

業 務

概覽

康希諾的使命是研發、生產和商業化高質量、創新及經濟實惠的疫苗。肩負此使命的，是我們傑出的創始人和高級管理層團隊，包括多位擁有於賽諾菲巴斯德、阿斯利康和惠氏（現為輝瑞）等全球製藥公司領導創新國際疫苗研發經驗的世界頂尖科學家。其他管理層成員均來自領先的跨國及國內生物製藥公司，亦為疫苗行業的資深人士。

中國的疫苗市場龐大且供不應求。根據灼識諮詢報告，中國的疫苗市場規模於2017年以銷售收入計為253億元人民幣（38億美元）或人均19.2元人民幣（2.8美元），而美國的疫苗市場規模則為160億美元或人均49.3美元。中國疫苗市場的增長過往相對緩慢，而預計在私人疫苗市場的增長帶動下將會加快。我們打算重點發展私人疫苗市場，預期該市場將於2022年之前主導中國整體疫苗市場。私人疫苗市場的增長預期將受(i)優質疫苗供應日益增加；(ii)成人市場尚未開發，高齡人口不斷增加；(iii)對疫苗接種的益處的認識日益提高；(iv)更多人有能力於私人市場購買疫苗；及(v)政府對預防性醫療保健的支出不斷增加及政策支持力度不斷加大等因素推動。

我們的疫苗產品線在戰略上旨在針對中國龐大且供不應求的市場，可總結為三個類別：(i)全球創新疫苗（如Ad5-EBOV、我們的在研結核病加強疫苗及在研PBPV），以迎合中國尚未滿足的醫療需求；(ii)研發潛在的中國首創疫苗，憑藉質量更高的世界級疫苗取代現時的主流疫苗（如我們的在研DTcP疫苗及在研MCV4）；及(iii)研發出與中國市場的進口產品競爭的中國潛在最佳疫苗（如我們的在研PCV13i）。

我們正為12個疾病領域研發15種在研疫苗。除了我們預防腦膜炎球菌感染及埃博拉病毒病的三項臨近商業化疫苗產品之外，我們有六種在研疫苗處於臨床試驗階段或臨床試驗申請階段。我們亦有六種臨床前在研疫苗，包括一種在研聯合疫苗。此產品線的全面性及強大性通過以下各項予以說明：

- 目前全球市場上約有50至60種疫苗。根據灼識諮詢報告，該等疫苗中的16種創新疫苗是自2000年起逐步批准上市的，而我們的疫苗產品線預期將與其中九種競爭；

業 務

- 預計我們的疫苗生產線將與按2017年銷售收入計全球十大疫苗中的六種競爭，而該六種疫苗於2017年的全球銷售總收入為113億美元；及
- 在美國疾控中心於2017年推薦的九類適合新生至六歲兒童的疫苗中，我們的疫苗產品線涵蓋了五種。

我們的疫苗產品線透過四個關鍵平台技術研發：(i)基於腺病毒載體疫苗技術，使我們在短短三年內，將我們的埃博拉病毒疫苗由一個概念轉化為獲批准的產品；(ii)結合技術，令我們可生產多種載體蛋白並從而使我們可研發出更優質的多價結合和聯合疫苗，使我們在眾多中國競爭對手中脫穎而出，例如我們的在研MCV及在研PCV13i；(iii)蛋白結構設計和重組技術，我們利用該技術研發出針對肺炎球菌病的新型抗原、百日咳的新型重組菌株及用於病毒載體生產的專有細胞系；及(iv)製劑技術，我們利用該技術，為我們已在中國提交臨床試驗申請的在研疫苗研發出不含動物成分的培養基配方以及不含苯酚和防腐劑的最終產品製劑。

為籌備不久將來的商業化生產，我們已建成一座總建築面積約37,000平方米的生產廠房，其設計、建造和運營均達到國際標準。該廠房目前的年原液產能約為7,000萬至8,000萬劑，我們相信該廠房在可預見未來將充分支持我們臨近商業化在研疫苗的商業化計劃以及支持我們臨床試驗材料的生產。我們的管理層團隊在領先的國際及國內製藥公司獲得的經驗亦將有助我們確保有能力繼續達到全球性的質量和監管標準。

競爭優勢

儘管我們成立時間相對較短，但我們已在疫苗研發及臨床試驗批准方面建立了良好的往績紀錄。我們的Ad5-EBOV是中國第一種獲批准的埃博拉病毒疫苗，並獲批准作應急使用及國家儲備，而根據灼識諮詢報告，與中國行業平均12至15年相比，我們在短短三年內便將概念轉化為獲批准的產品。與跨國企業的競爭產品相比，我們的Ad5-EBOV亦展示出更佳的穩定性且不需要超低溫儲存條件。我們相信，此成果得到本公司以下優勢的支持，而這些優勢將繼續幫助我們於業內有效競爭。

業 務

臨近商業化資產的巨大潛力

我們擁有兩種臨近商業化的在研MCV。腦膜炎球菌多糖疫苗是中國主流的腦膜炎球菌疫苗。發達國家早於10年前已經以MCV產品取代多糖疫苗。根據灼識諮詢報告，預期中國市場將出現同樣趨勢。預計中國的腦膜炎球菌疫苗市場將由2017年的21億元人民幣大幅增加至2030年的69億元人民幣，年均複合增長率達9.7%。特別是，預計MCV4將於2030年擁有72.6%市場份額或自2020年（預期推出我們MCV4的年度）至2030年按年均複合增長率28.1%增長。我們的兩種臨近商業化的在研MCV為準備提交新藥申請的四價MCV(MCV4)及已提交新藥申請的雙價MCV(MCV2)，合共涵蓋了市場上不同的需求：

- *在研MCV4*。我們的在研MCV4是潛在的中國首創疫苗。目前，腦膜炎球菌多糖疫苗（MPSV）是中國使用的主要腦膜炎球菌疫苗。然而，使用MPSV4產品存在年齡限制，因它們無法引發2歲以下兒童的免疫應答，而重要的事實是腦膜炎球菌疾病的發病率在12月齡以下的嬰幼兒中最高。發達國家已經以MCV4產品取代MPSV產品。截至最後實際可行日期，中國並無獲批准的MCV4產品，而我們計劃於中國推出首款MCV4疫苗。我們的III期臨床試驗顯示，與目前在中國獲批准的主要MCV2產品相比，我們的在研MCV4(i)在3個月年齡組中表現出顯著的安全性，而由於嬰幼兒相對年齡較大的組別對於安全問題更加敏感，故此乃關鍵；(ii)就主要抗原引起的GMT水平而言，在3個月及6至23個月年齡組中表現出顯著的免疫原性；及(iii)就所有抗原引起的GMT水平而言，在2至6歲年齡組中表現出顯著的免疫原性。有關詳情請參閱「我們的疫苗產品線－在研MCV－臨近商業化的在研疫苗－MCV4」。由於在研MCV4適用於2歲以下嬰幼兒，具有更廣的血清群覆蓋及於III期臨床試驗中顯示出顯著的安全性及免疫原性，我們相信在研MCV4可相對較快地獲得市場份額。
- *在研MCV2*。我們的在研MCV2是潛在的中國最佳MCV2疫苗。中國私人疫苗市場有三種獲批准的MCV2產品。我們的III期臨床試驗顯示，與目前在中國獲批准的主要MCV2產品相比，我們的在研MCV2於3個月年齡組中表現出顯著的安全性，而就血清群A抗原引起的GMT水平而言，其於6至23個月年齡組中亦表現出顯著的免疫原性。詳情請參閱「我們的疫苗產品線－在研MCV－臨近商業化的在研疫苗－MCV2」。

業 務

全面且強大的疫苗產品線以應付供不應求的龐大市場

中國的疫苗市場龐大且供不應求。根據灼識諮詢報告，中國的疫苗市場規模於2017年以銷售收入計為253億元人民幣（38億美元）或人均2.8美元，而美國的疫苗市場規模則為160億美元或人均49.3美元。中國疫苗市場的增長過往相對緩慢，而預計在私人疫苗市場的持續增長帶動下將會加快。

我們正為12個疾病領域研發15種在研疫苗。除了我們預防腦膜炎球菌感染及埃博拉病毒病的三項臨近商業化疫苗產品之外，我們有六種在研疫苗處於臨床試驗階段或臨床試驗申請階段。我們亦有六種臨床前在研疫苗，包括一種在研聯合疫苗。

DTcP疫苗組合

我們正在研發一組涵蓋所有年齡段的DTcP疫苗。目前中國供應的絕大部分百白破疫苗產品為共純化DTaP疫苗，而大多數發達國家則以DTcP疫苗為主流的百白破疫苗。共純化DTaP疫苗的生產過程涉及百日咳抗原的共純化，導致每批百日咳抗原的量均有所不同。相反，DTcP疫苗的每種百日咳抗原會進行單獨純化，其後按固定比例配伍，從而確保固定且一致的成分。與DTcP疫苗相比，共純化DTaP疫苗僅可保護2歲以下的嬰幼兒，並不能作為基礎免疫後的加強疫苗有效提供持久的免疫保護。近年來，中國再次出現百日咳病亦導致市場需要更好的百白破疫苗。針對此市場潛力，我們正研發由該等在研DTcP疫苗組成的疫苗組合：

- **嬰幼兒用在研DTcP**。我們正在研發一種潛在的中國最佳嬰幼兒用DTcP疫苗。與共純化DTaP疫苗相比，我們的嬰幼兒用在研DTcP副作用較少，並擁有更好且更一致的免疫原性，比如臨床前研究顯示，我們嬰幼兒用在研DTcP引發的預防百日咳抗體GMT水平較高，而這亦是由於我們使用更先進的生產工藝技術。中國唯一擁有DTcP成分的疫苗潘太欣並無百日咳抗原組分PRN，而我們的嬰幼兒用在研DTcP卻含有該組分。臨床前研究顯示，與潘太欣相比，我們的嬰幼兒用在研DTcP針對PRN的免疫原性效果更好，且針對PHA、PT、DT及TT的免疫原性效果相當，表明其總體上對預防百日咳有較好的保護效果，而對白喉和破傷風的保護效果則相當。詳情請參閱「我們的疫苗產品線－在研DTcP疫苗－嬰幼兒用在研DTcP－臨床試驗階段」。

業 務

- *在研DTcP加強疫苗*。我們正在研發一種潛在的中國首創DTcP加強疫苗。中國並無供接受共純化DTaP疫苗基礎免疫後使用以防護百日咳的兒童用百日破加強疫苗。我們是中國唯一兩家研發在研DTcP加強疫苗的公司之一。
- *青少年及成人用在研Tdcp*。我們正在研發的青少年及成人用在研Tdcp是一種潛在的全球最佳疫苗，與Boostrix和Adacel等世界級疫苗相比，我們的Tdcp疫苗擁有更好的配方和免疫原性。與Boostrix相比，我們的青少年及成人用在研Tdcp包含另外兩種百日咳抗原組分FIM II及FIM III，根據已發表的研究，已經證實在細菌黏附方面發揮重要作用，因此添加這些抗原可能帶來最佳的保護。與Adacel相比，我們增加了DT、PT及FHA抗原含量令其可產生更強的免疫應答。詳情請參閱「*我們的疫苗產品線 – 在研DTcP疫苗 – 青少年及成人用Tdcp – 準備提交臨床試驗申請*」。

此外，根據灼識諮詢報告，為鼓勵接種疫苗並降低醫療成本，疫苗行業傾向研發更多聯合疫苗。我們的DTcP疫苗預期將成為我們研發聯合疫苗（如DTcP+Hib+IPV）的重點骨幹部分。

肺炎球菌疫苗組合

我們正在研發兩種預防肺炎球菌疾病的潛在重磅疫苗。

- *在研PBPV*。PBPV是一種潛在的全球創新肺炎球菌蛋白疫苗。Pneumovax 13等PCV13產品為現時世界級肺炎球菌疫苗的標準。然而，PCV13產品為血清型特定疫苗，因而在90多種肺炎鏈球菌血清型中只對13種有效。結合更多血清型在技術上有挑戰性，其限制了該等疫苗覆蓋更多血清型的能力。研究顯示，目前的PCV13產品未能覆蓋的血清型所引起的肺炎球菌疾病發病率增加，表示PCV13產品提供的保護作用愈發顯得不足。我們的在研PBPV不受血清型限制，有潛力覆蓋絕大部分肺炎球菌血清型，因此可為預防肺炎球菌疾病提供更大的保護。

業 務

- *在研PCV13i*。我們亦正在研發一種潛在的中國最佳PCV13。目前，PPV23產品是中國主要的肺炎球菌疫苗，相比之下，大多數發達國家則主要使用PCV13產品。與Prevnar 13和其他在研PCV13相比，我們的在研PCV13i在結合設計和生產過程中加入了重要的改進。因此，我們的在研PCV13i在臨床前研究中較Prevnar 13表現出更好的免疫原性，當中四種血清型引發較高的GMT水平，另外九種血清型引發相若的GMT水平。詳情請參閱「— 我們的疫苗產品線 — 在研肺炎球菌疫苗 — PCV13i — 已提交臨床試驗申請」。

在研結核病加強疫苗

結核感染仍然是中國的主要公共衛生問題，根據灼識諮詢報告，年發病率約90萬宗。目前，卡介苗為全球唯一可用的結核病疫苗，而中國的所有新生嬰兒均須接種卡介苗。然而，基礎免疫10至20年後卡介苗效力衰減，而且目前並無有效的卡介苗加強疫苗。我們正在研發一種針對卡介苗初免人群的全球創新在研結核病加強疫苗。我們的在研結核病加強疫苗將適用於中國4至18歲的年齡組，該年齡組於2017年覆蓋人口達290.0百萬。我們在研結核病加強疫苗的Ib期臨床試驗已於2018年開始。根據該臨床試驗的研究設計及受試者的入選情況，預期該臨床試驗將於2019年年底在加拿大完成。

於臨床前階段的在研疫苗

我們有六種處於臨床前階段的在研疫苗，包括一種在研聯合疫苗以及針對帶狀皰疹、寨卡病毒、腺病毒、腦膜炎和脊髓灰質炎疾病的五種特定疾病在研疫苗。

先進的疫苗研發平台技術

憑藉我們創始人的豐富經驗和技術知識，我們研發出四大平台技術，涵蓋了疫苗研發中的主要先進技術。該等平台技術為我們的疫苗研發奠定基礎，展示出我們的疫苗研發實力。此外，我們各平台技術之間相輔相成，為我們的研發工作製造協同效應，令我們能夠以具有成本效益的方式研發疫苗及構建一個全面的疫苗產品組合。我們先進的疫苗研發平台技術包括以下方面：

- *基於腺病毒載體疫苗技術*。我們研發出利用腺病毒作為病毒載體將疫苗抗原傳遞至人類細胞的技術。此技術使我們在短短三年內，將我們的全球創新埃博拉病毒疫苗由一個概念轉化為獲批准的產品。我們的腺病毒載體技術亦適用於結核病加強疫苗和其他在研疫苗。

業 務

- *結合技術*。我們的結合技術及結合方法使我們能夠生產各種結合疫苗。通過連接多糖與蛋白載體使其結合，能增強疫苗的免疫原性。除了常用的DT和TT載體蛋白外，我們亦擁有若干載體蛋白，包括由我們專有的高產菌株生產並用於我們的在研MCV的CRM197。各種載體蛋白使我們能夠研發出更優質的多價結合和聯合疫苗，從而讓我們能夠在眾多中國競爭對手當中脫穎而出。尤其是，我們潛在的最佳在研PCV13i採用不同載體蛋白組合，我們已於2018年12月提交臨床試驗申請。
- *蛋白結構設計和重組技術*。蛋白的功能高度依賴蛋白的結構和折疊。我們已研發出技術以設計最適合用於疫苗的蛋白結構。舉例而言，我們已使用蛋白結構設計技術設計肺炎球菌蛋白抗原。不像過往將活病毒滅毒或滅活研發的疫苗，重組技術使我們能夠在細胞表達系統中表達抗原DNA，引發免疫反應，以及純化抗原作疫苗生產。我們已研發新型重組菌株以生產新一代百日咳疫苗。我們亦研發出用於病毒載體生產的專利細胞系。
- *製劑技術*。疫苗是複雜的物質，需要對其製劑具備深刻了解方可確保其安全性、有效性及穩定性。我們的培養基配方不含動物成分，而我們的最終產品製劑亦不含苯酚和防腐劑。此特點可確保產品質量穩定，減少潛在的副作用風險。

達全球標準的疫苗生產能力及質量管理體系

我們相信擁有全球標準的疫苗生產能力及質量管理體系對潛在的競爭構成重大的准入壁壘。疫苗生產過程複雜，可能需時6至12個月。疫苗的質量和安全性高度依賴其生產過程。因此，中國疫苗企業須內部生產疫苗且不得向CMO外包生產。疫苗生產是一個生物學過程，需要深厚的專業知識和產業技能。因此，我們於臨床前階段為在研疫苗設計生產過程，以確保其可成功以商業規模生產。我們的生產團隊由具有實踐經驗、科學知識及對國際生產標準和要求有深入瞭解的高層領導帶領。

業 務

此外，我們還擁有並運營一處具有商業規模的生產廠房，總建築面積約37,000平方米，其設計、建造及運營均符合國際標準。該廠房的年原液產能約為7,000萬至8,000萬劑，我們相信該廠房在可預見未來將充分支持我們臨近商業化在研疫苗的商業化計劃以及臨床試驗材料的生產。此外，我們自疫苗研發至生產實施了一整套的綜合質量管理。我們的研發設施按照世界標準進行設計。位於我們研發中心內的GMP中試車間已通過EMA的QP檢查。

來自全球領先的生物製藥公司的世界頂尖科學和管理團隊

我們的聯合創始人及執行董事在生物製藥行業平均擁有超過20年的經驗，且全體均曾於研發、生產及商業化國際重磅疫苗的全球製藥或生物科技公司（如賽諾菲巴斯德、阿斯利康及惠氏（現為輝瑞））擔任高級職位。

- Yu博士，主席、執行董事、首席執行官兼聯合創始人，於生物製藥行業擁有超過25年的經驗。他主導我們腺病毒病毒載體細胞系的引進，為我們Ad5-EBOV的研發奠定了基礎。此前，他曾於賽諾菲巴斯德擔任科學家及疫苗研發及生產主管。他亦曾擔任加拿大IBEX Technologies Inc.的科學家，專注於酶產品的研發。
- Chao博士，執行董事兼首席運營官，擁有超過33年的全球製藥公司經驗，曾於阿斯利康及Genentech擔任高級管理職位，負責全球生產和技術運營，而彼於惠氏（現為輝瑞）則負責疫苗生產的全球技術運營。
- 朱博士，執行董事、首席科學家兼聯合創始人，為公司帶來15年生物技術研發經驗。彼曾於賽諾菲巴斯德擔任高級科學家職位，負責研發多種創新疫苗。彼於2011年5月入選中國政府著名的「千人計劃」。
- Qiu博士，執行董事、高級副總裁兼聯合創始人，在生物製藥行業及生物科技投資行業擁有逾25年經驗，曾於Biomira及AltaRex等多家國內及國際企業的研發、生產、運營及投資多個領域擔任高級管理職位。

業 務

- Mao博士，高級副總裁兼聯合創始人，為公司帶來超過25年的製藥研發、技術轉讓、質量及監管合規經驗，並曾擔任多個高級職位，包括於Albright & Wilson Americas Inc.擔任高級研究工程師、於Apotex Inc.擔任質量合規總監、於Wyeth Pharmaceuticals Inc.擔任項目主管及於Endo Pharmaceuticals Inc.擔任質量保證總監。

此外，我們其他管理團隊成員亦為我們帶來了在國內外領先的生物製劑公司從事生物製劑產品研發、生產及商業化方面的豐富及互補經驗。通過利用這些經驗，我們的高級管理團隊能夠有效地設計產品開發計劃，以應對市場需求並推動業務增長。

我們的股東包括知名的醫療保健投資者，如禮來亞洲基金、啟明創投，以及中國主要的機構投資者，包括國投、中信證券投資、達晨創投和歌斐資產。

業務策略

我們的使命是研發、生產和商業化高質量、創新及經濟實惠的疫苗。為履行此理念，我們計劃實施由下列部分組成的業務策略：

推進臨近商業化疫苗產品的研發和商業化

我們計劃通過以下方式推進我們兩種在研MCV的研發、審批及商業化：

- **新藥申請。**於2019年，我們預計就我們的在研MCV2取得新藥申請批准，並為我們的在研MCV4提交新藥申請。
- **生產。**我們目前正對我們的生產廠房及工藝進行認證。我們預期分別於2019年及2020年通過我們在研MCV2及MCV4的許可證批准前檢查。
- **商業化。**我們將建立自己的商業化團隊，為（其中包括）我們的MCV疫苗進行推出前準備、市場開發和銷售活動。詳情請參閱「一業務策略一建立並鞏固我們的商業化基礎設施」。此外，我們計劃建立地方業務合作夥伴網絡，以提高公眾對免疫接種益處的認識，以及在我們短期內無法覆蓋的低線城市推廣我們MCV產品。我們擬選用在疫苗行業具備豐富經驗和專業知識的地方業務合作夥伴。

業 務

我們的Ad5-EBOV是中國第一種獲批准作應急使用及國家儲備的埃博拉病毒疫苗。我們正積極與中國政府就儲備採購進行溝通。此外，我們已就我們的Ad5-EBOV向世衛組織提交了「世界衛生組織緊急評估簡要產品摘要文件」。我們亦將繼續與其他國家的政府部門以及GAVI等其他國際機構進行討論，以探索儲備採購的機會。

迅速推動其他在研疫苗產品線的開發

我們正在努力將我們目前在臨床試驗或臨床試驗申請準備階段的在研疫苗盡快推進到批准階段，包括：

- *嬰幼兒用在研DTcP及在研DTcP加強疫苗*。我們已在中國開始嬰幼兒用在研DTcP及在研DTcP加強疫苗的I期臨床試驗，並預期將在中國進行進一步臨床試驗。鑒於我們已就該兩種在研疫苗取得一籃子臨床試驗申請批准，加上我們同樣取得一籃子臨床試驗申請批准的在研MCV的臨床試驗經驗，我們預期將於2020年完成所有嬰幼兒用在研DTcP及在研DTcP加強疫苗的臨床試驗；
- *青少年及成人用在研TdcP*。歐盟對於TdcP疫苗有公認的效力標準。因此，我們計劃為我們的青少年及成人用在研TdcP向歐盟提交臨床試驗申請，並預期於2019年在歐盟開始I期臨床試驗。我們計劃於2020年年底前在中國提交臨床試驗申請，預期將在中國進行該在研疫苗的進一步臨床試驗；
- *在研PCV13i*。我們已於2018年12月為我們的在研PCV13i提交臨床試驗申請。由於PCV13i利用了PCV13的成熟技術，加上考慮到我們已作充足準備以及最近於2018年7月出台有關加快臨床試驗申請審評審批程序的法規，我們預期於60天審查期後隨即開始臨床試驗。因此，我們預期將分別於2019年及2022年在中國完成I期臨床試驗及III期臨床試驗；
- *在研PBPV*。我們的在研PBPV已於2018年10月獲得臨床試驗申請批准，我們預期分別於2019年及2021年在中國開始我們在研PBPV的I期臨床試驗及III期臨床試驗；及
- *在研結核病加強疫苗*。我們在研結核病加強疫苗的Ib期臨床試驗已於2018年開始，預期將在加拿大（合作方麥克馬斯特大學(McMaster University)的所在地點）完成。根據該臨床試驗的研究設計及受試者的入選情況，預期該臨床試驗將於2019年年底前完成。我們計劃於完成加拿大的Ib期臨床試驗後在中國提交臨床試驗申請並開始臨床試驗。

為此，我們打算大幅擴大我們的醫療／臨床團隊。我們還計劃招募更多的臨床試驗受試者及同時進行更多臨床試驗。我們還將繼續研發臨床前在研疫苗，目標是每年將一種或多種新的在研疫苗推進到臨床試驗階段。

業 務

建立並鞏固我們的商業化基礎設施

我們已經開始構建我們的商業化架構，主要專注於中國的私人疫苗市場。為就成功推出產品作好準備，我們計劃採取以下措施：

- 在全國約30個經濟發達的城市設立我們的商業化團隊，並逐步進入低線城市。我們計劃根據我們目前的臨床試驗及產品商業化計劃，於2019年年底前將我們內部的商業化團隊擴大至約100名成員及於2022年年底前擴大至約370至380名成員。我們預期商業化團隊的成員將負責我們各類產品，且預期目前不會按產品劃分我們的商業化團隊成員；
- 尋求與國家及地方疾控中心、KOL和疫苗及疾病預防領域的其他醫療保健專業人員進行學術交流；
- 通過參與非牟利及慈善活動以及向新生嬰兒的父母和老年人口以高危人口進行宣傳，提高公眾對不同年齡組接受免疫接種的益處的認識；及
- 通過與專業的大型物流供應商建立牢固業務關係確保獲得存儲、倉儲以及長途、區域及當地的運輸和交付服務，建立冷鏈物流網絡，以確保我們交付的疫苗達到溫度及相關法律法規的其他規定。

此外，借助我們的研發平台技術及符合全球標準的生產能力和質量管理體系，我們計劃採用兩種方式在對我們的產品有潛在需求的國際市場雙管齊下地開始我們產品的商業化：

- *國際私人市場*。我們計劃與當地合作夥伴合作，在國際私人市場進行在研產品的本地註冊和商業化。例如，我們最近與深圳邁高訂立合作協議以發展與一名印度本地業務合作夥伴的關係，其將為我們的在研MCV4在印度進行本地註冊及商業化。請參閱「— 商業化 — 銷售網絡 — 國際市場」；及
- *國際公共市場*。我們計劃與世衛組織和GAVI等國際組織合作，以捕捉國際公共市場上的儲存及其他機會。

通過全球合作及收購機會鞏固我們的優勢

我們相信，我們將成為全球製藥公司尋求在中國市場上釋放其資產價值的合作夥伴。因此，我們打算透過尋求全球合作和收購高潛力資產擴大我們的產品線。

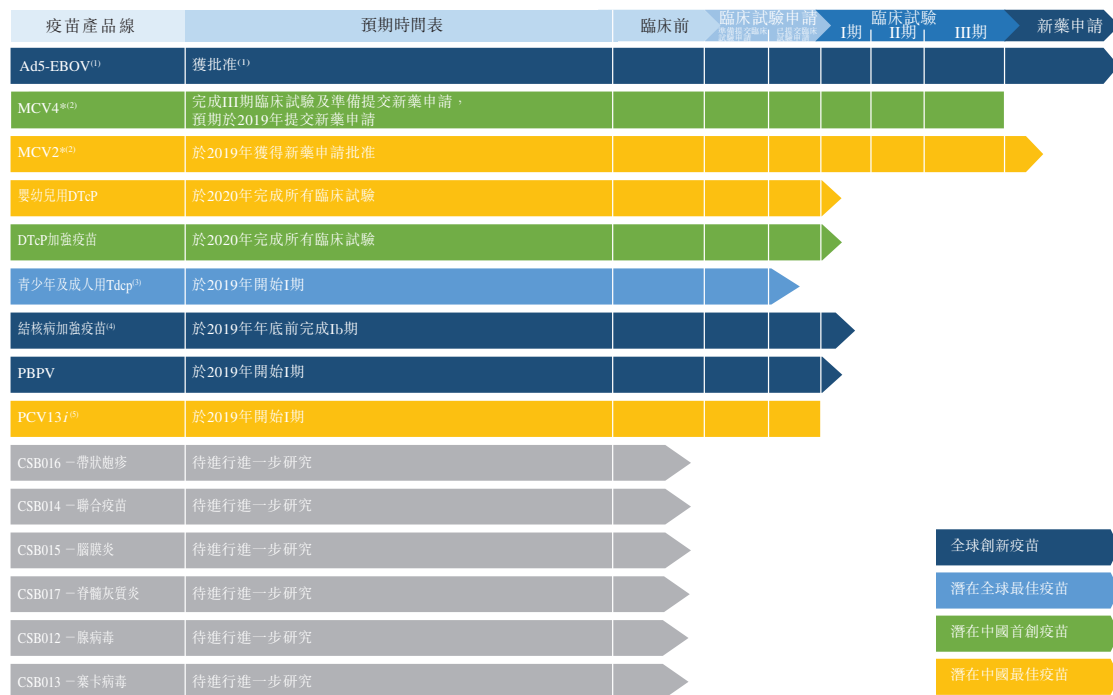
業 務

為此，我們計劃積極尋求合作和共同研發的機會。我們將按研發實力、疫苗研發經驗、管理及研究團隊、業務規模及聲譽挑選合作夥伴。例如，聯合疫苗一直是我們的核心產品之一。中國聯合疫苗的缺乏為我們透過提供了獨特的機會，以擴大疫苗產品線研發和商業化聯合疫苗。我們正在探索自第三方取得或獲授權疫苗技術或產品的機會，以開發潛在聯合疫苗產品。例如，我們正積極尋求收購第三方的IPV技術，以結合我們的在研DTcP研發出潛在的聯合疫苗。此外，我們計劃通過獲取相關技術研發涵蓋更多疾病領域的疫苗，例如預防水痘－帶狀疱疹病毒的疫苗。

