

---

## 業 務

---

### 概覽

#### 關於我們

我們成立於2019年，是一家臨床後期階段的生物技術公司，致力於整合結構生物學、人工智能（「AI」）及臨床相關疾病模型，開發具有同類首創或同類最佳潛力、高度差異化的小分子療法。我們一體化的核心技術平台使我們能夠高效構建具有全球競爭力與鮮明差異化的多元化及可持續研發管線。我們秉持初心，致力於推進有潛力成為新治療標準或能夠顯著改善現有治療方案的創新療法。我們致力於解決血液系統疾病／腫瘤、中樞神經系統（「CNS」）及免疫和炎症（「I&I」）領域大量尚未被滿足的醫療需求。

截至最後實際可行日期，我們的產品組合及管線涵蓋處於臨床後期階段的候選藥物以及處於創新前沿的早期發現項目。我們已經建立由八項專有資產組成的強大且多元化的管線，涵蓋臨床及臨床前階段。其中，兩種候選藥物已進入3期註冊性臨床試驗階段，包括用於治療骨髓纖維化的馬來酸氟諾替尼（「FM」）及用於治療復發／難治瀰漫性大B細胞淋巴瘤（「復發／難治 DLBCL」）的注射用甲磺酸普依司他（「PM」）。

我們在構建優化小分子藥物方面的核心實力由我們的三個綜合技術平台驅動：用於結構生物學的ZeniFold、用於AI驅動藥物發現及設計的ZeniMind以及用於臨床相關疾病模型篩選的ZeniScreen。ZeniFold利用結構生物學解析，驅動小分子藥物的發現與優化。ZeniMind則於此基礎上，搭載自主研發的AI模型，可在研發的多個階段，加速分子生成、優化及成藥性預測。ZeniScreen利用臨床相關的疾病模型提供高效驗證。這些平台共同支持一個理性、數據驅動且高效的藥物發現過程。通過在結構層面探究疾病相關靶點（「鎖」），設計精準的分子干預手段（匹配鎖的「鑰匙」），我們應用迭代的干濕實驗加速苗頭化合物(hit)的鑑定，優化藥代動力學及藥效學，並在開發早期解決安全性風險。總體而言，這些能力使我們能夠克服現有療法的關鍵局限，為治療選擇有限或效果欠佳的疾病適應症提供創新解決方案。

## 業 務

下圖展示了ZeniFold、ZeniMind與ZeniScreen之間的整合及迭代反饋回路，突顯了計算洞察、實驗數據及藥效學驗證如何協同工作，以完善及優化新療法的發現與開發過程。



### 我們的管線

截至最後實際可行日期，我們的管線中涵蓋八款候選藥物，由結構生物學、AI及臨床相關疾病模型驅動，包括兩款處於3期註冊性臨床試驗階段的血液系統疾病／腫瘤候選藥物（即我們的核心產品）、一款處於2期階段的候選藥物、一款處於1期階段的候選藥物、三款處於IND申報準備階段的候選藥物及一款處於臨床前階段的候選藥物。下方的管線圖表概述了截至同日我們臨床階段候選藥物及精選臨床前資產的開發狀態。

## 業 務

資產	靶點	適應症	方案	臨床前	IND 申報準備	1期	2期	3期	試驗地區	商業化權益	現狀 / 預期里程碑
<span style="color: red;">★</span> 馬來酸氟諾替尼(FM)	JAK2 / FLT3 / CDK6	中 / 高危MF	單藥	針對RUX的頭對頭2b期臨床試驗數據將於2025年ASHG上公佈 <sup>(1)</sup>					中國		向NMPA提交INDA：2027年 1/2期首例患者入組：2026年 2期完成：2027年 2期完成：2027年
		JAK1-複發/難治/不耐受MF	單藥	已獲得美國FDA的IND申報批准 <sup>(2)</sup>				美國			
		真性紅細胞增多症(PV)	單藥					中國			
		移植前抗宿主病(GvHD)*	單藥					中國			
		複發/難治DLBCL(3線及以上)	單藥		已獲得中國NMPA附條件批准路徑 <sup>(3)</sup>				中國		
<span style="color: red;">★</span> 注射用 甲磺酸普依司他(PMI)	HDAC 1/1b	DLBCL (1線/2線)	聯合					中國			登記試驗啟動：2027年 2期完成：2026年
		複發/難治PTCL	單藥					中國			2期正進行
		複發/難治MM	聯合Pd					中國			2期正進行
		實體瘤 (除乳腺癌外)	聯合 抗PD-1單抗					中國			2期正進行
		乳腺癌(BC)	聯合氟維司群					中國			2期正進行
ZL-85	PARP1	晚期實體瘤	單藥				中國			1期正進行	
ZL-89	MEK/RAF	PDAC/CRC/GC	單藥				中國			向NMPA提交IND：2027年	
ZL-65	NLRP3	CAPS*/PD	單藥				中國				1期啟動：2026年上半年
		多發性硬化症(MS)	單藥				澳大利亞				1期啟動：2027年
ZL-59	RIPK1	神經退行性疾病	單藥				中國				向NMPA提交IND：2027年
		特應性皮炎(AD)	單藥				中國				2期完成：2027年
ZL-82	JAK3	潰瘍性結腸炎(UC)	單藥				中國				1期完成
		類風濕性關節炎(RA)	單藥				中國				1期完成
ZL-69	RIPK2	潰瘍性結腸炎(UC)	單藥				中國				向NMPA提交IND：2026年下半年

★ 核心產品  
🇺🇸 美國FDA孤兒藥  
🇺🇸 資格認定  
🇺🇸 國家藥品監督管理局  
🌐 全球  
📄 附條件批准路徑

## 業 務

**縮寫：**JAK2 = Janus激酶2；FLT3 = FMS樣酪氨酸激酶3；CDK6 = 細胞週期蛋白依賴性激酶6；RUX = 蘆可替尼；MF = 骨髓纖維化；HDAC = 組蛋白去乙酰化酶；DLBCL = 瀰漫性大B細胞淋巴瘤；PTCL = 外周T細胞淋巴瘤；MM = 多發性骨髓瘤；PARPI = 聚(ADP-核糖)聚合酶1；MEK = 絲裂原活化蛋白激酶激酶；RAF = 快速加速纖維維肉瘤；PDAC = 胰腺導管腺癌；CRC = 結直腸癌；GC = 胃癌；PD = 帕金森病；CAPS = 冷吡啶相關週期性綜合症；RIPK1 = 受體相互作用絲氨酸/蘇氨酸蛋白激酶1；JAK3 = Janus激酶3；RIPK2 = 受體相互作用絲氨酸/蘇氨酸蛋白激酶2；IND = 研究性新藥申請；NDA = 新藥上市申請；NMPA = 國家藥品監督管理局；Pd = 泊馬度胺及低劑量地塞米松；抗PD-1單抗 = 細胞程序性死亡蛋白1單克隆抗體；r/r = 復發/難治。

\* GvHD (移植抗宿主病) 是一種炎症及免疫適應症。

\*\* CAPS (冷吡啶相關週期性綜合症) 是一種炎症及免疫適應症。

1. 於2025年12月，FM啟動與蘆可替尼用於治療未接受過JAK抑制劑治療的中高危骨髓纖維化患者的3期註冊性頭對頭臨床試驗。
2. 針對骨髓纖維化治療的FM 2b期註冊性頭對頭臨床試驗 (對照蘆可替尼) 及針對MPN治療的1/2a期臨床試驗數據，分別於2025年及2024年美國血液學會(「ASH」)年會上以口頭報告形式發表。
3. 我們已於2025年5月獲得美國FDA的IND批准，將在美國開展FM治療MPN的1/2期橋接試驗。
4. 我們於2025年12月取得美國FDA對於治療骨髓纖維化的FM的孤兒藥資格認定(「ODD」)。
5. 2025年12月，FM已啟動用於治療復發/難治/對蘆可替尼等JAK抑制劑不耐受的骨髓纖維化患者的2b期臨床試驗。
6. PM單藥治療已取得NMPA的附條件批准路，可以啟動用於三線或後期治療復發/難治DLBCL的3期註冊性臨床試驗並提交以ORR為主要終點的附條件NDA申請。
7. PM單藥治療復發/難治DLBCL的2b期及2a期臨床試驗結果分別於2025年及2024年美國臨床腫瘤學會(「ASCO」)會議上以摘要和最新重磅研究摘要形式發表。
8. 我們計劃於2026年向NMPA提交溝通請求，以尋求其批准，於2027年在中國開展一項註冊性臨床試驗。該試驗旨在對PM聯合免疫治療(無化療方案)用於DLBCL二線治療，或PM聯合免疫治療與化療用於該疾病一線治療進行評估。

## 業 務

### FM

馬來酸氟諾替尼（「**FM**」）目前正在推進3期註冊性臨床試驗階段，是一種Janus激酶2（「**JAK2**」）、FMS樣酪氨酸激酶3（「**FLT3**」）及細胞週期蛋白依賴性激酶6（「**CDK6**」）的新型三靶點抑制劑，主要用於治療骨髓增生性腫瘤（「**MPN**」），包括骨髓纖維化（「**MF**」）及真性紅細胞增多症（「**PV**」）。骨髓纖維化是一種血液系統腫瘤，由JAK2<sup>V617F</sup>（65%）、CALR（20-35%）或MPL（5-8%）突變引起，其特徵為全身性症狀、脾臟腫大、血細胞異常，嚴重影響生活質量。儘管有多種JAK2抑制劑可供使用，但蘆可替尼（Jakafi®/Jakavi®）作為第一代泛JAK1/JAK2抑制劑，一直是MPN治療領域的基石療法獲准用於治療骨髓纖維化及PV。自上市以來，其銷售業績一直佔據MPN市場的主導地位，以47億美元的全球年銷售額躋身2024年十大最暢銷的重磅腫瘤學藥物之列。然而，蘆可替尼在血小板計數較低的患者中療效有限，且易產生耐藥性。與JAK2突變患者相比，CALR突變的骨髓纖維化患者對蘆可替尼的反應更差，通常病情更為嚴重，貧血、纖維化及高危突變的發生率較高，且外周血原始細胞計數較高。截至最後實際可行日期，並無靶向CALR突變的藥物獲批使用。

與現有的JAK2激酶結構域抑制劑不同，FM具有獨特的作用機制，同時靶向JAK2的JH2假性激酶結構域和JH1激酶結構域，從而顯著提高其對JAK2的選擇性（對JAK1和JAK3的選擇性超過600倍），並避免了泛JAK1/2抑制劑蘆可替尼引起的血小板減少的不良反應。此外，FM對FLT3及CDK6的適度抑制作用，可產生協同效應，從而實現脾臟體積減小、症狀改善及骨髓纖維化減輕。

FM是一種潛在的首創新藥，為JAK2/FLT3/CDK6三靶向抑制劑，具有經證實的臨床益處及顯著的市場潛力。利用ZeniFold基於結構的設計能力及ZeniMind的人工智能優化，我們的科學家開發了具有新型分子骨架及創新作用機制的FM。通過同時調節JAK2、FLT3及CDK6，FM旨在解決驅動骨髓纖維化及PV的相互關聯的信號異常，目標是實現比僅JAK2抑制更深入及更持久的治療益處。

## 業 務

在一項針對中高危骨髓纖維化當前標準治療藥物蘆可替尼的2b期頭對頭臨床試驗中，FM顯示出優效性。該試驗的2b期數據已在2025年美國血液學會（「ASH」）年會上作了口頭報告。截至2025年12月3日，75例患者中的72例已完成24周評估，相較於蘆可替尼(n=24)，低劑量（50 mg，n=25）及高劑量（100 mg，n=26），FM組均實現了更高的脾臟體積縮小率至少35%（「SVR35」）及總症狀評分改善率至少50%（「TSS50」）。FM 50 mg（80.0%，20/25）及FM 100 mg（96.2%，25/26）組的24周SVR35率遠高於蘆可替尼（66.7%，16/24），同樣，FM 50 mg（84.0%，21/25）及FM 100 mg（96.2%，25/26）組的TSS50率遠高於蘆可替尼（58.3%，14/24）。重要的是，在第24周，FM高劑量患者在SVR35（主要終點）及TSS50（關鍵次要終點）均達到96.2%，而蘆可替尼組僅為45.8%，FM的雙終點應答率（SVR35及TSS50）較蘆可替尼增加了兩倍以上。

在這項2b期頭對頭臨床試驗中，FM治療CALR突變的患者取得很好療效。在CALR突變的患者中，低劑量FM 50 mg和高劑量FM 100 mg組中，分別有62.5%（5/8）和88.9%（8/9）患者在第24周評估時達到SVR35%，而蘆可替尼組僅為33.3%（1/3）。FM低劑量組的TSS50率為87.5%（7/8），高劑量組為88.9%（8/9），同樣在第24周時達到，而蘆可替尼組僅為33.3%（1/3），突顯了FM在CALR突變患者中的治療潛力，此類患者對蘆可替尼及其他JAK2抑制劑的反應較差。此外，對於基線血小板計數低於 $100 \times 10^9/L$ 且血紅蛋白水平低於 $100 \times 10^9/L$ （定義為嚴重血細胞減少性骨髓纖維化，通常與生存期縮短、易對蘆可替尼治療產生不耐受和耐藥性有關）的骨髓纖維化患者，FM在這些患者中仍然取得了尤為良好的結果，證明了其在未滿足臨床需求方面的有效性。重要的是，FM顯示出骨髓纖維化的改善或穩定，表明其具有疾病修飾的潛力。這些結果支持FM有潛力成為適用於廣泛骨髓纖維化患者群體的同類首創一線療法。

基於迄今在骨髓纖維化中觀察到的令人鼓舞的脾臟縮小及症狀緩解反應（包括在一項2b期頭對頭臨床試驗中表現出優於蘆可替尼的療效），我們於2025年12月啟動了一項3期註冊性頭對頭臨床試驗，以確認FM優於蘆可替尼的療效。該研究旨在生成對比證據，確立作為治療中高危骨髓纖維化新的標準治療所需的優效性或具有臨床意義優勢。

與此同時，我們於2025年12月啟動了一項2b期臨床試驗，評估FM對JAK抑制劑復發／難治／不耐受的骨髓纖維化療效，並計劃啟動FM的2期臨床試驗，針對血小板計數低於 $100 \times 10^9/L$ 且臨床需求顯著未滿足的骨髓纖維化患者。我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交FM的新藥上市申請，用於中高危骨髓纖維化的一線標準治療以及用於JAK抑制劑復發／難治／不耐受骨髓纖維化的二線治療。此外，我們於2025年獲得了FM的孤兒藥認定（「ODD」），並計劃於2026年在美國啟動FM用於MPN的1/2期橋接試驗。

## 業 務

這些開發計劃共同將FM定位於全面覆蓋骨髓纖維化治療市場，包括新診斷患者的一線治療作為中高危骨髓纖維化新的標準治療、JAK抑制劑復發／難治／不耐受患者的二線治療以及血小板計數低或攜帶CALR突變且未得到充分治療的骨髓纖維化患者的一種新型治療手段。

除骨髓纖維化外，我們於2025年11月在中國啟動了一項FM針對PV的2期臨床試驗，目標是擴大FM在MPN領域的臨床及商業潛力。此外，我們計劃於2026年向國家藥品監督管理局提交FM治療移植物抗宿主病（「GvHD」）的IND申請。

### PM

注射用甲磺酸普依司他（「PM」）是一款處於3期註冊臨床試驗階段、針對復發／難治 DLBCL治療設計的高選擇性HDAC I/IIb類抑制劑。我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交NDA，以申請針對復發／難治 DLBCL的附條件批准。PM是一款新一代選擇性HDAC I/IIb類抑制劑，旨在解決尚未被滿足的醫療需求並具有廣泛的治療潛力。PM具有創新的非線性大三角形帽結構，其極大地增強了與HDAC I/IIb的結合親和力，與已獲批的HDAC抑制劑相比，其具有卓越的抑制活性及選擇性。其分子設計著重高選擇性與安全性的提高。IIa類及IV類HDAC在腫瘤發生中的作用仍具爭議，越來越多的證據顯示抑制IIa及IV類可能會引發更多心血管毒性及免疫抑制相關不良反應。PM通過抑制與腫瘤細胞存活相關的關鍵基因及信號通路，同時促進抗腫瘤免疫反應，實現更精準有效的腫瘤治療。

在一項已完成的2期臨床試驗中，PM在復發／難治 DLBCL中顯示出令人矚目的臨床效果，單藥治療實現了64.8% (46/71)的總緩解率（「ORR」）。在11.2 mg/m<sup>2</sup>組別中，PM實現了64.3%的ORR (36/56)，其中完全緩解（「CR」）率為28.6% (16/56)，部分緩解（「PR」）率為35.7% (20/56)。中位無進展生存期（「mPFS」）為6.2個月，中位總生存期（「mOS」）達到14.6個月。值得注意的是，在雙表達淋巴瘤（「DEL」）及TP53突變型等DLBCL亞型中，現行治療方案（包括CAR-T）療效不佳，而PM單藥治療仍展現卓越療效。在11.2 mg/m<sup>2</sup>劑量組中，DEL與TP53突變型DLBCL患者的ORR分別達57.9%及66.7%。

我們已於2025年7月啟動PM單藥用於三線及以上復發／難治 DLBCL的3期註冊性附條件上市臨床試驗，並計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交NDA以申請附條件批准。為探索PM在前線DLBCL治療中的潛力，我們計劃於2027年在中國啟動註冊性臨床試驗，評估PM聯合免疫療法（無化療方案）二線治療DLBCL的療效，或聯合免疫化療一線治療DLBCL的療效。為進一步拓寬這款新一代HDAC抑制劑除DLBCL之外的治療應用，我們亦正開展多項進行中的2期臨床試驗評估PM，包括(i)PM單藥治療復發或難治性外周T細胞淋巴瘤（「復發／難治 PTCL」）；(ii)聯合泊馬度胺及低劑量地塞米松（「Pd」）治療復發／難治性多發性骨髓瘤（「復發／難治 MM」）；(iii)聯合氟維司群治療乳腺癌；及(iv)聯合PD-1單抗治療其他實體瘤。

## 業 務

### ZL-82

**ZL-82** 是一款高選擇性、不可逆的共價Janus激酶3 (「**JAK3**」) 抑制劑，用於治療自身免疫性疾病，包括炎症性腸病 (「**IBD**」)、特應性皮炎 (「**AD**」) 及類風濕性關節炎 (「**RA**」)。根據灼識諮詢的資料，此為中國首個進入臨床階段的高選擇性JAK3抑制劑。憑藉其差異化作用機制與選擇性特徵，ZL-82有望滿足龐大且持續增長市場中亟待解決的重大醫療需求。

我們於2023年4月啟動了一項針對健康志願者的單次遞增劑量 (「**SAD**」) 及食物效應 (「**FE**」) 1期臨床試驗，並於2024年6月完成了該研究。我們於2024年3月開始在健康志願者中開展了一項專門的1期QTc研究，該研究已於2024年12月完成，研究結果表明無重大心臟安全隱患。我們於2022年4月獲得了國家藥品監督管理局關於ZL-82治療RA的IND批准，並於2022年9月獲得了治療潰瘍性結腸炎 (「**UC**」，一種炎症性腸病) 的批准。此外，我們於2024年7月獲得了ZL-82治療AD的IND批准。我們目前正在一項2期臨床試驗中評估ZL-82治療AD的療效及安全性。我們於2025年7月啟動了該項2期臨床試驗，預計將於2027年完成該項試驗。

### ZL-85

**ZL-85** 是一款針對胃癌、前列腺癌、胰腺癌及結直腸癌等晚期實體瘤的新一代高選擇性聚 (ADP-核糖) 聚合酶1 (「**PARP1**」) 抑制劑。我們基於ZeniMind平台的CMD-GEN演算法設計了ZL-85，通過精準利用PARP1與PARP2蛋白在螺旋結構域中的細微氨基酸差異，實現對靶點的差異化識別，從而提高選擇性、改善藥代動力學特性並有望降低潛在血液學毒性風險。臨床前研究顯示，在乳腺癌、結直腸癌、胰腺癌及胃癌的CDX與PDX模型中，ZL-85不僅在體外活性及藥代動力學方面優於已上市的PARP抑制劑，而且在體內亦顯示出令人鼓舞的抗腫瘤療效。其廣泛的治療潛力涵蓋多種難治性實體瘤，使其成為未來臨床開發中深具前景的候選藥物。我們已於2024年12月獲得國家藥品監督管理局關於ZL-85的IND批准，並於2026年1月啟動一項針對晚期實體瘤的1期臨床試驗。

### ZL-65

**ZL-65** 是一款新一代、口服、強腦滲透性的NLRP3炎症小體抑制劑，通過ZeniMind平台自研的LSDC演算法發現，專為治療神經炎症性疾病設計，適應症包括帕金森病 (「**PD**」)、多發性硬化症 (「**MS**」) 及冷吡啉相關週期性綜合征 (「**CAPS**」) (一種由NLRP3突變引發的多系統炎症性疾病)。在臨床前研究中，相較於其他經臨床驗證且具腦滲透性的NLRP3炎症小體抑制劑，ZL-65展現出更優異的全身暴露量與CNS透腦能力。ZL-65已在多個與CNS適應症相關的臨床前療效模型中進行評估。在6-羥

## 業 務

基多巴胺（「**6-OHDA**」）誘導的PD大鼠模型中，ZL-65治療顯著改善了建模後大鼠的運動功能與協調能力。此外，在MOG<sub>35-55</sub>誘導的實驗性自身免疫性腦脊髓炎（「**EAE**」）小鼠模型及雙環己酮草酰二胺（CPZ）誘導的脫髓鞘模型中，ZL-65展現出與已獲臨床批准的MS治療藥物芬戈莫德相當的療效。綜合而言，我們的臨床前研究結果支持ZL-65在CNS相關疾病中的治療潛力。我們已於2025年11月向國家藥品監督管理局提交了ZL-65的IND申請，並計劃於2026年向澳大利亞藥品管理局提交臨床試驗通知（「**CTN**」），以支持於2026年上半年啟動全球多中心首次人體試驗。

### ZL-69

**ZL-69**是一款高選擇性的受體相互作用絲氨酸／蘇氨酸蛋白激酶2（「**RIPK2**」）支架抑制劑。通過我們自主開發的ZeniFold與ZeniMind平台，該藥物僅耗時八個月即推進至可申請支撐IND申報（PCC）的階段。ZL-69靶向NOD-RIPK2信號通路，目前正被開發用於治療IBD及其他炎症性疾病。IBD是一種複雜的多因子慢性炎症性疾病，2024年全球市場規模約為252億美元，預計到2035年將增長至約512億美元。目前的IBD療法主要針對細胞因子、趨化因子或適應性免疫通路，包括TNF抑制劑（如阿達木單抗）及靶向 $\alpha 4\beta 7$ 整合素、IL-23、S1P1與JAK藥物。然而，儘管存在多種治療選擇，臨床緩解率仍然有限，且高達約45%的初始緩解者會隨著時間推移而喪失療效，凸顯了龐大的未被滿足的醫療需求。RIPK2活化是IBD的重要致病機制，並在多個臨床前模型以及IBD患者樣本中得到持續驗證。對接受已獲批療法（infliximab、vedolizumab及ustekinumab）的IBD患者活檢樣本分析表明，RIPK2基因特徵活性降低與臨床療效密切相關，而對上述療法無反應的患者則持續呈現RIPK2表達升高。這些發現結合RIPK2抑制劑的臨床數據表明，抑制RIPK2有望成為差異化治療策略，既可作為中重度IBD患者的一線治療選擇，也可能為現有標準療法無效的患者提供有效二線方案。越來越多的證據表明，RIPK2在先天免疫途徑中主要作為信號支架發揮作用，其激酶活性主要促進信號放大，而非直接驅動炎症反應。因此，我們認為，針對調節RIPK2支架功能的療法，可能比傳統的激酶抑制劑療效更好。ZL-69被設計為一種口服療法，適合廣泛用於中重度IBD患者，可作為單藥治療或與其他藥物聯合使用。通過選擇性破壞RIPK2作為支架與XIAP之間的相互作用，ZL-69旨在抑制下游細胞因子和趨化因子的產生，從而降低先天性和適應性免疫系統的活化水平並阻斷炎症信號的傳遞。在IBD臨床前研究中，ZL-69在關鍵藥效學指標的改善程度均優於臨床階段的RIPK2支架抑制劑。我們計劃於2026年下半年向國家藥品監督管理局提交ZL-69的IND申請，並向澳大利亞藥品管理局提交CTN申請。

---

## 業 務

---

### **ZL-59**

**ZL-59**是一款高活性、強腦滲透性的受體相互作用絲氨酸／蘇氨酸蛋白激酶1（「**RIPK1**」）抑制劑，用於治療MS、肌萎縮性側索硬化症（「**ALS**」）、阿茲海默症、癲癇及缺血性中風等炎症性與神經退行性疾病。其設計採用ZeniMind平台穩定RIPK1的非活性構象，從而避免種屬差異問題。ZL-59對RIPK1展現出高選擇性，在1 $\mu$ M濃度下對RIPK2、RIPK3及其他366種激酶均無顯著的抑制活性。ZL-59兼具卓越的安全性與耐受性，在藥代動力學特性及體內藥效方面均優於同類在研RIPK1抑制劑。作為新一代II型RIPK1抑制劑，ZL-59的強腦滲透性使其具有成為同類最佳(Best-In-Class)的潛力。我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交ZL-59的IND申請。

### **ZL-89**

**ZL-89**是一款口服生物利用度高、非降解型的MEK/RAF分子膠，靶向絲裂原活化蛋白激酶（「**MEK**」）及快速加速纖維肉瘤（「**RAF**」）信號通路，用於治療KRAS突變及其他異常活化的實體瘤。ZL-89結合於MEK蛋白ATP結合位點附近的變構口袋，抑制MEK激酶活性，同時表現出強效的細胞活性、有前景的心臟安全性及良好的藥代動力學特徵。在臨床前模型中，ZL-89顯示出強效的抗腫瘤活性（包括KRAS突變腫瘤），可作為單藥或與其他靶向藥物（如KRAS抑制劑或免疫檢查點抑制劑）聯合應用。ZL-89精準抑制RAS-MAPK信號通路，有潛力克服RMC-6236耐藥，並通過協同作用提升治療效果。我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交ZL-89的IND申請。

### 我們的未來路徑

基於我們的研發能力及迄今取得的重大科學與臨床進展，我們旨在進一步加速核心產品的開發及商業化，迅速推進我們的創新產品管線進入後期開發階段，並繼續加強我們的技術平台及知識產權保護。我們亦打算實施針對個別產品特性及區域市場需求量身定制的差異化全球市場滲透戰略，以最大化我們管線資產的商業價值，並將自身定位為一家具有全球競爭力的生物製藥公司。

---

## 業 務

---

### 我們的優勢

小分子藥物研發領跑者，由專有及創新的結構生物學、AI及臨床相關疾病模型平台賦能

為致力於為全球患者開發創新且可及的藥物為指引，我們專注於提供差異化的小分子療法，以解決血液系統疾病／腫瘤、CNS疾病及I&I領域大量未被滿足的醫療需求。我們的研發理念強調對疾病病因學的深入理解，以及通過在結構生物學、AI驅動藥物發現與設計及臨床相關疾病模型構建方面的深厚專長，將前沿科學洞察轉化為現實世界的治療解決方案。

我們的三大專有平台ZeniFold、ZeniMind及ZeniScreen使我們能夠設計及優化結構複雜的治療分子，進行迭代實驗驗證，發現具備更佳靶向選擇性、效力及安全性的候選藥物。這一方法的成功已由我們迄今為止的臨床成就所佐證，並為未來的研發創新奠定了堅實基礎。

#### **ZeniFold：基於結構的藥物發現平台**

ZeniFold是一體化結構導向發現平台，將多個科學學科統一在一個連貫的工作流程中。結構生物學在現代藥物設計中發揮著基礎性作用，ZeniFold結合了蛋白製備與純化、蛋白相互作用分析及高分辨率結構解析（包括冷凍電鏡（「Cryo-EM」）及X射線晶體學），以生成關於蛋白靶點及藥物－靶蛋白相互作用的原子級洞察。這些結構信息為從靶點驗證到苗頭化合物鑑定及先導化合物優化的整個發現過程提供關鍵指導。

FM的發現與開發是我們應用ZeniFold平台的典型案例。通過ZeniFold，我們對JAK2進行了高分辨率結構分析，包括對JH2假激酶結構域及JH1激酶結構域的詳細解析。這些結構分析揭示了可用於設計能夠同時結合兩個結構域的分子的結構特徵，該機制有別於通常僅結合JH1催化結構域的傳統泛JAK抑制劑。基於這些洞察，我們理性設計FM為一款雙結構域（JH1/JH2）結合抑制劑，實現了對JAK2的強效抑制（IC<sub>50</sub>為0.8 nM）以及相對於JAK1及JAK3逾600倍的選擇性。蛋白結構解析及蛋白親和力試驗證實，這種雙結構域結合特性有助於增強靶點選擇性並降低脫靶毒性，為改善JAK2抑制劑的安全性提供了結構基礎。

## 業 務

為避免骨髓纖維化發展為急性骨髓性白血病（「AML」）並減輕骨髓纖維化症狀，我們應用ZeniFold設計出三靶點抑制劑FM，有效抑制JAK2，同時適度抑制FLT3及CDK6。我們利用ZeniFold通過藥物—靶點複合物結構分析，結合生化及細胞測定對FM進行多輪評估，並將所得實驗數據反饋至多輪的分子優化中。這一迭代的結構導向設計過程最終促成了FM作為高選擇性三靶點抑制劑的發現。該整合平台使我們得以在不到六年的時間內，完成從FM立項啟動至進入3期臨床試驗的全流程，大幅縮短藥物開發週期。且使FM已轉化為具有意義的臨床獲益：在一項2b期頭對頭臨床試驗中，FM在包括SVR35及TSS50關鍵雙終點上顯示出優於蘆可替尼的療效，未發生導致停藥、退組或死亡的治療相關不良事件，且在基線血小板水平 $\geq 100 \times 10^9 / L$ 的患者中 $\geq 3$ 級貧血的發生率較低。

### *ZeniMind*：AI輔助分子設計及優化平台

ZeniMind是一個AI驅動的發現引擎，構建於專有算法之上，支持分子生成、多目標參數優化、虛擬篩選及成藥性的預測。代表性算法包括：

- **LSDC**：通過局部骨架多樣性增強的分子生成模型，產生滿足多重限制條件的多元先導化合物；
- **CMD-SCREEN**：能夠針對成藥性、藥代動力學、活性等特徵對數千個候選分子進行快速虛擬評估；
- **CMD-GEN**：利用靶蛋白的三維結構設計新型化學結構，實現藥物分子與靶點的精準契合；
- **CMD-FRAG**：利用受進化啟發的拼接技術重組可定制的分子片段，以構建更複雜、合成上可行的分子，並生成具有獨特知識產權(IP)的大型虛擬庫；
- **CMD-HOPPING**：通過基於片段的骨架躍遷設計新型活性分子結構；
- **CMD-OPT**：採用多目標參數優化來優化分子結構，同時平衡活性和類藥性質；
- **CMD-SCORE**：基於多參數AI評分對候選藥物進行優先排序以供合成；
- **CMD-ADMET**：預測成藥性關鍵屬性（吸收、分佈、代謝、排洩與毒性）。

---

## 業 務

---

ZeniMind使我們能夠高效探索化學空間，提高分子優化的速度與質量，並縮短「設計－合成－測試」週期。我們應用ZeniMind作為AI驅動分子設計及優化引擎，將這些結構及濕實驗洞察轉化為類藥分子，加速了我們多個臨床及臨床前項目的發現。

利用ZeniFold的三維蛋白結構信息，CMD-GEN被用於生成能夠同時結合JAK2 JH2假激酶結構域及JH1激酶結構域的多樣化分子骨架，同時兼顧FLT3及CDK6的關鍵結合特徵。這些以超過100個候選分子為代表的初始骨架隨後利用CMD-OPT進行改良，該算法支持跨多個參數（包括靶點效力、選擇性及成藥屬性）的導向性逐步優化，從而高效收斂至約100,000個具有平衡三靶點活性的虛擬化合物庫。此過程產生的候選分子庫隨後利用CMD-SCREEN進行評估以實現快速虛擬篩選，再利用CMD-SCORE基於多參數AI評分進行推薦打分。最終，優選50個化合物進行合成，並進行後續濕實驗測試及蛋白－抑制劑結構解析，所得實驗數據反饋至多輪AI驅動的優化中。

通過整合CMD-GEN、CMD-OPT、CMD-SCREEN及CMD-SCORE與基於結構驗證的多個迭代「設計－測試－學習」循環，ZeniMind實現了從廣泛的候選結構庫高效縮小至少數高度優化的分子，最終在項目啟動後12個月內即篩選出FM作為臨床前候選藥物（「PCC」）。這一綜合方法促成了在後續臨床研究中觀察到的FM的高選擇性、良好的安全性特徵及強勁的臨床表現。

在ZL-69的開發中，我們利用Zenifold揭示了RIPK2的活性構象促進了其與XIAP的相互作用，而非活性構象則破壞了這種蛋白質－蛋白質相互作用（「PPI」）。然後，我們利用ZeniMind的CMD-GEN算法生成了一系列RIPK2支架抑制劑，這些抑制劑穩定了RIPK2的非活性構象，從而阻止其與XIAP結合。通過結合CMD-OPT、CMD-SCORE和CMD-ADMET的迭代設計－測試－驗證循環，ZL-69僅用八個月便從立項推進為IND候選藥物。

這些案例展現了ZeniMind的計算能力在應用於小分子的設計及優化時，如何賦能高選擇性及差異化治療候選藥物的開發。

### **ZeniScreen：臨床相關疾病模型平台**

ZeniScreen是一個基於臨床相關疾病模型的篩選平台，旨在通過高度模擬人類疾病的臨床前模型中評價候選藥物，提高臨床轉化相關性，增加臨床開發成功的可能性。

## 業 務

截至最後實際可行日期，我們建立了一個包含200多種模型（包括實體瘤、血液系統疾病以及I&I疾病）的體內及體外模型庫。這些模型使得在生物學相關條件下進行高通量化合物篩選成為可能。

例如，ZeniScreen在PM的臨床開發中發揮了關鍵作用。我們利用ZeniScreen平台通過在多樣化的PDX淋巴瘤模型組（包括DLBCL及PTCL）中測試分子的療效及耐受性，指導PM的臨床設計並降低風險。針對DLBCL，我們開發了數十種PDX模型，涵蓋初治病例及對多種藥物治療復發／難治的病例，以及攜帶各種不良預後基因突變（如TP53、MYD88、CD79B、KMT2D、PIM1、CDKN2A等）及高級別淋巴瘤亞型（例如DEL）的模型。這些研究有助於識別更有可能對PM產生應答或耐藥的分子亞群，並為試驗人群策略及亞組假設提供信息；同時，劑量遞增及暴露－反應工作支持了起始劑量及遞增計劃，給藥頻率的比較通過平衡抗腫瘤活性與耐受性進一步為臨床給藥方案提供了參考。源自胃癌、胰腺癌、結直腸癌及其他實體瘤的體外篩選亦生成了支持PM擴展至實體瘤適應症的數據。

ZeniFold、ZeniMind及ZeniScreen共同構成了一體化藥物發現生態系統，將結構生物學、AI驅動藥物發現及設計以及臨床相關模型篩選迭代地聯繫起來。該引擎提升了決策質量，加速了研發進度，提高了藥物臨床轉化的成功率。

**FM：一款具有同類首創潛力的JAK2/FLT3/CDK6三靶點抑制劑，蘆可替尼頭對頭臨床試驗結果證實其顯著增強的臨床獲益，且具有巨大的市場潛力**

FM作為我們的核心產品，是一款高選擇性JAK2、FLT3及CDK6三靶點抑制劑，旨在解決MPN潛在的複雜信號通路問題。FM是一款具有同類首創潛力的候選藥物，其同類最佳的治療潛力及差異化優勢已得到蘆可替尼頭對頭臨床結果及其在多種MPN適應症（包括骨髓纖維化及PV）中的適用性所支持。

我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交FM的新藥上市申請，用於中高危骨髓纖維化的一線標準治療以及用於JAK抑制劑復發性／難治性／不耐受性骨髓纖維化的二線治療。我們已於2025年11月為FM申請了突破性治療認定，預計將於2026年初獲得認定。

利用ZeniFold及ZeniMind，FM經過理性設計，具有新型的分子骨架及雙結構域結合機制，這使其有別於已獲批的JAK抑制劑，並造就了其療效及安全性優勢。

## 業 務

### 市場機會及未被滿足的臨床需求

MPN是一組克隆性造血幹細胞疾病，其特徵為一種或多種血細胞系過度增殖，包括費城染色體陽性MPN（慢性髓性白血病）及費城染色體陰性MPN，包括骨髓纖維化、PV及原發性血小板增多症（「ET」）。我們正在開發用於費城染色體陰性MPN的FM，鑒於其嚴重性、缺乏持久治療以及目前批准的療法的侷限性，這帶來了巨大的醫療及商業機遇。骨髓纖維化及PV是尚且無法治癒的慢性疾病，需要長期治療。骨髓纖維化患者分為低、中-1、中-2及高危險組，對應的中位總生存期分別為11.3年、7.9年、4.0年及2.3年。PV患者報告的mOS在10至15年之間。根據灼識諮詢報告，全球費城染色體陰性MPN藥物市場由2020年的45億美元增長至2024年的68億美元，複合年增長率為10.9%。預計到2035年，市場規模將達到187億美元，2024年至2035年的複合年增長率為9.6%。

儘管已有多款獲批的JAK抑制劑，包括蘆可替尼、菲卓替尼、帕克替尼、莫洛替尼以及僅在中國上市的吉卡昔替尼，但臨床需求仍未得到滿足。蘆可替尼被廣泛視為標準治療，且是全球最暢銷的十大腫瘤學藥物之一，2024年全球銷售額約為47億美元。然而，蘆可替尼對於血小板水平高於 $100 \times 10^9 / L$ 的患者中療效顯著，且20%至50%接受蘆可替尼治療的患者因疾病進展和血小板減少症、貧血症及中性粒細胞減少毒性而中斷治療。這些局限凸顯了對能提供更持久療效及改善安全性特徵的新治療選擇的需要。除蘆可替尼外，其他獲批的JAK抑制劑顯示的療效有限，或存在安全性隱患（包括菲卓替尼的腦病（包括韋尼克腦病）黑框警告及帕克替尼的胃腸道毒性，限制了其用於二線治療或受限患者群體（低血小板水平患者）。這些缺陷凸顯了對下一代以JAK2為核心的療法的需求，即提供更深層、更持久的緩解及更廣泛的患者覆蓋。

### 解決方案基於令人鼓舞的結果

FM的研發理念源於我們深刻的理解，即MPN由多個相互關聯的信號通路驅動，這些通路共同促進惡性骨髓增殖、骨髓纖維化及進行性血液性毒性。現有的JAK2抑制劑主要僅針對該等相關聯通路的一個或少數幾個軸，限制了其疾病修飾的潛力。異常的JAK2激活是該疾病的核心標誌，也是目前獲批的JAK抑制劑（如蘆可替尼）的理論基礎，這些藥物可使症狀緩解及脾臟體積縮小。然而，僅JAK2失調並不能完全解釋骨髓纖維化的生物學機制。靶向JAK只能起到有限的疾病修飾作用，並不能阻止相當

## 業 務

一部分患者的疾病進展。FLT3信號支持異常髓系祖細胞的擴增及存活，可能導致疾病進展為MPN急變期（「**MPN-BP**」），一種預後不良的嚴重急性疾病）。值得注意的是，CDK6表達在MPN患者的造血祖細胞中顯著上調。靶向CDK6可直接抑制惡性造血幹細胞／祖細胞（由JAK2<sup>V617F</sup>、MPL和CALR突變驅動）的增殖，並抑制關鍵的纖維化信號通路（NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 、CDK6-RB），從而提供一種減輕骨髓纖維化的直接策略。

FM的作用機制與眾不同，它以JAK2、FLT3及CDK6為靶點，具有高選擇性，有可能解決骨髓纖維化中更廣泛的失調信號網絡，有潛力實現比單純JAK2抑制更深層及更持久的治療獲益。不同於目前市售的僅與JH1（激酶結構域）結合的JAK2抑制劑，FM同時作用於JAK2的JH1及自抑制性JH2假激酶結構域。這種獨特的雙結合域機制增強了對JAK2<sup>V617F</sup>突變的選擇性，同時最大限度地減少了對JAK1/JAK3的脫靶效應，從而有可能減輕與廣泛的JAK-STAT通路抑制相關的血細胞減少症（定義為出現以下至少一種情況：血小板計數低於 $100 \times 10^9 / L$ ，男性血紅蛋白低於 $110 \text{ g/L}$ ／女性低於 $100 \text{ g/L}$ ，或白細胞計數低於 $4 \times 10^9 / L$ ）。

在一項對比FM與蘆可替尼（骨髓纖維化的當前標準治療）的2b期頭對頭臨床試驗中，相比於蘆可替尼，FM在低劑量及高劑量FM組的SVR35率及TSS50率上顯示出優效性。低劑量及高劑量FM組的關鍵脾臟體積縮小率（「**SVR35率**」）分別為80.0%（20/25）及96.2%（25/26），而蘆可替尼組為66.7%（16/24）。低劑量及高劑量FM組的TSS50率分別為84.0%（21/25）及96.2%（25/26），而蘆可替尼組為58.3%（14/24）。值得注意的是，在第24周，FM高劑量組中96.2%的患者同時達到了SVR35及TSS50雙終點，遠超蘆可替尼（該組僅45.8%的患者達到此雙終點緩解）。CALR突變的骨髓纖維化患者亦可從FM治療中獲益。在第24周，CALR突變患者的SVR35率在FM低劑量組為62.5%（5/8），在FM高劑量組為88.9%（8/9），而蘆可替尼組為33.3%（1/3）。在第24周，CALR突變患者的TSS50率在FM低劑量組的為87.5%（7/8），高劑量組為88.9%（8/9），而蘆可替尼僅為33.3%，凸顯FM對當前JAK2抑制劑療效欠佳的CALR突變的患者的巨大潛力。值得注意的是，治療選擇嚴重受限的低血小板骨髓纖維化患者也能從FM治療及穩定的血小板計數中獲益，並在重度血細胞減少症患者中表現出特別顯著的效果（重度血細胞減少症定義為同時存在血小板計數低於 $100 \times 10^9 / L$ ，男性血紅蛋白低於 $110 \text{ g/L}$ 或女性低於 $100 \text{ g/L}$ ）。

重要的是，在第24周，與蘆可替尼相比，FM實現了更高比例的骨髓纖維化穩定及改善（FM低劑量組83.3%，FM高劑量組90.0%，蘆可替尼組72.7%），表明FM具有優於蘆可替尼的疾病修飾潛力。這些結果表明FM相對於蘆可替尼具有臨床優效性，並凸顯了其成為適用於不同骨髓纖維化患者亞群的同類首創中高危骨髓纖維化的一線標準治療的潛力。

## 業 務

### 實現FM臨床及商業潛力的計劃

基於FM治療骨髓纖維化2b期臨床試驗的令人鼓舞的結果，我們於2025年12月啟動了一項3期註冊性頭對頭臨床試驗，以評估FM優於蘆可替尼的療效。通過這項登記頭對頭對比研究，若數據最終證明優效性或具有臨床意義的優勢，我們旨在生成全球監管機構、臨床醫生及治療指南所需的證據水平，支持FM成為中高危骨髓纖維化新的標準治療。

同時，我們於2025年12月啟動了一項2b期臨床試驗，評估FM對JAK抑制劑復發／難治／不耐受的骨髓纖維化的療效，並計劃啟動FM針對血小板水平低於 $100 \times 10^9 / L$ 且大量臨床需求未得到滿足的骨髓纖維化患者的2期臨床試驗。綜上所述，這些開發工作將FM定位為覆蓋骨髓纖維化治療的全級市場，包括針對新診斷患者的一線治療、JAK抑制劑復發／難治／不耐受患者的二線治療以及血小板計數低或攜帶CALR突變且未得到充分治療的骨髓纖維化患者的治療。

除骨髓纖維化外，我們於2025年11月啟動了一項治療PV的2期臨床試驗，以進一步擴大FM在MPN領域的臨床及商業覆蓋範圍。此外，我們計劃於2026年向NMPA提交FM治療GvHD的IND申請。

### PM：一款解決未被滿足臨床需求且具廣泛治療潛力的新一代高選擇性HDAC I/IIb類抑制劑

PM是一款新一代選擇性HDAC I/IIb類抑制劑，旨在提供較早代HDAC抑制劑更優的療效、選擇性及安全性。其機制支持在淋巴瘤、多發性骨髓瘤以及實體瘤中的廣泛適用性。截至最後實際可行日期，PM的主要適應症為DLBCL。

### 市場機會及未被滿足的臨床需求

DLBCL是一種源於成熟B淋巴細胞的侵襲性惡性腫瘤，其特徵為大而不典型的B細胞在淋巴結或結外組織中瀰漫性浸潤。它是全球最常見的非霍奇金淋巴瘤（「NHL」）亞型，約佔所有NHL病例的30%-40%。根據灼識諮詢的資料，全球DLBCL藥物市場由2020年的33億美元增長至2024年的60億美元，預計到2035年將進一步擴大至242億美元，即2024年至2035年期間複合年增長率為13.5%。中國仍是關鍵增長引擎，市場規模由2020年的6億美元增至2024年的12億美元，預計到2035年將達到46億美元，即2024年至2035年期間複合年增長率為13.1%。

## 業 務

儘管使用了R-CHOP方案(利妥昔單抗、環磷酰胺、多柔比星、長春新鹼、潑尼松)，DLBCL仍是一種難治性癌症，R-CHOP方案可治癒約60%的新診斷患者。然而，約40%的患者出現原發難治或快速複發的情況，雙表達淋巴瘤(「DEL」)及TP53突變DLBCL等高危及不良預後亞組的預後尤為不佳。雖然Pola-R-CHP等新方案(含有新型抗體藥物偶聯物維泊妥珠單抗(簡稱Pola))顯示出療效改善，但仍有大量高危患者經歷快速複發，臨床需求更有效一線療法。

對於復發／難治 DLBCL，治療取決於患者的自身狀況。身體狀況良好的患者通常接受挽救性化療，隨後進行自體干細胞移植(「ASCT」)，而不適合移植的患者可能會接受替代療法，如CAR-T、雙特异性抗體或靶向治療。儘管這些選擇不斷增加，但高危人群(如原發難治性疾病、早期／快速複發、具有DEL、TP53突變遺傳特徵或既往CAR-T、ASCT失敗的患者)的預後仍然不佳。

重要的是，對於正在接受三線或後期治療的患者而言，目前尚缺乏標準治療方案，突顯了在經過大量前期治療的患者群體中還存在亟待滿足的臨床需求。

### **解決方案基於令人鼓舞的臨床前及臨床結果**

靶向HDAC I及IIb治療B細胞惡性腫瘤的理論基礎已較為明確。I類及IIb類HDAC在DLBCL的淋巴結樣本中的表達水平顯著高於在全血細胞或正常淋巴組織中的表達。敲除HDAC1/2，可通過調控c-MYC協同基因及p53功能，進而抑制淋巴瘤發生。抑制HDAC3可重新激活MHC-II及其他腫瘤抑制增強子；而HDAC8及IIb類阻斷則可通過增加T細胞浸潤、下調PD-1/PD-L1表達、減少Tregs和髓源性抑制細胞來增強抗腫瘤免疫。相比之下，IIa類及IV類HDACs的催化活性較弱，抑制其還可能引發心臟副作用及免疫抑制。儘管泛HDAC抑制劑顯示出抗腫瘤療效，但同時亦會抑制抗腫瘤免疫反應，並引發治療相關毒性，包括心臟毒性。因此，高選擇性HDAC I/IIb抑制劑被認為可通過抑制與腫瘤生存相關的關鍵基因及信號通路，同時增加腫瘤的免疫原性促進抗腫瘤免疫反應，從而對B細胞惡性腫瘤產生更精確且有效的治療作用。

