

業 務

概覽

我們是一家成立於2012年以創新研發為驅動力的生物科技公司，專注於治療病毒感染、腫瘤及心腦血管疾病的創新藥物的開發、製造和商業化。我們已構建全面的藥物組合，主要包括七種候選藥物（其中包含三大核心產品）。具體而言，圍繞我們的核心產品阿茲夫定（品牌名稱：捷倍安[®]，一款在中國獲附條件批准用於治療HIV感染及COVID-19的藥物），我們正開發一種用於治療多發性骨髓瘤、淋巴瘤及急性白血病的單藥療法、一種用於治療HIV感染患者中免疫功能重建不全者(INR)的單藥療法以及四種聯合療法，包括阿茲夫定+抗PD-1（治療肝癌及結直腸癌）、阿茲夫定+哆希替尼（治療非小細胞肺癌）、阿茲夫定／CL-197（治療HIV）以及阿茲夫定+CTX（治療淋巴瘤）。我們的其他六種候選藥物包括(i)我們的核心產品CL-197，用於長效治療HIV感染；(ii)我們的核心產品哆希替尼，用於治療非小細胞肺癌；(iii)ZSSW-136，用於治療惡性腫瘤；(iv)MTB-1806，用於治療急性缺血性腦卒中；(v)ZS-2004，用於治療實體瘤；及(vi)ZS-1004，用於治療實體瘤。

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

在病毒感染治療領域，我們的核心產品阿茲夫定作為1.1類原創新藥，2021年7月獲得國家藥監局用於治療HIV感染附條件批准上市，並於2022年7月獲得國家藥監局用於治療COVID-19附條件批准上市，成為首款中國公司研發的獲國家藥監局批准用於治療COVID-19的口服抗病毒藥物，在臨床前及／或臨床研究中展現出抗病毒活性。其不僅能夠抑制病毒的複製，還能通過增強免疫功能達到「標本兼治」的效果，目前已累計銷售超過1,000萬瓶，其安全性與有效性在真實世界數據中及由獨立第三方發表的177篇論文中得到了證實。阿茲夫定憑藉其獨特的雙靶點作用機制，在全球範圍內首創核苷類逆轉錄酶與Vif輔助蛋白雙靶點抑制的治療方案。此外，在我們的II期臨床試驗中，阿茲夫定展現出的抗病毒活性與另一種NRTI拉米夫定在較低劑量下觀察到的抗病毒活性大致相當。此外，我們亦正開發核心產品CL-197，此為新型口服HIV候選藥物，動物藥代動力學研究顯示口服CL-197後，其半衰期長達168小時以上，這項研究發現支持CL-197每週一次的給藥方案。與每日一次給藥相比，每週一次給藥的服藥方案更加方便，亦可提高用藥依從性，進而改善臨床結果。因其對病毒感染療效顯著同時具有長效機制，我們的阿茲夫定／CL-197複方片劑有潛力成為一款全口服長效、每週服用一次的HIV治療藥物。我們亦憑藉獨立自主研發能力，持續拓展阿茲夫定在腫瘤治療領域的新適應症及聯合療法的應用。

在腫瘤學領域，我們正在探索核心產品阿茲夫定（一款核苷類候選藥物）的潛在應用。我們正在腫瘤學相關研究情景中基於其擬定的作用機制對阿茲夫定進行研究。其通過抑制腫瘤細胞的DNA合成及調節免疫系統功能，從而發揮抗腫瘤作用。我們亦正在開發核心產品哆希替尼，此為臨床階段、一類創新第三代EGFR-TKI候選藥物。I期試驗結果表明，哆希替尼具有與奧希替尼（一種廣泛使用的第三代EGFR-TKI）相似

業 務

的療效。我們正在不斷拓展阿茲夫定在新適應症及聯合療法的應用，包括(i)阿茲夫定+抗PD-1的聯合療法用於治療肝癌和結直腸癌，動物實驗數據表明已實現腫瘤100%消除；(ii)阿茲夫定+哆希替尼聯合療法用於治療非小細胞肺癌，動物模型顯示腫瘤抑制率達到92.82%；以及(iii)阿茲夫定單藥療法及阿茲夫定+CTX聯合療法用於治療血液腫瘤，動物實驗數據顯示單藥療法對血液腫瘤有明顯的抑制作用，並在聯合療法中實現腫瘤100%消除。

此外，我們的TOPO1抑制劑平台，採用具有開創性的非喜樹鹼母核結構，展現出廣譜抗腫瘤活性。ZSSW-136是該平台發現的第一個小分子PCC化合物，在克服常見抗腫瘤藥物耐藥性方面具有獨特優勢。臨床前研究表明，其對伊立替康耐藥性人類癌症類器官的抑制效果是伊立替康的400倍。此外，近期對結直腸癌細胞的研究顯示，若用於以伊立替康為基礎的一線治療，ZSSW-136在延長PFS方面可能較伊立替康更具潛在臨床效益。其亦有望作為新型有效載荷廣泛應用於各種XDC（如ADC、PDC、SMDC等）偶聯藥物項目，為應對多種腫瘤的耐藥性提供了有效的解決方案。

下表概述截至最後實際可行日期我們的產品組合以及各種藥物或候選藥物的階段：

藥物/候選藥物	單藥/聯合療法	適應症	靶點	模態	給藥途徑	臨床前	I期	II期	III期/關鍵性	主管機關	商業化權利	下一個里程碑	
阿茲夫定*	單藥療法	HIV感染	RT-eVif	小分子	口服					國家藥監局	全球 ⁽⁹⁾	於2027年上半年獲得常規批准	
		COVID-19	RdRp		口服					國家藥監局	全球 ⁽⁹⁾	於2026年上半年獲得常規批准	
	單藥療法	多發性骨腫瘤 ⁽⁹⁾	DNA		口服						國家藥監局	全球	於2026年啟動IIa期臨床試驗
		淋巴瘤 ⁽⁹⁾			口服					國家藥監局	全球		
		急性白血病 ⁽⁹⁾			口服						國家藥監局	全球	
	單藥療法	HIV感染患者中INR ⁽⁹⁾	RT-eVif		口服					國家藥監局 FDA	全球	於2026年下半年提交關鍵性試驗申請 於2027年提交I期試驗IND申請	
	阿茲夫定+ 抗PD-1聯合療法	阿茲夫定+ 抗PD-1聯合療法	肝癌 ⁽⁹⁾		DNA-MDSC/ PD-1	口服 (抗PD-1 注射製劑)					國家藥監局	全球	於2026年下半年開始I期試驗
			結直腸癌 ⁽⁹⁾			口服 (抗PD-1 注射製劑)					國家藥監局	全球	於2026年下半年開始I期試驗
		阿茲夫定+ 哆希替尼聯合療法	NSCLC ⁽⁹⁾		DNA-MDSC/ EGFR	口服					國家藥監局	全球	於2026年下半年完成I期試驗第一階段，於2028年完成II期試驗第二階段
		阿茲夫定+ CTX聯合療法	淋巴瘤 ⁽⁹⁾		DNA/ 化療	口服 (CTX注射製劑)					國家藥監局	全球	於2026年下半年提交I期試驗IND申請
全口服長效複方片劑 (阿茲夫定/CL-197) 聯合療法	HIV感染	RT-eVif /RT-p	口服					國家藥監局	全球	於2026年下半年提交IND申請			
CL-197*	單藥療法	HIV感染	RT-p	小分子	口服				國家藥監局	全球	於2026年下半年完成IIa期試驗		
哆希替尼*	單藥療法	NSCLC	EGFR	小分子	口服				國家藥監局	全球	於2026年下半年完成II期試驗		
ZSSW-136	單藥療法	惡性腫瘤、 伊立替康耐藥腫瘤	TOPO1	小分子	IV				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交I期試驗IND申請		
MTB-1806	單藥療法	AIS	15-LOX-2	小分子	口服				國家藥監局	全球	於2026年下半年提交I期試驗IND申請		
ZS-2004	單藥療法	實體瘤	GRPR	RDC	IV				國家藥監局	全球	於2027年提交I期試驗IND申請		
ZS-1004	單藥療法	實體瘤	PSMA	ADC	IV				國家藥監局	全球	於2027年提交I期試驗IND申請		

：中國，受國家藥監局規管

：美國，受FDA規管

：表示抗腫瘤候選藥物

業 務

* 核心產品

15-LOX-2：15脂氧合酶亞型2

AIS：急性缺血性腦卒中

CNS：中樞神經系統

CTX：環磷酰胺

EGFR：表皮生長因子受體

MDSC：骨髓源性抑制細胞

NSCLC：非小細胞肺癌

PD-1：程序性細胞死亡蛋白1

RdRp：RNA依賴性RNA聚合酶

RT：逆轉錄酶

TOPO1：拓撲異構酶I

Vif：病毒感染因子

GRPR：胃泌素釋放肽受體

PSMA：前列腺特異性膜抗原

RDC：放射性核素偶聯藥物

ADC：抗體偶聯藥物

附註：

- (1) 我們於2021年7月獲得國家藥監局有關阿茲夫定用於治療HIV感染的附條件批准。根據該批准，我們能夠在中國開始商業銷售用於治療HIV適應症的阿茲夫定，並須進行一項III期臨床試驗，定期提交安全性報告，並在批准之日五年內提交III期臨床試驗報告。我們已於2025年6月完成III期臨床試驗項下的最後一名受試者的最後一次訪視，並於2026年4月完成CSR。我們已於2026年4月申請自附條件批准轉為常規批准，並預期於2027年上半年獲得常規批准。請參閱「我們的產品組合－阿茲夫定－我們的核心理產品－HIV感染」。
- (2) 我們已於2022年7月就阿茲夫定適應症擴展至用於治療成人普通型COVID-19自國家藥監局獲得附條件批准。根據該批准，我們能夠開始在中國商業銷售治療COVID-19適應症的阿茲夫定，並須(i)開展阿茲夫定對SARS-CoV-2病毒流行變種的藥效學研究；(ii)積極推進阿茲夫定正在進行的臨床試驗，並於完成後提交試驗報告；(iii)繼續收集批准後的療效及安全性臨床數據；及(iv)自批准之日起三年內提交所需材料。我們已完成所有必需的研發工作，並於2025年7月提交了將附條件批准轉為常規批准的申請，並預期將於2026年上半年獲得常規批准。
- (3) 於2020年4月，河南真實與北京協和簽署框架協議，以授權北京協和全面開展阿茲夫定在俄羅斯及烏克蘭的註冊、臨床應用及市場合作事宜。北京協和將於阿茲夫定於俄羅斯及烏克蘭獲得上市許可後成為MAH，並擔任該等國家的阿茲夫定生產商。截至最後實際可行日期，北京協和已完成阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗，並於2023年2月獲得俄羅斯衛生部的上市許可，但我們並未就此合作安排產生任何收入。於2020年6月，河南真實與北京協和及一名獨立第三方代理訂立三方框架協議，以授權北京協和與該代理合作於巴西和南美洲國家聯盟開展阿茲夫定治療COVID-19的註冊申請、臨床試驗及市場合作事宜。於2021年11月，河南真實與北京協和及該代理的關聯公司（亦為獨立第三方）訂立補充三方合作協議。根據該等協議，用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定在巴西獲准上市後，北京協和將成為該產品在巴西的生產商，且該代理的關聯公司將成為阿茲夫定在巴西的MAH，並擁有在巴西及南美洲其他地區的獨家營銷權。詳情請參閱「我們的技術轉讓安排及合作」。
- (4) 我們就阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局IND批准，並於2025年1月啟動I期臨床試驗，試驗結果預期將用於支持未來聯合研究的設計及實體瘤適應症的全面開發。由於安全性、耐受性及PK數據本身適用於其他腫瘤的後期臨床試驗，該等數據亦將用於支持血液腫瘤治療的開發。該I期試驗及臨床研究報告已於2025年6月完成，基於此，(i)我們就阿茲夫定單藥療法用於治療血液腫瘤的II期臨床試驗提交IND申請，於2025年9月接獲受理通知，並於2025年12月獲得IND批准，(ii)我們於2025年7月提交阿茲夫定+哆希替尼用於治療非小細胞肺癌的IND申請，於2025年9月接獲IND批准，並於2025年11月啟動I/IIa期試驗，及(iii)我們於2025年12月提交阿茲夫定+抗PD-1用於治療肝癌及結直腸癌的IND申請，並於2026年2月獲得IND批准。我們預期將在收集到更多關於阿茲夫定單藥療法治療血液腫瘤的藥理學和安全性數據後，於2026年下半年提交阿茲夫定+CTX用於治療淋巴瘤的IND申請。此外，基於I期及II期臨床試驗以及相關IIT研究所得的臨床結果，並在國家藥監局授予阿茲夫定附條件批准的基礎上，我們計劃於2026年下半年在中國啟動一項用於治療HIV感染患者中INR的II/III期關鍵性研究。此外，我們計劃於2027年就相同療法在美國提交I期臨床試驗的IND申請。
- (5) 誠如虛線所示，我們於2021年7月自國家藥監局獲得一項阿茲夫定治療HIV感染的附條件批准，因此我們預期將跳過I/II期階段，直接啟動III期／關鍵性試驗，惟須待與國家藥監局進行進一步溝通。

業 務

競爭優勢

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

根據弗若斯特沙利文的資料，2024年全球約有43.7百萬人為HIV患者。全球HIV藥物市場由2019年的370億美元增加至2024年的467億美元，並預期2030年進一步增加至610億美元，2024年至2030年的複合年增長率為4.5%。

抗逆轉錄病毒療法(ART)是目前治療HIV感染的標準療法，並需終身治療。然而，漏服可能會導致耐藥性和疾病惡化，且長期服藥可能導致出現耐藥性HIV毒株，可能使現有抗逆轉錄病毒藥物部分或完全失效。因此，改善用藥依從性及降低耐藥性風險為HIV治療發展的兩大重點。憑藉我們研發團隊開發抗病毒藥物的往績記錄，我們已於各個研發階段建立起強大的HIV藥物、候選藥物及聯合治療管線。我們旨在為全球HIV患者提供更方便及有效的藥物選擇及治療方案。

阿茲夫定：一款治療HIV感染核苷類口服逆轉錄酶(RT)及Vif輔助蛋白雙靶點抑制劑

我們的核心產品阿茲夫定於2021年7月獲國家藥監局附條件批准作為國家一類創新藥物，用於治療感染HIV-1且高病毒載量的成人。阿茲夫定是一種嘧啶核苷類抗病毒藥物，其作用機制涉及抑制逆轉錄酶(RT)。阿茲夫定已表現出良好的療效，且可能適合在聯合療法環境中進行口服給藥並延長給藥間隔。此外，阿茲夫定已被列為中國國家科技重大專項(重大新藥創製)之一。阿茲夫定於獲國家藥監局批准後被納入《中國艾滋病診療指南》(2021版和2024版)。

基於其擬定的雙靶點作用機制，阿茲夫定目前正於HIV相關研究作進一步探索。目前進行中的研究正在評估其藥理特徵及潛在應用。阿茲夫定的商業前景仍取決於進一步的臨床開發、監管審批及市場狀況。

CL-197：一款正在評估延長給藥間隔的口服候選藥物

我們正在開發核心產品CL-197，其為一種口服嘧啶核苷抗病毒候選藥物。口服灌胃給藥動物模型的藥代動力學研究表明CL-197在PBMC中的半衰期約為168小時。

HIV藥物的當前研發重點為改善藥物安全性、耐藥性及簡化治療(例如單片劑及／或頻率較低的給藥方案)以改善用藥依從性。我們已於2025年3月完成I期臨床試驗，其中CL-197顯示出安全性、耐受性和藥代動力學特性；及於2025年11月啟動IIa期試驗，並預期於2026年完成IIa期試驗並啟動IIb期試驗。

阿茲夫定／CL-197複方片劑：有潛力成為全口服長效HIV治療方案

我們正在開發一種包含阿茲夫定及CL-197的複方片劑。聯合抗逆轉錄病毒療法(cART)是在臨床實踐中廣泛用於HIV感染的治療方法，可抑制病毒複製，降低與單藥療法相關的耐藥性風險。在cART治療方案中使用的藥物類別中，核苷逆轉錄酶抑制劑(NRTI)通常作為治療方案的骨幹藥物之一，根據弗若斯特沙利文的資料，其已在HIV治療中應用多時。

業 務

我們獲國家藥監局批准的新型NRTI HIV藥物阿茲夫定在與其他抗逆轉錄病毒藥物聯合形成治療HIV感染的有效cART方案方面，存在廣泛的潛在選擇。例如，阿茲夫定及我們的候選藥物CL-197均在臨床前試驗中顯示出長效特徵，其聯合有潛力形成全球長效全口服且每週服用的複方片劑，此可能有助減低耐藥性風險。

由多個候選試驗藥物組成的腫瘤研發管線，針對大量醫療需求未被滿足的領域

我們的管線中有多款處於不同研發階段的抗腫瘤產品，涵蓋多種類型腫瘤的治療。

阿茲夫定：一款正在評估用於腫瘤相關適應症的核苷類候選藥物

阿茲夫定是一款正在研究中的核苷類化合物，並具有兩種與腫瘤研究相關的擬定作用機制：抑制腫瘤細胞DNA合成，同時透過免疫調節提高身體自體免疫力發揮抗腫瘤作用。我們就阿茲夫定單藥用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局IND批准，且我們已於2025年1月啟動I期臨床試驗，試驗結果預期將支持未來聯合研究及實體瘤適應症的全面開發，並為開發血液腫瘤適應症提供安全性、耐受性及PK數據。

聯合療法在腫瘤治療中日漸受到關注。我們採用了以核心產品阿茲夫定為中心的科學指導策略，並正致力開發阿茲夫定+平台，旨在進一步發掘阿茲夫定的臨床及商業潛力。因此，我們積極致力於研發探索阿茲夫定與腫瘤免疫治療藥物（如靶向PD-1的藥劑）、靶向治療藥物（如哆希替尼）及化療藥物（如CTX）等聯用的潛力。截至最後實際可行日期，我們已啟動以下涉及阿茲夫定的聯合療法的研發：

- **阿茲夫定+抗PD-1**：聯合療法可經PD-1通路抑制再活化T細胞，而達到抗腫瘤效果。我們已進行阿茲夫定+抗PD-1治療肝癌及結直腸癌的臨床前研究及研究者發起臨床研究。我們正於北京及上海的頂尖醫院開始進一步臨床試驗，促進阿茲夫定實體瘤適應症的開發，以滿足該領域未滿足的臨床需求。我們於2025年12月向國家藥監局提交此兩個適應症的IND申請，並於2026年2月獲得IND批准。
- **阿茲夫定+哆希替尼**：我們的臨床前體內研究評估了阿茲夫定在攜帶EGFR T790M突變的非小細胞肺癌模型中的活性。結果表明，阿茲夫定在該等臨床前模型中表現出抑制腫瘤生長的作用。我們已完成阿茲夫定+哆希替尼治療非小細胞肺癌的臨床前研究，並且基於阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的I期臨床試驗的臨床數據以及哆希替尼I期臨床試驗的臨床數據，我們已於2025年9月獲得國家藥監局的IND批准。
- **阿茲夫定+CTX**：阿茲夫定+CTX聯合療法的研究乃基於阿茲夫定及CTX各自的作用機制進行，而CTX是一種已知可誘導DNA交聯並干擾DNA合成的烷化劑。我們已完成阿茲夫定+CTX治療淋巴瘤的臨床前研究，並計劃遵照藥審中心在2025年8月的一次IND前溝通中給出的建議，在收集到更多關於阿茲夫定單藥療法治療血液腫瘤的藥理學和安全性數據後，於2026年下半年向國家藥監局提交IND申請。

此外，我們的體外及體內研究已證明阿茲夫定單藥對血液腫瘤的有效性。研究結果顯示，阿茲夫定在該等臨床前模型中展現出抗腫瘤活性。體外研究顯示，阿茲夫定抑制細胞增殖。我們的體內研究亦顯示，阿茲夫定（2毫克／公斤）在Jeko-1模型中實現了100%腫瘤消除，在Jurkat模型中實現了100%腫瘤消除。我們就阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局IND批准，並於2025年1月啟動I期試驗。該I期試驗及臨床研究報告已於2025年6月完成，基於此，我們就阿茲夫定單藥療法用於治療血液腫瘤的II期臨床試驗提交IND申請，於2025年9月接獲受理通知，並於2025年12月獲得IND批准。

業 務

基於臨床前研究及研究者發起的試驗(IIT)結果，我們正在探索腫瘤學中各種聯合療法及單藥療法項目的潛在應用。我們旨在加速阿茲夫定在抗腫瘤領域的研發進程，並立志將我們打造成抗腫瘤領域具有競爭力的生物科技公司。

哆希替尼：具有觀察所得潛在安全性特徵的第三代新EGFR TKI候選藥物

我們的核心產品哆希替尼為處於臨床階段的三代EGFR-TKI，為一類創新候選藥物，具備潛在良好安全性。與奧希替尼相比（一種廣泛使用的三代EGFR-TKI），臨床前試驗結果表明，在相似療效下，哆希替尼可減少多達80%的潛在毒性代謝物，因此預期表現出更好的臨床安全性。臨床前藥代分佈研究顯示，哆希替尼在治療肺癌及肺癌腦轉移方面具有優勢。我們正於中國進行I期／II期臨床試驗，以研究哆希替尼的安全性和有效性。我們已於2025年5月完成I期劑量遞增臨床試驗，且II期劑量擴展臨床試驗方案的修改已於2025年5月獲得藥審中心批准，其首名患者於2025年6月入組。根據I期試驗結果顯示，哆希替尼20mg、40mg、80mg、160mg、200mg或240mg劑量組均未觀察到DLT，整體安全性良好，我們也觀察到了較好劑量相關的療效。我們相信，哆希替尼於EGFR突變陽性非小細胞肺癌的治療方案當中具有競爭力。

ZSSW-136

ZSSW-136是一種新型拓撲異構酶I(TOPO1)酶抑制劑，其參與DNA的過旋或欠旋，在裂解反應過程中特別容易受到TOPO1抑制劑的影響。過去幾十年來，使用最廣泛的TOPO1抑制劑是伊立替康，一種喜樹鹼(CPT)衍生物，其已成為多種抗腫瘤聯合療法的基石。然而，CPT藥物面臨原發性及治療後的耐藥性問題。利用我們自主開發的AI—計算機輔助藥物設計(CADD)方法，我們成功取代了CPT核心母核五環中的一環，從而發現了新一代的創新型TOPO1抑制劑及新型ADC有效載荷平台，擁有強大的全球知識產權保護地位。

我們已發現PCC分子ZSSW-136，其具有廣譜抗腫瘤活性，可以在納摩爾濃度下有效抑制數十種癌細胞。我們已經發現了數百個新分子，並從中已經篩選多個具有潛在毒素性質的毒素候選化合物。更重要的是，我們的有效載荷分子有全新的母核結構，從而有望應對常用有效載荷的耐藥問題。由於新一代有效載荷可以解決耐藥問題，我們已啟動對外合作工作來推廣我們的新有效載荷技術平台在各種XDC(ADC、PDC、SMDC等)偶聯藥物項目上的應用，形成多種新藥，造福患者，同時通過授權費用創造重大的商業價值。我們已於多個會議(如2025年AACR、EACR及ESMO-TAT等)展示我們的研究成果，重點介紹我們的新型有效載荷平台及其解決當前基於TOPO1的ADC藥物耐藥性問題的能力。我們亦正與多家領先的ADC及抗體公司展開多項合作洽談，擬利用我們的有效載荷平台共同研發新型ADC藥物以應對耐藥性挑戰。

目前尚待進行更多研究，以評估這些臨床前發現的臨床相關性。ZSSW-136對TOPO1野生型及突變型酶均展現出強效抑制活性，若作為一線療法使用，預期可使患者總生存期翻倍(相較於現時的TOPO1抑制劑(如伊立替康))。因此，我們擴展了ZSSW-136的研發計劃，藉此進一步支持其作為某些實體腫瘤(如結腸癌及小細胞肺癌)一線治療的潛力。我們亦正探索將ZSSW-136用作ADC有效載荷的可行性。鑒於上述額外研究正在開展中，我們現計劃於2026年9月遞交IND申請，並於2027年初展開臨床研究。

業 務

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

我們的核心產品阿茲夫定為一款核苷類直接抗病毒(DAA)藥物，獲得國家藥監局附條件批准用於治療成人普通型COVID-19。其為中國公司首個開發的獲國家藥監局批准的治療COVID-19的口服DAA治療藥物。2023年4月，阿茲夫定成為首款納入中國國家健保藥品目錄(「NRDL」)的國產開發治療COVID-19小分子口服藥物。截至最後實際可行日期，我們已完成所規定的藥品線上發佈程序，將阿茲夫定納入一共31個省級分支機構的國家醫保目錄，覆蓋全國一共50,000多家醫療機構。此廣泛覆蓋範圍確保公眾藥物需求得到有效滿足。我們已完成所有必需的研發工作，並於2025年7月提交了將附條件批准轉為常規批准的申請，並預期將於2026年上半年獲得常規批准。