我們的疫苗產品線

概覽

我們正為12個疾病領域研發15種在研疫苗。除了我們預防腦膜炎球菌感染及埃博拉病毒病的三項臨近商業化疫苗產品之外，我們有六種在研疫苗處於臨床試驗階段或臨床試驗申請階段。我們亦有六種臨床前在研疫苗，包括一種在研聯合疫苗。下表概述我們的疫苗產品線：



* 指一種核心產品。

- (1) Ad5-EBOV於2017年10月在中國獲得新藥申請批准，僅可作應急使用及國家儲備。
- (2) 我們就在研MCV4及MCV2取得一籃子臨床試驗申請批准，基於與國家食藥監局的溝通，並無就該等在研疫苗進行II期臨床試驗。
- (3) 我們計劃於歐盟為我們的青少年及成人用在研TdcP初步提交臨床試驗申請。
- (4) 我們在研結核病加強疫苗的I期臨床試驗正在加拿大進行。
- (5) 我們於2018年12月為我們的在研PCV13i提交臨床試驗申請。根據現行中國法律及法規，如我們自申請受理起60日內未收到藥品審評中心對我們的臨床試驗申請的任何否定意見，即可進行臨床試驗。

業 務

疫苗作用機制

疫苗通過刺激人體免疫系統對抗疾病而預防人類感染疾病。人體免疫系統包含兩個主要子系統，即先天免疫系統及適應性免疫系統。當面對病原生物體入侵時，免疫系統首先嘗試通過先天免疫系統的初始反應消除病原體。免疫系統其後通過適應性免疫系統產生免疫記憶或適應性免疫，以記憶及識別侵入性病原體，從而可在日後抵抗該病原體。疫苗以可控方式向適應性免疫系統導入病原體或病原體的特定部分，以激活針對疫苗所旨在解決的特定病原體的免疫力。

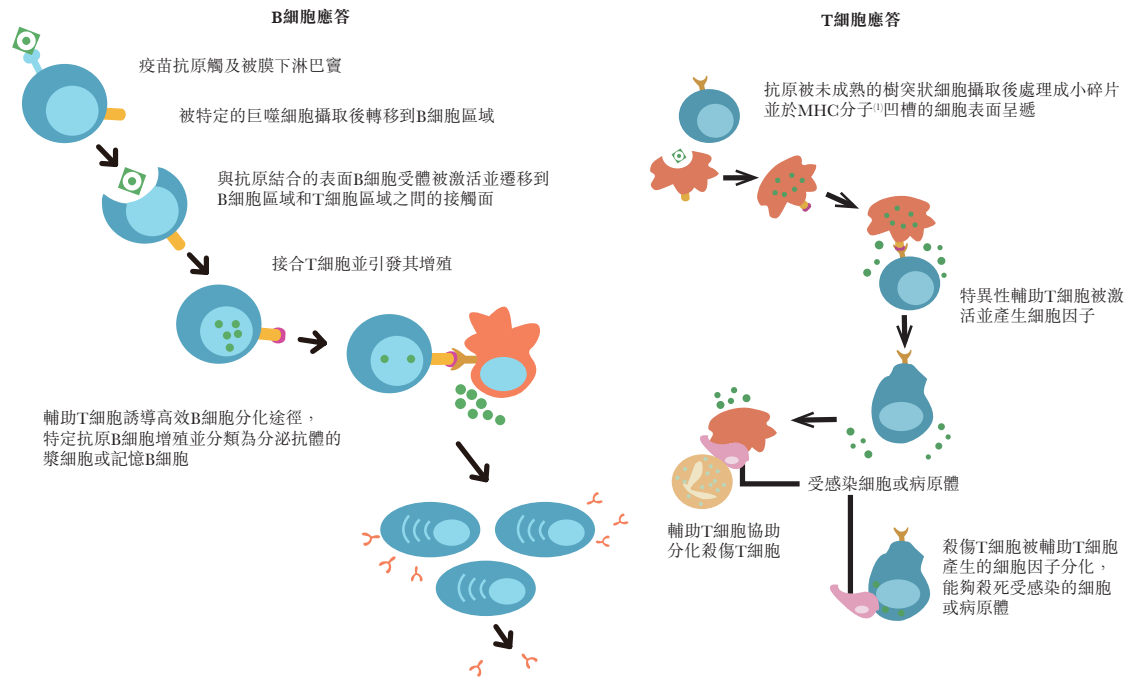
適應性免疫系統由兩種主要的細胞組分組成：

- *T細胞*。T細胞通常分為CD8+（殺傷T細胞）及CD4+細胞（輔助T細胞）。T細胞通過抗原表達及呈遞過程識別病原體。成功識別後，殺傷T細胞會消除受病原體感染的宿主細胞。輔助T細胞則產生稱為細胞因子的化合物，以幫助T細胞成熟並刺激其他免疫細胞（例如B細胞）以抵抗感染及促進免疫記憶的生成。
- *B細胞*。B細胞產生抗體，而B細胞乃源自骨髓並於次級淋巴組織成熟，且在其表面免疫球蛋白與抗原結合時於脾臟／淋巴結激活。B細胞可分類為抗體分泌細胞（漿細胞）或記憶B細胞。哺乳動物的抗體分為五種類型，即IgA、IgD、IgE、IgG及IgM。這些抗體有不同的生物學特性，並且各自進化為可以處理不同的抗原。

誘導抗原特定B及T細胞產生反應需要特定的抗原呈遞細胞於二級淋巴結內激活B及T細胞。抗原呈遞細胞基本上為成熟的樹突狀細胞。未成熟的樹突狀細胞於人體內巡邏，當遇到組織或注射部位的病原體時會成熟，並遷移至二級淋巴結參加誘導激活B及T細胞反應。由於抗原呈遞細胞具有提供特定抗原刺激信號激活T細胞的獨特功能，故抗原呈遞細胞在誘導疫苗反應中發揮核心作用。

業 務

下圖說明T細胞及B細胞各自的作用機制。



- (1) 主要組織相容性複合體(MHC)分子出現於人體內所有有核細胞的細胞表面，其功能為與來自病原體的抗原結合，並於細胞表面呈遞，供適當的T細胞識別。

在研MCV – 臨近商業化的在研疫苗

腦膜炎球菌病是主要由腦膜炎奈瑟球菌引起的嚴重傳染病。腦膜炎球菌病的發病率在12月齡以下的嬰幼兒中最高。根據莢膜多糖（一種覆蓋細菌細胞的糖基成分）的特性分類，腦膜炎奈瑟球菌的血清群至少有13種。血清群的相對重要性在不同地理位置有所不同。在中國，血清群A、C、W135及Y是導致腦膜炎球菌病的最常見原因。歷史上，血清群A是最常見的病原體，迄今90%的病例均與其相關；而近年來，血清群C及W135亦更為常見。

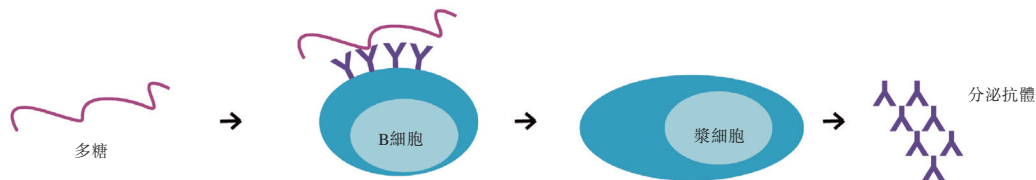
基於我們的結合平台技術，我們同時研發兩種在研MCV。我們的在研MCV4覆蓋A、C、W135及Y血清群，而我們的在研MCV2則覆蓋A和C血清群。該等在研疫苗共同覆蓋市場的不同區塊。

業 務

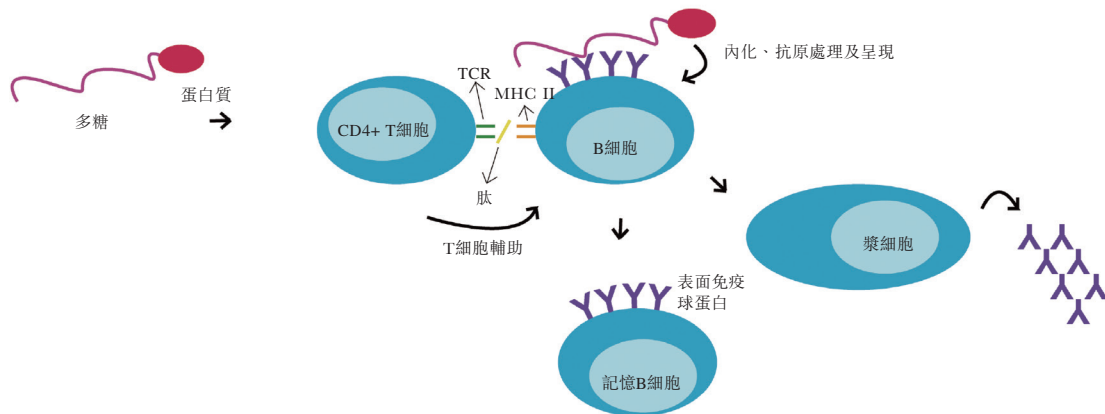
作用機制

目前有兩種主要類型的腦膜炎球菌疫苗，即多糖疫苗及結合疫苗。多糖疫苗誘導抗體應答在很大程度上毋須輔助T細胞的參與。輔助T細胞促進記憶B細胞的成熟，沒有輔助T細胞參與產生的抗體不會產生免疫記憶且不具有對抗原的高親和力。因此，多糖疫苗不能提供長效保護。同時，多糖疫苗對於免疫系統尚未發育成熟的2歲以下嬰幼兒不能提供有效的保護。此外，由於形成的免疫記憶性較差，多糖疫苗無法隨時間的推移用作加強疫苗以加強免疫應答。相反，結合疫苗與載體蛋白（如CRM197、DT或TT）共價結合，其可通過輔助T細胞深刻改變多糖的免疫學性質。在結合疫苗中，多糖的免疫原性大大增強，從而產生高親和力抗體及記憶B細胞。結合疫苗用於加強免疫接種可進一步增強及強化免疫應答。下圖說明結合疫苗與多糖疫苗作用機制的比較。

多糖疫苗



多糖－蛋白質結合疫苗



業 務

MCV4

我們的在研MCV4是中國預防腦膜炎的潛在首創疫苗。它被設計為可與發達國家廣泛使用的葛蘭素史克的Menveo及賽諾菲巴斯德的Menactra相比。截至最後實際可行日期，Menveo及Menactra均尚未在中國獲批准。我們是擁有處於III期臨床試驗或後期階段的在研MCV4的兩家國內企業之一，我們計劃在中國推出首款MCV4疫苗。

現有疫苗的局限性

中國現時並無MCV4。目前中國的四價腦膜炎球菌疫苗均為腦膜炎球菌多糖疫苗或MPSV4產品。使用MPSV4產品存在年齡限制，因它們無法引發2歲以下兒童的免疫應答，而重要的事實是腦膜炎球菌疾病的發病率在12月齡以下的嬰幼兒中最高。

目前在中國提供的腦膜炎球菌結合疫苗是MCV2產品。MCV2產品（如沃森的MCV2及羅益的MCV2）適用於2歲以下嬰幼兒。然而，相較於涵蓋四種血清群的MCV4，MCV2產品僅涵蓋血清群A和C。

我們的在研MCV4的優勢

相較MPSV4產品，我們的在研MCV4的適用年齡覆蓋3月齡至6歲的人群，因此覆蓋腦膜炎球菌疾病發病率最高的12月齡以下的嬰幼兒。相較適用於23月齡以下人群的MCV2產品，我們的在研MCV4額外涵蓋Y和W135兩種血清群，因此保護範圍更廣。此外，我們的在研MCV4的多糖不含有毒物質苯酚，而大多數競爭對手的腦膜炎球菌疫苗都含有苯酚。

III期臨床試驗將我們的在研MCV4與下列疫苗產品進行比較：(i)在3個月年齡組與沃森的MCV2進行比較；(ii)在6至23個月年齡組與羅益的MCV2進行比較；及(iii)在2至6歲年齡組與沃森的MPSV4進行比較。我們的在研MCV4 III期臨床試驗的主要對象年齡組為3個月及6至23個月。

業 務

安全性

III期臨床試驗顯示以下有關基礎免疫後30天內出現不良反應的安全性結果。「不良反應」指接種疫苗後不良事件，與研究性疫苗存在因果關係。

年齡組	對照組	人數	不良反應						
			不良反應發生率(%)			不良反應級別			
			不良反應 發生率	95% CI ⁽¹⁾	P ⁽²⁾	1級 ⁽³⁾	2級 ⁽³⁾	3級 ⁽³⁾	P ⁽²⁾
(受試者人數)									
3個月	康希諾生物	360	46.4	41.2-51.4	<0.001	93	68	6	<0.001
	沃森	360	61.4	56.4-66.4		110	86	25	
6至23個月 ⁽⁴⁾	康希諾生物	360	35.6	30.6-40.5	0.192	43	75	10	0.179
	羅益	360	40.3	35.2-45.3		49	80	16	
2至6歲	康希諾生物	300	22.7	17.9-27.4	>0.999	35	26	7	0.857
	沃森	300	22.7	17.9-27.4		42	23	3	

資料來源：III期臨床試驗結果概要

- (1) 95% CI指95%置信區間，表示95%的受試者處於相關範圍內。
- (2) P>0.05表示分組中無顯著統計數據差異。P<0.05表示分組中出現顯著統計數據差異。
- (3) 1級（輕度）=輕微反應
2級（中度）=中度反應
3級（嚴重）=嚴重反應
- (4) 根據2(0,1)接種安排。

III期臨床試驗的安全性結果顯示，(i)在3個月年齡組中，我們的在研MCV4在總不良反應發生率及不良反應級別方面的安全性顯著優於沃森的MCV2產品，而由於嬰幼兒相對年齡較大的組別對於安全問題更加敏感，故此乃關鍵；(ii)在6至23個月年齡組中，我們的在研MCV4在總不良反應發生率及不良反應級別方面的安全性與羅益的MCV2產品相當；及(iii)在2至6歲年齡組中，我們的在研MCV4在總不良反應發生率及不良反應級別方面的安全性與沃森的MPSV4產品相當。

業 務

血清轉換率所表現的免疫原性

年齡組	血清群	對照組	人數	血清轉換	血清轉換率(%) ⁽¹⁾	差異率(%)
				受試者人數	95% CI ⁽²⁾	95% CI ⁽²⁾⁽³⁾
3個月	A	康希諾生物	338	309	91.4 (88.4-94.4)	-1.5 (-5.6~2.6)
		沃森	339	315	92.9 (90.2-95.7)	
	C	康希諾生物	338	300	88.8 (85.4-92.1)	1.7 (-3.2~6.7)
		沃森	339	295	87.0 (83.4-90.6)	
	Y	康希諾生物	338	298	88.2 (84.7-91.6)	-
		W135	康希諾生物	338	336	
6至23個月 ⁽⁴⁾	A	康希諾生物	344	333	96.8 (94.9-98.7)	9.4 (5.4~13.4)
		羅益	334	292	87.4 (83.9-91.0)	
	C	康希諾生物	344	307	89.2 (86.0-92.5)	-3.6 (-7.9~0.7)
		羅益	334	310	92.8 (90.0-95.6)	
	Y	康希諾生物	344	308	89.5 (86.3-92.8)	-
		W135	康希諾生物	344	330	
2至6歲	A	康希諾生物	292	280	95.9 (93.6-98.2)	13.7 (8.8~18.7)
		沃森	297	244	82.2 (77.8-86.5)	
	C	康希諾生物	292	260	89.0 (85.5-92.6)	-1.5 (-6.4~3.4)
		沃森	297	269	90.6 (87.3-93.9)	
	Y	康希諾生物	292	253	86.6 (82.7-90.6)	35.8 (28.9~42.7)
		沃森	297	151	50.8 (45.2-56.5)	
W135	康希諾生物	292	273	93.5 (90.7-96.3)	38.6 (32.3~45.0)	
	沃森	297	163	54.9 (49.2-60.5)		

資料來源：III期臨床試驗結果概要

- (1) 血清轉換率是免疫原性的重要指標。
- (2) 95% CI指95%置信區間，表示95%的受試者處於相關範圍內。
- (3) 倘-10%<95% CI的下限≤10%，則結果顯示非劣效性。倘95% CI的下限>10%，則結果顯示優效性。
- (4) 根據2(0,1)接種安排。

III期臨床試驗的血清轉換率結果顯示，(i)在2至6歲年齡組中，就血清群Y和W135抗原引起的血清轉換率而言，我們在研MCV4的免疫原性顯著優於沃森的MPSV4，就血清群A及C抗原引起血清轉換率而言，我們的在研MCV4亦不遜於沃森的MPSV4；(ii)在6至23個月年齡組中，血清群Y和W135抗原引起的血清轉換率均達到血清轉換率設計目標，即85%，而血清群A和C抗原引起的血清轉換率亦不遜於羅益的MCV2；及(iii)在3個月年齡組中，血清群Y和W135抗原引起的血清轉換率均達到血清轉換率設計目標，即85%，而血清群A和C抗原引起的血清轉換率亦不遜於沃森的MCV2。

業 務

GMT水平所表現的免疫原性

	3個月			6至23個月 ⁽¹⁾				2至6歲			血清群 W135 GMT (P<0.001)	
	血清群 A GMT (P ⁽¹⁾ =0.780)	血清群 C GMT (P<0.001)	血清群 Y GMT	血清群 W135 GMT	血清群 A GMT (P<0.001)	血清群 C GMT (P=0.474)	血清群 Y GMT	血清群 W135 GMT	血清群 A GMT (P<0.001)	血清群 C GMT (P=0.003)		血清群 Y GMT (P<0.001)
康希諾生物 在研 MCV4	56.10 (95% CI ⁽²⁾ , 47.56- 66.18)	43.99 (95% CI, 37.65 至 51.40)	90.14 (95% CI, 74.02- 109.79)	141.08 (95% CI, 127.72- 155.83)	116.50 (95% CI, 100.24- 135.39)	61.24 (95% CI, 50.89- 73.70)	62.11 (95% CI, 52.18- 73.92)	91.06 (95% CI, 79.58- 104.18)	160.00 (95% CI, 133.85- 191.25)	58.06 (95% CI, 48.16- 70.00)	82.70 (95% CI, 66.85- 102.32)	87.55 (95% CI, 72.86- 105.21)
沃森MCV2	57.97 (95% CI, 49.42- 67.99)	27.33 (95% CI, 23.74 至 31.47)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
羅益 MCV2	-	-	-	-	65.34 (95% CI, 53.71- 79.50)	56.04 (95% CI, 47.94- 65.51)	-	-	-	-	-	-
沃森MPSV4	-	-	-	-	-	-	-	-	59.41 (95% CI, 46.72- 75.54)	40.29 (95% CI, 34.47- 47.08)	9.16 (95% CI, 7.15- 11.73)	9.89 (95% CI, 7.95- 12.30)

資料來源：III期臨床試驗結果概要

- (1) P>0.05表示分組中無顯著統計數據差異。P<0.05表示分組中出現顯著統計數據差異。
- (2) 95% CI指95%置信區間，表示95%的受試者處於相關範圍內。
- (3) 根據2(0,1)接種安排。

III期臨床試驗顯示，(i)在3個月年齡組中，就血清群C抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV4的免疫原性優於沃森的MCV2，而就血清群A抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV4的免疫原性則與沃森的MCV2相當；(ii)在6至23個月年齡組中，就血清群A抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV4的免疫原性優於羅益的MCV2，而就血清群C抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV4的免疫原性則與羅益的MCV2相當；及(iii)在2至6歲年齡組中，就所有抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV4的免疫原性優於沃森的MPSV4。

臨床試驗概要

I期臨床試驗

研究目的。該I期臨床試驗的目的是評估我們在研MCV4的安全性。主要療效終點為(i)每次注射疫苗後（如超過一劑）30分鐘、7天及30天的不良反應（包括整體不良反應、局部不良反應及全身不良反應）；及(ii)18歲或以上及2至6歲年齡組於接種後出現肝腎功能及血液常規異常的情況。

業 務

研究設計。 I期臨床試驗採用開放性設計，樣本規模為96人，其中包括四個年齡組（3個月、6至23個月、2至6歲及18歲或以上）。下表載列樣本規模及劑量安排的詳情：

年齡組	樣本規模	劑量安排
≥18歲	24	1 ⁽¹⁾
2至6歲	24	1 ⁽¹⁾
6至23個月	24	2 (0,1) ⁽²⁾
3個月	24	3 (0,1,2) ⁽³⁾
總計	96	

來源：I期臨床試驗結果概要

- (1) 1指在適用年齡範圍內合共1劑。
- (2) 2 (0,1)指於6至23月齡期間合共2劑，第二劑在首劑後一個月提供。
- (3) 3 (0,1,2)指合共3劑，首劑在3月齡提供，第二劑及第三劑在首劑後兩個月依次提供。

安全性。 在I期臨床試驗中，絕大部分的不良反應屬1級（輕度）及2級（中度），在所有年齡組的受試者中，並無出現任何與疫苗有關的嚴重不良事件。肝腎功能及血液常規測試中的所有異常情況均屬1級（輕度）及2級（中度），並無出現3級嚴重異常情況。

結論。 我們的在研MCV4在各不同年齡組中均顯示出良好的安全性及耐受性，可進行III期臨床試驗。

III期臨床試驗

截至最後實際可行日期，我們已完成在研MCV4的III期臨床試驗，並已取得相關臨床研究報告。III期臨床試驗是我們的註冊試驗。

研究目的。 該III期臨床試驗的目的是根據與同類市售疫苗進行的比較研究評估我們在研MCV4的安全性和免疫原性。具體而言，III期臨床試驗的主要療效終點為(i)接種疫苗的安全性，主要關注在每次基礎免疫注射後（如超過一劑）30分鐘、7天及30天及基礎免疫完成後6個月內的不良反應；及(ii)基礎免疫後第30天血清轉換率及GMT所表現的免疫原性。

業 務

研究設計。III期臨床試驗採用隨機、雙盲和陽性對照設計，樣本規模為2,520名受試者，其中包括三個年齡組（3個月、6至23個月及2至6歲）。由於腦膜炎球菌疾病的發病率在12月齡以下嬰幼兒中最高，故23個月以下的年齡組（3個月及6至23個月）為主要年齡組。為進行該III期臨床試驗，我們與多個疾控中心合作。主要合作疾控中心為河南省疾控中心，現場合作疾控中心為河南省登封市疾控中心及開封市祥符區疾控中心。主要研究者為河南省疾控中心的高級研究員夏勝利先生。下表載列III期臨床試驗各年齡組的研究設計詳情：

年齡組	對照組	疫苗	樣本規模	劑量安排	持續的持久性及／或加強免疫研究 ⁽⁵⁾
3個月 (90至119天)	康希諾生物	在研MCV4	360	3 (0,1,2) ⁽¹⁾	在合共360名受試者中，240名受試者參與持久性和加強免疫研究 加強免疫研究：在240名受試者中，120名受試者於12月齡接受加強免疫接種。緊接加強免疫接種前，我們收集該120名受試者的血液樣本並測量免疫原性，然後讓他們接受加強免疫接種。該120名受試者分別在加強免疫接種後一個月及六個月測量免疫原性。基礎免疫持久性研究：在該240名受試者中，我們於12月齡收集120名受試者的血液樣本並測量其免疫原性，隨即讓他們接受預先安排的加強免疫接種。此外，我們於18月齡收集另外120名沒有接受加強免疫接種的受試者的血液樣本並測量其免疫原性。因此，在基礎免疫後，我們分別於12月齡及18月齡測量免疫原性水平。
	陽性對照	沃森MCV2	360	3 (0,1,2)	不適用

業 務

年齡組	對照組	疫苗	樣本規模	劑量安排	持續的持久性及／或加強免疫研究 ⁽⁵⁾
6至23個月	康希諾生物	在研MCV4	360	2 (0,1) ⁽²⁾	持久性研究：在合共360名受試者中，120名受試者參與持久性研究。於該120名受試者完成基礎免疫後6及12個月測量免疫原性。並無進行加強免疫研究
	陽性對照	羅益MCV2	360	2 (0,1)	不適用
2至6歲	康希諾生物	在研MCV4	300	1 ⁽³⁾	不適用
	陽性對照	沃森 MPSV4	300	1	不適用
總計			2,520 ⁽⁴⁾		

資料來源：III期臨床試驗結果概要

- (1) 3(0,1,2)指合共3劑，首劑在3月齡提供，第二劑及第三劑在首劑後兩個月依次提供。
- (2) 2(0,1)指於6至23月齡期間合共2劑，第二劑在首劑後一個月提供。
- (3) 1指2至6歲期間合共1劑。
- (4) 我們亦在6至23個月年齡組中設定一組試驗組，將我們的在研MCV4與武漢研究所一種僅覆蓋血清群A及使用2(0,3)接種安排（即合共2劑，第二劑於首劑後三個月提供）的腦膜炎球菌多糖疫苗MPV-A產品進行比較。我們在6至23個月年齡組中設定該試驗組，僅作研究2劑的劑量安排用途，並非為了與MPV-A產品比較免疫原性或安全性，相關結果顯示2(0,1)接種安排及2(0,3)接種安排均達到目標安全性及免疫原性結果，而且與2(0,1)接種安排相比，2(0,3)接種安排展示出更好的免疫原性。
- (5) 持久性及加強免疫研究旨在研究於基礎免疫後的免疫原性持久性及加強免疫安排的必要性，其並非我們的主要臨床試驗目的，亦毋須就我們的在研MCV4進行新藥申請註冊。我們已完成該等研究的試驗工作，相關結果目前正在進行分析。

我們為三個年齡組設定不同的劑量安排，主要是由於各年齡組受試者的免疫系統存在差異。新生嬰兒的免疫系統於出生時相對未成熟，並隨著年齡逐步發展。因此，3個月年齡組需要最大劑量（3劑），而6至23個月年齡組（2劑）及2至6歲年齡組（1劑）的劑量則有所減少。

業 務

安全性。III期臨床試驗顯示，我們的在研MCV4在所有年齡組中具備安全性及良好的耐受性。絕大部分的不良反應屬1級（輕度）及2級（中度），在所有年齡組的受試者中，並無出現任何與疫苗有關的嚴重不良事件。該試驗顯示出(i)在3個月年齡組中，我們在研MCV4的安全性顯著優於沃森的MCV2；(ii)在6至23個月年齡組中，我們在研MCV4的安全性與羅益的MCV2相當；及(iii)在2至6歲年齡組中，我們在研MCV4的安全性與沃森的MPSV4相當。詳情請參閱「我們的在研MCV4的優勢－安全性」。下表載列接種我們的在研MCV4及其他在研疫苗後30天內症狀水平的不良反應數據。

