

## 業 務

### 概覽

華領醫藥是一家中國藥物開發公司，目前致力於開發用於治療2型糖尿病的全球首創口服新藥Dorzagliatin或HMS5552。Dorzagliatin是一種葡萄糖激酶激活劑或GKA，旨在通過恢復2型糖尿病患者的葡萄糖穩態平衡來控制糖尿病的漸進性退行性特性。通過解決葡萄糖激酶(或GK)的葡萄糖感應功能，我們相信Dorzagliatin有可能成為治療2型糖尿病的一線標準療法，既可以作為單藥療法，亦可以作為基礎治療與當前批准的抗糖尿病藥物聯合使用。我們的I期及II期臨床試驗展示了概念驗證，參與者在胰腺中的β細胞功能增強及胰島素抵抗降低的情況下臨床表現血糖及糖化血紅蛋白(或HbA1c)水平顯著降低。在中國對258名2型糖尿病患者進行的為期12周的試驗表明Dorzagliatin可使每日兩次劑量75毫克組HbA1c降低1.12%(經安慰劑調整則為0.81%)，我們於III期試驗使用同樣的劑量。在此群組中，44.9%患者的血糖得到控制(於第12周測量HbA1c水平低於7.0%)，75.0%患者的HbA1c於第12周從基線水平下降10%以上。此外，根據以下三個臨床終點而定：(i)實現HbA1c水平低於7.0%的血糖控制；(ii)並無體重增長；及(iii)並無低血糖症(危險的低血糖水平)，35.4%的患者達到了複合終點。II期試驗的結果證明了恢復葡萄糖穩態平衡的作用，即使給予Dorzagliatin僅12周，當中相對高百分比(35.4%)的患者已達到複合終點，另有相對高百分比(75.0%)的患者HbA1c水平從基線減少超過10%。我們II期試驗的主要目的是確定進入III期試驗的最佳劑量，而非展示長期療效(12周時間太短無法確認長期療效)。然而，這些結果於第13周結束(II期試驗結束後一周)時持續起效的β細胞功能改善及胰島素抵抗降低，顯示了相比現時可供使用的抗糖尿病藥物的顯著改善，並表現出差異化的病程改善效力。

目前我們正在中國進行兩項III期試驗，其中Dorzagliatin既作為單藥療法，亦與二甲雙胍(最廣泛使用的口服抗糖尿病藥物(或OAD))聯合使用。我們預計在2019年上半年完成我們在中國的Dorzagliatin III期試驗的患者入組，並在2019年下半年公佈III期臨床試驗結果。在獲得正面的III期結果後，我們計劃在中國按滾動基準向國家藥監局提交Dorzagliatin作為一類新藥的新藥申請(或NDA)，並在2020年年底或2021年上半年之前取得國家藥品監督管理局(或國家藥監局)的新藥上市批准。根據中國法規，在初步臨床試驗申請獲批後，進入下一階段的臨床試驗並無法例規定需要國家藥監局的批文。我們已主動向國家藥監局申報我們的臨床試驗結果並就此進行諮詢，以及在開展我們各階段的臨床測試前就主要功效及安全終點尋求彼等的同意，這做法與國家藥監局過去及目前的規定相符。由於我們的其中一項III期臨床試驗正在評估Dorzagliatin作為未用藥2型糖尿病患者的單藥療法的效力，倘獲國家藥監局批准，將會實際上成為在中國的一線療法。同樣，我們的其他III期臨床試驗正在評估Dorzagliatin與二甲雙胍聯合使用治療2型糖尿病的效力。由於二甲雙胍

## 業 務

已獲中華醫學會指定為中國一線療法之一，倘獲國家藥監局批准，Dorzagliatin將可在中國作為正在使用或曾使用二甲雙胍的2型糖尿病患者的附加療法(目前中國首選的一線治療方法)。我們亦計劃與國際製藥公司合作，使我們的藥物可供國外患者使用。

糖尿病是一種慢性病，在血液中葡萄糖水平異常升高時發生，該狀況稱為高血糖症。身體不能產生控制血糖水平所需的激素胰島素時，產生1型糖尿病；而身體不能產生足夠的胰島素或有效使用胰島素時，產生2型糖尿病。若得不到及時治療，高血糖症長期可能會導致對各種人體器官的損害，從而導致身體衰弱及潛在致命併發症，如視力喪失、周圍神經病變、腎功能受損、心血管疾病及中風等。糖尿病是一種漸進性退行性疾病，隨著時間的推移，2型糖尿病患者逐漸失去產生胰島素的能力。

根據弗若斯特沙利文的資料，於2017年，全球有4.53億名糖尿病患者，當中約95%的糖尿病患者或4.35億名人士患有2型糖尿病。預期到2028年2型糖尿病患者人數將增加至5.61億。中國目前是2型糖尿病患者人數最多的國家，2017年共有1.2億名患者。此外，弗若斯特沙利文估計截至2017年中國2型糖尿病患者中有47.7%未被確診，但到2028年，此百分比將下降至17.8%。弗若斯特沙利文預測，中國抗糖尿病藥物市場將從2017年的人民幣512億元增長至2028年的人民幣1,739億元，複合年增長率為11.8%。目前批准的糖尿病療法無法有效控制糖尿病患者惡化至疾病較後期階段，導致與嚴重糖尿病相關的眾多複雜情況，如視力喪失、周圍神經病變、腎功能受損、心血管疾病及中風等。根據弗若斯特沙利文的資料，於2017年，與糖尿病有關的全球成本總額為8,500億美元。我們相信該等統計數據能為Dorzagliatin的市場機遇提供有力證明。

2型糖尿病的典型特徵為(i)胰腺中負責產生胰島素的β細胞(β細胞)的漸進損害或功能損傷，及(ii)身體對胰島素產生抵抗或去敏感性。目前批准的2型糖尿病藥物側重降低血糖水平升高，但未能解決導致疾病的根本原因，從而未能將血糖正常水平維持在可接受的範圍內或葡萄糖穩態平衡。

由於二十多年前已發現GK在葡萄糖穩態平衡中的重要作用，因此將GK作為潛在治療途徑的想法已被廣泛認可。我們於2011年從F. Hoffmann-La Roche Ltd.(或羅氏)收購了早期候選藥物Dorzagliatin的權利。在羅氏公司時，我們團隊中的幾位成員，包括我們的創始人陳力博士，對Dorzagliatin的設計及開發起到了重要作用。Dorzagliatin是羅氏第四代GKA，避免了其他GKA候選藥物中發現的缺陷，包括效力不足、低血糖風險加重、血脂異

## 業 務

常(血脂水平異常)及肝臟毒性。Dorzagliatin 採用獨特的化學結構並通過雙重作用機制克服了該等缺陷，該作用同時針對胰腺中 GK 的葡萄糖感應功能及血糖水平高時肝臟中 GK 的葡萄糖處理器功能。此外，Dorzagliatin 擁有全面激活及良好的 PK/PD 特性，具有獨特的化學結構，該結構可變構調節 GK 活性並恢復 2 型糖尿病患者的葡萄糖穩態平衡。

一般而言，大多數臨床候選藥物在進入第二階段之前僅接受一或兩個 I 期臨床試驗以評估安全性及耐受性。然而，我們斷然選擇進行七項 I 期臨床試驗，以便我們能夠更全面地評估 Dorzagliatin 的安全性及耐受性，並確認其相對於之前失敗的其他 GKA 的良好特徵。在該等七個 I 期試驗中，我們在中國進行了五個，在美國進行了兩個。該等兩個於美國進行的 I 期試驗涉及藥物－藥物相互作用研究(Dorzagliatin 及二甲雙胍)及質量平衡臨床研究，以評估 Dorzagliatin 的吸收、代謝及排泄特徵。於 2016 年，我們在中國完成了一項 II 期 258 位患者概念驗證臨床試驗，證明其在用於控制血糖水平的單藥療法中具有療效，並顯示出良好的安全性及耐受性。我們的 I 期及 II 期試驗不僅證明了藥物的有利及可預測 PK/PD 性質，使我們能夠為我們的 III 期試驗確定最佳劑量，而且亦證明 Dorzagliatin 具有良好的耐受性、最低副作用並能有效管理葡萄糖水平，也不會使患者陷入低血糖症。我們的 I 期及 II 期臨床試驗證實了 Dorzagliatin 的具有可能緩解疾病的作用，接受 Dorzagliatin 的受試者在 2 型糖尿病的兩個特徵方面表現出積極的改善： $\beta$  細胞功能提升(通過胰島素生成指數及 DI 測量)及胰島素抵抗降低(通過 HOMA-IR 測量)，兩者為試驗過程中均接受 Dorzagliatin 期間及在試驗結束時停用 Dorzagliatin 後一段時間內的表現。此外，35.4% 的受試患者達到了複合終點，包括 HbA1c 下降至 7% 以下，並無體重增加及低血糖現象。該等結果顯示 Dorzagliatin 修補損傷的葡萄糖傳感器功能，並針對性應付 2 型糖尿病的主要基本成因之一。此外，我們的 II 期臨床試驗結果亦顯示，與曾服用口服糖尿病藥物的 2 型糖尿病患者相比，Dorzagliatin 對未用藥 2 型糖尿病患者更見成效。我們認為，這結果進一步支持我們的假設，即是 Dorzagliatin 對於早期 2 型糖尿病患者(該等患者保留更多  $\beta$  細胞功能)，比對於已承受其他口服糖尿病藥物(如磺脲類)引致對  $\beta$  細胞功能的潛在持續不利影響的 2 型糖尿病患者更有效。我們的 II 期試驗結果以及部分 I 期試驗結果已於 2014 年、2015 年、2016 年、2017 年及 2018 年的美國糖尿病學會科學年會上公佈，II 期結果亦已於 2018 年 5 月 4 日於《柳葉刀糖尿病與內分泌學(*The Lancet Diabetes and Endocrinology*)》(「柳葉刀」)上公佈。柳葉刀影響因子(計量學術期刊每年平均引用數目，用作相對重要性的代表) 19.742<sup>®</sup> 將其排名為臨床糖尿病與內分泌學期刊第一名。

我們於 2011 年已向羅氏收購當時為初期候選藥物的 Dorzagliatin 的全球權利。我們的創始人陳力博士曾擔任羅氏公司中國研發中心的首席科學官，並於該期間在華領醫藥建了一支 90 人的團隊，其中包括 63 名科學家(截至 2018 年 6 月 30 日)，彼等於全球製藥研發方面擁有豐富的經驗。我們的團隊在有效管理全球臨床合約研究機構(CRO)、臨床現場管理運營商(SMO)及第三方合約製造組織(CMO)方面經驗豐富，負責監督臨床試驗人員，包括

## 業 務

來自全球供應商及合作夥伴的科學及醫學專家，以推進我們的研究及開發工作。我們亦受益於我們的高級顧問 Franz Matschinsky 博士(在發現 GK 於葡萄糖穩態平衡的核心角色起作用)，以及顧問委員會，其成員包括國際製藥公司的前高級管理人員及生命科學領域領先教研機構的教授，以及我們於中國擔任臨床開發督導委員會成員的關鍵意見領袖(或 KOL)。

我們建立在製藥研發創新全球化的基本原則基礎上，且中國正在發揮越來越大的重要作用。我們的研究業務在中國，我們相信該等業務具有多項優勢。憑藉龐大而不斷增長的患者人數以及政府的有利支持，我們相信中國已成為一個通過發展推動創新、全球首創新藥，以最終引入全球市場的理想市場。此外，中國政府已經宣布了很多舉措，可以促進 Dorzagliatin 作為一線療法及其在中國更廣泛的商業化應用。該等政府舉措包括國家醫保對新型創新藥物的優惠待遇，及投資社區診所，重點放在早期診斷及預防性藥物上，我們認為這可能使得確診率及治療率在現有水平上有所提高。我們亦計劃與中國及世界其他地區的糖尿病專家及 KOL 密切合作，為全球患者推廣糖尿病護理解決方案，除了將 Dorzagliatin 作為基礎單藥療法外，亦將為目前所有已批准的治療類別提供聯合療法以及最終實現個性化糖尿病護理，定制適合每名患者生理的治療方案。

### 我們的研發管線

由於各種 2 型糖尿病藥物以不同的方式降低血糖水平，所以隨著疾病的進展可經常與多種 2 型糖尿病藥物聯用。與美國明確 2 型糖尿病的一線療法為二甲雙胍不同，中國沒有採用單一的一線療法框架。根據醫生對患者特定特徵的評估，二甲雙胍可被建議用作主要治療的藥物，而胰島素促分泌劑(如磺脲類及格列奈類等)或  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑(如阿卡波糖)則僅於出現二甲雙胍不耐受性時用作一線療法藥物。倘未能控制升糖指數，患者繼續接受採用第二種口服藥物或注射藥物(例如 GLP-1 受體激動劑或胰島素)的二聯療法。對於血糖水平非常高的患者，醫生甚至可開出胰島素作為一線療法。因此，除了我們正在進行的 III 期臨床試驗(Dorzagliatin 作為單藥療法並與二甲雙胍聯用)外，如下圖所示，我們的產品研發管線還包括評估 Dorzagliatin 與其他已批准的 2 型糖尿病療法聯用以治療不同類型的患者。於 2018 年下半年，我們計劃開始 Dorzagliatin 聯合二肽基肽酶 -4 (或抑制劑 DPP-4) 及鈉-葡萄糖連接轉運蛋白 -2 (或抑制劑 SGLT-2) 聯合療法的臨床試驗。於 2019 年下半年，我們開始胰島素及胰高血糖素樣肽 -1 (或促效劑 GLP-1) 聯合療法的臨床試驗。

## 業 務

我們還在開發 mGLUR5，一種用於治療帕金森病左旋多巴誘導的運動障礙或 PD-LID 的潛在新型候選藥物。我們計劃在 2019 年下半年啟動 mGLUR5 的 I 期臨床試驗。

產品	非臨床	I 期	II 期	III 期	完成當前階段的預期時間
Dorzagliatin (HMS5552)	未用藥 2 型糖尿病				2019 年下半年
Dorzagliatin + 二甲雙胍	具有二甲雙胍耐藥性的 2 型糖尿病				2019 年下半年
Dorzagliatin + DPP-4	肥胖 2 型糖尿病				2018 年下半年
Dorzagliatin + SGLT-2	代謝綜合症				2018 年下半年
Dorzagliatin + 胰島素	2 型糖尿病基礎胰島素用者				2019 年下半年
Dorzagliatin + GLP-1	肥胖 2 型糖尿病				2019 年下半年
mGLUR5	左旋多巴				2019 年上半年

最後及可能與我們提供個性化 2 型糖尿病護理的努力相結合，我們可能會提供固定劑量組合藥物。固定劑量組合藥物以單一劑型形式結合特定劑量的 Dorzagliatin 與另一種已批准的單一劑型形式抗糖尿病藥物，旨在以方便的口服製劑形式提供最佳組合療法。

### 目前的 2 型糖尿病治療及 Dorzagliatin

#### 目前的 2 型糖尿病治療

根據弗若斯特沙利文的資料，全球約 95% 糖尿病患者為 2 型糖尿病。2017 年，中國有 1.2 億 2 型糖尿病患者。多種藥物類別被批准用於 2 型糖尿病治療，包括口服藥物，如二甲雙胍、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、磺脲類、噻唑烷二酮類、DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑，及可注射藥物，如 GLP-1 促效劑及胰島素。在中國，按銷售計，阿卡波糖（ $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑）是最廣泛使用的抗糖尿病藥物。除口服藥物外，二甲雙胍、DPP-4 抑制劑及磺脲類等亦於中國作為一線療法（就二甲雙胍而言）或二線療法。儘管使用該等藥物，但隨著疾病的進展，大部分 2 型糖尿病患者未能維持血糖控制，並且彼等最終要求胰島素治療。Dorzagliatin 具有獨特的作用機制，旨在成為新一代糖尿病治療藥物，可控制疾病的進展性，既可作為單藥療法，亦可與當前已批准的各種疾病階段的各種治療方法結合使用的基

## 業 務

礎療法。目前的2型糖尿病療法僅治療2型糖尿病的主要症狀(即血糖水平升高)，降低血糖水平，並且沒有解決由於GK損傷導致的製造胰島素的β細胞的惡化或相應的未能正確偵察高葡萄糖水平。持續的高血糖水平會導致高血糖誘導的對β細胞的壓力，導致β細胞進一步受損及身體產生胰島素的能力逐漸下降。從未有其它GKA研發通過II期臨床試驗，原因是與該等GKA各自特定化學結構相關的缺陷引致療效不足、增加低血糖風險、血脂異常(脂質水平異常)及肝臟中毒等一個或多個問題。作為羅氏開發的第四代GKA，Dorzagliatin專門設計通過採用獨特的化學結構並涉及GK在胰腺及肝臟中的同時正向變構調節(我們稱之為GK PAM)解決Piragliatin(羅氏第二代GKA)由於高代謝物積累導致肝酶水平升高的缺陷。羅氏為第一家跨國公司專注於GKA及設計Piragliatin(其第二代GKA)的可行GKA，證明並無誘導低血糖下有效控制2型糖尿病患者的血糖。然而，Piragliatin的進一步發展暫停，乃由於II期試驗中有大量人體代謝物積累，可能導致肝臟中毒，特別是定期使用以治療2型糖尿病等慢性疾病。因此，羅氏展開GKA第四代發展，以解決Piragliatin特定缺陷，連同我們開發的額外增強功能成為HMS5552(或Dorzagliatin)。

### 葡萄糖激酶在葡萄糖穩態平衡中的核心作用

通過稱為葡萄糖穩態平衡的複雜生理機制，健康人體試圖將葡萄糖穩態平衡維持在可接受的範圍或閾值4.0毫摩爾/升至5.6毫摩爾/升內。類似於建築恆溫器測量房間內的空氣溫度並進行適當調整以將穩定的舒適溫度維持在較小範圍內的方式，GK在胰腺及小腸中表現為血液葡萄糖傳感器，其在葡萄糖水平較高時觸發信號分子的釋放，如胰島素及其他激素，及在葡萄糖水平低時釋放胰高血糖素信號分子。請參閱「一糖尿病市場機遇—GK激活對糖尿病的作用」。胰島素促進細胞從血液中攝入葡萄糖，胰高血糖素促進糖原分解及肝臟合成葡萄糖釋放到血流中。肝臟中的GK(或GK<sub>L</sub>)中不起傳感器的作用，但是當葡萄糖水平特別高時，作為處理器增加葡萄糖轉化為肝糖原。

#### 建築物中的恆溫器

#### 人體內的葡萄糖穩態平衡

信號：..... 空氣溫度	信號：..... 葡萄糖水平
設定點：..... 22 °C	設定點：..... 5 毫摩爾/升*
閾值：..... 21-23 °C	閾值：..... 4-6 毫摩爾/升*
控制器：..... 溫度傳感器(恆溫器)	控制器：..... 胰腺及小腸葡萄糖激酶— 葡萄糖傳感器
效應器：..... 電子信號	效應器：..... 胰島素、胰高血糖素、GLP-1
操作器：..... 加熱器、冷卻器、通風機	操作器：..... 己糖激酶 1-3**、SGLT-2、GK <sub>L</sub>

## 業 務



資料來源：Franz Matschinsky, *Mol. 及 2 型糖尿病及其併發症的細胞生物學*，1998 年，第 4 卷，第 14-29 頁

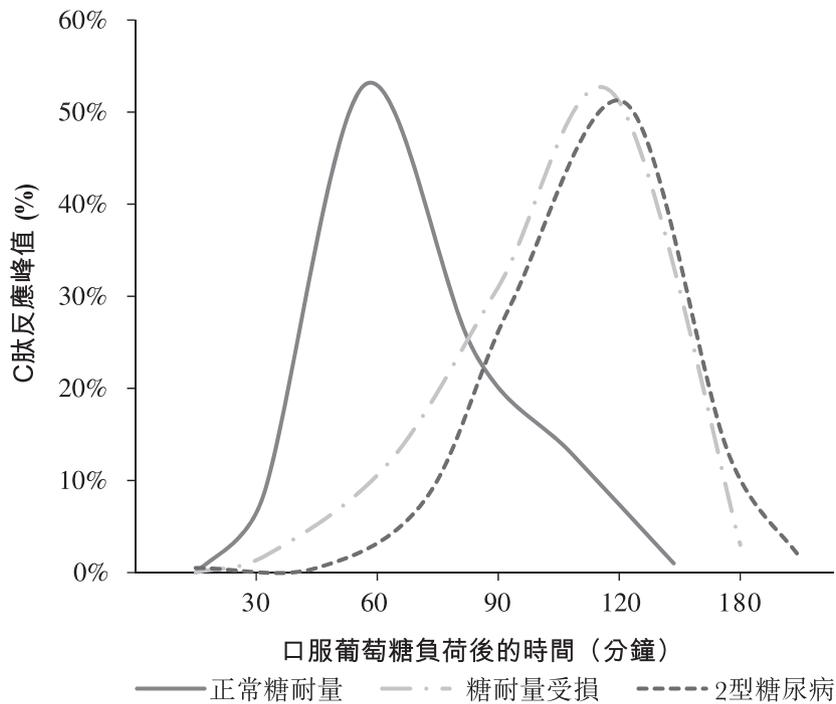
- \* 血糖水平的常用量度方式是糖化血紅蛋白 (或 HbA1c)，其計量測試前三個月的平均糖化血液葡萄糖水平。正常人的 HbA1c 水平介乎 4% 及 5.6% (相等於 4-5.6 毫摩爾／升)、對於葡萄糖耐量降低 (IGT) 或糖尿病前期患者而言，介乎 5.74% 及 6.4% (相等於 5.74-6.4 毫摩爾／升)，有糖尿病的人為 6.5% 或更高 (相當於 6.5 毫摩爾／升或更高)。
- \*\* 除了 GK (亦稱為己糖激酶 4 型) 外，己糖激酶 1-3 型在葡萄糖穩態平衡過程中起作用。有別於僅在血糖水平超過 5 毫摩爾／升時才有活性的正常功能 GK，己糖激酶類型 1-3 在血液中甚至乎少量葡萄糖的存在下是有活性的—提供作為身體存活機制需要大腦、肌肉及其他核心身體功能的能量。

通過該方式，GK 在調節體內葡萄糖穩態平衡方面發揮著核心作用。GK 功能的任何損害或其在胰腺、肝臟或小腸中表達的降低導致葡萄糖傳感器或葡萄糖處理器失效，從而導致血糖水平的總體升高，並最終導致葡萄糖穩態平衡的喪失。倘不進行治療，該等患者最終將患上糖尿病，並可能導致嚴重糖尿病相關並發症。Dorzagliatin 通過同時作用於胰腺中 GK 的葡萄糖感覺功能及肝臟中 GK 的葡萄糖處理功能的雙重作用機制，旨在幫助恢復 GK 在葡萄糖穩態平衡中的葡萄糖感應功能，反過來，將有可能阻止胰腺中負責產生胰島素的  $\beta$  細胞的功能惡化。

下圖說明正常糖耐量 (NGT) 實驗者、糖耐量受損 (IGT) 患者 (或糖尿病前期患者) 及 2 型糖尿病患者的峰值胰島素反應。各情況下，身體在進餐後產生一股胰島素 (該葡萄糖刺激的胰島素釋放通常被稱為早相胰島素釋放)。然而，在糖尿病前期及 2 型糖尿病患者中，激增 (或早相胰島素釋放) 來得太晚而無法有效處理由進餐產生的葡萄糖，而我們稱為胰島素產生「右移」。

## 業 務

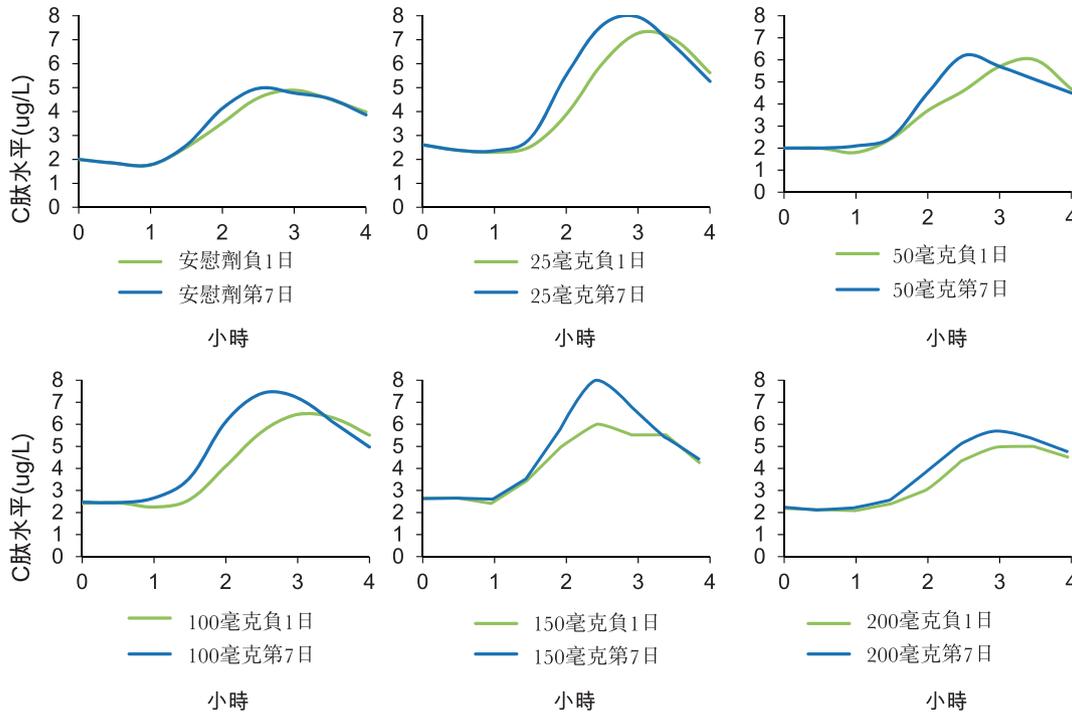
下圖說明胰島素產生(按C肽水平上升)右移。我們使用C肽測試計量該情況的胰腺胰島素產生水平，因為C肽是胰島素製造的副產品。