我們的ZeniScreen平台包括數十種具有不同基因異常的淋巴瘤PDX模型。在多個DLBCL PDX模型中，PM單藥治療實現了完全緩解，效果優於由五種藥物組成的一線聯合療法R-CHOP。它通過表觀遺傳調控腫瘤內源MYC及MHC-I/II表達發揮抑瘤作用，直接作用於腫瘤細胞，同時通過增強抗腫瘤免疫發揮抗腫瘤作用。

## 業 務

對於復發／難治 DLBCL，截至2025年7月31日，在2a期可評估的29名患者中，20名患者的ORR為69.0%，其中6例CR，14例PR。在11.2 mg/m<sup>2</sup>推薦劑量水平下，14名患者ORR高達71.4%(10/14)，其中5例為CR，5例為PR。目前，仍有四名患者正在接受治療，最長的CR持續超過800天。PM在2a期試驗中展示了卓越的療效與安全性，並作為2024年美國臨床腫瘤學會（「ASCO」）年會上的延遲發佈重磅摘要，吸引了全球科學界的關注。

復發／難治DLBCL已完成的2b期臨床試驗提供了更有力的PM臨床效力循證，並進一步支持其推進至註冊性臨床開發階段。截至2025年7月31日，2b期臨床試驗中42名可評估患者的ORR為61.9%，CR率為26.2%。在26名應答者(CR&PR)中，有11名患者(42.3%)仍在持續接受治療。對11.2 mg/m<sup>2</sup>劑量隊列(2期)中所有患者(n=56)的分析顯示，89.3%(50/56)的患者曾接受過至少兩線治療，而57.1%(32/56)的患者基線Ki67超過80%。在該劑量水平下，ORR為64.3%，CR率為28.6%。mPFS為6.2個月，mOS達到14.6個月。PM在2b期臨床試驗中展示了卓越的療效與安全性，在2025年ASCO年會上發表後，也引起了科學界的廣泛關注。

值得注意的是，在DEL及TP53突變DLBCL等難治的DLBCL亞型中，目前的治療方案(包括CAR-T)療效不佳，而PM單藥療法仍然顯示出卓越的療效。在11.2 mg/m<sup>2</sup>隊列中，DEL及TP53突變患者的ORR分別達到57.9%及66.7%。

針對處於2期的復發／難治 PTCL，截至2025年7月23日，共有24名患者入組試驗。其中，20名患者的緩解可進行評估。中位隨訪5.39個月後，ORR為55.0%，20名患者中有11人在治療後達到緩解。其中包括4例CR及7例PR。在11.2 mg/m<sup>2</sup>劑量組中，8名患者中有4人的ORR達到50%。在15.0 mg/m<sup>2</sup>劑量組中，12名患者中有7人的ORR達到58.3%，其中包括3例CR及4例PR。

這些結果亦表明PM適應症擴展至其他淋巴瘤亞型的可能性，反映了該藥物在惡性腫瘤中廣泛的機制適用性。

### 拓寬應用的後續措施

我們於2025年7月啟動了PM治療復發／難治 DLBCL患者的陽性對照3期註冊性臨床試驗，預計於2027年向國家藥品監督管理局提交NDA。我們的臨床開發策略旨在基於3期登記數據在中國尋求DLBCL後線治療的附條件批准，後續獲批後將PM推進至更早期的治療線數。此外，為探索PM在更早期治療線數中的潛力，我們計劃於2027年在中國啟動註冊性臨床試驗，評估PM聯合免疫治療(無化療)二線治療或聯合免疫化

## 業 務

療一線治療DLBCL的療效。與此同時，我們正在進行一項2期臨床試驗，以評估PM擴展至復發／難治PTCL潛在適應症的可能性，我們亦正開展一項1b/2a期臨床試驗，以評估PM聯合泊馬度胺及低劑量地塞米松(「Pd」)治療復發／難治MM的療效。其他正在進行的臨床研究包括評估PM治療晚期實體瘤(包括聯合氟維司群治療乳腺癌及聯合抗PD-1單抗治療其他實體瘤)的療效，這可能會進一步拓寬這款新一代HDAC抑制劑除血液系統惡性腫瘤之外的治療應用。

### 強大、多元化的臨床及臨床前管線

我們已建立一個橫跨血液系統疾病／腫瘤、CNS以及I&I疾病的穩健、多元化管線。隨著我們將兩款核心產品FM及PM推進至3期註冊性臨床開發階段，我們繼續擴展反映我們長期戰略、科學深度及解決尚未被滿足的醫療需求承諾的下一代產品組合。這些項目彰顯了我們將結構生物學、AI輔助設計及臨床相關篩選轉化為創新治療解決方案的能力。

**ZL-82**是一款高選擇性、不可逆的共價JAK3抑制劑，用於治療自身免疫性疾病，包括IBD、AD及RA。與第一代選擇性較低的JAK抑制劑相比，它對JAK3的出色選擇性可能會改善安全性。ZL-82可與JAK3形成不可逆的共價鍵，並以非ATP競爭性方式抑制JAK3，這一特性可降低獲得性耐藥性的可能性，並實現持續的靶向作用。ZL-82是中國首個進入臨床階段的高選擇性JAK3抑制劑。鑒於其差異化的作用機制和選擇性特徵，ZL-82有潛力解決大型且不斷增長的市場中大量未滿足的醫療需求，包括IBD(2024年為252億美元)和AD(2024年為149億美元)。

我們於2023年4月啟動了一項針對健康志願者的SAD及FE 1期臨床試驗，並於2024年6月完成了該研究。我們亦於2024年3月開始在健康志願者中開展了一項專門的1期QTc研究，該研究已於2024年12月完成，結果表明無重大心臟安全隱患。我們於2022年4月獲得了ZL-82治療類風濕性關節炎(RA)的NMPA IND批准，並於2022年9月獲得了治療潰瘍性結腸炎(UC，一種炎症性腸病)的批准。此外，我們於2024年7月獲得了ZL-82治療特應性皮炎(AD)的IND批准。我們目前正在一項2期臨床試驗中評估ZL-82治療AD的療效及安全性。我們於2025年7月啟動了該項2期臨床試驗，預計將於2027年完成該項試驗。

**ZL-85**是一款利用ZeniMind平台設計的新一代PARP1選擇性抑制劑，基於PARP1和PARP2蛋白在其螺旋結構域中的細微殘基差異進行優化得到。該設計策略旨在提高PARP1選擇性、增強藥代動力學特性並可能降低血液學毒性。ZL-85展現出良好的藥代動力學特性，在低劑量下即可產生藥效，並具備與抗體偶聯藥物(「ADC」)、化療及靶向治療等其他療法聯合使用的潛力。

## 業 務

臨床前研究顯示，ZL-85不僅在體外活性及藥代動力學方面優於已上市的PARP抑制劑，而且在體內亦顯示出令人鼓舞的抗腫瘤療效。其廣泛的治療潛力涵蓋多種難治性癌症，如胃癌、前列腺癌、胰腺癌和結直腸癌，使其成為未來臨床開發中極具前景的候選藥物。我們已於2024年12月獲得國家藥品監督管理局關於ZL-85的IND批准，並於2026年1月啟動一項針對晚期實體瘤的1期臨床試驗。

**ZL-65**是一款新一代、具有高度腦滲透性、口服有效的NLRP3炎症小體抑制劑，在PD、MS及CAPS中具有潛力。ZL-65顯示出良好的藥代動力學，在多種疾病模型中展現出令人信服的療效。我們於2025年11月向國家藥品監督管理局提交了ZL-65的IND申請，並計劃於2026年向澳大利亞藥品管理局提交CTN，以支持於2026年上半年啟動全球多中心首次人體試驗。截至最後實際可行日期，ZL-65是第一個也是唯一一個向國家藥品監督管理局提交IND申請，用於治療PD、MS及CAPS的NLRP3抑制劑。

**ZL-69**是我們開發的一款高選擇性的RIPK2支架抑制劑，用於靶向NOD-RIPK2信號通路。通過阻斷RIPK2的支架功能，ZL-69可抑制上游先天性免疫激活，同時調節下游適應性反應。在IBD中，現有的靶向適應性免疫的療法僅能實現有限的緩解，多達45%的應答者隨著時間的推移會失去療效，而ZL-69提供了一種差異化的治療方法及潛在的聯合治療策略，可增強並延長臨床緩解。我們計劃於2026年下半年向國家藥品監督管理局提交ZL-69的IND申請，並向澳大利亞藥品管理局提交CTN。

**ZL-59**是一款高效力且具有腦滲透性的RIPK1抑制劑，用於治療炎症性疾病和神經退行性疾病，如MS、ALS、阿茲海默症、癲癇和缺血性中風。基於ZeniMind平台的設計，ZL-59可穩定RIPK1的非活性構象，從而減輕種間差異。在1 $\mu$ M濃度下，ZL-59可選擇性地抑制366種激酶中的RIPK1，對密切相關的RIPK2、RIPK3和其他激酶沒有抑制作用。與臨床在研的RIPK1抑制劑相比，ZL-59顯示出良好的安全性和耐受性、強勁的藥代動力學及優異的體內療效。我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交ZL-59的IND申請。

**ZL-89**是一款口服、非降解型的分子膠，靶向MEK/RAF信號通路，用於治療KRAS突變及其他異常激活的實體瘤。ZL-89與MEK ATP結合位點鄰近的異構口袋結合，抑制MEK激酶活性，展現出強效細胞活性，具有良好的心臟安全性及理想的藥代動力學特性。在臨床前模型中，ZL-89顯示強大的抗腫瘤活性，包括在KRAS突變腫瘤中，可作為單藥或與KRAS抑制劑或免疫檢查點抑制劑等靶向藥物聯合使用。ZL-89能精確抑制RAS/MAPK信號級聯，預期可抵消對RMC-6236的耐藥性，並通過協同作用增強治療效果。我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交ZL-89的IND申請。

---

## 業 務

---

我們的血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I項目共同代表了一個以科學差異化及商業相關性為設計宗旨的管線。通過在選擇性、安全性、機制設計及疾病靶向方面的創新，我們繼續鞏固作為差異化小分子療法開發者的地位，致力於解決具有高度未滿足臨床需求的領域。

### 富有遠見及經驗豐富、兼具深厚科學知識與行業洞察的管理團隊

我們致力於開發創新療法以解決尚未被滿足的醫療需求。在這一共同願景的引領下，我們的管理團隊憑藉深厚的科學專長及行業經驗，深度構建並貫徹執行公司戰略的各個環節。在我們追求跨越血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I疾病的變革性小分子療法時，我們將強大的科學基礎與嚴謹的開發能力相結合。這種創新與運營實力的融合使我們能夠將突破性科學轉化為可獲得的治療方案，旨在造福全球患者。

我們富有遠見的管理團隊由創始人、董事長、首席執行官兼首席科學家陳俐娟博士領導。陳博士在小分子藥物發現與開發方面擁有豐富經驗，並擁有良好的科學領導能力。陳博士為四川大學二級教授及四川大學華西醫院一級教授，並擔任生物治療全國重點實驗室副主任。在其職業生涯中，陳博士在Nature Communications、Science Advances、Clinical Cancer Research、Journal of Medicinal Chemistry等期刊上發表了超過400多篇科學論文，H指數為50（這是一個標準的學術指標，表明陳博士至少發表了50篇論文，每篇論文都被引用50次或以上，彰顯其研究成果的數量及在學術界的影響力）且一直位列全球被引用次數最多的前百分之二科學家之列。陳博士領導了一項國家「863」重點科研項目，並被國家衛健委認定為領軍人才，被評為四川省學術和技術帶頭人。她此前在廣東眾生藥業股份有限公司（股票代碼：002317.SZ）擔任首席科學家，領導了腫瘤學、糖尿病及肺纖維化領域的研究項目，並將多個化合物推進至3期、2期及1期臨床試驗。她的貢獻亦因作為負責人主持四項國家重大新藥創製國家項目而廣受業界認可，同時亦屢獲殊榮，比如榮獲藥明康德生命化學研究獎。這些成就反映了陳博士在小分子藥物發現與開發方面的深厚造詣。

憑藉她在中國頂尖研究機構的豐富經驗，以及與一線臨床醫生的密切合作，我們已與頂級公立醫院建立了長期合作關係，促進科學發現高效轉化為臨床開發。陳教授將深厚的藥物發現專業知識與一流醫學院的綜合臨床資源相結合，從未滿足的臨床需求出發推動創新，識別出具有明確臨床及市場相關性的高價值治療機會。

---

## 業 務

---

我們擁有一支由眾多博士級科學家組成的高效研發團隊，他們在發現生物學、化學製造與控制（「**CMC**」）、非臨床開發、臨床運營及監管事務等領域擁有深厚專長。通過將該等能力整合至統一框架，我們構建了貫通早期科學發現與後期臨床開發的無縫工作流程。這種整合方法使我們能夠高效地將科學概念轉化為臨床候選藥物，並通過明確且嚴格的評估推進這些候選藥物。

除內部專長外，我們還得益於與中國領先臨床機構的緊密合作關係。我們與四川大學華西醫院（以其卓越的臨床水平及廣泛的患者資源而廣受認可）的合作在加速臨床試驗執行方面發揮著重要作用。通過此次合作，我們將快速試驗啟動及運營效率與高質量臨床數據的生成相結合，使我們在推進開發項目時能夠兼具速度與嚴謹性。

我們的領導團隊、科研隊伍及戰略臨床合作夥伴關係共同構成了我們創新與執行能力的基礎。通過將科學洞察與實踐開發經驗相結合，我們有能力推進差異化小分子療法管線，並踐行我們解決多個疾病領域患者不斷演變的需求的使命。

### 我們的戰略

#### 加速核心產品的開發及商業化

我們已建立一個穩健且持續擴展的管線，覆蓋血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I疾病，目前正將兩款核心產品——**FM**及**PM**——推進至3期註冊性開發階段。隨著這些管線項目的進展，我們的戰略重點在於高效地將其推向市場，擴大其治療範圍，並將其定位於服務多個治療場景下的更廣泛患者群體。

#### **FM**

**FM**在其1/2a期臨床試驗中顯示出良好的安全性及顯著療效，其2b期頭對頭臨床試驗顯示其療效及安全性特徵優於當前標準治療蘆可替尼。這些發現表明**FM**具有同類最佳潛力。

我們於2025年12月在中國啟動了一項對比**FM**與蘆可替尼治療骨髓纖維化的3期註冊性頭對頭臨床試驗。通過該試驗，我們旨在生成穩健的對比數據，以支持**FM**成為中高危骨髓纖維化新的標準治療。

## 業 務

與此同時，我們計劃啟動一項2b期臨床試驗，評估FM作為二線療法治療對JAK抑制劑（包括蘆可替尼）難治／復發／不耐受的骨髓纖維化患者的療效，以及FM針對低血小板水平的骨髓纖維化患者的2b期臨床試驗。綜上所述，這些開發工作將FM定位為覆蓋骨髓纖維化治療的全級市場，包括作為中高危骨髓纖維化新診斷患者的新的一線標準治療方案，針對JAK抑制劑復發／難治／不耐受患者的二線療法，以及為治療選擇有限的血小板計數低或攜帶CALR突變且未得到充分治療的骨髓纖維化患者提供新的可用療法。

我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交FM的新藥上市申請，用於中高危骨髓纖維化的一線標準治療以及用於JAK抑制劑難治／復發／不耐受骨髓纖維化患者的二線治療。我們已於2025年為FM申請了突破性治療認定。若獲得突破性治療認定，我們預計最早將於2028年實現市場上市。上市後，我們亦計劃將FM納入中國國家醫保藥品目錄（「NRDL」）以擴寬患者可及性。

此外，我們計劃繼續推進FM在包括真紅細胞增多症（PV）在內的其他適應症中的臨床開發，從而擴大其在多種MPN中的適用性。我們於2025年11月在中國啟動了一項FM作為單藥治療PV患者的2期臨床試驗，預計於2027年完成該試驗。此外，我們計劃於2026年向NMPA提交FM治療GvHD的IND申請。

### **PM**

我們正在開發PM用於治療DLBCL、復發／難治 PTCL、復發／難治 MM及晚期實體瘤，這些領域均代表著巨大的商業市場及持續未被滿足的臨床需求。在2期臨床試驗中，PM顯示出良好的安全性及治療獲益，使其成為HDAC抑制劑類別中具有差異化優勢的候選藥物。其小分子特性在生產、可擴展性及聯合療法靈活性方面亦具有優勢。

我們於2025年7月在中國啟動了一項PM作為單藥治療復發／難治 DLBCL的3期註冊性臨床試驗。我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交PM用於該適應症的NDA，預計於2028年獲得附條件批准並實現該適應症的商業化上市。我們的臨床開發策略旨在基於3期註冊性臨床試驗數據在中國尋求DLBCL後線治療的附條件批准，後續在獲批後將PM推進至更前線患者的治療。我們計劃於2027年在中國啟動註冊性臨床試驗，評估PM聯合免疫療法（無化療）二線治療或聯合免疫化療一線治療DLBCL的療效。與此同時，我們於2024年4月在中國啟動了一項PM作為單藥治療復發／難治PTCL的2a期臨床試驗，預計於2026年完成該臨床試驗。

---

## 業 務

---

除單藥治療外，我們正在進行PM聯合方案的驗證性臨床研究，包括於2024年6月啟動的一項PM聯合泊馬度胺和地塞米松治療復發／難治 MM的1b/2a期臨床試驗，以及於2024年5月啟動的另一項PM聯合氟維司群治療乳腺癌及聯合抗PD-1單抗治療其他晚期實體瘤的1b/2a期臨床試驗。

鑒於PM作為小分子藥物的多功能性，我們看到了在商業化上市後與其銷售及營銷方面的製藥合作夥伴進行合作的廣泛機會。與此同時，我們將繼續探索PM在其他適應症及聯合策略中的應用，以擴展其臨床覆蓋範圍並追求更早線的整合，包括作為新診斷患者的潛在一線用藥。

隨著我們將FM及PM推進至商業化，我們採用靈活的生產模式，結合內部能力與外部合作夥伴的戰略合作。我們的生產模式決策基於產品特性、管線內的協同效應及成本效益。我們可能會考慮與CMO合作生產需要專用昂貴生產線且跨產品靈活性有限的產品。對於生產工藝更簡單且適應性更強的管線資產，我們計劃建立內部生產能力，以保持對供應的控制並確保生產連續性。

### 推進我們其他管線候選藥物的研究、開發及商業化

作為我們長期增長及創新戰略的重要組成部分，我們繼續推進管線的研究、開發及商業化。我們已建立了一個穩健且持續擴展的產品組合，專注於血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I疾病。以尚未被滿足的臨床需求為導向，並受差異化科學創新的驅動，我們正在開發一系列反映多個治療領域核心競爭力的候選產品。

隨著我們拓寬該管線，我們仍致力於識別當前治療選擇不足的領域。為此，我們遵循嚴格的產品選擇框架，評估生物學可行性、開發複雜性及商業潛力。這種方法使我們能夠優先考慮經科學驗證且臨床成功概率較高的靶點，同時確保每個項目都具有意義重大的商業價值。通過這一結構化流程，我們將嚴謹的科學評估與戰略遠見相結合，將資源集中於我們可以創造明顯差異化的機會上。在我們涵蓋結構生物學、AI和基於臨床相關疾病模型的篩選的內部ZeniFold、ZeniMind及ZeniScreen平台技術的支持下，我們旨在開發反映深刻機制洞察及強大治療理論基礎的潛在同類首創及同類最佳候選藥物。

---

## 業 務

---

為將這些早期項目轉化為臨床及商業成果，我們為每個候選產品設計量身定制的臨床開發計劃。在制定這些計劃時，我們會評估所需資源、預計開發時間表及經成功概率調整的回報率。這種嚴謹的方法有助於我們在科學雄心與實際執行之間取得平衡，確保每個項目按照與其潛在治療影響相一致的路線圖推進。通過這些定制計劃，我們旨在為管線候選藥物的臨床成功進行定位，以結構化及高效的方式為其潛在商業化做好準備。

展望未來，我們將繼續擴展橫跨血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I 疾病的管線。我們預計將推進多個關鍵候選產品的臨床開發，包括ZL-82、ZL-85、ZL-65及ZL-69。隨著這些候選藥物的進展，在臨床結果支持進一步推進的情況下，我們將尋求機會將其推進至後期開發階段並為商業化上市做準備。

### 優化我們的平台技術、研發能力及知識產權組合

作為我們長期創新戰略的核心要素，我們繼續優化我們的平台技術，加強研發能力，並擴展知識產權組合。

該戰略的基礎是不斷完善我們的綜合技術平台。我們為每個平台制定了升級策略，以確保我們的能力隨著科學進步及運營需求不斷演變。

- 對於**ZeniFold**，我們計劃專注於提升解析難成藥靶點（包括G蛋白偶聯受體（「GPCR」）、離子通道及蛋白質－蛋白質相互作用）蛋白結構的能力。我們的目標是建立一種從這些靶點的結構解析開始，繼而進行結構驅動的藥物設計，然後進入快速實驗迭代的綜合能力。我們旨在縮短「藥物設計－合成－測試－分析」週期，提高苗頭化合物命中率，並提高先導化合物的優化效率。我們還將開發針對關鍵靶點家族的結構驅動的**新型化學骨架發現技術**，結合基於結構的藥物設計、基於片段的藥物發現。
- 對於**ZeniMind**，我們計劃持續優化我們自主開發的多個專有AI分子設計模塊。我們將提高成藥性預測算法的準確性，並構建一個AI驅動的早期藥物發現引擎，該引擎將覆蓋從靶點優先排序開始，經過分子生成及多目標優化，然後進行合成可行性評估的完整早期發現工作流程。

---

## 業 務

---

- 對於 **ZeniScreen**，我們計劃建立一個覆蓋血液系統疾病／腫瘤、CNS 及 I&I 疾病的臨床相關疾病模型庫。憑藉由多組學數據及高內涵成像技術增強的擴展疾病模型庫，我們旨在更有效地將臨床前結果與臨床表現聯繫起來。展望未來，在切實可行的範圍內，我們將採用密切再現患者病理的疾病模型來篩選所有小分子。該策略旨在幫助識別更有可能從我們的研究性產品中獲益的患者。

### 推行差異化的全球市場戰略

我們致力於推行差異化的全球市場戰略，以支持我們成為具有全球競爭力的生物製藥公司的長期目標。隨著我們將多個候選產品推向商業化，我們認識到不同的市場需要量身定制的商業方法。

在中國，我們計劃採用平衡內部能力與外部合作夥伴關係的靈活商業化模式。對於嚴重依賴學術推廣、在具有完善治療框架的市場中競爭以及受益於長期內部商業管理的產品，我們準備建立並管理自己的銷售渠道。為這些項目建立內部商業化團隊將使我們能夠保持對市場教育、醫生互動及戰略定位的直接控制。同時，我們認識到若干產品類別在競爭激烈的環境中運作，快速的市場滲透依賴於廣泛、成熟的銷售網絡及既有的分銷渠道。對於這些產品，我們預計採用合作推廣模式，使我們能夠利用外部能力，減少前期投資，並減輕在產品生命週期過早組建內部銷售隊伍的相關風險。

對於海外市場，我們計劃將尋求外部合作作為主要的開發及商業化戰略。我們期望與在關鍵全球區域已擁有強大臨床實力、商業基礎設施、監管經驗及市場准入渠道的全球頂級製藥公司進行合作，建立戰略夥伴關係。通過與成熟的全球合作夥伴合作，我們旨在加速產品進入主要市場，更高效地擴大地理覆蓋範圍，並提升產品組合的全球知名度。在受益於合作夥伴優勢的同時，這些合作還將使我們能夠將內部資源集中於臨床開發及創新。

---

## 業 務

---

### 持續打造並激勵高素質、多元化人才團隊

隨著我們管線的推進，我們繼續將加強人才基礎視為我們戰略的核心支柱。我們計劃分階段擴充組織規模，使人員增長與項目進展相一致，以便以深思熟慮且可持續的方式增加資源，而非一蹴而就。在此過程中，我們要特別重視早期研發、臨床開發與註冊、國際業務拓展及其他對將資產推向患者及市場至關重要的職能部門的角色。

為支持這一計劃中的擴張，我們準備實施結構化的招聘及培訓計劃，為吸引、入職及培訓新同事提供清晰框架。通過這些措施，我們旨在建立並留住一支跨越全球研發、臨床運營、生產及商業化的專業人才團隊，從而為我們的長期增長提供穩定基礎。

與我們長期發展計劃一致，我們預計將繼續在全球範圍內招聘人才。我們尤其注重招聘具有紮實技術專長的研發人員以及擁有豐富國際市場經驗的人士。通過匯聚這些互補的人才資源，我們尋求在增強創新能力的同時，拓寬為我們的戰略決策、合作夥伴關係及市場進入計劃提供信息的全球視野。

### 我們的管線

利用我們整合了結構生物學、AI及臨床相關疾病模型的專有藥物發現及開發平台，我們建立了一個具有同類首創及同類最佳潛力的穩健管線，旨在解決血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I疾病等多個治療領域的關鍵醫療需求。

截至最後實際可行日期，我們的管線包括兩款處於3期註冊臨床試驗階段的血液系統疾病／腫瘤候選藥物（即我們的核心產品）、一款處於2期階段的候選藥物、一款處於1期階段的候選藥物、三款處於IND申報準備階段的候選藥物以及一款處於臨床前階段的候選藥物。下方的管線圖表概述了截至同日我們臨床階段候選藥物及選定臨床前資產的開發狀態。

## 業 務

資產	靶點	適應症	方案	臨床前	IND 申報準備	1期	2期	3期	試驗地區	商業化權益	現狀 / 預期里程碑	
<p>★</p> <p>馬來酸羅替尼(FM)</p>	<p>JAK2 / FLT3 / CDK6</p>	中 / 高危MF	單藥	針對RUX的頭銜到2b期臨床試驗數據將於2025年ASHG上公佈(1)(2)	已獲得美國FDA的IND申報批准(3)(4)				中國		向NMPA提交NDA: 2027年 1/2期首例患者入組: 2026年 2期完成: 2027年 2期完成: 2027年	
		JAK1-複發/難治/不耐受MF	單藥							美國		
		真性紅細胞增多症(PV)	單藥							中國		
		移植前抗宿主病(GvHD)*	單藥							中國		向NMPA提交IND: 2026年
		複發/難治DLBCL(3線及以上)	單藥							中國		向NMPA提交NDA: 2027年
<p>★</p> <p>注射用甲磺酸普依司他(PM)</p>	<p>HDAC 1/1b</p>	DLBCL (1線/2線)	聯合	已獲得中國NMPA附條件批准路徑(5)(6)				中國		登記試驗啟動: 2027年 2期完成: 2026年		
		複發/難治PTCL	單藥						中國		2期正進行	
		複發/難治MM	聯合Pd						中國		2期正進行	
		實體瘤 (除乳腺癌外)	聯合 抗PD-1單抗						中國		2期正進行	
		乳腺癌(BC)	聯合脈維司群						中國		2期正進行	
ZL-85	PARP1	晚期實體瘤	單藥					中國		1期正進行		
ZL-89	MEK/RAF	PDAC/CRC/GC	單藥					中國		向NMPA提交IND: 2027年		
ZL-65	NLRP3	CAPS*/PD	單藥						中國		1期啟動: 2026年上半年	
		多發性硬化症(MS)	單藥					澳大利亞			1期啟動: 2027年	
ZL-59	RIPK1	神經退行性疾病	單藥					中國		向NMPA提交IND: 2027年		
ZL-82	JAK3	特應性皮炎(AD)	單藥						中國		2期完成: 2027年	
		潰瘍性結腸炎(UC)	單藥						中國		1期完成	
		類風濕性關節炎(RA)	單藥						中國		1期完成	
ZL-69	RIPK2	潰瘍性結腸炎(UC)	單藥					中國 澳大利亞		向NMPA提交IND: 2026年下半年		

★ 核心產品

美國FDA孤兒藥資格認定

國家藥品監督管理局 附條件批准路徑

全球

## 業 務

**縮寫：**JAK2 = Janus激酶2；FLT3 = FMS樣酪氨酸激酶3；CDK6 = 細胞週期蛋白依賴性激酶6；RUX = 蘆可替尼；MF = 骨髓纖維化；HDAC = 組蛋白去乙酰化酶；DLBCL = 瀰漫性大B細胞淋巴瘤；PTCL = 外周T細胞淋巴瘤；MM = 多發性骨髓瘤；PARPI = 聚(ADP-核糖)聚合酶1；MEK = 絲裂原活化蛋白激酶激酶；RAF = 快速加速纖維維肉瘤；PDAC = 胰腺導管腺癌；CRC = 結直腸癌；GC = 胃癌；PD = 帕金森病；CAPS = 冷吡啶相關週期性綜合症；RIPK1 = 受體相互作用絲氨酸/蘇氨酸蛋白激酶1；JAK3 = Janus激酶3；RIPK2 = 受體相互作用絲氨酸/蘇氨酸蛋白激酶2；IND = 研究性新藥申請；NDA = 新藥上市申請；NMPA = 國家藥品監督管理局；Pd = 泊馬度胺及低劑量地塞米松；抗PD-1單抗 = 細胞程序性死亡蛋白1單克隆抗體；r/r = 復發/難治。

\* GvHD (移植抗宿主病) 是一種炎症及免疫適應症。

\*\* CAPS (冷吡啶相關週期性綜合症) 是一種炎症及免疫適應症。

1. 於2025年12月，FM啟動與蘆可替尼用於治療未接受過JAK抑制劑治療的中高危骨髓纖維化患者的3期註冊性頭對頭臨床試驗。
2. 針對骨髓纖維化治療的FM 2b期註冊性頭對頭臨床試驗 (對照蘆可替尼) 及針對MPN治療的1/2a期臨床試驗數據，分別於2025年及2024年美國血液學會(「ASH」)年會上以口頭報告形式發表。
3. 我們已於2025年5月獲得美國FDA的IND批准，將在美國開展FM治療MPN的1/2期橋接試驗。
4. 我們於2025年12月取得美國FDA對於治療骨髓纖維化的FM的孤兒藥資格認定(「ODD」)。
5. 2025年12月，FM已啟動用於治療復發/難治/對蘆可替尼等JAK抑制劑不耐受的骨髓纖維化患者的2b期臨床試驗。
6. PM單藥治療已取得NMPA的附條件批准路，可以啟動用於三線或後期治療復發/難治DLBCL的3期註冊性臨床試驗並提交以ORR為主要終點的附條件NDA申請。
7. PM單藥治療復發/難治DLBCL的2b期及2a期臨床試驗結果分別於2025年及2024年美國臨床腫瘤學會(「ASCO」)會議上以摘要和最新重磅研究摘要形式發表。
8. 我們計劃於2026年向NMPA提交溝通請求，以尋求其批准，於2027年在中國開展一項註冊性臨床試驗。該試驗旨在對PM聯合免疫治療(無化療方案)用於DLBCL二線治療，或PM聯合免疫治療與化療用於該疾病一線治療進行評估。

## 業 務

### 我們的血液系統疾病／腫瘤管線

#### 我們的核心產品馬來酸氟諾替尼(FM)

馬來酸氟諾替尼(「FM」)是一款靶向JAK2、CDK6及FLT3的同類首創三靶點抑制劑。我們目前正在進行針對MPN(包括骨髓纖維化及PV)的臨床試驗，同時在臨床前研究中探索其GvHD中的潛力。

我們在其治療骨髓纖維化的2b期臨床試驗中取得了令人鼓舞的結果：

- 低劑量組(50 mg)與高劑量組(100 mg)在關鍵脾臟體積縮小反應SVR35方面的達成率分別為80.0%(20/25)與96.2%(25/26)，皆高於蘆可替尼組的66.7%(16/24)。
- 在以TSS50衡量的總症狀評分方面，FM低劑量組與高劑量組的達成率分別為84.0% (21/25)與96.2% (25/26)，均高於蘆可替尼組的58.3% (14/24)。
- 高劑量FM患者在SVR35(主要終點)和TSS50(關鍵次要終點)的達成率均為96.2%，而蘆可替尼則為45.8%，與蘆可替尼相比，FM的雙終點應答率(SVR35和TSS50)提升了兩倍以上。
- 對於蘆可替尼療效有限的CALR突變骨髓纖維化患者亦可從FM治療中受益。在第24周，FM低劑量組CALR突變患者的SVR35率為62.5%(5/8)，FM高劑量組為88.9% (8/9)，而蘆可替尼組為33.3% (1/3)。在第24周，CALR突變患者的TSS50率在FM低劑量組為87.5% (7/8)，高劑量組為88.9% (8/9)，而蘆可替尼僅為3.3% (1/3)，凸顯FM對當前JAK2抑制劑療效欠佳的CALR突變的患者的巨大潛力。
- 治療選擇嚴重受限的低血小板骨髓纖維化患者亦可從FM治療中獲益，並且血小板計數趨於穩定。
- 儘管FM組基線3級骨髓纖維化程度較高，但與蘆可替尼相比，FM組骨髓纖維化穩定／改善的比例更高，低劑量FM組為83.3% (20/24)，高劑量FM組為90.0% (18/20)，蘆可替尼組為72.7% (16/22)。這種骨髓纖維化的改善或穩定表明它具備疾病修飾潛力。

基於該等令人鼓舞的結果，我們已於2025年12月啟動了一項3期註冊性頭對頭臨床試驗，旨在評估FM相較於蘆可替尼的優效性。該研究旨在直接在可比患者群體中驗證FM相對於蘆可替尼的療效及安全性特徵，目的是若數據最終證明優效性或具有臨床意義的優勢，則產生支持FM成為中高危骨髓纖維化患者新標準治療方案所需級別的證據。

## 業 務

為進一步探索FM治療骨髓纖維化更廣泛的治療潛力，我們於2025年12月在中國啟動了一項2b期臨床試驗，評估FM作為二線治療用於對JAK抑制劑（包括蘆可替尼）複發／難治／不耐受的骨髓纖維化患者的療效，並計劃其後(i)在中國啟動一項2期臨床試驗，用於低血小板水平的骨髓纖維化患者（治療選擇有限的高危亞組）；及(ii)在美國啟動一項針對MPN的1/2期橋接試驗。我們預期於2027年向國家藥品監督管理局提交FM的新藥上市申請，用於中高危骨髓纖維化的一線標準治療以及用於對JAK抑制劑複發／難治／不耐受骨髓纖維化的二線治療。

綜上所述，這些研發工作將FM定位為全面覆蓋骨髓纖維化治療市場，包括作為中高危骨髓纖維化新診斷患者的新的一線標準治療方案，針對JAK抑制劑複發／難治／不耐受患者的二線療法，以及為治療選擇有限的血小板計數低或攜帶CALR突變且未得到充分治療的骨髓纖維化患者提供新的可用療法。

除骨髓纖維化外，我們於2025年11月在中國啟動了一項FM治療PV的2期臨床試驗，以拓寬應用範圍並實現FM在MPN領域的臨床及商業潛力。此外，我們計劃於2026年向NMPA提交FM治療GvHD的IND申請。

### 藥物設計及作用機制

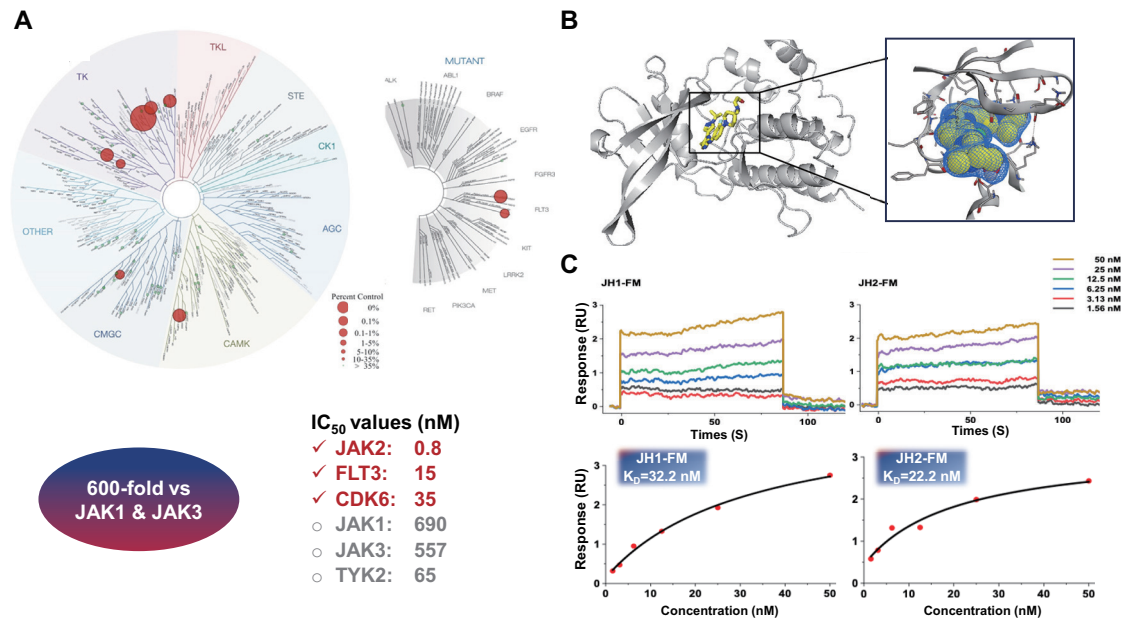
基於我們對MPN尚未被滿足的醫療需求及現有治療局限性的理解，我們有針對性地設計FM作為一款旨在靶向JAK2、CDK6及FLT3的三靶點抑制劑，這三種激酶在造血、免疫調節及惡性克隆細胞生長中發揮關鍵作用。

Janus激酶（「JAK」）家族—包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2—是一組非受體酪氨酸激酶，通過JAK-STAT通路傳遞來自細胞因子受體的信號。該信號系統在免疫調節、造血及炎症中起著至關重要的作用。在該家族中，JAK2是骨髓中負責血細胞生成的多個生長因子受體的不可替代的信號傳導夥伴。JAK2<sup>V617F</sup>等突變被認為是包括骨髓纖維化及PV在內的MPN的關鍵驅動因素。靶向JAK2的抑制劑有助於抑制這些過度活躍的信號，恢復對血細胞增殖及功能的更正常調控。

FM乃通過基於我們專有技術平台的創新設計策略開發而來。我們利用ZeniFold分析JAK2的晶體結構，獲得了關於蛋白結構的關鍵洞察，從而啟發了FM創新的雙靶點設計。與主要結合激酶(JH1)結構域的已獲批傳統JAK2抑制劑不同，FM經特意設計以靶向假激酶(JH2)及激酶(JH1)結構域。這種雙重結合機制不僅實現了強效抑制（生化研究顯示其對JAK2的為0.8 nM），而且正如結構生物學及蛋白結合實驗所證明，其對JAK2的選擇性是JAK1及JAK3的600倍以上，最大限度地減少了脫靶效應。

## 業 務

### FM的酶抑制活性及晶體結構



- (A) FM對JAK2表現出強效抑制作用，  
並且對JAK2的選擇性相對於JAK1和JAK3高出600倍以上；
- (B) FM與JAK2 JH2結合的晶體結構；
- (C) FM有意設計為同時靶向JH2和JH1域。

資料來源：2025年ASH年會口頭報告

除JAK2信號外，CDK6是骨髓纖維化疾病進展的另一關鍵驅動因素。它在MPN中過度表達且過度活躍，通過干擾包括CDK6-RB、NF- $\kappa$ B和TGF- $\beta$ 在內的關鍵細胞通路，破壞正常的血細胞發育。這種異常信號導致骨髓癥痕形成（纖維化）、血細胞生成不良、貧血及血小板計數低。這些效應共同加劇患者症狀，限制現有治療的有效性，並加速骨髓纖維化及相關疾病的進展。

重要的是，現有臨床研究支持在骨髓增殖性疾病中抑制CDK6的治療相關性。例如，CDK6抑制劑曲拉西利已於2021年在美國獲批作為骨髓保護劑，用於減少化療引起的血細胞減少。此外，蘆可替尼與CDK6抑制劑阿貝西利的聯合療法的臨床試驗中顯示出縮小脾臟體積、減輕骨髓纖維化及改善總生存期的潛力，並在2025年ASH會議上報道。這些發現突顯了同時靶向JAK2及CDK6以實現更持久的疾病控制及改善耐受性的理論基礎。

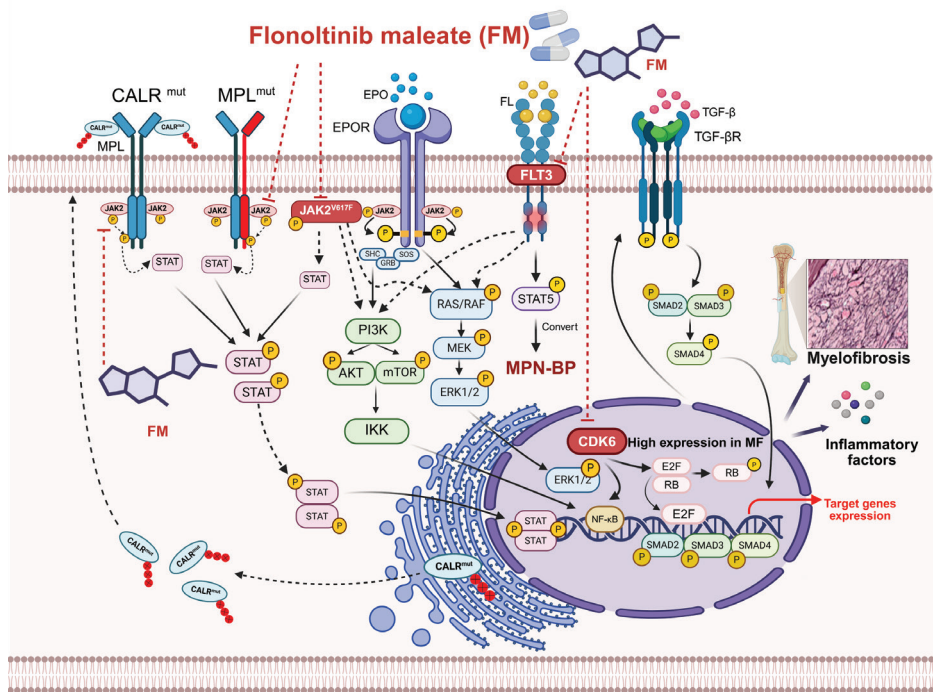
## 業 務

FLT3是參與髓系腫瘤發生及發展的關鍵信號分子。其異常激活與髓外造血（骨髓外血細胞生成）及疾病進展為AML（一種預後不良的嚴重急性疾病）密切相關。在AML中，FLT3突變是最常見且關鍵的突變之一，與高白細胞計數、複發風險增加及不良預後相關。FM通過適度抑制FLT3，可預防骨髓纖維化轉化為AML，從而在疾病控制及改善長期預後方面發揮作用。

下圖概述了JAK2/FLT3/CDK6抑制劑FM在骨髓纖維化中的作用機制。

通過同時靶向JAK2、FLT3及CDK6，我們的方法旨在解決骨髓纖維化中更廣泛的失調信號網絡，有潛力實現比單純JAK2抑制更深層及更持久的治療獲益。FM能有效抑制骨髓纖維化發生發展的關鍵信號通路，包括JAK-STAT、PI3K-AKT-mTOR、RAS-RAF-MEK-ERK和NF- $\kappa$ B級聯，以及CDK6-RB和TGF- $\beta$ 信號傳導。這種三靶點活性能有效地協同抑制攜帶JAK2<sup>V617F</sup>、MPL和CALR等驅動突變的惡性造血幹／祖細胞的增殖，同時還能減少炎症因子的表達。總而言之，同時靶向JAK2、FLT3及CDK6可抑制骨髓纖維化的疾病進展，並預防轉變為MPN-BP。

### JAK2/FLT3/CDK6抑制劑FM的作用機制



資料來源：公司數據

## 業 務

### 市場機會及競爭

#### 骨髓纖維化

骨髓纖維化是一種罕見且嚴重的血液腫瘤，其骨髓內形成癥痕組織，破壞正常血細胞的生成。患者會出現貧血、疲勞及脾腫大等症狀，且長期有效的治療選擇有限。

目前針對骨髓纖維化的標準治療，特別是蘆可替尼，雖然改善了患者的預後，但仍存在顯著的未滿足臨床需求。現有治療的有效性及其長期獲益有限，僅有少數患者經歷了顯著的脾臟體積縮小或症狀評分改善。此外，治療常受限於血液學副作用，尤其是貧血及血小板減少症。使用蘆可替尼治療的骨髓纖維化患者中，超過60%會受到貧血影響，且20%-50%的患者會因疾病進展或血小板減少症等多種因素導致的不耐受而停藥。

對於對JAK抑制劑（包括蘆可替尼）難治／復發／不耐受的患者，患者預後尤為差，mOS約為14-16個月，以及批准二線治療（如菲卓替尼）僅取得了有限的應答。這凸顯了治療上的巨大空白，也是進一步臨床研究及開發的重要領域。

根據灼識諮詢報告，全球骨髓纖維化藥物市場由2020年的16億美元增長至2024年的30億美元，複合年增長率為15.9%。該市場預計將於2030年達到64億美元，並於2035年達到111億美元，相當於2024年至2035年的複合年增長率為12.7%。在中國，市場由2020年的1億美元增長至2024年的2億美元，複合年增長率高達29.4%。預期於2030年及2035年分別增至6億美元及10億美元，2024年至2035年的複合年增長率14.6%較之前有所放緩。

近年來，全球骨髓纖維化的治療格局主要圍繞使用JAK通路抑制劑作為中高危患者的主要治療方法。已獲批的藥物包括蘆可替尼、菲卓替尼、帕克替尼和莫洛替尼。它們的主要區別在於根據診斷為骨髓纖維化時的基線血小板和血紅蛋白水平，治療不同的患者人群。蘆可替尼仍是一線標準治療。2025年，作為莫洛替尼的氘代形式，吉卡昔替尼通過與羥基脲的3期頭對頭臨床試驗在中國獲批上市。其主要用於血小板大於 $100 \times 10^9/L$ 的MF患者。截至最後實際可行日期，全球有五種商業化JAK抑制劑獲批用於骨髓纖維化治療。

儘管迄今為止在治療方面取得了進展，但有意義的臨床獲益在不同患者亞群中仍不均衡，且對於具有不良基線特徵的患者而言，臨床結局仍不理想。血細胞減少症（尤其是血小板減少症）、CALR突變及高級別骨髓纖維化是骨髓纖維化中公認的高危或治療響應不佳特徵，均與較差的臨床結局相關，且對現有JAK抑制劑治療的獲益有限。

## 業 務

值得注意的是，真實世界的研究顯示，血細胞減少（骨髓耗竭型）表型的骨髓纖維化患者在接受蘆可替尼治療時，較難出現脾臟和症狀緩解，輸血依賴性更高，整體生存期亦顯著縮短。這些局限性既源於疾病本身的侵襲性生物學特徵，也受到現有療法固有的劑量限制性骨髓抑制的影響。綜上所述，這些因素定義了一個在骨髓纖維化領域存在顯著未滿足醫療需求的龐大患者群體。

有關骨髓纖維化治療市場的市場機遇及競爭格局之詳情，請參閱「行業概覽－骨髓增生性腫瘤(MPN)－Ph-MPN的市場機遇－骨髓纖維化」。

### 真性紅細胞增多症(PV)

PV是一種慢性骨髓增生性腫瘤，以造血干細胞克隆性增殖和紅細胞持續過度生成為特徵，會導致紅細胞增多和血液黏度增加。儘管對疾病的理解有所進展，降細胞療法和JAK抑制劑療法也可用，但真性紅細胞增多症的管理仍因症狀持續存在、風險控制不足以及缺乏能夠改變疾病修飾的治療選擇而受到限制。

根據灼識諮詢報告，全球真性紅細胞增多症療法市場近年來穩步擴大，由2020年的約20億美元增長至2024年的29億美元，複合年增長率為9.7%。在新療法的引入和診斷率提高的推動下，該市場預計到2030年將達到44億美元，到2035年將達到63億美元，相當於2024年至2035年的複合年增長率為7.4%。在中國，市場從相對較小的基數起步，2020年為1億美元，預計到2030年將達到3億美元，到2035年將達到4億美元，相當於2024年至2035年的預期複合年增長率為11.1%。