作為一種RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)抑制劑，阿茲夫定可有效抑制SARS-CoV-2複製，從而終止病毒RNA鏈延長和病毒複製。在中國及俄羅斯進行的III期臨床試驗中，阿茲夫定有效降低基線病毒載量高於特定閾值的患者的病毒載量，同時緩解COVID-19患者的臨床症狀。

在阿茲夫定於中國獲准用於治療COVID-19適應症上市銷售後，基於上市後真實世界數據的研究，阿茲夫定已顯示出對包括Omicron在內的現有變異株的良好療效。儘管自2023年初以來，COVID-19疫情已逐漸減退，但難以預測的季節性激增可能會繼續出現，特別是在冬季。我們認為，阿茲夫定仍然是有效治療COVID-19的藥物，而且對新變異株可能保持相對較高的療效。此外，由於越來越多的全球人口在COVID-19感染後出現長新冠症狀，我們計劃在海外市場探索阿茲夫定用於治療長新冠的潛力。

經證實的臨床開發能力和藥物註冊經驗的綜合全面藥物研發平台

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

此外，根據河南省人民政府於2021年10月發佈的《河南省人民政府關於組建首批河南省產業研究院和命名首批河南省中試基地的通知》(豫政文[2021]152號)，我們牽頭組建河南省現代醫藥產業研究院。該通知亦提出，省產業研究院牽頭企業要積極吸引高校、科研院所和上下游企業參與產業研究院建設運行工作，探索以創新鏈、產業鏈深度融合為紐帶的多樣化組建模式，將產業研究院打造成集研發、中試、產業化、工程化於一體的創新聯合體。截至最後實際可行日期，組建河南省現代醫藥產業研究院對我們的業務運營及財務狀況概無重大影響。我們相信，該研究院在學術、研究、應用等方面採取的一體化方法以及相關部門的指導及政策支持，日後可以進一步提升我們的研發能力。

業 務

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

強大的生產、商業化能力和多元化的銷售渠道

我們的生產基地配備行業領先的製造設備和技術。我們的年產能約為三十億片，不僅滿足了當前市場的需求，更為未來市場的拓展預留了充足的空間。在質量控制方面，我們的生產基地嚴格遵循國家藥品監督管理局的相關法規和標準，於2022年5月成功通過了藥品良好生產規範(GMP)符合性檢查。我們在生產供應方面的能力，為公司的長期穩定增長奠定了堅實基礎。

我們亦為阿茲夫定及在研候選藥物制定了全面的商業化戰略，透過線上與線下全渠道推廣模式，結合學術推廣，最大化產品價值。我們建立了一支專業的商業化團隊，涵蓋多個職能，以確保產品能夠迅速推廣並達成市場滲透。我們已在全國範圍內布局線下經銷商網絡，簽約49家經銷商，確保產品可及性；在線上銷售方面，我們與主流電商平台合作，運用數字營銷推動品牌影響力的提升。

在產品價格管理方面，阿茲夫定已於2023年4月正式納入NRDL，並在2024年11月完成了NRDL續約。阿茲夫定已經覆蓋了全國一共31個省市50,000多家醫療終端。未來在新適應症獲批後，無需重複醫院准入程序即可直接進入醫院渠道，進一步鞏固其市場地位。

卓越管理團隊，擁有良好業績並獲得專業投資機構的支持

我們管理團隊由藥物研發領域經驗豐富的先行者組成，彼等於藥物研發及臨床試驗管理方面平均擁有約30年的經驗。本公司董事長、執行董事、首席執行官兼首席科學官杜錦發博士，獲中國政府認定為「國家特聘專家」，是曾獲蓋倫獎的丙肝治療藥物索非布韋的發明者之一，也是我們核心產品阿茲夫定（用於治療COVID-19）、CL-197及哆希替尼的發明者之一。我們的高級管理層人員，如黨群博士、郭昌月博士和李磐博士，均曾任職於國際知名生物醫藥公司，在創新藥物研發、轉化醫學及臨床試驗管理等領域擁有平均近30年的豐富經驗，為我們的持續創新和全球競爭力奠定了堅實基礎。有關我們核心研發團隊成員的相關經驗及專注領域的詳情，請參閱「董事及高級管理層－董事會－董事會成員」及「董事及高級管理層－董事會－高級管理層成員」。

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

我們的戰略

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

業 務

快速高效地推進我們的核心產品阿茲夫定的研發、商業化及上市後監管流程

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

- HIV：我們於2021年7月獲得國家藥監局有關阿茲夫定治療HIV感染的附條件批准，並自此開始商業化流程。我們亦已於2022年6月啟動上市後III期臨床試驗，於2025年6月完成最後一名患者最後一次訪視，並於2026年4月完成該試驗。
- 抗腫瘤治療單藥療法：我們就阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的臨床試驗自國家藥監局獲得IND批准，並於2025年1月啟動及於2025年6月完成I期臨床試驗。由於安全性、耐受性及PK數據本身適用於其他腫瘤的後期臨床試驗，該等數據將用於支持血液腫瘤治療的開發。
- 抗腫瘤治療聯合療法：憑藉收集自2025年6月完成的阿茲夫定用於治療晚期實體瘤患者的I期臨床試驗的數據，我們於2025年9月獲得阿茲夫定+哆希替尼聯合療法治療非小細胞肺癌的IND批准。我們於2025年12月向國家藥監局提交阿茲夫定+抗PD-1聯合療法治療肝癌及結直腸癌的IND申請，並於2026年2月獲得IND批准。我們預計將於2026年下半年提交阿茲夫定+CTX聯合療法治療淋巴瘤的IND申請。

通過內部研究快速推進我們的其他核心產品及候選藥物

我們計劃通過內部研究繼續推進臨床前或臨床階段候選藥物的臨床開發，並將利用我們於臨床開發方面的往績記錄及經驗豐富的研發團隊，提高我們的研究轉化能力。具體而言，除針對阿茲夫定的研發外，我們(i)已於2025年3月在中國完成我們的核心產品CL-197用於治療HIV的I期臨床試驗，於2025年9月獲得倫理委員會關於IIa期臨床試驗的批准，並預期將於2026年完成該IIa期試驗並展開IIb期試驗；(ii)已在中國完成我們的核心產品哆希替尼治療非小細胞肺癌的I期臨床試驗，於2025年6月完成II期試驗的首名患者入組，並預期將於2026年完成II期試驗；及(iii)預期將於2026年完成ZSSW-136及MTB-1806各自的臨床前研究並提交IND申請。

繼續拓展我們的研發平台及擴大我們的產品管線

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

增強我們的商業化能力，以支持未來商業化活動

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

業 務

通過內部培養及招聘加強人才隊伍建設

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

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

我們的產品組合

我們已構建全面的藥物組合，主要包括七種候選藥物，即：(i)我們的核心產品阿茲夫定，一款在中國獲附條件批准用於治療HIV感染及COVID-19的藥物，我們正圍繞其開發一種用於治療多發性骨髓瘤、淋巴瘤及急性白血病的單藥療法、一種用於治療HIV感染患者中免疫功能重建不全者(INR)的單藥療法以及四種聯合療法，包括阿茲夫定+抗PD-1(治療肝癌及結直腸癌)、阿茲夫定+哆希替尼(治療非小細胞肺癌)、阿茲夫定/CL-197(治療HIV)以及阿茲夫定+CTX(治療淋巴瘤)；(ii)我們的核心產品CL-197，用於長效治療HIV感染；(iii)我們的核心產品哆希替尼，用於治療非小細胞肺癌；(iv)ZSSW-136，用於治療惡性腫瘤；(v)MTB-1806，用於治療急性缺血性腦卒中；(vi)ZS-2004，用於治療實體瘤；及(vii)ZS-1004，用於治療實體瘤。

阿茲夫定 – 我們的核心產品

HIV感染

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

阿茲夫定最初由鄭州大學發現和開發，用於治療HIV感染。根據日期為2011年12月16日的技術轉讓協議和日期為2013年5月14日的補充協議，我們於2013年6月獲得阿茲夫定的知識產權。請參閱「我們的技術轉讓安排及合作 – 鄭州大學技術轉讓協議」。我們於2013年獲得國家藥監局批准進行阿茲夫定治療HIV感染的I期臨床試驗，並於2014年7月開始該I期臨床試驗。我們於2015年6月完成I期臨床試驗，並於同年獲得國家藥監局批准進行阿茲夫定治療HIV感染的II期臨床試驗。我們於2017年10月開始II期臨床試驗，並於2019年1月完成該試驗。我們隨後於2021年7月自國家藥監局獲得阿茲夫定治療HIV感染的附條件批准。我們已於2022年6月啟動批准後的III期臨床試驗，並於2023年8月完成患者入組。我們已於2025年6月完成III期臨床試驗項下的最後一名受試者的最後一次訪視，並於2026年4月完成CSR。阿茲夫定治療HIV感染的每項已完成臨床試驗均已達到其主要及次要療效指標，且並無偏離臨床試驗方案。我們已於2026年4月申請自附條件批准轉為常規批准，並預期於2027年上半年獲得常規批准。

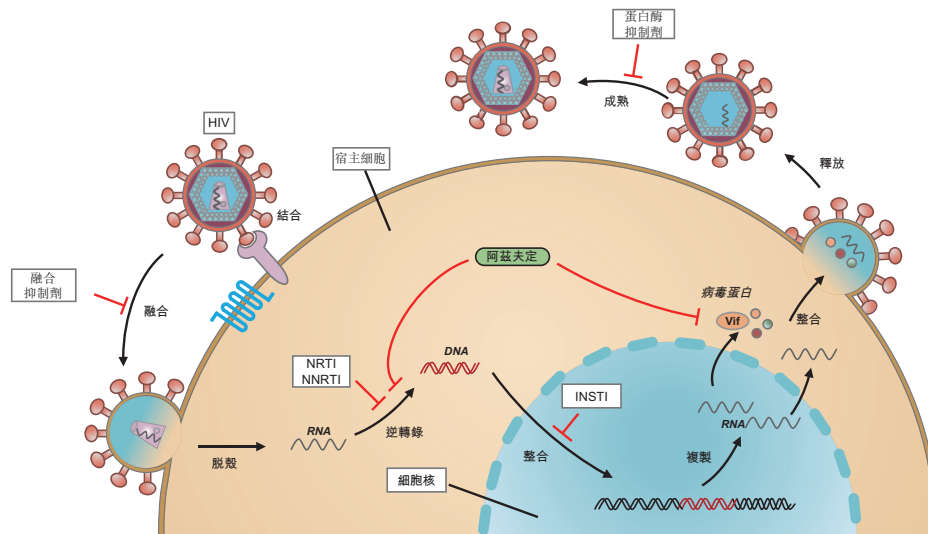
業 務

作用機制

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

阿茲夫定作為一種NRTI，在RT的活性位點起作用，抑制RT活性並充當DNA鏈終止劑以中斷HIV複製。除了對HIV RT的抑制外，阿茲夫定通過靶向含有Vif的E3泛素連接酶複合物，還可作為Vif抑制劑，阻斷Vif誘導的A3G降解，恢復CD4⁺ T細胞中A3G的表達及其抗病毒活性。因此，阿茲夫定作為NRTI能夠直接抑制病毒複製，同時亦可作為Vif抑制劑增強患者自身的抗病毒能力。只有當兩個病毒靶點同時發生突變時，雙機制藥物才會失效並誘導耐藥性。兩個靶點同時發生突變的機率遠低於單一靶點發生突變的機率。

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



資料來源：公司資料

市場機遇及競爭

中國市場上的大部分HIV藥物為單劑抗逆轉錄病毒藥物，而不是在發達市場更容易獲得的含多種ART製劑複合藥物。由於阿茲夫定作為一種NRTI，可與不同機制的藥物聯合作用以形成各種cART方案，故不同類別的單劑抗逆轉錄病毒藥物（例如NNRTI或INSTI）不被認為是阿茲夫定的替代品或競爭產品。有關在中國上市用於治療HIV感染的NRTI藥物的競爭格局詳情，請參閱「行業概覽－抗病毒藥物市場－HIV藥物市場－HIV藥物的競爭格局」。

業 務

我們相信，憑藉以下特徵，阿茲夫定有潛力成為主要的HIV NRTI：

- 療效良好。在我們進行的阿茲夫定治療HIV感染的II期臨床試驗中，每日服用阿茲夫定與另外兩種抗逆轉錄病毒藥物聯合使用作為cART方案，顯示出抗HIV-1療效，能夠抑制HIV-1複製。在試驗中，每日服用3毫克阿茲夫定的臨床療效與每日服用300毫克拉米夫定的臨床療效相當。拉米夫定為普遍用於治療HIV感染的一線聯合療法的核苷類似物。
- 耐藥性風險低。由於核苷類似物是一類重要的抗病毒製劑，常用於治療HIV感染，超過83.1%病毒載量超過1,000拷貝／毫升的HIV感染患者在其治療方案中對NRTI產生耐藥性。然而，體外研究表明阿茲夫定有活性抑制多種耐NRTI的HIV菌株，並且對M184V突變具有活性。此外，由於其雙靶點作用機制，我們認為與單靶點NRTI相比，阿茲夫定導致耐藥性的可能性較低。
- 正在評價口服及延長給藥間隔。我們最近的動物研究表明，在口服管飼給藥168小時後，可在外周血單個核細胞(PBMC)中檢測到阿茲夫定的活性形式。目前已對這些發現作進一步評價，以評估阿茲夫定的藥代動力學特徵及其在HIV相關研究的聯合治療方案中作為口服藥物採用延長給藥間隔的潛在適宜性。

臨床試驗概要

截至最後實際可行日期，我們已於中國完成阿茲夫定治療HIV感染的I期及II期臨床試驗。截至同日，我們還根據國家藥監局附條件批准的要求，自2022年6月起完成阿茲夫定治療該適應症的III期臨床試驗的最後一名患者最後一次訪視，並於2026年4月完成CSR。進一步詳情請參閱下文「— 我們批准後的臨床試驗概要」。

II期臨床試驗

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

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

II期臨床試驗會包括篩選期（最多30天）和治療期（48週）。阿茲夫定組的患者將每天在空腹狀態下按與其劑量組相對應的劑量口服阿茲夫定和300毫克TDF及600毫克EFV，持續48週。拉米夫定對照組的患者將每天在空腹狀態下口服300毫克拉米夫定和300毫克TDF及600毫克EFV。主要療效指標是在48週治療後HIV-1 RNA低於50拷貝／毫升的患者比例。次要療效指標包括治療前後HIV-1 RNA病毒載量對數值的變化、治療前後HIV-1 RNA水平較基線值下降不低於1 log₁₀的患者數量及治療前後CD4⁺ T細胞計數的變化。

- 試驗狀態。II期臨床試驗於2017年10月啟動，於2019年1月完成。共招募172名患者，當中每組有43名患者。155名患者完成了試驗並納入符合方案集(PPS)分析，包括2毫克／天劑量組中的36名患者、3毫克／天劑量組中的39名患者、4毫克／天劑量組中的40名患者和拉米夫定對照組中的40名患者。

業 務

- **有效性。**每日口服阿茲夫定（劑量水平為2毫克／3毫克／4毫克）聯合TDF及EFV表現出抗HIV-1療效，並能抑制HIV-1複製。在FAS分析中，在2毫克劑量組、3毫克劑量組、4毫克劑量組和拉米夫定對照組中經48週治療後HIV-1 RNA低於50拷貝／毫升的患者比例分別為88.1%、92.9%、93.0%及90.7%；而在PPS分析中，在2毫克／天劑量組、3毫克／天劑量組、4毫克／天劑量組和拉米夫定對照組中經48週治療後HIV-1 RNA低於50拷貝／毫升的患者比例分別為97.2%（36名患者中有35名）、100.0%（39名患者中有39名）、100.0%（40名患者中有40名）及97.5%（40名患者中有39名）。各阿茲夫定組與拉米夫定對照組之間並無統計學上的顯著差異（ $P>0.05$ ）。

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

- **安全性。**在II期臨床試驗中，阿茲夫定長期服用的安全性良好。阿茲夫定組及拉米夫定對照組於不良事件的整體發生率及嚴重程度方面並無統計學上的顯著差異。該研究中發生的大多數不良事件主要為1級及2級。拉米夫定對照組中僅有一名受試者發生與阿茲夫定無關的一次嚴重不良事件。僅3毫克組一名受試者及拉米夫定對照組一名受試者發生與阿茲夫定無關的4級不良事件。下表載列試驗中不良事件的概要，共有170名患者（接受過至少一次測試藥物給藥的患者人數）被納入分析。
- **結論。**於未接受過ART的HIV感染患者中，持續48週每日口服阿茲夫定（劑量水平為2毫克、3毫克和4毫克）聯合TDF及EFV，明顯抑制了HIV-1複製並顯示出良好的安全性。患者的HIV-1 RNA水平顯著下降。阿茲夫定組及拉米夫定對照組於有效性及安全性方面並無統計學上的顯著差異。

I期臨床試驗

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

單一劑量研究

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

- **研究設計。**試驗計劃招募五組（每組八名）患者，第一組接受1毫克／天的起始劑量，隨後四組分別接受2毫克／天、3毫克／天、4毫克／天及5毫克／天的遞增劑量水平。臨床試驗包括篩選期（15天）、治療期（1天）及安全性隨訪期（7天）。如果特定劑量組中的一半或一半以上患者出現2級或以上的不良事件，則將有額外三名患者加入到該劑量組中。如果不足一半患者出現2級或以上的不良事件，則該試驗將進入到下個劑量水平。每名受試者將僅服用一種相應劑量的阿茲夫定，且只有上一個劑量水平組完成試驗（包括安全隨訪期）後且上個劑量水平的安全性及耐受性得到證實，試驗方可從一個劑量水平進入下個劑量水平。
- **試驗狀態。**臨床試驗於2014年6月啟動，並於2015年6月完成。共40名受試者完成試驗，1毫克／天劑量組、2毫克／天劑量組、3毫克／天劑量組、4毫克／天劑量組及5毫克／天劑量組分別有八名受試者。

業 務

- **安全性。**於臨床試驗中，劑量遞增達到5毫克。九名患者出現與阿茲夫定相關的11次不良事件（1毫克組一名、2毫克組兩名及4毫克組六名）。所有不良事件均為1級，包括（按頻率降序排列）頭暈（11名中有4名，36.36%）、噁心（11名中有3名，27.27%）、發熱（11名中有2名，18.18%）、腹瀉（11名中有2名，18.18%）及嘔吐（11名中有1名，9.09%）。3毫克及5毫克組均無不良事件。概無患者出現嚴重不良事件。
- **藥代動力學。**HIV感染患者單次服用阿茲夫定後，阿茲夫定的血漿藥物濃度相對較低。3毫克、4毫克及5毫克組的AUC隨著劑量水平上升而逐漸增加。4毫克劑量組的平均 C_{max} （表示血漿中的最大藥物濃度）值最高，與3毫克組或5毫克組並無統計學上的顯著差異。阿茲夫定在體內吸收相對較快，而消除相對較慢。給藥後12小時內的排洩量佔給藥後24小時內總排洩量的70%以上。
- **結論。**HIV感染患者可安全耐受1毫克至5毫克劑量水平的阿茲夫定單次給藥。所有發生的不良事件均為輕症，主要表現為發熱、頭暈、噁心和腹瀉（目前市面上同類抗HIV藥物均有相關不良事件記錄），且患者對症治療或不治療均可康復。對阿茲夫定的耐受性、安全性及藥代動力學的多劑量研究可予進行。

多劑量研究

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

- **研究設計。**研究設計了兩組（每組八名）患者。第一組（BID（即一天兩次）組）將連續七天每天服用兩劑（兩劑的間隔時間為12個小時）2毫克阿茲夫定，而第二組（QD（即一天一次）組）連續七天每天在空腹狀態下服用單劑4毫克阿茲夫定。如果第一組中有4名或以上患者出現二級或以上的不良事件，則需要在該組中另外招募三名患者。如果該三名額外患者中的一名或以上出現二級或以上的不良事件，則試驗將終止。僅當BID組完成測試時，試驗方會進行到QD組。如果第二組中有四名或以上患者出現二級或以上的不良事件，則需要對3毫克／天單一劑量的劑量水平進行試驗。
- **試驗狀態。**臨床試驗於2015年1月啟動，並於2015年6月完成。共有16名受試者完成測試，BID組及QD組各有八名受試者。
- **安全性。**BID組的三名患者出現五次不良事件，QD組的兩名患者出現兩次不良事件。QD組中只有一次不良事件被認為可能與該藥物有關，主要表現為絕對中性粒細胞計數(ANC)減少。試驗期間未發生嚴重不良事件。發生的不良事件為（按發生率降序排列）總膽紅素升高(2/7, 28.57%)、ANC降低(1/7, 14.29%)、天冬氨酸氨基轉移酶(AST)升高(1/7, 14.29%)、血糖升高(1/7, 14.29%)、感冒(1/7, 14.29%)及牙槽膿腫(1/7, 14.29%)。
- **有效性。**BID組及QD組患者服藥後HIV病毒載量均顯著降低($p < 0.05$)，但兩組間並無顯著統計學差異($p > 0.05$)。BID組及QD組的患者 $CD4^+$ T細胞計數均增加，但增幅在統計學上並不重大。就 $CD4^+$ T細胞計數的變化而言，兩組之間並無統計學上的重大差異。
- **藥代動力學。**連續七天服用阿茲夫定後，BID組首次給藥及末次給藥的 C_{max} 、 T_{max} （表示藥物達到 C_{max} 所需的時間）、MRT（平均停留時間，表示分子在體內停留的平均時間）及 $T_{1/2}$ （半衰期）並無統計學上的重大差異。QD組首次給藥與末次給藥的 T_{max} 、 C_{max} 、MRT、 $T_{1/2}$ 及AUC並無統計學上的重大差異。QD組末次給藥的 T_{max} 、 C_{max} 及AUC均高於BID組，但並無統計學上的重大差異。

業 務

- **結論。**試驗結果顯示，阿茲夫定多次給藥具有良好的耐受性及安全性。阿茲夫定在試驗中顯示出抗HIV-1活性。可以進行大樣本劑量探索性研究，以進一步評估阿茲夫定與其他藥物聯用的有效性及安全性。

其他臨床研究

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

餐後給藥研究

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

未接受過治療的患者多劑量研究

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

藥物相互作用研究

我們已進行數項阿茲夫定與其他HIV藥物的藥物相互作用研究，主要旨在評估阿茲夫定與其他藥物聯合給藥時的PK。下表概述該等研究的詳情：

與阿茲夫定聯用	臨床試驗概述	開始時間 (首名受試者入組)	完成時間 (CSR報告 發出時間)	主要結果概要	是否已達到 主要和次要 療效指標	是否偏離 臨床試驗 方案
富馬酸替諾福韋酯 (TDF)	一項在中國進行的單中心及開放標籤臨床研究，旨在評估阿茲夫定聯合TDF給藥後阿茲夫定的藥代動力學	2015年9月	2018年5月	<ul style="list-style-type: none"> • 共有15名受試者完成測試。 • 安全性：單獨服用阿茲夫定或TDF與聯合服用兩種藥物的不良事件發生率相似。 • 結論：多次與TDF聯合給藥顯著增加受試者體內阿茲夫定的暴露量。多次與阿茲夫定聯合給藥對受試者體內TDF的暴露量沒有顯著影響。 	是	否

業 務

與阿茲夫定聯用	臨床試驗概述	開始時間 (首名受試者入組)	完成時間 (CSR報告 發出時間)	主要結果概要	是否已達到 主要和次要 療效指標	是否偏離 臨床試驗 方案
依法韋侖(EFV)	一項在中國進行的單中心及開放標籤臨床研究，旨在評估阿茲夫定(劑量水平為4毫克/天)聯合EFV(劑量水平為600毫克/天)給藥後阿茲夫定的藥代動力學	2015年9月	2018年5月	<ul style="list-style-type: none"> 共有24名受試者完成測試。 結論：多次與EFV聯合給藥顯著增加受試者體內阿茲夫定的暴露量。多次與阿茲夫定聯合給藥會否對EFV的藥代動力學有任何影響，目前尚無結論。 	是	否
富馬酸替諾福韋艾拉酚胺(TAF)	該項在中國進行的單中心、隨機、開放標籤、三期、三交叉藥物相互作用研究旨在評估阿茲夫定聯合TAF在人體中的藥代動力學影響。	2022年3月	2023年8月	<ul style="list-style-type: none"> 共有15名患者入組。 藥代動力學：TAF對阿茲夫定的影響分析顯示，健康受試者多次口服阿茲夫定及TAF後，阿茲夫定對TAF的穩態C_{max}及AUC無影響。TAF對阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC無影響。 安全性：研究期間所有受試者均未發生嚴重不良事件、嚴重不良反應或導致退出的不良事件。 結論：考慮到阿茲夫定及TAF的血漿暴露量及藥理作用，健康受試者多次口服阿茲夫定及TAF後，阿茲夫定對TAF的穩態C_{max}及AUC無影響。TAF對阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC亦無影響。安全性分析顯示，阿茲夫定及TAF單用或聯用均安全且耐受性良好。 	是	否

