

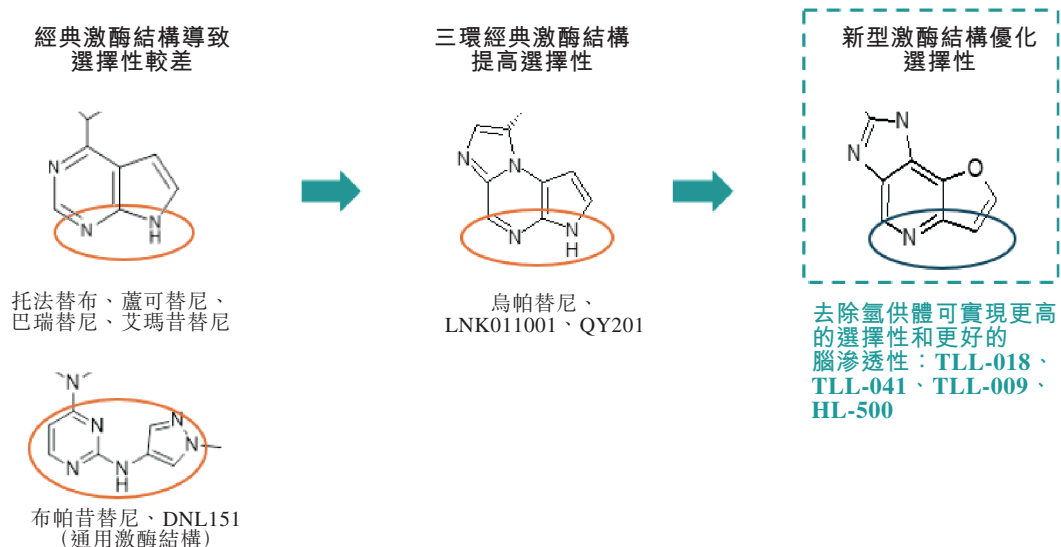
業 務

概述

我們是全球自身免疫性／炎症性疾病療法領域的關鍵創新企業，憑藉世界級的神經炎症管線建立了獨特優勢。我們專注於小分子療法的研發，構建了一個差異化的資產組合（涵蓋多種自身免疫性疾病及神經退行性疾病適應症），其中包括四款處於臨床階段的候選藥物和多款處於臨床前階段的候選藥物。我們的核心產品TLL-018連同TLL-041及TLL-009是全球唯一具有高選擇性的TYK2/JAK1抑制劑。TLL-018有望成為用於治療慢性自發性蕁麻疹（「CSU」）和類風濕關節炎（「RA」）的同類首創和同類最佳療法。我們目前正在中國開展針對CSU和RA的兩項III期註冊性試驗，並計劃於2026年底向國家藥監局提交NDA。此外，根據弗若斯特沙利文的資料，我們自主研發的TLL-041是全球首款也是唯一一款具有腦滲透性的選擇性TYK2/JAK1抑制劑，適用於神經退行性疾病治療。我們與知名跨國製藥企業Biohaven達成的合作，截至最後實際可行日期，按交易總價值計算，是中國神經退行性疾病領域規模最大的已公開交易，這充分凸顯了雙方合作的重要戰略意義與強大商業價值。

我們的治療方法以自主研發的激酶化學平台為依託，該平台能夠設計出具有高選擇性及／或腦滲透性的激酶抑制劑，由此在小分子藥物發現領域形成差異化優勢。相較於抗體或抗體藥物偶聯物等治療模式，小分子藥物發現領域本身就具有更高的進入壁壘。大多數激酶抑制劑（包括所有已獲批或在研的JAK抑制劑）均含有典型的氫鍵供體（「氫供體」）。通過去除該氫供體，我們獨有的結構能夠開發出具有更高選擇性且可穿透血腦屏障的激酶抑制劑－這一雙重特性是迄今其他JAK抑制劑均未能實現的。這些能力使我們能夠攻克安全性風險和血腦屏障滲透等關鍵性挑戰－這些挑戰對於阿爾茨海默病、帕金森病等中樞神經系統（「CNS」）疾病治療尤為重要，而這兩類疾病領域目前均存在巨大的未滿足醫療需求。

我們的專有激酶化學平台



業 務

推動該等科學與戰略進步的，是一支具備深厚行業專長並擁有卓越創新業績的領導團隊。公司領軍者為梁從新博士，彼為公司創始人、董事長兼首席執行官。梁博士是一位連續創業者，擁有在中國和美國成功創立多家製藥公司的經驗。這一獨特經歷（尤其是其創業成就），讓其有別於許多從企業崗位轉型創業的生物科技公司創始人。梁博士深耕該領域30餘年，是舒尼替尼、恩沙替尼、伏羅尼布等多款已獲批藥物的核心發明人，其專業能力為我們的戰略研發方向及對高價值治療領域的持續專注提供了堅實支撐。

業務

下方管線圖列示的是截至最後實際可行日期我們的所有候選藥物均為內部發現。

產品	靶點	適應症	試驗地點	IND申報	臨床試驗			預期即將達成的里程碑	商業權利	合作方
					Ia期	Ib/IIa期	註冊性 II/III期			
★ TLL-018 TYK2/JAK1		慢性自發性蕁麻疹	中國				於2026年底向國家藥監局提交NDA			
		類風濕關節炎	中國				於2026年底向國家藥監局提交NDA	全球		
		特應性皮炎	中國			1	於2026年Q1啟動II/III期試驗			
		系統性紅斑狼瘡	中國			1	於2027年啟動II/III期試驗			
		銀屑病關節炎	中國			1	於2026年Q3提交IND申請			
HL-300	JAK1/JAK2/TYK2	皮膚病（外用）	中國				於2025年Q4啟動Ib/IIa期療效探索研究	全球		
HL-450	NLRP3	急性痛風及其他外周疾病	-				於2026年Q3提交IND申請	全球		
TLL-009²	TYK2/JAK1	皮膚病（獸用）	中國			2	於2026年Q1提交INAD申請	/	INOVATION	
TLL-041/BHV-8000³ TYK2/JAK1		阿爾茨海默病	中國			3	於2025年啟動I期試驗	大中華區	biohaven	
		帕金森病	全球			3	於2028年數據讀出			
		帕金森病	美國				於2026年Q1完成I期試驗	全球		
HL-500	LRRK2	帕金森病	-				於2026年Q3提交IND申請	全球		

★ 核心產品
 ▬ 自身免疫性疾病療法
 ▬ 神經退行性疾病療法

縮寫：INAD = 研究用新獸藥，IND = 研究用新藥，NDA = 新藥上市申請，TYK2 = 酪氨酸激酶2，JAK1 = Janus激酶1，JAK2 = Janus激酶2，NLRP3 = NLR家族 pyrin結構域蛋白3，LRRK2 = 富亮氨酸重複激酶2，EOY = 年底，Q1 = 第一季度，Q2 = 第二季度，Q3 = 第三季度，Q4 = 第四季度

業 務

附註：

1. 在中國和美國完成健康受試者的I期臨床試驗基礎上，結合TLL-018在慢性自發性蕁麻疹及類風濕關節炎的臨床試驗中建立的劑量探索基礎，我們計劃在與國家藥監局進行預期的監管溝通後，在中國直接開展特應性皮炎、銀屑病關節炎和系統性紅斑狼瘡的II/III期註冊性試驗。依託現有安全性、耐受性和藥代動力學數據及疾病特異性劑量發現結果，我們相信，在國家藥監局的監管框架下，有充分的科學及臨床依據支持採用該加速研發路徑。
2. 2023年7月，我們將TLL-009的獸用開發和商業化權利對外許可予上海建毅騰創生物醫藥科技有限公司（「建毅騰創」）。截至最後實際可行日期，建毅騰創將為即將開展的TLL-009試驗的申辦方。
3. 我們已於2022年11月向FDA提交TLL-041的IND申請，並於2023年3月獲批。當月，我們與Biohaven簽署了許可及開發協議（「Biohaven協議」），據此授予Biohaven在大中華區以外地區研究、開發、生產和商業化TLL-041/BHV-8000的獨家、需支付特許權使用費且可再許可的許可，同時，我們保留在大中華區研究、開發、生產和商業化TLL-041/BHV-8000的全部權利。根據該安排，我們已於2023年4月將FDA IND的申辦權轉讓予Biohaven。

於2025年5月，Biohaven啟動了TLL-041/BHV-8000針對早期帕金森病的II/III期註冊性研究。為推動將中國的臨床試驗中心納入這一全球項目，我們同意Biohaven在我們的地區內開展有關全球研究，並委任Biohaven為當地申辦方。我們作為Biohaven在中國的當地代理，負責監管申報、與中國監管機構的溝通及進口許可事宜。

於2025年10月，國家藥監局授予TLL-041/BHV-8000用於預防阿爾茨海默病患者治療期間出現的澱粉樣蛋白相關影像學異常的IND批准。經批准的I期試驗設計為藥代動力學橋接研究，以確認中國人群與美國人群之間的藥物暴露等效性，並將作為TLL-041/BHV-8000在中國針對帕金森病和阿爾茨海默病後繼續臨床開發的基礎。I期研究預計將於2025年啟動，並最早於2026年第一季度完成。

於完成橋接研究後，我們計劃參與Biohaven的帕金森病全球註冊性研究項目。在取得積極的頂線結果後，Biohaven應我們要求將提交中國的上市許可申請，並在獲批後將上市許可轉讓予我們。與此同時，在完成I期橋接研究後，我們還計劃在中國推進TLL-041對阿爾茨海默病的II期臨床試驗，以滿足該患者群體的未被滿足醫療需求。詳情請參閱「—我們的重大合作及許可安排」。

業 務

- **自身免疫性疾病產品線**。我們是致力於為全球自身免疫性／炎症性疾病患者探索並研發安全有效療法的關鍵創新企業。我們的核心產品TLL-018是全球唯一具有高選擇性的TYK2/JAK1抑制劑，在慢性自發性蕁麻疹（「CSU」）和類風濕關節炎（「RA」）領域具備同類首創和同類最佳療效的潛力。TLL-018採用我們「一藥多適應症」的開發策略，旨在治療包括CSU、RA、特應性皮炎（「AD」）、銀屑病關節炎（「PsA」）和系統性紅斑狼瘡（「SLE」）在內的多種自身免疫性疾病。

TLL-018的差異化特徵獲得了紮實的臨床數據的支持。在CSU領域，該藥物成為全球首個展現出良好療效的JAK抑制劑，其Ib期結果顯示，該藥物能夠實現快速且顯著的止癢效果，並實現蕁麻疹活動度評分(UAS7)改善值達-24.8，這一數據優於或媲美已獲批或處於研發後期的生物製劑的公開數據，同時兼具良好的耐受性。在RA領域，一項與托法替布的頭對頭IIa期試驗顯示：TLL-018在20mg和30mg劑量組分別達到65.4%和72.0%的ACR50應答率，不僅統計學上顯著優於托法替布(41.7%)，更超越已公佈的烏帕替尼(42%)與阿達木單抗(35%)應答率數據。需特別指出的是，TLL-018在既往接受托法替布治療失敗的患者群體中展現出良好療效，且未出現非預期的安全性信號。這些臨床數據，連同在AD和SLE領域令人鼓舞的臨床前研究結果，共同將TLL-018推升至全球臨床進展最快的TYK2/JAK1抑制劑之列，有望為解決自身免疫性疾病領域當前持續存在的未被滿足的巨大醫療需求帶來新的希望。

全球自身免疫性疾病藥物市場呈現穩健增長態勢，市場規模已由2019年的1,169億美元增至2024年的1,431億美元，預計到2028年將達到1,795億美元，到2033年將達到2,170億美元，2024年至2028年期間的預測複合年增長率為5.8%，而2028年至2033年期間為3.9%。這一持續的市場擴張態勢，加上對靶向性口服療法日益增長的需求，凸顯了如TLL-018這類差異化候選藥物蘊含的重大商業機遇。截至最後實際可行日期，TLL-018正在中國開展兩項針對CSU和RA的III期註冊性試驗，預計將於2026年底前向國家藥監局提交NDA。截至最後實際可行日期，尚無針對生物製劑類改善病情抗風濕藥物及JAK抑制劑治療無效患者的獲批療法－這一類患者屬於難治人群，且存在大量未被滿足的醫療需求。TLL-018有望在該患者群體中展現療效。此外，在中國和美國完成健康受試者的I期臨床試驗基礎上，結合TLL-018在CSU及RA的臨床試驗中建立的劑量探索基礎，我們計劃在與國家藥監局進行預期的監管溝通後，分別於2026年第一季度及第四季度以及2027年在中國直接開展AD、PsA及SLE的II/III期註冊性試驗。

TLL-018良好的臨床表現來自於JAK1及TYK2的雙重抑制治療以及創新的無氫供體分子設計。TYK2和JAK1是經過臨床驗證的靶點，可調節不同但互補的炎症通路：JAK1抑制可減少IL-6和IFN- γ 等促炎細胞因子的信號傳導，而TYK2則對IL-17、IL-23、IFN- α 和IFN- β 的產生至關重要。在包

業 務

括RA、CSU、PsA和SLE在內的多種自身免疫性疾病中，這兩條通路共同參與疾病發病機制，這為雙重抑制治療提供了強有力的科學依據。通過採用創新的無氫供體分子設計，TLL-018實現了對TYK2和JAK1的選擇性較JAK2和JAK3高出200倍以上——這一突破顯著超越了托法替布和巴瑞替尼等第一代JAK抑制劑，相較烏帕替尼和阿布昔替尼等第二代藥物也展現出更優異的選擇性。相比之下，處於研發階段的TYK2/JAK1抑制劑布帕昔替尼表現出低於5倍的選擇性，且已觀察到與腎毒性相關的風險，這突顯了TLL-018在提升療效和優化安全性方面的巨大潛力。

除TLL-018外，我們的自身免疫性疾病產品線還包括HL-300——一款強效、僅作用於皮膚的臨床階段TYK2/JAK1/JAK2抑制劑，正被開發為皮膚病局部外用藥，以及包括TLL-009和HL-450在內的臨床前候選藥物。

- **神經退行性疾病產品線。**我們是神經炎症治療領域的先行者，正推進針對神經炎症這一複雜挑戰的世界級候選藥物的研發。由本公司自主研發的TLL-041是全球首款也是唯一一款具有腦滲透性的選擇性TYK2/JAK1抑制劑，適用於神經退行性疾病治療，這一突破性進展使我們穩居該領域創新前沿。

我們與Biohaven的戰略合作——截至最後實際可行日期，按交易總價值計算是中國神經退行性疾病領域規模最大的公開交易之一——充分彰顯了TLL-041的全球市場潛力。2023年3月，我們與Biohaven簽署了許可及開發協議，授予其在大中華區以外地區開發及商業化TLL-041的獨家權利。我們保留權利在大中華區開發及商業化TLL-041。Biohaven已在美國完成的I期試驗證實，TLL-041具有顯著腦滲透性，腦脊液(CSF)／血漿比值約為50%，在臨床劑量下可持續維持對TYK2和JAK1 IC_{50} 以上的靶點覆蓋率，並與安慰劑組相比顯著降低炎症相關的生物標誌物 (IP-10、hsCRP、IFN- β) 水平。該試驗同時展現出良好的安全性，未出現嚴重不良事件或具臨床意義的實驗室指標異常。Biohaven於2025年5月啟動了一項針對早期帕金森病的II/III期註冊性研究，這是TYK2/JAK1抑制劑在神經退行性疾病領域的首次已知應用，也是CNS疾病靶向治療發展歷程中的重要里程碑。於2025年8月，我們因該項目收到了首筆里程碑付款，金額為15百萬美元。在中國，藥代動力學橋接研究預計將於2025年啟動，並最早於2026年第一季度完成。於完成橋接研究後，我們計劃參與Biohaven的帕金森病全球註冊性研究項目。

業 務

TLL-041專為應對中樞神經系統(CNS)中的免疫介導病理機制而設計，為抑制慢性神經炎症提供一種全新作用機制－這種炎症是帕金森病和阿爾茨海默病等疾病中神經元功能障礙與退行性病變的關鍵驅動因素。TLL-041通過抑制I型和II型干擾素(IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ)及IL-23/IL-17軸觸發的TYK2與JAK1介導的信號傳導，可有效抑制Th17細胞生成，減弱I型干擾素反應，減輕下游小膠質細胞活化，並減少趨化因子介導的T細胞向CNS募集－這些機制均是神經退行性損傷過程中的關鍵環節。

不同於缺乏足夠的血腦屏障滲透性的其他JAK抑制劑，TLL-041採用獨創的無氫供體結構設計，能夠確保CNS的有效遞送。臨床前研究證實，口服給藥後，腦組織與腦脊液中顯示顯著的藥物濃度，並在dsRNA誘導神經炎症的人源神經元模型中觀察到劑量依賴性神經保護作用。通過對358種人類激酶的激酶譜分析顯示，TLL-041對TYK2和JAK1的選擇性較JAK2和JAK3高出20倍以上，且脫靶活性極低，這一差異化安全性特徵有效規避了與廣泛JAK抑制劑相關的血液系統及免疫抑制風險。

TLL-041的目標市場涵蓋更廣泛的神經退行性疾病領域，該領域2024年市場規模估值約為558億美元，預計到2033年將達到998億美元，這一增長受人口老齡化趨勢、發病率持續上升以及改善病情療法的缺乏所推動。目前尚無通過抑制TYK2/JAK1直接靶向神經炎症的獲批療法。TLL-041結合了CNS滲透性、高激酶選擇性和生物標誌物機制驗證這三重獨特優勢，有望滿足神經退行性疾病領域巨大且不斷增長的未滿足醫療需求。

我們的神經退行性疾病產品線還包括：HL-400，一款採用分子膠技術、具有同類最佳潛力的腦滲透性NLRP3抑制劑，目前正在美國進行I期試驗，用於CNS疾病治療；以及HL-500，一款處於臨床前階段、具有腦滲透性且高選擇性的富亮氨酸重複激酶2(「**LRRK2**」)抑制劑，用於帕金森病治療。這些候選藥物與TLL-041共同構成我們豐富的CNS產品管線，不僅反映出我們針對激酶與非激酶靶點的雙軌開發策略，更彰顯了我們把握神經退行性治療市場重大增長機遇的戰略目標。

業 務

我們的優勢

自身免疫性疾病與神經退行性疾病藥物開發全球創新的關鍵參與者

我們是全球開發自身免疫性疾病和神經退行性疾病新型療法的關鍵參與者之一，依託三大戰略支柱：我們的專有激酶抑制劑平台；推動可持續臨床管線的卓越發現能力；及以戰略性的全球合作為支撐的差異化臨床開發戰略。我們的平台能夠設計出具有高選擇性及／或腦滲透性的化合物，實現精準的免疫調節與CNS遞送。我們憑藉此能力構建了科學穩健的管線，具備廣泛的適應症拓展潛力、先發優勢及商業前景。我們的全球臨床執行能力與戰略合作夥伴關係進一步強化了這一優勢，加速了從藥物發現到實際臨床應用的進程。憑藉這三大支柱，我們躋身免疫學與神經科學新時代的前沿。

- **專有激酶抑制劑平台，能夠設計出具有高選擇性及／或腦滲透性的激酶抑制劑。** 依託獨特的化學結構設計，我們的激酶抑制劑平台能夠研發出具有高選擇性的激酶抑制劑（代表候選藥物包括TLL-018、TLL-041、TLL-009及HL-500）和具有腦滲透性的激酶抑制劑（代表候選藥物包括TLL-041及HL-500）。高選擇性可最大限度地減少脫靶效應，實現對自身免疫性疾病中免疫失調通路的精準調控，通過安全且靶向的方式降低毒性，避免廣泛的免疫抑制。增強的腦滲透性可確保激酶抑制劑有效穿過血腦屏障遞送至CNS，支持在腦或脊髓內產生一致且持久的臨床應答。這種整合的平台方法為我們在自身免疫性疾病和神經退行性疾病適應症領域系統性開發差異化療法奠定了堅實基礎。
- **卓越發現能力，助力從早期發現無縫推進至臨床開發。** 我們的卓越發現能力助力從早期發現無縫推進至臨床開發。我們卓越的發現能力體現在效率上：在短短五年內，我們由4至15名科學家和研究人員組成的團隊合成並篩選了約1,000種化合物，確定了四款進入臨床開發的候選藥物。這意味著我們平均每項IND申報僅投入約10個FTE年，效率極高。在這一堅實基礎之上，我們自主研發的核心產品TLL-018脫穎而出，成為全球臨床進展最快的高選擇性TYK2/JAK1抑制劑，目前正在中國開展針對RA和CSU的兩項III期註冊性試驗，預計2026年底前後提交NDA。我們對創新的追求不僅限於核心激酶化學平台，HL-400的開發便是例證－這是一款採用分子膠技術的非激酶靶點抑制劑，適用於全身性疾病及／或CNS疾病的治療。

業 務

- **創新且差異化的臨床開發戰略，輔以全球合作優化治療潛力。**我們實施精心規劃的臨床開發策略，旨在優化治療潛力，並在自身免疫性疾病和CNS疾病適應症中實現產品差異化。我們率先啟動了評估JAK抑制劑(TLL-018)治療CSU的臨床試驗，我們在試驗中觀察到了良好療效。我們還開展了首個JAK抑制劑在RA中的頭對頭對照試驗，證實TLL-018相較於托法替布具有更優的臨床獲益。此外，TLL-041是首個治療帕金森病進入臨床開發階段的已知JAK抑制劑，進一步彰顯了我們在炎症性疾病和神經退行性疾病領域臨床開發的靈活性與創新性。我們的臨床項目旨在支持多適應症推進、治療差異化或同類首創定位，使我們能夠高效將產品組合拓展至未被滿足需求大且競爭有限的疾病領域。我們還借助與全球領先生物製藥公司的合作，加速候選藥物的市場覆蓋。典型案例是我們與專注於神經科學領域的創新企業Biohaven就TLL-041達成的對外許可及合作安排，交易總價值接近10億美元，且Biohaven目前已啟動針對帕金森病的註冊性II/III期研究。

依託我們的三大戰略支柱，我們具備獨特優勢，能夠研發用於全身性自身免疫性疾病的新型療法，以及具有腦滲透性的神經退行性疾病化合物 — 這一極具挑戰性的成果使我們領先於大多數競爭對手。全球自身免疫性疾病藥物市場規模預計將從2024年的1,431億美元增長至2028年的1,795億美元，複合年增長率為5.8%，並進一步在2028年至2033年間以3.9%的複合年增長率增長至2033年的2,170億美元。中國自身免疫性疾病藥物市場規模在2024年達到人民幣328億元，預計到2028年將以27.6%的複合年增長率擴大至人民幣870億元，並進一步在2028年至2033年間以20.3%的複合年增長率達到2033年的人民幣2,196億元。神經退行性病變以神經元喪失為主要特徵，是大多數腦部相關疾病的關鍵病理生理變化，也是影響全球數百萬人的主要健康問題。全球神經退行性疾病藥物市場規模在2024年達到558億美元，預計將在2028年增長至745億美元，複合年增長率為7.5%，並將在2028年至2033年間以6.0%的複合年增長率進一步增長至2033年的998億美元。中國神經退行性疾病藥物市場規模在2024年達到23億美元，預計將在2028年增長至40億美元，複合年增長率為15.0%，並將在2028年至2033年間以9.9%的複合年增長率進一步增長至2033年的65億美元。儘管生物製劑和小分子療法得到廣泛開發，但諸如靶點選擇性有限和CNS藥物遞送效率低等挑戰依然存在。特別是，高效的血腦屏障仍然是成功治療神經退行性疾病的嚴重阻礙。隨著對更安全、更有效治療的需求持續增長，我們相信我們以靶向創新為核心的方法，在自身免疫性疾病和神經退行性疾病市場均具備強大的臨床相關性和商業可擴展性。

業 務

先進分子設計平台與能力，賦能自身免疫性疾病與神經退行性疾病藥物開發取得突破

我們利用先進的分子設計平台和發現能力，突破自身免疫性疾病和神經退行性疾病治療的邊界。我們的專有平台整合了藥物化學、計算建模與量子化學等核心學科。值得關注的是，我們激酶平台的一項關鍵創新在於策略性地從核心結構中移除氫供體，此舉不僅能夠提升激酶選擇性，並可促進CNS滲透。傳統的激酶抑制劑（包括已上市的JAK抑制劑，如托法替布、巴瑞替尼和烏帕替尼）均含有氫供體，會降低選擇性，並削弱藥物通過血腦屏障的被動滲透性。

我們專有的分子設計技術具有通用性且基於平台，已成功應用於管線候選藥物的開發。例如，TLL-018對JAK1的 IC_{50} 為4 nM，對TYK2為5 nM，而對JAK2和JAK3均超過1,000 nM，選擇性達200倍以上——顯著高於已獲批的參照藥物。這種高選擇性可能轉化為更優的安全性，截至最後實際可行日期，臨床試驗中未觀察到脫靶效應或意外不良事件。

此外，氫供體基團的去除有助於增強CNS滲透性，TLL-041與HL-500便是例證：兩者均表現出有效的血腦屏障滲透性，並被開發用於神經退行性適應症。在Biohaven完成的一項I期臨床試驗中，TLL-041/BHV-8000的藥代動力學特徵證實其具有顯著的腦滲透性，腦脊液(CSF)／血漿比值約為50%，在臨床劑量下可持續維持對TYK2和JAK1 IC_{50} 以上的覆蓋率。總體而言，這一設計策略使我們的候選藥物在自身免疫性疾病和CNS疾病領域均展現出差異化的臨床前及臨床表現，充分驗證了我們管線的轉化潛力與商業價值。

展望未來，這一多功能平台有望進一步應用於包括自身免疫性疾病（涵蓋全身性和中樞性）、痛風及糖尿病在內的多種適應症，持續支持管線拓展，並提升我們研發工作的可擴展性與效率。

自身免疫性疾病療法領域的創新企業，擁有以核心產品TLL-018為核心的成熟激酶抑制劑組合

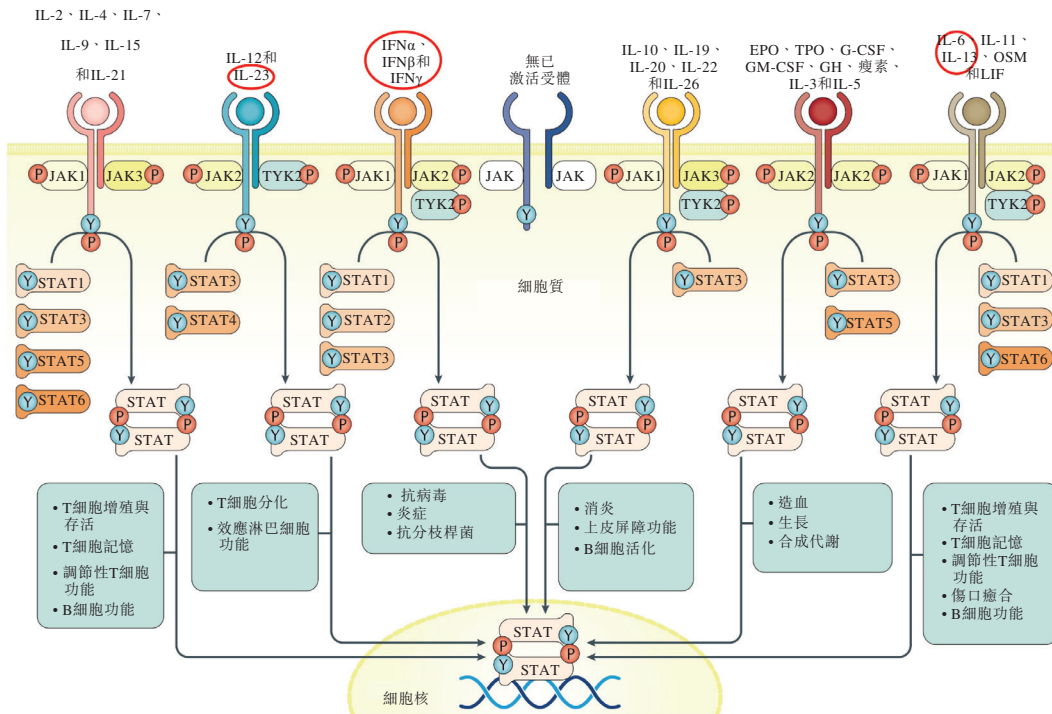
我們是開發自身免疫性疾病靶向療法的創新企業，依託以激酶抑制劑為核心的差異化管線奠定行業地位。我們的產品組合包括臨床進展最快的TLL-018（目前正在中國進行針對CSU和RA的III期註冊性試驗），處於I期開發的HL-300以及臨床前候選藥物HL-450及TLL-009。這些候選藥物體現了我們對精準免疫調節性和適應症可拓展性的戰略聚焦，使我們能夠滿足多個自身免疫性疾病適應症的未被滿足醫療需求。

業 務

我們的核心產品TLL-018

我們的核心產品TLL-018是全球唯一具有高選擇性的TYK2/JAK1抑制劑，在CSU和RA領域具備同類首創和同類最佳療效的潛力。TYK2和JAK1均為經臨床驗證的靶點，已有獲批藥物上市。二者調控不同的炎症信號通路：抑制JAK1可減少IL-6、IFN- γ 等促炎細胞因子的信號傳導，而TYK2則對IL-17、IL-23、IFN- α 和IFN- β 等炎症細胞因子的產生至關重要。值得注意的是，機制性和臨床證據均表明，在RA、CSU、PsA以及SLE等多種炎症性和自身免疫性疾病中，JAK1與TYK2調控的細胞因子通路均參與了疾病的發病機制，這凸顯了雙重抑制的科學依據與優勢。通過協同靶向這兩個靶點，TLL-018相較於僅靶向JAK1的抑制劑（如烏帕替尼）具有三大優勢：(i)可阻斷IL-23信號傳導，該通路與PsA、炎症性腸病、紅斑狼瘡、RA及潛在CSU等疾病相關；(ii)更強效抑制關鍵細胞因子IL-6（與RA相關）和IL-13（與AD相關）；及(iii)更強效抑制IFN- γ 、IFN- α 、IFN- β ，這些因子在PsA和紅斑狼瘡中起關鍵作用。因此，TLL-018有望在多種自身免疫性疾病中實現更佳的治疗效果。