症狀	3個月					6至23個月 ⁽ⁱ⁾					2至6歲				
	康希諾生物MCV4 (n=360)		沃森MCV2 (n=360)		P ⁽ⁱⁱ⁾	康希諾生物MCV4 (n=360)		羅益MCV2 (n=360)		P	康希諾生物MCV4 (n=300)		沃森MPSV4 (n=300)		P
	人數(%)	95% CI	人數(%)	95% CI ⁽ⁱ⁾		人數(%)	95% CI	人數(%)	95% CI		人數(%)	95% CI	人數(%)	95% CI	
局部聚集性不良反應 ⁽ⁱ⁾															
是否出現	31 (8.6%)	5.7-11.5	60 (16.7%)	12.8-20.5	0.001	37 (10.3%)	7.2-13.4	33 (9.2%)	6.2-12.2	0.615	23 (7.7%)	4.7-10.7	10 (3.3%)	1.3-5.4	0.020
1級 ⁽ⁱⁱ⁾	12 (3.3%)	-	21 (5.8%)	-	-	11 (3.1%)	-	10 (2.8%)	-	-	8 (2.7%)	-	8 (2.7%)	-	-
2級	16 (4.4%)	-	24 (6.7%)	-	-	23 (6.4%)	-	21 (5.8%)	-	-	12 (4.0%)	-	2 (0.7%)	-	-
3級	3 (0.8%)	-	15 (4.2%)	-	-	3 (0.8%)	-	2 (0.6%)	-	-	3 (1.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
疼痛	4 (1.1%)	0.0-2.2	17 (4.7%)	2.5-6.9	0.004	2 (0.6%)	0.0-1.3	2 (0.6%)	0.0-1.3	>0.999	3 (1.0%)	0.0-2.1	4 (1.3%)	0.0-2.6	>0.999
1級	4 (1.1%)	-	14 (3.9%)	-	-	2 (0.6%)	-	2 (0.6%)	-	-	3 (1.0%)	-	4 (1.3%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	2 (0.6%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
發紅	26 (7.2%)	4.6-9.0	49 (13.6%)	10.1-17.2	0.005	33 (9.2%)	6.2-12.2	31 (8.6%)	5.7-11.5	0.793	15 (5.0%)	2.5-7.5	6 (2.0%)	0.4-3.6	0.046
1級	8 (2.2%)	-	16 (4.4%)	-	-	8 (2.2%)	-	11 (3.1%)	-	-	3 (1.0%)	-	4 (1.3%)	-	-
2級	15 (4.2%)	-	20 (5.6%)	-	-	22 (6.1%)	-	19 (5.3%)	-	-	10 (3.3%)	-	2 (0.7%)	-	-
3級	3 (0.8%)	-	13 (3.6%)	-	-	3 (0.8%)	-	1 (0.3%)	-	-	2 (0.7%)	-	0 (0.0%)	-	-
腫脹	6 (1.7%)	0.3-3.0	33 (9.2%)	6.2-12.2	<0.001	17 (4.7%)	2.5-6.9	11 (3.1%)	1.3-4.8	0.247	8 (2.7%)	0.8-4.5	1 (0.3%)	0.0-1.0	0.044
1級	2 (0.6%)	-	10 (2.8%)	-	-	4 (1.1%)	-	4 (1.1%)	-	-	2 (0.7%)	-	1 (0.3%)	-	-
2級	4 (1.1%)	-	14 (3.9%)	-	-	7 (3.6%)	-	7 (1.9%)	-	-	5 (1.7%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	9 (2.5%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-
硬結	3 (0.8%)	0.0-1.8	4 (1.1%)	0.0-2.2	>0.999	4 (1.1%)	0.0-2.2	1 (0.3%)	0.0-0.8	0.369	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	3 (0.8%)	-	2 (0.6%)	-	-	4 (1.1%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
皮疹	1 (0.3%)	0.0-0.8	2 (0.6%)	0.0-1.3	>0.999	2 (0.6%)	0.0-1.3	0 (0.0%)	-	0.479	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	1 (0.3%)	-	2 (0.6%)	-	-	2 (0.6%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
瘙癢	1 (0.3%)	0.0-0.8	3 (0.8%)	0.0-1.8	0.616	1 (0.3%)	0.0-0.8	2 (0.6%)	0.0-1.3	>0.999	2 (0.7%)	0.0-1.6	1 (0.3%)	0.0-1.0	>0.999
1級	0 (0.0%)	-	3 (0.8%)	-	-	1 (0.3%)	-	1 (0.3%)	-	-	2 (0.7%)	-	1 (0.3%)	-	-
2級	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
皮膚黏膜反應	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	0.0-0.8	>0.999	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	0.0-0.8	>0.999	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
全身聚集性不良反應															
是否出現	152 (42.2%)	37.1-47.3	197 (54.7%)	49.6-59.9	0.001	102 (28.3%)	23.7-33.0	125 (34.7%)	29.9-39.6	0.065	46 (15.3%)	11.3-19.4	63 (21.0%)	16.4-25.6	0.072
1級	93 (25.8%)	-	112 (31.1%)	-	-	41 (11.4%)	-	50 (13.9%)	-	-	28 (9.3%)	-	39 (13.0%)	-	-
2級	56 (15.6%)	-	75 (20.8%)	-	-	54 (15%)	-	61 (16.9%)	-	-	15 (5.0%)	-	21 (7.0%)	-	-
3級	3 (0.8%)	-	10 (2.8%)	-	-	7 (1.9%)	-	14 (3.9%)	-	-	3 (1.0%)	-	3 (1.0%)	-	-
發熱	123 (34.2%)	29.3-39.1	175 (48.6%)	43.5-53.8	<0.001	80 (22.2%)	17.9-26.5	104 (28.9%)	24.2-33.6	0.040	36 (12.0%)	8.3-15.7	54 (18.0%)	13.7-22.4	0.040
1級	81 (22.5%)	-	116 (32.2%)	-	-	33 (9.2%)	-	36 (10.0%)	-	-	22 (7.3%)	-	31 (10.3%)	-	-
2級	41 (11.4%)	-	51 (14.2%)	-	-	40 (11.1%)	-	56 (15.6%)	-	-	11 (3.7%)	-	20 (6.7%)	-	-
3級	1 (0.3%)	-	8 (2.2%)	-	-	7 (1.9%)	-	12 (3.3%)	-	-	3 (1.0%)	-	3 (1.0%)	-	-
疲勞	12 (3.3%)	1.5-5.2	16 (4.4%)	2.3-6.6	0.441	0 (0.0%)	-	5 (1.4%)	0.2-2.6	0.073	2 (0.7%)	0.0-1.6	2 (0.7%)	0.0-1.6	>0.999
1級	10 (2.8%)	-	12 (3.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	5 (1.4%)	-	-	2 (0.7%)	-	2 (0.7%)	-	-
2級	2 (0.6%)	-	4 (1.1%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
躁動	21 (5.8%)	3.4-8.3	42 (11.7%)	8.4-15.0	0.006	3 (0.8%)	0.0-1.8	12 (3.3%)	1.5-5.2	0.019	3 (1.0%)	0.0-2.1	2 (0.7%)	0.0-1.6	>0.999
1級	16 (4.4%)	-	28 (7.8%)	-	-	2 (0.6%)	-	9 (2.5%)	-	-	2 (0.7%)	-	2 (0.7%)	-	-
2級	5 (1.4%)	-	14 (3.9%)	-	-	1 (0.3%)	-	3 (0.8%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
嘔吐	11 (3.1%)	1.3-4.8	5 (1.4%)	0.2-2.6	0.129	3 (0.8%)	0.0-1.8	5 (1.4%)	0.2-2.6	0.722	4 (1.3%)	0.0-2.6	2 (0.7%)	0.0-1.6	0.682
1級	10 (2.8%)	-	5 (1.4%)	-	-	3 (0.8%)	-	2 (0.6%)	-	-	4 (1.3%)	-	2 (0.7%)	-	-
2級	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-

業 務

症狀	3個月					6至23個月 ⁽¹⁾					2至6歲				
	康希諾生物MCV4 (n=360)		沃森MCV2 (n=360)		P ⁽²⁾	康希諾生物MCV4 (n=360)		羅益MCV2 (n=360)		P	康希諾生物MCV4 (n=300)		沃森MPSV4 (n=300)		P
	人數(%)	95% CI	人數(%)	95% CI ⁽¹⁾		人數(%)	95% CI	人數(%)	95% CI		人數(%)	95% CI	人數(%)	95% CI	
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	2 (0.6%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
腹痛	20 (5.6%)	3.2-7.9	31 (8.6%)	5.7-11.5	0.110	15 (4.2%)	2.1-6.2	15 (4.2%)	2.1-6.2	>0.999	3 (1.0%)	0.0-2.1	5 (1.7%)	0.2-3.1	0.722
1級	9 (2.5%)	-	11 (3.1%)	-	-	5 (1.4%)	-	7 (1.9%)	-	-	2 (0.7%)	-	5 (1.7%)	-	-
2級	9 (2.5%)	-	18 (5%)	-	-	10 (2.8%)	-	8 (2.2%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	2 (0.6%)	-	2 (0.6%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
驚厥	4 (1.1%)	0.0-2.2	4 (1.1%)	0.0-2.2	>0.999	3 (0.8%)	0.0-1.8	1 (0.3%)	0.0-0.8	0.616	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	4 (1.1%)	-	4 (1.1%)	-	-	3 (0.8%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
咳嗽	18 (5.0%)	2.8-7.3	10 (2.8%)	1.1-4.5	0.123	7 (1.9%)	0.5-3.4	13 (3.6%)	1.7-5.5	0.174	9 (3.0%)	1.1-4.9	9 (3.0%)	1.1-4.9	>0.999
1級	15 (4.2%)	-	10 (2.8%)	-	-	5 (1.4%)	-	12 (3.3%)	-	-	4 (1.3%)	-	6 (2.0%)	-	-
2級	3 (0.8%)	-	0 (0.0%)	-	-	2 (0.6%)	-	1 (0.3%)	-	-	5 (1.7%)	-	3 (1.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
母乳餵養或 飲食障礙	7 (1.9%)	0.5-3.4	7 (1.9%)	0.5-3.4	>0.999	0 (0.0%)	-	6 (1.7%)	0.3-3.0	0.040	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	5 (1.4%)	-	4 (1.1%)	-	-	0 (0.0%)	-	6 (1.7%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	2 (0.6%)	-	3 (0.8%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
過敏	7 (1.9%)	0.5-3.4	2 (0.6%)	0.0-1.3	0.180	6 (1.7%)	0.3-3.0	6 (1.7%)	0.3-3.0	>0.999	1 (0.3%)	0.0-1.0	1 (0.3%)	0.0-1.0	>0.999
1級	7 (1.9%)	-	1 (0.3%)	-	-	5 (1.4%)	-	4 (1.1%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	1 (0.3%)	-	2 (0.6%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
非征集性不良反應 ⁽¹⁾															
是否出現	7 (1.9%)	0.5-3.4	8 (2.2%)	0.7-3.7	0.794	12 (3.3%)	1.5-5.2	18 (5.0%)	2.8-7.3	0.263	6 (2.0%)	0.4-3.6	0 (0.0%)	-	0.040
1級	6 (1.7%)	-	1 (0.3%)	-	-	4 (1.1%)	-	9 (2.5%)	-	-	4 (1.3%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	1 (0.3%)	-	6 (1.7%)	-	-	7 (1.9%)	-	9 (2.5%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-
發熱	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	0.0-0.8	>0.999	4 (1.1%)	0.0-2.2	3 (0.8%)	0.0-1.8	>0.999	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	2 (0.6%)	-	3 (0.8%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
呼吸系統疾病	4 (1.1%)	0.0-2.2	4 (1.1%)	0.0-2.2	>0.999	6 (1.7%)	0.3-3.0	13 (3.6%)	1.7-5.5	0.104	3 (1.0%)	0.0-2.1	0 (0.0%)	-	0.247
1級	3 (0.8%)	-	1 (0.3%)	-	-	3 (0.8%)	-	7 (1.9%)	-	-	2 (0.7%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	1 (0.3%)	-	3 (0.8%)	-	-	3 (0.8%)	-	6 (1.7%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-
其他	3 (0.8%)	-	4 (1.1%)	-	-	2 (0.6%)	-	4 (1.1%)	-	-	3 (1.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	3 (0.8%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	4 (1.1%)	-	-	2 (0.7%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	2 (0.6%)	-	-	2 (0.6%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.3%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	1 (0.3%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-

來源：III期臨床試驗結果概要

- (1) 95% CI指95%置信區間，表示95%的受試者處於相關範圍內。
- (2) P>0.05表示分組中無顯著統計數據差異。P<0.05表示分組中出現顯著統計數據差異。
- (3) 征集性不良事件指來自組織數據收集系統的報告，非征集性不良事件指同時來自組織數據收集外的報告。
- (4) 1級（輕度）=輕微反應
2級（中度）=中度反應
3級（嚴重）=嚴重反應
- (5) 根據2(0,1)接種安排。

業 務

免疫原性。我們的在研MCV4在所有年齡組中顯示出良好的免疫原性，原因是(i)在2至6歲年齡組中，就血清轉換率而言，其針對血清群Y及W135抗原的免疫原性顯著優於沃森的MPSV4，而它在各主要年齡組均達到85%的血清轉換率設計目標，展示出針對血清群Y及W135的目標免疫原性；(ii)在3個月年齡組、6至23個月年齡組及2至6歲年齡組中，就血清群A及C引起的血清轉換率而言，其分別不遜於沃森的MCV2、羅益的MCV2及沃森的MPSV4；及(iii)(a)在3個月年齡組中，就血清群C抗原引起的GMT水平而言，其免疫原性優於沃森的MCV2，(b)在6至23個月年齡組中，就血清群A抗原引起的GMT水平而言，其免疫原性優於羅益的MCV2；及(c)在2至6歲年齡組中，就所有抗原引起的GMT水平而言，其免疫原性優於沃森的MPSV4。詳情請參閱「—我們的在研MCV4的優勢—血清轉換率所表現的免疫原性」及「—我們的在研MCV4的優勢—GMT水平所表現的免疫原性」。

結論。經證明，我們的在研MCV4具備安全性及良好的耐受性，在所有年齡組中亦顯示出良好的免疫原性。

競爭

根據灼識諮詢報告，截至最後實際可行日期，中國尚未批准任何MCV4。我們預期我們的在研MCV4將與其他處於研發階段的在研MCV4競爭。下表載列在中國進行臨床試驗的在研MCV4的詳情。

研發企業	研發階段	開始現階段日期	適用年齡
康希諾生物	準備提交新藥申請	2018年12月	3個月至6歲
民海	III期	2013年10月	2個月至6歲
北京智飛綠竹	II期	2018年12月	3個月及以上
蘭州生物製品研究所有限責任公司	I期	2015年6月	2個月至55歲
沃森	I期	未知	2個月至55歲
諾華	已提交臨床試驗申請	2017年1月	未知

資料來源：灼識諮詢報告

在所有於中國研發的競爭在研疫苗中，我們的在研MCV4是潛在的中國首創疫苗。

就2歲以上人群而言，我們預期將主要與由沃森、華蘭及北京智飛綠竹主要在中國銷售的MPSV4產品競爭。我們的在研MCV4預期將獲批准用於3個月至6歲的年齡

業 務

組。現時主要的MPSV產品乃批准用於2歲以上兒童及高感染風險的成人。我們的III期臨床試驗結果表明，我們在研MCV4在2至6歲年齡組中的免疫原性顯著優於沃森的MPSV4。

就2歲以下人群而言，我們預期將主要與中國現時的MCV2產品競爭。下表說明我們的2歲以下人群用在研MCV4的競爭格局。

疫苗	生產商	與我們的在研MCV4的比較		價格 (人民幣/劑)
		安全性	免疫原性	
MCV2	沃森	我們的在研MCV4在3個月年齡組有更好的安全性	我們的在研MCV4在3個月年齡組有更好的免疫原性	約90元人民幣
MCV2	羅益	我們的在研MCV4在6至23個月年齡組的安全性相當	我們的在研MCV4在6至23個月年齡組有更好的免疫原性	約120元人民幣
MCV2	北京智飛綠竹	不適用 ⁽¹⁾	不適用 ⁽¹⁾	約80元人民幣

資料來源：III期臨床試驗結果概要；灼識諮詢報告

(1) 由於我們在臨床試驗中一般僅進行同類產品的比較研究，故並無比較數據。北京智飛綠竹的MCV2含有Al(OH)₃，因此我們認為其並非同類產品。

實質溝通及後續步驟

我們已於2015年12月就在研MCV4取得一籃子臨床試驗申請批准。在籌備就我們的在研MCV4向國家食藥監局提交臨床試驗申請的過程中，我們並無與國家食藥監局進行任何實質溝通。

我們已完成我們的在研MCV4的III期臨床試驗，並已收到臨床試驗報告。我們計劃於2019年為我們的在研MCV4提交新藥申請。此外，我們擬在取得持續的持久性及加強免疫研究結果時對我們的新藥申請作出補充。此外，我們現正進行生產廠房及工藝的驗證。我們預期於2020年通過許可證批准前檢查，並於同年推出我們的在研MCV4。

業 務

MCV2

我們的在研MCV2是潛在的中國最佳雙價腦膜炎球菌疫苗。我們的III期臨床試驗顯示，與目前中國批准的主要MCV2產品相比，我們的在研MCV2於3個月年齡組中表現出更好的安全性及於6至23個月的年齡組表現出更好的免疫原性。

我們的在研MCV2的優勢

III期臨床試驗將我們的在研MCV2與下列各項進行比較：(i)在3個月年齡組與沃森的MCV2進行比較；(ii)在6至11個月年齡組與羅益的MCV2進行比較；及(iii)在12至23個月年齡組與羅益的MCV2進行比較。

安全性

III期臨床試驗顯示以下有關基礎免疫後30天內出現不良反應的安全結果。「不良反應」指接種疫苗後與研究性疫苗存在因果關係的不良事件：

年齡組	對照組	人數	不良反應						
			不良反應發生率(%)			不良反應級別			
			不良反應發生率	95% CI ⁽¹⁾	P ⁽²⁾	1級 ⁽³⁾	2級 ⁽³⁾	3級 ⁽³⁾	P ⁽²⁾
(受試者人數)									
3個月	康希諾生物	276	41.7	35.9-47.5	<0.001	78	34	3	<0.001
	沃森	276	59.1	53.3-64.9		97	60	6	
6至11個月	康希諾生物	276	36.6	30.9-42.3	0.859	53	42	6	0.840
	羅益	276	35.9	30.2-41.5		51	46	2	
12至23個月 ⁽⁴⁾	康希諾生物	276	28.6	23.3-34.0		48	29	2	
	羅益	276	31.9	26.4-37.4	0.404	45	40	3	0.297

資料來源：III期臨床試驗結果概要

- (1) 95% CI指95%置信區間，表示95%的受試者處於相關範圍內。
- (2) P>0.05表示分組中無顯著統計數據差異。P<0.05表示分組中出現顯著統計數據差異。
- (3) 1級（輕度）=輕微反應
2級（中度）=中度反應
3級（嚴重）=嚴重反應
- (4) 根據2(0,1)接種安排。

業 務

我們的在研MCV2 III期臨床試驗的主要對象年齡組為3個月、6至11個月及12至23個月。III期臨床試驗結果顯示，在3個月年齡組中，我們的在研MCV2及沃森的MCV2的P值存在顯著統計數據差異，表示我們的在研MCV2在總不良反應發生率及不良反應級別方面的安全性顯著優於沃森的MCV2。在6至11個月年齡組中，我們的在研MCV2在總不良反應發生率及不良反應級別方面的安全性與羅益的MCV2相當。在12至23個月年齡組中，我們的在研MCV2在總不良反應發生率及不良反應級別方面的安全性與羅益的MCV2相當。

血清轉換率所表現的免疫原性

年齡組	血清群	對照群	人數	血清轉換	血清轉換率(%) ⁽¹⁾	差異率(%)
				受試者人數	95% CI ⁽²⁾	95% CI ⁽²⁾⁽³⁾
3個月	A	康希諾生物	252	219	86.90 (82.74~91.07)	-0.02 (-5.89~5.85)
		沃森	260	226	86.92 (82.82~91.02)	
	C	康希諾生物	252	230	91.27 (87.78~94.76)	0.89 (-4.14~5.91)
		沃森	260	235	90.38 (86.80~93.97)	
6至11個月	A	康希諾生物	259	243	93.82 (90.89~96.75)	6.98 (1.93~12.03)
		羅益	266	231	86.84 (82.78~90.90)	
	C	康希諾生物	259	235	90.73 (87.20~94.26)	-4.38 (-8.76~0.00)
		羅益	266	253	95.11 (92.52~97.70)	
12至23個月 ⁽⁴⁾	A	康希諾生物	269	247	91.82 (88.55~95.10)	0.98 (-3.82~5.79)
		羅益	262	238	90.84 (87.35~94.33)	
	C	康希諾生物	269	252	93.68 (90.77~96.59)	-4.41 (-7.79~-1.03)
		羅益	262	257	98.09 (96.43~99.75)	

資料來源：III期臨床試驗結果概要

- (1) 血清轉換率是免疫原性的重要指標。
- (2) 95% CI指95%置信區間，表示95%的受試者處於相關範圍內。
- (3) 倘-10%<95% CI的下限≤10%，則結果顯示非劣效性。倘95% CI的下限>10%，則結果顯示優效性。
- (4) 根據2(0,1)接種安排。

III期臨床試驗的血清轉換率結果顯示，(i)我們在研MCV2的血清群A和C抗原在3個月年齡組中引起的血清轉換率不遜於沃森的MCV2；(ii)我們在研MCV2的血清群A和C抗原在6至11個月年齡組中引起的血清轉換率不遜於羅益的MCV2；及(iii)我們在研MCV2的血清群A和C抗原在12至23個月年齡組中引起的血清轉換率不遜於羅益的MCV2。

業 務

GMT水平所表現的免疫原性

	3個月		6至11個月		12至23個月 ⁽³⁾	
	血清群A GMT (P ⁽¹⁾ =0.402)	血清群C GMT (P=0.492)	血清群A GMT (P<0.001)	血清群C GMT (P=0.244)	血清群A GMT (P<0.001)	血清群C GMT (P=0.110)
康希諾生物 在研MCV2	49.28 (95% CI ⁽²⁾ , 38.89-62.45)	63.13 (95% CI, 52.12-76.46)	84.09 (95% CI, 69.46-101.79)	99.26 (95% CI, 80.67-122.15)	92.51 (95% CI, 77.21-110.85)	120.01 (95% CI, 98.93-145.60)
沃森MCV2	43.02 (95% CI, 34.78-53.21)	57.99 (95% CI, 50.03-67.22)	-	-	-	-
羅益MCV2	-	-	43.41 (95% CI, 35.50-53.07)	116.24 (95% CI, 98.54-137.11)	61.84 (95% CI, 51.28-74.57)	144.18 (95% CI, 128.56-161.70)

資料來源：III期臨床試驗結果概要

- (1) P>0.05表示分組中無顯著統計數據差異。P<0.05表示分組中出現顯著統計數據差異。
- (2) 95% CI指95%置信區間，表示95%的受試者處於相關範圍內。
- (3) 根據2(0,1)接種安排。

III期臨床試驗結果顯示，(i)在3個月年齡組中，就血清群A和C抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV2的免疫原性與沃森的MCV2相當；(ii)在6至11個月年齡組中，就血清群A抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV2的免疫原性優於羅益的MCV2，而就血清群C抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV2的免疫原性則與羅益的MCV2相當；及(iii)在12至23個月年齡組中，就血清群A抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV2的免疫原性優於羅益的MCV2，而就血清群C抗原引起的GMT水平而言，我們在研MCV2的免疫原性則與羅益的MCV2相當。

臨床試驗概要

I期臨床試驗

研究目的。 該I期臨床試驗的目的是評估我們的在研MCV2的安全性。主要療效終點為(i)接種後30分鐘、7天及30天的不良反應（包括整體不良反應、局部不良反應及全身不良反應）；及(ii)18歲或以上及2至6歲年齡組於接種後分別出現肝腎功能及血液常規異常的情況。

業 務

研究設計。 I期臨床試驗採用開放性設計，樣本規模為96人，其中包括四個年齡組（3個月、6至23個月、2至6歲及18歲或以上）。下表載列樣本規模及劑量安排的詳情：

年齡組	樣本規模	劑量安排
≥18歲	24	1 ⁽¹⁾
2至6歲	24	1 ⁽¹⁾
6至23個月	24	2 (0,1) ⁽²⁾
3個月	24	3 (0,1,2) ⁽³⁾
總計	96	

來源：I期臨床試驗結果概要

- (1) 1指在適用年齡範圍內合共1劑。
- (2) 2 (0,1)指於6至23月齡期間合共2劑，第二劑在首劑後一個月提供。
- (3) 3 (0,1,2)指合共3劑，首劑在3月齡提供，第二劑及第三劑在首劑後兩個月依次提供。

安全性。 在I期臨床試驗中，絕大部分的不良反應屬1級（輕度）及2級（中度），在所有年齡組的受試者中，並無出現任何與疫苗有關的嚴重不良事件。肝腎功能及血液常規測試中的所有異常情況均屬1級（輕度）及2級（中度），並無出現3級嚴重異常情況。

結論。 我們的在研MCV2在各不同年齡組中均顯示出良好的安全性及耐受性，可進行III期臨床試驗。

III期臨床試驗

研究目的。 該III期臨床試驗的目的是根據與市場上類似疫苗進行的比較研究評估我們在研MCV2的安全性及免疫原性。具體而言，III期臨床試驗的主要療效終點為(i)基礎免疫的安全性，主要關注在每次基礎免疫注射後（如超過一劑）30分鐘、7天及30天及基礎免疫完成後6個月內的不良反應；及(ii)接種後第30天血清轉換率及GMT所表現的免疫原性。

業 務

研究設計。 我們的III期臨床試驗為隨機、雙盲、陽性對照試驗，樣本規模為1,932名受試者，其中包括三個年齡組（3個月、6至11個月及12至23個月）。由於腦膜炎球菌疾病的發病率在12月齡以下嬰幼兒中最高，故所有年齡組均為主要年齡組。為進行該III期臨床試驗，我們與多個疾控中心合作。主要合作疾控中心為河南省疾控中心，現場合作疾控中心為河南省泌陽縣疾控中心。主要研究者為河南省疾控中心具備主任醫師資格的許汴利先生。下表載列III期臨床試驗各年齡組的詳情：

年齡組	對照組	疫苗	樣本規模	劑量安排	持續的持久性及／或加強免疫研究 ⁽⁵⁾
3個月 (90至119天)	康希諾生物	在研MCV2	276	3 (0,1,2) ⁽¹⁾	<p>在合共276名受試者中，120名受試者參與持久性和加強免疫研究。</p> <p>加強免疫研究：我們為該120名受試者安排在18月齡接受加強免疫接種。緊接加強免疫接種前，我們收集該120名受試者的血液樣本並測量免疫原性，然後讓他們接受加強免疫接種。該120名受試者於接受加強免疫接種一個月後測量免疫原性。</p> <p>基礎免疫持久性研究：我們向該120名受試者收集血液樣本並測量其免疫原性隨即讓他們接受加強免疫接種。因此，在基礎免疫後，我們於12月齡測量免疫原性水平。</p>
	陽性對照	沃森MCV2	276	3 (0,1,2)	不適用

