國	
2022年8月	取得IND批准
2023年3月至今	I期 (安全性、耐受性、藥物動力學特性和初步 抗腫瘤活性) 已啟動：2023年3月 預計完成：2026年 ⁽¹⁾
	II期 預計啟動：2026年 預計完成：2027年
美國	
2023年6月	取得IND批准
按計劃	II期 ⁽²⁾ 預計啟動：2026年 預計完成：2028年

附註：

- (1) I期試驗已完成全部入組。根據所取得的數據，我們已確定下個階段的推薦劑量。
- (2) 考慮到中國與美國臨床試驗之間的成本差異，以及我們於中國的研究實力，我們計劃先在中國完成Hemay181的I期劑量遞增，預期將為在美國直接啟動II期臨床試驗提供基準。預期此舉將最大限度地減少海外臨床試驗。

業 務

Hemay181 臨床試驗概要

下表載列截至最後實際可行日期開發Hemay181的臨床試驗概要：

編號	研究類型／標題	研究目的	研究設計與對照設置	試驗藥物／劑量／給藥方案	受試者數量 (計劃／入組)	研究人群	研究持續時間	研究狀態 (開始日期－完成日期) (年－月－日)
1....	Hemay181在晚期實體瘤患者中安全性、耐受性、藥代動力學及初步抗腫瘤活性的I期臨床研究	劑量遞增階段： －評估Hemay181在晚期實體瘤患者中的安全性和耐受性，並確定最大耐受劑量(MTD)。 劑量擴展階段： －評估Hemay181在晚期實體瘤患者中的抗腫瘤活性。	多中心、開放標籤、劑量遞增與劑量擴展研究	4.5毫克／米 ² ，9.0毫克／米 ² ，18毫克／米 ² ，36毫克／米 ² ，60毫克／米 ² ，90毫克／米 ² ，120毫克／米 ² ，150毫克／米 ² ，180毫克／米 ²	前三劑量組每組1例受試者；後續劑量組採用3+3遞增設計；劑量擴展階段每組最多12例受試者	晚期實體瘤患者	至無法耐受或疾病進展	正在進行中

業 務

與主管機關的重要溝通

於2022年5月，我們向國家藥監局提交Hemay181的IND申請，並獲國家藥監局受理。藥審中心審閱了臨床前研究結果，而我們計劃進行Hemay181的I期臨床研究，以評估Hemay181在晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力學特徵及初步抗腫瘤活性。於2022年8月，國家藥監局批准我們按照提交的研究方案啟動臨床研究的IND申請。此IND批准適用於在中國進行之以注射型Hemay181治療晚期實體瘤的臨床試驗的所有階段。

於2023年6月，我們接獲FDA的批准，在美國進行Hemay181的臨床試驗。

臨床前候選藥物

截至最後實際可行日期，我們有兩款處於臨床前階段的候選藥物。Hemay183和Hemay5087為廣譜抗腫瘤藥物。它們主要用於治療晚期實體瘤。截至最後實際可行日期，我們已完成Hemay5087的臨床前研究並正進行Hemay183臨床前研究。

研發

我們在識別、開發和商業化生物技術及其他藥物候選物方面做出了重大努力。我們的綜合研發能力通過成功的往績記錄得到了驗證。我們的研發實力體現在成功開發Mufemilast，一種全球小分子PDE4B蛋白表達阻斷劑和PDE4抑制劑，該藥物已於中國獲得NDA批准用於治療中重度Ps。除Mufemilast外，根據弗若斯特沙利文，Hemay181亦具潛力。這些成就彰顯我們專有技術平台的實力，以及我們發現、優化及推進具潛力的創新候選藥物的能力。我們認為我們的免疫腫瘤學研究平台和自身免疫藥物分子平台在中國處於領先地位。我們目前正在進行額外靶點探索和驗證工作，旨在持續發掘並評估新的候選藥物，以期納入我們的開發管線，為我們的長期增長和可持續發展作出貢獻。於2023年、2024年以及截至2024年及2025年6月30日止六個月，我們的研發成本分別為人民幣123.3百萬元、人民幣97.0百萬元、人民幣46.0百萬元及人民幣52.6百萬元。我們的研發開支亦包括臨床研究和服務費。有關研發開支以及臨床研究和服務費的分析，請參閱「財務資料 — 各年度經營業績比較 — 研發開支」。

業 務

管線進度及產品組合管理

我們透過積極監控試驗進度、嚴謹的資本配置、盡量降低高昂國際研究成本的本地優先地域策略，加上早期監管介入配合審慎臨床開發計劃的雙重方針，以管理管線進度及產品組合。

產品組合優次

作為戰略核心，我們聚焦於核心產品－Mufemilast及Hemay022以及關鍵腫瘤學資產Hemay181。鑒於Mufemilast的臨床成功可能性、資本效率及加速監管審批等特性，我們已將開發Mufemilast用於治療Ps列為優先項目，並於2025年9月成功獲得國家藥監局的NDA批准。我們的其他重點發展方向包括Mufemilast的新增適應症，因為我們可利用Ps臨床開發的臨床成果及經驗。我們過去的研發投資反映此戰略重點。於往績記錄期間，Mufemilast、Hemay022及Hemay181合計佔我們研發總開支約86.7%，其中Mufemilast於2023年、2024年及截至2025年6月30日止六個月的研發投資分別佔59.7%、60.3%及67.0%。此外，我們計劃按這優次戰略分配預期[編纂]。預計[編纂]約[編纂]%([編纂]港元) 將投放於Mufemilast，支持多種適應症的開發與商業化進程。Hemay022將獲分配[編纂]%([編纂]港元)，而Hemay181將獲分配[編纂]%([編纂]港元)。

嚴謹的資本配置和終止項目

我們就各臨床項目採取嚴謹的資本配置方法。雖然密集投資可加快試驗進度，我們仍會優先投資具有較明確的商業化路徑的適應症。因此，各臨床項目的進展速度或會有所不同。舉例而言，基於臨床數據評估和其他候選藥物的相對潛力，我們已降低Mufemilast用於治療AS和Hemay007用於UC的優先順序。我們積極監控臨床研究，並在必要時對研究計劃作出適應性改動。該等調整可能導致試驗啟動延遲或時間表延長，但此為嚴謹資金策略不可或缺的一部分。例如，在取得Hemay808 IIa期試驗的結果後，我們優化研究計劃，但並未立即開展後續試驗。這主要是由於將成本及資源分配至其他戰略上較為優先的計劃(例如Mufemilast)。因此，Hemay808的開發雖持續推進，但速度較緩慢，以符合我們在資金配置及產品組合優次方面的嚴謹方針。

業 務

試驗地點與監管策略

試驗地點的選擇亦會影響臨床項目的開發時間。在挑選試驗地點時，我們會考慮專利覆蓋範圍、成本效益、資源可用性及監管規定等因素。以開發Hemay181為例，我們選擇先於中國完成I期劑量遞增研究，再在海外展開臨床試驗。國內研究結果可作為後續海外試驗的參考依據。為盡量提高臨床試驗計劃的靈活性，我們積極在啟動試驗前爭取監管批准。監管許可為展開試驗的先決條件，即使並無立即啟動試驗的計劃，取得有關批准亦能使我們迅速應對不斷轉變的開發優次。因此，在某些情況下，我們在獲得必要的監管批准後並不會立即展開臨床研究。例如，我們已取得Hemay181於美國進行臨床研究的IND批准，但基於前段所述原因，該計劃暫緩執行，待取得中國研究結果後方會啟動。

歷史發展(2002年至2009年)和終止項目

我們現有的研發能力乃建立於早期創新與科學探索的基礎之上。2002年至2009年，我們專注於自身免疫和腫瘤領域的療法研發。我們的業務重心在2009年前後並未發生轉移。在此期間，我們啟動多個早期管線資產的研究工作，為我們的現有核心產品奠定基礎。期間我們的研發活動進度受多重因素影響，包括資金限制、科學難題及中國監管環境演變。此階段的主要項目包括：

- Hemay014：一種針對多發性骨髓瘤、神經膠質瘤和肝癌開發的小分子血管生成抑制劑。我們於2003年提交專利申請(專利號：2003120994.7)。然而，由於第三方合作夥伴資金延遲到位，該項目被迫暫停，且隨後在我們將戰略重心轉移至更具潛力的候選藥物後終止。
- Hemay101/102：Hemay101旨在用於結直腸癌的治療，使用肽-脂肪酸偶聯物在腫瘤組織中選擇性釋放細胞毒性藥物。一項專利已於2003年提交(專利號：200310106919.0)。該項目其後被優化為Hemay101N和Hemay102。Hemay102已於2013年前完成臨床前研究，於2016年獲得國家藥監局的IND批准，並於2017年進入I期試驗。然因相關合作方資金考量及我們優先發展核心產品的戰略決策，故未繼續推進後續開發。

這些早期項目側重於利用腫瘤與正常組織之間的生物學差異，以實現靶向藥物輸送。這一科學方法為我們的腫瘤微環境激活亞結構聯合化療平台奠定基礎。與此同時，我們已開發多個技術平台，包括一個模塊化化合物庫和一個由生物標誌物驅

業 務

動的動物模型篩選系統。我們的早期研究亦涉及現有管線資產的初步開發。例如，Hemay007於2005年提交兩項專利申請，而Hemay022在其2010年專利申請前已啟動開發工作。儘管若干早期項目因外部資金限制及戰略重整而被終止，但這些項目對我們的技術專長、平台開發與戰略重點作出了貢獻。這些經驗提升了我們的內部實力，並為我們當前及未來研發項目的設計與執行提供重要參考。

我們的核心研發人員由四名成員組成，涵蓋化學、生物學、藥理學和醫學領域。下表載列截至最後實際可行日期按職責劃分的研發團隊數量明細：

身份	職位	專業知識	自研發核心產品和 關鍵產品以來對 研發活動的 參與和貢獻	加入 本集團日期
張和勝 . . .	董事長、執行董事兼總經理	在生物醫學研究和管 理領域擁有超過20 年的工作經驗	所有核心產品和關鍵 產品的日常運營及 整體業務戰略與規 劃	2002年7月
霍愛紅 . . .	執行董事兼副總 經理	在醫藥研究領域擁有 超過20年的經驗	所有核心產品和關鍵 產品的產品註冊事 務及後期開發事宜	2004年6月
Charles Richard Jones . . .	首席醫學官	在醫藥和生物技術行 業的藥物開發和臨 床研究方面擁有超 過30年的經驗	所有核心產品和關鍵 產品的藥物開發和 醫學事務	2024年3月
曾廣懷 . . .	副總經理	在藥物研究領域擁有 超過20年的經驗	所有核心產品和關鍵 產品的早期研發和 臨床前研究	2004年8月

董事確認，除Richard Jones外，於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，參與我們核心產品及關鍵產品開發的所有核心研發人員仍作為全職僱員受僱於我們。

業 務

研發進展

我們無縫整合早期階段的藥物發現、藥物評估活動及臨床開發能力。我們結合相關適應症的診斷和治療狀況以及患者群概況，對藥物特性進行全面分析，從而設計出差異化的臨床開發策略和臨床試驗方案。該方法使我們能夠為傳統的患者群提供更多的治療選擇，同時亦為患者提供更好的治療選擇。

我們已開發出一套全面可靠的新藥研發體系，涵蓋新藥開發的整個生命週期，包括早期發現、化合物庫構建、靶點驗證、藥理篩選、轉化科學及臨床開發。

目標選擇

藥物開發過程始於目標識別及確認。憑藉資深科學家的深刻洞察力，我們根據市場趨勢、臨床需求及熱門主題來選擇目標。我們進行可行性研究，專注於與病原體驅動的生物標誌物動物模型的兼容性，目標的成熟度和成為藥物篩選平台的可能性。最後，我們會全面評估目標的風險因素及商業可行性。這些步驟為我們選擇具有藥用和商業價值的目標鋪平了道路。

識別先導化合物

我們通過我們的多藥理靶向模塊化化合物庫構建平台建立化合物庫。我們利用病原體驅動生物標誌物動物模型高效篩選平台篩選化合物庫，以識別先導化合物。我們採用目標導向的藥物分子發現模式，於項目初期合成一系列化合物，並利用生物標記高效篩選平台。我們已建立各種動物模型，如病原誘發急性肺炎大鼠篩選模型及自身免疫相關疾病小鼠耳腫脹篩選模型。該等均使我們能夠找出具有潛在更高療效及安全性的先導化合物。

優化先導化合物為候選藥物

在確定先導化合物後，我們通過整合藥物化學、藥理學、代謝研究、毒理學研究和CMC優化流程，以獲得符合以下標準的候選藥物：有效性、安全性、可專利性與可擴大生產性。隨後我們推動候選藥物進入IND流程。

業 務

臨床開發

我們無縫整合了早期藥物發現活動、藥物評估工作以及臨床開發能力。通過全面分析藥物特性，並將其與臨床診斷情況及跡象特徵相結合，據此，我們設計出具有差異化的臨床開發策略及臨床方案。該方法既為傳統適應症人群提供了更多治療選擇，亦為特殊適應症人群提供了更好的治療方案。

