
業 務

概覽

我們是一家臨近商業化階段的生物科技公司，專注於發現、開發及商業化差異化的創新藥產品，以解決細菌感染及細菌代謝相關疾病領域的臨床需求。憑藉我們的多靶點偶聯分子技術，我們致力於為患者提供最佳治療方案，以克服傳統治療的局限性並改善患者預後。

細菌感染及細菌代謝相關疾病已成為日益嚴峻的全球重大健康挑戰。自成立以來，我們始終致力於應對最重大且最緊迫的健康挑戰之一——抗菌藥物耐藥性。儘管抗生素在對抗細菌感染方面取得了顯著成效，但過去一個世紀以來，抗菌藥物耐藥性已演變為全球性健康威脅。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年全球約127萬人死於耐藥菌感染，預計到2050年這一數字將攀升至每年1,000萬例。除細菌感染外，我們已投入大量資源解決腸道細菌代謝相關的常見和重大的疾病。腸道微生物組常被稱為人體「第二基因組」，在人類健康中起著至關重要的作用，其代謝產物與疾病發展密切相關。因此，靶向細菌代謝已成為治療和預防多種疾病的重要途徑。多年來抗菌藥物研發創新有限，而現有抗生素療效持續衰減。因此，市場亟需具有獨特作用機制的新型抗菌藥物，這一顯著臨床需求亟待解決。

依託多靶點偶聯分子技術，我們正獨立開發多個具有重磅藥物潛力的多靶點候選藥物。截至最後實際可行日期，我們已建立一條由七項創新項目組成的管線，用於治療細菌感染和細菌代謝相關的疾病，包括1項臨近商業化階段、2項處於後期臨床開發階段、1項處於IND批准階段及3項臨床前階段的創新藥物。下圖列示我們的在研管線，並概述截至最後實際可行日期各候選藥物的開發狀態：

業 務

項目藥物 (類型)	劑型 (結構方式)	知識產權來源 ⁽¹⁾	適應症 ⁽²⁾ (類型/劑法)	開發狀態 ⁽³⁾					國際化權利	即將進行的里程碑
				發現	臨床前	I期	II期	III期		
利福昔尼 [*] (口服)	RNA聚合酶及 核苷基酶 (廣譜變態小 分子藥物)	自Cumbric [®] 獲得	<i>H. pylori</i> 感染 (膠囊 + RTT)	發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2026年底獲得 NDA批准
				發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2026年2H啟動 BA後進入Ph.IIb
				發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2027年進入Ph.II
				發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2027年進入Ph.II
TNBI-1	保潔 (窄譜新型小分子藥物)	自主開發	<i>H. pylori</i> 感染	發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2026年2H提交 IND申請
利福昔 [*] (注射劑) ⁽⁴⁾	RNA聚合酶、 DNA旋轉酶及 核苷基酶 (廣譜三靶點小分子藥物)	自Cumbric [®] 獲得	ABSSES (IV)	發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2026年2H進入 Ph.III MRCT
				發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	基於在美國完成的兩項 Ph.I、一項ABSSES的Ph II及THA和TKA患者的 前期組織分佈研究結果 的數據，2029年進入Ph III MRCT
				發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2026年2H完成Ph.Ib1a
				發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2026年1H在中國 提交Ph.II IND申請
TNP-2092 (外用) ⁽⁵⁾	RNA聚合酶、 DNA旋轉酶及 核苷基酶 (廣譜三靶點小分子藥物)	自Cumbric [®] 獲得	DFI	發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2027年進入Ph.I/II
TNBI-2	保潔 (廣譜多靶點小分子藥物)	自主開發	NTM-PD	發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2027年提交IND申請
TNP-2092** (口服) ⁽⁶⁾	RNA聚合酶、 DNA旋轉酶及 核苷基酶 (廣譜三靶點小分子藥物)	自Cumbric [®] 獲得	HE	發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2027年進入Ph.IIb
				發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	提交IND申請，並於 2028年進入Ph.II
TNBm-1	保潔 (廣譜變態功能小分子藥物)	自主開發	代謝性疾病	發現	臨床前	I期	II期	III期	NDA	2028年提交IND申請

■ NMPA ■ FDA ■ IND 申請 ■ Cumbric Inc. 在體內進行的研究 ■ Cumbric Inc. 在早期進行的研究

業 務

縮寫：RTT = 利福特尼唑三聯療法，利福特尼唑聯合阿莫西林和PPI使用，用於幽門螺桿菌的根除治療；RNA = 核糖核酸；DNA = 脫氧核糖核酸；IV = 靜脈給藥（指劑型／給藥方式時）；IA=關節腔內給藥；*H. pylori* = 幽門螺桿菌；PJI = 人工關節感染；ABSSSI = 急性細菌性皮膚及皮膚結構感染；LVADI = 左心室輔助裝置感染；CRBSI = 中心靜脈導管相關血流感染；DFI = 糖尿病足感染；NTM-PD = 非結核分枝桿菌肺炎；HE = 肝性腦病；IBS-D = 腹瀉型腸易激綜合徵；NMPA = 國家藥品監督管理局；FDA = 美國食品藥品監督管理局；IND=新藥臨床試驗；NDA = 新藥上市申請；Ph = 期；BA = 生物利用度研究；MRCT = 多區域臨床試驗；IH=上半年；2H=下半年。

附註：

- * 核心產品
- ** 主要產品

1. 我們核心產品組合物相關的專利權由Cumbre作為A輪投資的一部分轉讓予我們，而基於這些專利，我們進一步將利福特尼唑獨立確立為臨床前候選藥物，開發出TNP-2092（口服）及TNP-2092（外用）作為新產品並進行了所有後續研發活動以推進在研產品的臨床開發，並且我們擁有開發、製造及商業化利福特尼唑、利福喹酮，TNP-2092（口服）及TNP-2092（外用）的全球權利。我們的創始人、執行董事兼首席執行官馬振坤博士（「馬博士」）曾任Cumbre Inc.的醫學化學部董事。在Cumbre Inc.任職期間，彼對導致最終發現利福特尼唑及TNP-2092的化合物系列的發現做出了重大貢獻。詳情請參閱「許可、權利及義務」。
2. 利福喹酮的I期SAD及MAD臨床試驗由Cumbre Inc.進行，而我們管線產品的所有其他臨床試驗均獨立進行。
3. 利福喹酮、TNP-2092（口服）及TNP-2092（外用）具有相同活性成分，由利福霉素藥效團和喹喏酮藥效團組成。然而，該等產品擁有不同的產品配方、不同的給藥途徑及不同的適應症。其將作為獨立產品受規管。
4. 我們所有管線產品均為I類創新候選藥物，擬作為一級或初始治療。除用於幽門螺桿菌的RITT外，所有其他管線產品均作為單一療法進行開發。
5. 於2023年3月，基於利福特尼唑膠囊在中國取得的I期及II期臨床試驗結果，我們已獲得FDA的IND批准以進行生物利用度研究，從而比較利福特尼唑片劑與利福特尼唑膠囊的吸收情況。
6. 憑藉先前完成的臨床試驗中收集的數據，包括利福喹酮治療ABSSSI在美國的II期臨床試驗，我們獲得FDA及國家藥品監督管理局的監管許可，以進行利福喹酮治療PIII的III期多區域臨床試驗。
7. 基於先前臨床試驗收集的數據（包括在美國完成的兩項I期臨床試驗、一項ABSSSI的II期臨床試驗及THA和TKA患者的關節組織分佈研究），我們獲得了FDA的監管許可，允許在美國及中國通過IV給藥進行利福喹酮用於PIII的III期臨床試驗。監管機構要求就利福特尼唑、利福喹酮及TNP-2092（口服）單獨及依序進行Ia期及Ib期臨床試驗，而我們自願選擇對利福特尼唑進行IIa期及IIb期作為獨立的II期試驗。
8. 於2024年11月，我們與遠大生命科學就利福特尼唑在大中華區（不包括台灣）的商業化訂立了獨家商業化協議。有關該協議主要條款的進一步詳情，請參閱「商業化－與遠大生命科學就利福特尼唑(TNP-2198)展開合作」。

業 務

以下為我們的核心產品及主要產品介紹：

- 核心產品**利福特尼唑(TNP-2198)**是自1982年發現幽門螺桿菌以來，全球首個且截至最後實際可行日期唯一治療該細菌感染的新分子實體候選藥物。利福特尼唑通過獨特的多靶點協同作用機制，有望克服日益嚴峻的抗菌藥物耐藥性這一全球難題。作為三聯療法組成部分時，與目前指引推薦的一線治療方案鉍劑四聯療法(BQT)相比，利福特尼唑在療效、安全性、臨床應用和患者潛在依從性方面具有顯著優勢。

我們已完成RTT對比BQT的中國III期頭對頭臨床試驗，並已向國家藥品監督管理局提交NDA，並已於2025年8月獲國家藥監局批准。臨床試驗結果表明，RTT在根除率、安全性及耐受性方面較BQT更佳。此外，RTT無需提前進行藥敏試驗，這一特點凸顯其成為標準化一線療法的潛力，可實現與UBT的無縫銜接。此外，RTT給藥更為便捷，再加上更優的安全性和耐受性特徵，預計將顯著提高患者依從性。

我們正在為利福特尼唑實施明確的臨床開發及商業化策略。通過與遠大生命科學簽訂的獨家商業合作協議，我們將借助其強大的營銷能力和豐富的商業化資源，支持用於治療幽門螺桿菌感染的利福特尼唑在中國成功上市。憑藉FDA授予的IND許可、快速通道及QIDP認定，利福特尼唑可能受益於FDA的加速審評流程，有望加快在美國及其他海外市場的上市步伐。

除幽門螺桿菌感染外，利福特尼唑在更廣泛的抗菌應用領域展現潛力。基於已獲得國家藥品監督管理局的IND批准，我們計劃推進利福特尼唑治療BV及艱難梭菌感染的臨床開發。

- 核心產品**利福喹酮(TNP-2092)注射劑**是一款三靶點抗菌候選藥物，用於治療植入體相關細菌感染。植入體相關細菌感染主要由生物膜形成引起，由於診斷和治療困難而構成重大臨床挑戰。這是因為生物膜對傳統抗生素具有高度耐受性，導致其對生物膜感染基本無效。利福喹酮是全球首款有望在臨床可實現劑量下對生物膜感染有效的新分子實體候選藥物。

業 務

截至最後實際可行日期，利福喹酮注射劑已獲得國家藥品監督管理局和FDA的IND批准，用於治療人工關節感染(PJI)和急性細菌性皮膚及皮膚結構感染(ABSSSI)，並且已在中國和美國完成六項臨床試驗，包括兩項I期臨床試驗、三項臨床藥理學試驗及一項II期臨床試驗。在一項用於治療ABSSSI的II期臨床試驗中，利福喹酮顯示出高於萬古黴素(最常用的抗生素之一)的療效，在耐藥人群中的優勢更為明顯。為充分發揮其治療潛力，我們正在開發利福喹酮用於PJI的IV和IA兩種給藥方式。IV給藥對於控制全身性感染至關重要，而IA給藥則可能無需手術即可提供更高的局部濃度及治癒機會。

利福喹酮注射劑已獲得FDA授予的用於治療PJI、ABSSSI和CRBSI的快速通道及QIDP認定。我們也計劃探索將利福喹酮注射劑用於治療LVAD患者感染，LVAD是另一種具有重大感染風險的植入式醫療裝置。我們相信利福喹酮具有廣泛的適用性，在治療多種植入體相關細菌感染方面擁有巨大潛力，並有望進一步擴展到高風險手術的預防用途。

- 主要產品**TNP-2092口服製劑**是全球首個用於治療腸道菌群代謝相關疾病的多靶點抗菌候選藥物。研究表明，腸道菌群代謝與許多常見嚴重疾病(包括肝性腦病(HE)和腹瀉型腸易激綜合徵(IBS-D))的病理生理學之間存在密切聯繫。憑藉其多靶點作用機制，與利福昔明(一種廣為使用的處方治療)相比，TNP-2092在金黃色葡萄球菌中顯示出極低的自發耐藥頻率。

截至最後實際可行日期，我們已在中國完成TNP-2092膠囊的四項I期及II期臨床試驗，並有概念驗證臨床數據驗證其用於治療肝性腦病的療效及安全性。

我們的核心競爭力在於我們專注於精心篩選適應症的差異化開發戰略，主要針對有效治療方案有限或尚無有效治療方案的疾病。我們致力於發現和開發有潛力成為最佳治療方案的候選藥物，以解決臨床需求。此外，我們擬最大限度地提高我們在研管線的全球價值，並採取全球開發戰略。在啟動任何臨床試驗之前，我們會全面評估中國和美國不同的醫療需求，並戰略性地設計開發計劃，以符合每個市場的治療優先級。我們擁有強大且完全整合的研發能力－獲多靶點偶聯分子技術、高素質研發團隊及卓越的臨床開發顧問及科學顧問團隊賦能－使我們能夠在中國和美國高效地開展新藥開發。截至最後實際可行日期，我們擁有一支由39名僱員組成的專業內部研發團隊，平均擁有超過10年的行業經驗，逾50%的研發團隊成員擁有碩士或以上學位。我們亦獲得由20餘名臨床開發顧問組成的卓越團隊支持，成員包括知名科學家、臨床醫生及行業領袖。這些專家提供寶貴見解與指導，並在制定及執行我們的全球臨床開發策略中發揮關鍵作用。

業 務

我們的管理團隊經驗豐富且富有遠見，在研發和企業管理方面擁有豐富的經驗。尤其是，我們的創始人、董事會主席兼首席執行官馬博士在跨國製藥公司、生物科技公司及非營利性新藥開發機構積累了超過30年的研發與管理經驗。我們相信，管理團隊的經驗和專業知識將繼續推動我們未來的增長。

競爭優勢

利福特尼唑(TNP-2198)是全球首款且唯一一款接近商業化的針對幽門螺桿菌感染的新分子實體候選藥物

核心產品利福特尼唑(TNP-2198)是自1982年發現幽門螺桿菌以來，全球首個且截至最後實際可行日期唯一一款處於臨床研發階段的針對該細菌感染的新分子實體候選藥物。利福特尼唑通過獨特的多靶點協同作用機制，有望克服日益嚴峻的抗菌藥物耐藥性這一全球挑戰。與目前指南推薦的一線治療方案BQT相比，RTT在療效、安全性、臨床應用和患者潛在依從性方面具有主要優勢。我們與行業領先企業建立的戰略合作夥伴關係，充分證明了利福特尼唑的治療價值和潛力。我們正在為利福特尼唑實施清晰明確的臨床開發和商業化策略，其已獲得國家藥品監督管理局和FDA的IND批准，並正在中國和美國進行開發。我們於中國已完成RTT對比BQT的頭對頭III期臨床試驗，並已向國家藥品監督管理局提交NDA，並已於2025年8月獲國家藥監局受理。一旦NDA獲得批准(預計於2026年底)，利福特尼唑預計將成為全球首個獲批銷售的針對幽門螺桿菌的新分子實體藥物，使其能夠充分利用競爭優勢，迅速抓住重要的市場機遇。同時，由於FDA授予了快速通道和QIDP認定，利福特尼唑可受益於FDA的加速審評流程，有望加快在美國及其他海外市場的上市步伐。

利福特尼唑的亮點包括：

- **獨特的多靶點協同作用機制，具有克服抗菌藥物耐藥性的潛力：**抗菌藥物耐藥性已成為全球重大而緊迫的健康威脅，對幽門螺桿菌感染的治療構成嚴峻挑戰。幽門螺桿菌是一種革蘭氏陰性微需氧病原體，與多種上消化道疾病密切相關，是胃癌的主要誘因。值得注意的是，約80%的胃癌與幽門螺桿菌有關，世界衛生組織已將幽門螺桿菌列為I類致癌物。根據《柳葉刀•感染病學》發佈的「2019年與85種病原體相關的全球負擔」，幽門螺桿菌在中國等七國位列疾病負擔相關病原體首位。根據弗若斯特沙利文的資料，2024年中國和全球幽門螺桿菌感染人數分別為6.211億和40.810億。

業 務

在幽門螺桿菌被發現後，人們已付出大量努力尋找有效的治療方案。目前推薦的一線治療幽門螺桿菌感染的BQT是由PPI、鉍劑和兩種抗菌藥組成的聯合療法。常用於治療幽門螺桿菌感染的抗菌藥（如克拉黴素、甲硝唑、左氧氟沙星和阿莫西林）並非專門用於幽門螺桿菌治療，同時亦被廣泛用於治療其他細菌感染。這種廣泛和頻繁的使用極大地促進了抗菌藥物耐藥性的發展。因此，這些抗菌藥在治療無關感染時的廣泛應用無意中導致了幽門螺桿菌耐藥性的上升。根據《中國12萬人幽門螺桿菌篩查報告》，中國普通人群對克拉黴素和氟喹諾酮類藥物（如左氧氟沙星）的耐藥率分別為53.77%和51.57%。我們的III期臨床試驗結果顯示，初治患者幽門螺桿菌臨床分離株對克拉黴素、甲硝唑、左氧氟沙星和阿莫西林的耐藥率分別為40.8%、68.2%、35.1%和8.1%，這與近期其他研究報告的數據大體相當。值得注意的是，對至少一種指南推薦抗菌藥的耐藥率高達85.1%，對兩種或以上指南推薦抗菌藥的多重耐藥率達到46.3%。雖然阿莫西林是為數不多的耐藥性相對較低的抗菌藥之一，被認為是治療幽門螺桿菌的最後一道防線，但其近年來的廣泛使用已導致耐藥性出現上升趨勢。如阿莫西林耐藥性繼續上升，可能很快將沒有有效的抗菌藥可用於根除幽門螺桿菌。

利福特尼唑是由利福霉素藥效團和硝基咪唑藥效團組成的穩定偶聯藥物。其通過抑制RNA聚合酶和通過硝基還原酶激活產生高活性物質，對微需氧菌和厭氧菌具有協同雙重作用機制。通過其多靶點作用機制，利福特尼唑具有克服現有耐藥性的潛力，同時顯著降低新耐藥性出現的風險。截至最後實際可行日期，基於從約1,000株幽門螺桿菌臨床分離株收集的數據，尚未發現對利福特尼唑耐藥的幽門螺桿菌菌株。

- **相比BQT具有潛在更佳的幽門螺桿菌根除療效：**龐大的患者群體，加上對幽門螺桿菌感染相關健康風險意識的不斷提高，持續推動著對有效根治療法的強勁需求。利福特尼唑擬作為三聯方案的一部分，與阿莫西林和PPI聯合使用，用於幽門螺桿菌的根除治療。

在我們的III期臨床試驗中，RTT在主要分析（mITT）人群中實現了超過90%的幽門螺桿菌根除率，高於BQT（92.0% vs. 87.9%；差值：4.1%；非劣檢驗 $p < 0.0001$ ；優效檢驗 $p = 0.034$ ）。此外，RTT在所有抗菌藥耐藥亞組中的幽門螺桿菌根除效果均高於BQT。值得注意的是，在多重耐藥人群中，RTT顯示出對BQT的優效性（89.9% vs. 81.2%；差值：8.7%；非劣檢驗 $p < 0.0001$ ；優效檢驗 $p = 0.023$ ），突顯了其解決抗菌藥物耐藥性問題和成為標準化一線治療方案的潛力。

業 務

- **良好的安全性特徵及潛在更佳的患者依從性：**我們的III期臨床試驗結果顯示，RTT組治療期間出現的臨床相關不良事件(TEAE)發生率為37.3%，而BQT組為53.2%。大多數TEAE嚴重程度為輕至中度，且未報告任何與利福特尼唑相關的嚴重不良事件(SAE)。這些結果表明，與BQT相比，RTT可能具有更佳的安全性和耐受性特徵。

此外，RTT因給藥方便而使患者依從性更好。由於抗菌藥半衰期存在顯著差異，接受BQT的患者必須遵守涉及多種藥物的複雜每日給藥計劃。例如，在以鉍劑、PPI、甲硝唑和四環素組成的一種常推薦的BQT方案中，患者通常需接受14天療程，期間甲硝唑和四環素每日服用三次或四次，而鉍劑和PPI各每日服用兩次。相比之下，RTT方案中，三種藥物均每日服用兩次。這種便利性的提升，連同潛在更佳的安全性和耐受性，預計將增強患者的依從性並降低治療中斷的可能性。依從性的改善反過來有助於長期維持其療效，並支持其在治療幽門螺桿菌感染方面的長期臨床價值。

- **具備成為標準化一線治療方案的巨大潛力，能夠與UBT無縫銜接：**隨著抗菌藥物耐藥性日益普遍，正確使用BQT通常需要根據胃鏡活檢或PCR藥敏檢測結果制定個體化治療方案。該個體化檢測不僅使治療過程複雜化，亦增加了患者的負擔。因此，其應用仍受限制，導致個體化治療方案在臨床實踐中難以實施。因此，經驗性使用BQT仍是治療幽門螺桿菌陽性患者的主要方法，但選擇兩種有效抗菌藥仍面臨重大挑戰。中國各地區幽門螺桿菌耐藥模式存在顯著差異。然而，現有抗菌藥耐藥數據多來自大城市和經濟發達地區，存在明顯偏差，影響了治療方案的合理制定、推薦和應用。因此，醫生對患者用藥史、臨床症狀和當地耐藥菌株流行情況的了解，對經驗性使用BQT根除幽門螺桿菌的療效至關重要。由於存在該等挑戰，中國經驗性使用BQT的根除率持續下降，部分地區已降至70%以下。因此，臨床亟需克服當前治療局限性，建立更有效的幽門螺桿菌感染根除策略。

業 務

RTT無需提前進行藥敏檢測，亦無需醫師考慮幽門螺桿菌耐藥模式的差異。這突顯其成為標準化一線治療方案的潛力，可解決因經驗治療不足及醫療資源有限導致的根除失敗問題，同時亦符合中國及全球抗菌藥管理原則。

與此同時，在「健康中國2030」國家戰略及中國疾病預防控制中心發佈的《中國幽門螺桿菌感染防控白皮書》等有利政策支持下，配合中國臨床指南建議，UBT已逐步納入常規健康檢查。針對胃癌高風險人群，實施幽門螺桿菌「篩查－治療」策略被視為最具成本效益的胃癌預防措施。然而，根據弗若斯特沙利文的資料，2024年，通過定期體檢診斷出的個體的院外治療率在全球及中國分別僅為19.9%及15.0%。現有治療方案複雜且抗菌藥使用不當可能導致患者依從性及根除成功率不佳。利福特尼啞有望與UBT無縫整合，推動針對幽門螺桿菌根除及胃癌預防的「篩查－治療」策略，從而釋放重大市場機遇。

- **近期競爭有限**：自該病原菌被發現以來，利福特尼啞是全球首個且截至最後實際可行日期，唯一一款處於臨床研發階段的針對幽門螺桿菌感染的新分子實體候選藥物。我們於中國已完成RTT對比BQT的頭對頭III期臨床試驗，並已向國家藥品監督管理局提交NDA，並已於2025年8月獲國家藥監局受理。待NDA獲批（預計2026年末），利福特尼啞有望成為全球首個獲批上市的針對幽門螺桿菌的新分子實體藥物。

根據弗若斯特沙利文的資料，目前中國及全球針對幽門螺桿菌感染臨床進展最快的候選藥物均為抑酸劑。由於利福特尼啞擬作為三聯方案的組成部分與抑酸劑聯合使用，這些候選藥物預計將與利福特尼啞形成互補而非競爭關係。因此，利福特尼啞在上市後預計將面臨有限的競爭，這使其能夠充分發揮競爭優勢並快速抓住重大市場機遇。

- **明確的臨床開發及商業化策略**：我們已與遠大生命科學簽訂獨家商業合作協議，以在大中華區（不包括台灣）推進利福特尼啞的商業化。有關協議條款的詳情，請參見「－商業化－與遠大生命科學就利福特尼啞(TNP-2198)展開合作」。我們旨在藉助其在胃腸疾病管理領域強大的營銷能力及豐富的商業化資源，推動產品快速獲市場認可並讓廣大患者可及，從而推動利福特尼啞的成功上市。

業 務

除了即將在中國市場推出利福特尼啞外，作為我們全球開發策略的一部分，利福特尼啞已獲得FDA的IND批准，用以治療幽門螺桿菌感染。由於獲得FDA授予的快速通道和QIDP認定，利福特尼啞可能受益於FDA的加速審評流程，有望加快在美國及其他海外市場的上市步伐。

- **廣泛的適應症拓展潛力，應對其他細菌感染：**利福特尼啞具備在幽門螺桿菌感染之外更廣泛的抗菌應用前景。這一潛力已通過我們的臨床前及I期臨床研究初步驗證，顯示利福特尼啞對其他多種重要病原體具有強效抗菌活性，包括但不限於陰道加德納菌和艱難梭菌。隨著獲得國家藥品監督管理局的IND批准，我們計劃推進利福特尼啞用於治療細菌性陰道病和艱難梭菌感染的臨床開發。截至最後實際可行日期，中國尚未有針對BV或艱難梭菌感染的創新型抗菌藥物獲准銷售，中國亦無處於II期或後期臨床開發階段的創新型小分子候選藥物。

用於植入體相關細菌感染的新化學實體抗菌候選藥物利福啞酮（TNP-2092注射劑）

核心產品利福啞酮是一款三靶點抗菌候選藥物，用於治療植入體相關細菌感染。其為全球首個在臨床可實現劑量下有望對生物膜感染有效的新分子實體候選藥物。截至最後實際可行日期，利福啞酮注射劑已獲得國家藥品監督管理局和FDA的IND批准，用於治療PJI和ABSSSI，並且已在中國和美國完成六項臨床試驗，包括兩項I期臨床試驗、三項臨床藥理學試驗及一項II期臨床試驗。利福啞酮注射劑已獲得FDA授予的用於治療PJI、ABSSSI及CRBSI的快速通道認定及QIDP認定。利福啞酮注射劑亦已獲得FDA授予的用於治療PJI的孤兒藥資格認定。對於LVAD感染的治療，我們計劃於2026年上半年向國家藥品監督管理局提交IND申請，並於2026年上半年向FDA提交II期研究方案，以擴大適應症範圍。我們計劃於2026年下半年在美國啟動利福啞酮治療LVAD感染的II期臨床試驗。

利福啞酮注射劑的亮點包括：

- **全球唯一處於後期臨床開發階段、針對日益增長的植入體相關細菌感染臨床需求的候選藥物：**受醫療技術進步及人口老齡化推動，植入醫療器械的使用日趨普遍。然而，與植入醫療器械相關的感染已成為重大臨床挑戰。植入體相關細菌感染主要由生物膜形成引起，即細菌會附著於植入醫療器械表面，並進入休眠、低代謝狀態。在此狀態下，細菌對傳統抗生素產生

業 務

高度耐受性，而傳統抗生素通常通過靶向分裂活躍的細胞以及破壞細胞壁合成發揮作用。因此，傳統抗生素對生物膜感染基本無效。故當前標準治療主要依賴翻修手術（移除器械、徹底清創並植入新器械），整個治療過程漫長、複雜、費用高昂且患者負擔極重。在某些病例中，因患者依賴植入器械，器械移除並不可行。截至最後實際可行日期，利福喹酮是全球唯一針對植入體相關細菌感染處於後期臨床開發階段的候選藥物。

例如，關節置換手術通過使用人工關節植入體替代受損關節，治療諸如關節炎、關節病變、骨關節炎和類風濕性關節炎等病症。根據弗若斯特沙利文的資料，全球PJI發病率預計將由2024年的8.64萬例增加至2029年的16.50萬例，並進一步增加至2035年的42.58萬例，2024年至2030年的複合年增長率為13.8%，2029年至2035年的複合年增長率為17.1%。中國PJI的發病率估計將由2024年的2.25萬例增加至2029年的4.45萬例及2035年的8.65萬例，2024年至2029年的複合年增長率為14.6%，2029年至2035年的複合年增長率為11.7%。截至最後實際可行日期，全球尚無用於治療PJI的創新型抗菌藥物獲批銷售，利福喹酮是唯一處於臨床開發用於治療PJI的小分子候選藥物。

左心室輔助裝置(LVAD)是一種植入晚期心力衰竭患者的機械循環支持裝置，是除人工關節外另一類具有顯著感染風險的植入醫療器械。根據弗若斯特沙利文的資料，LVAD感染的三年累計感染率約為60%，且發生感染的患者一年死亡率比未感染患者高出5.6倍。截至最後實際可行日期，全球尚無用於治療LVAD感染的創新型抗菌藥物獲批上市或處於II期或臨床開發較後階段。

- **獨特的三靶點協同作用機制，對生物膜感染具有強效抗菌活性：**利福喹酮是由利福霉素及喹啉酮（氟喹諾酮類抗菌藥的一種生物電子等排體）兩個藥效團結合而成的穩定偶聯藥物。利福喹酮通過協同作用機制發揮抗菌活性，可同時抑制RNA聚合酶、DNA旋轉酶和拓撲異構酶IV，這些均與細菌基因的複製和表達相關。這種多靶點方式預計不僅能增強對生物膜的殺菌效力，亦能降低自發耐藥性頻率。我們的臨床前研究顯示，利福喹酮對多種臨床上重要的革蘭氏陽性菌和特定革蘭氏陰性菌均具有廣譜殺菌活性，

業 務

其中金黃色葡萄球菌和表皮葡萄球菌正是導致ABSSSI感染、PJI感染和LVAD感染的主要病原體。我們的臨床前和臨床研究進一步證明利福喹酮對包括MRSA和QRSA在內的耐藥菌株保持強效活性，且自發突變頻率極低($<10^{-12}$)。相較於傳統利福平和氟喹諾酮類聯合療法，利福喹酮對生物膜感染表現出更優異的協同殺菌效果。在人工關節感染、中心靜脈導管感染和人工心臟瓣膜感染等多種植入體相關感染的動物模型中，利福喹酮均展現出比現有抗生素更良好的治療效果。

- **療效與安全性獲臨床驗證：**我們的臨床試驗亦證實，利福喹酮安全且有效。在美國完成的一項針對治療ABSSSI、以萬古黴素為對照組的II期臨床試驗中，利福喹酮展現高於萬古黴素（最常用的抗生素之一）的療效，其於mITT人群的早期臨床反應率較萬古黴素組更高(76.9% vs. 67.5%)。值得注意的是，利福喹酮的優勢在耐藥人群中更為顯著 (MRSA：78.1% vs. 57.9%；QRSA：75.9% vs. 55.6%)。此外，該試驗中利福喹酮表現出令人鼓舞的安全性與耐受性特徵，TEAE發生率與萬古黴素相當。在美國完成的一項針對全髖／全膝關節置換術患者的利福喹酮關節組織分佈研究中，結果顯示利福喹酮於這些患者中耐受性良好，在滑液和骨組織中濃度較高。利福喹酮在滑液和骨組織中達到的濃度，預計將超過針對90%的PJI臨床分離株的最低生物膜殺菌濃度(MBBC₉₀)，表明其具有治療PJI的潛力。
- **全新的關節腔給藥方案，有望重新定義早期PJI治療方案：**為充分發揮利福喹酮的治療潛力，我們正同時開發其IV及IA給藥方案，旨在建立IV/IA協同治療策略，以增強感染不同階段的療效。IV給藥對控制全身性感染至關重要，而IA給藥則能實現靶向性局部遞送，直接抵達感染部位，尤其適用於生物膜在植入裝置上持續存在的情況。IA給藥有望提高無需手術即可治癒的更好的機會。若能成功，其有潛力變革早期或急性PJI當前的治療方案。
- **廣泛的適應症拓展潛力：**在美國，約25.6%的醫療相關感染與植入醫療器械有關，每年導致170萬例感染。我們認為利福喹酮具有廣泛的適用性，並在其他植入醫療器械相關細菌感染（如中心靜脈導管和人工心臟瓣膜）方面具有強大潛力。具體而言，我們計劃通過上市後試驗探索利福喹酮注射劑用於CRBSI。此外，預防植入體相關細菌感染代表著巨大的未被充分開發的

業 務

市場機遇，因為目前有效的預防療法有限，且感染後果往往非常嚴重。我們有能力進一步將利福啞酮的應用拓展至高風險手術的預防性使用，從而最大限度地發揮其臨床和商業潛力。

TNP-2092口服製劑 – 全球首個用於治療腸道細菌代謝相關疾病的多靶點抗菌候選藥物

除注射製劑外，我們正在開發用於治療HE和IBS-D的TNP-2092口服製劑（主要產品）。研究已證實，腸道細菌代謝與許多常見嚴重疾病（包括HE和IBS-D）的病理生理學之間存在密切聯繫。HE是一種嚴重的神經精神併發症，影響高達28%的肝硬化患者。根據弗若斯特沙利文的資料，2024年中國和全球的HE患病率分別為170萬例和930萬例。IBS是最常見的腸腦互動障礙，影響全球5%至10%的人群，而IBS-D是IBS的主要亞型之一。根據弗若斯特沙利文的資料，2024年中國和全球的IBS-D發病率分別為1.199億例和4.897億例。

儘管HE和IBS-D全球患病率甚高，但其治療選擇仍有限。利福昔明作為腸道特异性抗菌藥物，因其在胃腸道局部作用且全身吸收極少，安全性良好，已成為廣泛用於治療HE和IBS-D的處方藥物。2024年全球銷售額達20億美元，體現了其商業成功及臨床重要性。然而，利福昔明的自發耐藥頻率相對較高，且在中國尚未獲批用於HE或IBS-D。當前針對HE的藥物開發仍集中於氨控制，對病原體來源的毒性代謝物直接抑制有限，這成為實現症狀快速緩解的主要障礙。因此，對能直接作用於腸道細菌代謝、安全有效的局部作用治療方案的臨床需求巨大。

截至最後實際可行日期，我們已在中國完成TNP-2092膠囊的四項I期及II期臨床試驗。

TNP-2092口服製劑的亮點包括：

- **潛在更優的療效、更低的耐藥性發生頻率及更佳的益生菌選擇性：**憑藉獨特的多靶點作用機制，TNP-2092靶向三種關鍵細菌酶，即RNA聚合酶、DNA旋轉酶及DNA拓撲異構酶IV。其能夠同時干擾細菌基因複製及轉錄過程，使得細菌通過單點突變產生耐藥性的難度大幅增加。因此，與利福昔

業 務

明相比，TNP-2092在金黃色葡萄球菌中表現出極低的自發耐藥頻率($<10^{-12}$ vs. 約 10^{-8})。基於與利福昔明相似的藥代動力學特性(即腸道局部作用且全身暴露量極低)，TNP-2092表現出與利福昔明相似的抗菌譜，但對產氨腸道細菌具有更優異的活性，且對益生菌菌株的選擇性更高。

- **卓越的安全性：**TNP-2092膠囊已在四項I期和II期臨床試驗中獲評估，包括針對健康志願者及患有高氨血症的肝硬化患者的研究。在所有研究中，TNP-2092口服製劑均顯示出良好耐受性，未報告重大安全性問題。考慮到目標人群的脆弱特性，其肝功能常處於受損狀態且發生藥物不良反應風險更高，因此這些結果尤為重要。

作為腸道局部作用藥物，TNP-2092口服製劑已實現較低的全身暴露量。臨床藥代動力學數據顯示，肝硬化患者體內的濃度－時間曲線下面積僅為同等靜脈給藥劑量的0.61%至3.22%。鑒於注射製劑的安全性已通過臨床驗證，口服製劑更低的全身暴露量意味著其安全窗顯著更寬，使其成為用於長期治療HE及其他腸道細菌代謝相關疾病的理想候選藥物。

- **療效特徵令人鼓舞：**我們針對肝硬化及高氨血症患者開展的TNP-2092膠囊安全性、有效性及藥代動力學特徵II期臨床試驗結果顯示，血氨水平正常化患者比例(即降至 $47 \mu\text{mol/L}$ 以下)及血氨水平較基線的絕對降幅均呈現劑量相關性。值得注意的是，600mg劑量組在正常化率及降氨幅度方面與安慰劑組相比均在統計上出現顯著改善($p < 0.05$)。此外，基於非頭對頭比較，該劑量下TNP-2092膠囊降低血氨水平的效果超過了觀察到的利福昔明療效。這些發現提供了強有力的臨床證據，證明TNP-2092膠囊在改善高氨血症方面的強大功效，而高氨血症是HE發展的關鍵誘因。

多靶點偶聯分子技術、高素質研發團隊及卓越的臨床開發顧問及科學顧問團隊賦能的強大且全面整合的研發實力

我們的多靶點偶聯分子技術平台是全面整合的研發引擎，涵蓋藥物設計、合成及評估的全流程，戰略聚焦於細菌感染及細菌代謝相關疾病領域。開發此平台的主要目標在於解決抗菌藥物開發中的關鍵挑戰，即抗菌藥物耐藥性和抗菌藥物耐受性。藉

業 務

由此平台，我們精心挑選潛在靶點、設計與合成偶聯分子，並基於評估結果反覆微調分子結構。我們已利用多靶點偶聯分子技術開發多種多靶點偶聯藥物，包括已成功推進至後期臨床開發階段的利福特尼啞及利福啞酮。我們多靶點偶聯分子技術的亮點包括：