截至最後實際可行日期，全球僅有一款實現商業化的JAK抑制劑用於PV治療，即蘆可替尼，其獲批作為二線單藥療法，用於對經基脲反應不足或不耐受的PV患者。該產品於2014年首次在美國獲批。

有關PV治療市場的市場機遇及競爭格局之詳情，請參閱「行業概覽－骨髓增生性腫瘤(MPN)－Ph-MPN的市場機遇－真性紅細胞增多症(PV)」。

### FM的主要優勢

#### 在初治骨髓纖維化治療中顯示出優於標準治療的卓越療效

在FM與蘆可替尼的2b期頭對頭臨床試驗中，共入組75例患者。儘管FM隊列的基線預後特徵較差，包括原發性骨髓纖維化（「PMF」）患者比例較高、輸血依賴患者更多（5比1），但FM仍顯示出優於蘆可替尼顯著療效。此外，FM組有6例嚴重血細胞減少患者，而蘆可替尼組沒有。由於蘆可替尼隊列的良好基線特徵，75%的患者（18/24）在蘆可替尼組中以每日兩次20毫克足劑量開始治療，使得蘆可替尼組患者獲得充分的劑量

## 業 務

暴露治療，蘆可替尼的平均起始劑量為每日37.5毫克。蘆可替尼療效優於歷史數據。相比之下，在其3b期擴展性臨床試驗(JUMP)中的劑量為每日30.5毫克。儘管存在不利的基線差異，低劑量及高劑量FM組在24周時的脾臟體積縮小幅度仍顯著大於蘆可替尼組。在第24周訪視時，FM低劑量組、高劑量組及蘆可替尼組達到SVR35的患者比例分別為80.0%、96.2%及66.7%。FM低劑量組、高劑量組及蘆可替尼組達到TSS50的患者比例分別為84.0%、96.2%及58.3%。

### FM在未接受過JAK抑制劑治療的患者以及曾接受過JAK抑制劑治療的患者中均顯示良好療效

在中國進行的一項FM治療MPN患者的1/2a期臨床試驗中，共有31名患者入組，包括30名診斷為骨髓纖維化的患者。結果顯示，FM在縮小脾臟體積(SVR35)和減輕症狀負擔(TSS50)方面均表現出快速且具臨床意義的改善。在關鍵亞組中觀察到了相似的療效，包括未接受過JAK抑制劑治療的患者以及曾接受過JAK抑制劑治療的患者。在30例骨髓纖維化患者中，17例為未接受JAK抑制劑治療的患者，13例(76.5%)在治療期間達到TSS50；13例患者既往有接受過JAK抑制劑治療，10例(76.9%)在治療期間達到TSS50。總體而言，JAK抑制劑初治患者與先前接受過JAK抑制劑治療的患者之間的SVR35無顯著差異。該結果證明了FM臨床獲益的穩健性和一致性。

這些結果不僅支持FM作為一線療法的潛力，亦支持其作為現有JAK抑制劑(包括蘆可替尼)無效或無法耐受的的患者的一種差異化選擇。基於此臨床原理，一項專門的2b期臨床試驗於2025年12月在中國啟動，評估FM作為二線治療手段，用於治療既往接受過JAK抑制劑治療但復發／難治／不耐受骨髓纖維化患者。該研究旨在進一步驗證FM在這一具挑戰性的患者群體中的臨床益處，並支持將其發展成為骨髓纖維化治療過程中的核心治療方案。

### 在難治性骨髓纖維化亞組(包括CALR突變)中具有廣泛療效，且其差異化安全性特徵使其可用於低血小板患者

在2b期臨床試驗中，FM甚至在CALR突變患者中也顯示出顯著療效，而蘆可替尼對該組患者療效有限。CALR突變是產生突變鈣網蛋白的改變，該蛋白能夠異常激活JAK-STAT信號，驅動一部分ET及骨髓纖維化。CALR突變患者也可以從FM治療中獲益。在第24周，FM低劑量組CALR突變患者的SVR35率為62.5%(5/8)，FM高劑量組為88.9%(8/9)，而蘆可替尼組為33.3%(1/3)。在第24周，FM低劑量組CALR突變患者的TSS50率為87.5%(7/8)，FM高劑量組為88.9%(8/9)，而蘆可替尼組為33.3%(1/3)。FM治療療效亦未受基線血小板水平的顯著影響。此外，與蘆可替尼相比，FM組在基線有1種血細胞減少及超過2種血細胞減少的隊列中均實現更高的SVR35及TSS50緩解，突顯了FM在嚴重血細胞減少患者中的潛力。

## 業 務

值得注意的是，對於基線血小板計數偏低的患者，FM治療早期提升血小板計數，且水平隨治療時間推移趨於穩定，且無需調整劑量。低血小板患者無需調整劑量。這一獨特的特徵使FM成為低血小板骨髓纖維化患者的一個可行且迫切需要的治療方案，這些患者的治療選擇極為有限。我們計劃在中國針對該高危亞組進行專門的2期臨床試驗。

### 高親和力及選擇性造就良好的安全性特徵

FM顯示出對JAK2的高親和力，結合假激酶(JH2)及激酶(JH1)結構域。這種雙重結合機制有助於在保持強效抑制的同時最大限度地減少脫靶活性。結構生物學及蛋白結合實驗已證實，FM通過與JAK2 JH2結構域的穩定相互作用實現其選擇性。FM的生化研究顯示其對JAK2的IC<sub>50</sub>值為0.8 nM，對FLT3為15 nM，對JAK1及JAK3的選擇性超過600倍。

這種分子設計有助於FM在臨床試驗中具有良好的安全性特徵。在FM治療骨髓纖維化的2b期臨床試驗中，未發生導致永久停藥、試驗退組或死亡的TRAE。3級或更高級別的貧血是FM組及蘆可替尼組中最常見的TRAE。低劑量FM的發生率與蘆可替尼相似，而高劑量FM顯示出略高的發生率，這歸因於該組中有更多患者具有嚴重的基線血細胞減少。

### 良好的藥代動力學特徵支持每日一次口服給藥及患者依從性

在FM的1期臨床試驗中，健康志願者顯示出隨著劑量從25 mg增加至200 mg，藥物的全身暴露量呈增加趨勢。FM的達峰時間範圍為2.00至5.00小時，而FM的半衰期範圍為14.49至36.49小時。這些藥代動力學數據表明FM提供劑量依賴性的血漿暴露，消除半衰期長，並支持每日一次口服給藥，這預計將有助於臨床使用中的良好患者依從性。

### 具有擴展到PV和非MPN適應症的潛力

臨床前結果共同表明，FM在管理PV相關血液異常和脾臟腫大方面比蘆可替尼更有效，表明其在用於治療PV和其他相關MPN中，有潛力成為更有前景的治療方案。我們於11月在中國啟動了FM治療PV的2期臨床試驗，以及截至最後實際可行日期已入組5例患者。

除MPN外，我們計劃探索FM在非腫瘤適應症(包括GvHD)中的潛力。我們計劃於2026年向國家藥品監督管理局提交FM治療GvHD的IND申請。

## 業 務

### 臨床試驗概要

下表列出了FM治療MPN已完成及進行中的臨床試驗概覽。

適應症	單藥/ 聯合療法	試驗階段	試驗狀態	地區	啟動日期	(計劃)完成日期 <sup>2</sup>
骨髓纖維化.....	單藥	3期註冊性 <sup>1</sup>	進行中	中國	2025年12月	(2027年)
		2b期 <sup>1</sup>	進行中	中國	2024年7月	(2026年)
對JAK抑制劑 (包括蘆可替尼) 復發/難治/ 不耐受的骨髓 纖維化患者...	單藥	2b期	進行中	中國	2025年12月	(2027年)
PV.....	單藥	2期	進行中	中國	2025年11月	(2027年)
MPN.....	單藥	1/2a期	已完成	中國	2021年10月	主要終點讀出：2024年2月  試驗完成：2025年12月

附註：

- 這些為與蘆可替尼(骨髓纖維化當前標準治療)的頭對頭臨床試驗。
- 我們將臨床研究報告的日期視為試驗的完成日期。

下表列出了FM治療非腫瘤適應症的臨床試驗概覽。

適應症	單藥/ 聯合療法	試驗階段	試驗狀態	地區	啟動日期	(計劃)完成日期 <sup>2</sup>
不適用 <sup>1</sup> .....	單藥	1期	已完成	中國	2024年3月	2024年12月

附註：

- 該1期臨床試驗在健康志願者中進行，以評估FM的安全性、耐受性及藥代動力學特徵。我們計劃利用該試驗中FM在健康志願者身上的安全性數據來支持FM未來在非腫瘤適應症(包括移植植物抗宿主病(GvHD))的臨床開發。

## 業 務

### 用於一線治療骨髓纖維化患者的3期註冊性臨床試驗

#### 試驗設計

這是一項多中心、開放標籤、平行對照的臨床試驗，旨在評估FM片與陽性對照藥物蘆可替尼相比在中高危骨髓纖維化患者中的療效和安全性。總共約105名參與者將被納入，並以2：1的比例隨機分配到實驗組（FM 75 mg，每日一次）或對照組（蘆可替尼，初始劑量由基線血小板水平決定）。參與者將根據動態國際預後評分系統（「**DIPSS**」）分為中危-2和高危類別。治療將持續到參與者達到退出標準。

主要療效終點是脾臟體積減小，將在整個試驗期間每12周使用MRI/CT成像進行評估。其他療效評估包括MPN-SAF總症狀評分（「**TSS**」），其將在前24週期間每4周評估一次，從第25至第48周每6周評估一次，並且此後每12周評估一次。將在第24周和第48周評估根據IWG-MRT共識標準的骨髓纖維化分級和ORR。將在整個試驗期間進行安全性評估，前8周每2周進行一次安全性隨訪，第9-24周每4周進行一次安全性隨訪，第25-48周每6周進行一次安全性隨訪，此後每12周進行一次安全性隨訪。所有完成治療或退出試驗的參與者將在研究藥物末次給藥後4周接受安全性隨訪。

本試驗的納入標準要求參與者至少18歲，並根據世衛組織和IWG-MRT標準診斷為PMF、真性紅細胞增多症後骨髓纖維化（「**PPV-MF**」）或原發性血小板增多症後骨髓纖維化（「**PET-MF**」）。符合條件的患者必須基線血小板計數高於 $100 \times 10^9/L$ ，骨髓纖維化預後DIPSS評分中危-2或高危，MPN-SAF TSS評分 $\geq 10$ 分，預期壽命大於24周，器官功能正常，近期無明顯癌症治療或手術史。

排除標準包括既往癌症治療中未解決的毒性、已知對研究藥物或其成分過敏、嚴重心臟病、活動性感染或某些病毒感染的參與者。有大手術史、脾切除術史或上個月內接受其他骨髓纖維化藥物治療的患者也被排除在外。此外，懷孕或哺乳的婦女、拒絕避孕的有生育問題的婦女或患有影響安全性或依從性的嚴重合併症的參與者無資格參加本研究。

## 業 務

### 試驗目的

該試驗的主要目的是評估FM在中高危骨髓纖維化患者中減少脾臟體積的有效性，以蘆可替尼作為陽性對照。次要目的包括評估脾臟反應、骨髓纖維化相關症狀的改善以及FM與蘆可替尼組合的安全性。

有效性的主要終點是第24周時的SVR35，通過盲態獨立中心閱片（「**BICR**」）評估。次要療效終點包括多個時間點（12、24、36和48周）的SVR35、脾臟應答時間和脾臟應答持續時間。其他次要指標包括骨髓纖維化症狀改善、PFS、無白血病生存期（「**LFS**」）和OS的改善。探索性生物標誌物包括JAK2<sup>V617F</sup>突變負荷和骨髓纖維化分級的變化，以及使用IWG-MRT標準的ORR。安全性終點將包括AE、SAE、實驗室檢查和其他臨床評估（如ECG和生命體徵）的頻率和嚴重程度。

### **FM與蘆可替尼用於治療中國骨髓纖維化患者的2b期頭對頭臨床試驗**

本臨床試驗是一項多中心、開放標籤、隨機、對照、平行分組的2b期研究，旨在評估FM與當前骨髓纖維化標準治療藥物蘆可替尼相比，在中高危骨髓纖維化患者中的療效與安全性。

### 試驗設計

本試驗共入組75例中高危骨髓纖維化患者，分為三組：(i) FM低劑量組（25例患者），每日一次接受FM 50 mg；(ii) FM高劑量組（26例患者），每日一次接受FM 100 mg；以及(iii)蘆可替尼組（24例患者），每日兩次接受蘆可替尼5 mg、15 mg或20 mg，起始劑量根據患者基線血小板水平確定。

本試驗的合資格患者需滿足以下條件：(i)經診斷為PMF、真性紅細胞增多症後骨髓纖維化或原發性血小板增多症後骨髓纖維化，且根據DIPSS評分為中危-2或高危；(ii)存在可觸及的脾臟腫大（距左肋緣下大於5cm）或脾臟體積大於450cm<sup>3</sup>；(iii)外周血原始細胞比例小於10%；以及(iv)血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。一項關鍵排除標準為既往曾接受過蘆可替尼治療。

與僅納入血小板計數高於 $100 \times 10^9/L$ 患者的蘆可替尼（COMFORT-I及COMFORT-II）註冊性臨床試驗不同，本次試驗入組了血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的骨髓纖維化患者。此外，經考慮疾病亞型、血小板計數、基因突變類型及疾病分級等基線預後指標，FM組患者的基線特徵比蘆可替尼組具有更具挑戰性。具體而言：(i) FM組中PMF（預後較差

## 業 務

的一種骨髓纖維化亞型) 患者的比例高於蘆可替尼組；(ii) FM組基線血小板水平更低，該組有6例患者存在嚴重骨髓耗竭(血小板計數在 $50 \times 10^9/L$ 至 $100 \times 10^9/L$ 之間且血紅蛋白低於 $100g/L$ )，而蘆可替尼組無基線血小板計數低於 $100 \times 10^9/L$ 的患者；(iii) 與蘆可替尼組相比，FM組中CALR突變陽性患者的比例更高；以及(iv) FM組中3級骨髓纖維化患者的比例高於蘆可替尼組。值得注意的是，儘管採取了隨機化程序，但蘆可替尼組沒有招募到任何基線血小板計數低於 $100 \times 10^9/L$ 的患者，因此能夠在75%的患者中實現每個標籤20 mg BID的完整起始劑量，在其餘25%的患者中實現15 mg BID的劑量。

本研究分為核心治療階段和延伸治療階段兩部分。在核心治療階段，所有入組參與者計劃接受為期24周的治療。若出現非脾臟腫大導致的疾病進展，患者將從試驗中退出。若進展由脾臟腫大引起且研究者判定繼續使用研究產品仍可能帶來潛在獲益，則允許患者繼續治療額外4-8周或直至下一次腫瘤評估，此時需通過脾臟CT/MRI評估脾臟體積。該評估需以盲態獨立中心閱片(「BICR」)的形式確認。若BICR確認脾臟已增大，則FM低劑量組(每日一次50 mg)和FM高劑量組(每日一次100 mg)的患者將終止FM治療，而蘆可替尼組的患者將進入延伸治療階段。完成24周核心治療後未出現疾病進展的患者將進入延伸治療階段。

在延伸治療階段，所有參與者繼續接受研究治療。完成24周核心治療階段的FM低劑量組和高劑量組參與者直接進入擴展階段。對於完成24周蘆可替尼核心治療階段或因脾臟腫大導致疾病進展而進入延伸治療階段的患者，他們按1:1比例隨機分配至FM低劑量組或FM高劑量組。

試驗結束後，所有退出試驗或完成治療的參與者均在末次給藥後四周接受安全性隨訪。

### 試驗目的

本試驗的主要目的是以蘆可替尼作為陽性對照，評估FM與蘆可替尼相比，在縮小高危骨髓纖維化患者脾臟體積方面的療效。本試驗的次要目的是：(i) 評估FM低劑量和高劑量治療與蘆可替尼相比，在高危骨髓纖維化患者中的安全性；以及(ii) 評估FM治療高危骨髓纖維化患者的藥代動力學特徵。

本試驗的主要終點為經BICR評估的24周核心治療後的SVR35。關鍵次要終點為24周核心治療後的TSS50。

## 業 務

### 試驗狀態

我們於2023年10月啟動了這項2b期臨床試驗，於2025年6月完成入組，並預計在2026年完成該試驗。

### 療效數據

截至2025年12月3日，共有72例患者完成了24周評估。

#### FM與蘆可替尼的2b期頭對頭臨床試驗的基線特徵

	n (%)	FM 低劑量 N=25	FM 高劑量 N=26	FM 總量 N=51	RUX N=24
		疾病亞型			
預後較差 →	<b>PMF</b>	20 (80.0%)	22 (84.5%)	42 (82.4%)	15 (62.5%)
	PPV-MF	4 (16.0%)	2 (7.7%)	6 (11.8%)	5 (20.8%)
	PET-MF	1 (4.0%)	2 (7.7%)	3 (5.9%)	4 (16.7%)
	存在血細胞減少				
	HGB <100 g/L	17 (68.0%)	17 (65.4%)	34 (66.7%)	19 (79.2%)
	WBC <4 × 10 <sup>9</sup> /L	2 (8.0%)	2 (7.7%)	4 (7.8%)	2 (8.3%)
預後較差 →	<b>PLT &lt;100 × 10<sup>9</sup>/L</b>	4 (16.0%)	2 (7.7%)	6 (11.8%)	0 (0.0%)
	嚴重血細胞減少	4 (16.0%)	2 (7.7%)	6 (11.8%)	0 (0.0%)
	風險分層				
	DIPSS 中度-2級	22 (88.0%)	22 (84.6%)	44 (86.3%)	22 (91.7%)
預後較差 →	<b>DIPSS 高風險</b>	3 (12.0%)	4 (15.4%)	7 (13.7%)	2 (8.3%)
	IPSS 高風險	17 (68.0%)	19 (73.1%)	36 (70.6%)	12 (50.0%)
	驅動突變				
	JAK2 <sup>V617F</sup>	17 (68.0%)	17 (65.4%)	34 (66.7%)	20 (83.3%)
JAK1反應較差 →	<b>CALR</b>	8 (32.0%)	9 (34.6%)	17 (33.3%)	3 (12.5%)
	MPL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
	骨髓纖維化分級				
	MF-1	2 (8.0%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)	2 (8.3%)
	MF-2	8 (32.0%)	6 (23.1%)	14 (27.5%)	10 (41.7%)
預後較差 →	<b>MF-3</b>	15 (60.0%)	20 (76.9%)	35 (68.6%)	13 (54.2%)

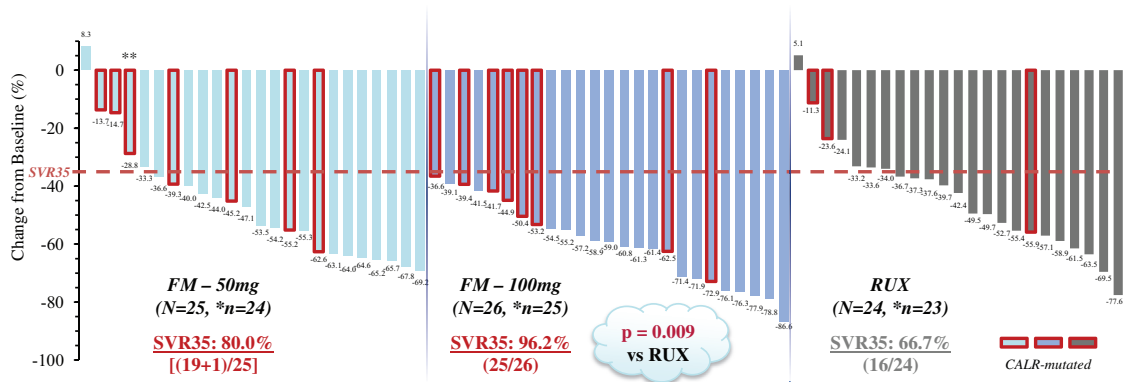
資料來源：2025年ASH年會口頭報告

#### (a) 脾臟體積縮小

截至2025年12月3日，在24周時，FM低劑量組和高劑量組相較於蘆可替尼組表現出顯著更優的脾臟體積縮小效果。在第24周訪視時，FM低劑量組、高劑量組和蘆可替尼組中達到SVR35的患者比例分別為80.0%、96.2%及66.7%。下圖為由盲態獨立中心閱片（「BICR」）評估的患者在第24周的脾臟體積縮小情況。

## 業 務

### 患者第24周時脾臟體積縮小情況



#### 附註：

- \* 共有3例患者未完成24周評估：FM 50 mg組1例因隱瞞病史退出；FM 100 mg組1例因撤回知情同意退出；蘆可替尼組1例因疾病進展退出。
- \*\* 該患者脾臟體積縮小至正常範圍，經研究中心主要研究者評估為臨床改善。

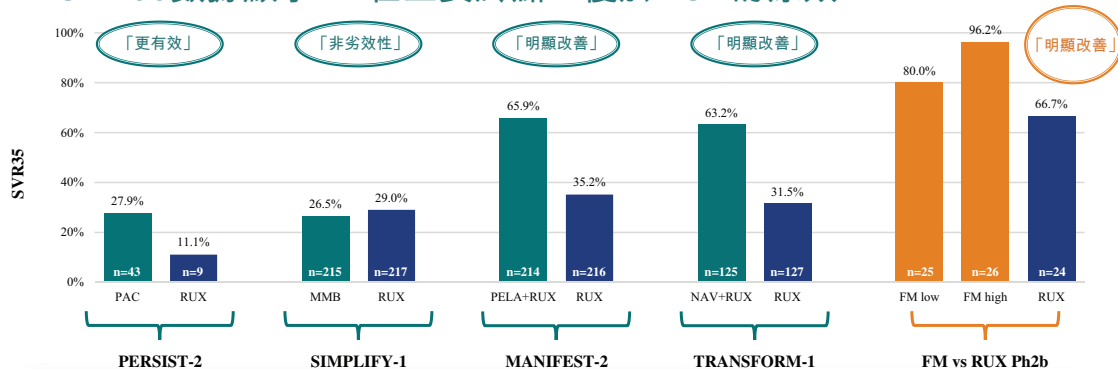
蘆可替尼仍然是中高危骨髓纖維化患者的既定一線治療標準方案；然而，其臨床局限性是眾所周知的。儘管包括帕克替尼和莫洛替尼在內的數種獲批JAK2抑制劑均與蘆可替尼開展了頭對頭臨床試驗，但它們的SVR35和TSS50雙終點均未超越後者，最終僅獲批用於二線療法或特定的患者群體。蘆可替尼聯合BET抑制劑pelabresib或BCL-2抑制劑納維克拉的頭對頭臨床試驗僅在單一終點SVR35方面顯示出優越的療效，但未能在TSS50指標上取得優勢。尤其值得注意的是，蘆可替尼對血小板減少症患者的獲益有限，使得骨髓纖維化領域仍存在顯著未滿足的醫療需求。

在入組血小板計數 $\leq 100 \times 10^9/L$ 的骨髓纖維化患者的PERSIST-2研究中，蘆可替尼組的患者接受了5至10 mg BID的起始劑量，因此第24周時SVR35為11.1%，而帕克替尼為27.9%，並最終導致帕克替尼僅批准用於血小板計數 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的患者。在入組血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ 患者的SIMPLIFY-1中，莫洛替尼在SVR35上實現了非劣效性而非優效性，差異主要由輸血依賴性獲益驅動。在MANIFEST-2中，pelabresib和蘆可替尼聯合治療的入組了血小板計數 $\geq 100 \times 10^9/L$ 的患者，與蘆可替尼對照組相比，脾臟反應有所改善，其中給藥劑量低於說明書規定方案。

## 業 務

在這項FM對比蘆可替尼的2b期臨床試驗中，與蘆可替尼相比，低劑量和高劑量FM在第24周始終表現出更高的SVR35。這些數據提供了支持FM卓越療效的初步臨床證據，強調了其解決現有JAK抑制劑療法關鍵局限性的潛力，在骨髓纖維化患者亞組中具有更廣泛的適用性。

### MF治療與蘆可替尼(RUX)的H2H療效比較：第24周的SVR35：SVR35數據顯示FM在主要終點上優於RUX的療效



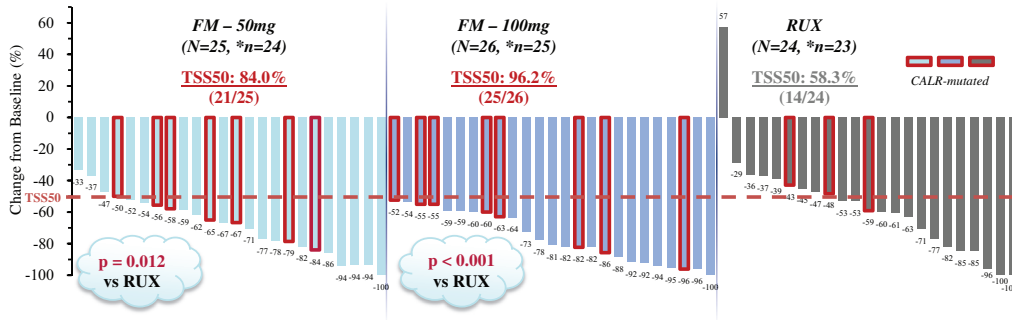
- PERSIST-2中帕克替尼(PAC)與RUX的對比： $PLT \leq 100 \times 10^9/L$ 的MF患者入組。RUX組中RUX初治患者接受5-10mg BID的起始劑量，未使用於全劑量(15-20mg BID)，第24周時，RUX組的SVR35為11.1%，PAC組為27.9%。因此，PAC僅被批准用於 $PLT \leq 50 \times 10^9/L$ 的患者
- 黃洛替尼(MMB)與RUX在SIMPLIFY-1中的對比： $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 的MF患者入組。MMB僅在SVR35上達到「非劣效性」，但顯示貧血獲益
- MANIFEST-2中的pelabresib(PELA)+RUX與RUX的對比： $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 的MF患者入組。RUX的上限為10-15mg BID，與標準劑量相比導致用量不足。聯合用藥改善了脾臟反應，但增加了毒性。FDA尚未批准該組合方案
- Navitoclax(NAV)+RUX與RUX在TRANSFORM-1中的對比：儘管SVR35作為單一療效終點有所改善，但由於聯合方案相關的毒性增加以及TSS50缺乏有效改善，導致出現不利的獲益風險特徵，試驗提前終止
- Ph2b中的FM與RUX的比較：與RUX相比，低劑量和高劑量FM組在第24周均顯示出SVR35明顯更高。FM的臨床優越性已得到初步證實，凸顯了其成為一流一線治療標準的強大潛力，在MF患者亞組中具有更廣泛的適用性

### (b) 症狀改善

截至2025年12月3日，在24周時，FM低劑量組和高劑量組相較於蘆可替尼組表現出顯著更優的症狀改善效果。作為骨髓纖維化的關鍵次要終點，TSS50反映了具有臨床意義的症狀改善，與患者的生活質量和治療獲益密切相關，已成為監管和臨床評估中日益重要的考慮因素。在第24周訪視時，72例患者完成了症狀改善評估。FM低劑量組、高劑量組及蘆可替尼組達到TSS50的患者比例分別為84.0% (21/25)、96.2% (25/26)和58.3% (14/24)。下圖所示為患者在第24周時的症狀改善情況。

## 業 務

### 患者在第24周時的症狀改善情況



附註：

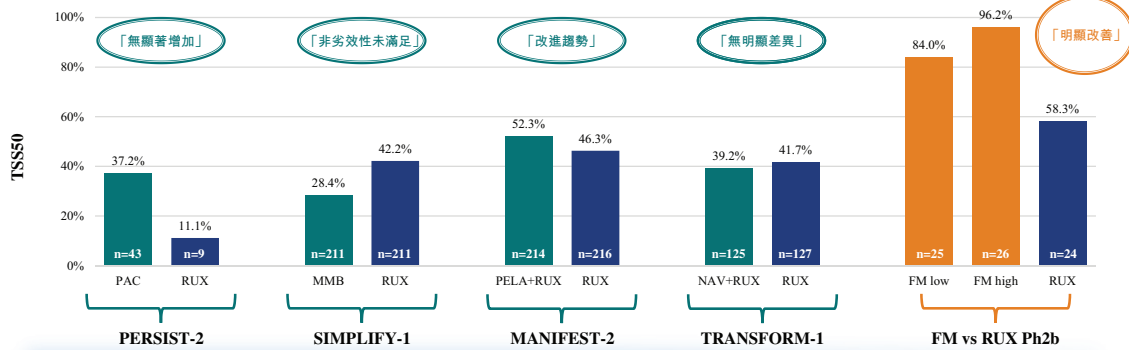
\* 共有3例患者未完成24周評估：FM 50 mg組1例因隱瞞病史退出；FM 100 mg組1例因撤回知情同意退出；蘆可替尼組1例因疾病進展退出。

在帕克替尼(PAC)對蘆可替尼(RUX)的PERSIST-2臨床試驗中，血小板計數 $<100 \times 10^9/L$ 的MF患者入組，RUX組劑量限制為5-10 mg BID，僅有1例RUX初治患者達到TSS50，導致總體TSS50率僅為11.1%。PAC實現了37.2%的TSS50率，被評估為「無顯著增加的比率」。在莫洛替尼(MMB)對蘆可替尼的SIMPLIFY-1中，血小板計數 $50 \times 10^9/L$ 的患者入組，MMB實現了僅28.4%的TSS50率，明顯低於RUX的42.2%。在BET抑製劑pelabresib (PELA)聯合RUX對RUX的MANIFEST-2臨床試驗中，該聯合在SVR35率的主要終點方面顯示優於蘆可替尼，但與蘆可替尼單藥療法相比，關鍵次要終點TSS50率的改善並不顯著，限制了其臨床相關性。在BCL-2抑製劑Navitoclax (NAV)聯合RUX對RUX的TRANSFORM-1臨床試驗中，儘管SVR35作為單一療效終點有所改善，但由於與聯合方案相關的毒性增加以及TSS50缺乏有意義的改善導致的不利獲益風險特徵，該試驗提前終止。

相比之下，在這項FM對比蘆可替尼的2b期臨床試驗中，FM表現出明顯高於蘆可替尼的TSS50率，在第24周時，低劑量和高劑量FM組分別達到84.0%和96.2%。這些結果強調了實現脾臟體積和症狀負擔同時改善的臨床意義，並助力FM作為骨髓纖維化一線治療候選藥物的差異化潛力。

## 業 務

### MF治療與蘆可替尼(RUX)的H2H療效比較：在第24周的TSS50 TSS50數據進一步證明，與RUX和其他方案相比，FM提供了更好的症狀緩解



- 在PERSIST-2中的PAC對比RUX：在這項針對血小板計數 $\leq 100 \times 10^9/L$ 的MF患者的研究中，RUX組是劑量受限的，1名RUX初治患者達到了TSS50，導致總體TSS50%僅為11.1%。PAC的TSS50%為37.2%，被評估為「無顯著增加的比率」
- 在SIMPLIFY-1中的MMB對比RUX：在血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的患者中，MMB的TSS50%僅為28.4%，明顯低於RUX的42.2%
- 在MANIFEST-2中的PELA + RUX對比RUX：儘管該組合在SVR35%方面顯示出優越性，但與RUX單藥治療相比，關鍵次要終點TSS50%的改善並不顯著，限制了其臨床相關性
- 在TRANSFORM-1中的NAV + RUX對比RUX：儘管SVR35%作為單一療效終點有所改善，但由於與聯合方案相關的毒性增加以及TSS50%缺乏有意義的改善導致的不利獲益風險特徵，該試驗提前終止
- 在2b期中的FM對比RUX：在第24周，FM低劑量組和高劑量組的TSS50%分別達到84.0%和96.2%，進一步證實了FM在症狀改善方面的實質性臨床價值，並強化了其作為潛在的一流一線治療標準的綜合優勢

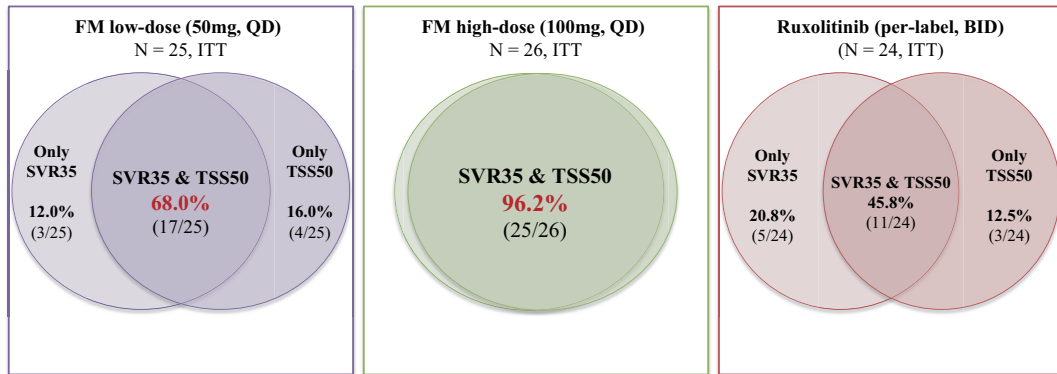
#### (c) SVR35與TSS50雙終點應答率

同時實現SVR35和TSS50意味著是國際公認且高度嚴格的骨髓纖維化雙重終點，既反映了疾病負擔減輕，也反映了具有臨床意義的症狀改善。迄今為止，在頭對頭研究中，無論是獲批的單藥療法還是聯合療法，均未在兩個終點上證明明顯優於蘆可替尼。

對於SVR35與TSS50雙終點應答方面，FM低劑量組有68.0%(17/25例)患者同時達到SVR35和TSS50反應，而FM高劑量組則有96.2%(25/26例)患者同時達到SVR35和TSS50反應。相比之下，蘆可替尼組僅有45.8%(11/24例)患者同時達到SVR35和TSS50反應。在FM 100 mg組，96.2%的患者在第24周同時達到SVR35和TSS50反應雙終點，較蘆可替尼組雙終點應答率提升逾兩倍。下圖韋恩圖所示為各治療組在第24周訪視時SVR35與TSS50反應的重疊情況。

## 業 務

### SVR35與TSS50在三個試驗組中雙終點應答重疊圖



與蘆可替尼相比，FM成功實現了雙終點應答，凸顯了其差異化的臨床特徵，並凸顯了其可能成為骨髓纖維化一線治療標準的潛力。

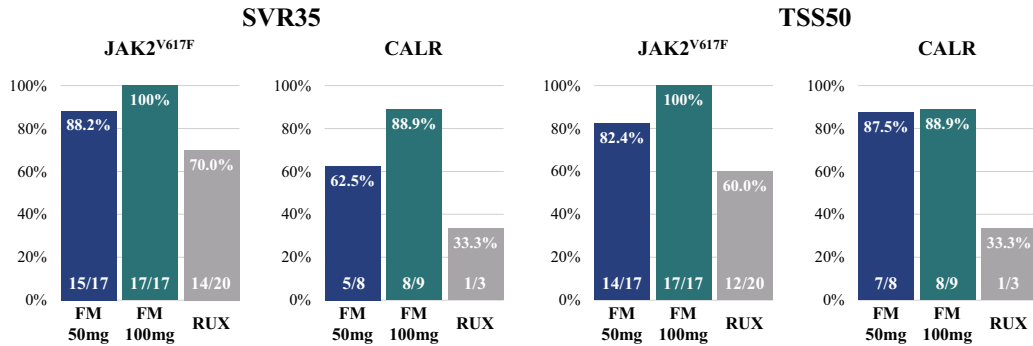
#### (d) 基於基因突變的亞組分析

亞組分析表明，攜帶JAK2<sup>V617F</sup>或CALR突變的患者均可從FM治療中獲益。FM在蘆可替尼療效有限的CALR突變患者組中也展現出顯著的療效。FM低劑量組的8例患者、高劑量組的9例患者及蘆可替尼組的3例患者攜帶CALR突變。在第24周時，FM低劑量組和高劑量組的SVR35率分別為62.5%(5/8)和88.9%(8/9)，而蘆可替尼組僅為33.3%(1/3)。在CALR突變患者中，24周時FM低劑量組和高劑量組的TSS50率分別為87.5%(7/8)和88.9%(8/9)，而蘆可替尼組僅為33.3%(1/3)。這些結果表明突變類型對FM療效無顯著影響。

以下系列圖表展示了三個治療組中不同驅動突變亞組的SVR35和TSS50應答情況。

## 業 務

### 第24周亞組療效分析：JAK2<sup>V617F</sup>與CALR突變



#### (e) 基於基線血小板水平的亞組分析

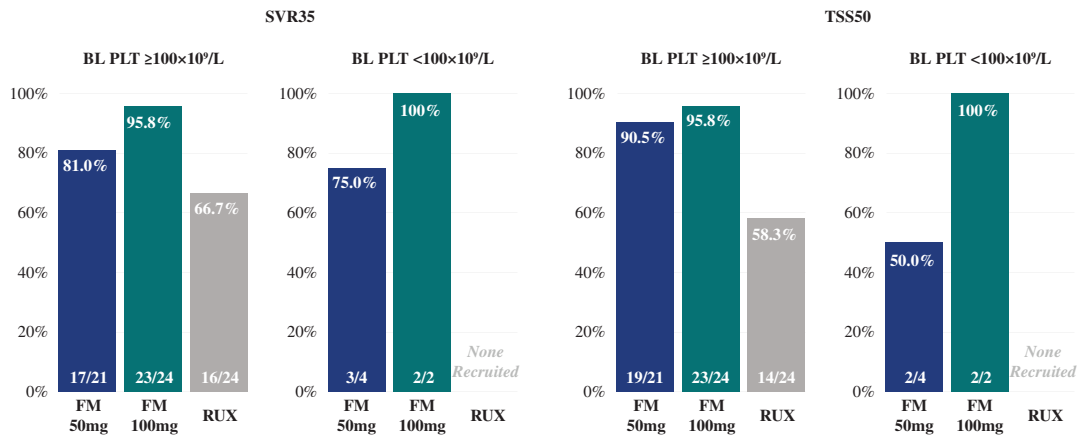
FM治療的療效未受基線血小板水平顯著影響。即使在血小板計數介於 $50 \times 10^9/L$ 至 $100 \times 10^9/L$ 的患者中，FM依然有效，且患者的血小板計數在整個治療期間保持穩定。重要的是，在低血小板計數患者中，FM治療能早期提升血小板計數，且水平隨治療時間推移趨於穩定。低血小板患者無需調整劑量，這一點具有重要意義，因為目前針對低血小板骨髓纖維化患者的治療方案有限。

對於基線血小板計數高於 $100 \times 10^9/L$ 以及血小板計數介於 $50 \times 10^9/L$ 至 $100 \times 10^9/L$ 的FM治療患者，在第24周時，FM低劑量組的SVR35率分別為81.0%和75.0%，FM高劑量組分別為95.8%和100.0%。在第24周時，FM低劑量組的TSS50率分別為90.5%和50.0%，FM高劑量組分別為95.8%和100.0%。

在蘆可替尼組中，無血小板計數介於 $50 \times 10^9/L$ 至 $100 \times 10^9/L$ 的患者。在血小板計數高於 $100 \times 10^9/L$ 的患者中，其SVR35和TSS50應答率均低於FM組。以下系列圖表展示了基於不同基線血小板水平的SVR35和TSS50應答情況。

## 業 務

### 按基線不同血小板水平劃分的亞組療效

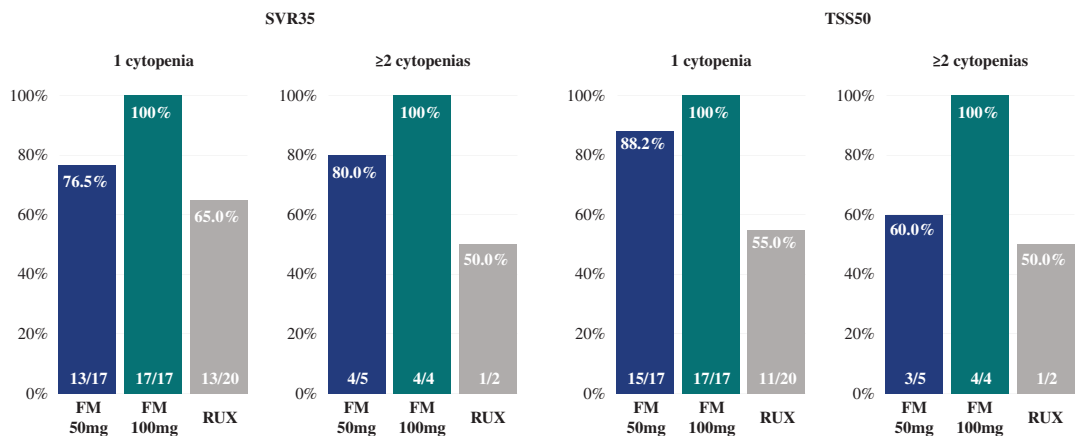


#### (f) 基於基線不同血細胞減少水平的亞組分析

骨髓纖維化中的血細胞減少是指一種或多種血細胞譜系的疾病相關減少，最常見的是血小板減少和貧血，反映了晚期骨髓衰竭和侵襲性疾病生物學。血細胞減少性骨髓纖維化患者預後較差，治療選擇有限，對現有JAK抑制劑治療的耐受性和反應較差，代表著具有顯著未滿足醫療需求的人群。

在此項2b期臨床試驗中，與蘆可替尼相比，FM組在基線存在1項血細胞減少以及存在2項以上血細胞減少的兩個隊列中均實現了更高的SVR35和TSS50應答，凸顯出FM在重度血細胞減少患者中的潛力。以下系列圖表展示了基於基線血細胞減少負擔的SVR35和TSS50應答情況。

### 第24週基線血細胞減少負擔亞組療效



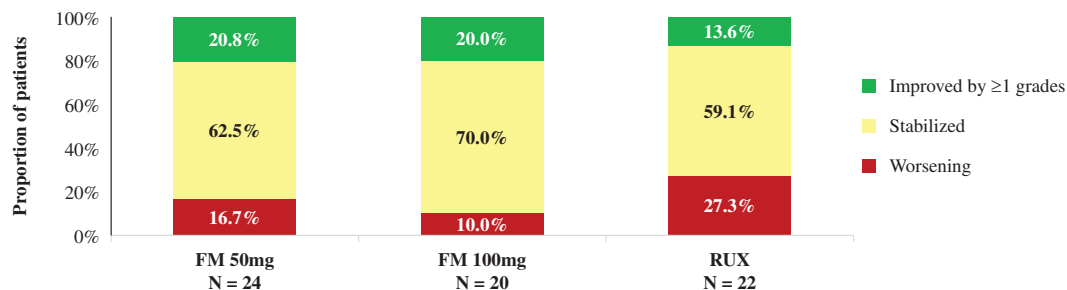
## 業 務

### (g) 骨髓纖維化的穩定與改善

骨髓纖維化是骨髓纖維化症的基本病理標誌和疾病進展的主要驅動因素。雖然目前獲批的JAK抑制劑在脾臟體積減少和症狀控制方面有積極意義，但其穩定或逆轉骨髓纖維化的能力仍然有限，特別是在晚期疾病患者中。3級骨髓纖維化的逆轉被廣泛認為具有臨床挑戰性，代表了骨髓纖維化治療一項未滿足的關鍵需求。

在此項2b期臨床試驗中，儘管FM組基線3級骨髓纖維化比例更高，但與蘆可替尼相比，FM能實現更高比例的骨髓纖維化穩定或改善，其中FM低劑量組為83.3%(20/24)，FM高劑量組為90.0%(18/20)，蘆可替尼組為72.7%(16/22)。下圖按治療組劃分展示了第24周時骨髓纖維化的穩定與改善情況。

第24週骨髓纖維化的穩定與改善情況

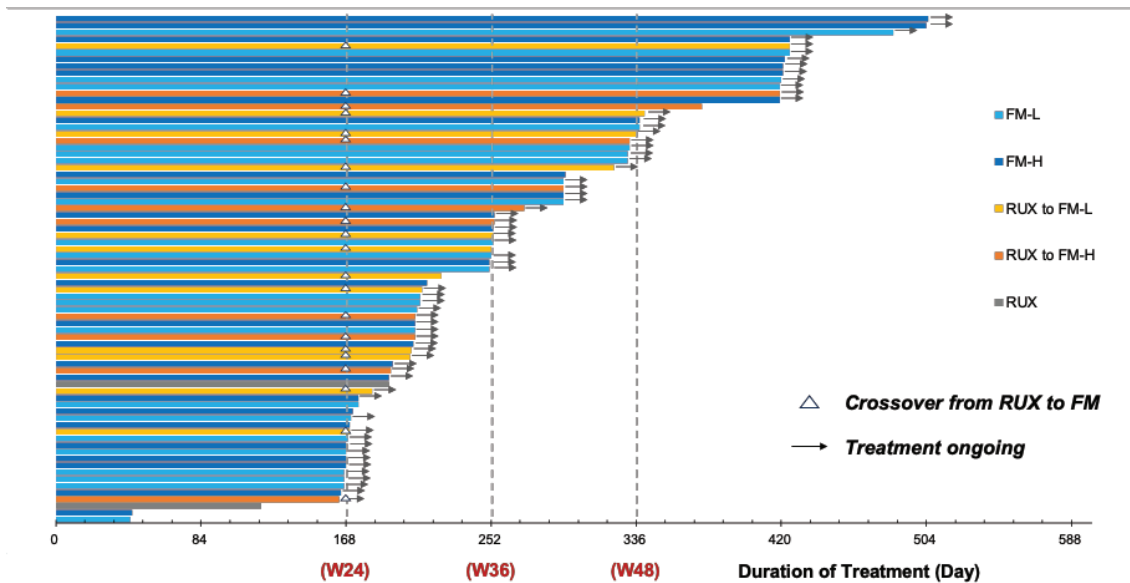


### (h) 治療持續時間延長

截至2025年12月9日，此項2b期臨床試驗中FM的中位治療持續時間為210天（範圍：42天至506天）。截至最後實際可行日期，共有63名患者仍留在研究中，包括23名在FM低劑量組，21名在FM高劑量組，10名在第24周從蘆可替尼組重新隨機化接受FM低劑量，9名在第24周從蘆可替尼組重新隨機化接受FM高劑量。

## 業 務

此項2b期臨床試驗中患者的泳道圖



註：RUX = 蘆可替尼

資料來源：公司數據

具體而言，在從蘆可替尼轉換為FM（低劑量或高劑量）並在第36/48周完成BICR評估的患者中，與其在蘆可替尼治療的最初24週期間的反應相比，療效持續改善。

### 安全性數據

截至2025年12月3日，3級或以上貧血是FM組和蘆可替尼組中最常見的TRAE。低劑量FM組的發生率與蘆可替尼組相似，而高劑量FM組的發生率略高，這歸因於該組中有更多患者存在重度基線血細胞減少。

3級或以上血小板減少和中性粒細胞減少在高劑量FM組中也比蘆可替尼組略為常見，該等事件主要發生在基線已存在重度血細胞減少的患者中。值得注意的是，此項2b期臨床試驗中未報告嚴重胃腸道反應。

## 業 務

下表按治療組劃分載列了整個研究人群中3級或以上TRAE的概要。

TRAE, n (%)	FM (50 mg) N=25	FM (100 mg) N=26	RUX N=24
至少發生1起≥3級的TRAE. . . . .	<b>13 (52.0%)</b>	<b>21 (80.8%)</b>	<b>15 (62.5%)</b>
貧血 . . . . .	11 (44.0%)	20 (76.9%)	14 (58.3%)
凝血病 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
血小板減少症 . . . . .	2 (8.0%)	2 (7.7%)	1 (4.2%)
中性粒細胞減少 . . . . .	2 (8.0%)	3 (11.5%)	0
白血球減少症 . . . . .	2 (8.0%)	2 (7.7%)	0
淋巴細胞減少症 . . . . .	0	2 (7.7%)	0
ALT升高 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
纖維蛋白原降低 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
肺部感染 . . . . .	1 (4.0%)	3 (11.5%)	1 (4.2%)
帶狀皰疹 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
高血壓 . . . . .	1 (4.0%)	0	1 (4.2%)
高鉀血症 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
肺炎 . . . . .	0	1 (3.8%)	0