我們的研發平台

本公司建立了一個覆蓋小分子藥物從早期研發階段到工業化的整個過程的綜合技術體系，包括多藥理靶向模塊化化合物庫構建平台、病原體驅動的生物標誌物動物模型高效篩選平台、腫瘤微環境激活亞結構組合化療藥物設計平台和差異化臨床設計平台。所有平台均為自主開發和專有。本公司認為，以下四個技術平台對本公司藥物的研發至關重要：

1. 多藥理靶向模塊化化合物庫構建平台。該平台採用靶點導向的藥物分子發現模型，使我們能夠深入探索藥物在臨床應用中的藥理機制，以實現治療效果並最小化副作用。通過利用分子結構組合策略，我們將已知活性化合物拆分為主結構和可變配體片段。然後，這些片段被大量設計成具有多種生物活性的組群。最後，我們將這些片段組裝到主結構上，創建具有多種功能組合和高藥物相似性的化合物庫。利用該平台，我們已經開發了一個包含數百種功能組合和高藥物相似性分子結構的化合物庫，這為我們後續的藥物篩選工作奠定了基礎，使我們能夠識別有前景的候選藥物進行進一步開發。該平台幫助我們有效識別和優化針對多種疾病通路的先導化合物。例如，我們化合物庫中的一些主要結構對於TNF- α 、PDE4和EGFR/HER2-TK等靶點具有生理活性。在開發新候選藥物（包括Mufemilast、Hemay007、Hemay022和Hemay808）時，我們選擇最佳的主要結構，並組合不同的配體片段來設計一系列化合物。之後，我們對這些化合物進行生物活性測試，從中識別出一系列有潛力的候選物，隨後進行體內和體外藥效學、代謝和初步毒理評估。

業 務

2. 病原體驅動的生物標誌物動物模型高效篩選平台。生物標誌物是生物或病理過程的可測量指標，使我們能夠評估新藥或療法在目標人群中的安全性和有效性。通過建立多種動物模型，如大鼠急性肺炎篩選模型和小鼠耳腫脹篩選模型（用於自身免疫相關疾病和生物標誌物），我們能夠篩選出具有潛在更高療效和安全性的化合物。這些模型依賴於檢測與臨床益處高度相關的生物標誌物水平，從而加速藥物開發週期。該平台有助於使用相關動物疾病模型和生物標記終點評估化合物的安全性和療效。例如，在Mufemilast和Hemay007項目中，我們使用大鼠急性肺炎模型來篩選化合物系列，以評估其對主要病原誘發的炎性細胞因子（包括TNF- α 和IFN- γ ）的抑制作用。根據該方法我們能夠挑選出最有效且最安全的化合物作進一步開發。同樣在Hemay808項目中，我們利用小鼠耳腫脹模型，通過耳腫脹程度和抑制率等指標來識別最有效的化合物。
3. 腫瘤微環境激活亞結構組合化療藥物設計平台。我們開發了一個基於腫瘤微環境的亞結構組合設計化療藥物的平台。通過該平台，我們能夠識別調節腫瘤微環境中藥物釋放和活性的關鍵機制。這些亞單位經過精心組裝，以優化藥物相似性、釋放曲線和治療窗口。利用該平台，我們開發了具有改善藥代動力學、可預測釋放曲線和增強治療效果的新型化療藥物，同時保持可接受的安全性，使患者獲得更大的臨床益處。通過該平台，我們根據腫瘤微環境的活化機理，設計並優化化療製劑。在通過生物活性測試識別合適的核心結構後，我們使用亞結構模塊組合策略對其進一步完善，最終選定並優化三種候選藥物—Hemay181、Hemay183和Hemay5087—具備更佳的代謝穩定性、藥物動力學特徵和治療窗口期。
4. 差異化臨床設計平台。我們建立了一個由經驗豐富的臨床研究團隊領導的臨床設計和開發平台。我們的團隊專注於未滿足的醫療需求，並根據藥物的作用機制、受益人群、疾病流行病學和類似適應症的臨床數據，制定針對性且合規的臨床研究計劃。例如，Hemay022的臨床試驗專注於ER+/HER2+乳腺癌患者中未滿足的醫療需求，而Mufemilast則被開發為一種廣譜自身免疫性疾病治療藥物，其臨床計劃涵蓋多種適應症。通過利用差異化的臨床設計策略，我們確保我們的臨床試驗高效且以患者為中心，最大限度地發揮我們候選藥物的潛在益處。我們的臨床開發平台確保每個項目均以滿足醫療需求缺口為策略性定位。例如，Mufemilast已開發為一

業 務

種自身免疫性疾病廣譜藥，最初適應症為牛皮癬，並計劃擴展至其他自身免疫性疾病。Hemay022基於早期臨床數據及與競品的差異化特徵，策略性地專注於ER+/HER2+乳腺癌。其他項目，如Hemay007、Hemay808和Hemay181，亦得益於差異化的臨床設計策略，實現臨床價值和開發效率最大化。

我們的研發中心

截至2025年6月30日，我們擁有124名研發和臨床試驗團隊成員，截至同日，彼等均為全職僱員。我們的天津研發中心負責我們的所有候選藥物的研究工作。該中心配備了包括液相色譜－質譜聯用系統(LC-MS)、液相色譜工作站、激光粒度分析儀、中壓製備色譜系統、智能粉末特性測試儀等在內的儀器設備。研發中心包括實驗動物中心、藥物化學實驗室、工藝實驗室、分析實驗室、藥理實驗室、藥物代謝實驗室和藥效學實驗室等設施。

我們於2002年首次在天津成立和美生物技術。自此，我們將我們的主要研發業務定位在天津。多年來，受益於京津冀地區高校集群優勢，我們依托天津高度密集的人才資源，打造了一支經驗豐富的研發團隊。此外，天津的地理優勢便於與國內外團隊開展合作交流，並有利於臨床試驗的管理工作。因此，天津會繼續作為我們的主要研發中心。

我們全面整合平台的臨床開發功能負責管理臨床試驗，包括臨床試驗的設計、實施以及試驗數據的收集與分析。截至最後實際可行日期，我們已經設計並實施了超過十幾項臨床研究。

與CRO的合作

我們定期與合資格CRO簽訂合同，以提供特定項目相關的臨床試驗服務，例如管理、監督和檢查項目，收集臨床結果，進行數據分析以及編製臨床試驗報告和其他提交給監管機構的申請材料。於往績記錄期間，我們與所聘請的CRO保持穩定的合作關係。

業 務

一般而言，我們會針對單獨項目與CRO簽訂具體合同。合同中訂明工作範圍、付款、數據和知識產權、保密義務以及責任承擔等條款。我們對這些第三方服務提供商進行監督，以確保按時交付高質量成果。我們與主要CRO服務提供商的服務協議的主要條款概述如下：

工作範圍。CRO提供臨床試驗服務，包括（其中包括）項目管理、臨床前研究法規支持、研究者會議安排、臨床監察和現場管理、醫學和科學服務、臨床數據管理及醫學報告準備工作。

付款。我們將分期向CRO支付專業服務費用、轉付成本以及其他費用和開支。

研究成果和知識產權。CRO向我們提供的所有數據和信息以及CRO在服務協議項下提供的服務所產生的知識產權均歸我們所有。

保密。服務協議一方均有義務對從另一方收到的所有保密信息予以保密。保密義務通常在服務協議完成或終止後仍然有效。

本公司已建立一套全面的合資格CRO甄選標準。在甄選CRO時，本公司會進行嚴格的評估流程，考慮CRO的監管合規歷史、技術專長、運營能力、在相關治療領域的往績記錄以及財務穩定性。只有符合我們的內部資質標準且展現出健全的質量管理體系的CRO方會被聘用。

為確保外包活動的質量和完整性，本公司通過定期審計、審查關鍵交付成果以及定期項目會議對CRO的表現進行持續監督。本公司亦要求CRO嚴格遵守適用的法規要求和本公司的內部政策。在監督過程中發現的任何偏差或不足均會通過糾正和預防措施及時加以解決。

立項和候選藥物的開發過程

我們建立了一套完整的研究和開發（「研發」）項目啟動和發展流程。

我們的研發部門主要負責靶點選擇、先導化合物的識別以及將先導化合物優化為候選藥物。我們的開發部門主要負責臨床開發。詳情請參閱「一 研發」。我們還制定了

業 務

研發項目修改、暫停或終止標準化管理規程。項目團隊定期向我們的執行委員會匯報進度和研究數據，以評估項目執行情況與風險。任何修改、暫停或終止均須向我們的執行委員會提出正式申請並獲其批准。

臨床試驗管理制度

我們已實施一項臨床研究管理制度，旨在確保我們臨床試驗的開展、數據產生、記錄和報告均符合研究方案和適用的良好臨床實踐（「GCP」）要求。

範圍：

本政策適用於本公司質量管理體系下所有涉及產品的臨床試驗。

責任：

我們的臨床部門負責建立一個全面的監管體系，涵蓋從新藥分子發現和工藝開發到品質研究的整個過程，包括品質標準的建立和驗證、穩定性研究、對照標準研究以及檢測和放行程序。

試驗前管理：

在啟動臨床試驗之前，我們會完成臨床前研究，包括產品設計、質量測試、動物研究及風險分析，以確保結果能支援計劃進行的臨床試驗。我們會根據研究產品的特性選擇合格的臨床試驗地點和研究者，並執行涵蓋試驗設計、質量控制、責任、成本和傷害管理的書面協議。我們會編製必要文件，例如知情同意書、協議、研究者手冊、病例報告表和標準作業程序。我們會向相關監管部門提交法規文件，並取得倫理委員會的批准。

試驗進行：

在臨床試驗期間，我們會確保不間斷供應研究產品、監察試驗地點、維持質量保證，並與研究者合作解決問題。對方案或同意書的修改、偏差或試驗的恢復都需要事先取得倫理委員會書面批准。我們對試驗安全負責，必須迅速通知所有地點和研究者任何可能影響參與者安全或試驗延續的資料，並採取適當行動。暫停或終止試驗的決定會在五天內通知所有相關各方和監管部門，並附上書面解釋。我們負責監督方案和

業 務

法規的遵循情況，糾正任何偏差，並於必要時終止試驗並通知主管部門。我們會建立監督計劃以確保資料的正確性、完整性以及對方案的遵循情況，並在每次監測訪問後編製書面報告。我們可能會進行獨立審計，以評估試驗的進行和合規情況。

試驗後管理：

試驗完成後，我們會協助研究者收集和核證試驗數據，確保資料的真實性和可追溯性，並提供已核證的數據供統計分析之用。我們和主要研究者協同編製最終試驗報告、協助整理和存檔所有試驗相關文件、進行最終實地訪問、通知倫理委員會，以及關閉試驗地點。最後的概要報告會依規定提交主管部門。

與CMO合作夥伴的合作

我們與CMO合作，按照行業慣例支持並開展我們的臨床前及臨床研究。我們的關鍵CMO合作夥伴具備充足的產能，並擁有我們研發活動所需的關鍵化合物的商業化生產專業能力。這些合作夥伴協助為我們的候選產品生產特定原料藥和活性成分，確保臨床前研究和臨床試驗的穩定供應。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未出現與CMO合作夥伴生產的產品有關的任何產品質量問題，例如產品放行失敗或產品召回。

我們合作的主要條款：

- **服務協議：**根據我們的協議，CMO合作夥伴有義務在合同規定的時限內履行他們的服務。付款通常採取分期方式並遵循約定的信用期。
- **生產標準：**我們的CMO合作夥伴負責生產滿足特定產品規格、遵循cGMP（現行《藥品生產質量管理規範》）要求（如適用）且符合我們內部質量標準的產品。
- **知識產權和技術使用：**
 - 我們保留所有知識產權的完整所有權。
 - 在合同期內，CMO合作夥伴獲授有限權利僅可將我們的知識產權用於生產及包裝活動。
- **檢查與審計權：**我們有權對我們CMO合作夥伴的生產流程進行檢查和審計，以確保符合我們的標準。

業 務

於2023年、2024年及截至2025年6月30日止六個月，我們已分別與2、2和2家CMO以及15、9和13家CRO開展合作。

下文載列我們於往績記錄期間產生的開支：

	截至12月31日止年度		截至6月30日止六個月	
	2023年	2024年	2024年	2025年
	(人民幣千元)			
CMO	2,610	375	–	1,293
CRO	49,859	31,646	13,787	14,046
總計	52,469	32,021	13,787	15,339

與第三方的合作

與南開大學的合作

自2017年6月起，我們一直在與獨立第三方南開大學合作開發新型免疫毒素和類似抗體偶聯藥物的小型化藥物。我們與南開大學的第一階段合作取得令人滿意的成果。於2017年6月至2022年6月期間的合作中，工作小組交付了Hemay181。根據我們之前的合作協議，若Hemay181進入II期臨床試驗，我們將向南開大學支付人民幣1百萬元；若Hemay181獲准上市，我們將向南開大學支付人民幣5百萬元的里程碑獎勵。截至最後實際可行日期，該里程碑尚未達成。