業 務

年齡組	對照組	疫苗	樣本 規模	劑量 安排	持續的持久性及／或 加強免疫研究 ⁽⁵⁾
6至11個月	康希諾生物	MCV2	276	2 (0,1) ⁽²⁾	在合共276名受試者中，120名受試者參與持久性和加強免疫研究，並安排於18月齡進行加強免疫接種。接受加強免疫接種前，我們收集該120名受試者的血液樣本並測量免疫原性。該120名受試者於18月齡時接受加強免疫接種。接受加強免疫接種後一個月測量免疫原性。
	陽性對照	羅益MCV2	276	2 (0,1)	不適用
12至23個月	康希諾生物	在研MCV2	276	2 (0,1) ⁽³⁾	不適用
	陽性對照	羅益MCV2	276	2 (0,1)	不適用
總計			1,932 ⁽⁴⁾		

(1) 3(0,1,2)指合共3劑，首劑在3月齡提供，第二劑及第三劑在首劑後兩個月依次提供。

(2) 2(0,1)指於6至11個月年齡組中合共2劑，第二劑在首劑後一個月提供。

(3) 2(0,1)指於12至23個月年齡組中合共2劑，第二劑在首劑後一個月提供。

(4) 我們亦在12至23個月年齡組中設定一組使用不同的在研MCV2劑量安排（僅1劑）的試驗組。該組合共有276名受試者。我們在12至23個月年齡組中設定該試驗組，僅作研究2劑及1劑在研MCV2的劑量安排用途，並非為比較免疫原性或安全性，相關結果顯示，2(0,1)接種安排展示出較1劑劑量安排更好的免疫原性。由於6至11個月年齡組的受試者與12個月或以上的受試者相比，其免疫系統發展相對不成熟，因此，不同於在研MCV4直接設定6至23個月年齡組，我們將6至23個月年齡組分為兩個年齡組（6至11個月及12至23個月），並僅對12至23個月年齡組使用1劑的劑量安排。

(5) 持久性及加強免疫研究旨在研究於基礎免疫後的免疫原性持久性及加強免疫安排的必要性，其並非我們的主要試驗目的，亦毋須就基礎免疫登記我們的在研MCV2。我們已完成該等研究的試驗工作，相關結果目前正在進行分析。

安全性。 III期臨床試驗顯示，我們的在研MCV2在不同年齡組中均具備安全性及良好的耐受性。結果表明(i)在3個月年齡組中，我們在研MCV2的安全性上優於沃森的MCV2；及(ii)在6至11個月及12至23個月的年齡組中，我們在研MCV2的安全性與羅益的MCV2相當。詳情請參閱「我們的在研MCV2的優勢－安全性」。下表載列接種我們的在研MCV2及比較疫苗後30天內症狀水平的不良反應數據。

業 務

症狀	3個月					6至11個月					12至23個月 ⁽⁵⁾				
	康希諾生物 在研MCV2 (n=276)		沃森 MCV2 (n=276)		P ⁽²⁾	康希諾生物 在研MCV2 (n=276)		羅益 MCV2 (n=276)		P	康希諾生物 在研MCV2 (n=276)		羅益 MCV2 (n=276)		P
	人數 (%)	95% CI	人數 (%)	95% CI ⁽¹⁾		人數 (%)	95% CI	人數 (%)	95% CI		人數 (%)	95% CI	人數 (%)	95% CI	
局部聚集性不良反應 ⁽³⁾															
是否出現	15 (5.4%)	2.8-8.1	48 (17.4%)	12.9-21.9	<0.001	10 (3.6%)	1.4-5.8	10 (3.6%)	1.4-5.8	0.991	7 (2.5%)	0.7-4.4	5 (1.8%)	0.2-3.4	0.558
1級 ⁽⁴⁾	12 (4.3%)	-	25 (9.1%)	-	-	6 (2.2%)	-	7 (2.5%)	-	-	4 (1.4%)	-	3 (1.1%)	-	-
2級	3 (1.1%)	-	20 (7.2%)	-	-	3 (1.1%)	-	3 (1.1%)	-	-	2 (0.7%)	-	2 (0.7%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	3 (1.1%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-
疼痛	2 (0.7%)	0.0-1.7	12 (4.3%)	1.9-6.8	0.007	1 (0.4%)	0.0-1.1	0 (0.0%)	-	0.317	1 (0.4%)	0.0-1.1	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.998
1級	2 (0.7%)	-	4 (1.4%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	8 (2.9%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
發紅	13 (4.7%)	2.2-7.2	39 (14.1%)	10.0-18.2	<0.001	8 (2.9%)	0.9-4.9	9 (3.3%)	1.2-5.4	0.815	6 (2.2%)	0.5-3.9	4 (1.4%)	0.0-2.9	0.525
1級	10 (3.6%)	-	25 (9.1%)	-	-	5 (1.8%)	-	7 (2.5%)	-	-	5 (1.8%)	-	3 (1.1%)	-	-
2級	3 (1.1%)	-	11 (4.0%)	-	-	2 (0.7%)	-	2 (0.7%)	-	-	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	3 (1.1%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
腫脹	0 (0.0%)	-	9 (3.3%)	1.2-5.4	0.003	3 (1.1%)	0.0-2.3	2 (0.7%)	0.0-1.7	0.655	1 (0.4%)	0.0-1.1	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.998
1級	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	2 (0.7%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	7 (2.5%)	-	-	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-
硬結	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.317
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
皮疹	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
瘙癢	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
皮膚黏膜反應	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
全身聚集性不良反應															
是否出現	103 (37.3%)	31.6-43.0	141 (51.1%)	45.2-57.0	0.002	96 (34.8%)	29.2-40.4	92 (33.3%)	27.8-38.9	0.836	75 (27.2%)	21.9-32.4	84 (30.4%)	25.0-35.9	0.271
1級	69 (25.0%)	-	93 (33.7%)	-	-	54 (19.6%)	-	46 (16.7%)	-	-	46 (16.7%)	-	42 (15.2%)	-	-
2級	31 (11.2%)	-	45 (16.3%)	-	-	38 (13.8%)	-	44 (15.9%)	-	-	29 (10.5%)	-	39 (14.1%)	-	-
3級	3 (1.1%)	-	3 (1.1%)	-	-	4 (1.4%)	-	2 (0.7%)	-	-	0 (0.0%)	-	3 (1.1%)	-	-
發熱	93 (33.7%)	28.1-39.3	121 (43.8%)	38.0-49.7	0.013	88 (31.9%)	26.4-37.4	86 (31.2%)	25.7-36.6	0.978	69 (25.0%)	19.9-30.1	75 (27.2%)	21.9-32.4	0.431
1級	66 (23.9%)	-	82 (29.7%)	-	-	52 (18.8%)	-	44 (15.9%)	-	-	44 (15.9%)	-	40 (14.5%)	-	-
2級	25 (9.1%)	-	38 (13.8%)	-	-	32 (11.6%)	-	41 (14.9%)	-	-	25 (9.1%)	-	32 (11.6%)	-	-
3級	2 (0.7%)	-	1 (0.4%)	-	-	4 (1.4%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	3 (1.1%)	-	-
疲勞	3 (1.1%)	0.0-2.3	9 (3.3%)	1.2-5.4	0.083	2 (0.7%)	0.0-1.7	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.563	2 (0.7%)	0.0-1.7	2 (0.7%)	0.0-1.7	0.997
1級	1 (0.4%)	-	8 (2.9%)	-	-	2 (0.7%)	-	1 (0.4%)	-	-	1 (0.4%)	-	2 (0.7%)	-	-
2級	2 (0.7%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
躁動	7 (2.5%)	0.7-4.4	31 (11.2%)	7.5-15.0	<0.001	6 (2.2%)	0.5-3.9	5 (1.8%)	0.2-3.4	0.776	3 (1.1%)	0.0-2.3	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.316
1級	4 (1.4%)	-	26 (9.4%)	-	-	6 (2.2%)	-	2 (0.7%)	-	-	3 (1.1%)	-	1 (0.4%)	-	-
2級	2 (0.7%)	-	5 (1.8%)	-	-	0 (0.0%)	-	3 (1.1%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
嘔吐	2 (0.7%)	0.0-1.7	5 (1.8%)	0.2-3.4	0.256	3 (1.1%)	0.0-2.3	2 (0.7%)	0.0-1.7	0.647	1 (0.4%)	0.0-1.1	5 (1.8%)	0.2-3.4	0.102
1級	1 (0.4%)	-	4 (1.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	2 (0.7%)	-	-	0 (0.0%)	-	4 (1.4%)	-	-
2級	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-	3 (1.1%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
腹瀉	14 (5.1%)	2.5-7.7	14 (5.1%)	2.5-7.7	0.989	6 (2.2%)	0.5-3.9	3 (1.1%)	0.0-2.3	0.316	4 (1.4%)	0.0-2.9	5 (1.8%)	0.2-3.4	0.743
1級	8 (2.9%)	-	7 (2.5%)	-	-	5 (1.8%)	-	2 (0.7%)	-	-	1 (0.4%)	-	3 (1.1%)	-	-
2級	6 (2.2%)	-	6 (2.2%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-	3 (1.1%)	-	2 (0.7%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
驚厥	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.317
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
咳嗽	3 (1.1%)	0.0-2.3	7 (2.5%)	0.7-4.4	0.203	4 (1.4%)	0.0-2.9	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.178	2 (0.7%)	0.0-1.7	3 (1.1%)	0.0-2.3	0.655
1級	2 (0.7%)	-	5 (1.8%)	-	-	3 (1.1%)	-	1 (0.4%)	-	-	1 (0.4%)	-	2 (0.7%)	-	-
2級	1 (0.4%)	-	2 (0.7%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-

業 務

症狀	3個月					6至11個月					12至23個月 ⁽⁵⁾				
	康希諾生物 在研MCV2 (n=276)		沃森 MCV2 (n=276)		P ⁽²⁾	康希諾生物 在研MCV2 (n=276)		羅益 MCV2 (n=276)		P	康希諾生物 在研MCV2 (n=276)		羅益 MCV2 (n=276)		P
	人數 (%)	95% CI	人數 (%)	95% CI ⁽¹⁾		人數 (%)	95% CI	人數 (%)	95% CI		人數 (%)	95% CI	人數 (%)	95% CI	
過敏	0 (0.0%)	-	3 (1.1%)	0.0-2.3	0.083	3 (1.1%)	0.0-2.3	2 (0.7%)	0.0-1.7	0.647	1 (0.4%)	0.0-1.1	5 (1.8%)	0.2-3.4	0.099
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	2 (0.7%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	2 (0.7%)	-	-	3 (1.1%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	5 (1.8%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
母乳喂養或 飲食障礙	1 (0.4%)	0.0-1.1	4 (1.4%)	0.0-2.9	0.178	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.317	1 (0.4%)	0.0-1.1	0 (0.0%)	-	0.317
1級	1 (0.4%)	-	4 (1.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
非征集性不良反應 ⁽⁴⁾ 是否出現	1 (0.4%)	0.0-1.1	2 (0.7%)	0.0-1.7	0.562	3 (1.1%)	0.0-2.3	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.318	1 (0.4%)	0.0-1.1	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.998
1級	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	2 (0.7%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-
發熱	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	1.000	1 (0.4%)	0.0-1.1	0 (0.0%)	-	0.317	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
呼吸系統疾病	1 (0.4%)	0.0-1.1	1 (0.4%)	0.0-1.1	>0.999	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.317
1級	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
驚厥	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	0.0-1.1	0 (0.0%)	-	0.317	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
消化系統疾病	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	0.0-1.1	0.317	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
其他	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-
1級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
2級	0 (0.0%)	-	1 (0.4%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-
3級	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	1 (0.4%)	-	1 (0.4%)	-	-	1 (0.4%)	-	0 (0.0%)	-	-

來源：III期臨床試驗結果概要

- (1) 95% CI指95%置信區間，表示95%的受試者處於相關範圍內。
- (2) P>0.05表示分組中無顯著統計數據差異。P<0.05表示分組中出現顯著統計數據差異。
- (3) 征集性不良事件指來自組織數據收集系統的報告，非征集性不良事件指同時來自組織數據收集外的報告。
- (4) 1級（輕度）=輕微反應
2級（中度）=中度反應
3級（嚴重）=嚴重反應
- (5) 根據2(0,1)接種安排。

免疫原性。我們的在研MCV2在該III期臨床試驗中顯示出良好的免疫原性，原因是結果表明(i)就血清群A抗原引起的GMT水平而言，其於6至11個月及12至23個月年齡組的免疫原性優於羅益的MCV2產品；及(ii)就GMT水平而言，其於3個月年齡組的免疫原性與沃森的MCV2產品相當。詳情請參閱「—我們的在研MCV2的優勢—血清轉換率所表現的免疫原性」及「—我們的在研MCV2的優勢—GMT水平所表現的免疫原性」。

業 務

結論。經證明，我們的在研MCV2具備安全性及良好的耐受性，在不同年齡組中均顯示出良好的免疫原性。

競爭

我們的在研MCV2預期將與沃森、羅益及北京智飛綠竹銷售的國內MCV2產品競爭。下表載列我們的在研MCV2及中國市售MCV2產品的競爭格局。

疫苗	生產商	與我們的在研MCV2的比較		價格 (人民幣/劑)	佐劑
		安全性	免疫原性		
MCV2	沃森	我們的在研MCV2在3個月年齡組有更好的安全性。	我們的在研MCV2在3個月年齡組中展示出相當的免疫原性。	約90元 人民幣	無佐劑
MCV2	羅益	我們的在研MCV2在6至11個月及12至23個月年齡組的安全性相當。	我們的在研MCV2在6至11個月及12至23個月年齡組均展示出顯著的免疫原性。	約120元 人民幣	無佐劑
MCV2	北京智飛綠竹	不適用 ⁽¹⁾	不適用 ⁽¹⁾	約80元 人民幣	Al(OH) ₃

資料來源：III期臨床試驗結果概要；灼識諮詢報告

(1) 由於我們在臨床試驗中一般僅進行同類產品的比較研究，故並無比較數據。北京智飛綠竹的MCV2含有Al(OH)₃，因此我們認為其並非同類產品。

根據我們的III期臨床試驗結果，(i)在6至11個月及12至23個月年齡組中，我們的在研MCV2的免疫原性優於羅益的MCV2，而安全性則與羅益的MCV2相當；及(ii)在3個月年齡組中，我們的在研MCV2的安全性優於沃森的MCV2，而免疫原性則與沃森的MCV2相當。

此外，我們的在研MCV2不含任何佐劑。反之，北京智飛綠竹的MCV2含Al(OH)₃。儘管Al(OH)₃被廣泛用作人類疫苗的佐劑，但兒科疫苗中的Al(OH)₃累積用量引起越來越多關注。

實質溝通及後續步驟

我們已於2015年12月就我們的在研MCV2取得一籃子臨床試驗申請批准。在籌備就我們的在研MCV2向國家食藥監局提交臨床試驗申請的過程中，我們並無與國家食藥監局進行任何實質溝通。

業 務

我們於2019年1月為我們的在研MCV2提交新藥申請，並預期於2019年年內取得新藥申請批准。此外，我們擬在取得持續的持久性及加強免疫研究結果時為我們的新藥申請作出補充。此外，我們正進行生產廠房及工藝的驗證。我們預期於2019年通過許可證批准前檢查，並於同年推出我們的在研MCV2。

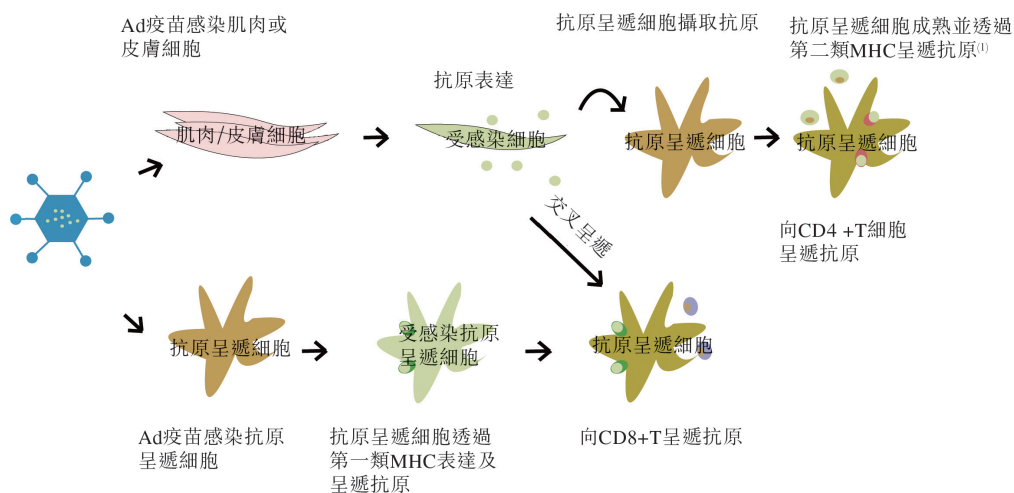
Ad5-EBOV – 批准作應急使用及國家儲備

埃博拉病毒病（埃博拉）是由埃博拉病毒引起並通常導致死亡的嚴重人類疾病。埃博拉病例的平均死亡率約為50%。過去爆發的病例死亡率由25%至90%不等。

Ad5-EBOV由軍事醫學科學院生物工程研究所與我們共同研發。其使用腺病毒載體技術來誘導免疫反應。Ad5-EBOV於2017年10月在中國獲得新藥申請批准，並獲批准作應急使用及國家儲備。

作用機制

我們的病毒載體中加入表達可供埃博拉病毒進入細胞的埃博拉糖蛋白EBOV-GP的基因。Ad5-EBOV刺激B細胞及T細胞以誘發免疫力。更多詳情請參閱「我們的疫苗產品線 – 疫苗作用機制」。產生免疫力的途徑分為兩種，在間接途徑下，注射疫苗後肌肉細胞或角質形成細胞首先受到感染。抗原呈遞細胞將該等受感染肌肉細胞或角質形成細胞表達的EBOV-GP呈遞給CD4+ T細胞或交叉呈遞給CD8+ T細胞。而在直接途徑下，疫苗注射後抗原呈遞細胞直接受感染，並將表達的EBOV-GP呈遞給CD8+ T細胞。CD8+ T細胞（亦稱為殺傷T細胞）會追蹤受感染的細胞。此外，EBOV-GP抗原於人體的表達將刺激B細胞產生抗EBOV-GP抗體，其亦可在Ad5-EBOV疫苗提供的保護中發揮作用。下圖說明Ad5-EBOV的作用機制。



業 務

- (1) 第一類MHC分子及第二類MHC分子為人體內所有有核細胞的細胞表面上的主要組織相容性複合體(MHC)分子的兩大主要類別，其功能是與來自病原體的抗原結合，並於細胞表面呈遞，供適當的T細胞識別。

我們Ad5-EBOV的優勢

與現有疫苗及在研疫苗相比，Ad5-EBOV擁有下列優勢：

- 疫苗儲存及分發限制較少。GamEvac的聯合疫苗及大部分其他埃博拉病毒在研疫苗需要低於-16°C的超低儲存溫度，使其難以於非洲等熱帶地區運輸及使用。Ad5-EBOV因屬凍乾劑型及經證實可於2°C至8°C之間保存12個月，故具有更好的穩定性。其亦可於37°C保持穩定狀態約三週。此優勢令其更易於高溫氣候地區（如近年集中爆發埃博拉疫情的非洲地區）運輸及使用。
- 安全性問題較小。現有疫苗及在研疫苗均為減毒活病毒疫苗，含有可於人體內複製的弱化活病毒載體。因此，在該等疫苗的穩定性及安全性方面具有一定程度的不可預測性。相反，Ad5-EBOV為失活非複製型病毒載體疫苗，安全性問題較小。此外，根據Ad5-EBOV II期臨床試驗的安全性數據，與默克研發的VSV-EBOV III期臨床試驗結果的安全性數據相比，我們的Ad5-EBOV顯示較低的嚴重不良事件發生率。
- 基於現時爆發的扎伊爾株。迄今為止，已發現五種不同類型的EBOV，當中以扎伊爾型所造成的死亡人數最多。Ad5-EBOV的抗原乃基於扎伊爾型埃博拉病毒的2014年Makona株，其導致了歷史上最嚴重的埃博拉疫情爆發及2014年以來兩次近期的疫情爆發。其他在研疫苗乃基於1976年扎伊爾一梅菱噶株或1995年扎伊爾株而設計。此外，由於各種不同的扎伊爾型埃博拉病毒株的EBOV-GP序列相似，Ad5-EBOV已被證實可作預防所有其他扎伊爾型病毒株的應急用途，且有潛力預防進化後的扎伊爾型埃博拉病毒，表明其有潛力成為可大範圍預防扎伊爾型埃博拉病毒的疫苗。

業 務

臨床試驗概述

Ia期臨床試驗

研究設計。我們的Ia期臨床試驗是在中國江蘇省對120名年齡在18至60歲之間的健康成年人進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。60名受試者按照2:1的比例被隨機分配接種低劑量 (4.0×10^{10} 個病毒顆粒) 或安慰劑對照。在最初低劑量和安慰劑對照組中顯示安全性和耐受性七天之後，另外60名受試者按照2:1的比例被隨機分配接種高劑量 (1.6×10^{11} 個病毒顆粒) 或安慰劑對照。

安全性。僅發現1級(輕度)局部反應(如接種位置和周圍的疼痛)，並無3級或者以上疫苗相關的不良事件，和其他埃博拉疫苗類似，表明對Ad5-EBOV具有良好的耐受性。

免疫原性。免疫原性結果表明，免疫接種後第28天EBOV-GP在低和高劑量組中的抗體陽性率和GMT水平分別為95.0%及100%和683及1,306。與低劑量疫苗相比，高劑量疫苗顯示較佳免疫原性。

Ib期臨床試驗

研究設計。我們的Ib期臨床試驗是一個評估Ad5-EBOV的安全性、耐受性和免疫原性的單中心、開放標籤試驗。我們的Ib期臨床試驗的受試者為位於杭州的總共61名年齡在18歲至60歲之間的健康非洲人。設立兩個劑量組，較低劑量組 (8×10^{10} 個病毒顆粒) 及較高劑量組 (1.6×10^{11} 個病毒顆粒) 的受試者數目分別為31名及30名。

安全性。在Ib期臨床試驗中，所有的不良事件都是輕度(1級)或中度(2級)。任何受試者均無嚴重不良事件。

免疫原性。低劑量和高劑量組受試者的EBOV-GP抗體滴度數量在第14天顯著增加，GMT分別為1,374和1,186，在第28天，GMT分別為1,919和1,684。T細胞反應在第14天亦達到頂峰。此外，在該Ib期臨床試驗及Ia期臨床試驗中，並無發現非洲及亞洲種族群體之間在免疫反應上存在種族或人種差異。

II期臨床試驗 – 註冊試驗

研究目的。II期臨床試驗的主要目的為評估低劑量組(8.0×10^{10} 個病毒顆粒)及高劑量組(1.6×10^{11} 個病毒顆粒)的Ad5-EBOV療效及安全性。

業 務

研究設計。我們的II期臨床試驗是在塞拉利昂對500名年齡為18至50歲的健康成人進行的單中心、隨機、雙盲及安慰劑對照的試驗。參與者按2:1:1的比例依次入組並隨機分配接種高劑量疫苗、低劑量疫苗或安慰劑。

安全性。II期臨床試驗顯示Ad5-EBOV安全且耐受性良好。大多數不良事件為輕度（1級）或中度（2級）。高劑量疫苗組中有三起嚴重不良事件（瘧疾、胃腸炎及致命性哮喘發作）報告，但該等事件均未被視為與疫苗有關。該等非致命事件均被認為與疫苗無關，並於入院後得到解決。下表載列疫苗接種後七天及28天內不良事件的統計數據。

	安慰劑 (n=125)	低劑量疫苗 (n=125)	高劑量疫苗 (n=250)	P值
7天內征集性不良事件 ⁽²⁾				
是否出現	54(43%)	60(48%)	132(53%)	0.2093
1級 ⁽¹⁾	49(39%)	56(45%)	121(48%)	0.2449
2級	10(8%)	12(10%)	33(13%)	0.3039
3級	1(1%)	0	3(1%)	0.8110
7天內征集性注射部位不良事件				
是否出現	17(14%)	31(25%)	65(26%)	0.0169
疼痛				
1級	14(11%)	25(20%)	48(19%)	0.1009
2級	1(1%)	1(1%)	6(2%)	0.4542
硬結				
1級	0	1(1%)	3(1%)	0.8110
2級	0	1(1%)	2(1%)	0.8114
3級	0	0	1(<1%)	1.0000
發紅				
1級	2(2%)	2(2%)	4(2%)	1.0000
2級	0	0	5(2%)	0.0802
腫脹				
1級	0	2(2%)	5(2%)	0.3660
2級	0	1(1%)	1(<1%)	1.0000
3級	0	0	1(<1%)	1.0000
皮疹				
1級	1(1%)	0	0	0.5000
瘙癢				
1級	2(2%)	6(5%)	12(5%)	0.3138
2級	0	0	1(<1%)	1.0000

業 務

	安慰劑 (n=125)	低劑量疫苗 (n=125)	高劑量疫苗 (n=250)	P值
7天內征集性全身不良事件				
是否出現	45(36%)	45(36%)	105(42%)	0.3954
發熱				
1級	11(9%)	11(9%)	20(8%)	0.9328
2級	2(2%)	3(2%)	8(3%)	0.7158
頭痛				
1級	21(17%)	22(18%)	56(22%)	0.3618
2級	6(5%)	4(3%)	11(4%)	0.8778
3級	1(1%)	0	1(<1%)	1.0000
疲勞				
1級	8(6%)	10(8%)	22(9%)	0.7685
2級	0	1(1%)	3(1%)	0.8110
嘔吐				
1級	0	2(2%)	2(1%)	0.3727
腹瀉				
1級	3(2%)	3(2%)	3(1%)	0.5023
2級	1(1%)	0	1(<1%)	1.0000
肌肉疼痛				
1級	4(3%)	7(6%)	12(5%)	0.6696
2級	1(1%)	1(1%)	3(1%)	1.0000
關節疼痛				
1級	2(2%)	7(6%)	18(7%)	0.0577
2級	1(1%)	2(2%)	1(<1%)	0.5610
咽喉痛				
1級	0	1(1%)	2(1%)	0.8114
2級	0	0	1(<1%)	1.0000
咳嗽				
1級	1(1%)	0	4(2%)	0.4500
2級	0	0	1(<1%)	1.0000
28天內非征集性不良事件 ⁽²⁾				
是否出現	67(54%)	81(65%)	147(59%)	0.1982
1級	63(50%)	78(62%)	143(57%)	0.1617
2級	10(8%)	8(6%)	14(6%)	0.6421

資料來源：*Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, Lancet (2017)*；臨床試驗結果概要

- (1) 1級（輕度）=輕微反應
 2級（中度）=中度反應
 3級（嚴重）=嚴重反應
- (2) 征集性不良事件指來自組織數據收集系統的報告，非征集性不良事件指同時來自組織數據收集外的報告。

業 務

免疫原性。II期臨床試驗主要採用GMT檢測EBOV-GP特異性抗體反應。GMT水平越高，免疫應答越強。自接種後第14天起，高劑量組及低劑量組均至少有96%的受試者中檢測到抗體應答，並於第28天達至高峰。

	第14天			第28天			第168天		
	安慰劑 (n=125)	低劑量 疫苗 (n=123)	高劑量 疫苗 (n=248)	安慰劑 (n=125)	低劑量 疫苗 (n=123)	高劑量 疫苗 (n=249)	安慰劑 (n=124)	低劑量 疫苗 (n=123)	高劑量 疫苗 (n=246)
GMT (95% CI ⁽¹⁾) ⁽²⁾	6.2 (5.2-7.3)	1251.0 (976.6- 1602.5)	1728.4 (1459.4- 2047.0)	6.8 (5.5-8.3)	1471.8 (1151.0- 1881.8)	2043.1 (1762.4- 2368.4)	6.0 (5.1-7.0)	223.3 (148.2- 336.4)	254.2 (185.0- 349.5)
應答者人數 (%; 95% CI ⁽¹⁾) ⁽²⁾	6 (5%; 2-10)	118 (96%; 91-99)	241 (97%; 94-99)	8 (6%; 3-12)	118 (96%; 91-99)	244 (98%; 95-99)	5 (4%; 1-9)	93 (76%; 67-83)	179 (73%; 67-78)