- **偶聯分子設計。**藉助我們對關鍵細菌藥物靶點的深入理解及在結構－活性關係方面的廣博知識，在計算機輔助藥物設計的支持下，我們識別合適靶點，並使用經臨床驗證的藥效團作為構建模塊，設計能夠同時通過兩種或以上不同機制發揮作用的偶聯分子。此方法顯著降低了與安全性和有效性相關的開發風險。同時，偶聯作用增強了靶點特異性，在保留預期多靶點作用機制的同時減少脫靶效應。
- **偶聯分子評估。**我們對偶聯分子的評估圍繞基於細菌等基因抗性突變菌株的檢測系統展開。該等基因突變組是細菌層面的工具，幫助我們系統性評估偶聯分子。具體而言，我們分別及組合誘導每個計劃靶點的耐藥性突變，從而構建一組除特定耐藥突變外基因完全相同的菌株。由於這些菌株除工程化耐藥突變外遺傳背景一致，因而能夠快速精確地評估偶聯分子的作用機制及抗菌效力。我們對偶聯分子的評估在發現階段指導偶聯分子設計中發揮關鍵作用，通過優化效力、靶點平衡及協同效應，以篩選具最佳多靶點結合能力及強大治療潛力的偶聯分子。

我們將中國專業的內部研發團隊與美國卓越的臨床開發顧問團隊相結合，形成了強大且全面整合的研發能力，使我們能夠在中美兩地高效執行新藥開發。截至最後實際可行日期，我們擁有由38名僱員組成的專業內部研發團隊，平均具備超過10年的行業經驗，且研發團隊中50%左右的成員持有碩士或以上學位。我們的許多研發團隊成員曾任職於領先的跨國公司和國內生物製藥公司，在推動藥物發現與開發項目方面擁有多年經驗。我們的高素質研發專業團隊具備多元化背景，包括但不限於生物學、化學、藥理學和臨床醫學，其專業知識和技能涵蓋早期藥物發現、臨床前開發和臨床開發、CMC、質量控制和監管事務。在組建研發團隊時，我們高度重視學術資歷、行業經驗和互補性專業知識。

業 務

我們獲得由20餘名臨床開發諮詢師組成的卓越團隊支持，成員包括知名科學家、臨床醫生及行業領袖，如前FDA官員及臨床開發專家Mark Goldberger博士、頂尖生物統計學專家Mark Chang博士，以及具備心室輔助裝置感染領域專業知識的頂尖感染性疾病專家Saima Aslam博士。這些專家提供寶貴見解與指導，並在制定及執行我們的全球臨床開發策略中發揮關鍵作用。此外，我們已成立由四位世界頂尖科學家及臨床醫生組成的科學顧問委員會，包括德高望重的科學家、美國科學院及中國科學院院士、中國北京生命科學研究所所長王曉東博士；美國科學院、美國醫學科學院及美國藝術與科學院院士Steven McKnight博士；美國科學院、美國科學促進會及美國藝術與科學院院士Richard Losick博士；以及國際公認的消化病學領域領軍人物Kenneth Chang博士。我們定期與科學顧問委員會溝通，以獲取科學與策略事宜的建議。

我們的多靶點偶聯分子技術及管線資產受到結構完善的全球專利組合的保護，截至最後實際可行日期，該組合包括在中國大陸的14項已授權專利及11項專利申請，在美國的5項已授權專利及8項專利申請，在其他司法權區的23項已授權專利及62項專利申請，以及5項PCT待審專利申請。尤其是，我們擁有15項與利福特尼啞（或TNP-2198）相關的已授權專利及44項專利申請，以及4項與利福啞酮（或TNP-2092）相關的已授權專利及26項專利申請。

根據在中國和美國的豐富臨床開發經驗制定全球發展戰略

我們以臨床需求為臨床開發導向，旨在開發出有潛力成為細菌感染和細菌代謝相關疾病最佳治療方案的候選藥物。截至最後實際可行日期，我們在中國和美國就管線資產已開展或正在進行共16項臨床試驗。在啟動任何臨床試驗之前，我們都會徹底評估中國和美國不同的臨床需求，並策略性地設計我們的開發計劃，以符合各市場的治療重點。例如，我們優先在中國開展利福特尼啞用於治療幽門螺桿菌感染的臨床開發，旨在應對中國更為緊迫的抗菌藥物耐藥性挑戰。對於植入體相關的細菌感染，鑒於美國醫療器械植入體的患病率較高，我們決定在美國啟動早期臨床試驗，隨後在美國和中國開展III期MRCT。

我們與中美兩國的知名胃腸病學、肝病學、心臟病學、骨科及傳染病專家建立了互信關係，並積極進行深入交流。在大部分臨床試驗中，我們與中美兩國的知名主要研究者合作，我們相信這有助於臨床試驗的高效開展，從而實現我們候選藥物的臨床

業 務

和商業價值。我們亦撰寫或與主要研究者合作撰寫了多篇研究論文，其中18篇發表在SCI索引期刊上，截至最後實際可行日期，總影響因子為159。例如，利福特尼啞的早期臨床數據於2024年作為特色文章之一發表在《柳葉刀·感染病學》雜誌上，引起了全球關注。此外，我們的候選藥物成果已以海報或口頭報告的形式在國際頂級會議上進行展示。例如，我們在2025年2月的第九屆抗菌藥物耐藥性大會上展示了多靶點藥物偶聯技術，作為解決抗菌藥物耐藥性的方案；我們亦於2025年5月在美國舉辦的胃腸疾病領域規模最大的國際會議DDW大會上展示了利福特尼啞的III期臨床試驗結果，並被評選為傑出全體會議報告。此外，我們亦在IDWeek 2024（於2024年10月由美國傳染病學會、美國醫療保健流行病學會、HIV醫學協會、兒科傳染病學會和傳染病藥劑師學會聯合舉辦的年會）上展示了一系列利福啞酮的研究成果。

我們與監管機構建立了有效的溝通渠道，並一直與FDA和國家藥品監督管理局等主要市場監管機構密切合作。利福特尼啞和利福啞酮已獲得FDA的多項認定，包括QIDP認定、孤兒藥資格認定和快速通道認定，可使這些藥品獲得更短的監管審查和更長的獨家銷售期（孤兒藥資格認定為七年，QIDP認定可再延長五年）。我們積極與監管機構就臨床試驗設計和監管途徑進行溝通，並致力於以最高效的方式推進候選藥物的臨床開發。利福特尼啞及利福啞酮的研發獲得「重大新藥創製」科技重大專項的資金支持，利福啞酮注射劑獲得中國科學技術部舉辦的全國顛覆性技術創新大賽優勝獎。

管理團隊經驗豐富且具國際視野，並獲得知名投資者的強力支持

我們由經驗豐富、富有遠見的管理團隊領導，彼等在研發和企業管理方面擁有豐富的經驗。尤其是，我們由創始人、董事會主席兼首席執行官馬博士領導，其擁有超過30年的研發和管理經驗。在創立本公司之前，他曾擔任雅培實驗室沃爾韋勒協會(Volwiler Society of Abbot Laboratories)的資深研究員，亦曾擔任全球結核病新藥研發聯盟(TB Alliance)的首席科學官。馬博士在一系列創新藥物（如啞紅黴素、普雷托曼尼、利福特尼啞及利福啞酮）的發現和開發中擔任重要或主導角色。馬博士在新藥開發領域發表了100多篇研究文章，引用次數超過6,000次，h指數為44。彼為80多項專利申請的發明人或共同發明人。

業 務

我們的首席商務官畢潔博士擁有近20年的行業經驗，在加入本集團之前，曾在賽諾菲（中國）投資有限公司擔任中國區業務發展負責人。我們的醫學事務副總裁耿國柱博士擁有逾10年的行業經驗，曾在上海恒瑞醫藥有限公司等知名醫藥公司任職。有關彼等的履歷，請參閱「董事及高級管理層」。

我們的高級管理團隊平均擁有約20年的行業相關或專業管理經驗。我們相信，管理團隊的經驗和專業知識將繼續推動我們未來的增長。

我們獲得了眾多知名投資者的支持，彼等認可我們的成就並對我們的增長潛力充滿信心，包括Cumbre、AMR Action Fund、WuXi Fund、北極光創投、元禾控股、燕創資本、香商投資及高特佳。尤其是，AMR Action Fund由國際製藥商協會聯合會(IFPMA)與世界衛生組織聯合發起。主要投資者包括安進(Amgen)、拜耳(Bayer)、勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim)、衛材(Eisai)、禮來(Eli Lilly)、葛蘭素史克(GSK)、強生(Johnson & Johnson)及輝瑞(Pfizer)等跨國製藥公司。該基金致力於投資專注於解決抗菌藥物耐藥性的公司，我們是唯一一家獲得AMR Action Fund投資的非歐美生物技術公司。我們的股東不僅為我們提供了專業的行業洞見，更為我們搭建了與中國乃至全球生物製藥產業的重要合作橋樑。

我們的戰略

加快核心產品及主要產品的臨床開發、監管審批流程和商業化進程

我們計劃快速推進核心產品及主要產品的臨床開發、監管審批流程和商業化進程。尤其是：

利福特尼啞(TNP-2198)

- **幽門螺桿菌感染的監管批准。**我們已在中國完成RTT對比BQT治療幽門螺桿菌感染的頭對頭III期臨床試驗。我們已於2025年8月向國家藥品監督管理局提交NDA，預計於2026年底獲得NDA批准。
- **推廣及商業化。**我們已與遠大生命科學就利福特尼啞在大中華區（不包括台灣）的商業化簽訂獨家商業合作協議。於利福特尼啞在中國上市後，我們將進行藥物經濟學和上市後研究，以評估利福特尼啞的實際成本效益、安全性和臨床結果，並在更廣泛的患者人群中探索其臨床潛力。此外，我們計劃積極與相關部門協商，推動將利福特尼啞納入國家醫保藥品目錄，我們相信這將顯著提升其市場滲

業 務

透率。憑藉其獨特優勢，我們還將積極推動將RTT作為一線治療方案納入專家共識和臨床指南。

- **區域擴張。**憑藉獲得FDA的IND批准以及快速通道和QIDP認定，我們計劃快速推進利福特尼啞在美國及其他海外市場的開發。尤其是，我們計劃啟動一項生物利用度研究，以比較利福特尼啞片劑及利福特尼啞膠囊的吸收率，隨後於2026年下半年在美國進行針對幽門螺桿菌感染的IIb期臨床試驗。
- **方案優化。**我們計劃優化利福特尼啞的治療方案，以縮短治療時間和減少用藥負擔，預計這將進一步提高患者的依從性和治療效果。
- **適應症拓展。**隨著獲得國家藥品監督管理局的IND批准，我們計劃推進利福特尼啞用於治療細菌性陰道病和艱難梭菌感染的臨床開發。尤其是，我們計劃於2027年在中國啟動利福特尼啞用於治療細菌性陰道病的II期臨床試驗。

利福喹酮 (TNP-2092注射劑)

- **急性細菌性皮膚及皮膚結構感染(ABSSSI)。**我們計劃採用快速上市和差異化的臨床開發策略，首先啟動針對ABSSSI治療的III期MRCT。具體而言，根據弗若斯特沙利文的資料，38%的ABSSSI例來自醫院，而約60%至70%的醫院感染與植入醫療器械相關。鑒於利福喹酮在美國開展的萬古黴素對照II期臨床試驗中展現出治療ABSSSI的療效提升，以及其對生物膜感染的有效性，我們相信利福喹酮具有獨特的優勢，將能把握巨大的未開發市場機遇。我們已獲得FDA和國家藥品監督管理局批准開展ABSSSI的III期臨床試驗，預計將於2026年下半年啟動III期MRCT。
- **人工關節感染(PJI)。**我們目前正在中國開展Ib/IIa期臨床試驗，以評估利福喹酮IA給藥治療PJI。我們已獲得FDA和國家藥品監督管理局批准開展利福喹酮IV給藥治療PJI的III期臨床試驗。我們預計將於2026年下半年完成在中國的進行中II期臨床試驗，並在ABSSSI III期MRCT完成後(該試驗預計於2029年完成)開始III期MRCT。
- **左心室輔助裝置(LVAD)感染。**我們計劃於2026年上半年向國家藥品監督管理局提交IND申請，及於2026年上半年向FDA提交II期研究方案，以擴大適應症範圍。我們擬於2026年下半年在美國啟動利福喹酮注射劑治療LVAD感染的II期臨床試驗。

業 務

- **植入體相關適應症擴展。**我們將尋求合適的機會啟動更多適應症的臨床試驗，包括治療CRBSI和預防植入體相關感染。

TNP-2092口服製劑

- **肝性腦病(HE)。**我們已完成TNP-2092膠囊在肝硬化高氨血症患者中的Ib/IIa期臨床試驗。我們計劃於2027年向FDA提交IND申請並啟動IIb期MRCT。
- **腹瀉型腸易激綜合徵(IBS-D)。**我們將為這一適應症尋求區域或全球合作夥伴關係來探索合作開發機會。

利用我們的多靶點偶聯分子技術，快速推進其他新型候選藥物的開發

我們計劃繼續推進其他候選藥物的臨床前和臨床開發：

細菌感染

- **TNP-2092外用製劑。**耐藥菌株(包括MRSA和QRSA)和生物膜感染是糖尿病足部感染治療的主要臨床挑戰。TNP-2092外用製劑已在體外和體內試驗中顯示出針對這些耐藥菌株和生物膜相關感染的強大殺菌活性。我們已在中國獲得IND批准，預計將於2027年啟動I/II期臨床試驗。
- **TN*Bi*-1。**TN*Bi*-1是一種內部發現的新型小分子化合物，具有新穎的作用機制。TN*Bi*-1具有窄譜作用機制，專門用於幽門螺桿菌感染的治療。該系列的作用機制已經闡明。TN*Bi*-1目前處於先導化合物優化階段，我們預計將於2026年下半年提交IND申請。
- **TN*Bi*-2。**TN*Bi*-2是利用我們的多靶點偶聯分子技術發現的多靶點偶聯藥物系列。TN*Bi*-2旨在解決NTM-PD領域的臨床需求，具有攻克抗菌藥物耐藥性和通過減少用藥負擔簡化用藥方案的潛力。TN*Bi*-2目前正處於先導化合物優化階段，我們預計將於2027年提交IND申請。

業 務

細菌代謝

- **TNBm-1**。TNBm-1是一種新型雙功能分子，可同時靶向關鍵的腸道細菌代謝途徑並調節宿主核受體，為治療代謝性疾病提供巨大的治療潛力。TNBm-1目前正處於先導化合物識別階段，我們預計將於2028年提交IND申請。

我們將繼續利用我們的多靶點偶聯分子技術來尋找和開發有潛力成為最佳治療方案的新候選藥物，以解決重大臨床需求。

積極尋求機會引入互補或協同資產，以擴大我們的產品管線

我們將密切關注並緊跟不斷變化的臨床需求，並積極與專注於細菌感染和細菌代謝相關疾病治療的全球領先製藥公司和新興生物技術公司進行溝通。我們將尋找機會獲取有潛力的候選藥物，並評估可進行許可引進或聯合開發安排的相關資產，以在中國進行商業化。我們的目標是通過引入與我們的藥物產品組合互補或協同的創新候選藥物，進一步擴大我們的管線。

進一步加強我們的製造和質量控制能力

我們擁有完善的質量控制體系，並已獲得利福特尼啞的《藥品生產許可證》(B證)。該體系根據中國的GMP要求建立和完善。我們致力於持續升級質量控制實踐，並投資於工藝優化，以確保產品質量、監管合規及成本效益。

我們計劃建設一座符合GMP標準的生產工廠，以建立自主生產能力。該生產工廠設計用於生產片劑和膠囊等多種口服劑型。該工廠於2028年投入運營後，我們計劃採用合資格CDMO/CMO外包生產和自主生產相結合的方式，以優化生產靈活性和效率，同時有效控制成本。

業 務

探索商業合作機會，將管線資產的全球價值最大化

我們致力於積極探索商業合作機會，並持續拓展全球業務版圖。我們將採取靈活的策略，積極尋求與全球及地區領先的製藥公司進行授權、聯合開發和聯合商業化的機會。我們相信，此類合作將為我們管線資產的推進和商業化帶來巨大的協同效應，並在全球範圍內將我們管線的商業價值最大化。

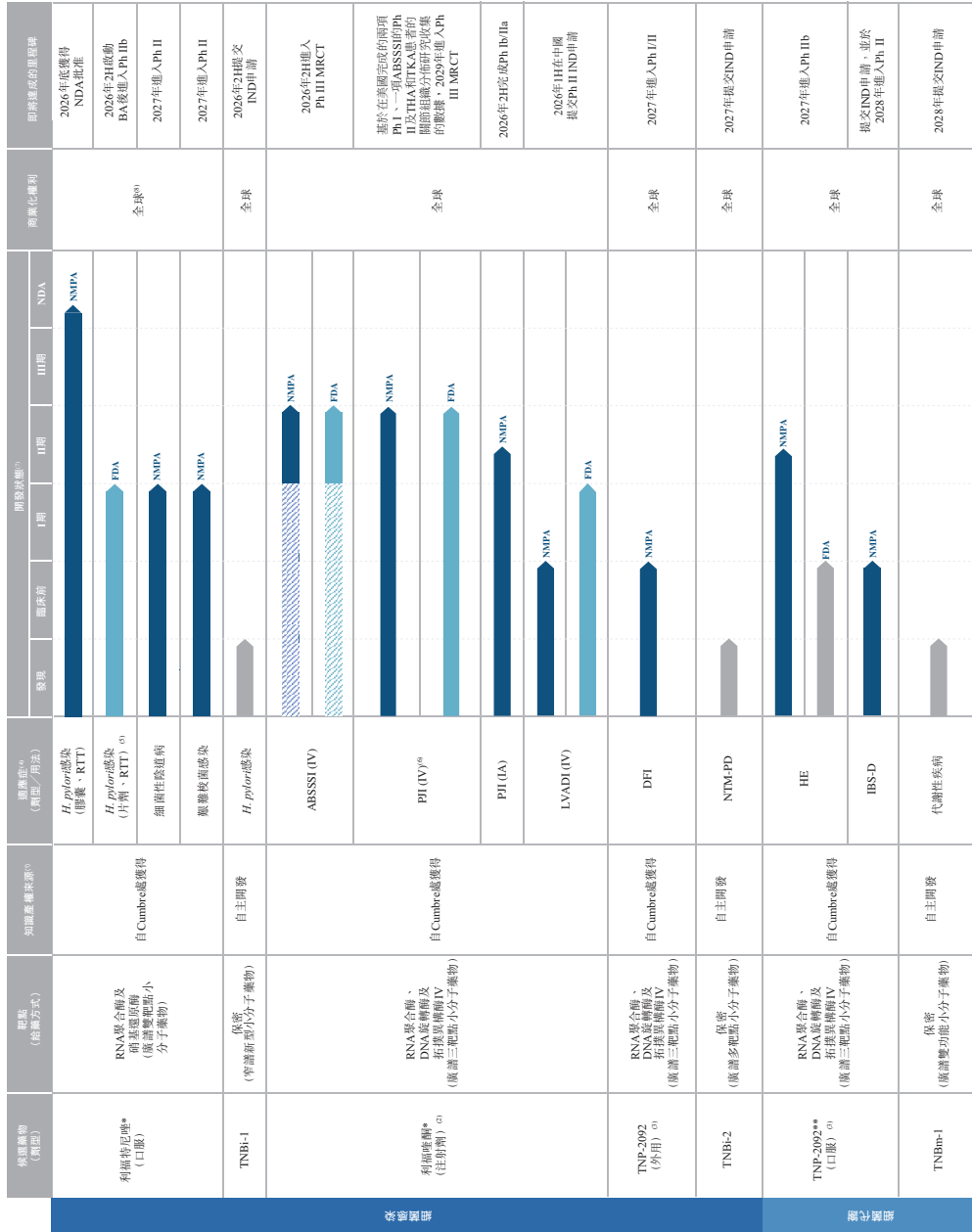
我們的管線產品

細菌感染及與細菌代謝相關的疾病代表著重大的市場機遇，同時對創新產品存在大量臨床需求。截至最後實際可行日期，我們是全球首家且唯一一家致力於開發針對細菌感染及代謝相關疾病領域的多靶點新分子實體的基於平台的生物製藥公司。我們的管線旨在應對多種高發且危害重大的疾病，包括幽門螺桿菌感染、植入體相關細菌感染、肝硬化的肝性腦病以及腹瀉型腸易激綜合徵。我們的目標是通過為中國及全球患者提供安全、有效且創新的治療選擇，開發出最佳治療方案，以應對抗菌藥物耐藥性和抗菌藥物耐受性等關鍵挑戰。

我們以臨床需求為導向，專注於為細菌感染及細菌代謝相關疾病領域開發差異化療法。利用我們的多靶點偶聯分子技術，我們正在推進7款創新候選藥物的研發。其中，兩款核心產品已進入II期或更後期的臨床試驗階段。我們最為先進的研發資產—利福特尼啞，作為核心產品之一，已完成III期臨床試驗，正在NDA申請的籌備階段。它有望成為全球首個獲得上市批准的多靶點抗生素。作為我們全球開發戰略的一部分，利福特尼啞和利福啞酮均已獲得國家藥品監督管理局和FDA的IND批准，正在中國和美國同步開發。值得注意的是，它們已獲得FDA的多項認定，包括QIDP認定以及快速通道認定和孤兒藥資格認定。

業 務

除臨床階段的研發資產外，我們還在推進另外4款候選藥物，這些藥物已獲得IND批准，或者目前處於臨床前階段。下列圖表展示我們的管線，並匯總了截至最後實際可行日期，我們處於臨床階段及臨床前階段的候選藥物的開發狀態：



■ NMPA ■ FDA ■ IND前 ■ Cumbrice Inc. 在國內進行的研究 ■ Cumbrice Inc. 在美國進行的研究

業務

縮寫：RTT = 利福特尼唑三聯療法，利福特尼唑聯合阿莫西林和PPI使用，用於幽門螺桿菌的根除治療；RNA = 核糖核酸；DNA = 脫氧核糖核酸；IV = 靜脈給藥（指劑型/給藥方式時）；IA=關節腔內給藥；*H. pylori* = 幽門螺桿菌；PJI = 人工關節感染；ABSSSI = 急性細菌性皮膚及皮膚結構感染；LVADI = 左心室輔助裝置感染；CRBSI = 中心靜脈導管相關血流感染；DFI = 糖尿病足感染；NTM-PD = 非結核分枝桿菌肺炎；HE = 肝性腦病；IBS-D = 腹瀉型腸易激綜合徵；NMPA = 國家藥品監督管理局；FDA = 美國食品藥品監督管理局；IND= 新藥臨床試驗申請；NDA = 新藥上市申請；Ph = 期；BA = 生物利用度研究；MRCT = 多區域臨床試驗；IH=上半年；2H=下半年。

附註：

* 核心產品

** 主要產品

1. 我們核心產品組合相關的專利權由Cumbre作為A輪投資的一部分轉讓予我們，而基於這些專利，我們進一步將利福特尼唑獨立確立為臨床前候選藥物，開發出TNP-2092（口服）及TNP-2092（外用）作為新產品並進行了所有後續研發活動以推進在研產品的臨床開發，並且我們擁有開發、製造及商業化利福特尼唑、利福啶酮、TNP-2092（口服）及TNP-2092（外用）的全球權利。我們的創始人、執行董事兼首席執行官馬振坤博士（「馬博士」）曾任Cumbre Inc.的醫學化學部董事。在Cumbre Inc.任職期間，彼對導致最終發現利福特尼唑及TNP-2092化學系列的化合物系列的發現做出了重大貢獻。詳情請參閱「許可、權利及義務」。
2. 利福啶酮的I期SAD及MAD臨床試驗由Cumbre Inc.進行，而我們管線產品的所有其他臨床試驗均獨立進行。
3. 利福啶酮、TNP-2092（口服）及TNP-2092（外用）具有相同活性成分，由利福霉素藥效團和喹啉酮藥效團組成。然而，該等產品擁有不同的產品配方、不同的給藥途徑及不同的適應症。其將作為獨立產品受規管。
4. 我們所有管線產品均為I類創新候選藥物，擬作為一線或初始治療。除用於幽門螺桿菌的RITT外，所有其他管線產品均作為單一療法進行開發。
5. 於2023年3月，基於利福特尼唑膠囊在中國取得的I期及II期臨床試驗結果，我們已獲得FDA的IND批准以進行生物利用度研究，從而比較利福特尼唑片劑與利福特尼唑膠囊的吸收情況。
6. 憑藉先前完成的臨床試驗中收集的數據，包括利福啶酮治療ABSSSI在美國的II期臨床試驗，我們獲得FDA及國家藥品監督管理局的監管許可，以進行利福啶酮治療PJI的III期MRCT。
7. 基於先前臨床試驗收集的數據（包括在美國完成的兩項I期臨床試驗、一項ABSSSI的II期臨床試驗及THA和TKA患者的關節組織分佈研究），我們獲得了FDA的監管許可，允許在美國及中國通過IV給藥進行利福啶酮用於PJI的III期臨床試驗。監管機構要求就利福特尼唑、利福啶酮及TNP-2092（口服）單獨及依序進行Ia期及Ib期臨床試驗，而我們自願選擇對利福特尼唑進行IIa期及IIb期作為獨立的II期試驗。
8. 於2024年11月，我們與遠大生命科學就利福特尼唑在大中華區（不包括台灣）的商業化訂立了獨家商業化協議。有關該協議主要條款的進一步詳情，請參閱「商業化－與遠大生命科學就利福特尼唑(TNP-2198)展開合作」。

資料來源：公司數據

業 務

主要產品：利福特尼唑 — 自幽門螺桿菌被發現以來，全球首款用於該病原體感染的新分子實體候選藥物

概述

利福特尼唑是一種新型候選藥物，具有協同多靶點作用機制，可對抗厭氧菌和微需氧菌，包括幽門螺桿菌、陰道加德納菌和艱難梭菌。自幽門螺桿菌被發現以來，利福特尼唑有望成為40多年來全球首款獲批上市的針對這一重要病原體感染的新分子實體藥物。同時也是全球首款獲得上市批准的多靶點抗生素。鑒於其在治療可能導致嚴重且危及生命狀況的幽門螺桿菌感染方面的潛力，FDA已將利福特尼唑認定為QIDP。

利福特尼唑是一種穩定的偶聯藥物，由利福霉素藥效團和硝基咪唑藥效團組成。它通過利福霉素藥效團抑制RNA聚合酶以及經硝基還原酶通過硝基咪唑藥效團激活產生高反應活性物質，對微需氧菌和厭氧菌發揮協同雙重作用機制。此外，硝基咪唑藥效團通過與DNA模板形成氫鍵，對抑制RNA聚合酶發揮作用。利用這種多靶點的協同作用機制，利福特尼唑有望克服抗菌藥物耐藥性這一重要且日益嚴重的臨床挑戰，並使其成為幽門螺桿菌感染的一線治療藥物。在胃癌高危人群中，針對幽門螺桿菌的篩查治療策略被認為是預防胃癌最具成本效益的方法。利福特尼唑旨在與阿莫西林和PPI聯合使用以根除幽門螺桿菌。利福特尼唑及阿莫西林為抗生素，可消除細菌，而PPI可減少胃酸分泌，創造抗生素發揮作用的有利環境，從而提高根除成功率。有關阿莫西林及PPI的詳情，請參閱「行業概覽 — 抗菌藥物 — 主要適應症 — 幽門螺桿菌感染 — 治療模式」。利福特尼唑三聯療法或RTT無需進行抗菌藥敏感性測試，且可與UBT無縫銜接，以推進幽門螺桿菌根除和胃癌預防的篩查治療策略，從而發掘巨大的市場機會。

截至最後實際可行日期，我們已在中國完成七項利福特尼唑的臨床試驗，包括兩項I期臨床試驗、兩項臨床藥理學試驗、兩項II期臨床試驗和一項III期臨床試驗。利福特尼唑的早期臨床數據已於2024年作為專題文章之一發表在《柳葉刀•感染病學》上，引起全球關注。III期試驗結果最近也已被《柳葉刀•感染病學》接受發表。此外，我們在美國舉行的2025年消化疾病周大會（「DDW」）（全球最大的胃腸道疾病領域國際會議）上展示了最新研究成果。該報告已獲選為傑出全體大會報告。

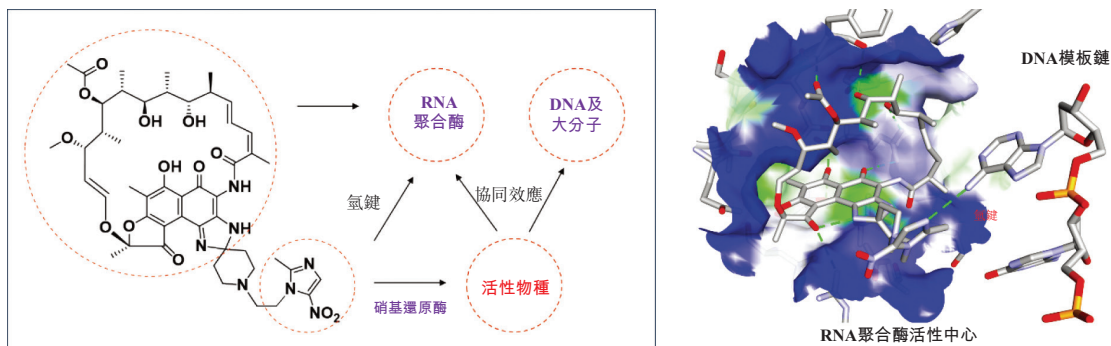
業 務

作用機制

幽門螺桿菌是一種革蘭氏陰性、微需氧的螺旋形細菌，常見於胃部。其螺旋形狀使其能夠穿透胃壁的保護性黏液層，從而實現定植及感染，且難以根除。幽門螺桿菌感染可引發輕度慢性胃炎，嚴重時可導致胃潰瘍或十二指腸潰瘍。它還與若干類型的淋巴瘤相關，包括胃黏膜相關淋巴組織（「MALT」）淋巴瘤。值得注意的是，約80%的胃癌與幽門螺桿菌相關，世界衛生組織已將其列為I類致癌物。

利福特尼唑是一種新型、不可裂解的藥物偶聯分子，通過將利福霉素和硝基咪唑抗生素類別的核心結構永久連接在一起形成單個分子，能夠同時靶向細菌RNA聚合酶及硝基還原酶介導的DNA損傷。利福特尼唑通過與合成RNA的作用中心附近的位點結合，並與DNA模板形成氫鍵來抑制細菌RNA聚合酶，與模板單鏈DNA形成範德華相互作用，並與DNA鹼基形成氫鍵。在幽門螺桿菌及厭氧菌中，利福特尼唑還會經硝基還原酶還原激活，並與DNA及其他大分子發生共價結合。利福特尼唑對具有利福霉素耐藥、硝基咪唑耐藥，甚至同時對這兩類抗菌藥耐藥的幽門螺桿菌菌株仍保持活性。其效力強於利福平與甲硝唑的聯合使用，對微需氧菌及厭氧菌感染顯示出強大的協同作用。利福特尼唑對幽門螺桿菌臨床分離株（包括對目前指南推薦使用的抗菌藥耐藥的菌株）具有高度活性，且表現出極低的耐藥頻率。預計在臨床使用中，其耐藥性產生的傾向較低。

利福特尼唑的協同雙重作用機制及其與RNA聚合酶的相互作用



資料來源：公司數據

業 務

市場機會與競爭

利福特尼唑通過新型、協同的雙重作用機制發揮抗菌作用，有望用於治療多種厭氧及微需氧菌感染，如幽門螺桿菌感染、細菌性陰道病及艱難梭菌感染。

作為靶向RNA聚合酶與硝基還原酶雙重機制的創新藥物，利福特尼唑在臨床指南中相較於BQT方案常規推薦的五種單靶點抗生素——克拉黴素（核糖體）、甲硝唑（硝基還原酶激活）、左氧氟沙星（DNA旋轉酶）、阿莫西林（青黴素結合蛋白）及四環素（核糖體）展現出顯著優勢。臨床分離株數據證實，利福特尼唑能夠有效克服對這些抗生素的耐藥性，且自身耐藥發生率低。因此，無論患者對現有抗生素的耐藥性如何，皆可使用RTT進行治療。相較於BQT方案，RTT方案具有顯著優勢，由於抗生素藥敏檢測成本高昂、耗時且常不具操作性，若未執行該檢測，BQT方案常導致根除率低、抗生素使用不當，並會進一步誘發抗生素耐藥。由此可見，RTT方案具備替代乃至取代現有BQT方案的潛力。

幽門螺桿菌感染

幽門螺桿菌對人類健康構成重大威脅，是胃炎、消化性潰瘍及胃癌的主要誘因。根據弗若斯特沙利文的資料，全球幽門螺桿菌感染人數從2019年的39.1億穩步增長至2024年的40.8億，預計2030年將達42.8億，2035年將達44.4億。中國幽門螺桿菌感染率約為44%，這在很大程度上與生活方式及環境因素相關。然而，幽門螺桿菌感染人數預計將有所下降，從2019年的6.233億降至2024年的6.211億，2030年進一步降至6.072億，2035年降至5.940億。這種整體較高的感染率導致每年新增胃癌病例約34萬例，佔全球幽門螺桿菌相關胃癌病例的42%。

自1982年幽門螺桿菌被發現以來，人們已付出大量努力來尋找有效的治療方案。20世紀90年代起，標準三聯療法（即兩種現有抗菌藥與質子泵抑制劑或其他抑酸藥物的聯合療法）被廣泛用作首個標準化治療方案。最常用的抗菌藥是克拉黴素及阿莫西林，這兩種抗菌藥均在幽門螺桿菌本身被發現之前就已研發出來。

隨著抗菌藥物耐藥性日益普遍，標準三聯療法現已被認為效果不足。2012年，由於根除率低至不可接受的水平，中國專家共識正式建議不再使用標準三聯療法，轉而推廣更複雜的BQT。2022年以來，中國最新臨床指南推薦多種BQT作為首選一線治療方案。這些方案通過加入對幽門螺桿菌具有直接抗菌作用的鉍劑，旨在部分克服日益嚴重的抗菌藥物耐藥性問題。

業 務

美國的幽門螺桿菌感染治療模式包括基於抗菌藥耐藥模式及治療史的一線及二線方案。一線治療包括BQT、利福布汀三聯療法、優化BQT、P-CAB二聯療法及P-CAB三聯療法，主要以阿莫西林為核心。然而，在青黴素過敏患者中，甲硝唑會替代阿莫西林使用。若一線治療失敗，二線治療方案包括基於左氧氟沙星的療法、利福布汀三聯療法及優化BQT。治療策略可根據地區耐藥模式及患者過敏情況進行調整。

用於幽門螺桿菌感染的常用抗菌藥(包括克拉黴素、甲硝唑、左氧氟沙星及阿莫西林)並非幽門螺桿菌特異性抗菌藥，還被廣泛用於治療其他感染，如咽炎、肺炎及尿路感染。這些抗菌藥的廣泛使用導致了抗菌藥物耐藥性的快速發展。根據弗若斯特沙利文的數據，幽門螺桿菌對常用抗菌藥的耐藥率在全球範圍內及中國居高不下，且中國的趨勢尤其嚴重：

- 克拉黴素耐藥率：20%至50%；
- 甲硝唑耐藥率：50%至90%；
- 左氧氟沙星耐藥率：20%至55%；及
- 阿莫西林耐藥率：總體較低，但在部分地區已超過15%的臨床預警閾值。

因此，當前幽門螺桿菌的治療管理需要基於胃鏡活檢和抗菌藥敏感性測試的個體化治療。這種方法不僅使治療過程複雜化，還會增加出血風險，並給患者帶來沉重的經濟負擔。

阿莫西林是目前唯一廣泛可用且耐藥率相對較低的抗菌藥，因此被視為幽門螺桿菌聯合治療的基石，但近年來其廣泛使用已導致耐藥性上升趨勢，這對中國的幽門螺桿菌治療構成了嚴重威脅。若阿莫西林耐藥率持續上升，中國可能很快將沒有有效的抗菌藥可用於根除幽門螺桿菌。

推薦用於BQT抗菌藥組合

方案	抗菌藥1	抗菌藥2
1	1,000mg阿莫西林，每日兩次	500mg克拉黴素，每日兩次
2	1,000mg阿莫西林，每日兩次	500mg左氧氟沙星，每日一次， 或200mg，每日兩次
3	500mg四環素，每日三次／四次	400mg甲硝唑，每日三次／四次
4	1,000mg阿莫西林，每日兩次	400mg甲硝唑，每日三次／四次
5	1,000mg阿莫西林，每日兩次	500mg四環素，每日三次／四次

資料來源：《2022中國幽門螺桿菌感染治療指南》

業 務

抗菌藥物耐藥性的解決方案在於開發具有新型作用機制的新藥。利福特尼啞是自幽門螺桿菌被發現以來，全球首個處於研發階段的針對該病原體感染的新分子實體候選藥物。它有望克服現有抗菌藥中常見的交叉耐藥難題 — 即當兩種藥物具有相同作用機制時，細菌對其中一種產生耐藥性後，往往會對另一種也產生耐藥性。通過採用獨特且具有針對性的作用機制，利福特尼啞旨在有效規避這一問題。