下圖展示了TLL-018通過雙重抑制TYK2和JAK1的機制所帶來的治療優勢，該機制旨在提升在多條疾病通路的療效。



業 務

下表列示同時受到JAK1及TYK2調控細胞因子影響且已有臨床證據支持的自身免疫性疾病。

適應症	受JAK1調控的細胞因子	受TYK2調控的細胞因子	臨床證據
RA	IL-6、IL-13、IL-4、IL-7、IL-10、IL-15、IL-21	IL-12、IL-23、IL-17	JAK抑制劑已獲批；司庫奇尤單抗(IL-17)在III期試驗中顯示有效性
PsA	IL-6、IL-22、IFN-g	IL-12、IL-23、IL-17、IFN- α 、IFN- β	JAK1抑制劑（烏帕替尼，已獲批）及TYK2抑制劑（氬可來昔替尼，有望獲批）均顯示有效性
UC、CD	IL-6、IL-10、IL-13、IL-15、IL-21	IL-12、IL-23、IL-17	烏帕替尼(JAK1)及烏司奴單抗(IL-23)均為UC二線標準療法
SLE	IL-6、IL-4、IL-10、IL-21	IL-12、IL-23、IL-17、IFN- α 、IFN- β	阿尼魯單抗（IFN α 、IFN β ）顯示有效性；JAK1抑制劑（烏帕替尼）及TYK2抑制劑（氬可來昔替尼）在II期試驗中均顯示有效性，並已進入III期

此外，TLL-018採用創新的無氫供體分子設計，對JAK1和TYK2的選擇性較JAK2和JAK3高出200倍以上。這一特性較托法替布、巴瑞替尼等第一代JAK抑制劑有顯著提升，且選擇性優於烏帕替尼、阿布昔替尼等第二代藥物。相比之下，目前處於臨床開發階段的TYK2/JAK1抑制劑布帕昔替尼選擇性不足5倍，且在臨床研究中與腎毒性相關。這使TLL-018成為一款具有高選擇性的候選藥物，在雙重抑制TYK2和JAK1方面具有提升療效和卓越安全性的潛力。

TLL-018目前正針對多個適應症開展臨床開發，其前兩項適應症的NDA預計於2026年底前後提交：

- **CSU**。2024年3月，我們在中國啟動了TLL-018針對第二代H1抗組胺藥控制不佳的中重度CSU患者的III期臨床試驗，於2025年7月完成患者入組。我們預計於2026年底前向國家藥監局提交NDA。
- **RA**。2023年11月，我們在中國啟動了TLL-018針對生物製劑類DMARD應答不足或不耐受的活動性RA患者的III期臨床試驗，於2025年7月完成患者入組。我們預計於2026年底前向國家藥監局提交NDA。
- **AD、PsA和SLE**。在中國和美國完成健康受試者的I期臨床試驗基礎上，結合TLL-018在慢性自發性蕁麻疹及類風濕關節炎的臨床試驗中建立的劑量探索基礎，我們計劃在與國家藥監局進行預期的監管溝通後，在中國直接開展特應性皮炎、銀屑病關節炎和系統性紅斑狼瘡的II/III期註冊性試驗。依託現有安全性、耐受性和藥代動力學數據及疾病特異性劑量發現結果，

業 務

我們相信，在國家藥監局的監管框架下，有充分的科學及臨床依據支持採用該加速研發路徑。關於AD，我們於2025年10月與國家藥監局開始溝通，提交我們要求加速研發路徑的依據。待國家藥監局批准後，我們計劃於2026年第一季度啟動II/III期註冊性試驗。關於PsA和SLE，我們預計將於2026年第四季度和2027年分別啟動相關臨床試驗。

根據弗若斯特沙利文的資料，TLL-018是全球首個在CSU中顯示出良好療效的JAK抑制劑，其中重度CSU患者中的Ib期臨床試驗結果證明了這一點。接受TLL-018治療的患者，即使在低劑量下，其瘙癢嚴重程度評分(ISS7)迅速且顯著降低，顯示其在瘙癢控制方面具有顯著優勢。與已發表的其他獲批或臨床階段藥物的臨床數據相比(如奧馬珠單抗(-20.2)、雷米布替尼(-20.75)及巴佐利單抗(-23.4))，TLL-018的Ib期試驗顯示其在UAS7評分上的改善幅度更優或相當(-24.8)。由於數值越為負代表症狀減輕越多，因此療效越好，即便面對更具耐藥性的患者群體，TLL-018在UAS7評分中仍實現了-24.8的改善，優於奧馬珠單抗、雷米布替尼和巴佐利單抗的報告數據。TLL-018耐受性良好，未報告嚴重不良事件。此外，TLL-018給藥便利、起效速度快。這些發現凸顯了TLL-018作為CSU潛在治療選擇的前景。

TLL-018在活動性RA患者的IIa期臨床試驗中展現出良好的療效與安全性特徵。該試驗採用頭對頭設計，旨在與第一代JAK抑制劑托法替布進行對比，托法替布已被納入《2023年中國類風濕關節炎診療指南》及美國風濕病學會(ACR)《類風濕關節炎治療指南》。托法替布已於2012年獲FDA批准、2017年獲國家藥監局批准用於RA的治療，隨後獲批用於其他自身免疫性疾病，並持續在中國小分子靶向RA治療領域保持市場領先地位。在這項IIa期臨床試驗中，主要終點ACR50應答率在TLL-018 10mg、20mg和30mg組分別為48.0%、65.4%和72.0%，而托法替布5mg組為41.7%。TLL-018 20mg和30mg組相較於托法替布顯示出統計學上的顯著改善($P<0.05$)。值得注意的是，TLL-018在既往托法替布治療失敗的患者中仍展現出顯著療效。試驗數據顯示，TLL-018具有良好的安全性，其中托法替布組的不良事件發生率為79.2%，所有TLL-018組的不良反應發生率為80.5%，未報告包括心血管不良事件或惡性腫瘤在內的非預期安全性信號。與其他已獲批療法相比，TLL-018的ACR50應答率優於已發表研究中JAK1抑制劑烏帕替尼(42%)和生物製劑阿達木單抗(35%)的報告數據。TLL-018的IIa期臨床試驗結果入選歐洲抗風濕病聯盟(EULAR) 2023年歐洲風濕病學大會的重磅口頭報告，這充分體現了國際風濕病學界對該結果的高度認可。

業 務

除CSU和RA外，TLL-018的臨床前研究顯示其在AD和SLE中也具有潛在治療價值。在惡唑酮誘導的AD模型中，口服TLL-018的小鼠皮膚厚度呈統計學上的顯著變薄。此外，代表皮炎嚴重程度的臨床評分（包括皮膚發紅、皮膚糜爛和皮膚脫屑的累積評分）在TLL-018治療組中顯著低於對照組，表明其能顯著抑制皮炎嚴重程度。這些發現證實了TLL-018作為AD治療藥物的巨大潛力。在NZBW/F1J SLE小鼠模型中，給予TLL-018可顯著降低小鼠的臨床疾病指標（包括蛋白尿評分、血清抗dsDNA抗體水平、腎臟重量及脾臟重量）及組織病理學疾病指標，表明其在治療SLE方面具有潛在療效。在SLE模型下與氫可來昔替尼進行的頭對頭臨床前分析中，TLL-018也表現出更好的療效潛力。

TLL-018憑藉對TYK2和JAK1的高選擇性雙重抑制、良好的安全性特徵及令人鼓舞的臨床療效脫穎而出，使其成為治療自身免疫性疾病的有前景候選藥物。截至最後實際可行日期，全球已批准六款JAK抑制劑用於RA治療，其中五款在中國上市。在研究性療法中，TLL-018是臨床進展最快的抑制劑，其在頭對頭研究中已展現出相較於托法替布的潛在療效優勢。截至最後實際可行日期，尚無針對生物製劑類改善病情抗風濕藥物及JAK抑制劑治療無效患者的獲批療法——這一類患者屬於難治人群，且存在大量未被滿足的醫療需求。TLL-018正於一項持續進行的III期臨床試驗中接受評估，並有望在該患者群體中顯示療效。迄今，全球尚無任何JAK抑制劑獲得監管批准用於CSU治療。作為CSU領域首個且臨床進展最快的高選擇性TYK2/JAK1抑制劑，TLL-018在這一規模龐大且臨床需求尚未得到充分滿足的市場中有望成為潛在同類首創JAK抑制劑。

HL-300

HL-300是一款強效、僅作用於皮膚的臨床階段JAK抑制劑，作為皮膚病局部外用藥。在體外藥效學研究中，HL-300對JAK1、JAK2和TYK2均表現出強效抑制活性，其抑制效力優於托法替布和蘆可替尼，尤其在抑制TYK2方面表現更為突出。在臨床前小鼠模型中，HL-300顯著降低了耳朵厚度和抓撓行為，具有明顯的劑量反應，並隨著時間的推移持續改善。在2025年5月完成的I期臨床試驗中，HL-300在健康受試者中表現出極低的全身暴露量，這表明與其他局部外用JAK抑制劑相比，其耐受性和安全性特徵可能更優。這些結果支持HL-300進一步開發用於AD、斑塊狀銀屑病、慢性手部濕疹等炎症性皮膚病。我們預計於2025年第四季度啟動Ib/IIa期試驗。

業 務

HL-450

HL-450是一款自主研發的NLRP3抑制劑，主要用於治療急性痛風及其他外周疾病，目前處於臨床前階段。該藥物為高效NLRP3抑制劑，具有優化的藥物性質，以支持臨床開發。我們預計將在2026年第三季度提交HL-450的IND申請。

TLL-009

TLL-009是一款基於我們專有激酶抑制劑平台開發的臨床前TYK2/JAK1抑制劑，具有高度選擇性，專門針對皮膚病。2023年7月，我們將TLL-009的獸用開發和商業化權利對外許可予建毅騰創。截至最後實際可行日期，TLL-009仍處於臨床前階段。TLL-009的INAD申請預計將於2026年第一季度提交至中國農業農村部獸藥評審中心。

神經炎症療法領域的先驅

作為在需求未被滿足的神經炎症市場中的先驅，我們已構建起差異化的神經炎症管線，涵蓋臨床階段候選藥物TLL-041、HL-400以及選定的臨床前候選藥物HL-500，這些候選藥物均具備優異的血腦屏障滲透性。依託專有激酶抑制劑平台，這些候選藥物旨在突破神經炎症領域長期存在的壁壘，有望開發出針對神經退行性疾病的同類最佳療法。這一戰略聚焦彰顯了我們對推進變革性療法的承諾，此類療法或將重塑神經退行性疾病的治療格局。

TLL-041

TLL-041是全球首個且目前唯一一款專為神經退行性疾病開發的具有血腦屏障滲透性的高選擇性TYK2/JAK1抑制劑，有望重新定義這一難治領域的臨床結局。炎症日益被認為是神經退行性疾病發病機制中的關鍵驅動因素，越來越多的證據表明，阻斷慢性炎症可能延緩疾病進展。在CNS中，小膠質細胞、星形膠質細胞、淋巴細胞及其他白細胞是神經炎症的細胞驅動因素，會釋放多種促炎細胞因子，如IFN- γ 、IFN- α 、IFN- β 、IL-6、IL-17和IL-23，這些因子激活下游JAK-STAT信號通路，最終導致神經元死亡和神經退行性病變。這為靶向TYK2及JAK1提供了充分的科學依據，因為這兩個是該等細胞因子通路中的關鍵信號分子。TLL-041通過選擇性抑制TYK2和JAK1，旨在同時阻斷I型干擾素和IL-23/IL-17信號軸，從而減輕小膠質細胞活化、限制外周T細胞向CNS募集，並抑制神經毒性細胞因子釋放。

業 務

靶向這些通路的治療原理得到了大規模真實世界流行病學證據的進一步支持。根據Biohaven委託及資助的Komodo Health數據庫（涵蓋超320百萬名患者及逾八年縱向數據）的真實世界分析顯示，接受抗TNF或抗IL-17療法治療的患者群體，其帕金森病發病率相較於未治療人群在統計學上呈顯著降低趨勢。這一群體層面信號不僅與神經炎症假說相吻合，更印證了抑制細胞因子通路具有改變帕金森病風險與疾病進展的潛力。在臨床前 α -突觸核蛋白過表達模型中，TLL-041顯著降低黑質和紋狀體組織中的IL-6水平，減輕小膠質細胞活化，挽救多巴胺能神經元並改善運動功能。綜上所述，這些機制研究、流行病學及轉化醫學數據為開發TLL-041奠定堅實基礎，使其成為用於治療帕金森病的潛在同類首創、具有腦滲透性的TYK2/JAK1抑制劑。

不同於缺乏足夠的血腦屏障滲透性的其他JAK抑制劑，TLL-041採用獨創的無氫供體化學結構設計，能夠確保CNS的有效遞送。由Biohaven開展的I期臨床試驗結果證實，TLL-041具有腦滲透性，可與靶點結合，為其在CNS適應症中的藥理學相關性提供了支持。

通過對358種人類激酶的綜合小組進行選擇性分析證實，TLL-041可選擇性抑制TYK2和JAK1，同時不影響JAK2和JAK3，且對其他受測激酶的活性影響極小。這種優異的選擇性特徵有助於通過降低與廣泛JAK抑制相關的常見血液系統和免疫抑制毒性風險，從而形成差異化的安全窗。這些特性共同使TLL-041通過以免疫調節和神經炎症抑制為核心的新型作用機制成為治療帕金森病和阿爾茨海默病的有前景候選藥物。

我們於2023年3月與Biohaven簽署了許可及開發協議，按截至最後實際可行日期的交易總價值計，為中國神經退行性疾病領域規模最大的公開交易。Biohaven是一家專注於神經科學領域的生物製藥公司，在神經疾病創新療法的開發與商業化方面擁有深厚經驗，是理想的合作夥伴。根據協議條款，我們授予Biohaven在大中華區以外地區研究、開發、生產和商業化TLL-041的獨家、需支付特許權使用費且可再許可的許可。此後，Biohaven已在美國完成一項I期臨床試驗，結果令人鼓舞，並於2025年5月啟動針對早期帕金森病的II/III期註冊性研究，這是TYK2/JAK1抑制劑在神經退行性疾病領域的首次已知應用，也是CNS疾病靶向治療發展歷程中的重要里程碑。於2025年8月，我們因該項目收到了首筆里程碑付款，金額為15百萬美元。在中國，TLL-041的藥代動力學橋接研究預計將於2025年啟動，並最早於2026年第一季度完成，以為我們的參與鋪路。於完成橋接研究後，我們計劃參與Biohaven的帕金森病全球註冊性研究項目。

業 務

TLL-041在臨床前研究中已展現出良好的血腦屏障滲透性和高度的激酶選擇性，為其在神經退行性疾病中的治療潛力提供了支持。在小鼠和大鼠模型中，經口服給藥後，TLL-041在腦組織與腦脊液中均達到顯著藥物濃度，證實其能在CNS中暴露，適用於神經炎症相關疾病的治療。在dsRNA誘導神經炎症的人源神經元模型中，TLL-041表現出劑量依賴性神經保護作用，可顯著挽救因dsRNA轉染引發的細胞凋亡。與此同時，它還能有效抑制STAT1磷酸化—這是通過TYK2/JAK1介導的I型干擾素信號通路的下游標誌物，與該藥物調節CNS內非細胞自主性I型干擾素反應的能力一致。

根據Biohaven披露的信息，TLL-041在I期臨床試驗中表現良好。安全性和耐受性佳，未報告嚴重不良事件，實驗室檢測值也未出現具有臨床意義的異常趨勢。它顯示出靶點結合，與安慰劑組相比顯著降低TYK2和JAK1相關炎症生物標誌物（例如IP-10、hsCRP、IFN- β ）。此外，TLL-041的藥代動力學特徵顯示其具有顯著的腦滲透性，腦脊液(CSF)／血漿比值約為50%，在臨床劑量下可持續維持對TYK2和JAK1的IC₅₀以上的覆蓋率。這些結果支持繼續開發TLL-041用於治療神經退行性疾病，包括帕金森病及阿爾茨海默病。

HL-400

HL-400是一款具有血腦屏障滲透性、高選擇性且有望成為同類最佳的NLRP3抑制劑，旨在調控神經性炎症。該藥物正在被開發用於治療阿爾茨海默病及帕金森病等CNS疾病，以及外周炎症和代謝性疾病。

HL-400是基於我們創新的分子膠技術開發的一款候選藥物，其通過結合預先組裝好的非活性寡聚體，將NLRP3複合物鎖定在「關閉」狀態，從而阻止其結構轉變為「激活」構象，進而抑制炎症反應的啟動。HL-400作為「分子膠」，可將NLRP3蛋白的HD1、HD2、NBD、WHD及LRR等亞結構域穩定結合在一起，從而維持其構象處於非活性狀態，阻止其向激活狀態的轉變，進而抑制NLRP3的功能活性。通過抑制這一關鍵的激活步驟，HL-400有望減弱痛風、帕金森病、阿爾茨海默病以及NLRP3相關的炎症綜合征等疾病的慢性炎症信號傳導以及相關的組織損傷。

在包括猴子、犬、大鼠和小鼠在內的臨床前動物模型中，HL-400展現出強勁的血腦屏障滲透性，腦脊液／血漿比值及腦／血漿比值均表現理想。其還具有優異的吸收、分佈、代謝和排洩特性。除良好的藥物屬性外，臨床前研究證實，在體外藥理學研究中，HL-400對NLRP3的選擇性高於TNF- α 、NLRP1、AIM2以及NLRC4等其他炎症靶點。值得注意的是，HL-400對NLRP3的抑制活性極強(IC₅₀=6.6 nM)，而對TNF- α 、NLRP1、AIM2和NLRC4的活性可忽略不計(IC₅₀>10 μ M)。這些特性凸顯了HL-400在治療NLRP3介導的神經炎症方面具有更優療效與更高安全性的潛力。

業 務

HL-400目前正在美國開展首次人體I期臨床試驗，該試驗在健康志願者中開展，預計於2026年第一季度完成。於2025年11月，我們向國家藥監局提交HL-400在中國開展I期藥代動力學橋接研究及針對帕金森病的II期臨床試驗的IND前申請。鑒於其在改善心血管風險控制方面顯示出的潛力，我們可能進一步探索其在多種炎症性和代謝性疾病中的應用，如心血管疾病、痛風、糖尿病和肥胖症。

HL-500

HL-500是一款針對帕金森病的臨床前具有腦滲透性、高選擇性的LRRK2抑制劑。與Denali Therapeutics和Biogen共同開發的LRRK2抑制劑DNL201的已發表數據相比，HL-500在臨床前研究中顯示出更優的PK特性及血腦屏障滲透性和更寬的治療窗口，同時在耐受良好的劑量下對腦部LRRK2具有顯著抑制作用。截至最後實際可行日期，HL-500仍處於臨床前階段。我們已啟動HL-500的IND申報研究，預計於2026年第三季度盡早提交IND申請。

與全球領先企業合作，推動全球化開發與長期價值創造

從一開始，我們就採取了以結果為導向的合作戰略，專注於與在特定領域具備領先地位、臨床執行能力及商業化實力的機構建立合作。我們的合作理念不是只優先考慮交易的表面價值，而是注重長期戰略契合—與能夠推進開發計劃、應對複雜監管環境和擴大商業影響的合作夥伴合作。

我們與全球公認的神經科學創新企業Biohaven的合作正是體現了這一理念。2023年3月，我們與Biohaven簽署了許可及開發協議，授予其在大中華區以外地區研究、開發、生產及商業化TLL-041用於CNS疾病適應症的獨家且可再許可權利。該協議不僅彰顯了我們激酶抑制劑平台及管線的潛力，更帶來了顯著的財務與戰略收益。作為該交易的一部分，我們獲得了現金10百萬美元的前期付款、721,136股Biohaven普通股、高達950百萬美元的里程碑付款以及分層特許權使用費承諾，反映了TLL-041在全球範圍內的價值創造潛力。

自協議簽署以來，Biohaven已在美國完成了TLL-041的I期臨床試驗，其生物標誌物結合和安全性結果令人鼓舞。2025年5月，Biohaven啟動了針對早期帕金森病的II/III期註冊性試驗，這是TYK2/JAK1抑制劑在神經退行性疾病領域的首次已知應用，也是CNS疾病靶向治療發展歷程中的重要里程碑。於2025年8月，我們因該項目收到了首筆

業 務

里程碑付款，金額為15百萬美元。借助Biohaven在試驗設計與CNS藥物開發方面的深厚專長，此次合作大幅加快了項目進程，提升了臨床成功概率，並使TLL-041有望成為神經炎症性疾病的同類首創療法。

展望未來，我們仍致力於與全球領先的生物製藥公司建立以科學為導向、與里程碑目標一致的合作關係。我們的目標是通過定制化聯盟模式，在產品生命週期的每個階段均能維持開發動力、拓展全球覆蓋範圍、創造長期股東價值，從而實現管線價值的最大化。

世界級領導團隊驅動創新與增長，獲頂尖醫療健康投資者支持

我們的核心管理團隊由世界級藥物化學家、生物學家及臨床開發專家組成，彼等在跨國生物製藥企業及高成長性生物科技公司擁有深厚經驗。團隊成員共同助力了六款創新藥物的成功開發與商業化。憑藉貫穿研究、轉化科學、臨床運營及監管策略的全流程能力，我們的管理團隊持續推進具有全球規模化潛力的管線開發，兼具重大醫療價值與商業影響力。

公司領軍者為梁從新博士，彼為公司創始人、董事長兼首席執行官，在小分子藥物發現領域擁有超過30年的經驗。彼曾在Sugen、Pharmacia、輝瑞以及Scripps Florida擔任領導職務，曾任Xcovery的聯合創始人兼首席科學家，期間推動多款藥物成功上市。具體而言，梁博士是同類首創重磅藥物索坦®(舒尼替尼)(用於治療胃癌和腎癌)的主要發明人，亦是恩沙替尼和伏羅尼布的唯一發明人—這兩款藥物已在中國和美國獲批用於肺癌及其他腫瘤適應症。梁博士的多學科專業知識和遠見卓識的領導力為我們專注於自身免疫性疾病和神經退行性疾病治療藥物的戰略方向奠定了堅實基礎。

唐煒博士是我們的生物學高級副總裁，在免疫學、藥理學及轉化生物標誌物領域擁有逾18年的經驗。唐博士曾任艾森醫藥研究副總裁，期間推動多個項目從早期發現順利進入臨床驗證。其在德克薩斯大學西南醫學中心的博士後研究經歷，進一步夯實了她在自身免疫性疾病藥物開發領域的科學素養與領導力。

黃君珉博士是我們的CMC副總裁，在藥物合成、分析開發及監管策略領域擁有逾20年的經驗。黃博士曾任職於Synta、賽諾菲、勃林格殷格翰、Xcovery及Zenshine Pharmaceuticals等企業，擔任技術與管理職務，期間主導過兩項NDA的成功提交，管理逾30個IND項目，並為10餘款已上市產品提供FDA及EMA監管框架下的獲批後生命週期管理支持。其深厚的專業能力為我們CMC運營的精準性與高效性提供了持續指導。

業 務

劉勇先生是我們的臨床運營副總裁，在中國生物技術領域的臨床試驗執行方面擁有逾20年的領導經驗。彼曾任貝達藥業高級總監，主導了埃克替尼和恩沙替尼的戰略制定和成功註冊。隨後，彼擔任中國生物技術股份有限公司的臨床總監。彼在臨床治理與運營交付方面的深刻見解，為我們正在進行的試驗及監管執行提供了有力支持。

我們的戰略根基進一步得到頂尖醫療健康投資者的加持，包括凱泰資本、倚鋒資本、澤悅創投、漢康資本、阿斯利康中金、華金資本、康君資本及AIHC等。該等投資者支持不僅印證了我們的願景，更為公司提供了持續長期創新與規模化發展的資本保障。

我們的戰略

推進自身免疫性疾病候選藥物的開發

我們正執行一項嚴謹且可擴展的臨床開發策略，旨在鞏固我們在自身免疫性疾病療法領域的領先地位。通過分階段進行且有效利用資源的方式，我們將在遵循全球監管標準的同時，推進自身免疫性疾病候選藥物的開發，加快註冊時間線，為存在巨大未滿足醫療需求的患者提供差異化療法。我們的TLL-018、HL-300、HL-450及TLL-009的開發計劃概述如下：

- **TLL-018用於CSU。** TLL-018是全球首個進入臨床開發用於治療CSU的TYK2/JAK1選擇性抑制劑。其Ib期試驗證實了該藥物具有良好的治療活性及安全性。其III期試驗已於2024年3月啟動，於2025年7月完成全部入組，並計劃於2026年底向國家藥監局提交NDA。
- **TLL-018用於RA。** 在RA的IIa期臨床試驗中，TLL-018與托法替布進行了頭對頭對比，結果顯示其療效更優且安全性相當。我們於2023年11月在中國啟動了III期註冊性試驗，於2025年7月完成患者入組，計劃於2026年底向國家藥監局提交NDA。
- **TLL-018用於AD、PsA和SLE。** TLL-018在臨床前研究中顯示出對相關免疫通路進行有效調節的潛力。該藥物針對AD和SLE的IND申請已分別於2023年4月和8月獲得批准。在臨床方案最終確定及監管要求達成後，我們預計於2026年第一季度在中國啟動用於AD的臨床試驗，並於2027年啟動用於SLE的臨床試驗。我們正在同時探索包括PsA在內的其他自身免疫性疾病適應症，以進一步發揮TLL-018的差異化優勢。我們預計將於2026年第四季度在中國啟動針對PsA的臨床試驗。

業 務

- **HL-300**。臨床前藥理學研究顯示，與蘆可替尼相比，HL-300對JAK1、JAK2和TYK2的抑制作用更強，且安全窗更大。在2025年5月完成首次人體I期臨床試驗後，我們計劃於2025年第四季度啟動Ib/IIa期療效探索研究，隨後進行註冊性申報試驗和NDA申報，以加快市場准入。
- **HL-450**。目前處於HL-450的臨床前研發階段。我們預計將在2026年第三季度提交HL-450的IND申請。
- **TLL-009**。根據與建毅騰創的合作協議，TLL-009正被推進用於創新性獸醫應用領域，預計2026年第一季度向中國農業農村部獸藥評審中心提交IND申請。

戰略性推進神經退行性疾病管線

我們始終致力於開發針對神經退行性疾病的突破性療法。我們的TLL-041、HL-400及HL-500的開發計劃概述如下：

- **TLL-041**。在首次人體I期臨床試驗及慢性毒性研究中，TLL-041展現出優異的血腦屏障滲透能力。I期數據和慢性非臨床毒性數據為其進入後期開發提供了支撐。為評估其在帕金森病中的潛力，Biohaven於2025年5月在美國啟動了TLL-041的II/III期臨床研究。於2025年10月，國家藥監局授予TLL-041/BHV-8000用於預防阿爾茨海默病患者治療期間出現的澱粉樣蛋白相關影像學異常的IND批准。經批准的I期試驗設計為藥代動力學橋接研究，以確認中國人群與美國人群之間的藥物暴露等效性，並將作為TLL-041/BHV-8000在中國針對帕金森病和阿爾茨海默病後續臨床開發的基礎。I期研究預計將於2025年啟動，並最早於2026年第一季度完成。於完成橋接研究後，我們計劃參與Biohaven的帕金森病全球註冊性研究項目。在取得積極的頂線結果後，Biohaven應我們要求將提交中國的上市許可申請，並在獲批後將上市許可轉讓予我們。與此同時，在完成I期橋接研究後，我們還計劃在中國推進TLL-041針對阿爾茨海默病的II期臨床試驗，以滿足該患者群體的未被滿足醫療需求。
- **HL-400**。在美國於2025年4月獲得IND批准後，HL-400已進入I期臨床試驗。該試驗目前正在進行中，預計於2026年第一季度完成。於2025年11月，我們亦向國家藥監局提交HL-400在中國開展I期藥代動力學橋接研究及針對帕金森病的II期臨床試驗的IND前申請。日後，基於HL-400對NLRP3強效且有選擇性的抑制作用，以及其在臨床前研究中展現的良好安全性與高腦暴露量特徵，我們計劃啟動I/II期試驗，以評估HL-400在全身炎症和CNS相關適應症中的治療活性。
- **HL-500**。我們預計最早將於2026年第三季度就HL-500用於治療帕金森病提交IND申請。

業 務

建立戰略性商業化和生產框架以支持產品上市和長期規模化

我們正針對管線中晚期候選藥物的市場潛力與定位，實施靈活的商業化策略。對於核心產品TLL-018，我們計劃與經驗豐富的合作銷售組織合作，借助其專業銷售團隊與成熟分銷網絡推進中國上市。而對於TLL-041等差異化顯著的產品，我們也在評估組建內部商業化團隊，以確保市場快速響應並強化品牌影響力。

在生產方面，鑒於目前內部產能有限，短期內我們擬繼續與知名CDMO合作，推進製劑的開發與生產工作。隨著候選藥物逐步邁向商業化，我們計劃同步拓展內部生產能力，包括建設專用製劑車間及其他配套設施，以滿足預期需求並提升供應安全性。