資料來源：R.W.Burgstrom *J. Clin. Endocrinol. Metabo.* 1990, 71(6):1447-53

Dorzagliatin 試圖通過糾正「左移」來治療2型糖尿病，而不會過度糾正及觸發低血糖症。在我們的Ia及Ib期試驗中，我們能夠展示7天25毫克、50毫克、100毫克、150毫克及200毫克劑量組群給藥的胰島素製造「左移」。下列各圖展示胰島素在開始治療前(負1日)及第7日隨時間推移產生胰島素的變化(以C肽水平計量)。我們使用C肽測試計量該情況的胰腺胰島素產生水平，因為C肽是胰島素製造的副產品。

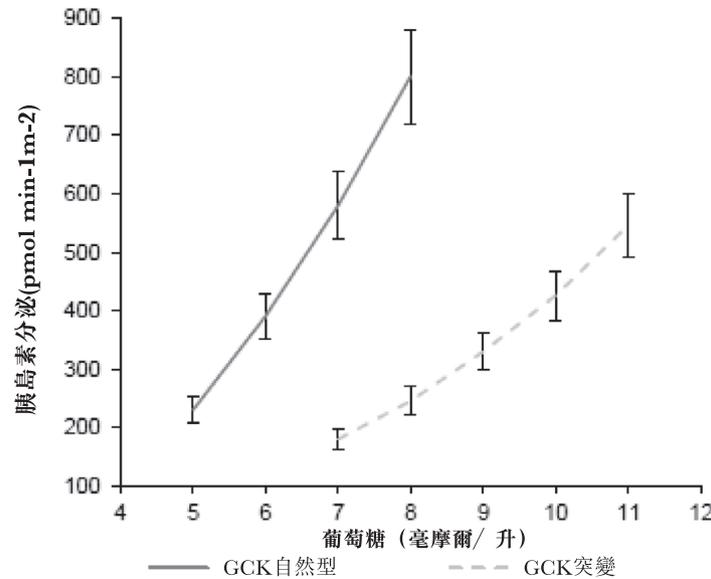
## 業 務



資料來源：DL Zhu、Y. Zhang、L Chen 等人於2015年6月5-9日在波士頓舉行的美國糖尿病學會第75屆科學年會

GK在葡萄糖穩態平衡中的核心作用在一項研究中得到驗證，該研究顯示GK突變可導致胰島素釋放穩態閾值的變化。根據Franz Matschinsky博士於2012年於《生物化學期刊 (*Journal of Biological Chemistry*)》公佈所進行研究，在2型糖尿病患者中，胰腺及肝臟中的GK表達值顯著降低。下表中，GCK自然型顯示具有正常水平的GK表達的健康受試者，其胰島素分泌從血糖5毫摩爾／升開始增加。對於GCK突變(轉化為GK表達量下降)的患者，其胰島素由血糖水平7毫摩爾／升才開始分泌，於血液中葡萄糖達11毫摩爾／升時胰島素分泌顯著下跌。

## 業 務



資料來源：R. Murphy, A. Tura, P.M. Clark, et al. 葡萄糖激酶(胰臟葡萄糖傳感器)並非膽葡萄糖傳感器；*Diabetologia* (2009)

### **Dorzagliatin 臨床開發現狀**

目前我們正在中國進行Dorzagliatin的III期臨床試驗。我們的III期臨床試驗包括兩項為期24周、採用每日兩次75毫克劑量的功效試驗，分別為(i)計劃的450例患者研究中的單藥療法及(ii)計劃的750例患者研究中的二甲雙胍聯合治療。兩項研究的主要療效終點為HbA1c水平於基線(用藥首日)至24周治療期間最後一日降低超過0.4%，置信水平為95%( $p < 0.05$ )。我們亦將根據52周(或24周加28周)的數據評估安全性，其中包括多項心血管評估。我們計劃在2019年上半年前完成中國Dorzagliatin III期試驗的患者招募，並在截至2019年年底向國家藥監局提交滾動新藥申請，並預計在2020年年底或2021年上半年取得國家藥監局新藥上市批准。

我們由知名及經驗豐富的美國及中國生物技術專家投資者資助。截至2018年3月31日，我們籌集了210.5百萬美元，其中約50百萬美元用於在約36個月內實現以下里程碑(從非臨床階段到概念驗證)：

- 中國Ia期單次遞增劑量(或SAD)；第一次用於人體(或FIH)試驗－在六個月內完成；
- 中國Ib期多次遞增劑量(或MAD)試驗－在11個月內完成；
- 中國Ic期機制驗證(或POM)試驗－在三個月內完成；

## 業 務

- 美國 I 期藥物藥物交互作用－GKA 加二甲雙胍聯合研究－在四個月內完成；及
- 中國 II 期概念驗證(或 POC)，2 型糖尿病患者－在 12 個月內完成。

### 投資亮點

我們認為我們的成功歸因於許多因素，其中包括一群成就斐然的海歸中國科學家及企業家，以及我們的投資顧問委員會，其中包括一些業內最重要的關鍵意見領袖、學者及科學家。在我們的臨床開發督導委員會的協助及指引下，我們設計了一系列強大的臨床試驗，評估 Dorzagliatin 的療效及安全性。在此過程中，我們將團隊的力量及焦點與 CRO、SMO 及 CMO 網絡的規模及專業知識相結合，該網絡覆蓋範圍廣且仍在不斷增長、合格且經驗豐富，並將繼續為我們提供一系列高質量水平的服務。我們中國科學家、合作夥伴及顧問的悠久歷史及經驗有助於深入了解中國的監管需求及重點。由於我們團隊在中國的實力，Dorzagliatin 是第一個獲得國家藥監局批准之前還未在世界其他地方進行人體試驗的藥物用於人體臨床試驗的藥物(不計及傳統中藥)。

我們認為我們的競爭優勢及投資亮點包括：

**在臨床研究方面達到概念驗證階段的全球首創新藥藥物，具有顛覆全球糖尿病市場的潛力**

Dorzagliatin 是羅氏公司的第四代 GKA，亦是全球首個進入 III 期臨床試驗的 GKA。在羅氏公司基礎上我們自 2011 年開始進行研發，Dorzagliatin 已克服過去 GKA 候選藥物發現的缺陷，包括功效不足、低血糖風險加重、血脂異常(脂質水平異常)及肝臟中毒。Dorzagliatin 採用獨特的化學結構並通過雙重作用機制克服了該等缺陷，同時靶向胰腺中 GK 的葡萄糖感覺功能及血糖水平高時肝臟中 GK 的葡萄糖處理器功能。此外，Dorzagliatin 具有完全激活特徵，而非過往以前 GKA 的部分激活特點，能夠降低低血糖發生率，並且具有有利 PK/PD 性質及獨特的化學結構，能夠變構調節 GK 活性並恢復 2 型糖尿病患者的葡萄糖穩態平衡。我們的 I 期及 II 期臨床試驗表明，Dorzagliatin 具有良好的耐受性、副作用誘發少，並且能夠 24 小時有效地控制葡萄糖水平，且不會產生患者出現低血糖的風險。Dorzagliatin 有潛力解決糖尿病治療的普遍未滿足的醫療需要，乃由於現時糖尿病治療無法阻止負責製造胰島素的  $\beta$  細胞功能惡化。通過修復人體內葡萄糖穩態平衡的中樞控制劑，Dorzagliatin 解決了由於 GK 損傷導致的產生胰島素的  $\beta$  細胞的惡化或相應的未能正確感知高血糖水平問題，與所有當前批准的 2 型糖尿病藥物形成鮮明對比。此外，在我們的 II 期 12 週試驗中，35.4% 的患者達到了複合終點，包括 HbA1c 水平血糖控制至 7% 以下，

## 業 務

且未出現體重增加及低血糖情況在一項刊登於《糖尿病，肥胖及代謝 (*Diabetes, Obesity and Metabolism*)》評估26週間若干糖尿病注射藥物及多種口服糖尿病藥對複合終點的療效的研究中，表現最佳的口服藥是sitagliptin (口服DPP-4抑制劑及全球最暢銷的口服抗糖尿病藥)，卻僅11%患者使用後達致該等複合終點。因此，我們相信Dorzagliatin有望在該種進展性疾病的各個階段(作為單藥療法或與其他批准的糖尿病治療組合使用)推進2型糖尿病的治療標準。我們認為這可能會對全球KOL產生深遠影響，並影響醫生將Dorzagliatin作為中國一線療法開具處方。

### **由陳力博士領導的經驗豐富的研發團隊在中國及全球擁有廣泛的製藥經驗**

我們的創始人包括陳力於藥物開發行業具有高瞻遠矚的領導能力並專注於新藥開發。在創立華領之前，陳博士在羅氏公司經歷了超過18年的醫藥生涯：彼首先在羅氏Nutley，新澤西州研發園區工作了12年，之後6年在上海。在羅氏公司任職期間，陳博士在上海成立了羅氏研發中心及團隊，這是第一個在中國設立的全資跨國研發中心，彼擔任首席科學家。作為中國跨國製藥公司在中國建立的第一個生命科學研發中心的創始人，陳博士自2004年起擔任羅氏研發中國首席科學家後，在中國建立了廣泛的政府及行業關係。我們相信，我們團隊在中國市場的深厚本土經驗及對市場的深刻理解，使我們在引領Dorzagliatin的臨床開發及批准以及商業化方面具有優勢。此外，陳博士在基礎研究及醫學領域擁有超過35項專利及58個出版物，彼致力於追求新穎的藥物創新。在華領期間，陳博士組建了一支具有廣泛國際及中國藥物開發經驗的團隊，其中包括許多經驗豐富的海歸中國科學家及企業家。而且，華領團隊一直接受由大型跨國製藥公司提供的具有最高國際質量標準的研發新藥培訓，同時亦吸收了每位科學家為華領帶來的最佳實踐及多種經驗。

### **世界知名的高級顧問、顧問委員會及有影響力的關鍵意見領袖(KOL)**

我們的高級顧問Franz Matschinsky博士在發現GK於葡萄糖穩態平衡核心角色中起了關鍵作用。此外，我們全面投入的顧問委員會包括世界知名的專家，並自成立以來為我們提供了戰略指導、驗證及無縫支持。此外，我們亦擁有中國有影響力的KOL支持。我們相信這有助於我們招募主要研究者及患者進行臨床試驗的能力，並最終可使Dorzagliatin作為中國2型糖尿病治療標準藥物獲得更大市場接受度。

## 業 務

### 強大的研發平台及全面的臨床試驗

我們從羅氏獲得Dorzagliatin的授權後，經過約36個月全面臨床試驗(包括七項I期試驗及一項II期試驗)，通過對Dorzagliatin進行概念驗證，Dorzagliatin得以由非臨床階段成功進展至III期臨床試驗，成為達到這個階段的首項GKA。我們與臨床開發督導委員會密切合作，審慎設計臨床試驗，其中包括中國糖尿病領域的KOL。我們的臨床試驗旨在評估Dorzagliatin是否解決了以前GKA的主要缺陷，並解決及監測與篩選及招募臨床患者、建立試驗程序、促進患者及臨床符合臨床方案以及選擇合適的主要及次要臨床終點等有關的考慮及風險。我們的臨床研究包括美國藥物藥物相互作用研究(Dorzagliatin及二甲雙胍)及質量平衡臨床研究，以評估Dorzagliatin的吸收、代謝及排泄特徵。我們的研發平台包括我們的職能團隊(包括我們的臨床研究及開發團隊、臨床操作團隊、臨床藥理團隊、藥物安全及藥物警戒團隊，CMC團隊)與我們合格、經驗豐富且不斷增長的CRO，SMO及CMO的組合及緊密協作能力。截至2018年6月30日，我們有63名科學家。該63名科學家中，28名持有碩士學位，18名持有博士學位。平均而言，我們的科學家具備12年生命科學行業經驗。該等外部服務提供商經過全面的選擇、監督及培訓過程，並為我們提供一系列可按需使用的服務，幫助我們管理成本。此外，我們高素質及經驗豐富的質量保證團隊負責確保我們遵守所有適用的法規、標準、協議及內部政策。我們的高級管理團隊積極參與制定質量方針及管理我們的內部及外部質量表現。截至2018年3月31日，我們的質控團隊由六名專職僱員組成，其中三名持有碩士或以上學位。我們的質量保證團隊成員平均擁有超過五年的行業經驗。

### 知名且資深投資者及業務合作夥伴提供支持

我們由資深及經驗豐富的美國及中國生物技術專家投資者提供諮詢及建議，包括專門醫療基金及生物科技基金以及專注於投資生物製藥業的悠久基金，如ARCH Venture Fund、Asia Ventures、F-Prime Capital Partners、Eight Roads Investment、Venrock及Ally Bridge。我們的投資者還包括與WuXi Pharmatech有關的基金及個人。我們眾多投資者多年來投資於我們，包括ARCH Venture Fund、Asia Ventures及Venrock，並於2010年成為我們的股東，並預期於[編纂]後仍為我們的股東。截至2018年3月31日，我們已籌集約210百萬美元資金，其中於2017年4月前籌集逾93百萬美元及約50百萬美元用於在約36個月內把Dorzagliatin以非臨床階段，到通過概念驗證，再到通過II期臨床試驗。我們的團隊包括許多傑出的海歸中國科學家及企業家，我們的投資顧問委員會包括經驗豐富的KOL、學者及科學家。我們中國的科學家、合作夥伴及顧問的悠久歷史及經驗有助於我們深入了解中國的監管需求及重點。鑒於我們團隊的實例及其在中國的發展歷史，我們認為Dorzagliatin為國家食藥監局批准的第一種在中國用於人體內進行臨床試驗的全球首創新藥

## 業 務

藥物，而該藥物機制尚未於中國以外獲審批。此外，我們為其中國內首家獲國家食藥監局授予我們 Dorzagliatin 認證的上市許可持有人(或 MAH)，允許我們作為藥品的 MAH 使用合格的 CMO 滿足我們的製造需求，而不需要建立自有生產設施。

### *在政府支持集中慢性病管理及全球首創新藥藥物的情況下，中國市場機遇龐大*

根據弗若斯特沙利文的資料，於 2017 年，中國約有 1.2 億 2 型糖尿病患者，是世界上 2 型糖尿病患者最多的國家，到 2028 年，有關數目預期將增至 1.61 億。該增長反映了人口不斷增長及老齡化以及飲食及生活方式因素的變化。同時，根據弗若斯特沙利文的資料，於 2017 年，中國超過 52% 的糖尿病患者仍未確診，預計到 2028 年該數字將下降至 17.8%。此外，中國政府已經宣布了很多舉措，可以促進 Dorzagliatin 作為一線療法藥物及其在中國更廣泛的商業化。該等政府舉措包括國家報銷計劃對新型創新藥物的優惠待遇、投資社區診所，重點放在早期診斷及預防性藥物上，而這可能導致確診率及治療率在現有水平上有所提高，並投資於常見疾病診斷及治療(包括糖尿病)。近日，中國政府採納政策鼓勵於農村一級及二級醫院以及診所診斷及治療患者而非傳統上大型三級醫院。中國政府近期亦指出其支持中國互聯網醫院擴充以推動診斷及提供醫療服務。我們相信所有有關有利因素可能會顯著提高 Dorzagliatin 的市場潛力，並將 Dorzagliatin 定位為中國 2 型糖尿病的一線療法。

### **我們的策略及商業化計劃**

我們致力於開發全球首創新藥藥物來解決全球範圍內未得到滿足的巨大醫療需求，尤其是當中國提供了引人注目的市場機遇及我們可以利用我們在中國的實力時。

### *推進及完成 Dorzagliatin 在中國的 III 期臨床試驗*

國家食藥監局已同意計劃在中國開展 Dorzagliatin III 期合共 1,200 名患者試驗，採用單藥療法並與二甲雙胍聯合應用，我們預計試驗將在 2019 年下半年完成。該等在中國進行的 III 期試驗由中國領先的糖尿病意見領袖領導。我們的 III 期試驗包括 52 周安全性，包括心血管常規監測。有別於美國 FDA 提供指引，國家藥監局並無就要求大型心血管結果試驗的糖尿病療法提供任何指引。我們預期到 2019 年下半年能夠宣佈 III 期臨床結果。

## 業 務

### *推進我們的現有研發管線，並透過引進授權擴大我們的研發管線*

此外，我們打算開展涉及Dorzagliatin與其他現時獲批准組合治療以治療2型糖尿病患者。最終，我們可以將該等組合與我們的專有算法結合使用，以寬鬆形式組合治療或固定劑量組合藥物的形式提供個性化的2型糖尿病護理。該等固定劑量組合藥物以單一劑型形式結合特定劑量的Dorzagliatin與另一種已批准的糖尿病藥物，旨在以方便的口服製劑形式提供最佳組合療法。我們亦計劃利用我們在變構調節方面的專業知識開發mGLUR5負向變構調節劑作為治療PD-L1D。最終，我們亦繼續審視及評估可能適合我們的新機遇，引進授權或獲取新候選藥物（對此存在未能應付的龐大醫療需求）。

### *提交Dorzagliatin作為一類新藥的NDA並獲得國家藥監局的批准，以於中國推出Dorzagliatin及商業化*

繼我們在中國進行的Dorzagliatin的兩項III期臨床試驗後，我們計劃在2019年下半年提交新藥申請（或NDA）。經批准後，Dorzagliatin將成為全球首種獲批准治療2型糖尿病的靶向GK藥物。

為了在中國成功銷售及商業化Dorzagliatin，我們必須確保商業規模的製造能力，並執行銷售及營銷計劃，包括建立一個以中國為中心的銷售團隊（我們可能通過收購而建立）、適當定價Dorzagliatin、確保商業及政府報銷以及確保醫院及藥房在Dorzagliatin推出時供應產品。國家食藥監局授予我們MAH認證，使我們成為藥品許可證持有人，可以在中國使用合資格CMO服務提供商。目前，我們正與上海合全藥業有限公司（或合全藥業）及上海迪賽諾藥業股份有限公司（或迪賽諾）合作，開發Dorzagliatin的潛在商業生產。我們計劃聘請一名在基層醫療藥物及中國製藥兩方面均具經驗的高級營銷人員，並計劃於Dorzagliatin的預計批准日期前12個月期間開始建立一個專責銷售團隊。我們初步計劃於商業推出之前建立一個最多達200名僱員的銷售團隊。我們亦可能考慮擇機收購以推進我們的商業化戰略及／或收購擁有我們進行聯合療法所需專利的公司。估計到2020曆年，我們為了確保商業規模生產能力及建立商業化團隊所作努力的相關預計成本約為200.0百萬港元至250.0百萬港元。

## 業 務

**與具備經驗的國際製藥公司合作開發我們在中國以外的Dorzagliatin權利，全球推出Dorzagliatin作為2型糖尿病治療的治療標準並就取得FDA批准而尋求於美國的「突破性」療法認定**

我們計劃與國際製藥公司建立合作夥伴關係，使我們的藥物可供中國以外的患者使用，包括進行臨床試驗及引導Dorzagliatin藥物批准過程(既作為單藥療法，亦可與其他獲批准2型糖尿病療法相結合)以及Dorzagliatin在中國境外營銷及商業化的合作夥伴關係。我們不打算在無合作夥伴的情況下於中國境外銷售Dorzagliatin。

我們不擬於取得III期試驗的24周結果前就Dorzagliatin訂立任何重大合夥協議。我們將於適當時機根據我們當時視為相關的因素挑選我們的合作夥伴，該等相關因素很可能包括合作夥伴的往績、被認為是彼等的優點及弱點(相對於其他潛在合作夥伴)、彼等可能磋商的商業條款、彼等在其重要業務所在的國家加快Dorzagliatin審批及商業化的能力。為了在中國以外特定國家取得Dorzagliatin的監管批准而進行臨床試驗的時間，將取決於我們與潛在合作夥伴的商討結果。任何有關資本或其他資金需要將視乎其時訂立的合夥關係的具體細節而定。

鑒於2型糖尿病是一種危嚴重狀況的疾病，我們亦打算要求美國食品及藥物管理局(或FDA)將Dorzagliatin指定為「突破性藥物」。請參閱「監管概覽—美國法規概覽」。我們相信有關認定有助於加速Dorzagliatin在美國的審查及批准。此外，我們擬利用我們的個性化藥品解決方案增加我們的市場份額。我們亦計劃與中國及世界其他地區的糖尿病專家及關鍵意見領袖密切合作，為全球患者推廣糖尿病護理解決方案，Dorzagliatin除了用作單藥療法外，更在與所有目前已批准糖尿病治療類別的聯合療法中作為基礎療法，最終成為因應患者特定生理狀況調節的個性化糖尿病療法。

### 糖尿病市場機遇

2型糖尿病患者無法產生足夠或適當使用胰島素，胰島素是人體細胞從血液中提取葡萄糖所必需的激素，可以將葡萄糖轉化為能量。2型糖尿病患者體內，胰腺分泌胰島素及胰島素對組織如脂肪及肌肉的作用均異常。2型糖尿病患者產生胰島素，但隨著疾病進展，胰島素的產生及使用都隨時間減少，最終需要胰島素給藥來控制疾病。肥胖通常被認為是2型糖尿病發展的主要因素之一。截至2017年，中國總共有14億人口，約有1.2億2型糖尿病患

## 業 務

者，總體患病率為 8.6%。在中國，糖尿病市場已經達到很大規模，截至 2018 年，中國 2 型糖尿病患者中超過 49.6% 仍未確診。中國人的飲食含有豐富的碳水化合物，且自由支配收入的快速增長導致了從 20 世紀 80 年代及 90 年代的低營養飲食轉變為高營養飲食，導致 2 型糖尿病患者增加。

隨著全球流行病擴大，預計 2 型糖尿病患者數量將繼續增加。根據弗若斯特沙利文的資料，中國約有 5.323 億超重及肥胖人群，美國有 2.099 億肥胖及超重人群。一旦我們成功推出 Dorzagliatin 作為具有臨床辯證的新型 2 型糖尿病治療藥物，我們擬啟動額外的臨床研究，將 Dorzagliatin 定位為中國 2 型糖尿病的全面解決方案。同時，我們亦打算與合作夥伴一起在美國推進 Dorzagliatin 的開發，並有可能通過在美國尋求突破性藥物指定來實現快速審查。

歷史上，糖尿病療法重點一直主要為單一終點療效：各項批准藥物降低 HbA1c 水平能力的效用。儘管治療 2 型糖尿病的標準正在演變，考慮到各患者個人特徵，療效乃根據 HbA1c 水平降低而並無體重增加或低血糖等複合終點計量。同時，提升專注於尋求解決疾病相關理由而不僅其症狀。

根據弗若斯特沙利文，預測中國抗糖尿病藥市場由 2017 年的人民幣 512 億元增長至 2022 年的人民幣 978 億元（約 150 億美元），及至 2028 年的人民幣 1,739 億元（約 270 億美元），而預測美國市場由 2022 年的 454 億美元增長至 2028 年的 656 億美元。有關美國及中國抗糖尿病藥市場的更深入論述，請參閱「行業概覽」。

籠統而言，抗糖尿病療法可視為口服藥物（或 OAD）及注射藥物（當中胰島素藥物組成大部分注射藥物市場）。根據弗若斯特沙利文，胰島素於 2017 年於中國佔抗糖尿病市場總額的 46.1%。然而，不會建議施打胰島素，直至患者進展至 2 型糖尿病較後階段，且施打胰島素一般隨附著體重增長。在口服藥物中，一般使用一線療法－雙胍類（二甲雙胍），以及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑（阿卡波糖）及磺脲類，以及更近期批准藥物類別如 DPP-4 抑制劑及 SGLT-2 抑制劑。根據弗若斯特沙利文，於 2017 年於中國佔抗糖尿病市場總額， $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑（於中國僅獲建議為一線療法）、雙胍類及磺脲類分別佔市場 17%、9.4% 及 8.2%。該等 OAD 在中國顯示初步有效血糖控制、相對上合理成本及全數報銷。然而，考慮到疾病的進化性質，該等專利特定基準的 OAD 一般顯示隨時間推移而療效減退（推動聯用療法需要），並於複合終點基準展示療效減退。此外，磺脲類一直顯示  $\beta$  細胞功能減退。

## 業 務

我們計劃初步專注於將Dorzagliatin引入中國作為一類藥物及將會與第三方合作推進Dorzagliatin的國際上發展，特別是於美國。我們不擬於取得III期試驗的24周結果前就Dorzagliatin訂立任何重大合夥協議。我們將於適當時機根據我們當時視為相關的因素挑選我們的合作夥伴，該等相關因素很可能包括合作夥伴的往績、被認為是彼等的優點及弱點（相對於其他潛在合作夥伴）、彼等可能磋商的商業條款、彼等在其重要業務所在的國家加快Dorzagliatin審批及商業化的能力。

目前營銷的抗糖尿病藥（世界性）主要專注於疾病的症狀（如降低HbA1c水平）及並非為其相關原因（即葡萄糖穩態平衡功能障礙）。隨著2型糖尿病的進展，眾多患者進化至涉及結合兩項或以上抗糖尿病藥（應用不同行動機制（一般聯用療法為二甲雙胍（全球廣泛使用的抗糖尿病藥）的附加療法）。抗糖尿病藥不論單獨服用或與其他抗糖尿病藥聯用可能經常隨附著不同副作用（如體重增加、低血糖及胃腸道（GI）併發症）。