業 務

與阿茲夫定聯用	臨床試驗概述	開始時間 (首名受試者入組)	完成時間 (CSR報告 發出時間)	主要結果概要	是否已達到 主要和次要 療效指標	是否偏離 臨床試驗 方案
多替拉韋鈉片 (DTG)	阿茲夫定及DTG給藥後 在人體中的相互藥代動 力學影響。	2021年12月	2022年9月	<ul style="list-style-type: none"> 共有16名患者入組(1名患者在開始服藥前退出)。 藥代動力學：健康受試者多次同時口服阿茲夫定及DTG後，阿茲夫定對DTG的穩態C_{max}及AUC無影響。DTG對阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC有輕微影響，使其分別增加37.0%及20.3%。 安全性：研究期間所有受試者均未發生嚴重不良事件、嚴重不良反應、導致死亡的不良事件或重要不良事件。 結論：健康受試者多次口服阿茲夫定及DTG後，阿茲夫定對DTG的穩態C_{max}及AUC無影響。DTG輕微影響阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC，使其分別增加37.0%及20.3%。安全性分析顯示，阿茲夫定及DTG單用或聯用均安全且耐受性良好。 	是	否
伊曲康唑(ICZ)	阿茲夫定及ICZ給藥後在 人體中的相互藥代動力 學影響。	2022年2月	2023年3月	<ul style="list-style-type: none"> 共有15名患者入組。 藥代動力學：健康受試者多次口服強效ICZ。3A4抑制劑伊曲康唑對阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC無顯著影響。阿茲夫定對伊曲康唑的穩態C_{max}及AUC亦無顯著影響。 安全性：研究期間所有受試者均未發生嚴重不良事件、嚴重不良反應、導致死亡的不良事件或重要不良事件。 健康受試者中，ICZ對阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC無顯著影響。阿茲夫定對ICZ的穩態C_{max}及AUC無顯著影響。安全性分析表明，阿茲夫定及ICZ單用或聯用均有良好的安全性及耐受性。 	是	否

業 務

與阿茲夫定聯用	臨床試驗概述	開始時間 (首名受試者入組)	完成時間 (CSR報告 發出時間)	主要結果概要	是否已達到 主要和次要 療效指標	是否偏離 臨床試驗 方案
利福平(RIF)	該項在中國進行的單中心、隨機、開放標籤、三期、三交叉藥物相互作用研究旨在評估阿茲夫定聯合RIF在人體中的藥代動力學影響。	2021年12月	2023年10月	<ul style="list-style-type: none"> 共有15名患者入組。 藥代動力學：健康受試者中，多次口服RIF對阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC有輕微影響，使其分別增加57.8%及23.8%。阿茲夫定對RIF的穩態C_{max}及AUC無影響。 安全性：阿茲夫定+RIF組發生1例嚴重不良事件，為需要住院治療的上消化道出血。患者經藥物治療後康復。未發生導致死亡的不良事件。 健康受試者中，RIF對阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC有輕微影響，使其分別增加57.8%及23.8%。阿茲夫定對RIF的穩態C_{max}及AUC無影響。安全性分析顯示，阿茲夫定及RIF單用或聯用均有良好的安全性及耐受性。 	是	否
利匹韋林(RPV)	阿茲夫定及RPV給藥後在人體中的相互藥代動力學影響。	2022年2月	2023年1月	<ul style="list-style-type: none"> 共有15名患者入組(每組5名)。 藥代動力學：健康受試者多次同時口服阿茲夫定及RPV後，阿茲夫定對RPV的穩態C_{max}及AUC無影響。RPV對阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC亦無影響。 安全性：研究期間所有受試者均未發生嚴重不良事件、嚴重不良反應、導致死亡的不良事件或重要不良事件。 結論：健康受試者多次口服阿茲夫定及RPV後，阿茲夫定對RPV的穩態C_{max}及AUC無影響。RPV對阿茲夫定的穩態C_{max}及AUC亦無影響。安全性分析顯示，阿茲夫定及RPV單用或聯用均安全且耐受性良好。 	是	否

業 務

我們批准後的臨床試驗概要

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

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

我們於2023年8月完成病患入組，於2025年6月完成最後一名患者最後一次訪視，並於2026年4月完成CSR。我們已於2026年4月申請自附條件批准轉為常規批准，並預期於2027年上半年獲得常規批准。

近期計劃

我們於2021年7月獲得國家藥監局有關阿茲夫定治療HIV感染的附條件批准，並將在中國繼續其商業化。詳情請參閱「一 商業化」。截至最後實際可行日期，我們完成了在中國進行的阿茲夫定用於治療HIV適應症的批准後III期臨床試驗的最後一名患者最後一次訪視，並於2026年4月完成CSR。

重要監管溝通

我們與藥審中心就《抗HIV-1感染藥物臨床病毒學研究及數據遞交指導原則（徵求意見稿）》進行溝通，包括提供反饋意見以及參加於2024年8月舉行的相關專家諮詢會議。藥審中心於2025年7月頒布最終的《抗HIV感染藥物臨床耐藥性研究及數據遞交指導原則》。實施該等指導原則不會對我們正在進行的HIV相關臨床研究產生任何影響。

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

- 我們提交了阿茲夫定治療HIV感染的IND臨床試驗申請，並於2013年4月獲得國家藥監局的批准，開始在中國進行阿茲夫定治療HIV感染的I期臨床試驗。

業 務

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

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

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

我們最終未必能夠成功開發及銷售用於治療HIV感染的阿茲夫定。

COVID-19

利用阿茲夫定的廣譜抗病毒活性，我們已將阿茲夫定適應症拓展至作為COVID-19的有效、安全及方便的口服治療藥物。作為一款核苷類似物，阿茲夫定通過其與RdRp的結合終止RNA合成，從而阻斷RNA病毒（包括引起COVID-19的病毒SARS-CoV-2）的複製。此外，其不僅能夠抑制病毒的複製，還能通過增強免疫功能達到「標本兼治」的效果。阿茲夫定每瓶的價格相對較低，屬一種經濟負擔較低的治療選擇，顯著提高了治療的可及性和可負擔性。我們認為，阿茲夫定因其服用方便、預計治療成本低，而且對新變異株可能保持療效的特性，仍然是有效治療COVID-19的藥物。

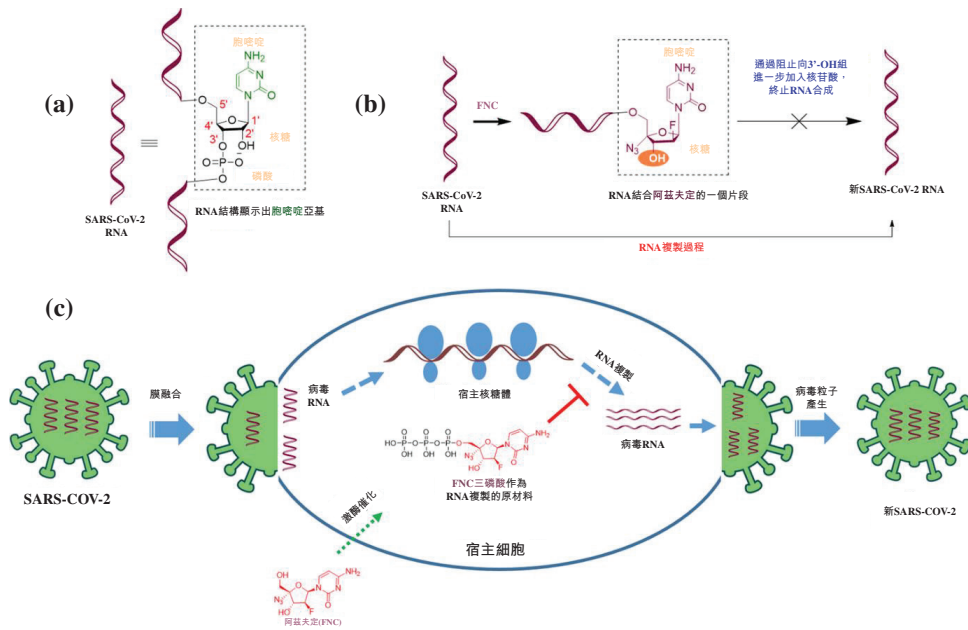
基於(i)在I期和II期臨床試驗中所展示的阿茲夫定治療HIV感染的安全性；及(ii)在臨床前體外研究和初步臨床試驗中所展示的阿茲夫定治療COVID-19的有效性，我們於2020年4月在中國向國家藥監局提交了直接啟動阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗IND申請，並於當月獲得批准。我們已於2022年3月完成相關試驗。於2022年7月，我們就阿茲夫定用於治療成人普通型COVID-19的適應症擴展自國家藥監局獲得附條件批准。根據該批准，我們能夠開始商業銷售用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定，並須(i)開展阿茲夫定對SARS-CoV-2病毒突變變種的藥效學研究；(ii)積極推進正在進行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

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

業 務

作用機制

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



資料來源：公司資料

市場機遇及競爭

目前，COVID-19的主要治療選擇為抗病毒藥物，主要包括RdRp抑制劑。根據弗若斯特沙利文的資料，抗病毒治療在治療輕中度病例時具有高療效且由於作用機制不同，有潛力在抑制變種方面保持高療效。有關已上市口服抗病毒COVID-19治療藥物的競爭格局詳情，請參閱「行業概覽－抗病毒藥物市場－COVID-19藥物市場－COVID-19的口服藥物療法競爭格局」。

阿茲夫定用於治療COVID-19的商業化前景仍存在重大不確定性。隨著中國COVID-19的情況有所變化，包括在加強公共衛生管理、接種疫苗及群體免疫作用下感染人數下降，COVID-19治療的實際臨床需求可能波動，未來發展仍存在不確定性。此外，國家政策、採購安排、報銷政策及臨床治療指引日後出現變動，可能進一步影響COVID-19藥物的市場環境，對阿茲夫定治療COVID-19適應症的潛在銷售表現和貢獻構成不確定性。

業 務

臨床試驗概要

中國的III期臨床試驗

III期臨床試驗為多中心、隨機、雙盲及平行對照的臨床研究，旨在評估輕型普通型COVID-19患者口服阿茲夫定的安全性及有效性。我們於2020年4月自國家藥監局取得III期臨床試驗的批准，並於2020年6月開展III期臨床試驗。該試驗已於2022年3月完成。該研究的主要療效指標*已達標，證實了阿茲夫定的療效。根據次要療效指標，研究組與對照組之間並無統計學上的顯著差異。概無偏離臨床試驗方案。

- **研究設計。**我們計劃從全國11個地點招募342名患者，並按1:1的比例將患者隨機分配到試驗組和對照組。試驗組及對照組的患者人數將分別為171名及171名。試驗組的患者接受標準的護理治療，並每日按5毫克／天的劑量服用阿茲夫定，最多持續14天，該劑量水平的有效性和安全性已在之前的研究中得到證實，而對照組的患者根據政府指南接受標準治療，並服用安慰劑片。此試驗的主要療效指標為治療第7天和第14天的病毒載量變化。次要療效指標包括核酸轉陰、肺部影像改善、體溫正常化、呼吸道體徵及症狀改善以及其他症狀改善的比率及時間；血氧指標的變化；及對呼吸支持的需要。
- **試驗狀態。**III期臨床試驗於2020年6月啟動，並於2022年3月完成，共招募348名患者，而298名患者構成全分析集(FAS)，包括試驗組的150名患者及對照組的148名患者。
- **有效性。**為適應病毒新變種引起的患者臨床表現變化，我們根據患者的基線病毒載量進行額外的聚類分析。兩組第5天的病毒載量變化有統計學上的顯著差異。試驗組與對照組的次要療效指標並無統計學上的差異。
- **安全性。**341名患者被納入安全性分析。試驗組中有62名患者發生119次不良事件，而對照組中有76名患者發生175次不良事件。大多數不良事件為1級或2級。試驗組中有1名患者發生1次3級不良事件，而對照組中有3名患者發生3次3級不良事件。並無患者發生4級不良事件或嚴重不良事件。試驗組與對照組的不良事件發生頻率和嚴重程度並無統計學上的顯著差異。
- **結論。**試驗結果證明了阿茲夫定抑制SARS-CoV-2病毒的活性，尤其是對基線病毒載量不低於 $3 \log_{10}$ 的患者，且阿茲夫定在劑量水平5毫克／天的整體安全性良好，大多數不良事件為1級或2級。基於整體安全性和有效性考慮，阿茲夫定治療COVID-19的推薦劑量為5毫克／天。

* 不同法域的阿茲夫定COVID-19主要療效指標因不同的監管考量而存在差異，包括科學、公共衛生、道德及當地的實際因素（如疫情階段、監管方法的差異及開始臨床試驗時疫情高峰期缺乏全球既定準則）。從根本上說，監管機構會根據疫情階段、人口結構及醫療資源，對「具有臨床意義的獲益」賦予不同的優先順序。

業 務

俄羅斯的III期臨床試驗

俄羅斯的III期臨床試驗為多中心、前瞻性、隨機、雙盲及安慰劑對照臨床研究，旨在評估COVID-19患者口服阿茲夫定的安全性及有效性。我們的合作夥伴於2021年1月自俄羅斯聯邦衛生部（俄羅斯衛生部）取得III期臨床試驗批准，並於2021年6月開展III期臨床試驗。該試驗已於2022年11月完成。該研究的主要療效指標*已達標，證實了阿茲夫定的療效。根據次要療效指標，研究組與對照組之間並無統計學上的顯著差異。概無偏離臨床試驗方案。該俄羅斯試驗的數據與中國國家藥監局對阿茲夫定用於治療COVID-19的附條件批准無關，國家藥監局考慮是否轉為常規批准並不需要該等數據。

- **研究設計。** III期臨床試驗的主要目的是評估阿茲夫定（對比安慰劑）治療COVID-19患者的安全性及有效性。我們預期將從位於俄羅斯的十個研究中心招募314名患者（分為兩組，每組有157名患者）。試驗組的157名患者每日口服5毫克阿茲夫定，該劑量水平的有效性和安全性已在之前的研究中得到證實，而對照組的157名患者每日服用安慰劑片。治療週期持續14天，除非患者出院或撤回同意書，隨訪期最長31天。此試驗的主要療效指標是治療開始第7天臨床症狀緩解的患者比例以及達到該緩解的中位時間。次要療效指標包括患者評分、病毒清除時間、隨訪期末時症狀緩解的患者比例、患者評分增加一分或以上的患者比例及發展為嚴重或極嚴重病例的患者比例。
- **試驗狀態。** 試驗已於2022年11月完成。我們共招募314名患者（每組有157名患者）。280名患者（試驗組142名及對照組138名）已納入PPS分析。
- **有效性。** 臨床試驗的數據顯示，試驗組（接受阿茲夫定）及對照組（接受安慰劑）在兩個主要療效指標上存在統計學上的顯著差異（ p 值小於0.001）。於PPS分析中，接受阿茲夫定治療的患者中的40.1%（142名中的57名）在開始治療的第7天臨床症狀得以緩解，而接受安慰劑的患者的相關比例為10.9%（138名中的15名）。試驗組患者達到該緩解的中位時間為9天，而對照組患者為12天。在次要療效指標方面，在開始治療的第7天，試驗組患者的平均患者評分顯著低於對照組患者。就其他次要療效指標而言，兩組之間並無統計學上的顯著差異。
- **安全性。** 試驗顯示了阿茲夫定的整體安全性及耐受性良好。試驗組中的34名患者出現47次不良事件，而對照組中的35名患者出現50次不良事件。不良事件大多為輕度或中度。試驗組或對照組中概無患者出現任何嚴重不良事件。就不良事件的頻率及嚴重性方面而言，試驗組與對照組之間並無統計學上的顯著差異。

* 不同法域的阿茲夫定COVID-19主要療效指標因不同的監管考量而存在差異，包括科學、公共衛生、道德及當地的實際因素（如疫情階段、監管方法的差異及開始臨床試驗時疫情高峰期缺乏全球既定準則）。從根本上說，監管機構會根據疫情階段、人口結構及醫療資源，對「具有臨床意義的獲益」賦予不同的優先順序。

業 務

- **結論。**此試驗中，就兩個主要療效指標而言，試驗組所顯示的結果優於對照組。阿茲夫定亦展現良好的整體安全性及耐受性，試驗組與對照組之間在不良事件的頻率及嚴重程度方面呈可比結果。

巴西的III期臨床試驗

巴西的III期臨床試驗為多中心、隨機、雙盲及安慰劑對照的臨床研究，旨在評估中度至重度COVID-19患者口服阿茲夫定的安全性及有效性。負責註冊及執行試驗的第三方代理於2021年3月自巴西衛生監管局(ANVISA)取得III期臨床試驗的批准，並於2021年6月開展III期臨床試驗。該試驗乃為海外市場的潛在擴張而發起。該巴西試驗的數據與中國國家藥監局對阿茲夫定用於治療COVID-19的附條件批准無關，國家藥監局考慮是否轉為常規批准並不需要該等數據，因為該試驗乃根據當時全球疫情的發展而啟動，旨在支持潛在的海外監管申報(包括向美國FDA申報)以便在海外市場實現商業化。

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

其他研究

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

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

業 務

近期計劃

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

巴西。截至最後實際可行日期，在巴西的阿茲夫定III期臨床試驗已完成。

重要監管溝通

中國

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

- 於2020年3月，我們與藥審中心就擴展阿茲夫定適應症治療COVID-19及相關審評審批程序進行溝通。根據規管藥品上市及臨床試驗審批的相關法律法規，阿茲夫定擴展適應症用於治療COVID-19還需另外單獨進行臨床試驗，並須提交新的臨床試驗申請。我們無論是否滿足國家藥監局附條件批准阿茲夫定用於治療HIV感染的條件或阿茲夫定治療HIV感染的臨床試驗結果不會影響我們對阿茲夫定治療COVID-19的研發。此外，根據我們中國法律顧問向河南藥監局第六監管分局進行的諮詢，鑒於阿茲夫定用於治療HIV感染及COVID-19的藥物為相同的分子化合物，COVID-19適應症將被認為是阿茲夫定的適應症擴展，因此，將作為同一產品進行處理。根據我們的中國法律顧問的意見，河南藥監局第六監管分局是日常監管我們的中國營運公司河南真實的主管部門。
- 於2020年4月，根據(i)阿茲夫定在用於HIV治療的I期及II期臨床試驗中展示出的安全性；及(ii)在臨床前體外研究及一項初步臨床試驗中所展示出的阿茲夫定治療COVID-19的有效性，我們向藥審中心提交了申請，以啟動阿茲夫定用於COVID-19治療的III期臨床試驗。於2020年4月，我們已獲國家藥監局批准在中國進行阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗。
- 於2022年7月，我們向國家藥監局提交了一份NDA申請，以批准阿茲夫定用於治療COVID-19。國家藥監局按照《國家食品藥品監督管理局藥品特別審批程序》審查了我們的材料(包括中國及俄羅斯III期臨床試驗的數據)，並於2022年7月附條件批准將阿茲夫定適應症作為2.4類化學藥物(批准用於新適應症的含有已知活性成分的藥物)擴展到治療成人普通型COVID-19。根據該批准，我們能夠開始商業銷售用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定，並須(i)開展阿茲夫定對SARS-CoV-2病毒突變變種的藥效學研究；(ii)積極推進正在進行的阿茲夫定臨床試驗，並於完成後提交試驗

業 務

報告；(iii)持續收集批准後的有效性及安全性臨床數據；及(iv)自批准之日起三年內提交所需材料。

- 於2024年8月及2025年1月，我們就阿茲夫定治療COVID-19的常規批准與藥審中心進行了溝通。
- 在完成所有必需的研發工作後，我們於2025年7月提交了將附條件批准轉為常規批准的申請，並預期將於2026年上半年獲得常規批准。

俄羅斯

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

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

巴西

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

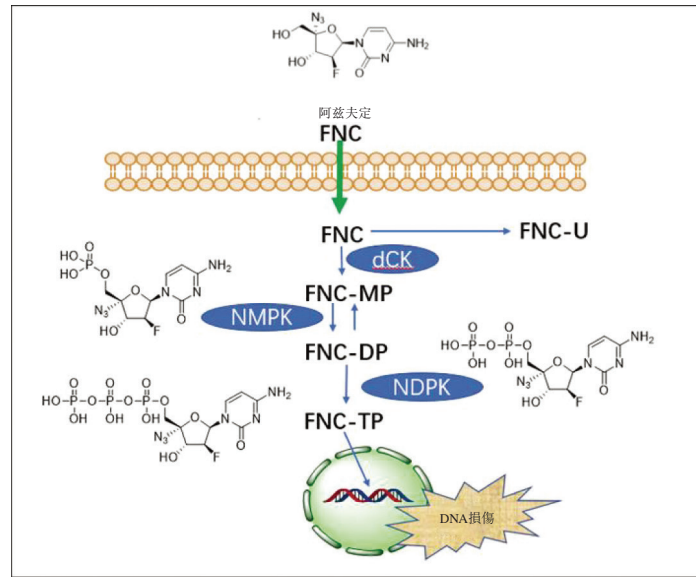
除上述情況外，我們並無就阿茲夫定用於治療COVID-19與國家藥監局、ANVISA或俄羅斯衛生部進行任何重大溝通。截至最後實際可行日期，在中國、俄羅斯或巴西用於治療COVID-19的阿茲夫定的審查或批准程序並無發生重大不利變化。

我們最終未必能夠成功開發及銷售用於治療COVID-19的阿茲夫定。

業 務

血液腫瘤

我們也正開發我們的核心產品阿茲夫定用於治療骨髓瘤、淋巴瘤和急性白血病。阿茲夫定具有雙重抗腫瘤機制，既可以抑制腫瘤細胞的DNA合成，又可以通過免疫調節提高免疫能力，發揮進一步的抗腫瘤作用。作為一種核苷類似物，阿茲夫定可通過穿透合成的核酸鏈並引起鏈終止來抑制癌細胞的生長及增殖。下圖說明阿茲夫定治療血液腫瘤的作用機制：



市場機遇及競爭

血液腫瘤包括淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病。白血病可進一步分為急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)及慢性骨髓性白血病(CML)。於2024年，中國血液腫瘤的主要種類(包括淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病)新發病例達0.20百萬例。估計於2030年達0.23百萬例，2024年至2030年的複合年增長率為1.7%。中國的血液腫瘤藥物市場規模已於2024年達到86億美元，並預計於2030年達到241億美元，複合年增長率為14.0%。

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

我們認為，與其他血液腫瘤藥物相比，阿茲夫定具有以下潛在優勢：

患者依從性改善。阿茲夫定(5毫克)透過日常口服可以有效治療，而現有用於治療血液疾病的核苷類化療藥物大多採用靜脈給藥。

業 務

安全性良好。阿茲夫定在我們針對HIV及COVID-19適應症的臨床試驗中表現出良好的安全性。臨床前體外研究表明，阿茲夫定可抑制細胞增殖，但於六個小時的治療中對健康人體PBMC及T細胞無細胞毒作用。此外，阿茲夫定耐受性良好，並在抑制腫瘤生長方面比阿糖胞苷療效更佳，其劑量水平(2毫克／公斤)遠低於阿糖胞苷(75毫克／公斤)。

增強免疫力。多項研究顯示，阿茲夫定還顯示出其有潛力提高患者免疫力。相比之下，其他核苷類化療藥物在臨床應用中表現出嚴重的骨髓抑制反應，顯示其具有免疫抑制作用。

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

我們已完成阿茲夫定治療骨髓瘤、淋巴瘤和急性白血病的臨床前研究。我們的體外及體內研究已證明阿茲夫定對血液腫瘤的有效性。阿茲夫定在多種血液系統惡性腫瘤模型中展現出穩定且呈劑量依賴性的抗腫瘤活性，耐受性良好，且未發生與藥物相關的死亡事件。我們已於2024年9月就阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局的IND批准，並於2025年1月啟動I期臨床試驗及於2025年6月完成I期臨床試驗。試驗結果的詳情，請參閱「阿茲夫定+抗PD-1—臨床結果概要—阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的I期臨床試驗」。我們已根據從I期試驗收集的數據，就治療血液腫瘤的IIa期臨床試驗提交IND申請、於2025年9月接獲受理通知，並於2025年12月獲得IND批准。我們預期於2026年開始IIa期臨床試驗及於2027年完成該試驗。我們預計將根據IIa期研究結果啟動IIb期臨床試驗。

IIa期臨床試驗設計

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

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

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

業 務

HIV感染患者中免疫功能重建不全者(INR)

我們亦正在開發阿茲夫定，用於治療INR—接受ART治療超過四年，血漿病毒載量維持在低於檢測限(即 <50 拷貝/毫升)超過三年，但在排除其他導致慢性 $CD4^+$ T細胞耗竭的原因後仍持續表現出 $CD4^+$ T細胞計數持續低於 350 個細胞/ μL 的HIV感染患者。我們已與中國醫學科學院北京協和醫院共同申請，將該適應症的研發列為2025年國家科技重大專項，並已獲中國科學技術部批准。