作為南開大學的校友和創新藥物領域的專家，張博士與南開大學相關院所長期保持密切交流。在交流過程中，我們注意到南開大學生命科學學院一支團隊開展的若干前期研究。經內部評估後，我們認為，憑藉我們在創新藥物開發方面的經驗和技術平台，對這些早期成果進一步優化，將有望發現差異化的抗腫瘤候選藥物分子。同時，該高校團隊缺乏後續資金和創新藥物轉化開發的經驗，一直在積極尋求外部合作機會。鑒於雙方在需求與優勢上互補，最終達成合作安排共識。南開大學在生物研究和藥物研發領域的影響力與日俱增，擁有多個國家級和省部級重點實驗室。目前的合作期限為2022年7月至2027年6月。下文載列當前合作協議的主要條款：

角色與義務：在本次合作中，研究方向通過雙方共同商議確定。南開大學負責根據共同開發的研究計劃篩選候選化合物。成功確定候選項目後，我們將全面負責臨床

業 務

前研究、註冊申報及臨床試驗執行等後續臨床開發。我們亦負責專利申請的提交與維護，以及相關知識產權的商業化。該責任分配反映了合作框架，同時確保了我們對項目下游開發及商業化路徑的主導權。

研究：研究旨在開發兩種免疫毒素候選藥物和兩種小型化ADC候選藥物供我們進行後續臨床前研究。截至2027年6月30日，由南開大學指定的工作小組應交付四款候選藥物和研究材料。

所有四款候選藥物均在開發注射形式，針對血液或實體腫瘤適應症。截至最後實際可行日期，四個候選項目中已有兩個確定先導化合物，當前工作重心已轉向工藝放大與生產路線優化。剩餘兩個候選項目則正在進行化合物篩選工作。

交付後，我們將全面負責候選項目的所有後續開發活動。交付後，南開大學將不再繼續參與候選項目的研發。

於合作期間，我們應為工作小組提供必要的指導和協助，且我們有權監督和檢查工作小組的工作情況，並對他們的產品提出建議。

研發成本：我們將承擔研究成本，預期將超過人民幣3.5百萬元。根據我們與南開大學的合作協議，研發成本以預算基準釐定，由雙方依據每學年的工作計劃共同協定。我們向南開大學支付的研發成本原則上每個期間合共不低於人民幣700,000元，首個期間涵蓋協議生效日期至2023年6月30日（「首個期間」），其後每個期間自次年7月1日起至6月30日止，直至2027年6月30日。於往績記錄期間，我們已就首個期間以及截至2024年及2025年6月30日止兩個學年，分別向南開大學支付人民幣700,000元，分兩期等額支付。研發成本的支付義務並不以候選藥物的交付為條件。

里程碑：對於南開大學工作小組開發的每一種成為新藥的新分子藥物，我們將向其支付高達人民幣6百萬元的款項。

與南開大學的合作協議並不包含因延遲或未能交付協定候選藥物而導致約定違約金或罰金的規定。在此等情況下，訂約方將透過友好協商解決問題，並就替代性研究成果達成共識。一旦達成共識，南開大學有義務交付替代性研究成果。

業 務

知識產權：中國及全球範圍內的知識產權，包括研發產生的權利、專利申請及任何衍生權利（如續案申請、分案申請、發明證書、補充證書等）均歸我們所有。

後續改進的權利

於合作期間，南開大學和我們均有權使用研發成果進行進一步的改進；及任何由此類改進產生的具有實質性或創造性進步的新技術成果均歸我們所有。

於合同結束後：

- 如果訂約方不再繼續合作，南開大學保留使用研發成果進行進一步改進的權利。
- 任何由此類改進產生的具有實質性或創造性進步的新技術成果均歸南開大學所有。
- 如果南開大學決定轉讓由此類改進產生的知識產權，我們將在同等條件下享有優先權和優先購買權。

我們與南開大學尚未出現任何意見分歧，亦未達成任何協議。儘管該合作並未設立正式聯合指導委員會，但項目治理通過每半年由張博士主持的總結會議得以落實。於這些會議期間，南開大學匯報最新工作進展情況，我們則提供反饋意見並與南開大學共同商討研究計劃的調整方案。除這些定期會議外，我們還在整個項目過程中保持定期溝通。若南開大學無法如期交付候選項目或無法使我們滿意，我們保留完全酌情權，可根據南開大學的建議和與我們戰略目標的契合度自主決定延續或終止合作。

我們與莊氏實體的歷史合作

在我們開發Mufemilast的過程中，我們曾與莊先生控制的實體（「莊氏實體」）合作一段時間。該合作以本集團提供核心研發技術及莊氏實體提供研發資金為核心，最終本集團於2020年12月收購該產品的所有權利。

業 務

此安排的歷史載列如下。

最初的研發和資金安排 (2003年-2009年)

於2003年，我們的創辦人張博士在一場招商引資大會中與莊先生相識。當時，莊氏實體主要專注於仿製藥的生產，並尋求拓展至創新藥物開發。莊氏實體認可我們的能力，其後建立了合作關係。該關係於2006年11月通過一項協議（「**核心協議**」）正式確立。根據核心協議，和美生物技術獲指定進行臨床前研究和開發活動，而莊氏實體主要負責資助研發開支。該協議亦提供初步框架安排，即商業化後，我們將主要收取海外銷售產生的淨利潤，而莊氏實體將主要收取中國銷售產生的淨利潤。

權利轉讓 (2009年至2016年)

2009年至2016年間，合作協議經歷了數次權利轉讓。此等變動乃由莊氏實體內部企業重組所致，與Mufemilast的研發進度無關。協議的主要條款維持不變，即本公司為負責Mufemilast研發的一方，莊氏實體為負責提供研發資金的一方。

於2016年6月，由於莊先生向無關連的第三方處置其用於參與合作的實體的權益，並安排將所有與Mufemilast項目相關的權利和義務轉讓給Truman，Truman為莊先生兒子全資擁有的實體及上述處置完成前海靈化學的聯繫人。Truman當時已指定莊先生為其代表，以行使該等權利和義務。

我們最終收購所有權利 (2020年12月)

隨著Mufemilast項目的開發進展，莊先生表示希望將其投資套現，以資助其他項目。與此同時，本集團意識到Mufemilast的重大價值，並尋求整合所有全球商業權利，以簡化其上市路徑。

莊先生、Truman及和美生物技術簽訂了一份協議，最終於2020年12月30日達成合作（「**2020年12月協議**」）。協議方同意Truman將其所有與Mufemilast項目相關的權利和義務轉讓給和美生物技術（「**轉讓**」），代價為人民幣250百萬元。該代價乃參照獨立估值釐定，該獨立估值將Mufemilast項目於有關時間的總價值估值為人民幣365百萬元。代價人民幣250百萬元為經商業磋商的價格，相當於Truman持有的Mufemilast項目

業 務

部分權利，並消除其對該項目利潤的所有現有及未來索償。本集團就轉讓向Truman支付現金人民幣30百萬元，並發行價值人民幣220百萬元的本公司股份。有關轉讓的詳情，請參閱「歷史、發展及公司架構－本公司重大企業發展－C輪融資－於Mufemilast的權利和權益」一節。

根據2020年12月協議，同意與Mufemilast有關的權利和義務將於2020年12月30日協議簽署之日起轉移給我們。2020年12月協議進一步規定，自協議日期起，Truman不再就Mufemilast項目擁有任何權利或義務。自2020年12月協議日期起，我們已承擔與Mufemilast項目相關的所有活動的所有責任，莊先生和Truman均無保留任何權利、義務或以其他方式繼續參與Mufemilast項目。莊先生確認，概無與任何歷史協議有關之未決糾紛、索償或債務。截至最後實際可行日期，我們與Truman或其聯繫人並無其他研究合作安排。

於整個合作期間，本集團為負責Mufemilast科學及技術研發的唯一一方。莊氏實體及Truman的角色僅限於提供研發資金。於整個期間，莊氏實體及Truman根據我們的合作協議提供合共人民幣95.4百萬元的資金，以支持我們研發Mufemilast的工作。本集團與莊氏實體並無就Mufemilast的開發發生任何重大意見分歧或未能達成協議。

合作期間及合作後Mufemilast的發展

Mufemilast的開發是我們的研發團隊進行的反覆科學過程。在我們與莊氏實體的合作過程中，本集團一直對Mufemilast的所有方面擁有唯一、獨立及有效的控制權。Mufemilast由我們的內部研究團隊開發和處理。有關我們核心研發人員的描述，請參閱「－研發」。

我們主導並執行所有核心技術與監管工作流程，包括答覆技術問詢、開展補充研究以及準備申報材料。

於2012年12月就Mufemilast治療中重度斑塊狀Ps提交IND申請時，該項目仍屬莊氏實體與我們的合作項目。根據合作安排，莊氏實體之一海靈化學於該項目持有權益，並作為共同申辦方列入IND。該安排反映商業層面的共識，即海靈化學的生產能力可在未來Mufemilast的投產中發揮作用。儘管海靈化學在IND申請中被列為共同申辦方，其職責僅限於資金支持和當地監管協調。在IND申請過程中，需省級與國家藥監部門的協調，海靈化學協助部分地方監管聯絡事務。據我們的中國法律顧問告知，

業 務

根據中國適用法規，在臨床試驗中將實體指定為共同申辦方並不強制要求該實體親自參與研發過程，前提是其須適當履行申辦方所有相關義務。於2016年啟動Mufemilast的首次臨床試驗以來，我們一直承擔所有申辦方相關義務及臨床試驗實施工作。海靈化學於2016年6月不再屬於莊氏實體，故而在該項目中不享有任何權利或承擔任何義務。然而，由於海靈化學在Mufemilast的原始IND申請中被列為共同申辦方，「藥物臨床試驗登記與信息公示平台」將繼續反映此項認定。此乃由於該平台要求「申請名稱」與原臨床試驗申請和批准文件嚴格相符。然而，該列表並不表示海靈化學實際參與Mufemilast的研發或臨床開發。儘管海靈化學在該平台上仍被列為共同申辦方，但國家藥監局已批准將本公司作為Mufemilast的唯一上市許可持有人。這證明海靈化學名稱的列示不一定賦予其對產品的任何所有權或權利，亦不反映其在Mufemilast的研發或臨床執行中持續角色地位。上述與海靈化學的共同申辦安排及聯合提交的IND申請僅適用於中重度斑塊狀Ps適應症。對於Mufemilast的其他適應症，我們是唯一申辦方。

在臨床前階段之後，我們專責的臨床團隊負責並獨立管理和執行Mufemilast的臨床試驗。自合作結束以來，我們的研究團隊持續優化和開發Mufemilast的新適應症，而我們繼續推進Mufemilast的開發。我們已獨立獲得多個適應症的IND批准，與相關主管機關進行監管溝通，並收到無異議繼續進行下一階段臨床開發的通知。詳情請參閱「業務－我們的臨床階段候選藥物－Mufemilast－主要開發概要」。

合作期間從未成立聯合指導委員會或其他聯合決策機構。我們是所有與Mufemilast相關的研發和臨床策略決策的負責方。莊氏實體並無參與發明過程或貢獻其技術訣竅。Mufemilast研發活動的日常運作由我方管理及控制。與國家藥監局就討論Mufemilast臨床開發舉行的所有重要會議均由本集團出席，莊氏實體並無作出任何技術貢獻。除上文所披露的與提供研發資金、監管協調以及海靈化學最初登記為Mufemilast治療中重度斑塊狀Ps臨床試驗申請共同申辦方有關的事宜外，莊氏實體及其關聯實體自Mufemilast發現以來並未參與其中，且將來亦不會參與其任何研發、臨床開發及註冊、知識產權發明及其他重大方面。

業 務

Mufemilast的NDA由本公司作為唯一申請人向國家藥監局提交。國家藥監局已於2025年9月批准NDA申請並已頒發藥品註冊證，據此，本公司為Mufemilast在中國的唯一藥品上市許可持有人並控制其所有重大方面。截至最後實際可行日期，我們與莊氏實體並無訂立任何利潤分成協議，且我們並未知悉莊氏實體就核心產品和其他候選產品的相關專利權向本集團主張任何利潤分成。

下文載列莊氏實體與Truman自Mufemilast發現至NDA止各自的參與情況及貢獻：

階段	化合物發現階段	臨床前研究階段	I期臨床試驗	II期臨床試驗	III期臨床試驗	NDA
期間	2007年至 2009年	2010年至 2012年12月	2016年12月至 2018年10月 (包括三次臨床 研究：SAD、 食物影響和 MAD)	首批患者入組至 最終報告發佈： 2019年6月至 2021年7月 (僅Ps II期)	首批患者入組至 最終報告發佈： 2022年1月至 2023年7月	2024年4月 至2025年 9月
莊氏實體和Truman 的貢獻.....	不適用	僅提供資金	僅提供資金	僅提供資金	不適用	不適用

據我們的中國法律顧問所知，本公司擁有本集團所擁有的專利的商業化、開發及使用的獨家權利，任何第三方對本集團的任何專利或專利申請均無任何所有權。我們的任何專利或專利申請均未將任何莊氏實體列為發明人。截至最後實際可行日期，我們並無涉及任何有關侵犯Mufemilast的知識產權的訴訟，亦無接獲任何有關侵犯Mufemilast的知識產權的申索通知。