與此同時，我們將搭建全面的質量管理體系，進一步優化製劑與分析開發環節的GMP合規操作。這一端到端框架旨在為可持續增長和成功市場准入奠定基礎。

通過戰略合作擴大全球業務並釋放管線價值

我們始終致力於通過兼具戰略性和結果導向性的合作，拓展全球業務，最大化管線長期價值。我們在國際研發合作方面的成功經驗，充分彰顯了我們在關鍵市場加速創新、推進療法開發的策略優勢。

基於這一基礎，我們將持續發掘並評估多元化的合作模式，涵蓋授權許可、聯合開發及商業聯盟等，以推動臨床進展並擴大我們的療法在全球範圍內的可及性。借助合作夥伴的領域專長、基礎設施及地理覆蓋能力，我們旨在提升開發效率、優化監管與商業化路徑，並根據每款資產的獨特屬性定制生命週期策略。

我們在構建合作方面保持靈活性，以保持有意義的經濟參與，並最大限度地提高長期收益。我們的敏捷開發框架，使我們能夠將合作條款與每個項目的階段、治療領域和戰略相關性相結合，從而高效地將創新科學成果轉化為惠及全球患者的實際價值。

業 務

除了資產層面的合作，我們還積極尋求協作研發機會，以強化和補充內部發現能力。我們重點與擁有差異化技術和科學專長且能與我們內部能力形成協同效應的合作夥伴開展合作。這類聯盟在加速早期創新、拓寬管線廣度以及鞏固我們在自身免疫性疾病和神經退行性疾病研究領域的領先地位方面，發揮著至關重要的作用。

加強人才戰略以擴展能力並支持全球增長

打造一支具有全球競爭力且與公司使命高度契合的團隊，是我們戰略落地的核心所在。我們始終致力於吸引和留住具備國際視野與專業專長的頂尖人才，以此推動公司實現可持續增長與創新。

為鞏固競爭優勢，我們計劃招募在自身免疫性疾病和神經系統疾病領域經驗豐富的臨床開發專業人才，主導管線項目的推進工作。我們還將增強國際業務拓展與財務管理能力，為參與資本市場、拓展全球合作夥伴等更廣泛的戰略目標提供支撐。

與此同時，我們擬引入計算機科學及人工智能驅動藥物發現領域的人才，加速專有AI輔助設計平台的開發進程。展望未來，我們將組建一支專項團隊，強化在美國的臨床開發基礎設施建設與運營執行能力，進一步夯實國際佈局。

我們將持續推出系統化培訓與發展項目，提升員工的技術熟練度，確保彼等及時洞悉生物製藥行業的新興趨勢與最佳實踐。通過對人才與企業文化的持續投入，我們致力於打造一個兼具靈活性與持久生命力的組織，能夠在全球範圍內交付具有變革意義的療法。

我們的產品管線

截至最後實際可行日期，我們內部已發現七款候選藥物，主要用於治療自身免疫性疾病和神經退行性疾病，其中包含四款處於臨床階段的候選藥物以及三款選定的處於臨床前階段的候選藥物。我們的自身免疫性疾病產品線擁有兩款臨床階段候選藥物，包括(i)我們的核心產品TLL-018是全球唯一具有高選擇性的TYK2/JAK1抑制劑，在CSU和RA領域具備同類首創和同類最佳療效的潛力；及(ii) HL-300，一款強效、僅作用於皮膚的TYK2/JAK1/JAK2抑制劑，正被開發為皮膚病局部外用藥。我們的神經退行性疾病產品線同樣擁有兩款臨床階段候選藥物，包括(i) TLL-041/BHV-8000，該藥是全球同類唯一且潛在首創的具有腦滲透性、高選擇性的TYK2/JAK1抑制劑，旨在用於治療包括帕金森病和阿爾茨海默病在內的神經炎症性疾病；及(ii) HL-400，該藥是一款靶向帕金森病的具有腦滲透性、高選擇性的NLRP3抑制劑。

業務

下方管線圖匯總了截至最後實際可行日期我們的候選藥物研發情況。我們的所有候選藥物均為內部發現。

產品	靶點	適應症	試驗地點	IND申報	臨床試驗			預期即將達成的里程碑	商業權利	合作方
					Ia期	Ib/IIa期	註冊性 II/III期			
★ TLL-018 TYK2/JAK1		慢性自發性蕁麻疹	中國				於2026年底向國家藥監局提交NDA			
		類風濕關節炎	中國				於2026年底向國家藥監局提交NDA	全球		
		特應性皮炎	中國				於2026年Q1啟動II/III期試驗			
		系統性紅斑狼瘡	中國				於2027年啟動II/III期試驗			
		銀屑病關節炎	中國				於2026年Q3提交IND申請			
HL-300	JAK1/JAK2/TYK2	皮膚病（外用）	中國				於2025年Q4啟動Ib/IIa期療效探索研究	全球		
HL-450	NLRP3	急性痛風及其他外周疾病	-				於2026年Q3提交IND申請	全球		
TLL-009²	TYK2/JAK1	皮膚病（獸用）	中國				於2026年Q1提交INAD申請	/	INOVATION	
TLL-041/BHV-8000³ TYK2/JAK1		阿爾茨海默病	中國				於2025年啟動I期試驗	大中華區	biohaven	
		帕金森病	全球				於2028年數據讀出			
		帕金森病	美國				於2026年Q1完成I期試驗	全球		
HL-500	LRRK2	帕金森病	-				於2026年Q3提交IND申請	全球		

★ 核心產品
 ▬ 自身免疫性疾病療法
 ▬ 神經退行性疾病療法

縮寫：INAD=研究用新藥，IND = 研究用新藥，NDA = 新藥上市申請，TYK2 = 酪氨酸激酶2，JAK1 = Janus激酶1，JAK2 = Janus激酶2，NLRP3 = NLR家族pyrin結構域蛋白3，LRRK2 = 富亮氨酸重複激酶2，EOY = 年底，Q1 = 第一季度，Q2 = 第二季度，Q3 = 第三季度，Q4 = 第四季度

業務

附註：

1. 在中國和美國完成健康受試者的I期臨床試驗基礎上，結合TLL-018在慢性自發性蕁麻疹及類風濕關節炎的臨床試驗中建立的劑量探索基礎，我們計劃在與國家藥監局進行預期的監管溝通後，在中國直接開展特應性皮炎、銀屑病關節炎和系統性紅斑狼瘡的II/III期註冊性試驗。依託現有安全性、耐受性和藥代動力學數據及疾病特異性劑量發現結果，我們相信，在國家藥監局的監管框架下，有充分的科學及臨床依據支持採用該加速研發路徑。
2. 2023年7月，我們將TLL-009的獸用開發和商業化權利對外許可予上海建毅騰創生物醫藥科技有限公司（「建毅騰創」），同時保留該藥物用於人類疾病治療的開發、生產和商業化的全部權益。截至最後實際可行日期，建毅騰創將為即將開展的TLL-009試驗的申辦方。
3. 我們已於2022年11月向FDA提交TLL-041的IND申請，並於2023年3月獲批。當月，我們與Biohaven簽署了許可及開發協議（「Biohaven協議」），據此授予Biohaven在大中華區以外地區研究、開發、生產和商業化TLL-041/BHV-8000的獨家、需支付特許權使用費且可再許可的許可，同時，我們保留在大中華區研究、開發、生產和商業化TLL-041/BHV-8000的全部權利。根據該安排，我們已於2023年4月將FDA IND的申辦權轉讓予Biohaven。

於2025年5月，Biohaven啟動了TLL-041/BHV-8000針對早期帕金森病的II/III期註冊性研究。為推動將中國的臨床試驗中心納入這一全球項目，我們同意Biohaven在我們的地區內開展有關全球研究，並委任Biohaven為當地申辦方。我們作為Biohaven在中國的當地代理，負責監管申報、與中國監管機構的溝通及進口許可事宜。

於2025年10月，國家藥監局授予TLL-041/BHV-8000用於預防阿爾茨海默病患者治療期間出現的澱粉樣蛋白相關影像學異常的IND批准。經批准的I期試驗設計為藥代動力學橋接研究，以確認中國人群與美國人群之間的藥物暴露等效性，並將作為TLL-041/BHV-8000在中國針對帕金森病和阿爾茨海默病後繼續臨床開發的基礎。I期研究預計將於2025年啟動，並最早於2026年第一季度完成。

於完成橋接研究後，我們計劃參與Biohaven的帕金森病全球註冊性研究項目。在取得積極的頂線結果後，Biohaven應我們要求將提交中國的上市許可申請，並在獲批後將上市許可轉讓予我們。與此同時，在完成I期橋接研究後，我們還計劃在中國推進TLL-041對阿爾茨海默病的II期臨床試驗，以滿足該患者群體的未被滿足醫療需求。詳情請參閱「—我們的重大合作及許可安排」。

業 務

我們的自身免疫性疾病產品線

我們的核心產品TLL-018：一款全球潛在同類首創高選擇性TYK2/JAK1抑制劑，具有潛在同類最佳療效

概述

我們的核心產品TLL-018是全球唯一具有高選擇性的TYK2/JAK1抑制劑，在慢性自發性蕁麻疹(CSU)和類風濕關節炎(RA)領域具備同類首創和同類最佳療效的潛力。TLL-018採用我們「一藥多適應症」的開發策略，旨在治療包括CSU、RA、特應性皮炎(AD)、銀屑病關節炎(PsA)及系統性紅斑狼瘡(SLE)在內的多種自身免疫性疾病。TYK2和JAK1是經過臨床驗證的靶點，可調節不同但互補的炎症通路：JAK1抑制可減少IL-6和IFN- γ 等促炎細胞因子的信號傳導，而TYK2則對IL-17、IL-23、IFN- α 和IFN- β 的產生至關重要。在包括RA、CSU、PsA和SLE在內的多種自身免疫性疾病中，這兩條通路共同參與疾病發病機制，這為雙重抑制治療提供了強有力的科學依據。通過採用創新的無氫供體分子設計，TLL-018實現了對TYK2和JAK1的選擇性較JAK2和JAK3高出200倍以上 — 這一突破顯著超越了托法替布和巴瑞替尼等第一代JAK抑制劑，相較烏帕替尼和阿布昔替尼等第二代藥物也展現出更優異的選擇性。相比之下，處於研發階段的TYK2/JAK1抑制劑布帕昔替尼表現出低於5倍的選擇性，且已觀察到與腎毒性相關的風險，這突顯了TLL-018在提升療效和優化安全性方面的巨大潛力。

TLL-018的差異化特徵獲得了紮實的臨床數據的支持。在CSU領域，該藥物成為全球首個展現出良好療效的JAK抑制劑，其Ib期結果顯示，該藥物能夠實現快速且顯著的止癢效果，並實現UAS7改善值達-24.8，這一數據優於或媲美已獲批或處於研發後期的生物製劑的公開數據，同時兼具良好的耐受性。在RA領域，一項與托法替布的頭對頭IIa期試驗顯示：TLL-018在20mg和30mg劑量組分別達到65.4%和72.0%的ACR50應答率，不僅統計學上顯著優於托法替布(41.7%)，更超越已公佈的烏帕替尼(42%)與阿達木單抗(35%)應答率數據。需特別指出的是，TLL-018在既往接受托法替布治療失敗的患者群體中展現出良好療效，且未出現非預期的安全性信號。這些臨床數據，連同在AD和SLE領域令人鼓舞的臨床前研究結果，共同將TLL-018推升至全球臨床進展最快的TYK2/JAK1抑制劑之列，有望為解決自身免疫性疾病領域當前持續存在的未被滿足的巨大醫療需求帶來新的希望。

全球自身免疫性疾病藥物市場呈現穩健增長態勢，市場規模已由2019年的1,169億美元增至2024年的1,431億美元，預計到2028年將達到1,795億美元，到2033年將達到2,170億美元，2024年至2028年期間的預測複合年增長率為5.8%，而2028年至2033年期間為3.9%。這一持續的市場擴張態勢，加上對靶向性口服療法日益增長的需求，凸顯了如TLL-018這類差異化候選藥物蘊含的重大商業機遇。

業 務

截至最後實際可行日期，TLL-018正在中國開展兩項針對CSU和RA的III期註冊性試驗，預計將於2026年底前向國家藥監局提交NDA。此外，在中國和美國完成健康受試者的I期臨床試驗基礎上，結合TLL-018在CSU及RA的臨床試驗中建立的劑量探索基礎，我們計劃在與國家藥監局進行預期的監管溝通後，分別於2026年第一季度及第四季度以及2027年在中國直接開展AD、PsA及SLE的II/III期註冊性試驗。

藥物設計與作用機制

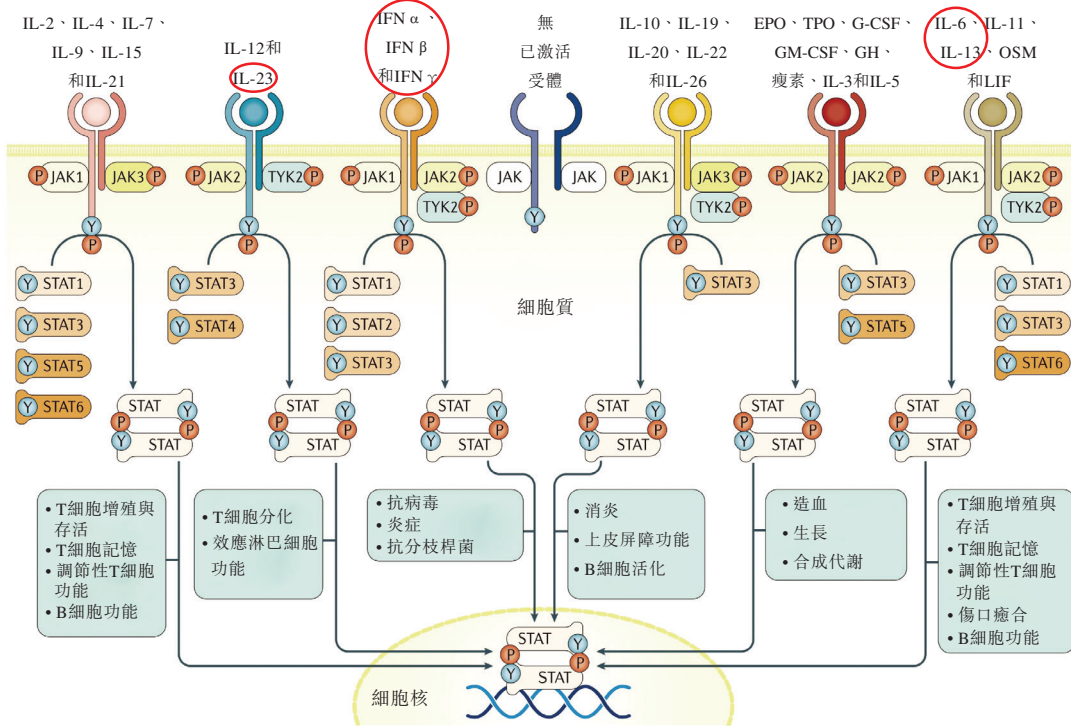
Janus激酶 (Janus kinase, **JAK**) 屬於細胞內酶家族，負責傳導細胞膜上細胞因子或生長因子與其受體相互作用所產生的信號，從而影響造血和免疫細胞功能等多個細胞過程。在信號通路中，JAK對信號轉導因子和轉錄激活因子 (signal transducers and activators of transcription, **STAT**) 進行磷酸化並激活，從而調節細胞內活動，包括基因表達。細胞因子的異常表達與多種慢性炎症性疾病相關，被認為是自身免疫發病機制的主要驅動因素。研究表明，JAK1和TYK2在大量促炎細胞因子的信號傳導過程中發揮關鍵作用，因此，JAK1及／或TYK2抑制劑有望成為治療多種炎症性疾病和自身免疫性疾病 (包括RA、潰瘍性結腸炎、銀屑病和蕁麻疹) 的潛在療法。

TLL-018是一種新型、高效且高選擇性的TYK2/JAK1抑制劑。JAK1和TYK2是多種主要促炎細胞因子的關鍵調節因子。研究表明，JAK1可與JAK2、JAK3和TYK2協同作用，介導多種促炎細胞因子的信號傳導，包括IL-2、IL-6、IL-10、IL-15、IL-23及IFN- γ 、IFN- α 和IFN- β 。研究還表明，TYK2能磷酸化IL-12、IL-23和I型干擾素受體下游的STAT蛋白，這些蛋白與多種自身免疫性疾病相關，例如銀屑病、炎症性腸病、RA和紅斑狼瘡。因此，作為一款高選擇性JAK1和TYK2抑制劑，TLL-018相較於僅靶向JAK1的抑制劑 (如烏帕替尼) 具有三大關鍵優勢：

- (i) 可阻斷IL-23信號傳導，該通路與PsA、炎症性腸病、紅斑狼瘡、RA及潛在CSU等疾病相關；
- (ii) 更強效抑制關鍵細胞因子IL-6 (與RA相關) 和IL-13 (與AD相關)；及
- (iii) 更強效抑制IFN- γ 、IFN- α 、IFN- β ，這些因子在PsA和紅斑狼瘡中起關鍵作用。

業 務

TLL-018的作用機制如下圖所示。



市場機會與競爭

作為一款高選擇性TYK2/JAK1抑制劑，TLL-018在自身免疫性疾病（包括CSU、RA、AD、PsA及SLE）領域擁有巨大市場機遇。

CSU。近年來，全球的CSU市場持續增長。全球CSU患病人數從2019年的58.2百萬例增至2024年的68.4百萬例，複合年增長率為3.3%，預計到2033年將達到81.6百萬例。中國CSU患病人數從2019年的23.2百萬例增至2024年的26.1百萬例，複合年增長率為2.4%，預計到2033年將達到31.2百萬例。

儘管目前已有相關治療方案，CSU的治療領域仍存在顯著未被滿足的醫療需求。氯雷他定和西替利嗪等一線抗組胺藥需要長期給藥，但在大部分患者中觀察到療效不佳。雖然奧馬珠單抗表現出臨床療效，但其應用受到限制，患者需每兩個或四個星期注射給藥、治療費用高昂且醫保報銷覆蓋範圍有限。儘管當前標準治療方案中的生物製劑已投入使用，但仍有大量患者未能獲得充分的症狀緩解（尤其是在快速控制瘙癢方面），部分患者甚至表現出治療反應有限或不足的情況。上述現有療法的局限性，凸顯了TLL-018的重大市場潛力。作為一款新型口服治療劑，TLL-018有望彌補當前治療模式中療效不足與可及性的雙重缺口。

業 務

截至最後實際可行日期，全球尚無JAK抑制劑獲批用於治療CSU。截至同日，全球僅有三款用於治療CSU的JAK抑制劑處於臨床開發階段，其中包括TLL-018—中國唯一一款處於臨床開發階段的JAK抑制劑。有關更多詳情，請參閱「行業概覽—全球JAK抑制劑市場—JAK抑制劑在自身免疫性疾病領域的市場機遇—慢性自發性蕁麻疹」。

RA。全球RA治療市場蘊含著巨大且持續增長的機遇，這主要受人口老齡化和該疾病患病率不斷上升的推動。全球RA患病人數從2019年的39.4百萬例增至2024年的41.3百萬例，複合年增長率為1.0%，預計到2033年將達到44.7百萬例。中國RA患病人數從2019年的5.9百萬例增至2024年的6.1百萬例，複合年增長率為0.7%，預計到2033年將達到6.6百萬例。

RA的主要治療方法包括傳統合成改善病情抗風濕藥物 (conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug, **csDMARD**) 及其他DMARD (如生物製劑類DMARD (「**bDMARD**」) 和靶向合成DMARD (「**tsDMARD**」))。作為治療RA的一線療法，**csDMARD**對許多患者的病情控制不佳，且起效緩慢。雖然**bDMARD** (如TNF抑制劑類藥物) 在緩解RA患者症狀方面療效顯著改善，但在相當一部分患者中未能達到理想的治療反應，且療效還可能會隨著時間的推移而減弱。此外，**bDMARD**還會引起注射部位反應和輸液相關不良反應，並存在增加結核感染風險的可能。上述局限性進一步凸顯出亟需開發新型治療藥物以應對RA治療中面臨的挑戰。TLL-018是一款口服給藥的高選擇性雙靶點TYK2/JAK1抑制劑，目前正處於III期註冊性試驗階段，用於治療**bDMARD**應答不足或不耐受的RA患者。該患者群體面臨疾病活動度持續存在的問題，亟需兼具更優療效及差異化安全性特性的新型治療方案，以彌補現有療法的不足。

截至最後實際可行日期，全球共有六款JAK抑制劑獲批用於治療RA，其中有五款已在中國上市。截至同日，全球及中國共有三款靶向RA的JAK抑制劑處於III期臨床開發階段。有關更多詳情，請參閱「行業概覽—全球JAK抑制劑市場—JAK抑制劑在自身免疫性疾病領域的市場機遇—類風濕關節炎」。

截至最後實際可行日期，尚無針對**bDMARD**及JAK抑制劑治療無效患者的獲批療法—這一類患者屬於難治人群，且存在大量未被滿足的醫療需求。TLL-018正於一項持續進行的III期臨床試驗中接受評估，並有望在該患者群體中顯示療效。

AD。全球AD治療市場是皮膚病學領域增長迅速的細分市場。全球AD患病人數從2019年的649.0百萬例增至2024年的700.2百萬例，複合年增長率為1.5%，預計到2033年將達到793.0百萬例。中國AD患病人數從2019年的65.7百萬例增至2024年的72.9百萬例，複合年增長率為2.1%，預計到2033年將達到80.8百萬例。

隨著AD患病人數持續上升，對創新療法的需求激增，尤其是中重度AD的治療需求。儘管已有生物製劑和部分JAK抑制劑已上市，但臨床仍存在大量未被滿足的需

業 務

求，亟需兼具療效持久、起效迅速且長期用藥安全性更佳的口服治療方案。作為一種口服靶向療法，TLL-018有望通過調控JAK1和TYK2信號通路影響的免疫通路，干預AD的發病機制。TLL-018在減輕皮膚瘙癢、緩解皮膚炎症和改善皮膚清除率的能力，加之口服給藥的便利性，有望成為AD治療領域的重要補充，為飽受該慢性高負擔疾病困擾的患者提供新的治療方案。

截至最後實際可行日期，全球共有五款JAK抑制劑獲批用於治療AD，其中有三款已在中國上市。截至同日，全球共有七款用於治療AD的JAK抑制劑處於III期臨床開發階段，其中中國有六款。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－全球JAK抑制劑市場－JAK抑制劑在自身免疫性疾病領域的市場機遇－特應性皮炎」。

PsA。全球銀屑病關節炎治療市場正在日益擴大。全球PsA患病人數從2019年的20.2百萬例增至2024年的23.3百萬例，複合年增長率為2.9%，預計到2033年將增至27.9百萬例。中國PsA患病人數從2019年的0.6百萬例增至2024年的0.7百萬例，複合年增長率為1.4%，預計到2033年將增至0.8百萬例。

儘管非甾體消炎藥（「NSAID」）和DMARD仍然是PsA的主要治療手段，但仍有很大一部分PsA患者的疾病管理效果不佳，需要接受包括生物製劑和靶向小分子藥物在內的二線治療。因此，市場持續存在對能夠同時改善該疾病關節表現與皮膚表現且兼具有效性、安全性和便利性的口服治療方案的需求。TLL-018具有雙靶點TYK2/JAK1抑制作用，能夠靶向銀屑病和關節炎中涉及的關鍵信號通路，表明其有潛力同時緩解皮膚病變和關節炎症。口服劑型將在患者偏好和依從性方面提供顯著優勢，有望在競爭格局中脫穎而出。

截至最後實際可行日期，全球及中國共有三款JAK抑制劑獲批用於治療PsA。截至同日，共有六款用於治療PsA的JAK抑制劑處於臨床開發階段，其中中國有五款。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－全球JAK抑制劑市場－JAK抑制劑在自身免疫性疾病領域的市場機遇－銀屑病關節炎」。

SLE。SLE是一種高發病率、高死亡率的自身免疫性疾病。作為最常見的狼瘡類型，該疾病可導致受累器官出現廣泛性炎症和組織損傷。2024年全球SLE患病人數達8.1百萬例，2019年至2024年期間複合年增長率為1.1%。預計2028年將增至8.6百萬例，2033年達9.1百萬例，2024年至2028年與2028年至2033年期間的複合年增長率分別為1.3%和1.3%。2024年，中國SLE患病人數達1.1百萬例，2019年至2024年期間的複合年增長率為0.7%。預計2028年將增至1.1百萬例，2033年達1.2百萬例，2024年至2028年與2028年至2033年期間的複合年增長率分別為1.3%和1.0%。

業 務

當前治療方案通常採用具有顯著副作用的廣譜免疫抑制劑，或使用可能並非對所有患者均有效的生物製劑。作為一款高選擇性雙靶點TYK2/JAK1抑制劑，TLL-018可通過靶向調節SLE核心炎症通路，相比現有療法有望實現更優的疾病控制、減少疾病發作頻率，並提供更良好的安全性特徵。TLL-018的口服給藥方式還為需要終身管理的患者提供顯著的用藥便利性優勢。

截至最後實際可行日期，全球尚無JAK抑制劑獲批用於治療SLE。截至同日，共有一款JAK1抑制劑（烏帕替尼）和一款TYK2抑制劑（氬可來昔替尼）正在進行針對SLE的III期臨床開發。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－全球JAK抑制劑市場－JAK抑制劑在自身免疫性疾病領域的市場機遇－系統性紅斑狼瘡」。

核心優勢

- 全球首款治療CSU的JAK抑制劑。TLL-018是全球首款進入CSU治療臨床試驗階段的JAK抑制劑。在其針對中重度CSU患者的Ib期臨床試驗中，TLL-018展現出劑量反應性和持續療效，並早在用藥第4週就觀察到其已顯著改善瘙癢嚴重程度評分(ISS7)和蕁麻疹活動度評分(UAS7)，即使在較低劑量下也是如此。在治療第4週時，10mg和30mg劑量組的UAS7和ISS7均較安慰劑組顯示出統計學上的顯著降低，表明其能有效控制疾病活動。這些改善在用藥第12週得以維持並進一步增強，在安慰劑組轉20mg劑量組的患者中有較高比例患者達到UAS7≤6/UAS7=0的療效標準(53.8%/38.5%)、TLL-018 10mg劑量組(71.4%/64.3%)和30mg劑量組(61.5%/53.8%)。此外，基於非頭對頭比較數據，TLL-018顯示出有臨床意義的UAS7改善(-24.8)。從數值上看，該改善程度優於奧馬珠單抗(-20.75)、雷米布替尼(-20.2)和巴佐利單抗(-23.4)報告的改善幅度，這凸顯出即使在後線的患者中，TLL-018仍有望實現與現有藥物相當或更優的療效。TLL-018在CSU患者中耐受性良好，未報告任何嚴重不良事件(SAE)。除了其療效和安全性優勢之外，TLL-018還提供了一些實際益處，例如其易於給藥且起效快，這進一步凸顯了其在CSU治療中的潛力。

下表列出了TLL-018與其他已獲批或正處於臨床階段的CSU治療藥物在療效方面的非頭對頭對比結果：

	TLL-018	雷米布替尼，25mg BID，II期	奧馬珠單抗， 300mg	巴佐利單抗， 150mg Q4W
作用機制	TYK2/JAK1	BTK	IgE mAb	KIT mAb
治療線	三線	二線	二線	二線
UAS7 改善值	-24.8	-20.2	-20.75	-23.4

資料來源：文獻綜述、公司數據、弗若斯特沙利文

業 務

2024年，全球CSU患病人數達到68.4百萬例，中國CSU患病人數達到26.1百萬例，但可選的有效的治療方案仍然有限。在中國，CSU藥物市場尚處於早期發展階段。相當一部分患者對標準一線CSU治療抗組胺藥的反應不佳，這突顯出難治性CSU對新型療法的迫切需求。值得注意的是，奧馬珠單抗作為全球僅有的兩款獲批用於CSU治療的生物藥物之一（另一款為度普利尤單抗）是截至最後實際可行日期唯一一款在中國獲批用於CSU二線治療的生物製劑，已經取得巨大的商業成功，全球年銷售額高達44.5億美元。鑒於CSU患者群體規模龐大且醫療需求遠未得到滿足，同時當前可用的治療方案十分有限，TLL-018作為首款用於治療CSU的JAK抑制劑，在滿足巨大的未被滿足醫療需求方面具有獨特優勢，同時也為CSU治療提供了差異化的選擇。

- 在治療RA方面具有潛在同類最佳療效和良好安全性。在針對活動性RA患者的IIa期臨床試驗中，TLL-018與主要治療指南廣泛推薦的第一代JAK抑制劑托法替布進行頭對頭比較，結果顯示其在療效方面展現出潛在同類最佳療效，並具有良好的安全性。在該試驗中，TLL-018在10mg、20mg和30mg劑量組的ACR50應答率分別為48.0%、65.4%及72.0%，而托法替布組的ACR50應答率為41.7%，其中TLL-018 20mg組和TLL-018 30mg組相較托法替布組顯示出統計學上的顯著改善($P < 0.05$)。此外，這兩個劑量組在多個關鍵終點指標（包括採用28個關節計數並結合高敏C反應蛋白的疾病活動度評分(DAS28-hsCRP)、臨床疾病活動度指數(CDAI)、醫生總體評估(PGA)以及患者總體評估(PtGA))中表現出優於托法替布的療效結果，並擁有更低的視覺模擬量表(VAS)疼痛評分，表明TLL-018在疾病控制和症狀緩解方面均表現出優越性。重要的是，TLL-018還能在托法替布應答不足的患者中展現出改善療效。在其IIa期試驗中，有12例患者使用托法替布治療未達到ACR50標準，隨後這些患者換用TLL-018 20mg繼續治療12週。結果顯示，其中有5例患者達到了ACR50標準，另有5例患者達到了ACR70標準。這一數據凸顯出TLL-018具備挽救既往治療無反應患者的能力，同時進一步彰顯了其差異化的治療潛力。目前，對於既對bDMARD又對JAK抑制劑治療無效的「難治性」RA患者，尚無獲批療法，而TLL-018可能為其提供一種可行的治療選擇。