於我們的I期及II期試驗，Dorzagliatin展示出降低HbA1c水平（作為首次用藥患者的單藥療法及與二甲雙胍聯用（對首次用藥患者顯示更大療效）的有意義療效。同時，Dorzagliatin展示有利安全特徵而並無嚴重不利副作用。於我們的II期試驗，每天兩次75毫克組別中的35%患者於12周研究中達致HbA1c低於7.0%毫摩爾／升、並無低血糖及並無體增加的複合終點（與高劑量利拉魯肽（GLP-1）的40%、低劑量利拉魯肽（GLP-1）的32%、DPP-4抑制劑的11%及磺脲類的8%相比，各自均為逾26周研究期）。我們在審視綜合試驗結果時，注意到(i)我們II期試驗的主要目的是確定在中國進入III期試驗的最佳劑量，而非證明Dorzagliatin的長期療效（12週時間太短無法確認長期療效）；(ii)研究的其他對照藥物一般是經驗證的2型抗糖尿病藥物；(iii)我們的12週研究期間比其他研究的26週試驗期短；及(iv)各項研究的患者特徵或有差異。此外，利拉魯肽的普遍副作用為GI併發症，而Dorzagliatin並無於I期及II期試驗中展示出。然而，最重要的是，Dorzagliatin設計為恢復2型糖尿病的葡萄糖穩態平衡，於II期試驗中於12周試驗期中通過改善β細胞功能及減少胰島抗性（2型糖尿病兩項典型特點）中顯示出指望，而當中患者服用Dorzagliatin並於停用後一周稍後。

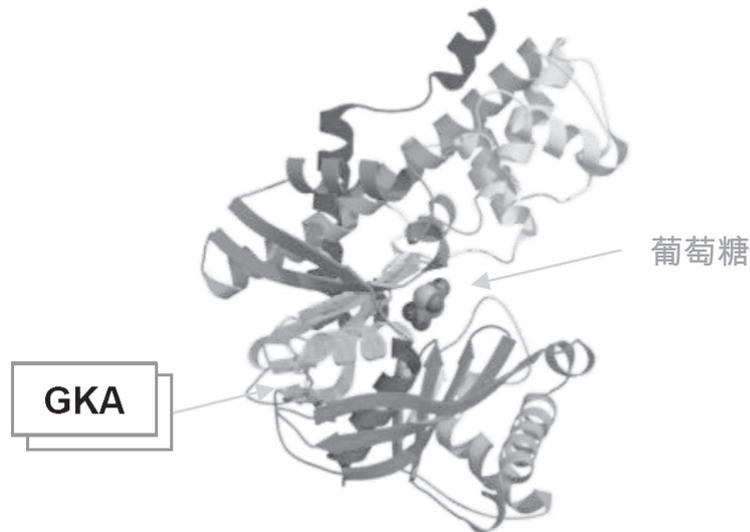
除尋求確立Dorzagliatin為中國首次用藥患者的一線療法，及作為與二甲雙胍聯用的附加療法，於2019年下半年，我們計劃評估I期臨床試驗，將Dorzagliatin與其他現時可用抗糖尿病藥物聯用。Dorzagliatin為於12周試驗期顯示有效血糖控制（通過恢復存在於胰腺β細胞中的葡萄糖激酶中受損的感應器功能）進入III期臨床研究的唯一GKA。因此，邏

## 業 務

輯上，可行GKA應與所有其他現時經批准口服及注射藥物(全部均應用Dorzagliatin的不同行動機制，而大部分均為胰島素或胰島素同類物，或增加身體胰島素分泌而對葡萄糖水平不敏感)有效聯用。該等聯用療法成功將會視乎滿意藥物相互作用研究及顯示療效試驗，當中我們計劃於2018年及2019年推行。

### **GK**激活對糖尿病的作用

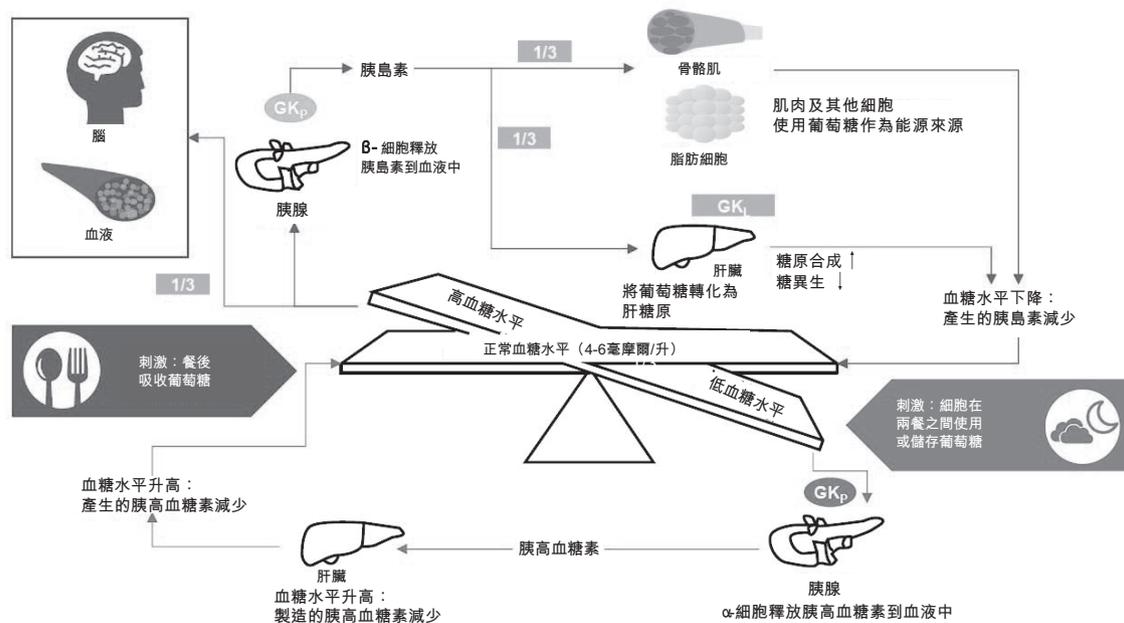
葡萄糖激酶或GK在胰腺(觸發產生胰高血糖素 $\alpha$ -細胞及產生胰島素的 $\beta$ -細胞的活性)及小腸L細胞中起傳感器的作用及作為肝臟中的處理器。作為葡萄糖傳感器，GK會隨著血糖水平的變化(無論太高還是太低)而改變其構象、活性及/或細胞內位置。下圖說明靜態形式的GK酶。正常情況下，葡萄糖與GK結合、改變其結構並為GK激活劑結合併激活或正向調節GK活性製造另一個結合位點。



類似於基於溫度感應加熱或冷卻空氣的恆溫器，GK(作為控制器時)能夠感測胰腺及小腸中的葡萄糖水平變化並進行同時調整以保持葡萄糖穩態平衡。當胰腺中的GK感覺到葡萄糖水平正在升高(大約從5毫摩爾/升開始)時，例如在餐後，其將觸發胰腺中的 $\beta$ 細胞增加胰島素分泌。響應葡萄糖存在而釋放的胰島素被稱為葡萄糖刺激的胰島素釋放或GSIR。胰島素釋放入血流促進葡萄糖進入肝臟、肌肉及脂肪。無胰島素情況下，葡萄糖將不能以快速及大規模的方式進入肝臟。當胰腺中的GK感覺血糖水平低時，例如在禁食條件下，GK通過激素胰高血糖素的胰腺 $\alpha$ -細胞的增加釋放，引發肝臟中葡萄糖的產生，這與肌肉及脂肪產生的胰島素一起被稱為糖異生。當小腸中的GK感覺到葡萄糖水平高時，其觸發釋放激素GLP-1，增加胰腺 $\beta$ 細胞的胰島素分泌並抑制胰腺 $\alpha$ 細胞產生胰高血糖素。

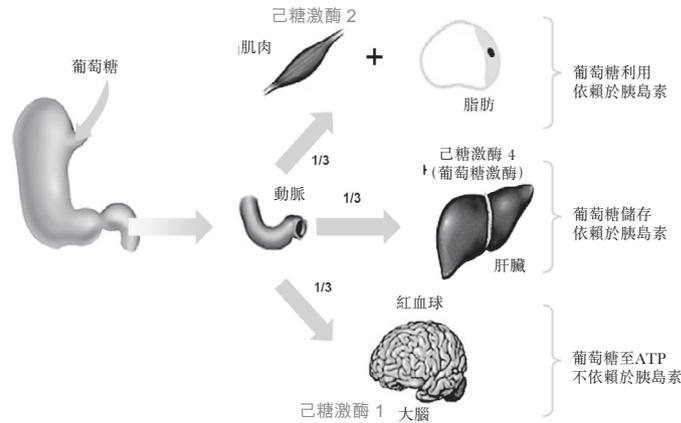
## 業 務

與胰腺及小腸中的GK不同，肝臟中的GK (或GK<sub>L</sub>)不起感應器作用。在禁食狀態下，GK<sub>L</sub>與葡萄糖激酶調節蛋白(或GKRP)結合，抑制GK<sub>L</sub>的活性。結合在一起，GK-GKRP抑制復合物駐留在肝細胞的細胞核中，使GK<sub>L</sub>失活。當葡萄糖水平升高(約10毫摩爾/升及以上)時，GK-GKRP復合物被破壞，從而從GKRP中釋放GK<sub>L</sub>，並將活性GK<sub>L</sub>釋放到肝臟的細胞質中。在肝臟中葡萄糖水平升高的情況下，GK<sub>L</sub>通常通過啟動糖原合成的第一步，將葡萄糖轉化為糖原以存儲在肝臟中來起作用。通過該方式，GK<sub>L</sub>充當葡萄糖的處理器，結果，通過將葡萄糖轉化為糖原，肝臟能夠在餐後清除或處理約三分之一的葡萄糖。在禁食狀態下，通過(i)在稱為糖原分解的過程中將糖原分解為葡萄糖或(ii)在稱為糖異生的過程中將各種非碳水化合物例如氨基酸、乳酸及脂質轉化為葡萄糖。下圖說明葡萄糖穩態平衡的複雜及微妙過程、胰腺中的GK充當產生胰島素傳感器的關鍵作用，並且肝臟充當處理器以執行糖原合成及糖異生。

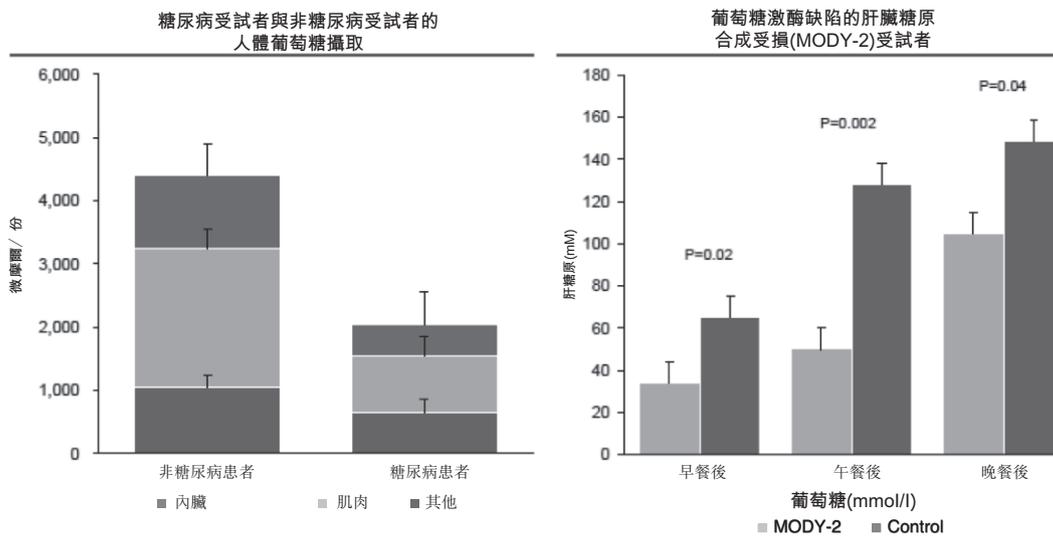


下圖進一步說明了於餐後，骨骼肌及脂肪細胞(或脂肪)以胰島素依賴方式透過己糖激酶2製造葡萄糖，而另外三分之一由大腦而非以胰島素依賴方式透過己糖激酶1製造。餘下三分之一葡萄糖於肝臟以胰島素依賴方式透過己糖激酶4製造。

## 業 務



下列左圖顯示對非糖尿病和糖尿病受試者的肌肉組織、內臟(包括肝臟)和其他組織中的葡萄糖攝取水平(或吸收)的測量。正如代表糖尿病受試者的下降棒形圖所示，三種組織中測得的葡萄糖攝取水平均明顯較低。在下列右圖中，三組圖表說明了MODY-2受試者與無MODY-2受試者(指定為對照受試者)兩者的肝糖原產生水平之差異。MODY定義為年輕人的成年發病糖尿病，因GK基因(GCK)突變引起。MODY-2突變導致GK對葡萄糖水平升高變得不敏感或反應遲緩。因此，MODY-2受試者的血糖水平通常較高。在測量MODY-2受試者餐後肝糖原產生的研究觀察到，與GK在肝臟中發揮正常功能的對照受試者相比，缺乏GK的MODY-2受試者用餐後產生較少糖原。



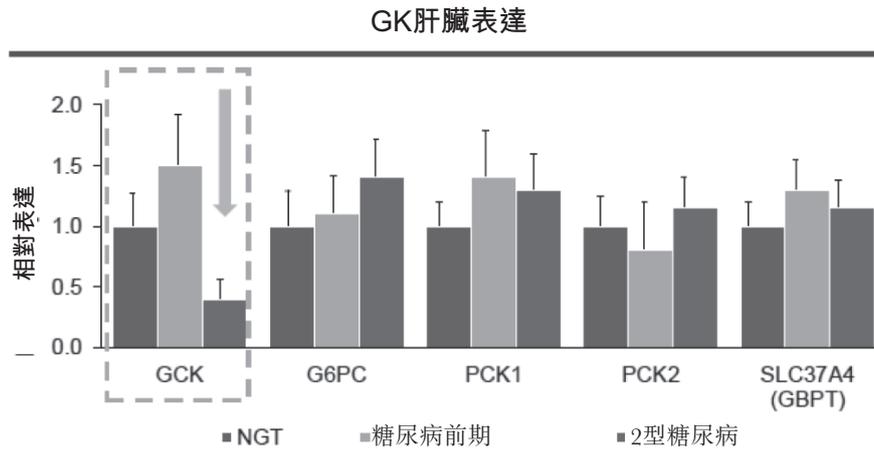
資料來源：A. Basu、R. Basu 等人，「2型糖尿病損害內臟吸收葡萄糖(Type 2 Diabetes Impairs Splanchnic Uptake of Glucose)」，《Diabetes》2011年6月

資料來源：Gilberto Velho、\*Kitt Falk Petersen 等人，「Impaired Hepatic Glycogen Synthesis in Glucokinase-deficient (MODY-2) Subjects.」《The Journal of Clinical Investigation》1996年10月

附註：代表糖尿病受試者的棒形圖高度均較代表非糖尿病受試者的棒形圖為低(\*P<0.05)

## 業 務

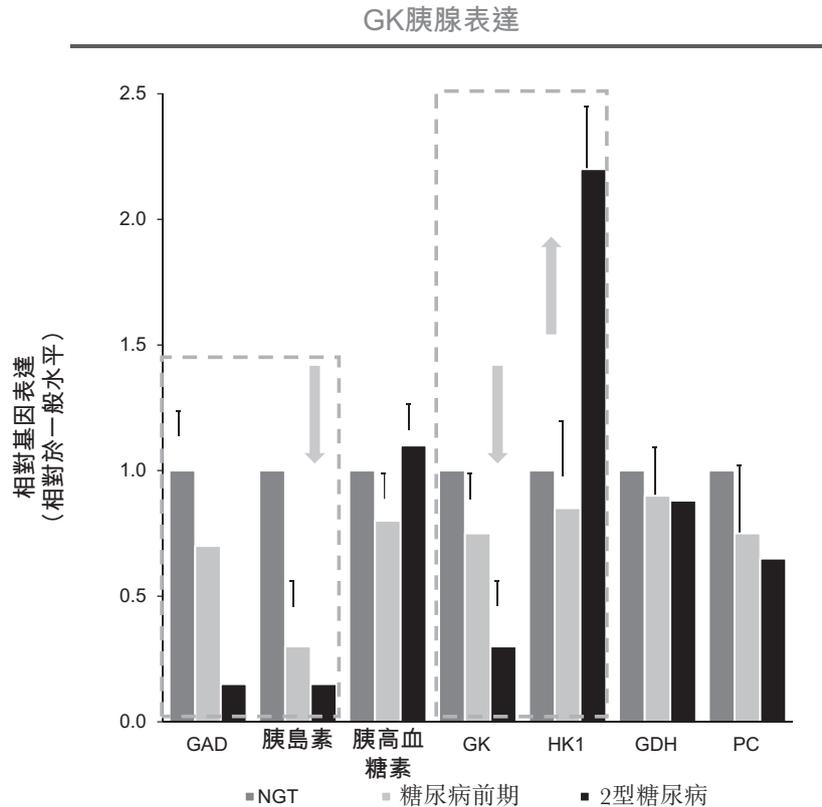
對人類進行的其他研究亦顯示，基因編碼GK的突變可能導致高血糖症及低血糖症(取決於突變情況)，證實了GK在葡萄糖穩態平衡中的關鍵作用。下圖顯示對三種不同類型受試者的肝臟中通常與糖尿病有關的五種不同基因表達水平的評估：(i)指定為正常葡萄糖耐受(或NGT)的非糖尿病受試者；(ii)指定為2型糖尿病前期患者(HbA1c <7.0%)的2型糖尿病前期受試者；及(iii)指定為2型糖尿病患者(HbA1c > 7.0%)的2型糖尿病受試者。人們普遍認為，通過糖質新生在體內製造葡萄糖，可能是2型糖尿病的一個特徵。通過糖質新生在肝臟中製造葡萄糖的過程中，兩種不可缺少的酶由G6PC、PCK1及PCK2基因編碼。因此，可以預計，2型糖尿病患者的G6PC、PCK1及PCK2基因的表達值會增加。然而，如下圖所示，該等基因的表達水平(G6PC、PCK1及PCK2)在NGT與2型糖尿病受試者之間具有可比性，而將GK編碼的基因GCK在2型糖尿病中幾乎完全被抑制。同樣，目前已知葡萄糖-6-磷酸轉運蛋白(由SLC37A4基因編碼)是通過糖質新生製造葡萄糖的關鍵調節因子，但下圖顯示NGT與2型糖尿病受試者之間SLC37A4基因表達並無顯著差異。



資料來源：Rebecca A. Haeusler, 《Molecular Metabolism》2015年第4卷第3期第222至226頁

下圖顯示對三類受試者的胰腺中通常與糖尿病有關的七種不同基因的表達水平：(i) NGT；(ii) 糖尿病前期受試者及(iii) 2型糖尿病受試者。PC基因對通過糖質新異生在體內製造葡萄糖至關重要的酶編碼，而GDH對促進胰腺中胰島素分泌的酶編碼。當血糖水平偏低，胰高血糖素是一種促進葡萄糖產生的激素。然而，如下圖所示，該等基因的表達水平在NGT與2型糖尿病受試者之間具可比性，表明它們的表達水平與2型糖尿病狀發病率之間並無任何相關性。然而，與NGT受試者相比，GK和胰島素的基因表達在2型糖尿病受試者中幾乎完全被抑制。2型糖尿病受試者的GAD基因表達也顯著降低，很可能由於與NGT受試者相比，2型糖尿病受試者的胰腺β-細胞水平下降。此外，HK1基因表達顯著提高，這情況與之前動物研究所胰島素抗性糖尿病受試者的己糖激酶-1水平較高一致。

## 業 務



資料來源：C. Li, F.M. Matschinsky 等人，《生物化學雜誌》，2012年12月24日網上出版

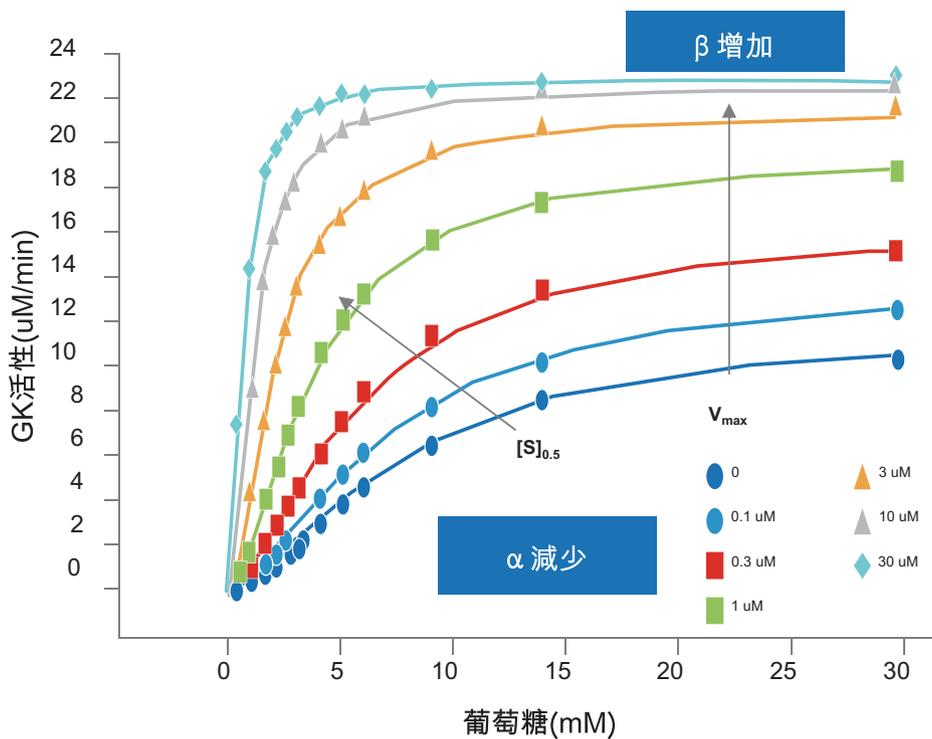
### Dorzagliatin (HMS5552) – 我們的新型葡萄糖激酶調節劑

Dorzagliatin 或 HMS5552 是一種口服、小分子的 GK 正向變構調節劑 (或 GKA)。Dorzagliatin 是一種完全活性、雙重作用的 GKA，其完全根據患者的葡萄糖水平同時調節胰腺中的 GK 葡萄糖感應器功能及肝臟中的 GK 處理器功能。具體而言，Dorzagliatin 包含獨特的化學結構以減少人體代謝物積累，旨在調節 GK 的酶活性，並改善 2 型糖尿病患者的已受損葡萄糖感應器功能。Dorzagliatin 亦表現出理想的 PK 性質，在人體中具有優異的 PD 性質，並且相對於之前的 GKA 有顯著改進。

Dorzagliatin 是第一種進入 III 期臨床試驗的 GKA。較在臨床試驗中評估的用於治療 2 型糖尿病的其它 GKA 表現出更好的血糖控制效果。然而，其它 GKA 顯示功效不足，低血糖風險加劇、血脂異常 (不尋常血脂水平) 及 / 或肝臟中毒。該缺陷與先前的 GKA 候選藥物的化學結構相關，這些缺陷在某些情況下導致這些 GKA 以葡萄糖非依賴性的方式，過度刺激  $\beta$  細胞及肝細胞內的 GK 或在肝臟脂質積累 (或「脂肪肝」)。這一結果與為了使 GK 靶向候選藥物成為可行的治療方法，GK 的調節必須依賴於葡萄糖水平的假設一致。

## 業 務

在健康成年人中，GK是一種酶，對葡萄糖具有適當的敏感性，因此血液中葡萄糖水平升高時，GK的活性相應升高。在2型糖尿病患者中，GK的功能受損，即使在葡萄糖水平升高時，GK也保持不活躍狀態。理想的GKA候選藥物在葡萄糖水平升高時將受損GK的活性水平恢復為正常功能GK的活性水平，而在葡萄糖水平低時不會誘導任何GK活性。在對第二代羅氏GKA Piragliatin的研究中，用重組人體GK進行的酶促測定說明在所測試的所有葡萄糖濃度下，Piragliatin均以劑量依賴性方式增加GK的酶活性。濃度為 $1\mu\text{mol}$ 時，Piragliatin引起GK的 $V_{\max}$ 從 $10.6\mu\text{mol}/\text{min}$ 增加到 $17.9\mu\text{mol}/\text{min}$ ，葡萄糖的 $[S]_{0.5}$ 從7.6毫摩爾降低到3.7毫摩爾。Piragliatin以劑量依賴的方式增加了GK的 $V_{\max}$ 並降低了葡萄糖的 $[S]_{0.5}$ 。該等綜合效應提高了GK代謝葡萄糖的催化效力。Piragliatin對GK的激活與非必需／混合型／激活劑的速率方程一致。

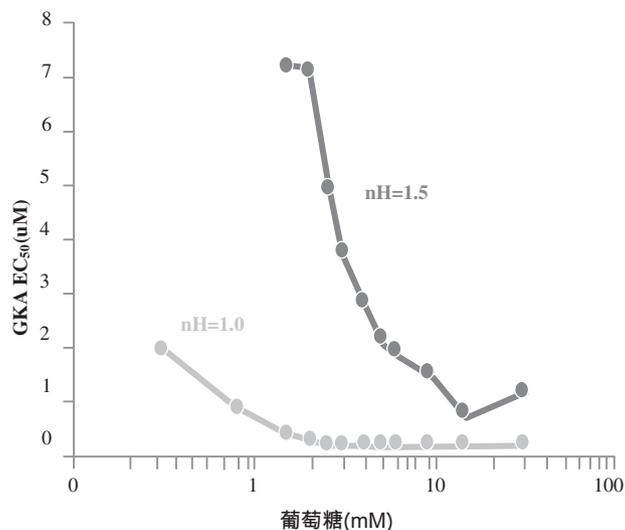


資料來源：Ramakanth Sarabu 等人，《藥物化學雜誌》，2012年7月

$V_{\max}$  增加類似於  $\beta$  增加。 $\beta$  值大於1 ( $\beta > 1$ )的GKA意指GKA正在增加GK的 $V_{\max}$ ，並歸類為完全激活。 $\beta$  值小於1的GKA ( $\beta < 1$ )意指GKA正在降低GK的 $V_{\max}$ ，並歸類為部分激活。 $[S]_{0.5}$ 減少意指對葡萄糖結合的親和力增強，使得GK在較低血糖水平下與葡萄糖結合。可按 $\alpha$ 值量化計算葡萄糖在不同血糖水平下的結合親和力變化。