資料來源：*Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, Lancet (2017)*

- (1) 95% CI指95%置信區間，表示95%的受試者處於相關範圍內。
- (2) 在全部治療組中觀察到顯著差異，三個時間點的P值均小於0.0001。

結論。經證明，對健康的塞拉利昂成人而言，Ad5-EBOV具備安全性及令人滿意的免疫原性，最佳劑量為 8.0×10^{10} 個病毒顆粒。然而，抗體應答的持續時間較短，增加了初免—加強免疫接種的需要。

保護性攻毒研究概要

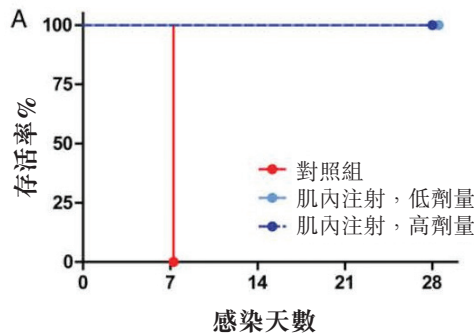
Ad5-EBOV根據免疫原性數據及動物保護性攻毒研究取得新藥申請批准。我們計劃於未來對人類進行保護性研究。

食蟹猴保護性攻毒研究

研究設計。將體重在3.1公斤至7.8公斤之間的八隻年齡介於三至十歲的雌性食蟹猴隨機分為三組。在兩個研究組中進行Ad5-EBOV肌內注射，分別為高劑量組 (4×10^{10} 個病毒顆粒) 和低劑量組 (2×10^{11} 個病毒顆粒)，每組三隻食蟹猴。另兩隻食蟹猴組成的對照組獲注射Ad5-lacZ作為模擬免疫，一隻接受肌內注射，另一隻接受皮下注射。免疫接種28天後，再向所有食蟹猴注射 $1000 \times LD_{50}$ 的野生型Makona埃博拉病毒。觀察受攻擊後16天內的存活率及體重變化，12天後再次觀察存活率，共28天。

業 務

保護性。保護性攻毒研究顯示對照組的兩隻猴子接受攻毒7天內死亡，而高劑量及低劑量疫苗組的全部猴子均存活。下圖顯示此研究中的存活率：



資料來源：重組埃博拉病毒疫苗(Ad5-EBOV)II期臨床試驗方案

VSV-EBOV的保護性比較研究

EBOV-GP抗體滴度所表現的免疫原性與療效之間的相關性已在猴子模型研究中建立。我們比較了Ad5-EBOV臨床試驗(Ia期、Ib期以及II期臨床試驗)和其中一個VSV-EBOV I期試驗中的血清抗體滴度。該等研究均使用EC90 (90%有效濃度)方法來測量抗體滴度。

接種疫苗28天後Ad5-EBOV的GP抗體EC90 GMT及血清轉換率

試驗	場地	劑量	受試者 數目	EC90 GMT	血清 轉換率 (EC90≥10)	療效率 (EC90≥500)
隨機、雙盲、 安慰劑對照、 Ia期試驗	中國台州	安慰劑	40	5	0	0
		4.0×10^{10} 個病毒顆粒	40	683	95%	65%
		1.6×10^{11} 個病毒顆粒	40	1,306	100%	95%
單中心、開放標籤 Ib期臨床試驗	中國杭州	8.0×10^{10} 個病毒顆粒	31	1,919	100%	96.67%
		1.6×10^{11} 個病毒顆粒	30	1,685	100%	96.77%

業 務

試驗	場地	劑量	受試者 數目	EC90 GMT	血清 轉換率 (EC90≥10)	療效率 (EC90≥500)
單中心、隨機、 雙盲、安慰劑對照、 II期試驗	塞拉利昂	安慰劑	125	7	6%	3.20%
		8.0 × 10 ¹⁰ 個病毒顆粒	123	1,472	96%	89.43%
		1.6 × 10 ¹¹ 個病毒顆粒	249	2,043	98%	95.58%

資料來源：Ia期、Ib期及II期臨床試驗的臨床試驗數據

接種疫苗28天後VSV-EBOV的GP抗體EC90

組別	統計數據	EC90 (扎伊爾 - 梅菱噶)
安慰劑	受試者人數	11
	GMT	4
	中位數	4
	最小至最大值	1-21
3 × 10 ⁶ 個PFU	受試者人數	20
	GMT	283
	中位數	381
	最小至最大值	1-12,351
2 × 10 ⁷ 個PFU	受試者人數	20
	GMT	1,429
	中位數	1,025
	最小至最大值	271-17,581

資料來源：A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine, *the New England Journal of Medicine* (2015)

Ad5-EBOV疫苗接種28天後，在Ib期臨床試驗及II期臨床試驗中，8.0 × 10¹⁰個病毒顆粒組（目標單人劑量）的抗體GMT水平分別為1,919和1,472，統計平均值為1,553，接近VSV-EBOV的結果1,429（高劑量）。

這些結果表明，人體中Ad5-EBOV(8.0 × 10¹⁰個病毒顆粒)和VSV-EBOV(2 × 10⁷個PFU)所誘導的抗EBOV-GP抗體水平一致，表明這兩種疫苗具有類似保護性。

業 務

新藥申請批准

於2017年10月，Ad5-EBOV在中國獲得新藥申請批准，僅作應急使用及國家儲備。根據新藥申請批准，獲批的每劑Ad5-EBOV含有 8.0×10^{10} 個病毒顆粒，基礎免疫建議劑量為一劑（2瓶）。Ad5-EBOV的保質期為12個月。我們已就Ad5-EBOV獲得GMP資格證書。

競爭

Ad5-EBOV是中國第一種獲批准作應急使用及國家儲備的埃博拉病毒疫苗。中國並無其他獲批准的埃博拉病毒疫苗，而GamEvac聯合疫苗則於完成I期臨床試驗（24名受試者）及II期臨床試驗（59名受試者）後不久便於2016年獲得俄羅斯監管部門的批准。此外，另有數個已達到II/III期臨床試驗的在研疫苗，包括由默克研發的VSV-EBOV、由葛蘭素史克研發的CAD3-EBOV以及由強生研發的Ad26.ZEBOV及MVA-BN。不同埃博拉疫苗與在研疫苗的比較載列如下：

疫苗/ 在研疫苗	生產商/ 研發企業	研發階段及 進行批准程序的國家	病毒株	儲藏環境	疫苗類型	安全性(以疫苗相關嚴重不良事件計)
Ad5-EBOV	康希諾生物	於中國獲批准作應急使用及國家儲備	埃博拉病毒 Makona株 (2014年)	在2°C至8°C的溫度下可儲存12個月，並在37°C的溫度下可保持穩定狀態約三週	失活非複製型載體疫苗	並無疫苗相關嚴重不良事件報告
GamEvac 聯合疫苗	Gamaleya Research Institute	於俄羅斯獲批准 IV期臨床試驗	埃博拉病毒變體 梅菱鳴株 (1976年)	在-16°C或以下的溫度下儲存	減毒活疫苗	於其I/II期臨床試驗並無報告疫苗相關嚴重不良事件報告
VSV-EBOV	默克	在美國進行III期臨床試驗以向FDA註冊(曾用於最近期的2018年埃博拉疫情爆發)	埃博拉病毒基奎特株(1995年)	在-70°C或以下的溫度下儲存，並在4°C的溫度下僅可保持穩定一週	複製型減毒活疫苗	於其III期臨床試驗並無疫苗相關嚴重不良事件報告
Ad26.ZEBOV	強生	在美國進行III期臨床試驗向FDA註冊	埃博拉病毒變體 梅菱鳴株 (1976年)	在-20°C的溫度下可儲存12個月或更長時間，並在2°C至8°C的溫度下可儲存6個月	減毒活疫苗	於其I期臨床試驗並無疫苗相關嚴重不良事件報告

業 務

疫苗/ 在研疫苗	生產商/ 研發企業	研發階段及 進行批准程序的國家	病毒株	儲藏環境	疫苗類型	安全性(以疫苗相 關嚴重不良事件 計)
CAD3-EBOV	葛蘭素史克	在美國進行II期臨床試驗以向FDA註冊	埃博拉病毒基奎特株(1995年)	在-70°C或以下的溫度下儲存，並在4°C的溫度下僅可保持穩定一週	減毒活疫苗	於I期臨床試驗有疫苗相關嚴重不良事件報告

資料來源：國家食藥監局、FDA、灼識諮詢報告

根據灼識諮詢報告，按上表所示，GamEvac聯合疫苗目前正處於IV期臨床試驗階段。儘管未獲FDA批准，但默克研發的VSV-EBOV已於剛果民主共和國2018年的埃博拉疫情爆發中被小規模使用。除葛蘭素史克研發的CAD3-EBOV外，各其他疫苗及在研疫苗的安全性與我們相當。

實質溝通及後續步驟

準備就Ad5-EBOV向國家食藥監局提交新藥申請時，我們與國家食藥監局並無實質溝通。我們正積極與中國政府就儲備採購進行溝通。我們已就我們的Ad5-EBOV參與未來疫情控制向世衛組織提交了「世界衛生組織緊急評估簡要產品摘要文件」。我們亦將繼續與其他國家的政府部門以及GAVI等國際組織進行討論，以探索用作國際儲備的機會。

目前我們預計Ad5-EBOV將不會於未來對我們的業務作出重大商業貢獻，主要原因是Ad5-EBOV的全球庫存及應急用途市場有限，於未來十年將維持於每年200百萬元人民幣，預計到2030年潛在旅客市場規模將少於300百萬元人民幣。我們預計不會就Ad5-EBOV的進一步研究產生重大成本或分配重大資源，亦不會就Ad5-EBOV作出任何重大承擔。我們會否對Ad5-EBOV進行進一步研究，將視乎中國政府對於埃博拉疫苗的計劃，我們預期將主要依賴政府補助進行該等研究(如有)。

結核病加強疫苗(Ad5Ag85A) – 臨床試驗階段在研疫苗

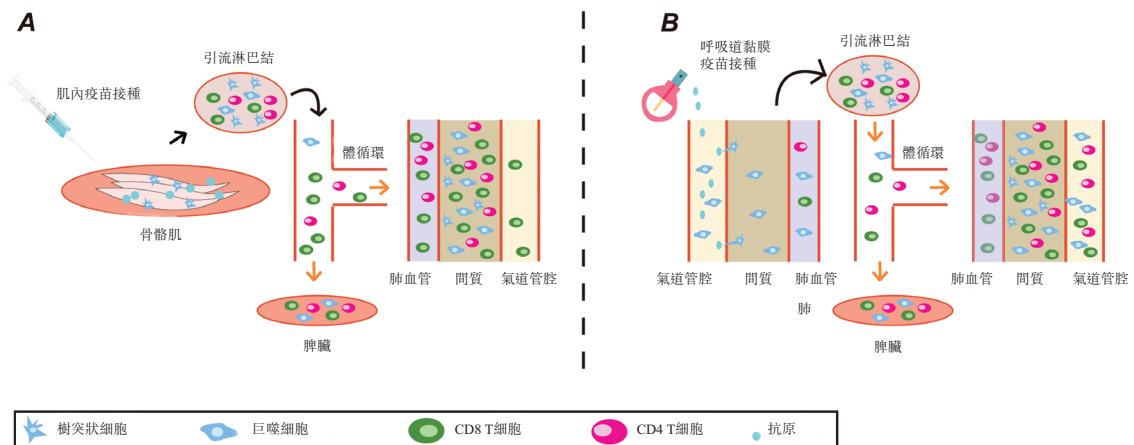
中國的結核病患者人數居全球第三。結核感染仍是中國一大公眾醫療問題，每年新增病例約0.9百萬宗。目前，卡介苗是全球唯一可用於預防結核病的疫苗，而中國的所有新生兒均須接種卡介苗。然而，卡介苗有若干缺陷，例如保護力會隨時間減弱，以及無法通過加強免疫接種增強疫苗的保護效果。我們正在為卡介苗接種人群開發一種全球創新的在研結核病加強疫苗。在研Ad5Ag85A結核病疫苗在Ia期臨床試驗中顯示出良好的安全性和耐受性，能提高卡介苗接種人群的免疫力。

業 務

我們獲得了麥克馬斯特大學的全球獨家授權允許基於麥克馬斯特大學所擁有的與結核病加強疫苗及I期臨床試驗有關的技術知識產權，以及授予麥克馬斯特大學的與腺病毒專利權有關的非獨家分許可，開發及商業化結核病領域的產品。更多資料請參閱「我們的許可安排及合作－與我們的主要產品有關的許可協議－與麥克馬斯特大學的獨家許可協議」。

作用機制

我們的在研結核病加強疫苗採用基於腺病毒載體疫苗技術，該技術我們已經用於Ad5-EBOV。我們的在研結核病加強疫苗能通過肌內免疫接種及呼吸道黏膜免疫接種，表達免疫顯性結核抗原Ag85A蛋白。卡介苗及大部分在研的全球結核病疫苗僅使用肌內免疫接種，導致Ag85A抗原特异性T細胞在局部引流淋巴結致敏。就肌內免疫接種而言，大部分被激活的效應T細胞遷移至外周淋巴組織，例如經體循環進入脾臟，且大量該等細胞經肺循環進入肺間質。然而，極少量的該等細胞會進入氣道管腔。相反，通過採用呼吸道黏膜免疫接種，在局部引流淋巴結致敏的大部分效應T細胞遷移至肺間質及氣道管腔，而相對較少的細胞則遷移至脾臟等外周淋巴組織。結果是在激發針對肺部結核桿菌的免疫保護方面，呼吸道黏膜免疫接種優於肌內免疫接種途徑，主要是前者在呼吸道黏膜表面聚集免疫保護性T細胞，而呼吸道是結核分枝桿菌的感染途徑。下圖說明肌內疫苗接種與呼吸道黏膜疫苗接種的作用機制：



業 務

卡介苗的局限性

唯一可用的抗結核疫苗卡介苗已在全球使用逾50年。卡介苗的主要局限性包括：

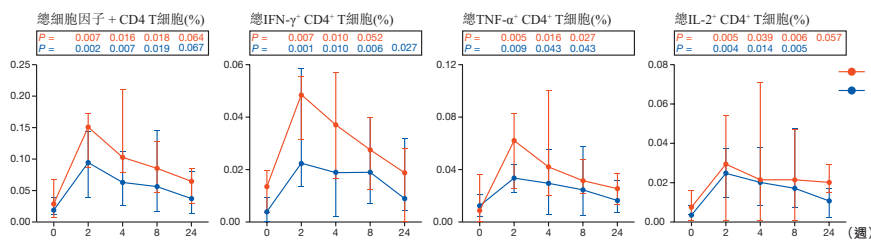
- 免疫原性降低。儘管證據顯示卡介苗能預防約60%至90%的兒童腦膜結核及活動性結核病例，其免疫原應答能力卻於基礎免疫後10至20年後下降，因此無法有效保護成年人。
- 重複免疫接種並無改善功效。於接受卡介苗基礎免疫後重複進行卡介苗免疫接種無法加強保護效果。

我們在研結核病加強疫苗的優勢

根據Ia期肌內接種試驗結果，發現在研結核病加強疫苗在接種卡介苗人群中的安全性及耐受性良好且具有免疫原性。

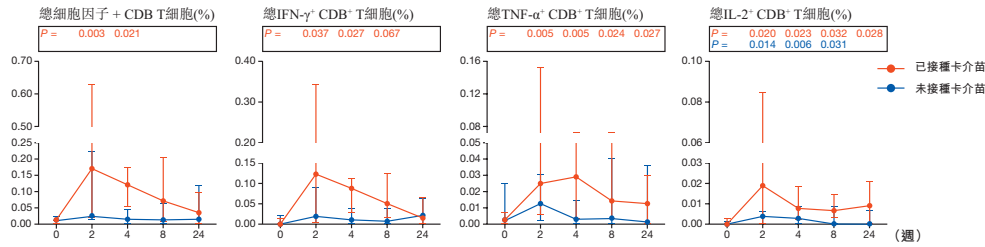
安全性。 Ia期臨床試驗結果表明，在研結核病加強疫苗安全性及耐受性良好。最常見的副作用為輕度（1級），包括疼痛、皮膚發紅、頭痛、疲勞或不適。一例嚴重不良反應及六例上呼吸道感染均被判斷為與疫苗接種無關。

免疫原性。 Ia期試驗顯示，在研結核病加強疫苗在未接種卡介苗受試者及已接種卡介苗受試者中通過細胞因子激活輔助T細胞及殺傷T細胞。然而，已接種卡介苗受試者的輔助T細胞及殺傷T細胞激活率明顯高於未接種卡介苗受試者。激活率越高，免疫應答越強。因此，Ia期臨床試驗結果表明已接種卡介苗受試者產生了強大的加強效用。下圖分別說明輔助T細胞及殺傷T細胞在所有三個細胞因子及IFN- γ 、TNF- α 及IL-2單一表達時的激活率。



資料來源：A Human Type 5 Adenovirus-Based Tuberculosis Vaccine Induces Robust T Cell Responses in Humans Despite Preexisting Anti-Adenovirus Immunity, *Science Translational Medicine* (2013)

業 務



* P>0.05表示分組中無顯著差異。P<0.05表示分組中差異顯著。

資料來源：A Human Type 5 Adenovirus-Based Tuberculosis Vaccine Induces Robust T Cell Responses in Humans Despite Preexisting Anti-Adenovirus Immunity, *Science Translational Medicine* (2013)

此外，動物保護研究表明，通過呼吸道黏膜免疫接種我們的在研結核病加強疫苗能提供更有用的保護。請參閱「— 動物保護研究總結」。

Ia期臨床試驗總結

研究目的。我們的Ia期臨床試驗的主要目的是評估我們的在研結核病加強疫苗的安全性及免疫原性。

研究設計。我們的Ia期臨床試驗是一項開放、單中心臨床試驗，試驗乃根據我們與麥克馬斯特大學的許可協議由我們在加拿大麥克馬斯特大學的共同研究者進行。Ia期臨床試驗的受試者為12名健康男性及12名健康女性，分為未接種卡介苗組（年齡介乎21至49歲）及已接種卡介苗組（年齡介乎22至51歲）。對於4至18歲的在研結核病加強疫苗目標人群，我們擬於進一步的臨床試驗中進行較低年齡組的額外研究。基線訪問時，對受試者抽取血液進行免疫分析，然後將Ad5Ag85A (3.2×10^9 個病毒顆粒) 加入1毫升無菌水中稀釋，對未接種卡介苗組的受試者進行右臂三角肌肌內注射，並對已接種卡介苗組的受試者的對側手臂進行肌內注射。於接種後48小時以及接種後1、2、4、8、16、24及26週分別對受試者進行醫學監測，以觀察局部及全身的不良反應。於2、4、8及24週後，抽取血液進行免疫分析。接種後連續5天每天記錄局部及全身症狀以及體溫。

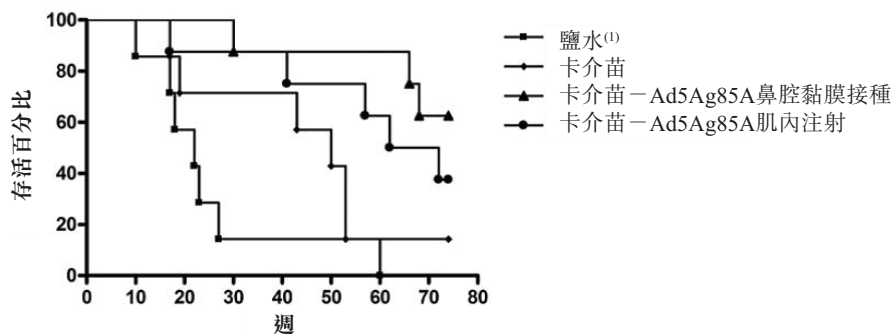
業 務

動物保護研究總結

豚鼠研究

研究設計。將32隻豚鼠隨機分為四組。一組為負向控制組，未接種任何疫苗。另外接種卡介苗的三組，其中一組未接受任何加強免疫接種，一組通過肌內注射接受結核病加強疫苗加強免疫接種，一組通過鼻腔黏膜免疫接種接受結核病加強疫苗的加強免疫接種。在完成基礎免疫和加強免疫接種（如適用）後，使用氣霧劑將低劑量的結核分枝桿菌（強毒株H37Rv）經由呼吸道對四組受試豚鼠進行攻擊。

有效性。研究終止時（攻擊後74週），已接受卡介苗免疫接種的豚鼠只有約10%仍然存活。相反，通過肌內注射接種結核病加強疫苗的豚鼠有40%得以存活。通過鼻腔黏膜免疫接種注射結核病加強疫苗的豚鼠於研究結束時有超過60%仍然存活。這些結果表明我們的結核病加強疫苗有效提高卡介苗初免者的免疫反應，而通過黏膜免疫接種結核病加強疫苗可實現更高的保護作用。下圖說明了在攻擊試驗研究結束時每組的存活率：



資料來源：*Intranasal Mucosal Boosting with an Adenovirus-Vectored Vaccine Markedly Enhances the Protection of BCG-Primed Guinea Pigs against Pulmonary Tuberculosis, PLoS ONE (2009)*

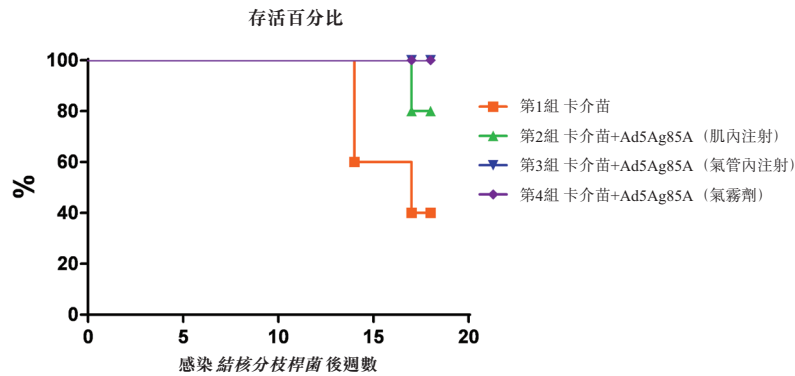
(1) 負向控制組

非人靈長類動物研究（中國恒河猴）

研究設計。將24隻中國恒河猴隨機分為四組，接種卡介苗。一組通過肌內注射接受結核病加強疫苗的加強免疫，兩組分別使用氣管內滴注和氣霧劑的方式通過黏膜免疫接種接受在研結核病加強疫苗的加強免疫。然後通過支氣管鏡滴注進行結核分枝桿菌（Erdman S-1 K01株）感染受試恒河猴。

業 務

有效性。結果顯示卡介苗接種和用結核病加強疫苗肌肉注射加免卡介苗初免者可提供部分保護，存活率分別為40%和80%。卡介苗接種然後通過黏膜免疫接種結核病加強疫苗加強免疫的獲得100%的存活率。下圖顯示了在攻毒試驗研究結束時每組受試恒河猴的存活率：



資料來源：AdHu5Ag85A Respiratory Mucosal Boost Immunization Enhances Protection against Pulmonary Tuberculosis in BCG-primed Non-human Primates (2015)

競爭

迄今為止，全球範圍內尚無卡介苗的加強疫苗或在研疫苗。下表說明了目前中國國內企業研發的在研結核病疫苗：

在研疫苗	研發企業	研發階段	開始現階段日期	目標人群	適用年齡
結核病加強疫苗	康希諾生物	Ib期 (加拿大) ⁽¹⁾	2018年2月	已接種卡介苗人口	4至18歲
AEC/BC02	安徽智飛龍科馬生物製藥有限公司	I期	2016年12月	結核病帶菌者	18至45歲

資料來源：灼識諮詢報告

(1) 將於2019年在加拿大完成Ib期臨床試驗後向國家藥監局提交臨床試驗申請。

我們的在研結核病加強疫苗是潛在的全球創新疫苗及卡介苗免疫接種後首個結核病加強疫苗，可應對中國在卡介苗加強免疫的未滿足需求。此尚未滿足需求的出現乃由於中國所有新生兒均須強制接種卡介苗，然而，卡介苗疫苗提供的免疫原性會慢慢下降。中國除此以外唯一的在研結核病疫苗為智飛龍科馬研發的AEC/BC02，其並非卡介苗加強疫苗。AEC/BC02僅供結核病帶菌者使用，但並非為中國廣大的健康人口預防結核病而設。此外，在研結核病加強疫苗適用於4至18歲年齡組，與AEC/BC02相比可提供更早期的預防結核感染保護作用。

業 務

實質溝通及後續步驟

我們的Ib期臨床試驗正在加拿大進行，旨在評估在研結核病加強疫苗的安全性及其在血液及肺部刺激所產生的免疫應答。首兩名志願者於2018年4月接種了疫苗。我們預計將於2019年年底之前完成Ib期臨床試驗。

我們計劃在加拿大完成Ib期臨床試驗後，於2019年向國家藥監局提交臨床試驗申請。作為已於海外完成兩期臨床試驗及入選國家科技重大專項的全球創新在研疫苗，我們相信，我們的在研結核病加強疫苗將符合國家藥監局優先審查。獲得臨床試驗申請批准後，由於我們將擁有在研結核病加強疫苗的境外臨床試驗數據，故我們預計於2020年開始進行II期臨床試驗前只需要進行橋接臨床研究。由於我們尚未向國家藥監局提交臨床試驗申請，我們至今並無與國家藥監局進行任何實質溝通。

在研DTcP疫苗

概覽

白喉、破傷風和百日咳，或百白破，是由細菌引起的嚴重疾病。在疫苗接種覆蓋率高的情況下，白喉和破傷風的發病率均受到有效控制，然而，已有百日咳在中國免疫接種人群中復發的報道，且近年百日咳的每年發病率及造成的死亡病例均有上升趨勢。下表分別載列中國和美國的主要百白破疫苗：

疫苗	年齡組		
	嬰幼兒 (0至2歲)	兒童 (4至6歲)	青年和成年人 ⁽¹⁾ (10歲或以上)
中國：共純化 DTaP疫苗 ⁽²⁾	四劑	DT疫苗加強免疫接種 (無百日咳組分)	無加強免疫程序
美國：DTcP疫苗	四劑	第五劑	第六劑

資料來源：灼識諮詢報告

- (1) 嬰幼兒及兒童用疫苗的抗原含量一般高於青少年及成人用疫苗的抗原含量。
- (2) 中國唯一擁有DTcP組分的疫苗是賽諾菲巴斯德銷售的潘太欣，其為一種DTcP-IPV-Hib聯合疫苗。潘太欣按批簽發量計於2017年佔中國百白破疫苗市場3.6%。潘太欣獲批准提供給2歲以下嬰幼兒接種。

業 務

按批簽發量計，中國百白破疫苗市場96.4%為共純化DTaP疫苗，而美國等大多數發達國家則使用DTcP疫苗。百日咳主要抗原（FHA和PT）引發的免疫保護效果慢慢下降，然而，與DTcP疫苗不同，中國的共純化DTaP疫苗僅保護2歲以下嬰幼兒，並不能作為加強疫苗有效提供持久的免疫保護。因此，百日咳在免疫後人群中再發的背景下，中國對於更好的百日破疫苗的需求十分迫切。

我們正在研發全面涵蓋各年齡組的DTcP疫苗產品組合。我們的在研DTcP疫苗聯合白喉及破傷風抗原DT和TT以及組分百日咳抗原。注射後，該等抗原通過T細胞和B細胞引發免疫反應。更多詳情請參閱「我們的疫苗產品線 – 疫苗作用機制」。