下表按治療組劃分載列了基線血小板 $>100 \times 10^9/L$ 隊列中3級或以上TRAE的概要。

TRAE, n (%)	FM (50 mg) N=21	FM (100 mg) N=24	RUX N=24
至少發生1起≥3級的TRAE. . . . .	<b>10 (47.6%)</b>	<b>19 (79.2%)</b>	<b>15 (62.5%)</b>
貧血 . . . . .	8 (38.1%)	18 (75.0%)	14 (58.3%)
凝血病 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
血小板減少症 . . . . .	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)
中性粒細胞減少症 . . . . .	2 (9.5%)	2 (8.3%)	0
白血球減少症 . . . . .	2 (9.5%)	1 (4.2%)	0
淋巴細胞減少症 . . . . .	0	2 (8.3%)	0
ALT升高 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
纖維蛋白原降低 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
肺部感染 . . . . .	1 (4.8%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)
帶狀皰疹 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
高血壓 . . . . .	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)
高鉀血症 . . . . .	0	0	1 (4.2%)
肺炎 . . . . .	0	1 (4.2%)	0

貧血是FM高劑量組、低劑量組及蘆可替尼組中最常見的≥3級不良事件(「AE」)。FM低劑量組的≥3級貧血發生率與蘆可替尼組相若。FM高劑量組發生率略高，與2名基線嚴重血細胞減少表型(血小板 $<100 \times 10^9/L$ 且血紅蛋白 $<100 g/L$ )患者相關。

## 業 務

結合上表總結的安全性及療效數據，並基於群體藥代動力學(「PopPK」)分析的支持，我們認為目前正在中國進行III期註冊性研究中評估的75 mg每日一次劑量，代表了一項平衡的劑量選擇。PopPK模型顯示，此劑量可達致接近100 mg每日一次劑量所觀察到的全身暴露量，同時維持更接近50 mg每日一次方案的安全性特徵，尤其在基線造血儲備受損患者的血細胞減少相關不良事件方面。

### 針對JAK抑制劑(包括蘆可替尼)難治／復發／不耐受的骨髓纖維化患者的2b期臨床試驗

#### 試驗設計

本試驗為單臂、開放標籤、多中心臨床研究，旨在評估FM於蘆可替尼難治、復發或不耐受的中高危骨髓纖維化患者中的療效與安全性。計劃納入約64名參與者，將根據參與者篩查時的血小板計數口服FM(50 mg或75 mg每日一次)。參與者將持續接受治療直至符合退出標準。

主要療效終點為脾臟體積縮小，將於試驗期間每12週通過MRI/CT影像進行評估。其他療效評估包括MPN-SAF TSS評分(於首24週每4週測量一次，第25-48週每6週一次，其後每12週一次)，以及依據IWG-MRT共識標準於第24週及第48週評估的骨髓纖維化分級與ORR。安全性評估將定期進行：首8週每2週一次，第9-24週每4週一次，第25-48週每6週一次，其後每12週一次。所有完成治療或退出試驗的參與者，均需於末次研究用藥後4週接受安全性隨訪。

本試驗的納入標準要求參與者至少年滿18歲，並根據WHO及IWG-MRT標準確診為PM、PPV-MF或PET-MF。參與者必須符合DIPSS評分的中危-2或高危骨髓纖維化，或屬中危-1且伴有需治療的肝脾腫大症狀，且曾接受蘆可替尼治療後出現失敗、復發或不耐受。其他標準包括預期壽命大於24週、ECOG評分0-2分，以及符合特定的血液及器官功能閾值。

## 業 務

排除標準包括：既往癌症治療引起的毒性未緩解、已知對研究藥物過敏、存在具顯著的臨床或實驗室異常，或有心臟疾病史、重大感染、活動性結核病或肝炎感染史。曾接受其他JAK抑制劑（蘆可替尼除外）參與者、妊娠或哺乳期婦女、合併嚴重共存疾病者，以及近期曾參與其他臨床試驗或使用可能干擾本研究其他治療的參與者亦需排除。

### 試驗目的

本研究主要目的為評估FM於蘆可替尼復發／難治／不耐受的骨髓纖維化患者中縮小脾臟體積的療效。次要目的包括評估脾臟應答、骨髓纖維化相關症狀的改善程度以及治療的整體安全性。

### **FM治療中國PV的2期臨床試驗**

#### 試驗設計

此項FM治療中國PV患者的2期臨床試驗是一項開放標籤、隨機、平行對照、多中心研究，旨在評估FM對羥基脲（HU）或干擾素（IFN）耐藥或不耐受的PV患者的安全性、療效及PK。試驗分兩個連續部分進行：劑量探索階段和劑量擴展階段。

在劑量探索階段，研究初始計劃採用開放標籤、平行對照設計納入三個劑量組，主要目的是評估FM在PV患者中的安全性。該階段所有參與者均需進行PK樣本採集，經過8周持續治療後，將累積的安全性數據、PK結果及可獲得的療效觀察結果用於選擇進入擴展階段的劑量。在研究過程中，可根據耐受性、人體PK和藥效學結果增加或剔除劑量組，並可能依據該等新出現的數據繼續、提前停止或終止劑量探索階段。

在劑量擴展階段，研究計劃採用開放標籤、隨機、平行對照設計評估2至3個FM劑量水平，患者按1:1比例（針對兩個劑量組）或1:1:1比例（針對三個劑量組）分配。該階段主要目的是評估療效，安全性作為關鍵次要目的進行評估，且各組需至少有6名參與者進行PK採樣。

關鍵入選標準要求患者符合世界衛生組織（「WHO」）2016年PV診斷標準，對HU或IFN耐藥或不耐受的PV患者，篩選期外周血原始細胞比例為0%，且隨機化／入組前血細胞比容（「HCT」）不高於45%。篩選期實驗室標準包括：絕對中性粒細胞計數

## 業 務

(「ANC」)不低於 $1.0 \times 10^9/L$ ，血小板計數不低於 $100 \times 10^9/L$ 且不高於 $1,000 \times 10^9/L$ ，丙氨酸氨基轉移酶(「ALT」)和天冬氨酸氨基轉移酶(「AST」)不高於正常值上限(「ULN」)的2.5倍，總膽紅素(「TBIL」)不高於ULN的2.0倍，血清肌酐不高於ULN的1.5倍。

關鍵排除標準包括既往抗癌治療引起的未緩解至1級或更低的未恢復毒性(脫髮除外)、既往手術未完全康復(包括4周內接受過大手術)、以及除PV外存在任何其他骨髓增生性腫瘤，包括伴有符合骨髓纖維化2級或3級骨髓纖維化的真性紅細胞增多症後骨髓纖維化。

### 試驗目的

劑量探索階段的主要目的是評估安全性並確定擴展階段的劑量，次要目的為描述PK特徵及評估初步療效。劑量擴展階段的主要目的是評估療效，次要目的為評估安全性。

主要療效終點為第28周末達到HCT控制的參與者比例，其中HCT控制定義為在不使用靜脈放血或單採術的情況下達到HCT低於45%。次要療效終點包括第16、40和52周時達到HCT控制的參與者比例；第28周和第52周時達到完全血液學緩解(「CHR」)的比例，其中CHR定義為在不進行放血或血液成分分離術的情況下達到HCT低於45%、血小板計數不高於 $400 \times 10^9/L$ 且白細胞計數低於 $10 \times 10^9/L$ ；及HCT控制持續時間，定義為從第29天後首次記錄到HCT控制之日起至HCT升高至不低於45%之日的時間。

安全性評估包括監測臨床症狀、生命體徵、體格檢查、實驗室檢查(全血細胞計數、尿液分析、血液生化和凝血功能)、妊娠試驗(針對有生育潛力的女性)、感染標誌物、12導聯心電圖(「ECG」)以及血栓/出血事件，並對不良事件和嚴重不良事件的發生率、嚴重程度和類型進行評估。

### 試驗狀態

我們於2025年11月啟動了此項試驗，截至最後實際可行日期已入組5例患者。

### **FM治療中國MPN的1/2a期臨床試驗**

此項試驗是一項1/2a期研究，旨在評估FM在MPN患者中的安全性、耐受性、藥代動力學、藥效學及療效。

## 業 務

### 試驗設計

本試驗分兩個階段進行：劑量遞增階段（1期）和劑量擴展階段（2a期）。劑量遞增階段共入組16例MPN患者，包括15例骨髓纖維化患者和1例ET患者。在劑量遞增階段評估了五個劑量水平（25 mg、50 mg、100 mg、150 mg和225 mg）。在劑量擴展階段，1/2a期臨床試驗中的骨髓纖維化患者總數達到30例。

與僅納入血小板計數高於 $100 \times 10^9/L$ 患者的蘆可替尼和鹽酸吉卡昔替尼註冊試驗不同，此項試驗入組了血小板計數超過 $50 \times 10^9/L$ 的骨髓纖維化患者。患者的基線特徵包括相對較高比例的骨髓耗竭患者，其中22.6%的患者基線血小板計數低於 $100 \times 10^9/L$ ，16.1%的患者為輸血依賴型。

### 試驗目的

劑量遞增階段的目的包括(i)評估FM在MPN患者中的安全性和耐受性；(ii)觀察潛在的劑量限制性毒性（「DLT」）並確定最大耐受劑量（「MTD」）及推薦2期劑量（「RP2D」）；(iii)評估MPN患者單次及多次口服FM的藥代動力學特徵；(iv)評估FM在MPN患者中的初步療效；以及(v)探索FM在MPN患者中的藥效學特徵。

劑量擴展階段的目的包括(i)評估FM在推薦劑量下的療效；(ii)評估FM在推薦劑量下的安全性；(iii)探索FM的藥效學特徵；以及(iv)探索FM的長期療效與安全性。

安全性終點包括劑量遞增階段的DLT和MTD，同時密切監測不良事件(AE)，其中特別關注PV和ET參與者的出血及血栓事件，並重點關注胃腸道及肝臟毒性。

劑量遞增階段的療效終點按疾病類型設定：對於PMF、真性紅細胞增多症後骨髓纖維化或原發性血小板增多症後骨髓纖維化，終點包括第6個週期和第12個週期末（每個週期為14天）的SVR35、第6個週期和第12個週期末脾臟體積較基線的百分比變化，以及第2、4、6、12個週期末達到脾臟長度較基線減少50%的患者比例。對於PV，終點包括第6個週期和第12個週期末達到HCT控制的患者比例，以及第2、4、6、12個週期末HCT較基線的變化。對於ET，終點包括第12個週期末達到CHR的患者比例，第2、4、6、12個週期末血液學參數（包括白細胞計數和血小板計數）較基線的變化，以及第2、4、6、12個週期末脾臟長度較基線的百分比變化。

## 業 務

劑量擴展階段的療效終點同樣按疾病類型設定：對於PMF、真性紅細胞增多症後骨髓纖維化或原發性血小板增多症後骨髓纖維化，主要終點為第12個週期末的SVR35，關鍵次要終點包括第6個週期和第12個週期末根據國際工作組－骨髓增生性腫瘤研究與治療和歐洲白血病網共識標準(IWG-MRT/ELN)評估的總緩解率(ORR)、第2個週期和第6個週期末的SVR35，以及至第12個週期末首次觀察到SVR35的脾臟應答時間。對於PV，終點包括第12個週期末的血液學緩解率以及至第12個週期末持續至少4個週期的可觸及脾腫大消退情況；及對於ET，終點包括第12個週期末的血液學緩解率以及至第12個週期末持續至少4個週期的可觸及脾腫大消退情況。

### 試驗狀態

我們於2021年10月啟動了此項1/2a期臨床試驗，於2024年2月獲得主要終點數據讀出，並於2025年12月完成了此項試驗。

### 療效數據

#### (a) 脾臟體積縮小

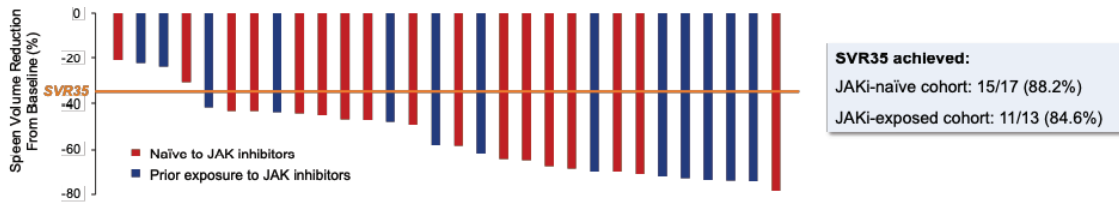
接受FM治療的患者在脾臟體積縮小方面表現出快速應答，通常在最初兩個週期內（每個週期為14天）即可觀察到。總體而言，在30例骨髓纖維化患者中，在治療期間，有26例患者(86.7%)達到了至少一次SVR35（最佳反應），相較於基線顯示出顯著改善。在完成24週評估的22名患者中，共有17名患者(77.3%)在第24週達到SVR35。

在第24周，在14例攜帶JAK2<sup>V617F</sup>突變的患者中，11例患者(78.6%)達到SVR35。在5例非JAK2<sup>V617F</sup>患者中，4例患者(80%)達到SVR35。觀察到SVR35的最低起始劑量為50 mg每日一次。

在30名骨髓纖維化患者中，17例為JAK抑制劑初治患者，15例(88.2%)在治療期間達到SVR35；13例既往使用過JAK抑制劑，及11例(84.6%)在治療期間達到SVR35。總體而言，JAK抑制劑初治患者與既往接受過JAK抑制劑治療的患者之間SVR35無顯著差異。

## 業 務

### 治療期間最佳脾體積縮小



資料來源：2024年美國血液學會年會口頭報告

### (b) 症狀改善

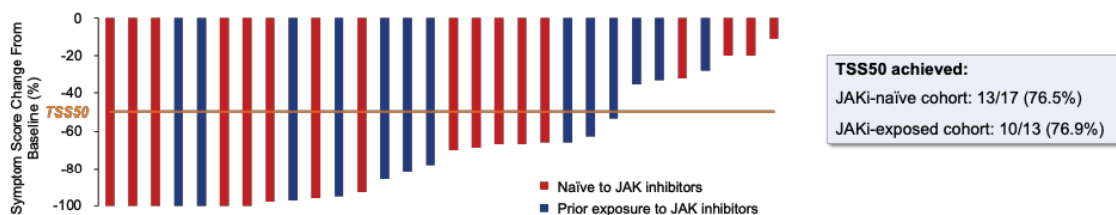
在30例患者中，23例患者(76.7%)在研究期間達到TSS50，包括劑量遞增階段的15例患者中的12例(80.0%)以及劑量擴展階段的15例患者中的11例(73.3%)，顯示其症狀相較基線有良好改善。

在第24周，在18例攜帶JAK2<sup>V617F</sup>突變的患者中，13例患者(72.2%)達到TSS50。在8例非JAK2<sup>V617F</sup>患者中，6例患者(75.0%)出現症狀改善。

此外，在23例可評估基線變化的患者中，6例患者(26.1%)的骨髓纖維化至少改善1級。在這6例纖維化改善的患者中，14例患者中的5例(35.7%)屬於JAK2<sup>V617F</sup>突變組，6例患者中的1例(16.7%)屬於非JAK2<sup>V617F</sup>組。

在30名骨髓纖維化患者中，17名為JAK抑制劑初治患者，13例(76.5%)在治療期間達到TSS50；13例既往使用過JAK抑制劑，10例(76.9%)在治療期間達到TSS50。總體而言，JAK抑制劑初治患者與既往接受過JAK抑制劑治療的患者之間SVR35無顯著差異。

### 治療期間最佳症狀改善



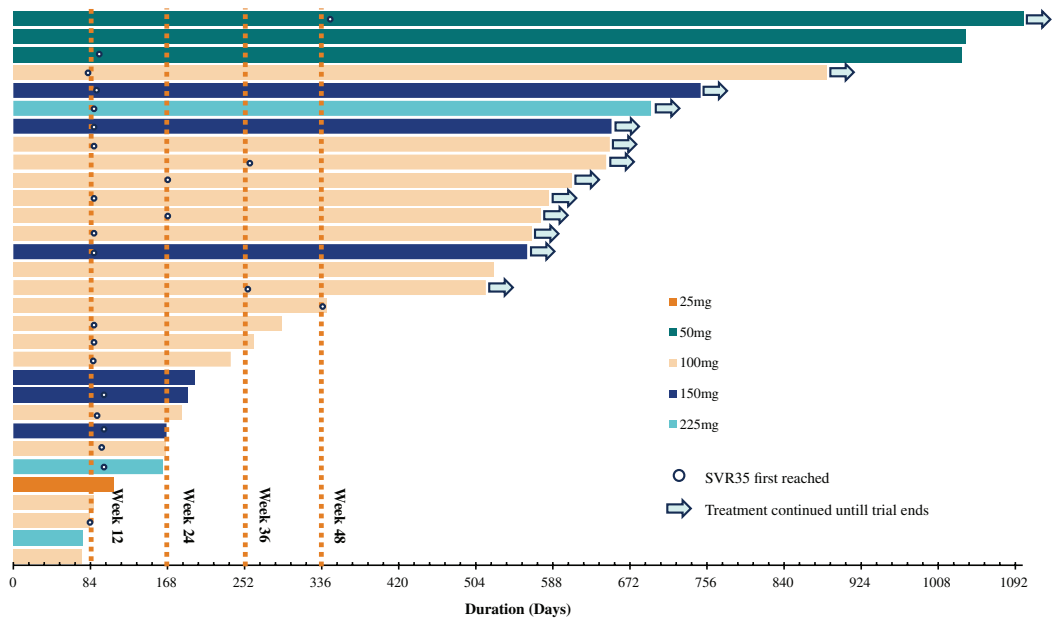
資料來源：2024年美國血液學會年會口頭報告

## 業 務

### (c) 長期療效和耐受性

截至2025年3月21日，FM的中位治療持續時間為515天（範圍為75天至1,111天），13例患者在研究完成時仍在接受治療。特別是在50 mg和100 mg劑量水平下觀察到了持久的安全性和療效，初步證明在這些劑量水平下能夠持續獲得臨床益處。這些發現支持FM長期治療的潛力和後續臨床開發的知情劑量選擇。

1/2a期臨床試驗患者的泳道圖



資料來源：公司數據

### 安全性數據

在劑量遞增階段未觀察到DLT。在劑量遞增和劑量擴展階段，發生在逾20%患者中的TRAE主要為血液學毒性，包括貧血、血小板減少、中性粒細胞減少和白細胞減少。其他常見TRAE包括腹瀉和實驗室檢查值異常。最常見的3級或以上TRAE為血液學毒性（如貧血、血小板減少、中性粒細胞減少和白細胞減少）。

---

## 業 務

---

### FM在中國健康志願者中的1期臨床試驗

本項1期臨床試驗是一項單中心、隨機、雙盲、單次給藥、劑量遞增、安慰劑對照研究，旨在評估FM在健康志願者中的安全性、耐受性和藥代動力學特徵。

#### 試驗設計

本研究包括五個劑量組：25 mg、50 mg、100 mg、150 mg和200 mg。共入組40名健康志願者，劑量從低到高遞增。在25 mg劑量組中，三名參與者接受FM，一名接受安慰劑。在50 mg至150 mg劑量組中，每組有8例參與者接受FM，2例接受安慰劑。在200 mg劑量組中，4例參與者接受FM，2例接受安慰劑。

#### 試驗狀態

我們於2024年3月啟動了本試驗，並於2024年12月完成了該試驗。

#### 安全性數據

在40名健康志願者中，20例參與者(50.0%)共經歷了29起AE。在FM治療組中，17例參與者(54.8%)經歷了21起TRAE。在安慰劑組中，9例參與者經歷了四起AE，1例參與者(11.1%)經歷了三起TRAE。

#### 藥代動力學結果

健康志願者在單次口服FM後，全身暴露量隨劑量從25 mg增加至200 mg，呈現上升趨勢。在50 mg至100 mg劑量範圍內，暴露量的增加比例高於劑量遞增比例。FM達峰時間範圍為2.00至5.00小時，半衰期範圍為14.49至36.49小時。該等發現支持FM採用每日一次的給藥方案。

## 業 務

### 臨床開發計劃

下表載列了我們FM的臨床開發計劃。

適應症	單藥療法 /聯合療法	試驗階段	地區	計劃開始日期	計劃完成日期
血小板水平低於 $100 \times 10^9/L$ 的骨髓纖維化患者 . . . . .	單藥療法	2期	中國	2026年	2027年
MPN . . . . .	單藥療法	1/2期	美國	2026年	2027年

### 與主管機構的重要溝通

我們於2020年12月向國家藥品監督管理局提交了FM用於治療費城染色體陰性MPN的IND申請，並於2021年2月獲得批准。費城染色體陰性MPN佔MPN病例大多數，包括骨髓纖維化、PV及ET。因此，我們於2021年10月在中國啟動了FM用於治療的1/2a期臨床試驗，並於2024年2月達到主要終點。我們在臨床試驗完成後，於2025年12月獲得了該1/2a期試驗的臨床研究報告。我們於2024年7月啟動FM用於治療骨髓纖維化的2b期臨床試驗，於2025年6月完成該試驗的入組。

2025年11月，我們在國家藥品監督管理局審閱了我們提交的試驗方案及MPN的1/2a期臨床試驗和骨髓纖維化2b期蘆可替尼頭對頭臨床試驗數據後，收到了肯定性反饋，對在中國啟動一項評估FM對比蘆可替尼用於治療骨髓纖維化療效優效性的3期註冊性頭對頭臨床試驗無異議。我們已於2025年12月獲得此項3期註冊性頭對頭臨床試驗。

下表載列了與主管部門就FM進行重要溝通的概要。

時間	溝通內容
2020年12月 . . .	向國家藥品監督管理局提交了針對費城染色體陰性MPN的IND申請
2021年2月 . . . .	獲得國家藥品監督管理局針對費城染色體陰性MPN的IND批准
2024年8月 . . . .	向美國食品藥品監督管理局(FDA)提交了針對MPN的IND申請
2025年5月 . . . .	獲得美國食品藥品監督管理局針對MPN的IND批准

---

## 業 務

---

時間	溝通內容
2025年8月 . . . .	向美國食品藥品監督管理局提交了骨髓纖維化的孤兒藥資格認定(「 <b>ODD</b> 」)申請
2025年9月 . . . .	就啟動FM用於骨髓纖維化的3期註冊性臨床試驗向國家藥品監督管理局提交了溝通申請
2025年10月 . . .	就FM用於經JAK抑制劑(包括蘆可替尼)治療難治／復發／不耐受的骨髓纖維化患者的2b期臨床試驗設計，向國家藥品監督管理局提交溝通申請
2025年11月 . . .	收到國家藥品監督管理局的肯定性反饋，對啟動FM用於治療骨髓纖維化的3期註冊性試驗無異議
2025年12月 . . .	向國家藥品監督管理局提交突破性療法認定申請

### 獲得FDA頒發的骨髓纖維化的ODD

收到國家藥品監督管理局的肯定反饋，其不反對啟動FM治療對JAK抑制劑(包括蘆可替尼)難治／復發／不耐受的骨髓纖維化患者的2b期臨床試驗，並建議提交FM的NDA，同時包含2b期臨床試驗和骨髓纖維化一線治療的3期註冊性臨床試驗的數據

截至最後實際可行日期，我們未收到任何主管部門就FM的臨床開發計劃或任何正在進行的臨床試驗提出的重大關切或反對意見。

我們最終不一定能夠成功開發或商業化FM。

## 業 務

### 我們的核心產品注射用甲磺酸普依司他 (「PM」)

PM為新一代選擇性HDAC I/IIb抑制劑，旨在增強選擇性、效力及耐受性，具有廣泛的治療獲益。我們正在開發PM用於治療DLBCL以及復發／難治PTCL。此外，PM正在與泊馬度胺及低劑量地塞米松聯用治療復發／難治MM；與氟維司群聯用治療乳腺癌；及與抗PD-1單克隆抗體聯用治療其他實體瘤的研究中。

我們於2025年7月在中國啟動了一項PM作為單藥療法用於治療三線或之後復發／難治DLBCL的3期註冊性臨床試驗。我們計劃於2027年就該適應症向國家藥品監督管理局藥審中心提交NDA。若獲批准，PM將成為全球首個獲批作為單藥療法用於治療復發／難治DLBCL的HDAC抑制劑。

此外，通過與CD20單克隆抗體及化療聯用，PM有潛力成為DLBCL一線治療的標準治療方案，從而提高當前R-CHOP (利妥昔單抗、環磷酰胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松) 等DLBCL一線治療方案效力並降低相關的毒副作用。我們計劃於2027年在中國啟動評估PM聯合免疫療法 (免化療) 用於二線治療，或聯合免疫化療一線治療DLBCL的註冊性臨床試驗。

同時，我們已(i)於2024年4月啟動一項在中國開展的PM作為單藥療法用於治療復發／難治PTCL的2a期臨床試驗；(ii)於2024年6月啟動一項PM聯合Pd治療復發／難治MM的1b/2a期臨床試驗；以及(iii)於2024年5月啟動另外兩項1b/2a期臨床試驗：PM聯合氟維司群治療乳腺癌及「抗PD-1」單抗治療其他實體瘤，以探索PM在這些適應症中的廣泛治療潛力。

### 藥物設計與作用機制

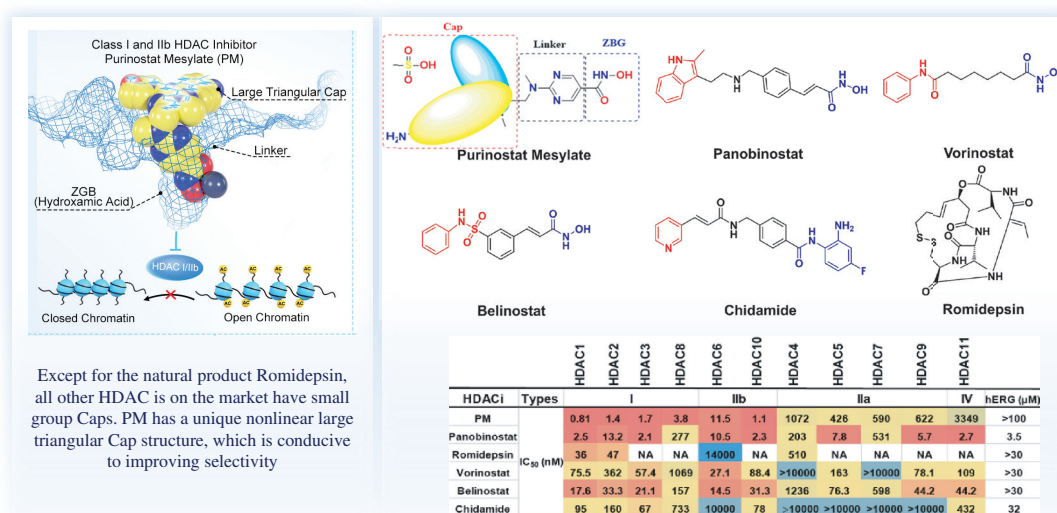
靶向HDAC I及IIb類亞型治療B細胞惡性腫瘤的原理已明確。I類及IIb類HDAC在DLBCL淋巴結樣本中的表達水平顯著高於全血細胞或正常淋巴組織。敲除HDAC 1/2可通過調控c-MYC協同基因及p53功能，來抑制淋巴瘤發生。抑制HDAC3能重新激活MHC-II及其他腫瘤抑制增強子。而阻斷HDAC8與IIb類則能通過增加T細胞浸潤、下調PD-1/PD-L1表達，減少調節性T細胞及髓源性抑制細胞，從而增強抗腫瘤免疫力。相比之下，IIa類及IV類HDAC催化活性較弱，抑制此類HDAC可能誘發心臟副作用及免疫抑制。因此，高選擇性HDAC I/IIb抑制劑被認為能通過抑制與腫瘤存活相關的關鍵基因及信號通路，同時增強腫瘤免疫原性與免疫應答，實現對B細胞惡性腫瘤更安全有效的治療。

## 業 務

PM作為一種強效且高選擇性的HDAC I/IIb抑制劑，其特點在於創新的非線性三角帽結構，該分子設計顯著增強了對I類及IIb類HDAC的選擇性。相較於HDAC IIa類和IV類家族，PM展現出約1,000倍的更高選擇性，有助於實現更具靶向性的抑制並減少脫靶效應。

與所有已獲批的HDAC抑制劑相比，PM對I和IIb類HDAC展現出最佳的酶抑制活性與選擇性。此外，其對hERG通道的半數最大抑制濃度（「IC<sub>50</sub>」）超過100微摩爾（μM），提示其心臟毒性風險較低。

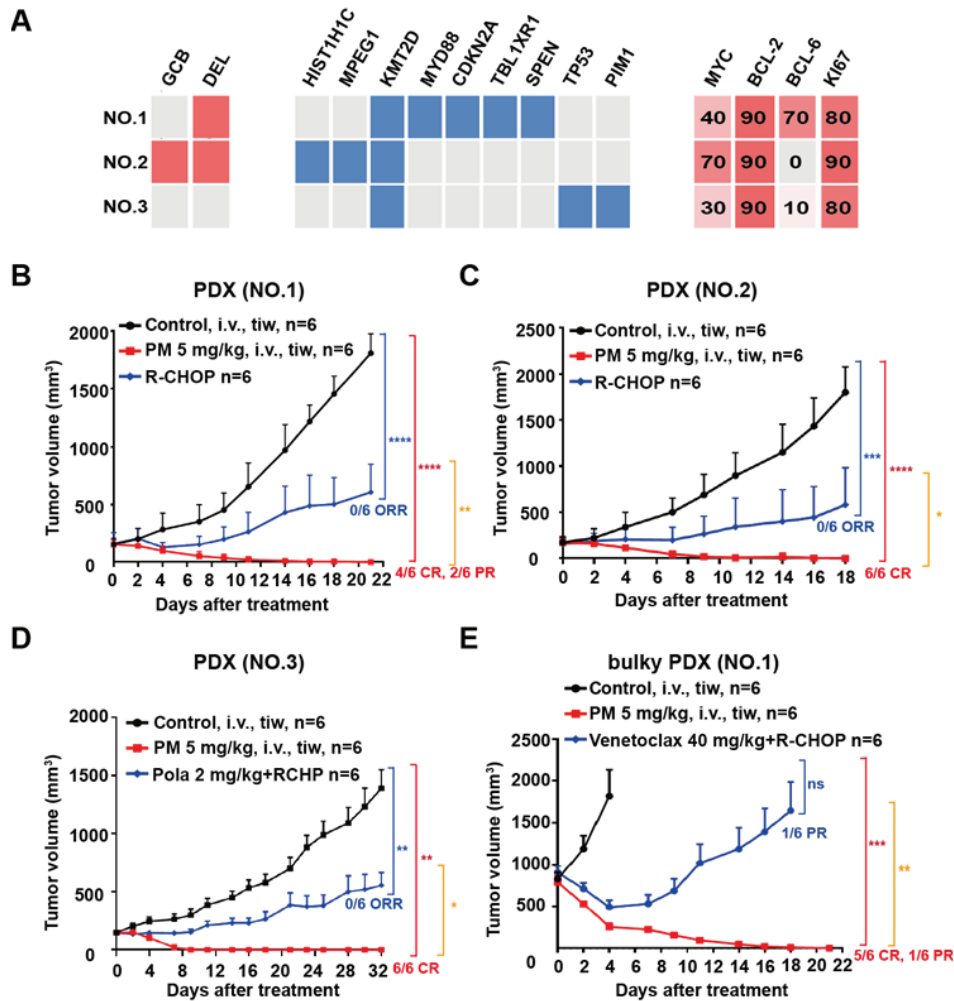
### PM獨特的創新型Cap結構和酶抑制活性



ZeniScreen平台包含數十種具有不同基因異常的淋巴瘤PDX模型。在預後較差的DLBCL亞型中，例如DEL及TP53突變DLBCL（當前治療選項包括CAR-T療效欠佳），PM單藥療法仍展現出卓越療效。如下圖所示，在DEL及TP53突變PDX模型中，PM單藥療法實現了完全緩解，療效優於五藥聯合的一線治療方案R-CHOP。為模擬臨床大包塊DEL患者臨床特徵，在DEL PDX模型中當腫瘤體積達800-1000 mm<sup>3</sup>時，以5 mg/kg劑量給予PM治療。值得注意的是，經兩週PM單藥治療後，6隻小鼠中有5隻達到完全緩解，顯著優於Venetoclax和R-CHOP的多藥聯用方案。總體而言，這些發現表明PM即使在臨床上具挑戰性的DEL、TP53突變及大包塊DLBCL中，仍具有顯著的治療潛力。

## 業 務

### PM在DLBCL PDX模型中的抗腫瘤活性

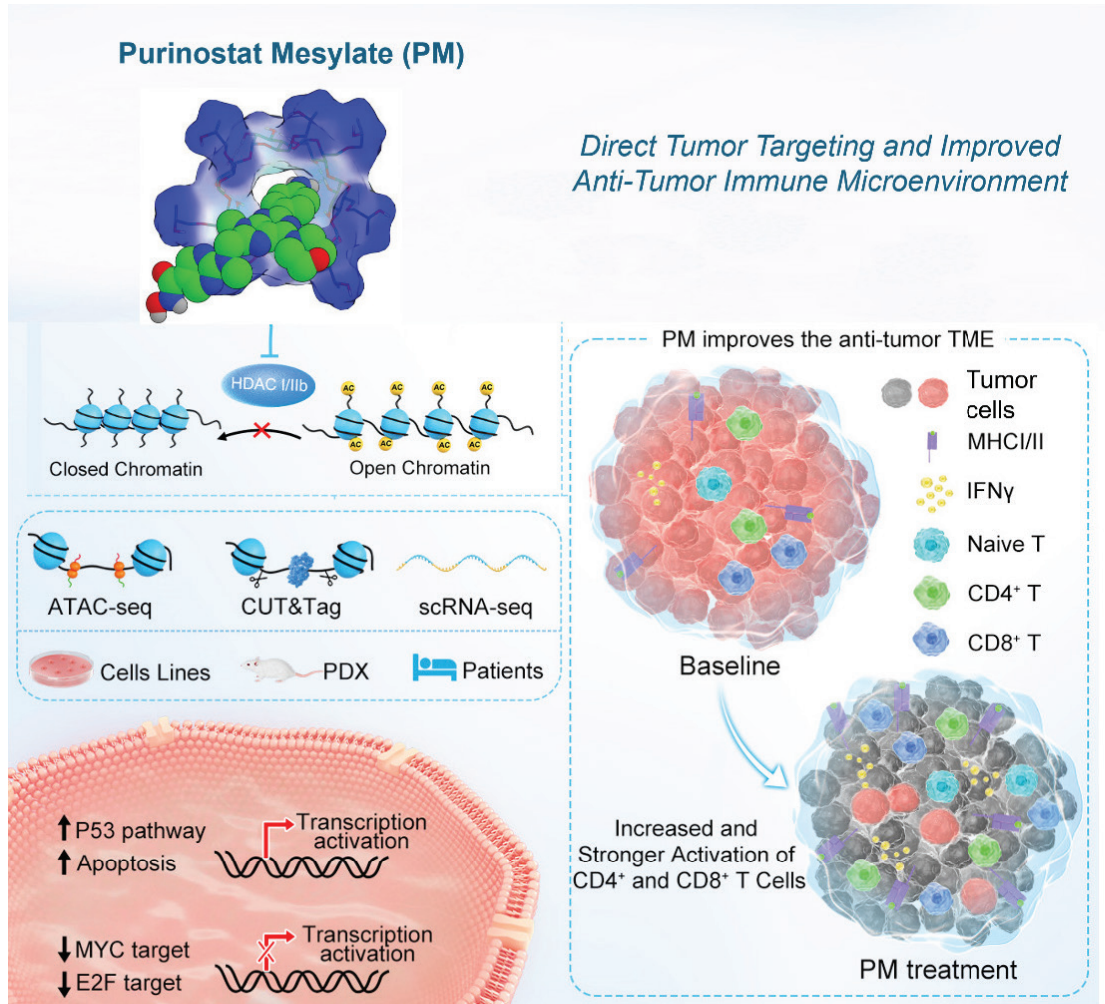


附註：PM在DLBCL PDX模型中的抗腫瘤活性。(A) PDX模型的亞型與突變譜。(B-E)接受對照組、PM 5 mg/kg、R-CHOP、Pola+RCHP或Venetoclax+R-CHOP治療的PDX DLBCL小鼠模型腫瘤體積。ns表示 $P>0.05$ ；\*表示 $P<0.05$ ；\*\*表示 $P<0.01$ ；\*\*\*表示 $P<0.001$ ；\*\*\*\*表示 $P<0.0001$ 。

從機制上而言，PM通過雙重路徑抑制腫瘤生長：直接作用於腫瘤細胞和改善抗腫瘤免疫微環境。如下圖所示，PM治療能顯著下調MYC與E2F表達，同時上調p53通路，從而促進腫瘤細胞凋亡。此外，根據DLBCL患者樣本及臨床前小鼠模型的流式細胞術、單細胞RNA測序與多重免疫螢光分析等體內研究一致表明，PM可通過以下方式重編程腫瘤免疫微環境：(1)上調腫瘤細胞的MHC I/II表達以增強抗原呈遞；(2)促進T細胞浸潤並活化 $CD3^+CD4^+$ 與 $CD3^+CD8^+$  T細胞；(3)抑制T細胞上的PD-1表達以阻斷免疫逃逸；及(4)提升血清IFN- $\gamma$ 水平。這些作用共同增強了抗腫瘤免疫反應與治療成效。

## 業 務

### PM的作用機制



資料來源：公司數據

### 市場機會及競爭

DLBCL是一種起源於成熟B淋巴細胞的侵襲性惡性腫瘤，其特徵是淋巴結或結外組織中大的非典型B細胞瀰漫性浸潤，是全球範圍內最常見的NHL亞型，約佔所有NHL病例的30%-40%。

根據美國國家綜合癌症網絡(NCCN)與中國臨床腫瘤學會(CSCO)指南推薦，DLBCL進行一線治療基於疾病分期與風險分層。早期，非大包塊淋巴瘤通常接受3至6個週期的R-CHOP方案治療，而晚期或大包塊淋巴瘤則接受6個週期的RCHOP方案治療；對於高危病例，可考慮使用劑量調整的EPOCH-R或Pola-R-CHP方案。對於複發／難治性DLBCL，符合條件的患者可接受挽救性化療繼以ASCT或CAR-T療法鞏固治療；不適宜高強度治療的患者，則可接受如苯達莫司汀聯合利妥昔單抗(BR方案)、來那度胺聯合利妥昔單抗(R2方案)、BTK抑制劑或基於單克隆／雙特異性抗體的聯合方案等治療。儘管存在上述治療策略，高危及難治患者的預後仍不理想，亟需更持久有效的治療方案。

## 業 務

根據灼識諮詢報告，全球DLBCL藥物市場由2020年的33億美元增長至2024年的估計60億美元。預計到2035年將進一步擴大至242億美元，2024年至2035年的複合年增長率為16.2%。中國仍然是主要的增長引擎，市場規模由2020年的6億美元增至2024年的12億美元，預計到2035年將達到46億美元，預測期內的複合年增長率為13.1%。

截至最後實際可行日期，一款HDAC1/2/3/10抑制劑和一款HDAC/PI3K抑制劑已獲批在中國用於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。前者獲批用於既往未接受過治療的MYC和BCL2表達DLBCL患者的聯合治療，後者獲批用於三線或後期的單藥治療。我們相信，PM有望成為全球首個獲批用於復發／難治DLBCL單藥治療的高選擇性HDAC I/IIb抑制劑。

有關HDAC抑制劑市場(包括用於治療DLBCL、MM及PTCL的HDAC抑制劑)的市場機遇及競爭格局之詳情，請參閱「行業概覽-HDAC抑制劑市場機會概覽及分析」。

### PM的主要優勢

#### 在DLBCL領域的廣闊市場機會及向廣泛適應症拓展的潛力

我們於2025年7月在中國啟動了一項PM作為單藥療法用於治療三線或之後復發／難治 DLBCL的3期註冊性試驗。我們計劃於2027年就該適應症向國家藥品監督管理局藥審中心提交NDA。若獲批准，PM將成為全球首個獲批作為單藥療法用於治療復發／難治 DLBCL的HDAC抑制劑。

同時，我們正在通過2期臨床試驗探索PM在復發／難治 PTCL、復發／難治 MM及實體瘤中的廣泛治療潛力。我們已啟動(i)一項於2024年4月在中國開展的PM作為單藥療法用於治療復發／難治 PTCL的2期臨床試驗；(ii)一項於2024年6月開展的PM聯合Pd治療復發／難治 MM的2期臨床試驗；以及(iii)另一項於2024年5月PM聯合氟維司群治療乳腺癌及與抗PD-1單抗聯用治療其他實體瘤的2期臨床試驗。

#### PM聯合CD20單克隆抗體(無論是否搭配化療)的協同治療潛力

通過與CD20單克隆抗體及化療聯用，PM有潛力在增強CD20通路活性的同時降低化療所需劑量，可顯著降低當前R-CHOP(利妥昔單抗、環磷酰胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松)等DLBCL一線治療方案相關的毒副作用，改善患者依從性並提升整體治療體驗。PM促進免疫激活及降低化療劑量的能力，可能使其成為DLBCL一線治療的新標準治療方案，為當前更激進的治療方案提供一個耐受性更佳的替代選擇。

## 業 務

### 臨床試驗中展現出令人鼓舞的療效

PM在其已完成和正在進行的臨床試驗中顯示出令人鼓舞的療效。PM治療復發／難治 DLBCL的2a期臨床試驗取得了69.0%的ORR，8.4 mg/m<sup>2</sup>組和11.2 mg/m<sup>2</sup>組的ORR分別為66.7%和71.4%；結果為不劣於或優於涉及雙特異性抗體或抗體－藥物綴合物的組合所報告的結果。這些2a期復發／難治 DLBCL數據在2024年ASCO會議上被選為「延遲發佈重磅摘要」。

在其針對復發／難治 DLBCL的2b期臨床試驗中，在11.2 mg/m<sup>2</sup>的推薦劑量下，入組並評估了42名復發／難治 DLBCL患者，PM顯示ORR為61.9%，完全緩解率（「CRR」）為26.2%，報告的mPFS超過6個月。PM於其2b期臨床試驗中展現的卓越療效與安全性，在2025年美國臨床腫瘤學會年會發表後亦引起廣泛科學關注。

分析推薦劑量為11.2 mg/m<sup>2</sup>（2期）的所有患者（n=56），其ORR達64.3%，CR率為28.6%。mPFS為6.2個月，mOS達14.6個月。PM單藥療法在DEL及TP53突變DLBCL患者中亦展現出優異療效，ORR分別為57.9%與66.7%。

### 臨床試驗概要

下表載列了PM已完成及正在進行的臨床試驗的概覽。

適應症	單藥療法/ 聯合療法	試驗階段	試驗狀態	地區	開始日期	(計劃)完成日期 <sup>4</sup>
3L+ 復發／難治 DLBCL.....	單藥療法	3期註冊性 <sup>1</sup>	正在進行中	中國	2025年7月	(2027年)
復發／難治 DLBCL.....	單藥療法	2期 <sup>2</sup>	已完成	中國	2022年11月	2024年6月
復發／難治 PTCL.....	單藥療法	2a期 <sup>3</sup>	正在進行中	中國	2024年4月	(2026年)
復發／難治 MM	與泊馬度胺和 地塞米松聯用	1b/2a期	正在進行中	中國	2024年6月	-
晚期實體瘤.....	與抗PD-1單克隆 抗體或氟維司群 (用於乳腺癌) 聯用	1b/2a期	正在進行中	中國	2024年5月	-

## 業 務

適應症	單藥療法/ 聯合療法	試驗階段	試驗狀態	地區	開始日期	(計劃)完成日期 <sup>1</sup>
以B細胞相關惡性 腫瘤為主的復 發／難治 血液系統惡性 腫瘤 .....	單藥療法	1期	已完成	中國	2020年8月	2024年3月

1. 我們收到藥審中心的肯定反饋，其不反對於2025年4月啟動該3期註冊性臨床試驗。
2. 我們於2023年6月獲得國家藥品監督管理局關於PM用於復發／難治 Mm的1b/2a期臨床試驗IND批准。
3. 我們於2024年9月獲得國家藥品監督管理局關於PM聯合氟維司群用於乳腺癌及聯合抗PD-1單抗用於其他晚期實體瘤的1b/2a期臨床試驗IND批准。
4. 我們將臨床試驗的臨床研究報告日期視為試驗完成日期。

### PM單藥治療中國三線或之後復發／難治 DLBCL的3期註冊性臨床試驗

#### 試驗設計

本試驗是一項隨機、陽性對照、開放標籤、多中心、3期註冊研究，旨在評估PM與塞利尼索相比在復發／難治 DLBCL患者中的療效和安全性。符合條件的患者將以1：1的比例隨機分配到實驗組或對照組，分組基於先前的治療線數（2線vs >2線）。實驗組患者將在每個21天治療週期的第1、4、8、11天接受靜脈PM（11.2 mg/m<sup>2</sup>），共6個週期。六個週期後，研究者將評估患者是否繼續受益於治療。根據評估，可以調整治療頻率以繼續治療或過渡到維持劑量。對照組患者將接受塞利尼索治療。所有患者將持續接受臨床試驗治療直至疾病進展、死亡、出現不可耐受的毒性或撤回知情同意。

本試驗的納入標準要求參與者根據病理學和世衛組織2022分類確診為復發／難治 DLBCL，有接受過2至5線系統治療的病史，包括抗CD20單克隆抗體和蔥環類藥物為主的化療。參與者必須患有可測量的疾病，即最大直徑>15 mm的淋巴結病變或>10 mm的結外病變，並且能夠接受骨髓或活檢以進行療效評估。其他要求包括足夠的器官功能、ECOG體能狀態≤2和預期生存期>12周。

## 業 務

排除標準包括原發性CNS淋巴瘤或涉及CNS的淋巴瘤病史、需要治療的併發活動性惡性腫瘤、嚴重心臟病、嚴重感染或可能干擾研究目的的既往治療（例如HDAC抑制劑、塞利尼索或若干化療方案）。其他排除對象包括孕婦或哺乳期婦女、有藥物濫用問題的個人或患有可能危及安全性或依從性的不受控制的醫療狀況的個人。

### 試驗目的

本研究的主要目的是比較PM和塞利尼索在復發／難治DLBCL患者中的ORR和OS。次要目的包括比較基於研究者和BICR評估的CRR、DCR、TTR、DOR、PFS。還將評價PM與塞利尼索相比的安全性，包括AE、SAE、TEAE和TRAE。主要終點為ORR和OS，次要終點關注CRR、DCR、DOR、TTR、PFS和安全性結果。

### 試驗狀態

我們於2025年7月啟動了此項3期註冊性臨床試驗。我們已於2025年4月收到國家藥品監督管理局反饋，允許我們基於ORR數據提交附條件NDA申請，並在2025年7月啟動了3期註冊性臨床試驗。我們預計將於2027年獲得ORR數據，並為復發／難治DLBCL提交PM附條件NDA申請。

### **PM單藥治療中國復發／難治 DLBCL的2期臨床試驗**

此項臨床試驗是一項單藥、單臂、開放標籤、多中心的2期研究，分為2a期和2b期兩部分。研究目的是評估注射用PM在復發／難治 DLBCL患者中的安全性與療效。

### 試驗設計

基於已完成的PM用於復發／難治淋巴瘤的1期臨床試驗結果，2a期臨床試驗旨在探索注射用PM治療復發／難治 DLBCL的安全有效劑量，並識別相關的療效生物標誌物。在2a期階段，計劃設立兩個劑量組：8.4 mg/m<sup>2</sup>和11.2 mg/m<sup>2</sup>。參與者按1:1比例隨機分配至兩個劑量組之一，每組15例患者。研究期間評估了參與者c-MYC、BCL-2和BCL-6等基因的蛋白表達情況，並進行了熒光原位雜交（「FISH」）檢測。