## 業 務

在生物化學及藥理學中，倘同一大分子上已經存在其他配體，配體與大分子的結合常常會增強，即所謂的協同結合。希爾方程用於描述作為配體濃度函數的配體(如葡萄糖)飽和的大分子(如GK)的分數。該公式對於確定結合酶的配體的協同性程度很有用。在此方式，希爾系數提供了量化配體結合位點之間相互作用程度的方法。適當時，希爾系數數值(或nH)描述配體結合的協同性。nH>1.0表示正協同結合，因此一旦一個配體分子結合與酶結合，其對其他配體分子的親和力就會增加。nH<1.0表示負協同結合，因此一旦一個配體分子與酶結合，其對其他配體分子的親和力就會降低。nH = 1表示非協同(完全獨立)結合，使得酶對配體分子的親和力不依賴於其他配體分子是否已經結合。正常GK具有nH = 1.7，表明葡萄糖具有正協同結合特徵。因此，正常的GK顯示nH為1.7，表明其在葡萄糖水平超過5毫摩爾/升時才被激活，並在葡萄糖水平接近10毫摩爾/升時才達到V<sub>max</sub>。相比之下，1、2及3型己糖激酶不依賴於葡萄糖，並且在低葡萄糖水平下快速達到V<sub>max</sub>的nH為1.0。因此，過度激活的GK將導致類似於1、2及3型己糖激酶的酶動力學水平的nH—活性且不依賴於血液中的葡萄糖水平。2型糖尿病患者服用後，Dorzagliatin能夠調節GK活性，維持高於1.5的nH，相對接近正常功能GK的nH。當葡萄糖水平低於4.0毫摩爾時，Dorzagliatin激活GK不起作用。以這種方式，Dorzagliatin對GK的正向變構調節(或GK PAM)提供了強化血糖控制且不會誘導低血糖。



資料來源：《Grimsby 藥物化學目前主題 (Grimsby Current Topics in Medicinal Chemistry)》，2008 年第 8 卷第 17 號

\* EC<sub>50</sub> (半數最大有效濃度) 指所觀察最大效應 50% 時藥物的濃度。EC<sub>50</sub> 通常用作藥物效力的量度，而較低數值表示較高效力。

## 業 務

我們認為，具雙重作用及完全激活的GKA是恢復2型糖尿病患者葡萄糖穩態的唯一可行方法。如上文所論述，開發中的GKA發展可劃分為具雙重作用是(在胰腺和肝臟的作用)或肝臟選擇性。歸類為雙重作用的GKA可進一步分類為完全激活或部份激活。我們認為，肝臟選擇性的方法作用有限，因為在設計上這種方法不會對修復在胰腺中GK的關鍵葡萄糖感知功能。在不修復GK感知功能的情況下，2型糖尿病患者的胰島素釋放功能障礙仍然存在。據觀察，輝瑞的肝臟選擇性GKA(PF-04991532)具有這樣的有限作用。PF-04991532(首項肝臟選擇性GKA)是已完成的為期12週II期臨床試驗的主題，顯示若每日一次用量750毫克，HbA1c水平從基線水平輕微下降0.7%(或若經安慰劑校正，則為0.49%)，功效不及每日一次使用西他列汀100毫克(或佳糖維(DPP-4))。

對於具雙重作用及完全激活的GKA，必須小心維持胰腺中GK激活的葡萄糖依賴性，而不干擾肝臟中GK的葡萄糖感知功能。對於默克的具雙重作用及完全激活的GKA(MK-0941)，即使在1微摩爾的藥物濃度下，據報告，MK-0941在胰腺中被激活，在葡萄糖濃度低至2.5毫摩爾的情況下，觸發分離大鼠胰島的胰島素分泌。反過來，這種差劣的性質破壞肝臟內GK葡萄糖感知功能，導致在2.5毫摩爾水平因葡萄糖刺激胰島素的分泌。這可能是導致接受MK-0941治療的2型糖尿病患者中觀察到的低血糖發生率增加的原因。儘管低血糖發生率很高，MK-0941在II期試驗中顯示對於降低HbA1c的效力有限—這是一個意料之外的觀察結果。其假設是，效力有限可能由於IIb期試驗招募的患者從疾病相關特徵判斷出現為晚期2型糖尿病患者，其 $\beta$ 細胞功能嚴重受損：只允許招募患有不良血糖控制的患者(即使接受高劑量基礎胰島素治療的患者)。因此，可能MK-0941只能夠針對該等患者的肝臟GK，因為該等患者的胰腺GK功能已顯著喪失。換言之，MK-0941修復胰腺GK功能的機會有限。請參閱「行業概覽—GKA的過往II期臨床試驗情況」。為應對MK-0941被發現存在低血糖率高的較高風險，其他公司研究具雙重作用及部分激活的GKA。然而，部分激活的GKA有效降低GK的 $V_{\max}$  ( $\beta < 1$ )，因此不能預期可以修復GK表達顯著降低的2型糖尿病患者的GK功能障礙。對於2型糖尿病患者而言，GK表達降低導致因葡萄糖刺激胰島素分泌閾值增至較高葡萄糖水平(>7 mM)，引致2型糖尿病患者在血糖水平上升的情況下，胰島素分泌「右移」或延遲。因此，在GK已不足的患病狀態下降低GK的 $V_{\max}$ ，不大可能是治療2型糖尿病患者的可行方法。這種有限作用的情況可見於具雙重作用及部分激活的GKA(AZD-1656)。請參閱「行業概覽—GKA的過往II期臨床試驗情況」。

## 業 務

我們對Dorzagliatin的試驗表明，我們的GK調節方法可能避免與其他GKA相關的安全性及耐受性問題。Dorzagliatin亦於I期試驗顯示出從PK角度的二甲雙胍並無藥物相互作用，亦說明其與二甲雙胍聯合使用時在血糖降低(並無低血糖情況)方面的協同效力。如獲批准，我們相信Dorzagliatin可以作為糖尿病護理的基礎治療，一線療法，或可以與OAD及注射降糖藥聯合使用。在我們的非臨床及臨床試驗中，Dorzagliatin展示出良好及可預測人類藥物代謝動力學(PK)特性及優化吸收、分佈、代謝及排泄(ADME)特性。特別是，於我們的II期試驗，2型糖尿病患者卡服用Dorzagliatin後的血清三酸甘油酯濃度並無增加。此外，於我們的動物藥物安全研究中，我們在26周老鼠試驗或39周狗隻GLP試驗中並無觀察到任何血脂異常或肝臟組織學異常。一般而言，在服用有影響的藥理學藥劑或脂肪食物後，迅速觀察到三酸甘油酯水平上升。該等良好的屬性對維持持續效力同時降低風險屬關鍵，因此提升臨床發展成功的可能性。

### Dorzagliatin 臨床概要

我們已經分別在中國及美國完成7項I期試驗及1項II期試驗。下表載列各項研究的更多細節：

研究、國家及完成日期	目標及主要臨床發現
HMM0101 Ia期 中國 2014年1月	健康受試者單劑量研究，評估安 全性、耐受性及PK/PD <ol style="list-style-type: none"><li>1. 於接受低劑量(最高為50毫克)的中國健康受試者中展示良好安全及耐受性</li><li>2. 於健康受試者中展示良好的PK/PD特性</li><li>3. 通過劑量依賴性葡萄糖刺激胰島中的胰島素釋放及肝細胞葡萄糖攝取展示雙重作用模式</li></ol>

## 業 務

研究、國家及完成日期	目標及主要臨床發現	
HMM0102 Ib 期 中國 2014年10月	對2型糖尿病受試者進行為期5.5天用藥、8天觀察的多劑量研究，以評估安全性、耐受性及PK/PD	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 於接受高劑量(最高為200毫克)的中國2型糖尿病患者中展示良好安全及耐受性</li><li>2. 於2型糖尿病患者中展示良好的PK/PD特性</li><li>3. 展示低血糖風險為低，即使劑量為200毫克</li><li>4. 通過服用藥物後早期胰島素分泌改善所觀察到，展示有效控制24小時葡萄糖，並改善β細胞功能</li></ol>
HMM0103 Ic 期 中國 2015年2月	對2型糖尿病受試者中進行為期四周的多劑量研究(75毫克每日一次、75毫克每日兩次)，以評估安全性、有效性及PK/PD。亦證明了我們的個體化醫療的概念驗證	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 於28日療程後中國2型糖尿病患者中展示良好安全及耐受性</li><li>2. 於2型糖尿病患者中展示良好的PK/PD特性</li><li>3. 通過服用藥物後早期胰島素分泌改善所觀察到，於根據預先界定生物標記物篩選的2型糖尿病患者中展示血糖控制及β細胞功能大幅改善</li></ol>
HMM0104 I 期 美國 2015年11月	對2型糖尿病受試者進行與二甲雙胍的藥物-藥物相互作用研究，以評估DDI及PK/PD	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Dorzagliatin及二甲雙胍間並無展示藥物相互作用</li><li>2. 與服用二甲雙胍或Dorzagliatin作為單藥療法進行比較，結合Dorzagliatin加上二甲雙胍展示潛在降低葡萄糖的協同效應</li></ol>

## 業 務

研究、國家及完成日期	目標及主要臨床發現
HMM0105 I期 美國 2017年4月	對健康受試者進行物料平衡研究 <ol style="list-style-type: none"><li>1. 於健康受試者中展示良好的PK特性</li><li>2. 有關Piragliatin (羅氏的第二代GKA)並無展示主要人體代謝物或積累問題</li></ol>
HMM0107 I期 中國 2017年12月	對2型糖尿病受試者進行與CYP3A抑制劑伊曲康唑的藥物－藥物相互作用研究 <ol style="list-style-type: none"><li>1. 為NDA呈交提供有關與Dorzagliatin共同服用CYP3A抑制劑伊曲康唑時藥物相互作用的所需資料</li></ol>
HMM0108 I期 中國 2018年4月	對健康受試者進行與CYP3A誘導劑利福平的藥物－藥物相互作用研究 <ol style="list-style-type: none"><li>1. 完成試驗；待最終分析結果</li></ol>
HMM0201 II期 中國 2016年8月	對2型糖尿病患者進行為期12周的多劑量研究，以評估安全性、有效性及PK/PD <ol style="list-style-type: none"><li>1. 於12周療程後中國2型糖尿病患者中展示良好安全及耐受性，包括低血糖發生率有限及並無血脂異常跡象</li><li>2. 每日兩次50毫克或75毫克Dorzagliatin展示改善血糖控制</li><li>3. 展示雙重作用的概念驗證、全面激活GKA以恢復胰腺及肝臟的GK功能，以致改善2型糖尿病的葡萄糖穩態平衡</li><li>4. 於12周(二期試驗完成)展示β細胞功能改善及胰島素抵抗降低，並於停藥後一星期持續改善效力</li></ol>

附註：我們選擇不進行Dorzagliatin對心臟再極化影響的HMM0106研究(即「透徹QT研究」)，乃由於我們通過模型建立並預測無潛在QT延長風險，而國家藥監局同意豁免臨床試驗。

## 業 務

### 非臨床結果

根據我們最終提交新藥申請的要求，我們已經對大鼠、小鼠及狗進行了幾項非臨床安全性評價等研究。有關PK/PD概況以及大鼠長期(2年)致癌性的研究已成功完成。為了進一步驗證我們的GK激活劑的作用機制及其恢復葡萄糖體內穩態的潛力，我們對Dorzagliatin在2型糖尿病大鼠中的作用進行了研究。該研究表明Dorzagliatin顯著改善胰島素分泌並修復肝臟中的GK表達。Dorzagliatin還修復了胰腺及肝臟中的葡萄糖傳感器功能，並改善了葡萄糖及胰島素敏感性。在研究之初，給大鼠分配兩種飲食方案之一：正常飲食或8周高脂肪飲食。然後，在7天的觀察結束後單次腹腔注射鏈脲佐菌素誘導餵食高脂肪飲食的大鼠—此乃產生用於研究的2型糖尿病大鼠的完善機制。空腹血糖大於8.0毫摩爾／升的18隻大鼠被認為是糖尿病患者，然後隨機分為3組，每組6只：

- (i) 一個糖尿病組，每天用高脂飲食配以磷酸鹽緩衝鹽水一次；
- (ii) 一個低劑量組(HMS-L)，每天用高脂飲食配以10毫克/kg Dorzagliatin一次；及
- (iii) 一個高劑量組(HMS-H)，每天用高脂飲食配以30毫克/kg Dorzagliatin一次。

另外六隻給予正常飲食配以鹽水的非糖尿病大鼠作為對照組。在研究結束時，所有大鼠(糖尿病及非糖尿病)在麻醉下安樂死，立即收集血液、肝臟及胰腺樣品。

檢查四組中的肝臟及胰腺樣品。如下圖所示，GK主要在大鼠肝細胞的細胞質中表達。與對照大鼠(圖5)相比，糖尿病大鼠的肝臟(圖6)中GK免疫陽性細胞的數目顯著減少。相對於糖尿大鼠並無任何黃色染色細胞(圖6)，可見對照大鼠(圖5)的該等黃色染色細胞(分別代表GK免疫陽性細胞)數量較多。低劑量(圖7)及高劑量(圖8)Dorzagliatin治療後，與未治療的糖尿病大鼠(圖6)相比，GK免疫陽性細胞的數量顯著增加，並且治療後，高劑量組(圖8)顯示出比低劑量組(圖7)顯著更多的GK免疫陽性細胞。

對所有大鼠組的胰腺組織進行胰島素免疫組織化學分析。對照組中的大鼠 $\beta$ 細胞對胰島素有強烈的免疫反應性， $\beta$ 細胞佔據了大部分胰島。與對照大鼠(圖1)相比，在未接受治療的糖尿病大鼠(圖2)中，觀察到胰島素免疫陽性細胞的數量顯著減少。與未接受治療的糖尿病大鼠(圖2)相比，低劑量(圖3)及高劑量(圖4)Dorzagliatin給藥顯著改善了胰島素免疫陽性細胞的數量，且治療後高劑量組大鼠(圖4)表現出比低劑量組(圖3)更多的胰



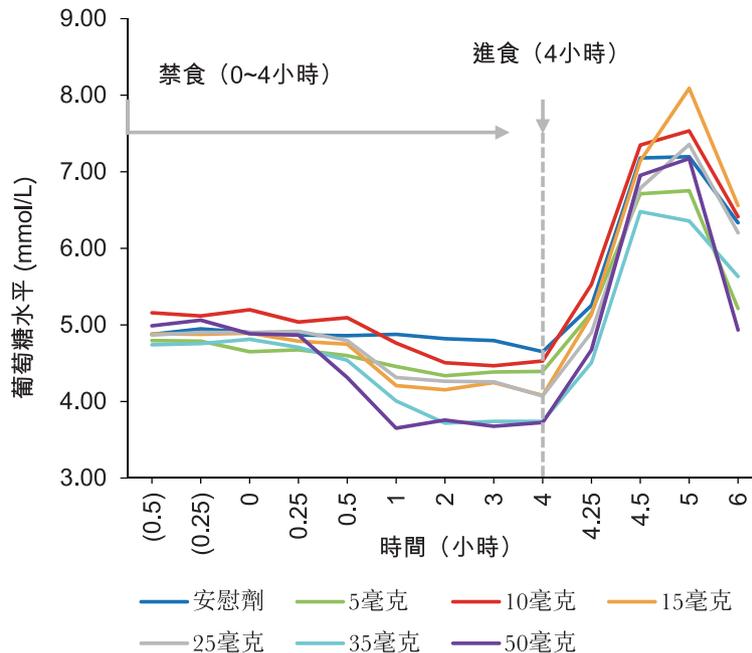
## 業 務

### 已完成 I 期臨床試驗

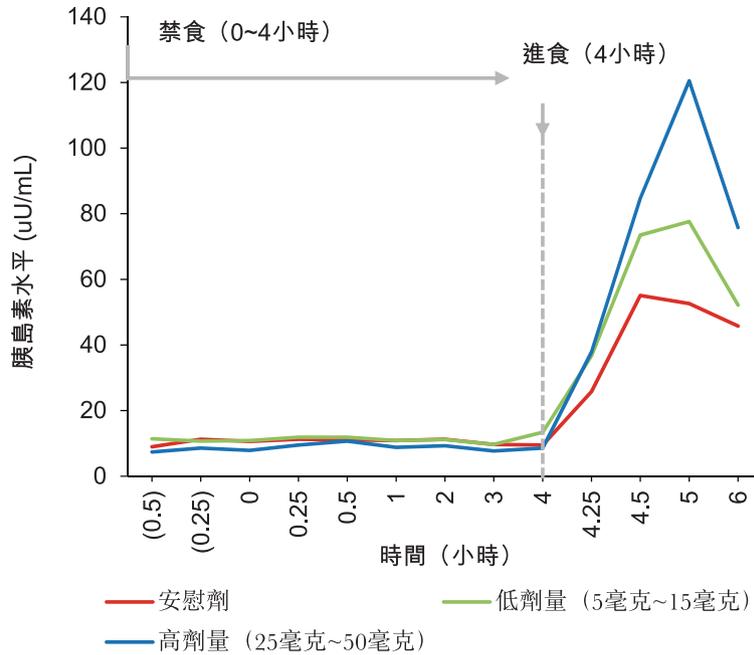
#### Ia 期

我們的 Ia 期試驗針對中國的健康成年人，使用單次遞增劑量 5 毫克、10 毫克、15 毫克、25 毫克、35 毫克及 50 毫克。我們設計試驗用於測試 (i) 安全性及耐受性及 (ii) PK/PD。我們招募了 60 名受試者，其中包括 31 名男性及 29 名女性，分成 6 個治療組，隨後被隨機分配接受 Dorzagliatin 或安慰劑治療。各 Dorzagliatin 組有四名男性及四名女性受試者，但 50 毫克 Dorzagliatin 組包括五名男性及三名女性受試者。所有治療組的人口統計學及基線特徵都具有可比性。

我們的 Ia 期臨床試驗結果證明了 Dorzagliatin 的 PK 特徵優異，藥物曝露量隨給藥劑量呈線性比例增加，且沒有性別差異。我們的 Ia 期臨床試驗還表明，在餐前 4 小時及餐後 2 小時後測量空腹血漿葡萄糖水平及餐後血漿葡萄糖水平時，葡萄糖的劑量依賴性降低及胰島素分泌增加。我們的 Ia 期試驗結果已於 2014 年 6 月 14 日至 17 日在美國加利福尼亞州三藩市舉行的美國糖尿病學會第 74 屆科學年會上發表，並在 2016 年於《Drug Design, Development and Therapy》公佈。



## 業 務



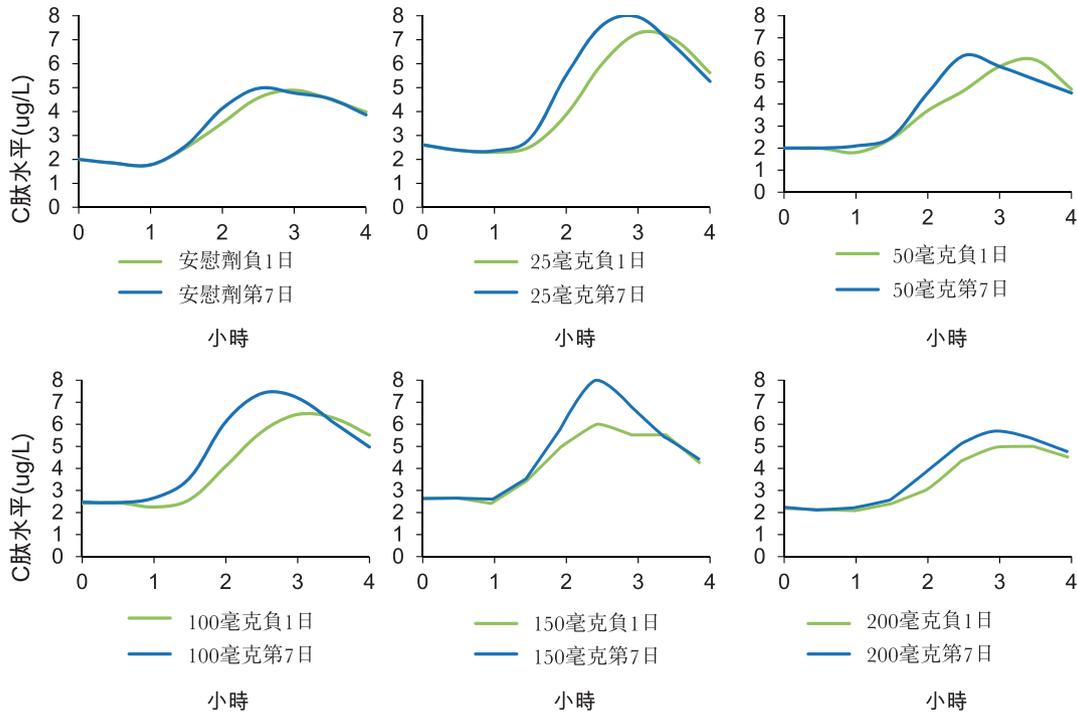
註：所列數據乃平均數

### Ib 期

我們的 Ib 期試驗針對中國的 2 型糖尿病患者。我們的主要目標是與安慰劑相比，評估多次劑量遞增口服給藥(或每天兩次 25 毫克、50 毫克、100 毫克、150 毫克及 200 毫克)後 Dorzagliatin 的安全性及耐受性。我們的次要目標是評估 Dorzagliatin 在 MAD 劑量遞增後的 PK 及 PD。我們在第 1 天及第 8 天採用單劑量給藥，在第 3 至 7 天採用每天兩次給藥。該試驗受試者包括 53 例中國 2 型糖尿病患者，其中 10 人隨機接受安慰劑治療。試驗觀察到與 1a 階段一致的安全性、耐受性且理想的 PK/PD 結果。

我們的 Ib 階段臨床試驗亦顯示，在所有劑量組中，七天後，C 肽水平測量結果表明 Dorzagliatin 提前增加胰島素釋放水平。C- 肽是胰腺中胰島素產生的有效及常見測量指標，因為 C- 肽乃胰島素產生的副產物。下表顯示所有使用 Dorzagliatin 劑量組在第 7 天的 GSIR 「左移」，表示早期胰島素分泌改善。我們的 Ib 階段試驗結果已於 2015 年 6 月 5-9 日在美國馬薩諸塞州波士頓舉行的美國糖尿病學會第 75 屆科學年會上公佈。

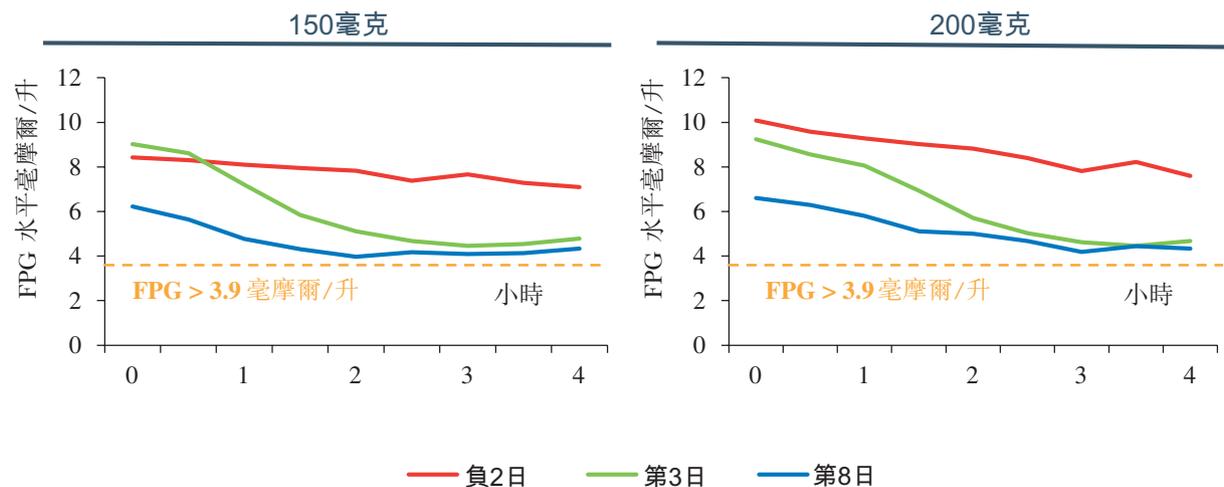
## 業 務



資料來源：DL Zhu、Y.Zhang、L Chen 等人在 2015 年 6 月 5-9 日於波士頓舉行的美國糖尿病學會第 75 屆科學年會上

註：所列數據乃平均數

下圖說明 Dorzagliatin 在負 2 日、第 3 日及第 8 日禁食後四小時內的影響，第一張圖中劑量為 150 毫克及第二張圖中劑量為 200 毫克。禁食及餐後血糖水平於使用 Dorzagliatin 後減少劑量依賴。然而，即使每天最高劑量為 200 毫克，但患者並無低血糖。



附註：每個劑量組別有 10 名患者當中各自為 2 名安慰劑及 8 名治療患者。服用量為第 1 日，及第 3 日至第 8 日。根據美國糖尿病患者協會，A1C 低於 3.9 毫摩爾/升指「低血糖警報值」。有別於「臨床上顯著低血糖」，即 A1C 低於 3 毫摩爾/升。