自2016年7月起至2021年12月，Truman為天津和美奧康的財務投資者。在此期間，莊先生擔任天津和美奧康的副董事長兼總經理。其主要職責是在董事會代表Truman，並未參與天津和美奧康的日常運營。除過往在天津和美奧康擔任該職位外，莊先生及其任何家族成員過去或現在均未在本集團擔任任何其他職務、董事職位或受僱職位。除就我們的Mufemilast研發活動收到的資金外，我們並無從莊氏實體及Truman或任何其他人士獲得任何與Mufemilast或任何其他藥物的研究有關的協助，從而可能會對我們的核心產品和關鍵產品的所有權或知識產權造成疑慮。

業 務

生產與質量控制

生產基地

我們位於江西省吉安市峽江縣產業園的峽江生產設施，主要負責生產並供應API和高端中間體，以滿足商業化產品和臨床藥物開發的需求。其於2022年10月開始運營。該設施佔地面積超過46,000平方米，截至2025年6月30日擁有59名員工。其配備三條生產線，設計年產能約為5.8噸，其中截至最後實際可行日期年產能約1.4噸已投入運營。由於生產線的安裝工作正在竣工階段及尚在檢查中，剩餘產能尚未投產。鑒於沒有對全規模生產的即時需求，我們尚未加速對這些生產線的調試，令我們可因應商業及臨床需求而進行產能擴張。根據本公司產品開發計劃，峽江生產設施已承擔多項小規模試驗和臨床試驗API的生產活動。作為API和關鍵中間體的核心生產基地，峽江生產設施配備了生產設備。原材料控制到最終產出，生產流程的每一步均嚴格遵循標準化程序。專業技術團隊專注於優化流程參數，確保產品質量、穩定性和一致性，從而為下游藥物製劑生產奠定堅實的基礎。

峽江生產設施目前專用於生產Mufemilast的API。該設施的設計與建造旨在實現操作靈活性。就計劃生產範圍內的產品而言，我們能夠在約一週內遵循標準清潔和準備程序在生產線之間切換。就原定範圍外的新產品而言，我們將基於適用於各產品的特定技術和監管要求評估並落實任何必要的調整。

下文載列我們於往績記錄期間峽江生產設施的產能及利用率詳情：

	單位	年設計 產能 ⁽¹⁾⁽²⁾	截至12月31日止年度				截至6月30日止六個月	
			2023年		2024年		2025年	
			年產量 ⁽¹⁾	利用率 ⁽³⁾	年產量 ⁽¹⁾	利用率 ⁽³⁾	年產量 ⁽¹⁾	利用率 ⁽³⁾
API.....	公斤	1,400	78	5.5%	89.8	6.4%	32.2	4.6%
Mufemilast ..	公斤	-	78	-	89.8	-	32.2	-

業 務

附註：

- (1) 以千為單位。
- (2) 以每年250個生產日及每天運轉8小時計算，並僅包括運轉中的生產線。若所有生產線全面運作，峽江生產設施的年設計產能為5.8噸。
- (3) 按所示期間的實際產量佔設計產能的百分比計算。

我們透過峽江和美營運峽江生產設施。於2020年3月，峽江和美發行可轉換債券，期限為五年，由認購人認購。於2025年6月，峽江和美與認購人同意將可轉換債券的到期日延長至2026年3月。進一步詳情請參閱「歷史、發展及公司架構－我們的附屬公司」。根據可轉換債券的條款，若發生違約事件及債券持有人隨後行使轉換權，峽江和美可能不再為我們的附屬公司。失去對該設施的控制權可能對我們的內部API生產能力造成不利影響，需重新提交監管文件及穩定性研究，這可能延遲產品批准及影響我們的臨床開發時間表。就營運而言，我們可能須向外部供應商採購API，這可能增加我們的生產成本及影響我們的供應鏈效率。

儘管上文所述，我們相信我們對核心產品的控制權仍將不受影響，依據為：

- (i) 我們對核心產品的控制權源於NDA批准（並非由峽江和美持有）的所有權；
及
- (ii) 峽江和美持有能夠生產API和關鍵中間體的資產。若我們失去該設施的控制權，我們可另行聘請第三方製造商。

進一步詳情請參閱「風險因素－與我們財務狀況和額外資金需求相關的風險－可轉換債券的贖回或轉換可能會影響我們的財務狀況和經營業績」。

我們位於江西省贛州市信豐縣高新技術產業園區綠源大道西段的贛州生產設施佔地面積約27,000平方米。該設施於2021年3月開始經營，主要滿足商業化規模的藥物製劑生產與供應需求，同時亦負責若干研究性藥物的小規模製劑開發和臨床供應。截至2025年6月30日，贛州生產設施擁有67名員工，並配備了三條生產線：設計年產能為115百萬片劑和10百萬支軟膏。在初期階段，該設施專注於Mufemilast片劑和Hemay022片劑的試生產及臨床供應。

業 務

下文載列我們於往績記錄期間贛州生產設施的產能及利用率詳情：

	單位	年設計 產能 ⁽¹⁾⁽²⁾	截至12月31日止年度				截至6月30日止六個月	
			2023年		2024年		2025年	
			年產量 ⁽¹⁾	利用率 ⁽³⁾	年產量 ⁽¹⁾	利用率 ⁽³⁾	年產量 ⁽¹⁾	利用率 ⁽³⁾
片劑	片	115,000	4,080	3.5%	1,375	1.2%	675	1.2%
Mufemilast	片	-	3,600	-	1,375	-	675	-
Hemay022	片	-	480	-	-	-	-	-
軟膏劑	支	10,000	-	-	-	-	14	0.3%
Hemay808	支	-	-	-	-	-	14	-

附註：

- (1) 以千為單位。
- (2) 基於每年250個生產日及每日8小時運營。
- (3) 按所示期間的實際產量佔設計產能的百分比計算。

質量管理

我們成立了專門的質量保證和質量控制團隊，負責監督和實施我們業務所有方面的質量管理程序。我們的質量保證團隊負責確保所有產品和流程完全符合適用的監管標準和內部準則。質量控制團隊的任務是進行全面的測試和分析，以驗證原材料、中間產品和成品是否始終符合預定的質量標準，以及所採用的所有測試方法是否穩健可靠。

我們的內部質量管理體系涵蓋了我們產品的整個生命週期，其結構符合現行《藥品生產質量管理規範》標準和其他相關監管要求。我們通過定期監察實驗室控制、生產流程、材料管理、設備和設施運作以及包裝和標籤制度，不斷審閱和改進我們的質量管理協議，以確保持續合規性和產品完整性。

業 務

生產過程和環境控制

我們在整個生產過程中實施了嚴格的監測和控制措施，以確保產品質量和運行的可靠性。這包括：

- **純淨水系統監測**：我們對純淨水系統進行全面檢查和監測，包括核查運行記錄、電子和紙質記錄的完整性和一致性、審查系統日誌中的異常情況，以及評估在線和離線監測數據中的不利趨勢。定期檢查制水和配水系統的運行情況，以確保遵守既定規程。
- **HVAC和空氣淨化系統**：我們的空氣處理和淨化系統須進行日常監測和記錄。我們會審查系統運行記錄的準確性和完整性，並及時處理任何異常情況。維護和性能驗證按照內部程序進行，以確保生產環境受控。
- **壓縮空氣系統**：定期檢查壓縮空氣系統，包括核查運行日誌、評估除油除水器以及確認維護和取樣記錄。定期採樣以確保符合質量標準。
- **倉庫和材料管理**：我們嚴格控制倉庫運作，確保所有材料都妥善貼有準確的質量狀態指示標籤，並確保儲存安排符合監管和內部要求。我們對每個倉庫的溫度和濕度進行持續檢測和記錄，以確保處於最佳存儲條件。我們定期進行檢查，以防止污染，並對所有倉儲和配送活動進行全面記錄。

質量控制職能部門負責及時發佈準確的材料、產品和環境監測檢測報告，為生產和質量相關活動提供可靠的依據。在整個生產週期實施有效的過程控制，確保每個階段都符合既定的質量標準，從而支持安全、有效和高質量藥品的持續生產。

我們的質量控制人員必須及時、準確地完成日常測試和品質檢驗工作，同時也要保證工作質量。我們亦鼓勵質量控制人員持續學習並追求專業發展，以提升他們的技術專長。此外，質量控制團隊積極參與生產工藝、清潔程序及設備性能的開發和驗證，以及持續的環境監測工作。

業 務

我們採用先進的信息管理系統，支持材料和產品全流程的動態管控與追溯。所有質量活動均須由指定質量管理人員監督和審核，以確保嚴格遵守既定規程。我們完善的質量控制體系使我們能夠可靠地支持批次放行檢測、方法驗證和監管檢查，從而保障產品質量與患者安全。

採購與供應商

我們從國內知名且信譽良好的製造商和供應商採購用於候選藥物開發和生產的設備。我們設有專門的潔淨工作區用於細胞實驗，並獨立管理一個包含約110種人源和動物源腫瘤細胞系及正常細胞系的細胞庫。每種細胞系的多份樣本分別在兩個獨立的冷凍保存單元中進行擴增和儲存，其中一套用於日常工作，另一套作為備份保留。在實驗過程中，根據需要可能會對細胞系進行特定的改造，例如開發耐藥細胞系以支持我們的藥物開發工作。本公司定期從一家第三方供應商處採購細胞培養基。本公司使用CRO和顧問來管理、進行和支持本公司在中國的臨床試驗。本公司的採購包括原材料、第三方合同服務（用於研發服務）和機器設備。於2023年、2024年及截至2025年6月30日止六個月，我們從最大供應商的採購分別佔本公司總採購的約33.6%、29.6%及18.2%。同期，我們從五大供應商的採購分別佔本公司總採購的約52.5%、47.5%及58.1%。本公司已與首選原材料供應商建立了關係，我們認為該等供應商有足夠的能力滿足本公司的需求。此外，我們認為這些原材料存在充足的替代來源，並且本公司已經為這些原材料制定了替代採購策略。

業 務

下表載列我們於往績記錄期間的五大供應商詳情：

截至2023年12月31日止年度

排名	供應商	提供的 產品／服務	採購金額 (人民幣 千元)	佔總採購額 的百分比 (%)	業務關係 始於	信用期限	付款方式
1	供應商A ⁽¹⁾	支持治療RA的Hemay007的II期試驗、Mufemilast治療Ps的III期試驗、Mufemilast治療BD的III期試驗、Hemay022的III期試驗及Hemay181的I期試驗的臨床試驗服務	34,721	33.6	2021年	10個工作日	銀行轉賬
2	供應商B ^{*(2)}	支持Mufemilast治療Ps和BD的臨床前試驗、Hemay808的臨床前試驗以及Hemay181的I期試驗的臨床前研究服務	6,712	6.5	2015年	7至10日	銀行轉賬
3	供應商C ⁽³⁾	支持Mufemilast治療Ps的III期試驗及Hemay181的I期試驗的臨床試驗服務	5,636	5.5	2020年	30日	銀行轉賬
4	供應商D ^{*(4)}	峽江生產設施的工程建設服務，包括為尚未投入運作的生產線進行機電安裝工程及為已投入運作的生產線進行自動化升級	4,536	4.4	2022年	5至15個工作日	銀行轉賬
5	供應商E ⁽⁵⁾	就我們的股權融資、股份轉讓及資產處置交易提供的融資顧問服務	2,625	2.5	2021年	15個工作日	銀行轉賬

業 務

截至2024年12月31日止年度

排名	供應商	提供的 產品／服務	採購金額	佔總採購額 的百分比	業務關係 始於	信用期限	付款方式
			(人民幣 千元)	(%)			
1	供應商A ⁽¹⁾	支持Mufemilast治療BD的III期試驗、Mufemilast治療AD的II期試驗、Hemay022的III期試驗以及Hemay181的I期試驗的臨床試驗服務	21,043	29.6	2021年	10個工作日	銀行轉賬
2	供應商F ⁽⁶⁾	支持Mufemilast治療UC的II期試驗的臨床試驗服務	4,093	5.8	2022年	5個工作日	銀行轉賬
3	供應商G ⁽⁷⁾	支持Mufemilast治療Ps的NDA申請及Mufemilast I期臨床研究的臨床試驗服務	3,476	4.9	2019年	15個工作日	銀行轉賬
4	供應商H ⁽⁸⁾	與股權融資項目相關的融資顧問服務	2,774	3.9	2024年	15個工作日	銀行轉賬
5	供應商D ^{*(4)}	峽江生產設施的工程建設服務，包括為尚未投入運作的生產線進行機電安裝工程及為已投入運作的生產線進行設備升級	2,334	3.3	2022年	5至15個工作日	銀行轉賬