截至最後實際可行日期，尚無用於治療幽門螺桿菌感染的創新型抗菌藥物獲批。利福特尼啞是全球範圍內唯一一款處於研發階段的用於治療幽門螺桿菌感染的新分子實體候選藥物。

細菌性陰道病

BV是一種陰道菌群失調疾病，其特徵為乳酸桿菌的主導地位下降，以及厭氧菌（如「陰道加德納菌」）過度生長。作為全球育齡女性中最常見的陰道疾病，BV與多種嚴重健康風險相關，包括對性傳播感染、泌尿生殖系統感染、盆腔炎及妊娠相關併發症的易感性增加。

約11%接受常規體檢的健康女性患有BV，而在婦科門診中因陰道炎症就診的患者中，這一比例為36%至60%。由於涉及的病原體種類繁多，臨床誤診較為常見。值得注意的是，10%至40%的BV患者無明顯症狀。全球範圍內，BV發病率從2019年的4.986億例增至2024年的5.158億例，預計2030年將增至5.405億例，2035年將進一步增至5.534億例。相比之下，中國的BV發病率有所波動，從2019年的8,170萬例降至2024年的7,320萬例，預計2030年將降至6,970萬例，2035年將進一步降至6,730萬例，此乃受中國育齡女性人口減少的推動所致。

中國的BV治療模式中，初始治療方案包括口服甲硝啞（400mg，每日兩次，療程7天）、甲硝啞凝膠或栓劑及克林黴素乳膏（用於非複雜性BV），替代方案包括口服替硝啞或口服／陰道用克林黴素。對於復發性BV，推薦延長療程方案，如口服甲硝啞延長至14天、甲硝啞凝膠後續維持治療（每週兩次，持續16週），或口服硝基咪啞類藥物後續硼酸栓劑及長期凝膠維持治療。每月聯用甲硝啞與氟康啞及益生菌治療也可能有助於預防復發。

在美國，BV的治療通常包括初始治療方案，如口服甲硝啞500mg（每日兩次，療程7天）、陰道內使用0.75%甲硝啞凝膠（每日一次，療程5天）或2%克林黴素乳膏（睡前使用，療程7天）。替代方案包括替硝啞、口服或陰道用克林黴素及單劑量口服塞克硝啞。

業 務

BV的治療面臨兩大難題：一是抗生素耐藥率高（甲硝唑耐藥率為63.8%，克林黴素耐藥率為24.1%）；二是復發率高（1個月復發率為23%，3個月為43%，12個月高達58%）。值得注意的是，克林黴素乳膏的短期復發率也較高，1至2個月內為30%至40%。雖然4至6個月的長期抑制治療可能降低復發性BV患者的復發率，但一旦停藥，其療效會顯著下降。此外，90%的BV病例中存在以陰道加德納菌為主的生物膜。與其他陰道厭氧菌相比，陰道加德納菌的毒力更強，表現為更強的黏附性、細胞毒性及生物膜形成能力。BV的高復發率使其成為臨床醫生及患者面臨的持續性挑戰，進一步威脅全球女性生殖健康。

截至最後實際可行日期，全球已有三款用於BV治療的新型抗菌藥物已獲批銷售，但均未在中國獲得上市批准。目前全球範圍內有三款針對BV治療的新型小分子抗菌候選藥物處於臨床研發階段。在中國，沒有針對BV的創新型小分子候選藥物處於臨床開發的II期或後期階段。

艱難梭菌感染

艱難梭菌是一種革蘭氏陽性、產芽孢的厭氧桿菌，廣泛存在於人類及動物腸道內，也存在於環境中。過去十年，全球範圍內艱難梭菌感染的發生頻率及嚴重程度均有所上升，使其成為最常見的醫療相關感染之一。鑒於其高致病性、所致疾病的嚴重性、發病率上升趨勢及廣泛的相關風險因素（每一項均導致發病率及死亡率升高），CDC將艱難梭菌感染列為「緊急威脅」。

全球範圍內，艱難梭菌感染病例數從2019年的390萬例增至2024年的400萬例，預計2030年將增至420萬例，2035年將達440萬例。中國的艱難梭菌感染病例數從2019年的100萬例降至2024年的90萬例，預計2030年回升至100萬例，並將維持這一水平至2035年。

在中國，艱難梭菌感染的治療方案不一，很大程度上取決於疾病嚴重程度。甲硝唑因成本低且易獲取，仍廣泛用於輕至中度病例；萬古黴素通常用於重度病例或對初始治療無應答的患者。新型療法的可及性有限，且各機構的臨床實踐存在差異。

業 務

在美國，非達黴素、萬古黴素及甲硝唑均可用於初始病例的治療，其中非達黴素因復發率較低而日益成為首選。對於復發性感染，臨床醫生可能採用標準或延長／脈衝式非達黴素方案、標準或漸減／脈衝式萬古黴素方案，或聯用貝洛托單抗。重度病例中，非達黴素及萬古黴素仍是主要選擇，通常需要更長的治療療程。FMT通常用於經規範抗生素治療後仍至少復發兩次（即三次艱難梭菌感染發作）的患者。在部分高危患者中，也可考慮使用貝洛托單抗以降低復發風險。

儘管有用於艱難梭菌感染初始治療的抗生素，但高復發率仍是一項重大臨床需求。許多患者在完成標準治療後會出現復發，首次發作後復發率高達20%至30%，後續發作的復發率更高。復發性艱難梭菌感染不僅會增加發病率及醫療成本，還會顯著影響患者的生活質量。

截至最後實際可行日期，全球範圍內並無針對艱難梭菌感染的新型小分子抗菌藥物已獲批銷售。全球範圍內有四款針對艱難梭菌感染的小分子抗菌候選藥物處於臨床研發階段，而中國尚無針對艱難梭菌感染的候選藥物處於臨床開發的II期或後期階段。

競爭優勢

首款採用新型作用機制治療幽門螺桿菌感染的新分子實體

截至最後實際可行日期，利福特尼唑是自該重要病原體被發現以來，全球首款且唯一一款專門針對幽門螺桿菌感染研發的NME。憑藉新型協同雙重作用機制，利福特尼唑有望克服現有耐藥性，同時顯著降低新耐藥性出現的風險，從而延長其治療壽命。獲批後，它可提供一種新型治療選擇，以應對幽門螺桿菌及其他厭氧菌感染中日益嚴峻的抗菌藥物耐藥性挑戰，造福全球患者。預計在未來多年，利福特尼唑將是這一不斷擴大的市場中唯一推出的新分子實體藥物。

截至最後實際可行日期，基於從中國和美國感染患者中收集的約1,000株幽門螺桿菌臨床分離株數據，我們的體外研究未發現對利福特尼唑耐藥的幽門螺桿菌株。幽門螺桿菌、艱難梭菌及陰道加德納菌的自發突變頻率分別為 $<5 \times 10^{-9}$ 、 $<8 \times 10^{-10}$ 及 $<2 \times 10^{-9}$ ，突變預防濃度分別為 $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $1 \mu\text{g/mL}$ 及 $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 。進一步研究顯示，幽門螺桿菌的自發耐藥性頻率 $<10^{-11}$ ，至少比目前指南推薦的抗菌藥（如克拉黴素、左氧氟沙星及甲硝唑）的文獻記載頻率（約 10^{-8} ）低三個數量級。

業 務

利福特尼唑應對幽門螺桿菌抗菌藥物耐藥性的能力已在III期臨床試驗中得到驗證。RTT在初治患者(包括感染耐藥幽門螺桿菌的患者)中顯示出卓越療效。在多重耐藥人群中，RTT的療效優於BQT。RTT是一種頗具前景的一線治療選擇，可與UBT無縫銜接，有助於避免經驗性使用已出現耐藥性的抗菌藥。

卓越療效，有望成為一線治療方案

在中國40個臨床研究中心開展的III期臨床試驗中，RTT在初治患者中的根除率在mITT和PP分析中分別達92.0%和93.7%，不劣於BQT。RTT的根除率超過國際推薦的經驗性治療90%的閾值。本研究中的所有幽門螺桿菌臨床分離株均對利福特尼唑敏感。在各種耐藥性及敏感性亞組分析中，RTT的根除率一致高於BQT，尤其在感染多重耐藥性幽門螺桿菌的患者中表現更優。

儘管抗菌藥物耐藥性日益加劇，幽門螺桿菌感染的經驗性治療仍被廣泛使用，導致治癒率下降。為確保抗菌藥選擇僅針對感染敏感的藥物，推薦採用基於敏感性的治療。然而，傳統的基於培養的敏感性測試需要通過內鏡獲取胃活檢樣本，樣本處理要求嚴格，且結果往往需要數周才能得出。雖然PCR或下一代測序等分子技術可在糞便樣本上進行，但它們僅適用於有限種類的抗菌藥，且需要進一步的臨床驗證。RTT是一種由兩種互補抗菌藥物組成的新型療法，無需進行敏感性測試，且可與UBT無縫銜接，有助於更好地開展抗菌藥物管理。

阿莫西林被視為幽門螺桿菌感染的「最後一道防線」。然而，其廣泛使用導致這種至關重要的抗菌藥出現耐藥性。利福特尼唑對幽門螺桿菌具有強大活性，且自發耐藥頻率極低($<10^{-11}$)。RTT(利福特尼唑與阿莫西林聯用)，預計耐藥性產生的傾向較低，臨床壽命較長。在該療法中，利福特尼唑可能有助於防止阿莫西林耐藥性的進一步發展，從而保持這種重要抗菌藥的有效性。RTT具備成為幽門螺桿菌感染潛在標準一線治療的關鍵特徵。

業 務

安全性及耐受性令人鼓舞

根據在大鼠、犬及兔中的臨床前研究，利福特尼唑的靶器官毒性譜與利福布汀（一種具有相似作用機制及結構的已獲證實藥物）相同，但安全窗約為其三倍。具體而言，單劑量225mg/kg或300mg/kg的利福特尼唑未顯示中樞神經系統、心血管系統或呼吸系統毒性跡象。單次給藥的MTD超過1,000mg/kg。在28天重複給藥毒性研究中，大鼠的未觀察到有害作用水平為75mg/kg/天，犬的未觀察到有害作用水平為225mg/kg/天。利福特尼唑未顯示遺傳毒性、生殖毒性或胎兒發育毒性潛力。

2019年5月至2022年9月期間，我們在中國開展了四項I期及II期臨床試驗，共納入78名健康志願者及168名幽門螺桿菌感染患者。利福特尼唑以單藥治療或與雷貝拉唑及/或阿莫西林聯合給藥，單次劑量範圍為50至1,000mg，多次劑量為200至600mg（每日兩次）。在這些研究中，利福特尼唑顯示出良好的安全性及耐受性。大多數AE為輕度，未報告SAE。

根據一項藥物相互作用臨床試驗的結果，利福特尼唑與CYP3A敏感底物咪達唑侖的聯合給藥導致咪達唑侖的全身暴露量增加。然而，該組合並未對受試者構成任何額外的安全風險。同樣，當利福特尼唑與克拉黴素（一種強CYP3A抑制劑）一同給藥時，利福特尼唑的全身暴露量增加，但未觀察到安全性問題增加。該等發現表明，利福特尼唑具有較寬的安全窗，即使與影響CYP3A酶活性的藥物聯合給藥，也支持其在臨床環境中的安全使用。

此外，我們的III期臨床試驗結果顯示，RTT組的臨床相關TEAE發生率為37.3%，而BQT組為53.2%。大多數治療期間出現的臨床相關不良事件為輕至中度。未報告與研究藥物相關的嚴重不良事件，RTT組3級或以上TEAE的發生率較低。這些結果表明，與BQT相比，RTT具有良好的安全性及耐受性。

給藥方案便捷，有望提高依從性

BQT的治療依從性仍是一個重大挑戰，主要原因在於其給藥方案複雜且耐受性較差。現行中國臨床指南推薦五種不同的BQT方案作為幽門螺桿菌感染的一線治療。複雜的給藥方案（部分抗菌藥需每日給藥三或四次，而其他則需每日給藥兩次）給患者帶來相當大的依從性挑戰。加之治療期間出現的不良事件發生率較高，以及經驗性使用中抗菌藥耐藥性難以預測，有效實施現行一線療法的難度較高。

業 務

與更複雜且標準化程度較低的BQT相比，RTT因其良好的安全性及便捷的給藥方式，有望提高患者依從性。BQT通常需要個體化聯合多種抗菌藥，導致服藥負擔加重、不良事件風險增加及患者依從性降低。通過簡化治療方案並最大限度減少副作用，預期利福特尼啞不僅能提高依從性，還在降低抗菌藥使用不完整或不一致的風險方面發揮關鍵作用（耐藥性產生的主要原因）。依從性的提高有助於長期保持藥物療效，並支持其在幽門螺桿菌感染治療中的長期臨床價值。

市場潛力巨大

根據一項關於全球幽門螺桿菌感染患病率的研究，過去三十年成人患病率為48.9%，兒童及青少年患病率為30.0%。2010年至2022年，美洲成人幽門螺桿菌感染患病率為42.5%，非洲為52.7%，東地中海為52.6%，歐洲為39.6%，東南亞為46.7%，西太平洋為43.2%。

在中國，幽門螺桿菌感染仍是一個重大的公共衛生問題，估計人群感染率約為44%。這種高患病率轉化為巨大的市場機遇，2024年幽門螺桿菌相關診斷及治療的總市場規模超過人民幣100億元。龐大的患者群體，加之對慢性幽門螺桿菌感染相關健康風險（如胃炎、消化性潰瘍及胃癌）的認識不斷提高，持續推動對有效根除療法的需求。

與美國、歐盟及日本等受監管市場相比 — 這些地區由於長期的公共衛生舉措，幽門螺桿菌感染率相對較低 — 中國是一個亟待解決且疾病負擔沉重的市場。此外，與中東、中東歐、拉丁美洲、韓國及東南亞等其他未受監管或半受監管市場相比，中國的醫療體系正在經歷快速改革及標準化，進一步支持新的、更有效的治療方案的採用。高疾病負擔、巨大的市場潛力及不斷完善的醫療基礎設施，使中國成為幽門螺桿菌療法的戰略性重要市場。

有望成為一線治療方案

利福特尼啞有望成為幽門螺桿菌感染的一線治療方案，可與診斷程序無縫銜接。其使用無需事先進行藥物敏感性測試，從而支持簡化的、診療一體化方案。這一路徑通過促進及時有效的治療，可顯著提高臨床療效並改善患者預後。

業 務

近期競爭有限

利福特尼啞是自幽門螺桿菌被發現以來，全球首款專門針對該重要病原體研發的新分子實體。在完成與現行一線BQT對比的III期臨床試驗後，我們正準備提交NDA，有望使利福特尼啞成為首款獲批用於幽門螺桿菌感染的新型抗菌藥。

根據弗若斯特沙利文的資料，大多數處於後期研發階段的幽門螺桿菌感染候選藥物是抑酸劑。由於利福特尼啞擬與這些藥物聯合使用構成三聯療法，預計它們將與利福特尼啞互補而非競爭，為新型聯合療法創造機會。

截至最後實際可行日期，全球範圍內尚未有創新型抗菌藥獲批用於幽門螺桿菌感染。利福特尼啞仍是全球唯一一款專門針對幽門螺桿菌感染而研發的創新型抗菌藥物。

推動市場轉型

隨著診療一體化的推進，市場預計將顯著擴大。幽門螺桿菌感染的診斷率及治療率正在穩步提高，許多常規體檢項目現已納入幽門螺桿菌篩查。然而，儘管篩查普及，絕大多數感染者仍未接受治療。這主要是由於現行治療方案複雜且耐受性差，導致患者依從性不佳。具有新型作用機制的新藥（如利福特尼啞）的出現，有望解決這些挑戰，實現診療無縫銜接。這種向幽門螺桿菌感染「檢測－治療」一體化模式的轉變，有望釋放巨大的市場機遇。

此外，多年來，幽門螺桿菌治療市場的創新有限。然而，製藥市場的成功發展通常由新產品的推出推動。儘管近年來推出了多種新型抑酸藥物（如P-CAB），為市場帶來一定推動，但有效新型抗菌藥物仍存在巨大缺口。在此背景下，利福特尼啞作為數十年來首款有望獲批的針對幽門螺桿菌的創新型抗菌藥物，有望成為抗菌藥物市場的主要新增長動力。

我們已與遠大生命科學就利福特尼啞在大中華區（不包括台灣）的商業化達成獨家商業合作協議。有關協議條款的詳情，請參閱「一商業化－與遠大生命科學就利福特尼啞(TNP-2198)展開合作」。遠大生命科學在胃腸健康管理領域擁有強大的市場推廣能力及豐富的商業化經驗，有望加快利福特尼啞的市場推出，擴大患者可及性，惠及更多幽門螺桿菌感染患者。

業 務

適應症拓展潛力

憑藉其新型協同雙重作用機制，利福特尼啞有望在幽門螺桿菌之外具有更廣泛的抗菌應用。我們的體外研究已在臨床前驗證了這一潛力。具體而言，利福特尼啞對多種重要細菌仍保持強大活性，包括但不限於陰道加德納菌及艱難梭菌。利福特尼啞對其母體藥物之一或兩者均耐藥的突變菌株也顯示出強大活性，進一步驗證了其雙重作用機制。這一能力凸顯了利福特尼啞作為新型治療選擇的潛力，可用於治療難治性或耐藥性厭氧菌及微需氧菌病原體引起的感染。我們已獲得國家藥品監督管理局關於治療細菌性陰道病及艱難梭菌感染的IND批准。

臨床試驗概要

截至最後實際可行日期，我們已完成七項利福特尼啞臨床試驗。下表概述這些試驗的資料：

研究	主要與次要終點	患者標準	入組患者人數	主管部門	試驗狀態	意義 ⁽¹⁾
利福特尼啞在感染幽門螺桿菌的患者中進行的III期臨床試驗	本研究的主要終點是比較RTT與BQT對幽門螺桿菌感染的根除率。次要目標包括評估RTT的安全性和有效性，以及評估RTT的藥代動力學特徵。 主要及次要終點均已達成。	經 ¹⁴ C-UBT陽性及組織學檢查證實的幽門螺桿菌感染初治患者	700	NMPA	啟動時間：2023年5月 LPLV：2024年3月 完成時間：2025年2月	根據本次試驗的數據以及之前完成的其他臨床試驗收集的數據提交NDA
利福特尼啞在健康受試者中進行的I期SAD臨床試驗	本研究的主要終點是安全性和耐受性。次要終點包括藥代動力學參數及藥物對幽門螺桿菌的初步代謝譜。 主要及次要終點均已達成。	中國健康受試者	78	NMPA	啟動時間：2019年5月 LPLV：2019年9月 完成時間：2021年1月	支持進展至I期MAD及後續臨床階段
利福特尼啞在感染幽門螺桿菌患者中進行的I期MAD臨床試驗	本研究的主要終點是安全性和耐受性。次要終點包括藥代動力學參數及藥物對幽門螺桿菌的初步代謝譜。 主要及次要終點均已達成。	感染幽門螺桿菌的中國受試者	48	NMPA	啟動時間：2020年10月 LPLV：2021年7月 完成時間：2022年1月	支持進展至IIa期劑量探索及後續臨床階段
研究	主要與次要終點	患者標準	入組患者人數	主管部門	試驗狀態	意義
利福特尼啞在感染幽門螺桿菌的患者中進行的IIa期臨床試驗	本研究的主要療效終點為評估幽門螺桿菌感染的根除率，根除成功定義為治療4周後 ¹⁴ C-UBT評估結果為陰性。本研究未設定次要終點。 主要終點已達成。	感染幽門螺桿菌的中國受試者	40	NMPA	啟動時間：2021年9月 LPLV：2022年1月 完成時間：2022年6月	支持進展至IIb期聯合方案優化研究及後續臨床階段
利福特尼啞在感染幽門螺桿菌的患者中進行的IIb期臨床試驗	本研究的主要療效終點為評估幽門螺桿菌感染的根除率，根除成功定義為治療4周後UBT評估結果為陰性。本研究未設定次要終點。 主要終點已達成。	感染幽門螺桿菌的中國成年人	80	NMPA	啟動時間：2022年6月 LPLV：2022年9月 完成時間：2023年6月	支持推進註冊III期試驗
利福特尼啞在健康男性受試者中進行的hAME臨床試驗	本試驗的主要目標是描述 ¹⁴ C標記利福特尼啞單次口服劑量的吸收、分佈、代謝和排泄特徵。本研究未設定次要終點。 主要終點已達成。	中國健康成年男性受試者	6	NMPA	啟動時間：2022年7月 LPLV：2022年9月 完成時間：2023年2月	NMPA要求在提交NDA之前進行臨床藥理學研究，該研究為NDA申報提供支持依據
利福特尼啞在健康受試者中進行的藥物-藥物相互作用試驗	本研究的主要終點是利福特尼啞與咪達唑侖的藥代動力學參數。本研究未設定次要終點。 主要終點已達成。	中國健康成年受試者	32	NMPA	啟動時間：2024年8月 LPLV：2024年10月 完成時間：2025年2月	NMPA要求在提交NDA之前進行臨床藥理學研究，該研究為NDA申報提供支持依據

縮寫：NMPA = 中國國家藥品監督管理局；LPLV = 最後一名患者的最後一次訪視時間；NDA = 新藥上市申請；SAD = 單次劑量遞增；MAD = 多次劑量遞增。

業 務

附註：

- (1) 臨床藥理學研究是常規臨床試驗，旨在評估及描述藥物的吸收、分佈、代謝及排洩（「ADME」）特性，其藥效學特性（包括治療效應與不良反應），以及內在因素（如年齡、性別、體重、種族／民族、遺傳與器官功能障礙）與外在因素（如食物影響與藥物相互作用）的影響。該等研究是新藥研發的重要環節，通常必須在NDA獲批前完成。

臨床藥理學研究通常包括：

- 藥代動力學研究（含生物利用度研究與PK橋接研究）；
- 食物影響研究；
- 碳-14標記人體ADME研究；
- 特殊人群研究；
- 跨種族／民族藥代動力學橋接研究；
- QT間期延長／心血管安全性研究；
- 藥物相互作用研究；及
- 肝腎功能損傷研究。

新藥獲批所需的具體藥理學研究取決於多種因素，包括適應症、臨床前數據、目標患者群體及研發地域。

臨床藥理學研究可與I、II或III期臨床試驗同步開展，但多數研究會在臨床研發後期（提交NDA前）完成。

資料來源：公司數據

以下為利福特尼唑臨床試驗的詳細資料：

利福特尼唑治療幽門螺桿菌感染患者的註冊性III期臨床試驗

試驗設計。本研究為一項隨機、雙盲、對照III期臨床試驗，旨在評估利福特尼唑聯合阿莫西林及雷貝拉唑治療幽門螺桿菌感染初治患者的療效及安全性。該研究由我們在中國獨立開展，共納入700例經¹³C-UBT及組織學檢查證實的幽門螺桿菌感染初治患者，按1:1比例隨機分配至RTT組（利福特尼唑400mg、阿莫西林1g及雷貝拉唑20mg）及BQT組（枸橼酸鉍鉀240mg、克拉黴素500mg、阿莫西林1g及雷貝拉唑20mg），均為每日兩次，療程14天。

本臨床試驗中，87%的患者成功培養出幽門螺桿菌。該研究中幽門螺桿菌臨床分離株對克拉黴素、甲硝唑、左氧氟沙星及阿莫西林的耐藥率分別為40.8%、68.2%、35.1%及8.1%，與其他近期研究報告的資料大致可比。

業 務

本臨床試驗結果按以下人群組進行分析：

- ITT人群：指所有隨機分組的受試者。
- mITT人群：指ITT人群中至少接受過一劑研究藥物的受試者。
- Micro-ITT人群：指mITT人群中，在接受研究藥物前幽門螺桿菌培養呈陽性且有可用抗菌藥敏感性測試結果的受試者。
- Micro-ITTc人群：指mITT人群中，在接受研究藥物前幽門螺桿菌培養呈陽性的受試者。
- PP人群：指無可能影響療效分析的重大方案偏離、已隨機分組、每種研究藥物的實際給藥劑量至少達到計劃總劑量的75%（含），且在最後一劑研究藥物給藥後4至6周完成¹³C-UBT檢測的受試者。

本研究的主要目標是評估利福特尼唑聯合雷貝拉唑及阿莫西林初治幽門螺桿菌感染的根除率是否不劣於BQT。次要目標包括：(1)基於幽門螺桿菌培養及抗菌藥敏感性測試結果，評估利福特尼唑聯合雷貝拉唑及阿莫西林初治幽門螺桿菌感染的療效；(2)評估該聯合方案初治幽門螺桿菌感染的安全性；及(3)評估利福特尼唑與雷貝拉唑及阿莫西林聯用時的藥代動力學特徵。

試驗狀態。本試驗基於2022年4月獲得的國家藥監局監管批准，旨在開展有關利福特尼膠囊聯合阿莫西林及質子泵抑制劑或其他酸抑制劑治療幽門螺桿菌感染的III期臨床試驗。試驗於2023年5月啟動，2024年3月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2025年2月完成。

療效特徵。在mITT人群中，RTT的根除率超過90%，高於BQT對照組（92.0% vs. 87.9%；差異：4.1%；非劣效性檢驗 $p < 0.0001$ ；優效性檢驗 $p = 0.034$ ）。在PP人群中，利福特尼唑方案的根除率亦高於BQT（93.7% vs. 90.3%；差異：3.4%；非劣效性檢驗 $p < 0.0001$ ；優效性檢驗 $p = 0.056$ ）。

業 務

在基於克拉黴素、阿莫西林、甲硝唑或左氧氟沙星耐藥性，以及克拉黴素、阿莫西林或甲硝唑敏感性的亞組分析中，除樣本量不足的亞組外，RTT的根除率始終高於BQT，且達到非劣效性。在抗菌藥耐藥性患者（對至少一種指南推薦抗生素耐藥）的亞組分析中，RTT的根除率高於BQT，且達到非劣效性。在多重耐藥性患者（對至少兩種指南推薦抗菌藥耐藥）的亞組分析中，RTT的根除率更高，且相較於BQT組達到優效性。

Micro-ITT人群的基線抗菌藥敏感性測試結果概要

抗菌藥 (折點值)	RTT (N=286) n(%)	BQT (N=293) n(%)	總計 (N=579) n(%)
阿莫西林 (> 0.125 µg/mL)	20 (7.0%)	27 (9.2%)	47 (8.1%)
克拉黴素 (≥1 µg/mL)	107 (37.4%)	129 (44.0%)	236 (40.8%)
甲硝唑 (> 8 µg/mL)	186 (65.0%)	209 (71.3%)	395 (68.2%)
左氧氟沙星 (> 1 µg/mL)	101 (35.3%)	102 (34.8%)	203 (35.1%)
耐藥	243 (85.0%)	250 (85.3%)	493 (85.1%)
多重耐藥	119 (41.6%)	149 (50.9%)	268 (46.3%)

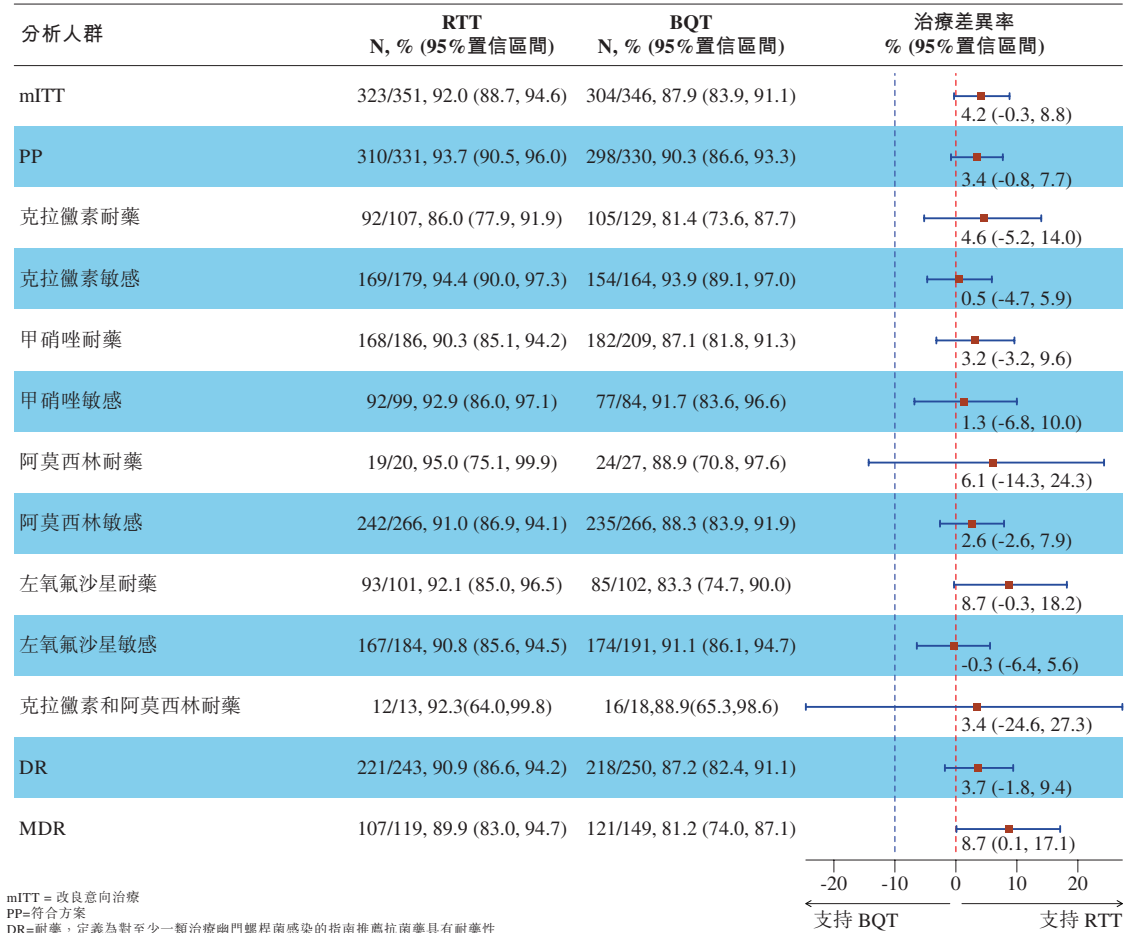
附註：

- 折點值依據臨床和實驗室標準協會及歐洲抗菌藥物敏感性試驗委員會確定。
- 「耐藥」包括對以下至少一種抗菌藥耐藥：克拉黴素、左氧氟沙星、甲硝唑或阿莫西林。
- 多重耐藥的定義為對至少兩類治療幽門螺桿菌感染的指南推薦抗菌藥具有耐藥性。

資料來源：公司數據

業 務

mITT、PP及亞組幽門螺桿菌根除率森林圖



資料來源：公司數據

基於ITT人群、Micro-ITT人群，以及基於mITT人群和目標變量不同定義的複合策略補充分析顯示，結果與主要分析一致。RTT並不劣於BQT，且顯示更高的根除率。

業 務

安全性特徵。與BQT相比，利福特尼啞方案表現出更優的安全性及耐受性。RTT組臨床相關TEAE的總體不良事件發生率(37.7%)低於BQT組(53.2%)。此外，利福特尼啞組的與研究藥物相關的TEAE及3級及以上TEAE發生率均更低。大多數TEAE為輕度(1級)，未報告與研究藥物相關的SAE。

不良事件概要

	RTT (N=351) n(%)	BQT (N=346) n(%)	差異 % (95% 置信區間) ¹
至少1次TEAE ²	131 (37.3)	184 (53.2)	-15.9 (-23.0, -8.5)
與研究藥物相關	94 (26.8)	160 (46.2)	-19.5 (-26.3, -12.4)
CTCAE分級			
1級	102 (29.1)	150 (43.4)	-14.3 (-21.2, -7.2)
2級	27 (7.7)	30 (8.7)	-1.0 (-5.1, 3.2)
3級	2 (0.6)	4 (1.2)	-0.6 (-2.4, 1.1)
4級	0	0	-
5級	0	0	-
CTCAE 3級及以上TEAE	2 (0.6)	4 (1.2)	-0.6 (-2.4, 1.1)
與研究藥物相關	1 (0.3)	2 (0.6)	-0.3 (-1.8, 1.1)
嚴重不良事件	2 (0.6)	2 (0.6)	0.0 (-1.6, 1.5)
與研究藥物相關	0	0	-
導致治療中斷的TEAE	2 (0.6)	4 (1.2)	-0.6 (-2.4, 1.1)
導致永久停藥的TEAE	7 (2.0)	4 (1.2)	0.8 (-1.2, 3.0)
導致提前退出研究的TEAE	5 (1.4)	2 (0.6)	0.8 (-0.9, 2.8)

附註：

- 發生率差異的95%置信區間採用Newcombe法計算。
- 與BQT相比，RTT的至少1次TEAE發生率更低，差異具有統計學意義(P < 0.001)。

資料來源：公司數據

結論。與BQT相比，RTT顯示出良好的安全性，在初治患者中實現了超過90%的幽門螺桿菌根除率，並在多重耐藥感染患者中顯示出更優異的療效。

業 務

利福特尼唑在健康受試者中進行的I期SAD臨床試驗

試驗設計。本研究為一項單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、單次遞增劑量I期研究，旨在評估利福特尼唑在健康受試者中的安全性、耐受性和藥代動力學，以及在健康受試者中食物對利福特尼唑的藥代動力學影響。該試驗由我們在中國獨立進行。共計78名健康受試者入組，隨機分為7個劑量組，分別口服50mg、100mg、200mg、400mg、600mg、800mg及1,000mg利福特尼唑，每組包括10名受試者。每組利福特尼唑和安慰劑以4:1的比例隨機分配，單劑量給藥。另外8名受試者被編入200mg劑量組，以進行在禁食和進食條件下兩段時間的交叉研究。

研究的主要終點是安全性和耐受性。次要終點包括藥代動力學參數和藥物的初步代謝譜。

試驗狀態。基於2018年11月獲得的傘式IND批准，該研究於2019年5月開始，2019年9月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2021年1月完成。

安全性特徵。頭痛為唯一臨床相關TEAE，發生在安慰劑組。未報告三級或以上TEAE，亦未有報告SAE或致死亡案例。

結論。利福特尼唑顯示出良好的安全性和成劑量比例的藥代動力學。觀察到進食影響，在進食條件下全身暴露量增加。

利福特尼唑治療幽門螺桿菌感染患者的I期MAD臨床試驗

試驗設計。本研究為一項單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、多次劑量遞增I期研究，旨在評估安全性、耐受性、藥代動力學，並初步探索利福特尼唑對幽門螺桿菌的療效。本研究由我們在中國獨立進行。共計48名患者入組，並隨機分為3個劑量組，分別接受200mg、400mg和600mg利福特尼唑治療，每組包括16名幽門螺桿菌陽性患者。每組利福特尼唑和安慰劑按3:1的比例隨機分配，每日給藥兩次，持續14天。

研究的主要終點是安全性和耐受性。次要終點包括藥代動力學參數和藥物對幽門螺桿菌的初步代謝譜。

國家藥監局要求我們將I期SAD與I期MAD臨床試驗設計為獨立試驗，並依序進行。

試驗狀態。基於2018年11月獲得的傘式IND批准，該試驗於2020年10月啟動，2021年7月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2022年1月完成。

業 務

安全性特徵。臨床相關TEAE包括乏力(200-600mg組及安慰劑組分別有0、1、0、0例)和上腹痛(200-600mg組及安慰劑組分別有1、0、0、0例)。此外，共有3名受試者報告了4項與藥物相關的三級實驗室檢驗異常，包括天冬氨酸氨基轉移酶升高(400mg組)、中性粒細胞計數降低(400mg組)以及高甘油三酯血症(600mg組)。未有報告SAE或致死亡案例。

療效特徵。探索結果顯示，利福特尼唑單一療法(200-600mg)於第8及16日顯示呈劑量相關性的治療效果(基於¹⁴C-UBT)，但於治療後4週未觀察到幽門螺桿菌根除。

結論。結果顯示，利福特尼唑的耐受性良好，並顯示出良好的安全性。藥代動力學分析支持將400mg作為推薦的II期劑量。先前的臨床實踐或研究顯示，尚無抗生素單藥療法被證明對幽門螺桿菌感染有效。根據我們的試驗結果，利福特尼唑單藥療法亦未顯示根除幽門螺桿菌的預期效果。因此，我們將專注於開發利福特尼唑聯合另一種抗生素作為治療幽門螺桿菌感染的三聯療法的一部分。

利福特尼唑治療幽門螺桿菌感染患者的IIa期臨床試驗

試驗設計。本研究為一項單中心、隨機、開放標籤的IIa期臨床研究，旨在評估利福特尼唑口服製劑對於成人幽門螺桿菌感染的安全性、耐受性、藥代動力學及初步幽門螺桿菌根除效果。該試驗由我們在中國獨立開展，共計40名患者入組本試驗。合資格受試者按1:1:1:1的比例隨機分為四組：

- A組：利福特尼唑膠囊200mg、雷貝拉唑鈉腸溶片20mg，每日兩次，持續14天；
- B組：利福特尼唑膠囊400mg、雷貝拉唑鈉腸溶片20mg，每日兩次，持續14天；
- C組：利福特尼唑膠囊600mg、雷貝拉唑鈉腸溶片20mg，每日兩次，持續14天；
- D組：利福特尼唑膠囊400mg、雷貝拉唑鈉腸溶片20mg、阿莫西林膠囊1g，每日兩次，持續14天。