嬰幼兒用在研DTcP – 臨床試驗階段

我們正在研發潛在的最佳嬰幼兒基礎免疫用DTcP疫苗（嬰幼兒用在研DTcP）。DTaP疫苗的製造過程涉及百日咳抗原的共純化，這導致每批百日咳抗原的量均不相同。相反，DTcP疫苗的每種百日咳抗原單獨純化，隨後以確定的比例配製，從而可以確保固定及一致的組合。與中國唯一的DTcP疫苗潘太欣相比，我們的嬰幼兒用在研DTcP含有三種百日咳抗原，與兩種百日咳抗原相比可帶來更佳保護。

共純化DTaP疫苗的局限性

共純化DTaP疫苗對預防百日咳通常存在以下不足：

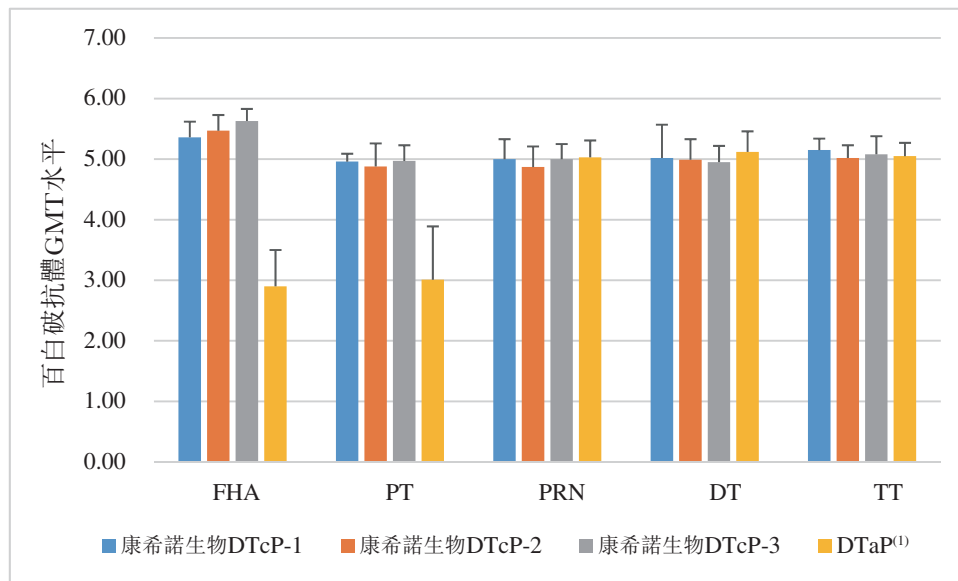
- **免疫原性低。**我們的嬰幼兒用在研DTcP的臨床前研究顯示，共純化DTaP疫苗引發的預防百日咳抗體GMT水平明顯低於我們的嬰幼兒用在研DTcP。
- **免疫原性不穩定。**由於共純化DTaP疫苗的抗原為共純化，故難以精確定量該等疫苗中百日咳抗原組分的含量，造成免疫原性不穩定。
- **缺乏有效的加強免疫接種程序。**主要百日咳抗原（FHA和PT）誘導的免疫會慢慢下降，無法為4歲以上人群提供足夠保護。中國的共純化DTaP疫苗並不能為接受基礎免疫後的兒童和成人提供加強免疫程序，因而未能就預防百日咳提供持久的保護。

業 務

我們的嬰幼兒用在研DTcP的優勢

我們的嬰幼兒用在研DTcP通過以下方式解決了共純化DTaP疫苗的不足：

- **明顯更好的免疫原性。**根據臨床前研究，與共純化DTaP疫苗相比，我們的嬰幼兒用在研DTcP對預防百日咳顯示出明顯更好的免疫原性，對預防白喉和破傷風的免疫原性則與共純化DTaP疫苗相當，因而整體上對預防百白破具有明顯更好的免疫原性。下圖說明我們的嬰幼兒用在研DTcP的抗體GMT水平臨床前結果。



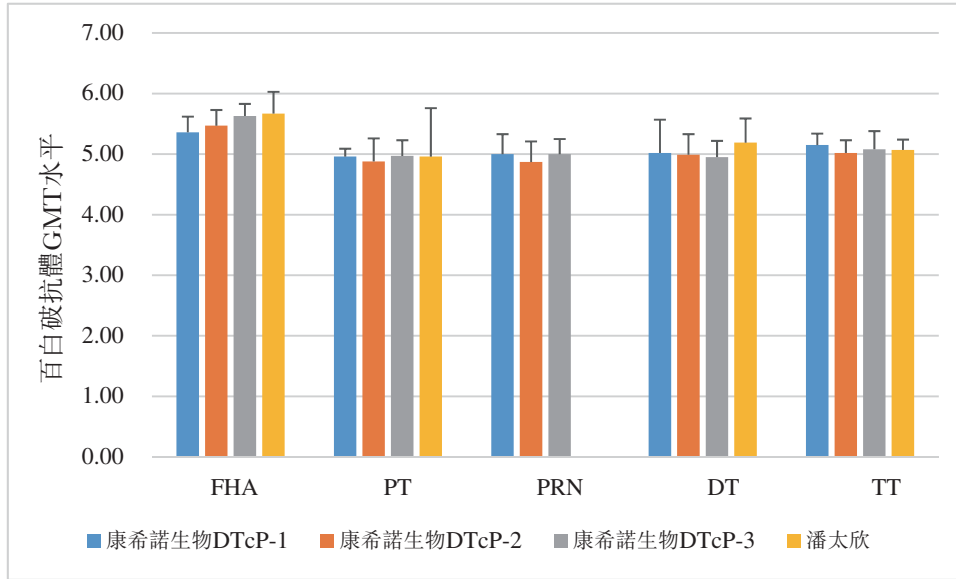
資料來源：臨床前研究結果概要

- (1) 共純化DTaP疫苗由武漢研究所銷售，其以2017年銷售計在中國共純化DTaP疫苗市場中佔有最大的份額。
- **免疫原性穩定。**我們的嬰幼兒用在研DTcP的各抗原組分經個別純化，再以固定明確的組分聯合，使免疫原性更為穩定。
 - **安全性問題較少。**與使用牛或豬產品的共純化DTaP疫苗相比，我們使用無動物源性培養基。相對動物性培養基而言，無動物源性培養基引入傳染性病原體的風險較低。
 - **有效的加強免疫。**我們正在研發兩種在研DTcP加強疫苗，供接受嬰幼兒用在研DTcP基礎免疫後使用，以提供持久的免疫保護。更多詳情請參閱「—我們的疫苗產品線—在研DTcP疫苗—在研DTcP加強疫苗—臨床試驗階段」及「—我們的疫苗產品線—在研DTcP疫苗—青少年及成人用TdcP—準備提交臨床試驗申請」。

業 務

競爭

賽諾菲巴斯德銷售的潘太欣是中國市場上唯一的DTcP疫苗。潘太欣為含有DTcP、IPV和Hib的聯合疫苗，並獲批准用於2歲以下年齡組。與我們的嬰幼兒用在研DTcP不同，潘太欣並無百日咳抗原組分PRN，該抗原可引發免疫反應，抑制百日咳細菌黏附在上呼吸道，故根據已發表研究，潘太欣的保護性較低。以下圖表說明臨床前研究中我們的嬰幼兒用在研DTcP及潘太欣產生的抗體GMT水平：



資料來源：臨床前研究結果概要

臨床前研究顯示，與潘太欣相比，我們的嬰幼兒用在研DTcP針對PRN的免疫原性效果明顯較強，且針對FHA、PT、DT及TT的免疫原性效果相當，表明其總體上對預防百日咳有較好的保護效果，而對白喉和破傷風的保護效果則相當。此外，潘太欣在中國並無提供基礎免疫後的加強免疫接種程序。

業 務

我們是中國唯一兩家獲得嬰幼兒用在研DTcP疫苗臨床試驗申請批准的公司之一。下表載列中國獲得臨床試驗申請批准的在研DTcP疫苗的詳情：

研發企業	研發階段	審批時間	培養基配方	適用年齡	加強免疫接種程序
康希諾生物	獲臨床試驗申請批准並處於臨床試驗階段	2018年1月	無動物源性	3月齡至2歲	為4至6歲的兒童提供加強免疫接種，及為青少年和成人提供加強免疫接種
北京北生研生物製品有限公司	獲臨床試驗申請批准	2016年12月	未知	3月齡至2歲	未知

資料來源：中國食藥檢定研究院、灼識諮詢報告

百日咳抗原生產對所有百白破疫苗而言至關重要。PT和PRN的正常表達僅可達到3毫克／升至15毫克／升，而DT和TT的表達可達100毫克／升至500毫克／升。目前中國競爭對手的百白破疫苗及在研疫苗所用的百日咳菌株抗原表達水平極低，故難以利用該等菌株以超過95%的純度水平生產該等抗原。我們已研發出三種專有百日咳菌株，並設計出一套生產工藝提高PT和PRN的產量。我們持有DTcP疫苗生產工藝的一項核心專利，而我們相信此將令我們得以保持未來15年在生產方面的競爭優勢。儘管我們的嬰幼兒用在研DTcP仍於臨床試驗階段，但我們已獲得利用我們的基因工程改造的專有百日咳菌株作臨床及商業生產的批准，而我們相信已展示出我們的研發能力。

實質溝通及後續步驟

我們已於2018年1月就我們的嬰幼兒用在研DTcP取得臨床試驗申請批准。我們已在中國開始I期臨床試驗，並預期將在中國進行進一步臨床試驗。鑒於我們已就該在研疫苗取得一籃子臨床試驗申請批准，加上我們同樣取得一籃子臨床試驗申請批准的在研MCV的臨床試驗經驗，我們預期將於2020年完成所有嬰幼兒用在研DTcP的臨床試驗。迄今為止，國家藥監局並無就我們的嬰幼兒用在研DTcP提出任何反對或重大關注事項。

業 務

在研DTcP加強疫苗 – 臨床試驗階段

中國並無兒童用百白破加強疫苗。我們的在研DTcP加強疫苗是潛在的中國首創兒童用DTcP加強疫苗，而其與嬰幼兒用在研DTcP成分相同，因此具備同等安全水平、免疫原性及生產效率。詳情請參閱「我們的疫苗產品線 – 在研DTcP疫苗 – 嬰幼兒用在研DTcP – 臨床試驗階段」。

競爭

我們是中國唯一兩家研發在研DTcP加強疫苗的公司之一。下表為我們的在研DTcP加強疫苗與中國競爭對手的在研疫苗的比較：

研發企業	研發階段	開始現階段日期	適用年齡
康希諾生物	I期	2018年1月	4至6歲
賽諾菲巴斯德	III期	2013年11月	4至65歲

資料來源：灼識諮詢報告

目前，中國只有一種DTcP疫苗（賽諾菲巴斯德的DTcP加強疫苗，適用於4至65歲的年齡組）處於III期臨床試驗階段。然而，其自2013年11月起一直處於III期臨床試驗階段。

實質溝通及後續步驟

我們於2018年1月就在研DTcP加強疫苗取得臨床試驗申請批准。我們已在中國開始I期臨床試驗，並預期將在中國進行進一步臨床試驗。鑒於我們已就該在研疫苗取得一籃子臨床試驗申請批准，加上我們同樣取得一籃子臨床試驗申請批准的在研MCV臨床試驗經驗，我們預期將於2020年或之前完成所有在研DTcP加強疫苗的臨床試驗。迄今為止，國家藥監局並無就我們的在研DTcP加強疫苗提出任何反對或重大關注事項。

青少年及成人用Tdap – 準備提交臨床試驗申請

針對青少年及成人的百白破加強疫苗已列於發達國家常規的疫苗接種計劃。然而，中國並無獲批准的青少年及成人用百白破加強疫苗。此外，歐盟國家近年亦有此類疫苗短缺的問題。我們研發的青少年及成人用在研Tdap是潛在的全球最佳疫苗，可與Boostrix和Adacel等世界級疫苗競爭。與我們嬰幼兒用在研DTcP的成分相比，青少年及成人用在研Tdap的TT抗原含量略高，但百日咳抗原（FHA、PT及PRN）及DT抗原的含量較少，以符合國際行業標準。

業 務

臨床前研究

急性毒性測試。我們的青少年及成人用TdcP在小鼠體內的最高耐藥劑量高於1劑。給小鼠肌肉注射單劑量青少年及成人用TdcP，沒有觀察到毒性反應，表明受試小鼠並無急性毒性反應。

重複肌肉注射毒量性測試。我們的青少年及成人用TdcP在大鼠體內的安全劑量為三劑（共1.5毫升）。將大鼠分為兩組，一組為低劑量組（每次一劑），另一組為高劑量組（每次三劑）。每組每三週接受一次肌肉注射，連續五次，沒有觀察到全身毒性反應，表明大鼠並無全身毒性反應。

我們的青少年及成人用TdcP在臨床前研究中對動物顯示出良好安全性，並無出現不良反應。

競爭

中國並無針對青少年及成人的百白破加強疫苗。唯一的競爭對手是賽諾菲巴斯德研發的在研DTcP疫苗。詳情請參閱「我們的疫苗產品線 – 在研DTcP疫苗 – 在研DTcP加強疫苗 – 臨床試驗階段 – 競爭」。

在歐盟國家，預計我們的青少年及成人用在研TdcP將主要與葛蘭素史克銷售的Boostrix及賽諾菲巴斯德銷售的Adacel競爭。下表載列Boostrix、Adacel及我們的青少年及成人用TdcP的成分。

	BOOSTRIX (葛蘭素史克)	ADACEL® (賽諾菲)	青少年及成人用 TdcP (康希諾生物)
	<i>抗原含量 (0.5毫升/劑)</i>		
PT	8微克	2.5微克	8微克
FHA	8微克	5微克	8微克
PRN	2.5微克	3微克	3微克
FIM (包括FIM II及FIM III)	–	5微克	5微克

資料來源：灼識諮詢報告

與Boostrix相比，我們的青少年及成人用在研TdcP包含另外兩種百日咳抗原組分，即FIM II及FIM III，根據已發表的研究，已經證實在細菌黏附方面發揮重要作用，因此添加這些抗原可能帶來更佳的保護。與Adacel相比，我們增加了DT、PT及FHA抗原含量令其可產生更強的免疫應答。

業 務

我們使用我們專有的高產百日咳菌株生產青少年及成人用在研TdcP疫苗，因此與Boostrix和Adacel等疫苗相比，我們可實現具競爭力的產量。

實質溝通及後續步驟

我們青少年及成人用在研TdcP提交的臨床試驗申請於2016年8月獲國家食藥監局受理。然而，由於此為中國的新疫苗，中國藥典並無列明此種疫苗的規格及標準，而且我們在選取效價標準方面未能與國家食藥監局達成一致意見。於2018年1月，我們向國家食藥監局提交撤回臨床試驗申請的要求，並於2018年2月獲得受理。

歐盟就TdcP疫苗訂有完善的效價標準。因此，我們於2018年12月向FAMHP提出召開臨床試驗申請前會議的要求，以及提交了臨床前研究及臨床研發計劃等簡介資料以供查閱。臨床試驗申請前會議定於2019年2月舉行。我們計劃於2019年向比利時（作為歐盟的參考成員國）提交我們青少年及成人用在研TdcP的臨床試驗申請。我們計劃於2019年在歐盟開展I期臨床試驗。預期國家藥監局將參照主要發達國家的標準訂明TdcP疫苗的效價規格。我們計劃於2020年年底前在中國提交臨床試驗申請。

在研肺炎球菌疫苗

肺炎球菌疾病由肺炎鏈球菌引起，是引致全球發病率及死亡率的常見原因。肺炎球菌疾病可分為侵入性（主要包括菌血症和腦脊膜炎）及非侵入性（主要為社區獲得性肺炎及中耳炎）。肺炎球菌疾病於少年及老年人的發病率最高。目前，PPV23產品是中國主要的肺炎球菌疫苗，其不能用於兩歲以下的兒童且不能對老年人產生有效保護。全球重磅疫苗PCV13產品Pevnar 13於2016年在中國獲批，供中國嬰幼兒使用，於2017年佔市場份額33.0%。PPV23及PCV13產品均覆蓋超過90種肺炎鏈球菌血清型中的常見血清型。

我們正在研發一種全球創新的在研PBPV及一種經改良的在研PCV13。我們的在研PBPV初期將針對65歲以上老年人的非侵入性肺炎球菌疾病，而經改良的在研PCV13將首先針對兒童對抗侵入性肺炎球菌疾病。

業 務

PBPV – 取得臨床試驗申請批准

PBPV是全球創新的在研肺炎球菌疫苗。現時，PPV23產品及PCV13產品全為血清型產品，因此僅可有效針對最多23種血清型肺炎，但不能針對全部90多種血清型肺炎提供保護。我們的在研PBPV疫苗並非血清型疫苗，其採用基於肺炎球菌表面蛋白A (PspA，一種幾乎所有肺炎球菌表達的高度保守蛋白) 的抗原。一項大型全球研究結果顯示，自7個不同國家選取的99%以上臨床分離株，被分類為PspA家族1或家族2菌株。我們的內部研究亦顯示，自南京選取的約98%菌株屬於PspA家族1或2。因此，我們的在研PBPV有望較現時PPV23及PCV13產品在老年人中有更大的覆蓋範圍。

目前共有三個PspA家族，可細分為6個亞類。PspA家族1包含亞類1和2，家族2包含亞類3、4和5，家族3包含亞類6。我們的在研PBPV含有三種PspA蛋白，即PspA-RX1 (家族1，亞類2)、PspA-5668 (家族2，亞類4) 及PspA-3296 (家族2，亞類3)。根據已發表的研究及我們的臨床前研究，PspA蛋白可針對同一家族菌株提供有效保護，並可對其他家族或亞類的菌株提供有效的交叉保護。下表呈列我們的在研PBPV涵蓋的PspA亞類。

PspA家族	PspA亞類	康希諾生物PBPV	
		直接涵蓋	透過交叉反應 間接涵蓋
家族1	1和2	2(PspA-RX1) ⁽¹⁾	1
家族2	3、4和5	3(PspA-3296) ⁽²⁾ 4 (PspA-5668) ⁽³⁾	5
家族3	6	不適用 ⁽⁴⁾	不適用

資料來源：*Immunization of healthy adults with a single recombinant pneumococcal surface protein A (PspA) variant stimulates broadly cross-reactive antibodies to heterologous PspA molecules (2000)*

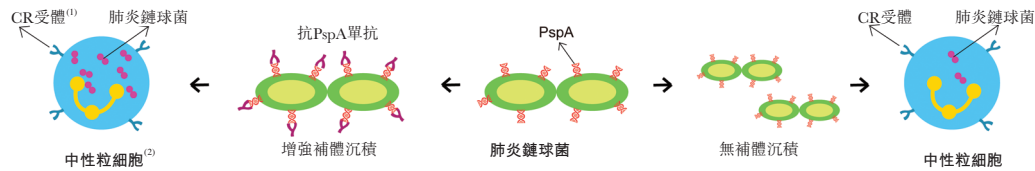
- (1) PspA-RX1為來自亞類2的蛋白。
- (2) PspA-3296為來自亞類3的蛋白。
- (3) PspA-5668為來自亞類4的蛋白。
- (4) 根據已發表的研究，亞類6菌株於中國較為罕見。

此外，我們於在研PBPV配方加入肺炎球菌溶血素類毒素(Ply-L460D)。臨床前結果顯示，Ply-L460D對主要肺炎鏈球菌病毒菌株具有保護作用。根據研究，Ply-L460D可進一步加強PspA蛋白對不同階段肺炎球菌感染提供的免疫防護。

業 務

作用機制

補體系統是先天性免疫防禦系統的重要部分。補體組成部分是正常漿細胞中的不耐熱組成部分，促進抗體對細菌的調和能力，令巨噬細胞得以殺死細菌。補體組成部分在並無PspA或添加抗PspA抗體的情況下，於肺炎球菌表面沉積，從而加快吞噬細胞清除肺炎球菌。我們的在研PBPV透過基於PspA的抗原引發抗PspA抗體。在研PBPV的配方中包含三種PspA抗原，將可透過直接及交叉保護確保廣泛的覆蓋範圍。



- (1) CR受體指與補體系統的蛋白質結合的補體受體，因此可以在沒有抗體介導的情況下檢測病原體。CR受體可以在吞噬細胞中發現。
- (2) 中性粒細胞是一種白細胞。

現有疫苗的局限性

現有世界一流的肺炎球菌疫苗是PCV13產品。儘管Prevnar 13目前於中國僅被批准用於嬰兒，但在發達國家其亦被用於成年人，包括老年人。PCV13產品存在以下局限性：

- **血清型覆蓋有限。**PCV13產品（例如Prevnar 13）不能針對全部90多種肺炎球菌血清型提供保護。儘管PCV具有明顯的整體優勢，但研究顯示由於血清型的不斷出現或替代而令非疫苗血清型導致的肺炎球菌疾病發病率有所上升，這表明PCV13產品提供的保護日漸變得不足。
- **綴合其他血清型的技術挑戰。**PCV13產品將13種多糖綴合成載體蛋白，這已經創造出一種相對複雜的疫苗。研究表明，載體蛋白的有限選擇限制了含有額外多糖的PCV產品的研發。此外，可用於疫苗的載體蛋白總量也有所限制。因此，其他血清型的綴合具有技術挑戰性。

目前中國適用於老年人的肺炎球菌疫苗均為PPV23產品。作為多糖疫苗，PPV23產品不產生免疫記憶並且疫苗刺激的抗體不具有對抗原的高親和力。因此，PPV23產品對65歲以上的老年人提供的保護較弱。此外，PPV23產品僅覆蓋23種血清型，因此亦在血清型覆蓋方面具有局限性。

業 務

我們在研PBPV的優勢

我們的在研PBPV通過以下方式解決了PCV13和PPV23產品的局限性問題：

- *更廣泛的覆蓋範圍*。根據研究，我們的在研PBPV覆蓋至少98%的肺炎球菌株。
- *有效預防非侵入性肺炎球菌疾病*。我們的在研PBPV主要可以令個體預防非侵入性肺炎球菌疾病，包括社區獲得性肺炎和中耳炎。

臨床前研究

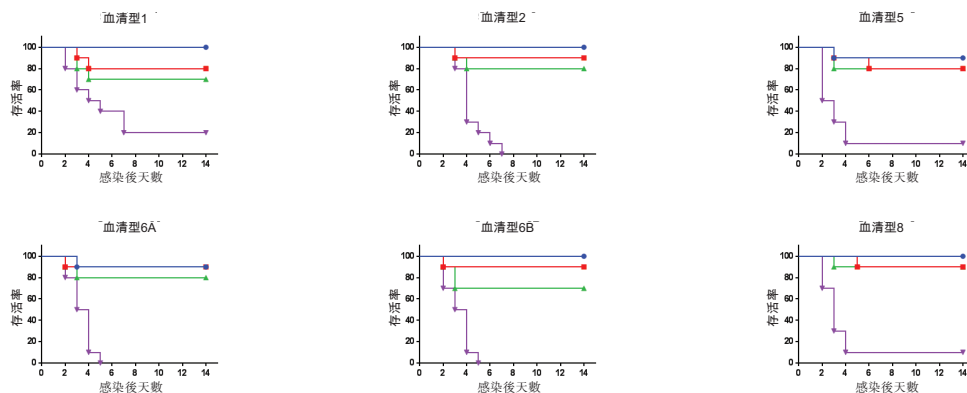
安全性

急性毒性測試。我們的在研PBPV在小鼠體內的 最大耐藥劑量 高於1劑（50微克／0.5毫升），這相當於設計人體單一臨床劑量。給小鼠肌內注射單劑量在研PBPV，14天後沒有觀察到明顯的毒性反應，表明受試小鼠並無急性毒性反應。

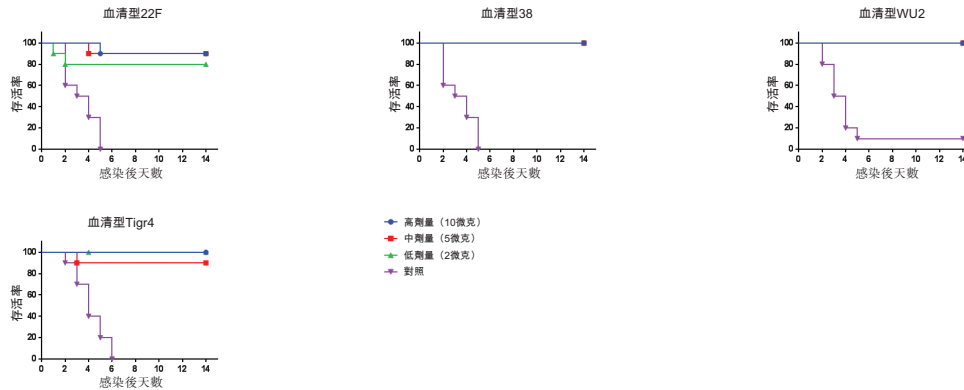
重複肌內注射毒性測試。我們的在研PBPV在食蟹猴體內的安全劑量為五劑（共2.5毫升），相當於設計人體單一臨床劑量的五倍。重複肌內注射四次，每次（每三週）五劑量後，沒有觀察到全身毒性反應，表明食蟹猴並無全身毒性反應。

功效

我們在三個研究組的小鼠中進行在研PBPV皮下注射，包括一個10微克／次組，一個5微克／次組和一個1微克／次組，每組有10隻小鼠。一個10隻小鼠的對照組會接受模擬治療。接種疫苗後的42天，這四個組受來自10種肺炎疾病臨床分離株（血清型1、WU2、5、6A、6B、8、22F、38、2和Tigr4）的菌株攻擊。下列圖表載列攻擊後14天內觀察存活率。



業 務



資料來源：臨床前研究結果概要。

我們的臨床前研究結果顯示，對照組中約80%至100%的受試小鼠於攻擊後14天死亡，而高劑量組中90%至100%的受試小鼠存活，中劑量組中80%至100%的受試小鼠存活，而低劑量組中70%至100%的受試小鼠存活。該等結果表明在受試小鼠中具有良好的免疫原性。

結論

我們的在研PBPV在臨床前研究中對動物顯示出良好的免疫原性及安全性，並無出現不良反應，表示在研PBPV可進行臨床試驗。

競爭

我們的在研PBPV作為一種全球創新肺炎球菌疫苗而開發。其他公司，包括葛蘭素史克及賽諾菲巴斯德亦正在研發並非血清獨立型的新型抗肺炎球菌疫苗，但均並未獲批准。

實質溝通和後續步驟

我們的在研PBPV已於2018年10月獲得臨床試驗申請批准。我們計劃在2019年開始對成人進行在研PBPV的I期臨床試驗。我們預期分別於2019年及2022年完成I期臨床試驗及III期臨床試驗。

PCV13i – 已提交臨床試驗申請

我們正在研發潛在的最佳改良在研PCV13（或PCV13i），該疫苗將與適用於2歲以下兒童的Pneumovax 13構成競爭。Pneumovax 13是達到世界級標準的PCV13產品和重磅疫苗。我們基於我們專有的結合疫苗生產專業技術，於在研PCV13的綴合設計和生產工藝中作出了改進。