業 務

截至2025年6月30日止六個月

排名	供應商	提供的產品／服務	採購金額 (人民幣 千元)	佔總採購額 的百分比 (%)	業務關係始於	信用期限	付款方式
1	供應商A ⁽¹⁾	支持Mufemilast治療BD的III期試驗、Mufemilast治療AD的II期試驗、Hemay022的III期試驗及Hemay181的I期試驗的臨床試驗服務	7,758	18.2	2021年	10個工作日	銀行轉賬
2	供應商G ⁽⁷⁾	支持Mufemilast用於治療Ps的NDA申請及Mufemilast的I期臨床研究的臨床試驗服務	5,792	13.6	2019年	15個工作日	銀行轉賬
3	供應商J ^{*(10)}	支持Mufemilast用於治療Ps的NDA申請、Mufemilast的I期臨床研究及Hemay5087的臨床前研究的臨床試驗服務	5,215	12.2	2018年	15個工作日	銀行轉賬
4	供應商I ⁽⁹⁾	安徽生產設施的研發及安保大樓的工程建設服務	4,021	9.4	2024年	7日	銀行轉賬
5	供應商K ⁽¹¹⁾	支持Hemay5087涉及的IND申請及相關研究的藥物開發服務	1,955	4.6	2019年	30日	銀行轉賬

* 供應商是一個集團，合併了兩家實體的交易金額。

(1) 供應商A主要從事醫藥產品及技術的研發、技術服務及商業化。該公司專注於藥物開發、製藥工藝優化和法規諮詢，服務於製藥行業的國內外客戶。供應商A按僱員人數計為一家小型公司，其總部設於北京。

業 務

- (2). 供應商B從事生物製藥行業，專注於生物藥物和相關產品的研究、開發、製造及商業化。該公司的核心業務包括生物技術創新以及為醫療保健提供商提供全面的生物製藥服務。供應商B為一家在聯交所和上海證券交易所上市的公司，其總部設於北京，業務網絡遍及全國。截至2024年12月31日，該公司擁有2,000多名僱員。
- (3). 供應商C主要從事製藥技術解決方案的研究、開發及推廣。其業務範圍涵蓋新藥開發以及為製藥企業提供技術諮詢和支持服務。供應商C為一家在聯交所和上海證券交易所上市的公司，其總部設於杭州，業務網絡遍及全國。截至2024年12月31日，該公司擁有10,000多名僱員。
- (4). 供應商D專門從事機械和電氣工程服務。其業務涵蓋工業和基礎設施項目的工程設計、設備安裝、系統集成及技術諮詢。供應商D按僱員人數計為一家小型公司，其總部設於江蘇。
- (5). 供應商E是一家位於上海的私募股權基金管理公司。該公司主要從事資產管理、資金籌集、投資及諮詢服務。專注於股權投資和投資組合管理。供應商E按僱員人數計為一家小型公司，其總部設於上海。供應商E已建議我們完成C輪和D輪融資。
- (6). 供應商F主要為製藥、生物技術和醫療器械公司提供合同研究組織(CRO)服務，包括臨床試驗管理，法規事務，數據管理及統計分析。供應商F按僱員人數計為一家小型公司，其總部設於北京。
- (7). 供應商G專門從事新藥的臨床前研究和開發服務。該公司的業務範圍包括藥理學和毒理學研究，藥物安全性評價和技術諮詢服務。供應商G按僱員人數計為一家小型公司，其總部設於武漢。
- (8). 供應商H從事投資管理及相關諮詢服務。該公司專注於股權投資、資產管理和財務諮詢。供應商H按僱員人數計為一家小型公司，其總部設於上海。供應商H已建議我們完成E輪融資。
- (9). 供應商I主要從事房屋建築、市政工程、地基和鋼結構工程以及建築勞務分包、裝修和翻新工程，與建築材料銷售。供應商I按僱員人數計為一家小型公司，其總部設於安徽。
- (10). 供應商J為一家於聯交所和上海證券交易所上市公司的成員公司。該上市公司專注於向全球製藥和生命科學企業提供新藥研發和生產服務。其總部設於上海。截至2024年12月31日，該上市公司擁有30,000多名僱員。
- (11). 供應商K作為製藥行業的國內合同開發與製造組織經營業務。該公司提供化學及生物藥物開發與製造服務，涵蓋從早期臨床研究到商業化的整個產品生命週期。供應商K於深圳證券交易所上市，總部設於重慶。截至2024年12月31日，該公司擁有4,000多名僱員。

業 務

供應商H為若干[編纂]投資者（即愛樂致德、峽德投資、宜德投資及麟德投資）的普通合夥人；而供應商C被視為於我們的[編纂]投資者泰格投資所持有的股份中擁有權益。除上述者外，我們於2023年、2024年及截至2025年6月30日止六個月的前五大供應商均為獨立第三方，且概無董事、彼等各自的聯繫人或據董事所知於緊隨[編纂]完成後擁有我們已發行股本5%以上的任何股東（假設[編纂]未獲行使）於往績記錄期間於我們任何五大供應商中擁有任何權益。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無因質量缺陷遭遇任何供應退回情況，亦未出現任何原材料供應重大延誤或短缺。我們預期未來能夠維持充足的優質供應來源。

知識產權

本公司候選藥物及其使用方法的專有性和保護是本公司開發和商業化藥物戰略的重要組成部分，具體如下文所述。本公司已在中國、美國和其他國家獲得了專利並提交了專利申請，涉及本公司的某些候選藥物，並正在為該等藥物以及其他候選藥物和技術尋求額外的專利保護。對於不適合或本公司認為不適合申請專利保護的業務方面，包括本公司的生產工藝，我們依靠商業秘密進行保護。

我們亦依靠專有技術和持續的技術創新來開發、加強和支持本公司的開發項目。截至最後實際可行日期，我們在中國擁有9項授權專利，在美國擁有16項授權專利，在其他司法管轄區擁有56項授權專利，並在中國、美國及其他司法管轄區擁有與我們核心產品及關鍵產品和四大技術平台的技術相關的41項專利申請。對於在美國和歐洲已授權的專利，如果本公司符合獲得專利期限延長的適用要求，本公司可能有資格獲得專利期限延長，以延長專利到期日。

我們的專利和專利申請的所有發明人在相關發明作出時均為本集團僱員，惟涉及「喜樹鹼前藥及其藥物組合物」的十項專利申請除外，這些申請將洪章勇先生列為發明人。洪先生並非本集團全職僱員，而是在我們與南開大學的合作項目中擔任技術負責人。根據我們與南開大學的安排，我們仍為這些專利的唯一擁有人。除相關合作協議規定的約定費用外，我們將不會就這些專利向洪章勇先生及／或南開大學作出付款。

業 務

在我們的所有授權專利和專利申請中，對我們業務而言屬重大的專利和專利申請請參閱「附錄七－法定及一般資料－B. 有關我們業務的進一步資料」。

下表載列截至最後實際可行日期我們核心產品和關鍵產品的重大專利摘要：

產品	專利類型	已授權 專利數目	待審 專利數目	司法管轄區	專利擁有人/ 專利申請人
Mufemilast . . .	發明	12	2	中國、澳大利亞、巴西、 歐洲、日本、加拿大、美國、 南非、韓國、俄羅斯、墨西哥	本公司／天 津合美醫 藥／峽江 和美
Hemay022	發明	12	1	中國、香港、加拿大、澳大利亞、 歐洲、日本、巴西、 俄羅斯、美國	本公司／天 津和美奧 康／和美 生物技術
Hemay808	發明	5	4	中國、香港、加拿大、澳大利亞、 歐洲、日本、巴西、美國、韓國	天津合美醫 藥
Hemay181	發明	–	6	中國、歐洲、墨西哥、 日本、加拿大、巴西	天津和美奧 康
Hemay007	發明	5	2	中國、澳大利亞、歐洲、日本、 加拿大、美國	本公司、天 津合美醫 藥

Mufemilast：截至最後實際可行日期，我們擁有六項已授權的中國專利、九項待審的中國專利申請、八項已授權的美國專利、一項針對Mufemilast的待審美國專利申請。已授權的中國專利的預期到期時間範圍為2030年5月至2039年4月，不包括任何專利期限延長的額外期限。已授權的美國專利的預期到期時間範圍為2030年5月至2039年4月，不包括任何專利期限延長的額外期限。我們擬於若干國家根據監管規定尋求上市獨佔期。

Hemay022：截至最後實際可行日期，我們擁有一項已授權的中國專利、一項待審的中國專利申請及三項針對Hemay022的已授權的美國專利。已授權的中國專利的預

業 務

期到期時間將為2031年6月，不包括任何專利期限延長的額外期限。已授權的美國專利的預期到期時間將為2031年6月，不包括任何專利期限延長的額外期限。我們擬於若干國家根據監管規定尋求上市獨佔期。

Hemay181：截至最後實際可行日期，我們擁有一項待審的中國專利申請和一項待審的美國專利申請，兩者均針對Hemay181。我們擬於若干國家根據監管規定尋求上市獨佔期。

Hemay007：截至最後實際可行日期，我們擁有兩項待審的中國專利申請、四項已授權的美國專利、一項針對Hemay007的待審美國專利申請。已授權的美國專利的預期到期時間範圍為2029年10月至2037年11月，包括任何專利期限延長的額外期限。我們擬於若干國家根據監管規定尋求上市獨佔期。

截至最後實際可行日期，十項與Hemay007相關的已授權專利（四項在美國，中國、歐洲、德國、意大利、西班牙和日本各一項）已到期。我們已及將就其他化合物和適應症申請專利，以延長Hemay007的專利保護期。截至最後實際可行日期，我們已在美國擁有三項此類專利。《中華人民共和國專利法》規定，除其他事項外，為補償新藥上市審評審批佔用的時間，對在中國獲得上市許可的新藥相關發明專利，國務院專利行政部門應專利權人的請求給予專利權期限補償。補償期限不超過五年，新藥批准上市後總有效專利權期限不超過十四(14)年。在美國，於獲批後，若申請批准為根據1984年《藥品價格競爭與專利期補償法案》首次獲准商業上市或使用含有活性成分的生物製品，相關藥物或生物製品專利的所有人可申請最長五年的專利期延長，以補償產品開發及FDA審查NDA或生物製品許可申請審批過程中損耗的專利期限。我們計劃於獲得Hemay007在中國和美國的NDA後申請有關延長。

Hemay808：截至最後實際可行日期，我們擁有一項針對Hemay808的已授權的美國專利、兩項已授權的中國專利及一項中國專利申請。已授權的中國專利的預期到期時間將介於2026年11月至2039年4月，不包括任何專利期限延長的額外期限。已授權的美國專利的預期到期時間將為2039年4月，不包括任何專利期限延長的額外期限。

我們以Hemay品牌名稱開展業務。截至最後實際可行日期，我們在中國擁有26項註冊商標，在香港擁有四項註冊商標，在中國擁有四項待審的商標申請。

業 務

我們的中國法律顧問已開展自由實施檢索與分析，並未發現我們核心產品的任何現有關鍵技術或特徵對中國的任何有效專利構成任何實質性侵權風險。董事確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未接獲任何知識產權侵權投訴，我們的候選產品亦無因任何知識產權問題而面臨任何索賠、訴訟或調查。

我們並未在中國境外開展自由實施檢索與分析。截至最後實際可行日期，本集團的產品在中國境外僅限I期臨床試驗或臨床前階段。在美國和澳大利亞等眾多國家，專利法明確將藥品臨床試驗行為排除在專利侵權範疇之外。因此，我們預期這些在中國境外開展的I期臨床試驗或臨床前階段不會遭受侵權風險。現階段我們在中國境外的商業計劃尚未完全確定。一旦確定具體的海外商業化國家和地區，我們將開展自由實施檢索與分析，並可能會根據實際臨床進展調整我們的臨床試驗計劃和商業化策略。現階段開展的自由實施分析得出的結論未必能客觀反映本集團可能面臨的潛在侵權風險。

有關我們候選藥物專利組合的詳情，請參閱「附錄七－法定及一般資料－B. 有關我們業務的進一步資料－2. 本集團的知識產權」。有關本公司專利權到期的風險，請參閱「風險因素－與我們業務相關的風險－與我們知識產權相關的風險」。

物業

我們在中國佔用若干物業用於業務運營。這些物業用於上市規則第5.01(2)條定義的非物業活動，主要包括研發場所、生產設施、倉庫、辦公室和員工宿舍。

自有物業

截至最後實際可行日期，我們擁有24處自用物業的所有權證書，總建築面積約為35,683.99平方米。

位於江西省信豐縣高新技術產業園區綠源大道西段的一處物業中，建築面積為38.7平方米的快遞收發室和門衛室的部分未取得物業所有權證書。根據中國法律，缺乏產權證書會導致所有權存在不確定性。未取得有關物業所有權證書乃由於我們對相關法律法規的理解存在偏差及認識不足。董事認為，我們尚未取得該快遞收發室和門衛室的物業所有權證書的情況不會對本公司的業務及運營產生重大負面影響，依據如下：(i)該區域面積較小，功能對我們的生產或研究並不重大；(ii)根據與信豐縣自然資

業 務

源局土地用途管制科室的面談，其確認我們土地使用權的收購、程序和登記均符合相關法律法規，不存在違法佔用或違規用地情形。該局進一步確認，快遞收發室和門衛室無需拆除，且快遞收發室和門衛室缺少物業所有權證書並不構成重大違規行為，不會受到有關機關的行政處罰；(iii)張博士已承諾無條件承擔一切損失，並承擔因該物業瑕疵（包括未取得物業證書）而可能使我們遭受的任何損失、處罰或賠償責任的無限連帶責任；及(iv)張博士進一步承諾不會就此向我們主張任何權利及確保我們的權益不會受到重大影響。