基於2a期階段收集的耐受性、療效、藥代動力學、藥效學及生物標誌物相關性等數據，確定推薦2b期劑量（「RP2bD」）為11.2 mg/m<sup>2</sup>。此外，本研究旨在基於生物標誌物療效，識別是否存在特定的復發／難治 DLBCL患者亞組適合納入2b期研究。

## 業 務

### 試驗目的

在2b期階段，研究旨在評估注射用PM在RP2bD劑量下治療復發／難治 DLBCL 患者的療效與安全性。2b期研究的目的是評估PM治療復發／難治 DLBCL的臨床結果。

### 試驗狀態

我們於2022年11月啟動了此項2期臨床試驗，並於2024年6月完成了該試驗。

### 安全性數據

此項2期臨床試驗已完成入組，共納入74名參與者，包括2a期隊列30例患者和2b期隊列44例患者。在2a期中，患者接受兩個劑量組治療—8.4 mg/m<sup>2</sup> (15例患者) 和11.2 mg/m<sup>2</sup> (15例患者)，而2b期採用推薦劑量11.2 mg/m<sup>2</sup>入組44例患者，並已完成全部入組及療效評估。

所有74例入組參與者均經歷了TRAE。報告的TRAE覆蓋範圍廣泛，包括血液學毒性(如血小板計數降低、中性粒細胞計數降低、白細胞計數降低、貧血及淋巴細胞計數降低)、胃腸道反應(包括惡心、嘔吐、腹痛、腹瀉、腹脹和便秘)、心臟疾病及心電圖異常(包括QT間期延長、竇性心動過速、ST-T改變及T波異常)，以及皮疹、電解質紊亂、頭痛、肌肉骨骼疼痛、肝功能損害、感染、血脂異常、疲勞、腎功能損害、低白蛋白血症、低血壓、鼻出血、發熱、失眠、食慾減退、口腔黏膜炎、牙周疼痛、周圍神經毒性、體重減輕、脈率增快、高尿酸血症和高血糖。重要的是，未發生導致提前退出的TEAE，未發生導致提前退出的與治療相關的TEAE，且未發生導致死亡的TEAE(無論是否與治療相關)。

### 療效數據

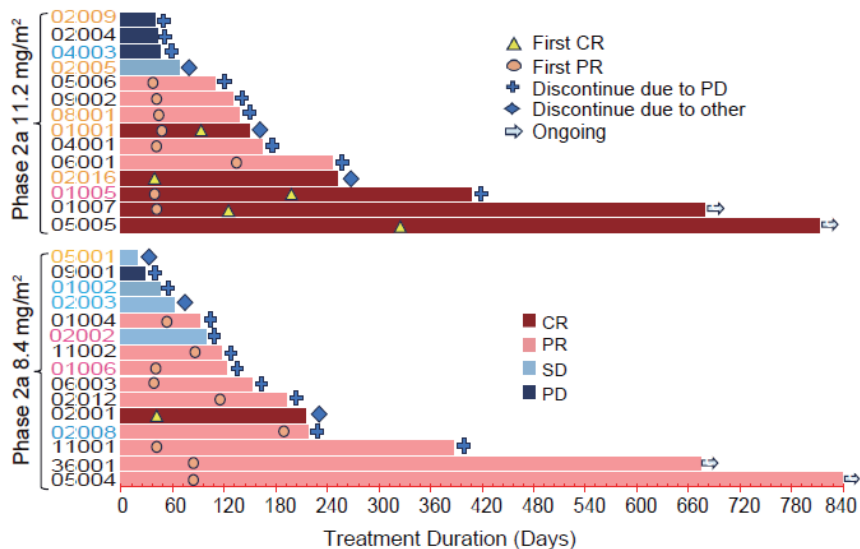
在2a期研究中針對復發／難治DLBCL患者，截至2025年7月31日，已展現出令人信服的療效。在29名可評估患者中，PM達成69.0%(20/29)的ORR，包括6例CR及14例PR。療效在11.2 mg/m<sup>2</sup>劑量組尤為顯著，該組14名患者中有10名出現應答，ORR達71.4%(5例CR及5例PR)。泳道圖顯示持續的應答時間，其中4名患者仍在接受治療，最長的持續CR已超過800天，凸顯了療效的持久性。瀑布圖直觀呈現各劑量組的腫瘤縮小情況。這些具前景的療效與安全性結果於2024年美國臨床腫瘤學會年會的延遲發佈重磅摘要中重點發表，並引起全球科學界的廣泛關注。

## 業 務

### 患者基線特徵：PM用於復發／難治 DLBCL的2a期研究

特徵n (%)	2a期 N=30
<b>性別</b>	
男	13 (43.3)
女	17 (56.7)
<b>年齡</b>	
中位年齡 (範圍) - 歲	61 (21-77)
≥ 60歲	18 (60)
<b>既往治療線數</b>	
1線既往治療	11 (36.7)
2線既往治療	16 (53.3)
3線及以上線既往治療	3 (10)
<b>體能狀態評分</b>	
0分	7 (23.3)
1-2分	23 (76.7)
<b>細胞起源 (Han演算法)</b>	
GCB	8 (26.7)
非GCB	22 (73.3)
<b>Arbor分期</b>	
I/II期	9 (30.0)
III/IV期	21 (70.0)
不詳	0 (0.0)
<b>LDH水平</b>	
提高	14 (46.7)
正常	16 (53.5)
<b>IPI</b>	
0	4 (13.3)
1-2	11 (36.7)
3-5	13 (43.3)

### PM單藥治療2a期試驗中29名復發／難治DLBCL患者的泳道圖



附註：粉色、黃色及藍色標示的患者編號分別代表DEL、TP53突變及DEL合併TP53突變患者。

資料來源：2024年美國臨床腫瘤學會延遲發佈重磅摘要

## 業 務

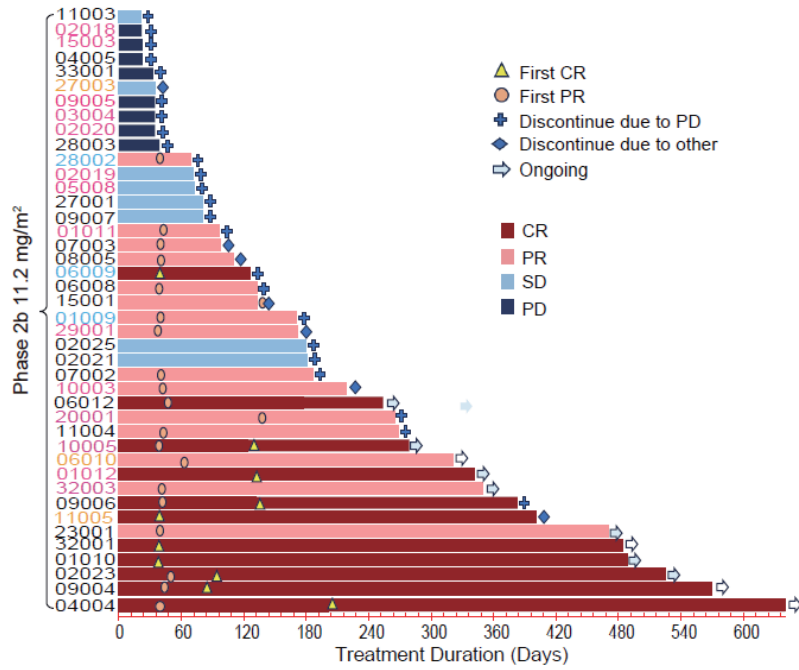
已完成的2b期臨床試驗進一步驗證了PM單藥療法的臨床療效，並為其推進註冊性3期臨床開發提供有力支持。在該研究中，PM在復發／難治DLBCL患者中達成經確認的61.9% ORR(26/42)，其中CR為26.2%(11/42)，PR為35.7%(15/42)。泳道圖與瀑布圖分別直觀呈現了持續的臨床效益與腫瘤縮小深度。

### 患者基線特徵：PM用於復發／難治 DLBC的2b期研究

特徵 n (%)	2b期 N=44
<b>性別</b>	
男	24 (54.5)
女	20 (45.5)
<b>年齡</b>	
中位年齡（範圍）－歲	62.5 (28-84)
≥ 60歲	24 (54.5)
<b>既往治療線數</b>	
1線既往治療	2 (4.5)
2線既往治療	23 (52.3)
3線及以上線既往治療	19 (43.2)
<b>體能狀態評分</b>	
0分	12 (27.3)
1-2分	32 (72.7)
<b>細胞起源（Han演算法）</b>	
GCB	16 (36.4)
非GCB	28 (63.6)
<b>Arbor分期</b>	
I/II期	21 (47.7)
III/IV期	22 (50.0)
不詳	1 (2.3)
<b>LDH水平</b>	
提高	22 (50.0)
正常	22 (50.0)
<b>IPI</b>	
0	7 (15.9)
1-2	22 (50.0)
3-5	15 (34.1)

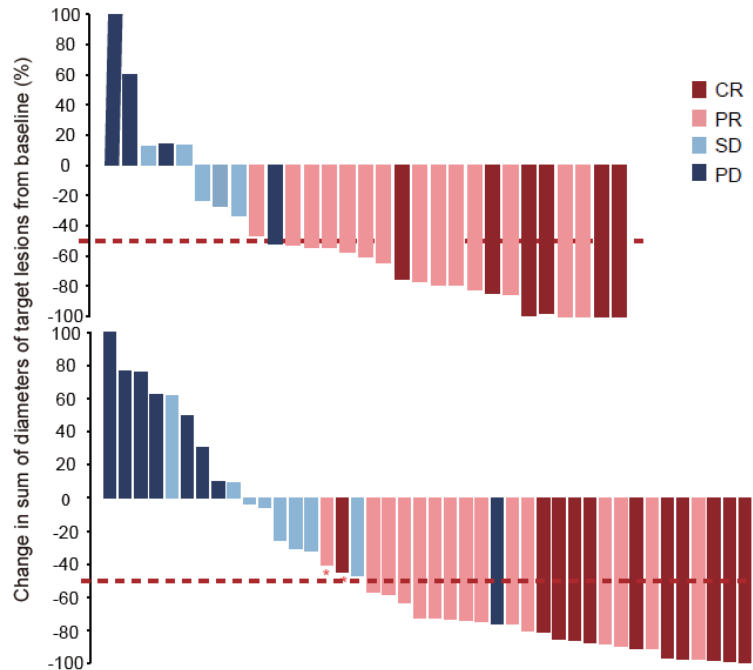
## 業 務

### PM單藥治療2b期試驗中29名復發／難治 DLBCL患者泳道圖



附註：粉色、黃色及藍色標示的患者編號分別代表DEL、TP53突變及DEL合併TP53突變患者。

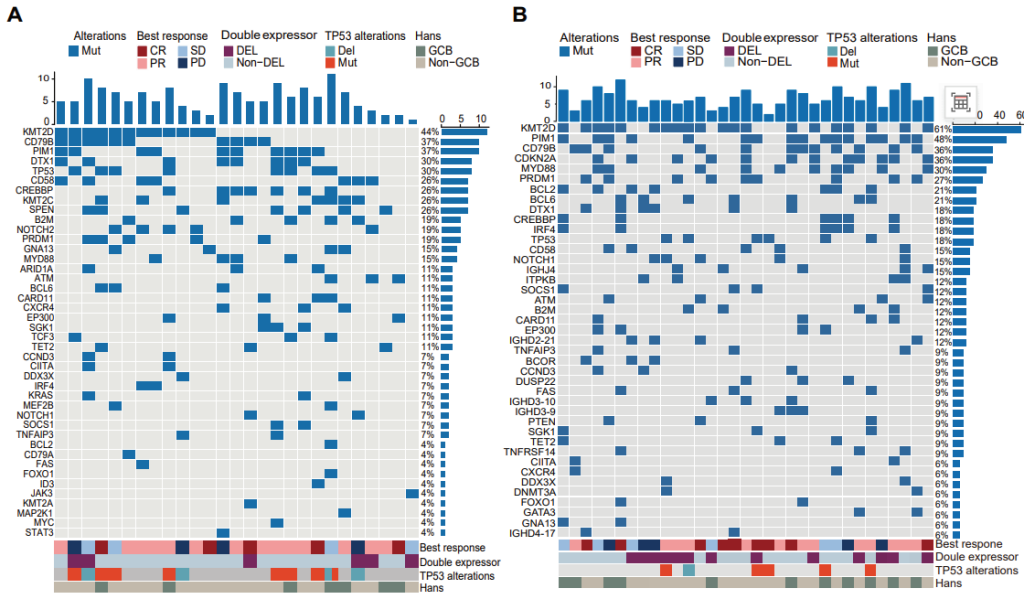
### 2a期及2b期復發／難治 DLBCL患者靶病灶直徑相對於基線的最佳百分比變化瀑布圖



資料來源：2025年美國臨床腫瘤學會年會

業 務

PM治療2期復發／難治 DLBCL患者的基因突變與療效應答

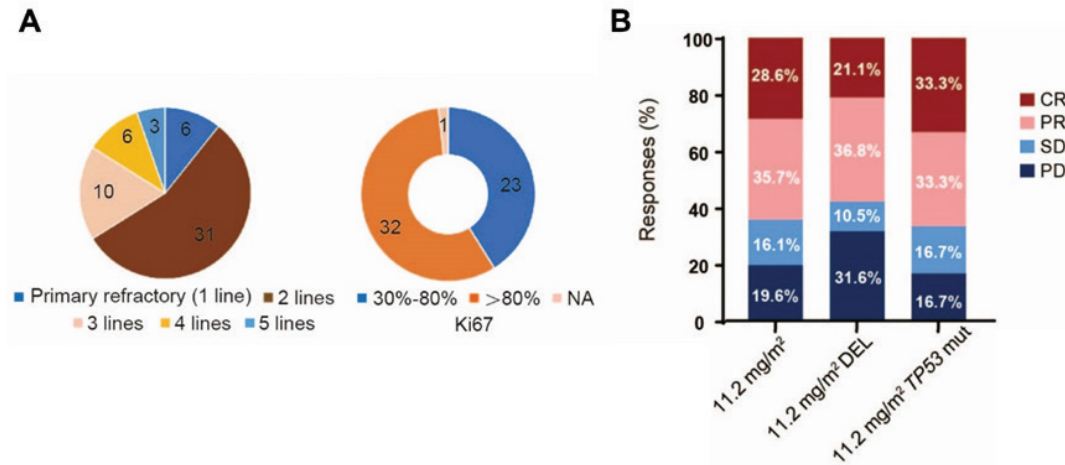


附註：熱圖顯示2a期27名患者(A)及2b期33名患者(B)，部分患者的活檢組織未達NGS質檢要求，故未進行NGS分析。

資料來源：公司數據

為進一步評估療效，對2a期與2b期研究的患者進行了合併分析。在推薦劑量 11.2 mg/m<sup>2</sup>組 (N=56) 中，PM達成64.3%的ORR(36/56)，包括16例CR(28.6%)及20例PR(35.7%)。截至2025年7月31日，該劑量組展現出令人鼓舞的生存結果，其mPFS為6.2個月，mOS達14.6個月。PM單藥療法在DEL及TP53突變DLBCL患者中亦顯示出優異療效，ORR分別為57.9%與66.7%。

PM 11.2 mg/m<sup>2</sup>劑量證實其在復發／難治 DLBCL中具有穩健療效



## 業 務

附註：(A) 11.2 mg/m<sup>2</sup>劑量組所有56名患者的基線特徵，包含既往治療線數及Ki67水平。(B)各隊列客觀緩解率：11.2 mg/m<sup>2</sup>組 (2a&2b, n=56)，以及11.2 mg/m<sup>2</sup>亞組DEL (n=19) 與TP53突變組 (n=12)。

資料來源：公司數據

在這項針對復發／難治DLBCL的2期開放標籤、多中心研究中，PM單藥療法的ORR為64.8%(46/71)。11.2 mg/m<sup>2</sup>劑量組展現64.3%(36/56)的ORR及28.6%(16/56)的CR，中位PFS為6.2個月，中位OS達14.6個月，顯著優於其他HDAC抑制劑於2期臨床試驗報告的數據，包括伏立諾他 (ORR：5.6%，6個月PFS：11.1%)、帕比司他 (ORR：17.1%，中位PFS：2.4個月)、西達本胺 (ORR：25.0%，中位PFS：2.3個月)、貝利司他 (ORR：10.5%，SWOG S0520試驗)、阿貝司他 (ORR：31%，中位PFS：2.8個月) 及莫西司他 (ORR：18.9%，中位PFS：2.1個月)。此外，PM的療效亦優於其他抗淋巴瘤藥物，如核輸出蛋白抑制劑塞利尼索 (ORR：29%)、靶向CD19的抗體藥物偶聯物 (「ADC」) 坦昔妥單抗 (ORR：48.3%)，甚至可媲美CD3/CD20雙特異性抗體，如格菲妥單抗、艾可瑞妥單抗及奧尼妥單抗 (ORR：52-68%)。重要的是，PM以單藥形式達成此卓越療效，而多項對照藥物 (例如坦昔妥單抗+來那度胺、維泊妥珠單抗+苯達莫司汀及利妥昔單抗) 是於聯合方案中進行研究。需注意的是，與雙特異性抗體相似，PM能活化T細胞並促使其分泌更優異的細胞因子及增殖，從而導引腫瘤消退。因此，我們證實PM單藥療法是一種針對復發／難治 DLBCL具有高度活性的靶向藥物。

### HDAC抑制劑治療復發／難治 DLBCL的臨床療效

HDAC抑制劑	階段	劑量	患者	案例	療效
伏立諾他 (泛HDAC)	II期 NCT00097929	300mg BID	r/r DLBCL	18	ORR: 5.6% 6個月PFS: 11.1%
帕比司他 (泛HDAC)	II期 NCT01523834	40mg TIW	r/r DLBCL	35	ORR: 17.1% CR: 11.4% 中位PFS: 2.4個月
Mocetinostat (HDAC1,2,3,11)	II期 NCT00359086	85-110 mg TIW	r/r DLBCL	37	ORR: 18.9% CR: 2.7% 中位PFS: 2.1個月
艾貝司他 (泛HDAC)	II期 NCT03936153	45 mg/m <sup>2</sup> BID	r/r DLBCL	16	ORR: 31% CR: 6% 中位PFS: 2.8個月
西達本胺 (HDAC1,2,3,10)	II期 NCT03245905	30mg BIW	r/r DLBCL	20	ORR: 25.0% CR: 15.0% 中位PFS: 2.28個月
注射用 甲磺酸普依 司他(PM)	II期 NCT05563844	11.2 mg/m <sup>2</sup> 每個21天週期的 第1、4、8、11天	r/r DLBCL	56	ORR: 64.3% CR: 28.6% 中位PFS: 6.2個月

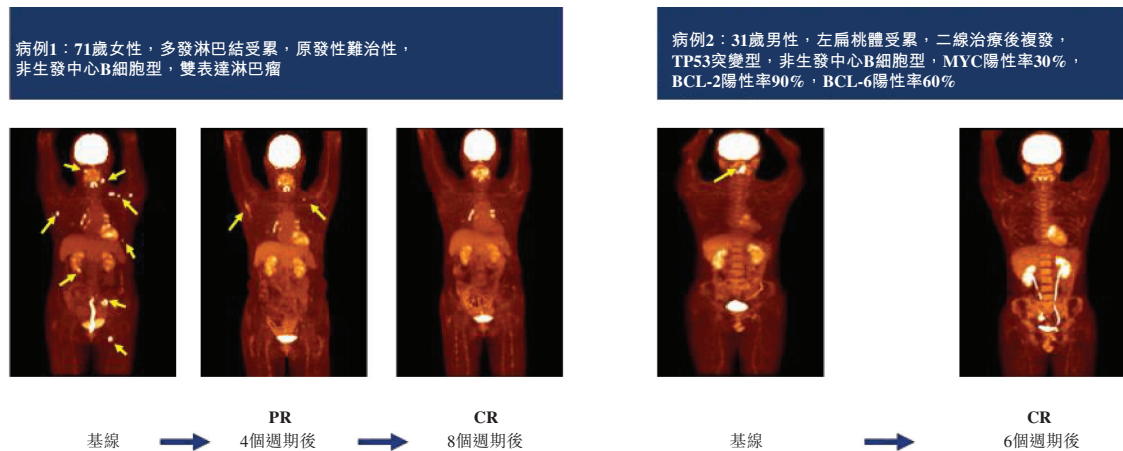
## 業 務

### 針對復發／難治 DLBCL 已獲批藥物的臨床療效

獲批藥物	靶點	批准日期	樣本數(N)/總體		監管資格	研究設計	研究結果/統計分析
Tafasitamab-cxix (Monjuvi) + 來那度胺	抗CD19單抗	2020年7月31日 II期L-MIND研究	81 DLBCL (71)	1-3線 r/r DLBCL	突破性療法	多中心、單臂；與來那度胺聯合用藥	ORR=55% CR=37%
Polatuzumab vedotin-piiq+BR	ADC-CD79b	2019年6月10日 II期GO29365研究	80	1線治療後 r/r DLBCL	突破性療法 優先審評	多中心、隨機、pola-BR對照 BR、開放標籤	ORR=62.5% VS 25% (對照) CR=50% VS 22.5% (對照)
Glofitamab	雙特異性抗體 (CD3/CD20)	2023年6月 II期	154	2線治療後 r/r DLBCL	附條件批准	多中心、單臂	ORR=52% CR=39%
Zynlonta	ADC-CD19	2022年4月23日 II期	145	2線治療後 r/r DLBCL	加速批准	多中心、單臂	ORR=48.3% CR=24.1%
Selinexor (XPOVIO)	小分子XPO-1 抑制劑	2020年6月22日 II期SADAL研究	127	2線治療後 r/r DLBCL	快速通道	多中心、單臂	ORR=29% CR=13%
Kymriah	CAR-T	2018年5月1日 II期JULIET研究	111	2線治療後 r/r DLBCL	突破性療法	多中心、單臂	ORR=52% CR=40%
Yescarta	CAR-T	2017年10月18日 II期ZUMA-1研究	111 DLBCL (81)	1線治療後 r/r DLBCL ≥3L: 64%	優先審評	多中心、單臂	ORR=71% CR=51%
注射用 甲磺酸普依司他	HDAC I/IIb	/	II期: 74例 患者 (56例 使用目標劑量)	2線治療後或 原發性難治 r/r DLBCL	附條件批准	多中心、單臂	ORR=64.3% CR=28.6%

資料來源：公司數據及FDA

下面的PET-CT成像圖呈現了兩例高危DLBCL患者的代表性病例，他們在2期臨床試驗中分別接受了6個和8個週期的PM單藥治療後達到了CR。



附註：黃色箭頭標示腫瘤塊位置。

資料來源：2025年美國臨床腫瘤學會年會

## 業 務

### PM單藥治療中國復發／難治 PTCL的2a期臨床試驗

此項2a期研究旨在評估PM在既往接受過一至五線治療的成人復發／難治PTCL患者中的安全性與療效。符合的患者需經病理學確診為復發／難治 PTCL，包括既往接受過蔥環類藥物的PTCL化療方案以及含門冬酰胺酶的NK/T細胞淋巴瘤（「NKTCL」）治療方案的患者。此外，患者東部腫瘤協作組（「ECOG」）體能狀態評分低於2分。

#### 試驗設計

患者按1:1比例隨機分配接受PM 11.2 mg/m<sup>2</sup>或15.0 mg/m<sup>2</sup>劑量治療，在21天週期的第1、4、8和11天給藥。各治療組計劃入組10-15例患者。治療持續至疾病進展或出現不可耐受的毒性。

#### 試驗目的

本試驗的主要終點為ORR，次要終點包括PFS、OS及安全性。

#### 試驗狀態

我們於2024年4月啟動了此項2a期臨床試驗，並預計於2026年完成該試驗。

#### 療效數據

截至2025年7月，在本項2a期劑量探索研究中，共24名復發／難治外周T細胞淋巴瘤患者入組並接受PM治療，劑量為11.2 mg/m<sup>2</sup> (n=12) 或15.0 mg/m<sup>2</sup> (n=12)，其中20名患者可評估療效。中位年齡為58歲，既往中位治療線數為2線。大多數患者屬晚期疾病（Ann Arbor分期III/IV期，佔83.3%）。組織學亞型包括血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤（AITL，45.8%）、非特指型外周T細胞淋巴瘤（PTCL-NOS，29.2%）、間變性大細胞淋巴瘤（ALCL，16.7%）及結外NK/T細胞淋巴瘤（NKTCL，8.3%）。

中位隨訪5.39個月後，ORR為55.0%，20例患者中有11例對治療產生應答。應答包括4例CR和7例PR。在11.2 mg/m<sup>2</sup>劑量組中，8例患者中有4例達到ORR，緩解率為50%，包括1例CR和3例PR。在15.0 mg/m<sup>2</sup>劑量組中，12例患者中有7例達到ORR，緩解率為58.3%，包括3例CR和4例PR。在緩解者中，五名患者仍在繼續接受治療，其中最長持續治療時間已達16個週期。靶病灶直徑乘積總和（「SPD」）相對於基線最佳百分比變化的瀑布圖證實了多名患者出現深度緩解和腫瘤縮小。觀察到跨亞型的持續應答，支持其在此顯著未滿足需求領域的進一步開發，值得於更大規模的對照試驗中進行驗證。

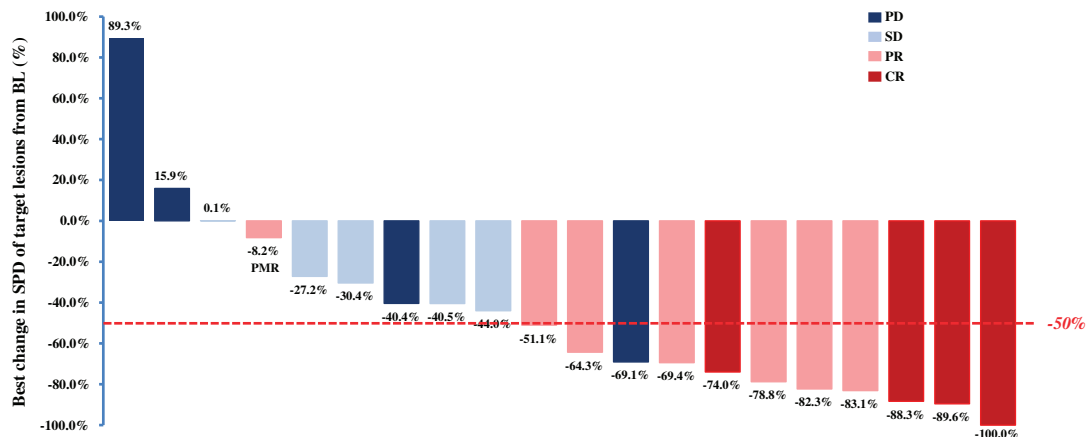
## 業 務

這些結果繼先前PM用於復發／難治 DLBCL於美國臨床腫瘤學會(ASCO)的報告／摘要發表後，再次獲選於2025年ASH年會進行摘要展示。

### 患者基線特徵：PM用於復發／難治 PTCL的第2a期研究

基線	11.2 mg/m <sup>2</sup> (N=12)	15.0 mg/m <sup>2</sup> (N=12)	總計 (=24)
可評估患者	8	12	20
年齡 (中位數, 範圍)	57.5 (36-76)	58.0 (51-72)	58.0 (36-76)
性別 (男性, %)	10 (83.3)	9 (75.0)	19 (79.2%)
先前批次中位數	2	1	2
Ann Arbor分期			
II	0	3 (25.0)	3 (12.5)
III	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (20.8)
IV	8 (66.7)	7 (58.3)	15 (62.5)
未知	0	1 (8.3)	1 (4.2)
病因學			
PTCL-NOS (N, %)	3 (25.0)	4 (33.3)	7 (29.2)
NKTCL (N, %)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (8.3)
AITL (N, %)	7 (58.3)	4 (33.3)	11 (45.8)
ALCL (N, %)	1 (8.3)	3 (25.0)	4 (16.7)

### 2期試驗 (n=20) 復發／難治 PTCL患者靶病灶直徑 相對於基線的最佳百分比變化瀑布圖



資料來源：公司數據

下圖PET-CT影像展示兩例具代表性的復發／難治間變性大細胞淋巴瘤(「ALCL」)患者，分別於2a期臨床試驗中接受PM單藥治療6個週期及2個週期後達到CR。

## 業 務

### 2a期臨床試驗中復發／難治 ALCL 患者的PET-CT影像



附註：黃色箭頭標示腫瘤塊位置。

資料來源：公司數據

### PM聯合Pd治療復發／難治 MM的1b/2a期臨床試驗

#### 試驗設計

本試驗為一項開放標籤、多中心、平行對照的1b/2a期臨床試驗，旨在評估注射用PM聯合Pd治療復發／難治 MM患者的效果。試驗分為兩部分：在1b期，目標是劑量探索——確定PM與固定劑量泊馬度胺及地塞米松聯用時的最大耐受劑量，並確定RP2D；在2a期，將進一步研究推薦2a期劑量方案，以評估三聯療法在復發／難治 MM中的初步療效。

## 業 務

### 試驗目的

1b期研究的主要目的是確定PM聯合泊馬度胺和地塞米松在復發／難治MM患者中的MTD，而2a期研究的目的則是評估PM在相同患者群體中RP2D的初步療效。次要目標包括在兩個階段評估聯合療法的安全性和藥代動力學。1b期的療效終點包括ORR、CRR、DoR、PFS和TTR。

在2a期研究中，主要療效終點為經BICR根據IMWG標準評估的ORR，次要終點包括CRR、DoR、TTR、PFS和OS。藥代動力學終點將包括AUC、 $C_{max}$ 和半衰期( $t_{1/2}$ )等評估指標。藥效學終點也將包括AC-H3及T細胞亞群的測量。

### 試驗狀態

我們於2024年6月啟動了此項1b/2a期臨床試驗。

### 中期安全性結果

截至2025年7月7日，最常見的TEAE主要為血液學毒性、皮疹及感染相關事件。在18例接受治療的患者中，TEAE包括血小板計數降低(100.0%，18/18)、淋巴細胞計數降低(100.0%，18/18)、中性粒細胞計數降低(94.4%，17/18)、白細胞計數降低(94.4%，17/18)、貧血(94.4%，17/18)、皮疹(55.6%，10/18)及感染(50.0%，9/18)。最常見的不良藥物反應(「ADR」)呈現相似模式：血小板計數降低(100.0%，18/18)、淋巴細胞計數降低(94.4%，17/18)、中性粒細胞計數降低(94.4%，17/18)、白細胞計數降低(94.4%，17/18)、貧血(88.9%，16/18)、皮疹(55.6%，10/18)及感染(50.0%，9/18)。

### 中期療效結果

截至2025年12月10日，目前報告的療效結果來自正在進行的1b期劑量遞增隊列。在隊列A中，評估了兩個PM劑量水平(4 mg/m<sup>2</sup>和6 mg/m<sup>2</sup>)，4 mg/m<sup>2</sup>劑量組及6 mg/m<sup>2</sup>劑量組的ORR分別為66.7%及33.3%。在隊列B中，評估了四個PM劑量水平(4 mg/m<sup>2</sup>、6 mg/m<sup>2</sup>、8.4 mg/m<sup>2</sup>和11.2 mg/m<sup>2</sup>)，4 mg/m<sup>2</sup>劑量組、8.4 mg/m<sup>2</sup>劑量組和11.2 mg/m<sup>2</sup>劑量組的ORR分別為33.3%、33.3%及33.3%。

---

## 業 務

---

### PM聯合抗PD-1單抗治療實體瘤及聯合氟維司群治療乳腺癌的1b/2a期臨床試驗

#### 試驗設計

這是一項針對晚期實體腫瘤的開放標籤、多中心第1b/2a期臨床試驗，旨在探索PM聯合療法的安全性、耐受性、藥代動力學、初步抗腫瘤活性，以及相關生物標誌物的藥效學相關性。

試驗總體為單臂方案，包含多個隊列：在1b期單藥劑量遞增部分，設有兩個隊列—A0隊列入組接受PM治療的局部晚期或轉移性乳腺癌患者及B0隊列入組接受PM治療的晚期實體瘤患者；在1b期聯合用藥劑量遞增部分及2a期劑量擴展部分，亦設有兩個隊列—隊列A評估PM聯合氟維司群治療激素受體陽性／人表皮生長因子受體2陰性(HR+／HER2-)晚期乳腺癌，隊列B評估PM聯合替雷利珠單抗治療晚期實體瘤。

#### 試驗目的

在1b期研究中，主要目標是評估PM聯合療法在晚期實體瘤患者中的安全性和耐受性、探索DLT並確定MTD，同時確定RP2D。

在2a期研究中，主要目標是在1b期研究結果的基礎上，進一步評估PM聯合療法在晚期實體瘤患者中的初步療效。1b期研究的次要目標包括評估PM單藥治療晚期實體瘤的安全性和耐受性、評估聯合療法的初步療效，以及評估聯合治療的藥代動力學特徵。2a期研究的次要目標包括進一步評估PM聯合其他藥物治療晚期實體瘤的安全性、耐受性和藥代動力學特徵。該試驗旨在全面了解該聯合療法治療晚期實體瘤的潛力。

#### 試驗狀態

我們於2024年5月啟動了此項1b/2a期臨床試驗。截至最後實際可行日期，實體瘤隊列已完成1b期單藥劑量遞增和聯合用藥劑量遞增，共入組17例患者，實體瘤擴展隊列目前正在入組中。乳腺癌隊列已完成1b期單藥劑量遞增，並已完成兩個劑量水平的聯合用藥劑量遞增，共入組10例患者，截至同一日期，目前仍處於聯合用藥劑量遞增階段。

## 業 務

### 中期安全性結果

在實體瘤隊列中，截至2025年4月24日，總體AE發生率為100%(14/14)，14例患者共報告513起AE事件，包括單藥療法組7例患者的301起AE事件和聯合用藥組7例患者的212起AE事件。在單藥療法組中，TEAE發生率為100%(7/7)，在被評估為明確、很可能或可能與研究藥物相關的ADR中，最常見的是惡心(100%)和血小板計數降低(85.7%)；其他發生率 $\geq 15\%$ 的藥物不良反應包括貧血(71.4%)、嘔吐(71.4%)、淋巴細胞計數降低(57.1%)、白細胞計數降低(57.1%)、乏力／虛弱(42.9%)、瘙癢(42.9%)、中性粒細胞計數降低(28.6%)、竇性心動過速(28.6%)、鹼性磷酸酶升高(28.6%)、血肌酐升高(28.6%)、靜脈炎(28.6%)、肌肉痙攣(28.6%)和頭暈(28.6%)。

在聯合用藥組中，TEAE發生率同樣為100%(7/7)，在明確／很可能／可能相關的ADR中，最常見的是血小板計數降低(71.4%)、淋巴細胞計數降低(71.4%)和惡心(71.4%)；其他發生率 $\geq 15\%$ 的ADR包括白細胞計數降低(57.1%)、貧血(57.1%)、頭暈(57.1%)、嘔吐(42.9%)、低白蛋白血症(42.9%)、乏力／虛弱(28.6%)、血肌酐升高(28.6%)和ALT升高(28.6%)。未報告DLT及致死性AE。

在乳腺癌隊列中，截至2025年5月16日，在7例入組患者中，治療相關AE包括 $\gamma$ -谷氨酰轉移酶(「GGT」)升高、白細胞計數降低、ALT升高、低白蛋白血症、竇性心動過速、惡心、發熱、疲勞、鹼性磷酸酶升高、淋巴細胞計數降低、嘔吐、皮疹、貧血、全身性瘙癢、全身酸痛、食慾減退／厭食、AST升高、頭痛、頭暈、下肢疼痛、胸悶、血清前白蛋白降低、血小板計數降低、雙手麻木、多種疼痛症狀(例如右足酸痛、右上肢腫脹／疼痛、右手脹痛、雙足酸痛、雙手脹痛)、直接膽紅素升高、中性粒細胞計數降低和總膽汁酸升高。發生率較高( $\geq 20\%$ )的事件包括惡心(85.7%)、疲勞(85.7%)、嘔吐(85.7%)、淋巴細胞計數降低(71.4%)、白細胞計數降低(57.1%)、AST升高(57.1%)、中性粒細胞計數降低(57.1%)、貧血(42.9%)、血小板計數降低(42.9%)、GGT升高(28.6%)、ALT升高(28.6%)、竇性心動過速(28.6%)、發熱(28.6%)、鹼性磷酸酶升高(28.6%)、皮疹(28.6%)、瘙癢(28.6%)、頭痛(28.6%)、頭暈(28.6%)和厭食(28.6%)。

## 業 務

### PM單藥治療中國以B細胞相關惡性腫瘤為主的復發／難治血液系統惡性腫瘤的1期臨床試驗

#### 試驗設計

此項1期臨床試驗在以B細胞相關惡性腫瘤為主的復發／難治血液系統惡性腫瘤患者中評估PM，採用多中心、開放標籤、劑量遞增設計，使用標準「3+3」遞增方案。

符合條件且被診斷為血液惡性腫瘤的患者包括（但不限於）B細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、B細胞急性白血病、外周T細胞淋巴瘤和T細胞急性白血病患者，這些疾病見於疾病經標準治療後進展或復發，或不適合標準治療方案的患者。

#### 試驗目的

主要目的是評估單次或多次靜脈輸注後的耐受性與安全性，識別DLT，並確定MTD以支持2期給藥；次要目的包括描述PK、藥效學及初步抗腫瘤活性。

該試驗的耐受性與安全性終點包括DLT、MTD和AE。該試驗的PK終點包括 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、AUC等。

#### 試驗狀態

此項1期臨床試驗於2020年8月啟動，並於2024年3月完成。共有29例患者接受評估，涵蓋7個劑量水平，最高遞增至15 mg/m<sup>2</sup>。這29例患者的診斷包括16例B細胞淋巴瘤（含11例DLBCL）、11例MM和2例PTCL。

#### 安全性數據

PM總體耐受性良好，試驗期間未觀察到DLT。共報告1,593起TEAE，其中大部分為1-2級（1,354起事件）；29例患者中有25例經歷了239起3級或以上AE，常見報告嚴重事件包括血小板計數降低、中性粒細胞計數降低、白細胞計數降低、淋巴細胞計數降低、貧血、低鉀血症、高鉀血症、感染性肺炎、上呼吸道感染和尿路感染。

## 業 務

發生率>20%的TEAE包括中性粒細胞計數降低、白細胞計數降低、血小板計數降低、貧血、淋巴細胞計數降低、低鉀血症、惡心、嘔吐、疲勞、頭痛、單核細胞計數升高、低磷血症、頭暈、心電圖QT間期延長、低鈉血症、食慾減退、心電圖ST-T改變、T波異常、高血糖、低鈣血症、上呼吸道感染、竇性心動過速、血尿、蛋白尿、高脂血症和腹瀉等。

治療期間，21例患者經歷了70起導致劑量降低或暫時中斷的TEAE，1例患者因TEAE導致治療終止和研究退出，TEAE結局報告為1,134起已恢復、134起已改善、147起仍在持續、177起惡化，並出現一例因感染性肺炎導致的死亡。

### 療效數據

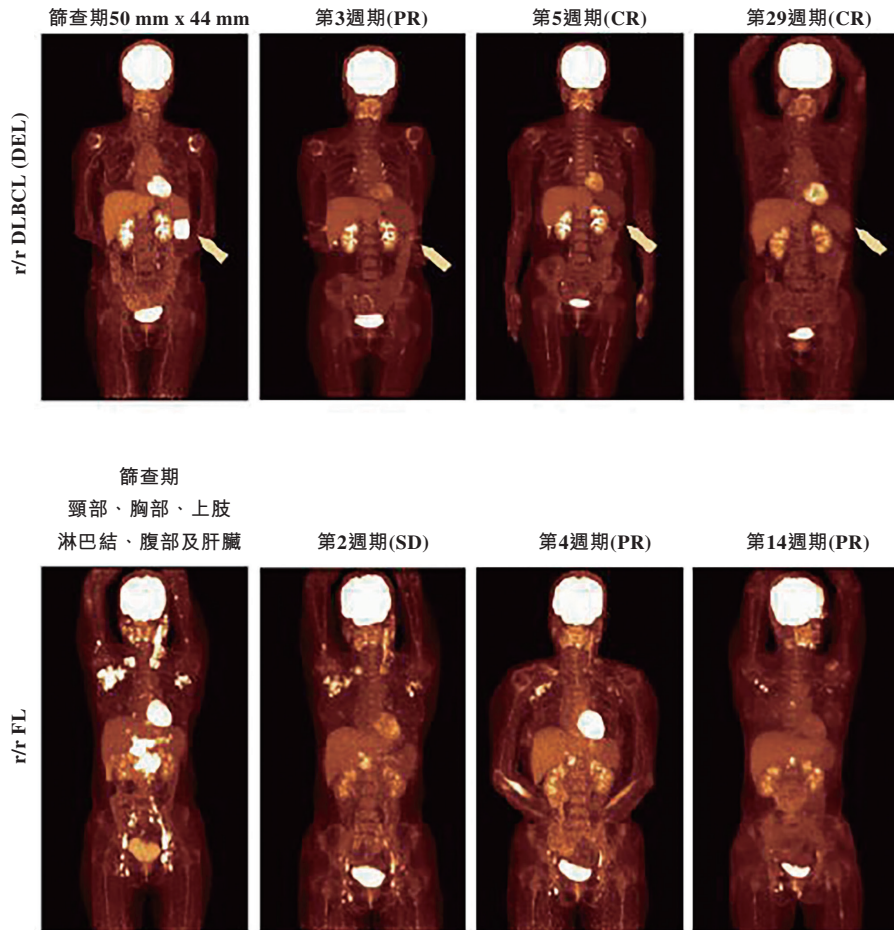
本試驗的全分析集包括18例淋巴瘤患者和11例多發性骨髓瘤患者，每例患者均至少接受一次給藥並至少進行一次基線後療效評估。在18例接受4.0、6.0、8.4、11.2或15 mg/m<sup>2</sup>劑量治療的淋巴瘤患者中，ORR為61.1%(11/18)，DCR為77.8%(14/18)，其中最高ORR(83.3%)出現在15 mg/m<sup>2</sup>隊列中。

值得注意的是，在11例復發／難治 DLBCL患者隊列中，中位PFS為6.7個月。在8.4 mg/m<sup>2</sup>隊列中，報告的最佳7個月PFS率為100%；1-4個月PFS率為72.7%，5-6個月為51.9%，7個月為34.6%。

下方PET-CT影像圖展示了兩例代表性病例：一例復發／難治 DLBCL患者和一例復發／難治濾泡性淋巴瘤（「FL」）患者。一名曾接受兩線治療（西達本胺聯合R-CHOP、R-ICE）的復發／難治 DEL DLBCL合併MYD88突變患者，經PM治療後達到CR，且CR持續超過28個月。另一名患者於篩查期PET-CT顯示頸部、胸部、上肢淋巴結、腹部及肝臟存在多發結外病灶，在接受四個PM療程後達到PR，且PR維持超過10個週期。

## 業 務

### 1期試驗中復發／難治 DEL及復發／難治 FL患者的PET-CT影像



資料來源：信號轉導與靶向治療 (doi: 10.1038/s41392-025-02285-w.)