在IIa期試驗中，TLL-018展現出良好的安全性，未報告任何非預期SAE。大部分不良事件均為輕度，TLL-018相關的SAE發生率為1.3%，顯著低於烏帕替尼在已公開的臨床數據中報告的4.1%（基於非頭對頭比較）。此外，無報告任何TLL-018相關的治療期間出現的不良事件(TEAE)導致的治療中止，而烏帕替尼則報告了3.2%的治療中止率。儘管烏帕替尼的臨床試驗數據來自獨立研究，並非源於頭對頭分析，且無法保證TLL-018的後續臨床試驗數據會像其I期試驗那樣有利，但我們認為仍可得出有意義的結論，即與其他JAK抑制劑相比，TLL-018展現出了良好的耐受性和安全性特性。

業 務

- 高選擇性優勢和雙靶點機制源於創新結構設計。憑藉其雙靶點機制和創新無氫供體結構，TLL-018在眾多JAK抑制劑中獨樹一幟，確保了其高選擇性。通過選擇性靶向JAK1和TYK2，TLL-018能有效調節關鍵的促炎細胞因子：JAK1調節IL-6和IFN- γ 等細胞因子，而TYK2則參與IL-23、IL-17、IFN- α 以及IFN- β 等細胞因子的作用。值得注意的是，機制和臨床證據表明，在RA、CSU、PsA以及SLE等多種炎症性和自身免疫性疾病中，JAK1和TYK2調節的細胞因子通路均促進疾病發病機制，為雙靶點治療方法提供了堅實的科學依據。JAK1與TYK2的協同抑制作用，相較於單一通路抑制，能夠更精準地調控多種炎症通路，並提升療效。此外，與第一代JAK抑制劑相比，TLL-018通過選擇性地避開抑制JAK2和JAK3，最大限度地降低了選擇性較低的藥物因廣泛抑制JAK2和JAK3而引發的血液系統及免疫抑制毒性，為臨床提供了更安全、更具靶向性的治療方案。

TLL-018基於我們專有的分子設計平台開發，創新性地採用了無氫供體結構，這一設計顯著增強了其治療潛力。傳統小分子治療藥物，如已上市的托法替布、巴瑞替尼、烏帕替尼均在其核心結構中包含了氫供體，而TLL-018則策略性地消除了這個特徵。這種創新設計減少了激酶家族內的脫靶相互作用，從而提高了選擇性。如體外藥理學研究所示，TLL-018作用於JAK1和TYK2的IC₅₀分別為4 nM和5 nM，而作用於JAK2和JAK3的抑制活性均超過1000 nM，選擇性高達200倍以上，顯著高於已獲批的參照藥物。綜上所述，雙靶點治療方法與創新無氫供體結構相結合，使TLL-018成為治療自身免疫性疾病的一種極具前景的治療方案。

- 全球臨床進展最快、採用「一藥多適應症」策略的高選擇性TYK2/JAK1抑制劑。我們對TLL-018的開發專注於差異化靶點和未充分探索的適應症。值得注意的是，根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，TLL-018是國內臨床進展最快的TYK2/JAK1抑制劑，也是全球臨床進展最快的TYK2/JAK1抑制劑之一。隨著針對CSU和RA的兩項III期註冊性試驗正在中國進行中，且預計均於2025年7月完成患者入組，TLL-018展現出強大的接近商業化潛力及巨大的市場機遇，尤其是在全球範圍內目前尚無TYK2/JAK1抑制劑已上市的情況下。我們也是全球首家啟動評估JAK抑制劑治療CSU的臨床試驗的公司，這標誌著我們在拓寬該適應症的治療選擇方面邁出了開創性的一步。展望未來，我們預計將於2026年底前提交TLL-018針對RA和CSU適應症的NDA。

除CSU和RA之外，我們還在探索TLL-018在廣泛自身免疫性疾病適應症（包括AD、SLE以及PsA）中的應用。這種「一藥多適應症」的策略使我們能夠通過最大限度地利用TLL-018的臨床數據和臨床前數據來加速其開發，同時將其惠及更

業 務

多有需求的患者群體。在惡唑酮誘導的AD模型中，口服TLL-018的小鼠皮膚厚度呈統計學上的顯著變薄。此外，在TLL-018治療組中的皮炎嚴重程度臨床評分（包括皮膚發紅、皮膚糜爛和皮膚脫屑的累積評分）顯著低於對照組，表明其能顯著抑制皮炎嚴重程度。同時，在SLE小鼠模型中，給予小鼠TLL-018可顯著降低小鼠的臨床疾病參數（包括蛋白尿評分、血清抗dsDNA抗體水平、腎臟重量和脾臟重量）以及組織病理學疾病參數，表明其在治療SLE方面具有潛在療效。在SLE模型下與氫可來昔替尼進行的頭對頭臨床前分析中，TLL-018也表現出更好的療效潛力。這些臨床前研究結果表明TLL-018在治療AD和SLE方面具有強大潛力，值得進一步的臨床研究。

我們計劃啟動AD、SLE以及PsA的II/III期臨床試驗，以推進TLL-018作為一種多功能且潛在變革性療法的開發，使其能夠同時解決多種適應症。

臨床開發計劃

我們TLL-018的臨床開發計劃秉持「一藥多適應症」的開發策略，涵蓋CSU、RA、AD、SLE以及PsA等多種適應症。作為TLL-018生命週期管理策略的一部分，此方法使我們能夠拓寬患者群體，延長其市場獨佔期，同時利用現有安全性及PK數據，以降低開發風險、減少開發成本並縮短開發時間線。因此，這一綜合方法有望通過差異化增強TLL-018的競爭地位，加速其市場滲透並最大化其商業價值。

我們的臨床開發策略以競爭格局和對未來治療潛力的洞察為指導。例如，於過往，我們通過在中國和美國進行的臨床研究評估了TLL-018治療斑塊狀銀屑病的療效。儘管TLL-018在斑塊狀銀屑病試驗中展現出較好的療效和安全性，基於戰略考慮，我們決定將資源優先分配給其他適應症，如CSU和RA。

特別是，我們將TLL-018定位為全球首款用於治療CSU的TYK2/JAK1選擇性抑制劑，旨在該適應症中取得先發優勢。我們正通過推進TLL-018在中國治療RA的III期註冊性試驗，來推行其快速上市策略，預計在2026年底前提交NDA申請。此外，在令人鼓舞的臨床前數據支持下，我們正積極探索TLL-018在治療AD、PsA及SLE方面的潛力，以挖掘其作為一種多適應症口服療法的潛能。展望未來，我們致力於推進進行中的臨床試驗達成關鍵里程碑，並啟動計劃中的臨床研究，以進一步確立TLL-018在多個適應症中的療效和安全性特性。

業 務

下表列出了TLL-018的臨床開發計劃詳情：

適應症	臨床試驗階段	地點	試驗狀態	(預計)試驗 開始日期	(預計)試驗 完成日期
CSU	III期註冊性試驗	中國	進行中	2024年3月	(2026年Q4)
RA	III期註冊性試驗	中國	進行中	2023年11月	(2026年Q4)
AD	II/III期註冊性試驗	中國	計劃	(2026年Q1)	(2028年)
PsA	II/III期註冊性試驗	中國	計劃	(2026年Q4)	(2029年)
SLE	II/III期註冊性試驗	中國	計劃	(2027年)	(2030年)

縮寫：Q1=第一季度；Q4=第四季度

在中國和美國完成健康受試者的I期臨床試驗基礎上，結合TLL-018在CSU及RA的臨床試驗中建立的劑量探索基礎，我們計劃在與國家藥監局進行預期的監管溝通後，在中國直接開展AD、PsA及SLE的II/III期註冊性試驗。依託現有安全性、耐受性和藥代動力學數據及疾病特異性劑量發現結果，我們相信，在國家藥監局的監管框架下，有充分的科學及臨床依據支持採用該加速研發路徑。關於AD，我們於2025年10月與國家藥監局開始溝通，提交我們要求加速研發路徑的依據。待國家藥監局批准後，我們計劃於2026年第一季度啟動II/III期註冊性試驗。關於PsA和SLE，我們預計將於2026年第四季度和2027年分別啟動相關臨床試驗。

臨床試驗結果摘要

美國健康受試者I期臨床試驗 (試驗編號：NCT04243083) 已完成

本研究為一項隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量遞增的I期臨床試驗，旨在評估TLL-018經單次及多次口服遞增劑量給藥後的安全性、耐受性、藥代動力學及藥效學。

試驗設計。該試驗由兩部分組成：第1部分，包括單次劑量遞增(SAD)評估和食物影響評估；第2部分，為多次劑量遞增(MAD)階段。第1部分：共有48名健康受試者，分成六個隊列，各隊列受試者均按6:2的比例隨機分配，在空腹條件下分別接受單次口服TLL-018或安慰劑治療。為研究食物對血漿PK特性的影響，另設一個獨立的小組，共12名受試者分別在餐後和空腹兩種條件下，接受兩個給藥週期的單次16mg劑量的TLL-018治療。第2部分：入組40名受試者，分為五個隊列，各隊列受試者均按6:2的比例分別接受口服TLL-018或安慰劑治療。除了32mg劑量組採用每日兩次(BID)給藥方案、連續給藥6天且第7天改為每日一次(QD)外，其餘組均採用QD給藥方案，連續給藥7天。

業 務

試驗目的。本試驗的主要目的是評估TLL-018的安全性與耐受性，並明確其在SAD和MAD口服給藥後的PK特性，以及確定食物對單次口服劑量PK特性的影響。本試驗的次要目的是探索TLL-018在SAD和MAD口服給藥後的PD活性初步證據。

試驗狀態。本試驗於2020年1月啟動，並於2020年12月完成。共有48名受試者入組，所有受試者均按計劃完成了研究。

安全性結果。在健康成年受試者中，TLL-018的單次口服劑量(4至120mg)和多次口服劑量(16mg、32mg、64mg、120mg QD，連續給藥7天；32mg BID，連續給藥6天；以及第7天單次服用32mg)均表現出良好的耐受性。研究期間未出現任何藥物相關安全性問題，也未發生任何SAE。

PK結果。TLL-018口服劑量被迅速吸收，在單次和多次給藥後， T_{max} 中位值介於0.5至1.0小時之間。在單次口服劑量(4mg至120mg)和多次口服劑量(16mg至120mg QD和32mg BID)的情況下， C_{max} 及AUC均大致呈劑量依賴性增長。消除半衰期約為3至10小時。

重複給藥後，TLL-018的全身清除率在大多數劑量下約為22至30 L/h。腎清除率較高，16mg劑量組中，平均49.2%的藥物經尿液排出；120mg劑量組中，平均39.0%的藥物經尿液排出。在大多數劑量隊列中，分佈容積超過135L，表明TLL-018在體內廣泛分佈。

進食導致TLL-018的 C_{max} 下降約30%，並延遲了吸收；在16mg劑量給藥後，餐後狀態下的 T_{max} 中位值延長至3.0小時，而空腹狀態下為0.5小時。然而，根據AUC值，吸收程度未受高脂膳食的顯著影響。

中國健康受試者I期PK橋接研究(研究編號：CTR20211405)已完成

本橋接研究旨在確定TLL-018在美國人群與中國人群之間的PK是否存在種族差異。本研究為一項隨機、雙盲、安慰劑對照、單次劑量遞增的I期臨床試驗，旨在評估TLL-018在中國健康受試者中的安全性、耐受性和藥代動力學。

試驗設計。本試驗共納入30名受試者，分為三個隊列(8mg、16mg和32mg)，每隊列10名受試者，受試者均按8:2的比例隨機分配，分別接受單次口服TLL-018或安慰劑治療。在單次給藥後7天內對PK和安全性特性進行了評估。

試驗目的。本試驗的主要目的是明確TLL-018在SAD口服給藥後的PK特性。本試驗的次要目的是評估TLL-018在SAD口服給藥後的安全性。

業 務

試驗狀態。本試驗於2021年9月啟動，並於2021年11月完成。共有20名健康受試者入組，所有受試者均按計劃完成了試驗。

PK結果。TLL-018口服後吸收迅速， T_{max} 中位值為0.5小時。從8mg到16mg， C_{max} 和AUC均呈劑量依賴性增長。其消除半衰期約為2至2.5小時。平均表觀分佈容積超過80L，表明TLL-018在體內廣泛分佈。中美受試者的PK特徵無顯著差異。在8mg和16mg劑量下，中國受試者的平均AUC_{0-∞}值分別為292和638 ng/ml*hr，與美國受試者的301和608 ng/ml*hr相當。

安全性結果。TLL-018耐受性良好，未報告死亡事件或SAE。

針對CSU的關鍵臨床試驗

在中國針對中重度CSU患者的Ib期臨床研究(研究編號：CTR20221071)已完成

這是一項隨機、雙盲、安慰劑對照的探索性研究，旨在評估TLL-018在中國對現有抗組胺藥應答不足的中重度CSU成年患者中的安全性、PK特性和療效。

試驗設計。在隨機分組前，對已接受高劑量治療但仍無法控制蕁麻疹的患者，在轉換為其他類型抗組胺藥物或抗組胺藥物聯合治療至少28天後，按1:1:1的比例隨機分配至三組，分別接受10mg TLL-018和30mg TLL-018或安慰劑治療，口服給藥，頻率為一天兩次(BID)，根據患者既往是否接受過生物製劑治療進行分層。治療四週後，安慰劑組轉為接受TLL-018 20mg BID，而TLL-018 10mg組和TLL-018 30mg組則繼續各自的治療方案，再持續八週。所有受試者在完成治療後，均進入為期四週的安全性隨訪。

試驗目的。本次試驗的主要目的是評估TLL-018在治療中重度CSU受試者中的安全性和PK參數。本次試驗的次要目的是評估TLL-018在治療中重度CSU受試者中的療效以及對生活質量的影響。

試驗狀態。本試驗於2022年8月啟動，並於2023年12月完成。在隨機分組後，共有41名受試者入組，其中14名入組TLL-018 10mg組，14名入組安慰劑組(其中1名在給藥2週後退出)，以及13名入組TLL-018 30mg組。

安全性結果。在對高劑量治療應答不足、需轉換為其他類型抗組胺藥物或抗組胺藥物聯合治療的中重度CSU患者中，TLL-018各劑量組均表現出良好的耐受性。TEAE大多為輕度至中度(1級或2級)，在各治療組中發生頻率相似，且未報告任何SAE。未觀察到特別關注的AE，如惡性腫瘤、主要心血管不良事件(MACE)、活動性結核病或胃腸穿孔。與TLL-018相關的AE與其他JAK抑制劑報告的相似。按系統器官分類

業 務

(SOC)統計，在≥5.0%的受試者中報告的TRAE主要集中在實驗室檢查異常、感染及感染類事件。按首選術語(PT)統計，最常見TRAE(≥5.0%)包括肌酸磷酸激酶升高、尿潛血陽性及上呼吸道感染。下表列出了本次試驗中AE的詳細信息。

事件，n(%)	安慰劑組轉TLL-018 20mg組				
	安慰劑組 (第0-4週， N=14)	TLL-018 20 mg組 (第5-12週， N=13)	合計 (第0-12週， N=14)	TLL-018 10 mg組 (第0-12週， N=14)	TLL-018 30 mg組 (第0-12週， N=13)
AE	5 (35.7)	9 (69.2)	12 (85.7)	12 (85.7)	13 (100)
TRAE.....	4 (28.6)	5 (38.5)	8 (57.1)	5 (35.7)	10 (76.9)
AE導致中止.....	1 (7.1)	0	1 (7.1)*	1 (7.1)**	0
AE導致提前退出治療 ..	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
3級及更高級別的AE ...	0	0	0	1 (7.1)	2 (15.4)***
3級及更高級別的TRAE.	0	0	0	1 (7.1)****	0

縮寫：AE=不良事件；SAE=嚴重不良事件；TRAE=治療相關不良事件

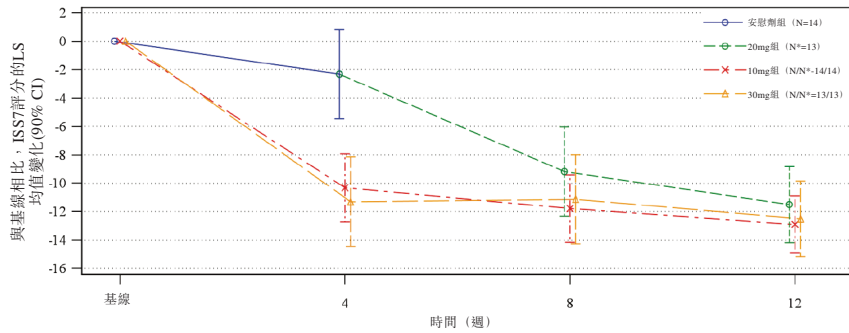
- * 安慰劑組有1名患者因出現1級AE (包括心率加快、頸部疼痛、聲音嘶啞、噁心及心悸) 提前退出研究。
- ** TLL-018 10mg組有1名患者在治療第4週T-spot檢測呈陽性，1週後複查結果再次確認該陽性。該患者未表現出其他肺部或肺外症狀。考慮到隱性結核感染的風險，該患者中止治療。
- *** 兩例不相關的3級及以上AE，一例為疫情感染COVID-19肺炎(患者自願中斷治療)，另一例因運動導致的肌酸磷酸激酶升高。肌酸磷酸激酶升高的患者體格檢查正常，並完成了研究。
- **** 唯一一例治療相關的3級及以上AE為TLL-018 10mg組中1例高甘油三酯血症。治療前，該患者既往有脂肪肝、高脂血症、高血壓和糖耐量受損病史。該患者基線時甘油三酯水平為4.82 mmol/L (2級)，治療第4週時為3.27 mmol/L (1級)，治療第8週時為3.71 mmol/L (2級)，治療第12週時為5.89 mmol/L (3級)。患者在試驗期間未出現相關臨床症狀。

療效結果。在本試驗中，TLL-018展現出良好的療效，其中TLL-018 10mg組和TLL-018 30mg組在疾病控制方面均觀察到顯著改善。治療第4週時，各組患者的UAS7/ISS7相較於基線的最小二乘 (LS) 均值變化如下：TLL-018 10mg組為-19.1/-10.3 (與安慰劑組相比， $P < 0.01$)，TLL-018 30mg組為-23.6/-11.3 (與安慰劑組相比， $P < 0.0001$)，而安慰劑組為-7.5/-2.3。以上結果表明，與安慰劑相比，TLL-018在治療CSU方面具有更優的疾病活動度整體控制能力。在皮膚病生活質量指數(DLQI)方面，安慰劑組、TLL-018 10mg組和TLL-018 30mg組相較於基線的LS均值變化分別為-0.3、-5.1和-4.3。到治療第12週時，三個劑量組均呈現出顯著的療效獲益。特別是，患者的UAS7、ISS7、HSS7 (7日蕁麻疹嚴重程度評分) 和DLQI評分在治療到第4週、第8週和第12週時均顯著降低，呈現出隨著治療時間的延長而持續下降的趨

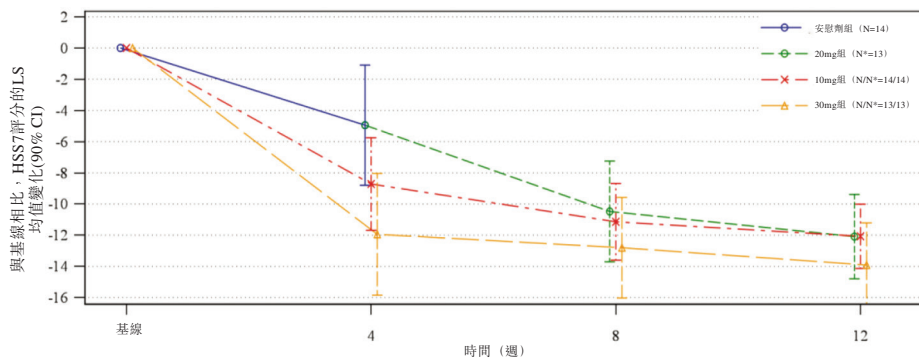
業 務

勢。治療第12週時，各組患者的UAS7/ISS7相較於基線的變化情況如下：安慰劑組轉20mg組為-23.3/-11.5，TLL-018 10mg組為-24.8/-12.9，TLL-018 30mg組為-26.5/-12.5。達到UAS7 \leq 6/UAS7=0的患者比例如下，安慰劑轉20mg組、TLL-018 10mg組和TLL-018 30mg組分別為53.8%/38.5%、71.4%/64.3%和61.5%/53.8%。

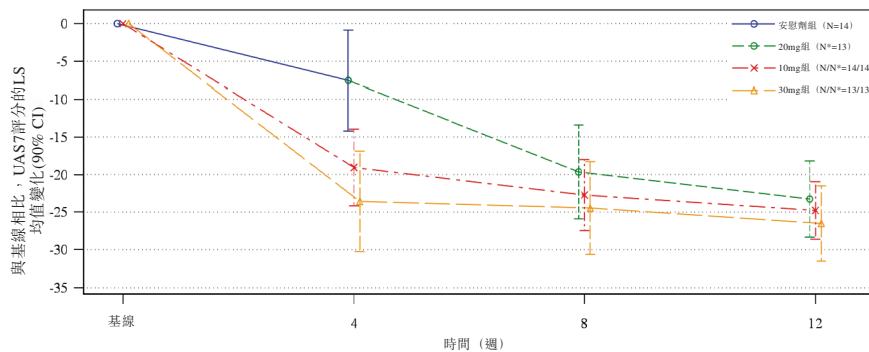
ISS7：即使在低劑量下，也能極好地快速控制瘙癢



HSS7：蕁麻疹反應具有劑量依賴性



UAS7：總體上低劑量屬足夠



縮寫：UAS7=每週蕁麻疹活動度評分；ISS7=每週瘙癢嚴重程度評分；HSS7=每週蕁麻疹嚴重程度評分

業 務

在中國針對中重度CSU患者的III期臨床研究 (研究編號：CTR20240829) 正在進行中

這是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的III期研究，旨在評估TLL-018在對第二代H1抗組胺藥控制不佳的中重度CSU患者中的療效和安全性。

試驗設計。本試驗包括篩選期和兩個治療部分。第1部分是一項為期12週的隨機、雙盲、安慰劑對照研究。試驗以標準劑量的第二代H1抗組胺藥作為基礎治療並維持穩定給藥，比較TLL-018與安慰劑對第二代H1抗組胺藥控制不佳的中重度患者的療效和安全性，並評估TLL-018的人群PK特徵。第2部分是針對已完成第1部分的受試者進行為期40週的延展治療期，旨在評估TLL-018在該受試者人群中長期治療的安全性與療效。

在研究的第1部分中，預計將有436名中重度CSU受試者按3:1的比例隨機分組，分別進入試驗組(TLL-018 10mg BID)和對照組(安慰劑)，並根據基線疾病嚴重程度和既往是否使用過生物製劑(奧馬珠單抗及其生物類似藥)治療CSU進行分層，治療週期為12週。在第1部分治療滿12週並完成評估後，受試者將進入第2部分。在此部分，TLL-018組將繼續按先前劑量治療，而安慰劑組將轉為TLL-018 10mg BID治療，治療週期為40週。在總計52週的治療完成後，將進行一次為期28±3天的安全性隨訪。

試驗目的。本試驗的主要目的是，比較TLL-018與安慰劑在治療第二代H1抗組胺藥控制不佳的中重度患者第12週時對瘙癢嚴重程度及蕁麻疹活動度的改善作用。本試驗的次要目的是，比較TLL-018與安慰劑在治療第12週時對蕁麻疹控制效果，達到蕁麻疹活動度良好控制和完全控制的患者比例，DLQI 0/1得到改善的患者比例及DLQI的改善情況，並確認TLL-018的安全性和耐受性。

試驗狀態。本試驗於2024年3月啟動，目前正在進行中。我們已於2025年7月完成入組工作。我們預計將於2026年第四季度完成這項試驗。

針對RA的關鍵臨床試驗

在中國針對活動性RA患者的IIa期臨床研究 (研究編號：CTR20212789) 已完成

這是一項隨機、雙盲、雙模擬、平行對照的IIa期研究，旨在評估TLL-018與托法替布在對甲氨蝶呤應答不足或不耐受的活動性RA患者中的療效和安全性。

業 務

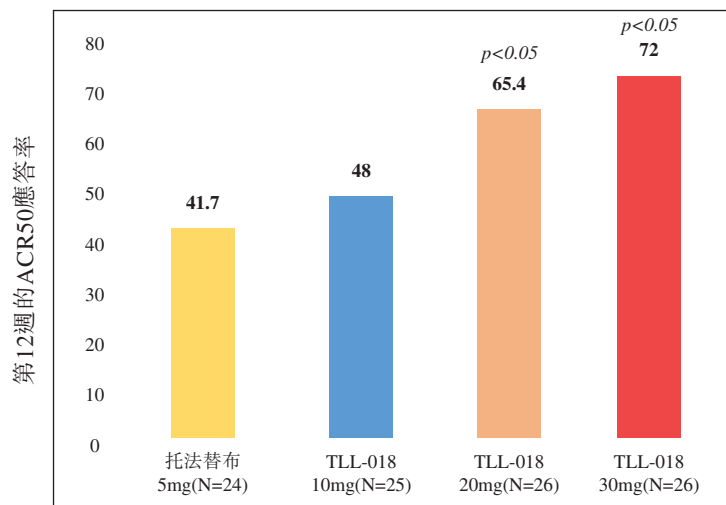
試驗設計。本試驗預計入組100名對甲氨蝶呤耐藥或不耐受的活動性類風濕關節炎患者，給予為期24週的治療。在第1部分（第0-12週），受試者按1:1:1:1的比例隨機分組，分別接受TLL-018 10mg BID、TLL-018 20mg BID、TLL-018 30mg BID，或陽性對照托法替布5mg BID。在第2部分（第12-24週），TLL-018 10mg BID組和托法替布5mg BID組中，治療第12週未能達到ACR50應答的患者被轉至TLL-018 20mg BID組；而在TLL-018 20mg BID組和TLL-018 30mg BID組中，治療第12週未能達到ACR50應答的患者則被轉至TLL-018 30mg BID組，繼續治療直至試驗結束。這是首個以托法替布為活性對照藥、針對RA開展的單藥療法頭對頭對照試驗。

試驗目的。本試驗的主要目的是評估各治療組在對甲氨蝶呤應答不足或不耐受的活動性RA患者中的療效。本試驗的次要目的是評估各治療組的安全性、PK和PD特性。

試驗狀態。本試驗於2022年2月啟動，並於2023年8月完成。共有101名受試者入組本研究。其中，25名受試者被分配至TLL-018 10mg BID組，26名受試者被分配至TLL-018 20mg BID組，26名受試者被分配至TLL-018 30mg BID組，24名受試者被分配至托法替布5mg BID對照組。所有受試者均接受過至少一劑研究藥物。

療效結果。在本研究的第1部分，用藥第12週時，TLL-018 10mg組、TLL-018 20mg組和TLL-018 30mg組的ACR50應答率分別為48.0%、65.4%和72.0%，而托法替布5mg組為41.7%。ACR50是衡量RA疾病活動度改善的指標。TLL-018 20mg組和TLL-018 30mg組與托法替布對照組之間的統計學比較顯示存在顯著差異 ($P < 0.05$)，中劑量TLL-018組和高劑量TLL-018組顯示出更優的療效。

第12週的ACR50應答率



用藥第12週，DAS28-hsCRP < 2.6的受試者比例在TLL-018 10mg組為39.1% (9/23)，在TLL-018 20mg組為37.5% (9/24)，在TLL-018 30mg組為52.2% (12/23)，在托法替布5mg組為17.4% (4/23)。DAS28-hsCRP是一個綜合評分系統，它結合了炎症標誌物高敏C反應蛋白(hsCRP)，並廣泛用於評估RA的治療效果和監測疾病活動度。所有TLL-018組均實現了更高的臨床緩解。

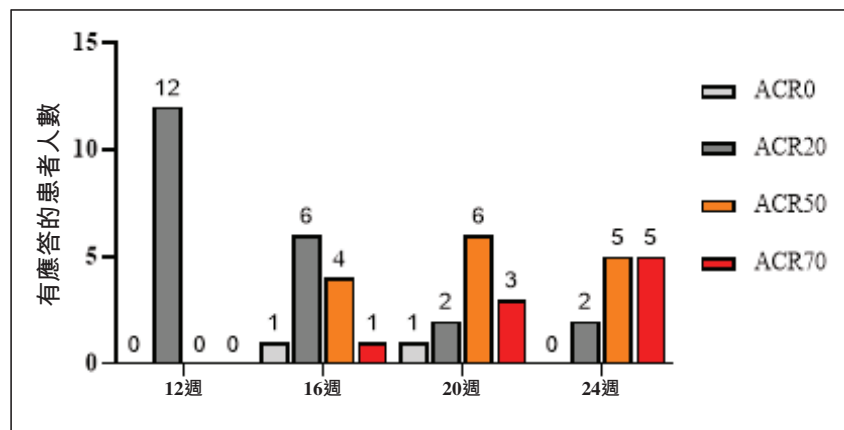
業 務

值得注意的是，與托法替布組相比，TLL-018 20mg組和TLL-018 30mg組在治療第12週時，DAS28-hsCRP、臨床疾病活動度指數(CDAI)、醫生總體評估(PGA)和患者總體評估(PtGA)方面也顯示出統計學上的顯著改善。相比之下，托法替布組的視覺模擬量表(VAS)評分（一種經證實用於評估急性疼痛和慢性疼痛的主觀測量指標）高於TLL-018 20mg組和TLL-018 30mg組。