市場機遇及競爭

據估計，INR的發生率約為接受治療HIV患者的10%至40%。與免疫應答者相比，INR面臨顯著更高的機會性感染、惡性腫瘤、非愛滋病定義事件及死亡風險，突顯了儘管病毒學控制有效，但仍持續存在未被滿足的醫療需求。弗若斯特沙利文告知，截至最後實際可行日期，尚無任何在全球範圍獲批准用於治療HIV感染患者中INR的特定適應症療法。根據弗若斯特沙利文的資料，全球HIV感染患者中INR的患病人數由2020年的13.7百萬人增長至2025年的14.8百萬人，預計於2030年增長至15.5百萬人。在中國，患病人數由2020年的424,500人增加至2025年的462,500人，預計於2030年將達到528,200人。根據同一資料來源，中國用於治療INR的HIV藥物市場規模預計將在2028年達到人民幣23億元，到2030年將進一步增長至人民幣24億元，到2035年將達到人民幣25億元。全球用於治療INR的HIV藥物市場規模預計將在2028年達到228億美元，到2030年將進一步增長至257億美元，到2035年將達到363億美元。

臨床試驗概要及近期計劃

一項在中國進行的單中心、單臂、由研究者發起的探索性試驗(「IIT」)旨在評估阿茲夫定治療HIV感染患者中INR的療效。24名參與者入組後改用以阿茲夫定為基礎的三聯抗逆轉錄病毒治療方案，為期48週，其中原先ART治療中的拉米夫定被替換為每日服用一次3毫克的阿茲夫定。於隨訪第3、6、9及12個月，分別獲得24、24、23及21組配對數據。 $CD4^+$ T細胞絕對計數由基線 258.3 ± 61.5 個細胞/ μL 分別顯著增加到相應時間點的 337.9 ± 119.2 個細胞/ μL 、 364.7 ± 138.7 個細胞/ μL 、 387.0 ± 185.5 個細胞/ μL 及 358.7 ± 112.0 個細胞/ μL ，分別相應平均增加 79.7 ± 106.4 個細胞/ μL (配對t $p=0.0013$)、 106.4 ± 121.9 個細胞/ μL (配對t $p=0.0003$)、 124.3 ± 174.1 個細胞/ μL (配對t $p=0.0024$)及 89.0 ± 109.0 (配對t $p=0.0013$)個細胞/ μL 。 $CD4/CD8$ 比率顯示出持續的、具有統計學意義的改善，由基線的 0.522 ± 0.275 上升到第12個月的 0.679 ± 0.310 (配對t $p=0.0005$)，而 $CD8^+$ T細胞計數保持穩定，並無臨床意義上的變化。結果證實，以阿茲夫定為基礎的治療方案具備有效提高 $CD4^+$ T細胞計數、恢復 $CD4/CD8$ 免疫平衡及促進HIV感染的INR免疫重建的潛力，從而支持其廣闊的臨床應用前景。

我們預計將於2026年下半年提交在中國進行治療HIV感染患者中INR的關鍵性試驗的申請，並於2027年提交在美國進行同一療法的I期臨床試驗的IND申請。為最大限度地提高我們在美國獲得IND批准的可能性，我們計劃提交在中國進行的臨床前研究和臨床試驗(包括阿茲夫定的臨床前研究、I期、II期及III期臨床試驗)以及評估阿茲夫定用於治療HIV感染患者中INR的療效的IIT所產生的臨床結果。

我們最終未必能成功將阿茲夫定開發成為HIV感染患者中INR的治療藥物並將其上市。

用於腫瘤治療的阿茲夫定聯合療法

惡性腫瘤是威脅人類健康和生命的重大疾病。靶向治療的發展改變了許多癌症類型的治療模式，導致腫瘤市場快速擴張。詳情請參閱「行業概覽—腫瘤藥物市場—全球及中國腫瘤藥物市場」。作為一款雙機制核苷類藥物，阿茲夫定具有良好的安全性，

業 務

亦有望成為一種安全的抗腫瘤治療藥物。阿茲夫定可特異性、高選擇性地結合到腫瘤細小DNA中，使其無法完成複製，從而達到高效的抗腫瘤作用。同時，阿茲夫定與正常細胞的DNA結合極少。由於核苷藥物與非核苷化療藥物及各種靶向藥物相比具有不同的作用機制，因此阿茲夫定與任何非核苷化療藥物或靶向藥物的聯合治療可能產生協同效應。為掌握市場商機，並善用阿茲夫定的雙重抗腫瘤機制，我們一直在開發阿茲夫定的聯合療法及其他候選藥物，用於治療包括非小細胞肺癌、肝癌、結直腸癌在內的多種實體腫瘤，及將阿茲夫定的適應症擴展至血液腫瘤。

阿茲夫定+抗PD-1

為進一步研究阿茲夫定在癌症治療方面的潛力，我們正在開發阿茲夫定與抗PD-1的聯合療法，用於治療肝癌及結直腸癌。我們已與聯交所主板上市公司信達生物製藥(01801.HK)主要附屬公司信達生物製藥(蘇州)有限公司(「信達」)訂立合作協議，據此信達已同意無償供應足夠數量由信達擁有已商業化的抗PD-1藥物信迪利單抗(SINTILIMAB)，按雙方批准的研發計劃用於阿茲夫定+抗PD-1聯合療法治療癌症適應症的I期臨床試驗。信迪利單抗將成為我們未來標準治療方案中獨家指定的PD-1藥物。作為申辦者，我們將負責進行臨床試驗，而信達將獲得I期臨床數據。有關詳情，請參閱「— 我們的技術轉讓安排及合作 — 與信達簽訂合作協議」。

市場機遇及競爭

2024年全球結直腸癌新發病例約為2.0百萬例，位居所有惡性腫瘤第3位；中國新增病例為0.5百萬例，位居所有惡性腫瘤第2位。2024年全球肝癌新發病例約為0.91百萬例，位居所有惡性腫瘤第6位。

近年來，以程序性細胞死亡受體-1(PD-1)或程序性細胞死亡配體-1(PD-L1)的免疫檢查點抑制劑(ICI)為基礎的免疫治療發展迅猛，顯著改善了許多晚期惡性腫瘤如非小細胞肺癌、肝癌、結直腸癌等患者的預後。目前，由於仍有大部分患者對PD-1/PD-L1阻斷無應答，該機制尚未完全明確。其療效受限於腫瘤免疫原性，對「冷腫瘤」患者效果不彰，此問題在結直腸癌治療中尤為突出。目前，PD-1抑制劑僅對微衛星不穩定性(MSI-H)患者展現有限療效，此類患者約佔結直腸癌患者總數的5%。此外，獲准用於此適應症的藥物數量有限，整體效益仍有提升空間。絕大多數微衛星穩定型(MSS)結直腸癌患者通常對PD-1抑制劑治療反應不佳，導致臨床療效極低，由此產生了巨大的未滿足治療需求。因此，研發兼具抗腫瘤活性與調節腫瘤微環境的新型抗腫瘤藥物，對腫瘤的治療意義重大。

候選藥物的作用機制及優勢

PD-1是一種在免疫細胞(包括T細胞)表面表達的受體。癌細胞可以上調PD-L1的表達，PD-L1與T細胞上的PD-1結合，從而抑制CD4⁺ T細胞和CD8⁺ T細胞的增殖和活化，並抑制T細胞對癌細胞的反應。PD-1抑制劑阻斷PD-1與PD-L1之間的相互作用並恢復T細胞活性，從而增強對癌細胞的識別和緩解。阿茲夫定也可以作為免疫調節劑，有效恢復並增強T細胞的抗腫瘤殺傷功能。透過重塑腫瘤免疫微環境，它將免疫反應處於休眠狀態的「冷腫瘤」轉化為具有活躍免疫細胞浸潤的「熱腫瘤」，從而發揮抑瘤作

業 務

用。這一機制的腫瘤抑制效果與腫瘤微環境中MDSC的表達成相關性，在MDSC浸潤較多的實體瘤中效果會更好，例如肝癌、結直腸癌、非小細胞肺癌等。於2019年11月至2020年4月，我們開展阿茲夫定於抗腫瘤領域的臨床前研究，並於2022年6月至2023年6月持續進行阿茲夫定於該領域的臨床前研究。在我們於下文所述的臨床前動物研究中，我們驗證了這一機制。我們相信阿茲夫定與抗PD-1的聯合療法因其互補機制的作

用而有可能在治療肝癌及結直腸癌方面產生更強的效果。

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

我們在H22肝癌細胞系的同種移植模型中進行的臨床前研究中，與對照組相比，每天一次阿茲夫定(0.5毫克/公斤)和每週兩次PD-1抑制劑(10毫克/公斤)的聯合療法經過四週治療後顯著抑制了腫瘤生長，TGI率於第20日增加至90.4%，而相同劑量水平的阿茲夫定單藥療法組的TGI率為66.8%，相同劑量水平的抗PD-1單藥療法組的TGI率為79.6%。

此外，我們進行了數項IIT，以評估阿茲夫定治療腫瘤適應症的潛力。

- 於2023年9月至2024年3月，我們進行一項關於阿茲夫定(4毫克)的研究者發起的開放標籤臨床試驗(試驗編號FNC23003)，以評估其治療多種晚期實體瘤的療效及安全性，其中包括NSCLC、肝癌及結直腸癌。合共入組21例患者(包括6例肝癌、5例NSCLC及4例結直腸癌)，其中11例患者既往接受過抗PD-1/PD-L1治療。影像學評估顯示，與既往未接受PD-1/PD-L1免疫治療的患者相比，既往接受過PD-1/PD-L1免疫治療的患者腫瘤縮小程度更大。
- 於2024年4月，我們取得河南省一家三甲綜合醫院倫理委員會的批准，可進行一項由研究者發起的臨床試驗(試驗編號FNC-IIT-C003)，以評估阿茲夫定(5毫克)在治療晚期實體瘤中的安全性及有效性。截至最後實際可行日期，該項試驗仍在進行中。
- 於2024年5月，我們在上海一家三甲綜合醫院啟動了一項由研究者發起的臨床試驗(試驗編號FNC-IIT-C001)，以評估阿茲夫定在治療晚期實體瘤中的安全性、耐受性及初步抗腫瘤療效。截至最後實際可行日期，該項試驗仍在進行中。

臨床結果概要

阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的I期臨床試驗

I期臨床試驗是一項針對晚期實體瘤受試者的單臂、多中心、開放標籤臨床研究。主要目的是評估阿茲夫定片治療晚期實體瘤患者的安全性和耐受性，探索DLT、MTD並釐定RDE。次要目的是評估阿茲夫定片治療晚期實體瘤患者的PK特徵、抗腫瘤療效及對生活質素的影響。探索性目的為研究PD-L1在腫瘤組織的表達水平及其與療

業 務

效的相關性；研究腫瘤微環境的變化；評估給藥前後全血骨髓源性抑制細胞(MDSC)、淋巴細胞分型(CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞、調節性T細胞等)及細胞因子(干擾素、白細胞介素等)的變化，及其與療效的相關性。

我們在無涉及任何其他第三方的情況下製備及遞交IND申請，並已於2024年9月就阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的臨床試驗獲得國家藥監局的IND批准。我們於2025年1月啟動I期試驗並於2025年6月完成該試驗。九名患者入組I期臨床試驗。已完成的臨床試驗已達到其主要及次要療效指標，且並無偏離臨床試驗方案。

試驗設計。設有三個劑量組／隊列：低(4毫克)，中(6毫克)及高(8毫克)，每個劑量組計劃招募3名至6名受試者，整個I期試驗招募合共12名至18名受試者。合資格的受試者將按招募順序獲分配至三個劑量組。彼等將在第一天(D1)接受單劑量，並接受觀察四天，然後從第五天(D5)開始連續21天(D5至D25)接受持續每天給藥(QD)。我們將採用「3+3劑量遞增設計」，並由安全監察委員會決定劑量的遞增。僅於當前劑量隊列的所有受試者均已完成DLT評估(D1-D25)後，方會在下一個劑量隊列開始該研究。在每名受試者完成DLT評估且研究人員確定繼續治療的益處大於風險後，受試者可繼續以原有劑量接受阿茲夫定片，直至疾病進展、死亡、出現無法接受的毒性、開始其他抗癌治療、撤回知情同意、失訪或因其他原因而停藥(以先發生者為準)。倘在最大劑量下無法確定阿茲夫定片的MTD，安全監察委員會將根據現有安全性及初步療效數據，討論是否探索更高劑量。

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

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

療效。該試驗招募的受試者的年齡中位數為58歲。大部分(66.7%)為男性。根據美國癌症聯合委員會分期手冊(第8版)，所有受試者均屬IV期。大多數(88.9%)在獲招募時患有轉移性疾病，其中最常見的轉移性部位為淋巴結轉移(88.9%)，其次為肺轉移(55.6%)、腎上腺轉移(33.3%)、腦轉移(22.2%)及胸膜轉移。過半數參與者(66.7%)過往曾接受三項線數治療，且過往抗PD-1/抗PD-L1治療的持續時間中位數為13.207個月。FAS包括九名受試者。根據FAS分析集：DCR為33.3%(95% CI：7.49%，70.07%)。整體中位PFS為1.5個月(95% CI：1.45，NA)，3個月無惡化存活率為31.3%(95% CI：4.78%，64.08%)、整體中位存活期不可評估(95% CI：1.91，NA)，3個月整體存活率為88.9%(95% CI：43.30%，98.36%)。

業 務

截至數據分析截止日期(2025年5月24日)，8毫克劑量組中的三名受試者尚未進行其首次腫瘤評估，且並無基線後腫瘤評估數據。6毫克劑量組中的一名受試者並無基線後腫瘤評估數據，並無納入PPS分析集。該PPS分析集療效分析僅集中於4毫克劑量組的3名受試者及6毫克劑量組的其餘2名受試者。根據研究人員的評估，概無受試者達到完全緩解(CR)或部分緩解(PR)，但6毫克劑量組中的一名受試者達到最佳緩解，即SD改善。4毫克劑量組的DCR為95% CI 0.84%，而6毫克劑量組的DCR為95% CI 1.26%至98.74%，整體DCR為95% CI 5.27%至85.34%。4毫克劑量組的中位PFS為1.4個月(95% CI 1.45至NA)，6毫克劑量組的中位PFS為1.9個月(95% CI NA至NA)，整體中位PFS為1.9個月(95% CI 1.45至NA)。

重要溝通及後續步驟

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

我們於2025年12月提交阿茲夫定+抗PD-1聯合療法用於治療肝癌及結直腸癌的IND申請，並於2026年2月獲得IND批准。此外，我們已於2024年8月在中國開展一項由研究者發起針對中國晚期實體瘤患者的單臂、單中心、開放標籤臨床研究，以評估阿茲夫定的安全性、耐受性及初步抗腫瘤療效。我們正在進行該試驗的劑量遞增(3毫克、4毫克、5毫克、6毫克、7毫克及8毫克)階段及劑量擴展階段，並計劃每個階段分別招募16至60名及30至120名患者。作為我們全球擴張戰略的一部分，我們還計劃在中國獲得IND批准後，在海外法域申請阿茲夫定+抗PD-1聯合療法的IND。

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

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

阿茲夫定+哆希替尼

作為核苷類似物，阿茲夫定可誘導腫瘤細胞釋放損傷相關模式分子(DAMPs)，這些分子與免疫細胞相互作用，可提高抗原呈現細胞的抗原呈現能力，進而增強T細胞殺傷腫瘤細胞的能力；另一方面阿茲夫定在腫瘤微環境中可以減少骨髓源性抑制細胞，並增加自然殺傷(NK)細胞及T細胞的浸潤與增值，進而增強免疫細胞對腫瘤細胞的殺傷作用。我們相信阿茲夫定與哆希替尼的互補機制有可能在治療非小細胞肺癌方面產生協同效應。在我們對NCI-H1975非小細胞肺癌細胞系的CDX模型的臨床前研究中，每天一次阿茲夫定(1毫克/公斤)和每天一次哆希替尼(2.5毫克/公斤)的聯合療法表現出TGI率增加至92.82%，而哆希替尼同劑量單獨療法組的TGI率為87.50%。我們已完成臨床前研究，並基於2025年5月完成的哆希替尼治療非小細胞肺癌I期臨床試驗結果及2025年6月完成的阿茲夫定治療晚期實體瘤患者的I期臨床試驗結果，於2025年9月取得阿茲夫定+哆希替尼用於治療非小細胞肺癌的IND批准。我們於2025年11月啟動I/IIa期臨床試驗。

業 務

進行中的I期／IIa期臨床試驗摘要

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

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

I期試驗包括五個給藥組，分別為哆希替尼80毫克+阿茲夫定6毫克、哆希替尼160毫克+阿茲夫定6毫克、哆希替尼160毫克+阿茲夫定8毫克、哆希替尼200毫克+阿茲夫定6毫克及哆希替尼200毫克+阿茲夫定8毫克。截至最後實際可行日期，我們已為第一劑量組招募一名受試者、為第二劑量組招募三名受試者，以及為第三劑量組招募三名受試者。

劑量遞增階段的兩個遞增隊列均採用「3+3」加速滴定設計。DLT的觀察期為第1天至第21天。若遞增至最高劑量後仍無法確定MTD，研究人員及申辦者可共同決定是否繼續劑量遞增（並確定具體劑量）或停止劑量遞增。

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

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

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

業 務

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

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

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

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

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

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

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

於研究期間，收集血液樣本以進行PK評估。

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

重要溝通及後續步驟

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

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

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

阿茲夫定+CTX

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

業 務

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

考慮到來自治療實體瘤的I期試驗的數據可支持治療血液腫瘤的後期臨床試驗及聯合療法的臨床試驗，我們已提交治療血液腫瘤的阿茲夫定單藥療法的II期臨床試驗的IND申請、於2025年9月接獲受理通知，並於2025年12月獲得IND批准。我們預計將於2026年下半年提交阿茲夫定+CTX用於淋巴瘤治療的IND申請。於獲批准後，我們擬進一步探索聯合療法在臨床試驗中的潛力，包括研究降低CTX劑量的聯合療法的可行性，以減輕產品的潛在不良反應並提高產品的安全性。

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

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

全口服長效複方片劑

HIV是一種高度變異的病毒，目前還沒有一種藥物能夠有效預防病毒突變。一旦病毒突變，治療難度將大幅提升。因此，《中國艾滋病診療指南（2024版）》目前建議同時使用至少兩種或三種作用機制不同的藥物。阿茲夫定／CL-197可實現對三個靶點的聯合作用，因此該複合片本身就是一種用於治療HIV感染的雞尾酒療法，而根據臨床前研究數據，該複合片亦預期將降低出現耐藥性的風險。

值得注意的是，全球目前所有可用的HIV治療方法均需每日給藥。即使是可每兩週注射一次的長效藥物（如艾博衛泰），仍需要每日聯合服用其他兩種口服藥物，這可能會影響患者的依從性。

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

業 務

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

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

我們最終未必能夠成功開發全口服長效複方片劑並將其上市。

CL-197 – 我們的核心產品

除阿茲夫定外，我們正在開發CL-197，這是另一種新型NRTI，可通過模擬內源性嘌呤核苷酸來抑制逆轉錄，在HIV感染治療中具有潛在長效作用。口服灌胃給藥動物模型的藥代動力學研究表明CL-197在PBMC中的半衰期約為168小時，證實其具有潛在的長效性，可能有助提高用藥依從性。CL-197在I期臨床試驗中在安全性、耐受性及PK特徵方面顯示出令人鼓舞的結果。

我們已於2021年12月完成CL-197的IND支持性臨床前研究，並於2022年7月在中國提交了CL-197的IND申請，於2022年10月獲國家藥監局批准。我們於2023年8月在中國開展CL-197的I期臨床試驗，並已於2025年3月完成該試驗。我們已於2025年9月獲得倫理委員會關於CL-197 IIa期臨床試驗的批准。藥審中心於2025年10月審查IIa期試驗設計並表示無異議。我們於2025年11月啟動IIa期試驗，預期於2026年完成IIa期試驗並啟動IIb期試驗。

作用機制

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

市場機遇及競爭

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

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

業 務

在研IIa期臨床試驗概要

我們正在進行阿茲夫定治療成人HIV感染的IIa期臨床試驗，以探索CL-197膠囊治療初治HIV-1患者的療效，並評估初治HIV感染者單次服用膠囊的安全性、耐受性、PK特徵及藥物暴露量／藥物比率。這是一項單中心、單臂、單一劑量、開放標籤的試驗，於2025年11月開始。

試驗設計。臨床試驗的主要目的是探索CL-197膠囊治療初治HIV患者的療效。次要目的是(i)評估單劑量CL-197膠囊對初治HIV-1感染者的安全性及耐受性，(ii)評估單劑量CL-197膠囊對初治HIV-1感染者的PK特徵及藥物暴露量，及(iii)評估初治HIV感染者服用單劑量CL-197膠囊後免疫功能(CD4⁺ T細胞計數)的變化。

臨床試驗將分為三個劑量組，即10毫克、30毫克及60毫克，每組包含8名參與者。臨床試驗將分兩部分進行：

- 第一部分：首先將進行單劑量研究，劑量為30毫克。一旦所有參與者在第13天退出研究後，安全評估團隊(主要研究者及申辦者代表)將決定是否進行第二部分，以決定繼續或終止研究。倘繼續進行研究，則會進行第二部分。
- 第二部分：將對60毫克劑量組進行單劑量研究。待所有受試者完成給藥後，將對10毫克劑量組進行單劑量研究。

每個部分可分為三個階段：篩查期(D-28~D-1)、基線期(D-3~D-1)以及給藥及樣本採集期(D1-D13)。在288h(D13)後完成採樣後，受試者將盡快轉為接受標準化抗HIV治療。

主要療效指標是第8天HIV-1 RNA的Log₁₀值較基線的變化。次要療效指標是(i)CL-197膠囊與PK/PD的相關性，(ii)第11天HIV-1 RNA Log₁₀值較基線的變化，(iii)第13天CD4⁺ T細胞計數較基線的變化、(iv)不良事件／嚴重不良事件的發生率，及(v)CL-197膠囊的PK參數。

安全性參數包括：生命體徵、身體檢查、全血細胞計數、尿液分析、血液生化及抽血驗孕(僅限女性受試者)。研究人員須觀察所有受試者於臨床試驗期間發生的任何不良事件，並須記錄有關臨床特徵、嚴重程度、發生時間、終止時間、治療措施和結果，並確定與研究藥物之間的相關性。

非房室模型藥代動力學參數須根據血藥濃度數據進行估計及分析，並須計算主要PK參數。

PD數據須進行分析及評估，包括比較第11天及第8天與基線相比的HIV-1 RNA Log₁₀值、第13天的CD4⁺ T細胞計數較基線的變化。

安全性分析採用安全性分析集(SS)進行，並分析不良事件／嚴重不良事件的發生率。臨床實驗室檢測值、生命體徵、心電圖等須根據數據類型進行相應的描述性統計分析。

I期臨床試驗概要

試驗設計。I期臨床試驗是一項在中國進行的單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照及單次遞增劑量試驗，以評估CL-197在健康受試者中單次劑量給藥後的安全性、耐受性及PK特徵。主要療效指標為CL-197安全性及耐受性指標。次要療效指標為CL-197

業 務

的PK特徵。我們合共招募44名受試者，彼等將分配至五個不同劑量等級的組別（1毫克、10毫克、30毫克、60毫克及100毫克）。我們將4名受試者分配至1毫克組別及各10名受試者分配至餘下組別（該等組別中8名接受CL-197及2名接受安慰劑）。各受試者僅將按指定劑量水平獲得一劑CL-197或安慰劑。

試驗狀態。I期臨床試驗於2023年8月啟動，招募合共44名受試者，並已於2025年3月完成。已完成的臨床試驗已達到其主要及次要療效指標，且並無偏離臨床試驗方案。

試驗結果。CL-197在I期臨床試驗中在安全性、耐受性及PK特徵方面顯示出令人鼓舞的結果。值得注意的是，單劑量1至100毫克（該試驗的最大劑量）的CL-197膠囊耐受性良好，未觀察到劑量相關的不良事件。此外，I期臨床試驗的臨床數據顯示，部分CL-197在口服後分佈至外周血單個核細胞(PBMC)。CL-197在PBMC中轉化為其活性形式 (CL-197-TP) 後，其半衰期與血漿相比顯著延長，表明其具有長效機制。

臨床前研究概要

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

重要溝通及近期計劃

我們與河南師範大學（一所中國公立大學）及美泰寶於2022年7月在中國提交了CL-197的IND申請並於2022年10月獲得IND批准。根據三方於2022年4月6日訂立的框架協議，三方將成為向國家藥監局申請註冊CL-197的共同申請人，但我們將獨立開展所有後續研發工作，且仍為CL-197的唯一MAH。考慮到美泰寶及河南師範大學在早期藥物發現階段的貢獻，其有權在IND申請及臨床試驗中被列為共同申辦者。在獲得相關主管機關批准的前提下，臨床試驗申辦者可於獲得IND批准後進行變更。我們預期從國家藥監局獲得該等批准不會面臨任何障礙。

我們於2023年8月開始CL-197的I期臨床試驗並於2025年3月完成該試驗。我們於2025年9月獲得倫理委員會關於CL-197 IIa期臨床試驗的批准。藥審中心於2025年10月審查IIa期試驗設計並表示無異議。我們於2025年11月啟動IIa期試驗，預期於2026年完成IIa期試驗並啟動IIb期試驗。作為我們全球擴張策略的一環，我們亦計劃為CL-197在美國等海外法域申請IND。