業 務

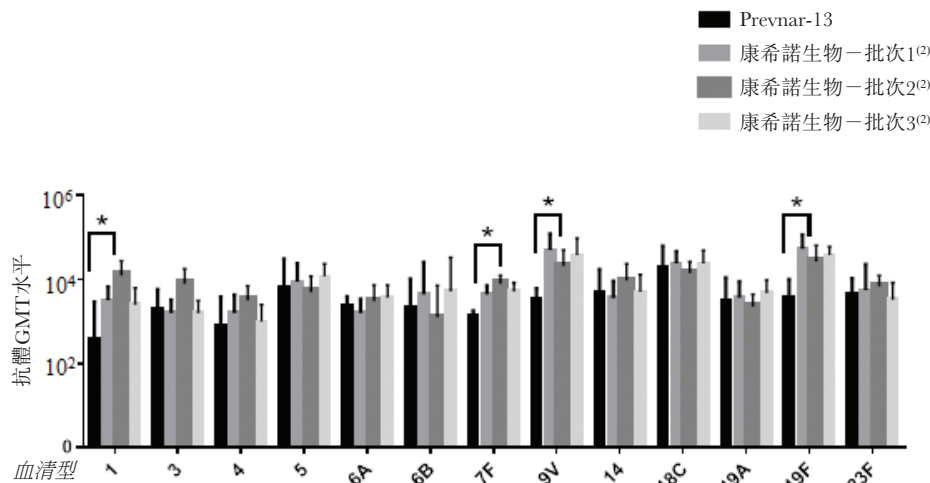
作用機制

我們的在研PCV13i乃採用結合平台技術研發。其將針對13種肺炎球菌細菌血清型的13種多糖與載體蛋白CRM197及TT結合以產生對侵入性肺炎球菌疾病的免疫應答。相關的結合機制與我們的在研MCV相同。詳情請參閱「—我們的疫苗產品線— 在研MCV— 臨近商業化的在研疫苗— 作用機制」。

臨床前研究

免疫原性

在免疫原性測試中，針對13種血清型中的四種（血清型1、血清型7F、血清型9V及血清型19F）的抗體的GMT水平顯著高於Pevnar 13，而其他九種血清型的抗體的GMT水平與Pevnar 13相當。下圖顯示在臨床前研究中我們的在研PCV13i較Pevnar 13具有更好的免疫原性。



資料來源：臨床前研究結果概要

- (1) 血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及23F是PCV13產品所涵蓋的13種血清型。
- (2) 批次1、批次2及批次3是用於臨床前研究中與Pevnar 13進行比較的三個批次。

結論

我們的在研PCV13i在臨床前研究中對動物顯示出良好的免疫原性。

業 務

競爭

預計我們的在研PCV13i將與Pevnar 13構成競爭。與Pevnar 13相比，我們在在研PCV13i的結合設計和生產工藝中進行了以下重要改進。與載體蛋白DT和TT相比，CRM197無毒性，因此降低了安全隱患。然而，根據研究，使用大量載體蛋白會抑制綴合物的免疫原性，但兩種載體蛋白的組合使用可以緩解這種抑制。因此，我們採用第二載體蛋白TT盡量降低僅使用CRM197的抑制作用。根據臨床前研究，我們的在研PCV13i顯示出較Pevnar 13更好的免疫原性，當中四種血清型引發較高的GMT水平，另外九種血清型引發相若的GMT水平。我們相信這歸因於我們優化生產工藝。

除Pevnar 13外，我們亦預期與其他現有的主要在研PCV13構成競爭。下表顯示中國現有的主要在研PCV13。

研發企業	研發階段	載體蛋白
沃森	已提交新藥申請	TT
民海	III期	DT、TT
蘭州生物製品研究所有限責任公司	II期	TT
北京科興	I期	CRM197
成都安特金生物技術有限公司	臨床試驗申請獲批准	未知
康希諾生物	已提交臨床試驗申請	CRM197、TT

資料來源：中國食藥檢定研究院、灼識諮詢報告

(1) 北京科興的I期在研PCV13乃採用我們向其許可的PCV技術研發。

在所有主要的在研PCV13中，我們是唯一使用CRM197與TT組合作為載體蛋白的公司。CRM197無毒性，故優於僅使用基於毒素的DT。

實質溝通及後續步驟

我們向國家食藥監局提出召開臨床試驗申請前會議的要求，國家食藥監局作出回應要求我們提交資料集。我們於2018年7月提交相關資料集，並於2018年12月提交臨床試驗申請。

由於PCV13i利用了PCV13的成熟技術（PCV13應用的技術為我們向北京科興授權的技術，而PCV13為在中國處於I期臨床階段的在研疫苗），加上考慮到我們已作充足準備以及最近於2018年7月出台有關加快臨床試驗申請審評審批程序的法規，預計我們的在研PCV13i將於60天審查期後隨即開始臨床試驗。因此，我們將於2019年完成I期臨床試驗，並將於2022年完成III期臨床試驗及於2024年獲得新藥申請批准。

業 務

具有概念驗證的臨床前計劃

我們在臨床前計劃中有六種在研疫苗，包括一種在研聯合疫苗和其他五種針對帶狀皰疹、腦膜炎、脊髓灰質炎、腺病毒和寨卡病毒的疾病特異性在研疫苗。特別是，

- **帶狀皰疹疫苗**。根據灼識諮詢報告，帶狀皰疹在老年人中具有高發病率。其對患者造成劇痛，並因而產生重大醫療開支。我們將尋求利用我們的病毒載體平台技術研發較現有主流疫苗相比療效更佳的新一代帶狀皰疹疫苗。
- **腦膜炎B疫苗**。目前的結合疫苗保護中國最流行的血清群A、C、W135及Y，但並不保護血清群B。根據灼識諮詢報告，自結合疫苗的研發以來，血清群B腦膜炎奈瑟菌已成為腦膜炎的主要發病原因。我們將尋求利用我們在蛋白結構設計方面的優勢研發腦膜炎B疫苗，以應付此逐漸出現的尚未滿足醫療需求。
- **IPV**。根據灼識諮詢報告，全球對根除脊髓灰質炎的努力促成了對IPV的巨大需求，而目前IPV亦出現供應短缺。IPV的研發將有助於我們借助DTcP疫苗組合組成聯合疫苗，與Pentacel及Infanrix等全球重磅疫苗競爭。

我們的許可安排及合作

與我們的主要產品有關的許可協議

與麥克馬斯特大學的獨家許可協議

於2011年7月，我們與麥克馬斯特大學訂立獨家許可協議（「**麥克馬斯特許可協議**」）。根據麥克馬斯特許可協議，麥克馬斯特已授予我們一項全球獨家許可，以根據麥克馬斯特大學擁有的有關結核病加強疫苗及其I期臨床試驗的技術信息權製造、使用、提供出售、出售、進口、租賃或以其他方式處置結核病領域的產品（「**獲許可產品**」），以及麥克馬斯特大學許可的相關腺病毒專利權的非獨家分許可。我們負責在作出商業上合理的努力以設計、研發及商業化獲許可產品。

根據麥克馬斯特許可協議，麥克馬斯特大學有權收取最多105,000加元的階段付款，其中我們於截至最後實際可行日期已支付65,000加元。我們已同意向麥克馬斯特大學支付專利權使用費，金額相當於我們在Ad5Ag85A技術的專利權和技術信息權存

業 務

在的任何國家就獲許可產品的低個位數銷售淨額。我們支付專利權使用費的義務將於按我們在不同國家首次銷售日期起計八年到期當日或協議終止當日（以較早者為準）終止。

麥克馬斯特許可協議將於(a)合約期20年；或(b)就Ad5Ag85A技術所授出的任何專利最後到期或被放棄（以較早者為準）時終止；惟麥克馬斯特向我們提前終止協議則除外。我們可事先向麥克馬斯特大學發出至少三個月書面通知以自願終止協議。麥克馬斯特大學有權在我們未能達成階段目標、破產或資不抵債、第三方索償、我們不再開展業務、拖欠專利權使用費及我們違反協議進行分許可的情況下終止該協議。

麥克馬斯特大學將擁有及管理與麥克馬斯特大學作出的Ad5Ag85A技術改進相關的所有專利申請，而我們將有權單獨及獨家享有有關我們所作任何改進的任何權利，包括但不限於專利權或專利申請權。麥克馬斯特大學將有權利用我們所作出的該等改進，惟僅限於進一步學術、調查及教育目的。

與加拿大國家研究委員會的非獨家許可協議

於2014年2月，我們與加拿大國家研究委員會訂立非獨家許可協議（「加拿大國家研究委員會許可協議」）。根據加拿大國家研究委員會許可協議，我們獲授一項全球非獨家許可，可於病毒載體生產領域複製、製造、使用、出售及出口任何使用加拿大國家研究委員會技術、專業知識及與293SF-3F6細胞系主細胞庫相關的其他技術信息（「加拿大國家研究委員會技術」）研發的產品，或委聘承包商複製或製造任何該等產品，或修改加拿大國家研究委員會技術。加拿大國家研究委員會授權我們，且我們同意利用一切合理機會承認加拿大國家研究委員會乃加拿大國家研究委員會技術的來源。

根據加拿大國家研究委員會許可協議，我們已於2014年向加拿大國家研究委員會支付一筆一次性的低六位數字許可費，於該協議項下並無任何未繳付的應付許可費。

除非提前終止，否則加拿大國家研究委員會協議具有永久性。加拿大國家研究委員會協議可(i)直至試用期結束前由我們以書面通知單方面終止；(ii)由加拿大國家研究委員會於（其中包括）我們破產、資不抵債或通過清盤決議案時終止；及(iii)由任何一方因不履行合約或違約時終止。

倘加拿大國家研究委員會對加拿大國家研究委員會技術進行無法被單獨使用的添加或更改，則該等添加或更改將成為獲許可的加拿大國家研究委員會技術的一部分。倘我們對加拿大國家研究委員會技術進行無法被單獨使用的添加或更改，我們須向加拿大國家研究委員會提供與該等添加或更改有關的所有可獲得技術信息，且我們被視作許可加拿大國家研究委員會將該等添加或更改用於若干研發及政府用途。

業 務

加拿大國家研究委員會負責作出合理努力以於其選擇的國家獲取及管有涵蓋加拿大國家研究委員會技術的專利，成本自行承擔。我們有權要求加拿大國家研究委員會於其並未選擇的國家獲取及管有專利，成本由我們承擔。

與北京科興的非獨家對外許可協議

於2009年3月、2009年11月、2011年12月及2015年1月，我們就PCV技術與北京科興訂立一系列協議（統稱「北京科興許可協議」）。根據現行有效的北京科興許可協議，我們已授予北京科興一項有關我們PCV技術（包括與CRM197載體蛋白有關者）的全球非獨家許可，以研發、生產及商業化PCV產品。在業務發展初期，由於我們作出策略性決定，把相對有限的資源集中於研發我們產品線中的其他在研疫苗，故我們將若干PCV技術對外許可，而對外許可安排的階段付款和專利權使用費將為我們提供穩定的收入來源以補充我們的營運資金。各方均有權使用PCV技術研發其本身的PCV產品，或分許可國內公司以共同研發PCV產品。各方負責其本身PCV產品的研發活動和備案流程。考慮到肺炎球菌疫苗的中國市場龐大，加上目前中國主要的肺炎球菌疫苗PPV23產品存在局限性，我們認為北京科興的在研PCV不會對我們在研PCV的需求造成重大不利影響。此外，我們在研PCV13i採用的技術較我們向北京科興許可的技術有所提升。

根據北京科興許可協議，我們有權自北京科興收取階段付款最多1.8百萬美元，全部款項已於業績記錄期前悉數支付予我們。北京科興已同意向我們支付專利權使用費，金額相當於通過任何分許可及共同研發所研發的PCV產品商業化所在任何國家或地區的低個位數銷售淨額。

該北京科興許可協議可經雙方協定隨時終止。倘一方違約及有悖北京科興許可協議的目的，另一方有權提前單方面終止協議。

根據北京科興許可協議，各方擁有與其本身作出的PCV技術改進有關的知識產權，並有權於該等改進的任何轉讓及許可中享有優先權。北京科興有權保留其獲交付有關PCV技術的任何文件及信息，且不限制其未來使用。

業 務

與我們的非主要產品有關的合作協議

與軍事醫學科學院生物工程研究所的研究合作

2014年埃博拉病毒爆發後，我們與軍事醫學科學院生物工程研究所（「**BAMMS**」）展開Ad5-EBOV的研究及合作。根據該合作安排，我們與BAMMS合作評估EBOV的免疫原性和安全性、進行臨床試驗、提交Ad5-EBOV的註冊申請。我們負責產品生產。我們與BAMMS共同在中國獲得Ad5-EBOV作應急使用及國家儲備的新藥申請批准。儘管我們須遵守合作協議下限制公開披露該等協議條款的保密責任，我們的合作協議並無被任何相關主管部門標記、要求標記及釐定為涉及或可能涉及國家機密。考慮到上述情況及根據相關中國法律，我們的中國法律顧問認為我們與BAMMS之間的合作協議並不涉及國家機密。此外，我們已經並且能夠為相關專業人士提供我們的賬簿及紀錄以及彼等認為就其履行上市籌備工作及[編纂]後工作而言屬必要的其他資料，我們亦能夠為監管機構提供彼等認為就履行其監管職能而言屬必要的資料。

與Vaccitech Limited的研究合作

主合作協議

於2018年9月4日，我們與Vaccitech Limited訂立一項主合作協議（「**Vaccitech主合作協議**」）。根據Vaccitech主合作協議，各訂約方可討論一項或多項計劃的潛在合作。倘各訂約方希望進行項目，則各訂約方同意採取合理努力以協定方式完成及簽立協議。各該等項目協議均通過引用納入Vaccitech主合作協議的條款。

就任何共同研發的產品而言，各訂約方有責任向另一方提供各項目協議中訂明的所有材料，並同意向另一方授予使用相關材料的非獨享、不可轉讓、不可分許可、無需繳付專利權使用費的許可，並僅作各項目用途。除非另有協定，否則我們有權並有責任生產及供應任何一方在其各自地區內開發及銷售任何產品所必要的所有原始毒種及GMP腺病毒材料。我們同意按銷售成本15%至30%的價格，供應Vaccitech Limited（「**Vaccitech**」）將用以生產由Vaccitech或（其分許可持有人）於Vaccitech的地區內銷售的產品的任何該等材料，而該銷售成本相等於我們或我們的分包商就我們（或我們的分許可持有人）在我們地區內的銷售所製造的相關材料的合理銷售成本。我們的地區包括中國（包括台灣、香港及澳門）、馬來西亞、泰國、緬甸、印尼、老撾、越南及菲律賓。Vaccitech的地區被界定為我們的地區以外的世界其他地區。

業 務

該Vaccitech主合作協議的年期為十年。Vaccitech主合作協議可於雙方同意下提前終止。倘任何一方發生重大違約，且有關違約行為無法補救，或有關違約行為可予補救但該訂約方未能於收到書面通知後30天內作出補救，則另一方可通過書面通知終止協議。

各訂約方向另一方授予無需繳付專利權使用費、非獨享的許可，以在於另一方地區內進行項目所必需的範圍內使用其相關的背景知識產權，以及為代表另一方執行服務的任何經協定的分包商分許可的權利。除非項目協議另有協定，否則任何對有關訂約方背景知識產權及所有相關知識產權的修訂、增強或改進（「改進」）將由發起方擁有，就授予另一方的許可而言將被視為背景知識產權。各訂約方於改進中可能擁有的任何權利、所有權和權益均轉讓至另一方，以使另一方於改進中擁有完整的擁有權。在訂約方就項目或該協議或項目協議項下的其他項目進行的活動過程中創建、生成、開發、衍生、構思或首先付諸實行，而非來自任何一方的背景知識產權或改進及所有相關知識產權的任何新的知識產權，將由各訂約方以股份方式擁有，以反映各訂約方於新知識產權中按照英國專利法原則釐定的創造性貢獻（除非相關項目協議另有訂明）。

Vaccitech主合作協議下的ChAdOx帶狀皰疹項目協議

作為Vaccitech主合作協議的一部分，於2018年9月4日，我們與Vaccitech訂立一份項目協議，目標是研發出一種可成為Shingrix的競爭對手的帶狀皰疹疫苗（「**ChAdOx帶狀皰疹項目協議**」）。根據該ChAdOx帶狀皰疹項目協議，Vaccitech負責提供資金及承擔（其中包括）最終結構設計及建造、對應結構測試、與Shingrix進行臨床前比較、穩定性保證、原始毒種試製及遺傳穩定性評估、原始毒種生產、所有生產規範標準相關活動的聯合監管規劃和設置以及向英國藥品及保健品管理署(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)提交臨床試驗申請，並（視乎資金情況而定）於英國進行I期臨床試驗。我們負責提供資金及承擔（其中包括）原始毒種出廠試驗、GMP穩定性試驗、GLP毒理學研究、檢測開發、向國家食藥監局提交臨床試驗申請及在中國進行I期臨床試驗。截至最後實際可行日期，Vaccitech已完成六個階段目標。我們尚未到達任何階段目標。II期及III期臨床試驗有待於進一步磋商後進行。

業 務

我們已同意向Vaccitech支付50,000英鎊的預付款。我們已同意一項基於成功進行臨床試驗及產品商業化而定的Vaccitech階段付款計劃。我們已同意向Vaccitech支付我們地區內產品銷售淨額中雙位數的專利權使用費，且我們有權自Vaccitech收取Vaccitech地區內產品銷售淨額低個位數的專利權使用費。我們已同意在有需要時減少專利權使用費，以獲得產品的許可或自由實施。有關專利權使用費的法律責任將於專利到期或產品首次商業銷售十年後終止，以較遲者為準。

倘我們將產品權利分許可或銷售予聯屬公司以外的第三方，則Vaccitech有權獲取交易價值的15%至16%。各訂約方同意提供ChAdOx帶狀皰疹項目協議內訂明的關鍵背景知識產權。各訂約方預計，進行項目將會帶來ChAdOx帶狀皰疹項目協議內訂明的項目成果及新的知識產權，包括產品、非臨床研究數據、臨床研究數據、生產工藝潛在的新知識產權及全面的監管方案。

各訂約方採取一切適當努力分別訂立書面供應協議，據此我們同意生產及供應所有該項目必要的產品以及由各訂約方按照Vaccitech主合作協議及該ChAdOx帶狀皰疹項目協議開發產品。倘各訂約方無法就該供應協議達成共識，彼等必須遵守Vaccitech主合作協議所載的爭議解決程序。就我們根據供應協議為Vaccitech生產以供在Vaccitech地區內銷售的所有ChAdOx帶狀皰疹產品而言，Vaccitech同意向我們支付按相當於我們生產該等產品所產生成本加上該等成本額外20%計算的費用。

研發

作為一間領先的後期疫苗研發公司，我們已累積強大的研發能力，以識別及研發高潛力及高質量在研疫苗。我們的研發活動由世界一流的科學和管理團隊領導，他們擁有來自全球製藥或生物技術公司（如賽諾菲巴斯德、阿斯利康和惠氏（現為輝瑞）等）的深厚專業知識。有關更多詳情，請參閱「一 競爭優勢 – 來自全球領先的生物製藥公司的世界頂尖科學和管理團隊」。

我們的創始人在疫苗研發方面累積的豐富經驗和技術知識為我們四大平台技術的發展作出了莫大貢獻。舉例而言，我們創始人在採用基於肺炎球菌表面蛋白PspA序列衍生的抗原研製疫苗相關的經驗和技術為我們的蛋白結構設計和重組平台技術作出了貢獻，我們創始人的多糖蛋白結合技術（包括由創始人以注資方式注入本公司的肺炎球菌多糖疫苗生產方法）亦促進了我們發展結合平台技術，而我們創始人在新型鋁佐

業 務

劑的相關經驗和技術亦幫助了我們發展製劑技術。我們的平台技術涵蓋了疫苗研發技術中的主要先進技術，為我們的研發奠定基礎，令我們能夠以具有成本效益的方式研發疫苗。此外，我們的平台技術彼此互補，為我們的研發工作製造協同效應。例如，製劑技術在疫苗配方方面支持所有其他平台作疫苗組成。該等平台技術亦有助於我們研發專利技術，當中許多與創始人的技術相關並源於他們的技術。有關我們知識產權（包括專利及專利申請）的詳情，請參閱「一 知識產權」及「附錄七－法定及一般資料－B.有關我們業務的進一步資料－2.我們的知識產權」。

下表載列我們的平台技術與專利及專利申請之間的關係。

平台技術	專利／專利申請		
	專利／申請編號	狀態	詳情
蛋白結構設計和 重組技術	201210259916.X	已獲批	一種無細胞百日咳疫苗的生產方法
	201510321238.9	已申請	一種用於製備破傷風毒素的培養基及其應用
	201110455047.3	已獲批	去除人同源性的肺炎鏈球菌表面蛋白A、純化方法及用途
	201310211440.7	已獲批	一種去除人同源性的肺炎鏈球菌表面蛋白A、純化方法及用途
	201410605626.5	已獲批	預防肺炎鏈球菌感染性疾病的免疫原性組合物及製備方法
	201410419379.X	已獲批	增強HPV抗原表位肽免疫原性的方法及類病毒顆粒、顆粒製備方法與應用

業 務

平台技術	專利／專利申請		
	專利／申請編號	狀態	詳情
	201510354710.9	已獲批	多價腦膜炎球菌製劑盒、疫苗製劑及其製備方法
	201810693844.7	已申請	一種多價肺炎球菌結合疫苗的製劑組合及其應用
	201410114934.8	已獲批	一種肺炎球菌多糖蛋白綴合疫苗及其製備方法
結合技術	201610879330.1	已申請	一種增強多糖抗原免疫原性蛋白載體及其製備方法與應用
	201710469962.5	已申請	一種結核桿菌Os-tb寡糖綴合物及其製備方法與應用
	201610788095.7	已申請	一種結核桿菌PGL-tb1寡糖綴合物及其製備方法與應用
	201510638297.9	已申請	一種流感嗜血桿菌融合蛋白及其構建方法與應用
	201610838392.8	已申請	一種C-Ps單克隆抗體及其製備和應用
基於腺病毒載體 疫苗技術	201611100644.3	已申請	一種腺病毒冷凍乾燥添加劑及腺病毒凍乾製劑
	201710778032.8	已申請	降低可複製性腺病毒產生的細胞株及構建方法和應用
製劑技術	我們的製劑技術廣泛應用於任何使用該平台研發的產品，並與多項相關專利及專利申請有關。		

業 務

研發團隊及活動

內部研發團隊和活動

我們的內部研發團隊參與產品研發的所有階段，從臨床前研究、實驗室研究到臨床試驗、監管備案及流程開發。我們的內部研發團隊由我們的首席科學官兼聯合創始人朱博士領導。朱博士擁有在大型及小型生物技術公司從事研發的豐富經驗，並曾在疫苗領域取得多項成就。詳情請參閱「董事、監事及高級管理層」。我們的內部研發團隊進一步分為一個臨床前研發團隊、一個醫療／臨床團隊和一個監管備案團隊。臨床前研發團隊由Zhongqi Shao博士領導，主要負責概念驗證臨床前評估、制定生產工藝和配方、分析和測試以及新技術和項目發起。臨床前研發團隊下設八個部門。醫療／臨床團隊和監管備案團隊均由許麗鋒女士領導，彼為我們的監管及臨床事宜副總裁。許麗鋒女士在疫苗行業擁有超過25年經驗。醫療／臨床團隊主要負責臨床試驗研究的設計和管理，包括挑選臨床試驗場地。我們根據多項因素挑選臨床試驗場地，包括現場設施是否切合我們的臨床研究需要、是否具備合資格人員及研究對象。監管備案團隊主要負責疫苗審批程序和監管我們的研發項目以確保其符合相關中國法規。截至最後實際可行日期，我們的內部研發團隊由107名僱員組成，其中68.2%持有研究生或以上學歷及96.3%持有本科或以上學歷，以生物學、醫學及藥理學為主。

截至2016年、2017年及2018年12月31日止年度，我們的研發開支總額分別為51.7百萬元人民幣、68.1百萬元人民幣及113.6百萬元人民幣。截至2018年12月31日，我們將在研MCV臨床試驗費用31.6百萬元人民幣資本化。詳情請參閱「財務資料」。我們預期我們的研發開支將隨着我們日後疫苗研發計劃的推進而普遍增加。

外包研發活動

根據行業慣例，我們將某些與研發活動有關的測試活動外包予獨立第三方CRO。該等測試活動主要包括安全性評估、與包裝材料的兼容性研究以及抗原組分質量測試或結構測試。此外，我們還鼓勵CRO進行我們的部分臨床試驗。我們密切監控及管理該等CRO的活動，以確保其進展和質量，包括(i)要求CRO根據《藥物臨床試驗質量管理規範》進行臨床試驗；(ii)進行定期審查；及(iii)委聘第三方對進行臨床試驗的CRO進行審核。

業 務

研究設施

我們有一幢研發中心，總建築面積約為12,000平方米。我們研發中心裡的GMP中試車間已通過EMA的QP檢查。我們相信，我們是中國唯一通過此項檢查的疫苗公司。我們的研發中心配備研究、流程開發和分析實驗室以及臨床前和臨床試驗設施，擁有先進的設備及機械，包括發酵設備、過濾和濃縮機械、表徵和分離蛋白質設備，以及令我們能夠在無菌環境下工作的設備。

認可與補助

我們參與或承辦多個政府資助的藥品研發項目，證明我們的研發能力得到認可。例如，我們的在研PBPV及Ad5-EBOV項目已獲認可為「國家科技重大專項重大新藥創製專項立項」。因此，於2015年及2016年，我們已獲得政府補助，為該等在研疫苗的臨床試驗及生產過程的開發提供支援。於2016年，我們的應急用腺病毒載體疫苗的可擴展生產獲認可為「國家科技重大專項艾滋病和病毒性肝炎等重大傳染病防治專項立項」。我們的MCV4於2017年得到天津市科學技術委員會科技重大專項與工程的支持。請參閱「財務資料－若干合併綜合收益表項目的說明－其他收益」。

商業化

我們已開始構建商業化架構，主要專注於中國的私人疫苗市場。

業 務

營銷策略

我們已制定了以下營銷策略，以為我們的疫苗產品線探索、滲透和開發市場：

- *著眼於私人疫苗市場。*與公共疫苗市場相比，私人疫苗市場銷售的劑量較少，價值卻較高，因而擁有更大的增長潛力。我們相信，我們的產品將憑藉質量及創新而有力競爭，並且可滿足私人疫苗市場的需要。
- *促進市場及品牌認知。*我們參與以醫生為主的營銷活動，並出席學術研討會，期間我們的業界領先專家及商業化團隊成員就最新行業趨勢、研究進展及我們產品優勢與疾控中心、醫生、KOL及疫苗或疾病預防行業的其他醫療保健專業人士進行信息交流及學術討論。此外，我們計劃推出新疫苗以緊貼發達國家的研發步伐，從而加強我們的品牌認知度。
- *推出前市場研究及分析。*我們計劃針對新生嬰兒的父母和老年人口以及高危人口，提高公眾對不同年齡組接受免疫接種益處的認識。我們亦計劃進行研究及分析以深入了解我們的目標市場及人口，藉此制定更有效的銷售及營銷策略。

銷售網絡

國內市場

我們預期我們的商業化活動主要集中於中國。根據適用中國法律及法規，疫苗須直接向中國疾控中心出售，因此，預計疾控中心將成為我們的主要客戶。公共市場的疫苗乃透過集體競標過程向省級疾控中心銷售並向疫苗接種點分派。私人市場的疫苗通過由省級疾控中心管理的招投標過程獲得採購資格。合資格的疫苗其後由地方疾控中心採購並向疫苗接種點分派。

業 務

我們預期於全國多達約30個經濟發達城市建立內部商業化團隊，並逐步滲透至低線城市。商業化團隊的主要職責是(i)建立及支援我們的銷售隊伍；和(ii)開發及進行商業化計劃。在我們的副總裁武勇慧先生（彼於國際及國內製藥及疫苗公司的銷售及營銷領域擁有約15年經驗）的領導下，我們計劃根據我們目前的臨床試驗及產品商業化計劃，於2019年年底前將我們內部的商業化團隊擴大至約100名成員及於2022年年底前擴大至約370至380名成員。同時，我們計劃建立地方業務合作夥伴網絡，以提高公眾對免疫接種益處的認識以及在我們短期內無法覆蓋的低線城市推廣我們的產品。

我們計劃建立高效冷鏈物流供應商網絡，主要包括儲存、倉儲以及長途、區域和本地的運輸及配送服務，以確保我們的疫苗配送符合溫度和相關法律法規的其他要求。

國際市場

我們亦致力於在中國境外商業化在研疫苗。例如，我們已就我們的Ad5-EBOV向世衛組織提交了「世界衛生組織緊急評估簡要產品摘要文件」。我們亦將繼續與其他國家的政府部門以及GAVI等其他國際機構進行討論，以探索成為儲備疫苗的機會。