### 臨床開發計劃

除了正在進行的PM單藥治療復發／難治 DLBCL的3期註冊性臨床試驗、PM單藥治療復發／難治 PTCL的2a期臨床試驗、PM聯合Pd治療復發／難治 MM的1b/2a期臨床試驗，以及PM聯合抗PD-1單抗治療實體瘤及聯合氟維司群治療乳腺癌的1b/2a期臨床試驗外，我們計劃於2027年在中國啟動評估PM聯合免疫療法（免化療）用於二線治療，及聯合免疫療法與化療一線治療DLBCL的註冊性臨床試驗。

### 與主管機構的重要溝通

於2018年9月向國家藥品監督管理局提交了一項PM用於以B細胞相關惡性腫瘤為主的復發／難治血液系統惡性腫瘤（包括但不限於B細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、B細胞急性白血病、外周T細胞淋巴瘤和T細胞急性白血病）的IND申請，並於2018年11月

## 業 務

獲得國家藥品監督管理局的批准。因此，於2020年8月在中國啟動了一項PM用於以B細胞相關惡性腫瘤為主的復發／難治血液系統惡性腫瘤的1期臨床試驗，並於2024年3月完成。我們於2022年11月在中國啟動了PM用於復發／難治 DLBCL的2期臨床試驗，並於2024年6月完成了該試驗。我們於試驗啟動前已就2期臨床試驗設計與國家藥品監督管理局進行溝通，且未獲要求需另行取得IND批准。我們將1期和2期臨床試驗的臨床研究報告日期視為該等試驗完成日期。

2025年4月，國家藥品監督管理局審閱了我們提交的試驗方案及已完成PM針對復發／難治 DLBCL的2期臨床試驗數據後，我們收到了國家藥品監督管理局的肯定性反饋，對在中國啟動PM用於三線或以上復發／難治 DLBCL的3期註冊性臨床試驗無異議。我們已於2025年7月啟動此項3期註冊性臨床試驗。

下表載列了與主管部門就PM進行重要溝通的概要。

時間	溝通內容
2018年9月 . . . . .	向國家藥品監督管理局提交了針對以B細胞相關惡性腫瘤為主的復發／難治血液系統惡性腫瘤(包括但不限於B細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、B細胞急性白血病、外周T細胞淋巴瘤和T細胞急性白血病)的IND申請
2018年11月 . . . . .	獲得國家藥品監督管理局針對以B細胞相關惡性腫瘤為主的復發／難治血液系統惡性腫瘤(包括但不限於B細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、B細胞急性白血病、外周T細胞淋巴瘤和T細胞急性白血病)的IND申請批准
2020年12月 . . . . .	向美國食品藥品監督管理局提交針對以B細胞相關惡性腫瘤為主的復發／難治血液系統惡性腫瘤(包括但不限於B細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、B細胞急性白血病、外周T細胞淋巴瘤和T細胞急性白血病)的IND申請
2021年2月 . . . . .	獲得美國食品藥品監督管理局針對以B細胞相關惡性腫瘤為主的復發／難治血液系統惡性腫瘤的IND批准
2022年1月 . . . . .	就PM單藥治療復發／難治 DLBCL的II期臨床試驗方案向國家藥品監督管理局提交了溝通申請
2022年3月 . . . . .	獲國家藥品監督管理局給予肯定性反饋，對啟動PM單藥治療復發／難治 DLBCL的2期臨床試驗，不持反對意見

## 業 務

時間	溝通內容
2023年3月 . . . . .	向國家藥品監督管理局提交了針對復發／難治 MM及晚期實體瘤的IND申請
2023年6月 . . . . .	獲得國家藥品監督管理局針對復發／難治 MM及晚期實體瘤的1b/2a期IND批准
2024年6月 . . . . .	提交了修訂的晚期實體瘤IND申請，採用修訂聯合療法（聯合氟維司群治療乳腺癌，聯合抗PD-1單抗治療其他晚期實體瘤）
2024年9月 . . . . .	獲得針對晚期實體瘤修訂聯合療法（聯合氟維司群治療乳腺癌，聯合抗PD-1單抗治療其他晚期實體瘤）的IND批准
2025年1月 . . . . .	就PM用於復發／難治 DLBCL的3期註冊性臨床試驗開展事宜，以及附條件NDA，向國家藥品監督管理局提交溝通申請，並隨函附上隨機陽性對照3期臨床試驗方案，以及在中國開展的PM用於復發／難治 DLBCL的2期臨床試驗的已完成數據
2025年4月 . . . . .	收到國家藥品監督管理局肯定性反饋，對啟動PM用於三線或以上復發／難治 DLBCL的3期註冊性臨床試驗無異議，並允許以復發／難治 DLBCL的ORR作為主要終點提交附條件NDA申請

截至最後實際可行日期，我們未收到任何主管部門就PM的臨床開發計劃或任何正在進行的臨床試驗提出的任何重大關切或反對意見。

## 業 務

我們最終不一定能夠成功開發或商業化PM。

### ZL-82

ZL-82是一種高選擇性、不可逆的Janus激酶3 (JAK3) 抑制劑，具有優異的藥代動力學特性和安全性特徵，旨在克服第一代JAK3抑制劑在安全性方面的局限。ZL-82是中國首個進入臨床試驗的高選擇性JAK3抑制劑。

在臨床前研究中，ZL-82對JAK3展現出強效抑制活性，其半數抑制濃度(IC<sub>50</sub>)為2.8 nM，而對JAK1、JAK2或TYK2均未顯示顯著抑制。這種選擇性可有助於降低與抑制其他JAK家族成員相關副作用的風險，如感染、貧血和血栓形成，從而可能提供更寬的治療窗口和更優的安全性特徵。該化合物在動物模型（如遲髮型超敏反應（「DTH」）和膠原誘導性關節炎（「CIA」）模型）中亦表現出劑量依賴性療效，能減輕關節腫脹並顯示出顯著的治療獲益。

我們分別於2022年4月及2022年9月獲得國家藥品監督管理局針對ZL-82治療類風濕性關節炎 (RA) 及潰瘍性結腸炎 (UC) 的 IND批准。此外，我們於2024年7月獲得ZL-82治療特應性皮炎 (AD) 的IND批准。

我們於2023年4月在中國啟動了ZL-82在健康志願者中的SAD及FE-1期臨床試驗，評估該化合物的安全性、耐受性、藥代動力學和藥效學，並於2024年6月完成了該試驗。此外，我們於2024年3月在中國啟動了ZL-82在健康志願者中的專項1期QTc研究，評估ZL-82對心臟安全性的潛在影響（特別是對健康志願者QT間期的影響），並於2024年12月完成了該試驗。

我們目前正在一項2期臨床試驗中評估ZL-82治療AD的療效與安全性。我們於2025年7月啟動了此項2期臨床試驗，並預計在2027年完成該試驗。

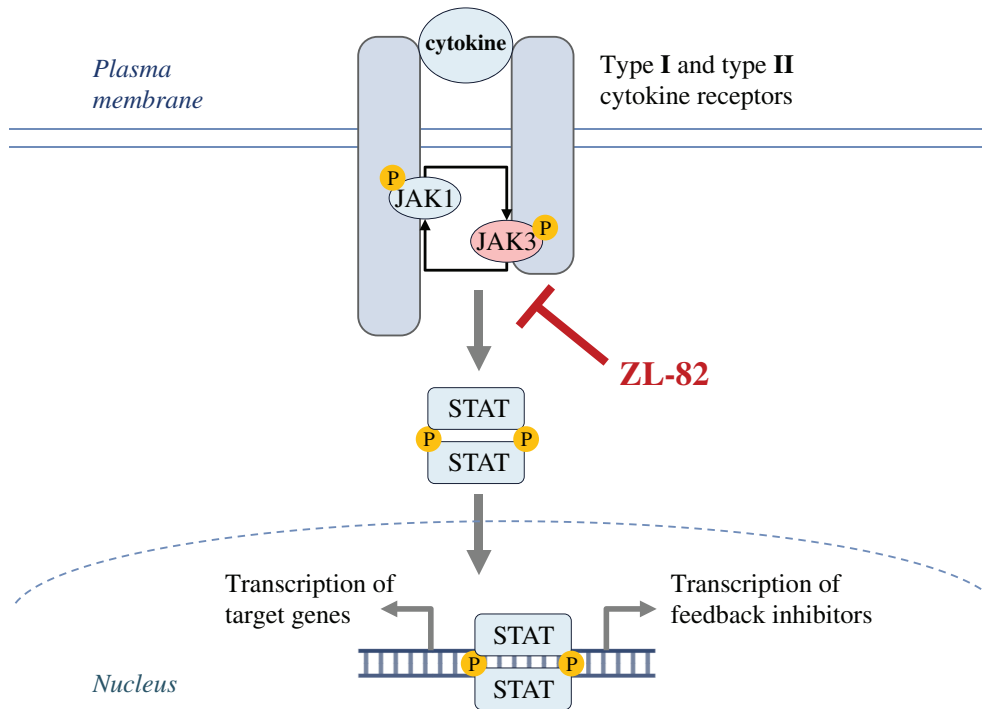
### 藥物設計與作用機制

ZL-82是一種可口服、高選擇性的JAK3抑制劑。JAK3在免疫反應相關的信號通路中起關鍵作用，尤其是涉及細胞因子受體的通路。JAK3主要與多種細胞因子受體的共同 $\gamma$ 鏈( $\gamma_c$ )相互作用，影響白介素-2(IL-2)、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及IL-21等細胞因子的信號傳導。

通過抑制JAK3，ZL-82可阻斷下游信號轉導及轉錄激活蛋白（「STAT」）的磷酸化，進而調控與AD、RA和UC相關的基因轉錄，有助於減輕炎症和緩解瘙癢——這兩種症狀是此類疾病的標誌性表現。

業 務

ZL-82 (高選擇性JAK3抑制劑) 作用機制



資料來源：公司數據

ZL-82為一款專門設計的共價抑制劑，可選擇性結合JAK3， $IC_{50}$ 為2.78 nM。和靶點的結合動力學研究顯示，將ZL-82與重組JAK3蛋白預孵育後，對靶點的抑制作用可持續存在，證實ZL-82與JAK3之間存在不可逆的結合特性。

遷移率變化分析法評估ZL-82在JAK激酶家族（包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2）中的激酶選擇性結果表明，ZL-82對JAK3具備強效的抑制活性，而對JAK1、JAK2及TYK2則無顯著抑制作用。這一結果證實，在生理相關的ATP環境下，ZL-82對JAK3具備高度選擇性。與托法替尼及利特昔替尼相比，ZL-82在JAK激酶家族中對JAK3的選擇性更優。

	ZL-82	托法替尼 <sup>a</sup>	利特昔替尼 <sup>b</sup>
JAK1.....	>100,000	65.51 nM	>100,000
JAK2.....	>100,000	86.86 nM	>100,000
JAK3.....	2.78 nM	57.71 nM	33.1 nM
TYK2.....	>100,000	1,195.96 nM	>100,000

資料來源：公司數據、ACS Chem Biol. 2016、11(12):3442-3451。

## 業 務

在人全血 (hWB) 細胞中，ZL-82可選擇性抑制依賴JAK1/JAK3細胞因子信號通路介導的STAT磷酸化。具體而言，ZL-82能強效抑制由IL-2及IL-15誘導的STAT5磷酸化，此兩種細胞因子均通過JAK1/JAK3異二聚體傳導信號。相比之下，ZL-82對其他JAK二聚體組合 (包括JAK1/JAK2、JAK1/TYK2及JAK2/JAK2依賴通路) 介導的STAT磷酸化無顯著抑制作用。值得注意的是，對於通過這些非JAK3二聚體傳導信號並誘導STAT1或STAT3磷酸化的細胞因子如IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6和IL-10，ZL-82的IC<sub>50</sub>值均大於50 $\mu$ M。綜合不同JAK二聚體依賴信號通路的IC<sub>50</sub>數據可見，ZL-82對JAK3具有顯著選擇性；在細胞水平上，其對JAK3的選擇性相較於JAK1、JAK2及TYK2高出逾1,000倍。

二聚體	細胞因子	細胞 <sup>a</sup>	STAT <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (nM)		
				ZL-82	托法替尼 <sup>c</sup>	利特昔替尼 <sup>d</sup>
JAK1/3 .....	IL-2	CD3+ T	5	46.11	28	-
	IL-15	CD3+ T	5	23.04	30	198
JAK1/2 .....	IL-6	CD3+ T	3	>50,000	367	-
	IFN- $\gamma$	CD14+ M	1	>50,000	178	-
JAK1/Tyk2 .....	IFN- $\alpha$	CD14+ M	1	>50,000	148	-
	IL-10	CD14+ M	3	>50,000	206	-
JAK2/JAK2 .....	GM-CSF	CD14+ M	3	>50,000	1,377	-

附註：

- a. B、T及M分別代表B淋巴細胞、T淋巴細胞及單核細胞。
- b. 當激酶被激活時，JAK激酶可使信號轉導與轉錄激活因子(STAT)發生磷酸化。
- c. 美國食品藥品監督管理局，2011年，檔號203214Orig1s000，《藥理學評估報告》，藥品評價與研究中心。
- d. 歐洲藥品管理局，2023年，檔號EMA/H/C/006025/0000，《人用藥品委員會評估報告》。

在DNFB誘導的AD小鼠模型 (該模型為公認可重現AD核心特徵的經典模型) 中，口服給予ZL-82可顯著改善皮膚炎症反應 (以皮炎評分指標評價)，並降低血清IgE水平，證實其可有效抑制Th2介導的炎症反應。值得注意的是，ZL-82的療效優於陽性對照藥巴瑞替尼，尤其在降低血清IgE方面效果更為突出，凸顯其在AD治療領域具備潛在競爭優勢。

此外，ZL-82在多項臨床前模型中均展現出強效治療效果，包括小鼠DTH模型、CIA小鼠模型、佐劑誘導性關節炎 (「AIA」) 大鼠模型，以及雄性C57BL/10小鼠惡唑酮誘導的急性和慢性UC模型，充分證明其在免疫介導性炎症性疾病領域具備廣泛的應用潛力。

---

## 業 務

---

### 臨床試驗概要

#### ZL-82治療AD的2期臨床試驗

##### 試驗設計

本研究是一項隨機、雙盲、安慰劑對照的平行組臨床試驗，旨在評估ZL-82片劑在中度至重度AD成人中的安全性和療效。該試驗包括28天的篩選期、16周的治療期和4周的隨訪期。在第1天，符合條件的參與者入組，以1：1：1的比例隨機分配接受劑量為100 mg的ZL-82、劑量為200 mg的ZL-82或安慰劑，持續16周。隨機分配是集中進行的，並按基線疾病嚴重程度分層，基線疾病嚴重程度定義為研究者整體評估（「IGA」）評分為3的中度AD或IGA評分為4的重度AD。在整個給藥期間，參與者和研究者對治療分配保持盲態。所有參與者須每天至少使用兩次潤膚劑，在首次給藥前至少連續七天使用，並持續至整個研究期間，作為背景治療。

參與者在第2周和第4周返回研究中心，然後每四周返回一次，直到第16周的治療結束訪視。在計劃的時間點，進行療效、安全性和生物標誌物的評估。此外，每個治療組入組的前十名參與者根據評估時間表進行藥代動力學評估。在治療期結束後，參與者進入隨訪階段，並在第20周參加最終研究訪視。共有111名患有中度至重度AD的成人計劃入組研究。

##### 試驗目的

該研究的主要目的是評估ZL-82片劑在患有中度至重度AD的成人中的療效。次要目的是評估ZL-82片劑在該人群中的安全性和耐受性，併表徵ZL-82的藥代動力學特徵。

該試驗的主要終點是在第16周時濕疹面積和嚴重程度指數（「EASI」）評分相對於基線的百分比變化，在每個ZL-82劑量組和安慰劑組之間進行比較。次要終點包括在第2、4、8和12周時EASI評分相對於基線的百分比變化，在每個ZL-82劑量組和安慰劑組之間進行比較。

---

## 業 務

---

### 試驗狀態

我們於2025年7月啟動了此項2期臨床試驗，並預計在2027年完成該試驗。

### **ZL-82在健康志願者中的1期臨床試驗**

此項是在中國健康志願者中開展的ZL-82的SAD 1期臨床試驗，旨在評估該化合物的安全性、耐受性、PK和藥效學特性。

### 試驗設計

本研究是一項SAD臨床試驗，旨在評估在健康成年志願者中增加ZL-82片劑的劑量水平。它採用隨機、雙盲、安慰劑對照設計，共入組56名健康中國成年人。參與者被分配到接受單次口服劑量的ZL-82或安慰劑的順序劑量隊列，劑量水平範圍為12.5 mg至800 mg。每個劑量隊列包括預定數量的參與者，並且在審查來自先前隊列的安全性數據後，劑量遞增從較低劑量到較高劑量逐步進行。在實際執行過程中，該研究順利完成了前7個劑量組的試驗，最高劑量達600 mg，此後經評估決定豁免執行原定計劃中劑量最高的800 mg組。鑒於ZL-82片劑的擬用臨床劑量範圍為100-200 mg，且劑量遞增至600 mg時，藥物仍呈現良好的安全性特徵，經綜合評估，出於倫理考量，決定豁免開展800 mg劑量組的觀察試驗。該決定旨在避免讓健康志願者承受非臨床所需的高劑量暴露風險。

### 試驗目的

該試驗的目的是評估ZL-82的安全性、耐受性、PK和藥效學特性。

### 試驗狀態

我們於2023年4月在中國啟動了此項1期臨床試驗，並於2024年6月完成了該試驗。

### 安全性結果

基於安全性分析集中包含的16名參與者的安全性數據，50.0%的參與者(8/16)發生了TRAE，共報告13起TRAE。幾乎所有TRAE均為輕度(1級)，僅有一名參與者報告了一例2級AE(流感)。所有TEAE均完全緩解，且TEAE發生率未因是否餐後給藥而受到顯著影響。

## 業 務

### PK結果

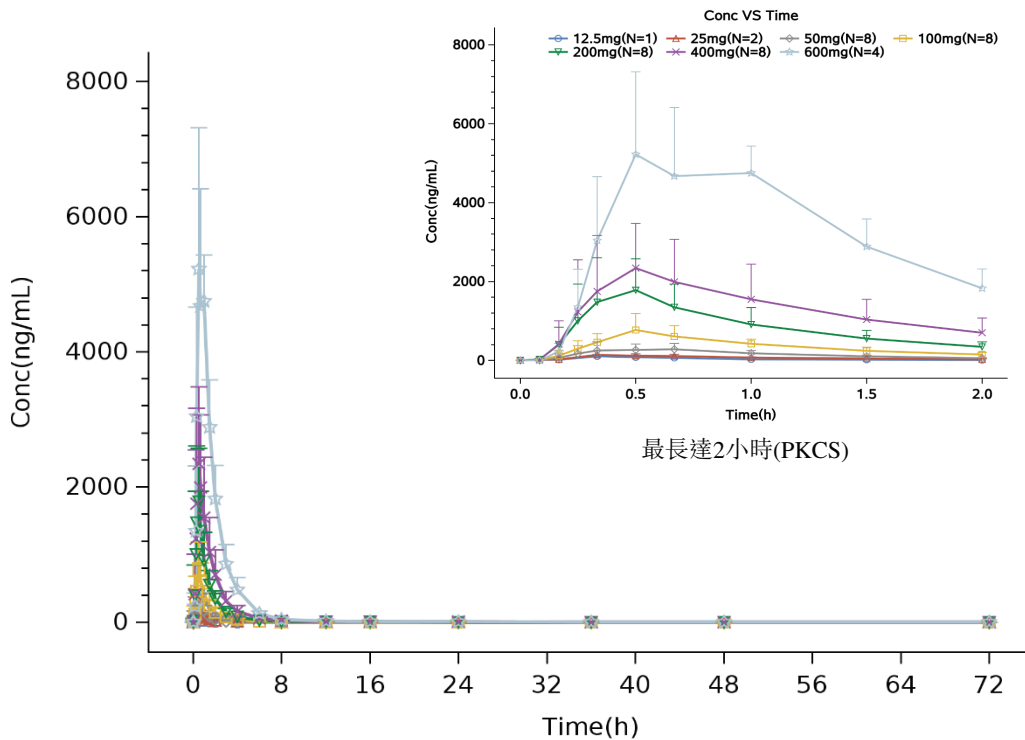
如下圖所示，ZL-82在12.5 mg至600 mg劑量範圍內均表現出快速吸收，中位達峰時間( $T_{max}$ )約為0.33至0.50小時。終末消除半衰期( $t_{1/2}$ )範圍為1.00至9.10小時。 $C_{max}$ 以AUC衡量的系統暴露量均總體隨劑量增加而上升。

在12.5 mg至600 mg劑量範圍內， $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-72h}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 的斜率( $\beta$ )的95%置信區間(「CI」)未包含1(儘管下限接近1)，而 $C_{max}$ 的斜率( $\beta$ )的95% CI包含1。這些結果表明在該劑量範圍內， $C_{max}$ 與劑量之間呈近似線性關係。

在50 mg至400 mg劑量範圍內， $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-72h}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 的斜率( $\beta$ )的95% CI均包含1，表明峰濃度與系統暴露量均與劑量呈線性關係。

在50 mg至600 mg劑量範圍內， $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-72h}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 的斜率( $\beta$ )的95% CI未包含1，而 $C_{max}$ 的斜率( $\beta$ )的95% CI仍包含1，這支持 $C_{max}$ 與劑量呈線性關係，但在較高劑量水平下總體暴露量觀察到的劑量比例性存在輕微偏離。

### 原型藥ZL-82給藥後的平均血漿濃度－時間曲線(PKCS)



---

## 業 務

---

### ZL-82在健康志願者中的1期QTc研究

此項是在中國健康志願者中開展的ZL-82專項1期QTc研究，旨在評估ZL-82對心臟安全性的潛在影響，特別是對健康志願者QT間期的影響。

#### 試驗設計

本研究是一項在中國健康成人中進行的臨床試驗，旨在評估ZL-82片劑的單劑量和多劑量給藥。招募總共40名健康參與者，並將其分為四個劑量組。一組參加600 mg的單劑量研究，而其餘三組參加計劃劑量為50 mg、100 mg和200 mg的多劑量研究。每個劑量組包括10名參與者，他們以4：1的比例隨機接受ZL-82片劑或安慰劑。每組在第1天給藥前進行隨機分配。

該研究分兩個階段進行，單劑量研究在開始多劑量研究之前完成。對於多劑量階段，劑量遞增順序進行。每個多劑量隊列完成16天安全性評價後，研究者和申辦人或安全審查委員會審查安全性、耐受性以及相關藥代動力學、藥效學和QTc數據。僅當先前劑量被認為耐受良好時，才允許進展至下一個更高劑量水平。

#### 試驗目的

該研究的主要目的是評估健康成人單次和多次口服ZL-82片劑的安全性和耐受性。次要目的包括表徵單次和重複給藥後ZL-82的藥代動力學特徵，並評估其藥效學效應。其他目的是評估單劑量ZL-82對QT和QTc間期的影響，並評估給藥後心電圖參數的變化。

#### 試驗狀態

我們於2024年3月在中國啟動了此項ZL-82在健康志願者中的1期QTc研究，並於2024年12月完成了該試驗。

#### 安全性結果

在此項1期臨床試驗中，共41名參與者被隨機分配，其中22名(53.7%，22/41)共經歷了39起TEAE。大多數TEAE級別較低：18名參與者(43.9%，18/41)發生28起1級TEAE，5名參與者(12.2%，5/41)發生8起2級TEAE，另有3名參與者(7.3%，3/41)經歷了3起3級TEAE。

## 業 務

19名參與者(46.3%，19/41)報告了32起被認為與研究藥物相關的TRAE(治療相關不良事件)。該等事件同樣以低級別為主：14名參與者(34.1%，14/41)發生21起1級TRAE，5名參與者(12.2%，5/41)發生8起2級TRAE；3名參與者(7.3%，3/41)發生3起3級TRAE。1名參與者(2.4%，1/41)因發生1起TRAE導致永久性停用研究藥物並提前退出試驗。未發生SAE，也無導致劑量降低、治療中斷或死亡的TEAE。ZL-82在健康志願者中安全性良好且耐受性佳。未報告嚴重不良事件(SAE)或導致死亡的治療期間出現的不良事件(TEAE)。各劑量組間的不良事件發生率未呈現明顯的劑量依賴性關係。

### QTc結果

根據ZL-82不同劑量水平的預測幾何平均血藥峰濃度( $C_{max}$ )，我們開展了濃度-QTc(「C-QTc」)模型分析(如下圖所示)。結果顯示，在50 mg、100 mg、200 mg和600 mg劑量下，預測 $\Delta\Delta$ QTc模擬值的90% CI上限分別為1.62 ms、1.47 ms、1.21 ms和0.18 ms，均顯著低於10 ms的監管閾值。

依據C-QTc分析白皮書的建議，我們採用相當於預期臨床暴露水平兩倍的暴露量作為替代指標，以確認心電圖檢測的敏感性。基於此C-QTc模型分析，當 $C_{max}$ 達到600 mg劑量水平所觀測 $C_{max}$ 值(即1,668.5 ng/mL，對應估計劑量300 mg)約一半時，ZL-82預計不會引發具有臨床意義的QTc延長風險(即超過10 ms)。

### 臨床開發計劃

我們目前正在一項2期臨床試驗中評估ZL-82治療AD的療效與安全性。我們於2025年7月啟動了此項2期臨床試驗，並預計在2027年完成該試驗。

### **ZL-85**

ZL-85是一款新一代、高選擇性的PARP1抑制劑，旨在提升選擇性、改善藥代動力學性質，並具有降低血液學毒性的潛力。

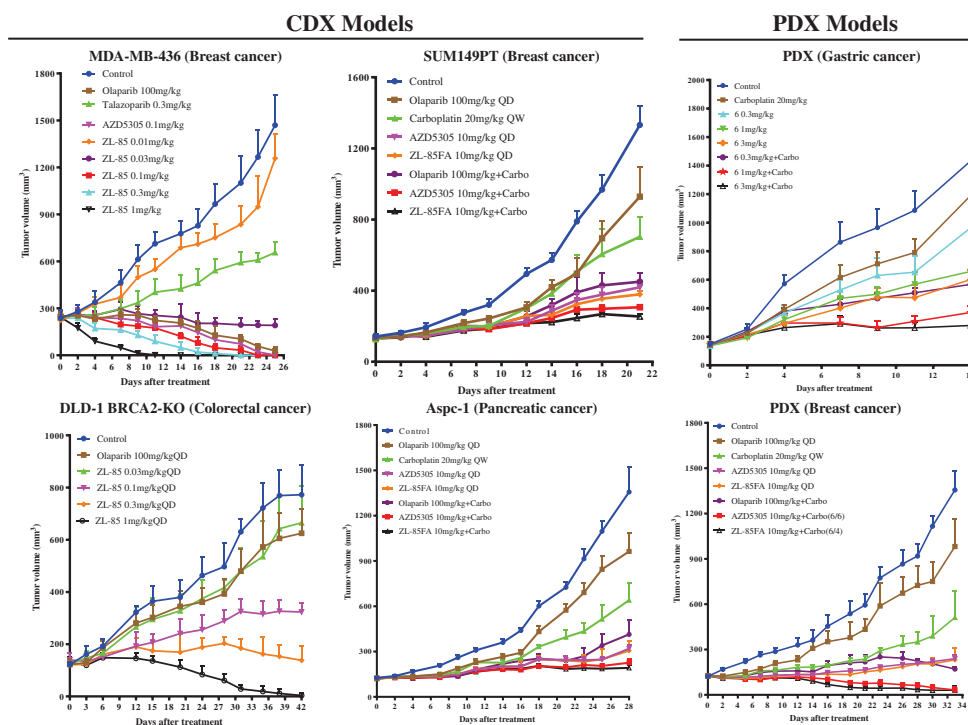
PARP抑制劑通過利用一種稱為「合成致死」的機制發揮作用，即靶向具有DNA修復缺陷的癌細胞。目前所有已獲批PARP抑制劑均同時靶向PARP1和PARP2，但這種雙靶點抑制與顯著的血液學毒性相關，尤其是嚴重貧血的高發生率。研究表明，對PARP2的抑制是造成此類血液相關毒性的主要原因。對PARP2基因敲除小鼠的研究顯示其紅細胞和血紅蛋白水平顯著降低，而PARP1基因敲除並未對紅細胞、白細胞或血小板產生類似影響。

## 業 務

ZL-85通過我們的ZeniMind平台進行設計，能特異性靶向PARP1，對PARP2具有高選擇性。這種選擇性抑制可能有助於降低已上市泛PARP抑制劑出現的血液學毒性。此外，ZL-85的藥代動力學特性良好，可在低劑量下起效，並具備與ADC、化療及靶向療法等其他治療手段聯合用藥的潛力。

臨床前研究表明，ZL-85不僅在體外活性和藥代動力學方面優於已上市的PARP抑制劑，更在乳腺癌、結直腸癌、胰腺癌及胃癌的CDX與PDX模型中，展現出令人鼓舞的抗腫瘤療效。ZL-85具有廣泛的治療潛力，涵蓋多種難治性癌症，包括晚期胃癌、胰腺癌和結直腸癌，是未來臨床開發中極具潛力的候選藥物。

### ZL-85在多種CDX及PDX模型中的療效



資料來源：公司數據

我們於2024年12月獲得國家藥品監督管理局對ZL-85的IND批准，並於2026年1月啟動該藥物治療晚期實體瘤的1期臨床試驗。

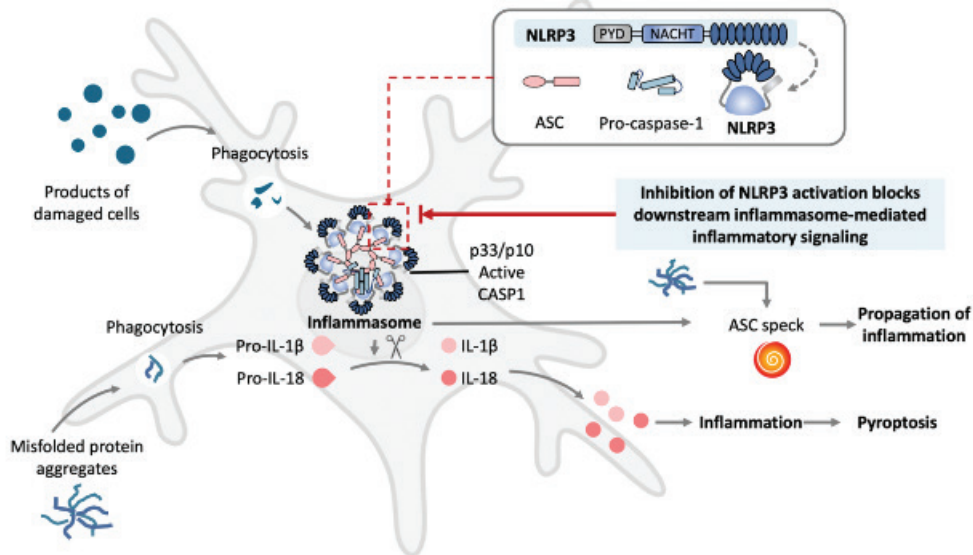
## 業 務

### ZL-65

ZL-65是一款針對神經炎症、高活性、強腦滲透性、具備BIC潛力的新一代NLRP3炎症小體抑制劑，適應症包括CAPS（一種由NLRP3突變引發的多系統炎症性疾病）、PD及MS。截至最後實際可行日期，ZL-65為首個且唯一一個就治療CAPS、PD及MS向國家藥品監督管理局遞交IND申請的NLRP3抑制劑。

NLRP3炎症小體是先天免疫系統中至關重要的模式識別受體。在NLRP3異常激活時，會導致促炎細胞因子（如白介素-1 $\beta$ （「IL-1 $\beta$ 」）和白介素-18（「IL-18」））過度產生和釋放，進而引發炎症反應，促使多種疾病的發生與進展，包括自身免疫性疾病、關節炎、器官纖維化以及CNS退行性疾病。

### ZL-65作為腦滲透性NLRP3炎症小體抑制劑的作用機制



資料來源：公司數據

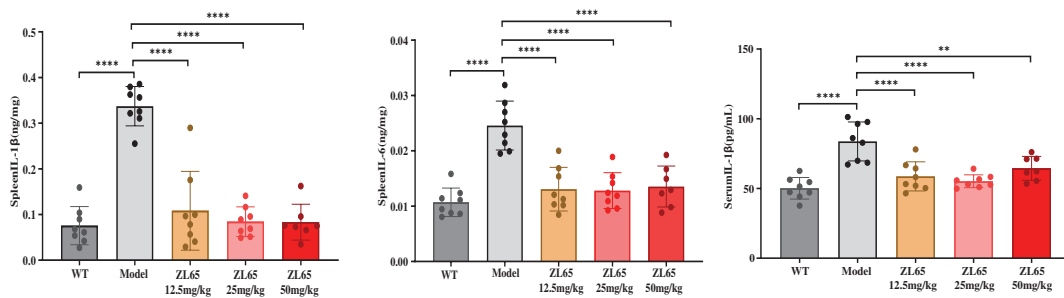
## 業 務

作為新一代NLRP3炎症小體抑制劑，ZL-65抑制IL-1 $\beta$ 釋放的IC<sub>50</sub>值分別為6.96 nM (THP-1細胞)、26.48 nM (BMDM細胞)、5.39 nM (PBMC細胞)和21.84 nM (人全血)。在LPS與尼日利亞菌素刺激下，ZL-65可劑量依賴性地減少IL-1 $\beta$ 與切割型caspase-1(p20)的釋放，且不影響NLRP3炎症小體組分的表達。在對比研究中，ZL-65展現出比MCC950更強的抑制活性，並對NLRP3炎症小體具有高選擇性，在濃度高達10  $\mu$ M時對BMDM細胞中的AIM2或NLRC4炎症小體均未產生顯著抑制。

與一款已通過臨床驗證、具備腦穿透性且目前正開展PD臨床研發的NLRP3抑制劑相比，ZL-65體現出更優異的全身暴露量及CNS透腦能力。在臨床前實驗動物中給予等效劑量時，ZL-65具有更高的游離血藥濃度，實現靶點的持續抑制，且腦脊液(「CSF」)濃度亦穩定處於更高水平。上述數據證實，相較於同類領先的臨床階段藥物，ZL-65具備獨特且強效的腦部暴露特徵。

CAPS是一類由NLRP3基因功能獲得性突變引起的罕見自身炎症性疾病(包括FCAS、MWS和NOMID)，可導致IL-1 $\beta$ 過度產生並引發全身性炎症。在CAPS小鼠模型中，ZL-65展現出顯著的體內抗炎活性，能顯著降低脾臟中的IL-1 $\beta$ 和IL-6水平以及血清中的IL-1 $\beta$ 水平。這些結果表明，ZL-65可能對CAPS中NLRP3驅動的全身性炎症提供更廣泛且更有效的抑制。

### ZL-65顯著降低CAPS小鼠模型脾臟中IL-1 $\beta$ 和IL-6水平以及血清中IL-1 $\beta$ 水平



附註：WT (野生型) 組、模型組及ZL-65治療組 (12.5、25及50 mg/kg，口服) 的 (A) 脾臟IL-1 $\beta$ 水平、(B) 脾臟IL-6水平及 (C) 血清IL-1 $\beta$ 水平。統計學差異標註如下：\*\*P < 0.01，\*\*\*\*P < 0.0001。

資料來源：公司數據

---

## 業 務

---

在6-OHDA誘導的大鼠PD模型中，經ZL-65治療四週後，模型大鼠的運動功能及協調能力均得到改善，具體表現為病理性旋轉症狀減輕，運動行為提升。ZL-65亦能顯著降低模型大鼠損傷紋狀體中的促炎細胞因子 (IL-1 $\beta$ 及IL-6) 水平，並降低血漿神經絲輕鏈 (NF-L) 水平，表明該藥物可緩解神經炎症反應及神經元損傷。結果表明，ZL-65具備治療PD的潛力。

此外，ZL-65在多種神經炎症及神經退行性疾病模型中均展現出疾病改善效果，包括MOG<sub>35-55</sub>誘導的EAE模型、CPZ誘導的脫髓鞘MS模型以及SOD1 G93A轉基因ALS小鼠模型。

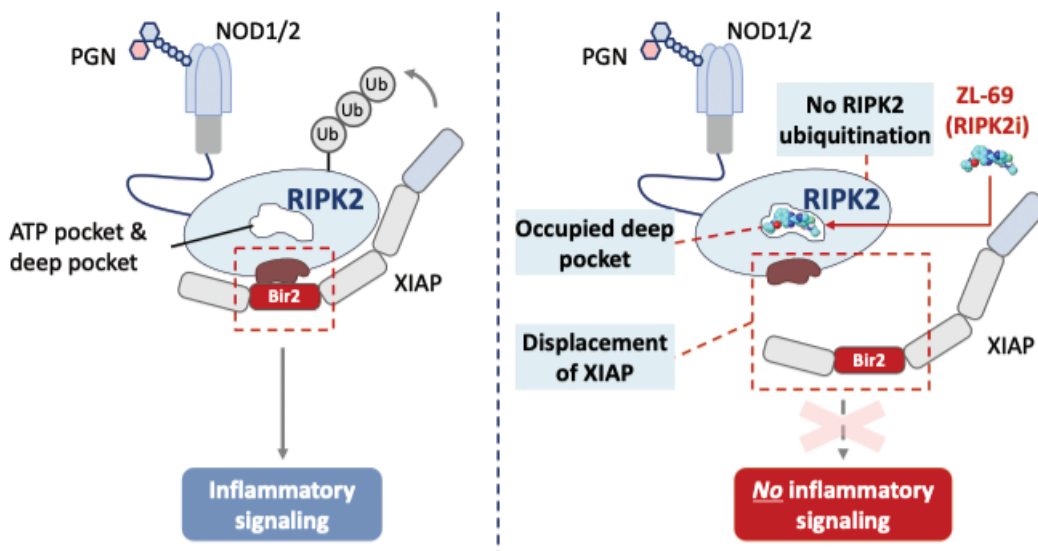
我們已於2025年11月向國家藥品監督管理局遞交ZL-65的IND申請，並計劃於2026年向澳大利亞治療藥品管理局提交CTN，計劃於2026年上半年啟動全球多中心首個臨床人體試驗。

### **ZL-69**

ZL-69是我們開發的一種高選擇性RIPK2支架抑制劑，靶向NOD-RIPK2信號通路。越來越多的證據表明，RIPK2在固有免疫信號通路中主要扮演信號支架的功能，其激酶活性僅起到信號放大作用，而非炎症反應的核心驅動因素。不同於依賴ATP競爭性抑制催化活性的傳統激酶抑制劑，ZL-69通過穩定RIPK2的非活性構象，從而阻斷其支架功能，並有效抑制炎症信號的傳導。通過針對RIPK2的支架功能進行抑制，此機制相較於僅專注於激酶抑制的方法，或能實現更廣泛且更持久的炎症信號抑制。

## 業 務

### ZL-69作為高選擇性RIPK2支架抑制劑的作用機制



資料來源：公司數據

炎症性腸病(IBD)是一種由多種致病因素驅動的慢性炎症性疾病，2024年全球市場價值約252億美元，預計到2035年將達到約512億美元。目前的IBD治療主要集中於調節細胞因子、趨化因子或適應性免疫途徑，包括TNF抑制劑(如阿達木單抗)以及針對 $\alpha 4\beta 7$ 整合素、IL-23、S1P1和JAKs的療法。儘管已有這些療法，實現持續的臨床緩解仍具挑戰性，約45%的初始應答者隨時間推移會出現療效喪失，這凸顯了巨大的未滿足的臨床需求。

RIPK2的激活已被確認為IBD的重要致病驅動因素，並在多種臨床前模型及患者來源樣本中持續被檢測到。對接受已批准療法(包括英夫利昔單抗、維得利珠單抗和烏司奴單抗)治療的IBD患者腸道活檢組織的分析顯示，臨床應答與RIPK2基因特徵的抑制密切相關，而在無應答者中則觀察到RIPK2活性持續升高。綜合這些發現，以及來自RIPK2抑制劑的最新臨床數據，均支持RIPK2抑制成為一種差異化的治療策略，有望作為中重度IBD患者的一線治療選擇，也可作為現有標準療法失敗患者的二線治療。

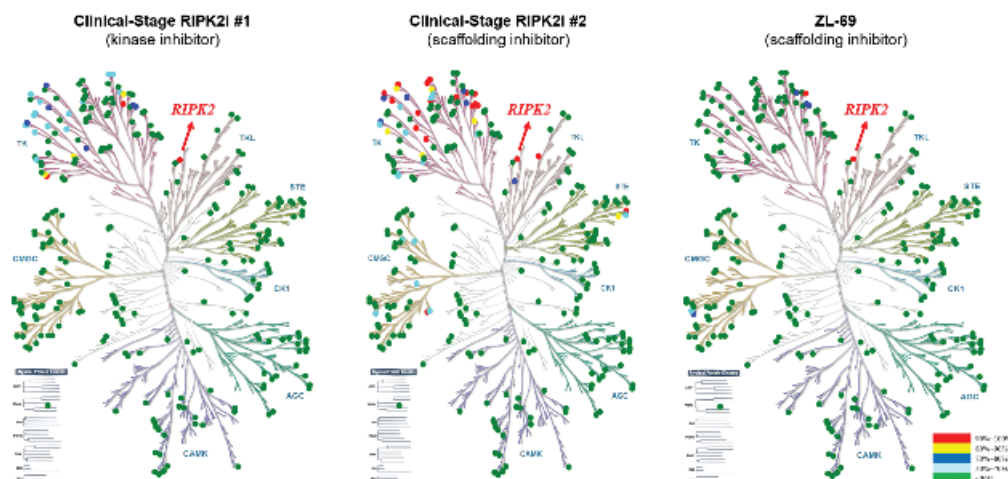
越來越多的證據進一步表明，RIPK2主要在先天免疫途徑中作為信號支架發揮功能，其激酶活性主要參與信號放大而非作為炎症的主要驅動因素。因此，我們認為針對RIPK2支架功能的治療策略可能比傳統的RIPK2激酶抑制具有更優的療效。

## 業 務

ZL-69是一種口服候選藥物，旨在廣泛用於中重度IBD患者，可作為單藥治療或與其他療法聯合使用。ZL-69通過選擇性破壞RIPK2作為支架與XIAP的相互作用，抑制下游細胞因子和趨化因子的產生，從而減弱先天性和適應性免疫激活，並限制炎症信號的傳播。

臨床前研究顯示，ZL-69在激酶譜選擇性研究中展現出對RIPK2的高度選擇性。在1  $\mu$ M濃度下，ZL-69可選擇性抑制RIPK2，而對同家族的RIPK1及其他激酶未表現出顯著抑制活性，提示該藥物具備優良的安全性特性，有望推進至臨床階段。頭對頭實驗結果表明，與臨床階段的RIPK2激酶抑制劑及臨床階段的RIPK2支架抑制劑相比，ZL-69具有更優的激酶譜選擇性特徵。

### ZL-69與臨床階段RIPK2抑制劑針對270種激酶的選擇性對比



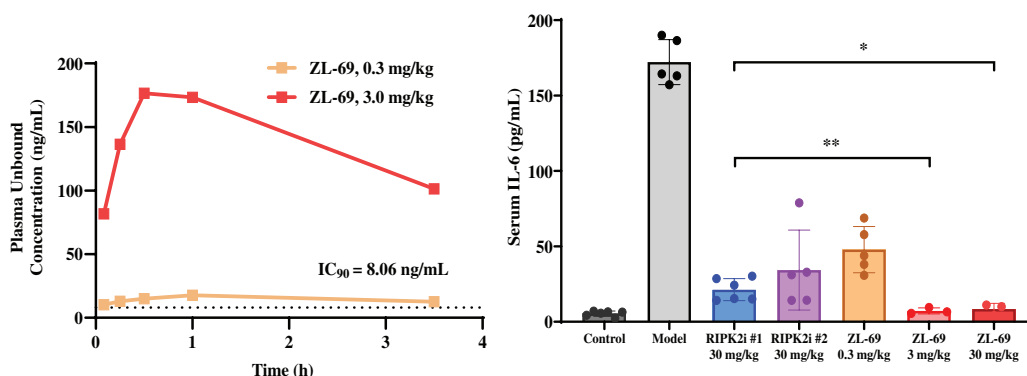
資料來源：公司數據

為評估ZL-69的藥代動力學－藥效學關係，我們在Blau綜合征小鼠模型中進行了0.3-30 mg/kg的ZL-69的口服給藥，該模型屬於與RIPK2靶點生物學高度相關。在0.3 mg/kg和3 mg/kg劑量水平下測定了未結合血漿的藥物濃度。如圖所示，ZL-69呈劑量依賴性的系統暴露，且0.3 mg/kg劑量下，未結合血漿藥物濃度已超過該化合物在細胞水平的 $IC_{90}$ 。相比之下，一種處於基準RIPK2支架抑制劑需以約100 mg/kg的劑量才能達到與其細胞 $IC_{90}$ 相當的游離藥物暴露量；上述結果顯示，ZL-69在體內具有更優異的藥效，且在顯著降低劑量的情況下，仍能與靶點實現高效結合。

## 業 務

與系統暴露結果一致，ZL-69治療呈現劑量依賴性的降低小鼠血清IL-6水平，所有劑量組的抑制效果均具有統計學顯著性。值得注意的是，在3 mg/kg劑量下，與在相同實驗條件下評估的一種臨床階段RIPK2激酶抑制劑及一種臨床階段RIPK2支架抑制劑相比，ZL-69對血清IL-6表現出更強的抑制效果。

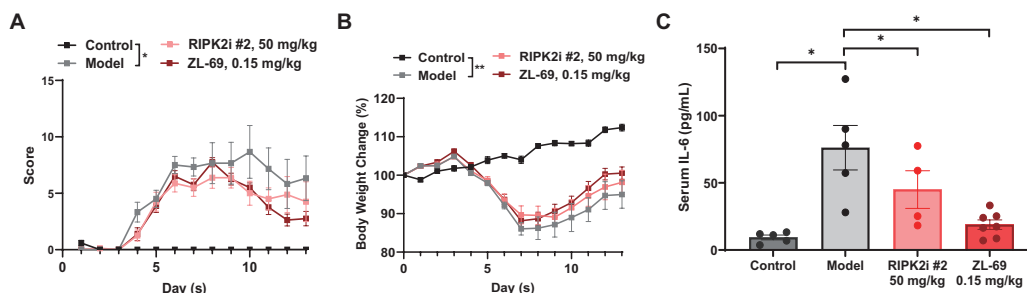
### ZL-69在Blau綜合征小鼠模型中的藥代動力學/藥效學(PK/PD)關係



附註：A. 小鼠以0.3 mg/kg及3.0 mg/kg劑量口服給藥後，ZL-69的血漿游離濃度－時間曲線圖。虛線代表ZL-69在MDP誘導的THP-1細胞中抑制IL-8釋放的IC<sub>90</sub>值。B. Blau綜合征模型中，分別採用RIPK2i #1 (30 mg/kg)、RIPK2i #2 (30 mg/kg)、ZL-69 (0.3 mg/kg)、ZL-69 (3 mg/kg)及ZL-69 (30 mg/kg)治療後的IL-6釋放水平。數據以均值±標準誤(SEM)表示。\*表示P<0.05；\*\*表示P<0.01。

在DSS誘導的結腸炎模型中，口服ZL-69 0.15 mg/kg，每日兩次(「**BID**」)口服給藥，多項疾病相關指標得到改善。如圖所示，與模型組相比，ZL-69治療減輕了DSS誘導的疾病活動指數(「**DAI**」)評分上升，並緩解了體重下降。此外，在研究期結束時，ZL-69治療組的血清IL-6水平有所降低。在相同實驗條件下評估時，與每日兩次給藥50 mg/kg的臨床階段RIPK2支架抑制劑相比，每日兩次給藥0.15 mg/kg的ZL-69在這些關鍵藥效學指標上表現出更顯著的改善。

### ZL-69及一款臨床階段RIPK2支架抑制劑在DSS誘導的IBD小鼠模型中的療效



---

## 業 務

---

附註：在疾病模型中，ZL-69可減輕疾病嚴重程度、抑制體重下降並降低全身性炎症反應。圖中呈現對照組、模型組、RIPK2抑制劑#2組（劑量50 mg/kg，每日兩次）及ZL-69治療組（劑量0.15 mg/kg，每日兩次）的以下指標：(A)DAI評分；(B)體重變化（以基線百分比表示）；(C)血清IL-6水平。數據以均值±標準誤(SEM)表示。統計學差異標註如下：\* 表示P<0.05；\*\* 表示P<0.01。

資料來源：公司數據

ZL-69是首批進入IND申報支撐階段的RIPK2支架抑制劑之一，代表了靶向該通路的新策略。其在治療IBD（包括UC和克羅恩病）及NOD2突變相關罕見炎症性疾病（如Blau綜合征）方面具有廣泛潛力。憑藉其新的蛋白質－蛋白質相互作用阻斷機制和高選擇性，ZL-69有望成為一款差異化顯著的RIPK2抑制劑。

早期臨床前研究顯示，ZL-69具備良好的初步安全性特徵，其潛在安全窗口比臨床階段RIPK2支架抑制劑測試數據高出數十倍之多。上述研究結果為後續研發工作提供了有力支持，但仍需開展符合GLP的毒理學研究，以確定未觀察到不良反應劑量水平（NOAEL），並確立臨床臨床爬坡方案。

我們計劃於2026年下半年向國家藥品監督管理局提交ZL-69的IND申請，並向澳大利亞治療藥品管理局提交CTN。

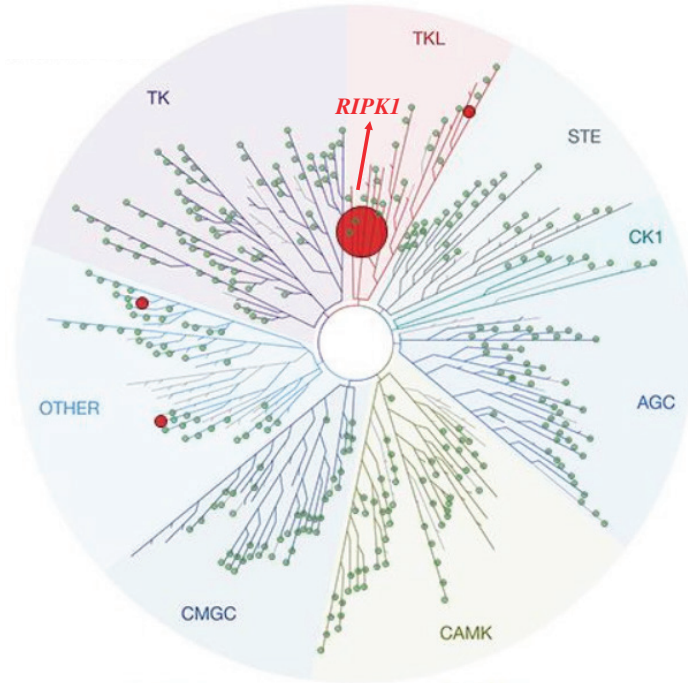
### **ZL-59**

ZL-59是一款高活性、腦滲透性RIPK1抑制劑，具備BIC潛力。RIPK1是一種絲氨酸／蘇氨酸激酶，並且是RIP激酶家族的關鍵成員。其結構包括N端的激酶結構域、含有RHIM（受體相互作用蛋白同源互作基序）結構域的中心區域以及C端的死亡結構域。該等結構特徵使RIPK1能與多種重要信號分子相互作用，如腫瘤壞死因子（「TNF」）受體、TRADD（TNF受體相關死亡域蛋白）和RIPK3。通過這些相互作用，RIPK1在調控細胞存活、死亡和炎症中發揮關鍵作用。作為炎症和細胞死亡通路中的「分子開關」，RIPK1已成為治療慢性炎症性疾病和神經退行性疾病療法的重要靶點，適應症包括MS、ALS、AD、癲癇及缺血性腦卒中。

ZL-59是一種高活性且高選擇性的RIPK1抑制劑，具備優異的安全性及耐受性特徵；與同類臨床在研RIPK1抑制劑相比，該藥物擁有良好的藥代動力學特性及更優異的體內療效。在濃度為1μM的條件下，ZL-59可選擇性抑制RIPK1，對與其高度同源的RIPK2、RIPK3及其他激酶均未表現出顯著抑制活性。