註：所列數據乃平均數

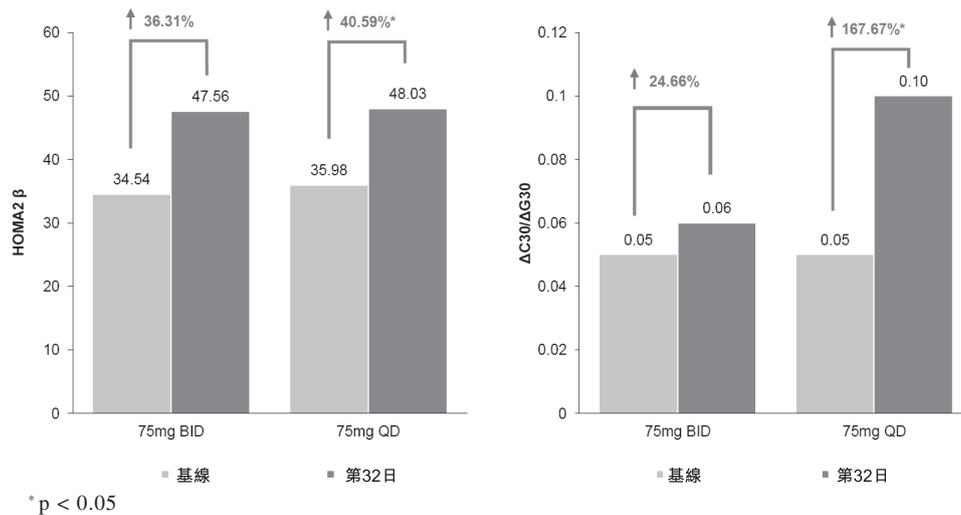
資料來源：DL Zhu、Li Chen 等人在 2015 年 6 月 5-9 日於波士頓舉行的美國糖尿病學會第 75 屆科學年會上

## 業 務

### Ic 期

我們的Ic期試驗涉及24名中國2型糖尿病患者，為期四周：(28日使用藥物，然後4日進行跟進(試驗在第32日終止))。我們設計該試驗來驗證Ia及Ib期試驗中的科學及臨床問題，並在四周內評估Dorzagliatin的安全性及耐受性。此外，我們還設計試驗以臨床驗證β-細胞的功能改善、探索PK/PD之間的關係，並檢驗我們首創、採用臨床生物標誌物分層的預測模型。試驗中採用75毫克每日一次和75毫克每日兩次的劑量。

第28日觀察到兩種藥物治療均出現HbA1c水平大幅下降：(每日兩次75毫克組別下降0.79%而每日一次75毫克組別下降1.22%)。此外，胰臟的β細胞功能於第2日(基線)及第32日透過口服葡萄糖耐量試驗(OGTT)進行評估(停止藥物治療後三日)，使用平衡模型評估β細胞功能(HOMA2 B)或胰島素抵抗(HOMA-IR)指數。採取相應血液樣本以及胰島素及葡萄糖比率，或胰島素生成指數( $\Delta$ 胰島素/ $\Delta$ 葡萄糖)乃於OGTT中計算並取得其他評估參數，如第2日及第32日的C肽衍生動態參數( $\Delta$ 肽/ $\Delta$ 葡萄糖)(按OGTT後30分鐘計量)。在該等結果中，兩種藥物治療顯示β細胞功能有改善(以HOMA2 B參數及 $\Delta$ C30/ $\Delta$ G30)計量，如下圖所示。



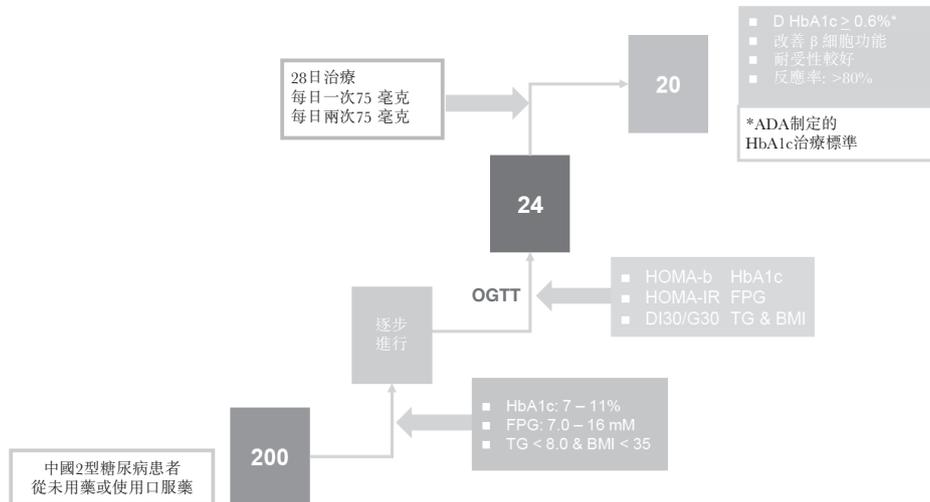
資料來源：X. Zhu、D. Zhu、X. Li等人，《糖尿病、肥胖及新陳代謝(Diabetes, Obesity and Metabolism)》，2018年

註：所列數據乃平均數

於上文左圖，兩種藥物治療令每日兩次及每日一次組別由基線分別增加36.31%及40.59% ( $p < 0.05$ )至第32日(以HOMA2 B計量)，顯示β細胞對血糖的敏感度有所提升。此外，於上文右方圖，兩種藥物治療顯示每日兩次及每日一次組別的 $\Delta$ C30/ $\Delta$ G30於第32日分別增加24.66%及167.67% ( $p < 0.05$ )，表示經過28日的治療期後，早期胰島素分泌改善。

## 業 務

就我們使用生物標記物的專有算法預測模型而言，我們從200名從未服用抗糖尿病藥物或首次用藥患者或以前只服用口服抗糖尿病藥物治療的中國2型糖尿病患者開始使用該模型。我們按以下四項標準從200名患者中篩選：HbA1c水平在7%至11%之間；空腹餐後血糖水平在7.0至15.0毫摩爾之間；三酸甘油酯水平低於4.2毫摩爾／升；及身體質量指數介乎20.0至29.0千克／平方米，並於其後按口服葡萄糖耐量試驗(OGTT)給藥。最終患者群縮小24名患者，其中20名患者(或83.3%)在我們為期4周的研究中產生了反應，包括HbA1c水平降低0.6%以上，β細胞功能得到改善。



研究中並無反映並無SAE或嚴重或夜間低血糖。現場調查員認為所有報告的AE密度為溫和，而概無AE導致研究終止。我們的Ic期試驗結果於2016年6月10日－14日在路易斯安那州新奧爾良舉行的美國糖尿病學會第76屆科學年會上公佈。此外，有關結果在2018年4月29日的《糖尿病、肥胖及新陳代謝》(Diabetes, Obesity and Metabolism)中公佈。

關於我們的Ic期試驗，應該注意的是，雖然每日兩次75毫克及每日一次75毫克均顯示，在我們的Ic期試驗中，在統計上HbA1c水平顯著下降及β-細胞功能有顯著改善，而相對於75mg每日兩次組，每日一次75毫克組顯示優異的結果。這項具體的發現在我們的II期試驗卻逆轉，其中相對於75mg每日一次組，每日兩次75毫克組的結果明顯優異。兩項結果之差異的原因在於Ic期和II期兩者的不同試驗設計，且不同群組的2型糖尿病患者參加不同治療期的臨床研究。我們的Ic期試驗進行了超過4週，涉及24名中國2型糖尿病患者(根據我們的專有算法(該算法可用於根據9項生物標記將2型糖尿病患者細分為6個子群組)獲選參加試驗)。換言之，在我們使用專有算法的Ic期試驗中，我們篩選患者的特定生

## 業 務

物標記，以確定2型糖尿病患者的特定子群組。相反，在我們為期超過12週、涉及258名中國2型糖尿病患者的II期試驗中，我們沒有採用專有算法挑選或篩選患者，結果是II期試驗參與者反映了2型糖尿病患者的普遍人群。兩項結果之差異提供了有力的證據，證明利用我們的預測算法得出的個人化醫療方案能夠提供替代方法，以便挑選患者加入臨床研究，並為不同子類2型糖尿病患者提供定制的益處。儘管Ic期結果表明每日一次75毫克劑量可能對於特定子類的2型糖尿病患者是最佳劑量，然而，基於傳統II期試驗設計使用血糖水平作為唯一的生物標記(HbA1c及FPG，目前應用於臨床研究及獲診斷及治療標準廣泛接納)，我們確定每日兩次75毫克劑量為參加我們III期試驗的患者的最佳劑量。

### 藥物代謝動力學研究

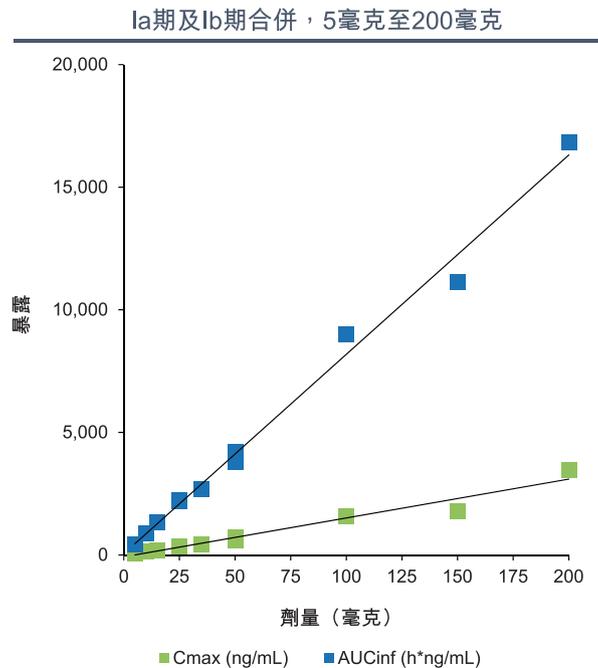
藥代動力學或PK考察給藥後體液中藥物濃度隨時間變化的過程。候選藥物優越的PK特性對於預測藥物開發流程及將藥物的使用從臨床環境中的數百患者轉而用於現實世界中的數百萬患者之成功相當重要。為了評價Dorzagliatin的PK曲線，我們測量了從給藥時間至無窮大( $AUC_{inf}$ )時的血漿濃度-時間曲線下的面積。另外，我們還測量了Dorzagliatin達到的最大濃度或 $C_{max}$ 。從我們的I期試驗中，Dorzagliatin表現出優異的PK特徵。

### 出色的線性

在我們的Ia期試驗中，我們評估了健康受試者6種不同劑量(5、10、15、25、35及50毫克)健康受試者Dorzagliatin的PK特徵。在我們的Ib期試驗中，我們還評估了2型糖尿病患者5種不同劑量(25、50、100、150及200毫克)多次給藥後Dorzagliatin的PK特徵。在所有情況下，Dorzagliatin的出 $C_{max}$ 及 $AUC_{inf}$ 均顯示出與劑量呈線性比例增加，表明Dorzagliatin的高劑量PK及安全性可以從低劑量外推。因此，該等在不同劑量情況下可預測且一致的PK特徵非常有利於候選藥物的安全性、耐受性及有效性。

## 業 務

在我們的各I期臨床試驗中，Dorzagliatin亦表現出八到十個小時的半衰期，支持每日兩次的治療方案。



資料來源：Li Chen、Y Zhang 等人，2015年6月5-9日在波士頓舉行的美國糖尿病學會第75屆科學年會

註：所列數據乃平均數

### 無食物影響

在我們的Ib階段臨床試驗中，我們比較了2型糖尿病患者不同劑量在進食或不進食情況下Dorzagliatin的PK特性。結果顯示食物對Dorzagliatin的PK特性沒有影響，表明Dorzagliatin適合於通常在抗糖尿病藥物需要的餐前給藥或者作為漏服的補救措施在餐後給藥。

### 無性別差別

在我們的Ib階段臨床試驗中，我們還評估了性別對Dorzagliatin之PK特性的影響。Dorzagliatin在男性及女性2型糖尿病患者中表現出類似的PK特徵，表明Dorzagliatin可以在無劑量調整的情況下對男性及女性患者以相同的劑量及給藥方案使用。

### 健康患者與2型糖尿病患者的PK並無差別

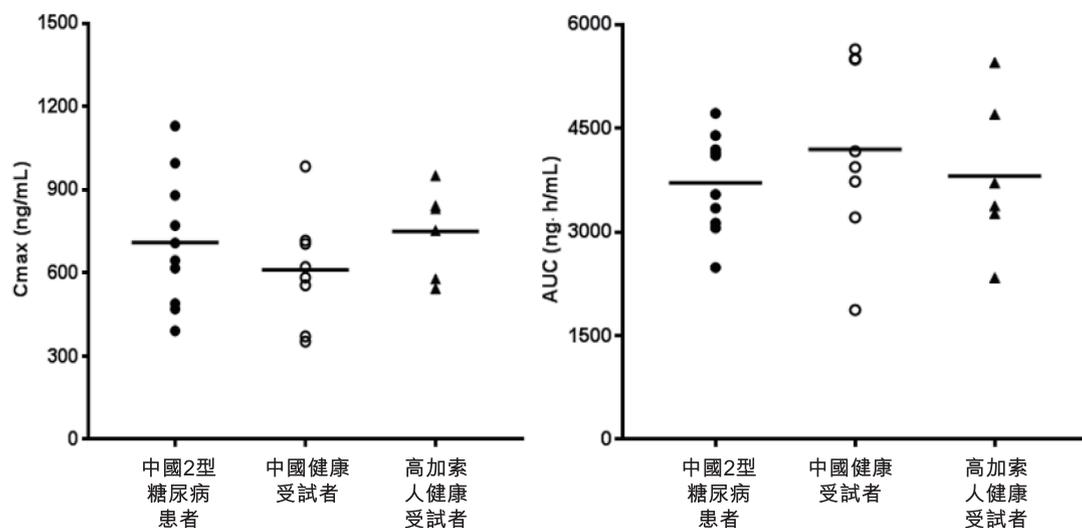
我們比較了Ia階段試驗中健康受試者及Ib階段試驗中2型糖尿病患者25毫克及50毫克劑量時的Dorzagliatin PK特性。比較顯示，中國健康受試者及2型糖尿病患者的Cmax及AUC沒有差異，表明Dorzagliatin PK性質不受存在的疾病(或換句話說，病理狀態)所影響。

## 業 務

### 無種族差別

我們比較了來自兩項I期試驗的50毫克單次劑量給藥後Dorzagliatin在健康中國受試者及高加索人受試者中的PK特性。比較顯示 $C_{max}$ 及AUC範圍基本重疊且平均值非常接近(在下圖中顯示為「—」)，表明健康的中國人及高加索人之間無PK差異，從而可將中國受試者的PK、有效性及安全性數據以及推薦劑量直接用於高加索人的相關數據，而無對該人群進行進一步研究。

Dorzagliatin  $C_{max}$ 及AUC比較顯示無疾病及種族影響



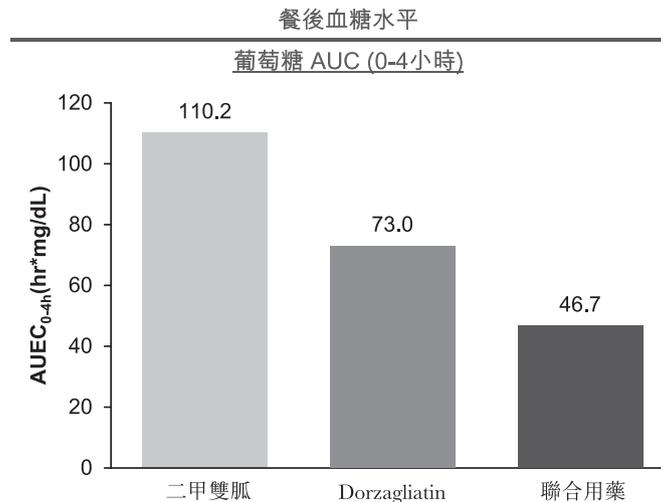
註：所列數據乃平均數

### I期美國藥物－藥物相互作用試驗

鑒於二甲雙胍在美國普遍作為治療標準，我們在美國進行了I期藥物－藥物相互作用試驗(HHM0104)，結果表明二甲雙胍作為聯合治療藥物具有良好的相容性。患者分為三組：500毫克二甲雙胍；50毫克 Dorzagliatin；及500毫克二甲雙胍聯合50毫克 Dorzagliatin。15名患者接受試驗，並在13天內給藥。我們進行了口服葡萄糖耐量試驗，並測定了給藥後四小時的餐後葡萄糖水平。與單用二甲雙胍相比，在餐後第四小時，單獨使用Dorzagliatin對血糖控制有明顯優勢。然而，Dorzagliatin和二甲雙胍的聯合用藥對餐後血糖控制效果最佳。我們在研究中未觀察到低血糖不良事件。該研究還證明Dorzagliatin與二甲雙胍的PK特性沒有藥物相互作用。

## 業 務

下圖所示為二甲雙胍、Dorzagliatin以及二甲雙胍和Dorzagliatin聯合用藥的餐後葡萄糖水平。



註：所列數據乃平均數

美國FDA允許我們根據過往在中國進行的Ia期、Ib期及Ic期試驗在美國開展二期試驗而毋須進一步研究或分析。鑒於確定美國招募藥物初治患者所需的成本及較長時間，以及設計III期試驗(為使Dorzagliatin作為美國一線療法藥物)的較高壁壘，我們選擇將後續臨床試驗集中在中國進行。

此外，我們在中國進行了兩項獨立試驗，評估健康受試者與CYP3A(一種代謝藥物的酶)抑制劑伊曲康唑和CYP3A誘導劑利福平的藥物-藥物相互作用(HMM0107及HMM0108)。這兩項試驗將包含在我們向國家藥監局提交新藥申請中。我們分別於2017年12月和2018年4月圓滿完成該等試驗。

### I期質量平衡試驗

我們的I期質量平衡研究(HMM0105)已於2017年於美國順利完成，數據證實了Dorzagliatin的PK特性良好，並無發現人體代謝蓄積。

### 已完成的II期臨床試驗

II期試驗(HMM0201)為對中國2型糖尿病患者進行的一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的研究，旨在評估在12周治療期內Dorzagliatin劑量為每日一次75毫克、每日一次100毫克、每日兩次50毫克及每日兩次75毫克時的安全性及有效性。研究的主要終點是從治療

## 業 務

第一天(或基線)至治療期結束時HbA1c水平的變化。按照美國FDA(2008年)及歐洲藥品管理局(2012年)發出有關糖尿病藥物臨床研究的指引，HbA1c被用作支持一項基於血糖控制的主張的主要終點。該等指引亦獲國家藥監局採用。HbA1c在任何時間點均反映出前2至3個月的平均葡萄糖濃度，因此，為期12週的時間便可正確記錄研究藥物對患者HbA1c水平造成的改變。由於II期試驗的主要目標是找出III期功效試驗的最佳劑量，因此，在研究糖尿病藥物的II期試驗中，12週的時間已成為行業標準。儘管國家藥監局及美國FDA並無明確II期試驗研究2型糖尿病藥物的建議期，EMA於2012年頒佈的指引討論其對劑量調查試探性研究的建議，EMA明確列明「於劑量範圍研究中，最少3次劑量應與最少8星期及一般最高為3個月的總治療期一併研究」。儘管大部分近期獲批准治療2型糖尿病的可注射藥物已進行為期12週的試驗，我們注意到最近獲批准的2型糖尿病藥物(皮下注射索馬魯肽)已進行為期26週的II期試驗。

由於其與註冊試驗相關(或III期試驗)，故美國FDA及EMA亦建議，需要進行安慰劑對照試驗以取得關於研究藥物的降糖作用的相關信息。然而，亦需考慮採用該安慰劑對照方法的臨床試驗目標所涉及的倫理問題。因此，「故此，為期三個月以上的安慰劑對照單藥治療研究應以早期患者為對象，一般不建議使用安慰劑超過六個月」。因此，以24週為研究糖尿病候選藥物對單藥療法的功效的III期試驗的期間獲得接受。我們的II期研究招募了258名2型糖尿病患者，隨機分配到5個劑量組：安慰劑、每日一次75毫克、每日一次100毫克、每日兩次50毫克及每日兩次75毫克。研究表明Dorzagliatin在治療期間引起HbA1c水平的劑量依賴性降低。50毫克BID組及75毫克BID組Dorzagliatin治療12周後，觀察到HbA1c水平與基線水平相比統計學角度顯著降低：50毫克BID組HbA1c水平下降0.44%及75毫克BID組的HbA1c水平下降0.77%( $P<0.05$ )(經安慰劑調整後的差異)。Dorzagliatin及安慰劑組之間的總不良事件發生率相似。概無與藥物相關的嚴重不良事件或嚴重低血糖事件。

### 試驗設計

#### 招募

該研究包括中國男性或非妊娠女性2型糖尿病患者，年齡在40至75歲之間，身體質量指數(BMI)在19.0千克/平方米至30.0千克/平方米之間，及採用飲食及運動方案。所有患者均為抗糖尿病藥物初治或先前用二甲雙胍或 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑單藥療法(阿卡波糖)治療。在隨機分組之前，所有患者的HbA1c水平在7.5%(58.5mmol/mol)及10.5%(91.3mmol/mol)之間，且空腹血糖水平(或FPG)介於7.0毫摩爾/升及13.3毫摩爾/

## 業 務

升之間。在患者停止服用任何其他抗糖尿病藥物並僅服用安慰劑(導入期)的四周時間後，我們排除了出現若干健康問題(如癌症、高血壓及若干病毒感染)的患者，隨後將符合條件的患者隨機分入12周雙盲治療期，隨後進行為期一周的隨訪。

下表載列我們的II期臨床試驗的入選人群的若干數據，其反映了隨機分組的患者服用了一次研究劑量，及至少測量一次HbA1c由基線至治療兩週期間的變動。

	安慰劑 (n = 53)	HMS5552 每日一次 75毫克 (n = 53)	HMS5552 每日一次 100毫克 (n = 50)	HMS5552 每日兩次 50毫克 (n = 50)	HMS5552 每日兩次 75毫克 (n = 49)
年齡(歲) .....	54.73 (8.5)	57.58 (9.2)	56.70 (7.7)	54.92 (8.1)	55.42 (7.7)
男性，n (%) .....	31 (58.5)	27 (50.9)	28 (56.0)	34 (68.0)	31 (63.3)
BMI, 千克/平方米 .....	25.19 (2.61)	24.72 (2.87)	25.01 (2.94)	24.69 (2.31)	25.32 (2.54)
HbA1c, % .....	8.39 (0.78)	8.44 (0.80)	8.27 (0.64)	8.33 (0.65)	8.46 (0.67)
FPG, 毫摩爾/升 .....	9.28 (1.76)	9.93 (2.34)	9.13 (1.49)	9.39 (1.53)	9.86 (1.99)
PPG, 毫摩爾/升 .....	16.95 (3.73)	18.04 (3.30)	17.43 (3.20)	17.24 (3.09)	17.88 (3.13)
初治，n(%) .....	19 (35.8)	22 (41.5)	22 (44.0)	18 (36.0)	22 (44.9)
作為T2D患者的診斷時間n(%)					
少於1.5年 .....	23 (43.4)	27 (50.9)	23 (46.0)	25 (50.0)	24 (49.0)
1.5年至3.0年 .....	11 (20.8)	6 (11.3)	12 (24.0)	10 (20.0)	10 (20.4)
3.0年至5.0年 .....	6 (11.3)	9 (17.0)	5 (10.0)	4 (8.0)	5 (10.2)
5.0年至10.0年 .....	9 (17.0)	5 (9.4)	6 (12.00)	7 (14.0)	8 (16.3)

數據為全分析集(FAS)群體中的n(%)或平均方差(SD)

### 試驗程序

在隨機分組前4至7天，我們測量空腹HbA1c及FPG水平。在隨機分組及治療後2、4、8及12周後，我們測量了空腹HbA1c、FPG及空腹胰島素。我們還在基線、第12周及第13周時測量了餐後2小時血糖(PPG)及β細胞功能。

## 業 務

### 主要及次要終點

我們認為主要療效終點為從基線到12周治療結束時HbA1c水平的變化。次要療效終點與基線相比包括：治療結束時的治療性血糖反應率(HbA1c水平低於7.0%、53.0 mmol/mol的患者百分比)；治療期間每個評估點FPG的變化；治療結束時兩小時PPG的變化。我們還評估了復合反應率(HbA1c水平低於7.0%，53.0 mmol/mol，體重未增加，無低血糖的患者百分比)、穩態模型評估—胰島素抗性及處置指數(DI)。DI的計算公式： $DI = (\Delta I30 / \Delta G30) \times 1 / \text{空腹胰島素}$ ，其中 $\Delta I30$ 為餐後30分鐘胰島素變化及 $\Delta G30$ 為餐後30分鐘的葡萄糖變化。

### 安全終點

安全性及耐受性終點包括不良事件(AE)、低血糖事件、體檢中的臨床發現、生命體徵、12導聯心電圖(ECG)及臨床實驗室檢驗(如血液學、血液生化、尿分析)。我們還分析並總結了在隨機分組當天及最後一次研究藥物治療後7天之間發生的治療期緊急不良事件(TEAE)。

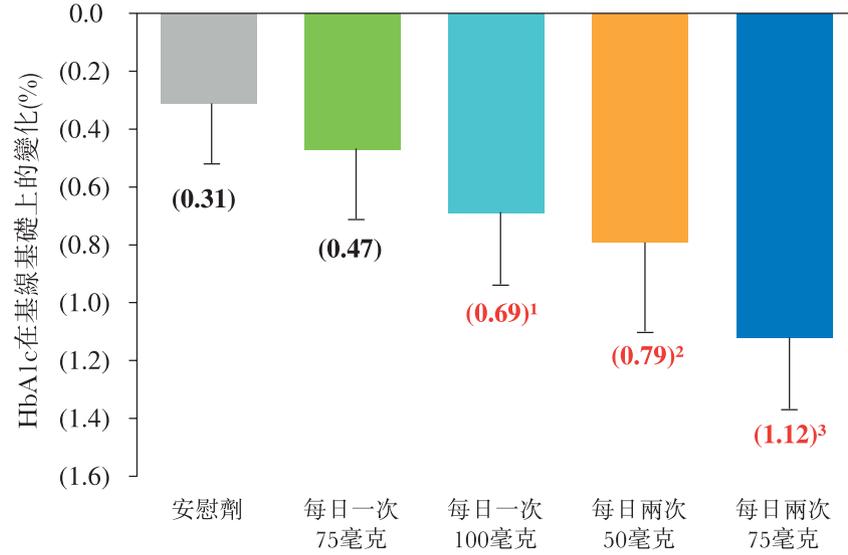
### 試驗結果

我們在中國進行了早期階段的2型糖尿病患者的研究，平均疾病史約為3至4年，平均HbA1c水平為8.5%左右。35.8%至44.9%的患者被歸類為不同劑量組的初始抗糖尿病藥物患者，其餘患者僅從使用二甲雙胍或 $\alpha$ 葡萄糖苷酶抑制劑(或阿卡波糖)單藥療法的患者中選擇。我們設計該研究用於檢驗我們的主要假設，即GK葡萄糖傳感器功能的損害在2型糖尿病發作時發生，因此，2型糖尿病患者應該使用GK激活劑，如Dorzagliatin，作為一線療法。