本研究的主要療效終點為評估幽門螺桿菌感染的根除率，根除成功定義為治療4周後¹⁴C-UBT評估結果為陰性。

我們自行將IIa期及IIb期試驗設計為獨立試驗並依次開展，而非應監管機構的要求。

業 務

試驗狀態。本試驗基於2018年11月獲得的國家藥監局傘式IND批准，旨在開展有關利福替尼膠囊單一療法或利福替尼膠囊聯合阿莫西林及質子泵抑制劑或其他酸抑制劑治療幽門螺桿菌感染、細菌性陰道病及艱難梭菌感染的I期和II期臨床試驗以及藥理學研究。試驗於2021年9月啟動，2022年1月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2022年6月完成。

安全性特徵。臨床相關的TEAE包括皮疹（A組到D組分別有1、1、0、2例）、瘙癢（A組到D組分別有1、0、0、1例）、眼瞼瘙癢（A組到D組分別有0、0、1、0例）、惡心（A組到D組分別有0、0、1、0例）及丘疹（A組到D組分別有0、0、0、2例）。此外，一名受試者報告了藥物相關的三級高甘油三酯血症（B組）。未有報告SAE或致死案例。

療效特徵。以二聯療法給藥時，利福特尼啞對幽門螺桿菌的根除療效呈劑量相關性（200mg為0%、400mg為30%、600mg為40%）。400mg三聯療法（D組）展現了優異的療效，擁有80%（或90%，倘疑似案例被視為根除）根除率，其中一名受試者在尿素呼氣試驗表現出接近關鍵閾值的良性結果。

結論。結果顯示利福特尼啞的耐受性良好，顯示出良好的安全性。對幽門螺桿菌的根除顯示出明顯的劑量相關性反應，確定400mg為最優療效劑量。此外，利福特尼啞與質子泵抑制劑及阿莫西林相結合的三聯療法達到了80%（或90%，倘疑似案例被視為根除）或更高的根除率。

利福特尼啞治療幽門螺桿菌感染患者的IIb期臨床試驗

試驗設計。本研究為一項單中心、隨機、開放標籤的IIb期臨床研究，旨在評估利福特尼啞及雷貝拉啞在聯合或不聯合阿莫西林的情況下，在治療成人幽門螺桿菌感染方面比較多劑量雷貝拉啞及阿莫西林膠囊的療效及安全性。該試驗由我們在中國獨立開展，共計80名患者入組研究。合資格受試者按2:2:1:1:2的比例隨機分為五組：

- A組：利福特尼啞膠囊400mg、雷貝拉啞鈉腸溶片20mg、阿莫西林膠囊1g，每日兩次，持續14天；
- B組：利福特尼啞膠囊600mg、雷貝拉啞鈉腸溶片20mg、阿莫西林膠囊1g，每日兩次，持續14天；
- C組：利福特尼啞膠囊600mg、雷貝拉啞鈉腸溶片20mg，每日三次，持續14天；
- D組：利福特尼啞膠囊600mg、雷貝拉啞鈉腸溶片20mg、阿莫西林膠囊1g，每日三次，持續7天；
- E組：雷貝拉啞鈉腸溶片20mg、阿莫西林膠囊1g，每日兩次，持續14天。

業 務

本研究的主要療效終點為評估幽門螺桿菌感染的根除率，根除成功定義為治療4周後UBT評估結果為陰性。

試驗狀態。本試驗基於2018年11月獲得的國家藥監局傘式IND批准，旨在開展利福替尼膠囊單一療法或利福替尼膠囊聯合阿莫西林及質子泵抑制劑或其他酸抑制劑治療幽門螺桿菌感染、細菌性陰道病及及艱難梭菌感染的I期和II期臨床試驗以及藥理學研究。試驗於2022年6月啟動，2022年9月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2023年6月完成。

療效特徵。A組及B組的根除率分別為95%及89%，顯示RTT可有效根除幽門螺桿菌。七天三聯療法D組的幽門螺桿菌根除率為100%。C組及E組的根除率則為50%及80%。

安全性特徵。腹瀉為唯一臨床相關的TEAE（A組到E組分別有1、1、0、1、0例）。共有5名受試者報告了與藥物相關的三級實驗室檢驗異常，包括B組的2例中性粒細胞計數降低和1例高甘油三酯血症、C組的1例丙氨酸氨基轉移酶升高和D組的1例低鉀血症。未有報告SAE或致死亡案例。

結論。結果表明利福特尼唑展現出卓越的耐受性和良好的安全性。RTT的幽門螺桿菌根除率>90%，支持其被選擇作為III期臨床試驗的試驗方案。值得注意的是，在7日短期療程的大劑量三聯療法組中，觀察到100%的根除率，表明該方案可能代表一個有前景的未來發展方向。

利福特尼唑在健康受試者中進行的hAME臨床試驗

試驗設計。本研究為一項有關¹⁴C標記利福特尼唑在健康成年男性受試者中吸收、代謝及排洩的單中心、開放標籤臨床研究。該試驗由我們在中國獨立進行。共有六名受試者入組該試驗。所有入組受試者均接受單劑量600mg含有150 μ Ci的¹⁴C標記利福特尼唑的混懸液。

本試驗的主要目的是(1)定量分析健康男性受試者服用單次口服劑量¹⁴C標記利福特尼唑後排洩物中的總放射性；(2)研究健康男性受試者服用單次口服劑量¹⁴C標記利福特尼唑後，其全血及血漿中總放射性的分佈，以及血漿中總放射性的藥代動力學；(3)鑒定¹⁴C標記利福特尼唑在人體中的主要代謝物，並確定主要生物轉化途徑及關鍵代謝產物；及(4)定量分析利福特尼唑及其主要代謝產物（如適用）的血漿濃度，並取得利福特尼唑及其主要代謝產物（如適用）在血漿中的藥代動力學參數。

業 務

試驗狀態。該試驗基於2018年11月獲得的國家藥監局傘式IND批准，旨在開展利福替尼膠囊單一療法或利福替尼膠囊聯合阿莫西林及質子泵抑制劑或其他酸抑制劑治療幽門螺桿菌感染、細菌性陰道病及及艱難梭菌感染的I期和II期臨床試驗以及藥理學研究。試驗於2022年7月啟動，2022年9月完成最後一名受試者的最後一次訪視，並於2023年2月完成。

結果。健康受試者服用單次口服劑量的¹⁴C標記利福特尼唑混懸液後，利福特尼唑的血漿濃度於給藥後約3小時達峰。全血和血漿中的總放射性在給藥後3.25至4小時達峰。全血與血漿的平均總放射性比(基於AUC)小於1，表明藥物優先分佈到血漿中。

於給藥後192小時，尿液及糞便中放射性相關物質的累積排洩量佔給藥劑量的97.00±1.63%，尿排洩量佔21.54±2.09%，糞便排洩量佔75.46±2.75%。給藥後72小時，累積排洩量已達到給藥劑量的94.69±2.36%。

此外，在研究期間並無發生不良事件。

結論。利福特尼唑具有良好的耐受性及良好的安全性。物質平衡研究顯示優先血漿分佈及糞便排洩為主要消除途徑。

利福特尼唑對健康受試者的藥物相互作用臨床試驗

試驗設計。本研究為一項單中心、開放標籤的藥物相互作用臨床試驗，旨在評估利福特尼唑與咪達唑侖或克拉黴素在健康成年受試者中的潛在藥物相互作用。該試驗由我們在中國獨立進行。共計32名受試者入組，接受以下治療方案中的一種：(1)利福特尼唑，400mg，聯合咪達唑侖時，在第3天至第11天每天兩次，聯合克拉黴素時，在第1天至第7天以及第16天至第22天每天兩次，在第8天及23天每天一次；(2)咪達唑侖第1天和第10天每天服用2mg；或(3)克拉黴素第16天至第25天每天服用0.5g。該研究的主要終點為利福特尼唑及咪達唑侖的藥代動力學參數。

試驗狀態。本試驗基於2018年11月獲得的國家藥監局傘式IND批准，旨在開展利福替尼膠囊單一療法或利福替尼膠囊聯合阿莫西林及質子泵抑制劑或其他酸抑制劑治療幽門螺桿菌感染、細菌性陰道病及及艱難梭菌感染的I期和II期臨床試驗以及藥理學研究。試驗於2024年8月啟動，2024年10月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2025年2月完成。

業 務

結果。在與咪達唑侖聯合給藥時，利福特尼唑增加了該CYP3A敏感性底物的暴露量，而克拉黴素增加了利福特尼唑的暴露量。此外，在克拉黴素組中，一名受試者報告了與藥物相關的三級中性粒細胞計數降低（發生在COVID-19感染期間，未進行醫療干預）。未有報告SAE或致死亡案例。

結論。該等研究結果表明，利福特尼唑具有較寬的治療窗口，證明其在臨床環境中即使與影響CYP3A酶活性的藥物共同給藥仍可安全使用。

臨床開發計劃

我們已在中國完成RTT與鉍劑四聯療法(BQT)治療幽門螺桿菌感染的頭對頭III期臨床試驗。我們向國家藥監局提交NDA，該NDA於2025年8月獲受理。我們已於2026年1月完成註冊審查。截至最後實際可行日期，本公司尚未在審評過程中收到任何異議或質疑，NDA審評工作進展順利。我們預計將於2026年底獲得NDA批准。根據弗若斯特沙利文的數據，近年來創新藥標準審評的NDA平均審批時間約在12至18個月，目前的NDA審批時間符合此範圍。除利福特尼唑治療幽門螺桿菌感染的臨床研發外，我們計劃於2027年啟動利福特尼唑治療細菌性陰道病的II期臨床試驗及利福特尼唑治療艱梭菌感染的II期臨床試驗。

由於所有先前的研究（包括在中國進行的針對幽門螺桿菌感染進行的RTT對比BQT的III期研究）將成為向美國FDA提交文件的一部分以支持在美國的NDA，因此我們正透過在中國開展臨床試驗，推進RTT在美國的臨床開發進程。憑藉已獲得的FDA的IND批准以及FDA授予的快速通道和QIDP資格，我們計劃快速推進利福特尼唑在美國的開發。快速通道資格可與FDA就試驗設計、終點和開發計劃進行更頻繁的互動，從而加速臨床開發。此外，根據《抗生素研發激勵法案》(GAIN Act)，QIDP資格在獲得FDA批准後，可額外獲得五年的市場獨佔權。該等資格既不賦予特定或可量化的加速審批權限，亦不豁免任何臨床階段要求，且不保證NDA獲批准。

此外，我們獲得FDA的IND批准，以進行一項比較利福特尼唑片劑與利福特尼唑膠囊吸收率的生物利用度研究。該生物利用度研究由本公司主動發起，旨在比較片劑與膠囊劑型的藥代動力學數據，以評估已完成的膠囊劑型臨床試驗數據是否可支持片劑註冊申請，從而優化利福特尼唑片劑的臨床開發路徑。截至最後實際可行日期，我們正籌備開始該試驗。於生物利用度研究完成後，我們將就在美國進行幽門螺桿菌感

業 務

染IIb期臨床試驗的設計諮詢FDA，並獲得其監管部門的批准以進行該試驗。截至最後實際可行日期，IIb期臨床試驗方案仍在設計中，我們尚未在美國進行任何臨床試驗。我們預計於2026年下半年開始IIb期臨床試驗。然而，我們無法保證FDA會認可在中國得出的臨床數據以支持在美國進行的任何試驗，若不接受或會涉及挑戰和額外成本。更多詳情請參閱本文件「風險因素－與政府監管有關的風險－倘若我們僅在某單一司法權區進行候選藥物的臨床試驗，其他司法權區的監管機構可能不會認可此類試驗數據」。

目前，國家藥品監督管理局與FDA批准的IND均處於有效狀態，預期在未來六年持續推進核心產品利福特尼啞的臨床開發計劃。根據該開發計劃，由於臨床試驗不會出現兩年或更長時間的受試者入組空檔期，本公司預計無需向FDA申請重新激活IND。同樣，由於每三年將啟動一項新的臨床試驗，國家藥品監督管理局的IND批准預計亦不會失效。因此，本公司可至少於未來六年內在中國及美國實施利福替尼（不論作為單一療法或聯合療法）臨床開發計劃而毋須取得國家藥品監督管理局或FDA的重新激活批准。

許可、權利及義務

於2013年6月21日，丹諾開曼、馬博士與Cumbre訂立A輪優先股購買協議，據此，Cumbre同意購買及丹諾開曼同意發行3,925,000股丹諾開曼A輪優先股作為Cumbre A系列投資的一部分。對價乃透過轉讓若干資產支付，包括Cumbre所擁有的與利福霉素－硝基咪唑偶聯分子（包括利福特尼啞）化合物結構有關的專利以及研究報告、化合物及中間樣品以及菌株。我們的創始人、執行董事兼首席執行官馬博士為Cumbre Inc.的前任醫學化學總監。在Cumbre Inc.任職期間，彼對導致最終發現利福特尼啞的化合物系列的發現做出了重大貢獻。彼在Cumbre Inc.任職時，被列為利福霉素－硝基咪唑偶聯分子化合物結構各項轉讓專利的發明人。於專利轉讓時，利福特尼啞仍處於發現階段。自此，我們獨立發現利福特尼啞的候選藥物、獨立開展臨床前研究、提交IND申請及開展七項臨床試驗，並管理相關CMC及監管事務。

目前，我們擁有開發、生產及商業化利福特尼啞的全球獨家權利。於2024年11月，我們與遠大生命科學就利福特尼啞在大中華區（不包括台灣）的商業化訂立了獨家商業化協議。有關該協議主要條款的詳細資料，請參閱「－商業化－與遠大生命科學就利福特尼啞(TNP-2198)展開合作」。

業 務

與主管部門的重大溝通

我們與國家藥品監督管理局的重大溝通：

- 2018年11月，我們獲得國家藥品監督管理局關於開展利福特尼唑膠囊單藥治療或利福特尼唑膠囊聯合阿莫西林和質子泵抑制劑治療幽門螺桿菌感染、細菌性陰道病和艱難梭菌感染的I期和II期臨床試驗以及藥理學研究的傘式IND批准。
- 2022年4月，基於I期及II期臨床試驗結果，我們自國家藥品監督管理局獲得監管許可開展利福特尼唑膠囊聯合阿莫西林及質子泵抑制劑治療幽門螺桿菌感染的III期臨床試驗。
- 於2025年4月，基於我們已完成III期臨床試驗的數據，我們與國家藥品監督管理局進行了NDA前會議。在pre-NDA會議期間，我們與CDE討論了NDA提交前的臨床相關問題，並且未收到CDE對額外臨床數據的任何要求。
- 2025年8月，我們向國家藥品監督管理局提交了利福特尼唑膠囊聯合阿莫西林和質子泵抑制劑治療幽門螺桿菌感染的NDA，並於同月獲受理。

我們與FDA的重大溝通：

- 2023年3月，我們獲得FDA關於開展生物利用度研究以比較利福特尼唑片劑及利福特尼唑膠囊的吸收率。
- 2023年4月，利福特尼唑獲FDA授予用於治療幽門螺桿菌感染的QIDP認定。
- 2023年10月，利福特尼唑獲FDA授予用於治療幽門螺桿菌感染的快速通道認定。

截至最後實際可行日期，我們未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的異議。

我們可能無法最終成功上市用於治療幽門螺桿菌感染的利福特尼唑，也可能無法成功開發並上市用於治療細菌性陰道病及艱難梭菌感染的利福特尼唑。

業 務

核心產品：利福喹酮 — 全球唯一進入後期臨床開發階段的治療植入體相關的細菌感染的候選藥物

概述

利福喹酮是一種三靶點候選抗菌藥物，用於治療植入體相關的細菌感染。它是一種穩定的偶聯藥物，由兩種藥效團組成，即利福霉素及喹嗪酮（氟喹諾酮類抗菌藥的一種生物電子等排體）。儘管植入醫療器械的應用日益普遍，但這帶來了一個重大醫療挑戰：植入體相關細菌感染。截至最後實際可行日期，利福喹酮是全球唯一處於後期臨床開發階段的，用於治療植入體相關的細菌生物膜感染候選藥物。存活在生物膜中的細菌可規避免疫攻擊，並發展出極端的抗生素耐受性（高達游離細菌的1,000倍）。利福喹酮的抗菌活性主要通過靶向RNA聚合酶（與利福平類似），同時抑制DNA旋轉酶及DNA拓撲異構酶IV實現。這種三重作用機制不僅降低耐藥性產生的可能性，還具有強效生物膜殺菌活性，為植入體相關感染提供廣泛的治療潛力。

利福喹酮是全球首個在臨床可實現劑量下被證實對生物膜感染有效的新分子實體。臨床前研究顯示，針對植入體相關感染臨床分離菌株，相較於利福平、多種氟喹諾酮以及利福平和氟喹諾酮聯合療法，利福喹酮的生物膜殺菌活性顯著更強。截至最後實際可行日期，利福喹酮已在美國及中國完成六項臨床試驗，包括兩項I期臨床試驗、三項臨床藥理學試驗及一項II期臨床試驗，在植入體相關感染患者中展現出良好的安全性特徵。截至最後實際可行日期，我們正在推進利福喹酮關節腔內注射(IA)治療人工關節感染(PJI)患者的Ib/IIa期臨床試驗。目前，其正準備在中國及美國啟動針對PJI與ABSSSI的III期臨床試驗。

利福喹酮注射劑研究榮獲多項榮譽，包括獲得中國科學技術部舉辦的全國顛覆性技術創新大賽優勝獎。此外，它還獲得FDA授予的QIDP、快速通道及孤兒藥資格認定。

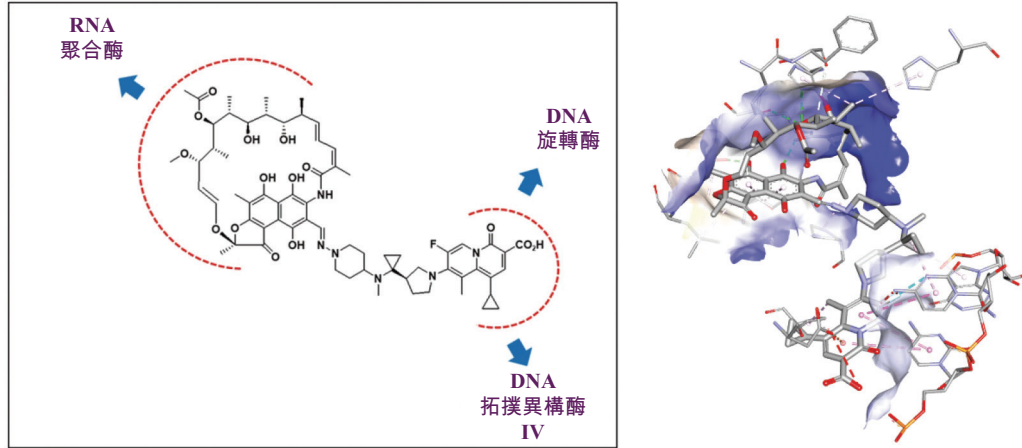
作用機制

利福喹酮是一種新型偶聯藥物，將利福霉素與喹嗪酮兩種強效抗菌藥效團整合到單一分子中，專為治療植入醫療器械感染而設計。利福喹酮為一種三靶點小分子，通過靶向RNA聚合酶、DNA旋轉酶及DNA拓撲異構酶IV發揮其抗菌活性。

為克服利福霉素的局限性，利福喹酮融入了喹嗪酮（氟喹諾酮類）藥效團，其可抑制細菌DNA旋轉酶與拓撲異構酶IV。DNA旋轉酶與拓撲異構酶IV是DNA複製、超螺旋及染色體分離所必需的酶。帶來的三重作用藥物不僅通過同時靶向三種必需酶來防止耐藥性產生，而且進一步增強了對細菌生物膜的殺菌活性。

業 務

利福喹酮三靶點作用機制及與RNA聚合酶的相互作用



資料來源：公司數據

利福霉素藥效團透過與活性中心附近的 β 亞基結合，以細菌DNA依賴性RNA聚合酶為目標，在轉錄過程中有效阻斷RNA鏈的伸長。這種機制對居於生物膜中的病原體特別有效，其中利福平被稱為對抗細菌生物膜感染最有效的抗生素類別之一。然而，利福平的臨床效用受到耐藥性快速出現的限制，耐藥性通常是由RNA聚合酶 β 亞基中的點突變所驅動。即使是利福霉素結合口袋中的單點突變也會產生高水平的耐藥性，從而影響治療效果。

市場機會與競爭

利福喹酮是一款具有三重作用機制的創新藥物，對植入體表面生物膜內的細菌具有強效殺菌活性。相比之下，其他抗生素（無論是創新藥或非創新藥）如奧瑪環素（NUZYRA；核糖體靶點）、康替唑胺（核糖體靶點）、達托黴素（細胞膜），及萬古黴素（細胞壁）等均通過單一機制發揮作用。憑藉其多靶點特性，利福喹酮相較於這些抗生素可能具有多重優勢：能夠克服現有耐藥性、耐藥發生率低，且對植入體表面附著菌具有殺菌活性。此外，利福喹酮有望在不進行手術清創或更換植入體的情況下治療植入體相關感染，從而進一步減輕患者痛苦並降低治療成本。

業 務

人工關節感染

關節置換術是一種骨科手術，通過植入假體替換受損關節，用於治療關節炎、關節病變、骨關節炎及類風濕關節炎等疾病。人工關節感染（「PJI」）指發生在人工關節植入部位的感染，累及人工假體及周圍關節組織。

PJI由微生物侵入關節腔引發，通過病原微生物、植入生物材料與宿主組織反應之間的複雜相互作用，呈現一系列病理生理變化及臨床症狀。急性PJI主要由高毒力病原體引起，常表現為關節腫脹、疼痛、滲液等症狀。感染早期，假體表面的細菌生物膜尚未成熟，及時干預可根除病原體，且能盡可能保留假體。慢性PJI多由低毒力病原體導致，臨床症狀持續時間長且較輕微，但此時成熟的細菌生物膜已形成，常伴隨骨與軟組織破壞，需對感染部位徹底清創並更換假體。

如果發生PJI，通常需要手術干預，包括清創術，或甚至完全更換假體。在嚴重或難以治療的病例中，可能需要截肢。因此，及時且全面的PJI治療對於預防嚴重併發症至關重要。長期抗生素治療是治療PJI的有效策略。

全球及中國的PJI發病率顯著上升，主要是受關節置換術數量增長所推動。全球PJI發病率由2019年的6.92萬例增至2024年的8.64萬例，預計到2029年將達16.50萬例，2024年至2029年的複合年增長率為13.8%。到2035年，全球發病率預計將進一步增至42.58萬例，2029年至2035年的複合年增長率為17.1%。

人工關節置換術中預防性使用抗菌藥物通常持續1至2週，美國的藥物相關費用估計約為1,000美元至2,000美元，在中國約為人民幣6,000元至人民幣10,000元。相較之下，已確診的人工關節感染治療需要3至6個月的抗菌治療，在美國的藥物相關費用估計約為60,000美元至105,000美元，在中國估計約為人民幣60,000元至人民幣90,000元。目前的治療方案主要為常規療法或仿製藥。隨著更多更安全、更有效的創新藥物進入全球和中國市場，預計整體市場規模將大幅擴大。

業 務

從假體周圍組織或滑液中培養出病原微生物是PJI的關鍵診斷標準。培養及抗菌敏感性測試結果可指導抗生素治療與手術干預策略的選擇，因此每例疑似PJI病例均需進行全面的微生物學評估，以明確致病病原體。

在中國，PJI治療主要取決於是否需要移除假體的臨床判斷。如需移除，則採用翻修手術。對於表淺感染、早期深部感染或急性血源性感染，推薦採用DAIR治療，即手術清除感染組織及碎屑、使用抗生素並保留現有假體。兩種治療路徑均始於經驗性抗生素治療—通常術後靜脈用藥2至6周，隨後改為口服。初始廣譜經驗性抗生素隨後根據病原體鑒定結果調整為靶向抗菌治療。

美國的治療方案與之類似。對於假體植入後30天內或急性症狀出現不足3周的患者（若感染部位無持續性竇道且假體無鬆動），推薦DAIR。對於需移除假體的病例，採用翻修手術聯合抗菌治療；對於骨量差、軟組織覆蓋不足或由高度耐藥病原體引發感染的患者，可考慮永久性切除關節成形術。兩種治療路徑均始於經驗性抗生素治療（通常為2至6周的病原體特異性靜脈內抗菌治療，隨後改為口服），廣譜經驗性抗生素後續根據病原體鑒定結果調整為靶向抗菌治療。

PJI（尤其是由形成生物膜的細菌引發的感染）是重大臨床挑戰，存在顯著臨床需求。一旦假體表面形成生物膜，單純傳統抗生素治療往往無效，需手術干預。標準方案通常為二期翻修術：先移除感染假體，再進行全身抗生素治療，感染控制後植入新假體。儘管這種方案積極且耗費資源，再感染風險仍高達20%（部分病例），凸顯出對更有效抗菌治療的迫切需求—需能根除生物膜、減少手術需求並降低復發率。

截至最後實際可行日期，全球尚無獲批用於治療PJI的創新型抗菌藥物。利福嗉酮是全球範圍內唯一一款進入PJI臨床開發階段的小分子候選藥物。

業 務

左心室輔助裝置感染

左心室輔助裝置（「LVAD」）是植入晚期心力衰竭患者體內的機械循環支援裝置，每套LVAD系統包括內部組件（如流入導管、植入式泵、流出移植物）與外部組件（如驅動線、控制器、電源）。控制器大小類似智能手機，用於管理裝置並提供診斷警報；電源（電池或交流電）為泵供能。儘管LVAD能挽救生命，但其外部組件（尤其是穿過皮膚的驅動線）顯著增加感染風險。

LVAD感染可通過多種途徑發生。手術相關感染可能在術中因微生物污染或血源播散引發，不僅影響裝置正常運行，還可能導致心內膜炎、血流感染、縱膈炎等嚴重感染性疾病，威脅患者生命。另一大問題是生物膜相關感染。生物膜常形成於驅動線出口部位及組織隧道內，可引起局部驅動線感染或播散，由而導致血流感染、上行性隧道感染。這類感染多由金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等皮膚菌群引起，因生物膜的保護作用而難以根除。非LVAD相關感染（如肺炎、尿路感染、胃腸道感染）雖與裝置無關，但因患者免疫功能低下且存在異物，仍構成重大風險。無論感染來源如何，LVAD患者的感染均難以管理，且會顯著惡化預後。

隨著LVAD使用增多，感染已成為主要臨床併發症。裝置移除雖被視為嚴重感染的根治性治療，但因患者依賴裝置而往往不可行，因此LVAD感染可能致命。LVAD感染的三年累計感染率為約60%。植入後第一年，軸流泵患者中40%、連續流混合懸浮裝置患者中43%、全磁懸浮裝置患者中33%會發生嚴重感染，凸顯該併發症的規模及嚴重性。研究顯示，發生感染的患者一年死亡率是未感染患者的5.6倍。

2024年全球LVAD植入手術次數為4.4千例，並預計到2029年及2035年分別增加至11.0千例及26.8千例，2024年至2029年及2029年至2035年的複合年增長率分別為20.3%及16.1%。在中國，2024年手術量為0.5千人，並預期到2029年及2035年分別增加至2.4千人及6.4千人，2024年至2029年及2029年至2035年相應的複合年增長率分別為39.0%及17.7%。

對於LVAD相關感染的預防，圍手術期抗生素治療通常持續2至3週，包括靜脈和口服給藥。對於已確診的LVAD感染，抗生素治療（包括延長靜脈給藥治療和口服抑制劑抗生素）取決於感染的嚴重程度和患者的反應。此類病例在美國的藥物相關費用估計約為60,000美元至70,000美元，在中國估計約為人民幣60,000元至人民幣90,000元。

業 務

LVAD感染(包括驅動線感染及涉及機械循環支持泵或導管的感染)的管理取決於感染部位、深度及臨床嚴重程度。表淺驅動線感染採用口服或靜脈注射用抗生素治療至少2周，而深部驅動線感染或囊袋感染需靜脈注射用抗生素6至8周或至臨床穩定。對於感染深度不確定的病例，需結合臨床判斷，通常按深部驅動線感染治療。泵／導管感染的初始經驗性治療以葡萄球菌及假單胞菌為目標，並根據當地敏感性模式調整。過渡至移植(BTT)患者需持續靜脈注射用抗生素至移植；終點治療(DT)患者後續可能採用長期口服抑制治療。持續性菌血症通常需6至8周靜脈給藥治療，並根據病原體及臨床過程調整。由金黃色葡萄球菌引起的機械循環支持相關菌血症治療持續4至6周。細菌性縱膈炎及感染性心內膜炎均需術後抗生素治療至少6至8周，且建議諮詢感染病專家。

LVAD感染治療失敗的關鍵原因是裝置表面形成細菌生物膜，保護病原體逃避抗生素及宿主免疫攻擊。這類感染通常需要長期抑制性抗生素治療，因現有治療難以徹底根除(尤其是深部或裝置相關感染)。此外，目前尚無獲批專門用於LVAD感染的療法，治療主要依賴臨床指南及臨床經驗。高度耐藥細菌的出現及其逃避免疫監視的能力，進一步增加了治療難度，需結合病原體導向治療及多次手術干預。因此，患者面臨高發病率、高復發率、高死亡率，凸顯出對新型治療策略的迫切需求－需能破壞生物膜、克服耐藥性、實現徹底的感染控制。

截至最後實際可行日期，全球範圍內尚未有任何用於治療LVAD感染的藥物獲批上市或處於II期或後期臨床研發階段。

急性細菌性皮膚及皮膚結構感染

急性細菌性皮膚及皮膚結構感染(「**ABSSSI**」)涵蓋一系列累及皮膚及皮下軟組織的細菌感染，多由皮膚屏障破損引起，少數情況下細菌可通過血液播散(血行播散)至受累組織。**ABSSSI**嚴重程度不一，常表現為局部炎症體徵，如發紅、發熱、腫脹、壓痛，有時伴化膿性分泌物。最常見致病菌包括金黃色葡萄球菌(尤其是**MRSA**)、化膿性鏈球菌，以及多種革蘭氏陽性、革蘭氏陰性細菌。存在血管疾病、器官功能障礙、惡性腫瘤等基礎疾病的患者，因免疫應答受損、傷口癒合延遲、抗生素療效降低，發生併發症風險顯著升高，該等併發症會增加出現敗血症、治療失敗、住院甚至死亡等嚴重後果的可能性。因此，高危人群的**ABSSSI**管理需結合密切臨床關注與個體化治療策略。

業 務

2019年至2024年期間，全球ABSSSI發病率從4,310萬例小幅增至4,480萬例，該逐漸上升趨勢預計將會持續，預計2029年達4,630萬例，2035年達4,790萬例。相比之下，中國同期ABSSSI發病率相對穩定在約280萬例，但由於總體人口下滑，預計將略有下降，從2029年的280萬例降至2035年的270萬例。

ABSSSI治療通常始於針對金黃色葡萄球菌、鏈球菌屬等常見病原體的經驗性抗生素：輕症病例一般採用口服抗生素（如米諾環素、複方磺胺甲噁唑、多西環素、克林黴素、利奈唑胺、及特地唑胺）治療。就較嚴重感染而言，常需靜脈給藥治療（如萬古黴素、替加環素、達托黴素、頭孢洛林、達巴萬星、替拉凡星），且通常採用較高劑量以確保療效。是否需要住院取決於感染嚴重程度及患者狀況。

ABSSSI的治療面臨諸多挑戰，主要源於抗生素耐藥性的不斷增加——尤其是MRSA，其佔病例的40%以上，且對傳統 β -內酰胺類抗生素耐藥。常規口服抗生素還存在起效延遲的問題，達到血藥濃度峰值需2至4小時，這可能延緩嚴重感染的控制。萬古黴素等強效藥物需靜脈給藥，導致門診患者依從性差；而利奈唑胺等藥物則存在嚴重副作用，包括骨髓抑制及長期使用可能引發的血清素症候群風險。此外，複雜傷口因環境複雜且暴露時間長，易被大腸桿菌及銅綠假單胞菌等耐藥菌感染。控制這類感染常需使用廣譜抗生素，但這會破壞正常菌群，增加耐藥菌存活的机会。廣譜抗生素的頻繁使用加劇了耐藥壓力，導致耐藥菌株不斷增多。同時，傷口血供差會降低抗生素的有效滲透，削弱治療效果，進一步促進耐藥性的發展。此外，ABSSSI的管理還需應對合併感染，尤其是涉及導管相關感染或植入醫療器械的病例，其中生物膜形成及免疫逃逸會進一步增加治療難度並提高復發率。這些因素共同導致複雜傷口感染中的抗生素耐藥問題日益嚴重，加之感染復發率高，使得對ABSSSI進行有效管理變得格外困難。

於2019年，ABSSSI藥物的全球市場規模為24億美元。2019年至2024年以1.2%的複合年增長率溫和增長，於2024年達到26億美元。該市場預計到2029年將增至28億美元，複合年增長率保持在1.8%，到2035年將進一步擴大至35億美元，2029年至2035年的複合年增長率為3.8%。在中國，2019年ABSSSI藥物的市場規模為人民幣31億元，並於2024年減少至人民幣25億元。該市場預計到2029年將小幅減少至人民幣27億元。2024年至2029年的複合年增長率為-0.3%。該小幅下降趨勢預計會持續，2035年，該市場規模預計將減少至人民幣27億元，2029年至2035年的複合年增長率為-0.3%。

業 務

截至最後實際可行日期，全球僅兩款創新小分子抗菌藥物（即再鼎醫藥的NUZYRA及來自盟科藥業的康替唑胺(Contezolid)）獲批上市。兩款產品均在中國獲得上市批准，但只有NUZYRA在美國獲得批准。此外，僅有兩款候選小分子藥物（包括本公司的利福啞酮）處於臨床開發階段。

競爭優勢

首款且唯一處於後期臨床開發階段的生物膜感染新分子實體

利福啞酮是一種新型分子，是目前唯一一款具有以臨床可達劑量根除生物膜感染的潛力的新分子實體。其通過同時抑制RNA聚合酶、DNA旋轉酶、拓撲異構酶IV的協同機制發揮殺菌作用，這種多靶點設計不僅有望增強對生物膜的殺菌效果，還能降低自發耐藥產生的頻率。

協同抗菌治療效果

我們的體外研究表明，利福啞酮對多種臨床重要的革蘭氏陽性病原體及部分革蘭氏陰性細菌具有廣譜殺菌活性。金黃色葡萄球菌及表皮葡萄球菌是ABSSSI、PJI及LVAD感染的主要致病菌。我們的臨床前及臨床研究結果進一步顯示，利福啞酮對耐藥菌株（包括MRSA及QRSA）保持強效活性，且自發突變頻率極低（ $<10^{-12}$ ）。此外，與利福平及環丙沙星相比，利福啞酮對金黃色葡萄球菌的突變預防濃度更低、突變選擇窗更窄、自發耐藥頻率更低，表明其抑制耐藥性出現的能力優於傳統抗生素。

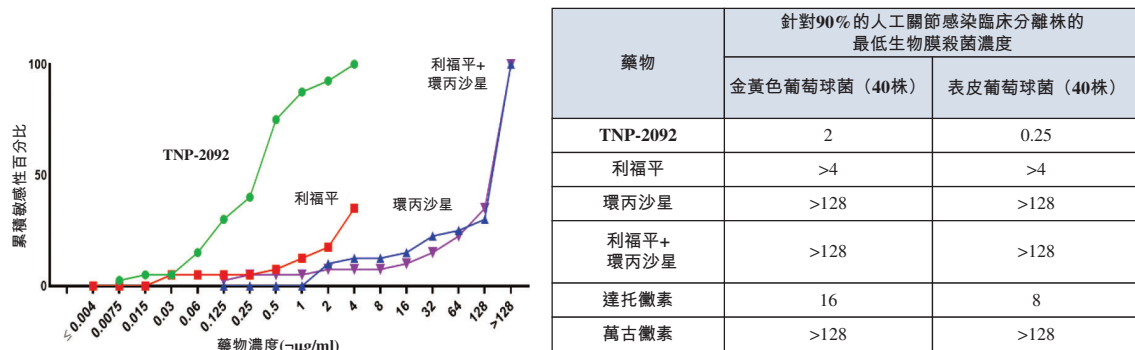
與傳統利福平－氟喹諾酮聯合療法相比，利福啞酮對生物膜感染的協同殺菌活性更優。在人工關節感染、中心靜脈導管感染及人工心臟瓣膜感染等多種植入體相關感染動物模型中，利福啞酮的治療效果均優於現有可用抗生素。臨床前研究顯示，利福啞酮對攜帶耐藥基因突變的菌株（包括對利福平、氟喹諾酮或兩者均耐藥的菌株）仍保持強效抗菌活性，表明其平衡的多靶點作用機制通過同時抑制RNA聚合酶、DNA旋轉酶、DNA拓撲異構酶IV發揮協同效應。

業 務

在臨床可實現的濃度下根除生物膜的潛力

利福喹酮對人工關節感染中的金黃色葡萄球菌及表皮葡萄球菌臨床分離株表現出有效的生物膜殺菌活性。與利福平、環丙沙星、二者聯合用藥、達托黴素及萬古黴素相比，利福喹酮的MBBC₉₀最低，其中金黃色葡萄球菌為2μg/mL，表皮葡萄球菌為0.25μg/mL。相比之下，單獨使用環丙沙星或與利福平聯合使用時，MBBC₉₀均超過128μg/mL，表明其療效不佳。累積敏感性曲線進一步證實，利福喹酮能在顯著更低的濃度下有效根除生物膜內的細菌，支持其作為植入體相關感染的有效新型療法的潛力。