綜上所述，快遞收發室和門衛室並非主要生產或經營設施，且其合規瑕疵已獲主管部門確認並不構成重大違規行為，亦不會導致處罰或勒令拆除。在控股股東承諾的前提下，我們的中國法律顧問認為，因缺少物業所有權證書而遭受處罰的風險較低且預期有關合規瑕疵將不會對本公司或我們的中國附屬公司的業務經營造成任何重大不利影響。獨家保薦人認為，基於控股股東的承諾和中國法律顧問的確認，上述情況將不會對本集團的經營產生任何重大負面影響。

除以上情況外，我們已取得其他物業的物業所有權證書。

本文件附錄三所載由獨立物業估值師仲量聯行企業評估及諮詢有限公司編製的物業估值報告載有我們所擁有位於江西省吉安市峽江縣水邊鎮工業園區2塊土地、17棟建築物和各種構築物的詳情，且截至2025年7月31日該等物業權益估值約為人民幣94.6百萬元。除物業估值報告所述物業權益外，根據上市規則第5.01B(2)(b)條，本集團並無構成我們的非業務活動且賬面值為資產總額15%或以上的其他自有物業權益。

租賃物業

截至最後實際可行日期，我們根據合共四份協議租賃並佔有天津的兩處物業，用作研發場地及／或辦公。其中一處物業乃根據一份協議直接向第三方業主租賃。其他物業則根據單獨協議向同一第三方業主租賃，且該物業的部分已通過兩份額外協議轉租予我們的兩家附屬公司。這些租賃物業的總建築面積約為3,405.96平方米。

業 務

員工

下表載列截至2025年6月30日我們按職能劃分的員工明細：

職能	人數	百分比
研究、開發和臨床試驗	124	57.14%
生產	18	8.30%
銷售、一般和行政管理	75	34.56%
總計	217	100.0%

截至2025年6月30日，我們的研發團隊和臨床團隊中分別有79.6%和81.2%員工持有學士學位或以上學歷。該等團隊的領導者通常擁有來自全球大型製藥公司或中國領先製藥公司的豐富專業經驗。

與關鍵管理人員和研究人員的僱傭協議

本公司與關鍵管理人員和研究人員訂立了標準的保密和僱傭協議。與關鍵人員的合同通常包括標準的競業禁止協議，禁止員工在任職期間及離職後至少兩年內直接或間接與本公司競爭。合同通常還包括關於在任職期間作出的發明和發現的歸屬承諾。有關與關鍵管理人員的保密和僱傭協議條款的進一步詳情，請參閱「董事、監事及高級管理層」。我們認為本公司與員工保持了良好的工作關係，並且在招聘運營人員方面沒有遇到任何重大勞動糾紛或重大困難。

培訓與發展

本公司為新員工提供正式且全面的公司級和部門級培訓，隨後進行在職培訓。本公司還不時為員工提供培訓和發展計劃，以確保他們了解並遵守本公司的各項政策和程序。鑒於本公司重視為藥物開發流程運營一個完全整合的平台，部分培訓是由不同團隊和部門聯合開展的。該等團隊和部門雖然各自承擔不同的職能，但在本公司的日常運營中相互協作或相互支持。

業 務

員工福利

本公司員工的薪酬包括工資、員工公積金及社會保險繳款。本公司已根據適用法律法規為員工繳納社會保險基金(包括養老保險、醫療保險、工傷保險、失業保險和生育保險)和住房公積金。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司未及時足額繳納涉及少量金額的社會保險費用，這不會對本公司的運營產生任何重大不利影響。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司及其附屬公司峽江和美未根據若干員工的實際薪資為其足額繳納社會保險和住房公積金。於2023年及2024年，出於個人原因，峽江和美的部分員工自願放棄參加社會保險和住房公積金，並已就此出具書面豁免聲明，而於截至2025年6月30日止六個月則無此等豁免。我們估計本集團為員工繳納的社會保險費總額的缺口分別約為人民幣0.7百萬元、人民幣1.0百萬元及人民幣0.5百萬元，未支付的住房公積金總額的缺口分別約為人民幣0.1百萬元、人民幣0.2百萬元及人民幣0.1百萬元。

我們的中國法律顧問認為，在當前的監管框架和執法實踐下且在相關法律、法規或其執行情況未發生任何重大變化，以及未有任何針對本公司或峽江和美欠繳情況向相關主管部門的投訴或舉報的情況下，本公司或峽江和美因該過往不合規行為而受到重大行政處罰的風險較小，理由如下：

- (i) 相關主管部門(包括當地人力資源和社會保障局、醫療保障基金管理中心以及住房公積金管理中心)已出具書面確認函，表明自本公司及峽江和美成立以來及直至該確認函日期，本公司及峽江和美均已遵守社會保險和住房公積金的登記及繳納要求，未受到任何行政處罰或執法行動，並且未收到任何關於這些方面的不合規投訴或舉報。
- (ii) 於往績記錄期間，本公司及峽江和美未收到任何整改通知、逾期付款滯納金或其他行政處罰，且主管部門已確認彼等不擬採取任何此類行動。

業 務

- (iii) 為進一步降低潛在風險，我們的控股股東張博士已作出承諾，就因過往繳納不足而產生的任何損失、罰款、逾期付款滯納金或其他責任，對本公司及其附屬公司進行全額賠償。

保險

本公司為若干員工購買了意外保險、健康保險和汽車保險。根據中國法律法規，我們不需要也不為本公司的業務運營購買任何保險，例如業務中斷保險或產品責任保險，以應對本公司銷售的產品可能產生的申索或責任。有關本公司當前保險覆蓋範圍的風險詳情，請參閱「風險因素－與我們整體運營相關的風險－我們的保險範圍可能無法完全覆蓋與我們的業務和運營有關的風險，這可能使我們面臨巨額成本和業務中斷」。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司未發生任何重大工業事故。

許可證、許可和批准

我們需接受定期檢查、審查和審計，並需維持或續期本公司業務所需的必要許可證、執照和認證。經本公司的中國法律顧問確認，截至最後實際可行日期，本公司已從相關政府機構獲得了對本公司在中國的業務運營至關重要的所有必要許可證、批准和許可。下表列出了與我們業務相關的關鍵許可證、許可和證書：

高新技術企業證書

編號	公司名稱	證書名稱	證書編號	頒發日期	頒發機構
1.....	本公司	高新技術 企業證書	GR202436001358	2024年11月19日至 2027年11月18日	江西省科學技術 廳、江西省財政 廳、國家稅務總 局江西省稅務局
2.....	天津合美 醫藥	高新技術 企業證書	GR202312001246	2023年12月8日至 2026年12月7日	天津市科學技術 局、天津市財政 局、國家稅務總 局天津市稅務局

業 務

藥品生產許可證

編號	公司名稱	證書名稱	證書編號	生產地點 及範圍	有效期	頒發機構
1.....	本公司	藥品生產 許可證	Gan20210001	江西省贛州 市信豐縣高 新技術產業 園區綠源大 道西段：片 劑、軟膏劑	2023年 8月28日 至2026年 2月18日	江西省藥品監 督管理局
2.....	峽江和美	藥品生產 許可證	Gan20180011	江西省吉安市 峽江縣城南 工業園區： 原料藥(莫米 松)	2023年 10月13日 至2028年 10月12日	江西省藥品 監督管理局

實驗動物使用許可證

編號	公司名稱	證書名稱	證書編號	適用範圍	有效期	頒發機構
1.....	天津合美 醫藥	實驗動物 使用許可證	SYXK (Jinbin) 2021-0006	屏障環境： 小鼠、大 鼠、豚鼠	2021年 4月12日 至2026年 4月11日	天津市科學 技術局

易製爆危險化學品從業單位備案證明

我們少量使用某些化學試劑(如高錳酸鉀)，主要用於常規質量檢驗和測試目的。根據適用中國法律法規，該等化學試劑被列為爆炸性危險化學品，並納入《易制爆危險化學品名錄》。因此，無論使用量大小，我們均需遵守所有相關監管要求。截至最後實際可行日期，本公司及峽江和美已取得下列有效的《易制爆危險化學品單位備案登記表》。

編號	公司名稱	證書名稱	證書/記錄編號	證書內容	單位類型	記錄日期	頒發/記錄機構
1.....	本公司	易製爆危險化學 品從業單位備 案證明	91360700MA38FFWC47	記錄項目：高氯酸 (>72%)、高錳酸 鉀、過氧化氫溶液 (>8%)、硝酸、重 鉻酸鉀、硝酸銀、 硝酸鉛	使用單位	2025年 7月9日	贛州市公安局信 豐縣分局

業 務

編號	公司名稱	證書名稱	證書／記錄編號	證書內容	單位類型	記錄日期	頒發／記錄機構
2.....	峽江和美	易製爆危險化學品從業單位備案證明	91360800591801829J	記錄項目：過氧化氫溶液(>8%)、硝酸、硝酸銀、重鉻酸鉀	使用單位	2025年8月8日	吉安市公安局峽江縣分局

安全生產標準化證書

序號	公司名稱	證書類別	證書編號	有效期	頒發機構
1.....	峽江和美	三級安全標準化企業(化工行業)	Gan AQBHGIII202300003	2023年5月12日至2026年5月	吉安市應急管理局

我們的若干核心許可證及證書將於2026年到期，包括：

- 天津合美醫藥高新技術企業證書(有效期至2026年12月7日)；
- 我們的藥品生產許可證(有效期至2026年2月18日)；
- 我們的實驗動物使用許可證(有效期至2026年4月11日)；及
- 峽江和美安全生產標準化證書(有效期至2026年5月)。

我們擬於該等許可證及證書到期前及時申請續期。我們預計續期不會存在任何重大障礙。

法律訴訟與合規

法律訴訟

我們不時面臨日常業務過程中產生的法律訴訟、調查和申索。我們也可能為保護我們的知識產權和其他權利而提起法律訴訟。

業 務

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司或任何董事均未涉及任何重大訴訟、仲裁或行政程序，我們亦未獲悉任何針對我們或任何董事的未決或受威脅重大訴訟、仲裁或行政程序。

法律合規

截至最後實際可行日期，我們並無董事認為個別或整體會對本公司整體運營或財務產生重大影響的不合規事件。

合規

網絡安全審查辦法

於2021年12月28日，網信辦聯合其他12個政府部門發佈了《網絡安全審查辦法》（「《網絡審查辦法》」），該辦法於2022年2月15日生效。根據《網絡審查辦法》第2條，關鍵信息基礎設施運營者採購網絡產品和服務，以及從事數據處理活動的網絡平台運營者，倘其活動影響或可能影響國家安全，應接受網絡安全審查。根據《網絡審查辦法》，掌握超過一百萬用戶個人信息且計劃在「國外上市」的網絡平台運營者應接受網絡安全審查。

截至最後實際可行日期，(i)據董事所知，我們未被任何政府部門認定為關鍵信息基礎設施運營者；(ii)據董事所知，我們未從事任何根據適用中國法律影響或可能影響國家安全的數據處理活動；(iii)我們未涉及網信辦進行的任何網絡安全審查調查，亦未就此收到任何詢問、通知、警告或處罰，因此我們無需根據《網絡審查辦法》主動申請網絡安全審查。

環境、社會責任與安全

我們努力以保護環境及員工、患者和社區健康與安全的方式運營我們的設施。我們已實施了全公司範圍的環境、健康與安全手冊、政策和標準操作程序，其中包括與空氣、水和其他介質排放相關的管理系統和程序；廢水產生和處理；工藝安全管理；危險物質的處理、使用、儲存、處理和處置；員工健康與安全要求；第三方安全管理；應急計劃與響應；以及產品管理。我們的環境、社會及管治（「ESG」）工作小組（「ESG工作小組」）負責監察ESG事宜、監控和執行我們的運營對環境、健康與安全法律法規的合規性。這一職責由各個部門的獨立團隊通過培訓；制定和實施戰略、政

業 務

策、標準和指標；通過協調員團隊傳達環境、健康與安全政策和程序；環境、健康與安全審計；以及事故報告計劃和實施與志願者急救人員團隊共同執行。某些專門領域的職責分配給由具有相關專業知識和經驗的專家組成的團隊。我們的生產設施除了從生物反應器排出的水外，不產生任何重大廢物。我們目前沒有現場廢水處理設施。生物反應器產生的廢水由持牌第三方服務提供商運輸至場外處理。我們歷史上未發生任何重大工作場所事故。

ESG 事宜

我們擬對可能受我們運營所影響的未來客戶和更廣泛社區創造長遠且正面的ESG影響。我們深知我們對廣泛社區的ESG責任，並知悉可能對我們業務產生影響的氣候相關問題。

我們的ESG政策和ESG工作小組

我們以負責任和可持續的方式經營業務，並致力於保持對持份者（包括但不限於員工）的透明度和問責性。我們相信，我們的業務運營能最大限度地減少對環境造成的影響，並在處理運營場所的能源管理、廢棄物和用水時嚴格遵守中國的環保法規。我們亦密切關注政府政策的變化，並與當地監管機構保持聯繫，確保嚴格遵守相關法律法規。為支持我們的長期可持續發展戰略，我們已制定相關ESG政策，並定期檢討和評估ESG框架的有效性，以確保其始終符合最佳實踐和持份者不斷改變的期望。