在既往使用過JAK抑制劑（療效未知）的受試者中，TLL-018 10mg組、TLL-018 20mg組和TLL-018 30mg組的ACR50應答率分別為60% (3/5)、66.7% (6/9)和100% (4/4)，而托法替布組為66.7% (6/9)。在既往使用過生物製劑類改善病情抗風濕藥物(bDMARD)的受試者中，TLL-018 10mg組、TLL-018 20mg組和TLL-018 30mg組的ACR50應答率分別為20% (2/10)、61.5% (8/13)和71.4% (10/14)，而托法替布組為41.2% (7/17)。與托法替布組相比，TLL-018 20mg和30mg劑量組均表現出統計學上的顯著更優療效。

在本研究的第2部分中，從托法替布組轉至TLL-018 20mg組的患者表現出更顯著的改善。在托法替布組轉至TLL-018 20mg組的13名受試者中，1名在第16週退出(ACR20)，12名完成第24週治療者中有10名(83.3%)達到ACR50，12名中有5名(41.7%)在第24週達到ACR70。值得注意的是，對於在用藥第12週未能達到ACR50應答但隨後轉至TLL-018 20mg組的患者，其在使用藥第12週至第24週達到ACR50應答，這表明TLL-018 20mg可以有效克服對托法替布的耐藥性。

TLL-018克服對托法替布耐藥性的潛力



安全性結果。在研究期間，所有接受TLL-018治療的受試者均未出現惡性腫瘤、MACE或血栓栓塞事件等非預期嚴重不良事件(SAE)。

與托法替布組相比，TLL-018各組均表現出良好的總體安全性特性，這可以從SOC中TEAE的發生率和分佈、實驗室檢查結果和SAE的發生率中得到證明。大多數TEAE的嚴重程度較輕，各治療組之間無顯著差異。TLL-018 10mg組的TEAE發生率略低於托法替布組，而TLL-018 20mg和TLL-018 30mg組顯示出與托法替布組可比的安全性特性。

業 務

在為期12週的研究期間，TLL-018相關SAE的發生率為1.3%，顯著低於已發表數據顯示的在SELECT-NEXT試驗中烏帕替尼報告的4.1%。此外，沒有發生TLL-018相關TEAE導致治療中止的情況，而烏帕替尼報告的治療中止率為3.2%，這表明TLL-018觀察到的AE在嚴重程度上比烏帕替尼報告的更輕。

TLL-018各組中最常報告的AE包括感染（例如呼吸道感染、泌尿道感染和帶狀皰疹）和血脂異常，這與已知JAK1抑制劑的不良反應一致。與同類藥物相比，未觀察到非預期SAE。部分呼吸道感染可能與中國在2022年12月至2023年3月期間的新冠疫情爆發有關。下表總結了本研究前12週的安全性數據。

事件，n(%)	托法替布 5mg組 (N=24)	TLL-018 10mg組 (N=25)	TLL-018 20 mg組 (N=26)	TLL-018 30 mg組 (N=26)
TEAE	19 (79.2)	16 (64.0)	25 (96.2)	21 (80.8)
SAE	1 (4.2)	0	1 (3.8)	0
TEAE導致中止.....	1 (4.2)	0	0	0
感染	4 (16.7)	6 (24.0)	6 (23.1)	6 (23.1)
重度感染.....	0	0	2 (7.7)	0
機會性感染.....	0	0	0	0
帶狀皰疹.....	0	0	2 (7.7)	0
陽性T-spot	0	0	0	1 (3.8)
肝臟疾病.....	0	1 (4.0)	1 (3.8)	0
胃腸穿孔.....	0	0	0	0
惡性腫瘤.....	1 (4.2)*	0	0	0
MACE.....	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

縮寫：TEAE=治療期間出現的不良事件；SAE=嚴重不良事件；MACE=主要心血管不良事件

* 卵巢癌

在中國針對活動性RA患者的III期臨床研究（研究編號：CTR20232662）正在進行中

這是一項隨機、雙盲、陽性對照的III期研究，旨在評估TLL-018與托法替布在對生物製劑類改善病情抗風濕藥物(bDMARD)應答不足或不耐受的活動性RA患者中的療效和安全性。

試驗設計。本研究包括兩個部分。第1部分是一項為期24週的隨機、雙盲、陽性對照試驗，旨在比較TLL-018單藥療法與托法替布單藥療法在對bDMARD應答不足或不耐受的活動性RA患者中的療效。同時還評估TLL-018的安全性及PK特性。第2部分是一項為期28週的延期研究，在完成第1部分的患者中進行，以評估TLL-018在受試者

業 務

中長期治療的安全性及療效。整個研究包括一個為期42週的篩選期、一個為期24週的隨機雙盲陽性對照比較期(第1部分)、一個為期28週的延展期(第2部分)以及一個為期28天的安全性隨訪。

在本研究第1部分中，預計將有450名受試者以1:1的比例隨機分配至試驗組(TLL-018 20mg BID)和對照組(托法替布5mg BID)，並根據既往是否使用過JAK抑制劑和生物製劑進行分層。在第1部分治療滿24週並完成療效評估後，受試者將進入第2部分。在此部分中，TLL-018 20mg組將繼續其既往治療。對照組中未達到ACR50的受試者將轉為TLL-018 20mg BID治療，而達到ACR50的受試者將繼續其既往治療。第2部分的所有受試者將保持盲態。

試驗目的。第1部分的目的是評估TLL-018和托法替布治療對bDMARD應答不足或不耐受的活動性RA患者的療效，次要目的是評估TLL-018的安全性和PK特性。第2部分的目的是評估TLL-018在對bDMARD應答不足或不耐受的活動性RA患者中長期治療的安全性及療效。主要終點是第24週時達到ACR標準50%改善(ACR50)的患者比例。

試驗狀態。本試驗於2023年11月啟動，目前正在進行中。我們已於2025年7月完成患者入組，共有459名患者入組。我們預計將於2026年第四季度完成這項試驗。

在完成本試驗第1部分和第2部分共計52週的治療後，部分受試者也入組了一項長期擴展III期臨床研究。該長期擴展III期臨床試驗(試驗編號：*CTR20244903*)於2024年11月啟動，旨在評估TLL-018在活動性RA患者中的安全性、耐受性及療效。截至2025年7月30日，共有73名受試者入組本試驗。本試驗目前正在進行中，預計將於2027年完成。

與主管部門的重要溝通

試驗	里程碑／階段	時間線
CSU		
	向國家藥監局提交IND申請	2021年11月
	IND申請獲國家藥監局批准	2022年2月
針對CSU的III期臨床試驗 . . .	就我們計劃在中國開展的針對CSU的III期註冊性試驗，向國家藥監局提交結束II期試驗(EOP2)會議申請	2023年11月

業 務

試驗	里程碑／階段	時間線
	獲國家藥監局批准在中國開展針對CSU的III期註冊性試驗	2024年3月
RA		
	向FDA提交IND申請	2019年11月
	IND申請獲FDA批准	2020年1月
	向國家藥監局提交IND申請	2020年12月
	IND申請獲國家藥監局批准	2021年2月
針對RA的III期臨床試驗 . . .	就我們計劃在中國開展的針對RA的III期註冊性試驗，向國家藥監局提交EOP2會議申請	2023年1月
	獲國家藥監局批准在中國開展針對RA的III期註冊性試驗	2023年5月
針對RA的長期擴展III期臨床研究	就我們計劃在中國開展的針對RA的長期擴展III期臨床試驗，向國家藥監局提交EOP2會議申請	2024年11月
	獲國家藥監局批准在中國開展針對RA的長期擴展III期臨床試驗	2025年2月
AD		
	向國家藥監局提交IND申請	2023年2月
	IND申請獲國家藥監局批准	2023年4月
SLE		
	向國家藥監局提交IND申請	2023年6月
	IND申請獲國家藥監局批准	2023年8月

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何監管機構就我們TLL-018臨床開發計劃提出的任何關注或異議。

業 務

我們最終可能無法成功研發並上市TLL-018。

HL-300，一款強效、僅作用於皮膚的TYK2/JAK1/JAK2抑制劑

概述

HL-300是一款強效、僅作用於皮膚的TYK2/JAK1/JAK2抑制劑，作為皮膚病局部外用藥。HL-300通過選擇性佔據JAK激酶的ATP結合位點，阻斷JAK-STAT信號通路—該通路由多種IL和IFN共用，從而調節可導致AD、銀屑病和慢性手部濕疹等疾病的細胞因子環境。在體外藥效學研究中，與蘆可替尼相比，HL-300對JAK1、JAK2和TYK2表現出更強的抑制作用。在臨床前小鼠模型中，HL-300以明顯的劑量依賴性方式降低耳部腫脹及抓撓頻率，且效果在觀察期內持續存在。在2024年11月完成的I期試驗中，局部外用HL-300產生的全身暴露量極低。HL-300顯示出良好的安全性及耐受性，HL-300組與安慰劑組的TEAE在發生率、嚴重程度和類型上相似，其中所有TRAE均被評為1級，且未報告SAE。相較於其他同類局部外用JAK抑制劑，HL-300提供了更好的安全窗，這支持了繼續開發HL-300用於治療炎症性皮膚病適應症。

藥物設計與作用機制

JAK激酶是胞質酪氨酸激酶家族的成員，包含JAK1、JAK2、JAK3和TYK2四種，它們與I型和II型細胞因子受體的細胞內結構域相關聯。當細胞因子與其受體結合時，相關JAK會被募集，發生二聚化並進行自磷酸化，形成募集STAT轉錄因子的磷酸酪氨酸位點。磷酸化的STAT發生解離，形成同源或異源二聚體，並轉位至細胞核，以驅動控制細胞存活、增殖、分化和免疫功能的基因表達。失調的JAK-STAT信號傳導通過放大促炎細胞因子網絡（例如白介素和干擾素），促進自身免疫性疾病和炎症性疾病（例如類風濕關節炎、銀屑病、特應性皮炎和炎症性腸病）的病理發生。通過選擇性抑制JAK激酶活性，HL-300可阻斷STAT磷酸化和核轉位，從而阻止炎症介質的轉錄，進而減輕組織炎症及恢復自身免疫性疾病中的免疫平衡。

業 務

市場機會與競爭

作為一款局部外用、僅作用於皮膚的TYK2/JAK1/JAK2抑制劑，HL-300在皮膚病領域擁有巨大市場機遇。全身性JAK抑制劑和生物製劑雖然已顯著改善中重度疾病的治療，但市場對有效、安全且便捷的局部外用療法仍存在持續需求。目前的局部外用療法（如糖皮質激素）存在局限性，包括長期使用可能產生的副作用以及對更嚴重的病例療效不足。全身性JAK抑制劑雖然高度有效，但存在全身性副作用的風險，這使得對那些傾向於避免全身暴露，或患有輕中度疾病無需全身治療的患者來說，一種僅作用於皮膚的局部外用療法變得非常具有吸引力。此外，市場還需要能提供更好的長期疾病控制和管理，並能解決個性化治療不足問題的療法。

HL-300的「僅作用於皮膚」特性是一個顯著的差異化優勢。通過最大限度地減少全身暴露，HL-300可提供比全身性JAK抑制劑更好的安全性，這可能使其成為關注全身性副作用的患者和醫生更具吸引力的選擇。HL-300對TYK2/JAK1/JAK2的靶向抑制作用，可作用於這些皮膚病中涉及的關鍵炎症通路，這一作用機制在同類療法中已展現出良好前景。JAK抑制劑類藥物已在炎症性疾病和自身免疫性疾病領域獲得廣泛認可。口服和局部外用JAK抑制劑（如蘆可替尼乳膏、阿布昔替尼、烏帕替尼）獲批用於治療特應性皮炎以及TYK2抑制劑（如氬可來昔替尼）獲批用於治療銀屑病，均證明了該機制的有效性。HL-300可依託這一已被驗證的藥物類別，同時憑藉其局部外用、僅作用於皮膚的給藥方式，有望實現更好的安全性。

截至最後實際可行日期，全球共有兩種獲批用於皮膚病治療的局部外用JAK抑制劑，且中國內地尚無局部外用JAK抑制劑獲批。截至同日，全球有20餘種用於皮膚病治療的局部外用JAK抑制劑處於臨床開發階段，其中中國有超過15種。更多詳情，請參閱「行業概覽－全球JAK抑制劑市場－JAK抑制劑在自身免疫性疾病領域的市場機遇－局部外用JAK抑制劑的適應症」。

核心優勢

- I期結果超出預期，表明其具有良好的療效前景且全身暴露量極低。在I期臨床試驗中，健康志願者接受6.25mg至50mg範圍內的單次局部外用給藥後，HL-300的平均C_{max}值較低（低於1.0 ng/mL）。由於其代謝迅速，局部外用給藥後觀察到的全身暴露量可忽略不計，這最大限度地降低了脫靶效應風險，並支持在炎症部位形成較高的局部藥物濃度。

業 務

- 良好的安全性和耐受性。HL-300表現出高度可控的安全性。在I期臨床試驗中，大多數TEAE和所有TRAE均為1級，唯一的一項3級TEAE（纖維蛋白原降低）被認為與試驗藥物無關。未發生SAE，也未發生3級或更高級別的TRAE。HL-300組與安慰劑組的TEAE發生率相似（分別為48.3%和42.9%），TRAE發生率也具有可比性（分別為34.5%和28.6%），且所有事件在研究結束時均已消退或維持穩定。

臨床開發計劃

HL-300已成功完成在健康受試者中的I期臨床試驗，預計將於2025年第四季度啟動AD的Ib/IIa期療效探索性研究。

臨床試驗結果摘要

已完成的用於評估HL-300在中國健康受試者中的安全性、耐受性和藥代動力學特徵的I期研究（研究編號：CTR20241954）

本研究為一項在健康受試者中進行的隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量遞增研究，旨在評估HL-300經單次和多次口服遞增劑量給藥後的安全性、耐受性及藥代動力學特徵。

試驗設計。本試驗由SAD部分（n=24）和MAD部分（n=12）組成，共有36名健康受試者入組。在SAD部分，分別由4名、8名和12名受試者組成三個連續隊列，在第1天分別接受了濃度為0.25%、0.5%或1.0%的單次局部外用給藥HL-300或安慰劑，隨機化比例分別為3:1、3:1和5:1。受試者隨後接受了安全性和耐受性評估，並於第1天至第8天期間進行了藥代動力學血液採樣。在MAD部分，12名受試者按5:1的比例隨機分組，分別接受了濃度為1.0%的HL-300或安慰劑，給藥方案為從第1天到第6天BID，第7天QD。從第1天到第8天進行了相同的安全性、耐受性和藥代動力學評估。SAD部分和MAD部分均包括一個篩選期、一個治療期以及一個治療後隨訪期，用於監測給藥結束後受試者的安全性與耐受性。

試驗目的。本試驗的主要目的是評估HL-300在SAD和MAD給藥後的安全性和耐受性。本試驗的次要目標是明確HL-300在SAD和MAD給藥後在血漿中的PK特性。

試驗狀態。本試驗於2024年6月啟動，並於2024年11月完成。在完成隨機化後，共有36名受試者入組，其中35名受試者按計劃完成了整個試驗，另有1名受試者提前退出了本次試驗。

PK結果。健康志願者接受6.25mg至50mg範圍內的單次局部外用給藥後，HL-300的平均C_{max}值較低（低於1.0 ng/mL）。

業 務

安全性結果。HL-300軟膏的單次和多次給藥在健康成年受試者中均耐受良好，HL-300組與安慰劑組在TEAE發生率、類型和嚴重程度方面均相似，且所有TRAE均為輕度（1級）。研究期間未出現任何安全性問題，也未發生任何SAE。下表列出了本次試驗中AE的詳細資料。

事件，n (%)	安慰劑組 (N=7)	HL-300 6.25 mg組 (N=3)	HL-300 25 mg組 (N=6)	HL-300 50 mg組 (N=10)	HL-300 50mg BID (N=10)
TEAE	3 (42.9)	3 (100.0)	1 (16.7)	4 (40.0)	6 (60.0)
TRAE	2 (28.6)	3 (100.0)	1 (16.7)	2 (20.0)	4 (40.0)
SAE	0	0	0	0	0
SAR	0	0	0	0	0
TEAE導致中止.....	0	0	0	0	0
TRAE導致中止.....	0	0	0	0	0
TEAE (3級及更高 級別).....	0	0	0	1 (10.0)	0
TRAE (3級及更高 級別).....	0	0	0	0	0

縮寫：AE=不良事件；TEAE=治療期間出現的不良事件；TRAE=治療相關不良事件

選取的部分臨床前數據

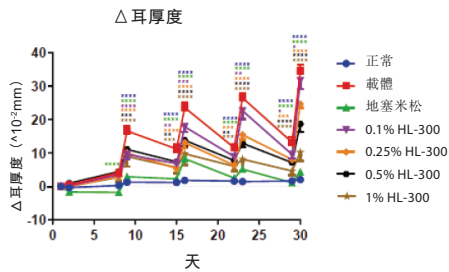
在臨床前研究中，HL-300已證明其能強效抑制JAK介導的炎症信號傳導。在體外研究中，HL-300對JAK1、JAK2和TYK2表現出強效抑制活性，細胞學檢測已證實其能夠阻斷細胞因子誘導的相應JAK通路激活，且療效優於蘆可替尼。在50 nM濃度下進行的激酶選擇性分析結果顯示，在85種激酶中，僅有7種的抑制率超過80%，其中包括TYK2、JAK2、ACK1、JAK1、JAK3、Aurora B和Aurora A，這表明其具有高度的靶點選擇性。在體內研究中，局部外用HL-300軟膏在DNFB誘導的特應性皮炎、DNFB誘導的癢疹和hIL-23誘導的銀屑病小鼠模型中均展現出顯著療效。此外，藥代動力學研究表明，HL-300具有良好的皮膚滲透性，且全身暴露量極低，從而降低了脫靶效應風險。這些數據共同表明，HL-300軟膏具有良好的安全性和療效，為其在銀屑病、特應性皮炎等自身免疫性皮膚病中的進一步臨床開發提供了支持。

業 務

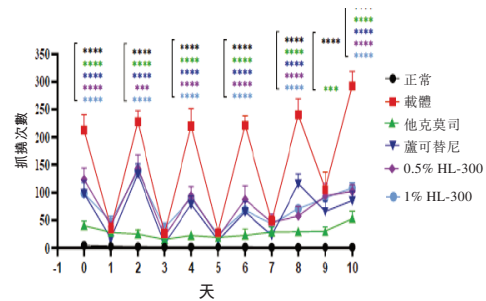
HL-300在體外細胞實驗中對JAK信號通路的抑制

刺激	測定系統	結果讀出	通路	化合物	IC ₅₀ (nM)
IL-6.....	人外周血 單核細胞	pSTAT3	JAK1	蘆可替尼	74.2
				HL-300	80.3
IL-12/IL-18.....	NK92	IFN- γ	TYK2	托法替布	164.4
				HL-300	2.0
TPO	人全血	pSTAT3	JAK2	蘆可替尼	421.4
IL-13.....	HT29	pSTAT6	JAK1/JAK2	蘆可替尼	74.6
				HL-300	60.4
IL-4.....	Romas	pSTAT6	JAK1/JAK2	蘆可替尼	103.8
				HL-300	85.6

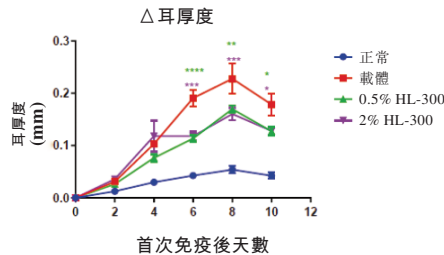
DNFB誘導的特應性皮炎小鼠模型中的右耳厚度變化



DNFB誘導的癢疹小鼠模型中的抓撓頻率



hIL-23誘導的銀屑病小鼠模型中的右耳厚度變化



與主管部門的重要溝通

我們於2024年2月就HL-300治療輕中度特應性皮炎和輕中度斑塊狀銀屑病向國家藥監局提交了IND申請，並於2024年4月獲得批准，據此我們於2024年6月啟動了HL-300的I期臨床試驗，並於2024年11月完成了該試驗。此外，我們於2024年12月就HL-300治療中重度手部濕疹向國家藥監局提交了IND申請，並於2025年3月獲得批准。

業 務

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何監管機構就我們HL-300臨床開發計劃提出的任何關注或異議。

我們最終可能無法成功研發並上市HL-300。

HL-450：一款NLRP3抑制劑

HL-450是一款臨床前階段的NLRP3抑制劑，開發用於治療急性痛風及其他外周疾病。NLRP3炎症小體是一種多蛋白複合物，在激活先天免疫系統中發揮核心作用。在急性痛風中，尿酸鈉晶體沉積於關節腔內，被駐留的巨噬細胞吞噬後，繼而觸發NLRP3的寡聚化，並募集銜接蛋白ASC，進而活化半胱天冬酶-1。活化後的半胱天冬酶-1將IL-1 β 前體和IL-18前體裂解為成熟的促炎形式，進而驅動中性粒細胞浸潤，誘發組織腫脹和疼痛反應。HL-450通過直接與NLRP3蛋白結合並阻止其構象活化，阻斷炎症小體的組裝，從而減少下游半胱天冬酶-1的活化、細胞因子的成熟及細胞的焦亡。這種上游干預旨在從其源頭快速減弱炎症級聯反應，而非單純靶向單個細胞因子。

除急性痛風外，NLRP3炎症小體的異常活化也與一系列外周炎症性疾病有關，包括某些肌肉骨骼、皮膚和代謝性疾病，這些疾病中無菌性危險信號或晶體沉積物可引發相似的致病通路。我們相信，通過選擇性靶向NLRP3炎症小體，該治療方法有望快速緩解急性症狀，並改善慢性外周炎症性疾病的疾病進程，同時最大程度減少廣譜抗炎藥物相關的全身性免疫抑制風險。

目前急性痛風的治療方案包括皮質類固醇、非甾體消炎藥、秋水仙鹼和生物製劑；然而，每一類藥物都面臨顯著的臨床局限性：皮質類固醇可能引發代謝紊亂，非甾體消炎藥可能導致胃腸道毒性，秋水仙鹼可能造成骨髓抑制與肝功能異常，生物製劑則存在感染風險且治療成本較高。這些顧慮限制了它們的長期效用和更廣泛的臨床應用。與此同時，以NLRP3抑制劑為代表的小分子藥物正作為新型療法逐漸興起，這類藥物具有獨特優勢，包括口服方便、患者依從性更高，且有望降低給藥頻率。儘管目前用於治療急性痛風的小分子藥物仍處於臨床開發階段且全球尚無獲批藥物，但這些特點凸顯了NLRP3抑制劑作為一種新型治療選擇，在治療急性痛風及其他外周疾病方面的潛力。

HL-450目前處於臨床前開發階段。我們預計將於2026年第三季度提交HL-450的IND申請。

我們最終可能無法成功研發並上市HL-450。

業 務

TLL-009：一款TYK2/JAK1抑制劑

TLL-009是一款基於我們專有激酶抑制劑平台開發的高選擇性臨床前TYK2/JAK1抑制劑。

2023年7月，我們將TLL-009的獸用開發和商業化權利對外許可予上海建毅騰創生物醫藥科技有限公司（「**建毅騰創**」）。TLL-009的INAD申請預計將於2026年第一季度提交至中國農業農村部獸藥評審中心。

我們最終可能無法成功研發並上市TLL-009。

我們的神經退行性疾病產品線

TLL-041/BHV-8000：全球同類唯一且潛在首創的具有腦滲透性、高選擇性的TYK2/JAK1抑制劑

概述

根據弗若斯特沙利文的資料，TLL-041是全球首款也是唯一一款具有腦滲透性的選擇性TYK2/JAK1抑制劑，適用於神經退行性疾病治療。TLL-041通過靶向TYK2和JAK1—這兩種經由STAT通路調控促炎細胞因子信號傳導的關鍵調控因子—旨在減輕與多種中樞神經系統疾病進展相關的神經炎症。該化合物已完成I期臨床試驗，期間展現出強大的中樞神經系統滲透能力，並證實了其與生物標誌物靶點的結合能力。值得注意的是，相較於JAK2、JAK3及其他激酶，TLL-041展現出更高的選擇性；與選擇性較低的JAK抑制劑相比，這一特性使其具備潛在的安全性優勢。

2023年3月，我們與Biohaven簽署了許可及開發協議。根據該協議，我們授予Biohaven在大中華區以外地區研究、開發、生產和商業化TLL-041/BHV-8000的獨家、需支付特許權使用費且可再許可的許可，同時，我們保留在大中華區研究、開發、生產和商業化TLL-041/BHV-8000的全部權利。詳情請參閱「—我們的重大合作及許可安排」。根據我們與Biohaven達成的安排，我們已於2023年4月將已獲FDA批准的I期臨床試驗IND的申辦權轉讓予Biohaven。

業 務

在Biohaven進行的首次人體I期臨床試驗和慢性毒性研究中，TLL-041展現出優異的血腦屏障滲透能力。I期數據和慢性非臨床毒性數據支持其進入後期階段開發。為評估其在帕金森病中的潛力，Biohaven於2025年5月在美國啟動了TLL-041的II/III期臨床研究，這標誌著其在CNS疾病臨床開發方面邁出了重要一步。於2025年10月，國家藥監局授予TLL-041/BHV-8000用於預防阿爾茨海默病患者治療期間出現的澱粉樣蛋白相關影像學異常的IND批准。經批准的I期試驗設計為藥代動力學橋接研究，以確認中國人群與美國人群之間的藥物暴露等效性，並將作為TLL-041/BHV-8000在中國針對帕金森病和阿爾茨海默病後續臨床開發的基礎。I期研究預計將於2025年啟動，並最早於2026年第一季度完成。於完成橋接研究後，我們計劃參與Biohaven的帕金森病全球註冊性研究項目。在取得積極的頂線結果後，Biohaven應我們要求將提交中國的上市許可申請，並在獲批後將上市許可轉讓予我們。與此同時，在完成I期橋接研究後，我們還計劃在中國推進TLL-041針對阿爾茨海默病的II期臨床試驗，以滿足該患者群體的未被滿足醫療需求。

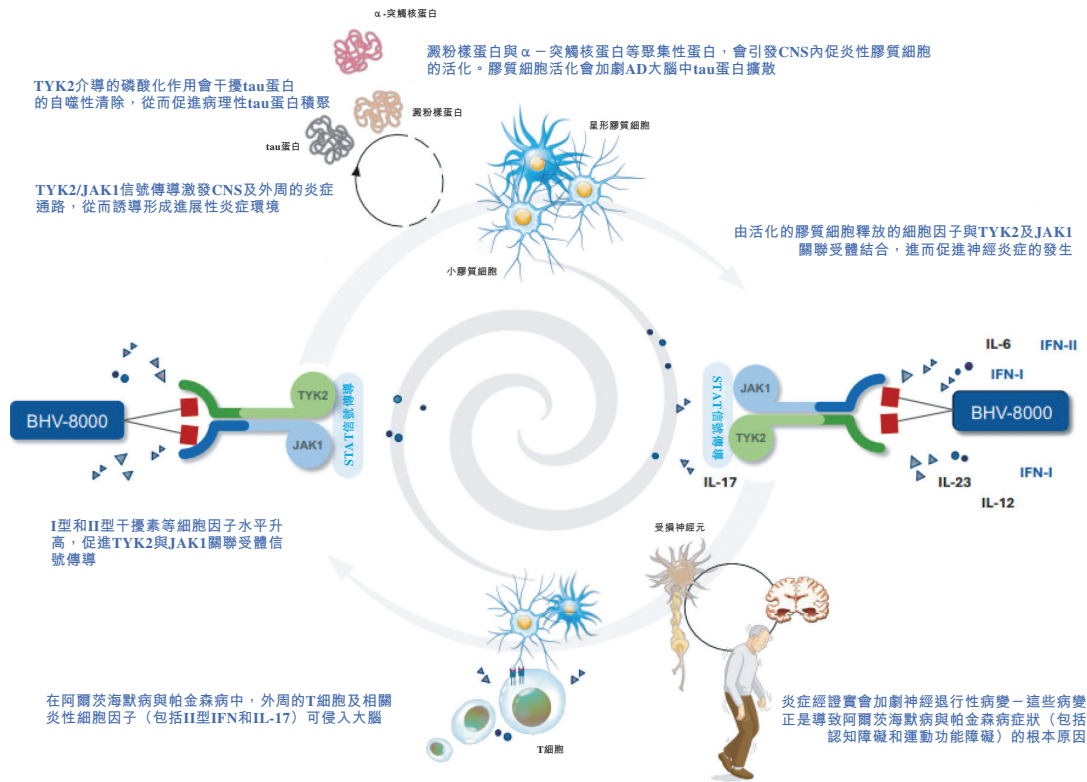
藥物設計與作用機制

在阿爾茨海默病、帕金森病及其他神經退行性疾病中，TYK2/JAK1信號傳導失調會同時導致中樞及外周免疫激活。β澱粉樣蛋白和α-突觸核蛋白等聚集性蛋白可活化膠質細胞，進而促使促炎細胞因子（包括I型和II型干擾素、IL-6、IL-12、IL-17及IL-23）的釋放。這些細胞因子通過TYK2和JAK1關聯受體傳導信號，進而維持慢性炎症環境—該環境會促進小膠質細胞活化、星形膠質細胞反應性增生、T細胞向中樞神經系統(CNS)浸潤，並引發下游神經元損傷。