利福喹酮在體外生物膜模型中的抗菌活性



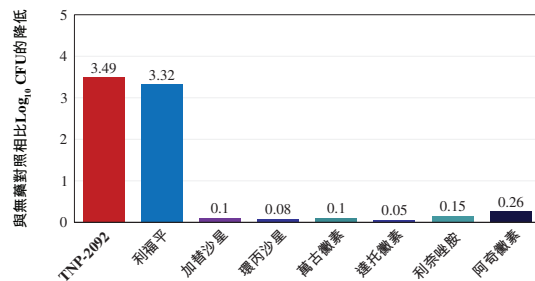
資料來源：公司數據

利福喹酮在兩種不同感染模型（大鼠及家兔）中的體內療效表明，其對植入體相關感染有效。在大鼠中心靜脈導管相關金黃色葡萄球菌感染模型（上圖）中，利福喹酮使細菌負荷減少3.49個對數級CFU，與利福平（減少3.32個對數級CFU）相當，且顯著優於其他受試抗生素，包括加替沙星、環丙沙星、萬古黴素、達托黴素、利奈唑胺及阿奇黴素，這些抗生素均僅顯示出微弱活性。在家兔心內膜贅生物MRSA感染模型（下圖）中，利福喹酮顯著降低贅生物、腎臟及脾臟中的細菌載量至接近或低於檢測限（0.7 log₁₀ CFU/g），優於僅能實現部分細菌減少的萬古黴素。這些結果突顯了利福喹酮強大的體內殺菌活性，及其作為裝置相關及深部MRSA感染高效療法的潛力。

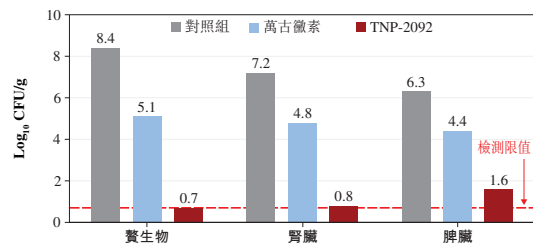
業 務

利福喹酮在體內生物膜模型中的抗菌活性

大鼠中心靜脈導管金黃色 葡萄球菌感染模型



家兔心內膜炎MRSA感染模型



資料來源：公司數據

一項在美國開展的用於治療ABSSSI的多中心、隨機、雙盲、萬古黴素對照II期試驗亦證明了利福喹酮的良好療效。該研究共有120名ABSSSI患者入組。該項試驗表明，利福喹酮的早期臨床應答率，在mITT人群中高於萬古黴素，分別為76.9%和67.5%，其中，在MRSA感染患者分別為78.1%和57.9%，在QRSA感染患者中分別為75.9%和55.6%。

良好的安全性特徵

截至最後實際可行日期，利福喹酮已在美國和中國完成六項臨床試驗，包括兩項I期臨床試驗、三項臨床藥理學試驗及一項II期臨床試驗。在這六項已完成的臨床研究中，共有207名受試者接受了該藥物治療。在所有已完成的臨床試驗中，利福喹酮始終表現出良好的安全性和耐受性。最常報告的AE為注射部位反應和膽紅素水平升高。注射部位反應一般較輕微且可控制，在I期多次劑量遞增研究中，透過優化輸注時間和輸注量可減輕反應。膽紅素升高為個別事件，歸因於利福喹酮對膽紅素轉運體的良好和可逆性抑制，且發生時未同時出現肝轉氨酶升高或肝損傷的臨床症狀。

在美國進行的一項治療ABSSSI的II期臨床試驗中，利福喹酮顯示出良好的安全性和耐受性。TEAE發生率與萬古黴素相若，所有事件的嚴重程度均為輕度至中度，且無SAE或死亡報告。

業 務

創新關節腔內給藥方案有望重新定義早期PJI治療模式

目前早期PJI和急性血源性PJI的標準治療方式為DAIR。此治療模式包括對受感染的軟組織進行根治性清創術、更換模組組件(如聚乙烯襯墊)，以及長達6個月的長期靜脈給藥治療和口服抗生素治療。

我們目前正在研究一種新的治療模式，涉及利福啶的關節腔內給藥治療，而不需要進行根治性清創術。這種方法可將高濃度的利福啶直接送達感染部位，同時將全身暴露量降至最低，從而提高安全性。若取得成功，該療法有望革新目前早期或急性PJI的治療模式。

競爭有限，具有廣闊市場潛力

利福啶有望成為植入體相關細菌感染的首選治療藥物。憑藉以美國及中國這兩個全球最大醫療市場為目標的全球臨床開發策略，利福啶有潛力成為第一個專門針對植入體相關細菌感染而開發的藥物，且預計於2030年上市後將填補這兩個重要市場的空白。

在美國，約25.6%的醫療相關感染與醫療器械植入有關，每年導致170萬例感染，造成約110億美元的經濟負擔。美國每年約進行200萬例關節置換手術，預計到2030年將達到400萬例。在中國，每年約進行100萬例關節置換手術，年增長率為25%。

隨著人口老化及醫療技術的進步，預計植入醫療器械的使用將會增加。我們認為利福啶具有廣泛的適用性，並在其他植入醫療器械相關細菌感染(如中心靜脈導管及人工心臟瓣膜)方面擁有巨大的潛力。此外，預防植入體相關細菌感染代表著巨大的未被充分開發的市場機遇，因為目前有效的預防療法有限，且感染後果往往非常嚴重。我們有能力進一步將利福啶的應用拓展至高風險手術的預防性使用，從而最大限度地發揮其臨床和商業潛力。

業 務

臨床試驗概要

截至最後實際可行日期，我們已完成或正在進行七項利福喹酮臨床試驗。下表概述這些試驗的資料：

研究	主要與次要終點	患者標準	入組患者人數	主管部門	試驗狀態	意義 ⁽¹⁾
利福喹酮在健康受試者中進行的I期SAD臨床試驗	本臨床試驗的目標為評估利福喹酮單次靜脈給藥的安全性、耐受性及藥代動力學，尚未明確指定主要或次要目標。 本臨床試驗的目標已達成。	美國健康受試者	64	FDA	啟動時間：2006年6月 LPLV：2006年12月 完成時間：2007年6月	支持進入MAD I期試驗及II期試驗
利福喹酮在健康受試者中進行的I期MAD臨床試驗	本臨床試驗的目標包括評估利福喹酮多次靜脈注射後的安全性、耐受性及藥代動力學，尚未明確指定主要或次要目標。 本臨床試驗的目標已達成。	美國健康受試者	49	FDA	啟動時間：2007年2月 LPLV：2007年6月 完成時間：2007年11月	支持進入II期試驗
利福喹酮治療ABSSSI患者的II期臨床試驗	本臨床研究的主要目標是評估利福喹酮對比萬古黴素的安全性和耐受性。次要終點包括確定利福喹酮的藥代動力學。 主要及次要終點均已達成。	美國ABSSSI患者	120	FDA	啟動時間：2019年4月 LPLV：2019年9月 完成時間：2020年4月	在ABSSSI人群中確認利福喹酮的安全性和有效性。支持從FDA及NMPA獲得監管許可，以對PJI以及未來的臨床試驗進行III期MRCT
利福喹酮在THA或TKA患者中的關節組織分佈研究	主要終點為評估利福喹酮的組織分佈情況。次要終點則為評估血漿藥代動力學、安全性及耐受性。 主要及次要終點均已達成。	美國接受THA或TKA的成年患者	13	FDA	啟動時間：2021年3月 LPLV：2021年12月 完成時間：2022年6月	支持從FDA及NMPA獲得監管許可，以對PJI以及未來的臨床試驗進行III期MRCT的臨床藥理學研究
利福喹酮在健康受試者中進行的hAME臨床試驗	本研究的目標是測定全血、血漿、尿液及糞便中的總 ¹⁴ C濃度，並測定經由尿液和糞便排出的劑量百分比，尚未明確指定主要或次要目標。 本臨床試驗的目標已達成。	美國健康受試者	7	FDA	啟動時間：2021年6月 LPLV：2021年11月 完成時間：2022年7月	NMPA要求在提交NDA之前進行臨床藥理學研究，該研究為NDA申報提供支持依據
利福喹酮在健康受試者中進行的橋接試驗	本研究的目標包括評估單次和多次連續靜脈輸注注射用利福喹酮的安全性及耐受性，以及評估單次和多次連續靜脈輸注注射用利福喹酮的藥代動力學特徵，尚未明確指定主要或次要目標。 本臨床試驗的目標已達成。	中國健康受試者	32	NMPA	啟動時間：2022年7月 LPLV：2023年2月 完成時間：2023年8月	確認在中國受試者中的安全性和耐受性和PK。在中國完成橋接試驗將允許在中國使用在美國進行的I期及II期臨床試驗的數據，而在中國啟動III期臨床試驗將取決於PK橋接試驗的完成情況。
利福喹酮(IA)治療PJI患者的Ib/IIa期臨床試驗	本研究的主要目標是評估在聯合背景治療（靜脈注射萬古黴素加口服抗生素）的情況下，利福喹酮（IA給藥）的安全性和耐受性。	中國PJI患者	不適用	NMPA	啟動時間：2025年4月 進行中	評估取代手術(DAIR)的可能性

縮寫：FDA = 美國食品藥物管理局；NMPA = 中國國家藥品監督管理局；LPLV = 最後一名患者的最後一次訪視時間；NDA = 新藥上市申請；SAD = 單次劑量遞增；MAD = 多次劑量遞增；THA = 全髖關節置換術；TKA = 全膝關節置換術；ABSSSI = 急性細菌性皮膚及皮膚結構感染；PJI = 人工關節感染；MRCT = 多區域臨床試驗；DAIR = 清創、抗生素和植入體保留；IA = 關節腔內；PK = 藥代動力學。

附註：

- (1) 臨床藥理學研究是常規臨床試驗，旨在評估及描述藥物的吸收、分佈、代謝及排洩（「ADME」）特性，其藥效學特性（包括治療效應與不良反應），以及內在因素（如年齡、性別、體重、種族／民族、遺傳與器官功能障礙）與外在因素（如食物影響與藥物相互作用）的影響。該等研究是新藥研發的重要環節，通常必須在NDA獲批前完成。

業 務

臨床藥理學研究通常包括：

- 藥代動力學研究（含生物利用度研究與PK橋接研究）；
- 食物影響研究；
- 碳-14標記人體ADME研究；
- 特殊人群研究；
- 跨種族／民族藥代動力學橋接研究；
- QT間期延長／心血管安全性研究；
- 藥物相互作用研究；及
- 肝腎功能損傷研究。

新藥獲批所需的具體藥理學研究取決於多種因素，包括適應症、臨床前數據、目標患者群體及研發地域。

臨床藥理學研究可與I、II或III期臨床試驗同步開展，但多數研究會在臨床研發後期（提交NDA前）完成。

資料來源：公司數據

以下為利福啞酮臨床試驗的詳細資料：

利福啞酮在健康受試者中的I期SAD試驗

試驗設計。本試驗為一項單中心、隨機、研究者設盲、安慰劑對照的I期SAD研究，旨在評估經靜脈注射給藥利福啞酮的安全性、耐受性和藥代動力學。該試驗由美國的Cumbre Inc.獨立開展，共招募了64名健康受試者。該試驗測試了範圍從10mg到400mg的七個劑量群組，每個群組有八名受試者，以3:1的比例隨機接受利福啞酮或安慰劑。

本臨床試驗的目的包括評估健康受試者單次靜脈注射利福啞酮後的安全性、耐受性和藥代動力學。

FDA要求Cumbre Inc.將I期SAD及MAD試驗設計為獨立試驗，並依次開展。

試驗狀態。基於Cumbre Inc.獲得的IND批准，本臨床試驗於2006年6月啟動，2006年12月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2007年6月完成。

PK結果。利福啞酮給藥後可測得藥物濃度水平，且該水平隨劑量增加而升高。AUC_t、AUC_∞及C_{max}的平均值與中位值均隨劑量增加而升高。

業 務

安全性特徵。常報告的臨床相關的TEAE包括頭痛（65mg、200mg和300mg治療組中各有1例受試者報告）。2名受試者報告有重度TEAE。100mg組別中有一名受試者報告出現重度暈眩及暈厥，400mg組別中有一名受試者報告出現ALT及AST重度升高。未有報告SAE。

結論。結果顯示，血漿暴露量呈劑量比例增加，300mg利福啞酮已達到預測的有效暴露水平。

利福啞酮在健康受試者中的I期MAD試驗

試驗設計。本試驗為一項隨機、研究者設盲、安慰劑對照的I期MAD研究，旨在評估利福啞酮在健康受試者中的安全性、耐受性和藥代動力學。該試驗由美國的Cumbre Inc.獨立開展，共招募了49名健康受試者。在該項試驗中，受試者被隨機分為三個劑量方案：50mg（群組1）、100mg（群組2）和300mg（群組3），連續14天每天靜脈給藥兩次。每個群組包括16名受試者，以3:1的比例隨機接受利福啞酮或安慰劑。

本臨床研究的目的包括評估健康受試者多次靜脈注射利福啞酮後的安全性、耐受性和藥代動力學。

試驗狀態。基於Cumbre Inc.獲得的IND批准，本臨床試驗於2007年2月啟動，2007年6月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於同年11月完成。

安全性特徵。常報告的臨床相關的TEAE包括注射部位反應（群組1、群組2、群組3及安慰劑組分別有9例、11例、9例和4例受試者報告）。為了緩解此問題，我們改變了不同群組之間的輸注時間和輸液量。利福啞酮組中未報告有重度TEAE或SAE。安慰劑組報告有1例與藥物相關的SAE（嚴重脫水）。

PK結果。利福啞酮給藥後可測得藥物濃度水平，單次和多次給藥後，該濃度隨劑量增加而升高。然而，暴露量（AUC_t或AUC_∞）的增加並非嚴格與劑量成正比。AUC_t、AUC_∞和半衰期的平均值與中位值均隨劑量增加而升高。

結論。結果顯示，藥代動力學呈劑量相關性，300mg劑量已達到預測的有效暴露水平。

業 務

利福啞酮治療ABSSSI患者的II期試驗

試驗設計。這是一項多中心、隨機、雙盲、萬古黴素對照的II期臨床試驗，旨在評估利福啞酮治療ABSSSI的療效及安全性。該試驗由我們在美國獨立開展，共納入120例患者，按2:1的比例隨機分配接受利福啞酮(300mg靜脈注射，每12小時一次)或萬古黴素治療，療程為3至14天。結果在四個人群中進行分析：(1) ITT人群，包括所有隨機分組的受試者，無論是否接受研究干預；(2) mITT人群，包括所有ITT受試者，但排除僅感染革蘭氏陰性病原體的受試者；(3) micro-ITT人群，包括所有經培養確認基線感染革蘭氏陽性ABSSSI病原體的mITT受試者(排除僅感染革蘭氏陰性病原體或培養陰性的受試者)；及(4) CE人群，包括ITT人群中所有符合ABSSSI最低臨床疾病標準；無重大方案偏離；接受至少80%預期研究治療劑量；且除研究治療外未接受任何可能有效的全身性抗菌治療(治療失敗的情況除外)的受試者。

該臨床試驗的主要目的是通過監測不良事件、輸注部位反應、生命體徵、實驗室檢查及心電圖(ECG)，評估利福啞酮(300mg靜脈注射，每12小時一次)對比萬古黴素(1g靜脈注射，每12小時一次)的安全性及耐受性。次要目的包括採用非房室模型法確定利福啞酮的藥代動力學，並通過臨床及微生物學終點評估其療效。

試驗狀態。該臨床試驗根據於2019年1月獲得的FDA監管批准於2019年4月啟動，最後一例患者的末次訪視於2019年9月完成，臨床試驗於2020年4月完成。

療效特徵。

在ITT人群中，利福啞酮組在EA時間點達到早期臨床應答的受試者比例(76.3%)高於萬古黴素組(67.5%)。在mITT和micro-ITT人群中，早期評估時的早期臨床應答也觀察到類似趨勢。利福啞酮治療組的早期評估應答率均高於萬古黴素組，在micro-ITT人群中，針對甲氧西林耐藥金黃色葡萄球菌(MRSA)，早期評估應答率分別為78.1%和57.9%，針對甲氧西林敏感金黃色葡萄球菌(MSSA)分別為88.9%和50.0%)，針對環丙沙星耐藥金黃色葡萄球菌(CRSA)分別為75.9%和55.6%，針對環丙沙星敏感金黃色葡萄球菌(CSSA)分別為83.3%和60.0%。

業 務

不同患者人群的早期評估應答率分析

分析人群	利福喹酮組	萬古黴素組	差異 (95% 置信區間)
	n(%)	n(%)	
ITT	(N=80)	(N=40)	8.7
	61(76.3%)	27(67.5%)	(-7.7, 26.5)
mITT	(N=78)	(N=40)	9.4
	60(76.9%)	27(67.5%)	(-7.0, 27.2)
micro-ITT	(N=51)	(N=29)	14.9
	41(80.4%)	19(65.5%)	(-4.9, 35.7)

資料來源：公司數據

耐藥性病原體的早期評估應答率分析

類別	病原體	TNP-2092組		萬古黴素組	
		N	應答者	N	應答者
			n(%)		n(%)
革蘭氏陽性		47	39 (83.0%)	29	19 (65.5%)
	金黃色葡萄球菌	41	33 (80.5%)	23	13 (56.5%)
	MRSA	32	25 (78.1%)	19	11 (57.9%)
	CRSA	29	22 (75.9%)	18	10 (55.6%)
革蘭氏陰性		6	5 (83.3%)	2	1 (50.0%)

縮寫：CRSA = 環丙沙星耐藥金黃色葡萄球菌；MRSA = 甲氧西林耐藥金黃色葡萄球菌。

資料來源：公司數據

在mITT、micro-ITT和CE人群中，利福喹酮組在靜脈治療結束、治療結束及治療後評估訪視時的臨床成功率與萬古黴素組相當或更高。在CE-PTE人群中，治療後評估訪視時的臨床成功率在利福喹酮組為96.4%，萬古黴素組為92.6%。在micro-ITT人群中，治療後評估訪視時，利福喹酮組針對金黃色葡萄球菌相關病原體的總體臨床成功率(80.5%)高於萬古黴素組(73.9%)。在micro-ITT人群中，治療後評估時，利福喹酮組針對MRSA(81.3%)、CRSA(79.3%)及RSSA相關病原體(80.0%)的總體臨床成功率略高於萬古黴素組(分別為78.9%、77.8%和73.9%)。

業 務

治療後評估時的微生物學應答率在利福啶酮組和萬古黴素治療組之間相近：micro-ITT人群中分別為78.4%和79.3%，ME-PTE人群中分別為94.4%和100.0%。在金黃色葡萄球菌引起的急性細菌性皮膚及皮膚結構感染受試者中，micro-ITT人群的治療後評估微生物學應答率在利福啶酮組為80.5%，萬古黴素組為73.9%。針對甲氧西林耐藥金黃色葡萄球菌和甲氧西林敏感金黃色葡萄球菌引起的感染，利福啶酮組的微生物學應答率分別為81.3%和77.8%，萬古黴素組分別為78.9%和50.0%。針對CRSA和CSSA引起的感染，利福啶酮組治療後評估的微生物學應答率分別為79.3%和75.0%，萬古黴素組分別為77.8%和60.0%。

安全性特徵。利福啶酮組的TEAE發生率略高於萬古黴素組(46.2% vs. 41.0%)。在兩組中，最常見的利福啶酮相關TEAE (在任一組中發生率> 5%) 為噁心及靜脈注射部位的各種反應。

不良事件概要

	利福啶酮組 (N=78) n(%)	萬古黴素組 (N=39) n(%)
至少1次TEAE	36 (46.2)	16 (41.0)
與研究藥物相關的TEAE	19 (24.4)	4 (10.3)
重度TEAE	1 (1.3)	1 (2.6)
SAE	1 (1.3)	2 (5.1)
與研究藥物相關的SAE	0	0
導致退出研究的TEAE	2 (2.6)	2 (5.1)
導致退出研究的SAE	1 (1.3)	1 (2.6)

資料來源：公司數據

兩組的TEAE嚴重程度總體為輕度或中度。每組各有2例受試者在研究期間出現重度TEAE。利福啶酮組中，1例受試者出現重度葡萄球菌感染(MRSA菌血症) TEAE；萬古黴素組中，1例受試者出現重度肢體腫脹TEAE。然而，研究者認為這兩起事件均與研究干預無關。

利福啶酮組有2例受試者因TEAE停止研究干預：1例受試者出現2次中度輸注部位反應，認為與研究藥物相關；另1例受試者出現重度葡萄球菌感染SAE，認為與研究干預無關。同樣，萬古黴素組有2例受試者因TEAE停止研究：1例因中度疲勞(可能與研究干預相關)，另1例因重度肢體腫脹SAE(認為無關)。

業 務

結論。結果顯示，與萬古黴素相比，利福啞酮具有潛在的更佳療效，包括在感染MRSA及喹諾酮耐藥菌株的患者中。利福啞酮耐受性良好，未報告與藥物相關的丙胺酸轉氨酶／天門冬胺酸氨基轉移酶升高或SAE。

利福啞酮在THA或TKA患者中的關節組織分佈研究

試驗設計。本試驗為一項開放標籤臨床試驗，旨在評估單次300mg靜脈注射利福啞酮在人工關節感染(PJI)患者中的藥代動力學及組織分佈。該試驗由我們在美國獨立開展，納入13名接受髖關節或膝關節置換手術的患者。患者在麻醉誘導前2小時(±20分鐘)接受單次靜脈輸注利福啞酮(300mg，輸注時間60±10分鐘)。所有患者還在麻醉誘導前30±10分鐘接受第二次單次輸注，即按抗菌預防標準護理給予靜脈注射頭孢唑林。上述輸注依次進行，非同時給藥。

本試驗的主要目的是評估單次300mg靜脈注射利福啞酮在接受初次全髖關節置換術(「THA」)或全膝關節置換術(「TKA」)的成年患者中的組織分佈。次要目的是評估同一組患者中單次300mg靜脈注射利福啞酮的血漿藥代動力學，以及其安全性和耐受性。

試驗狀態。本試驗根據於2019年1月獲得的FDA監管批准於2021年3月啟動，2021年12月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2022年6月完成。

結果。結果顯示，單次靜脈輸注後利福啞酮可分佈至骨骼中，根據骨樣本類型不同，平均骨濃度在362至2,650 ng/g之間，其中脛骨及股骨遠端的濃度總體處於該範圍的下限。髖關節樣本中利福啞酮的平均滑膜濃度(6,840 ng/mL)似乎高於膝關節樣本(1,090 ng/mL)。

利福啞酮在骨組織和滑液中的濃度總結

人群	骨組織／滑液	利福啞酮濃度		
		n	平均濃度(標準差)	範圍
THA (N = 8)	髖臼(ng/g)	8	2650 (2210)	585-7650
	股骨頭(ng/g)	8	1180 (1040)	40.4-3030
	滑液(ng/mL)	5	6840 (10200)	815-24900
TKA (N = 4)	股骨遠端(ng/g)	4	362 (129)	239-515
	脛骨(ng/g)	4	410 (153)	252-555
	滑液(ng/mL)	3	1090 (553)	584-1680

資料來源：公司數據

業 務

利福啞酮的血漿濃度在輸注結束時達到最高，輸注結束後15分鐘採集的樣本中的平均濃度為46,200 ng/mL（範圍為28,200至68,000 ng/mL）。輸注結束後6小時，血漿濃度降至1,130 ng/mL。

利福啞酮血漿濃度的藥代動力學參數顯示，平均 C_{max} 為40,100 ng/mL，中位數 T_{max} 為1.19小時。 AUC_{0-last} 平均值為165,000 ng·h/mL。4名患者的半衰期可評估，平均值為1.08h。平均清除率為1,500 mL/h。

安全性方面，4名受試者（30.8%，4/13）報告了至少1例與利福啞酮相關的TEAE，包括易瘀傷、噁心、輸液部位刺激、天門冬胺酸氨基轉移酶升高、總蛋白降低、頭痛、口乾和蕁麻疹。除噁心為中度嚴重程度外，其餘TEAE均為輕度。

研究期間報告了1例SAE（噁心），其嚴重程度為中度。研究者評估此事件可能與利福啞酮有關，受試者在治療後恢復。未發生重度TEAE或導致停止利福啞酮治療或提前終止研究的TEAE。無死亡報告。

結論。研究表明，利福啞酮在手術患者中耐受性良好，在滑膜組織及關節液中達到的濃度等於或高於 $MBBC_{90}$ ，支持其在治療關節相關生物膜感染中的潛在效用。

在健康受試者中進行 ^{14}C 標記的利福啞酮hAME研究

試驗設計。本試驗為一項hAME研究，旨在評估利福啞酮在健康受試者體內的代謝和消除途徑。該試驗由我們在美國獨立開展，共有七位受試者。入組受試者經靜脈注射單次劑量 ^{14}C 標記的利福啞酮。本研究的目的是測定全血、血漿、尿液和糞便中的總 ^{14}C 濃度，並測定經由尿液和糞便排出的劑量百分比。

試驗狀態。本臨床試驗根據於2019年1月獲得的FDA監管批准於2021年6月啟動，2021年11月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2022年7月完成。

安全性特徵。研究期間未報告有藥物相關不良事件。

PK結果。初始收集期（0-168小時）的平均累積回收率為98.5%，其中2.64%由尿液排出，95.9%由糞便排出。在收集期結束時（336小時），回收率增加到102%（2.74%由尿液排出，98.7%由糞便排出）。

業 務

結論。結果顯示，利福啞酮主要經由肝膽途徑排洩，且未偵測到主要代謝物（定義為>10%的藥物相關總物質）。

利福啞酮在中國健康人群中的橋接試驗

試驗設計。本試驗為一項橋接試驗，旨在評估在中國單次和多次靜脈注射利福啞酮的藥代動力學、安全性和耐受性。該試驗由我們在中國獨立開展，共招募了32名健康的中國受試者。入選患者被隨機分為三組：(1)低劑量組接受單次200mg劑量；(2)高劑量組接受單次400mg劑量；及(3)中劑量組在第1天接受單次300mg劑量，隨後從第4天到第10天每12小時（±10分鐘）注射300mg，最後一次劑量在第11天早上注射。每次靜脈輸液持續60分鐘（±10分鐘）。

本研究的目的包括評估注射用利福啞酮在中國健康受試者中單次和多次連續靜脈注射的安全性和耐受性；以及評估注射用利福啞酮在中國健康受試者中單次和多次連續靜脈注射的藥代動力學特性。

試驗狀態。本臨床試驗根據於2022年2月獲得的FDA傘式IND批准於2022年7月啟動，2023年2月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2023年8月完成。

安全性特徵。單次給藥組中未報告有臨床相關的TEAE。300mg多次給藥組中報告的臨床相關的TEAE包括注射部位反應（10名受試者）和口腔潰瘍（2名受試者）。300mg多次給藥組中有2例受試者報告有3級藥物相關TEAE（血膽紅素增加）。未報告有SAE。

PK結果。單次劑量靜脈注射後，中位 T_{max} 介於0.97到1.02小時之間，平均消除半衰期($t_{1/2}$)介於0.68到1.54小時之間。在200mg至400mg的劑量範圍內，PK參數（包括 AUC_{0-last} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-12h} 、 C_{max} 和表觀分佈容積）隨劑量增加而增加。 C_{max} 呈劑量比例增加，與線性PK一致。相反地，AUC參數的增加略高於劑量比例，顯示出非線性暴露的趨勢。此外，清除率隨劑量增加而降低。所有劑量組的血漿濃度－時間曲線圖均一致。

對於多次劑量療法，健康的中國受試者連續7天每12小時接受300mg利福啞酮。在這種給藥方式下，AUC和 C_{max} 的累積極微，顯示藥物隨時間的累積有限。四次劑量後即可達到穩定狀態濃度，支持重複給藥的PK可預測性。

業 務

結論。研究結果表明，利福啞酮的耐受性良好，沒有出現非預期的AE，而且中國和美國人群的藥代動力學特徵具有可比性，支持臨床數據的全球橋接。

利福啞酮(IA)治療PJI患者的Ib/IIa期臨床試驗

試驗設計。這是一項隨機、對照、開放標籤的Ib/IIa期臨床試驗，旨在評估利福啞酮關節腔內(「IA」)注射給藥治療PJI受試者的安全性、耐受性、局部和全身藥代動力學特徵以及概念驗證療效。該試驗為由我們在中國獨立進行的Ib期和IIa期聯合試驗。評估將在以下患者組中聯合背景治療進行：(1)早期PJI(TKA後1個月內)或急性血源性PJI(症狀出現後3週內)患者，可能需要或不需要DAIR；(2)需要長期抗生素抑制治療PJI的患者(包括各種關節置換或修復手術後發生的PJI)。該試驗將首先招募至少3名患者作為哨兵隊列，以探索利福啞酮通過IA給藥治療PJI的劑量、頻率和持續時間。當哨兵隊列中的所有受試者在早期評估中均表現出可接受的安全耐受性並完成PK研究後，將招募20名受試者，並以1：1的比例隨機分為兩組：(1)實驗組：利福啞酮IA+萬古黴素IV+口服抗生素；及(2)對照組：萬古黴素IA+萬古黴素IV+口服抗生素。另外10名需要長期抗生素抑制治療的PJI患者亦將與隨機治療組同步入組。所有治療組別的安全性及療效均會接受評估。

本研究的主要目的是評估在聯合背景治療(靜脈注射萬古黴素加口服抗生素)的情況下，利福啞酮通過IA給藥用於患有PJI的成人受試者的安全性和耐受性。

試驗狀態。此臨床試驗基於2023年9月獲得的國家藥監局的IND批准，旨在開展利福啞酮(IA給藥)治療PJI的I/II期臨床試驗。試驗於2025年4月啟動。截至最後實際可行日期，該試驗仍在進行中。

臨床開發計劃

我們計劃採用快速上市策略，啟動針對ABSSSI治療的III期MRCT。我們已獲FDA和國家藥品監督管理局批准開展ABSSSI的III期臨床試驗，並且我們預計將於2026年下半年開始III期MRCT，我們的研發重點是在考慮我們的內部資源和風險管理的情況下，首先獲得利福特尼啞的NDA批准，然後推進利福啞酮的臨床開發。

業 務

憑藉自I期臨床試驗中收集的數據，我們目前正在中國開展Ib/IIa期臨床試驗，以評估利福啞酮關節腔注射(IA)給藥治療人工關節感染，該試驗為概念驗證臨床試驗，旨在評估安全性和療效特徵。該試驗預計將於2026年下半年完成。利福啞酮用於PJI (IA給藥)的Ib/IIa期臨床試驗完成後，我們計劃於2027年上半年啟動一項利福啞酮用於PJI (IA給藥)的IIb期試驗，以確定註冊臨床試驗的推薦劑量和給藥方案。我們將根據II期結果完善並最終確定利福啞酮用於PJI (IA給藥)的III期臨床試驗方案，並與國家藥品監督管理局和FDA進行討論。具體方案將在II期臨床試驗結束會議上與國家藥品監督管理局和FDA協商確定。

此外，我們已獲FDA和國家藥品監督管理局批准開展利福啞酮IV給藥治療PJI的III期臨床試驗。獨立於通過IA給藥治療PJI的臨床開發計劃，我們預計將在完成ABSSSI的中國III期臨床試驗(其預計於2029年完成)後通過IA給藥啟動利福啞酮用於PJI的III期MRCT。研究的研發重點是在考慮我們的內部資源和風險管理的情況下，先推進利福啞酮用於ABSSSI，然後再推進其用於PJI。

我們計劃於2026年上半年就LVAD感染的治療向國家藥品監督管理局提交IND申請，及於2026年上半年向FDA提交II期臨床試驗方案。我們擬於2026年下半年在美國啟動利福啞酮治療LVAD感染的II期臨床試驗。

目前，國家藥品監督管理局及FDA批准的IND均處於有效狀態。本公司計劃於未來六年內持續推進核心產品利福啞酮的臨床開發項目。根據該開發計劃，本公司預期無需重新激活FDA的IND，因為臨床試驗將不會出現兩年及以上無受試者入組的情況。同理，NMPA的IND批准預期亦不會失效，因為每三年週期內將啟動新的臨床試驗。因此，倘本公司於未來至少六年內在中國及美國實施利福啞酮的臨床開發計劃，則需取得國家藥品監督管理局或FDA的重新激活批准。

2019年2月，FDA授予利福啞酮(IV給藥)用於治療ABSSSI、PJI及CRBSI的QIDP認定。2019年5月，FDA授予利福啞酮(IV給藥)治療ABSSSI、PJI及CRBSI的快速通道認定。快速通道認定可通過促進與FDA就試驗設計、終點及開發計劃進行更頻繁的交流，從而加速臨床開發進程。此外，根據《鼓勵開發抗生素法案》，QIDP認定可在FDA批准後為產品提供額外的五年市場獨佔期。但此類認定既不意味著可帶來特定或量化的審批加速，亦無法豁免任何臨床階段的要求，且無法保證NDA最終獲批。

業 務

國家藥品監督管理局與FDA的監管差異及相應的研發策略

中國與美國在支持NDA的臨床試驗要求方面存在顯著差異。在中國，一項關鍵性（通常為III期）臨床試驗足以提交NDA。在美國，NDA通常由兩項關鍵臨床研究（通常為III期臨床試驗）支持，但對於存在重大未滿足醫療需求且無法進行大規模傳統試驗的適應症除外。根據疾病發病率及其嚴重程度或致命性，FDA對支持NDA所需的臨床數據允許一定靈活性，例如部分罕見疾病而言。就ABSSSI而言，美國FDA的臨床指南明確要求兩項關鍵臨床研究（通常為III期臨床試驗）以支持NDA。因此，本公司將於完成針對ABSSSI與PJI的兩項III期臨床試驗後，為利福啞酮用於治療ABSSSI取得FDA的NDA批准。

基於該等監管差異，我們的策略為首先在中國獲得利福啞酮用於治療ABSSSI的上市許可，隨後在美國獲得ABSSSI批准，並在美國及中國獲得PJI批准（先後順序不代表優先級）。在中國，臨床試驗的時間及順序僅基於本公司的研發重點，且上述試驗之間並無監管聯繫。該兩項III期臨床試驗並不共同構成向國家藥品監督管理局提交NDA以在中國獲得任一適應症的批准的「方案」。然而，根據2017年10月與FDA的溝通，這兩項III期臨床試驗構成了一個「方案」，用於向FDA提交NDA，以在美國獲得ABSSSI適應症的批准。儘管如此，NMPA及FDA仍會將ABSSSI及PJI (IV)按單一產品進行監管，因其活性藥物成分、劑型及給藥途徑均相同。

既往臨床開發策略

我們註冊成立於2013年，並於同一年收購了Cumbre的專利權。在營運初期，我們專注於團隊建設與能力提升，同時致力於開發面向中國市場的商業化產品，其中優先推進TNP-2092口服製劑的研發。

在專利轉讓後的18個月內，我們完成了TNP-2092原料藥的技術轉移，開發了膠囊劑型，並開展了臨床前研究。2015年初，我們向國家藥品監督管理局提交了TNP-2092口服製劑的IND申請，該申請於2016年4月獲批。基於監管環境考量，我們採取保守策略，初期專注於TNP-2092膠囊在中國的開發進程。

到2017年，我們的研發能力已臻成熟，而中國加入國際人用藥品註冊技術協調會更加速了監管協調的進程。於2017年，我們在美國啟動了利福啞酮注射劑的開發計劃，並與FDA展開接洽，以重新啟動IND批准。我們於2018年提交了IND重新啟動申請的相關材料及針對ABSSSI的II期臨床試驗方案，並於2019年獲得FDA的監管核准（重新啟動），並開展了利福啞酮注射劑治療ABSSSI的II期臨床試驗。

業 務

許可、權利及義務

作為Cumbre的A輪投資的一部分，Cumbre控制的所有與利福喹酮相關的知識產權已轉讓給我們，且我們獲得開發、生產及商業化利福喹酮的全球獨家權利。我們的創始人、執行董事兼首席執行官馬博士在其於Cumbre Inc.任職期間對TNP-2092(IV)（前稱CBR-2092）的發現與早期開發作出了重大貢獻。彼在Cumbre Inc.任職時，被列為TNP-2092各項轉讓專利的發明人。於專利轉讓時，利福喹酮(IV)仍處於治療ABSSSI的I期臨床階段。自此，我們已獨立開展臨床前研究及五項臨床試驗，開發製程，並將開發中的適應症擴展至PJI、LVAD適應症及CRBSI。

利福喹酮、TNP-2092口服製劑及TNP-2092外用製劑將作為獨立產品受規管

根據相關規則及法規，利福喹酮、TNP-2092口服製劑及TNP-2092外用製劑將在美國及中國作為獨立產品受規管。在美國，FDA根據《聯邦食品、藥品和化妝品法案》及其實施條例21 CFR第314部分對相同活性部分的不同劑型進行監管。根據FDA的定義，「新藥」的界定是基於活性成分、劑型、規格、給藥途徑和使用條件。儘管不同劑型（例如口服、注射劑、外用）的相同活性成分可被視為相同的活性部分，但出於監管批准的目的，每種製劑通常被視為獨立藥品，因為給藥途徑和劑型的差異會影響可治療的疾病或適應症。