我們最終未必能夠成功開發用於治療HIV感染的CL-197並將其上市。

哆希替尼 – 我們的核心產品

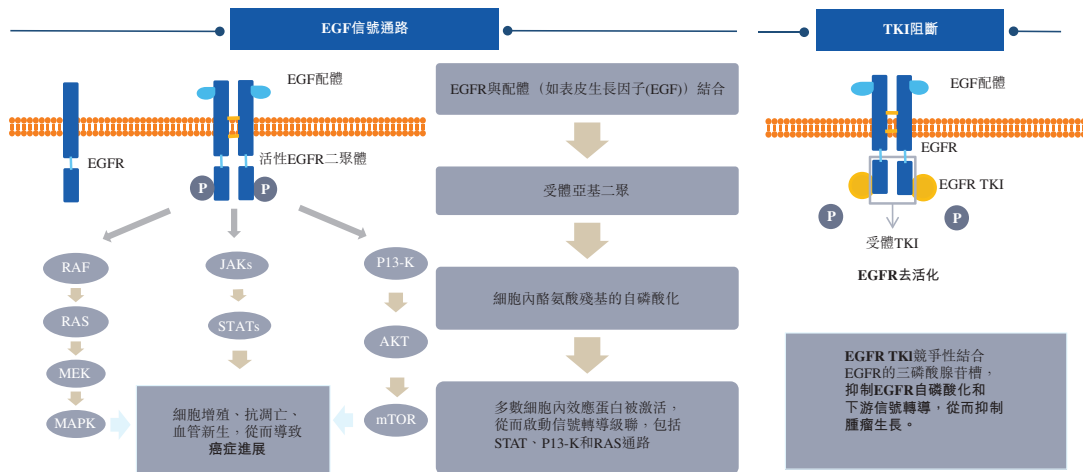
我們正在研發我們的核心產品哆希替尼，其為一種活性、選擇性的口服表皮生長因子受體(EGFR)靶向候選藥物，用於治療晚期EGFR突變陽性非小細胞肺癌（中國最常見的肺癌類型之一）。哆希替尼旨在滿足晚期非小細胞肺癌患者的臨床需求，該等患者攜帶EGFR突變，對前幾代靶向藥物具有耐藥性。臨床前藥代分佈研究顯示，在肺部與腦部組織中，哆希替尼含量高於奧希替尼，這說明哆希替尼在治療肺癌及肺癌腦轉移方面具有優勢。

業 務

我們（作為哆希替尼臨床試驗的唯一申辦者）正在中國進行I期／II期臨床試驗，以研究哆希替尼的安全性及療效。我們已於2025年5月完成I期試驗，即I期／II期試驗的劑量遞增階段。在I期臨床試驗中，我們招募23名患者，並觀察到整體安全性良好及劑量相關療效良好。在哆希替尼20毫克、40毫克、80毫克、160毫克、200毫克或240毫克劑量組中，並無發現DLT。此外，哆希替尼從20毫克劑量開始展現療效，且80毫克及以上劑量組的受試者獲得更顯著的臨床獲益。其中，240毫克劑量組的3例患者腫瘤評估顯示療效顯著，其中1例患者評為縮小的SD及2例患者評為PR。

作用機制

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



資料來源：弗若斯特沙利文

市場機遇及競爭

肺癌是全球及中國發病率和死亡率最高的惡性腫瘤，其中，非小細胞肺癌是原發性肺癌中最常見的類型，非小細胞肺癌佔全球所有肺癌病例的約85%。中國非小細胞肺癌的發病人數於2024年達到約0.9百萬例。預期2030年中國非小細胞肺癌的發病人數將進一步增至約1.1百萬例。

由於非小細胞肺癌的生存率低、多種疾病亞型的複雜性及耐藥性等原因，中國非小細胞肺癌患者具有龐大未被滿足的臨床需求。根據美國國家綜合癌症網絡指南，早期非小細胞肺癌的治療以手術及放療為主。此外，包括EGFR-TKI在內的靶向藥物被用於治療晚期非小細胞肺癌患者。截至最後實際可行日期，在中國有19款EGFR-TKI獲批用於非小細胞肺癌治療，其中10款已獲批用於晚期EGFR突變陽性非小細胞肺癌的一線治療。請參閱本文件「行業概覽－腫瘤藥物市場－非小細胞肺癌藥物市場」。非小細胞肺癌靶向治療通常是突變特异性治療，對新出現的突變的療效可能下降。前兩代EGFR-TKI一般靶向EGFR的敏感及中度敏感突變，但對EGFR T790M無效。奧希替尼是第三代EGFR-TKI，但其主要毒性代謝物AZ5104對野生型EGFR的選擇性降低，這導致對其潛在毒性影響的高度關注。

業 務

哆希替尼是一款正在研發中的候選藥物，用於治療晚期EGFR突變陽性非小細胞肺癌。我們正在根據現有的臨床前及臨床數據評估其潛在特性。與奧希替尼相比，哆希替尼在體外試驗及動物研究中顯示出的抗腫瘤活性的療效及安全性有所提升，並在肺部及腦部組織中的暴露量更高。

臨床及臨床前結果概要

I期／II期臨床試驗

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

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

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

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

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

業 務

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

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

我們預期於2026年完成II期試驗。

臨床前研究

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

- *安全性*。哆希替尼的非臨床毒性評估包括在雄性及雌性大鼠和比格犬的28天重複口服給藥毒性研究。在大鼠毒性研究中，大鼠每天口服餵藥哆希替尼4、10、20及40毫克／公斤共28天。該研究的無可見有害作用水平（NOAEL）被確定為雄性大鼠4毫克／公斤／天，雌性大鼠為20毫克／公斤／天。該研究的最高非嚴重毒性劑量（HNSTD）被確定為雄性大鼠40毫克／公斤／天，雌性大鼠為20毫克／公斤／天，在不高於HNSTD劑量水平下未觀察到明顯的毒性反應。在比格犬的毒性研究中，比格犬每天口服餵藥哆希替尼1、3及6毫克／公斤共28天。該研究的NOAEL被確定為6毫克／公斤／天。在不高於NOAEL劑量水平下未觀察到明顯的毒性反應。
- *有效性*。在臨床前研究中，哆希替尼對患者衍生的EGFR突變陽性非小細胞肺癌細胞系BaF3、HCC827及NCI-H1975的異種移植模型顯示出劑量依賴性抑制活性。其中，HCC827對哆希替尼最敏感。從0.5毫克／公斤的劑量開始觀察到在大鼠模型中抑制HCC827生長的功效。劑量為1毫克／公斤時，哆希替尼對HCC827的腫瘤生長抑制（TGI）為110.4%。從1.5毫克／公斤的劑量開始觀察到在大鼠模型中抑制NCI-H1975生長的功效。劑量為3毫克／公斤時，哆希替尼對NCI-H1975的TGI為93.6%。從2.5毫克／公斤的劑量開始觀察到在大鼠模型中抑制BaF3生長的功效。劑量為5毫克／公斤時，哆希替尼對NCI-H1975的TGI為103.5%。對於三種選定的癌細胞系，在相同劑量水平下，哆希替尼表現出與奧希替尼相當的劑量依賴性抑制活性。

業 務

重要溝通及後續步驟

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

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

我們最終未必能夠成功將哆希替尼開發成為非小細胞肺癌的治療藥物並將其上市。

ZSSW-136

ZSSW-136是一種新型拓撲異構酶I(TOPO1)酶抑制劑，其參與DNA的過旋或欠旋，在裂解反應過程中特別容易受到TOPO1抑制劑的影響。

過去幾十年來，使用最廣泛的TOPO1抑制劑是伊立替康，一種喜樹鹼(CPT)衍生物，其已成為多種抗腫瘤聯合療法的基石。60多年來，CPT及其衍生物(如伊立替康)一直被用作標準的化療藥物。然而，CPT藥物的改良主要集中在修飾CPT核心母核的側鏈，而未改變其核心五環平面結構。因此，現有藥物大多共享相同類型的核心結構。CPT藥物面臨原發性及治療後的耐藥性問題，這也是行業面臨的共同挑戰。

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

我們最終未必能夠成功將ZSSW-136開發成為實體瘤的治療藥物並將其上市。

MTB-1806

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

中國AIS的發病人數從2019年的3.4百萬例增加至2024年的4.3百萬例，並預計將進一步增加至2030年的5.8百萬例。這表明對有效和安全的腦卒中藥物的臨床需求日益增加。

我們已開始對MTB-1806進行臨床前研究。到目前為止，MTB-1806已證明了其在藥效學研究中的有效性，其有效減少了梗塞(腦組織死亡)體積和腦腫脹體積並改善了神經行為評分。此外，在較低的藥物給藥方案(10mpk和15mpk)下，我們在全腦缺血再灌注損傷大鼠模型中對MTB-1806進行評估，該損傷通常與缺血性腦卒中相關。研

業 務

究結果表明，在該臨床前模型中，MTB-1806與腦水腫和神經功能缺損評分降低有關。臨床前研究也證明了良好的劑量－效應關係。動物實驗結果表明，MTB-1806對AIS後腦梗死面積形成的抑制率為75.3%，是NBP約三倍。人肝微粒體中的體外穩定性試驗表明，MTB-1806的半衰期是19.09小時，是NBP（一小時以下）約19倍，因此可一天用藥一次。小鼠急性毒性試驗結果表明，MTB-1806的毒性低於NBP，其半數致死劑量約為NBP的3倍，顯示出更好的安全性。此外，MTB-1806的使用能減少腦缺血梗死面積，MTB-1806對腦缺血再灌注大鼠腦梗死面積降低到12.0%，小於NBP的37.5%。在大鼠模型中，MTB-1806在體內暴露及口服生物利用度方面的PK亦優於NBP。單次胃內注射MTB-1806後，在犬模型中未觀察到體重顯著異常，MTD（不會引起不可接受的副作用的藥物或治療的最高劑量）超過80毫克／公斤／天。存在明顯的毒代動力學與劑量關係，無顯著性別差異。所有動物模型均顯示出對MTB-1806的良好耐受性，給藥前後均未觀察到異常情況。

我們預期於2026年下半年完成臨床前研究及提交IND申請。

我們最終未必能夠成功開發MTB-1806並將其推向市場。

ZS-2004

我們正在開發ZS-2004（一種GRPR靶向拮抗劑），將其作為一種診療一體化放射性配體，用於對表達GRPR的惡性腫瘤（包括肺癌、乳腺癌及前列腺癌）進行分子影像診斷及靶向放射性核素治療。通過利用某些腫瘤類型中GRPR的過度表達，ZS-2004旨在實現腫瘤的可視化診斷影像，並將來自lutetium-177的β粒子射線遞送至腫瘤細胞，從而引發DNA損傷並可能導致腫瘤細胞死亡。

臨床前研究已對ZS-2004的藥代動力學、生物分佈、療效及安全性進行了評估。在PC-3小鼠腫瘤模型中進行的體內PET/SPECT顯像顯示，腫瘤部位有明顯的蓄積，且具有良好的腫瘤與非靶標(T/NT)比率，支持強效的腫瘤可視化。生物分佈研究進一步證實，藥物優先被腫瘤攝取，且在正常組織和器官中的滯留有限。在藥理學研究中，ZS-2004在PC-3細胞系來源的異種移植(CDX)小鼠模型中產生了強大的腫瘤生長抑制作用（在第52天，每兩週給藥一次共三次的劑量下，TGI = 96.9%）。在非臨床安全性評價中，ZS-2004展現出良好的耐受性。在小鼠模型中，即使給藥劑量高達預期最大臨床治療劑量的人體等效劑量(HED)的98倍，亦未觀察到顯著的系統性毒性。

我們預計將於2027年提交I期臨床試驗的IND申請。

我們最終未必能夠成功開發ZS-2004並將其推向市場。

ZS-1004

ZS-1004是一種以PSMA為靶點的雙載荷抗體偶聯藥物(ADC)，由一種專有人源化單克隆抗體、一種高度親水性連接子及一種經過優化的雙載荷配置組成，並具有受控的整體藥物裝載量及經調研的載荷比率，旨在提高耐受性。與腫瘤細胞上的PSMA結合後，ZS-1004迅速被內吞並進行溶酶體處理，以釋放兩種細胞毒性載荷－一種微管抑制劑及一種拓撲異構酶I抑制劑－從而實現對腫瘤細胞增殖的協調抑制並誘導腫瘤細胞死亡。

業 務

在臨床前研究中，ZS-1004展現出高度均一的偶聯特徵、強大的血漿穩定性以及良好的藥代動力學特性。與PSMA結合後，ZS-1004進行高效的內吞及載荷釋放，從而產生強效的腫瘤細胞殺傷作用。在22Rv1細胞系來源的異種移植(CDX)小鼠模型中，單次靜脈注射2mg／公斤劑量的ZS-1004，在給藥後直至第27日均產生了強大且持久的腫瘤生長抑制作用。

我們預計將於2027年提交I期臨床試驗的IND申請。

我們最終未必能夠成功開發ZS-1004並將其推向市場。

我們的技術轉讓安排及合作

鄭州大學技術轉讓協議

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

下表概述阿茲夫定知識產權轉讓協議的主要條款：

- **技術轉讓範圍。** 鄭州大學將阿茲夫定核心專利(專利編號：ZL200710137548.0)的所有權利及國家藥監局有關阿茲夫定的任何現有及未來批准轉讓予興宇中科。興宇中科為該等權利的唯一權利持有人，有權在全球範圍內對於治療HIV、HBV及HCV感染的阿茲夫定進行開發、申請臨床試驗／註冊批准、製造及尋求合作。訂約方將共同投資開發阿茲夫定，用於治療腫瘤。鄭州大學也同意將阿茲夫定在中國以外法域的任何相關後續專利權轉讓予興宇中科，而不附帶任何附加條件；或者雙方作為共同申請人申請有關專利權。
- **臨床試驗及監管註冊。** 興宇中科將負責後續臨床試驗及註冊工作，而鄭州大學將全力提供技術支持。興宇中科承擔與該註冊工作相關的所有成本。雙方應被指定為任何後續國家藥監局註冊申請的申請人。
- **轉讓費及付款時間表。** 阿茲夫定知識產權的轉讓費為人民幣40.0百萬元，須分三期支付：(i)於阿茲夫定知識產權轉讓協議簽訂後30天內，須支付第一期付款人民幣5.0百萬元。我們已於2012年1月完成有關付款；(ii)於阿茲夫定的核心專利所有權妥為轉讓後30天內，須支付第二期付款人民幣7.0百萬元。我們已於2014年2月完成有關付款；(iii)於阿茲夫定已取得用於治療HIV的IND批准後30天內，須支付末期付款人民幣28.0百萬元。經相關訂約方其後協定，我們已分別於2018年11月及2021年4月完成有關付款。所有三期款項均已由我們的營運資金支付。
- **研發成本。** 興宇中科承擔與開發阿茲夫定作為1.1類新藥有關的所有研發成本，包括鄭州大學就IND申請所產生並經興宇中科書面批准的研發成本。
- **鄭州大學的責任。** 鄭州大學應完成阿茲夫定的所有研發工作，直至其取得IND批准。

業 務

- **保密性。**雙方須對所有研究及註冊資料及文件嚴格保密，但在阿茲夫定知識產權轉讓協議簽訂前鄭州大學已公開的公開可得資料除外。
- **期限。**協議自2011年12月16日起生效，並將於阿茲夫定的核心專利屆滿時終止。

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

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

作為一種具有雙靶點作用機制的新型核苷化合物，阿茲夫定的結構特徵顯示其可能具有抑制腫瘤細胞增殖的活性。鄭州大學發現，阿茲夫定能透過終止病毒DNA鏈的延伸來抑制病毒複製，因此該校在進行抗HIV研究的同時，亦同步探索其抗腫瘤潛力，並確認了其具備一定的抗腫瘤活性。此種做法符合弗若斯特沙利文所建議的創新藥物開發常規，即探索化合物的更廣泛臨床潛力。阿茲夫定癌症專利為我們理解阿茲夫定在血液癌症及實體瘤中的潛在抗腫瘤效果，提供了初步依據。我們取得這項與癌症相關的適應症專利，旨在開發阿茲夫定用於該適應症，以避免在未來將阿茲夫定應用於更多適應症時可能面臨的任何限制。我們針對阿茲夫定在癌症適應症方面的持續研發，將完全基於我們自主開發的專業技術，且不會依賴於已轉讓的適應症專利。此外，此類專利構成了我們有關阿茲夫定腫瘤適應症的更廣泛知識產權組合的一部分，並有助於我們進一步開發及保護衍生技術，例如聯合療法。

根據阿茲夫定知識產權轉讓協議、阿茲夫定更新協議及確認書，我們的中國知識產權顧問認為，截至阿茲夫定更新協議日期，向河南真實轉讓阿茲夫定的知識產權已完成。因此，據中國知識產權顧問表示，(i)河南真實具有全權進行阿茲夫定的任何後續研發及商業化、其製備方法及其任何潛在適應症的醫藥用途；(ii)河南真實亦有權自行改進或進一步開發已轉讓的專利權，並成為因有關開發產生的任何實質或創新技術進步及其所包含知識產權的獨家權利持有人；及(iii)於轉讓後，除經河南真實允許，鄭州大學不再有權以任何方式在商業上利用已轉讓的專利權。因此，誠如我們的中國知識產權顧問所告知，我們對研發、商業化及因日後在中國內地及其他海外市場研發阿茲夫定而產生的知識產權所有權上擁有獨立、自主及完全的權利。此外，誠如我們的中國知識產權顧問基於核心產品FTO分析所提供的建議，目前並無任何專利或待審專利申請會阻礙我們與阿茲夫定相關的研發或商業化活動。我們的中國知識產權顧問亦

業 務

告知，根據目前正在開發的阿茲夫定適應症，我們無需向第三方取得任何其他專利，即可針對阿茲夫定進行進一步的研發及商業化活動。因此，董事認為，我們對阿茲夫定擁有足夠的知識產權保護，且認為無須自第三方收購任何進一步知識產權以推進阿茲夫定的研發及商業化。

根據阿茲夫定知識產權轉讓協議、阿茲夫定更新協議及確認書取得專利後，我們一直獨立於鄭州大學或任何其他第三方（惟在符合行業規範下委聘進行輔助及支援研發活動的若干CRO除外）進行阿茲夫定的研發工作。

美泰寶技術轉讓協議

我們向河南美泰寶生物製藥有限公司（「美泰寶」）收購與CL-197、哆希替尼及MTB-1806有關的11項專利，該公司是杜博士於2015年7月成立及控制的生物科技公司，主要專注於藥物研發。杜博士於2018年12月前一直擔任其首席執行官。杜博士廣泛參與相關專利的開發，為主要發明人。倘杜博士能為本集團帶來該等11項專利並繼續領導CL-197、哆希替尼及MTB-1896的研發活動，對美泰寶及本集團而言屬互惠互利。

鑒於上述考慮，於2019年1月18日（即杜博士加入本集團的同日），河南真實與美泰寶訂立技術轉讓協議（經於2019年2月20日、2019年7月25日、2020年6月1日及2021年12月8日補充，並經日期為2020年6月20日的澄清協議澄清；統稱為「美泰寶技術轉讓協議」），以向美泰寶收購該等11項專利，開發及商業化相關候選藥物。我們相信，該收購事項可進一步補充我們的產品組合並增強我們的研發能力。

下表概述美泰寶技術轉讓協議的主要條款：

- **技術轉讓範圍。**美泰寶將11項專利（「美泰寶專利」）的所有權利轉讓予河南真實。自專利轉讓登記生效日期起，美泰寶專利的所有權利將轉讓予河南真實。
- **轉讓費及付款時間表。**美泰寶專利權利的轉讓費為人民幣124.0百萬元，須分多期支付：(i)按金人民幣50.0百萬元須分多期支付。我們已分別於簽署美泰寶技術轉讓協議後、於2019年12月、2020年11月及2021年2月完成有關分期付款；及(ii)利用美泰寶專利開發的任何兩款候選藥物已完成臨床前研究並取得I期臨床試驗的IND批准後，須支付餘下款項人民幣74.0百萬元，且付款將於上述第二款候選藥物取得有關IND批准後14天內作出。我們已於2022年10月完成有關付款。所有分期付款項均已由我們的營運資金支付。
- **研發成本。**河南真實承擔與相關候選藥物各適應症的研發工作相關的全部現有及未來研發成本。
- **不競爭。**美泰寶及其聯屬人士同意，除非經河南真實事先書面批准，否則彼等將不會直接或間接從事與河南真實經營的業務活動相同或相似的活動，亦不會委聘任何第三方直接或間接開展與河南真實經營的業務活動相同或相似的活動。
- **保密性。**雙方須對美泰寶技術轉讓協議中披露的任何非公開資料、商業機密及其他資料嚴格保密。
- **期限。**協議自2019年1月18日起生效，經雙方協商一致後可終止。若美泰寶違反協議規定且構成協議所訂明導致提前終止的觸發事件，則協議可由河南真實單方面終止。

業 務

據我們的中國知識產權顧問告知，我們已獲得美泰寶專利的所有專利權，用於我們獨立研發及商業化相關候選藥物，包括CL-197、哆希替尼及MTB-1806。

於俄羅斯及烏克蘭的北京協和合作協議

河南真實於2020年4月18日與主要從事藥物研發、生產及商業化活動的製藥公司北京協和簽署框架協議（經於2022年5月10日補充，及連同雙方於2020年4月13日訂立的保密協議，「2020年4月合作協議」），授權北京協和全面開展阿茲夫定在俄羅斯及烏克蘭的註冊申請、臨床試驗及申請事宜。北京協和將於阿茲夫定於俄羅斯及烏克蘭獲得上市許可後成為MAH，並作為該等國家的阿茲夫定生產商。該項合作乃於2020年COVID-19疫情爆發初期訂立，當時中國的患者人數有限，而本公司尋求開展海外臨床試驗，以獲取充足數據用於NDA申請及商業化。當時，我們在海外註冊、臨床試驗及商業化方面的經驗有限。北京協和具備國際藥物註冊及臨床實踐經驗，其產品已於俄羅斯及烏克蘭上市，且作為獲國家藥監局批准的阿茲夫定片合約製造商，已與我們建立互信關係。這使項目得以快速啟動，減少了物色及聘用不熟悉的海外合作夥伴所需的時間，從而提高決策效率、降低溝通成本並緩解執行風險。截至最後實際可行日期，北京協和已於俄羅斯完成阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗，並於2023年2月獲得俄羅斯聯邦衛生部的上市批准。有關詳情，請參閱「我們的產品組合－阿茲夫定－我們的核心產品－COVID-19－臨床試驗概要」。截至最後實際可行日期，我們尚未於烏克蘭啟動任何臨床試驗，且於可見未來並無計劃在烏克蘭進行有關試驗。

下表概述2020年4月合作協議的主要條款：

- **地區。**俄羅斯及烏克蘭。
- **臨床試驗及註冊申請合作。**河南真實授權北京協和在俄羅斯及烏克蘭全面開展阿茲夫定治療所有可能的適應症（包括COVID-19適應症）的註冊申請、臨床試驗及其他申請事宜。
- **註冊申請支持。**北京協和須向河南真實提供於俄羅斯進行臨床試驗的臨床試驗數據，用於在中國提交註冊申請。此外，北京協和須按照相關監管部門審查在俄羅斯及中國以外法域提交的註冊申請時提出的要求向河南真實提供真實且完整的臨床試驗數據。
- **技術諮詢服務費。**河南真實應分多期向北京協和支付技術諮詢服務費：(i) 於簽署2020年4月合作協議後應付人民幣5.2百萬元；及(ii) 在河南真實就阿茲夫定用於治療COVID-19獲得國家藥監局批准（在北京協和提供的臨床試驗數據的支持下）後的15天內，按照北京協和在俄羅斯產生的臨床試驗及註冊費用的50%，並經雙方確認。我們已於2023年11月支付人民幣4.4百萬元。
- **北京協和於俄羅斯及烏克蘭的權利。**北京協和將於阿茲夫定在俄羅斯及烏克蘭獲得上市許可後成為MAH，並作為該等國家的阿茲夫定生產商。
- **上市批准後的利潤分配。**在當地主管部門批准阿茲夫定在某一法域上市後，阿茲夫定在俄羅斯及烏克蘭的銷售淨利潤應首先用於補償北京協和在俄羅斯的註冊、認證及臨床試驗事宜產生的實際開支（不包括河南真實向北京協和支付的技术諮詢服務費），其後由雙方按照約定分配。