我們還設計了II期臨床試驗，以確定中國2型糖尿病患者Dorzagliatin的最低有效劑量(MED)。該研究結果顯示Dorzagliatin在12周治療期後以每日一次75毫克、每日一次100毫克、每日兩次50毫克及每日兩次75毫克劑量依賴性地降低HbA1c水平。在每日兩次75毫克組中，HbA1c、FPG及PPG水平都得到很好的控制，而未增加低血糖或血脂異常的風險。HbA1c從第4周開始降低，第8周及第12周持續降低。對於本研究中未用藥的患者組，所有劑量組中HbA1c的減少都很明顯。

## 業 務

下圖說明治療12周後HbA1c在基線基礎上的變化。

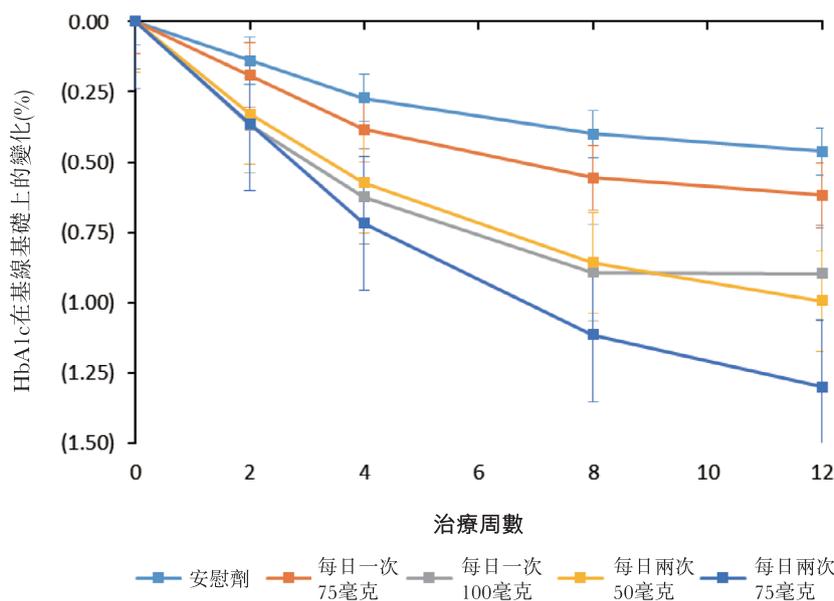


1.  $P < 0.05$ 、2.  $P < 0.01$ 、3.  $P < 0.001$  與安慰劑組相比

附註：上文所計算平均數應用於最小二乘法的均值平均數。較安慰劑的HbA1c減少(i)每日一次75毫克為16%、(ii)每日一次100毫克為38%、(iii)每日兩次50毫克為48%及(iv)每日兩次75毫克為81%。

## 業 務

下圖說明隨着時間的推移下列各劑量組的HbA1c在基線基礎上的變化。各活躍劑量組顯示對應用藥時間增加，HbA1c水平逐漸下降。此外，對於每日兩次75毫克組，8週及12週後，Dorzagliatin治療顯明HbA1c水平以較大幅度逐漸下降，顯示研究完結前或未能達到最大值的持續影響。



資料來源：DL Zhu、Y Zhang、L Chen\*等人在2017年6月9-13日於聖地亞哥舉行的美國糖尿病學會第77屆科學年會上，並已發表於2018年5月的《柳葉刀糖尿病及內分泌學》(The Lancet Diabetes and Endocrinology)上。

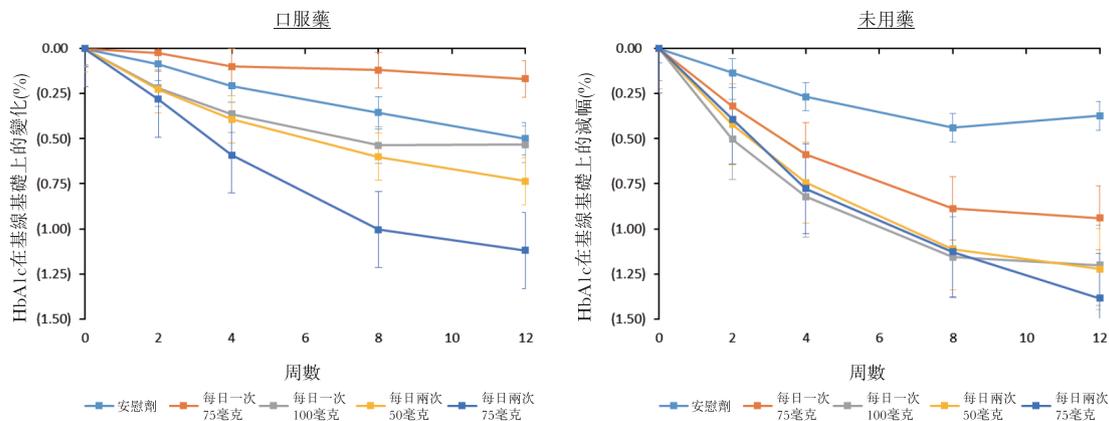
附註：上文所計算平均數應用於最小二乘法的均值平均數

## 業 務

### 公司數據

下圖說明先前接受二甲雙胍或阿卡波糖(或OAD患者)及抗糖尿病藥物初治患者或從未服用抗糖尿病藥物的患者的HbA1c在基線基礎上的變化。該等結果顯示，相比對曾使用口服糖尿病藥物的患者的效果，Dorzagliatin更有效降低未用藥2型糖尿病患者的HbA1c水平。下圖顯示，Dorzagliatin對未用藥患者(相對於OAD患者)療效更佳，而對於OAD患者，統計數字顯示只有每日兩次75毫克組比安慰劑具有顯著效果。

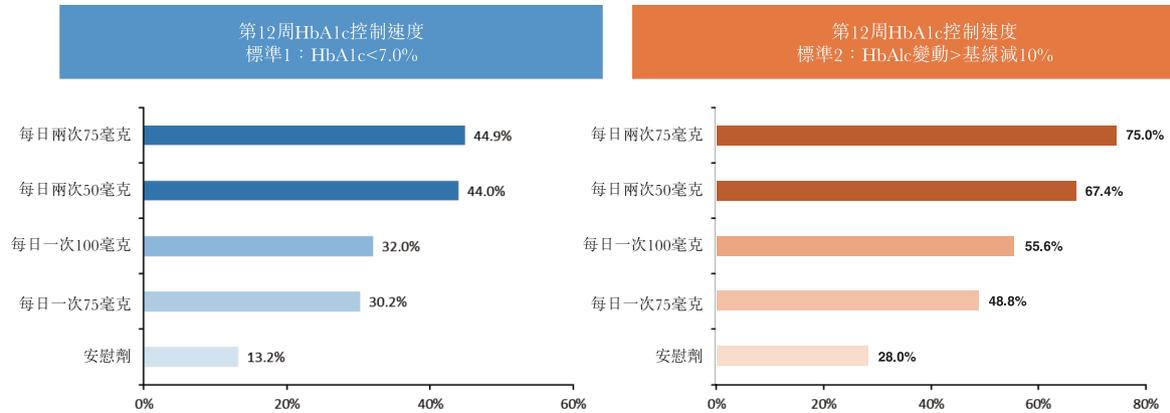
OAD或未用藥/數量	HbA1c在基線基礎上的變化(%)				
	安慰劑	每日一次75毫克	每日一次100毫克	每日兩次50毫克	每日兩次75毫克
OAD 34/31/28/32/27	(0.41)	(0.15)	(0.42)	(0.70)	(0.97)*
未用藥 19/22/22/18/22	(0.17)	(0.85)*	(0.95)*	(1.04)*	(1.21)*



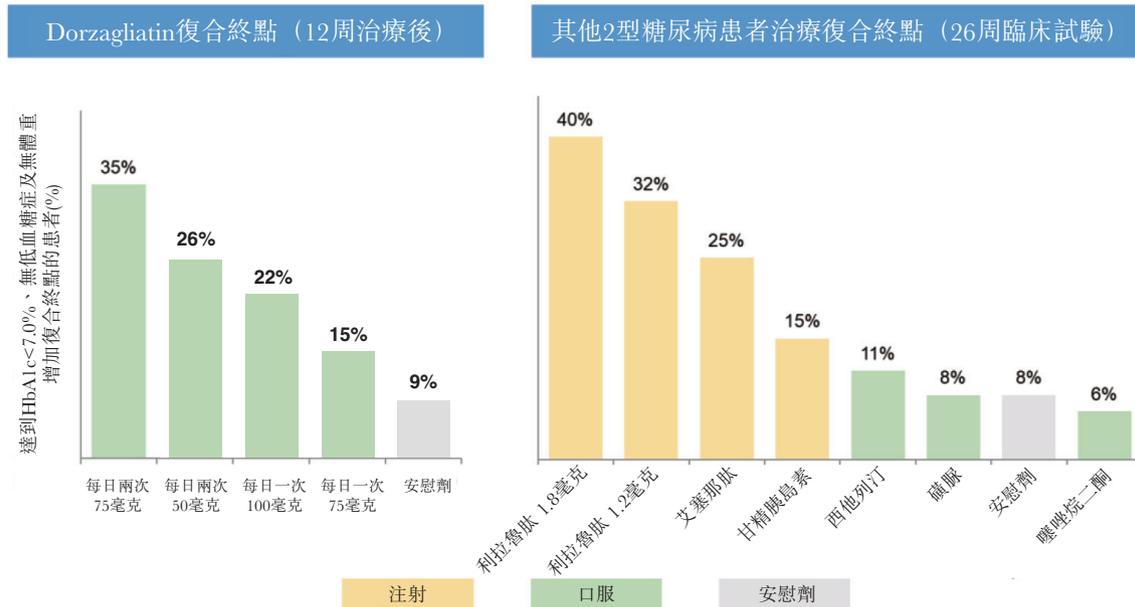
\* 與安慰劑組別相比 p<0.05

## 業 務

於II期試驗中，每日兩次75毫克組別中的44.9%患者能夠實現血糖控制(按HbA1c水平計量12週低於7.0%)，而同一患者組別中75.0%能夠於12週內降低HbA1c基線水平逾10%。下圖說明通過HbA1c變化測量的實現血糖控制及治療響應的回應率。



Dorzagliatin在12周治療中的復合回應率在每日兩次75毫克組中達到35.4%，並顯示其在葡萄糖減少以及低血糖及體重增加的低風險方面的好轉特徵。下圖說明了這一結果，以及若干其他目前2型糖尿病治療的結果。有關資料，請參閱「行業」。

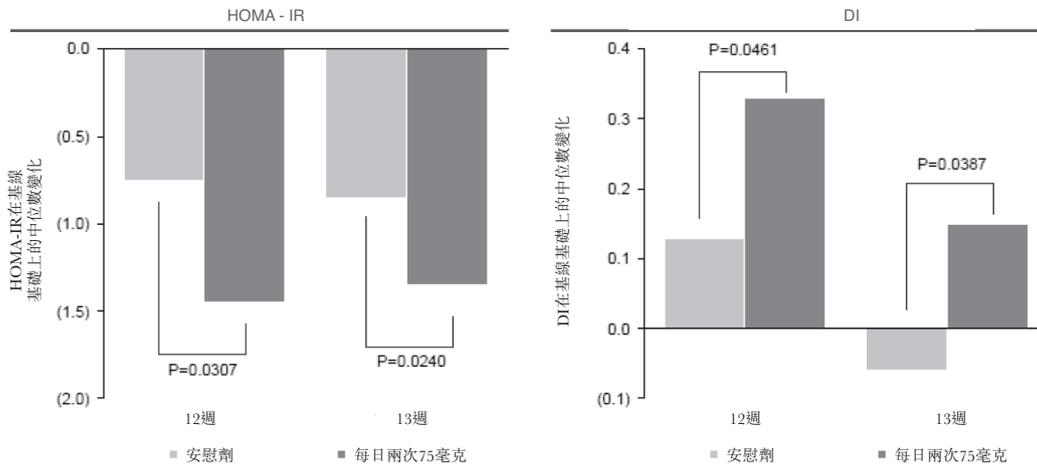


資料來源：B. Zinman、W.E. Schmidt等人，《糖尿病、肥胖及新陳代謝(Diabetes, Obesity and Metabolism)》14:77-82,2012年

附註：Dorzagliatin II期試驗為期12周，且與26周臨床試驗進行研究比較。

## 業 務

結果還顯示，接受劑量每日兩次75毫克 Dorzagliatin 治療12周的患者實現了更好的血糖控制，穩態模型評估－胰島素抗性降低及葡萄糖處置指數升高（一項β細胞功能綜合指標）。我們亦注意到在停藥一周後的第13周穩態模型評估－胰島素抗性及處置指數改善。



HOMA-IR：穩態模型評估－胰島素抗性；DI：處置指數

資料來源：D. Zhu、S. Gan 等人，《柳葉刀糖尿病與內分泌學 (Lancet Diabetes and Endocrinology)》

258名患者接受至少一劑研究藥物並納入安全分析。各組之間治療期緊急不良事件的發病率近似。大部分不良事件(AE)是輕微的，並被研究者視為與藥物研究無關。概無死亡、藥物相關嚴重AE或藥物相關嚴峻AE的報告。每日兩次50毫克組別的一名患者由於藥物相關AE而退出研究(眼瞼水腫)。每日一次75毫克組別中的53名患者中有三名(6%)發生1級低血糖、每日一次100毫克組別中的50名患者中有兩名(4%)發生低血糖、每日兩次50毫克組別中的51名患者中有三名(6%)發生低血糖，及每日兩次75毫克組別中的51名患者中有三名(6%)發生低血糖；安慰劑組別中概無患者有低血糖。用藥總患者中只有1%(2名患者)分類為2級臨床顯著低血糖(按美國糖尿病學會界定為HbA1c水平相等於或低於3.0毫摩爾/升)，而每日兩次75毫克組發生率為2%(1名患者)。大部分低血糖情況是短暫的，並且在早期治療時發生在首次用藥患者(少於8週的治療)。概無嚴重3級低血糖情況，並且在臨床上未觀察到血液學、泌尿學或臨床生物化學參數(例如肝功能、腎功能及血脂)的明顯異常趨勢。我們並無觀察到任何組別有丙氨酸轉氨酶或天冬氨酸氨基轉移酶上升。12導聯心電圖、體格檢查，或生命體徵中並無注意到不良影響(如收縮壓及舒張壓)。

我們II期試驗的一個主要目標是針對對默克的雙重作用及完全激活GKA(MK-0941)的先前研究發現，監察患者的血脂譜變化。請參閱「行業－GKA的過往II期臨床試驗情況」。從我們的II期試驗中，我們發現Dorzagliatin並無對三酸甘油酯水平產生臨床顯著影響(長達12週)。由於基因突變而激活GK可導致高胰島素血症和低血糖，而三酸甘油酯水平沒有

## 業 務

變化，表明GK的激活並非與MK-0941相關的血脂異常的主要原因。五種完成II期試驗的雙重作用GKA中，只有兩種(MK-0941及AZD-1656)顯示出三酸甘油酯升高，這兩種藥物具有近似的化學結構。因此，三酸甘油酯升高並非因為GK的激活，而可能與GKA的化學結構及導致2型糖尿病的原因有關。

我們發現Dorzagliatin在12週治療期間在所有治療組別均有良好的耐受性，並無發生藥物相關嚴重不良事件或嚴峻低血糖。於臨床研究頻繁報告的大部分不良事件及不良事件誘發性與安慰劑及Dorzagliatin治療組別並無重大差異。下表載列我們的II期臨床試驗中治療緊急不良事件(TEAE)的概況。患者人數反映隨機及單劑量給藥的患者人數，其中包括後來已經終止參與試驗的患者。

	安慰劑 (n = 53)	每日一次 75毫克 (n = 53)	每日一次 100毫克 (n = 50)	每日兩次 50毫克 (n = 51)	每日兩次 75毫克 (n = 51)
任何AE.....	27(51%)	30(57%)	31(62%)	24(47%)	27(53%)
輕度AE.....	27(51%)	27(51%)	31(62%)	22(43%)	25(49%)
中度AE.....	2(4%)	3(6%)	2(4%)	3(6%)	3(6%)
嚴重AE.....	0	1(2%)	0	1(2%)	0
任何SAE.....	0	1(2%)	1(2%)	1(2%)	0
藥物相關AE.....	1(2%)	5(9%)	6(12%)	6(12%)	3(6%)
造成藥物中斷的AE.....	0	1(2%)	0	2(4%)	0
藥物相關.....	0	0	0	1(2%)	0
與藥物無關.....	0	1(2%)	0	1(2%)	0
任何群組中≥5%患者出現的AE					
上呼吸道感染.....	3(6%)	6(11%)	6(12%)	1(2%)	4(8%)
高尿酸血症.....	2(4%)	3(6%)	6(12%)	3(6%)	4(8%)
暈眩.....	0	2(4%)	4(8%)	4(8%)	0
尿中出現蛋白.....	1(2%)	3(6%)	2(4%)	0	2(4%)
尿道感染.....	3(6%)	1(2%)	3(6%)	0	1(2%)
血肌酸磷酸激酶增加.....	5(9%)	0	1(2%)	1(2%)	1(2%)
WBC尿陽性反應.....	1(2%)	1(2%)	0	2(4%)	3(6%)
肝功能異常.....	1(2%)	2(4%)	1(2%)	3(6%)	0
HDL減少.....	1(2%)	1(2%)	0	1(2%)	4(8%)
室性期外收縮.....	0	0	1(2%)	0	3(6%)
鼻咽炎.....	0	0	1(2%)	3(6%)	0
低血糖症(≤3.9%毫摩爾/升).....	0	3(6%)	2(4%)	3(6%)	3(6%)
低血糖症(<3.0%毫摩爾/升).....	0	1(2%)	0	0	1(2%)

數據為n(%)。AE = 不良事件。SAE = 嚴重不良事件。WBC = 白血球。HDL = 高密度脂蛋白

## 業 務

下表載列 I 期試驗的其他觀察(並非 TEAE)概況。

	安慰劑 (n = 53)	每日一次 75 毫克 (n = 53)	每日一次 100 毫克 (n = 50)	每日兩次 50 毫克 (n = 51)	每日兩次 75 毫克 (n = 51)
身體體重變動(千克) .....	-1.01	-0.73	-0.78	-0.94	-0.92
甘油三酯(毫摩爾/升) .....	0.355	0.184	0.457	0.334	0.221

與藥物有關的 AE 為研究者判斷為與研究藥物「大概相關」或「可能相關」的 AE，且一名病人於每個類別最多計數一次，但一個病人可能被分為多個類別。可能藥物相關 AE 主要為低血糖症(8 宗個案)頭暈(4 宗個案)、血小板數量減少(4 宗個案)及高尿酸血症(血液中含有過多尿酸)(3 宗個案)。

我們亦觀察到膽固醇總量，或低密度脂蛋白、收縮壓及舒張壓並無任何變動。

下表載列美國糖尿病學會於其《糖尿病醫療保健標準－2018 年(Standards of Medical Care in Diabetes - 2018)》載列的低血糖標準。

水平	血糖標準	說明
低血糖警報值(1 級) .....	<3.9 毫摩爾/升	很低，須用速效碳水化合物治療，並調整降糖藥劑量
臨床嚴重低血糖(2 級) .....	<3.0 毫摩爾/升	很低，表明臨床嚴重低血糖
嚴重低血糖(3 級) .....	無具體葡萄糖閾值	與認知損害相關的低血糖，需要外部協助恢復

## 業 務

我們的結論是，Dorzagliatin是一種精心設計的雙效全GK激活劑，在中國2型糖尿病患者中證明具有有效血糖控制效果及良好的安全性。我們認為，在為期12週的II期試驗中，Dorzagliatin表現出令人滿意的臨床療效（根據美國FDA、EMA及國家藥監局的建議，若主要終點是HbA1c水平在基線基礎上的變化，對於評估糖尿病研究藥物而言，為期12週的時間具科學合理性）。我們確定了劑量每日兩次75毫克的最低有效劑量(MED)，以進一步推進Dorzagliatin進入III期臨床試驗，作為對中國初治2型糖尿病患者的單藥療法及對二甲雙胍耐受2型糖尿病患者的聯合治療。我們的II期試驗結果於2017年6月9日至13日在加利福尼亞州聖地牙哥舉行的美國糖尿病學會第77屆科學年會上公佈，且其結果亦已於2018年5月4日於《柳葉刀糖尿病及內分泌學(The Lancet Diabetes and Endocrinology)》上公佈。柳葉刀影響因子(計量學術期刊每年平均引用數目，用作其界別相對重要性的代表)19.742<sup>®</sup>將其排名為臨床糖尿病與內分泌學期刊第一名。

### 基於I期及II期試驗結果的預測模型

基於我們已完成臨床試驗的PK/PD結果，我們開發了一個模型，我們預計該模型將預測中國2型糖尿病患者HbA1c水平的降低，具體取決於給藥前特定患者HbA1c水平的基線、給藥劑量以及給藥的時間。對於給藥前基線HbA1c為9.0%的2型糖尿病患者，給予每日兩次75毫克Dorzagliatin四周，我們的模型預測HbA1c降低0.8%。我們的Ic階段試驗表明，基線HbA1c為8.96%的2型糖尿病患者中，四周內HbA1c降低0.79%。對於給藥前基線HbA1c為8.5%的2型糖尿病患者，給予每日兩次75毫克Dorzagliatin十二周，我們的模型預測HbA1c降低1.5%。我們的II期試驗表明，基線HbA1c為8.36%的2型糖尿病患者，HbA1c在十二周內降低1.25%。對於給藥前基線HbA1c為8.5%的2型糖尿病患者，給予每日兩次75毫克Dorzagliatin十六至十八周，我們的模型預測HbA1c降低1.7%。我們將在2型糖尿病患者中進行單藥治療III期臨床試驗，在24周內每位患者每日兩次75毫克Dorzagliatin治療，主要臨床終點為HbA1c水平相較基線下降0.4%。

HbA1c 基線模式	預測降幅	HbA1c 基線試驗 平均值	觀察降幅	意見
9.0	0.8%	8.96%	0.79%	用藥4周，Ic階段
8.5	1.5%	8.36%	1.25%	用藥12周，II期
8.5	1.7%			用藥16-18周，III期

資料來源：DY Liu、Y Zhang、L Chen、P Hu等人《Clinical Pharmacokinetics》，2017年8月第56期第925-939頁

## 業 務

### 正在持續進行的 III 期試驗

我們目前正在招募 Dorzagliatin III 期臨床試驗的中國患者。我們的 III 期試驗包括兩項為期 24 周的每日兩次 75 毫克劑量試驗：(i) 計劃對 450 名患者進行單藥療法研究及 (ii) 計劃對 750 名患者進行每天 1,500 毫克二甲雙胍聯合治療研究。我們選擇每日兩次 75 毫克作為最佳劑量因為對未用藥患者及已經接受二甲雙胍治療的患者的預期療效。兩項研究的主要終點與使用安慰劑相比，HbA1c 水平降低 0.4% 以上，置信水平為 95% ( $p < 0.05$ ) (對應於作為治療 2 型糖尿病的新藥批准的可接受療效標準)。我們預計到 2019 年上半年度完成兩項研究的患者招募，並在 2019 年下半年公佈 III 期結果。