在中國，國家藥品監督管理局根據《中華人民共和國藥品管理法》（2020年修訂）及《藥品註冊管理辦法》（2020年）對藥品批准進行監管。國家藥品監督管理局對「藥品」的定義較為寬泛，其分類主要依據活性成分及劑型。就藥理分類而言，含有相同活性成分的不同劑型可能被視為「同一品種」，但每種劑型（例如口服製劑、注射劑、外用製劑）均被視為獨立申請進行審查和批准，因為劑型與給藥途徑的差異會直接影響臨床使用、質量標準及風險狀況。此外，利福喹酮、TNP-2092口服製劑及TNP-2092外用製劑擬用於不同的適應症，進一步支持它們應被視為不同的產品。因此，同一種活性成分的口服、注射劑及外用製劑通常作為三種獨立的藥品受規管，每種產品擁有各自的檔案，並獲編配獨立的藥品批件文號。

鑒於上述相關法律及法規，我們分別提交了利福喹酮、TNP-2092口服製劑及TNP-2092外用製劑的IND申請，並獲得了國家藥品監督管理局的IND批准。

業 務

於2025年12月25日，我們通過國家藥品監督管理局藥品審評檢查長三角分中心的官方諮詢專線進行了諮詢，有專業代表出席。在訪談中，我們獲確認利福啞酮、TNP-2092口服製劑及TNP-2092外用製劑在中國將作為獨立產品受規管。

與主管部門的重大溝通

根據美國聯邦法規第21章第312.45條的規定，並經弗若斯特沙利文確認，倘若兩年或更長時間未招募受試者參加臨床試驗，FDA可將該IND置於非活躍狀態。這是FDA獨有且未獲國家藥品監督管理局採納的規管機制。FDA可應保薦人要求或主動採取該行動。若FDA擬根據本條款主動採取此類行動，則必須首先書面通知保薦人其將IND置於非活躍狀態的初步決定。收到該通知後，保薦人應於30日內提供解釋，說明為何IND申請應保持有效。如保薦人擬恢復非活躍IND的臨床研究，其須根據相關規定提交方案修訂，其中應包括下一年的總體研究計劃及相應的研究方案。根據相關法律法規，並經弗若斯特沙利文確認，於遞交重新激活申請後，倘FDA未於30日內發表任何意見，則IND將被視為重新激活，且保薦人可依據重新激活的IND進行臨床試驗。

由於財務困難，Cumbre Inc.自2009年起並無進行任何研發活動，並要求終止TNP-2092 (IV)的IND。在我們所有候選管線產品中，TNP-2092(IV)為唯一一個IND被置於非活躍狀態的產品。

我們與FDA的重大溝通：

- 2017年10月，我們與FDA舉行會議，討論利福啞酮 (IV給藥) 治療ABSSSI II期臨床試驗的IND重新激活申請。2018年12月，基於與FDA的溝通，我們提交了IND重新激活申請資料以及ABSSSI的II期臨床試驗方案。2019年1月，基於已完成的在健康受試者中進行的I期臨床試驗收集的數據，我們就開展利福啞酮 (IV給藥) 用於治療ABSSSI的II期臨床試驗以及藥理學研究獲得FDA的監管批准 (重新激活)。在與FDA的溝通期間，我們未提交補充臨床數據，FDA建議對先前提交的試驗設計進行調整，我們接受了該建議。此外，在溝通期間，FDA要求我們進行利福啞酮在THA或TKA患者中的關節組織分佈研究。
- 2019年2月，FDA授予利福啞酮 (IV給藥) 用於治療ABSSSI、PJI及CRBSI的QIDP認定。

業 務

- 2019年5月，FDA授予利福喹酮(IV給藥)治療ABSSSI、PJI及CRBSI的快速通道認定。
- 2020年1月，FDA授予利福喹酮(IV給藥)治療PJI的孤兒藥資格認定。
- 2022年6月，我們向FDA提交從已完成的在健康受試者中進行的I期臨床試驗、在ABSSSI患者中進行的II期臨床試驗以及利福喹酮(IV給藥)治療ABSSSI的III期臨床試驗方案中收集的數據。2022年12月，基於從已完成的在健康受試者中進行的I期臨床試驗和在ABSSSI患者中進行的II期臨床試驗中收集的數據，我們與FDA就利福喹酮(IV給藥)治療ABSSSI的III期臨床試驗進行了接洽，並取得監管許可。
- 2023年1月，我們向FDA提交從已完成的在健康受試者中進行的I期臨床試驗、在ABSSSI患者中進行的II期臨床試驗、在THA和TKA患者的關節組織分佈研究，以及利福喹酮(IV給藥)治療PJI的III期臨床試驗方案中收集的數據。2023年3月，基於從已完成的在健康受試者中進行的I期臨床試驗、在ABSSSI患者中進行的II期臨床試驗以及THA和TKA患者的關節組織分佈研究，我們獲得了FDA的監管批准，可針對PJI進行利福喹酮(IV給藥)的III期臨床試驗。

我們與國家藥品監督管理局的重大溝通：

- 2021年9月，我們在中國與CDE就利福喹酮治療ABSSSI的研究啟動IND前溝通。2022年2月，基於已在美國完成的I期和II期臨床試驗數據，我們獲得國家藥品監督管理局的傘式IND批准，可在健康中國受試者中開展PK橋接試驗，以及利福喹酮(IV給藥)治療ABSSSI的III期臨床試驗。國家藥監局須進行橋接試驗以確定利福喹酮(IV給藥)在美國的藥代動力學特性是否與在中國人群中相似。中國III期臨床試驗的啟動須待完成PK橋接試驗後才能進行。
- 2022年4月，我們在中國與CDE就利福喹酮治療PJI的研究啟動IND前討論。2022年12月，基於在美國已完成的I期臨床試驗、在ABSSSI患者中進行的II期臨床試驗數據，以及THA和TKA患者的關節組織分佈研究，我們獲得國家藥品監督管理局的IND批准，以開展利福喹酮(IV給藥)治療PJI的III期臨床試驗。中國III期臨床試驗的啟動須待完成PK橋接試驗後才能進行。

業 務

- 2023年9月，基於已完成的美國I期和II期臨床試驗以及中國PK橋接試驗，我們獲得國家藥品監督管理局的IND批准，以開展利福喹酮（IA給藥）治療PJI的I/II期臨床試驗。

基於我們與FDA及國家藥品監督管理局的溝通，在美國開展的已完成於健康受試者進行的I期臨床試驗以及針對ABSSSI患者的II期臨床試驗均顯示：利福喹酮耐受性良好，對導致PJI的病原體（尤其是耐藥菌株）具有強效抗菌活性，並能在感染部位達到有效的生物膜殺滅濃度。這些結果在所有重大方面為國家藥品監督管理局批准我們的IND申請提供支持，並正與FDA就試驗設計達成一致，使我們得以在中國和美國啟動利福喹酮（IV給藥）治療PJI及ABSSSI患者的III期臨床試驗。

截至最後實際可行日期，我們未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的異議。

我們可能無法最終成功開發並上市利福喹酮。

核心產品：TNP-2092口服製劑 — 全球首個用於治療腸道細菌代謝相關疾病的多靶點抗菌候選藥物

概述

已開發出TNP-2092口服製劑用於治療HE及IBS-D。它與利福喹酮具有相同的活性成分，由利福霉素藥效團和喹啉酮藥效團組成。它是全球首個用於治療腸道細菌代謝相關疾病的多靶點抗菌候選藥物。越來越多的研究證實，腸道細菌代謝與許多常見及嚴重疾病（包括HE及IBS-D）的病理生理學存在密切聯繫。這些疾病通常需要長期預防或治療，因此對任何藥物的安全性及耐受性都有很高要求。利福昔明是一種腸道選擇性抗菌劑，由於其在胃腸道局部發揮作用且全身吸收極少，安全性良好，已成為這些疾病的主流治療藥物。然而，利福昔明在治療期間較易產生耐藥性，並且並未獲批在中國上市。相比之下，TNP-2092口服製劑與利福昔明具有相似的藥代動力學特性，但通過多靶點機制發揮作用，這可降低耐藥性產生的可能性並增強了抗菌效力，使其成為治療HE及IBS-D的潛在候選藥物。截至最後實際可行日期，我們已在中國完成了TNP-2092口服製劑的三項I期臨床試驗及一項II期臨床試驗。

業 務

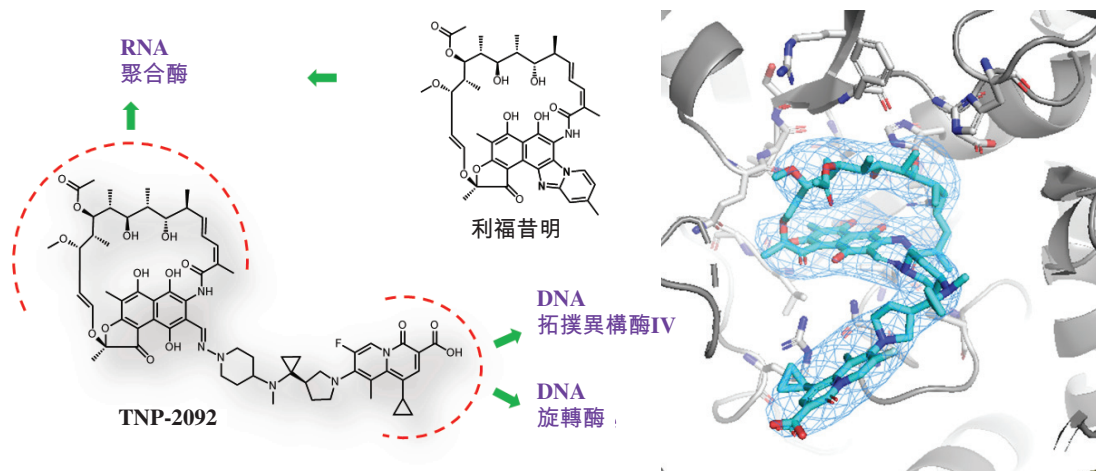
作用機制

TNP-2092是一種新型、多靶點候選藥物，通過抑制細菌RNA聚合酶、DNA旋轉酶及拓撲異構酶IV，產生耐藥性的可能性低。與獲批用於治療HE及IBS-D的局部作用藥物利福昔明相比，TNP-2092具有相似的藥代動力學和抗菌譜，但由於其多靶向作用機制，自發耐藥的頻率較低。TNP-2092和利福昔明均以RNA聚合酶為靶點，而TNP-2092亦抑制DNA旋轉酶及拓撲異構酶IV，從而增強其抗菌活性並降低產生耐藥性的可能性。

對於HE，TNP-2092通過抑制負責產氨及其他神經毒素的腸道細菌來降低全身氨水平。其極少的全身吸收使其能在腸道局部發揮作用，有效減少產氨，有助於緩解HE症狀。

在IBS-D中，TNP-2092針對腸道菌群失調及小腸細菌過度生長，這兩者均與腹瀉、腹脹及腹痛的發病機制相關。通過平衡腸道微生物群及減少促炎性或產氣細菌，TNP-2092可能改善IBS-D相關的胃腸道症狀。

TNP-2092的作用機制及其與利福昔明作用機制的比較



資料來源：公司數據

業 務

市場機會與競爭

肝性腦病

肝性腦病（「HE」）是一種嚴重的神經精神併發症，高達28%的肝硬化患者會受其影響，甚至可能在確診肝硬化十年後出現。其成因是肝臟解毒功能受損，導致腸道毒素（尤其是氨）蓄積並影響腦功能。HE的症狀範圍廣泛，從輕微的認知障礙到嚴重的意識混亂、神經肌肉異常，甚至昏迷。其發病機制的一個顯著特徵是星形膠質細胞（尤其是阿爾茨海默II型細胞）的參與，這反映了在晚期肝功能障礙情況下，大腦對毒性損傷的反應。

全球HE發病率從2019年的880萬例上升至2024年的930萬例。預計這一數字將進一步增加，2030年達到980萬例，2035年達到1,020萬例。在中國，2019年至2024年的發病率相對穩定，約為170萬例，預計到2030年仍將維持這一水平。然而，由於乙型肝炎疫苗的廣泛接種顯著減少了乙型肝炎病毒感染，而乙型肝炎病毒感染是肝性腦病的一個主要潛在病因，預計到2035年將略微下降至160萬例。

在中國，乳果糖仍是降低顯性HE患者血氨水平及改善精神狀態的主要推薦療法。門冬氨酸鳥氨酸也被廣泛使用，尤其是在三級醫院，作為有效的降氨藥物。此外，微生物製劑、鎮靜藥物及支持治療通常作為中國HE綜合管理的一部分。

在美國，乳果糖仍是顯性HE治療的基石。可使用新黴素或甲硝唑等替代抗生素，但由於可能產生耳毒性、腎毒性及神經毒性等潛在副作用，不建議長期使用。利福昔明是一種非吸收性抗生素，被批准作為乳果糖的輔助藥物以降低復發風險，且被廣泛處方，尤其是用於有HE復發史的患者。對於更嚴重或復發性HE患者，通常採用乳果糖聯合利福昔明進行長期二級預防。

在肝性腦病的治療中存在重大臨床需求，尤其是對於難治性或復發性肝性腦病患者。目前的治療方法（如乳果糖和利福昔明）在部分患者中療效有限，特別是那些患有晚期肝硬化或多器官功能障礙的患者。缺乏起效更快、靶向性更強的創新療法，限制了逆轉神經認知損傷的能力。長期預防策略也面臨挑戰，包括患者依從性差、累積副作用，以及缺乏基於個體風險因素（如腸道菌群或氨代謝）的個體化治療方案。

業 務

腹瀉型腸易激綜合徵

腸易激綜合徵（「**IBS**」）是一種常見的功能性胃腸道疾病，以慢性腹部不適及排便習慣改變為特徵。其為最常見的腸—腦互動異常疾病，影響全球5%至10%的普通人群。主要誘因包括感染、食物不耐受、情緒壓力、腦腸軸失調及特定藥物（如抗生素、抗酸劑及止痛藥）。

腹瀉型腸易激綜合徵（「**IBS-D**」）是IBS的主要亞型之一。全球範圍內，IBS-D的發病率從2019年的4.687億例增至2024年的4.897億例，複合年增長率為0.9%。這一上升趨勢預計將持續，但增速逐漸放緩，2030年將達到5.141億例，2035年達到5.331億例，2024年至2030年的複合年增長率為0.8%，2030年至2035年為0.7%。在中國，IBS-D的發病率相對穩定，從2019年的1.202億例略微下降至2024年的1.199億例。預計這一數字將進一步下降至2030年的1.179億例及2035年的1.159億例。

目前，中國及美國均採用基於症狀的階梯式治療方法，根據患者個體需求量身定制。針對心理認知問題、腹瀉及腹痛等症狀，推薦使用不同的藥物。若存在感染，推薦使用抗生素，尤其是利福昔明。

現有療法通常僅能部分且不一致地緩解症狀，尤其是腹痛、腹脹及便急。在美國，已獲批的治療藥物（如利福昔明、艾沙度林及阿洛司瓊）在療效、安全性或適應症受限方面存在局限性；而在中國，創新藥物的可及性有限，許多患者依賴傳統療法或臨床證據有限的藥物。此外，慢性或復發性症狀、頻繁的心理共病及缺乏可靠的生物標誌物，使得個體化治療難以實施，凸顯了對更安全、更有效及更具針對性的治療方案的需求。

競爭優勢

競爭有限且市場潛力巨大

HE及IBS-D均為與腸道細菌代謝密切相關的常見且嚴重疾病。儘管其發病率高且臨床負擔重，但HE的治療選擇仍然有限，尤其是在創新及治療多樣性方面。在美國，FDA僅批准了三種用於HE治療及預防的藥物，均通過抑制腸道細菌生長及代謝來降低血氨水平。1965年獲批的新黴素由於具有顯著的耳毒性及腎毒性，無法長期使用，現已極少使用。1974年獲批的乳果糖受限於嚴重腹瀉，這限制了劑量遞增。2010年獲批

業 務

的利福昔明因其腸道選擇性作用、極少的全身吸收及良好的長期安全性，已成為美國HE治療的主要藥物。作為利福霉素衍生物，利福昔明抑制腸道細菌生長及代謝，有效降低氨及其他毒性代謝物。2024年其全球銷售額達20億美元，反映出其商業成功及臨床重要性。

在中國，HE也被認為與高氨血症相關，2018年臨床指南推薦旨在降低氨水平的治療方法。這些方法包括 α -晶型利福昔明、其他抗菌藥物、益生菌及門冬氨酸鳥氨酸。然而，利福昔明尚未在中國獲得治療HE的監管批准。

儘管利福昔明臨床應用廣泛，但作為單靶點抗菌劑，其自發耐藥頻率相對較高（約 10^{-8} ），主要原因是其唯一靶點——單基因編碼RNA聚合酶發生點突變。這限制了其長期有效性，並凸顯了當前治療模式中的關鍵缺口。此外，全球HE藥物研發管線明顯薄弱，大多數研究性療法仍僅關注氨控制，而非更廣泛的抗菌策略或創新機制。

有望成為HE的最佳一線治療藥物

在此背景下，TNP-2092口服製劑具有顯著的競爭優勢。其多靶點作用機制不僅能抑制關鍵細菌酶（RNA聚合酶、DNA旋轉酶及拓撲異構酶IV），還能顯著降低耐藥性產生的可能性（金黃色葡萄球菌的自發耐藥頻率 $<10^{-12}$ ）。TNP-2092口服製劑具有與利福昔明相似的藥代動力學特性（即腸道局部作用及極少的全身暴露），但抗菌活性更強，非常適合解決HE中的臨床需求。它代表了一種有前景的下一代治療方法，具有強大的臨床及商業成功潛力。

TNP-2092通過平衡且協同的多靶點機制，靶向三種關鍵細菌酶——RNA聚合酶、DNA旋轉酶及DNA拓撲異構酶IV。這使TNP-2092口服製劑能有效克服單靶點抗生素（如利福昔明）常見的細菌耐藥機制。特別是，其同時破壞細菌DNA轉錄及複製過程的能力，使細菌通過單點突變產生耐藥性的難度顯著增加。因此，TNP-2092表現出極低的自發耐藥頻率，金黃色葡萄球菌的耐藥頻率低於 10^{-12} ，遠低於利福昔明（約 10^{-8} ）。這使TNP-2092口服製劑成為與腸道微生物群相關的慢性疾病（如HE及IBS-D）長期或預防性治療的有力候選藥物，在這些疾病中，維持長期抗菌有效性至關重要。

業 務

TNP-2092口服製劑與利福昔明的比較

項目	利福昔明	TNP-2092口服製劑
作用機制	單靶點：RNA聚合酶及PXR激動劑	多靶點：RNA聚合酶、DNA旋轉酶、拓撲異構酶IV及PXR激動劑
抗菌活性	廣譜	抗菌譜與利福昔明相似，但具更強抗菌活性，且對益生菌選擇性更好
腸道微生物群	對細菌總量無顯著影響；治療期間微生物組成發生變化，之後逐漸恢復至基線水平	作用效果與利福昔明相似
耐藥頻率	金黃色葡萄球菌的自發耐藥突變頻率~10 ⁻⁸ ；44-64%的患者在治療期間產生耐藥性	金黃色葡萄球菌的自發耐藥頻率<10 ⁻¹² ，顯著低於利福昔明
藥代動力學	非全身性(<1%)且具有胃腸道部位特異性的抗生素	非全身性(<1%)且具有胃腸道部位特異性的抗生素；與利福昔明相似但更優
安全性	優異的安全性和耐受性	在靜脈注射及口服製劑臨床試驗中均表現出優異的安全性和耐受性

資料來源：公司數據

根據我們的體外臨床前研究，TNP-2092對產氨腸道細菌的抗菌譜與利福昔明相似，但抗菌效力更強，對益生菌菌株的選擇性更高。在MIC測定中，TNP-2092對主要致病菌菌株的最低抑菌濃度更低或相當，同時對嬰兒雙歧桿菌及兩歧雙歧桿菌等有益菌的抑制作用更弱，表明其具有更有利的微生物群特徵。

TNP-2092與利福昔明的最低抑菌濃度(MIC)

產氨腸道細菌	菌株ID	TNP-2092 MIC (µg/mL)	利福昔明 MIC (µg/mL)
大腸桿菌	ATCC 25922	0.12	8
產氣莢膜梭菌	ATCC 700603	>64	>64
摩氏摩根菌	MMX 6123	16	16
普通變形桿菌	MMX 6454	2	16
肺炎克雷伯菌	ATCC 35987	0.06	16
恥垢分枝桿菌	ATCC 23715	0.5	16
脆弱擬桿菌	ATCC 13124	0.03	0.2
嗜酸乳桿菌	ATCC 43055	0.5	0.5
具核梭桿菌	ATCC 25286	0.5	16
糞腸球菌	ATCC 9321	0.03	0.03
益生菌			
嬰兒雙歧桿菌	ATCC 15702	2	0.25
兩歧雙歧桿菌	ATCC 1569	16	0.5

資料來源：公司數據

業 務

在動物研究中，TNP-2092口服製劑及利福昔明治療7天後，對大鼠胃腸道的總細菌負荷均無顯著影響。此外，微生物組成分析顯示，兩種藥物在治療期間及治療後，糞便微生物群的屬水平變化相似。在治療第4天及治療後24小時，兩組的腸道微生物群均出現相當的變化。值得注意的是，治療結束後第7天，兩組主要腸道細菌的相對豐度基本恢復至基線水平，這支持了TNP-2092口服製劑具有保留微生物群的特性。

安全性特徵令人鼓舞

由於全身暴露量低，TNP-2092口服製劑具有極寬的安全窗口。臨床前及臨床數據一致支持該化合物具有優異的安全性及耐受性特徵。在大鼠及犬中的毒理學研究顯示，在遠超過預期人體暴露水平的劑量下，未觀察到不良影響。具體而言，在大鼠長期口服給藥研究中，未觀察到有害作用水平高達1,000mg/kg，且相關的全身暴露量仍極低。這表明TNP-2092口服製劑可以治療有效劑量口服給藥，且安全風險極小。

在臨床上，TNP-2092膠囊已在四項I期及II期臨床試驗中進行了評估，包括在健康志願者以及肝硬化合併高氨血症患者中的研究。在所有研究中，該口服製劑均顯示出良好的耐受性，未報告顯著的安全性問題。考慮到目標人群的脆弱性（他們通常肝功能受損，且發生藥物不良反應的風險更高），這些結果尤為重要。

作為一種腸道局部作用藥物，即使在肝硬化患者中，TNP-2092口服製劑的全身暴露量也較低。臨床藥代動力學數據顯示，肝硬化患者的AUC僅為同等靜脈劑量中觀察到的AUC的0.61%至3.22%。鑒於注射製劑的安全性已得到臨床驗證，口服製劑更低的全身暴露量意味著顯著更寬的安全窗。這種藥代動力學優勢確保TNP-2092能在腸道局部發揮治療作用，同時將全身風險降至最低，使其成為肝性腦病及其他腸道細菌代謝相關疾病長期治療的理想候選藥物。

業 務

療效特徵令人鼓舞

臨床數據顯示，基於對照，TNP-2092口服製劑在降低血氨方面的效果優於利福昔明。這在一項評估TNP-2092口服製劑在肝硬化合併高氨血症患者中的安全性、療效及藥代動力學特徵的隨機、雙盲、安慰劑對照II期概念驗證臨床試驗中得到證實。研究結果顯示，血氨水平正常化（即降至47 $\mu\text{mol/L}$ 以下）的患者比例及氨水平較基線的絕對降低值均呈劑量相關性趨勢。值得注意的是，600mg劑量組在正常化率及降低血氨水平方面與安慰劑相比均有統計學意義的改善($p<0.05$)。此外，該劑量的TNP-2092口服製劑降低血氨水平的效果超過了利福昔明在類似臨床研究中觀察到的療效。

與類似藥物利福昔明的已完成III期研究（日本的L-105/2-A研究及美國的RFHE-3001研究）結果進行比較，TNP-2092膠囊600mg每日兩次連續給藥2周後的血氨水平降低幅度，與利福昔明400mg每日三次連續給藥10周相當(24.03 $\mu\text{g/dL}$ vs. 22.53 $\mu\text{g/dL}$)，且高於利福昔明400mg每日三次連續給藥2周(24.03 $\mu\text{g/dL}$ vs. 15.43 $\mu\text{g/dL}$)。

血氨濃度($\mu\text{g/dL}$)	TNP-2092 600mg每日 兩次×2周 (N=8)	利福昔明 400mg每日 三次×2周* (N=84)	利福昔明 400mg每日 三次×10周* (N=142)	利福昔明 550mg每日 兩次×6個月** (N=140)
基線	126.70	134.89	134.47	87.9
治療後	102.67	119.46	111.94	83.9
治療後變化	24.03	15.43	22.53	5.7
P值（與安慰劑相比）..	0.0353	ND	ND	0.0391

附註：

* 數據來自於日本開展的III期L-105/2-A研究；

** 數據來自於美國開展的III期RFHE-3001研究。

資料來源：公司數據

業 務

這些發現為TNP-2092口服製劑在降低高氨血症（肝性腦病的關鍵驅動因素）方面可能療效更佳提供了強有力的臨床證據。結合其良好的安全性特徵及低全身暴露量，TNP-2092口服製劑作為一種有前景的治療藥物，在肝硬化患者肝性腦病的治療中脫穎而出。

臨床試驗概要

截至最後實際可行日期，我們已完成四項TNP-2092膠囊臨床試驗。下表概述這些試驗的資料：

研究	主要與次要終點	患者標準	入組患者人數	主管部門	試驗狀態	意義
TNP-2092膠囊在健康受試者中進行的1期SAD臨床試驗	本試驗的目標包括評估單次遞增口服TNP-2092口服製劑的安全性及耐受性，評估TNP-2092口服製劑的藥代動力學特徵，以及評估食物對單次口服TNP-2092口服製劑的藥代動力學的影響，尚未明確指定主要或次要目標。 本臨床試驗的目標已達成。	中國健康受試者	58	NMPA	啟動時間：2016年6月 LPLV：2016年8月 完成時間：2018年3月	支持推進1期MAD研究及後期臨床階段
TNP-2092膠囊在健康受試者中進行的1期MAD臨床試驗	本試驗的目標包括評估TNP-2092口服製劑的安全性、耐受性及藥代動力學。此外，本研究以 ¹⁴ C-UBT為診斷工具，探討了TNP-2092口服製劑在根除幽門螺桿菌方面的初步療效。其尚未明確指定主要或次要終點。 本試驗的目標已達成。目前尚未觀察到TNP-2092單藥治療對治療幽門螺桿菌的重大療效。	感染幽門螺桿菌的無症狀健康中國受試者	40	NMPA	啟動時間：2016年11月 LPLV：2017年9月 完成時間：2019年4月	支持推進1期MAD臨床試驗。TNP-2092膠囊重複給藥根除幽門螺桿菌療效的初步評估
TNP-2092膠囊聯合雷貝拉唑在幽門螺桿菌陽性健康的受試者中進行的1期臨床試驗	本試驗的目標包括評估TNP-2092口服製劑聯合雷貝拉唑腸胃片使用的安全性及耐受性，評估TNP-2092口服製劑聯合雷貝拉唑腸胃片使用的藥代動力學特徵，以及採用 ¹⁴ C-UBT評估該組合對根除幽門螺桿菌的初步療效。其尚未明確指定主要或次要終點。 本試驗的目標已達成。目前尚未觀察到TNP-2092聯合治療方案對治療幽門螺桿菌的重大療效。	感染幽門螺桿菌的無症狀健康中國受試者	20	NMPA	啟動時間：2017年9月 LPLV：2017年11月 完成時間：2019年3月	探索TNP-2092膠囊聯合雷貝拉唑對根除幽門螺桿菌的初步療效
TNP-2092膠囊在肝硬化和高氨血症受試者中進行的1期臨床試驗	本研究的主要目標是評估TNP-2092口服製劑的安全性、耐受性及藥代動力學特徵。次要目標包括評估TNP-2092口服製劑在降低升高血氨水平方面的初步療效，以及觀察其對肝性腦病相關的臨床症狀、神經心理指標及生活質量的影響。 主要及次要終點均已達成。	中國肝硬化合併高氨血症患者	36	NMPA	啟動時間：2020年8月 LPLV：2021年6月 完成時間：2022年1月	TNP-2092膠囊治療肝硬化高氨血症及HE的概念驗證性研究

縮寫：NMPA = 中國國家藥品監督管理局；LPLV = 最後一名患者的最後一次訪視時間；NDA = 新藥上市申請；SAD = 單次劑量遞增；MAD = 多次劑量遞增；HE = 肝性腦病。

資料來源：公司數據

業 務

以下是TNP-2092膠囊臨床試驗的詳細資料：

TNP-2092口服製劑在健康受試者中進行的I期SAD臨床試驗

試驗設計。這是一項在健康志願者中對TNP-2092口服製劑進行的隨機、雙盲、安慰劑對照、I期SAD及進食影響研究。該試驗由我們在中國獨立開展，共招募了58名健康志願者。受試者被分配到從100mg到1,200mg的五個劑量組，每組包括10名受試者，按4:1比例隨機分配接受TNP-2092口服製劑或安慰劑治療。此外，8名受試者被納入400mg劑量組，進行為期兩個階段的交叉進食影響研究。

該試驗的目的包括評估單次遞增口服TNP-2092口服製劑在健康受試者中的安全性和耐受性，評估TNP-2092口服製劑的藥代動力學特徵，以及評估食物對健康個體單次口服TNP-2092口服製劑的藥代動力學的影響。

國家藥監局要求我們將I期SAD及MAD試驗設計為獨立試驗，並依次開展。

試驗狀態。基於2016年4月獲得的IND批准，該臨床試驗於2016年6月啟動，最後一名患者的最後一次訪視於2016年8月完成，臨床試驗於2018年3月完成。

安全性特徵。未報告有與藥物相關的臨床相關的TEAE。未報告有藥物相關的3級或以上TEAE；未報告有SAE。

結論。結果顯示，TNP-2092口服製劑在所有劑量水平均具有良好的耐受性，全身血漿藥物暴露量低於靜脈給藥暴露量的1%。超過90%的給藥在72小時內從糞便中回收，證實了其在胃腸道的局部作用。食物攝入使全身吸收增加約2至3倍，鑒於其基線吸收低，該範圍仍處於安全範圍內。

TNP-2092口服製劑在健康受試者中進行的I期MAD臨床試驗

試驗設計。這是一項在幽門螺桿菌感染無症狀的健康受試者中進行的TNP-2092口服製劑的隨機、雙盲、平行的I期多次劑量遞增臨床試驗。該試驗由我們在中國獨立開展。共40名健康志願者被隨機分為三個劑量組（100mg、300mg及600mg），每日給藥兩次，持續14天。研究對TNP-2092和安慰劑採用了相似的4:1隨機化比率。

業 務

本研究旨在評估幽門螺桿菌感染的無症狀健康個體在多次遞增口服劑量後，TNP-2092口服製劑的安全性、耐受性和藥代動力學。此外，研究以¹⁴C-UBT作為診斷工具，探討了TNP-2092口服製劑在根除幽門螺桿菌方面的初步療效。

試驗狀態。基於2016年4月獲批的IND申請，該試驗於2016年11月開始，於2017年9月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2019年4月完成。

安全性特徵。臨床藥物相關TEAE包括300mg組中的皮疹（2名受試者）。未報告有藥物相關的3級或以上TEAE；未報告有SAE。

結論。與SAD研究結果一致，TNP-2092口服製劑的耐受性良好，全身暴露量低於靜脈注射製劑的1%。該等研究結果進一步證實其進行長期口服給藥的潛力，且全身風險極低。

TNP-2092口服製劑在健康受試者中進行的I期臨床試驗

試驗設計。這是一項在幽門螺桿菌感染無症狀的健康受試者中進行的TNP-2092口服製劑與PPI、雷貝拉唑鈉腸溶片的隨機、雙盲、平行、安慰劑對照的I期臨床試驗。該試驗由我們在中國獨立開展。共20名受試者被隨機分配接受雷貝拉唑加TNP-2092口服製劑或雷貝拉唑加安慰劑治療，每日兩次，每次300mg，持續14天。

本試驗旨在評估TNP-2092口服製劑聯合雷貝拉唑鈉腸溶片在幽門螺桿菌感染的無症狀健康受試者中的安全性及耐受性，評估TNP-2092口服製劑聯合雷貝拉唑鈉腸溶片的藥代動力學特徵，以及採用¹⁴C-UBT評估該組合對根除幽門螺桿菌的初步療效。

試驗狀態。基於2016年4月獲批的IND申請，本臨床試驗於2017年9月啟動，於2017年11月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2019年3月完成。

安全性特徵。未報告有頻繁發生（≥2名受試者）與藥物相關的臨床相關的TEAE；未報告有藥物相關的3級或以上TEAE；未報告有SAE。

藥代動力學結果。同時給藥TNP-2092口服製劑（300mg）和雷貝拉唑鈉腸溶片（20mg）後，TNP-2092口服製劑單次給藥後的藥代動力學參數顯示，中位 T_{max} 約為5小時，消除半衰期（ $T_{1/2}$ ）約為 1.61 ± 0.6568 小時。根據穩態藥代動力學分析，經過14天的

業 務

每日兩次服用TNP-2092口服製劑聯合雷貝拉唑鈉片後，利福啶在體內的蓄積極少。該等結果顯示，以AUC_{0-12h}測量，儘管觀察到C_{max}輕微增加，但與雷貝拉唑共同給藥對TNP-2092口服製劑全身暴露並無顯著影響。

結論。本研究顯示PPI與TNP-2092口服製劑之間並無安全風險或不良相互作用。TNP-2092口服製劑的全身暴露量保持在1%以下，證實了該口服製劑即使與抑酸劑聯合使用也具有一致的藥代動力學行為。研究結果亦顯示，多次口服TNP-2092並未達到根除幽門螺桿菌的預期效果。

TNP-2092膠囊在肝硬化合併高氨血症患者中的Ib/IIa期臨床試驗

試驗設計。這是一項評估TNP-2092口服製劑在肝硬化合併高氨血症患者中的安全性、耐受性、藥代動力學特徵及初步療效的隨機、雙盲、平行的II期臨床試驗。該試驗為由我們在中國獨立開展的Ib期和IIa期聯合試驗。共36名肝硬化合併高氨血症患者被隨機分為三個劑量組（100mg、300mg及600mg），按2:1的比例接受藥物或安慰劑治療，每日兩次，持續14天。

本研究的主要目的是評估TNP-2092口服製劑在肝硬化合併高氨血症患者中的安全性、耐受性及PK特徵。次要目的包括評估TNP-2092口服製劑在降低升高血氨水平方面的初步療效，以及觀察其對該患者人群中與肝性腦病相關的臨床症狀、神經心理指標及生活質量的影響。

試驗狀態。該臨床試驗基於2019年11月獲得的國家藥監局的IND批准，旨在開展TNP-2092口服製劑治療HE的II期臨床試驗。試驗於2020年8月啟動，於2021年6月完成最後一名患者的最後一次訪視，並於2022年1月完成。

療效特徵。第15天，每日兩次600mg劑量組的空腹靜脈血氨水平下降幅度大於安慰劑組（-14.1 μmol/L vs. 0.5 μmol/L，P=0.035）。

開始治療後，受試者空腹靜脈血氨恢復正常的訪視比例在100mg組為13.2%，300mg組為22.2%，600mg組為31.9%，均遠高於安慰劑組的7.4%。

業 務

此外，100mg組空腹靜脈血氨較基線下降的訪視比例約為47.1%，300mg組為50.0%，與安慰劑組的52.8%相近；而600mg組的下降比例更高，達69.4%，與安慰劑組相比具有統計學顯著性 (P=0.034)。以下是TNP-2092膠囊降低空腹靜脈血氨水平的療效概要。

療效概要	100mg每日	300mg每日	600mg每日	安慰劑組
	兩次組 (N=8)	兩次組 (N=8)	兩次組 (N=8)	(N=12)
第15天靜脈血氨較基線的				
平均變化(μmol/L).....	5.7	-2.1	-14.1	0.5
與安慰劑相比的P值.....	0.713	0.139	0.035	-
基線後空腹血氨恢復正常的				
訪視比例(%).....	13.24	22.22	31.94	7.41
與安慰劑相比的P值.....	0.217	0.0099	0.0004	-
基線後空腹血氨下降的				
訪視比例(%).....	47.06	50.00	69.44	52.78
與安慰劑相比的P值.....	0.466	0.717	0.034	-

資料來源：公司數據

安全性特徵。TNP-2092膠囊組中，16名受試者 (66.7%，16/24) 報告了與研究藥物相關的TEAE，安慰劑組為7名受試者 (58.3%，7/12)。大多數TEAE未經治療即緩解。各劑量組中與TNP-2092膠囊相關的TEAE發生率相近，與安慰劑組相比無顯著差異。治療組中與藥物相關的發生率≥10%的TEAE包括中性粒細胞計數降低 (29.2%，7/24)、低白蛋白血症 (20.8%，5/24)、白細胞計數降低 (16.7%，4/24)、淋巴細胞計數降低 (16.7%，4/24)、血小板計數降低 (12.5%，3/24) 及脂肪酶升高 (12.5%，3/24)。