業 務

於巴西及南美洲其他地區的三方合作協議

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

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

下表概述合作協議的主要條款：

- **地區。**巴西及南美洲其他地區（定義見合作協議）。
- **臨床試驗及註冊申請合作。**河南真實授權北京協和與該代理的關聯公司合作於巴西及南美洲其他地區開展阿茲夫定治療COVID-19的註冊、臨床試驗及申請事宜。
- **臨床試驗數據所有權。**河南真實有權獲得在巴西進行阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗的臨床數據（「巴西臨床數據」）的50%所有權。
- **北京協和的權利。**用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定在巴西獲准上市後，北京協和將作為在巴西出售的該產品的生產商。
- **巴西代理關聯公司的權利。**用於治療COVID-19適應症的阿茲夫定在巴西獲准上市後，巴西代理關聯公司將成為阿茲夫定在巴西的MAH，並擁有在巴西及南美洲其他地區的獨家營銷權。
- **上市批准後的利潤分配。**阿茲夫定自中國出口至巴西和南美洲其他地區產生的淨利潤應首先用於補償北京協和及巴西代理關聯公司在巴西的註冊和臨床試驗事項產生的實際開支，其後由我們、北京協和及巴西代理關聯公司按照約定分配。關聯公司應承擔與阿茲夫定出口後銷售相關的費用，並有權獲得自其產生的利潤。

根據日期為2022年5月8日的補充協議，我們同意向巴西代理關聯公司支付人民幣30百萬元，以補償其於巴西的臨床試驗所產生的成本，該金額已於2022年5月結算。

北京協和分別在俄羅斯和巴西完成阿茲夫定治療COVID-19的III期臨床試驗，並參與與俄羅斯主管部門的溝通。雖然我們並不以俄羅斯、烏克蘭、巴西及南美洲其他地區為業務的主要目標市場，以及同意在該等地區進行治療COVID-19的臨床試驗主要是出於實際考慮（指當時中國內地缺乏大量COVID-19陽性人群），但我們認為我們與

業 務

北京協和、代理及聯屬公司在該等地區的合作對各方而言是共贏的局面。尤其是，該合作已證明對阿茲夫定的價值最大化發揮了重大貢獻，因為國家藥監局確實參考了在俄羅斯進行的臨床試驗數據，附條件批准阿茲夫定用於COVID-19的適應症擴展，並要求本公司提交完成此臨床試驗後的最終試驗報告。

復星醫藥戰略合作協議

進行合作及商業理由

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

- **合作區域。**(i)區域一：中國內地，不包括香港、澳門及台灣；及(ii)區域二（連同區域一，統稱「合作區域」）：世界其他地區，不包括俄羅斯、烏克蘭、巴西及其他南美國家及地區。於復星醫藥協議期限內及直至最後實際可行日期，復星醫藥產業與我們從未就區域二的合作訂立補充協議。
- **適應症合作範圍。**(i)COVID-19的治療及預防；及(ii)HIV感染的治療及預防。
- **合作產品。**在適應症合作範圍內，合作產品包括阿茲夫定的API、片劑以及所有包含了阿茲夫定API的其他劑型產品，但不包括河南真實正在開發的用於治療HIV的，由阿茲夫定與河南真實新開發由分子所組成的複方產品（「除外產品」）。
- **合作。**河南真實將與復星醫藥產業進行獨家合作（「合作」），具體如下：(i)於區域一，復星醫藥產業將主要負責合作產品的上市後臨床開發，而河南真實將主要負責合作產品的臨床前研究、生產及供應。復星醫藥產業將擁有合作產品在區域一內的獨家商業化權利；及(ii)雙方可就區域二內的合作訂立補充協議，由復星醫藥為主負責合作產品的臨床前藥理、毒理研究、臨床開發和註冊，雙方透過進一步協商，共同安排合作產品的其他臨床前研究、生產和供應。倘已訂立有關補充協議，則復星醫藥產業將擁有合作產品在區域二內的獨家商業化權利。於復星醫藥協議期限內，概無就區域二的合作達成補充協議。
- **合作產品的開發。**

區域一：

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

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

業 務

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

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

區域二：

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

- 合作費用及付款安排。

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

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

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

- 開發成本。

區域一：

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

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

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

區域二：

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

業 務

- **商業化成本。**在適應症合作範圍內，合作產品於合作區域內的商業化成本將由復星醫藥產業承擔。
- **利潤分成。**雙方同意，於區域一內銷售合作產品產生的毛利應由復星醫藥產業與河南真實按50%:50%（如通過集中採購渠道進行銷售）或55%:45%（如通過集中採購渠道以外的渠道進行銷售）的基準分成。

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

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

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

- **合作產品的生產及供應。**就於區域一內的合作而言，河南真實須負責合作產品的生產，並須有充足產能，以滿足復星醫藥產業於區域一內的需求。就於區域二內的合作而言，河南真實須優先聘用復星醫藥產業在其生產場地生產，並為復星醫藥產業提供生產所需的原料。河南真實應盡商業上合理的努力降低合作產品的生產成本。倘實際供應價格超出復星醫藥協議規定範圍，則河南真實須負責任何額外成本。
- **優先合作權。**就除外產品以及合作產品在適應症合作範圍外的其他適應症而言，倘河南真實就該等事宜尋求外部合作，在同等條件下，復星醫藥產業享有優先合作權。
- **期限。**復星醫藥協議自雙方簽署之日起生效，並無固定期限。經雙方協商一致或根據復星醫藥協議所載的其他終止事項，可終止協議。

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

此外，我們認為與大型製藥公司（如復星醫藥產業）合作以確保當時在中國將治療COVID-19及HIV感染用的阿茲夫定成功商業化推出乃屬謹慎做法，原因為(i)他們的銷售網絡成熟，並富商業化經驗，能使我們快速開展阿茲夫定的大規模銷售，並及時應對阿茲夫定治療COVID-19的迫切需求；(ii)COVID-19及HIV均為對公眾造成重大社

業 務

會經濟負擔的病毒感染，令與能夠在全國組織大規模銷售的大型製藥公司合作以確保順利分銷成為行業慣例；及(iii)與同一合作夥伴合作為兩種適應症銷售阿茲夫定具成本效益及行政效率，因為HIV及COVID-19藥物的分銷渠道顯著重疊。我們相信，我們與復星醫藥產業的合作對雙方而言是雙贏的，並提高了阿茲夫定成功商業化的可能性。

2023年退換貨安排

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

終止合作及商業理由

2024年9月26日，我們與復星醫藥產業展開討論，並簽訂了變更協議。變更協議概述了區域一合作的更新安排（「更新商業化安排」），據此（其中包括）(i)我們收回了在區域一（即中國內地）授予復星醫藥產業的獨家商業化權利和其他權利，據此，我們是阿茲夫定在區域一的唯一商業化權利擁有者，且不再需要履行生產阿茲夫定及確保供應充足義務；(ii)復星醫藥產業不再擁有使用有關阿茲夫定的任何臨床試驗資料、技術或知識產權的權利，且雙方均無任何共享相關數據的義務；(iii)終止復星醫藥產業對阿茲夫定進行臨床研究的研發義務；(iv)復星醫藥產業不再擁有就其他適應症或聯合療法（用於治療HIV感染）與我們進行阿茲夫定在區域一內的聯合開發及商業化合作的優先權；及(v)雙方在復星醫藥協議下的所有其他權利及義務已告終止，除非另有協定。此項戰略調整反映了市場狀況的不斷變化，以及我們對於完全掌控阿茲夫定商業化進程的承諾，這與我們更廣泛的抗病毒藥物開發重心保持一致。此外，根據更新商業化安排，我們同意向復星醫藥產業支付(i)人民幣60百萬元的首付款，以及(ii)按變更協議生效日起五年內區域產生的治療及預防COVID-19及HIV感染的阿茲夫定淨銷售額的10%計算的隨後銷售付款，作為復星醫藥產業在過往合作中的投資及支出的代價。該等付款的釐定及計算反映了我們的考慮因素及對市場狀況及風險的分析，此乃基於雙方共同商定的商業合理判斷。對於截至變更協議日期已售予經銷商的阿茲夫定，復星醫藥產業與我們雙方同意按照變更協議中規定的比例分享利潤。

自2024年9月26日變更協議生效起，我們及復星醫藥產業一直積極與復星醫藥產業委聘的現有阿茲夫定經銷商聯絡，以進行反映更新商業化安排的交接安排（「交接安排」），包括（其中包括）終止經銷商與復星醫藥產業之間的經銷協議及經銷商與我們訂立新的經銷協議。截至最後實際可行日期，我們已完成交接安排。

業 務

據我們所知，雙方認為，考慮到以下因素，我們根據更新商業化安排保留阿茲夫定在中國內地的商業化權利對雙方均有利：

- (i) 於2022年8月及10月我們簽訂復星醫藥協議時，(a)當時正值COVID-19疫情嚴重時期，(b)復星醫藥產業正在研發抗病毒疫苗，並決定授權引進抗病毒治療產品阿茲夫定，以加強其在抗病毒領域的產品管線，及(c)我們與該大型製藥公司合作，利用其成熟的銷售網絡及豐富的商業化經驗，快速把握市場機遇並確保用於治療COVID-19的阿茲夫定成功商業化上市，當時此舉在商業上屬合理；
- (ii) 自2022年底中國內地實施常態化疫情防控措施以來，復星醫藥產業已調整有關抗病毒產品開發的策略。有鑒於此，繼續其針對單一產品阿茲夫定這一產品的商業化計劃將較不具成本效益，因為並無其他產品可分擔開發及維持經銷渠道及終端客戶的成本及支出；
- (iii) 相反，抗病毒藥物一直是我們業務策略的主要重點。儘管與復星醫藥產業達成合作安排，我們仍在新型抗病毒候選藥物的研發上進行大量投資；
- (iv) 我們亦一直積極探索阿茲夫定在癌症及聯合療法方面的適應症擴展；及
- (v) 我們一直在建立自身的商業化能力，包括組建內部商業化團隊，以妥善執行我們候選藥物（包括阿茲夫定）的建議商業化計劃。

由於阿茲夫定商業化權利的許可授權一直是雙方此次合作的核心標的事項，因此復星醫藥協議項下的所有其他附屬安排亦根據變更協議予以終止。終止該合作乃基於市場環境變化及雙方預期業務重心所作出的決定。鑒於上述因素，我們認為終止合作不會對我們的業務營運及財務狀況造成重大不利影響。

此外，無論與復星醫藥產業的合作如何，除上述我們授予北京協和及於若干區域的第三方代理的若干研發責任（即註冊、臨床試驗、臨床應用）外，憑藉我們於往績記錄期間對阿茲夫定的獨立研發能力和獨家研發權，我們有效且獨立地實現阿茲夫定針對不同適應症的臨床階段的進展，特別是擴大包括血液腫瘤和實體瘤的適應症，國家藥監局的積極反饋得以佐證。具體而言，我們已完成阿茲夫定治療實體瘤的I期臨床試驗，基於此，(i)我們就阿茲夫定單藥療法用於治療血液腫瘤的II期臨床試驗提交IND申請、於2025年9月接獲受理通知，並於2025年12月獲得IND批准，(ii)我們於2025年7月提交阿茲夫定+哆希替尼用於治療非小細胞肺癌的IND申請並於2025年9月接獲IND批准，及(iii)我們於2025年12月提交阿茲夫定+抗PD-1用於治療肝癌及結直腸癌的IND申請，並於2026年2月獲得IND批准。詳情請參閱本節「— 我們的產品組合」。

業 務

通過訂立變更協議終止與復星醫藥產業的合作後，根據於俄羅斯及烏克蘭的北京協和合作協議以及於巴西及南美洲其他地區的三方合作協議，我們及其他訂約方在阿茲夫定方面的權利載列如下：

適應症	地區	研發分配	MAH	商業化權利
HIV 感染	全球 (不包括俄羅斯及烏克蘭)*	本公司	本公司	本公司
	俄羅斯及烏克蘭	北京協和：註冊申請、臨床試驗及申請事宜	北京協和	北京協和
COVID-19	全球 (不包括(i)俄羅斯及烏克蘭，及(ii)巴西及南美洲其他地區)*	本公司	本公司	本公司
	俄羅斯及烏克蘭	北京協和：註冊申請、臨床試驗及申請事宜	北京協和	北京協和
	巴西及南美洲其他地區	北京協和、巴西代理及巴西代理關聯公司：註冊申請、臨床試驗及申請事宜	巴西代理關聯公司	巴西代理關聯公司
血液腫瘤	全球 (不包括俄羅斯及烏克蘭)	本公司	本公司	本公司
	俄羅斯及烏克蘭	北京協和：註冊申請、臨床試驗及申請事宜	北京協和	北京協和

與中國醫學科學院病原生物學研究所訂立技術轉讓協議

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

截至最後實際可行日期，我們的潛在候選藥物仍處於早期研究階段。我們根據規定付款時間表於2023年結算了首筆人民幣20百萬元，而餘下的人民幣80百萬元將於實現里程碑時支付。我們已結清並預計將以我們的營運資金結清餘下部分。

業 務

與信達簽訂合作協議

我們已與聯交所主板上市公司信達生物製藥(01801.HK)主要附屬公司信達生物製藥(蘇州)有限公司(「信達」)訂立合作協議，據此信達已同意無償供應足夠數量由信達擁有已商業化的抗PD-1藥物信迪利單抗(「信達化合物」)，按雙方批准的研發計劃用於阿茲夫定+抗PD-1聯合療法治療癌症適應症的I期臨床試驗。作為申辦者，我們將負責進行臨床試驗，而信達將獲得I期臨床數據。合作協議的主要條款概述如下：

- **合作區域。**中國內地、香港及澳門。
- **適應症合作範圍。**腫瘤學。
- **合作產品。**阿茲夫定+信達化合物。
- **合作。**(1)雙方已同意就河南真實啟動的I期臨床試驗進行合作，以評估信達化合物及阿茲夫定同時及／或序貫給藥對癌症患者的安全性、PK、PD及初步療效，以及共同探索免疫腫瘤學領域治療或預防的聯合療法。(2)信達將供應信達化合物，而河南真實將供應阿茲夫定，用於阿茲夫定+抗PD-1聯合療法的研發活動。(3)河南真實為臨床試驗的申辦者，負責就該試驗取得必要的批准及許可，包括IND批准及倫理委員會的批准。
- **研發活動。**(1)河南真實將負責制定研發計劃以供信達審批。(2)倘根據該計劃進行的任何研發活動引起安全問題，信達有權向河南真實發出書面通知立即終止研發計劃及所有相關研發活動。倘進行有關終止，河南真實將採取商業上合理的措施終止臨床試驗，並承擔相關成本及開支。(3)河南真實將全權負責與主管部門的溝通。(4)雙方已同意授予對方免費使用源自該臨床試驗的臨床數據的權利。任何一方均不得將上述數據僅用於推廣或應用其自身化合物，或用於協議規定範圍以外的任何其他用途。
- **開發成本。**河南真實將承擔與任何研發活動及其他研究所需活動有關的所有成本及開支。信達將僅通過提供信達化合物來支持研究。
- **知識產權。**根據合作，雙方將保留各自原有的知識產權的所有權，以及各自的合作知識產權(即僅由一方產生或代其產生的專有技術，及由一方產生或代其產生且構成對其原有知識產權的改進或修改的專有技術)。共同合作技術(即雙方在合作期間共同開發的技術)的所有權利、所有權及權益均歸雙方共同所有。
- **期限及終止。**協議自生效日期起生效，直至研發計劃完成後交付協議項下的最終研究報告為止，惟協議規定的提前終止情況除外。協議可以因故終止，包括因違約且未能在收到通知後60日內糾正違約行為而終止，以及因一方破產、清算或進入破產管理程序，或向債權人轉讓大部分資產後終止。倘所有已批准的研發計劃均已終止，且60日內並未批准任何替代研發計劃，則協議可予以終止。
- **爭議解決。**協議受中國法律管轄。任何爭議應先通過友好協商解決；未能解決的，應提交上海國際經濟貿易仲裁委員會進行仲裁。

業 務

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

研發

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

在過去，我們的核心產品及其他候選藥物的開發經歷了若干延誤，主要是由於臨床試驗存在固有的不確定性，例如患者招募、試驗方案修改及數據審查。誠如弗若斯特沙利文所告知，該等延誤在製藥行業屢見不鮮，符合行業規範。我們確認，過往的延誤並未對我們的業務及財務狀況造成不利影響，因為我們的核心研發方向保持不變，我們在藥物研發與註冊方面持續取得穩健進展，並持有充足現金以維持可持續營運。然而，我們無法向閣下保證我們未來的研發活動不會延誤，且倘日後發生任何類似延誤，我們無法保證我們的業務營運及財務狀況不會受到重大不利影響。請參閱「風險因素－與開發管線產品有關的風險－我們的大部分藥物組合目前處於臨床前或臨床開發階段，包括我們的核心產品。如我們無法成功完成開發，或在開發時出現重大延誤，我們的業務、財務狀況、經營業績及前景將受到重大損害」。

為彌補過往的延誤，並盡量減少或處理未來可能發生的延誤，我們已實施以下措施：

- **提升研發能力**：我們持續擴充研發團隊，臨床開發人員數量顯著增加，並強化了臨床試驗設計、監測及運作方面的能力，以支持我們管線項目的加速推進。
- **改善研發項目管理系統**：我們透過在所有研發管線藥物中實施分階段里程碑管控，進一步完善了標準化的研發項目管理框架，並明確界定了關鍵里程碑與交付成果。透過定期的項目檢討與進度評估，我們致力於提升執行效率與透明度。
- **外部合作模式的優化**：我們透過將樣本檢測及資料輸入等非核心職能外包，優化了與合格且具領導地位的CRO的合作關係；同時，我們仍保留對試驗設計、醫療決策、數據驗證及質量控制等關鍵職能的掌控權，從而確保臨床試驗數據的完整性與合規性。
- **強化臨床資源規劃**：我們已與中國多家頂尖的三級醫院及臨床研究中心建立長期合作關係，並預先確保了研究人員資源及臨床試驗能力，這有助於我們更有效地為研發管線中的藥物招募患者。

展望未來，我們計劃實施以下措施，以進一步管控並降低類似延誤發生的可能性：

- **完善績效評估與激勵機制**：我們計劃進一步將研發項目的時程與團隊績效評估掛鉤，並針對提前達成關鍵里程碑提供額外獎勵。

業 務

- **動態管線管理**：我們計劃採取更具活力的研發管線管理策略，定期評估管線候選藥物的臨床價值、開發進度及商業潛力，將資源優先投入核心項目，並視情況調整非核心項目的開發步調，以避免資源分散並提升整體效率。

內部研發活動

我們擁有一支由國際藥物研發領域資深專家組成的內部研發管理團隊。我們的董事長、執行董事、首席執行官兼首席科學官杜錦發博士獲中國政府認定為「國家特聘專家」，是曾獲得2014年蓋倫獎的丙肝治療藥物索非布韋的發明者之一。彼亦為我們的核心產品阿茲夫定（用於治療COVID-19）、CL-197及哆希替尼的發明者之一。索非布韋被《細胞》雜誌譽為當代最重大的公共衛生成就之一。我們的高級管理層人員，如黨群博士、郭昌月博士和李磐博士，均曾任職於國際知名生物醫藥公司，在創新藥物研發、轉化醫學及臨床試驗管理等領域擁有平均近30年的豐富經驗，為我們的持續創新和全球競爭力奠定了堅實基礎。有關我們高級管理層的專長及經驗的更多詳情，請參閱「董事及高級管理層」。

除我們的高級管理層團隊外，我們亦擁有其他九名主要研發人員，彼等持有碩士或博士學位並擁有深厚的行業經驗。每位主要研發人員均根據其專長獲賦予相應的職責。例如，Guo Na博士曾是我們最大的研究中心感染中心的醫生，而阿茲夫定治療HIV感染的II期臨床試驗於該中心進行，彼亦因此參與了II期試驗，彼於2022年3月正式加入本集團，目前為HIV III期臨床試驗和CL-197 IIa期臨床試驗的負責人。Qin Zhiyong博士、Jia Limin女士、Ma Haoling女士及Li Yaozong博士及Hu Dongmei女士為我們研發管線中的候選藥物進行臨床前研究及／或臨床試驗，而He Jinxiu女士則主要負責註冊及申請事宜。Chen Lei博士及Guo Xiaoqi博士負責較早階段項目的臨床前研究，包括發現針對靶向前列腺特異性膜抗原的單克隆抗體的ADC藥物。

我們的主要研發人員廣泛參與核心產品及其他研發管線中的候選藥物的研發。憑藉我們在藥物研發方面的豐富經驗，我們建立了綜合全面的研發平台，包括高選擇性新型核苷類廣譜抗腫瘤藥物研發平台、TOPO1抑制劑及XDC藥物研發平台、藥物靶點發現及驗證平台和創新藥物設計及優化平台。這些平台涵蓋了整個藥物開發過程，從早期靶點篩選到臨床前研究，再到臨床試驗及後續優化，為加速創新藥物的發現與開發提供了強有力的技術支撐和系統性保障。

儘管自我們開發核心產品以來研發團隊的構成發生了若干變動，特別是截至最後實際可行日期，我們研發團隊及開發核心產品的關鍵人員大部分由於個人原因並未繼續受聘，但我們認為我們的內部研發能力依然保持獨立及充足，並無受到不利影響。該等變動主要涉及從事臨床前及早期臨床開發的人員，而我們的核心研發團隊基本保持穩定，尤其是自啟動阿茲夫定的III期臨床試驗以來。我們留任的核心研發人員在臨床開發方面擁有豐富經驗，且我們持續推進我們的產品管線，包括完成多項臨床試驗以及在各項適應症的IND批准及申請方面取得進展。此外，在相關人員離職前，我們已落實適當的交接安排，以確保我們研發職能的連續性。因此，該等人員變動並無影響我們的研發能力或我們核心產品的開發進度。

業 務

截至2025年12月31日，我們的內部研發團隊由77名成員組成，彼等在生物科技及製藥行業擁有豐富經驗，其中有41人持有碩士學位，九人持有博士學位。我們採用了標準操作程序來管理我們藥物開發過程的每個階段。

我們的平台

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

高選擇性新型核苷類廣譜抗腫瘤藥物研發平台

由於核苷藥物與非核苷化療藥物及各種靶向藥物相比具有不同的作用機制，因此阿茲夫定與多個非核苷化療藥物或靶向藥物的聯合治療可能產生協同效應。根據我們的觀察，阿茲夫定通過下調MDSC表達來上調腫瘤微環境中的CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞及NK細胞，我們已建立一個專注於發掘其他高選擇性新型核苷類廣譜抗腫瘤藥物的平台。這些抑制劑旨在阻斷MDSC的募集、分化、活化或功能發揮，減少其對免疫細胞的抑制作用，恢復機體正常的免疫監視和抗腫瘤免疫功能。我們亦將探索平台開發的新型核苷與其他靶向療法或免疫調節藥物或化療的聯合療法，以提高臨床效益。通過聯合用藥，不僅可以直接抑制MDSC的免疫抑制活性，還可以增強其他治療手段的抗腫瘤效果，降低腫瘤復發風險，延長患者生存期。

TOPO1抑制劑及XDC藥物研發平台

過往數十年，使用最廣泛的TOPO1抑制劑是伊立替康，一種喜樹鹼衍生物，其已成為各種抗腫瘤聯合療法的骨幹藥物。然而，喜樹鹼藥物面臨原發性及治療後的耐藥性問題，這亦是行業面臨的共同挑戰。我們通過AI—計算機輔助設計，通過改變母核結構，已發現數百個全新結構的新型TOPO1抑制劑分子，並從中已經發現多個具有新一代毒素性質的候選化合物。我們的TOPO1抑制劑研發平台可以建立廣泛的對外合作，從而有效的開發眾多新型的腫瘤治療候選藥物。我們現正基於此在該平台上針對ADC、PDC、SMDC等偶聯藥物的關鍵組成部分進行開發。我們將通過XDC平台開發出一系列創新藥物，尤其是將開發出一系列對現有TOPO1抑制劑及其ADC等藥物耐藥腫瘤的有效的藥物，為未被滿足的醫療需求提供新的解決方案。

藥物靶點發現與驗證平台

我們構建了數十種體外細胞系模型，涵蓋多種實體瘤和血液腫瘤類型。同時，我們還建立了一套體內模型體系，其中包括數十種細胞衍生異種移植(CDX)模型、人源腫瘤異種移植(PDX)模型以及Syngeneic模型。CDX模型通過將腫瘤細胞系移植到免疫缺陷小鼠體內，可快速評估藥物在體內的抗腫瘤效果；PDX模型利用患者來源的腫瘤組織移植，更好地保留了腫瘤的異質性和微環境特徵；Syngeneic模型則採用具有完整免疫系統的同基因小鼠腫瘤模型，能夠更真實地反映腫瘤與機體免疫系統之間的相互作用，為研究免疫治療藥物的療效和機制提供了重要工具。

業 務

創新藥物設計與優化平台

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

外包研發活動

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

與CRO協議的主要條款概述如下：

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

截至2024年及2025年12月31日止年度，我們分別委聘19個及25個CRO，以協助研發我們的候選藥物。所有於往績記錄期間委聘的CRO均為獨立第三方。我們於往績記錄期間向CRO支付的服務費乃根據相關臨床試驗的規模（主要取決於入組患者人數、試驗點數量及隨訪次數）以及服務範圍以個案基準釐定。