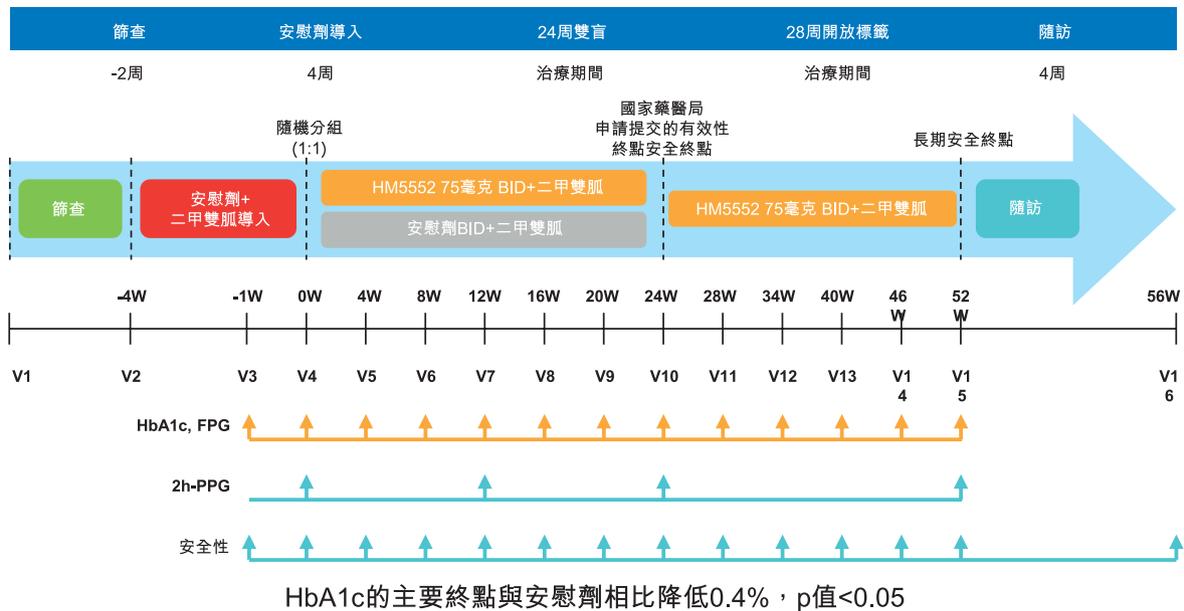
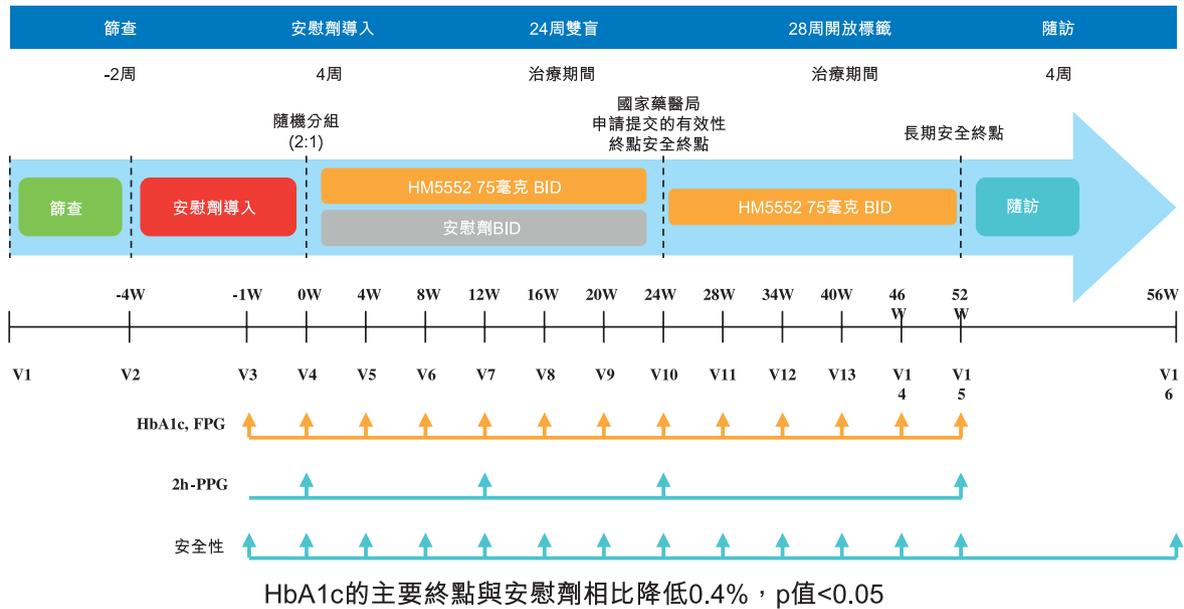
我們的第 III 期臨床試驗遍佈全中國 110 個臨床基地，需要隨機招募約 1,200 名患者，由一名主要研究者在各基地進行操作，並在各基地由一或兩名次級主要研究者及一名研究護士提供支援。我們與 CRO 一起為該等主要研究者及其支持團隊組織了培訓課程。該等培訓課程由楊文英博士及朱大龍博士領導。楊博士及朱博士均為中國糖尿病領域的關鍵意見領袖，以及分別為單藥治療及組合試驗的主要 PI。請參閱「董事、高級管理層及顧問－臨床開發督導委員會」。在我們的兩項 III 期臨床試驗中，朱博士領導單藥治療第 III 期臨床試驗，並在南京大學醫學院附屬鼓樓醫院開展工作，而楊博士則領導第 III 期試驗，並在北京的中日友好醫院開展工作。

招募過程需要篩查在進入試驗時具有穩定基線 2 型糖尿病生物標誌物 (特別是 HbA1c)，並且在整個試驗期間可能符合藥物治療方案的 2 型糖尿病患者。因此，我們的主要排除標準包括排除伴有以下不穩定疾病及穩定疾病的糖尿病患者：篩查前六個月內患有主要心腦血管疾病；不穩定或快速進展的腎病；活性肝病；精神病；血紅蛋白病 (包括可能影響 HbA1c 水平的鐮狀細胞貧血、地中海貧血或鐵粒幼紅細胞性貧血)；免疫力受損相關疾病 (包括器官移植或人類免疫缺陷病毒)；任何類型的惡性腫瘤 (無論是否處於緩解時期)；任何影響血糖水平的內分泌系統疾病 (包括甲亢、肢端肥大症或庫興氏症候群)；不穩定及需要醫療干預的免疫系統疾病；以及不受控制的高血壓。

我們已確定，沒有該等伴隨疾病的 2 型糖尿病患者對於控制我們的第 III 期試驗的質量很重要，如獲得批准，其將能夠在 Dorzagliatin 標籤上提供清晰界定的適應症。例外情況通常見於其他全球首創新藥試驗單藥治療及加入二甲雙胍附加試驗的組合療法所支持的該等適應症將初步覆蓋大部分 2 型糖尿病患者，而其他 2 型糖尿病患者的其他適應症 (包括未包括在該等試驗中的患者) 將通過我們已計劃的其他臨床試驗確認。截至 2018 年 6 月 30 日 (最近實際可行日期)，我們在第 III 期試驗中共隨機招募了 305 名患者，單藥治療試驗中有 174 名患者，而合併試驗中有 131 名患者。

## 業 務

患者篩查後，我們打算對符合入選標準的患者使用安慰劑導入4周，隨後使用24周的藥物或安慰劑。用藥24週後，將會評估患者及將會達到III期試驗的主要終點時期。在此點，試驗將會揭盲，且所有患者將會使用Dorzagliatin 28週，並於其後進行四週跟進。在安慰劑導入及治療期間，將定期繼續監測HbA1c及兩小時PPG。此外，在安慰劑導入至隨訪期結束期間，將會進行安全監測。除在安慰劑導入期間及治療期間增加二甲雙胍外，聯合治療試驗程序相同。我們兩個III期試驗的設計及時間表說明如下。

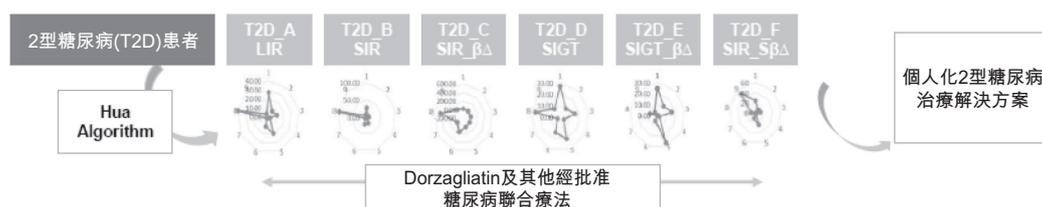


## 業 務

我們預計分析 III 期試驗收集的數據會需要花費最長三個月時間，預期這將使我們可在 2019 年下半年前完成 III 期試驗。

### 個性化 2 型糖尿病醫學：糖尿病患者綜合解決方案

我們的專有算法使用 9 種臨床驗證的生物標誌物，如體重指數 (BMI)、膽固醇以及其他糖尿病診斷及治療中經常使用的檢測生物標誌物，將糖尿病患者分為六種不同的亞型：低胰島素抵抗 (LIR)、嚴重胰島素抵抗 (SIR)、SIR+ $\beta$  細胞功能減弱 (SIR\_ $\beta$   $\Delta$ )、嚴重葡萄糖耐受不良 (SIGT)、SIGT+ $\beta$  細胞功能減弱 (SIGT\_ $\beta$   $\Delta$ ) 及 IR+ $\beta$  細胞功能嚴重減弱 (SIR\_ $S$   $\beta$   $\Delta$ )。我們相信，我們專有的算法及 2 型糖尿病患者的結果將使醫生能夠提供量身定制的處方 (可能涉及 Dorzagliatin 用於單藥療法或與其他經批准的抗糖尿病藥物聯合使用)，從而獲得更好的療效、安全性改善及減少併發症。我們相信我們的組合開發及產品開發計劃將會受惠於該方法，而我們相信將會產生糖尿病全面治療的解決方案。



### mGLUR5 計劃

運用我們在變構調節方面的專業知識，我們正在開發一種 mGLUR5 負向變構調節劑 (NAM)，用於治療帕金森病左旋多巴誘導的運動障礙 (或 PD-LID)。我們已經生成了多種新型專有 mGLUR5 NAM，其在體外及體內均經過了廣泛測試。我們的主要候選藥物具有出色的效力及選擇性、有利的 ADME 特性、理想的藥代動力學及安全性。此外，其口服後亦於 PD-LID 及其他中樞神經系統 (CNS) 疾病 (例如 X 染色體易裂症 (FXS)) 的數種動物模型中表現了出色的臨床前療效及耐受性，表示其具有出色的生物利用度及 CNS 滲透性、足夠受體佔有率及與目標的結合程度。例如，我們的第一代 mGLUR5 NAM 已成功通過高度相關的非臨床概念驗證 FXS 老鼠模型的測試，並證明其具有強大的功效。我們目前正在為我們的主要候選藥物進行一些額外的非臨床研究，及我們計劃於 2019 年下半年開始 PD-LID 的第 I 期臨床試驗。有關 PD-LID 的進一步討論，請參閱「行業概覽－PD-LID 市場概況」。

## 業 務

### 質量控制及保證

我們建立了一支高素質且經驗豐富的質量保證團隊，負責確保我們遵守所有適用的法規、標準、協議及內部政策。我們的高級管理層團隊積極參與制定質量方針及管理我們的內部及外部質量表現。截至2018年3月31日，我們的質量保證團隊由六名專職員工組成，其中三名持有碩士或以上學位。

我們的臨床前及臨床試驗的全面質量管理包括遵守良好的實驗室規範(或GLP)、良好的臨床實踐(或GCP)及執行試驗的適用監管要求，以及記錄及報告生成的數據，包括：

- 現場及試驗層面的質量風險管理；
- 質量保證指導、支持、問題管理以及供應商審核的現場及供應商審核；及
- 監管檢查準備情況。

我們亦已開發及維護一個先進的質量管理體系，符合我們的MAH身份要求，並建立了一個管理及監控供應商質量表現及質量舉措的體系，包括CMO、CRO及SMO。其中包括一個涉及高級管理層及質量保證團隊的管治模型，以及我們與供應商建立的聯合質量委員會，以監督及審查質量指標及表現。我們亦管理研究性藥品生產、包裝及分銷的質量，以符合生產質量管理規範(或GMP)及藥品經營質量管理規範(或GSP)，包括：

- 過程控制；
- 問題、變更、投訴、糾正及預防措施以及驗證管理；及
- 批次質量評估及放行。

我們已建立兩層內部質量管治模型以促進整個組織中向管理層的資訊及事宜透明溝通。這包括獨立質量保證部門(或QAD)以及品質及安全委員會(或QSC)。

QAD為付宜磊帶領的主要質量管理單位，負責定期質量問題管理。QAD集中範疇包括臨床前運作、臨床運作及研究性藥用產品製造，以及建立、維持及推行健全的質量管理系統。QAD亦處理第三方質量管理問題及事宜。QSC為較高水平質量管治單位，並由我們組

## 業 務

識內跨功能高級管理層團隊組成。QSC作為決策機構以促進遵守已確立質量及合規標準。部門層不能解決的問題會提升至QSC。QSC每兩星期會面一次，由質量主管擔任主席並獲行政總裁支援。

供應商為我們業務策略不可或缺部分。因此，我們已建立全面及以風險為依據的方法從初步篩選及資格、持續監察／管治、定期審核及淘汰(如需要)以管理供應商。我們對所有良好規範的供應商應用這方法，如CRO、SMO、CMO、中央實驗室及分析服務供應商。我們定期進行供應商表現檢討，由相關部門參與(如臨床前研究、臨床研究及開發以及臨床運作)以評估供應商表現及促進我們的監督。

為促進解決我們與供應商間的任何異議，並偵察及應對供應商關係過程中可能出現的關鍵問題，我們建立了聯合質量委員會(或JQC)。JQC由我們與供應商質量保證團隊的代表組成，包括雙方揀選的共同主席以及賣方與我們的經營功能所揀選人員。JQC負責促進質供應商有關質量及合規的適當溝通。JQC亦促進與供應商的質量、合規、持續質量改善及質量風險管理。所進行努力包括審閱及評估質量度量、提供專家指引及意見，以及策略性規劃及執行監督及核證活動。該等核證活動包括內部審計、檢查預備活動以及調查及管理潛在或實際不合規事件。

我們與CRO、SMO及CMO各自訂立保證協議確立質量標準，當中載列了我們各自的責任及義務以符合特定良好規範質量指引及活動。然而，作為MAH持有人，我們有責任承擔整個產品生命週期的質量及安全，且我們最終負責所有質量及監管合規事宜，乃由於其直接或間接與我們的項目及產品相關。

### 我們的服務提供者及供應商

我們的研究機構，包括我們的服務提供商及供應商，均位於中國。我們已在中國建立並將繼續維持一個由合格且日益全球化的CRO、CMO及SMO組成的廣泛網絡。該等外部供應商經過了全面的篩選、監督及培訓過程，並為我們提供一系列服務，例如藥物發現、開發、臨床試驗專業知識以及我們可以根據需要使用的臨床及商業製造，有助於我們管理成本。此外，我們的僱員監督全球供應商的員工，以推進我們的研發工作。我們的服務商及供應商包括：

### 臨床試驗管理

- 科文斯醫藥研發(北京)有限公司上海分公司—III期臨床服務CRO—二甲雙胍加載；

## 業 務

- 上海康德弘翼醫學臨床研究有限公司 – 臨床 III 期臨床服務 CRO – 單藥療效及 I 期臨床試驗；
- 上海津石醫藥科技有限公司 – 臨床服務 SMO；
- 科文斯醫藥研發(上海)有限公司 – III 期試驗的中心實驗室；
- 西斯比亞醫藥技術(天津)有限責任公司 – III 期臨床服務 SMO – 二甲雙胍加載；及
- 杭州泰格醫藥科技股份有限公司 – II 期及 III 期臨床服務 CRO – 單藥療效。

## 製造

CMO 為合同製造組織。彼等為與我們訂約製造活性藥物成分(「API」)及口服製劑的第三方。

- 上海合全藥業股份有限公司(上海合全藥業) – 作為臨床試驗 API 供應商的 CMO；及
- 上海迪賽諾生物製藥有限公司(上海迪賽諾) – 作為 III 期臨床試驗及商業藥品(藥品)供應商的 CMO。

## 其他

- 上海合全藥物研發有限公司 – 過程開發及分析支持；
- 上海市藥明康德新藥開發有限公司 – 分析支持，及作為臨床試驗 I 期及 II 期臨床試驗及噴霧乾燥分散體的藥品供應商；及
- Envigo CRS Ltd – 非臨床藥物安全性 CRO。

尤其是，食藥總局授予我們 MAH 認證，從而令我們作為藥品 MAH 可以在中國使用合格的合同製造服務提供商。我們目前正就 Dorzagliatin 的潛在商業生產與 STA 及 Desano 合作。有關擴大我們製造能力之相關風險的概述，請參閱「風險因素 – 與在中國成功開發、獲取監管批准及商業化 Dorzagliatin 有關的風險 – 我們打算繼續依賴第三方 CMO 生產 Dorzagliatin 用於我們的 III 期臨床試驗及滿足可預見未來的商業生產要求。倘我們的 CMO 遇到問題，Dorzagliatin 的生產或會延遲，而我們營銷 Dorzagliatin 的工作受到影響」。

## 業 務

我們的供應商選擇流程需要至少兩家服務提供商、供應商或合作夥伴就任何及所有採購、外包服務及研究協作進行競標。供應商評估標準包括能力、聲譽、質量、價格及業務範疇。必須為招標過程的任何除外情況提供書面解釋。我們亦在供應商選擇過程中利用的質量保證團隊進行臨床試驗。對於未採用我們自有形式或採用我們自有形式但條款經修改的合同，倘合同價值超過人民幣20萬元，我們要求法律顧問進行審查。

我們通常與我們的臨床服務提供商及製造商簽訂具法律約束力的長期臨床服務合約及製造協議(使用大致上相同的合約形式)，該等服務提供商及製造商通常的期限為五年。為獲得長期臨床服務合約或製造協議項下的臨床服務或製造服務，我們通常與臨床服務提供商及製造商通過簽署一份主服務協議約定重要條款，並發送載有服務費用、付款時間表及各訂單的數量及交付要求等條款的單獨工作訂單。CRO的付款時間表一般與臨床現場里程碑相關，如招募若干百分比的患者、招募所有患者，總結試驗及落實數據。鑒於我們與大部分主要製造商簽訂了長期製造協議且我們確保在任何時候我們與多家製造商達成協議，我們相信我們的製造安排使我們能夠在很大程度上管理製造價格及供應的波動。我們的製造商及臨床服務提供商通常向我們授出10至30天的信用期。

此外，我們的重大長期臨床服務合同及生產協議項下的各方一般有權在通知另一方時立即終止協議或長期臨床服務合同或生產協議項下的工作訂單，惟另一方在收到重大違約的通知後，未能糾正違約行為或在一段時間內(10到60天不等)未予以糾正。我們通常有權在事先書面通知(60到90天不等)的情況下終止臨床服務提供商或製造商的長期臨床服務合同及生產協議或工作訂單(如適用)。此外，泰格醫藥及科文斯均有權在提前60天通知情況下無需任何理由終止合同。

我們保留與我們的臨床試驗相關的所有知識產權以及由我們的服務提供商及供應商提供給我們的服務所產生的知識產權的所有權。

## 業 務

下表載列於所示期內我們前五大供應商的資料：

供應商名稱	開始關係年度	截至2016年 12月31日止年度 人民幣千元
無錫藥明康德集團 .....	2011年	25,350
Envigo CRS Ltd. ....	2015年	7,711
杭州泰格醫藥科技股份有限公司 .....	2010年	6,937
Hoffmann-La Roche Inc .....	2011年	2,590
上海迪賽諾生物製藥有限公司 .....	2016年	<u>1,132</u>
來自五大供應商總額 .....		43,720

供應商名稱	開始關係年度	截至2017年 12月31日止年度 人民幣千元
無錫藥明康德集團 .....	2011年	29,994
Covance INC. ....	2017年	11,109
Envigo CRS Ltd. ....	2015年	7,662
Hoffmann-La Roche INC .....	2011年	6,757
杭州泰格醫藥科技股份有限公司 .....	2010年	<u>6,081</u>
來自五大供應商總額 .....		61,603

供應商名稱	開始關係年度	截至2018年 3月31日止三個月 人民幣千元
無錫藥明康德集團 .....	2011年	8,398
Covance INC. ....	2017年	6,636
O'Melveny & Myers LLP .....	2009年	5,943
杭州泰格醫藥科技股份有限公司 .....	2010年	5,494
Shearman & Sterling .....	2018年	<u>2,612</u>
來自五大供應商總額 .....		29,083

Covance INC. 包括科文斯醫藥研發(上海)有限公司及科文斯醫藥研發(北京)有限公司上海分公司。

## 業 務

無錫藥明康德集團包括上海合全藥業股份有限公司、上海合全藥物研發有限公司、上海津石醫藥科技有限公司、WuXi Clinical Development Services (Shanghai) Co., Ltd.、蘇州藥明康得新藥開發有限公司、上海市藥明康德新藥開發有限公司、Xeno Biotic Laboratories Inc.、天津藥明康得新藥開發有限公司及輝源生命科技(上海)有限公司。

截至2016年及2017年12月31日止年度以及截至2018年3月31日止三個月，向五大供應商作出的購買分別為人民幣43.7百萬元、人民幣61.6百萬元及人民幣29.1百萬元，分別佔購買總額的61.1%、54.7%及60.9%。向最大供應商作出的購買分別為人民幣25.4百萬元、人民幣30.0百萬元及人民幣8.4百萬元，分別佔同期購買總額的35.4%、26.6%及17.6%。

上文所提及無錫藥明康德集團內各實體為本公司關連人士。有關詳情，請參閱本文件「關連交易」一節。除上文披露者外，往績記錄期所有其他五大供應商為獨立第三方。我們並無作出原材料或設備重大購買。

### 我們的許可安排概要

#### *羅氏研究、開發及商業化協議*

我們於2011年12月與Hoffmann-La Roche Inc.及F. Hoffmann-La Roche Ltd. (或統稱為羅氏)簽署了一項研究、開發及商業化協議，據此，我們獲得羅氏若干專利及專有技術的獨家許可，用於在世界範圍內糖尿病治療許可領域開發、製造、委託、使用、銷售、要約出售、出口及進口羅氏專有的GKA, RO5305552 (現稱為Dorzagliatin或HMS5552)。羅氏授權的主要美國專利(美國7,741,327)已詳述有關專利的化合物及藥物組成份的專利範圍，到期日為2029年3月9日。我們有權將權利轉授予第三方。此外，羅氏與我們訂立一項契約，不允許就羅氏或其聯屬人士(基因泰克除外)擁有的非授權專利提起訴訟，惟在許可領域及區域內製造、使用、銷售或進口授權產品將侵犯此類非授權專利。有關我們已授權專利性質的詳情，請參閱下文「一專利及其他知識產權－專利」。

我們有義務盡商業合理努力在我們的許可領域及區域內開發許可產品及進行商業化。倘羅氏不向以合理預期或可能合理預期對獲許可產品存在競爭的方式侵犯或濫用該等權利的第三方提起申索，我們亦有權針對該等第三方強制執行許可專利及專有技術。

## 業 務

根據我們與羅氏的協議，我們需要作出各種前期、里程碑及特許權付款。我們於2012年3月初步支付了2.0百萬美元的預付款，並於2017年8月(我們開始在中國開展III期臨床試驗時)作出額外1.0百萬美元的里程碑付款。我們需要在若干國家或地區的新藥申請提交及批准時作出額外的里程碑付款，該等付款總額最高可達37.0百萬美元。於商業化後，我們將須於達致若干年銷售淨額的門檻後支付額外里程碑款項最多55.0百萬美元。除非在若干情況下減少許可產品的全球銷售淨額(銷售總額減船運成本、稅項、數量折扣及撥備等若干開支)，否則我們亦有義務以較高個位數的利率繳納特許權使用費，直到許可產品相關最後到期許可專利到期或第一個許可產品商業銷售十周年(以較晚者為準)，各情況下均按產品及按國家基準。除有關專利的糾紛(會在與該等專利有關的司法權區法院進行訴訟)外，有關羅氏許可證而未能於60天內解決的任何糾紛必須送呈紐約根據美國仲裁協會的商事仲裁規則進行仲裁。

與羅氏訂立的協議有效期至我們向羅氏支付特許權使用費的義務到期，並可由任何一方在另一方存在未糾正重大違約情況下提前終止，或由羅氏因停止開發及商業化許可產品(按國家基準)提前終止。此外，我們有權在事先通知羅氏情況下為了方便起見終止協議。倘羅氏因任何原因而提前終止合同或我們為了方便起見而終止合同，我們將授予羅氏就於終止區域內開發及商業化許可產品就我們若干知識產權項下之授權進行磋商的權利，且我們同意於終止日期後三年內不會再該等區域內銷售任何許可產品。

## 競爭

新藥的開發及商業化具有很強的競爭性。大量公司從事2型糖尿病治療藥物的開發或銷售，包括許多主要製藥及生物技術公司。我們面臨著GKA、Dorzagliatin(包括任何相關的聯合治療藥)相關的競爭，兩者均來自既有的2型糖尿病治療藥，例如二甲雙胍(其通常具有良好的耐受性、已使用超過60年以上且價格相對便宜)及正在尋求新的2型糖尿病治療藥(包括GK化合物)的眾多大型製藥及生物技術公司。我們相信我們的GK化合物乃全球唯一進入III期臨床試驗的相關產品。然而，我們相信許多公司正在尋求推進彼等之GK治療藥。在中國，蘇州派格及亞寶有權開發GK化合物。蘇州派格於2016年從輝瑞獲得了GK化合物許可，但尚未在中國啟動臨床試驗。亞寶從Eli Lilly獲得了GK化合物許可，且目前正在中國進行其GK化合物的I期試驗。於中國以外，我們相信若干公司推進其GKA，包括Teijin Pharma及vTv Therapeutics。

## 業 務

### 專利及其他知識產權

我們在商業上的成功部分取決於我們是否有能力獲得並維護Dorzagliatin的專有權或知識產權保護，以及我們的核心技術及其他專有技術，以在不侵權、盜用或以其他方式侵犯其他方所有權或知識產權的情況下經營，並防止他人侵權、盜用或以其他方式侵犯我們的專有權或知識產權。我們將通過(其中包括)第三方授權或提交對於開發及實施我們的業務非常重要的專有技術、發明及改進相關的自有美國、國際及國外專利申請保護我們的專有及知識產權。我們亦依賴商業秘密、專有知識及持續的技術創新來發展及維護我們的專有及知識產權，我們一般通過與第三方的合同義務尋求保護。有關我們專利的清單，請參閱本文件附錄四「法定及一般資料— B.有關本公司業務的進一步資料— 2.我們的重大知識產權」。

我們相信我們遵照程序確保我們並無侵犯他人的知識產權。截至最後實際可行日期，我們並無涉及任何重大知識產權爭議或於強制執行我們的知識產權時遇到重大困難。

### 專利

專利、專利申請及其他知識產權於我們經營所在領域非常重要。我們考慮根據具體情況提交專利申請，以保護若干創新產品、流程及治療方法。我們亦可以授權或獲得專利權、專利申請或其他我們感興趣的第三方、學術合作夥伴或商業公司擁有的其他知識產權。羅氏許可的主要美國專利(美國7,741,327)敘述主張其代合物及藥物組合物，屆時日期為2029年3月9日。

#### 葡萄糖激酶激活劑(GKA)，包括化合物HMS5552

我們對GKA相關專利有獨家特許，包括我們於2011年12月從羅氏獲得許可的化合物物質組成專利要求及包括於多個司法權區(包括美國(美國7,741,327)、中國及日本)授予專利。該專利家族預計不會於2029年之前到期。

#### 工藝(製造化合物的方法)

華領於2015年6月經羅氏轉讓而成為專利合作條約(或PCT)申請涵蓋複合物準備流程的擁有人，並於2015年提交國家申請。華領於多個司法權區(包括美國(美國9,388,168)、歐洲及中國)獲授予專利。該專利家族預計不會於2033年之前到期。

## 業 務

### 口服製劑

我們已經提交了口服製劑專利，但截至本文件發佈之日尚未獲授予任何專利。我們有關專利家族於中國及台灣有待批准的申請，並於2017年提交一份PCT申請。該專利族預計不會於2037年之前到期。