## 業 務

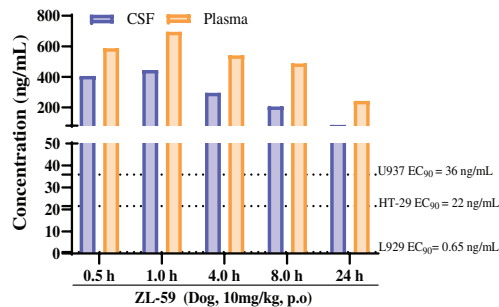
### ZL-59在1 μM濃度下針對366種激酶的激酶譜評價



資料來源：公司數據

經口服給藥後，ZL-59在犬體內表現出優異的全身暴露量及強效的腦穿透能力。游離血漿與腦脊液藥物濃度在多種細胞系中均顯著超過抑制壞死性凋亡所需的EC<sub>90</sub>值，且該化合物的K<sub>p,uu</sub> (游離腦-血漿藥物分配係數) 值為0.47，表明其具有強效的CNS滲透能力，展現出治療神經退行性疾病的潛力。

### ZL-59在犬體內具備優異的血漿游離藥物暴露量及腦穿透能力



血漿游離藥物 AUC <sub>(0-24h)</sub> ng/mL*h	CSF AUC <sub>(0-24h)</sub> ng/mL*h	K <sub>p,uu</sub>
10,211	4,772	0.47

➤ 結論：犬經口服給藥 ZL-59 後，藥物呈現優異的全身暴露量及顯著的血腦屏障穿透能力。其腦脊液(CSF)濃度持續高於IC<sub>90</sub>，證實藥物可於腦內實現持續性靶點結合。

資料來源：公司數據

## 業 務

體內實驗結果顯示，ZL-59在低劑量下即展現出優異療效，並於多項關鍵神經系統疾病模型中呈現劑量依賴性治療效果，具體包括：MOG<sub>35-55</sub>誘導的EAE模型、CPZ誘導的脫髓鞘MS模型、戊四氮誘導的癲癇模型，以及MPTP誘導的小鼠PD模型。

我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局遞交ZL-59的IND申請。

### ZL-89

ZL-89是一款新一代、口服、變構、非降解型的泛RAF-MEK分子膠，穩定MEK-RAF複合體，同時抑制其激酶活性。我們計劃開發ZL-89用於治療胰腺癌（「PDAC」）、胃癌和結直腸癌。

PDAC因預後極差常被稱為「癌中之王」。接受一線化療的轉移性PDAC患者的mOS通常僅為6.7至11.1個月。對於接受二線或後續治療的患者，中位生存期進一步下降至6.1至6.9個月。約85%至95%的胰腺癌病例與RAS基因的突變相關，其中KRAS突變尤為突出。

RMC-6236是一種臨床試驗階段的RAS抑制劑，已在治療KRAS突變型PDAC中顯示出潛力，是應對此類難治性癌症的一種突破療法。然而，儘管其療效顯著，癌細胞仍可通過激活下游信號通路（如MAPK(RAF-MEK-ERK)或PI3K-AKT通路）來規避RAS抑制的影響，從而導致耐藥。為克服這一局限，我們開發了靶向MEK/RAF通路的ZL-89。ZL-89可精準抑制RAS-MAPK信號級聯反應，有望克服RMC-6236的耐藥性並通過協同效應增強治療效果。

ZL-89結合於MEK的ATP催化位點附近並阻斷其催化活性。在與MEK結合後，ZL-89與RAF蛋白形成獨特的相互作用，增強MEK與RAF之間的相互作用，從而穩定RAF的非活性構象並阻止其激活。這一作用以劑量依賴性方式穩定MEK1-CRAF和MEK1-BRAF三元複合物，對於阻斷下游MEK/ERK信號通路的激活至關重要。

臨床前研究顯示，ZL-89有望用於治療難治性實體瘤，包括KRAS突變型胰腺癌（PDAC）。相較於艾沃美替尼（已上市的MEK-RAF分子膠Avutometinib），ZL-89在抑制MEK/ERK磷酸化方面表現出更強的效力，並能持續阻斷下游RAF/MEK信號傳導，且未引發反饋激活或耐藥性。在體內實驗中，ZL-89呈現劑量依賴性的抑制腫瘤生長。值得注意的是，接受治療的小鼠未出現顯著體重下降，表明其具有良好的安全性特徵。

---

## 業 務

---

ZL-89具有獨特的作用機制及堅實的臨床前數據，表明其可在治療KRAS突變及其他異常激活的實體瘤中發揮關鍵作用。無論是作為單藥療法，還是與其他靶向療法（如靶向特定KRAS突變（G12C、G12D、G12V）的藥物）或抗PD-1單抗等免疫檢查點抑制劑聯合使用，ZL-89都或可提供一種前景廣闊的治療選擇。

我們計劃於2027年向國家藥品監督管理局提交ZL-89的IND申請。

我們最終不一定能夠成功開發或商業化ZL-82、ZL-85、ZL-65、ZL-69、ZL-59或ZL-89。

### 我們的技術平台

我們的集成式技術平台結合了結構生物學、AI技術和臨床相關疾病模型，為高效的數據驅動藥物發現提供支持。基於結構的藥物發現平台ZeniFold將結構生物學與AI驅動分子設計結合在一起，從而進行小分子藥物的發現與優化。AI驅動藥物設計平台ZeniMind通過自主研發的AI算法實現快速的分子生成、優化及類藥性質預測，加速藥物研發各階段的進程。臨床相關疾病模型篩選平台ZeniScreen採用臨床生理密切相關模型，提供高效的臨床前評估。這些平台共同創建了一個緊密互聯的整體框架，將新療法從分子設計到臨床前驗證階段的閉環。

#### 基於結構的藥物發現平台ZeniFold

基於結構的藥物發現平台ZeniFold將結構生物學與AI驅動的藥物設計整合在一起，形成了強大的小分子藥物發現引擎。該平台旨在簡化從潛在候選藥物的篩選到優化這些分子用於臨床的藥物發現流程。

#### *ZeniFold* 工作流程

首先利用原核和真核蛋白表達系統，進行蛋白質的表達與純化。獲得的高純度蛋白樣品，隨後用於高通量的藥物篩選和蛋白功能分析，以篩選潛在的苗頭化合物。初步篩選後，生物物理相互作用分析技術，如表面等離子體共振（SPR）、等溫滴定量熱法（ITC）與微量熱泳動（MST），用於驗證篩選化合物與靶蛋白的結合親和力與作用機制。

## 業 務

獲得蛋白樣品後，我們運用X射線晶體學和Cryo-EM技術，並藉助與四川大學華西醫院Cryo-EM平台建立的深度合作關係，開展藥物－靶點相互作用分析。這些高分辨率蛋白結構解析技術不僅可直接觀察藥物與靶點的結合情況，更能提供原子層面的作用機製解析。這一技術體系可支撐後續基於結構的分子優化，提升針對高難度、難成藥靶點的藥物研發進程。

### **ZeniFold功能**

該平台的功能包括：

- **苗頭化合物鑑定**。利用我們的平台能發現可與靶點有效結合的苗頭化合物。
- **靶點機製驗證**。包括分析靶蛋白的結合位點，並開展作用機製研究，以確認藥物影響疾病的方式。
- **分子設計**。我們運用結構生物學與AI算法，設計出能以高度特異性及高效方式與靶蛋白相互作用的新分子。
- **分子優化**。在篩選出潛在分子後，該平台會評估分子的結合親和力，並進一步指導分子類藥效優化，以提高療效、穩定性和成藥性。

### **ZeniFold應用**

ZeniFold的一個關鍵應用就是設計針對特定蛋白靶點的高選擇性抑制劑。例如，在開發FM的過程中，我們利用ZeniFold分析JAK2的晶體結構，獲得該蛋白結構的關鍵氨基酸信息，從而為FM的創新性雙結構域設計提供基礎。與主要結合激酶(JH1)域的傳統JAK2抑制劑不同，FM同時獨特地靶向假激酶(JH2)和激酶(JH1)域。這種雙重結合機製不僅實現了強效抑制——生化研究顯示其對JAK2的IC<sub>50</sub>值為0.8 nM——更通過結構生物學和蛋白結合實驗證實，該藥物對JAK2的選擇性是JAK1和JAK3的600倍以上，從而最大限度降低脫靶效應。這種創新的分子設計使FM在臨床試驗中展示出強大的療效和良好的安全性。在對比FM與蘆可替尼的2b期頭對頭臨床試驗中，FM表現出更優療效。低劑量組和高劑量組患者中達到關鍵脾臟縮小指標SVR35和症狀改善指標TSS50的比例都更高。此外，未發生導致永久停藥、退出試驗或死亡的治療相關不良事件。

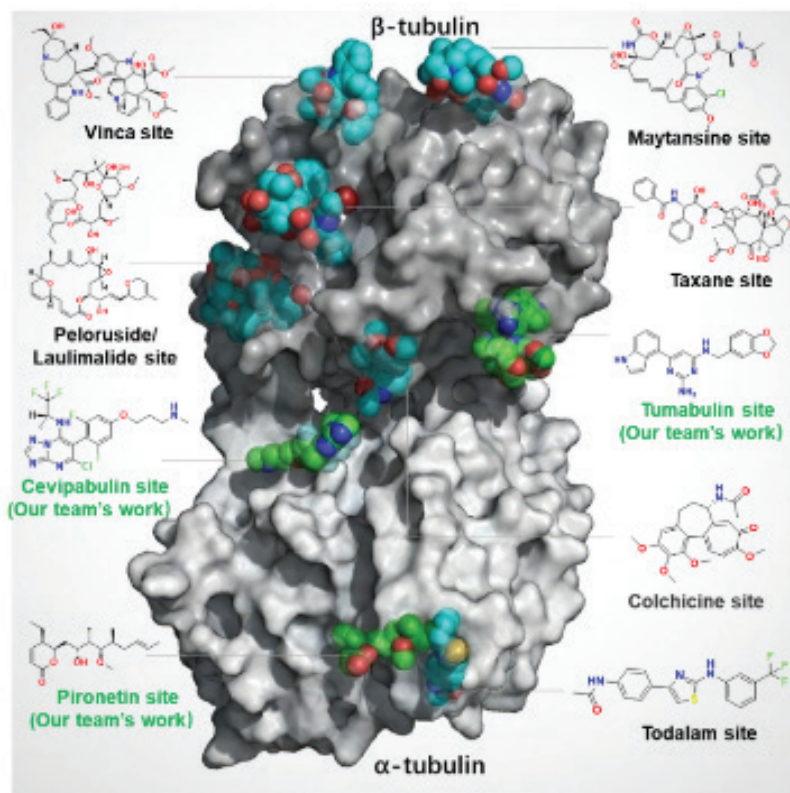
## 業 務

同樣，在ZL-59的設計中，ZeniFold研究發現，與RIPK1非活性構象結合的II型抑制劑在不同的物種中都具有很強的親和力，且種間差異不明顯。這一發現對於開發在臨床前模型和人類臨床應用中均有效的藥物而言至關重要。

此外，對於ZL-69，該平台發現，RIPK2的活性構象能促進其與XIAP的相互作用，而非活性構象則會破壞這種相互作用。這些發現對於設計出能夠特異性靶向RIPK2的功能狀態並阻斷其蛋白相互作用功能的抑制劑至關重要，從而提供精確的治療方案。

此外，該平台已成功鑑定並闡明三個全新的微管蛋白結合位點，同時明確了其作用機制。這一突破不同於現有ADC毒素載體僅針對β亞基的傳統研發策略，此類傳統微管抑制劑正面臨嚴重的耐藥性難題。對此，該平台開創性地研發出一類促進微管降解的新作用機制調節劑，並以此打造新一代毒素載體研發策略，專門用於攻克現有微管靶向藥物的耐藥性問題。

### 本公司發現的全新微管蛋白結合位點



在每種應用案例中，ZeniFold都能夠分析蛋白結構、預測分子相互作用並指導藥物分子的優化，確保我們的候選藥物既有效又具有選擇性。

## 業 務

### AI驅動藥物設計平台ZeniMind

我們的AI驅動藥物設計平台ZeniMind由自主研發算法驅動，旨在促進藥物發現過程的各個關鍵階段，包括分子生成、優化和類藥物性預測。該平台整合創新的計算技術，以簡化並加快新候選藥物設計流程，為研發過程的多個步驟提供解決方案。

#### ZeniMind算法

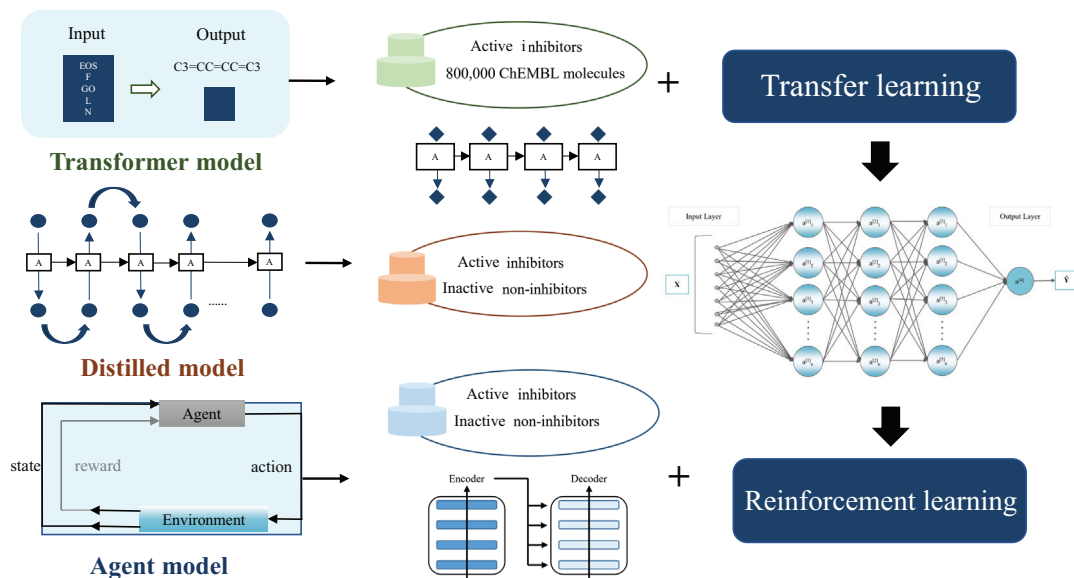
該平台包含多款協同運作的算法工具，共同支持各類藥物設計任務：

- **LSDC**。LSDC (局部支架多樣性貢獻生成器) 整合了Transformer預訓練、知識蒸餾循環神經網絡(RNN)、局部骨架定制功能及多目標強化學習技術。其可拓展化學空間，強化活性／類藥性／可合成性的約束條件，並對過度富集或骨架相似度低的分子進行懲罰機制設定，從而提升多樣性，突破局部最優解的侷限。

#### LSDC算法架構

## LSDC

LSDC combines transformer, distilled RNN, local-scaffold sampling, and multi-objective RL. It penalizes low scaffold similarity and redundancy—boosting diversity and avoiding local optima.

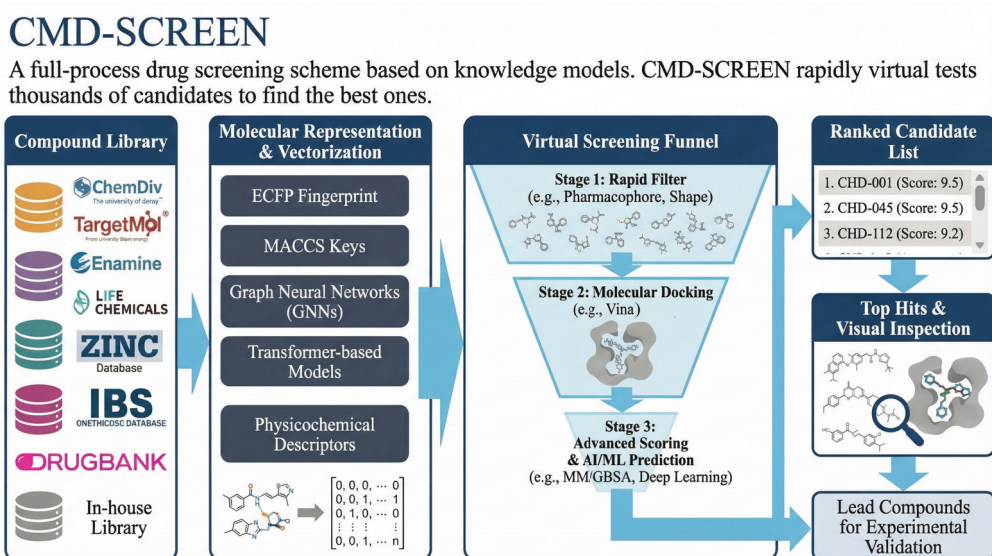


資料來源：公司數據

## 業 務

- **CMD-SCREEN**。CMD-SCREEN算法可快速對候選藥物開展虛擬篩選，以甄選出最佳的候選藥物。

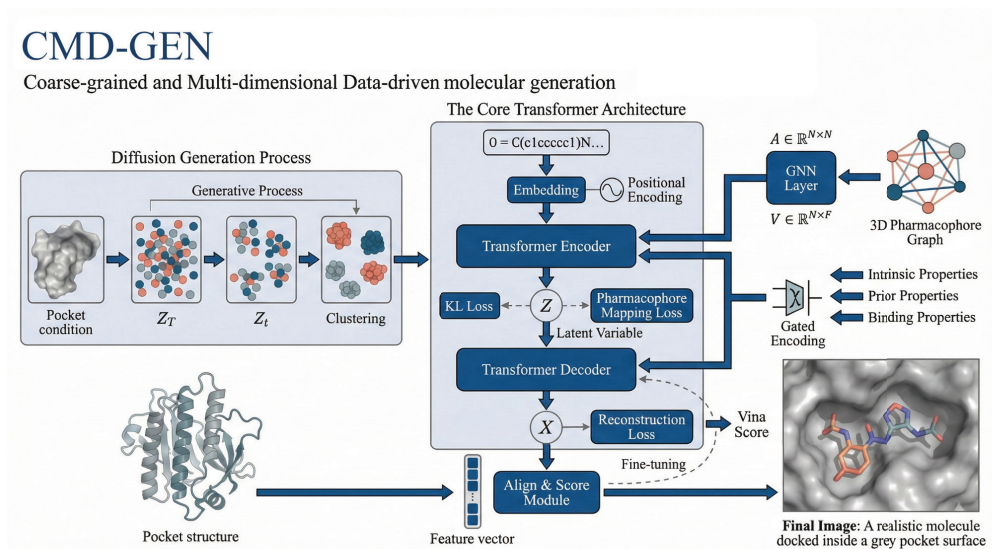
### CMD-SCREEN算法工作流程



資料來源：公司數據

- **CMD-GEN**。CMD-GEN算法可直接根據靶蛋白的三維結構生成新的分子結構，更精準匹配靶蛋白結合口袋。

### CMD-GEN算法架構

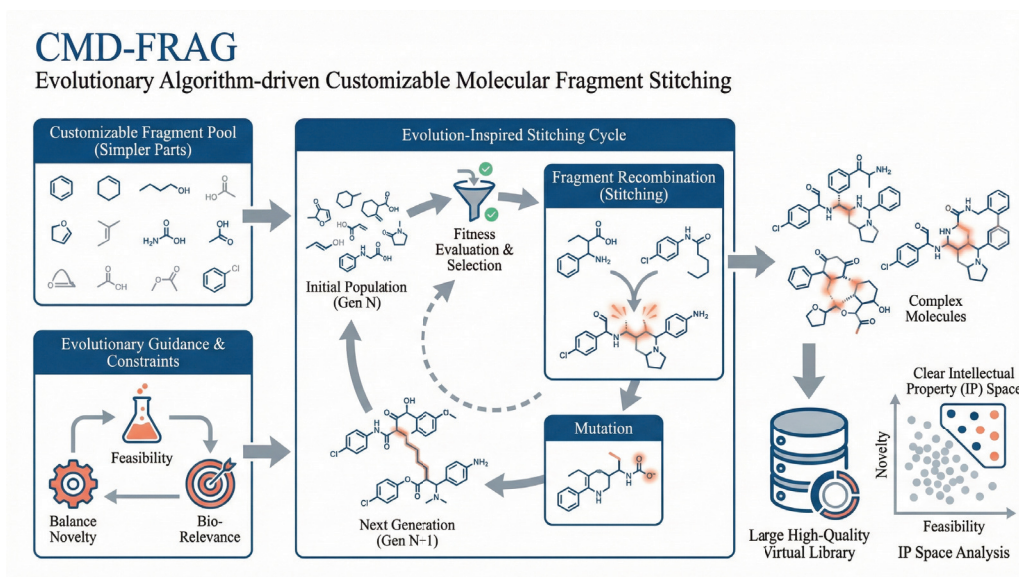


資料來源：公司數據

## 業 務

- **CMD-FRAG**。CMD-FRAG用於可定制的片段拼接，適用於根據簡單的反應構建複雜的分子。該算法採用仿進化方法，以引導的方式重組分子片段，在新穎性、合成可行性與生物活性相關性之間取得平衡。這種方法在生成大型、高質量且具有明確的知識產權空間的虛擬庫時尤為有效。

CMD-FRAG算法示意圖

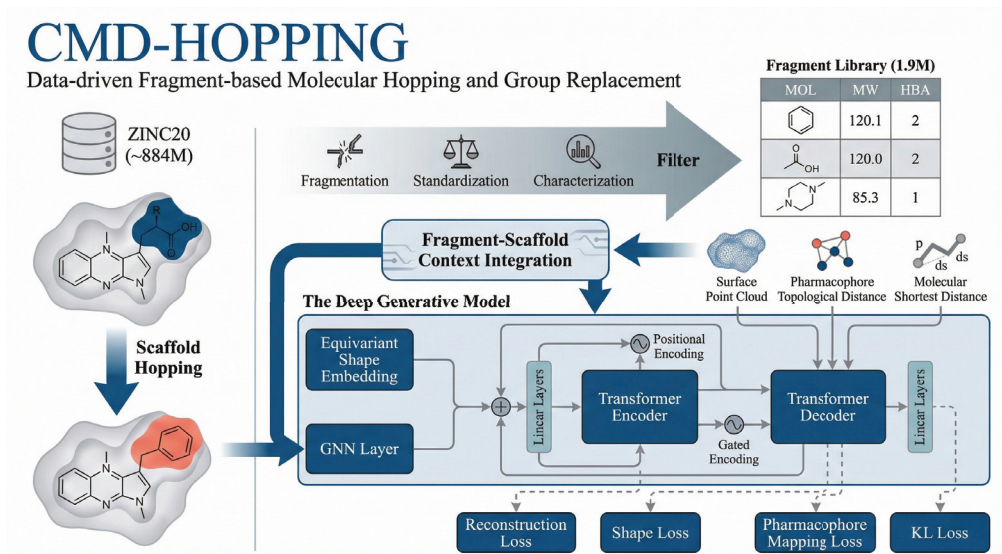


資料來源：公司數據

## 業 務

- **CMD-HOPPING**。CMD-HOPPING算法通過對已知活性分子結構進行骨架躍遷而進行分子設計。該算法採用數據驅動式學習，系統性替換分子片段或取代基 (R基)，以實現化合物核心區域的優化。此技術可更高效地探究結構－活性關係，篩選出活性更優的類似結構，並在維持化合物核心骨架穩定的前提下，提升親和力或選擇性。

### CMD-HOPPING 算法架構

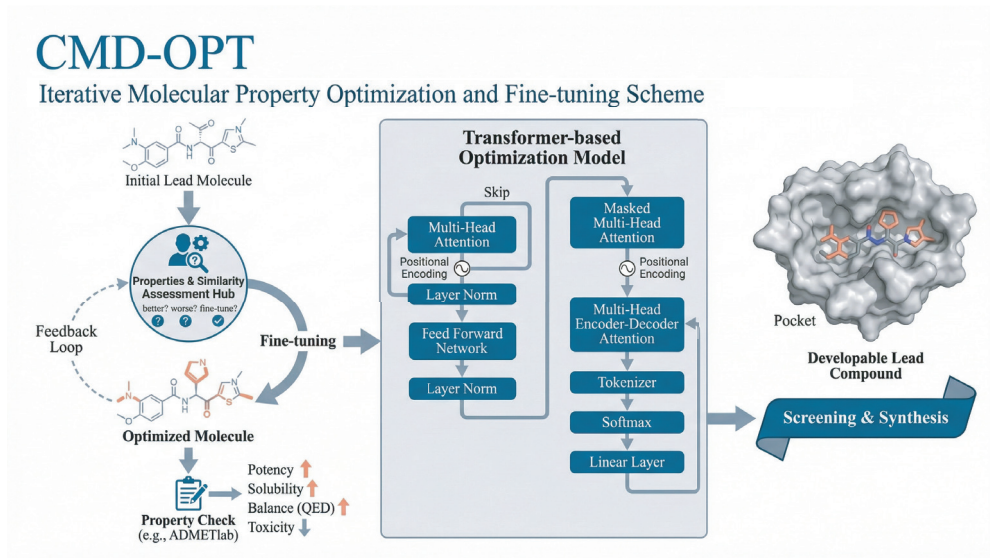


資料來源：公司數據

## 業 務

- **CMD-OPT**。CMD-OPT在閉環分子循環設計週期中進行分子微調，多目標同時優化活性、選擇性及類藥性參數，以推進先導化合物的優化。

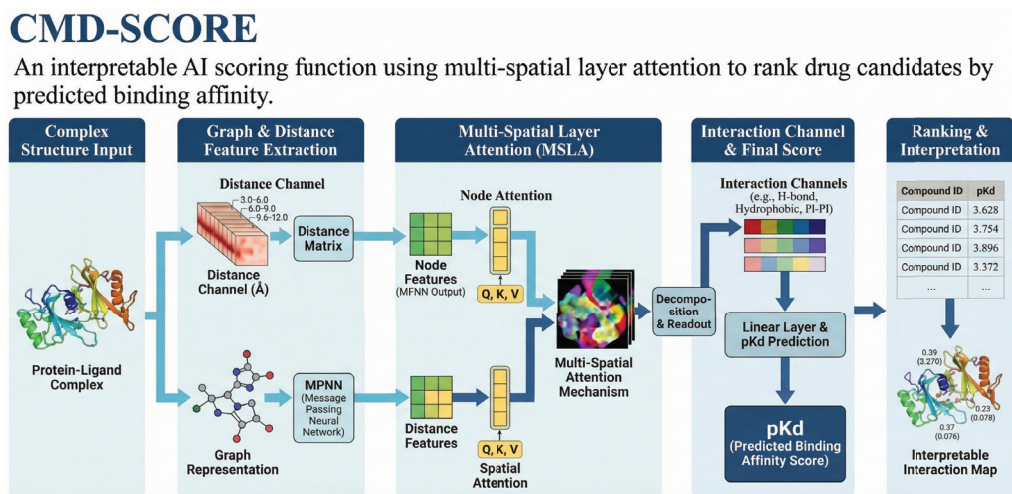
### CMD-OPT算法架構



資料來源：公司數據

- **CMD-SCORE**。CMD-SCORE算法基於人工智能評分方法，依據候選藥物的研發成功率潛力進行排序。

### CMD-SCORE算法架構

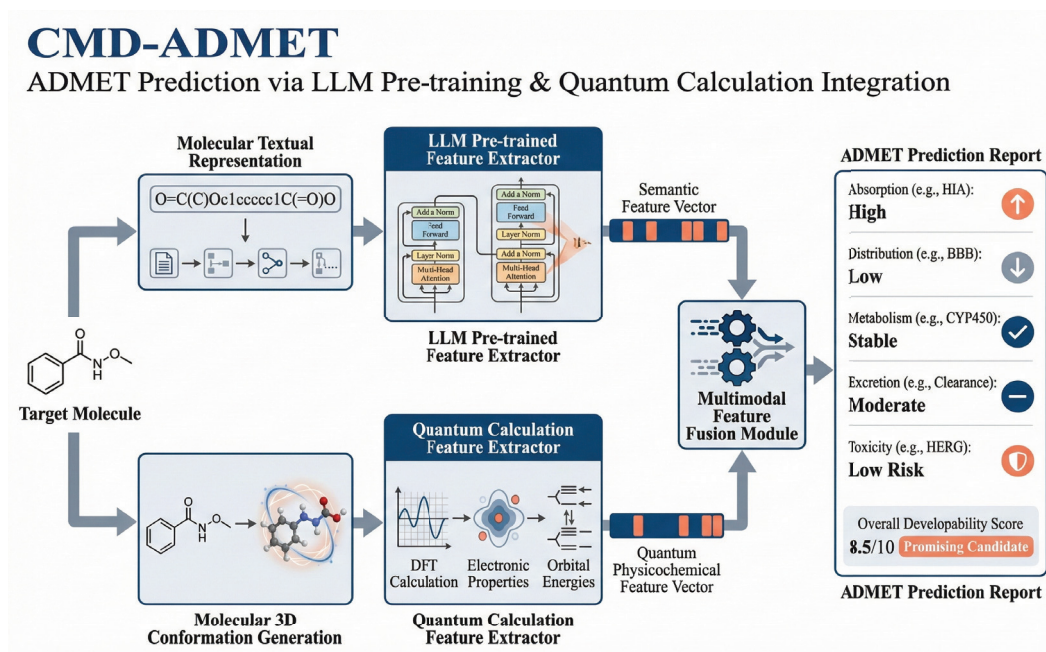


資料來源：公司數據

## 業 務

- **CMD-ADMET**。CMD-ADMET可預測藥物ADMET (吸收、分佈、代謝、排洩和毒性) 特性，這些特性對於評估分子的藥代動力學、安全性和整體類藥性至關重要。它還能模擬各種給藥場景下的關鍵藥代動力學參數 (如AUC和清除率)，以對藥物分子的體內行為建模。

### CMD-ADMET算法架構



資料來源：公司數據

## 業 務

### ZeniMind應用

ZeniMind平台已成為我們多個臨床階段和臨床前階段資產開發不可或缺的一部分。下文列舉若干代表性案例如下：

- **FM**。我們應用CMD-GEN算法，針對JAK2(JH1/JH2域)、FLT3及CDK6蛋白，生成逾100種多樣化骨架。隨後通過CMD-OPT算法對這些骨架進行階段式優化，以提升藥效強度、選擇性及類藥屬性，最終生成約10萬種具備均衡活性的三靶點虛擬化合物庫。再以CMD-SCREEN算法開展快速虛擬篩選，並藉助CMD-SCORE算法，通過多參數評分模型對候選化合物進行優先級排序。最後甄選出50種化合物，開展合成、藥效測試及結構解析，相關實驗結果再反饋至人工智能AI迭代循環體系。通過整合CMD-GEN、CMD-OPT、CMD-SCREEN、CMD-SCORE四大核心算法及基於結構的解析技術，經過多輪「設計－測試－學習」循環，在12個月內完成分子優化，確定FM為臨床前候選藥物。
- **ZL-65**。在ZL-65研發過程中，ZeniMind平台首先識別出NLRP3蛋白NACHT結構域內一個高成藥性變構位點。應用LSDC算法生成新型分子骨架，通過對類藥性和腦滲透參數優化，設計出ZL-65作為高活性、強腦滲透性的NLRP3抑制劑。
- **ZL-69**。在ZL-69研發過程中，我們首先應用Zenifold闡明瞭RIPK2-XIAP的相互作用結構基礎。分析結果顯示，RIPK2處於活性構象時會促進蛋白之間相互作用，而處於非活性構象時則會破壞該相互作用。基於此機制洞察，我們採用CMD-GEN算法設計出一系列支架抑制劑，可使RIPK2穩定於非活性狀態，從而阻斷其與XIAP的結合。借助整合的CMD-OPT、CMD-SCORE和CMD-ADMET工具進行迭代優化，我們在項目啟動後不到8個月內，快速確定了ZL-69作為一種強效的RIPK2支架抑制劑並推進到臨床候選藥物。
- **ZL-59**。在ZL-59研發過程中，我們基於RIPK1的非活性構象設計了一系列II型抑制劑，該策略利用ZeniMind穩定RIPK1的非活性構象並增強特異性。後續優化改善類藥性與腦滲透性，從而開發出了新一代RIPK1抑制劑。該候選藥物具備高選擇性、無明顯種屬差異及強腦滲透等特性，使其成為治療炎性與神經退行性疾病極具潛力的藥物。

---

## 業 務

---

### 臨床相關疾病模型篩選平台ZeniScreen

我們的臨床相關疾病模型篩選平台ZeniScreen採用更精準、預測性更強的臨床前模型，提升藥物評價的準確性。通過該等模型能夠更深刻地理解潛在候選藥物在人體組織中的作用方式，從而推進當前的藥物研發範式。該平台的關鍵組成部分為一個涵蓋逾200種體內外篩選模型的模型庫，覆蓋血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I領域的多類疾病。

我們運用ZeniScreen平台，在涵蓋DLBCL和PTCL等多種PDX小鼠淋巴瘤模型中開展療效和耐受性研究，為PM的臨床設計提供依據並降低其風險。由於DLBCL高度異質——涵蓋預後不良的亞型（如活化B細胞樣（「ABC」）和生發中心B細胞樣（「GCB」）），且攜帶多種基因變異（例如MYD88、CD79B、BCL2、TP53）——PDX模型庫能保留這種生物多樣性，並能更準確地反映真實的患者群體。通過在具有不同分子背景的多重PDX模型中評估PM，ZeniScreen幫助我們識別出哪些亞型或基因型更敏感或更耐藥，這一見解直接指導了臨床策略制定，包括患者選擇和亞組設置。

ZeniScreen還支持在PDX模型中開展劑量遞增實驗，以進行劑量選擇，從而建立藥物暴露-應答關係。通過確定在多個敏感模型中持續產生顯著抗腫瘤活性的最低劑量，我們為人類起始劑量及如何在臨床上設計劑量遞增方案提供了實用且量化的指導。此外，我們還在PDX研究中對比了不同的給藥頻率（如每周兩次給藥與間歇性給藥方案），以了解療效與耐受性之間的平衡關係。這些方案為優化PM的臨床給藥方案提供了依據，在提高整體耐受性的同時保持抗腫瘤活性。

---

## 業 務

---

### 研發

作為一家處於商業化前階段的生物技術公司，我們將研發視作增長戰略的核心。我們的研發能力覆蓋從靶標驗證、基於結構的藥物設計、先導化合物優化到轉化醫學和臨床執行的整個藥物開發價值鏈。

### 研發團隊

我們的研發團隊擁有深厚的專業知識、深刻的理解和豐富的開發經驗。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由60名成員組成，其中約50%擁有碩士及以上學位。我們的研發團隊由一群擁有逾10年藥物研發經驗的世界級科學家領導。

憑藉其豐富的全球藥物研發經驗，以及對中國和美國等監管和市場環境的熟悉，該團隊已成功實現核心產品的主要臨床前、臨床、CMC開發和監管溝通。我們的內部研發團隊負責研發路徑的整體設計與執行，包括基於結構的藥物發現、小分子合成、體內外藥理學研究、作用機制研究、藥物相似性與可開發性評估、臨床前候選化合物(PCC)的確定、放大路線探索，以及原料藥與製劑工藝開發與質量研究。

同時，我們與外部CRO和CDMO協作，為激酶酶譜篩選、選擇性研究、符合GLP規範的安全性評估及其他專項任務。該等外部合作夥伴補充了我們的內部能力，助力我們高效推進管線項目。為確保對CRO和CDMO活動的有效監管，我們實施多層次管理框架，定期對CRO和CDMO進行審計，確保其工作符合最高標準並滿足我方要求。我們亦通過每周或雙周的項目進展會議與CRO和CDMO保持常態化溝通，實現對項目執行過程的有效監控與協調。針對關鍵項目節點，我們派遣研發人員駐場，實時解決問題，確保項目高效推進，及時應對可能出現的任何挑戰。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們的研發活動(包括核心產品的研發)未因研發人員變動或研發資源短缺而遭遇任何重大困難。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，所有參與核心產品研發工作的核心研發人員均繼續受聘於本公司。

下表載列截至最後實際可行日期本公司核心研發人員的身份、職位及專業知識，以及直至同日其對研發活動(包括核心產品及其他管線候選藥物)的參與及貢獻。

## 業 務

姓名	職位	專業知識	對研發活動的參與及貢獻	加入本公司的時間
葉昊宇 .....	藥物研發 副總經理	化學生物學	<p>葉博士在創新藥物發現與轉化研究領域擁有逾14年的經驗。葉博士主要負責我們核心產品FM與PM在IND申報及臨床開發階段的整體藥物開發工作，同時主導ZL-85、ZL-65、ZL-69等早期候選藥物從立項到PCC階段的藥理學、藥效學評估及綜合開發潛力研究。</p> <p>他的工作涵蓋整合藥理學、藥物代謝動力學（「DMPK」）等多學科研究數據，對候選化合物在目標適應症中的體外體內活性及成藥性進行綜合評估，推動PCC決策後的CMC研究，為化合物篩選、PCC決策、IND申報、臨床用藥製備及後續產業化路徑提供科學決策支持。</p> <p>作為臨床前研究與臨床樣品開發的關鍵銜接者，葉博士在FM、PM的IND申報準備、CMC進展及產業化研究，以及ZL-65、ZL-69等項目從臨床前到臨床開發的關鍵過渡中發揮了核心作用。</p>	2020年12月

## 業 務

姓名	職位	專業知識	對研發活動的參與及貢獻	加入本公司的時間
王太津 .....	藥物設計 副總經理	藥物設計	<p>王博士在創新藥物分子設計與項目管理領域擁有逾11年的經驗，覆蓋腫瘤、自身免疫疾病及神經系統等多個疾病領域。他已成功推動八個項目進入PCC階段，並有四個項目獲得臨床批件並啟動臨床試驗。</p> <p>自2022年5月加入本集團以來，王博士負責ZL-85、ZL-65、ZL-69等候選藥物的早期藥物發現及先導化合物優化工作，主導基於靶點三維結構的結合模式分析、關鍵相互作用位點識別及構效關係(「SAR」)研究。他的工作直接支持了先導化合物的篩選與迭代優化，在從苗頭化合物發現到PCC確認的轉化中發揮了關鍵作用。</p> <p>王博士亦參與跨學科團隊協作，與化學、藥理學及DMPK團隊緊密合作，為核心產品的成藥性優化及IND前研究提供關鍵技術支持。</p>	2022年5月

## 業 務

姓名	職位	專業知識	對研發活動的參與及貢獻	加入本公司的時間
梁睿	臨床開發中心 總監	臨床運營	<p>梁先生擁有3年臨床醫生經驗及逾10年化藥與生物藥醫學策略及臨床開發管理經驗，覆蓋血液、腫瘤、自身免疫疾病、呼吸與危重症、神經等多個疾病領域。多個創新化藥及生物藥已獲得IND批件(含NMPA與FDA)，並在早期藥物臨床開發及NDA試驗方面擁有豐富經驗。</p> <p>自2022年9月加入本集團以來，梁先生負責臨床開發中心運營，統籌PM用於血液及實體腫瘤研究、FM在MPN領域系列研究及ZL-82等項目臨床開發工作，實現了包括NMPA附條件批准臨床試驗、FDA IND及ODD認定等重要里程碑。</p> <p>他的工作直接支持了上述項目推進至關鍵里程碑階段。他還經常與藥物發現、藥理學、藥學等跨部門團隊協作，為產品啟動及臨床開發提供關鍵技術支持。</p>	2022年9月

## 業 務

姓名	職位	專業知識	對研發活動的參與及貢獻	加入本公司的時間
賈濤 .....	藥物化學總監	有機化學	<p>賈博士在小分子有機化學及藥物化學研究等領域擁有逾10年的經驗，在合成路線設計及小分子製備等方面具備紮實的專業能力。</p> <p>自2022年4月加入本集團以來，賈博士主要負責核心產品ZL-85、ZL-65及ZL-69的合成路線設計與實施工作，包括關鍵中間體路線優化、反應條件篩選及工藝可行性評估。他的貢獻支持了先導化合物的快速製備及其後續優化，為SAR研究及體外體內藥理評價提供了穩定可靠的化合物來源。</p> <p>賈博士在化合物合成、支持候選分子篩選以及為ZL-85、ZL-65、ZL-69等早期項目製備毒理批次樣品方面發揮了關鍵作用。通過與藥理學、DMPK及CMC等團隊的緊密協作，持續為核心產品的開發推進提供支持。</p>	2022年4月

## 業 務

姓名	職位	專業知識	對研發活動的參與及貢獻	加入本公司的時間
譚柯	醫學與生物統計學總監	醫學事務與生物統計學	譚博士在醫學事務及項目管理領域擁有逾12年的經驗，專長於腫瘤、自身免疫疾病、止血、疫苗及呼吸系統疾病等多個治療領域的I-IV期臨床試驗。  自2023年4月加入本集團以來，譚博士全面負責及深度參與本集團核心產品FM、PM及ZL-82的臨床開發與項目管理工作，負責與監管機構的溝通協作，並始終處於推進ZL-85和ZL-65的臨床申報工作的一線。  在他的領導下，FM與PM已成功推進至3期臨床試驗階段，其中PM已獲得附條件批准，FM不僅獲得FDA臨床試驗批件及ODD，更有望符合BTD資格。此外，譚博士積極推動跨部門協作，與化學、藥理學及DMPK等團隊緊密合作，共同推進管線產品的臨床開發工作。	2023年4月

## 業 務

姓名	職位	專業知識	對研發活動的參與及貢獻	加入本公司的時間
張校偉	CMC開發總監	有機化學	<p>張先生在創新藥物及IVD材料CMC研究領域擁有逾15年的經驗，曾主導多個小分子創新藥物項目完成原料藥（「API」）的開發及中美雙報工作。</p> <p>自加入本集團以來，張先生主要負責我們核心產品FM及PM的原料藥CMC研究，包括工藝開發與優化、關鍵中間體及終產品質量控制策略的建立、穩定性研究及臨床樣品批次驗證。他的工作確保了原料藥及臨床用藥的可放大性與質量控制，為NDA申報及後續產業化奠定了堅實基礎。</p> <p>在FM與PM項目中，張先生在優化原料藥工藝、製備各關鍵階段臨床樣品方面發揮了關鍵作用。通過跨部門協作，保障了開發進度與質量，為核心產品的成功NDA申報及產業化提供了持續支持。</p>	2023年6月

## 業 務

姓名	職位	專業知識	對研發活動的參與及貢獻	加入本公司的時間
劉曉燕	藥理學與毒理學主任(非腫瘤學領域負責人)	有機化學	<p>劉曉燕博士在藥理學及安全性評價領域擁有逾12年的經驗，曾領導1項1類新藥的開發全程及臨床試驗的啟動，亦曾主導多項藥理學與安全性評價研究。她參與研發的候選藥物中有四個已獲批上市。</p> <p>自加入本集團以來，劉博士主要負責ZL-65、ZL-69等早期候選藥物的藥理學與毒理學研究，涵蓋體外藥理學評價、動物模型驗證以及毒性與安全性研究的設計與執行。她的工作直接為候選化合物的綜合評價及PCC決策過程提供支持，為IND申報提供了重要的安全性數據。</p> <p>在ZL-65和ZL-69的關鍵藥理學與毒理學里程碑，劉博士設計並執行實驗方案，科學評估毒性閾值、安全窗口及體內外藥理關係。她的貢獻確保項目開發按里程碑推進，並促進臨床前研究向臨床開發的順利過渡。</p>	2023年12月

## 業 務

於2024年及截至2024年及2025年9月30日止九個月，我們分別錄得研發開支人民幣91.9百萬元、人民幣61.9百萬元及人民幣70.3百萬元。尤其是，我們於各期間錄得的核心產品FM及PM相關研發開支分別為人民幣60.5百萬元、人民幣41.0百萬元及人民幣54.0百萬元，分別佔我們各期間研發開支的65.8%、66.3%及76.8%，以及分別佔我們各期間經營開支的63.4%、63.6%及72.3%。詳情請參閱「財務資料－合併虧損及其他全面費用表選定組成部分說明－研發開支」。鑒於我們計劃擴大核心產品的適應症並繼續其臨床開發，推動更多管線候選藥物進入臨床試驗階段，同時開展其他臨床前研究，我們預計將繼續在研發領域進行大力投資。

### 技術平台協同效應

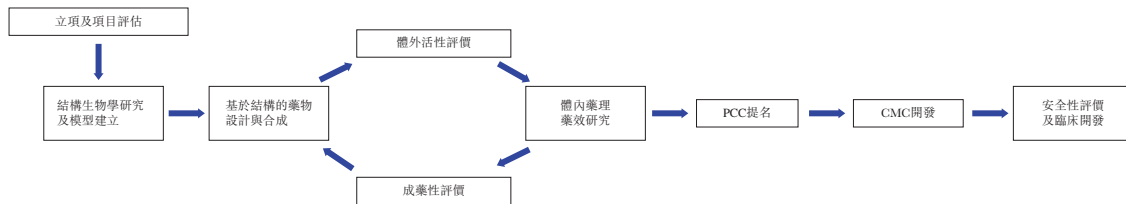
我們的三大專有技術平台鑄就了加速管線候選藥物研發的基石。我們運用 *ZeniFold* 平台通過X射線晶體學和cryo-EM獲得高分辨率的結構信息，使得我們以原子級精度指導分子設計。在這些結構基礎之上，我們的 *ZeniMind* 平台利用專有的算法（如 *LSDC* 和 *CMD-GEN*），推動新分子的生成、優化及類藥性預測。為彌合臨床前研究與臨床結果之間的差距，我們利用 *ZeniScreen* 平台，該平台能促進高通量篩選，從而以更高的精度和速度預測臨床療效。詳情請參閱「我們的技術平台」。

### 研發流程

我們的研發流程遵循系統化的端到端工作流程，旨在提高效率並降低執行風險。我們藥物開發流程的生命週期始於立項及項目評估。在此階段，我們的管理委員會評估未滿足的臨床需求及商業潛力，以批准新項目。項目獲批後，我們利用X射線晶體學或冷凍電鏡等技術建立靶點的結構信息。隨後開發試驗方法，評估小分子與靶點的親和力，並識別靶點結合產生的生物學效應。利用該等結構信息，我們進行合理的藥物設計，利用專有平台合成結構經過優化的化合物。該等化合物經過迭代的藥理學和藥效學研究，產生的生物學數據指導進一步的結構優化。同時，有潛力的候選化合物將接受全面的成藥性評價，包括暴露量、血漿蛋白結合率、滲透性、溶解度、hERG抑制和初步毒理學等試驗。通過多輪迭代循環，我們在均衡評估藥效和成藥性的基礎上，遴選出臨床前候選化合物。此後，我們啟動CMC開發，為原料藥和製劑建立可放大的生產工藝及質量標準。在啟動人體試驗前，候選化合物需經過嚴格的安全性評價，包括內部探索性研究以及符合GLP規範的毒理學試驗，以滿足監管要求。最後，我們與合資格的CDMO協作生產臨床試驗用藥，推動候選化合物進入臨床開發、監管申報及試驗執行階段，從而推動資產向商業化邁進。

## 業 務

下圖展示候選藥物的研發流程，其包含七個關鍵步驟：



### 藥物發現

我們藥物發現團隊由經驗豐富的專業人員領導，並輔以外部專家支持，涉及化學合成、藥理學、藥效研究、藥代動力學和毒理學等關鍵領域。該團隊負責候選藥物的設計、合成與優化，並開展全面的臨床前評價，以確保化合物的安全性和療效。團隊的集體專業知識對從早期發現到臨床前研究的研發流程至關重要，為推進創新療法管線奠定堅實的基礎。

我們已建立一套成熟的、貫穿靶點評估、分子發現與優化、轉化科學及臨床開發的一體式藥物發現與開發系統。通過該系統，我們能夠精簡並加速藥物發現流程，這對高效推進有前景的療法至關重要。與傳統藥物發現模式不同，我們的方法強調基於多維數據的早期決策，以便我們能更早地優先篩選出高質量候選分子，更高效地配置研發資源，從而加快發現到開發的進程，提升我們將創新療法推向市場的能力，並提高成功概率。

我們的藥物發現能力通過專有ZeniFold平台得到進一步增強，該平台將結構生物學與人工智能驅動的藥物設計相結合。我們亦能通過該平台高效識別和優化小分子候選化合物，顯著提升藥物發現過程的速度與效率。更多詳情請參閱「我們的技術平台－基於ZeniFold結構的藥物發現平台」。