由於本研究人群為血氨升高的肝硬化患者，且根據納入／排除標準，許多受試者在給藥前的實驗室檢查數值已達CTCAE 2至4級。因此，本研究中存在一定比例的與藥物相關的3級或更高級別的TEAE，且TNP-2092膠囊組的發生率為37.5%(9/24)，安慰劑組為41.7%(5/12)。治療組與安慰劑組之間3級或更高級別TEAE發生率無顯著差異。

業 務

TNP-2092膠囊100mg每日兩次組有1名受試者因腹脹和腹痛中斷治療並提前退出。這些不良事件為2級，可能與研究藥物相關，未經治療自行緩解。

TNP-2092膠囊組未發生SAE。安慰劑組報告1起SAE。

不良事件概要

	100mg每日 兩次組	300mg每日 兩次組	600mg每日 兩次組	治療組合計	安慰劑組
	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=24)	(N=12)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
所有TEAE	6(75.0)	6(75.0)	7(87.5)	19(79.2)	8(66.7)
與研究藥物相關的TEAE	6(75.0)	6(75.0)	4(50.0)	16(66.7)	7(58.3)
3級或更高級別的TEAE	2(25.0)	3(37.5)	4(50.0)	9(37.5)	5(41.7)
與研究藥物相關3級或 更高級別的TEAE	2(25.0)	3(37.5)	0	5(20.8)	4(33.3)
所有SAE.	0	0	0	0	1(8.3)
與研究藥物相關的SAE.	0	0	0	0	1(8.3)
導致治療中斷的TEAE.	1(12.5)	0	0	1(4.2)	0
與導致治療中斷的研究 藥物相關的TEAE	1(12.5)	0	0	1(4.2)	0
導致死亡的TEAE.	0	0	0	0	0

資料來源：公司數據

結論。TNP-2092口服製劑被證明具有良好的耐受性，肝硬化患者的全身暴露量比健康志願者高2至4倍，但仍顯著低於與全身毒性相關的水平。重要的是，血氨水平呈劑量相關性降低，與安慰劑相比，600mg劑量組達到氨水平正常化的患者比例顯著更高。這些結果證實了TNP-2092口服製劑在其目標適應症中的臨床療效及劑量效應關係。

業 務

臨床開發計劃

我們已完成TNP-2092膠囊在肝硬化高氨血症患者中的Ib/IIa期臨床試驗。我們目前正在開發TNP-2092的固體分散體製劑。在完成比較膠囊和SD製劑的PK橋接試驗後，我們計劃於2027年第二季度向FDA提交IND申請，並在獲得IND批准後於2027年啟動IIb期MRCT。該計劃乃基於我們管線產品的整體優先次序及對TNP-2092口服製劑藥物開發的潛在調整而制定，旨在進一步增強其療效。

計劃於美國進行的IIb期臨床試驗得到先前在中國完成的I期及IIa期臨床試驗的支持。無需進行PK橋接研究，因為TNP-2092口服製劑是一種局部作用於胃腸道的藥物，預計不會表現出有臨床意義的全身性暴露。因此，預期中國人群與美國人群之間的代謝並無重大差異。

許可、權利及義務

作為Cumbre的A輪投資的一部分，Cumbre控制的所有與TNP-2092相關的知識產權已轉讓給我們，且我們獲得開發、生產及商業化TNP-2092的全球獨家權利。我們的創始人、執行董事兼首席執行官馬博士在Cumbre Inc.任職期間對TNP-2092(IV)的發現與早期開發作出了重大貢獻。彼在Cumbre Inc.任職時，被列為TNP-2092各項轉讓專利的發明人。於專利轉讓後，我們已獨立開發其口服製劑及給藥途徑、探索口服製劑適應症、獨立開展臨床前研究、提交IND申請、開展四項臨床試驗，並管理相關CMC及監管事務。

與主管部門的重大溝通

我們與國家藥品監督管理局的重大溝通：

- 2016年4月，我們獲得國家藥品監督管理局的IND批准，用於開展TNP-2092口服製劑的I期臨床試驗。
- 2019年1月，我們在中國與CDE就TNP-2092治療HE的研究啟動IND前討論。2019年11月，基於已完成的在健康受試者中進行的三項單獨且獨立的I期臨床試驗所收集的數據，我們獲得國家藥品監督管理局的IND批准，用於開展TNP-2092口服製劑治療HE的II期臨床試驗。

業 務

我們與FDA的重大溝通：

- 2023年1月，我們啟動與FDA的溝通程序，並提交擬將TNP-2092口服製劑用於治療HE的IIb期臨床試驗方案。2023年2月，FDA對我們直接開展IIb期臨床試驗的方案未提出異議。
- 2023年10月，我們就TNP-2092口服製劑用於治療HE的IIb期臨床試驗啟動與FDA的IND前溝通，以徵詢對試驗方案的建議。

截至最後實際可行日期，我們未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的異議。

我們可能無法最終成功開發並上市TNP-2092口服製劑。

其他候選產品

- **TNP-2092 (外用)** 是一種專為糖尿病足感染設計的特殊配方治療藥物。它與利福啞酮和TNP-2092 (口服) 具有相同的活性成分，由利福霉素藥效團和喹啉酮藥效團組成。然而，該等產品將作為單獨產品受規管。耐藥菌株 (包括MRSA和QRSA) 以及生物膜相關感染，在糖尿病足感染的治療中構成主要臨床挑戰。TNP-2092外用製劑對這些耐藥菌株和生物膜相關感染具有強大的體內外殺菌活性。TNP-2092是唯一一款在治療可達劑量下可能有效根除葡萄球菌屬形成的細菌生物膜的藥物。TNP-2092外用製劑由於其全身暴露量低，也顯示出較寬的安全窗。我們已在中國獲得IND批准，預期於2027年啟動I/II期臨床試驗。
- **TNbi-1** 是我們發現的新型化學系列小分子，具有獨特的作用機制。該作用機制已闡明：小分子通過取代天然配體靶向幽門螺桿菌的電子傳遞鏈，從而削弱細菌的ATP合成。TNbi-1對幽門螺桿菌表現出優異的效力和特异性，對腸道菌群無活性，因此可降低胃腸道功能障礙的風險。此外，它與現有廣譜抗生素無交叉耐藥，且自發耐藥頻率低。截至最後實際可行日期，TNbi-1目前處於先導化合物優化階段，且我們預計將於2026年向國家藥品監督管理局提交IND申請。

業 務

- **TNBi-2**是使用我們的多靶點偶聯分子技術研發的多靶點偶聯藥物系列，旨在解決全球發病率不斷上升的NTM-PD中的臨床需求。NTM-PD的治療仍然具有挑戰性，主要是因為目前的療法需要聯用多達5-6種藥物，療程超過2年。這導致患者耐受性差、藥物毒性、療效不佳、耐藥率高及治療失敗率高（膿腫分枝桿菌達50%-70%，鳥分枝桿菌複合群達30%-50%）等問題。TNBi-2有望解決抗生素耐藥性，並通過減少服藥負擔簡化治療。截至最後實際可行日期，TNBi-2處於先導化合物優化階段，且我們預計將於2027年向國家藥品監督管理局提交IND申請。
- **TNBm-1**是我們發現的新型化學系列雙功能小分子，具有獨特的作用機制，旨在解決代謝性疾病中的臨床需求。它可同時靶向關鍵的腸道細菌代謝通路和調節宿主核受體，在治療代謝性疾病領域具有良好的治療潛力。TNBm-1具有胃腸道特異性，全身毒性風險極低。截至最後實際可行日期，TNBm-1處於先導化合物識別階段，且我們預計將於2028年向國家藥品監督管理局提交IND申請。

研究與開發

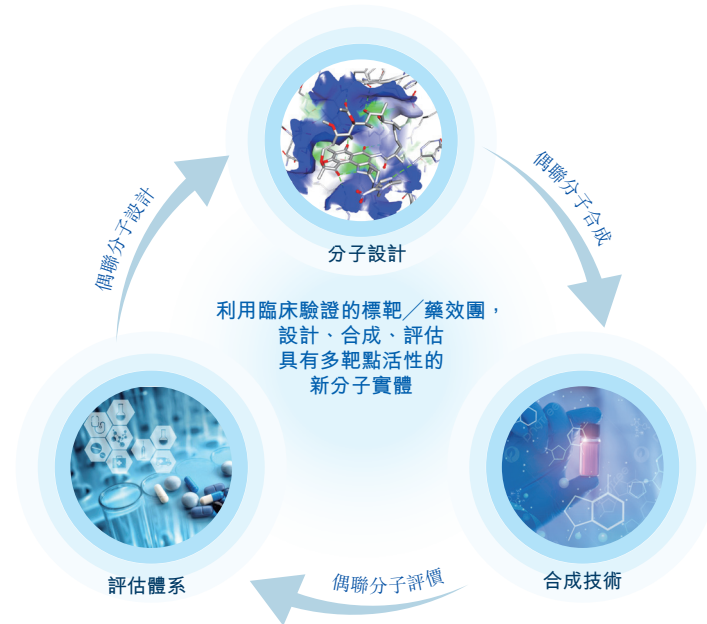
我們持續投入資源進行研發，為長期發展奠定基礎。我們認為，通過內部研發及外部合作實現產品線的多元化及拓展，對我們的長期競爭力及成功至關重要。於2023年、2024年以及截至2024年及2025年9月30日止九個月，我們的研發開支分別為人民幣108.4百萬元、人民幣69.8百萬元、人民幣39.6百萬元及人民幣46.4百萬元，佔於相關年度／期間經營開支總額（即研發開支及行政開支）的84.8%、84.2%、80.7%及56.2%。於2023年、2024年及截至2024年及2025年9月30日止九個月，歸屬於我們核心產品的研發開支金額分別為人民幣99.7百萬元、人民幣64.2百萬元及、人民幣35.3百萬元及人民幣38.6百萬元，分別佔我們研發開支總額的91.9%、91.9%、89.1%及83.1%，以及佔我們於相關年度／期間經營開支總額（即研發開支及行政開支）的78.0%、77.4%、71.9%及46.7%。

於2023年及2024年以及2025年首九個月，利福特尼唑應佔的研發開支分別為人民幣87.6百萬元、人民幣59.4百萬元及人民幣23.7百萬元，於各期間內佔我們研發開支總額的80.8%、85.1%及51.1%，及我們的經營開支總額的68.5%、71.6%及28.7%。於2023年及2024年以及2025年首九個月，利福啞酮注射劑應佔的研發開支分別為人民幣12.1百萬元、人民幣4.8百萬元及人民幣14.9百萬元，於各期間內佔我們研發開支總額的11.1%、6.8%及32.0%，及我們的經營開支總額的9.5%、5.7%及18.0%。

業 務

我們的技術平台

我們相信，全面整合的內部研發能力是我們在全球市場取得成功的關鍵。這一能力集中體現在我們專有的多靶點偶聯分子技術平台上，該平台是驅動創新的全面整合研發引擎。我們所有的候選藥物均為通過該平台開發的具有多靶點作用機制的偶聯分子，涵蓋藥物設計、合成及評估全流程，尤其專注於針對細菌感染及細菌代謝領域的候選藥物研發。



資料來源：公司數據

多靶點偶聯分子技術平台

感染性疾病領域面臨兩大核心挑戰：抗菌耐藥性與抗菌耐受性。

- **抗菌耐藥性**源於細菌發生基因突變，使抗生素失效。一旦產生耐藥性，抗生素要麼療效喪失，要麼療效降低。這種耐藥性具有遺傳性，並可代際傳遞。
- **抗菌耐受性**則並非由基因突變驅動，而是細菌進入特殊生理狀態所致。例如，游離（浮游態）細菌常可被抗生素殺滅，但一旦形成生物膜（尤其在器械表面），就極難根除。

業 務

當前抗感染藥物研發中，最棘手的挑戰是治療同時涉及耐藥性與耐受性的感染。例如，耐藥菌株引發的關節感染極難處理：若病原體既耐藥又能形成生物膜，治療選擇將極為有限，現有抗生素往往束手無策。我們的多靶點偶聯分子技術平台正是為應對這一挑戰而設計——可同時靶向耐藥性與耐受性。

歷史上，應對抗生素耐藥性的策略之一是聯合療法，即同時使用多種抗生素。其原理是，若細菌對一種藥物產生耐藥性，其他藥物可能仍有效，從而防止選擇耐藥突變體及降低整體治療失敗的概率。例如，治療非結核分枝桿菌感染可能需聯合使用五、六種抗生素，主要就是為了對抗耐藥性。但聯合療法存在明顯局限。每種藥物的藥代動力學特性不同——分佈特徵與組織穿透力各異。即便聯合給藥，藥物也未必能在同一時間或以有效濃度抵達感染部位。理想狀態是所有抗生素在同一位置同步發揮作用，但這在實際中極難實現。

而我們的偶聯技術為此提供了極具吸引力的解決方案。開發這一平台的核心目標之一，就是突破傳統聯合療法的局限，為應對抗生素耐藥性與耐受性提供更有效、更全面的方案。通過將兩個活性藥效團化學連接（「構建模塊」）為單一偶聯分子，可確保兩者在體內緊密結合、不分離，從而使兩種作用機制能夠同時在感染部位發揮作用，提升療效並減少耐藥性產生。

偶聯分子設計

該平台的核心設計原則是：通過同時靶向兩個或多個關鍵細菌靶點，克服抗生素耐藥性並降低未來耐藥性產生的可能性。耐藥性通常源於抗生素帶來的選擇壓力——細菌感染可能發生隨機基因突變，對特定抗生素產生耐藥性。這些耐藥菌株在抗生素治療中存活並增殖，最終導致耐藥性感染。而通過偶聯分子同時發揮兩種不同作用機制，細菌的存活難度顯著增加。細菌要存活，必須對兩種機制均產生耐藥性——只要有一個靶點仍敏感，細菌就可能被殺滅。

在選擇偶聯靶點時，我們優先考慮那些即便細菌處於休眠狀態或嵌入生物膜中屬必需的靶點。圍繞這些關鍵靶點，設計偶聯分子，以同時應對耐藥性與耐受性。例如，細菌複製過程中，DNA轉錄為RNA、進而合成蛋白質的過程不可或缺。經臨床驗證的靶點細菌RNA聚合酶就是一個例子——抑制該酶已被證實可根除定植於植入體表面的生物膜相關細菌。即便在休眠狀態，這一轉錄過程仍至關重要，使其成為理想靶點。

業 務

藉助我們對關鍵抗菌藥物靶點的深入理解及在構效關係方面的豐富專業知識，在計算機輔助藥物設計的支持下，我們識別合適靶點，並使用經臨床驗證的藥效團作為構建模塊，設計能夠同時通過兩種或以上不同機制發揮作用的偶聯分子。此方法顯著降低了與安全性和有效性相關的開發風險。另外，偶聯作用增強了靶點特異性，在保留預期多靶點作用機制的同時最大限度地減少脫靶效應。

偶聯分子的合成

偶聯分子由兩個藥效團（或「構建模塊」）組成。根據每個藥效團的性質及偶聯分子的結構特徵，我們採用合理的合成策略，以確保在保持化學穩定性的同時實現高效且具成本效益的構建。

偶聯分子評估

確定合適靶點、設計分子結構並合成候選分子後，關鍵是確認偶聯化合物的兩個功能部分均保留生物活性。與單靶點藥物不同，偶聯分子需在所有靶點上實現平衡的活性譜－靶點活性差異過大可能削弱整體療效。此外，偶聯分子的核心目標之一是實現協同效應，即偶聯分子的綜合效果超過母體藥物聯合產生的效果總和。

我們建立了專為新型多靶點偶聯分子設計的獨特評估體系，可在酶、細胞及動物水平進行篩選與評估，確保其具備穩定的多靶點活性及整體治療優勢。多靶點分子的評估流程包括以下關鍵步驟：

- **生化靶點驗證**：通過經驗證的生化測定法，評估偶聯化合物對靶蛋白／酶的活性。
- **細胞層面作用機制**：利用同基因耐藥菌株庫，在細胞層面評估偶聯分子的作用機制及抗菌效力。
- **體內療效測試**：在一系列相關動物感染模型中，進一步驗證偶聯分子的治療效果。

為同時評估靶點活性、平衡性及協同效應，我們採用自主研發的測定系統：同基因耐藥菌株庫。該庫是一種細菌水平的工具，可系統評估偶聯分子。我們在每個靶點單獨及聯合誘導耐藥突變，構建除特定耐藥突變外基因完全相同的細菌菌株庫－部分

業 務

菌株僅對一個靶點耐藥，部分則對兩個靶點均耐藥。我們將這一工具稱為同基因耐藥菌株庫。由於這些菌株除人工引入的耐藥突變外，遺傳背景一致，故可快速精準地評估偶聯分子。基於篩選結果，我們能優化分子結構，提升效力、靶點平衡性及協同效應，最終篩選出具有最佳多靶點結合能力及治療潛力的偶聯分子。

同基因耐藥菌株庫旨在評估偶聯分子是否通過同時抑制兩個靶點來殺死細菌，以確定每個靶點對其抗菌活性的相對貢獻，以及評估兩個靶點是否協同作用。為了構建這樣一個用於評估偶聯分子A-B的菌株庫，首先選擇野生型菌株S作為起點。隨後，將一個點突變引入靶點A以產生菌株 R_A ，從而賦予對藥效團A的耐藥性。同樣，將一個點突變引入靶點B以產生菌株 R_B ，賦予對藥效團B的耐藥性。同時將點突變引入靶點A和B產生對兩種藥效團均具有耐藥性的雙突變菌株 R_{AB} 。菌株S、 R_A 、 R_B 和 R_{AB} 一同構成同基因菌株庫。針對該菌株庫的抑制性測試有助於確定偶聯分子A-B是否發揮雙靶點作用機制、其針對A和B的活性是否平衡，以及對兩個靶點的抑制是否具有協同效應。使用同基因耐藥菌株庫可最大限度地減少藥物滲透性等因素引起的背景差異。

研發團隊

截至最後實際可行日期，我們的研發團隊共有39名成員，其中逾50%的成員擁有相關領域的碩士或博士學位。我們的高素質研發專業團隊具備多元化背景，包括但不限於生物學、化學、藥理學和臨床醫學，其專業知識和技能涵蓋早期藥物發現、臨床前和臨床開發、CMC、質量控制和監管事務。我們研發團隊的39名成員全部參與我們的核心產品及主要產品的開發。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們的研發團隊成員概無重大變動。

研發團隊核心成員包括馬振坤博士、耿國柱博士、陳靜女士及俞銀姣女士。研發團隊由創始人、執行董事、首席執行官兼總經理馬博士領銜，彼在傳染病領域的新藥開發方面擁有逾30年經驗，在發現及開發喹紅黴素、普雷托曼尼、利福特尼啞、利福啞酮及多款臨床開發候選藥物方面擁有成功往績。創立本公司前，彼曾任職於多家知名製藥公司，包括全球結核病新藥研發聯盟及Cumbre Inc.。馬博士擁有美國康涅狄格大學化學博士學位。醫學事務副總裁耿博士在創新藥醫學事務領域經驗豐富，曾任職於上海恒瑞醫藥有限公司、浙江天元生物藥業有限公司等知名藥企，擁有蘇州大學流行病學與衛生統計學博士學位。臨床運營副總裁陳女士於臨床營運方面擁有豐富經

業 務

驗。陳女士曾任職於江蘇吳中醫藥集團有限公司等知名製藥公司。陳女士取得中國人民大學應用心理學碩士學位。監管事務高級副總裁俞女士在醫藥行業擁有近30年的豐富經驗，曾任職於中美天津史克製藥有限公司、上海強生製藥有限公司等知名製藥企業。俞女士獲得上海醫科大學（現稱「復旦大學」）醫學（藥理學）碩士學位。除俞女士於2023年9月加入本集團外，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，所有核心研發團隊成員均任職於本集團。

與第三方合作

除內部開展核心研發活動外，我們亦委託知名合同研究組織(CRO)負責、執行並支持我們的臨床前研究及臨床試驗。我們選擇CRO時會綜合考量多個因素，如專業資質、相關領域研究經驗、服務質量與效率、行業聲譽及價格等。根據所需服務類型，我們與CRO按項目簽訂服務協議，明確工作範圍、流程、時間線及付款計劃等。我們會密切監督CRO，確保其操作符合我們的方案及適用法規，以保障試驗及研究數據的完整性與真實性。於2023年、2024年及截至2025年9月30日止九個月，我們分別委託了39家、30家及27家CRO。這些受委託的CRO均擁有履行其職責所需的相關資質和經驗。我們採用多種方法監督所委託CRO，包括供應商審計及年度表現評估。

下文是我們與CRO通常簽訂的協議的關鍵條款概要：

- **服務。**CRO在臨床前研究及臨床試驗中提供服務，如臨床項目管理、臨床監查及報告撰寫等。
- **期限。**CRO需在協議規定的時限內完成服務，該期限通常按項目設定。
- **付款。**我們按雙方約定的付款計劃向CRO支付費用。
- **知識產權。**CRO在約定工作範圍內開展項目所產生的全部知識產權歸我們所有。
- **保密。**CRO不得披露與協議約定項目相關的保密信息，包括但不限於技術資料、研究報告或試驗數據等。

業 務

有關CRO相關風險，參見「風險因素－與我們依賴第三方有關的風險－我們與多個第三方進行合作以開發候選藥物，例如幫助我們進行臨床前研究及臨床試驗的第三方。倘該等第三方未成功履行其合同義務或滿足預期時限要求，我們可能無法就候選藥物獲得監管批准或將其商業化，且我們的業務可能會受到重大損害。」

生產與控制

與第三方合作

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們與具備資質的CDMO合作，生產用於臨床前研究及臨床試驗的候選藥物。我們選擇CDMO時會綜合考量多個因素，如生產能力與資質、相關專業能力、聲譽、地理鄰近性、產品質量、生產成本及適用法規與指南等。我們已制定並將持續實施嚴格流程，確保CDMO的生產資質、設施及工藝符合適用法規要求及我們的內部準則與質量標準。有關更多資料，參見「－質量管理」。於2023年、2024年及截至2025年9月30日止九個月，我們分別委託了3家、4家及5家CDMO。這些受委託的CDMO均擁有履行其職責所需的相關資質和經驗。我們採用多種方法監督所委託CDMO，包括供應商審計及年度表現評估。

我們與CDMO通常簽訂的協議關鍵條款載列於下文。

- **服務。** CDMO按協議規定的cGMP要求、質量標準及時間框架，提供製劑開發及候選藥物生產等服務。
- **期限。** CDMO需在協議規定的時限內完成服務，該時限通常按項目設定。
- **付款。** 我們按協議約定的付款計劃向CDMO支付費用。
- **知識產權。** CDMO在約定工作範圍內開展項目所產生的全部知識產權歸我們所有。
- **保密。** CDMO不得披露與協議約定項目相關的保密信息，包括但不限於技術資料、研究報告或試驗數據等。

業 務

有關CDMO相關風險，參見「風險因素－與我們依賴第三方有關的風險－我們依賴第三方生產我們的臨床候選藥物，並預期在獲批後依賴第三方生產我們的藥物，倘該等第三方未能向我們提供足夠數量的藥品或未能以可接受的質量水平或價格提供藥品，我們的業務可能受到損害。」

生產設施

截至最後實際可行日期，我們尚無運營中的內部生產設施。為籌備利福特尼啞的商業化，我們計劃在廣東省中山市建設符合cGMP標準的內部生產設施。該設施預期於2028年投入運營，年產能為約300百萬粒膠囊。

質量管理

我們相信，有效的質量管理體系對於確保候選藥物及未來上市產品的質量、維護聲譽及實現成功至關重要。截至最後實際可行日期，我們的質量管理部門由具備豐富行業經驗的質量總監領導，負責標準操作規程制定、供應商審計與管理、合同生產過程監督、候選藥物放行及藥品生產許可證獲取等工作。我們的所有質量保證及質量控制人員均擁有藥學、生物學等相關專業的大專及以上學歷。在運營過程中，我們為質量管理團隊提供內部培訓。

商業化

我們將實施最大化我們候選藥物價值的商業化戰略。我們優先考慮核心產品及主要產品的市場投放，依次為利福特尼啞(TNP-2198)、利福啞酮(TNP-2092 IV/IA)及TNP-2092口服製劑。對於即將在中國上市的利福特尼啞膠囊，我們計劃採取自有合作夥伴與市場推廣團隊相結合的推廣策略。我們已與遠大生命科學就利福特尼啞在大中華區(不包括台灣)的商業化簽訂獨家商業合作協議，以充分利用其銷售和行銷專業知識以及完善的網絡和資源。請參閱「－與遠大生命科學就利福特尼啞(TNP-2198)展開合作」。同時，我們將建立一支規模雖小但能力強且具有醫學及科學背景的商業化團隊，以促進及加強與遠大生命科學的合作。憑藉遠大生命科學成熟的銷售及營銷網絡、執行能力及市場准入經驗，我們能夠避免在早期商業化階段建立大型內部商業基礎設施相關的大量前期投資、時間及運營風險。我們最近與遠大生命科學一起啟動了藥物經濟學研究以確定利福特尼啞的定價策略，此外，我們計劃與有關當局進行積極協商，以促成利福特尼啞於2027年納入國家醫保目錄，這將大大提高其市場滲透率。

業 務

我們將進一步開展上市後研究，以評估利福特尼唑在中國上市後的實際成本效益、安全性和臨床結果。我們亦已開始支持將利福特尼唑納入2027年版專家共識和指南的工作。就利福特尼唑的生產而言，初期商業供應將依賴CDMO，我們預計將與CDMO訂立商業生產協議。根據合作協議，遠大生命科學將負責生產，前提是其滿足所需採購量及質量要求，同時在市場上所有CDMO中提供最低生產成本。有關安排預期可滿足藥品推出後首兩年的市場需求。同時，我們正建立位於廣東省中山市的自有生產設施，預期於2028年開始運營，年產能約300百萬粒膠囊。在自2028年起進行內部生產的同時，我們將繼續在有需要時與外部CDMO合作。我們深信，結合外包與內部生產的模式，不僅能強化供應鏈韌性、優化生產彈性與效率，更能有效控制成本。對於未來其他產品的商業化，我們將根據具體的市場情況和業務需求制定合適的商業化策略。

商業可行性

我們的核心產品展現出強大的商業潛力。從競爭角度而言，核心產品憑藉卓越的核心臨床價值，在同業中具備鮮明的差異化優勢，包括但不限於多靶點作用機制，能有效解決傳統抗生素面臨的耐藥性問題。此競爭優勢得以實現溢價定價策略，相較於同質化產品擁有更高的定價自主權。該產品與傳統抗生素及現有競爭產品形成鮮明區隔，為實施差異化定價策略奠定堅實基礎。

從臨床市場角度來看，儘管臨床醫生可能因傳統抗生素的既定療效與處方習慣而傾向選用傳統抗生素，但我們的核心產品憑藉其獨特的臨床價值，能滿足未被滿足的醫療需求，從而促進產品的逐步採用與處方轉換。定價策略經過精心設計，既反映市場現實，又使臨床價值與價格相匹配，確保傳統處方習慣不會對商品化構成重大障礙。

與遠大生命科學就利福特尼唑(TNP-2198)展開合作

2024年11月，我們與遠大生命科學就利福特尼唑的商業化訂立獨家商業化合作協議，並於2026年1月就該協議作出修訂。遠大生命科學是一家專注於多個治療領域的公司，包括免疫學與感染性疾病、圍手術期護理與危重症、血液學、胃腸病學與代謝領域以及傷口管理。其具備涵蓋研發、生產製造、市場推廣及管理的全價值鏈運營能

業 務

力。我們接觸遠大生命科學，探索及討論就利福特尼啞可能進行的業務合作。合作協議的主要條款概述如下：

- 責任分配..... • 根據合作協議，遠大生命科學擁有在授權區域及授權範圍內（定義見下文）就利福特尼啞進行營銷、推廣及分銷等商業化活動的獨家權利。授權區域指中國大陸、香港特別行政區及澳門特別行政區。授權範圍涵蓋利福特尼啞首個獲批適應症的膠囊劑型的所有劑量、規格及包裝。我們應在必要時，盡商業上合理的努力配合遠大生命科學開展上述商業化活動。
- 我們將作為利福特尼啞的獨家上市許可持有人（「上市許可持有人」），遠大生命科學的職能類似CSO。為便於銷售與營銷，且根據行業慣例，有關利福特尼啞在授權區域日常營銷的一般性事務可由遠大生命科學決定，包括但不限於：(i) 擬定年度推廣計劃，包括銷售目標及推廣活動及方案；(ii) 制定利福特尼啞的全國及區域營銷策略及活動，並承擔所有相關成本，同時考慮我們的合理意見；及(iii) 處理利福特尼啞在授權區域內的國家及省級採購平台以及醫院的上市、採購及管理事宜。而有關利福特尼啞商業化的所有重大事項，包括但不限於市場准入策略（如定價、納入國家醫保藥品目錄、省級招標／掛網、醫院准入、納入商業醫療保險、帶量採購（如適用））及銷售業績，均應在聯合指導委員會（定義如下）進行討論。此外，我們就影響利福特尼啞商業成功的特定事項有權作出最終決定，例如利福特尼啞納入國家醫保藥品目錄後的初始定價，以及參加帶量採購等事項（如適用）。

業 務

- 具體而言，根據合作協議，我們與遠大生命科學設立聯合指導委員會（「聯合指導委員會」），該委員會由六名成員組成，且各方所派代表人數相等，以監督和協調各方在合作協議下的活動。聯合指導委員會的所有決定均須經全體成員一致表決通過，每位成員均享有一票表決權。如聯合指導委員會無法達成共識，則爭議事項應提交各方最高管理層決議。根據合作協議，我們對利福特尼啞的研發及註冊事項以及影響其商業成功的特定事項（如納入國家醫保藥品目錄的初始定價）擁有最終決定權，而遠大生命科學對利福特尼啞的日常運營、推廣、銷售及商業化管理等事項擁有最終決定權。
- 僅為行使其在本合作協議項下的權利及／或履行其在本合作協議項下的義務之目的，遠大生命科學可在事先通知我們後，物色合格的分銷商及第三方商業物流供應商，且經遠大生命科學合理要求後，我們將會就利福特尼啞銷售和分銷事宜，與該等分銷商及物流供應商簽訂相關協議。
- 根據合作協議，在利福特尼啞納入國家醫保藥品目錄的前提下，遠大生命科學已同意，自利福特尼啞在授權區域商業化的第一年起，承擔最低年度推廣要求。若遠大生命科學連續兩年未達到最低年度推廣要求的80%，則其應在第二年年底補足兩年的差額。此外，在此情況下，自第三年起，雙方應展開協商，並以書面形式就新最低年度推廣要求達成一致。

業 務

- 付款 • 遠大生命科學應向我們分期支付里程碑付款總額人民幣65.0百萬元，惟須達成以下描述的若干支付先決條件後方可進行。截至最後實際可行日期，我們已收到遠大生命科學支付的第一期款項人民幣25.0百萬元，剩餘里程碑付款人民幣40.0百萬元的支付條件為：(i)利福特尼啞的首個適應症獲得中國上市許可後（倘該條件於2026年國家醫保藥品目錄申請日期後（通常在2026年6月底之前）但於2026年12月31日或之前達成，雙方同意將里程碑付款金額由人民幣20.0百萬元調整為人民幣15.0百萬元）；及(ii)利福特尼啞被納入國家醫保藥品目錄後（倘該條件於2026年國家醫保藥品目錄申請的官方公佈日期後（通常在2026年底或2027年初）達成，雙方同意將里程碑付款金額由人民幣20.0百萬元調整為人民幣15.0百萬元）。然而，若我們未能於2026年12月31日前獲得利福特尼啞首個適應症的中國上市許可，則遠大生命科學可通過書面通知單方面終止本合作協議。在此情況下，我們應退還已從遠大生命科學收到的第一期里程碑付款，除非雙方通過友好協商同意繼續合作，並就後續安排達成書面共識。此外，若利福特尼啞未被納入2027年版國家醫保藥品目錄，遠大生命科學亦有權要求重新協商關鍵商業條款（主要包括推廣里程碑付款、推廣服務費率、價格及銷售額預測、年度最低推廣要求及差額補償機制），雙方應通過友好協商達成書面共識。

業 務

此外，在下列情況下，我們收到的任何款項均不予退還：(i)若遠大生命科學在提前180天發出書面通知後單方面終止合作協議；或(ii)遠大生命科學嚴重違反相關合約條款，並且在收到通知後未能糾正或未能完全糾正該違約行為，則我們有權要求遠大生命科學支付違約金，或單方面終止協議並要求遠大生命科學賠償我們因此產生的任何直接損失。

- 遠大生命科學有權收取推廣服務費，該費用乃經參考我們的銷售淨額並根據合作協議中訂明的分級費率計算，其中首次商業銷售後的最初幾年適用費率較高，並由75%逐漸降低至65%。
- 此外，遠大生命科學有權獲得最高為人民幣20.0百萬元的推廣獎勵付款，該等付款將於首次達到指定年度銷售淨額門檻後分兩期支付。
- 同時，遠大生命科學須向我們支付最高為人民幣710.0百萬元的推廣里程碑付款，將於首次達到指定累計年度銷售淨額門檻後分六期支付。
- 優先談判權及優先認購權..... • 根據合作協議，在轉讓利福特尼啞於授權區域產生的知識產權及其他任何權利時，遠大生命科學獲授優先談判權。
- 對於利福特尼啞任何新適應症、改良、任何新配方及生產在授權區域的商業化權利，遠大生命科學獲授優先認購權。
- 於利福特尼啞商業化後（預計於2026年末），遠大生命科學將負責生產，前提是其能夠滿足所需採購量和質量要求，同時在市場上所有CDMO中提供最低生產成本。

業 務

- 不競爭 • 根據合作協議，於協議有效期內，遠大生命科學不得直接或間接，單獨或與任何第三方合作，或透過收購、獲得、自任何第三方取得授權或向任何第三方授權，亦不得以任何方式協助或資助任何第三方，將任何與利福特尼唑存在直接競爭的產品商業化。
- 期限與終止 • 合作協議的初始期限持續有效，直至利福特尼唑在授權區域內首次商業銷售的第十(10)個週年日為止（「**初始期限**」）。
- 若遠大生命科學違反其聲明及保證及／或出現任何重大違約行為，則我們可單方面終止合作協議。
 - 若任何一方未有在初始期限屆滿前至少六(6)個月發出書面終止通知，則合作協議將自動延長兩(2)年。

定價

抗生素商業化的典型成本結構主要包含推廣服務費與製造費用。目前常用的治療幽門螺桿菌感染的一線療法（如基於克拉黴素的BQT）的市場價格約為每療程人民幣1,000元，乃根據各BQT方案的品牌成分零售價計算。當利福特尼唑及其他候選藥物進入商業化階段時，我們將參考現有醫療標準的治療成本範圍及綜合考慮多種因素後確定最終定價，包括衛生經濟學、競品價格（如適用）、技術優勢、與競品的特性差異、市場趨勢、供需變化、生產成本及相關法規（如有）等。我們已聯同遠大生命科學在中國啟動了利福特尼唑的藥物經濟學研究。該研究預期於2026年第四季度完成，並將作為量化定價策略的重要基礎，包括有關於2027年可能納入國家醫保藥品目錄的定價考慮因素。定價策略建議不僅旨在涵蓋核心成本，更要實現盈利能力，符合行業平均利潤率，並展現可持續的商業可行性。

業 務

知識產權

我們的持續成功取決於能否獲取並維持對候選藥物、核心技術及其他技術的所有權及知識產權保護。我們還制定了內部協議，確保運營過程中不侵犯、盜用或違反他人知識產權，同時防止他人侵犯、盜用或違反我們的所有權或知識產權。我們通過多種方式保護所有權及知識產權，包括就專有技術、發明及改進提交專利申請等。

截至最後實際可行日期，我們擁有39個已註冊商標、2項商標申請及25個域名，我們認為，這些對我們的業務均屬重要。截至最後實際可行日期，我們擁有42項已授權專利（包括中國14項、美國5項及其他司法權區23項），及87項專利申請（包括中國11項、美國8項、其他司法權區62項及PCT國際申請6項）。截至最後實際可行日期，就核心產品而言，我們擁有19項已授權專利（包括中國7項、美國3項及其他司法權區9項），及70項專利申請（包括中國8項、美國5項、其他司法權區54項及PCT國際申請3項）。截至最後實際可行日期，我們分別擁有4項及15項有關利福啞酮及利福特尼啞的已授權專利。截至最後實際可行日期，我們分別擁有26項及44項關於利福啞酮及利福特尼啞的專利申請。於2013年6月21日，丹諾開曼、馬振坤博士（「馬博士」）與Cumbre訂立A輪優先股購買協議，據此，Cumbre同意購買及丹諾開曼同意發行3,925,000股丹諾開曼A輪優先股作為Cumbre A系列投資的一部分。對價乃透過轉讓若干資產支付，包括Cumbre所擁有的與利福霉素－硝基咪唑偶聯分子（包括利福特尼啞）及TNP-2092化合物結構有關的專利。在我們目前擁有的專利中，與我們的核心產品有關的兩項專利乃自Cumbre轉讓。該等轉讓專利均於美國獲授，其中一項與利福啞酮有關，另一項與利福特尼啞有關。我們的專利申請概無自Cumbre轉讓。下表概述與核心產品相關的已授權重大專利詳情：