業 務

監管註冊

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

商業化

於2024年，我們絕大部分的收入均來自復星醫藥協議，根據該等協議，我們透過復星醫藥產業的銷售渠道銷售阿茲夫定。於往績記錄期間及於2024年9月與復星醫藥產業終止合作前，復星醫藥產業為我們唯一的經銷商。有關詳情，請參閱「我們的技術轉讓安排及合作－復星醫藥戰略合作協議」。於2024年9月與復星醫藥產業終止合作後，我們委聘線下及線上經銷商以及CSO以推廣我們已商業化產品阿茲夫定的銷售。

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

商業化策略

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

我們對阿茲夫定在COVID-19及HIV市場的前景充滿信心，並制定了積極且可持續的商業化目標。在COVID-19治療領域，我們密切關注病原體鑑定趨勢，迅速擴大藥物的全通路覆蓋範圍，並與領先的經銷商、電商平台及CSO建立深度合作關係。透過協調一致的線上線下覆蓋，我們旨在應對疫情的不確定性並最大限度地提高產品的可及性。

根據國家疾病預防控制中心的報告，2025年上半年約有1.054百萬名COVID-19患者。阿茲夫定在COVID-19患者市場的份額約為19%，在國內市場保持領先地位（已有七種有效的COVID-19藥物上市），並且較2024年的市場份額進一步增加。

於HIV治療領域，中國估計約有1.4百萬名HIV患者，每年約新增100,000宗確診個案。在該1.4百萬名現有患者中，約10%至40%屬INR（指缺乏有效治療方案的一個龐大的患者群體）。阿茲夫定不僅可用於治療一般HIV患者，亦具有用於治療INR的潛力，顯示出重大未被滿足的醫療需求，並因此成為我們於HIV領域增長的驅動因素。從戰略角度來看，在COVID-19疫情趨勢不斷演變以及HIV治療領域競爭日趨激烈的背景下，我們已將阿茲夫定的商業化重點轉向HIV領域，並發現該藥物在治療HIV感染患者的INR方面具有顯著潛力，而該患者群體目前仍存在巨大的未滿足臨床需求。我們認為，阿茲夫定在填補這一缺口方面所展現的潛力，預期將為其全球商業化創造可觀的增長機會，並推動其市場表現實現關鍵性的轉機。自2025年取得HIV患者管理計劃的准入資格以來，我們預期數據透明度將有所提升；隨著阿茲夫定的相關臨床潛力逐步實現，我們預估其銷售額將大幅增長。

業 務

我們預期繼續推廣阿茲夫定的銷售及累積使用阿茲夫定的HIV患者。這將進一步鞏固阿茲夫定在COVID-19治療領域的市場份額，並迅速提升其在HIV市場的學術影響力及品牌影響力，成為阿茲夫定商業化盈利能力的關鍵因素。我們已實施既定的2025年業務計劃，並將繼續落實以下核心措施：

1. 建構全通路學術系統：(1)與權威學術平台建立合作關係，並持續展現阿茲夫定的差異化臨床價值；(2)啟動專家共識或治療指南更新，推動阿茲夫定繼續納入國家感染／呼吸系統疾病推薦治療方案，從而提升其臨床接受度；(3)進一步加強院士及KOL網絡，邀請權威專家在國內外頂尖學術會議上發表阿茲夫定的最新研究數據，以提升我們的國際及國內影響力；(4)成立由10至15位國內頂尖感染疾病／呼吸系統專家組成的「阿茲夫定專家諮詢委員會」，每年舉辦兩次閉門研討會，以優化產品臨床定位；(5)持續累積高質量的阿茲夫定臨床數據，並推進高品質的真實世界研究及實證醫學；及(6)已參加並預計參加更多學術活動，以提升阿茲夫定的影響力。
2. 構建整合式傳播體系，加強病患教育：(1)持續向患者和醫療專業人員傳遞最新的治療理念和藥物應用知識；(2)定期發佈詳細的藥物治療指南、病例分析及專家解讀，幫助患者及醫生作出最合適的治療決策；(3)更好地滿足患者和醫療專業人員的需要，提升藥物的市場競爭力，並確保COVID-19藥物在複雜多變的市場環境中高效推廣及廣泛應用；及(4)繼續建立整合式傳播體系，包括與自媒體、產業媒體及網紅醫生合作。
3. 建立內部銷售團隊，並利用經銷商及CSO的資源。有關詳情，請參閱下文「一商業化團隊」、「一商務管理體系」、「一營銷管理體系」、「一線下經銷商管理體系」、「一線上經銷商管理體系」及「一CSO管理體系」。

商業化團隊

人才是我們商業化發展的核心基石，截至最後實際可行日期，我們已建立一支由28名成員組成的專業、職能完善的商業化團隊進行阿茲夫定商業化，並為我們候選藥物未來上市做好商業化基礎。

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

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

商務管理體系

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

業 務

- 經銷商發展：我們制定了全面而具有吸引力的政策，旨在吸引優質業務合作夥伴加入我們的經銷網絡。
- 合規管理：我們的合規管理包括了培訓、檢查、審核三個環節。

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

營銷管理體系

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

- 合規準則：我們制定了嚴格的合規準則，確保所有營銷活動均符合相關法律法規與行業規範。
- 推廣準則：我們制定了清晰的推廣準則，指導營銷活動的設計與實施。這些準則強調目標市場的精準定位、加深對客戶需求的理解及展現我們的差異化競爭優勢，確保推廣活動能夠有效吸引潛在客戶並提升品牌知名度。

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

線下經銷商管理體系

隨著阿茲夫定於中國市場深入佈局與快速拓展，我們深刻認識到經銷商網絡的戰略重要性。目前，我們已覆蓋全國一共31個省及直轄市超過50,000家醫療機構，不僅是連接產品與市場的橋樑，更是實現廣泛市場覆蓋與高效供應的基石。為了實現經銷商的長久發展，我們構建了一套高效的一級經銷商開發與管理機制。截至2024年及2025年12月31日，我們已分別與49家及81家線下經銷商訂立經銷協議。

經銷商開發策略

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

經銷商管理體系

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

同時，基於最新的戰略，我們於2024年9月與復星醫藥訂立經變更協議以終止阿茲夫定在中國的前商業化許可權。詳情請參閱「— 我們的技術轉讓安排及合作 — 復星

業 務

醫藥戰略合作協議」。相關合作的終止明確反映我們已收回復星醫藥產業對阿茲夫定在中國內地的獨家商業化權利。

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

線上經銷商管理體系

藥品在中國電商平台銷售具有便捷、價格透明、優質服務以及政策支持等多方面的優勢。這些優勢推動藥品電商行業的快速發展，為消費者提供更加便捷、高效、安全的購藥體驗。在中國市場這一開放、高潛力且充滿競爭性的線上環境中，我們認識到線上經銷商網絡對於推動阿茲夫定銷售增長與品牌影響力提升的關鍵作用。在線營銷作為我們核心策略的重要組成部分，正引領著我們向數字化、智能化營銷轉型。截至2024年及2025年12月31日，我們已分別與四家及十家線上經銷商訂立經銷協議。

電商開發策略

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

電商管理體系

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

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

經銷協議

我們通常訂立屬於銷售及採購協議性質的經銷協議。主要條款通常包括將予經銷產品的名稱、數量及價格、交付地點、付款安排以及訂約方協定的其他條款。我們相信該等協議屬公平且符合行業慣例。我們一般不接受向經銷商銷售產品後退回產品，惟與經銷商協定的特定情況除外，例如產品的保質期短於協定期限及產品質量缺陷。截至2025年12月31日，經銷商退回了23,777盒阿茲夫定，約佔2025年對我們收入作出貢獻的阿茲夫定數量的16.3%，因我們終止與一名經銷商的業務關係。

業 務

CSO管理體系

在構建與拓展我們的市場推廣生態系統中，高質量合約銷售組織（CSO）的引入與管理扮演著至關重要的角色。我們深知，一個高效、專業的CSO管理體系是確保市場策略精準落地、提升品牌影響力與市場份額的關鍵因素。因此，我們建立了一套全面、科學的CSO管理體系，旨在招募並培育一支能夠深刻理解市場需求、高效執行市場策略的專業團隊。截至2024年12月31日及截至2025年12月31日，我們分別委聘了17個及21個CSO。

高質量推廣服務提供商的評估和招募

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

市場策略的落地執行

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

推廣服務商人員培訓

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

CSO服務協議的主要條款

我們通常會訂立為期一年的服務協議，並可經雙方書面協議續期。根據服務協議的規定，我們的CSO通常會獲指派負責特定地區（範圍可為一個地區、多個城市或一個省）以進行阿茲夫定的推廣及營銷活動，其中可能包括走訪醫院及商店、收集反饋及市場資訊、舉辦學術研討會以及對終端用戶進行調查。CSO可使用我們的品牌名稱、產品名稱及商標製作營銷材料，但不得自稱是我們的代理。CSO在履行其於服務協議項下的義務時，須遵守所有適用法律及法規。

我們通常每月與CSO結算款項，相關款項乃基於推廣及營銷活動中產生的實際成本以及服務費。CSO應在月底後一段時間內（如10天）提交相關營銷材料或活動的費用發票及證明文件，而在雙方確認付款金額後，我們將在一段時間內（如10天）進行付款。

業 務

防止不同銷售渠道互相竄貨的措施

我們已採取以下措施防止各銷售渠道之間互相竄貨：

- 線上渠道：我們目前與國內領先的電商平台合作。該等平台透過其互聯網醫院平台處理整體線上銷售，避免與線下渠道發生衝突。線上銷售專注於自費患者，通過互聯網醫院開具電子處方實現合規銷售。此外，公司已建立管理機制以監控所有電商平台的零售價格，確保價格相對穩定。
- 線下渠道：(i)各經銷商須覆蓋根據經銷協議約定的指定區域；(ii)我們採用藥物追溯碼系統實時監控貨品流向，而任何跨地區銷售行為將觸發經銷協議項下的罰則；(iii)我們的內部銷售團隊負責北京、天津及河南市場，而我們的經銷商則負責中國內地其他地區。

定價

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

因納入NRDL而具備具競爭力的價格

2023年4月，阿茲夫定正式被納入NRDL，為患者提供更經濟、有效的治療選擇。阿茲夫定獲納入NRDL後，價格由每盒人民幣270元下降至每盒人民幣174.65元。我們將阿茲夫定納入NRDL及降低售價的核心考慮是(i)響應國家號召，降低患者開支，惠及廣大患者，以應對COVID-19疫情這一重大公共衛生事件；及(ii)利用NRDL覆蓋全國的網絡，確保更多患者能夠使用阿茲夫定。我們認為阿茲夫定獲納入NRDL是市場准入的關鍵一步，原因在於中國公立醫院處方的大部分藥物均受NRDL涵蓋，而未獲納入NRDL的藥物則面臨嚴格的市場准入限制。納入NRDL有助減輕患者負擔並大幅提高藥物的可及性，從而促進阿茲夫定覆蓋範圍的快速擴張。儘管阿茲夫定在納入NRDL後價格有所下調，但此舉有助於阿茲夫定避免進一步降價的要求，從而維持價格穩定。於COVID-19治療領域，除一款進口同類藥物外，阿茲夫定的國內同類藥物均已獲納入NRDL。於HIV治療領域，大部分常用的抗HIV藥物亦已獲納入NRDL。

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

更為重要的是，根據NRDL的談判條款，連續兩個談判期間支付範圍和支付價格不變的產品，將被納入NRDL的常規目錄。這一政策安排為我們產品的未來價格穩定提供了堅實的保障。因此，在阿茲夫定的仿製藥在中國市場出現之前，阿茲夫定的醫保報銷價格將保持非常穩定。由CHS支付的產品價格在市場上具有優勢，不僅顯著節

業 務

省了國家醫保開支，還大幅提升了患者的藥物可及性，讓更多人得以負擔並受益於這一創新療法。展望未來，我們將繼續秉持「以患者為中心」的價值觀，不斷優化產品價格管理策略。

潛在的進口藥物稅收優惠待遇並無不利影響

2021年3月29日，財政部、海關總署及國家稅務總局聯合發佈了一份通知，詳細規定了進口抗HIV／愛滋病藥物的稅收優惠待遇。自2021年1月1日至2030年12月31日，受國家衛健委委託進口的抗HIV／愛滋病藥物免徵關稅及進口增值稅。國家衛健委將確定符合該免稅政策條件的抗HIV／愛滋病藥物及受託進口實體名單，並報送財政部、海關總署及國家稅務總局。根據與國家衛健委的口頭諮詢以及我們中國法律顧問進行的公開檢索，截至最後實際可行日期，國家衛健委尚未公開發佈上述免稅政策下符合條件的進口抗HIV／愛滋病藥物及受託進口實體的具體名單，且有關免稅範圍仍不明確。我們認為，考慮到該等稅收優惠待遇（通常包括進口關稅及進口增值稅）僅會使進口藥物的價格下降2%至6%，上述免稅政策（一旦發佈更多細節）將不會對我們的業務營運及財務狀況產生重大不利影響。我們認為，該等邊際成本的降低不足以抵銷阿茲夫定固有的定價優勢。

全球市場拓展

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

自主生產

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

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

我們於2019年4月開始興建生產基地，並於2019年11月竣工，我們於2022年開始建設三條生產線，並於2022年至2023年期間竣工，總年產能約為30億片。三條生產線的利用率於2024年為約0.4%及2025年為約0.2%。利用率低乃由於市況變化所致。我們根據銷售訂單安排生產。隨著COVID-19疫情的緩解及國家疫情防控工作常態化，阿茲夫定的銷量大幅下降，導致市場需求下降，從而導致產能利用率下降。

業 務

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

合約生產

於往績記錄期間，我們委聘七家中國藥品製造商（「CMO」）（均為獨立第三方）生產阿茲夫定。我們委聘CMO主要基於以下兩個原因：(i)於2022年4月21日獲得藥品生產許可證及於2022年5月26日收到GMP檢查結果通知之前，我們無法進行藥品生產活動。因此，我們委聘兩家CMO，彼等均為信譽良好的合資格藥品生產商，預期阿茲夫定獲批後市場需求將會增加；及(ii)在阿茲夫定於2022年7月25日獲批用於COVID-19適應症後，按照國家聯防聯控醫療物資保障組的要求，為落實國家精準防控的政策要求及確保治療COVID-19的阿茲夫定片市場供應充足，我們委聘另外五家CMO，彼等均為信譽良好的合資格藥品生產商。於2023年2月我們自有生產設施竣工並足以滿足產品需求後，我們不再將生產外包予CMO，並其後於截至2025年12月31日終止與五家合作CMO的合作關係。因此，我們於2024年及2025年並未產生CMO服務費成本。

根據我們與我們的CMO之間的生產框架協議，我們購買阿茲夫定的API，並根據製造需要向他們提供配方、技術和其他文件。我們的CMO主要負責根據有關配方和技術以及GMP認證要求生產阿茲夫定的成品劑。根據協議，我們是阿茲夫定的任何專有權的唯一擁有人，包括在獲得國家藥監局批准後上市銷售阿茲夫定的權利。

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

供應商

我們的供應商主要包括原材料供應商、研發服務提供商及我們租賃物業的業主。於2024年及2025年，我們向前五大供應商的採購額分別為人民幣84.5百萬元及人民幣23.9百萬元，分別佔我們於相關年度的總採購額約40.1%及17.7%。同年，我們向最大供應商的採購額分別為人民幣40.8百萬元及人民幣6.7百萬元，分別佔我們於相關年度的總採購額約19.4%及4.9%。於往績記錄期間所有五大供應商均為獨立第三方。概無董事、彼等的聯繫人或據董事所知持有我們5%以上股本的任何現有股東在任何前五大供應商中持有任何須根據上市規則予以披露的權益。

業 務

下表概述我們於所示期間向前五大供應商的採購：

2024年的 前五大供應商	業務關係期限	採購	採購額 人民幣千元	佔總採購額 的百分比 %
供應商A ⁽¹⁾	2019年至今	知識產權	40,777	19.4
供應商B ⁽²⁾	2023年至今	臨床前及臨床 CRO服務	24,430	11.6
供應商C ⁽³⁾	2014年至今	臨床前及臨床 CRO服務	9,108	4.3
海南星捷安科技集團股份有限公司	2023年至今	臨床前及臨床 CRO服務	5,660	2.7
供應商D ⁽⁴⁾	2023年至今	臨床前及臨床 CRO服務	4,484	2.1
2025年的 前五大供應商	業務關係期限	採購	採購額 人民幣千元	佔總採購額 的百分比 %
供應商B ⁽²⁾	2023年至今	臨床前及臨床 CRO服務	6,650	4.9
供應商E ⁽⁵⁾	2023年至今	臨床前及臨床 CRO服務	4,819	3.6
供應商F ⁽⁶⁾	2025年至今	建造服務	4,419	3.3
供應商C ⁽³⁾	2014年至今	臨床前及臨床 CRO服務	4,301	3.2
供應商D ⁽⁴⁾	2023年至今	臨床前及臨床 CRO服務	3,685	2.7

附註：

- (1) 供應商A是河南省的一所公立大學。
- (2) 供應商B是一家位於天津的私人公司，主要提供CRO及醫學研究服務。其母公司於香港聯交所及深圳證券交易所上市。
- (3) 供應商C是一家位於天津的私人公司，主要提供臨床前及臨床CRO服務。其母公司於香港聯交所及深圳證券交易所上市。
- (4) 供應商D是一家位於上海的私人公司，主要提供臨床前及臨床CRO服務。其母公司於香港聯交所及上海證券交易所上市。

業 務

- (5) 供應商E是一家位於上海的私人公司，主要提供臨床前及臨床CRO服務。
- (6) 供應商F是一家位於河南省的私人公司，主要提供樓宇建造、裝修及翻新服務。

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

客戶

於往績記錄期間，我們主要根據復星醫藥協議在阿茲夫定在中國獲得上市批准後，向復星醫藥產業銷售阿茲夫定。我們與復星醫藥產業的合作於2022年開始。2024年，我們的前五大客戶佔總銷售額的99.6%，其中向復星醫藥產業的總銷售比例佔99.2%，總銷售額為人民幣235.9百萬元。2024年復星醫藥產業以外的前五大客戶（作為我們的經銷商，主要從事藥品銷售）合共為我們貢獻總收入約0.4%或佔銷售額約人民幣1.1百萬元，且個別佔我們總收入0.2%以下或佔銷售額人民幣0.5百萬元以下。考慮到市場狀況的不斷變化並考慮到雙方的最佳利益，我們於2024年9月與復星醫藥產業訂立變更協議，收回復星醫藥協議項下的商業化權利。有關詳情，請參閱「我們的技術轉讓安排及合作－復星醫藥戰略合作協議」。截至2025年12月31日，我們已與91家經銷商（彼等均為我們的客戶）簽訂了經銷協議。

於2025年，我們向五大客戶的銷售額為人民幣18.0百萬元，佔我們收入的72.5%；而向最大客戶的銷售額為人民幣7.5百萬元，佔我們收入的30.4%。於2025年來自最大客戶的收入為以銷售為基礎的特許權使用費，指於2025年就我們於變更前交付予復星醫藥產業而其後由復星醫藥產業銷售的阿茲夫定所達成的最終結算。我們預期未來不會自復星醫藥協議確認更多收入。下表概述於所示期間向五大客戶的銷售額：

2025年的 前五大客戶	業務關係期限	收入	佔總收入 的百分比	提供產品
復星醫藥產業 ⁽¹⁾	2022年至今	7,528	30.4	供應阿茲夫定
客戶B ⁽²⁾	2025年至今	6,955	28.0	銷售阿茲夫定
客戶C ⁽³⁾	2024年至今	1,631	6.6	銷售阿茲夫定
客戶D ⁽⁴⁾	2025年至今	1,074	4.3	銷售阿茲夫定
客戶E ⁽⁵⁾	2024年至今	791	3.2	銷售阿茲夫定

附註：

- (1) 復星醫藥產業是一家位於上海的公司，主要從事藥品銷售及提供CMO及CSO服務。其母公司於香港聯交所及上海證券交易所上市。
- (2) 客戶B是河南省的一家政府機構。
- (3) 客戶C是一家位於山東省的私人公司，主要從事藥品銷售。其母公司於香港聯交所上市。

業 務

- (4) 客戶D是一家位於廣東省的私人公司，主要從事藥品銷售。
- (5) 客戶E是一家位於雲南省的私人公司，主要從事藥品銷售。其母公司於深圳證券交易所上市。

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

質量管理

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

存貨管理

我們於2022年開始內部生產活動後，我們的存貨主要包括原材料及製成品。阿茲夫定的保存期限為12個月，並於2024年6月（1毫克）及2024年8月（3毫克）延長至24個月。我們API的保存期限為兩到三年。我們已於平頂山建立一個倉庫，在常規存儲條件下存儲材料和產品。我們已為內部生產活動建立存貨管理系統，包括實施溫濕度監控、閉路電視監控及火災警報系統，以有效管理存貨。我們亦使用ERP系統管理我們藥品的分發、接收及存儲，並開發每月存貨檢查系統定期審查存貨。

於往績記錄期間，重大存貨撇減與受COVID-19治療市況變化影響的製成品及原材料有關。COVID-19疫情作為重大突發公共衛生事件對COVID-19藥物市場造成重大影響，並受疫情演變、國家政策調整、市場需求波動等因素影響。繼2022年第四季度全面復工後，COVID-19疫情再次爆發，導致各級醫院的採購需求增加。為應對這種情況，我們積極囤積存貨。然而，於2023年5月，世界衛生組織宣佈COVID-19不再是「國際關注的突發公共衛生事件」。該外部政策轉變導致市場需求出現重大變化，使我們產生重大存貨撇減。於2023年末，我們根據市場預期估計存貨的可變現淨值並作出適當的會計調整。隨後於2024年，我們繼續根據與COVID-19有關的市場變化更新對存貨可變現淨值的估計，並根據檢測結果進一步提列COVID-19原材料的存貨撇減。

我們已採取措施以進一步改善存貨管理，包括(i)結合市場趨勢、歷史銷售數據及訂單狀況進行科學預測，從而改善需求預測；及(ii)加強數據分析以確定合理的存貨水平，定期進行存貨賬齡分析，建立關鍵指標，並及時處理異常數據。

知識產權

知識產權對我們的成功至關重要。我們未來在商業上能否取得成功部分取決於我們取得並維持與候選藥物相關的化合物、技術、發明及改進的專利及其他知識產權及專有保護的能力以及我們抗辯及執行我們的知識產權（包括我們已經或未來可能取得的任何專利）的能力。截至最後實際可行日期，我們在中國擁有24項專利及在中國有39項待批專利申請。截至同日，我們在海外亦擁有27項專利及31項待批准專利申請。我們是所有與核心產品相關專利的唯一擁有人。此外，截至最後實際可行日期，我們在中國內地及香港持有45個商標。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無就任何知識產權牽涉於任何重大法律訴訟（無論作為原告方或被告方），亦無就任何知識產權收到任何有關侵權且會對我們構成威脅或正在進行的任何重大索賠通知。有關進一步詳情，請參閱本文件附錄四。

我們對與我們核心產品相關的所有知識產權享有獨家所有權。下表載列截至最後實際可行日期的重大專利及專利申請：

專利名稱	相關產品/ 適應症	專利類型	註冊/申請編號	擁有人/ 申請人		專利來源	狀態	申請日期	屆滿日期	法域
2'-氟-4'-取代核苷類似物I的晶型A及其製備方法和應用	阿茲夫定	發明專利	201910315694.7	河南真實	河南真實	自主研發	已授予	2019年4月18日	2039年4月18日	中國
2'-氟-4'-取代核苷類似物、其製備方法及應用	阿茲夫定	發明專利	200710137548.0	河南真實	河南真實	自第三方收購 ¹	已授予	2007年8月7日	2027年8月7日	中國
2'-氟-4'-取代-核苷類似物，其製備方法及應用	阿茲夫定	發明專利	US12669342	河南真實	河南真實	自第三方收購 ¹	已授予	2008年6月27日	2028年12月7日	美國
2'-氟-4'-取代-核苷-製備和應用	阿茲夫定	發明專利	EP0877292.7	河南真實	河南真實	自第三方收購 ¹	已授予	2008年6月27日	2028年6月27日	德國、法國、英國
2'-氟-4'-取代核苷類似物I的晶型A及其製備方法和應用	阿茲夫定	發明專利	AU2019435643	河南真實	河南真實	自主研發	已授予	2019年4月18日	2039年4月18日	澳大利亞
2'-氟-4'-氘氮-核苷類似物或其鹽的藥物應用	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	201010506595.X	河南真實	河南真實	自第三方收購 ¹	已授予	2010年10月8日	2030年10月8日	中國
核苷化合物在治療冠狀病毒感病中的用途	阿茲夫定用於治療 COVID-19	發明專利	202010125799.2	河南真實	河南真實	自主研發	已授予	2020年2月27日	2040年2月27日	中國