### 臨床開發

#### 臨床開發團隊

我們組建了一支專注於血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I疾病等關鍵治療領域的專業化臨床開發團隊。我們的團隊覆蓋臨床開發、臨床運營、醫學事務、數據管理／統計及監管事務等關鍵職能。我們在各項目層級均配備資深項目經理，確保研發管線的並行推進。臨床開發團隊的核心成員均擁有逾10年的臨床開發相關經驗，背景涵蓋醫學、生物製藥及統計學等。多位成員曾就職於跨國製藥企業、國內領先的創新藥企

---

## 業 務

---

或大型CRO機構，參與過血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I疾病等多個治療領域的大量臨床項目。部分成員深度參與過I期首次人體研究、II期概念驗證試驗及關鍵註冊研究，對國內外臨床及監管要求有深刻理解。

我們的臨床開發團隊的主要優勢在於清晰的治療領域關注點與成熟的執行經驗。在血液系統疾病／腫瘤領域，臨床開發團隊對患者分層、療效終點及安全性管理具有深厚專業知識，能指導實際臨床操作。在CNS領域，臨床開發團隊熟悉腦靶向藥物開發中對藥物代謝、安全性及生物標誌物開發的特殊要求。在I&I領域，臨床開發團隊具備慢性炎症性疾病長期治療管理與風險控制的經驗。此外，團隊在早期臨床試驗設計與跨部門協作方面經驗豐富，能夠將藥物機制、未滿足臨床需求及競爭格局考量融入試驗設計，確保試驗具備臨床相關性。

### **臨床試驗設計及實施**

我們的臨床開發團隊負責管理臨床試驗的各個階段，從方案設計到監督臨床試驗的實施。我們首先制定臨床開發計劃並起草概述研究目的、設計、方法、統計考量及組織架構的研究方案，以此開始這個流程。在設計階段，我們積極諮詢外部行業專家、關鍵意見領袖及潛在主要研究者，以評估方案的臨床可行性和科學有效性。我們確保我們的研究設計符合國家藥品監督管理局、美國食品藥品監督管理局及其他相關監管機構最新發佈的技術指導原則，以方便以後的產品註冊。我們的臨床開發團隊還負責試驗中心的選擇。我們的試驗中心選擇標準包括：綜合經驗、疾病狀態認知、相關專家及患者的可及性、地域覆蓋範圍、監管與質量管理、服務範圍、人員專業能力以及技術水平。

在整個試驗實施過程中，我們的臨床開發團隊高度重視安全性監測和數據完整性。受試者招募嚴格遵循研究方案中規定的入排標準進行。我們建立了藥物警戒系統，用於記錄和報告不良事件(AE)和嚴重不良事件(SAE)。我們要求研究者在規定時間內向我們和相關倫理委員會報告SAE，之後，我們會根據適用法律的要求將SAE上報至監管機構。我們與CRO共同進行定期監測訪視和源數據核查(SDV)，以確保報告數據準確、完整且可對照源文件核對。

---

## 業 務

---

於往績記錄期間，我們與多家知名醫院合作，將其作為我們臨床試驗中心。在他們的支持下，我們能夠從特定人群中招募參與者，確保那些可能在招募目標達成方面面臨挑戰的試驗能夠高效完成入組。臨床試驗中心的選擇基於多種因素，包括中心對試驗設計與目的的適合性、研究者的專業能力以及合適患者群體的可及性。我們遵循既定的臨床試驗管理規程，包括標準操作規程（「SOP」）及現場管理方案（「SMP」），確保對試驗執行進行適當監督。我們的臨床中心及研究者均具備相應資質，並實施符合藥物臨床試驗質量管理規範的流程，以確保試驗各階段的質量與監管合規性。

於往績記錄期間，我們與約100位主要研究者合作開展候選產品的臨床試驗。我們挑選主要研究者時，首要考量其科研及專業經驗；當中優先選用腫瘤學及免疫學專家，且該等專家須曾參與並完成至少三項以市場註冊為目的之藥物臨床試驗。主要研究者負責根據試驗方案、法律法規及GCP指導原則（臨床試驗整體實施質量標準）開展研究中心層面的臨床研究活動。每項試驗均設有一名主導的主要研究者，其主要職責是確保整個試驗過程中嚴格遵守試驗方案及藥物臨床試驗質量管理規範。據本公司所知，他們過去未曾或現在亦未與本公司、本公司董事、股東、高級管理人員或其各自的關聯人士存在任何關係。

### 與CRO的關係

我們與信譽良好的合同研究組織(CRO)合作，以開展和支持我們的臨床前研究和臨床試驗。我們能通過這種合作利用他們的專業資源和技術專長，從而縮短開發週期，確保高效地生成數據。於往績記錄期間，我們與超過10家CRO合作。這些合作夥伴主要支持我們的藥效學、毒理學和安全性評價研究。我們確保所有戰略性CRO合作夥伴均擁有全面的質量管理體系，並持有NMPA或其他同等機構頒發的有效認證，例如，cGMP、GCP或GLP認證。

評估潛在的CRO時，我們會根據一套全面的標準進行評估，這套標準重點關注他們是否擁有必要的國內或國際GLP/GCP認證、技術平台的成熟程度、相關藥效學研究領域的過往記錄，以及其質量管理體系的完整性和歷史審計記錄。此外，我們還嚴格審查其執行團隊的專業能力以及信息安全和數據完整性保障措施的穩健性。我們的目標是選擇與我們的研發項目最匹配、能夠提供高質量服務的CRO。

---

## 業 務

---

為確保試驗實施的質量和效率，我們在整個項目生命週期內主動進行嚴格的監督，而不是被動地依賴我們的CRO。我們實施全面的管理方法，涵蓋從簽約前的資格審核和盡職調查，到中期質量檢查以及研究報告和交付成果的最終審查的整個流程。這種多層監督確保研究過程和生成的數據嚴格符合監管要求。此外，我們的項目負責人與我們的CRO財務部門直接溝通，以實施嚴格的財務控制。於往績記錄期間，我們的CRO開展的所有臨床前及臨床研究均遵循約定的研究方案及適用的法律法規進行。於往績記錄期間，我們未發現任何與我們的項目相關的CRO合作夥伴存在違反GLP或GCP標準的重大事件。

下文載列我們與CRO通常簽訂協議的主要條款。

- **服務。**CRO在我們的臨床前研究和臨床試驗過程中為我們提供輔助服務，具體細節在每份工作訂單中規定，例如，協助進行臨床研究、提供臨床支持、保存記錄和編寫報告。
- **期限。**CRO須在每份工作訂單規定的期限（通常按項目計算）內提供服務。
- **付款。**我們主要根據類似服務的市場價格、入組患者人數、臨床試驗持續時間及所提供服務的質量和內容來確定支付給CRO的服務費。我們必須按照雙方商定的付款時間表向CRO付款。
- **知識產權。**CRO在規定工作範圍內開展之項目所產生的知識產權通常歸我們所有。

### **監管事務**

我們的監管事務團隊負責候選產品的監管流程，包括編寫IND和NDA申報資料、回答相關機構的問詢，並監測研發項目，以確保其符合相關法規的要求。我們的監管事務團隊負責管理候選產品的監管申報流程，這需要在臨床試驗和商業化開始之前向相關部門提出申請並獲得其批准。監管事務團隊通過協調申報資料的起草、回答監管問題及對候選產品進行CMC和GMP準備情況評估，編寫和管理監管申報文件。我們在中國和境外監管申報方面擁有豐富的知識和經驗。憑藉我們在中國和境外司法管轄區的專業實力和豐富經驗，我們能夠設計出最大限度提高運營效率的臨床試驗方案。

---

## 業 務

---

### 化學、製造和控制

我們的化學、製造和控制（「**CMC**」）團隊成員均來自知名生物製藥和製藥公司，在工藝開發、生產和質量管理方面平均擁有約10年的經驗。他們的主要工作是在整個藥物開發過程中提供臨床前和臨床支持。我們的**CMC**團隊負責為原料藥和製劑開發安全、可靠且經濟合理的生產工藝，並確保其符合監管要求。

我們已建立綜合性的**CMC**能力，涵蓋從臨床前候選藥物合成路線設計到臨床開發階段的工藝開發與質量控制等關鍵環節。我們在多個領域擁有深厚的專業知識，包括小分子生產工藝開發、劑型選擇、配方確定、配方生產工藝開發、藥品質量控制策略、質量控制方法開發與驗證、非**GMP**公斤級試生產及**NDA**階段的工藝驗證。

我們打造了以複雜的注射劑配方開發、高效的**CDMO**協作及規範化成本管理為核心的綜合性**CMC**優勢。我們的**CMC**團隊專精於複雜注射製劑的開發，在優化釋放機制、確保穩定性及優化生產工藝方面擁有豐富的經驗。我們在與全球及本土**CDMO**合作方面擁有良好的記錄。我們於這些合作中主導技術評估、執行審計、協商條款並管理無縫的技術轉移。我們通過標準化的工作流程及全面的文件（包括工藝描述、風險評估和批記錄審核），確保在外部**CDMO**生產基地所部署生產工藝的重現性。我們結合早期的成本分析，以優化可縮放性與成本效益，同時憑藉對關鍵工藝參數和物料屬性的深入理解，確保產品品質穩定。

### 與**CDMO**的合作

截至最後實際可行日期，我們尚未擁有超實驗室規模或商業化規模的生產設施。在早期階段，生產將繼續外包給合格的**CDMO**。我們與知名的國際**CDMO**（包括**CMO**）合作，按照行業慣例開展並支持我們的臨床前和臨床試驗。就各主要**CDMO**（包括**CMO**）對候選產品開發的參與及貢獻而言，我們與**CDMO**合作生產特定的原材料及原料藥（如候選產品的活性藥物成分），以供應給臨床前研究及臨床試驗。我們基於**CDMO**在血液系統疾病／腫瘤、**CNS**及**I&I**疾病的專業能力選擇**CDMO**，確保其滿足我們在監管合規、技術能力及質量控制方面的嚴格標準。我們的評估重點在於其大規模生產、遵循**cGMP**規範及交付高質量產品的能力。我們通過定期審計、現場檢查及持續監測生產工藝實施嚴格的監督，確保符合質量標準要求。於往績記錄期間，我們與五家**CDMO**開展了合作。於往績記錄期間，我們未發現**CDMO**生產的產品存在任何重大的質量問題。

---

## 業 務

---

下文載列我們與CDMO通常簽訂協議的主要條款。

- *服務*。CDMO提供支持我們臨床前CMC開發的服務，包括工藝優化、配方研究、分析方法開發及監管CMC文件的編寫。
- *質量控制和檢查*。我們有權進行現場審計和定期檢查，以確保我們的CDMO遵守相關cGMP和監管要求。
- *付款*。我們通常根據預先設定的開發里程碑支付費用，這些里程碑與特定交付成果相關，例如，完成工藝表徵研究、製劑報告或支持IND的分析數據。
- *知識產權*。我們擁有在服務提供過程中產生的與候選產品相關的所有知識產權。
- *對不合格交付成果的補救措施*。對於不符合我們的規格要求的交付成果，我們有權要求採取補救措施。CDMO需自費糾正或重新提供相關服務，並就不合格項或延遲造成的任何直接損失對我們賠償。

## 商業化

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們尚無任何已商業化的產品，也未就我們管線候選藥物達成任何明確的商業化協議。展望未來，我們計劃繼續與國內外知名製藥公司建立戰略合作夥伴關係，以擴大我們的地理覆蓋範圍，加快我們候選藥物的開發，最終目標是實現藥物管線價值最大化。我們將基於多項考量選擇潛在合作者，包括潛在合作者的品牌知名度、其研發能力及／或商業化網絡、成功開發及／或商業化醫藥產品的往績記錄（如適用）。我們亦會尋求具備管線、研發及商業化能力、及可為我們及我們的管線帶來潛在協同效應的貨幣資源的潛在合作方。

## 業 務

### 知識產權

知識產權是我們業務取得成功的關鍵所在。我們的商業前景部分取決於我們為具有商業價值的技術、發明和專有技術獲取知識產權並對相關知識產權進行保護的能力。這包括獲取新的專利、捍衛現有專利以及保護商業秘密。我們還必須確保在經營過程中不侵犯、盜用或以其他方式違反第三方有效且可執行的知識產權。

截至最後實際可行日期，我們已擁有77項獲授權專利，包括17項在中國內地獲授權的專利和60項在其他國家或地區獲授權的專利，並擁有40項專利申請，包括18項在中國內地的專利申請、12項在其他國家或地區的專利申請及10項PCT專利申請。就我們的核心產品FM而言，我們擁有36項獲授權專利。截至同日，關於核心產品PM，我們擁有15項獲授權專利和三項專利申請。截至最後實際可行日期，我們尚未收到導致我們認為任何待決專利申請將被駁回的任何相關主管機構提出的重大關切或詢問。根據與知識產權顧問的討論，本公司董事認為，我們現有的專利和專利申請充分且足以保護我們的核心產品FM和PM。

下表載列截至最後實際可行日期，與我們的核心產品相關的重大獲授權專利和已提交的專利申請概要。詳情請參閱「附錄六－法定及一般資料－B. 有關我們業務的進一步資料」。

產品	獲授權專利	司法管轄區	專利持有人 <sup>(1)</sup>	申請日期	批准日期	到期日
FM .....	2,4-二取代嘧啶衍生物、其製備方法及用途	中國內地：CN202080046248.5	本公司	2020年6月28日	2024年4月19日	2040年6月28日
		歐洲：EP20831763	本公司	2020年6月28日	2024年9月25日	2040年6月28日
		美國：US17/623176	本公司	2020年6月28日	2025年9月30日	2043年1月30日
		印度：IN202227002649	本公司	2020年6月28日	2023年11月28日	2040年6月28日

## 業 務

產品	獲授權專利	司法管轄區	專利持有人 <sup>(1)</sup>	申請日期	批准日期	到期日
PM .....	嘌呤基-N-羥基嘧啶 甲酰胺衍生物、其 製備方法及用途	中國內地：CN201680019342.5	本公司	2016年4月12日	2019年12月24日	2036年4月12日
		澳大利亞：AU2016250972	本公司	2016年4月12日	2019年5月16日	2036年4月12日
		加拿大：CA2983042	本公司	2016年4月12日	2020年1月7日	2036年4月12日
		歐亞專利局：EA201792215	本公司	2016年4月12日	2019年8月30日	2036年4月12日
		歐洲專利局：EP16782564	本公司	2016年4月12日	2020年9月2日	2036年4月12日
		印度：IN201727040278	本公司	2016年4月12日	2023年11月27日	2036年4月12日
		日本：JP2018506468	本公司	2016年4月12日	2019年5月22日	2036年4月12日
		韓國：KR1020177030638	本公司	2016年4月12日	2019年8月29日	2036年4月12日
	美國：US15/568506	本公司	2016年4月12日	2019年3月12日	2036年4月12日	
PM .....	組蛋白去乙酰化酶抑 制劑的製備、及其 製備方法及用途	中國內地：CN202110815779.2	本公司	2021年7月19日	2024年3月15日	2041年7月19日

產品	專利申請	司法管轄區	專利持有人 <sup>(1)</sup>	申請日期
PM .....	組蛋白去乙酰化酶抑制劑的 製備、及其製備方法及用 途	美國：US18/579906	本公司	2022年7月18日
PM .....	防治多發性骨髓瘤的注射用 甲磺酸普依司他及其類似 物聯合用藥物及其用途	中國內地：PCT/ CN2025/074643	本公司	2025年1月24日
PM .....	防治瀰漫大B細胞淋巴瘤的注 射用甲磺酸普依司他及其 類似物、聯合用藥物及用 途	中國內地：PCT/ CN2025/074671	本公司	2025年1月24日

附註：

- (1) 我們擁有與自身核心產品FM及PM相關的有效知識產權。截至最後實際可行日期，我們並不知悉任何第三方（包括任何發明人）主張或擁有任何合法申索該等權利。相關發明人無權主張我們核心產品知識產權的任何所有權或權益。據我們所深知，截至同日，並無與我們核心產品的知識產權有關的爭議、訴訟或申索發生。

---

## 業 務

---

PM的知識產權於2020年因我們增資而轉讓給本公司。詳情請參閱「歷史、發展及公司架構－本公司的公司發展及主要股權變動－本公司的成立及早期股權變動」。此後，本公司一直負責PM的所有開發活動，包括進行所有的臨床試驗。有關我們開發工作的更多信息，請參閱「－我們的管線－我們的核心理產品注射用甲磺酸普依司他(PM)－臨床試驗概要」。

單項專利的期限可能因授予專利的國家／地區不同而異。專利所提供的實際保護因逐項權利要求和國家的不同而有所差異，並取決於眾多因素，包括專利類型、覆蓋範圍、是否提供專利期限的延長或調整、特定國家／地區的法律補救措施的可得性以及專利的有效性和可執行性。我們無法保證任何未決專利申請或未來可能提交的此類專利申請將獲得授權，也無法保證我們已擁有或獲得許可的已授權專利，或未來可能獲得授權的任何此類專利，在保護我們的候選產品及其製造方法方面具有商業價值。

在若干情況下，我們可能會依賴商業秘密及／或機密資料以保護候選產品的各個方面。我們致力於通過與顧問、科學顧問和承包商簽訂保密協議，並與僱員簽訂發明權轉讓協議等方式，保護我們的專有候選產品和工藝流程。我們與高級管理層、研發團隊的關鍵成員以及其他能夠接觸到我們業務的商業機密或機密資料的僱員簽訂了保密協議。我們用於僱傭每位僱員的標準僱傭合同包含一項轉讓條款，根據該條款，我們擁有僱員在工作期間所創造的所有發明、技術、專有技術及商業秘密的全部權利。

該等協議未必足以保障我們的商業秘密及／或機密資料。該等協議亦可能遭到違反，導致我們的商業秘密和／或機密資料被盜用，而且我們可能無法對任何此類違約行為採取適當的補救措施。此外，我們的商業秘密及／或機密資料可能被第三方知悉或獨立開發，或被我們向其披露該等資料的任何合作者濫用。儘管我們採取了各項措施保護知識產權，未經授權的各方可能會試圖或成功複製我們產品的某些方面，或在未經我們同意的情況下獲取或使用我們視為專有的信息。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密和專有信息。

我們亦尋求通過維護我們場所的物理安全以及信息科技系統的物理及電子安全，保護數據及商業秘密的完整性和機密性。儘管我們採取了各項措施保護我們的數據和知識產權，未經授權的各方可能會試圖或成功獲取和使用我們視為專有的信息。有關本公司知識產權相關風險的說明，請參閱本文件中的「風險因素－與知識產權有關的風險」。

---

## 業 務

---

我們以品牌名稱Zenitar (蹟靈) 開展業務。截至最後實際可行日期，我們在中國內地持有三個註冊商標及一個域名。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，(i) 我們未涉及任何關於第三方知識產權的法律、仲裁或行政訴訟，亦未收到任何有關侵犯、盜用或以其他方式違反第三方知識產權的實質性指控的通知；及(ii) 我們未涉及任何可能威脅提出或待決且可能影響本公司任何候選產品研發的知識產權訴訟。

針對我們的核心產品，我們已在中國和美國進行了自由實施分析（「FTO分析」）。基於我們的法律顧問對知識產權法律的分析，並結合FTO分析結果，我們未發現或知悉我們的核心產品存在任何侵犯中國或美國的其他主要市場參與者的專利或專利申請的可預見重大風險。然而，我們不能保證所有相關第三方專利已獲識別，也不能保證未來不會授權相互衝突的專利。有關更多資料，請參閱「風險因素－與知識產權有關的風險」。

### 我們的供應商

於往績記錄期間，我們的主要供應商主要包括CRO和CDMO，而且我們與供應商之間未發生任何重大糾紛。此外，我們認為，此類供應品存在充足的替代來源，且我們已針對此類供應品制定了替代採購策略。我們將根據供應連續性風險評估，與替代來源建立必要的關係。我們通常有10至15天的信用期。有關與CRO和CDMO合作的詳情，請參閱「－研發－臨床開發－與CRO的關係」及「－化學、製造和控制－與CDMO的合作」。

於2024年及截至2025年9月30日止九個月，我們於往績記錄期間各年度／期間從五大供應商的採購總額分別為人民幣28.0百萬元及人民幣29.8百萬元，分別佔該年度／期間相應採購總額的36.3%和51.0%，而於往績記錄期間各年度／期間，我們從最大供應商處採購的總額分別佔相應採購總額的10.4%和24.9%。我們認為，與供應商的安排是在正常業務過程中進行的，且未因該等安排遭受任何重大不利影響。詳情請參閱「風險因素－與依賴第三方有關的風險－我們於往績記錄期間依賴於有限數量的供應商及依賴我們的最大供應商」。

## 業 務

下表載列於往績記錄期間各年度／期間的五大供應商詳情：

供應商	背景	主要 採購項	信用期	業務關係 開始時間(年)	採購額	佔期內採購 總額百分比
					(人民幣千元)	
<i>截至2025年9月30日止九個月</i>						
供應商A . . . . .	一家位於中國合肥的私營企業，專注於新藥技術開發與技術服務，註冊資本為人民幣15.0百萬元	研究服務	15天	2023年	14,558	24.9
供應商B . . . . .	一家位於中國北京的私營企業，提供涵蓋技術交流、轉讓及推廣等多個領域的服務，註冊資本為人民幣76.1百萬元	研究服務	15天	2022年	8,609	14.7
供應商C . . . . .	一家位於中國廣州的上市公司，專注於醫學研究與試驗發展，註冊資本為人民幣385.6百萬元	研究服務	15天	2023年	2,985	5.1
供應商D . . . . .	一家位於中國成都的私營企業，專注於建設、技術及經貿發展投資，註冊資本為人民幣75百萬元	租金及物業 管理服務	15天	2019年	2,231	3.8
供應商E . . . . .	一家位於中國蘇州的上市公司，提供檢驗檢測服務並專注於醫學研究與實驗開發，註冊資本為人民幣500百萬元	臨床前安全性 評價服務	7至10天	2023年	1,446	2.5
總計 . . . . .					<u>29,829</u>	<u>51.0</u>

## 業 務

供應商	背景	主要 採購項	信用期	業務關係 開始時間(年)	採購額 <small>(人民幣千元)</small>	佔期內採購 總額百分比
<i>截止2024年12月31日止年度</i>						
供應商A . . . . .	一家位於中國合肥的私營企業，專注於新藥技術開發與技術服務，註冊資本為人民幣15.0百萬元	研究服務	15天	2023年	8,006	10.4
供應商B . . . . .	一家位於中國北京的私營企業，提供涵蓋技術交流、轉讓及推廣等多個領域的服務，註冊資本為人民幣76.1百萬元	研究服務	15天	2022年	7,128	9.2
供應商F . . . . .	一家位於中國北京的私營企業，提供技術推廣服務及經貿諮詢，註冊資本為人民幣10.0百萬元	研究服務	10天	2021年	4,534	5.9
供應商G . . . . .	一家位於中國北京的私營企業，專注於醫學研究與試驗開發，註冊資本為人民幣5.0百萬元	研究服務	10天	2022年	4,216	5.5
供應商H . . . . .	一家位於中國北京的私營企業，提供涵蓋技術交流、轉讓及推廣等多個領域的服務，註冊資本為人民幣50.0百萬元	研究服務	15天	2024年	4,108	5.3
總計 . . . . .					<u>27,992</u>	<u>36.3</u>

---

## 業 務

---

於往績記錄期間，我們最大的供應商是一家主要從事我們核心產品FM的2b期臨床試驗的CRO。相關合同已基本履行完畢並進入臨床研究報告階段，提前終止或發生重大不利變化的可能性較低。該供應商在血液疾病領域長期積累的經驗、成熟的項目執行能力以及與主要研究者的良好關係，使其能很好地為我們的臨床試驗提供支持。於往績記錄期間，我們對最大供應商採購的增加與FM產品2b期臨床試驗的持續推進直接相關，包括參與者入組及臨床服務。

截至最後實際可行日期，本公司董事、其關聯方或據董事所知持有本公司已發行股本5%以上的任何股東，概無於往績記錄期間各年度／期間持有本公司五大供應商的任何權益。

### 競爭

製藥行業是一個競爭激烈的動態變化市場，主要特點是快速發展和不斷變化的市場需求。儘管我們堅信自身全面的一體化平台、分階段獲批藥物及候選藥物管線以及豐富的管理團隊經驗給我們帶來了競爭優勢，我們也認識到這一動態環境中固有的挑戰。我們面臨來自多方面的競爭，包括成熟製藥巨頭、創新生物科技初創企業、知名學術機構及政府部門，各方均致力於在與我們相同的目標領域開發突破性療法。生物製藥行業的合作、兼併與收購或可導致更多資源集中於我們的競爭對手手中。因此，該等公司可能比我們更快地推進其候選藥物並獲得監管機構的監管批准，並在產品銷售與推廣方面更有成效。具體請參閱「風險因素—與候選藥物開發有關的風險—我們面臨激烈競爭與快速技術變革，且競爭對手可能研發出與我們相似、更先進或更有效的療法，這可能對我們的財務狀況及候選藥物的成功商業化能力產生不利影響」。

我們專注於利用我們的行業經驗和成熟的研發能力，自主發現並開發血液系統疾病／腫瘤、CNS及I&I領域的差異化療法。我們將與市場上現有的產品和正在開發中的候選產品激烈競爭。我們亦在臨床試驗開發中面臨著各種因素帶來的不確定性，包括臨床試驗能否獲得令人滿意的安全性和療效結果、患者能否成功入組、CRO、CDMO及其他參與臨床試驗開發的各方能否有良好的表現等。有關我們所參與的各個市場的競爭格局詳情，請參閱「行業概覽」。

## 業 務

### 僱員

截至最後實際可行日期，我們共有71名僱員，所有僱員均於位於四川省成都市的總部工作。下表載列截至最後實際可行日期按職能劃分的僱員人數。

職能	按職能劃分的 僱員人數	百分比
研發 .....	60	84.5%
一般及行政 .....	6	8.5%
財務 .....	3	4.2%
管理 .....	2	2.8%
<b>總計 .....</b>	<b>71</b>	<b>100.0%</b>

我們與僱員簽訂個人僱傭合約，合約涵蓋薪酬、獎金、僱員福利、工作場所安全、保密及競業禁止、工作成果歸屬條款及終止事由。

為保持僱員隊伍的素質、知識和技能水平，我們提供持續教育和培訓計劃，包括內部培訓，以提升其技術、專業或管理技能。我們還不時為僱員提供培訓計劃，確保其了解並在各個方面遵守公司的政策和規程。此外，我們為僱員（特別是關鍵僱員）提供各種激勵和福利，包括具有競爭力的薪酬、獎金和以股份為基礎的付款。

截至最後實際可行日期，本公司並無成立工會。我們認為，於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，本公司與僱員維持著良好的工作關係，未發生任何重大勞動糾紛，亦未因經營需求而遭遇合格僱員招聘困難。

我們的僱員薪酬包括工資、獎金、公積金、社保繳款及其他福利金。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均遵守中國法律法規規定的適用於我們的所有法定社會保障保險基金和住房基金義務，但未為僱員全額繳納社會保障保險金及住房基金。

## 業 務

### 保險

我們認為，我們所投保的保險單符合市場慣例，足以滿足我們的業務需要。我們的主要保險單包括臨床試驗中發生的不良事件保險、僱員人身意外保險以及董事和高管責任險。我們目前未投保環境責任或財產損失險。請參閱「風險因素－與我們的運營有關的風險－我們的保險承保有限，任何超出保險承保範圍的申索都可能導致我們承擔巨額費用並分散資源」。

我們認為，我們持有的保險單所提供的承保足以滿足當前業務運營需求，且符合行業標準。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們未曾提出任何重大保險索賠或成為任何重大保險索賠的對象。

### 物業

截至最後實際可行日期，我們並不擁有任何不動產。截至同日，我們租賃了五處物業，用作科研及辦公室用途，所有這些物業均位於中國內地，總建築面積約為3,929.19平方米。我們認為，我們目前的設施足以滿足我們的近期需求，且可按照商業上合理的條款獲得更多空間，以滿足我們未來的需求。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在續期或延期我們的租賃時未遇到任何重大困難，且目前預計在相關租賃到期時（如適用）續期或延期亦不會遇到任何重大困難。

下表載列截至最後實際可行日期我們的租賃物業詳情：

用途	地點	建築面積(平方米)	到期日期
科研及辦公.....	成都	3,929.19	2026年8月31日

截至最後實際可行日期，構成非物業活動部分的任何單項物業權益賬面值均未達到總資產的15%，而構成物業活動部分的任何單項物業權益賬面值均未達到總資產的1%。因此，根據上市規則第5章及《公司（豁免公司及招股章程遵從條文）公告》（香港法例第32L章）第6(2)條，本文件獲豁免遵從《公司（清盤及雜項條文）條例》第342(1)(b)條有關《公司（清盤及雜項條文）條例》附表三第34(2)段（該段規定須就本集團於土地或樓宇的所有權益提供估值報告）的規定。

## 業 務

### 牌照、許可及批准

我們的中國法律顧問確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已從相關機構取得對我們業務運營屬重大的所有必要牌照、許可及批准，且該等牌照、許可及批准於中國內地均保持完全有效。董事確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已從有關政府機構取得對我們於運營所在司法轄區的業務運營屬重大的所有必需牌照、批准及許可。有關我們須遵循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，我們在續期此類牌照、許可、批准及認證時未遇到任何重大困難，且目前預計在相關文件到期時（如適用）續期亦不會遇到任何重大困難。

下表載列我們截至最後實際可行日期所持屬重大的牌照、許可及批准的詳情：

許可	機構	授予日期	到期日期
爆炸性易製毒危險化學品 經營單位備案證書 . . . .	成都市公安局 高新區分局	2025年8月27日	不適用

### 環境、社會及治理

我們認為，我們的持續發展依賴於我們將社會價值融入我們的商業戰略。我們致力於提供可靠的治療方案和療法，不僅改善患者預後，還能助力打造更健康、更可持續的世界。我們認識到，企業社會責任不僅是我們的基本義務，更是我們取得長期成功的關鍵驅動力。因此，我們已將環境、社會及治理（「ESG」）方面的考量融入我們公司的治理框架和日常運營中。[編纂]後，我們將遵守ESG報告要求，並根據上市規則附錄C2的規定承擔年度刊發ESG報告的責任。我們將重點關注上市規則附錄C2所列的各個領域，分析並披露重要的ESG事項、風險管理及績效目標達成情況，特別是那些可能對公司運營的可持續性產生重大影響且股東特別關注的環境與社會問題。

---

## 業 務

---

### ESG管治

我們建立了健全的ESG管治架構，以指導我們在環境管理、社會責任和公司治理方面的工作。我們致力於通過將環境、社會及治理因素全面融入公司的業務運營，並確保遵守相關環境保護法律法規，以此來加強ESG監督機制。我們認識到ESG相關的風險與機遇，致力於通過環境影響評估與管理來識別並應對這些因素。我們正在探索各種措施來減輕ESG相關風險，同時努力在成本效益與可持續發展之間取得平衡。我們的減排目標根據行業標準和我們的具體情況而制定，旨在提升環境績效，與最佳實踐保持一致。我們計劃通過確保可行性和可追溯性的分階段實施方法，制定實現ESG目標的時間表。此外，我們致力於培養合規企業文化，旨在通過跨部門協作確保全體僱員充分了解並遵守相關ESG法規及要求。

董事會負責監督ESG戰略，制定總體的ESG目標，並確保其與我們的長期業務目標保持一致。為支持董事會工作，我們還組建了由高級管理層及研發、生產、合規、人力資源、投資者關係等核心職能部門的代表組成的專項ESG工作組。該工作組負責實施ESG舉措、監控績效並識別持續改進領域。通過這種結構化的方法，我們旨在將ESG原則融入公司運營的各個方面，提高透明度，並為利益相關者創造長期價值。

### 環境保護

在製藥行業，我們認識到我們的運營伴隨著重大的環境責任。我們致力於在價值鏈的各個環節踐行環境管理責任。環境保護是我們企業理念的核心組成部分，我們將繼續致力於不斷改進實踐，以最大限度地減少對環境產生的影響，並促進可持續發展。

### 氣候變化

在當今這個時代，氣候變化是全球最緊迫的挑戰之一。我們也認識到氣候相關風險與機遇對製藥行業具有重大影響，並將氣候響應能力視為企業戰略的關鍵組成部分。為此，我們建立了全面的ESG管治框架，以密切監測和管理運營中涉及的氣候相關風險。對此，我們積極採取措施來提高能源效率、減少溫室氣體排放並提升環境績效。同時，我們始終關注氣候變化帶來的機遇，這些機遇能夠推動企業創新並促進企業的長期可持續發展。

---

## 業 務

---

### 治理

我們的氣候變化治理已納入更廣泛的ESG管治框架。在相關工作團隊或職能部門的支持下，董事會和高級管理層負責識別及評估氣候相關的風險和機遇。他們還負責監督溫室氣體排放的監測及節能減排相關舉措的實施。

### 戰略與風險評估

我們密切關注氣候相關風險和機遇對我們的業務模式、價值鏈、財務狀況、財務業績和現金流造成的影響。氣候相關風險與機遇通過結構化流程進行管理，該流程包括識別、評估、應對、審查及持續改進。

我們的氣候相關風險主要分為兩類：極端天氣事件帶來的物理風險，以及全球向低碳經濟轉型帶來的轉型風險。

- 物理風險包括暴雨和洪水等極端天氣事件造成的干擾，這些事件可能導致斷電、斷水及設備和設施損壞。該等事件不僅會影響研發活動及其他核心業務的持續性，同時還會對僱員的安全構成威脅。為減輕這些風險，我們制定了全面的應急響應計劃，定期開展安全培訓以提高僱員的意識，並通過加強防洪措施等手段提升設施的氣候適應能力。
- 轉型風險源於日益嚴格的氣候信息披露和碳排放監管要求。國家和地方當局會不斷出台旨在限制溫室氣體排放的政策，這可能會給我們的運營帶來額外的合規義務。此外，氣候變化可能導致製藥生產中所用的原材料和能源成本上升。為此，我們積極監測氣候相關法律法規，加強溫室氣體排放的追蹤與監管，並在日常運營中推行節能降耗和綠色辦公實踐等措施。

### 指標與目標

作為一家主要從事藥物研發、並將非臨床和生產活動外包給合格的CRO和CDMO的生物製藥公司，我們的直接環境足跡主要來自辦公室和實驗室設施中的電力和水消耗，以及少量實驗室廢棄物的處置。我們致力於節約能源，並減少碳足跡。

## 業 務

### 環境影響管理

通過實施有效的廢棄物管理、能源效率和節水政策，我們致力於最大限度減少運營對環境造成的影響。

在廢棄物管理方面，我們嚴格按照相關環境法規對廢棄物進行分類處理。行政及設施運營產生的無害生活廢棄物，經妥善分類後交由持牌服務提供商處理。研發和臨床試驗過程中產生的危險廢棄物（如化學殘留物和生物材料）通過專門的規程進行管理，並由合格的第三方進行處置，以確保完全合規和安全。

我們還通過升級節能設備、優化暖通空調系統以及照明系統，並提高僱員的節能實踐意識來提倡節能。與此同時，我們的節水工作重點關注流程優化、防漏及盡可能使用節水設備。

下表載列我們於所示年度／期間的廢棄物排放及資源使用情況：

單位	截至12月31日	截至9月30日
	止年度	止九個月
	2024年	2025年
危險廢棄物..... 噸	31.7	26.7
用電量..... 兆瓦時	862.7	638.8
用水量..... 立方米	1,482	728

### 社會責任

作為負責任的企業公民，我們致力於持續踐行企業社會責任。秉持以人為本的理念，我們通過包容且負責任的商業實踐，致力於為所有利益相關者創造可持續價值。我們培育以平等、尊重和包容為基礎的職場文化，賦能每位僱員實現成長並作出有意義的貢獻。我們高度重視僱員健康與福祉，將其視為企業取得長期成功的關鍵所在。同時，我們致力於強化質量控制體系，確保我們的產品符合最高標準，並在研發全過程中恪守道德準則。

---

## 業 務

---

### 人才管理

我們致力於在所有運營地區全面遵守適用的勞動法和僱傭法規。為持續完善人才管理實踐，我們建立了包括僱員手冊、薪酬指南及福利計劃在內的一系列內部政策與體系。我們重視僱員的多元化背景和獨特經驗，致力於營造相互尊重、包容、無歧視的工作環境。我們積極保護僱員權益，禁止基於僱傭狀態、宗教、年齡、性別、殘疾、國籍或父母身份等因素進行的任何形式的歧視。在招聘、薪酬、福利和職業發展等僱傭的各方面提供平等的機會，確保每位僱員充分發揮自己的潛力。

### 多元化

我們已制定董事會多元化政策，其中明確了實現董事會多元化的具體措施。我們明白並深信董事會多元化（包括性別多元化）裨益良多，也是維持本公司競爭優勢、增強本公司的能力，以從最廣泛的可用人才庫吸引、挽留和激勵僱員的必要因素。截至最後實際可行日期，本公司約三分之一的僱員為女性。**[編纂]**後，我們將繼續採取措施，促進董事會和管理層的性別多樣性。具體而言，我們將積極物色具備適當資格的女性人士擔任董事會成員。為進一步確保性別多樣化的長遠發展，我們的提名委員會將定期審視董事會的多元化政策及其實施情況，以確保政策得以落實，並監查其持續有效性。

### 僱員健康及安全

保障僱員的健康與安全是我們的首要運營任務。我們嚴格遵守運營所在司法管轄區適用的所有職業健康與安全法規。我們持續審視並完善安全管理措施，以確保運營穩定性並保護人力資本。我們還開展工作場所安全檢查和風險評估，主動識別潛在隱患。必要時，我們將立即採取糾正措施以降低風險，維持安全的工作環境。為提升僱員對工作場所安全的認識與理解，我們將持續開展相關法律法規及內部安全規範的培訓。於往績記錄期間，我們在運營或行政管理方面均未發生任何重大的健康或工作場所安全事故。

### 供應鏈管理

我們的供應鏈主要包括CRO、CDMO及原材料和設備供應商。在供應商關係管理方面，我們會考慮技術質量、成本效益、交付可靠性、聲譽和合規。主要供應鏈風險包括原材料短缺、健康與安全事故、危險廢棄物處置不當及腐敗或賄賂風險。為應對

---

## 業 務

---

這些風險，我們已制定採購政策，明確供應商評估與審批流程。我們優先選擇信譽良好、規模較大的供應商，這類供應商更可能滿足更高的合規和環境標準。同時，我們會實施嚴格的反腐敗和反賄賂措施，確保所有採購活動的可靠性。

### 企業管治

我們致力於維持高標準的公司管治，為我們的可持續發展奠定基礎。我們的管治結構旨在支持有效監督、透明決策並為利益相關者創造長期價值。董事會在制定戰略方向、監督風險管理及確保本集團內部各級責任落實方面發揮著核心作用。

### 內部控制

為維護誠信與透明度，我們實施了內部控制體系和舉報機制，以預防和發現包括腐敗、欺詐和利益衝突在內的不正當行為。我們還開展定期培訓和溝通，確保所有僱員了解自己在道德、合規和風險管理方面的責任。

### 監管合規

我們受不斷變化且日益嚴格的環境、職業健康與安全法律法規的約束。為此，我們堅定不移地在集團內部培養強大的合規文化。遵守適用的法律、法規要求、行業標準和道德原則是我們業務運營的基礎。我們要求所有僱員在日常工作中將合規作為首要任務，並通過全面的培訓計劃、明確定義的政策及領導層的持續溝通來強化這一標準。

我們認為，從所有重大方面來看，我們的運營基本符合現行健康、安全和環境法律法規的條款。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們未因違反環境、健康或職業安全法律法規而受到任何重大罰款或其他處罰，亦未涉及任何員工造成的對我們的財務狀況或業務運營造成重大不利影響的任何重大事故或人身或財產損失索賠。

## 業 務

### 獎項及認可

下表載列我們截至最後實際可行日期獲得的主要獎項和認可的概要：

年份	獎項／認可	授予機構
2025年 . . . . .	2025年Venture50——生命科學	清科創業控股有限公司
2025年 . . . . .	2025中國生物醫藥領跑者 100榜單	2025上海國際生物技術與 醫藥研討會組委會
2025年 . . . . .	四川省專精特新中小企業	四川省經濟和信息化廳
2024年 . . . . .	入選「中國潛在獨角獸企業研究 報告2024」	長城戰略諮詢
2024年 . . . . .	金熊貓未來星企業(第一批)	中國專利保護協會未來產業 專業委員會
2024年 . . . . .	成都市企業技術中心	成都市經濟和信息化局

### 法律程序與不合規

#### 法律程序

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們未捲入任何（無論單獨或合計）均會對我們的經營業績、財務狀況、增長前景和聲譽產生重大不利影響的實際的法律或行政訴訟。然而，我們可能不時面臨在正常業務過程中產生的各種法律或行政申索及程序。詳情請參閱「風險因素－在日常業務過程中，我們可能會捲入申索、糾紛、訴訟、仲裁或其他法律程序」。

---

## 業 務

---

### 法律合規

我們致力於遵守適用於我們業務的法律法規標準。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們不曾亦並未參與任何重大違規事件，導致單獨或合計可能對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的罰款、執法行動或其他處罰。

### 風險管理與內部控制

#### 風險管理

我們在業務運營中面臨各種風險，並認為風險管理對我們的成功至關重要。更多詳情請參閱本文件「風險因素－與我們的運營有關的風險」。董事會負責監督和管理與我們的運營有關的整體風險。本公司已根據上市規則第3.21條及上市規則附錄C1所載之公司治理準則及企業管治報告，制定書面的職權範圍。

為監控本公司[編纂]後風險管理政策及公司治理措施的持續實施，我們已採取或者將繼續採取（其中包括）以下風險管理措施：

- 設立審計委員會，負責審查和監督財務報告流程及內部控制體系；
- 採取多項政策以確保遵守上市規則，包括但不限於有關風險管理、關連交易及信息披露等方面；
- 定期為我們的高級管理人員和僱員提供反腐敗和反賄賂合規培訓，以加強他們對適用法律法規的了解和遵守；及
- 參加董事及高級管理層組織的上市規則相關要求及香港[編纂]公司董事職責相關的培訓課程。

#### 內部控制

我們已聘請獨立內部控制顧問評估與[編纂]相關的內部控制系統。內部控制顧問已就若干方面對我們的內部控制體系執行了審查程序，包括財務報告和披露控制、企

---

## 業 務

---

業級控制、信息系統控制管理及其他運營程序。我們已採納及實施相應的加強內部監控措施，以此改善內部控制體系。今後，我們將繼續定期審閱及改進該等內部監控政策、措施及程序。

我們還聘請了外部法律顧問就合規事宜為我們提供建議，例如遵守臨床研發相關的監管要求，該合規也會受到我們法律合規團隊的監督。根據我們的舉報政策，我們為僱員提供公開的內部舉報渠道，以便他們匿名舉報任何違規事件和行為，包括賄賂和腐敗行為。所報告的事件和人員將受到調查，並會根據調查結果採取適當的措施。我們還制定了反賄賂準則和合規要求。在考慮我們已採取的補救措施後，董事認為，我們的內部控制體系對於我們當前的運營而言是充分且有效的。

我們計劃為董事、高級管理人員和相關僱員提供持續的培訓計劃，並定期更新相關法律法規信息，以主動識別與任何潛在違規行為有關的關切和問題。

### 反賄賂

我們對僱員和分銷商實行嚴格的行為準則和反腐敗政策。我們認為，中國政府為整頓醫藥行業腐敗現象而採取的日益嚴格的措施，對我們的影響將較小。我們嚴禁在業務運營中進行賄賂或其他不當付款。此項禁令適用於全球範圍內的所有商業活動，無論是否涉及政府官員或醫療保健專業人員。該政策禁止的不當付款包括賄賂、回扣、過度饋贈或款待，或為獲取不當商業優勢而支付或提供的任何其他款項。我們保持準確的賬目和記錄，以合理詳細的程度反映交易和資產處置情況。對於要求出具虛假發票，或涉及異常、超額或說明不清的費用支出請求，應予以拒絕並及時上報。在我們的賬目和記錄中，任何誤導性、不完整或虛假條目均絕不可接受。我們還將確保未來的商業化團隊人員遵守適用的推廣和廣告要求，包括限制對未經批准用途或患者群體的藥物推廣，以及對行業贊助的科學和教育活動的限制。

我們已採取全面的反腐敗和反賄賂內部控制措施，具體包括：(i)為高級管理人員和僱員定期提供反腐敗和反賄賂合規培訓，包括日常合規團隊會議、年度合規培訓及其他臨時合規培訓課程，以增強其對適用法律法規的認知和遵守程度；(ii)監控供應

---

## 業 務

---

商管理、招標投標流程管理及財務支付管理相關的賬簿、記錄和賬目，以識別任何虛假、誤導性或未披露的記錄；(iii)建立舉報機制，鼓勵全體僱員、供應商、客戶及其他第三方舉報可疑活動及政策違規行為。

### 利益衝突與競業禁止

我們的行為準則明確界定了利益衝突的範圍，包括供應商與客戶關係、款待與禮品、財務利益及人事事項。我們的僱員（包括但不限於董事及研發團隊成員）不得在與供應商、客戶、競爭對手或分銷商的業務往來中存在或疑似存在個人利益；不得接受供應商、客戶、競爭對手或分銷商提供的金錢、財務或其他利益；不得有近親在供應商、客戶、競爭對手或分銷商處任職；不得在同一市場或行業的協會或公司擔任顧問或董事職務。同時，僱員應對機密信息嚴格保密，並就機密信息的定義、涵蓋內容、知識產權的使用（包括但不限於任何專有技術的轉讓、技術的獲取以及潛在的違約責任）達成共識。

我們的僱員協議包含競業禁止條款，禁止僱員在離職之日起兩年內從事或直接或間接協助任何第三方從事與本公司相同、相似或具有競爭性的商業活動。未經本公司事先書面批准，任何僱員均不得擁有、管理、經營或控制任何與本公司構成競爭關係的其他實體。

### 數據隱私保護

我們制定了保護患者數據機密性的程序。我們實施嚴格的內部政策，規範患者個人數據和醫療記錄的收集、處理、存儲、檢索及訪問流程，保障個人信息的安全與保密性，確保符合所有適用的國家或國際數據保護與隱私規則與法規。我們通常要求我們的職員收集並妥善保管其掌握的個人信息。我們的信息技術網絡配置了多層防護機制，以保障數據庫和服務器安全。我們還實施多種協議和程序，以保護我們的數據資產並防止未經授權訪問我們的網絡。根據GCP及相關法規，臨床試驗數據的訪問權限僅限於獲授權人員。為加強數據庫管理，確保數據庫正常有效運行，保障數據庫安全，我們已指定數據庫管理員負責數據庫的日常維護、權限控制、安全防護及其他管理工作。此外，我們要求參與臨床試驗的外部方和內部僱員遵守保密要求。數據僅可用於患者同意且符合知情同意書的約定用途。

---

## 業 務

---

我們致力於按照適用法律、法規和行業標準的要求，保護試驗參與者的信息。我們通常要求CRO對我們提供的或合同期間產生的所有文件、數據、記錄和信息進行嚴格的保密。CRO還需確保其接觸這些保密信息的僱員、顧問和其他專業人員也承擔同樣的保密義務。未經我們事先書面同意，CRO通常不得以任何形式向第三方披露、透露或傳播任何保密信息。此外，在可行的情況下，我們要求CRO實施至少與其自身保密信息同等的保護措施，以防止未經授權使用、披露或洩露我們提供的信息或試驗期間產生的信息。

此外，我們與接觸上述任何隱私信息的僱員簽訂保密協議及知識產權協議。保密協議規定，除其他事項外，這些僱員在任職期間依法不得濫用保密信息，離職時須交出所持有的所有保密信息，且離職後仍須履行保密義務。我們還實施了一系列措施，以確保僱員遵守我們的數據安全措施。例如，我們為僱員提供相關數據安全政策的培訓。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們未發生任何洩露客戶保密信息的行為，亦未發生任何其他可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的客戶信息相關事件。我們的中國法律顧問已確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們未因數據隱私問題受到任何重大行政處罰。