TYK2信號傳導還介導tau蛋白磷酸化，這種磷酸化不僅會干擾自噬清除機制，更會促進病理性tau蛋白的積聚。在臨床前模型中，TYK2基因敲低可降低病理性tau蛋白水平，並減輕神經退行性病變。通過選擇性抑制TYK2與JAK1，TLL-041/BHV-8000旨在實現以下目標：(i)阻斷CNS內的膠質細胞活化，從而減少神經毒性炎症介質的產生；(ii)抑制外周免疫細胞活化及細胞因子釋放，限制免疫細胞向腦部的遷移；(iii)中斷致病性細胞因子信號傳導（如IFN-α/β、IFN-γ、IL-12、IL-23和IL-17），進而抑制參與神經退行性病變的先天性和適應性免疫反應；及(iv)通過阻止TYK2介導的tau蛋白磷酸化，可能減少tau蛋白病變，支持神經元存活。

業 務

TLL-041/BHV-8000的作用機制如下圖所示：



資料來源：Biohaven公開展示資料

靶向這些通路的治療原理得到了大規模真實世界流行病學證據的進一步支持。根據Biohaven委託及資助的Komodo Health數據庫（涵蓋超320百萬名患者及逾八年縱向數據）的真實世界分析顯示，接受抗TNF或抗IL-17療法治療的患者群體，其帕金森病發病率相較於未治療人群在統計學上呈顯著降低趨勢。這一群體層面信號不僅與神經炎症假說相吻合，更印證了抑制細胞因子通路具有改變帕金森病風險與疾病進展的潛力。

治療方案	PD事件	人年	發生率 (每100人年)	調整後的IRR (95%置信區間)	P值
抗TNF或抗IL-17暴露	2,957	393,114	0.66	0.77 (0.74 – 0.80)	<0.0001
無治療	50,562	5,328,307	0.95		
抗TNF暴露	2,471	371,867	0.66	0.64 (0.52 – 0.80)	<0.0001
無治療	50,562	5,328,307	0.95		
抗IL-17暴露	81	15,598	0.52	0.77 (0.78 – 0.81)	<0.0001
無治療	50,562	5,328,307	0.95		

縮寫：IRR=發病率比；TNF=腫瘤壞死因子

資料來源：Biohaven公開展示資料

業 務

市場機會與競爭

鑒於阿爾茨海默病、帕金森病等疾病使人衰弱的特性以及缺乏根治性療法，神經退行性疾病已成為一個重要的臨床需求領域。這類疾病以神經元結構和功能進行性喪失為特徵，會導致嚴重的發病率、死亡率，並帶來沉重的社會經濟負擔。近年來，隨著對神經炎症及免疫介導機制的認識不斷深入，突出了：在中樞神經系統內，TYK2和JAK1通路通過失調的細胞因子信號傳導及慢性炎症推動神經退行性病變，二者在這一過程中發揮著關鍵作用。因此，TYK2/JAK1的抑制作用已引起廣泛的科學關注，成為一種有前景的治療策略，因為它有望在分子水平上調控病理性免疫反應並減輕神經元損傷。

TLL-041的市場機遇主要源於龐大的目標患者群體規模及當前缺乏有效的改善病情療法。TLL-041的目標市場涵蓋更廣泛的神經退行性疾病領域，該領域2024年市場規模估值約為558億美元，預計到2028年將增長至745億美元，到2033年將增長至998億美元，2024年至2028年期間和2028年至2033年期間的複合年增長率分別為7.5%和6.0%。其中，2024年全球帕金森病治療市場規模為52億美元，預計到2028年將達57億美元，到2033年將達73億美元；而阿爾茨海默病與帕金森病的合併市場規模預計將從2024年的144億美元擴增至2033年的263億美元。

儘管這些市場規模龐大，但仍存在對能夠延緩或阻止疾病進展而非僅僅是控制症狀的療法的大量未滿足需求。當前針對帕金森病和阿爾茨海默病的治療手段主要以緩解症狀為主，因此對新作用機制和更佳安全性的需求日益迫切。TLL-041的作用機制靶向CNS內的神經炎症和免疫失調，這一新型治療方法有望使其區別於現有療法。TLL-041以其獨特的不含氫供體的結構為基礎，解決了目前治療神經退行性疾病中血腦屏障遞送面臨的難題，並在確保有效遞送至CNS並具有強大的腦滲透性方面展現出潛力。TLL-041對TYK2和JAK1具有高選擇性，能夠規避選擇性較低的JAK抑制劑（如對JAK2/JAK3產生影響的抑制劑）相關的安全性風險，這可能使其具備更寬的治療指數並減少不良反應，從而進一步提升其市場吸引力。此外，TYK2和JAK1抑制劑已成功進入外周自身免疫性疾病（如銀屑病和炎症性腸病）市場，驗證了該通路的治療潛力。TLL-041在已確立的療效基礎上，將其擴展至CNS疾病領域，而在該領域，腦部滲透性至關重要。

截至最後實際可行日期，全球範圍內及中國境內均未批准任何JAK抑制劑用於治療帕金森病或阿爾茨海默病，而TLL-041/BHV-8000是唯一一款針對帕金森病處於臨床開發階段的JAK抑制劑。欲了解更多詳情，請參閱「行業概覽－全球JAK抑制劑市場－JAK抑制劑在神經退行性疾病領域的市場機遇」。

業 務

核心優勢

- 創新化學方法實現了對CNS的精準免疫調節。TLL-041憑藉其獨特的分子設計脫穎而出，該設計基於一種新型激酶抑制劑結構。通過有意從其化學結構中去除氫供體，TLL-041實現了強效的腦滲透能力和更高的選擇性，同時最大限度地減少了脫靶相互作用，使其有別於所有其他JAK抑制劑。這種合理設計不僅提升了血腦屏障滲透性，而且降低了不必要的副作用風險，支持其發展成為一種靶向CNS的療法。
- 同類首創潛力重新定義了神經退行性疾病的治療方法。作為全球唯一一款處於臨床開發階段的、具有腦滲透性和高選擇性的用於治療神經退行性疾病的TYK2/JAK1抑制劑，TLL-041在這一需求未被滿足的治療領域擁有明顯的先發優勢。它被定位為一種潛在的同類首創療法，能夠解決帕金森病和阿爾茨海默病等神經退行性疾病存在的大量未被滿足需求 — 這些疾病目前仍缺乏有效的改善病情療法。TLL-041能夠穿透血腦屏障並直接在CNS內發揮作用，這使其與現有JAK抑制劑形成顯著區別 — 現有JAK抑制劑通常缺乏足夠的CNS暴露量和選擇性。這種開創性地位提升了其競爭優勢，也為進行性CNS疾病治療的變革性進展帶來了希望。
- 令人信服的I期結果證實了TLL-041具有強大的腦滲透性和靶點結合能力。在TLL-041的I期試驗中，觀察到令人鼓舞的數據，這進一步驗證了其治療潛力。與安慰劑相比，TLL-041顯著降低了與TYK2和JAK1信號通路相關的關鍵炎症生物標誌物，包括IP-10、高敏C反應蛋白(hsCRP)和干擾素-β(IFN-β)。這些顯著的生物標誌物變化為藥物與靶點的結合提供了直接證據，也印證了該藥物可通過抑制神經炎症發揮作用，而神經炎症正是神經退行性疾病中神經元損傷的核心驅動因素。觀察到的藥效學效應進一步證實，TLL-041有望通過調節CNS內的免疫反應來實現有意義的臨床獲益。

臨床開發計劃

在Biohaven進行的首次人體I期臨床試驗和慢性毒性研究中，TLL-041/BHV-8000展現出優異的血腦屏障滲透能力。I期數據和慢性非臨床毒性數據支持其進入後期階段開發。為評估其在帕金森病中的潛力，Biohaven於2025年5月在美國啟動了TLL-041的II/III期臨床研究。於2025年10月，國家藥監局授予TLL-041/BHV-8000用於預防阿爾茨海默病患者治療期間出現的澱粉樣蛋白相關影像學異常的IND批准。經批准的I期試驗設計為藥代動力學橋接研究，以確認中國人群與美國人群之間的藥物暴露等效性，並將作為TLL-041/BHV-8000在中國針對帕金森病和阿爾茨海默病後續臨床開發的基礎。I期研究預計將於2025年啟動，並最早於2026年第一季度完成。於完成橋接研究後，我們計劃參與Biohaven的帕金森病全球註冊性研究項目。在取得積極的頂線結果後，Biohaven應我們要求將提交中國的上市許可申請，並在獲批後將上市許可轉讓予我們。與此同時，在完成I期橋接研究後，我們還計劃在中國推進TLL-041針對阿爾茨海默病的II期臨床試驗，以滿足該患者群體的未被滿足醫療需求。

業 務

臨床試驗結果摘要

Biohaven在美國開展的TLL-041/BHV-8000 I期臨床試驗已完成，該試驗的目的是評估TLL-041/BHV-8000在健康受試者中口服給藥後的安全性、耐受性、藥代動力學和藥效學特徵

該試驗為首次人體I期臨床試驗，旨在通過單次劑量遞增(SAD)和多次劑量遞增(MAD)研究設計，在健康受試者中評估TLL-041/BHV-8000的一種口服緩釋片劑。

試驗設計。BHV8000-101是一項I期單次和多次劑量遞增(SAD/MAD)研究，探索了TLL-041/BHV-8000在6至30mg劑量範圍內、給藥時間不超過14天的情況。BHV8000-102是一項I期研究，其中TLL-041/BHV-8000(20mg)每日給藥，持續7天。在所有隊列中，8名受試者按3:1的比例隨機分配，接受盲法TLL-041/BHV-8000(緩釋(extended-release, ER)劑)或安慰劑。三個SAD隊列在空腹條件下分別接受10mg、20mg或30mg的ER TLL-041/BHV-8000或安慰劑。類似地，三個MAD隊列也是在空腹條件下每日分別接受6mg、10mg或20mg的ER TLL-041/BHV-8000或安慰劑，連續給藥14天。在-101 MAD階段測量了炎症生物標誌物，並在-102研究中估計了腦脊液(CSF)與血漿的比值。共有43名受試者接受了TLL-041/BHV-8000，共有15名受試者接受了相同的安慰劑。

	BHV-8000 (n=43)	安慰劑 (n=15)
年齡，歲，均值（標準差）	39.3 (9.1)	41.1 (10.7)
性別，n (%)		
女性	5 (11.6)	1 (6.7)
男性	38 (88.4)	14 (93.3)
種族，n (%)		
白人	20 (46.5)	11 (73.3)
黑人或非裔美國人	21 (48.8)	4 (26.7)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	1 (2.3)	-
其他	1 (2.3)	-
族裔，n (%)		
西班牙裔/ 拉丁裔	23 (53.5)	9 (60.0)

資料來源：Biohaven公開數據

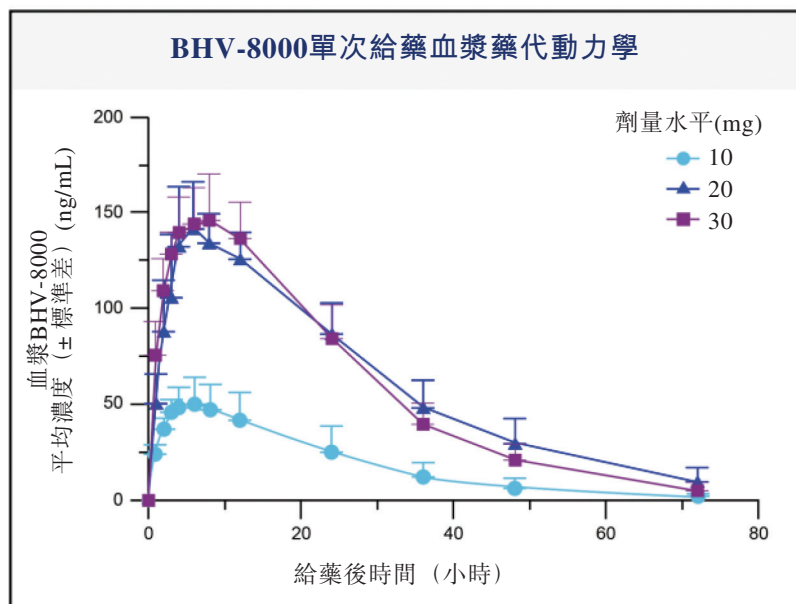
業 務

試驗目標。主要試驗目標包括評估安全性和耐受性、表徵血漿和腦脊液藥代動力學(PK)特徵，以及評估對炎症生物標誌物的藥效學(PD)影響。

試驗狀態。2023年4月，我們將該臨床試驗的申辦權轉讓予Biohaven，該公司已於2023年5月啟動TLL-041/BHV-8000在健康受試者中的給藥工作，並已完成該試驗。

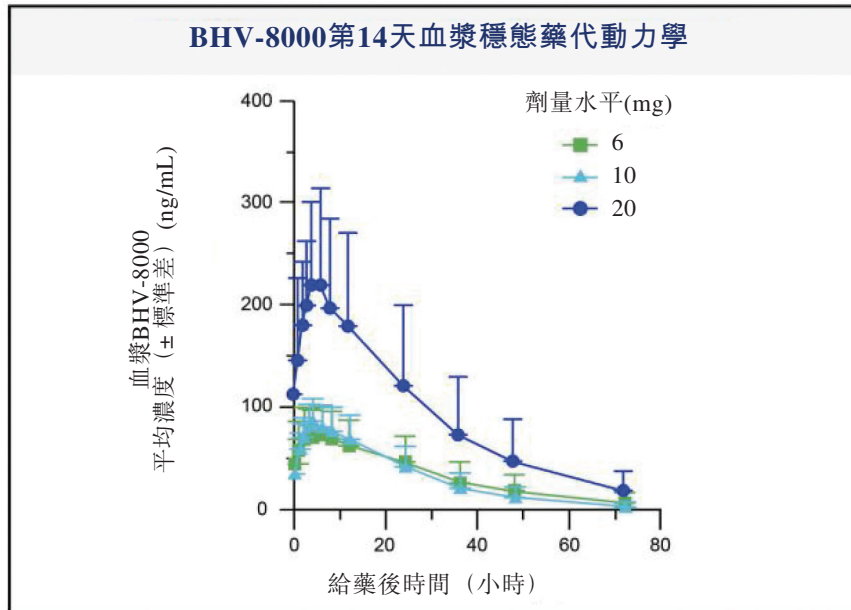
PK結果。TLL-041/BHV-8000的PK顯示出強大的腦滲透性，約50%的血漿暴露量以游離藥物形式存在於CNS中，在臨床劑量下可持續維持對TYK2和JAK1 IC₅₀以上的覆蓋率。TLL-041/BHV-8000的幾何平均消除半衰期(t_{1/2})在單次和多次給藥後均介於11至14小時。穩態下，AUC和C_{max}的蓄積約為1.7倍。我們在兩個研究時間點收集了腦脊液(「CSF」)樣本，以評估藥物對中樞神經系統的滲透情況。給藥後6小時和24小時的平均(CV%)腦脊液與血漿的比值分別為0.43 (10.1)和0.50 (13.3)，表明TLL-041/BHV-8000隨時間推移對CSF的滲透性良好且穩定。

BHV-8000單次給藥藥代動力學(PK)支持每日一次口服給藥



業 務

BHV-8000 穩態藥代動力學支持每日一次口服給藥

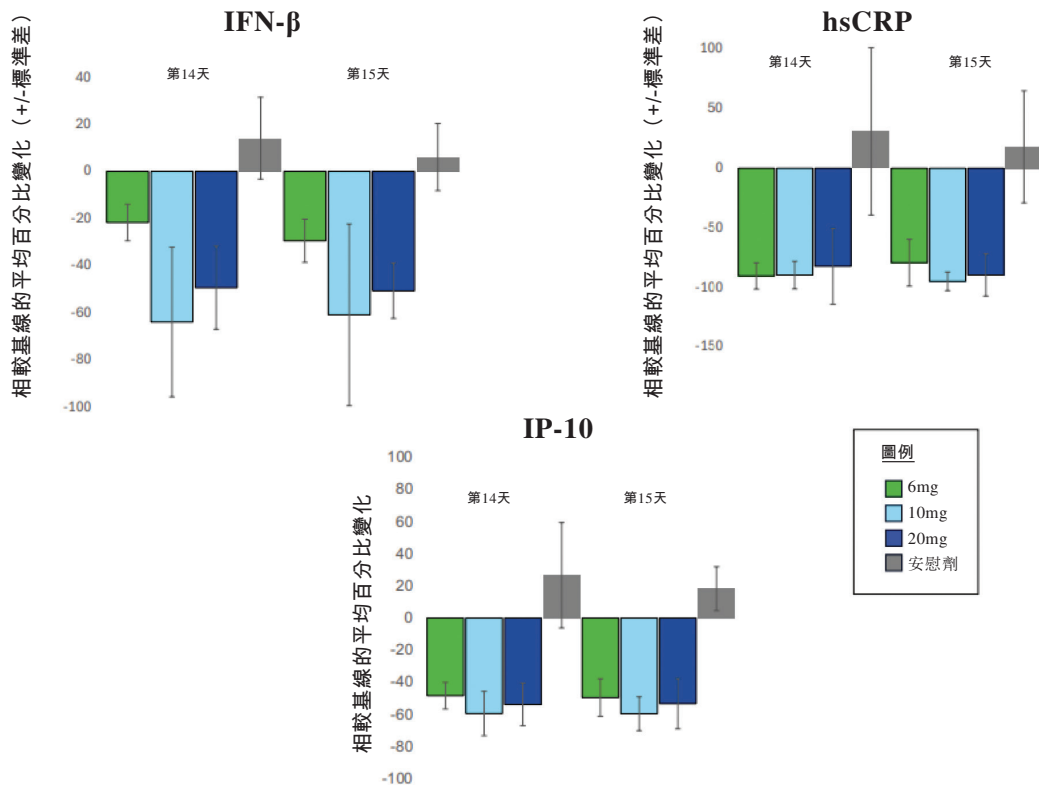


資料來源：Biohaven 公開數據

療效結果。多次給藥TLL-041/BHV-8000後，與安慰劑相比，在每個TLL-041/BHV-8000治療隊列中均觀察到基線炎症生物標誌物（包括IP-10、hsCRP和IFN- β ）水平出現更大幅度的降低。該靶點結合證據表明，TLL-041/BHV-8000具有潛在的消炎作用。

業 務

BHV-8000有效降低炎症生物標誌物水平



資料來源：Biohaven公開數據

安全性結果。總體而言，TLL-041/BHV-8000組與安慰劑組AE的發生率相似（約為20%）。所有AE均為輕度，除一例（中度頭痛）外。無嚴重AE。在MAD階段，觀察到劑量相關的血小板降低（僅限於1級CTCAE），這與JAK1類效應一致。其他實驗室指標未見不良趨勢。

在健康成年人中，TLL-041/BHV-8000普遍安全且耐受性良好，同時顯示其具有消炎作用。TLL-041/BHV-8000在外周和CNS中均顯示出良好的PK特性，其在人體中的CNS滲透率約為50%。這些研究結果支持繼續開發TLL-041/BHV-8000用於治療神經退行性疾病。

在中國健康受試者中正在進行的I期藥代動力學橋接研究(CTR20254550)

這是一項隨機、雙盲、安慰劑對照、單次劑量遞增給藥的I期研究，評估BHV-8000/TLL-041在中國健康受試者中的藥代動力學特性、安全性及耐受性。

業 務

試驗設計。本次研究預計將入組合共26名受試者，包括3個隊列（10 mg、20 mg及30 mg）。10 mg和30 mg組各包括8名受試者，而20 mg組將包括10名受試者。10 mg和30 mg組的受試者將按3:1的比例隨機分配，服用BHV-8000/TLL-041或安慰劑。20 mg組的受試者將按4:1的比例隨機分配，服用BHV-8000/TLL-041或安慰劑。該研究包括篩選期（第-14天至第-1天）及住院觀察期。受試者將於第-1天獲准進入I期臨床單元。於第1天，彼等將單次口服研究藥物或安慰劑。受試者將須於單元內停留至第4天或直至提前退出研究為止。於住院期間，將收集藥代動力學特性及生物標誌物血液樣本，並評估安全性及耐受性。

試驗目的。本次研究的主要目的為評估BHV-8000/TLL-041於單次劑量遞增給藥後的藥代動力學特性。次要目的包括評估BHV-8000/TLL-041的安全性及耐受性，及估計單次劑量遞增給藥後生物標誌物的變化。

試驗狀態。該研究將於2025年12月啟動並預期於2026年第一季度完成。

選取的部分臨床前數據

通過立體定向單側注射AAV-hm- α -Syn至8週齡C57BL/6J雄性小鼠的黑質，建立了 α -Syn過表達小鼠模型。在AAV-hm- α -Syn注射後第3天起，通過口服灌胃方式每日兩次給予小鼠TLL-041，劑量分別為10mg/kg/day和30mg/kg/day，連續給藥39天。研究通過行為學測試、酪氨酸羧化酶陽性（TH+）神經元與同種異體移植炎症因子1陽性（Iba1+）小膠質細胞的免疫染色檢測，以及細胞因子水平檢測，評估TLL-041的療效及神經保護作用。

給予10mg/kg和30mg/kg劑量的TLL-041後，模型動物在曠場試驗中的運動距離分別增加了36.8%和61.4%，在轉棒試驗中的停留時間分別增加了14.8%和64.4%，在握力試驗中的最大握力分別增加了48.5%和47.5%。此外，TLL-041的給藥可減輕小膠質細胞活化（通過Iba1+小膠質細胞數量減少表明），並促進神經元存活（通過TH+神經元數量增加及IL-6表達降低共同表明）。

在 α -Syn過表達小鼠模型中，TLL-041給藥可改善小鼠的異常運動功能障礙、抑制炎症性小膠質細胞活化，並對神經退行性病變起到保護作用。這些研究結果表明，通過TLL-041抑制TYK2/JAK1有望成為一種用於治療帕金森病及其他神經炎症性疾病和神經退行性疾病的全新的改善病情療法。

業 務

與主管部門的重要溝通

我們已於2022年11月向FDA提交TLL-041的IND申請，並於2023年3月獲批。同月，我們與Biohaven簽署了許可及開發協議。根據該協議，我們授予Biohaven在大中華區以外地區研究、開發、生產和商業化TLL-041/BHV-8000的獨家、需支付特許權使用費且可再許可的許可，同時，我們保留在大中華區研究、開發、生產和商業化TLL-041/BHV-8000的全部權利。根據我們與Biohaven達成的安排，我們已於2023年4月將該項IND的申辦權轉讓予Biohaven。

於2025年5月，Biohaven啟動了TLL-041/BHV-8000針對早期帕金森病的II/III期註冊性研究。為推動將中國內地的臨床試驗中心納入這一全球項目，我們同意Biohaven在我們的地區內開展有關全球研究，並委任Biohaven為當地申辦方。我們作為Biohaven在中國的當地代理，負責監管申報、與中國監管機構的溝通及進口許可事宜。

於2025年10月，國家藥監局授予TLL-041/BHV-8000用於預防阿爾茨海默病患者治療期間出現的澱粉樣蛋白相關影像學異常的IND批准。經批准的I期試驗設計為藥代動力學橋接研究，以確認中國人群與美國人群之間的藥物暴露等效性，並將作為TLL-041/BHV-8000在中國針對帕金森病和阿爾茨海默病後續臨床開發的基礎。I期研究預計將於2025年啟動，並最早於2026年第一季度完成。

於完成橋接研究後，我們計劃參與Biohaven的帕金森病全球註冊性研究項目。在取得積極的頂線結果後，Biohaven應我們要求將提交中國的上市許可申請，並在獲批後將上市許可轉讓予我們。與此同時，在完成I期橋接研究後，我們還計劃在中國推進TLL-041針對阿爾茨海默病的II期臨床試驗，以滿足該患者群體的未被滿足醫療需求。

詳情請參閱「— 我們的重大合作及許可安排」。

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何監管機構就我們TLL-041臨床開發計劃提出的任何關注或異議。

我們最終可能無法成功研發並上市TLL-041。

業 務

HL-400：一種具有腦滲透性、高選擇性的NLRP3抑制劑

概述

HL-400是一種具有腦滲透性、高選擇性且有望成為同類最佳的NLRP3抑制劑，旨在調節神經炎症。該藥物目前正被開發用於治療帕金森病等CNS疾病。

臨床前研究中，HL-400在經口服給藥後的多種動物模型中表現出優異的血腦屏障滲透性。除了具備良好的藥物特性外，該化合物還表現出對NLRP3的有效抑制，抑制IL-1 β 產生的體外IC₅₀值為6.6 nM，體內IC₅₀值為7.7 nM。同時，其對TNF- α 、NLRP1、AIM2和NLRC4炎症小體活性以及80種激酶均具有高選擇性，且未觀察到明顯的細胞毒性。基於其良好的臨床前療效結果，HL-400有望成為治療帕金森病等CNS疾病適應症的同類最佳藥物。

我們於2025年4月獲得FDA的IND批准，並於同月在美國啟動了針對健康受試者的首次人體I期研究。預計該試驗將於2026年第一季度完成。於2025年11月，我們向國家藥監局提交HL-400在中國開展I期藥代動力學橋接研究及針對帕金森病的II期臨床試驗的IND前申請。

藥物設計與作用機制

NLRP3是一種胞漿模式識別受體，由三個結構域組成：羧基末端的富亮氨酸重複序列、具有ATP酶活性的中央核苷酸結合寡聚化結構域，以及氨基末端的pyrin結構域。NLRP3能夠感知多種病理生理性及化學性各異的刺激信號，包括病原體相關分子模式和損傷相關分子模式。

一旦活化，NLRP3便會介導炎症小體複合物的組裝，進而招募並活化半胱天冬酶-1。活化的半胱天冬酶-1將IL-1 β 前體和IL-18前體裂解為成熟的、可分泌的形式。這些細胞因子是強效的炎症驅動因子：尤其是IL-1 β ，它能夠促進小膠質細胞和星形膠質細胞的增殖與活化，而這兩種細胞正是神經炎症的關鍵介導因子。在中樞神經系統中，此類膠質細胞活化通常由損傷或炎症刺激觸發，並被證實參與帕金森病與阿爾茨海默病等多種神經退行性疾病的病理進程，使得NLRP3成為引人注目的治療靶點。

利用我們的專有分子膠技術研發的HL-400，旨在將NLRP3複合物穩定鎖定於非活性的「關閉」狀態。HL-400可與預組裝的非活性寡聚體結合，在HD1、HD2、NBD、WHD和LRR等多個亞結構域間發揮分子黏合劑作用，從而穩定蛋白質構象並阻止活化所需的結構重排。通過阻斷這一關鍵活化步驟，HL-400可抑制下游炎症小體組裝、

業 務

半胱天冬酶-1活化及促炎細胞因子釋放。這種靶向作用機制有望在包括痛風、帕金森病、阿爾茨海默病及其他自身炎症綜合征在內的一系列NLRP3驅動疾病中，減弱慢性炎症信號傳導和組織損傷。

市場機會與競爭格局

我們正在積極推進一項全面的臨床開發計劃，以充分釋放HL-400的潛力，戰略重點聚焦於神經退行性疾病。

神經退行性疾病，例如阿爾茨海默病和帕金森病，是日益嚴重的重大公共衛生危機，伴隨著巨大的未滿足醫療需求。當前的治療方法多為對症治療，無法針對驅動疾病進展的潛在神經炎症機制發揮作用。HL-400是一種具有腦滲透性的NLRP3抑制劑。NLRP3炎症小體是先天免疫系統的關鍵組成部分，在神經退行性疾病相關的炎症過程中發揮關鍵作用。通過特異性靶向並抑制NLRP3，HL-400有望調節神經炎症並延緩或阻斷疾病進展，這將是現有療法的一項重大突破。全球神經退行性疾病治療市場規模龐大，且預計將持續增長。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－神經退行性疾病市場－神經退行性疾病藥物的市場規模」。

截至最後實際可行日期，全球尚無NLRP3抑制劑獲批上市，且全球共有5款靶向帕金森病的NLRP3抑制劑處於臨床階段。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－全球NLRP3抑制劑市場」。

核心優勢

- 具備高選擇性及優異腦滲透性的有效神經退行性疾病治療潛力。HL-400作為一種新型小分子NLRP3抑制劑，在神經退行性疾病治療中展現出強大的潛力。NLRP3的激活會促進炎症小體組裝，導致caspase 1介導的IL-1 β 家族細胞因子蛋白水解激活，並引發炎症性細胞焦亡。病理狀態下NLRP3炎症小體的激活已被確認為自身炎症性疾病、自身免疫性疾病、代謝性疾病及神經退行性疾病多種細胞和臨床前體內模型中疾病進展的關鍵驅動因素。尤其值得注意的是，錯誤折疊蛋白聚集所引發的慢性免疫激活已被認為是阿爾茨海默病和帕金森病中神經退行性病變逐步惡化的核心機制。

依託我們專有的分子設計技術平台，HL-400在臨床前研究中表現出對NLRP3的高選擇性與特異性，可有效抑制IL-1 β 的病理性升高。這種靶向機制能夠精確調節涉及神經退行性病變的關鍵炎症通路，從而有望提升治療效果。此外，HL-400經專門設計可實現高效血腦屏障滲透，突破了中樞神經系統藥物開發中

業 務

超過99%的治療藥物無法在大腦中達到治療有效濃度的重大挑戰。通過抑制大腦內促炎細胞因子的釋放，HL-400有望減輕慢性神經炎症，進而緩解疾病相關的神經元損傷與細胞死亡。這一機制支持其成為神經退行性疾病的潛在改善病情療法。