### 作為負變構調節劑(NAM)的代謝性谷氨酸受體(mGLUR)

我們擁有有關mGLUR的專利事宜組合，包括多項專利家族。截至本文件發佈日期並無授予專利。我們於中國及台灣有待批准的申請，並於2016年就吡咯烷衍生物提交申請，並於2016年提交吡咯烷，吡啶和吡咯衍生物的多項國際PCT申請。預測該專利家族將不會於2035年之前到期。我們於中國亦有一個待批准的專利申請(201380073290)，預測不會於2033年之前到期。截至本文件發佈日期並無授予任何有關專利家族的專利。

### AMP激活的蛋白激酶(AMPK)

我們擁有兩個與AMPK相關的專利家族(涵蓋四氫喹啉衍生物化合物)，乃由羅氏根據日期為2016年9月1日的專利轉讓協議而由羅氏轉讓予我們。具體而言，包括「四氫喹啉衍生物」的物質組成專利，其專利在多個司法權區獲授予，包括美國(美國8,546,427)、歐洲及日本。該專利家族預計不會於2031年之前到期。還包括「3,3-二甲基四氫喹啉衍生物」(WO2011128251)的物質組成專利，其專利在多個司法權區獲授予，包括美國(美國8,344,137及8,586,747)、歐洲及中國。該專利家族預計不會於2031年之前到期。根據轉讓協議，我們向羅氏支付費用總額390,000美元，亦就其產生專利維持及年度費用償付羅氏，直至我們能夠以適當的專利事務所完善我們的轉讓權利，並承擔檢控及維持有關專利的全權責任。

我們圍繞AMPK在代謝性疾病領域作為靶點的可行性已進行多項非臨床研究，AMPK相關專利將就此提供知識產權保護。該等研究對於AMPK及其治療2型糖尿病的潛在適用性已取得一些深入了解，未來我們會繼續探究。該等研究並不影響我們產品管線目前所展現研究或試驗的進度。

與其他生物技術及製藥公司一樣，我們維持及鞏固Dorzagliatin及技術的專利及知識產權的能力取決於我們能否成功獲得有效的專利權利要求，並在獲授予後執行該等權利要求。然而，我們待批准的專利申請以及我們未來可能提交或從第三方獲得許可的任何專利申請可能不會導致頒發專利。我們亦無法預測在我們的專利中可能允許或實施的權利要求範圍。我們未來可能收到或第三方許可的任何頒發專利可能會受到質疑、無效或被規避。例如，我們無法確定我們的專利及專利申請優先於第三方專利及專利申請。此外，由於Dorzagliatin的臨床開發及監管審查需要大量時間，因此在Dorzagliatin可以商業化之前，任何相關專利可能僅在商業化後的很短時間內過期或有效，從而限制該專利的保護及該專

## 業 務

利可能提供的產品及任何競爭優勢。有關與我們知識產權相關的風險的更多資料，請參閱「風險因素－與知識產權相關的風險」。

### 專利期限

專利期限取決於頒發專利所在國家的法律。在大多數司法權區，專利期限為自非臨時專利申請最早提交日期起20年。根據中國專利法，專利保護期自申請之日起。與發明相關的專利有效期為二十年，實用新型及設計專利自申請之日起十年內有效。在中國，已頒發專利無專利期限調整或專利期限延期。

### 商業秘密

除專利外，我們亦依賴無專利商業秘密及專有知識以及持續的技術創新來發展及保持我們的競爭地位。我們部分通過與我們的合作夥伴、合作者、科學顧問、僱員、顧問及其他第三方簽訂保密協議，以及與我們的顧問及僱員簽立協議尋求保護我們的專有資料，要求向我們轉讓專利。我們亦與選定的科學顧問及合作者簽署發明轉讓協議。我們簽訂的保密協議旨在保護我們的專有資料，並且關於向我們轉讓發明的協議或條款旨在授予我們利用我們與各協議對方的關係所開發技術的所有權。有關與我們的商業秘密有關的風險的資料，請參閱「風險因素－與知識產權相關的風險－倘我們無法保守我們商業秘密的機密性，我們的業務及競爭地位可能受到損害」。

### 製造

我們的製造團隊由10名具有相關經驗的人員組成，負責確保我們的生產需求符合GMP要求。我們目前並無擁有我們自身的製造能力。然而，食藥總局授予我們Dorzagliatin的MAH認證，允許我們作為藥品MAH使用合格的CMO來滿足我們的生產需求，包括API及口服製劑。

我們的製造團隊與我們的CMO密切合作並對CMO實施積極監督，確保我們的非臨床及臨床製造需求持續得到滿足。對於API及口服製劑，我們目前分別主要依賴合全藥業及迪賽諾生產足夠量的Dorzagliatin用於我們的臨床試驗。根據國家食藥監局指引，我們的III期臨床試驗期間的製造工藝必須與商業化階段所使用者相同。如果III期結果良好，我們預計在商業化後的前12個月內，我們需要生產約5公噸的API，而在接下來的12個月內，我

## 業 務

們需要生產約10至12公噸API。在完全實現商業化時，我們預計每年需要生產大約530公噸的API。

我們的製造團隊有長遠計劃以逐步建立及擴充製造能力以提供及時支持，從而符合預期未來市場需求。目前，我們正與主要CMO (STA及迪賽諾)合作以展示NDA呈交及商業製造已準備就緒。CMO的現時合併製造能力可符合產品推出後的首兩年預料產能要求。我們目前亦與現行CMO討論潛在產能擴充計劃以符合所預料未來日益增加的產能需求。於該等磋商中及於任何有關擴充前，我們預料從其他合資格CMO獲得製造能力以應付我們需要時不會遇到嚴重困難。我們亦計劃(於獲得正面III期數據後)開始發展我們自己的Dorzagliatin製造能力。預期所需資金來自普通股發行或非攤薄、來自一個或以上國際夥伴的現金前期款項以尋求內部商業化Dorzagliatin。即使我們自行發展製造能力，惟我們將會繼續使用CMO確保足夠製造能力。我們亦正與CMO積極合作，如在完全實現商業化後九洲製藥將成為我們的另一間Dorzagliatin API生產商。浙江九洲藥業股份有限公司(九洲藥業)為一間於中國公開上市的公司(股票代碼：603456)，提供活性藥物成分(或API)及中間體的訂製開發及製造服務。九洲藥業客戶包括跨國藥物公司如諾華、羅氏及吉利德。除大型商業製造能力外，九洲藥業已建立經驗豐富的質量管理系統，已取得國家藥監局的GMP認證，並已通過美國FDA、EMA、PMDA、ANVISA及澳洲TGA等其他監管機構的cGMP檢測。環境健康及安全認證包括ISO14001及OSHAS18000。請參閱「風險因素－與在中國成功開發、獲取監管批准及商業化Dorzagliatin有關的風險－我們未來成功與否在較大程度上取決於我們的唯一臨床在研藥物Dorzagliatin能否在中國取得成功。我們在中國就Dorzagliatin進行中的第III期臨床試驗未必會成功，我們可能無法在中國成功商業化Dorzagliatin，且商業化可能嚴重推遲，這些均可能對我們的業務造成重大損害，而我們營銷Dorzagliatin的工作受到影響」。

### 顧問委員會

我們的顧問委員會(PAB)協助我們評估藥物開發重點及潛在候選藥物潛在範圍。成員包括國際藥業公司前高級行政人員及生物科學界主要教育機構的教授。我們為PAB成員的服務提供補償。我們各PAB成員過往收取獲授予的購股權以購買合共900,000至1,200,000股股份，並於2018年5月就彼等同意延長其服務年期額外2年而獲授予購股權以購買額外225,000股股份，連同每人每年現金補償50,000美元。

## 業 務

### 保險

我們在中國(不包括香港、澳門及台灣)為我們所有I期、II期及III期臨床試驗購買臨床試驗責任保險。我們亦為我們的高級管理人員、董事及監事投購汽車責任及企業責任保險。我們的董事認為我們的現有保險保障足以我們的現行營運及與中國行業慣例一致。

### 物業

我們的總部位於上海，我們的主要行政辦事處位於上海，面積約1,438平方米。我們亦於北京有約237平方米的辦事處，並於武漢有約298平方米的辦事處。我們並無就我們的營運擁有任何房地產。該等設施租約將分別於2019年、2020年及2021年屆滿。我們相信我們的現行設施足以符合近期需要，且可以商業上合理條款取得額外空間以滿足我們未來需要。我們預料於屆滿時重續租約沒有困難。

下表載列截至最後實際可行日期我們租賃的物業概要：

地點	物業類型	總建築面積 概約(平方米)	租賃期限	屆滿日期
上海 .....	辦公	692	96個月	2019年4月19日
上海 .....	辦公	514	36個月	2019年6月30日
上海 .....	辦公	76	24個月	2019年8月31日
上海 .....	辦公	156	24個月	2020年2月29日
北京 .....	辦公	237	36個月	2020年3月14日
武漢 .....	辦公	298	36個月	2021年5月15日
香港 .....	辦公	138	24個月	2020年7月31日

截至最後實際可行日期，我們的業主已就我們於中國的所有租賃物業取得房屋所有權證，惟於上海一項我們用作辦公室空間的物業我們並無獲提供有效業權證除外。我們的董事確認此物業對我們的業務而言並不重要。根據適用中國法律及法規，物業租賃合約必須於相關市土地及房地產管理部門登記，我們並無就我們於上海的一項物業取得租賃登記，主要由於並無有效業權證及難以促使業主合作登記租約。我們並無就我們於上海的一項物業取得租賃登記。我們的中國法律顧問告知我們，並無登記將不會影響我們的租賃協議於中國法律的效力，且因有關租約並無登記而可能處以的最高罰款為人民幣10,000元。

## 業 務

根據香港法例第32L章《公司條例(豁免公司及招股章程遵從條文)公告》第6(2)條及上市規則第五章，本文件獲豁免遵守公司(清盤及雜項條文)條例附表三第342(1)(b)條的規定，要求有關我們於土地及建築物的所有權益的估值報告，基於理由為截至2017年12月31日，我們的物業權益賬面值並無佔資產總值15%或以上。

### 僱員

截至2018年6月30日，我們的僱員人數由截至2017年12月31日的75名僱員新增15名。截至2018年，華領醫藥共有90名僱員，包括63名科學家。63名科學家中，28人擁有碩士學位、18人擁有博士學位(哲學博士、醫學博士或類似學位)。我們的科學家在生命科學行業平均擁有12年的經驗。我們全部63名科學家均參與了新藥開發，按FDA的定義，包括12名參與臨床操作、12名參與化學製造、15名參與臨床研究與開發、10名參與非臨床藥物安全及藥理學、6名參與質量保證、7名參與研發綜合部及藥物安全及警戒，以及我們的首席科學官陳力博士。概無我們的僱員由工會代表或簽訂集體談判協議。我們所有僱員均位於中國。下表所示為於2018年6月30日按職能劃分的僱員明細：

	僱員數量	佔僱員總數的 %
研發 .....	57	63%
一般及行政 .....	26	29%
管理層 .....	7	7%
總計 .....	<u>90</u>	<u>100%</u>

我們透過招聘網站招聘僱員。我們與僱員訂立個別僱傭合約，涵蓋工資、福利及終止理由等事宜。我們通常制定僱員的薪酬待遇，包括薪金、獎金及津貼。我們的薪酬計劃旨在根據僱員的績效(根據規定客觀標準進行衡量)確定僱員的薪酬。我們亦根據適用法規及我們的內部政策為僱員提供福利待遇。

根據中國適用法規，我們為僱員購買養老保險、醫療保險、失業保險及人身意外傷害保險。我們已經按照適用的規定作出充分撥備。此外，根據中國法規，我們每年繳納住房公積金、補充醫療保險基金及生育基金。

## 業 務

為留住我們的主要管理及技術人員，我們提供有競爭力的薪酬及員工股票期權計劃(四年歸屬期)。我們亦要求我們的員工簽署標準保密及員工競業禁止協議。

我們與陳力博士的僱傭協議包括股權激勵，包括授予限制性股票及股票期權。陳博士可在提前30天通知後自願離職，且倘符合若干條件，有權獲得遣散費，包括(i)董事會將其降職、(ii)薪酬大幅減少及(iii)我們嚴重違反僱傭合約的重要條款。未經董事會事先書面批准，陳博士不得直接或間接從事任何與我們存在競爭關係的其他個人或企業實體的任何工作、職業、諮詢或其他服務。

我們與林潔誠的僱傭協議包括簽字獎金及退出里程碑獎金，以及股權激勵，包括期權及限制性股票單位。林先生在提前30天通知後自願離職，且倘符合若干條件，有權獲得遣散費，包括(i)董事會將其降職、(ii)薪酬大幅減少及(iii)我們嚴重違反僱傭合約的重要條款。未經董事會事先書面批准，林先生不得直接或間接從事任何與我們存在競爭關係的其他個人或企業實體的任何工作、職業、諮詢或其他服務。

我們所有的其他僱員均與我們簽訂了標準的僱傭協議。我們為僱員提供入職培訓及在職培訓以提升僱員技巧及知識。

我們的僱員均不屬於工會。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無發生任何重大勞資糾紛或於招聘經營所需僱員期間遇到任何重大困難。

### 合規及法律程序

我們可能在日常業務過程中不時牽涉訴訟程序中或面臨相關申索。截至2016年及2017年12月31日止兩個年度、截至2018年6月30日止三個月以及截至最後實際可行日期，我們或董事概無涉及任何訴訟、仲裁或行政程序(包括研究及開發)而可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。截至最後實際可行日期，我們並不知悉針對我們或董事的任何未了結或面臨訴訟、仲裁或行政程序而可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。

據我們的中國法律顧問所告知，截至2016年及2017年12月31日止兩個年度、截至2018年6月30日止三個月以及截至最後實際可行日期，我們已於各重大方面遵守所有相關中國法律及法規。

## 業 務

### 監管

有關藥品開發及批准、知識產權保護的重要法規及其他對我們業務具有重要性的法規的討論，請參閱本文件「監管概覽」一節。

### 與國家食藥監局的重要溝通

我們與國家藥監局的溝通可分類為四個階段，與Dorzagliatin發展進程相應：(1)與藥審中心的IND前討論；(2)IND申請及審查；(3)I期結論以報告I期結果，並申請啟動II期；及(4)II期結論以報告II期結果，並申請啟動III期。我們亦自此計劃與藥審中心及國家藥監局的數次NDA前會議。

除與中國機關的現有溝通外，我們正於美國維持Dorzagliatin的活躍IND，並於美國根據美國FDA規定進行數次臨床研究。

於2013年5月28日，我們與CDSC成員與國家藥監局及藥審中心的官員以及其顧問舉行會議以審查Dorzagliatin IND申請。我們已取得藥審中心的許可以進入I期臨床試驗。

於2015年7月27日，我們與CDSC成員與國家藥監局及藥審中心的官員以及其顧問舉行會議以審查I期臨床試驗結果及尋求批准展開II／III期試驗。我們已獲得藥審中心許可以展開II／III期臨床試驗。此外，藥審中心建議我們於II期試驗緊密監察血糖變化及低血糖發生率，並進行非臨床毒理學GLP研究以支持我們申請展開III期試驗。

於2016年5月25日，我們於總結II期試驗前與CDE官員舉行會議。於會議期間，我們界定了II期會議規劃總結的範圍，以及III期試驗設計的規定。我們同意進行研究以評估Dorzagliatin作為一線單藥療法以及二甲雙胍的24星期療效及52星期安全。此外，我們同意符合最少500名總患者給藥Dorzagliatin52星期的規定，主要作安全評估。最終，我們亦同意考慮於NDA提交前需要恒量研究、心臟相關QT／QTc研究，以及藥物相互作用研究。

於2016年11月30日，我們與CDSC成員與國家藥監局及藥審中心的官員以及其顧問舉行會議以總結II期會議、審查II期結果及尋求批准展開III期試驗。雙方同意Dorzagliatin II期數據及非臨床安全數據支持展開III期試驗。我們同意進行兩次有關2型糖尿病患者兩項適應症(首次用藥患者為單藥療法及對二甲雙胍耐受患者的附加二甲雙胍)的III期試驗。

## 業 務

試驗將會以每日兩次 75 毫克的劑量進行。我們亦同意 HbA1c 將會為我們的主要臨床療效終點，與安慰劑相比降低 0.4%，及 p 值低於 0.05。此外，國家藥監局指出我們將會獲優先審查及可於 24 星期療效及安全數據支持 NDA 提交時以滾動提交形式申請。我們亦同意我們將會完成額外規劃臨床藥理學及非臨床安全研究以支持 NDA 提交。於 2016 年 12 月及 2017 年 10 月，我們與國家藥監局持行會議，重點是就先前會議上的提問提供最新資料，以及就考慮 NDA 的製造過程進行技術討論。

### 研究及開發

我們是一家主要從事藥物研發的公司，尚未錄得收入。有關我們研發策略的資料，請參閱上文「我們的策略及商業計劃」。有關我們研發人員的資料，請參閱上文「僱員」。有關我們管理團隊的資質，請參閱我們的「董事、高級管理層及顧問」一節。有關 R&D 開支處理方式的資料，請參閱「財務資料－影響我們經營業績的因素－研發開支」。

### 職業健康、安全及環境事宜

我們認為我們的行業並不涉及環境、健康或工作安全事宜的重大風險，且我們業務的性質並不會令我們面臨該等風險。於往績記錄期，我們的董事確認我們並無經歷任何重大職業健康、安全或環境事件，且我們的中國法律僱問告知已於所有重大方面遵守有關法律法規。

### 風險管理及內部控制

#### 風險管理

我們於業務經營過程中面臨各種風險，我們認為風險管理對於我們的成功至關重要。詳情請參閱「風險因素－與我們業務有關的其他風險。」我們的董事監督及管理與我們的業務相關的整體風險。我們已根據上市規則第 3.21 條及上市規則附錄十四所載企業管治守則及企業管治報告編製書面職權範圍。

為監察[編纂]後我們風險管理政策及企業管治措施的持續實施，我們已採納或將繼續採納(其中包括)以下風險管理措施：

- 設立審核委員會，審核及監督我們的財務申報程序及內部控制制度。我們的審核委員會由三名成員組成，即委員會主席郭德明、William Robert Keller 及陳連勇。有關該等委員會成員的資格及經驗，請參閱「董事、高級管理層及顧問」；
- 採納各項政策以確保遵守上市規則，包括但不限於與風險管理、關連交易及信息披露有關的方面；

## 業 務

- 定期向我們的高級管理層及僱員提供反腐敗及反賄賂合規培訓，以增強彼等對適用法律法規的了解及遵守；及
- 董事及高級管理層參加上市規則的相關規定及在香港上市的公司董事的職責培訓。

### 內部控制

我們已聘請獨立內部控制顧問就[編纂]相關內部控制系統進行評估。內部控制顧問已就我們的內部控制系統在財務報告及披露控制、企業水平控制、信息系統控制管理及我們業務的其他程序等若干方面執行檢討程序。內部控制顧問於2018年3月開展工作，並在其報告中提供了若干調查結果及建議。隨後，我們針對該等調查結果及建議採取了補救措施。內部控制顧問就我們於2018年5月採取的行動對我們的內部控制系統執行了後續程序，且並未發現我們內部系統存在重大缺陷。經考慮我們採取的補救措施後，董事認為我們的內部控制系統對我們目前的業務而言充足及有效。

我們計劃定期向董事、高級管理層及相關僱員提供有關中國相關法律法規的持續培訓計劃及／或最新信息，以積極識別有關任何潛在違規的任何關注事宜及問題。

### 證書、許可及牌照

我們已獲得進行我們業務所需的所有重要牌照、許可、批准書及證書，且該等牌照、許可、批准書及證書於各自有效期內保持十足有效。

下表載列我們的重要牌照及許可的詳情，我們預期會在並無重大問題的情況下作定期更新：

持有人	證書／許可／牌照	範圍	頒發機構	頒發日期	屆滿日期
華領上海 .....	上市許可 持有人(許可編號： 2017L01557)	Dorzagliatin 片劑75毫克	國家食 藥監局	2017年 3月27日	2020年 3月26日
華領上海 .....	上市許可 持有人(許可編號： 2017L01558)	Dorzagliatin 片劑5毫克	國家食 藥監局	2017年 3月27日	2020年 3月26日

## 業 務

持有人	證書／許可／牌照	範圍	頒發機構	頒發日期	屆滿日期
華領上海 .....	上市許可 持有人(許可編號： 2017L01559)	Dorzagliatin 原料藥	國家食 藥監局	2017年 3月27日	2020年 3月26日
華領上海 .....	上市許可 持有人(許可編號： 2017L01560)	Dorzagliatin 片劑50毫克	國家食 藥監局	2017年 3月27日	2020年 3月26日
華領上海 .....	上市許可 持有人(許可編號： 2017L01551)	Dorzagliatin 片劑100毫克	國家食 藥監局	2017年 3月27日	2020年 3月26日
華領上海 .....	上市許可 持有人(許可編號： 2017L01555)	Dorzagliatin 片劑25毫克	國家食 藥監局	2017年 3月27日	2020年 3月26日
華領上海 .....	新藥II期和III期 臨床試驗批准 (許可編號： 2015L01892)	Dorzagliatin 原料藥	國家食 藥監局	2015年 9月6日	2018年 9月5日
華領上海 .....	新藥II期和III期 臨床試驗批准 (許可編號： 2015L01893)	Dorzagliatin 片劑5毫克	國家食 藥監局	2015年 9月6日	2018年 9月5日
華領上海 .....	新藥II期和III期 臨床試驗批准 (許可編號： 2015L01894)	Dorzagliatin 片劑25毫克	國家食 藥監局	2015年 9月6日	2018年 9月5日
華領上海 .....	新藥II期和III期 臨床試驗批准 (許可編號： 2015L01895)	Dorzagliatin 片劑100毫克	國家食 藥監局	2015年 9月6日	2018年 9月5日

## 業 務

持有人	證書／許可／牌照	範圍	頒發機構	頒發日期	屆滿日期
華領上海 .....	新藥 II 期和 III 期 臨床試驗批准 (許可編號： 2016L06055)	Dorzagliatin 片劑 50 毫克	國家食 藥監局	2017 年 7 月 10 日	2019 年 7 月 13 日
華領上海 .....	新藥 II 期和 III 期 臨床試驗批准 (許可編號： 2016L06056)	Dorzagliatin 片劑 75 毫克	國家食 藥監局	2017 年 7 月 10 日	2019 年 7 月 13 日

中國人類遺傳資源管理辦公室批准：

一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照 24 周治療的 III 期臨床研究以評價 Dorzagliatin 單藥在 2 型糖尿病患者的有效性和安全性以及延長開放 28 周治療以評價 Dorzagliatin 單藥在 2 型糖尿病患者中的安全性

持有人	合夥實體	批准編號	簽發機構	批准日期
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院) .....	華領上海	[2017]861	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017 年 6 月 29 日
十堰市太和醫院 .....	華領上海	[2017]1248	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017 年 8 月 22 日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院) .....	華領上海	[2017]1359	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017 年 9 月 3 日
貴州醫科大學 附屬醫院 .....	華領上海	[2017]1592	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017 年 9 月 29 日

## 業 務

持有人	合夥實體	批准編號	簽發機構	批准日期
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院).....	華領上海	[2017]1484	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 9月18日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院).....	華領上海	[2017]1663	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 9月29日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院).....	華領上海	[2017]1942	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 11月17日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院).....	華領上海	[2018]617	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2018年 5月3日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院).....	華領上海	[2018]785	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2018年 5月29日

一項單劑量、開放性藥物相互作用研究以考察HMS5552單獨使用和與伊曲康唑合用時在2型糖尿病受試者中的藥代動力學、藥效學和安全性

持有人	合夥實體	批准編號	簽發機構	批准日期
吉林大學 第一附屬醫院.....	華領上海	[2017]1502	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 9月18日

## 業 務

一項單劑量、開放性藥物相互作用研究以考察 **HMS5552** 單獨使用和與利福平合用時在健康受試者中的藥代動力學和安全性

持有人	合夥實體	批准編號	簽發機構	批准日期
上海徐匯區 中心醫院 .....	華領上海	[2018]194	中國人類遺傳資源管 理辦公室	2018年 3月4日

一項多中心隨機雙盲安慰劑對照 24 周治療的 III 期臨床研究以評價 **Dorzagliatin** 聯合二甲雙胍在 2 型糖尿病患者中的有效性和安全性，以及延長開放 28 周治療以評價 **Dorzagliatin** 聯合二甲雙胍在 2 型糖尿病患者中的安全性

持有人	合夥實體	批准編號	簽發機構	批准日期
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院) .....	華領上海	[2017]1363	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 9月3日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院) .....	華領上海	[2017]1588	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 9月29日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院) .....	華領上海	[2017]1644	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 9月29日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院) .....	華領上海	[2017]1846	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 11月7日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院) .....	華領上海	[2017]1895	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 11月7日

## 業 務

持有人	合夥實體	批准編號	簽發機構	批准日期
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院).....	華領上海	[2017]2038	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 11月17日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院).....	華領上海	[2017]2281	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 12月15日
南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院).....	華領上海	[2018]19	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2018年 1月16日
中日友好醫院.....	華領上海	[2018]82	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2018年 1月29日
上海市楊浦 中心醫院.....	華領上海	[2017]1831	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 11月7日
上海市楊浦 中心醫院.....	華領上海	[2017]2005	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 11月17日
上海市東方醫院.....	華領上海	[2017]2293	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 12月15日
上海市東方醫院.....	華領上海	[2017]2294	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2017年 12月15日

## 業 務

---

一項多中心隨機雙盲安慰劑對照 12 周治療的 II 期臨床研究以評價 **Dorzagliatin** 在 2 型糖尿病患者中的安全性、耐受性、有效性、群體藥代動力學

南京鼓樓醫院 (南京大學醫學院 附屬醫院).....	華領上海	[2018]874	中國人類遺傳 資源管理辦公室	2018 年 6 月 11 日
----------------------------------	------	-----------	-------------------	--------------------