我們已成立ESG工作小組，其由董事會負責監督。董事會集體和全面負責監督本集團的ESG願景、政策和目標，並至少每年一次評估、確定和應對與ESG相關的風險。董事會可與ESG工作小組共同評估和審查與ESG相關的風險和機遇，並批准與ESG相關的業務戰略，以優化我們的ESG管理計劃。此外，董事會會就ESG工作小組提出的ESG相關問題作出決議，制定工作計劃並分配相關工作，由相關部門及／或工作單位跟進。

業 務

ESG工作小組的成員由來自本集團不同部門（包括但不限於財務部和人力資源部）的成員組成，以確保更有效地實施ESG政策。我們的ESG工作小組在履行社會責任、依法經營和管理社區關係等方面也具有全面的管理能力和強烈的責任感。我們的ESG工作小組定期召開會議，討論ESG、內部控制和風險管理相關事宜，聽取相關部門的報告，並定期向董事會提交報告，以供董事會評估。我們也會聘請獨立第三方顧問作為我們的ESG顧問（「**ESG顧問**」），以評估本集團面臨與ESG相關的潛在風險，就我們的ESG政策和策略提供意見，並設定目標，使ESG政策能與時俱進。

ESG工作小組的主要職責、權限和自由裁量權如下：

- 處理ESG、內部控制和風險管理相關事宜；
- 監督和評估我們在業務運營中可能面臨的任何與ESG相關的風險；
- 培養企業安全文化，嚴格執行職業健康安全體系，確保考慮相關健康和安
全因素；
- 識別和評估對我們有潛在影響的氣候相關風險和機遇；及
- 制定應對氣候變化的戰略，設定減少溫室氣體（「**溫室氣體**」）排放的目標，
並指導實施工作。

在識別、評估和優先考慮重大ESG議題時，我們考慮本集團的業務發展戰略、行業特點、國家政策和利益相關者的期望。通過利益相關者參與和行業分析，我們確定與我們運營最相關的關鍵ESG議題。這些議題包括溫室氣體排放、廢棄物管理、氣候變化適應、環境合規、人力資本發展、產品安全與質量以及商業道德。我們致力於解決這些領域的問題，並將其作為我們業務持續發展的一部分。

業 務

下文載列我們已識別的ESG相關議題的詳情：

ESG相關議題	描述
溫室氣體排放.....	在我們的運營中，可能會不可避免地產生溫室氣體排放，這使我們面臨潛在的氣候相關風險。
廢棄物管理.....	我們的運營可能會不可避免地產生有害和無害廢棄物，這是由於使用各種化學品、材料和實驗過程所致。雖然這些廢棄物是創新和測試的副產品，但我們致力於通過向負責任的廢棄物管理轉型來盡量減低對環境的影響。
氣候變化適應.....	隨著氣候變化持續在全球範圍內帶來重大挑戰，我們認識到這一日益嚴重的問題，並致力於通過優先發展可持續的低碳技術來調整我們的業務運營，以減輕其影響。
環境合規.....	由於我們深知環境保護的重要性，因此我們致力於確保我們的活動符合相關的環境法律法規。
人力資本發展.....	本集團優先吸引和留住優秀專業人才，以推動創新和合規。相比之下，投資於人力資本發展可以培養技術熟練的員工隊伍，減少人員流動，並提高生產力。
產品安全與質量....	本集團優先加強安全與質量管理，以確保我們的產品符合用戶的健康和安全期望。這些措施有助於在確保產品安全與質量的同時，最小化合規風險，維護信譽，保護我們的聲譽。
商業道德.....	我們致力於在運營中堅持最高標準的商業道德。這涉及以誠信、透明和尊重利益相關者（包括僱員和廣泛社區）的方式開展業務。

根據適用法律和上市規則，我們已制定一套全面的政策和程序，專注於環境、僱員福利和企業管治。

業 務

識別和評估潛在的ESG相關風險

我們可能面臨與氣候有關的風險，這些風險可分為兩大類，即實體風險和過渡風險。我們將實體風險定義為與氣候變化的實體影響相關的風險。過渡風險是指與向低碳經濟轉型相關的中長期風險，這種風險可由如與氣候相關政策和法規的變化、技術變革、社會趨勢或市場情緒的變化等因素引發。我們的運營成本可能會因氣候相關政策和可持續實踐要求而增加。我們已識別以下與氣候相關的實體風險和過渡風險，以及其在短期（1至3年）、中期（3至5年）和長期（5至10年）內對我們的業務和財務表現的潛在影響。

類別		時間範圍	氣候相關風險	潛在影響	潛在財務影響
實體風險...	急性實體風險	短中期	颱風、洪災及其他極端天氣頻發	<ul style="list-style-type: none"> 對我們僱員通勤造成不利影響 正常業務活動中斷 	低至中
	慢性實體風險	長期	平均氣溫上升	<ul style="list-style-type: none"> 增加運營的能源消耗，導致能源成本增加 	低至中
過渡風險...	政策和法律風險	中長期	引入碳減排政策，如中國政府的「雙碳」政策	<ul style="list-style-type: none"> 進行運營時與能源消耗相關的運營成本增加 	低至中
		短期	訴訟風險	<ul style="list-style-type: none"> 極端天氣事件導致供應鏈中斷，從而導致我們無法按時履行未來合同所帶來的訴訟風險 	

業 務

類別	時間範圍	氣候相關風險	潛在影響	潛在財務影響
市場和 技術風險	中期	向低碳排放技術 過渡的成本	• 節能設備成本增加	低至中
	中長期	客戶行為和偏好的 變化	• 由於碳中和目標和數據披露不充分，導致未來訂單損失和未來收益減少	
聲譽風險	長期	負面宣傳	• 由於減排目標和排放信息披露不充分導致無法滿足股東的期望，從而對我們的聲譽造成負面影響	低至中

指標和目標

我們制定了各種目標來減少對環境的影響，並將繼續採取主要措施朝着這些目標邁進：

- **溫室氣體排放。**我們已制定程序，積極支持國家「碳達峰與碳中和」目標。作為我們對可持續發展承諾的一部分，我們的目標是於2030年底前實現員工人均溫室氣體排放量減少約5%。為此，我們將採用節能環保技術，並在業務運營中增加低碳能源的使用比例。
- **能源消耗。**於往績記錄期間，我們積極監測耗電量，並採取各種措施提高能源效率。展望未來，我們的目標是通過在日常運營中推廣節能實踐，於2030年底前實現員工人均能源消耗量減少約5%。這包括鼓勵採購和使用節能辦公設備和實驗室設備。

業 務

- **耗水量**。於往績記錄期間，我們密切監測耗水量，並實施促進節水的措施。由於我們的用水主要用於日常業務運營，我們的目標是於2030年底前實現員工人均耗水量減少約5%。為實現此目標，我們計劃通過在各辦公室張貼節水提醒和提倡合理使用來提高僱員的意識。
- **有害廢棄物排放**。於整個往績記錄期間，我們對有害廢棄物排放進行定期監測。對於業務運營中產生的任何有害廢棄物，我們聘請經認證的第三方服務供應商，以確保妥善合規的處置。展望未來，我們的目標是於2030年底前實現員工人均有害廢棄物排放量減少約5%。我們將通過持續監測和評估廢棄物來源，以及更換或優化導致產生不必要有害廢棄物的流程、項目、材料和設備來實現這一目標。
- **無害廢棄物處理**。我們制定了廢棄物管理程序，以確保無害廢棄物處理合規並減少對環境的影響。我們產生的無害廢棄物包括但不限於塑料包裝廢棄物和其他包裝廢棄物，這些廢棄物將被分別棄置到垃圾桶中，以表明適用的廢棄物處理程序。我們計劃通過定期監測和評估產生無害廢棄物的來源，於2030年底前實現員工人均無害廢棄物處理量減少約5%。

環境保護

我們認為，「向綠而行」和向低碳能源轉型是全球可持續發展的主流趨勢。由於我們致力於履行環保責任，我們已實施一系列措施提升生態環保性，追求高質量的可持續發展。

環境合規

我們應遵守中國的一系列環境法律法規，包括《中華人民共和國環境保護法》、《中華人民共和國水污染防治法》、《中華人民共和國環境影響評價法》、《排污許可管理條例》和《江西省環境污染防治條例》。因此，我們根據這些法律法規自我規範環保實踐，並進行環境影響評估。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們沒有收到任何有關環境保護的通知或警告，也沒有受到任何對我們的運營產生不利影響的罰款或處罰。

業 務

環保管理

排放

關於溫室氣體排放，我們確認我們的活動會對環境產生潛在影響。作為我們可持續發展策略的一部分，我們制定相關政策，包括但不限於《環保管理制度》，且持續實施節能措施和與我們的供應商建立友好關係。此外，我們在運營中努力促進節能設備的使用。

我們承諾在所有三個範圍保持溫室氣體排放的透明度。範圍1方面，我們的直接排放量主要來自汽車使用和日常運營、員工食堂和宿舍的天然氣使用。範圍2排放量來自購買電力發電能源間接排放。最後，範圍3其他間接排放量則主要產生自員工的空中差旅及污水處理。下表列示本集團於往績記錄期間的溫室氣體排放量。

關鍵績效指標	單位	截至	截至12月31日止年度	
		6月30日 止六個月	2024年	2023年
直接（範圍1） 溫室氣體排放量	噸二氧化碳當量 （「噸二氧化碳當量」）	37.52	59.58	53.61
能源間接（範圍2） 溫室氣體排放量	噸二氧化碳當量	457.05	1,028.22	1,076.45
其他間接（範圍3） 溫室氣體排放量	噸二氧化碳當量	10.76	19.85	25.60
溫室氣體排放總量 （範圍1、2及3）.....	噸二氧化碳當量	505.33	1,107.65	1,155.66
溫室氣體排放密度 （範圍1、2及3）.....	噸二氧化碳當量 ／員工	2.33	5.03	5.40

附註：溫室氣體排放數據乃按二氧化碳當量呈列，並依據（包括但不限於）(i)世界資源研究所及世界可持續發展工商理事會刊發的《溫室氣體盤查議定書：企業會計與報告標準》；(ii)聯交所發佈的《如何編備環境、社會及管治報告－附錄二：環境關鍵績效指標匯報指引》；(iii)中華人民共和國環境保護部頒佈的《2023年全國電力碳足跡因子》；及(iv)政府間氣候變化專門委員會發佈的《第六次評估報告》的「全球升溫潛能值」。

業 務

廢棄物管理

作為一家製藥公司，我們可能涉及使用有害及易燃化學物質，並可能產生有害廢棄物。我們將產生的廢棄物分為有害廢棄物（如有機化學廢棄物以及廢棄藥品及中間體）及無害廢棄物（如廢紙及未受污染的實驗室廢棄物）。我們已制定廢棄物管理的政策，包括但不限於《一般廢棄物管理制度》及《危險廢棄物管理制度》。有害及易燃廢棄物由合資格訂約第三方處置。我們定期檢查合同訂約方的廢棄物管理與處置措施，以確保符合監管規定。若發現任何違規行為，我們保留終止與合同第三方合作的權利。如我們未能守法，我們可能招致罰款、處罰或損害賠償或被勒令對我們的業務運營作出重大變動。我們亦將持續追蹤所產生的廢棄物數量，以減低我們運營對環境產生的影響。

關鍵績效指標	單位	截至	截至12月31日止年度	
		6月30日 止六個月	2024年	2023年
		2025年		
無害廢棄物.....	噸	0.32	0.15	0.32
無害廢棄物密度.....	千克／員工	1.48	0.68	1.50
有害廢棄物.....	噸	4.46	11.92	6.45
有害廢棄物密度.....	噸／員工	0.02	0.05	0.03

資源管理

我們致力於推動綠色運營，在能源消耗和耗水量方面實施相關政策，包括但不限於《用電管理制度》及《環保管理制度》，以降低運營場所及辦公室的資源用量、提高資源利用率及提升員工的環保意識。我們積極監控耗電量，並實施各種措施以提高能源效率。我們已實施政策，要求員工關閉閒置的照明系統和電子產品。此外，我們在運營中優先使用節能設備。同時，我們盡力在本集團培養節約文化，並計劃減少耗水量。為提倡節水和最大程度減少不必要的用量，我們將定期檢查水管，以發現和防止潛在滲漏。我們亦計劃通過在各辦公室張貼節水提醒和提倡合理使用來提高僱員的意識。

業 務

關鍵績效指標	單位	截至			
		6月30日		截至12月31日止年度	
		止六個月	2024年		2023年
		2025年			
能源消耗					
不可再生能源.....	汽油	兆瓦時	13.67	21.87	29.65
	天然氣	兆瓦時	167.00	264.92	224.77
外購能源.....	電力	兆瓦時	736.59	1,657.09	1,734.82
總能源消耗.....		兆瓦時	917.26	1,943.88	1,989.24
能源消耗密度.....		兆瓦時／員工	4.23	8.84	9.30
耗水量					
總耗水量.....		立方米	8,972.00	21,191.00	18,594.00
耗水量密度.....		立方米／員工	41.35	96.32	86.89