產品	專利名稱	專利類型	專利權人	司法權區	授予日期	專利到期日 ⁽¹⁾	發明人 ⁽²⁾
利福特尼啞.....	含硝基雜芳基的利福霉素衍生物 ⁽²⁾	發明	本公司	美國	2010年 3月16日	2028年 1月21日	Ding Charles Z ; Kim In Ho ; Wang Jiancheng ; 馬振坤 ; Jin Yafei ; Combrikn Keith D ; Lu Genliang ; Lynch A. Simon
利福特尼啞.....	一種利福霉素－硝基咪唑偶聯分子的用途	發明	本公司	中國	2017年 11月7日	2035年 6月9日	馬振坤 ; Gregory T. Robertson

業 務

產品	專利名稱	專利類型	專利權人	司法權區	授予日期	專利到期日 ⁽¹⁾	發明人 ⁽³⁾
利福特尼唑.....	一種利福霉素－硝基咪唑偶聯分子的用途	發明	本公司	香港	2018年 8月17日	2035年 6月9日	馬振坤； Gregory T. Robertson
利福特尼唑.....	預防或治療幽門螺旋菌感染的方法	發明	本公司	美國	2024年 6月11日	2043年 8月1日	馬振坤；耿國柱； 陳靜；Liu Yu； Xu Xiangyi； Ai Changlin； Zhang Junlei； Song Ting；Zhao Shuangshuang
利福特尼唑.....	一種利福霉素－硝基咪唑偶聯分子的新應用	發明	本公司	香港	2021年 11月12日	2038年 2月22日	馬振坤；Yuan Ying； Liu Yu； Wang Xiaomei
利福特尼唑.....	一種利福霉素－硝基咪唑偶聯分子的新應用	發明	本公司	德國	2021年 4月7日	2038年 2月22日	馬振坤；Yuan Ying； Liu Yu； Wang Xiaomei
利福特尼唑.....	一種利福霉素－硝基咪唑偶聯分子的新應用	發明	本公司	法國	2021年 4月7日	2038年 2月22日	馬振坤；Yuan Ying； Liu Yu； Wang Xiaomei
利福特尼唑.....	一種利福霉素－硝基咪唑偶聯分子的新應用	發明	本公司	英國	2021年 4月7日	2038年 2月22日	馬振坤；Yuan Ying； Liu Yu； Wang Xiaomei
利福特尼唑.....	一種利福霉素－硝基咪唑偶聯分子的製備方法	發明	本公司	中國	2017年 9月5日	2035年 6月9日	馬振坤； Zhang Tianyuan； Ding Jun
利福啞酮.....	利福霉素－啞啞酮偶聯分子及其可藥用鹽的用途	發明	本公司	中國	2021年 5月18日	2039年 1月8日	馬振坤； Yuan Ying； Liu Yu

附註：

- (1) 專利到期日不包括任何適用的專利期限延長。
- (2) 專利自Cumbre轉讓。
- (3) 所有材料專利的發明人皆為我們的現任或前任研發人員，惟所有發明人於名列「含硝基雜芳基的利福霉素衍生物」專利發明人時均任職於Cumbre Inc.，且馬博士與Gregory T. Robertson於名列「一種利福霉素－硝基咪唑偶聯分子的用途」專利發明人時分別任職於本公司及科羅拉多州立大學。根據馬博士與Gregory T. Robertson於Cumbre Inc.工作時作出的貢獻，彼等名列「一種利福霉素－硝基咪唑偶聯分子的用途」的專利發明人。

業 務

下表概述與我們核心產品相關的重大專利申請的詳情：

產品	專利名稱	專利類型	申請人	司法權區	申請日期	發明人 ⁽¹⁾
利福特尼啞.....	化合物的晶型及其用途	發明	本公司	中國	2024年 6月27日	Liu Yu ; Yao Wenhui ; Wu Zeqin ; 馬振坤
利福特尼啞.....	化合物的晶型及其用途	發明	本公司	PCT (美國、加拿大、 日本、韓國、歐洲、 澳大利亞、俄羅斯、 新西蘭、新加坡、 馬來西亞、泰國、 菲律賓、印度尼西亞、 巴西、哥倫比亞、智利、 沙特阿拉伯、 阿拉伯聯合酋長國、 卡塔爾、埃及、 阿爾及利亞、印度)	2024年 6月27日	Liu Yu ; Yao Wenhui ; Wu Zeqin ; 馬振坤
利福特尼啞.....	化合物的晶型及其用途	發明	本公司	台灣	2024年 7月9日	Liu Yu ; Yao Wenhui ; Wu Zeqin ; 馬振坤
利福特尼啞.....	化合物的晶型及其用途	發明	本公司	香港	2024年 6月27日	Liu Yu ; Yao Wenhui ; Wu Zeqin ; 馬振坤
利福特尼啞.....	化合物的鹽及其晶型、製備方法和用途	發明	本公司	PCT (中國、美國、 加拿大、日本、韓國、 歐洲、香港)	2024年 2月23日	Liu Yu ; Yao Wenhui ; Zhang Ling ; Wu Zeqin ; 馬振坤

業 務

產品	專利名稱	專利類型	申請人	司法權區	申請日期	發明人 ⁽¹⁾
利福特尼啞.....	化合物的鹽及其晶型、製備方法和用途	發明	本公司	台灣	2024年 2月23日	Liu Yu ; Yao Wenhui ; Zhang Ling ; Wu Zeqin ; 馬振坤
利福特尼啞.....	預防或治療幽門螺桿菌感染的方法	發明	丹諾中山	日本	2022年 8月18日	馬振坤 ; 耿國柱 ; 陳靜 ; Liu Yu ; Xu Xiangyi ; Ai Changlin ; Zhang Junlei ; Song Ting ; Zhao Shuangshuang
利福特尼啞.....	預防或治療幽門螺桿菌感染的方法	發明	丹諾中山	加拿大	2022年8月 18日	馬振坤 ; 耿國柱 ; 陳靜 ; Liu Yu ; Xu Xiangyi ; Ai Changlin ; Zhang Junlei ; Song Ting ; Zhao Shuangshuang
利福特尼啞.....	化合物及其用途	發明	本公司	PCT	2025年 11月14日	陳靜、He Shijie、 耿國柱、 Zhang Ling、 馬振坤
利福特尼啞.....	化合物及其用途	發明	本公司	台灣	2025年 11月14日	陳靜、He Shijie、 耿國柱、 Zhang Ling、 馬振坤
利福啞酮.....	利福霉素－啞啞啞啞偶聯分子及其可藥用鹽的用途	發明	本公司	香港	2020年1月3 日	馬振坤 ; Yuan Ying ; Liu Yu
利福啞酮.....	利福霉素－啞啞啞啞偶聯分子及其可藥用鹽的用途	發明	本公司	歐洲	2020年1月3 日	馬振坤 ; Yuan Ying ; Liu Yu
利福啞酮.....	利福霉素－啞啞啞啞偶聯分子及其可藥用鹽的應用	發明	本公司	日本	2020年1月3 日	馬振坤 ; Yuan Ying ; Liu Yu
利福啞酮.....	關節腔藥物給藥的方法及其用途	發明	本公司	台灣	2023年5月 29日	馬振坤 ; Wang Huan ; 耿國柱

業 務

產品	專利名稱	專利類型	申請人	司法權區	申請日期	發明人 ⁽¹⁾
利福啞酮.....	關節腔藥物 給藥的方法 及其用途	發明	本公司	PCT (美國、中國、 加拿大、日本、韓國、 歐洲、澳大利亞、 俄羅斯、新加坡、 馬來西亞、泰國、 菲律賓、印度尼西亞、 巴西、沙特阿拉伯、 阿拉伯聯合酋長國、 卡塔爾、埃及、 阿爾及利亞)	2023年5月 29日	馬振坤； Wang Huan； 耿國柱
利福啞酮.....	化合物治療 關節假體 周圍感染的方法	發明	本公司	美國	2023年4月 24日	馬振坤； Wang Huan； 陳靜；耿國柱
利福啞酮.....	化合物治療 有關左心室 輔助裝置 感染的方法 及用途	發明	本公司	PCT	2025年7月 28日	馬振坤； Zhang Ling

附註：

(1) 我們所有材料專利申請的發明人均為我們當前或曾經的研發人員。

我們擁有的已於2025年到期的候選藥物的物質組成專利信息如下：

產品	專利名稱	專利類型	專利權人	司法權區	到期日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	中國	2025年7月21日

業 務

產品	專利名稱	專利類型	專利權人	司法權區	到期日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	加拿大	2025年7月21日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	德國	2025年7月21日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	新西蘭	2025年7月21日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	法國	2025年7月21日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	英國	2025年7月21日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	澳大利亞	2025年7月21日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	美國	2025年9月25日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	日本	2025年7月21日

業 務

產品	專利名稱	專利類型	專利權人	司法權區	到期日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	(R/S)利福霉素衍生物、 其製備及藥物組合物	發明	本公司	香港	2025年7月21日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	利福霉素衍生物	發明	本公司	美國	2025年9月25日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	對耐藥微生物有效的 利福霉素衍生物	發明	本公司	美國	2025年8月28日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	對耐藥微生物有效的 利福霉素亞胺衍生物	發明	本公司	美國	2025年8月23日
利福啞酮、TNP-2092 (口服) 及 TNP-2092 (外用)	對耐藥微生物有強效活 性的C-25氨基甲酸酯 類利福霉素衍生物	發明	本公司	美國	2025年10月18日

根據我們的知識產權法律顧問競天公誠的建議，鑒於我們擁有與TNP-2092相關的現有專利組合（包括用途及方法、製劑及晶型專利），我們認為上述專利的到期不會對我們目前的主要業務產生不利影響。即使在物質組成專利到期後，任何試圖基於TNP-2092分子開發與本集團相同適應症和製劑產品的競爭對手仍將受到我們現有有效專利的限制。此外，晶型專利保護活性藥物成分的特定固態排列，從而將專利獨佔期延伸至原始化合物專利之外。

此外，美國專利名為含硝基雜芳基的利福霉素衍生物(US11/827467)，涉及一種利福霉素－硝基咪唑偶聯化合物，主要涵蓋幽門螺桿菌適應症，該專利將於2028年1月21日到期。美國專利名為預防或治療幽門螺桿菌感染的方法(US18/363006)，涉及一種治療幽門螺桿菌感染的方法，保護利福霉素－硝基咪唑偶聯化合物在治療幽門螺桿菌感染中的應用，主要涵蓋幽門螺桿菌感染的適應症。該專利將於2043年8月1日到期。因此，儘管US11/827467將於2028年到期，但US18/363006將繼續保護我們的TNP-2198。

業 務

此外，截至最後實際可行日期，名為化合物的鹽及其晶型、製備方法和用途的專利申請(PCT/CN2024/078360)已進入美國，申請編號為US19/158292。本申請涉及一種利福霉素－硝基咪唑偶聯化合物的鹽和晶型，並涵蓋幽門螺桿菌適應症。截至最後實際可行日期，名為化合物的晶型及其用途的專利申請(PCT/CN2024/102004)已進入包括美國在內的22個國家，申請編號為US19/434116，其涉及一種利福霉素－硝基咪唑偶聯化合物的晶型。

鑒於我們的專利組合涵蓋與TNP-2198產品相關的技術（包括對幽門螺桿菌適應症的保護），即使在名為含硝基雜芳基的利福霉素衍生物的美國專利(US11/827467)到期後，任何試圖基於TNP-2198分子開發相同適應症產品的競爭對手仍將受到本集團現有有效專利的限制。因此，根據美國知識產權法律顧問Taylor Duma LLP的法律意見，誠如知識產權法律顧問競天公誠告知，我們認為含硝基雜芳基的利福霉素衍生物(US11/827467)到期將不會對其現有主要業務產生任何不良反應，亦不會對TNP-2198在美國的持續開發和商業化產生任何重大影響。

我們的知識產權法律顧問已對我們的核心產品及主要產品進行了自由實施（「FTO」）分析，結果表明，針對我們在中國獲授的任何第三方有效且可執行的專利，我們的核心產品及主要產品不存在重大侵權風險。根據美國知識產權法律顧問Taylor Duma LLP進行的FTO分析，針對我們在美國獲授的任何第三方有效且可執行的專利，我們的核心產品及主要產品不存在重大侵權風險。FTO分析是一種基於專利數據庫檢索的專利調查，通常用於確定是否有任何現有專利涵蓋公司的產品，以及該產品是否會侵犯任何現有專利。然而，我們無法保證所有相關的第三方專利均已被識別，亦無法保證未來不會出現衝突專利。有關更多資料，參見「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」。

單項專利的期限可能因授予專利的國家／地區而異。專利提供的實際保護範圍因逐項權利要求和逐個國家／地區而異，且取決於多種因素，包括專利類型、保護範圍、是否存在專利期限延長或調整、特定國家／地區可獲得的法律救濟以及專利的有效性和可執行性。

在某些情況下，我們依賴商業秘密及／或保密信息來保護我們候選藥物及相關技術的各個方面。我們通過與第三方承包商簽訂保密協議等方式，力求保護我們的專有技術及工藝。我們已與高級管理人員及關鍵員工訂立保密及競業禁止協議，根據該協議，其在任職期間構思及開發的知識產權歸我們所有，且彼等放棄對該等知識產權的所有相關權利或主張。我們還制定了關於信息保密的內部政策。

業 務

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無涉及任何關於我們可能作為索賠人或被告侵犯任何知識產權的重大訴訟程序，亦未收到關於我們可能作為索賠人或被告的任何知識產權的重大索賠的書面通知。然而，倘若我們未能於未來保護我們的知識產權，則存在風險。有關與我們的知識產權有關的風險，請參閱「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」。

供應商

於往績記錄期間，我們的主要供應商主要包括(i)材料(例如消耗品及試劑)供應商；及(ii)包括CRO及CDMO在內的第三方承包商。目前，我們主要向中國供應商採購原材料。我們已經與合資格原材料供應商建立穩定合作關係，我們相信彼等有足夠產能滿足我們的需求。儘管如此，我們認為仍存在足夠的此等物資替代來源。我們選擇供應商時會考慮供應商的資質、是否符合相關法規及行業標準、生產設施、生產質量、價格、業務規模、市場份額、聲譽及售後服務質量。於往績記錄期間，我們並無與供應商發生任何重大糾紛、採購困難或因原材料延遲交付而導致業務中斷。有關我們與CRO的關係詳情，請參見「－研發－與第三方合作」及有關我們與CDMO的關係詳情，請參見「－生產與控制－與第三方合作」。

於2023年、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／期間向五大供應商的採購總額分別佔我們各有關年度／期間總採購額的49.5%、80.8%及70.0%，而於往績記錄期間各年度／期間向我們最大供應商的採購額則分別佔我們各有關年度／期間總採購額的20.6%、43.8%及40.8%。下表載列於往績記錄期間各年度／期間我們五大供應商的詳情：

截至 2023年12月31日 止年度五大供應商	供應商背景	所供應服務	業務關係 起始時間	信貸期	採購額 (人民幣千元)	佔採購 總額的 百分比 (%)
供應商A	一家總部位於中國 上海的CRO服 務公司	CRO服務	2021年	60日	17,321	20.6

業 務

截至 2023年12月31日 止年度五大供應商	供應商背景	所供應服務	業務關係 起始時間	信貸期	採購額 (人民幣千元)	佔採購 總額的 百分比 (%)
無錫藥明康德 新藥開發股份 有限公司.....	一家全球性的 CRDMO (合同 研發及製造組 織)，於上海證 券交易所及香港 聯交所上市，業 務橫跨亞洲、歐 洲及北美	CDMO服務	2013年	30日	13,456	16.0
供應商B.....	一家總部位於中國 重慶、於深圳證 券交易所上市 的公司，提供 CDMO服務	CDMO服務	2017年	30日	4,572	5.4
供應商C.....	一所位於中國吉林 省的綜合性大學	受試者招募 及管理、 研究方案 設計及試 驗數據收 集等試驗 場地服務	2016年	20至30日	3,635	4.3
上海泰錕 醫藥技術 有限公司.....	一家總部位於中國 上海的CRO服 務公司	CRO服務	2023年	30日	2,670	3.2
總計.....					41,655	49.5

業 務

截至 2024年12月31日 止年度五大供應商	供應商背景	所供應服務	業務關係 起始時間	信貸期	採購額 (人民幣千元)	佔採購 總額的 百分比 (%)
供應商B	一家總部設於中國重慶、於深圳證券交易所上市的公司，提供CDMO服務	CDMO服務	2017年	30日	17,900	43.8
無錫藥明康德新藥開發股份有限公司	一家全球性的CRDMO (合同研發及製造組織)，於上海證券交易所及香港聯交所上市，業務橫跨亞洲、歐洲及北美	CDMO服務	2013年	30日	7,993	19.6
供應商C	一所位於中國吉林省的綜合性大學	受試者招募及管理、研究方案設計及試驗數據收集等試驗場地服務	2016年	20至30日	2,649	6.5
供應商A	一家總部位於中國上海的CRO服務公司	CRO服務	2021年	60日	2,527	6.2
供應商D	一家總部位於中國廣東省提供CRO服務的公司	CRO服務	2023年	30日	1,922	4.7
總計					32,992	80.8

業 務

截至 2025年9月30日 止九個月的五大供應商	供應商背景	所供應 產品／服務	業務關係 起始時間	信貸期	採購額 (人民幣千元)	佔採購 總額的 百分比 (%)
無錫藥明康德新藥 開發股份有限 公司	一家全球性的 CRDMO (合同研 發及製造組織)， 於上海證券交易所 及香港聯交所上 市，業務橫跨亞 洲、歐洲及北美	CDMO服務	2013年	30日	6,283	40.8
供應商A	一家總部位於中國上 海的CRO服務公 司	CRO服務	2021年	60日	1,814	11.8
供應商B	一家總部設於中國重 慶、於深圳證券交 易所上市的公司， 提供CDMO服務	CDMO服務	2017年	30日	1,305	8.5
供應商E	一家總部位於中國浙 江的CDMO服務公 司	CDMO服務	2025年	30日	767	5.0
供應商F	一家總部位於中國上 海，提供知識產權 代理服務的機構	知識產權代理 服務主要 包括起草 及提交專 利申請以 及支付維 持費	2021年	30日	598	3.9
總計					10,767	70.0

據董事所深知，於往績記錄期間各年度／期間，我們的五大供應商均為獨立第三方。於往績記錄期間各年度／期間，除無錫藥明康德新藥開發股份有限公司外，概無董事、彼等各自的聯繫人或據董事所深知截至最後實際可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東，於我們的五大供應商中擁有任何權益。此外，我們相信我們擁有充足的替代供應商來源。我們將根據我們對供應連續性風險的評估與替代來源建立必要關係。

業 務

競爭

製藥行業不斷發展，競爭激烈。儘管我們相信我們的研發能力使我們能夠在行業中建立有利地位，但我們面臨來自全球生物製藥公司、公立及私立研究機構以及政府機構的競爭。有關我們候選藥物競爭格局的更多資料，請參閱「行業概覽」及「我們的管線產品」。

我們相信，我們市場的主要競爭因素是功效、安全性、便利性及成本。隨著更多參與者進入該領域，我們預計未來競爭將更加激烈。我們成功開發及商業化的所有候選藥物將與現有藥物或未來可能出現的所有新藥物構成競爭。有關市場競爭的潛在影響，請參閱「風險因素－與我們候選藥物的研究及開發有關的風險－我們可能面臨競爭，而競爭對手可能比我們更快或更成功地發現、開發或商業化競爭藥物，這可能會對我們成功商業化候選藥物的能力產生不利影響」。

獎項及認可

下表載列截至最後實際可行日期我們獲得的主要經選定獎項及認可。

獎項／項目	年份	頒發／授予機關
2025中國生物醫藥領跑者100榜單.....	2025年	上海市生物醫藥科技產業促進中心
蘇州市第五批知識產權強企培育工程 優勢型企業.....	2025年	蘇州市市場監督管理局
2025創新藥及供應鏈年度優秀 創新案例.....	2025年	動脈網
創新突破企業.....	2025年	BIOCHINA2025

業 務

獎項／項目	年份	頒發／授予機關
2025未來醫療100強中國創新醫藥與 生物製品榜.....	2025年	動脈網
江蘇省科技中小型企業.....	2025年	江蘇省科學技術廳
江蘇省創新型中小企業.....	2024年	蘇州市工業和信息化局
2023年度投資價值創新企業TOP10榜單..	2024年	BioCon Awards
2024未來醫療100強中國創新生物 醫藥榜.....	2024年	動脈網
2023中國生物醫藥科技創新價值榜•最具 成長性小分子創新藥企業TOP10.....	2023年	上海市生物醫藥行業 協會及醫耘科技
2023未來醫療100強中國創新生物醫藥榜	2023年	動脈網
生物科技創新50企業.....	2023年	畢馬威中國
2021年江蘇省高新技術產業開發區 潛在獨角獸企業.....	2021年	江蘇省生產力促進中心
蘇州市「獨角獸」培育企業.....	2020年	蘇州市人民政府

業 務

環境、社會及管治事項

我們深知環境保護和社會責任，並意識到環境、能源、氣候相關和工作場所安全問題可能會對本集團的業務運作造成影響。我們承諾於[編纂]後遵守ESG報告要求。

我們須遵守中國多項環境、健康及安全相關法律法規。為確保我們遵守適用的環境保護、健康與安全法律及法規，我們(i)已制定多項規管實驗室及生產程序以及處理、使用、儲存、處理及處置有害廢棄物的指引，並已採取措施確保該等指引得以嚴格執行；(ii)定期檢查我們的設備及辦公室，以識別及消除安全隱患；及(iii)為我們所有僱員進行健康檢查。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均遵守相關中國環境及職業健康與安全法律法規。

環境及社會事宜管治

董事會全權負責(i)監督和確定影響本集團的ESG相關風險和機遇；(ii)確立本集團的ESG相關目標；(iii)採納ESG相關政策；及(iv)檢討本集團在ESG事宜方面的表現。董事會持續審閱本公司各部門提供的ESG相關資料，以確保董事會充分了解有關ESG事宜。

我們須遵守ESG相關事宜。請參閱「風險因素－與政府監管有關的風險－倘若我們或CRO、CDMO及其他業務合作夥伴受環境保護、健康及安全法律法規的約束，且倘若我們未能遵守該等法律法規，我們可能會面臨罰款或處罰，或承擔費用，這可能對我們業務的成功產生重大不利影響」。我們可能會在董事會認為合適的情況下採納更多有關社會責任及內部管治的ESG政策。

此外，我們審慎評估及管理供應鏈中存在的ESG風險。具體而言，我們在選擇CRO及CDMO時會考慮多項ESG事宜，包括：(i)其是否有推行環境、健康與安全手冊、政策及標準作業程序；及(ii)其是否在ESG事宜上有不良記錄。此外，我們採取各種措施，以確保CRO及CDMO在履行ESG事宜的責任時遵守適用法律法規的標準，並遵守我們的質量控制流程及協議，包括要求其定期報告並進行現場檢查。

業 務

合規

我們的合規團隊負責監察及執行我們營運的健康、安全、社會及環境保護規例的合規工作。我們已制定環境風險防範內部政策，確保符合適用國家、行業和地方的標準、法律、法規和政策。我們亦為僱員提供ESG合規培訓，以確保合規文化。我們的董事確認，我們已根據中國環境法律法規取得對我們營運而言屬重大的所有適用許可證及牌照。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均已遵守相關中國法律法規，且並無遭受任何與健康、安全、社會和環境保護有關的重大索賠或處罰，亦無涉及任何重大工傷事故或死亡事件。

我們高度重視ESG，積極踐行ESG標準。我們致力於將環境影響降至最低，並確保整個價值鏈的可持續性。董事深明良好公司治理對保障股東權益的重要性。於[編纂]後，我們將根據上市規則附錄C2每年刊發環境、社會及管治報告，分析及披露重要的環境、社會及管治事宜、風險管理以及表現目標的完成情況。

風險緩解

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

- 審閱及評估業內同類公司的ESG報告，確保及時識別所有ESG相關風險。
- 管理層不時進行討論，以確保所有重要的ESG範疇均獲確認及報告。
- 與主要持份者討論ESG的主要原則及實踐，確保重要方面全覆蓋。
- 設定環境關鍵績效指標目標，包括排放、污染及其他對環境的影響，旨在減少排放及自然資源消耗。

業 務

環境事宜

廢棄物

我們定期監控廢棄物，並不斷努力實現減少廢棄物排放的目標。於2023年、2024年及截至2025年9月30日止九個月，我們的有害廢棄物排放水平分別約為4.8噸、4.0噸及4.0噸。

我們已採納內部環境風險防範政策，以確保遵守適用的國家、行業及地方標準、法律、法規及政策的要求。我們委聘第三方廢棄物處理服務提供商來收集及處理我們運營中產生的有害廢棄物。我們選擇該等服務提供商時會考慮其工作質量、業內聲譽及對相關監管機構的合規情況。我們委聘該等服務提供商前，將檢查其營業執照、處理有害廢棄物的相關經營許可證及證照，並要求其依照適用的中國環境法律法規處理及處置我們的有害廢棄物。第三方廢棄物處理服務提供商就有害廢棄物的轉移出具書面記錄，而我們保存該等記錄以供內部審查及合規使用。於2023年、2024年及截至2025年9月30日止九個月，我們分別產生與有害廢棄物處置有關的成本約人民幣2.55萬元、人民幣3.12萬元及人民幣1.43萬元。我們將努力不懈在業務運作中採取措施保護生態環境，以此將不良環境影響降至最低。

資源消耗

為實現我們的可持續發展目標，我們在各個方面監督我們的環保表現，例如資源使用效率及能源消耗。我們監控我們的耗電量和耗水量，並採取措施提高能源效率和節約用水。於2023年、2024年及截至2025年9月30日止九個月，我們耗電量分別約為430.4兆瓦時、434.9兆瓦時及314.1兆瓦時，而耗水量分別約為698噸、892噸及666噸。

根據中國ESG評價體系標準和行業先鋒的市場慣例，我們旨在避免或減少我們的營運和服務對環境造成的不利影響，制定環境管理計劃以不斷改善我們的能源消耗效率，並確保我們所有的營運符合政府環境相關法規及要求。我們目前的目標是為本公司建立一個全面的ESG管治機制，而往績記錄期間的歷史能源消耗水平將作為我們未來制定更多相關節能策略及制定適當節能目標的基礎。

業 務

氣候變化

鑒於我們的業務性質，據董事所深知，氣候變化不會對我們的業務營運造成任何重大影響。倘遭遇極端自然天氣，我們將積極響應地方政府相關政策，並作出應急預案，以確保員工安全。對於極端天氣事件導致的資產直接損壞、供應鏈中斷的間接影響等急性物理風險，我們將制定相應的應急和防災準備計劃，並且我們相信我們有能力應對氣候危機。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，氣候相關問題並無對我們的業務營運、策略或財務表現造成任何重大影響。

目標與措施

目標

我們遵循中國的ESG評價體系標準和行業先行者的市場慣例，旨在避免或減少我們的運營對環境造成的不利影響。

於設定關鍵績效指標目標時，我們已計及於往績記錄期的各歷史水平，秉持著在業務增長與環境保護之間尋求平衡以實現可持續發展的宗旨，以成熟、審慎的方式規劃我們未來的業務擴張。我們將繼續朝著減少每千美元開支的電耗及水耗、氣體排放及有害廢棄物排放量這一目標努力。

措施

我們已採取或將採取以下措施以減輕我們業務對環境的影響：

重點領域	關鍵措施
廢氣管理.....	• 採用廢氣處理系統並加裝活性碳過濾器
溫室氣體管理.....	• 增加清潔能源的使用
	• 使用節能設備
固體廢棄物管理....	• 要求妥善處理並處置固體廢棄物
	• 按照相關標準設立有害廢棄物儲存場所，並建立標準化的有害廢棄物管理體系
	• 委聘合資格第三方供應商處理固體廢棄物

業 務

重點領域	關鍵措施
能源消耗.....	<ul style="list-style-type: none">• 要求僱員下班後關燈• 將冷氣溫度調至適中• 定期檢查水龍頭，以免漏水• 在辦公室的醒目位置張貼節水節能標誌

我們的董事認為，該等措施不會對我們的營運及財務表現產生重大影響。

社會事宜

平等與工作安全

我們制定了關於補償和解僱、平等機會和反歧視的政策。我們的僱員如果遇到任何不平等的歧視，應該立即向其部門主管、人力資源部門或我們的管理團隊尋求幫助。我們將立即跟進、調查，並在必要時向執法部門報告。

我們已採納及維持一系列規則、標準操作程序及措施，以為僱員維持健康和安全的環境。我們亦定期為員工組織安全培訓及演練，以提高彼等的安全意識。

動物福祉

我們所有的動物試驗（包括動物育種、給藥及解剖）均由CRO等合資格第三方執行。我們要求該等第三方在動物福祉等各方面嚴格遵守適用法律法規，如良好實驗室規範(GLP)。我們定期檢查該等第三方的合規情況。

患者安全

為提高患者參加我們臨床試驗的安全性，我們已採取一系列措施，包括：(i)建立並落實有關臨床試驗安全的內部政策及程序；(ii)參考有關臨床試驗安全的最新規例及指引，制訂臨床試驗方案；(iii)修訂方案、研究人員手冊及知情同意書，並定期重新評估安全風險；(iv)從文獻、社交媒體、報告及臨床試驗中監測候選藥物的不良事件，並對收集的不良事件進行全面分析；及(v)及時向監管機構報告嚴重不良事件及潛在的嚴重安全風險。

業 務

僱員

截至最後實際可行日期，我們僱用54名僱員，所有僱員均位於中國。下表載列截至最後實際可行日期我們按職能劃分的僱員明細。

職能	員工人數	百分比
研究與開發.....	39	72.2%
一般及行政.....	15	27.8%
總計	54	100.0%

我們相信，我們吸引、聘用及留住優秀僱員的能力對我們的成功至關重要。我們主要通過招聘網站、招聘機構及內部推薦招聘僱員，並考慮工作經驗、教育及專業能力等因素。我們根據資歷及經驗提供具競爭力的薪酬待遇。為確保遵守中國勞動法，我們與僱員訂立標準個人僱傭協議，涵蓋任期、工資、獎金、僱員福利及終止理由等事宜。我們的標準僱傭協議亦包括保密條款。

按中國法規規定，我們須參與各種政府法定員工福利計劃，包括社會保險（即養老保險、醫療保險、失業保險、工傷保險、生育保險和住房公積金）。我們須根據中國法律，按僱員薪金、獎金及若干津貼的指定百分比向僱員福利計劃供款，最高金額由當地政府法規不時規定。

我們定期進行新員工培訓，以指導新僱員並幫助他們適應新的工作環境。我們亦不時向僱員提供培訓及發展計劃，以確保彼等知悉及遵守我們的各種政策及程序。

我們相信，我們與僱員一直保持著良好的工作關係。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無因違反職業健康及安全法律或法規而遭受任何重大索賠、訴訟、處罰或行政措施，亦未經歷任何對我們的業務產生重大影響的罷工、勞資糾紛或行業行動。

業 務

物業

租賃物業

截至最後實際可行日期，我們在中國租賃6項物業，總建築面積約為2,207.6平方米，主要用作研發設施、辦公室及宿舍。下表載列我們重大租賃物業的詳情：

序號	地點	用途	總建築面積 (概約平方米)	租賃期屆滿時間
1...	江蘇省蘇州市	研發及辦公室	1,652.0	2027年12月31日
2...	江蘇省蘇州市	研發及辦公室	207.0	2028年6月14日
3...	江蘇省蘇州市	研發及辦公室	204.0	2026年9月14日
4...	廣東省中山市	辦公室	102.6	2026年10月14日

截至最後實際可行日期，我們一份租賃協議（總建築面積小於5.0平方米）未向相關中國部門登記，主要是由於我們難以獲得出租人配合登記該租賃的合作，而登記該租賃將需要我們的出租人合作。據中國法律顧問告知，未能對租賃協議進行登記不會影響租賃協議的有效性。然而，倘有關中國政府機關要求我們作出整改而我們未能於規定期間內作出整改，我們可能就每份未登記租賃協議被處以人民幣1,000元以上但不超過人民幣10,000元的罰款。我們估計，我們可能就該未登記租賃協議被處以人民幣10,000元的最高罰款，我們認為其並不重大。未來，我們將要求所有出租人在我們與其訂立租賃協議前提供必要的文件，並配合我們完成租賃協議的登記。即使是在我們需要搬遷及物色新租賃物業的最壞情況下（由於租賃物業僅作辦公室用途），我們也將能夠迅速物色合適的替代地點。因此，有關搬遷不會對我們的日常營運或臨床試驗產生任何重大不利影響。

保險

我們投購我們認為符合市場慣例並適合我們業務的保單。我們的保險包括臨床試驗責任險和意外傷害險。

業 務

牌照、許可及批文

我們的中國法律顧問已告知，截至最後實際可行日期，我們已從相關部門取得對我們在中國的營運而言屬重大的所有必要牌照、批准及許可。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在重續該等牌照、許可證、批准及證書方面並無遇到任何重大困難，而我們目前預期於該等牌照、許可證、批准及證書到期時續期（如適用）不會有任何重大困難。

下表載列截至最後實際可行日期我們重要牌照、許可證及批准的詳情：

牌照／許可	發行機構	持有人	授予日	屆滿日期
藥品生產 許可證B證	江蘇省藥品監督管理局	本公司	2025年6月21日	2030年6月20日

法律訴訟及監管合規

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何實際或構成威脅的重大法律或行政訴訟。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面已遵守與我們的業務運營有關的適用法律及法規。我們致力於在遵守適用於我們業務的法律及法規方面保持最高標準。然而，我們可能不時面臨日常業務過程中產生的各種法律或行政索賠及訴訟。

風險管理及內部監控

風險管理

我們在業務運作中面臨各種風險，故我們認為風險管理對我們能否取得成功至關重要。有關我們面臨的各種營運風險及不確定因素的討論，請參閱「風險因素」。我們已採納一系列風險管理政策，訂明風險管理框架，以按持續基準識別、評估、鑒定及監察與我們的戰略目標有關的主要風險。我們的高級管理層（以及最終由我們的董事）監督風險管理政策的實施。管理層所識別的風險將根據可能性及影響進行分析，並將由我們妥善跟進、減輕及糾正。

業 務

以下主要原則概述我們的風險管理方法：

- 我們的審計委員會將監察及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：(i)審閱及批准風險管理政策，確保與我們的企業目標一致；(ii)審閱及批准我們的企業風險承受能力；(iii)監察與我們業務營運有關的最大風險以及管理層對該風險的應對；(iv)根據我們的企業風險承受能力審視企業風險；及(v)監察並確保於本集團內部恰當應用風險管理框架。
- 我們的董事會將負責(i)制定我們的風險管理政策及審閱本公司的主要風險管理事宜；(ii)審閱及批准本集團的主要風險管理事宜；(iii)頒佈風險管理措施；(iv)向本公司相關部門提供風險管理方法的指引；(v)審閱相關部門有關主要風險的報告並提供反饋；(vi)監督相關部門實施我們的風險管理措施；(vii)確保本集團內部設置適當的架構、流程及職能；及(viii)向我們的審計委員會呈報我們的重大風險。
- 本公司相關部門（包括但不限於財務部、法務部及人力資源部）負責實施我們的風險管理政策及執行我們的日常風險管理常規。為規範本集團的風險管理並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門將(i)收集涉及彼等營運或職能的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響彼等目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(iv)必要時實施適當的風險應對；及(v)制定及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

內部控制

我們的董事會負責建立我們的內部控制系統並審查其有效性。截至最後實際可行日期，並無與本集團內部控制有關的重大未決問題。

業 務

以下為我們已實施或計劃實施的內部控制政策、措施及程序的概要：

- 我們已採納與業務營運各個方面有關的各種措施及程序，例如保密管理、信息科技安全及知識產權保護。
- 我們的董事（負責監察本集團的企業管治）在法律顧問的協助下，亦會在[編纂]後定期審閱我們對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們已成立審計委員會，以(i)就外部核數師的任命及罷免向董事作出推薦建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供建議，以及監督本集團的內部控制程序。
- 我們已委聘邁時資本有限公司為我們的合規顧問，就[編纂]事宜向我們的董事及高級管理團隊提供意見。預期我們的合規顧問會在我們提出諮詢時，及時就遵守適用法律及[編纂]（包括有關董事職責及內部控制的不同規定）提供建議及指引。
- 我們計劃不時為董事、高級管理層和相關僱員提供各種持續培訓，使他們了解最新的法律法規，以便主動識別與任何潛在違規行為有關的任何疑慮和問題。
- 在反賄賂及反回扣方面，我們已發佈反賄賂及反欺詐政策，當中包括對我們的人員進行合規培訓，以及就違規行為設立舉報制度和對賄賂及欺詐個案施加罰則。
- 董事相信合規能為我們創造價值，並致力於我們所有員工當中培養合規文化。為確保將合規文化融入日常工作流程並為整個組織的個人行為設定期望，我們定期進行內部合規檢查及審查、採納嚴格的內部問責並開展合規培訓。

於往績記錄期間，我們已定期審查和加強我們的風險管理系統及內部控制系統。我們認為，董事及高級管理層成員具備必要的知識和經驗，可對風險管理和內部控制進行良好的企業管治監督。