專利名稱		相關產品/ 適應症	專利類型	註冊/申請編號	申請人	專利來源	狀態	申請日期	屆滿日期	法域
包含阿茲夫定和化療試劑的抗腫瘤藥物組合物		阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202310201602.2	河南真實	自主研發	申請中	2023年3月3日	不適用	中國
包含阿茲夫定的抗腫瘤藥物組合物		阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202310201580.X	河南真實	自主研發	申請中	2023年3月3日	不適用	中國
包含阿茲夫定的免疫調節劑組合物		阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202310232465.9	河南真實	自主研發	申請中	2023年3月10日	不適用	中國
一種藥物組合物、其製劑及其用途		阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202610378951.5	河南真實	自主研發	申請中	2025年3月28日	不適用	中國
包含阿茲夫定的抗腫瘤藥物及其用途		阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202510735722.X	河南真實	自主研發	申請中	2025年3月28日	不適用	中國
阿茲夫定或其藥學上可接受的鹽或它們與HIV抑制劑聯用的 新的藥物用途		阿茲夫定用於治療 HIV感染患者的INR	發明專利	202610333453.3	河南真實	自主研發	申請中	2025年6月3日	不適用	中國
Mennin抑制劑與阿茲夫定聯用的藥物組合物及用途		阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202510930770.4	河南真實	自主研發	申請中	2025年7月7日	不適用	中國
包含阿茲夫定的藥物組合物及其用途		阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	202510873838.X	河南真實	自主研發	申請中	2025年6月26日	不適用	中國
包含阿茲夫定的抗腫瘤藥物組合物		阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	US18199402	河南真實	自主研發	已授予	2023年5月19日	2043年5月19日	美國

專利名稱		相關產品 / 適應症	專利類型	註冊 / 申請編號	擁有人 / 申請人	專利來源	狀態	申請日期	屆滿日期	法域
2'-氟-4'-取代核苷類似物的晶型 ^a 及其製備方法和用途	阿茲夫定	發明專利	EP19920547.7	河南真實	自主研发	已授予	2019年4月18日	2039年4月18日	歐洲	
包含阿茲夫定和EGFR/TKI抑制劑的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	US18199402	河南真實	自主研发	已授予	2023年5月19日	2043年5月19日	美國	
包含阿茲夫定和化療試劑的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	US18200000	河南真實	自主研发	已授予	2023年5月22日	2043年5月22日	美國	
包含阿茲夫定和EGFR/TKI抑制劑的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	EP23174301.4	河南真實	自主研发	已授予	2023年5月19日	2043年5月19日	歐洲	
包含阿茲夫定和化療試劑的抗腫瘤藥物組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	EP23174495.4	河南真實	自主研发	已授予	2023年5月22日	2043年5月22日	歐洲	
包含阿茲夫定的免疫調節劑組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	US18205628	河南真實	自主研发	申請中	2023年6月5日	不適用	美國	
包含阿茲夫定的免疫調節劑組合物	阿茲夫定抗腫瘤	發明專利	EP23177216.1	河南真實	自主研发	申請中	2023年6月5日	不適用	歐洲	
4'-取代核苷的晶型、製備和應用	CL-197	發明專利	201910216375.4	河南真實	自第三方收購 ²	已授予	2019年3月21日	2039年3月21日	中國	
4'-取代核苷的晶型、製備和應用	CL-197	發明專利	US17604451	河南真實	自第三方收購 ²	已授予	2019年3月21日	2039年3月21日	美國	

專利名稱	相關產品/ 適應症	專利類型	註冊/申請編號	擁有人/ 申請人	專利來源	狀態	申請日期	屆滿日期	法域	業 務
2-(2,4,5-取代苯氨基)噁啉衍生物，其製備方法及 其在製備抗腫瘤藥物中的應用	哆希替尼	發明專利	201711282598.8	河南真實	自第三方收購 ³	已授予	2017年12月7日	2037年12月7日	中國	
氫代丙稀酰胺的製備方法和中間體	哆希替尼	發明專利	201710949642.X	河南真實	自第三方收購 ³	已授予	2017年10月12日	2037年10月12日	中國	
2-(2,4,5-取代苯胺基)噁啉衍生物及其晶型B	哆希替尼晶型	發明專利	US17497994	河南真實	自第三方收購 ³	已授予	2021年10月11日	2041年10月11日	美國	
苯甲酸類化合物及其製備方法和應用	MTB-1806	發明專利	201910191840.3	河南真實	自第三方收購 ⁴	已授予	2019年3月14日	2039年3月14日	中國	
苯甲酸類化合物及其製備方法	MTB-1806	發明專利	US17026339	河南真實	自第三方收購 ⁴	已授予	2020年9月21日	2040年9月21日	美國	
苯甲酸類化合物及其製備方法和應用	MTB-1806	發明專利	EP19772121.0	河南真實	自第三方收購 ⁴	已授予	2019年3月14日	2039年3月14日	歐洲	
一種廣譜病毒膜融合抑制劑及其製備方法和用途	廣譜抗病毒肽	發明專利	202310276398.0	河南真實	自第三方收購 ⁵	申請中	2023年3月20日	不適用	中國	

業 務

附註：

- (1) 常俊標團隊設計了阿茲夫定的核心化學結構，開發了其合成方法並進行了初步體外活性評估，為後續開發提供基礎。常俊標作為相關專利的主要發明人之一，在該等專利轉讓予本集團後，並未參與相關候選藥物的任何後續研發工作。因此，我們認為常俊標於相關候選藥物初期研發階段其作出的貢獻並未對我們內部研發能力的獨立性或充分性造成重大影響。
- (2) 美泰寶團隊設計了CL-197的核心化學結構，開發了其合成方法並進行了初步體外抗HIV生物活性評估，為後續開發提供基礎。美泰寶是一家由杜博士創立的生物科技公司，主要專注於藥物研發。
- (3) 美泰寶團隊設計了多西替尼的核心化學結構，開發了其合成方法並進行了初步體外抗HIV生物活性評估，為後續開發提供基礎。美泰寶是一家由杜博士創立的生物科技公司，主要專注於藥物研發。
- (4) 美泰寶團隊設計了MTB-1806的核心化學結構，開發了其合成方法並進行了初步體外抗HIV生物活性評估，為後續開發提供基礎。美泰寶是一家由杜博士創立的生物科技公司，主要專注於藥物研發。
- (5) 何玉先教授團隊設計了核心多肽結構，開發了製備工藝，並進行了體外研究，為後續開發提供基礎。

業 務

我們認為，所收購的知識產權為開發相關候選藥物的必要技術起點。於收購完成後，我們投入大量資源於候選藥物的深度開發及價值創造。我們已採納透過多維策略規劃及技術創新延長產品生命週期的專利策略，以應對專利到期風險及建立技術壁壘。我們建立了「基礎專利－周邊專利－地域壁壘」的三層知識產權保護體系。例如，就阿茲夫定而言，該專利保護策略按以下方式實施：

保護等級	專利類型	專利說明範例/ 專利申請	保護期限	專利保護的作用
基本保障	化合物基礎專利	ZL200710137548.0 (核心結構)	2027年屆滿	主導市場的原創藥 (2007年至2027年)
擴展保障	晶型／製劑專利	ZL201910313694.7 (晶型)	2039年屆滿	建立針對仿製藥的 專利壁壘(生物 等效性壁壘)
	適應症／單藥療法 專利	ZL201010506595.X (抗腫瘤單藥療法)	2030年屆滿	拓展新市場(腫瘤學)
	適應症／聯合 療法專利及 專利申請	202310232465.9 (免疫活化與 抗PD-1聯合療法)	申請中。若獲授專利， 保護期限將 於2043年屆滿	拓展新市場 (腫瘤學／免疫 調節)

我們的專利策略透過改良專利(如晶型／製劑專利)及擴展適應症(如腫瘤學／免疫調節)來延長阿茲夫定的技術生命週期，並藉由國際專利策略(如PCT申請及歐盟補充保護證書)建立周邊技術壁壘。我們已提交多項與阿茲夫定及阿茲夫定用於特定適應症相關的專利申請，並獲批多項專利，其原到期日介於2027年至2040年之後。此外，根據中國專利法，為補償新藥上市審批過程所消耗的時間，中國的專利行政管理機關應對在中國取得上市批准的新藥的發明專利授予不超過五年的專利延期。請參閱「監管概覽－與知識產權有關的法律法規－專利」。倘成功獲批，我們或會依賴有關延期。在成熟的專利保護體制及法律制度下，原將於2027年及2030年屆滿的兩項專利不會對我們的業務營運造成重大不利影響。我們對其他候選藥物亦採取相同專利策略。

我們已就核心產品於中國進行自由實施檢索與分析(「**核心產品FTO分析**」)，包括(i)我們的核心產品阿茲夫定，用於治療病毒感染及包括血液腫瘤及實體瘤在內的腫瘤疾病，以及阿茲夫定+抗PD-1(治療肝癌及結直腸癌)、阿茲夫定+哆希替尼(治療非小細胞肺癌)、阿茲夫定／CL-197(治療HIV)以及阿茲夫定+CTX(治療淋巴瘤)；(ii)我們的核心產品CL-197，用於治療HIV感染；及(iii)我們的核心產品哆希替尼，用於治療非小細胞肺癌。此外，我們已於中國主動進行了自由實施檢索及分析(「**其他藥物FTO分析**」，連同核心產品FTO分析，統稱「**FTO分析**」)，包括(i)ZSSW-136用於治療惡性腫瘤及(ii)MTB-1806用於治療AIS。根據FTO分析及據中國知識產權顧問所告知，我們已為五種候選藥物實施相對全面的專利保護，在中國開發及商業化上述五種候選藥物所產生的知識產權侵權風險較低。

業 務

競爭

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

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

員工

截至2025年12月31日，我們有212名員工，大部分位於中國。下表載列截至同日按職能及按地區劃分的員工：

職能	中國員工人數	香港員工人數
研發	77	—
行政管理	11	1
商業化及供應鏈	76	—
運營管理	41	—
高級管理層	6	—
	<u>211</u>	<u>1</u>
總計		<u>212</u>

為遵守中國勞動法，我們與所有中國員工訂立標準僱傭協議，當中包括嚴格保密責任及規定在離職後退還公司材料。員工的保密責任在僱傭協議終止後兩年內仍然有效。我們亦與我們的主要員工訂立額外的競業禁止協議，他們在受僱期間及離職後兩年內不得開展與我們直接或間接競爭的業務。根據中國勞動法的規定，我們為中國境內的員工繳納社會保險金及住房公積金供款。於往績記錄期間，我們委聘第三方代理人代表我們在當地為我們位於除北京、深圳、上海、平頂山及鄭州以外的部分僱員繳納供款，原因如下：(i)我們為建設平頂山生產基地從其他城市招聘若干經驗豐富的人才，彼等選擇在其戶籍所在地繳納社會保障及住房公積金供款；及(ii)由於我們的營銷團隊成員分散在全國不同的城市，部分城市只有一名僱員，故我們並無在各個城市設立當地的附屬公司作為供款僱主。因此，我們委聘第三方代理人代表我們在當地作出供款。詳情請參閱本文件「風險因素－與行業及業務運營有關的風險－未能遵守住房公積金或強制性社會保險或會令我們面臨罰款及其他法律或行政制裁」。於2024年通過第三方代理人支付的款項為人民幣1.1百萬元，2025年為人民幣1.4百萬元。我們尚未收到相關社會保障及住房公積金主管部門就第三方代理人安排所作出的任何查詢、提問、調查、行政處罰，或任何其他監管措施。河南真實已於鄭州註冊成立分公司，並在當地開立社會保障及住房公積金賬戶，以減少使用第三方代理人繳納社會保障及住房公積金的僱員人數。截至2025年12月31日，使用第三方代理人支付該等款項的僱員人數為13名。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無經歷任何會對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的勞資糾紛或罷工。

業 務

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

保險

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

物業及設施

我們的總部和生產設施位於河南省平頂山。截至最後實際可行日期，我們並無擁有任何不動產。截至同日，我們在中國租用五處物業，總建築面積約為26,000平方米，用於日常業務運營、研發及內部製造，其中一處物業租用自平頂山興宇。作為租賃物業的承租人，中國法律法規並不要求我們取得建設工程規劃許可證、建築工程施工許可證或房屋所有權證，或完成相關的消防安全程序，前提是我們不會對該等租賃物業進行任何額外建築工程。因此，我們的生產線無需辦理任何有關許可證或程序。

截至最後實際可行日期，與我們在中國的租賃物業有關的兩份租賃協議尚未向中國相關房地產管理機關備案。根據中國相關法律，公司可能會因每份未向中國相關房地產管理機關備案的租賃協議而被處以最高人民幣10,000元的行政罰款（倘公司未能在規定時限內糾正該不合規行為），而我們認為其將不會對業務產生重大不利影響。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們租賃自平頂山興宇，並位於平頂山的物業的業務營運亦經歷了如下事件。於營運開始前，平頂山興宇未能完成若干建設程序，包括(i)取得建設工程規劃許可證和建設工程開工許可證，並隨之取得房產證，(ii)完成必要消防程序及(iii)根據中國法律及法規的規定取得其環境影響評估（環評）報告的批准文件並對其環保項目的建設進行檢查。平頂山興宇及我們一直積極整改該等不合規行為，並尋求主管部門的確認以繼續我們的運營。截至最後實際可行日期，我們已取得上文(iii)所述的批准文件並進行檢查。此外，我們亦已獲各主管部門書面確認我們或平頂山興宇將不會受到任何行政處罰或被處以任何措施，且我們及平頂山興宇將毋須對先前的不合規行為承擔責任。此外，各主管部門確認我們能夠在其中繼續營運，且彼等不會責令平頂山興宇或我們暫停、恢復或遷離該等租賃物業。因此，我們的中國法律顧問告知，我們因有關不合規行為而受到主管部門的行政處罰或被處以任何措施的風險屬低。

業 務

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

與平頂山興宇的租賃安排

於2018年12月27日，河南真實與平頂山興宇訂立租賃協議（於2022年1月20日、2022年7月1日及2022年8月9日重續，「PX租賃協議」），以於平頂山租用總建築面積約22,262.3平方米的若干設施，月租為人民幣333,935.1元，協議條款相當於市場條款及其他獨立交易的條款。PX租賃協議的年期為2019年1月1日至2038年12月31日，月租為人民幣333,935.1元。經考慮可資比較房地產的市場租金，我們認為該交易屬公平合理。

平頂山興宇最初成立的目的是發展特種膜業務。然而，由於業務未達股東預期，為活化其閒置物業資產，平頂山興宇於2018年下半年探索其他商機，並最終於2018年12月27日與我們簽訂租賃協議。此舉在正式變更其業務範圍之前確認了新業務的商業可行性。

於2019年，平頂山興宇對租賃物業進行進一步建設並產生建設成本時，現金流量出現問題。因此，於2019年6月，訂約方同意河南真實代表平頂山興宇以其自身的營運資金支付建設成本，以抵銷河南真實應付平頂山興宇的租金。於2022年3月23日，河南真實與平頂山興宇訂立協議（「抵銷協議」）以訂明有關安排。根據抵銷協議，由於截至2021年12月31日河南真實代表平頂山興宇支付的建築成本金額（即人民幣24.6百萬元）超過截至同日應付平頂山興宇的租金（即人民幣11.0百萬元），故河南真實支付的建築成本首先用於抵銷截至2021年12月31日應付平頂山興宇的租金，剩餘金額約定用於抵銷根據PX租賃協議將須支付的租金。到2025年4月，河南真實支付的建築成本總額已悉數抵銷應付平頂山興宇的租金。

社會、健康、安全和環境事宜

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

ESG策略及風險管理

我們深知ESG在業務發展、財務表現及營運中的關鍵作用。通過綜合考慮內外部利益相關方的重大關切，並結合自身業務特點，我們準確識別並深入分析可能對本公司存在重大影響的ESG風險，並將該等風險納入戰略規劃、財務計劃及營運中。

業 務

我們已識別並評估下列可能對我們的業務、戰略或財務表現產生影響的重大ESG風險，並制定相關應對措施：

- **氣候變化**：氣候變化及越來越多的極端天氣事件可能會影響我們業務的穩定性，而碳稅、燃料或能源稅以及污染限制等法規可能會導致直接成本增加。我們已開始監測溫室氣體排放。我們致力於持續減少溫室氣體排放，從而推動公司向低碳及綠色經營模式轉變。
- **產品責任**：任何與我們藥物有關的健康或安全事件或質量問題均可能導致合規風險。自我們開始阿茲夫定商業化以來，我們一直嚴格遵守及執行GMP標準。我們設有涵蓋藥物整個生命週期的質量保證程序。
- **商業道德**：任何違反規定的業務活動均可能構成違反法律法規，使我們面臨處罰及損害我們的聲譽。我們已建立完善的制度以規範關聯方(包括僱員及供應商)的活動。我們對任何腐敗行為零容忍，良好的商業環境和發展秩序由我們各級僱員共同維護。

我們持續優化風險管理及內部控制程序，通過系統化的程序有效識別、評估、優先處理及監控重大的ESG相關風險，並逐步將這些風險納入整體風險管理及內部控制框架中。董事會作為最高決策機構，負責對重大ESG風險的重要性及優先次序進行認真研究和討論並作出最終決策。

對於已識別ESG風險，我們制定了針對性應對措施，確保風險控制措施貫穿營運流程的不同階段。我們將在必要時採取適當措施對沖該等風險，全面提升風險管理能力。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無任何違反ESG相關法律法規的不合規事宜。

社會事宜

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

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

職業健康和 safety

我們的營運涉及使用危險和易燃化學材料。我們在實驗室進行操作時嚴格遵守環境、健康和 safety(EHS)標準及指引。我們的EHS經理主要負責識別並降低安全風險、改進安全生產政策和程序、監督該等政策和程序的實施情況以及為員工制定安全生產方面的應急計劃。我們已採用並維持一系列規則、標準操作程序及措施，為員工打造健康及安全的環境。我們已制定相關內部政策，確保實驗室使用的易燃和腐蝕性材料的安全儲存和處理。我們亦已配備安全設備及儀器。

業 務

數據私隱保護

我們制定了保護患者數據機密性的程序。我們實施嚴格的內部政策來管控患者個人數據及醫療記錄的收集、處理、儲存、檢索和訪問，並保護個人信息的安全性和機密性，以確保遵守所有有關數據保護及私隱的適用國家或國際規則及法規。我們的信息技術網絡配置了多層保護，以保護我們的數據庫及服務器。我們亦實施各種協議及程序來保護我們的數據資產並防止我們的網絡被未經授權進入。為了加強我們數據庫的管理，我們指定了數據庫管理員，以履行數據庫的日常維護、權限控制、安全防護等管理職責。此外，我們要求參與臨床試驗的外部各方及內部僱員遵守保密要求。數據僅用於經患者同意並與知情同意書一致的預期用途。此外，我們與有權存取任何上述私隱資料的僱員簽訂了保密協議，確保該等僱員有法律義務於在職期間不濫用機密信息，在辭職時交出所擁有的全部機密信息，並在離任後繼續承擔保密義務。我們亦實施一系列措施以確保僱員遵守我們的數據安全措施。例如，我們為僱員提供相關數據安全政策的培訓。

根據我們中國法律顧問的意見，截至最後實際可行日期，我們並無將任何臨床數據轉移至中國境外，且已在所有重大方面遵守有關數據跨境轉移的適用中國法律法規。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無發生任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的客戶機密資料外洩或任何其他客戶資料相關事件。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未受到任何與數據私隱相關的重大處罰。

病患安全

在臨床研究期間，倘受試者出現任何不適，研究者都將為受試者提供必要的治療，並密切追蹤其健康狀況。倘受試者在臨床研究期間出現嚴重不良事件，研究者將對其進行檢查並提供適當的治療。倘研究期間因臨床研究造成任何損害，將根據相關法律法規及申辦者就該等臨床試驗責任購買的保單對受試者進行賠償。同時，根據臨床研究方案，受試者應定期返回研究中心以便隨訪，期間亦將安排相關的安全性測試。

環境事宜

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

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

業 務

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

我們根據內部政策《不合格產品管理》(QAM-31)的規定銷毀我們的產品。我們亦可委託具有銷毀資質的第三方公司銷毀含有原材料或有害化學品的不合格產品，以減少對環境的影響。

資源消耗

為實現我們的可持續發展目標，我們嚴格監督各個領域的環境保護表現，包括資源效益及能源消耗。我們密切監察電力、燃氣及水的消耗量，並積極實施提高能源效益及推廣節約用水的戰略。總體而言，就我們的製造功能(其一直是本集團的主要資源消耗功能)而言，我們於2024年及2025年的耗電量分別約為1.7百萬千瓦時及2.4百萬千瓦時；我們於2024年及2025年的燃氣消耗量分別約為2,500立方米及2,500立方米；及我們於2024年及2025年的耗水量分別約為59,000立方米及45,000立方米。

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

為實現我們的目標，我們已實施以下環保措施：(1)提高全體員工的環保意識，鼓勵員工盡量減少浪費紙張以及節約水、燃氣及電力資源，例如在顯眼處放置節水節電指示牌以吸引員工注意及培養僱員對環境保護的承諾；(2)鼓勵僱員盡可能避免列印紙本文件並要求進行雙面列印；(3)定期檢查我們的實驗室設備，以檢查是否存在異常情況，並及時報告以避免潛在損害；(4)下班後有專人檢查，以消除不必要的照明；及(5)推廣回收計劃，尋求替代處置方法，並以環保方式減少廢棄物。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在所有重大方面一直遵守中國相關法律法規，並沒有面臨任何與健康、安全、社會和環境保護有關的重大申索或處罰，亦無牽涉任何重大的工作場所事故或死亡事件。我們計劃繼續嚴格遵守所有適用的中國法律法規。

牌照及許可

我們於中國經營業務須取得及重續若干牌照、許可、批文及證書。我們的中國法律顧問認為，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已從相關政府部門取得包括註冊及藥物生產等對我們於中國的業務運營而言至關重要的所有必要牌照、許

業 務

可、批文及證書。下表載列截至最後實際可行日期我們所持重大牌照及許可清單。我們計劃於到期時重續所有重大牌照及許可。

持有人	牌照／許可	適應症	牌照／許可編號	有效期	發證機關
河南真實	藥品生產許可證	不適用	豫20210344	2025年8月14日至 2031年5月21日	河南省藥品監督 管理局
河南真實	藥品註冊證(阿茲夫 定片(1毫克))	HIV感染	2021S00825	2021年7月20日至 2026年7月19日	國家藥監局
河南真實	藥品註冊證(阿茲夫 定片(3毫克))	HIV感染	2021S00826	2021年7月20日至 2026年7月19日	國家藥監局
河南真實	藥品註冊證(阿茲夫 定片(1毫克))	普通型COVID-19	2022S00715	2022年7月25日至 2026年7月24日	國家藥監局

合規及法律訴訟

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

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

獎項及認可

我們及我們的管理層榮獲多項獎項及認可，包括下列各項：

獲獎者	獎項	頒發年度	頒發機構
河南真實	最具投資潛力獎	2025年	財聯社
河南真實	年度卓越生物醫藥企業	2025年	格隆匯
河南真實	2025中國製藥工業Top 101及 10大核心產業鏈榜單2025中 國創新藥企Top 101	2025年	第七屆CMC-China 中國製藥工業博覽 會

業 務

獲獎者	獎項	頒發年度	頒發機構
河南真實	BIOCHINA Awards「2024創新突破企業獎」	2025年	BIOCHINA 2025第十屆易貿生物產業大會
河南真實	河南省技術發明獎一等獎(有關阿茲夫定作為雙靶點HIV治療藥物)	2024年	河南省人民政府
河南真實	2023年度中國小分子藥物企業創新力TOP30	2024年	米內網
河南真實	上市三年「最佳商業回報獎(化學藥)」	2024年	中國生物醫藥產業鏈創新轉化聯合體

風險管理及內部控制

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

內部控制風險管理

董事會[已成立]審核委員會，審查及監督我們的財務報告流程及內部控制系統。有關該等委員會成員的資質及經驗，請參閱本文件「董事及高級管理層」。此外，我們的內部審核團隊會與業務團隊密切合作，以(i)進行風險評估並就風險管理策略提供建議，(ii)提高營運效率及監察內部控制的有效性，及(iii)增強風險意識。我們已採納或將繼續採納嚴格的內部程序，以確保我們的業務營運遵守相關規則及規例。

按照我們的程序，在訂立任何協議或業務安排前，我們的財務及法律人員會審查協議條款及審閱有關業務營運的所有文件。

業 務

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

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

財務報告風險管理

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

臨床數據管理

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

質量控制風險管理

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

反賄賂與反貪污

我們嚴禁在任何業務營運中存在賄賂或其他不當付款。我們備存可合理詳盡反映交易及資產處置情況的準確簿冊和記錄。我們亦會定期為我們的高級管理層及僱員提供反腐敗和反賄賂合規培訓，以加強其對適用法律法規的了解並遵守適用法律法規。

人力資源風險管理

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

我們已聘請獨立內部控制顧問，就[編纂]事宜對我們的內部控制系統進行評估。內部控制顧問就我們的營運在若干方面對我們的內部控制系統進行審查程序。內部控制顧問自2021年5月至2021年7月開展工作，並於其報告中提供若干調查結果及建議。其後，我們已就該等調查結果及建議採取補救措施。內部控制顧問自2021年10月至2025年2月對我們的內部控制系統進行後續評估，且並無發現我們的內部系統存在任何重大缺陷。