社會事宜

我們的業務增長和發展取決於我們吸引、挽留並激勵有能力員工的能力。於往績記錄期間，我們通過外部招聘等各種方式招聘員工。我們致力於在所有僱傭慣例中提供公平平等的機會，並已實施相關政策和程序。在人才招聘方面，我們通常採用結構化面試，並輔以人格測驗和激勵因素評估等評估工具。作為我們人才挽留策略的一部分，我們制定了完善的薪酬制度，基於個人和整體業績表現提供具有競爭力的薪金、全面的保險及績效激勵計劃。

遵守勞動法

我們遵守中國的相關勞動準則、法律和法規，包括但不限於《中華人民共和國勞動法》、《禁止使用童工規定》和《中華人民共和國職業病防治法》。為確保合規及改善僱傭管理，我們已制定一系列僱傭管理相關政策，包括但不限於員工手冊及《職業病危害告知制度》。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，除本公司或峽江和美於社會保險及住房公積金繳納不足外，我們並無任何與勞工權益有關的違法事項或訴訟。

業 務

員工福利和工作安全

我們的健康、安全與環境部門會定期檢查工作場所，以維持安全無虞的環境。當發生自然災害、公共衛生危機、安全事故、威脅社會安全的事件或其他可能對本集團和員工造成影響的情況時，我們會迅速啟動緊急應變計劃，以保障公眾福祉。為了提升安全意識，我們定期舉辦安全教育及培訓課程並組織演習，以增進員工對工作場所安全規範和應急程序的了解。

為提供安全的工作環境，本集團已針對相關法律法規制定員工必須嚴格遵守的工作安全指引，我們亦為生產人員提供充足的安全設備。生產與質量控制的員工必須持有相關資質，並須在必要時穿戴安全裝備。此外，安全維護也會定期進行。我們會定期評估我們的設備和裝備，以確保其安全用於我們的運營。

平等和多元化

我們致力於營造一個多元化和包容的工作場所，並提供平等的就業機會。我們相信每個人都能為本集團和行業帶來獨一無二的價值，而不論其宗教信仰、性別、年齡、種族、婚姻狀況等因素。截至2025年6月30日，我們總共有217名員工，包括126名女性和91名男性。

培訓與發展

我們認同培訓和職業發展對於賦能員工至關重要。為此，我們制定了相關內部政策和程序，鼓勵員工進行持續學習、積極參與持續的在職教育並參加專業認證考試。

供應鏈ESG管理

我們針對供應商制定了ESG相關要求，以減低供應鏈相關風險。我們會全面評估供應商的生產資質、質量管理體系、誠信表現及信用度。我們可能優先考慮提供環保產品和服務的供應商。此外，契合我們對負責任採購的承諾，我們在持續評估供應商的過程中會將商業誠信作為一項重要標準。一旦發現任何違反道德或合規標準的行為，我們保留終止業務關係的權利。除此之外，作為可持續發展措施的一部分，我們通過優先在當地採購，力求最大程度降低與我們的供應鏈相關的溫室氣體排放量，同時對所有材料和設備維持嚴格的質量標準。

業 務

臨床前及臨床試驗安全管理

我們的臨床研究管理體系確保我們的試驗遵循研究方案和適用的良好臨床實踐要求，同時優先注重安全性。試驗啟動前，我們通過臨床前研究驗證安全性，篩選合格的研究者及試驗中心，建立監管體系，並取得有關當局的倫理審批。我們編製重要文件（包括但不限於知情同意書和安全監測方案）以保護參與者。在臨床試驗全過程中，我們監察合規性，及時處理安全隱患，並在必要時採取暫停試驗等適當糾正措施，及時向監管部門報告。

社會責任

除致力於可持續、多元化及公眾利益外，本集團亦秉持企業社會責任，將其視為我們成長的重要一環。我們重視社會責任，並致力於貢獻社區。

於往績記錄期間，本集團捐贈金額約為人民幣95,572元，該款項已於截至2022年12月31日止年度的損益表內入賬。我們的捐贈已用於包括但不限於為支援當地醫療機構。

內部控制與風險管理

我們已建立並維持風險管理及內部控制系統，該系統由我們認為適合我們業務運營的政策及程序組成。

風險管理

我們認識到，有效的風險管理對我們業務運營的成功至關重要。我們面臨的主要運營風險包括（其中包括）中國及全球生物製藥市場的一般市場狀況及監管環境的變化、我們開發、生產及商業化候選藥物的能力，以及我們與其他生物製藥公司競爭的能力。有關我們所面臨的各種風險及不確定性的詳細討論，請參閱「風險因素」。

我們已實施一套全面的風險管理政策，該政策建立框架，用於識別、評估、評價及持續監控與我們戰略目標相關的關鍵風險。管理層識別的風險將根據可能性及影響進行分析，然後由我們進行適當的跟進、緩解及糾正，同時向董事會報告。

業 務

我們的董事將監督該等風險管理政策的實施。為監控[編纂]後風險管理政策及企業管治措施的持續實施情況，我們已採納或將繼續採納(其中包括)以下風險管理措施：

我們的董事將通過以下方式監督及管理與我們業務運營相關的整體風險：

- (i) 審閱及批准我們的風險管理政策，以確保其與我們的企業目標一致；
- (ii) 審閱及批准年度工作計劃及企業風險管理年度報告；
- (iii) 監控與我們業務運營相關的最重大風險，並評估我們的管理層對這些風險的處理情況；
- (iv) 評估我們的企業風險與我們的風險承受能力的關係；及
- (v) 確定我們的風險管理框架在我們內部的適當應用。

我們的財務、法律、人力資源及其他相關部門將負責：(i)制定我們的風險管理政策，並審閱公司內的重大風險管理問題；(ii)制定年度風險管理計劃及報告；(iii)就我們的風險管理方法向相關部門提供指導，並監督我們的風險管理政策的實施；(iv) 審閱來自相關部門的關鍵風險報告並提供反饋；及(v)進行與風險管理相關的教育及培訓。我們的財務、法律、人力資源及其他相關部門將負責實施我們的風險管理政策及進行日常風險管理活動。

董事會負責建立我們的內部控制系統並審查其有效性。為籌備[編纂]，我們已於2025年3月聘請一名獨立第三方顧問(「**內部控制顧問**」)對我們財務報告內部控制的選定領域進行審查(「**內部控制審查**」)。內部控制顧問進行的內部控制審查範圍由我們、獨家保薦人和內部控制顧問協定。由內部控制顧問審查的財務報告內部控制的選定領域包括實體層面控制與業務流程層面控制，包括採購、應付賬款及付款、存貨管理(包括物流、生產及成本)、人力資源與薪酬管理、資產管理、現金與庫存管理、融資管

業 務

理、投資管理、保險管理、財務報告及披露控制、稅務管理、信息技術一般控制、研發管理、合同管理、知識產權管理和建設項目管理。內部控制顧問於2025年4月中旬及5月進行跟進審查（「跟進審查」），以審查我們處理內部控制審查結果所採取的管理行動的情況。內部控制顧問於跟進審查中並無任何進一步建議。內部控制審查及跟進審查乃根據本集團提供的資料進行，內部控制顧問並無就內部控制作出保證或表達意見。我們已實施一系列涵蓋業務運營各個方面的措施及程序，包括關聯方交易、風險管理、知識產權保護、環境保護及職業健康與安全。有關更多資料，請參閱「一知識產權保護」及「一ESG事宜」。我們亦已採取多項措施改善我們的內部控制，包括但不限於：(i)就公司管治及關鍵業務流程建立、加強及發佈書面政策及程序；(ii)進行員工培訓以重申控制要求；(iii)在適用情況下實施強化控制及採取技術手段；及(iv)保存更健全的文件作為已執行控制的證據。我們已於2025年4月前完成落實相關措施。我們的董事會認為我們已實施有效且充分的內部控制。截至最後實際可行日期，不存在有關本集團內部控制措施的重大未處理事項。

我們已成立審計委員會，該委員會(i)就外聘核數師的委任及罷免向董事提供建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見，以及監督本集團的內部控制程序。

在數據和隱私保護方面，臨床試驗中與檢測樣本有關的原始醫療文件由臨床試驗機構保存。為提高終端隱私保護和數據安全性，我們嚴格按照《中華人民共和國個人信息保護法》和良好臨床實踐等相關臨床試驗法規，建立了全方位、多層次的臨床試驗參與者數據保護體系。我們的措施包括：

- 我們在獲得參與者完全知情同意的情況下收集臨床試驗所需的參與者資料，不收集任何無關的敏感個人資料；
- 我們嚴格控制資料存取權限，僅限經授權的研究人員；
- 我們在收集參與者資料後進行匿名處理，僅用於臨床試驗方案目的；
- 我們根據法律和法規要求保留參與者的資料，並在到期時銷毀。

業 務

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們並無發生可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的機密信息洩漏或任何其他與信息相關的事件。據我們中國法律顧問告知，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均已遵守與跨境數據傳輸（包括患者相關資料）有關的適用中國法律法規。

知識產權保護

我們已建立全面的知識產權管理系統，旨在保護我們的技術、商標、專利、版權（包括軟件版權）、域名和商業秘密。我們的知識產權管理政策適用於本公司和所有附屬公司，並由專門的知識產權部門負責監督。

我們的知識產權部門負責：

- 制定、維護和實施內部知識產權管理政策和程序；
- 管理我們知識產權資產的申請、註冊、維護、轉讓和許可；
- 建立和維護知識產權檔案，包括安全存儲證書和申請材料；
- 監測相關法律、法規和政策，並定期為僱員提供知識產權方面的培訓；
- 預防和應對知識產權風險，處理內外部知識產權糾紛，並與政府部門和知識產權機構保持聯絡；
- 定期審查和分析我們的知識產權組合，並監測第三方的潛在侵權行為。

我們要求所有業務部門在產品和項目開發過程中考慮知識產權保護。新產品和技術開發項目均需評估知識產權註冊需求，經知識產權部門審核確認後，按照法定時限提交申請。僱員必須確保任何適合申請專利的技術秘密在提交前不被洩露，所有外部刊物或演示文稿都必須通過內部審查程序批准，以防止無意洩露專有信息。

業 務

商標管理

我們積極主動地管理商標的整個生命週期，包括申請、註冊、續期和轉讓。知識產權部門定期對我們的商標組合進行審核，並建議轉讓或處置未使用的商標。在合併或收購時，知識產權部門確保被收購實體的商標得到妥善管理，並在適當情況下轉讓予本公司。內部和聯屬實體對註冊商標的所有使用都必須維護商標的完整性，僱員必須舉報任何涉嫌侵權的行為。

專利管理

我們將專利保護融入研發和產品開發流程。知識產權部門負責專利檢索、協調技術團隊評估專利性，並管理專利申請的起草和提交。所有申請材料和證明文件均安全存檔。知識產權部門亦對進行中項目進行監控，以發現潛在的侵權風險，並迅速採取措施處理可疑的侵權行為，包括調查、取證以及在必要時訴諸法律。僱員有義務保護本公司的專利，並及時報告任何侵權行為或洩漏機密信息的行為。

版權、域名和商業秘密

我們的知識產權管理亦包括版權（包括軟件）、域名和商業秘密。知識產權部門確保對這些資產進行適當的註冊、續期和保護，並制定了安全處理機密信息的規程。我們對僱員進行識別和保護商業機密方面的培訓，並要求他們報告任何可疑的違規行為。

通過這些健全的政策和程序，我們致力於保護我們的知識產權、降低侵權風險，並為本公司的持續創新和競爭力提供有力保障。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，據我們董事所知，本公司未發生任何涉及員工參與腐敗或其他不當行為並對我們產生重大影響的事件。彼等認為我們在所有重大方面均遵守了本文件「監管概覽」一節披露的法律法規。我們還將繼續實施和執行適當的內部控制程序，以確保持續遵守所有適用法律法規，包括防止我們員工或聯屬公司參與任何腐敗、賄賂、健康欺詐、濫用、不當行為及其他違規事件。

業 務

COVID-19爆發的影響

COVID-19的爆發和其再次出現已導致我們的運營暫時中斷。儘管疫情導致我們臨床試驗的進展所有延誤，延誤主要由於隔離措施的影響所致。有關措施減少了患者就診次數，並影響計劃受試者進行及時篩選與入組，從而引起延誤或於有限個案內錯過入組機會。我們亦於疫情期間經歷短期辦公室關閉並實行遙距工作安排。儘管中國政府自2022年12月起已大幅放寬COVID-19防控政策，但在往績記錄期間及直至最後實際可行日期，COVID-19未對我們的研發活動、臨床開發、日常運營、供應鏈及法規事務產生任何重大不利影響。董事認為，未來COVID-19對本集團產生重大不利影響的可能性不大。有關未來疫情爆發可能帶來的風險的討論，請參閱「風險因素－與我們整體運營相關的風險－任何未來的不可抗力事件、自然災害、戰爭或恐怖主義行為、任何流行病的爆發，或其他我們無法控制的事件，均可能對我們的業務、經營業績和財務狀況產生不利影響。」。