此外，由於我們的在研疫苗不含動物配方，故在伊斯蘭國家及印度擁有競爭優勢。於2018年4月，我們與獨立第三方深圳市邁高生物科技有限公司（「深圳邁高」）訂立獨家出口代理協議。深圳邁高為一家中國國內企業，提供疫苗及其他生物製劑產品的全面服務，包括研究、註冊、出口及銷售服務，並擁有超過十年經驗，其業務覆蓋超過30個國家，服務對象為多家知名的國內製藥公司。根據獨家出口代理協議，深圳邁高獲委任為我們的獨家代理商，擁有於印度註冊、推廣、銷售、分銷及零售我們MCV4產品的獨家權利。我們已指定深圳邁高為我們的獨家代理商，以委聘本地第三方進行產品註冊審批申請。深圳邁高有責任向我們提供產品註冊計劃及臨床試驗計劃（如需要）以供我們批准，並須承擔所有與產品註冊審批相關的費用。支持產品註冊及審批程序的所有知識產權均屬於我們。深圳邁高負責準備推廣及銷售材料，所有該等材料須經我們預先審批。產品通過審批後，其負責向我們下單及與印度經銷商訂立協

業 務

議。深圳邁高須於我們確認訂單後向我們作出預付款，而其就任何採購向我們作出的付款不受印度經銷商結欠任何款項所影響。該協議為期五年，自獲得於印度商業化批准之日起自動延長另外五年。倘我們的MCV4產品未能於2018年4月起計三年內在印度取得註冊批准，任何一方均有權終止該協議。我們亦計劃以類似方式進軍伊斯蘭國家市場（如中東國家）。

於2018年下半年，我們向意大利疫苗生產商VaxYnethic S.r.l.（「**VaxYnethic**」）銷售疫苗組分而產生收益，並與VaxYnethic訂立一項疫苗組分供應協議，據此，我們預期日後將繼續產生收益。根據該協議，我們同意生產並向VaxYnethic提供若干關鍵的疫苗組分，例如多醣及載體蛋白，而VaxYnethic將於其技術平台的研發中使用該等組分生產多款疫苗產品。我們相信，這項合作將為我們在歐洲及全球其他市場的策略性業務發展作好準備。根據該協議的條款，疫苗生產商會將其採購額的季度預測發送給我們。每個季度預測的第一季度和第二季度的預測數量具有約束力。該協議將一直生效，直至VaxYnethic通知我們就其已停止開發含有我們供應的疫苗組分的產品，或VaxYnethic向我們發出六個月的事先書面通知為止。此外，倘發生重大違約，而違約方未於有關接獲該違約的書面通知起計30日內解決有關違約，則我們或VaxYnethic可中止協議。

定價政策

我們將根據產品質量、市場上的競爭狀況及負擔能力等多項因素釐定產品價格。我們將於取得新藥批准後為產品定價。預期於公共市場競爭的產品將按公共市場的現有疫苗、我們的生產成本及競爭產品在競標過程中的報價而定價。我們的產品將主要為私人市場的疫苗，其定價將基於眾多因素釐定，包括我們的生產成本、競爭產品在競標過程中的報價、我們的疫苗技術優勢、產品質量市場趨勢及供求水平的變化。

客戶

我們於2016年及2017年並無任何客戶。於2018年，我們因向一名獨立第三方提供研發服務產生人民幣1.1百萬元收入，以通過我們先進的疫苗研發平台技術篩選及驗證若干抗體。詳情請參閱「財務資料－若干合併綜合收益表項目的說明－收入」。

業 務

生產

截至最後實際可行日期，我們有89名僱員負責生產，並由我們的副總裁陳列勝先生領導。陳先生於疫苗產品的生產管理方面擁有約20年豐富經驗。我們的生產團隊分為原液生產部、成品生產部、輔助生產部、生產技術部及生產工藝部。

我們的生產廠房

迄今為止，我們的生產活動主要限於產品註冊目的。目前我們在天津市擁有並營運一個商業規模的生產廠房，總建築面積約為37,000平方米。該設施的設計、建設及運營符合國際標準。我們生產廠房的年原液產能達約7,000萬至8,000萬劑，高於平均產能，根據灼識諮詢報告，按銷售收入計中國五大國內民營疫苗企業的平均產能為3,000萬至5,000萬劑。我們相信，我們目前的產能完全有能力支持我們臨近商業化的在研疫苗產品的商業化計劃以及在可預見的未來支持臨床試驗材料的生產。

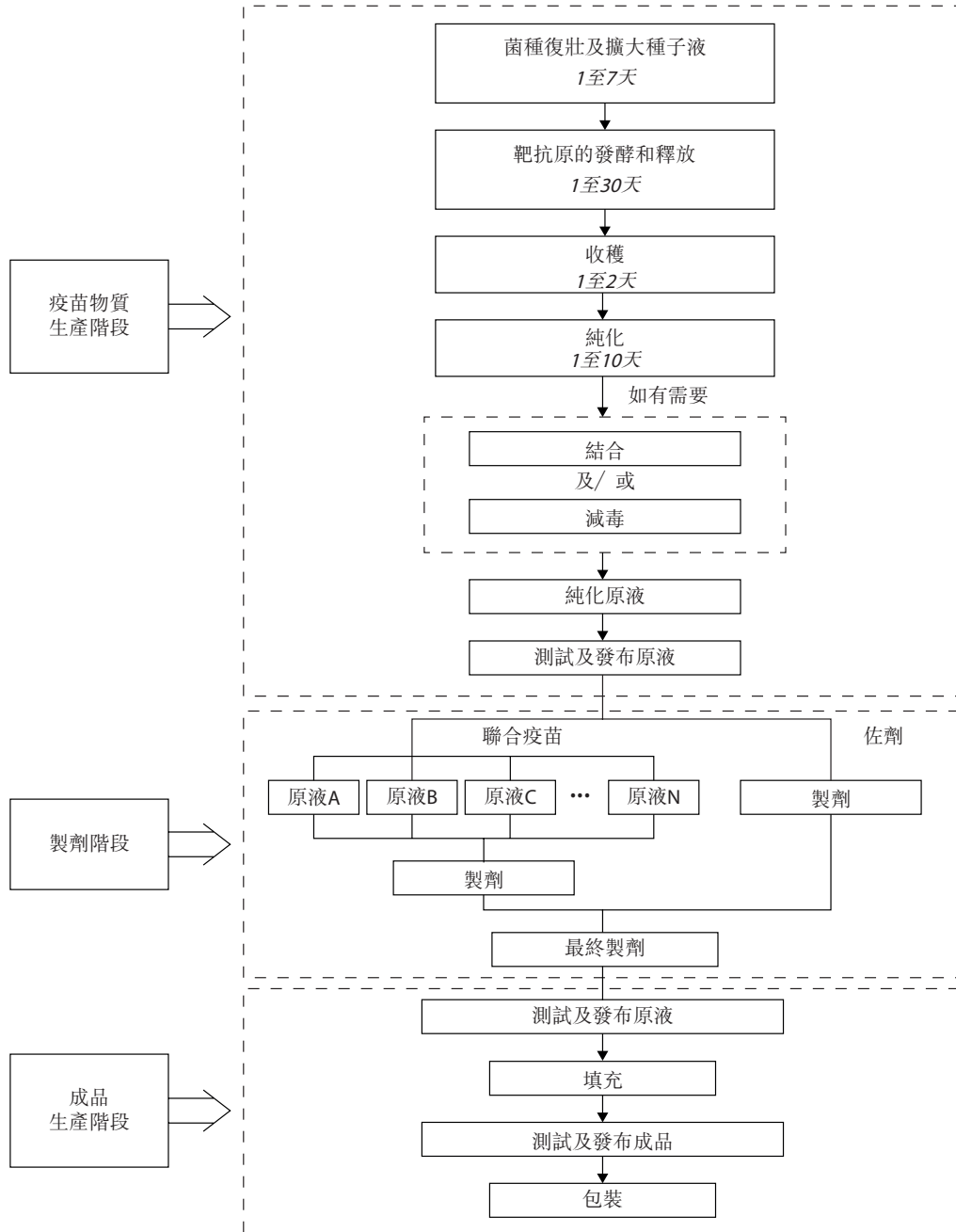
我們的生產廠房配備先進的設備和機械，包括發酵、純化、結合及超濾、自動包裝及灌裝設施。我們的主要生產設備很多都由領先的國際及國內品牌生產。有關我們的生產廠房、設備及儀器的可使用年期及折舊率的詳細資料，請參閱本文件附錄一所載的會計師報告附註2.5。

國家食藥監局已於我們的生產廠房進行生產及GMP視察。我們現正進行生產廠房及工藝驗證。我們預期於2019年年底及2020年上半年前分別通過我們在研MCV2及MCV4的許可證批准前檢查。

業 務

生產工藝

下圖概述我們生產工藝的主要環節。



業 務

以下是我們生產工藝的主要環節的簡要說明。

- *菌種復壯及擴大種子液*。我們生產或採購用於疫苗生產的菌株。所有該等菌株均為自行研發或採購自中國食藥檢定研究院，並已發送至中國食藥檢定研究院進行審核及核實。我們按照國家藥典和適用法律法規建立三級種子庫。
- *靶抗原的發酵和釋放*。我們一般通過發酵法和細胞工廠法培養病毒疫苗（包括病毒載體疫苗），如Ad5-EBOV和在研結核病加強疫苗。發酵培養法用於生產細菌疫苗的靶抗原，例如我們的在研MCV、在研PCV13i、在研PBPV和在研DTcP。
- *收穫*。我們在培養後收穫上清液和細菌。該步驟使用多種固液分離方法，例如離心分離。
- *純化*。我們根據抗原的性質建立特定的純化方法。所有抗原的純度必須符合適用於目標市場的法律法規要求。
- *結合*。對於結合疫苗（例如MCV和PCV13i），我們將先前單獨產生的多糖和載體蛋白在該步驟中結合。
- *減毒*。對於DTcP疫苗，我們按需要在抗原生產過程中進行減毒。
- *測試及發布原液*。在此步驟，我們對原液進行內毒素安全性測試和無菌測試。倘測試及檢測結果符合質量要求，我們將發布原液。在生產的每個階段均已建立具體的測試方法和標準。
- *製劑*。我們按批准的配方將原液製成半成品。例如，疫苗聯合過程聯合不同成分原液以得出相等於多個成分的最終濃度。此外，在原液中加入佐劑。
- *填充*。我們通過分包裝和冷凍乾燥填充產品。特別是，液體產品使用小瓶和預充式注射器；及
- *測試及發布成品*。我們按照生產工藝及國家和國際藥典的規定，檢測每個成品，包括鑑定、物理外觀、化學驗證、無菌性、效力和熱穩定性。倘測試及檢測結果符合質量要求，我們將發布成品。

業 務

質量管理

截至最後實際可行日期，我們有70名僱員負責質量管理，他們由我們的副總裁董小曼女士領導。董女士在國際及本地疫苗公司擁有超過20年經驗。我們的質量管理團隊分為質量保證、質量控制和驗證團隊。質量保證團隊負責制定全面的質量政策、確保符合全球質量指引及保留所有質量相關文件。質量控制團隊負責我們所有產品及原材料的質量測試、檢查及審核。驗證團隊負責機械、設施及生產工藝的質量檢測及驗證。我們擁有全面的質量管理體系，並制定了嚴格的疫苗研發及生產相關政策。此外，我們的質量管理體系旨在確保我們遵守GMP、藥典和標籤規定及其他適用法律及法規。質量問題將被記錄、呈報高級管理層審核。我們亦將根據質量管理體系及政策下的標準及程序進行正式風險評估及提供解釋。

原材料

迄今為止，我們的生產活動主要限於產品註冊目的。用於生產我們在研疫苗的主要原材料包括培養基、甘露醇、蔗糖、無機鹽和氨基酸等輔助材料以及包裝材料。大部分原材料可從廣泛途徑獲得，我們可自中國眾多供應商購買。若干主要原材料，例如蛋白腴和色譜樹脂，可從中國及海外少數幾家供應商獲得。我們與多家供應商保持穩定的業務關係，它們能夠提供一貫的高質量及足夠數量的有關原材料。於業績記錄期，我們按研發需要購買原材料，並未經歷任何供應短缺。

供應商

於業績記錄期，我們的主要供應商主要包括原材料、機械及設備供應商和建設服務供應商。我們與主要供應商維持約兩年的穩定業務關係。根據我們的供應商協議，我們通常按月或按照階段付款進度表，向主要供應商結清款項。我們通過銀行轉帳結付該等款項。於截至2016年、2017年及2018年12月31日止年度，向我們五大供應商的採購額分別為85.3百萬元人民幣、114.5百萬元人民幣及78.1百萬元人民幣，佔我們總採購額的59.6%、55.9%及38.3%。同期向我們最大供應商的採購額分別為50.1百萬元人民幣、45.5百萬元人民幣及30.8百萬元人民幣，佔我們總採購額的35.0%、22.2%及15.1%。總採購額指不包括主要僱員福利開支及日常營運開支的總現金付款，並主要包括資本開支、採購存貨、臨床測試費和臨床試驗費付款。於業績記錄期，概無董事、他們的聯繫人或就董事所知擁有超過5%已發行股本的任何股東於我們任何五大供應商中擁有任何權益。

業 務

CRO

根據行業慣例，我們聘請若干獨立第三方CRO於業績記錄期進行(i)臨床前安全性評估、包裝材料兼容性研究以及抗原組分質量或結構測試等多項測試；及(ii)若干臨床試驗實施服務。我們在臨床前研究方面與CRO保持穩定的關係。臨床試驗CRO是根據每個在研疫苗的具體情況選擇的。我們根據多種因素選擇CRO，包括其質量、設備和機械，以及於疫苗領域的聲譽和研究經驗。通常而言，我們就每個臨床前或臨床試驗服務與CRO訂立單獨的協議。

這些協議的主要條款和工作說明概述如下：

- *服務*。在臨床前研究方面，CRO主要提供下列服務：(i)安全性評估，包括小鼠急性毒性試驗、動物長期毒性試驗；(ii)我們的疫苗產品及其包裝的兼容性研究；(iii)測試，例如抗原組分質量或結構測試。就臨床試驗而言，CRO為我們提供臨床監測和檢查服務、臨床研究協調員服務、數據管理服務、醫療監測服務和生物樣本管理。
- *期限*。該等臨床前研究協議的期限主要介乎三個月至兩年。臨床試驗協議一般並無固定期限。其一般於完成臨床試驗及通過國家藥監局檢測後屆滿。CRO必須在規定的時限內完成特定的試驗。
- *付款*。向進行臨床前研究的CRO支付的款項一般為一次性付清款項。就向進行臨床試驗的CRO支付的款項而言，我們需要根據試驗期間各項服務的階段目標進度分期付款予CRO。
- *爭議解決*。倘因試驗期間發生不利事件而產生與執行任何協議有關的任何爭議，雙方應友好協商。倘無法達成協議，任何一方均有權提起訴訟。
- *知識產權*。CRO進行的臨床前研究及臨床試驗產生的絕大部分知識產權均歸我們所有。就臨床前研究而言，試驗的原始紀錄由CRO保存至規定的年數，然後轉交予我們，而我們在此期間可取得有關材料。

業 務

存貨管理

我們的存貨主要包括用於疫苗研發的原材料及消耗材料。我們的生產廠房內設有一個倉庫。我們已建立存貨管理體系，監控倉儲過程的各個階段。倉庫人員負責檢查、儲存及分配原材料。原材料根據其儲存條件要求、使用情況及批號分別儲存於倉庫的不同區域。

知識產權

我們意識到知識產權對我們業務的重要性，並致力於其開發及保護。我們在中國及若干主要司法管轄區積極尋求對我們的疫苗及在研疫苗的專利保護，並適時提交額外專利申請，以保護若干抗原、菌株、蛋白質、配方及生產工藝。我們依靠專利、商標及商業機密以及僱員及第三方的保密協議來保護我們的知識產權。截至最後實際可行日期，我們於中國擁有七項專利及於美國擁有一項專利。截至同日，我們已於中國提交13項專利申請、於美國提交一項專利申請、於歐盟及加拿大提交一項專利申請及兩項PCT專利申請。此外，我們就我們的在研結核病加強疫苗獲得麥克馬斯特大學的唯一及獨家許可。有關截至最後實際可行日期我們就我們產品所擁有或申請或獲授獨家許可的專利的詳情概述如下：

- *Ad5-EBOV*。我們已就Ad5-EBOV於中國提交兩項專利申請及一項PCT專利申請。這三項專利申請已全部於業績記錄期間提交並有待進行實質性審查。
- *在研MCV*。我們在中國擁有一項與我們的在研MCV相關的專利。除非通過專利期限延期或調整而獲得延期，或因提交期末放棄聲明而縮短期限，否則我們於中國的MCV相關專利將於2035年到期。
- *在研結核病加強疫苗*。根據麥克馬斯特許可協議，麥克馬斯特大學已授予我們一項全球獨家許可，以根據與結核病加強疫苗相關的技術製造、使用，提供出售、出售、進口、租賃或以其他方式處置結核病領域產品。請參閱「一我們的許可安排及合作一與我們的主要產品有關的許可協議一與麥克馬斯特大學的獨家許可協議」。

業 務

- *在研DTcP*。我們於中國擁有一項專利，並已於中國申請一項與我們的在研DTcP有關的專利。除非通過專利期限延期或調整而獲得延期，或因提交期末放棄聲明而縮短期限，否則我們於中國的在研DTcP相關專利將於2032年到期。我們於2015年在中國提交專利申請，並有待進行實質性審查。
- *在研PBPV*。我們於中國擁有三項專利，並已於中國申請一項與我們的在研PBPV有關的專利。除非通過專利期限延期或調整而獲得延期，或因提交期末放棄而縮短期限，否則我們於中國的專利將於2031年至2034年間到期。
- *在研PCV13i*。我們已於中國申請一項與我們在研PCV13i有關的專利。該項專利於2018年提交，目前有待進行實質審查。

截至最後實際可行日期，我們擁有17個商標，包括在中國擁有13個商標、在香港擁有兩個商標、在歐盟擁有一個商標及在美國擁有一個商標。截至同日，我們已於中國、香港及台灣分別提交20項、四項及五項商標申請；我們亦於中國擁有一個域名及擁有一個國際域名。

我們以商業機密和專有技術的方式研發及保留大部分有關產品配方及生產的關鍵技術和工藝，這有助我們保持我們產品的競爭地位。我們通常要求我們的僱員、諮詢人士、顧問及進行臨床試驗的CRO訂立保密協議。該等協議規定，在個人與我們建立關係的過程中，開發或向個人告知的所有機密信息均應予以保密，除特殊情況外，不得向第三方披露。此外，就我們的風險管理政策而言，所有僱員根據僱傭協議均已同意在履行工作職責過程中及主要使用我們的材料或設施所完成的任何發明均屬於服務發明並歸屬於我們。截至最後實際可行日期，我們在中國並無牽涉任何可能對我們的營運有重大不利影響的重大知識產權糾紛，在執行知識產權時亦無遇到任何重大困難。

業 務

僱員

截至最後實際可行日期，我們共有340名僱員，均位於中國。截至同日，約80%的僱員持有學士或以上學位。下表載列截至最後實際可行日期我們按職能劃分的僱員人數：

	僱員人數
研發人員	308
內部研發團隊	107
生產團隊	89
質量管理團隊	70
支援團隊	42
商業化	5
融資	6
策略和發展	3
行政	13
信息技術	5
總計	340

我們通過招聘網站、招聘人員、內部轉介及招聘會招聘僱員。我們為所有僱員提供新員工培訓以及專業及安全培訓項目。

我們與僱員訂立僱傭合約，規定工資、福利及終止理由等事宜。我們僱員的薪酬待遇包括工資及花紅，一般根據資格、表現及資歷釐定。於業績記錄期及截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面遵守適用中國法律法規的規定向社會保險及住房公積金供款。

截至最後實際可行日期，我們已成立工會。於業績記錄期及截至最後實際可行日期，我們並未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重大勞務糾紛或罷工。

保險

我們根據中國法律法規的規定以及我們對我們經營需求及行業慣例的評估制定保險政策。根據中國的行業慣例，我們選擇不購買若干類型的保險，如業務中斷險或核心人員保險。請參閱「風險因素－與我們業務有關的風險－我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索賠均可能導致我們產生重大費用及分散資源」。我們的董事認為，我們的現有保險範圍足以應付我們目前的營運所需，並符合中國的行業慣例。

業 務

牌照及許可證

作為一家從事疫苗產品開發、製造及商業化的中國公司，我們須接受定期視察、檢查及審計，且需維持或更新我們業務所需的許可證、牌照及證書。我們的中國法律顧問已告知我們，截至最後實際可行日期，我們已根據相關法律及法規或主管部門的要求自相關政府主管部門取得就我們現時於中國進行業務營運而言屬重要的所有必要牌照、批文及許可證，並已完成備案。

下表載列我們的重要牌照及許可證的詳情：

牌照／ 許可證／證書	持有人	目的	發證單位	屆滿日期
公司營業執照	康希諾生物 股份公司	公司註冊	天津市濱海新區市場和質量監督管 理局	無限制
中華人民共和國 藥品生產許可證	康希諾生物 股份公司	生產許可	天津市市場和質量監督管理委員會	2021年 10月18日
實驗動物使用 許可證	康希諾生物 股份公司	動物測試	天津市科學技術委員會	2023年 4月2日
生物安全2級 實驗室備案	康希諾生物 股份公司	生物安全等 級登記	天津市濱海新區衛生和計劃生育委 員會	不適用
高新技術企業證書	康希諾生物 股份公司	高新技術和 創新	天津市科學技術委員會、天津市財 政局、天津市國家稅務局、天津 市地方稅務局、國家稅務總局	2019年 11月23日

業 務

物業

土地

截至最後實際可行日期，我們擁有中國一塊土地的土地使用權，面積為65,001.8平方米，其中37,163.75平方米已質押為若干銀行借款的抵押品。請參閱「財務資料－債項」。根據我們的中國法律顧問的意見，在有關抵押規限下，我們有權在根據土地使用權證所指明的使用範圍及期限內佔用及使用該塊土地。我們主要使用該塊土地作生產用途。

建築物和設施

載於本文件附錄三的獨立物業估值師Duff & Phelps的物業估值報告載有截至2018年12月31日我們所擁有土地及其上在建物業的詳情。據Duff & Phelps估值，截至2018年12月31日，我們所擁有的物業權益為約277.0百萬元人民幣。

截至最後實際可行日期，我們向獨立第三方租賃五處物業，總建築面積為11,793.96平方米。該等物業位於天津經濟技術開發區西區南大街185號生物醫藥園（「泰達生物園」）。下表載列截至最後實際可行日期我們租賃物業的詳情：

位置	用途	總建築面積 (平方米)	租期
泰達生物園3樓301-310室	研發、生產	1,544.71	2018年3月1日至 2021年6月30日
泰達生物園3樓311-320室	研發、生產	1,440.06	2018年3月1日至 2021年6月30日
泰達生物園4樓401-420室	研發、辦公室	2,984.77	2018年3月1日至 2021年6月30日
泰達生物園1樓101-120室及2樓211-220室	研發	4,324.42	2018年3月1日至 2023年1月31日
泰達生物園2樓201-210室	研發	1,500.00	2018年3月1日至 2023年1月31日

我們的生產廠房位於泰達生物園，其為一個聚集多家主要從事研發及藥品生產的生物製藥公司的開發區。鑒於園區內公司的性質，我們認為該區接觸危險化學品的風險不大。

業 務

截至最後實際可行日期，我們在泰達生物園的五處租賃物業（「**相關物業**」）位於劃撥用地的樓宇內。經中國法律顧問告知，劃撥用地於獲得相關土地及房地產管理主管部門批准及／或辦妥相關法律法規規定的若干手續後方可租用。由於相關物業的出租人（「**出租人**」）尚未辦妥租賃劃撥用地及其上物業的相關手續，中國法律顧問已告知我們，土地管理主管部門可能著令收回相關物業的地塊，而出租人與本公司就相關物業訂立的租賃協議可能被視作無效。

基於(i)地方規劃和國土資源主管部門對相關物業的確認及與其就相關物業的訪談（據我們的中國法律顧問告知，其為該事宜的主管部門）、(ii)與出租人的訪談及(iii)已辦妥將相關物業的租賃協議向相關土地及房地產管理主管部門登記備案的手續，中國法律顧問已告知我們，(i)相關物業的租賃協議被視作無效或(ii)本公司須遷出相關物業的風險極微。

環境保護、職業健康及安全

我們須遵守中國環境保護及職業健康與安全法律法規。然而，由於我們於業績記錄期的生產活動主要限於產品註冊目的，我們並無於該期間產生重大環保費用。於業績記錄期及截至最後實際可行日期，我們已遵守中國相關的環境及職業健康與安全法律法規，且同期我們並未遭遇對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的任何事件或投訴。

我們努力為僱員提供安全的工作環境。我們已實施工作安全指引，當中載明安全實踐、事故預防及事故報告。具體而言，我們已根據有關病毒及細菌儲存、管理、處理及使用的相關中國法律法規制訂並實施了相關指引。該等指引包括有關記錄及檢查不同批次病毒及細菌的指引、從我們的存貨中取得病毒及細菌的多部門審批程序，以及病毒及細菌的安全處理等。有指明責任（包括控制若干設備及進行動物研究）的僱員須具備相關資格，並於作業過程中佩戴適當的安全裝備。我們定期對我們的生產廠房進行安全檢查。

業 務

獎項及認可

下表概述我們於業績記錄期獲得的主要獎項及認可。

獎項／認可	獲發日期	發出機構
2017中國年度創新成長企業100強	2017年12月	創業邦
創新工作室優秀獎	2017年11月	天津經濟技術開發區總工會
高新技術企業證書	2016年11月24日	天津科學技術委員會 天津市財政局、 天津市國家稅務局、 天津市地方稅務局、 國家稅務總局
僑聯新僑創新創業聯盟理事單位	2016年9月	中華全國歸國華僑聯合會
僑界貢獻獎－創新企業	2016年9月	中華全國歸國華僑聯合會
天津經濟技術開發區科技創新20強	2016年	天津經濟技術開發區 管理委員會
2016創未來第三屆泰達創新創業 大賽雙創貢獻獎	2016年11月29日	天津經濟技術開發區管理委 員會
天津市科技型中小企業證書	2015年1月14日	天津科學技術委員會
國家科技重大專項重大新藥創製專項立項 －結合疫苗	2015年9月	中華人民共和國科學技術部
北京大學藥學碩士專業學位研究生教學實踐 基地	2015年	北京大學

業 務

獎項／認可	獲發日期	發出機構
南開大學人才培養合作開發基地	2015年	南開大學
康希諾生物獲評為天津市模範集體	2015年	天津市人民政府
天津市國際科技合作企業	2016年11月	天津科學技術委員會
天津市呼吸道細菌重組及 結合疫苗企業重點實驗室	2014年2月	天津科學技術委員會
國家科技重大專項重大新藥創製 專項立項－多組分肺炎廣譜 疫苗	2014年6月	中華人民共和國科學 技術部
博士後科研工作站	2014年12月	中國人力資源和社會 保障部
重點華僑華人創業團隊	2011年11月	國務院僑務辦公室

合規及法律訴訟

於日常業務過程中，我們可能會不時涉及法律訴訟。於業績記錄期及截至最後實際可行日期，我們或我們的董事概無涉及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、仲裁或行政程序。截至最後實際可行日期，我們並不知悉任何未決或威脅我們或我們的董事並可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的訴訟、仲裁或行政程序。

中國法律顧問告知，於業績記錄期及截至最後實際可行日期，我們已遵守對我們的業務營運屬重大的相關中國法律及行政法規。