- 良好的安全性，心血管風險低於同類競品。相較於同類藥物普遍因分子設計帶來的心血管風險升高（特別是對hERG通道的抑制風險），HL-400在早期藥物化學階段即進行了針對性優化以降低此類風險。核心安全藥理學研究顯示，HL-400對重要生理功能無不良藥效學影響。HL-400對hERG鉀電流的 IC_{50} 為 $25.28 \pm 4.16 \mu M$ 。在Sprague Dawley大鼠中，給予雄性劑量高達200 mg/kg、雌性高達120 mg/kg時，未觀察到與治療相關的呼吸或中樞神經系統功能的影響。此外，比格犬經口服給藥劑量高達60mg/kg（每日兩次）後，未發現與受試物相關的心血管功能影響。
- 臨床前研究中表現出優異的療效特性。HL-400對NLRP3具有高度特異性、強效IL-1 β 抑制能力和顯著的腦滲透性效力。在臨床前研究中，HL-400在多個物種中均表現出良好的吸收、分佈、代謝和排洩特性。HL-400展現出卓越的體外療效，對NLRP3表現出顯著抑制活性（ $IC_{50} = 6.6 \text{ nM}$ ），而對TNF- α 、NLRP1、AIM2和NLRC4的活性抑制作用可忽略不計（ $IC_{50} > 10 \mu M$ ）。在LPS/ATP誘導的C57BL/6J小鼠IL-1 β 釋放模型中進行PK/PD研究，驗證了HL-400的體內藥效，其未結合 IC_{50} 為7.7 nM。此外，在猴、犬、大鼠和小鼠等動物模型中，HL-400表現出高腦滲透性，其腦脊液非結合型分配系數在0.44-1.21之間。上述這些研究結果為HL-400在全身性疾病和CNS疾病中的治療潛力提供了有力支持。

臨床開發計劃

我們致力於推進HL-400的治療潛力。NLRP3抑制劑是一種治療神經退行性疾病的全新治療策略，我們目前重點推進HL-400在CNS（如帕金森病）及代謝性疾病方面的適應症開發。我們於2025年4月獲得FDA對HL-400的IND批准，並於同月啟動了I期臨床試驗。截至最後實際可行日期，該I期試驗仍在進行中，預計將於2026年第一季度完成。於2025年11月，我們亦向國家藥監局提交HL-400在中國開展I期藥代動力學橋接研究及針對帕金森病的II期臨床試驗的IND前申請。日後，基於HL-400對NLRP3強效且有選擇性的抑制作用，以及其在臨床前研究中展現的良好安全性與高腦暴露量特徵，我們計劃啟動I/II期試驗，以評估HL-400在全身炎症和CNS相關適應症中的治療活性。

業 務

臨床試驗結果摘要

HL-400正在美國開展首次人體I期臨床研究(NCT06997484)，旨在評估健康受試者口服給藥後的安全性、耐受性及藥代動力學特徵

這是一項隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量遞增的臨床研究，通過單次和多次口服遞增劑量給藥，評估HL-400在健康受試者中的安全性、耐受性和藥代動力學特性。

試驗設計。試驗共分為三部分：第1部分為SAD階段，第2部分為MAD階段，第3部分為腦脊液(CSF)暴露量評估階段。初始研究方案採用HL-400即釋(IR)片。在第1部分SAD階段，將入組32名受試者並分為四個隊列(5mg、10mg、15mg和20mg)，在空腹條件下以6:2的比例單次口服HL-400或安慰劑。完成SAD階段隊列1和2後，方案進行了修訂：後續的SAD、MAD及CSF研究隊列將改用HL-400緩釋(ER)片，而非IR片。在第2部分MAD階段，將基於第1部分的安全性、耐受性及PK結果，另入組16名受試者並分為兩個隊列，以6:2的比例每日一次(QD)口服HL-400或安慰劑，持續14天。第3部分將進行CSF暴露量評估，計劃入組6名受試者接受為期五天的HL-400多次給藥治療。

試驗目的。本試驗的主要目的為評估HL-400的安全性與耐受性，以及表徵其口服給藥後(SAD和MAD)的PK特徵。次要目的是評估HL-400多次口服給藥後在CSF中的暴露情況。

試驗狀態。該試驗於2025年4月啟動，預計將於2026年第一季度完成。

選取的部分臨床前數據

在臨床前研究中，HL-400展現出抑制IL-1 β 生成的強大潛力，並對其他NLR蛋白及80種激酶具有高選擇性。體外研究顯示，HL-400呈劑量依賴性地抑制人外周血單核細胞(PBMC)中LPS/ATP刺激的IL-1 β 產生，IC₅₀值為6.6 nM。通過特定配體刺激後進行IL-1 β 生成測定，HL-400對其他NLR蛋白(包括NLRP1、NLRC4和AIM2)的IC₅₀均大於10 μ M。HL-400對人PBMC中TNF- α 的產生無影響。在涵蓋80種激酶的篩選試驗中，HL-400在10 μ M濃度下對激酶活性的最大抑制率低於25%。在一項44項安全性指標組選擇性研究中，HL-400未顯示出激動或抑制效應，其激活率和抑制率均低於50%。在體內研究中，基於LPS和ATP攻擊的C57BL/6J小鼠模型，利用血漿IL-1 β 水平和藥物濃度建立了HL-400的PK/PD相關性。HL-400對IL-1 β 生成的體內IC₅₀對應的血漿濃度為5.7 ng/mL(16.8 nM)，未結合血漿濃度為2.6 ng/mL(7.7 nM)。此外，在AAV-hm-A53T- α -Syn誘導的PD小鼠模型中，HL-400給藥治療改善了運動行為缺陷：

業 務

分別以3 mg/kg、10 mg/kg和50 mg/kg劑量給藥的小鼠，其在旋轉棒上的停留時間分別延長了137.4%、149.7%和187.4%，抓握力峰值分別提高了12.5%、17.3%和49.6%。另外，HL-400通過減少Iba1+小膠質細胞數量來減輕小膠質細胞激活，並通過增加TH+神經元的數量來促進神經元存活。上述結果綜合表明，HL-400具有良好的治療窗口和顯著的臨床潛力，為神經退行性疾病患者提供了前景廣闊的治療選擇，有望解決其未滿足的醫療需求。

HL-400在細胞檢測中的IC₅₀值

刺激物	炎症小體／細胞因子	細胞	細胞因子檢測	IC ₅₀ (nM)
LPS和ATP	NLRP3	人PBMC	IL-1β	6.6
LPS和ATP	TNF-α	人PBMC	TNF-α	>10000
ValboroPro	NLRP1	THP1	IL-1β	>10000
鞭毛蛋白	NLRP4	THP1	IL-1β	>10000
Poly (dA:dT)	AIM2	THP1	IL-1β	>10000

與主管部門的重要溝通

我們已於2024年11月向FDA提交了HL-400的IND申請，並於2025年4月獲得批准。據此，我們在美國啟動了HL-400在健康志願者中開展的I期臨床試驗，預計將於2026年第一季度完成該試驗。於2025年11月，我們亦向國家藥監局提交HL-400在中國開展I期藥代動力學橋接研究及針對帕金森病的II期臨床試驗的IND前申請。

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何監管機構就我們HL-400臨床開發計劃提出的任何關注或異議。

我們最終可能無法成功研發並上市HL-400。

HL-500：一種具有腦滲透性、高選擇性的LRRK2抑制劑

HL-500是一款處於臨床前階段、具有腦滲透性和高選擇性的LRRK2抑制劑，用於治療帕金森病。與Denali Therapeutics和Biogen聯合開發的LRRK2抑制劑DNL201相比，HL-500在臨床前研究中展現出更優的藥代動力學特性、更強的血腦屏障滲透性和更寬的治療窗口，同時在耐受良好的劑量範圍內對腦部LRRK2有顯著抑制。

LRRK2是一種具有激酶和GTPase活性的多功能酶，參與多種與帕金森病相關的關鍵細胞信號通路，如纖毛發生、線粒體自噬、細胞自噬和線粒體穩態。LRRK2結構域內的錯義突變是最常見的帕金森病遺傳風險因素，會導致激酶活性異常升高，從而

業 務

增加疾病易感性。這些研究結果確立了LRRK2成為治療靶點的重要性。儘管LRRK2抑制劑在臨床轉化中曾因組織特異性問題受阻，但HL-500在臨床前研究中展現出高選擇性和強大的腦滲透性，有望克服這些挑戰。這些特性使HL-500能夠最大限度地減少外周毒性，同時確保CNS的有效活性，從而為帕金森病提供有效治療。截至最後實際可行日期，全球範圍內尚無LRRK2抑制劑獲批上市。截至同日，全球有九款治療帕金森病的處於臨床階段的LRRK2抑制劑，其中中國有兩款處於臨床階段的LRRK2抑制劑，且尚無候選藥物進入III期臨床階段。

HL-500目前處於臨床前開發階段。我們已啟動HL-500的IND申報研究，預計最早將在2026年第三季度提交HL-500的IND申請。

我們最終可能無法成功研發並上市HL-500。

我們的重大合作及許可安排

與Biohaven就TLL-041/BHV-8000達成的許可及開發協議

2023年3月21日，我們與Biohaven Ltd. (紐約證券交易所代碼：BHAVN) (「Biohaven」)的全資子公司Biohaven Therapeutics Ltd.簽訂了開發及許可協議(經不時修訂，「Biohaven協議」)。Biohaven是一家專注於神經科學、免疫學及腫瘤學等關鍵治療領域的生物製藥企業，致力於發現、開發及商業化具有變革性的治療方法。

根據Biohaven協議，我們授予Biohaven在全球範圍內所有地區(不包括中國內地、香港、澳門及台灣地區(統稱為「HighlightI地區」))；除HighlightI地區之外的全球其他區域稱為「Biohaven地區」)對我們具有腦滲透性的雙靶點TYK2/JAK1酪氨酸激酶(「TYK2/JAK1」)抑制劑項目(我方代號TLL-041)的獨家研究、開發、生產及商業化權利，用於治療人類疾病、功能障礙或相關病症。截至最後實際可行日期，Biohaven正在對該候選藥物(稱為BHV-8000)開展治療腦部疾病的II/III期研究。此外，我們還授予Biohaven對我們正在開發的任何選擇性TYK2抑制劑的獨家選擇權和優先購買權。

作為Biohaven協議的部分對價，我們收到了1,000萬美元現金付款以及Biohaven發行的721,136股普通股。根據Biohaven協議條款，Biohaven還須在達成首個適應症的特定研發、監管和商業里程碑時，向我們支付總額最高2億美元的里程碑付款；在達成第二個適應症的特定研發、監管和商業里程碑時，支付最高1億美元的里程碑付款；並在達成基於銷售額的特定里程碑時，支付最高6.5億美元的里程碑付款。此外，Biohaven還需根據TLL-041/BHV-8000任何獲批產品的淨銷售額，向我們支付從中等個位數到較低兩位數不等的分層特許權使用費(根據特定條款可能相應減少)。

業 務

根據Biohaven協議條款，Biohaven有權針對所有適應症開展BHV-8000的開發和商業化活動，但自首個許可產品首次商業銷售之日起五年內，不得涉及任何外周免疫性疾病的預防、治療或診斷。我們已同意，在首個許可產品首次商業銷售之日起的五年內，不在Biohaven地區內開發或商業化任何用於預防、治療或診斷神經系統疾病的TYK2/JAK1抑制劑項目。

Biohaven全權負責並同意盡其商業上合理的努力推進所有與TLL-041/BHV-8000相關的開發、監管和商業活動。Biohaven將自費開展包括中國內地試驗中心在內的TLL-041/BHV-8000的全球註冊性臨床試驗，旨在滿足中國監管要求。Biohaven將在中國作為當地申辦方，而我們將擔任當地代理，負責TLL-041/BHV-8000的監管申報、與監管機構的溝通及進口許可事宜。在取得積極頂線結果後，Biohaven應我們要求將提交中國的上市許可申請，並在獲批後將上市許可轉讓予我們。雙方均保留使用全球研究數據在各自區域推進TLL-041/BHV-8000商業化的權利。Biohaven可在事先獲得我們書面同意的前提下，將其在Biohaven協議中的權利進行再許可。此外，Biohaven還負責TLL-041/BHV-8000及相關許可產品的專利申請和維護工作，並在除Highlightll地區以外所有國家／地區享有對專利侵權行為提起訴訟以及對專利有效性或可執行性異議進行辯護的優先權。

某一產品在特定國家／地區的特許權使用費期間屆滿後，Biohaven協議對該產品在該國家／地區的效力即告終止。特許權使用費期間自許可產品在某一國家／地區首次市售之日起算，至以下較晚者屆滿：自首次市售起滿10年；該國家／地區最後一項相關專利到期。Biohaven協議可在特定情況下提前終止，包括：任一方對Biohaven協議的重大違約未予補救；我們在特定情況下行使終止權；Biohaven提前通知後對全部或分國家／地區終止協議；以及任一方發生破產或資不抵債情形而終止。若雙方高管未能在規定時間內解決爭議，則可提交具約束力的仲裁處理。

研發工作

研發是我們業務戰略的基石，支撐著我們推動創新、推進管線資產發展，並在全球醫藥市場中保持競爭優勢。我們主要通過內部科研與開發團隊開展研發活動，並適時委託合同開發與生產組織(CDMO)及合同研究組織(CRO)為臨床前研究和臨床試驗提供支持。此外，我們已建立多項戰略合作夥伴關係，以加速全球關鍵市場的管線佈局、增強臨床執行能力，並促進長期可持續增長。有關更多詳情，請參閱「我們的重大合作及許可安排」。

業 務

內部研發團隊

我們的研發團隊由經驗豐富的科學家組成，他們在自身免疫性疾病和神經退行性疾病領域擁有深厚的專業知識和豐富的開發經驗，並具備多年藥物研發、醫療實踐及戰略規劃背景。下文載列截至最後實際可行日期在主導我們候選藥物開發方面發揮關鍵作用的研發團隊負責人：

- **梁從新博士(Ph.D.)**為我們研發工作的科學方向提供戰略領導。梁博士在小分子藥物發現領域擁有超過30年的經驗。他是同類首創重磅藥物索坦®(舒尼替尼)(用於治療胃癌和腎癌)的主要發明人，亦是恩沙替尼和伏羅尼布的唯一發明人—這兩款藥物已在中國和美國獲批用於肺癌及其他腫瘤適應症。他曾在Sugen、Pharmacia、輝瑞以及Scripps Florida擔任領導職務，曾任Xcovery的聯合創始人兼首席科學家，期間推動多款藥物成功上市。梁博士的多學科專業知識和遠見卓識的領導力為我們專注於自身免疫性疾病和神經退行性疾病治療藥物的戰略方向奠定了堅實基礎。
- **唐煒博士(Ph.D.)**領導我們的靶點發現、臨床前開發及早期臨床開發工作。唐博士在免疫學、藥理學及轉化生物標誌物領域擁有逾18年的經驗。唐博士曾任艾森醫藥研究副總裁，期間推動多個項目從早期發現順利進入臨床驗證。其在德克薩斯大學西南醫學中心的博士後研究經歷，進一步夯實了她在自身免疫性疾病藥物開發領域的科學素養與領導力。
- **黃君珉博士(Ph.D.)**領導我們的質量管理和CMC開發工作。黃博士在藥物合成、分析開發及監管策略領域擁有逾20年的經驗。黃博士曾任職於Synta、賽諾菲、勃林格殷格翰、Xcovery及Zenshine Pharmaceuticals等企業，擔任技術與管理職務，期間主導過兩項NDA的成功提交，管理逾30個IND項目，並為10餘款已上市產品提供FDA及EMA監管框架下的獲批後生命週期管理支持。其深厚的專業能力為我們CMC運營的精準性與高效性提供了持續指導。
- **劉勇先生**領導我們臨床試驗的規劃、執行、管理及患者護理協調工作。劉先生在中國生物技術領域的臨床試驗執行方面擁有逾20年的領導經驗。他曾任貝達藥業(300558.SZ)高級總監和中國生物技術股份有限公司臨床總監，在此期間，他主導了埃克替尼和恩沙替尼的戰略制定和成功註冊。他在臨床治理與運營交付方面的深刻見解，為我們正在進行的試驗及監管執行提供了有力支持。

業 務

- **劉冬花女士**現任我們的臨床運營總監，負責TLL-018在CSU方面的註冊性研究及其他關鍵臨床項目管理。其在臨床開發的各階段，特別是在腫瘤學和內分泌學領域，擁有廣泛經驗。在加入我們之前，她曾主導多個創新藥物的開發工作，其中包括伏羅尼布從I期到III期的全程臨床開發以及NDA的提交。她在複雜臨床項目管理方面的專業能力增強了我們的臨床執行能力。
- **孫培鈺博士**現任我們的醫學總監，負責我們整體臨床管線的醫學策略與執行。其在諾華、百時美施貴寶、阿斯利康和阿里健康(0241.HK)等知名跨國公司中取得了亮眼的醫學事務管理往績記錄，在為新藥開發和市場准入提供醫學支持方面擁有豐富經驗。她的專業能力為我們臨床開發進程中涉及的醫學事務高效管理提供重要支持。在職業生涯早期，她曾在中國頂尖醫院擔任醫師。
- **王麗娜女士**現任我們的臨床質量高級總監，負責我們在中美兩地開展的臨床項目質量體系的建立與監督管理。在加入我們之前，她曾在拜耳、北京諾和德美、Syneos Health等知名跨國公司、CRO和醫學諮詢公司擔任高級職務，在此期間，她在藥監核查和臨床質量管理方面積累了豐富實戰經驗。憑藉數十年在製藥行業項目管理和質量體系建設的經驗，王女士通過推動臨床項目開發全面符合監管規定，為我們臨床項目的順利進行提供有力保障。
- **楊光先生**現任我們的臨床運營總監，負責TLL-018在RA方面的III期註冊性研究及TLL-041在中國的臨床開發。楊先生在各個階段的臨床項目管理方面擁有強勁往績記錄，曾深度參與TLL-018用於治療RA和銀屑病等多種適應症的臨床開發。在加入我們之前，楊先生曾在中國生物技術股份有限公司從事註冊性研究和臨床策略制定工作，積累了豐富的實操經驗。他對臨床開發的全面理解為我們臨床項目的高效執行和穩步推進提供重要支持。

我們的研發團隊在靶點發現、臨床運營、質量管理、數據管理及醫學事務等領域擁有廣泛的專業經驗。截至2025年6月30日，我們的內部研發團隊共有76名成員，其中研究崗位11名、臨床開發崗位54名、CMC及監管事務崗位11名。其中大部分研發成員持有碩士或以上學位。

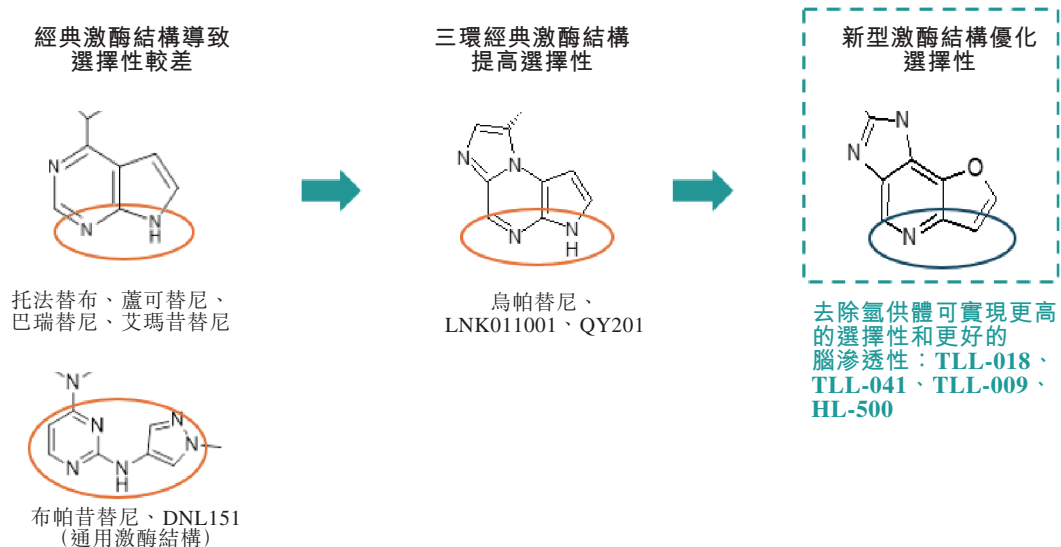
業 務

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，參與我們核心產品TLL-018研發工作的所有關鍵研發人員基本持續在職。

我們的專有技術平台

我們通過整合藥物化學、計算化學與量子化學等多學科基礎知識，構建了獨特的激酶化學平台，為前沿藥物設計奠定了基石。通過對氫供體進行創新性結構修飾，該平台構建出與托法替布、巴瑞替尼、烏帕替尼（均在其分子結構中保留了氫鍵供體）等傳統JAK抑制劑截然不同的策略。而TLL-018、TLL-041/BHV-8000、TLL-009及HL-500採用了無氫供體設計，從而實現了該類傳統小分子藥物無法企及的高選擇性及／或血腦屏障(BBB)穿透性。以下示意圖展示了我們激酶結構相較於傳統小分子的創新之處：

我們的專有激酶化學平台



研發流程

為推進產品管線，我們建立了一套結構清晰、體系完善的研發項目管理框架，涵蓋從靶點發現到臨床試驗的全藥物開發生命週期。該框架旨在最大限度地提高資源利用效率、加速研發進程並提高創新候選藥物的成功率。我們的研發組織在該流程各階段的主要職能載列如下：

業 務

- **靶點選擇與先導化合物開發**。在研發項目啟動前，由我們的化學家、生物學、醫學及臨床專家團隊共同討論當前未被滿足的醫療需求、現有療法的局限性，以及潛在機會。在此基礎上，團隊將探索並評估可能的解決方案或靶點、評估其可行性和競爭優勢，並最終確定目標產品特性。一旦選定靶點，我們的藥物化學團隊會審視競爭格局（包括相關競爭對手專利），並設計用於合成的創新、可取得專利的化合物。與此同時，我們的生物學團隊會建立並驗證一級和二級檢測方法。通過高效的化合物設計與合成能力，以及快速的內部篩選流程，我們能夠及時識別和優化先導化合物。
- **臨床前和IND申報研究**。一旦確定候選化合物，團隊即無縫推進至IND申報研究。我們的生物學團隊主導轉化工作，包括藥理學、毒理學和藥代動力學研究的實驗規劃和執行。我們的CMC團隊優化合成工藝，確定合適的鹽型和晶型，並開發合適的製劑。在短短五年內，我們的團隊規模從4名科學家及研究人員擴展至15名，合成並篩選了約1,000種化合物，確定了五款臨床候選藥物。這意味著我們平均每項IND申報僅投入約10個FTE年，效率極高。
- **臨床開發**。我們建立了集臨床運營、數據管理、質量管理和醫學事務於一體的綜合臨床開發框架，以支持臨床試驗的順利進行。臨床運營團隊負責臨床試驗的規劃、執行與管理；數據管理團隊負責全方位監督臨床試驗數據的收集、清理、分析、存檔及數據庫管理，確保數據的準確性與完整性；臨床質量部門通過實施稽查、實地盤查及試驗全週期質量監督，監察對GCP、法規要求和內部SOP的遵守情況；醫學團隊為臨床試驗和監管申請提供具實質意義的醫學見解，促進臨床團隊、研究者及試驗中心間的溝通，保障研發全過程的科學性並合乎道德準則。
- **化學、製造與控制(CMC)**。CMC團隊在支持藥物開發與生產工藝中發揮關鍵作用，其職責包括處方設計、分析方法開發與驗證、工藝開發與優化、質量標準制定、穩定性研究和安全性評估，從而盡早評估最佳藥物特性。該團隊還負責監督原料藥和藥品的生產，確保技術轉移、規模擴大和商業

業 務

化過程完全符合GMP及監管規定。此外，CMC團隊還負責建立並維護完善的藥品質量管理體系，以支持持續改進並保障研發全過程均符合監管規定。

與CRO的合作

除了內部研發活動外，我們還與信譽良好的CRO合作，在我們的嚴密監督和管理下，支持我們的臨床前研究和臨床試驗。

我們根據專業資質、相關研究經驗、服務質量、效率、行業聲譽和成本等因素選擇CRO，並確保合作中產生的所有知識產權均歸我們所有。根據具體服務需求，我們通過項目制服務協議與CRO建立合作，明確界定工作範圍、樣本量、流程、可交付成果、時間表和付款條款。CRO需遵守所有適用法律法規，並嚴格遵循我們制定的試驗方案，確保臨床試驗結果的準確性和真實性。為維護數據完整性及監管合規，我們還對CRO合作夥伴實施監督，包括定期進度會議、執行情況審查和階段性稽查，以確保其遵循我們的方案與監管要求。通過這種前瞻性管理模式，我們強化了試驗數據的質量與可靠性，為管線推進提供支持，並增強整體臨床開發策略的執行力。

我們與CRO通常簽訂協議的關鍵條款如下：

- **服務內容。**CRO應向我們提供高質量服務，包括按協議約定實施和管理臨床前或臨床研究項目。
- **期限要求。**CRO須在每份協議或工作訂單規定的時限內完成服務及研究項目，通常以項目為單位執行。
- **支付安排。**我們須按照雙方商定的付款時間表向CRO付款。
- **知識產權。**CRO在約定工作範圍內執行臨床研究項目所產生的所有知識產權均歸我們所有。
- **保密義務。**CRO不得披露保密信息，包括但不限於協議中約定的與研究、開發、流程及方案相關的任何信息或數據，該義務通常在規定期限內繼續有效。

業 務

- **風險分配**。我們通常對與研究項目相關的風險負責，而CRO應就其過錯或重大過失導致的損失向我們承擔賠償責任。

研發設施

我們的研發活動主要在中國和美國開展。杭州基地為我們研發活動的核心所在，設有核心技術平台和設備精良的研發實驗室，為藥物發現、臨床前及臨床需要提供全面支持。除這一核心研發基地外，我們也在武漢、北京及美國開展研發活動。通過多區域研發基礎設施與運營的協同協作，我們能夠快速、順利且高效地推進在中國及全球的藥物開發計劃。

製造

截至目前，我們的製造活動均通過CDMO進行，以支持藥物開發流程。我們目前將製造外包給多家全球知名的CDMO，其在研發與生產領域具備廣泛的專業經驗。我們在選擇CDMO時會考慮一系列因素，例如其製造能力和資質、技術專長和規模化生產經驗、質量和合規記錄、地理鄰近情況與供應保障、往績表現及行業聲譽、成本與交付能力。我們已採納並將持續實施針對CDMO的生命週期管理程序，以確保其生產資質、設施及工藝均符合適用法規要求以及我們的內部指南與質量標準。更多詳情，請參閱「一 質量控制」。

我們與CDMO通常簽訂協議的關鍵條款如下：

- **服務內容**。CDMO需根據主協議或工作訂單中規定的cGMP要求、質量標準及時間安排，向我們提供生產製造服務。
- **質量控制**。CDMO有義務確保產品質量符合協議約定的質量標準以及cGMP等法規要求，並提供分析證書。
- **支付安排**。我們需按協議規定的付款時間表向CDMO支付費用，付款通常與生產階段及我們收到的交付成果掛鉤。
- **知識產權**。外包生產過程中產生的所有產品相關的知識產權均歸我們所有。

業 務

- **保密義務。**CDMO不得披露保密信息，包括但不限於協議中訂明的與項目相關的任何技術資料、研究報告或試驗數據，該義務通常在規定期限內繼續有效。
- **不合格產品的補救措施。**如CDMO因自身原因未能交付產品或履行相關協議中的主要義務，我們有權終止協議，並根據工作訂單要求其支付違約金並賠償由此造成的損失。

截至最後實際可行日期，我們並無任何已投入運營的自有生產設施。中長期而言，視資本投入、選址及監管批准情況，我們計劃建立用於臨床試驗產品和中試規模生產的內部生產能力，並在商業化後進一步擴大我們的生產製造能力。與此同時，我們可能會根據需求繼續依賴合格的CDMO進行候選藥物的生產製造。

質量控制

質量控制和質量保證是我們持續取得成功的關鍵。我們致力於通過建立全面覆蓋原料藥與藥品開發及生產全過程關鍵階段的質量管理體系，確保運營質量。該體系嚴格遵循中國、美國、歐洲的法規與指南，以及國際指南。我們密切關注這些市場中cGMP標準及監管的最新動態，不斷更新內部規程，以遵循最高的國際標準，保障患者安全並滿足監管合規要求。

我們的CMC與臨床質量團隊專注於確保質量體系覆蓋產品開發的所有關鍵階段。所有團隊成員均具備與其崗位相匹配的工作經驗和知識背景，以及滿足我們質量管理活動要求的必要資質。

我們已制定全面的質量控制與質量保證程序，以確保符合相關監管要求及內部質量標準。這些程序主要包括：供應商資質認定及原料與包裝材料檢驗、分析方法的制定與驗證、過程控制與關鍵質量屬性(CQA)監控、產品放行標準的制定、穩定性研究及年度產品回顧、清潔驗證與交叉污染控制(基於健康的暴露限值)、雜質與風險評估，以及數據完整性與計算機化系統合規。我們委託外部機構進行質量控制檢查。此外，我們已採用相應程序，確保CDMO合作夥伴的生產資質、設施及工藝符合相關監

業 務

管規定與我們內部標準。例如，為監控和評估CDMO合作夥伴提供的服務質量，我們定期審計和檢查他們的相關文件和記錄，並進行現場檢查，以確保其運營符合相關程序要求。我們致力於持續優化和改進質量管理體系，保障患者安全與監管合規性。

商業化

目前，我們尚無藥物獲批上市或進入商業階段；然而，隨著管線候選藥物進入臨床試驗後期，我們已開始戰略性地佈局商業化規劃與產品組合管理能力。

我們的核心產品TLL-018預計將於2026年向國家藥監局提交NDA。我們計劃在TLL-018商業化後與CSO合作，共同推進其市場推廣與銷售。我們旨在通過利用CSO成熟的分銷渠道、強大的銷售和營銷能力、資本資源以及市場情報和洞察，以經濟高效的方式實現我們產品快速進入市場。此外，隨著有利市場機遇的出現，我們可能考慮組建一支在重點治療領域擁有豐富經驗的專門銷售和營銷團隊。該團隊將主要負責國內營銷策略、產品定位、市場准入、市場滲透、推廣活動以及患者支持等工作。我們預期該團隊將與合作夥伴協同努力，共同推動產品在主要市場的滲透。我們將根據每種藥物的特性和臨床試驗數據，制定差異化策略。

知識產權

知識產權對我們業務的成功至關重要，我們致力於開發並保護自身知識產權。我們依託專利及其他知識產權組合，並輔以保密程序、保密協議、員工保密與發明轉讓協議及其他合同限制措施，以此確立並保護與我們業務相關的、具有重要商業價值的技術、發明及專有技術。

我們擁有全球化的專利組合，以保護我們的候選藥物及技術。截至最後實際可行日期，我們擁有(i)中國已授權專利7項，(ii)美國已授權專利3項，(iii)其他司法權區已授權專利46項，及(iv)申請中專利79項(包括中國2項、美國4項和其他司法權區73項)。

截至最後實際可行日期，就我們的核心產品TLL-018而言，我們擁有中國已授權專利4項、美國已授權專利1項和其他司法權區已授權專利16項，以及專利申請15項(包括中國1項和其他司法權區14項)。

業 務

下表載列截至最後實際可行日期對我們的業務營運具有重大意義的專利及專利申請組合：

候選藥物	名稱	公開號	專利權人	司法權區	狀態	申請日	授權日	到期日*
TLL-018	新型Jak1選擇性抑制劑及其用途	AU2022201058B2	本公司	澳大利亞	已授權	2017年9月30日	2023年6月29日	2037年9月30日
	新型Jak1選擇性抑制劑及其用途	CN108366994B	本公司	中國	已授權	2017年9月30日	2021年10月1日	2037年9月30日
	新型Jak1選擇性抑制劑及其用途	CN113214278B	本公司	中國	已授權	2017年9月30日	2022年10月28日	2037年9月30日
	新型Jak1選擇性抑制劑及其用途	HK40047523A1	本公司	香港	已授權	2017年9月30日	2023年2月17日	2037年9月30日
	新型Jak1選擇性抑制劑及其用途	HK40004735A1	本公司	香港	已授權	2017年9月30日	2022年8月26日	2037年9月30日
	新型Jak1選擇性抑制劑及其用途	IL291265B	本公司	以色列	已授權	2017年9月30日	2023年4月3日	2037年9月30日
	吡嘧並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、吡嘧並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	AU2020289149B2	本公司	澳大利亞	已授權	2020年4月30日	2023年8月24日	2040年4月30日
	吡嘧並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、吡嘧並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	CN113906035B	本公司	中國	已授權	2020年4月30日	2023年11月10日	2040年4月30日

業 務

候選藥物	名稱	公開號	專利權人	司法權區	狀態	申請日	授權日	到期日*
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	EA045390B1	本公司	歐亞地區	已授權	2020年4月30日	2023年11月22日	2040年4月30日
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	EA050378B1	本公司	歐亞地區	已授權	2020年4月30日	2025年7月2日	2040年4月30日
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	EA047316B1	本公司	歐亞地區	已授權	2020年4月30日	2024年6月28日	2040年4月30日
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	HK40058904A1	本公司	香港	已授權	2020年4月30日	2024年6月14日	2040年4月30日

業 務

候選藥物	名稱	公開號	專利權人	司法權區	狀態	申請日	授權日	到期日*
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	IN404936B	本公司	印度	已授權	2020年4月30日	2022年8月29日	2040年4月30日
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	JP7320628B2	本公司	日本	已授權	2020年4月30日	2023年7月26日	2040年4月30日
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	KR102785014B1	本公司	韓國	已授權	2020年4月30日	2025年3月18日	2040年4月30日
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	MX415652B	本公司	墨西哥	已授權	2020年4月30日	2024年8月6日	2040年4月30日

業 務

候選藥物	名稱	公開號	專利權人	司法權區	狀態	申請日	授權日	到期日*
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	NZ782816B2	本公司	新西蘭	已授權	2020年4月30日	2025年6月4日	2040年4月30日
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	US12195476B2	本公司	美國	已授權	2020年4月30日	2025年1月14日	2040年4月30日
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	CA3142625C	本公司	加拿大	已授權	2020年4月30日	2025年10月7日	2040年4月30日
	呋喃並咪唑並吡啶類化合物的合成方法、呋喃並咪唑並吡啶類化合物的晶型及其鹽的晶型	IL288348B	本公司	以色列	已授權	2020年4月30日	2025年10月15日	2040年4月30日

* 專利到期日不包含任何適用的專利期限調整或專利期限延長。

業 務

專利的實際保護效力因具體權利要求和司法權區而異，並取決於多種因素，包括專利類型、保護範圍、專利期限延長或調整的可用性、特定司法權區的法律救濟途徑以及專利的有效性和可執行性。我們無法保證任何現有或未來提交的專利申請最終獲得授權，也無法保證任何已授權或未來可能授權的專利能夠在商業上有效保護我們的候選藥物及其製備方法。有關知識產權相關風險的說明，請參閱「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」。

截至最後實際可行日期，我們(i)在中國擁有13項註冊商標，及(ii)在其他司法權區擁有12項商標申請。此外，我們是2個域名的註冊所有人。

我們通過與生物製藥公司及其他行業參與者簽訂許可及合作協議等方式，一方面授權他人使用我們自有知識產權，另一方面也可獲取他人的知識產權。請參閱「我們的重大合作及許可安排」。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，(i)我們未涉及任何與第三方知識產權侵權、盜用或其他違規行為相關的法律、仲裁或行政程序，也未收到任何第三方知識產權侵權、盜用或其他違規行為的重大索賠通知；及(ii)我們未牽涉任何可能存在威脅或未決並可能對我們的候選藥物研發產生影響的知識產權程序(作為原告或被告)。

我們已就核心產品TLL-018在中國及美國進行了自由實施(FTO)搜索與分析(「FTO分析」)。基於FTO分析結果，董事認為在中國不存在任何第三方針對我們的核心理產品正在開發的化合物結構本身、片劑製劑及三項適應症(CSU、RA及AD)的有效且可執行的專利。

供應商與採購

於往績記錄期間，我們的供應商主要包括CRO、CDMO及研發材料供應商。截至2023年及2024年12月31日止年度以及截至2025年6月30日止六個月，我們向各年度／期間五大供應商作出的採購額分別為人民幣50.5百萬元、人民幣35.9百萬元及人民幣23.6百萬元，分別佔各期間總採購額的57.9%、34.8%及38.2%。截至2023年及2024年12月31日止年度以及截至2025年6月30日止六個月，我們向各年度／期間單一最大供應商作出的採購額分別為人民幣22.7百萬元、人民幣18.2百萬元及人民幣8.1百萬元，分別佔各期間總採購額的26.0%、17.6%及13.2%。

業 務

我們基於質量、成本、交付標準、行業聲譽以及是否符合相關法規和行業標準及滿足相關法規和行業標準規定的資格選擇供應商。我們認為，我們與主要供應商保持著牢固且穩定的關係。於往績記錄期間，我們未與供應商發生任何重大糾紛，未遇到原材料或服務採購方面的困難，未因原材料或服務短缺或延遲供應導致運營中斷，也未遭遇原材料及／或服務價格的重大波動。

下表載列我們於往績記錄期間的五大供應商詳情：

供應商	供應商背景	採購產品／服務	業務關係年限	採購金額	佔總採購額 百分比
				(人民幣千元)	
截至2025年6月30日止六個月					
杭州澳賽諾生物科技 有限公司	成立於2007年的製藥 公司，總部位於中 國浙江	原材料	自2021年起	8,149	13.2%
供應商A	成立於2004年的 CRO，總部位於中 國北京，於聯交所 及深圳證券交易所 上市	CRO服務	自2019年起	6,112	9.9%
供應商B	成立於2000年的 CDMO，總部位於 中國江蘇，於聯交 所及上海證券交易 所上市	CRO及CDMO 服務	自2021年起	5,786	9.4%
供應商C	成立於2005年的 CDMO，總部位於 中國重慶，於深圳 證券交易所上市	CDMO服務	自2023年起	2,057	3.3%
九洲生物醫藥(台州) 有限公司	成立於1993年的 CDMO，總部位於 中國浙江	CDMO服務	自2022年起	1,465	2.4%
				<u>23,569</u>	<u>38.2%</u>

業 務

供應商	供應商背景	採購產品／服務	業務關係年限	採購金額 (人民幣千元)	佔總採購額 百分比
截至2024年12月31日止年度					
供應商B	成立於2000年的 CDMO，總部位於 中國江蘇，於聯交 所及上海證券交易 所上市	CRO及CDMO 服務	自2021年起	18,206	17.6%
供應商C	成立於2005年的 CDMO，總部位於 中國重慶，於深圳 證券交易所上市	CDMO服務	自2023年起	6,082	5.9%
九洲生物醫藥(台州) 有限公司	成立於1993年的 CDMO，總部位於 中國浙江	CDMO服務	自2022年起	5,530	5.4%
供應商D	成立於2014年的 CRO，總部位於中 國北京	CRO服務	自2024年起	3,208	3.1%
供應商E	成立於2008年的製藥 公司，總部位於中 國浙江	原材料	自2024年起	2,895	2.8%
				<u>35,921</u>	<u>34.8%</u>

業 務

供應商	供應商背景	採購產品／服務	業務關係年限	採購金額 (人民幣千元)	佔總採購額 百分比
截至2023年12月31日止年度					
供應商B	成立於2000年的 CRDMO，總部位於 中國江蘇，於聯交 所及上海證券交易 所上市	CRO及CDMO服 務	自2021年起	22,723	26.0%
供應商F	成立於2020年的 CRO，總部位於美 國舊金山	CRO服務	自2022年起	16,199	18.6%
杭州澳賽諾生物科技 有限公司	成立於2007年的製藥 公司，總部位於浙 江	原材料	自2021年起	4,341	5.0%
供應商G	成立於2004年的 CRO，總部位於中 國浙江，於聯交所 及深圳證券交易所 上市	CRO服務	自2018年起	3,648	4.2%
LabConnect, Inc	總部位於美國田納西 州約翰遜市的中心 實驗室服務提供商	實驗室解決方案	自2022年起	3,563	4.1%
				<u>50,474</u>	<u>57.9%</u>

業 務

於往績記錄期間，我們的所有五大供應商均為獨立第三方。我們的董事或其緊密聯繫人，或據董事所知，持有本公司5%以上股本的任何股東，於往績記錄期間均未在該等五大供應商中擁有任何權益。

客戶

於往績記錄期間，我們的收入主要來自與Biohaven及建毅騰創簽訂的對外許可及合作安排，包括向合作方授予知識產權獲得的收入（指自合作方收取的不可退還、不可扣減前期付款）。有關進一步詳情，請參閱「財務資料－綜合損益及其他全面收益表選定組成部分的說明－收入」。於2023年及截至2025年6月30日止六個月，來自各年度／期間最大客戶的收入分別為人民幣223.3百萬元及人民幣107.4百萬元，分別佔我們同期總收入的約99.0%及100.0%。我們於2024年錄得收入為零。

下表載列我們於往績記錄期間的五大客戶詳情：

客戶	客戶背景	採購服務	業務關係年限	收入貢獻 (人民幣千元)	佔總收入 百分比
截至2025年6月30日止六個月					
Biohaven.....	在紐約證券交易所 上市的生物製藥公 司，美國總部位於 康涅狄格州紐黑文	授權許可	自2023年起	107,379	100.0%
				107,379	100.0%

業 務

客戶	客戶背景	採購服務	業務關係年限	收入貢獻 (人民幣千元)	佔總收入 百分比
截至2023年12月31日止年度					
Biohaven.....	在紐約證券交易所 上市的生物製藥公 司，美國總部位於 康涅狄格州紐黑文	授權許可	自2023年起	223,254	99.0%
建毅騰創.....	一家主要從事獸用 創新藥物研發的公 司，成立於2022 年，總部位於上海	授權許可及 提供研發 服務	自2023年起	2,362	1.0%
				<u>225,616</u>	<u>100.0%</u>

業 務

競爭

自身免疫性疾病及神經退行性疾病藥物市場不斷發展且競爭激烈。儘管我們相信我們的研發能力使我們能夠在本行業中佔據有利地位，但我們仍面臨來自國內外生物製藥公司、不同規模的專科藥企和生物科技公司以及學術與研究機構的競爭。有關我們候選藥物競爭格局的更多資料，請參閱本文件「行業概覽」一節及本節「我們的產品管線」段落。

我們認為，市場中的主要競爭因素包括有前景的藥物開發靶點、機制和通路的識別、分子篩選與設計、候選藥物的療效與安全性、生產效率和商業化發展。我們預計，隨著更多參與者進入這些細分市場，未來的競爭將日趨激烈。任何由我們成功開發和商業化的候選藥物，均將與現有藥物或未來可能上市的新藥展開競爭。有關市場競爭的潛在影響，請參閱「風險因素 — 與我們的候選藥物研發有關的風險 — 我們面臨激烈競爭，競爭對手可能會比我們更先發現、開發或商業化競爭藥物或較我們更為成功，從而對我們成功商業化我們候選藥物的能力造成不利影響」。

員工

截至2025年6月30日，我們共有90名全職員工，其中大部分在中國工作。下表載列截至2025年6月30日按職能劃分的僱員明細：

職能	人數	佔比
研究	11	12.2%
臨床開發.....	54	60.0%
CMC及監管事務	11	12.2%
綜合與行政管理	14	15.6%
總計	90	100.0%

我們主要通過線上平台、員工及獵頭推薦招募員工。我們與關鍵員工簽訂標準的勞動、保密和知識產權保護協議，以保護專有信息並確保公司對工作相關創新成果的權利。我們為員工提供多樣化的職業發展機會，並營造以績效為導向的環境，包括崗前培訓、定期在職培訓及特殊技能培訓。

業 務

我們致力於確保整個業務網絡中的工作環境安全，員工受到關懷和尊重。我們認為我們為員工提供具競爭力的薪酬待遇，體現了我們以利益相關者為核心的理念，我們相信這將推動可持續的長期增長。根據中國法規規定，我們參與多項政府法定員工福利計劃，包括社會保險（即養老保險、醫療保險、失業保險、工傷保險、生育保險）及住房公積金。根據中國法律的規定，我們須按員工工資、獎金及特定津貼的特定比例為員工福利計劃繳款，繳存上限遵循地方政府法規不時的規定。我們的薪酬待遇還包括年度體檢、節假日及生日福利。此外，我們設立多項激勵計劃以吸引、留住和激勵員工，包括股權激勵計劃和員工發明專項獎金。

截至最後實際可行日期，我們尚未成立工會。我們相信，我們與員工保持著良好的工作關係。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們未發生任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的重大勞動糾紛或罷工事件。

保險

我們投購我們認為符合市場慣例且與業務規模相稱的保單，用以防範各類風險及意外事件。我們的保單承保臨床試驗中的不良事件。我們亦依照中國相關法律法規為員工繳納社會保險。我們相信，我們的保險範圍足以覆蓋我們的關鍵資產、設施及相關責任。

社會、健康、工作安全及環境事宜

我們深知應履行環境保護和社會責任，並密切關注可能影響本集團業務運營的環境、能源、氣候相關及工作場所安全問題。我們已在全公司範圍內實施有關工作安全、環境保護、消防安全、應急響應和職業健康的環境、健康與安全政策及標準操作規程。員工須定期參加內外部環境、健康與安全相關培訓。我們致力於在[編纂]後遵守環境、社會和治理（「ESG」）報告要求。

我們的董事會全面負責(i)監督和確定影響本集團的環境、社會和氣候相關風險與機遇；(ii)制定本集團ESG相關目標；(iii)採用ESG相關政策，及(iv)審閱本集團在ESG事務方面的表現。

業 務

環境保護

我們致力於以環保方式運營各項設施。我們雖不屬於高污染行業，但候選藥物的研發過程涉及使用危險、易燃和有毒材料，並可能產生廢氣、廢水、固體廢物及其他危險廢物。

為確保符合國家、行業及地方的環境標準、法律、法規和政策，我們已制定內部環境風險防控政策，包括：(i) 嚴格遵守cGMP規範及行業相關污染物排放標準；(ii) 實施嚴格的實驗室操作規程，涵蓋固體廢物處理、廢水與廢氣治理，以及危險、易燃、易爆和劇毒化學品的管理；及(iii) 對廢氣排放、危險廢物處置和廢水排放進行定期環境評估。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們概無因違反任何環境法律或法規而收到任何罰款或處罰。據董事所深知及確信，我們目前未面臨重大環境責任風險，未來也不會產生重大合規成本。

我們持續監控並努力減少危險廢物產生量。研發過程中產生的廢水與廢氣均經我們預處理後再行排放。於2023年、2024年及截至2025年6月30日止六個月，我們研發與測試相關的固體廢物排放量分別為3.1噸、5.3噸及2.8噸。對於研發活動產生的危險廢物（包括醫療廢物），我們委託具備資質的第三方進行處置。於2023年、2024年及截至2025年6月30日止六個月，我們產生的廢物處置成本分別為人民幣37.2千元、人民幣63.9千元及人民幣16.4千元。這些第三方服務提供商均按照相關政府法律法規運營。我們致力於在業務運營中持續保護生態環境，旨在最大限度地減少不利環境影響。

資源消耗與排放

為實現可持續發展目標，我們嚴格監督我們在資源效率和能源消耗等各個領域的環保表現。我們密切監控水電消耗情況，並積極實施提升能效、促進節水的策略。於2023年、2024年及截至2025年6月30日止六個月，我們的用電量分別約為19萬千瓦時、22萬千瓦時及9萬千瓦時。於2023年、2024年及截至2025年6月30日止六個月，我們的用水量分別為370.9噸、586.1噸及327.2噸。

業 務

秉承中國的ESG評估體系標準以及行業最佳實踐，我們致力於減輕或最大限度地減少由我們的運營所產生的不利環境影響。隨著我們業務的拓展以及我們候選藥物的預期商業化推進，我們預計資源消耗將有所增加。然而，我們已經制定並將繼續實施環境管理計劃，旨在不斷提升能耗效率，確保符合所有政府環保法規和要求。我們當前的目標是為本公司建立健全的ESG治理機制和體系。往績記錄期間的歷史能源消耗數據將作為制定相關能源減排策略以及為未來設定適當減排目標的基礎。

為實現可持續發展目標，我們已實施以下環保措施：

- 提升全員環保意識，鼓勵他們最大限度地減少紙張浪費，節約水電資源，例如在醒目區域張貼節水或節電標識，以吸引注意力，引導員工踐行環保承諾；
- 鼓勵員工避免打印紙質文件，確需打印時要求雙面使用；
- 定期檢查實驗室設備，排查異常情況，並及時報告以避免潛在損壞；
- 班後進行人工檢查，減少非必要照明；及
- 推行回收計劃，尋求環保的替代方式處理和減少廢物。

氣候變化

我們認為自身業務不易受氣候變化影響。此外，我們認為中國未來針對氣候變化出台的法規潛在變化不會對業務運營產生不利影響。我們將繼續關注氣候變化相關風險，並制定應急計劃，以保護我們免受氣候變化和極端天氣條件（例如颶風和暴雨）的影響。截至最後實際可行日期，我們的業務運營或財務業績並無因氣候變化或極端天氣狀況而受到任何重大影響。

業 務

臨床前與臨床研究

我們已採取一系列措施以加強實驗室和臨床試驗安全，同時確保遵守相關法規。這些措施包括制定並執行一整套內部政策和程序，具體如下：(i)制定全面的研發項目管理政策，以監督藥物開發的整個生命週期過程，包括臨床前研究和臨床試驗；(ii)推行實驗室環境下員工健康與安全、環境保護及操作安全相關指南；(iii)監測臨床試驗中藥物及候選藥物相關不良事件，並為每項試驗準確記錄事件信息；(iv)分析所收集的不良事件並評估相關安全風險；(v)報告嚴重不良事件及潛在安全風險；及(vi)促進與相關員工、CRO及SMO的溝通，確保臨床試驗方案的執行。

工作場所安全

我們致力於為員工提供安全的工作環境，堅信安全健康的工作場所不僅關乎員工福祉，也是業務可持續性不可或缺的一環。我們已實施並維護一套全面的規章制度、標準操作規程和措施，以確保員工的健康和安全。我們的安全指南涵蓋多個方面，包括潛在危害識別、安全操作規程、事故預防和事故報告程序。我們確保員工於需要時可持續確認對安全規程的理解。具體而言，我們：

- 制定管理實驗室操作規程以及有害物質和廢棄物的處理、使用、儲存、處置及棄置指南；
- 定期評估職業健康危害與安全風險，並落實針對性防護措施；
- 在工作場所安裝適當的安全與職業防護設施，為員工提供必要個人防護裝備並監督規範使用；
- 定期開展員工安全意識培訓(含消防安全課程)；
- 為所有員工建立健康檔案，並每年提供年度體檢福利。按照杭州職業病健康相關的要求對從事職業危害工作的員工進行崗前、崗中及離崗職業病健康檢查；及
- 定期開展消防安全檢查，確保消防器材的維護保養，並組織日常應急演練，提高員工應急處置能力。

業 務

工作場所多元化

本公司堅定不移地致力於營造開放包容、倡導平等的工作場所。我們秉持唯才是舉的企業招聘政策，為員工提供平等機會，不因性別、年齡、種族、宗教或任何其他社會或個人特徵而區別對待。截至2025年6月30日，我們員工總人數中的70%為女性。我們的員工管理體系以公平、透明為原則，並積極推動員工隊伍性別與年齡維度的多元化。

物業

我們的總部位於中國杭州。我們目前不擁有任何土地使用權或物業。截至最後實際可行日期，我們在杭州、北京、武漢和上海租賃了七處物業用於研發和辦公以及員工宿舍，總建築面積約為3,535.03平方米，並在美國租賃一處建築面積約60平方英尺的物業。

根據適用的中國法律法規，出租人和承租人均須向相關部門辦理租賃協議登記備案，並取得房屋租賃備案證明。截至最後實際可行日期，我們的七處租賃物業中有四處尚未按照適用的中國法律法規的要求，向中國政府主管部門辦理備案登記。據我們的中國法律顧問告知，未能就已簽立的租賃協議辦理登記不會影響協議的效力。然而，如果相關中國政府部門要求我們限期整改而逾期未完成，則我們可能就每份未辦理登記的租賃協議被處人民幣1,000元以上人民幣1萬元以下罰款。我們認為，該等罰款不會對我們的營運產生重大不利影響。請參閱「風險因素－與我們的營運有關的風險－我們面臨與租賃物業相關的風險」。然而，我們將諮詢我們的法律顧問，並爭取在未來的租賃談判過程中妥善處理該問題。截至最後實際可行日期，我們未因租賃協議未辦理登記而受到任何處罰。

業 務

獎項與認可

下表載列截至最後實際可行日期我們獲得的主要獎項與認可：

授予年份	獎項／認可	頒發機構
2024年	浙江省企業研究院	浙江省經濟和信息化廳
2024年	2024杭州市獨角獸企業及准獨角獸企業	杭州市創業投資協會、微鏈
2024年	第13屆中國創新創業大賽(浙江賽區)暨第11屆浙江省「火炬杯」創新創業大賽成長組銅獎	中國創新創業大賽浙江賽區組委會
2024年	第13屆中國創新創業大賽成長組優秀企業	中國創新創業大賽辦公室
2023年	浙江省高新技術企業研究開發中心	浙江省科學技術廳
2023年	杭州市高新技術企業研究開發中心	杭州市科學技術局
2022年	浙江省科技型中小企業	浙江省科學技術廳

業 務

授予年份	獎項／認可	頒發機構
2022年	杭州市「雛鷹計劃」企業	杭州市科學技術局
2022年	高新技術企業	浙江省科學技術廳 浙江省財政廳 國家稅務總局浙江省稅務局
2020年	中國（浙江）自貿試驗區杭州聯 動創新區錢塘片區「重點落 戶項目」	杭州市錢塘新區管委會

牌照、許可與批准

截至本文件日期，據中國法律顧問告知，我們已取得在中國開展業務運營所需的所有重要牌照及許可，且該等證照均仍具十足效力。有關我們須遵守的法律法規的更多詳情，請參閱本文件「監管概覽」。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在重續該等牌照、許可、批准及證書時未遇到任何重大困難，且目前預計在其到期重續時（如適用）也不會遇到重大困難。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，自我們業務經營相關監管批准的簽發日期以來，並未發生任何可能對我們各項重要牌照、許可、批准及證書的維持和重續造成不利影響的重大意外或不利變化。

法律訴訟與合規

據我們的中國法律顧問告知，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何重大申索、糾紛、訴訟、仲裁或其他法律程序。同期，我們未牽涉會單獨或共同對我們的總體業務造成重大不利影響的任何不合規事件。

業 務

我們致力於按最高水平遵守適用於我們業務的法律法規。然而，我們可能不時牽涉於日常業務過程中引起的各種法律或行政申索及訴訟。與此有關的風險及不確定性，請參閱「風險因素－與政府監管有關的風險」。

風險管理與內部控制

我們致力於制定和維護風險管理及內部控制系統，包括專門針對我們業務運營的政策及程序。我們致力於持續改進這些系統，以確保其有效性。

風險管理

我們認識到風險管理對業務運營的成功至關重要。我們面臨的主要運營風險包括中國和全球生物製藥市場的整體市場狀況及監管環境變化、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。有關我們面臨的各種風險和不確定性的討論，請參閱「風險因素」。我們同時面臨各類市場風險，特別是在正常業務過程中產生的信貸及流動資金風險。有關這些市場風險的討論，請參閱「財務資料－市場風險披露」。

我們已實施一套全面的風險管理政策，旨在建立一個與我們戰略目標保持一致的框架，以識別、評估、評價和持續監控關鍵風險。管理層識別的風險將根據發生概率和影響程度進行分析，並由本集團進行妥善跟進、緩解與整改，同時向董事匯報。董事監督風險管理政策的實施情況。

以下關鍵原則概述本集團對我們計劃實施的風險管理及內部控制的方法：

- 我們的審計委員會將監督、評估並完善內部控制體系，包括：(i) 審查內部控制與風險管理政策並提出改進建議；(ii) 與管理層討論評估內部控制與風險管理政策的有效性，確保管理層履行制定有效政策的職責；(iii) 分析內部控制相關重要發現並評估管理層採取的措施；及(iv) 監督員工在內部控制方面的潛在不當行為，建立調查和處理本公司內部控制相關投訴的程序。

業 務

- 我們的董事會將負責：(i)制定本公司風險管理政策及審查重大風險管理事項；(ii)向本公司相關團隊提供風險管理方法的指導；(iii)審閱相關團隊的關鍵風險報告並給予反饋；及(iv)監督相關團隊實施風險管理措施的情況。
- 本公司相關部門承擔實施風險管理政策及執行日常風險管理常規的職責。為規範全組織風險管理程序並確保透明度和風險管理績效的一致性，這些團隊將：(i)收集與其各自運營或職能相關的風險資料；(ii)開展全面風險評估，包括識別、優先排序、衡量和分類所有可能影響其目標的關鍵風險；(iii)編製年度風險管理報告供首席執行官審查；(iv)持續監控與其運營或職能相關的關鍵風險；(v)必要時實施適當的風險應對措施；及(vi)建立並維持合適的機制以推動風險管理框架的實施。

我們認為，董事及高級管理層成員具備就風險管理和內部控制提供良好公司治理監督所必需的知識與經驗。

內部控制

我們的董事會負責建立內部控制體系並審查其有效性。我們已委聘內部控制顧問（「**內部控制顧問**」），針對本公司及主要運營子公司在2024年5月1日至2025年4月30日期間於實體層面控制、財務報告與披露控制、人力資源與薪酬管理、IT系統整體控制及其他運營流程等若干方面的內部控制執行若干商定程序（「**內部控制審查**」）。內部控制顧問已於2025年9月完成內部控制審查，識別出內部控制缺陷並提出相應改進建議。我們已採納相關整改措施以提升內部控制體系有效性。內部控制顧問已就我們採取的整改措施進行跟蹤審查，且在跟蹤審查過程中未發現其他重大問題。截至最後實際可行日期，本公司內部控制方面不存在重大未決事宜。

業 務

於往績記錄期間，我們定期審查和改進內部控制體系。以下是我們已實施或計劃實施的內部控制政策、措施和程序摘要：

- 我們已在關聯方交易、風險管理、環境保護及職業健康與安全等業務運營各環節採取多項措施與程序。有關更多資料，請參閱本節「一 社會、健康、工作安全及環境事宜」。我們定期向員工提供關於這些措施及程序的培訓，作為我們員工培訓計劃的一部分。我們的內部審計部門進行審計工作，以監察內部控制政策的實施情況，向管理層及審計委員會報告發現的任何薄弱之處，並跟蹤整改措施落實情況。
- 我們提供多種培訓項目，確保員工及時了解相關法律法規與政策動態。新員工入職後須盡快參加合規培訓並通過考核，以證明其對培訓項目所提出的合規事宜的理解。全體員工也須定期參加線下及線上培訓課程，以了解相關法律法規的近期最新進展。
- 董事（負責監督本集團公司治理），將在法律顧問的協助下，於[編纂]之後定期審查我們對所有相關法律法規的合規情況。
- 我們已設立審計委員會，其(i)就外部核數師的聘任與解聘向董事提供建議；及(ii)審查財務報表，就財務報告提供建議，並監督本集團的內部控制程序。
- 我們秉持嚴格的反腐政策，因此我們相信，在中國政府日益加強生物醫藥行業腐敗行為整治的背景下，我們將受到較小影響。