

## 業 務

### 概覽

在我們對於整個產業價值鏈的創新驅動下，我們的使命是成為全球領先的專注於醫療需求缺口較大的高死亡率疾病的製藥企業。

我們是領先的中國製藥公司，在製藥領域、創新生物科技領域及CDMO領域擁有全球業務。2018年，按注射製劑的出口價值及出口量計，我們在中國製藥公司中排名第一，且產品主要銷往歐盟市場。

我們的創始人是一群具有科學洞察力並深刻理解免疫學的資深多糖化學家。我們已構建的產品組合既包括抗凝血及抗血栓治療領域的一流藥物，也包括針對腫瘤、自身免疫及代謝等領域的免疫系統紊亂軸的疾病的創新候選藥物。該等疾病在全球擁有最大的醫療需求缺口，也是導致發病和死亡的主要原因。

我們的領先藥物Inhixa、Neoparin和Prolongin是三種不同的依諾肝素鈉注射液品牌，已合共在36個國家獲批並在15個國家銷售。我們亦已向其他13個國家的客戶供應依諾肝素鈉注射液。我們是唯一一家在歐盟累計銷售超過100百萬劑依諾肝素鈉注射液的中國製藥公司。依諾肝素是治療靜脈血栓栓塞(VTE)和肺栓塞(PE)等多種適應症的「金標準」抗凝血及抗血栓藥物，擁有巨大的市場需求和可觀的增長潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，2018年依諾肝素的全球使用量超過763.2百萬注射器／瓶，預計到2024年將達到1,444.3百萬注射器／瓶。2018年依諾肝素在中國的使用量為41.9百萬注射器／瓶，預計將以47.5%的年複合增長率增至2024年的431.7百萬注射器／瓶。

根據弗若斯特沙利文的資料，按2018年全球銷售額計，我們是中國最大及全球第四大依諾肝素鈉注射液生產商及銷售商，佔據5.4%的全球市場份額。根據弗若斯特沙利文的資料，我們是中國依諾肝素注射液市場第二大供應商，佔據11.3%的市場份額，僅次於一家原研藥公司。我們在歐盟、中國和美國三大依諾肝素市場實施本地化和差異化的營銷策略。我們的營銷策略將直銷、分銷商網絡及供應協議合作相結合。我們卓有成效的營銷工作帶來了依諾肝素注射液銷售額的快速增長。在歐盟，我們的依諾肝素鈉注射液銷量從2017年的18.1百萬注射器／瓶增長164%至2018年的47.8百萬注射器／瓶，並從截至2018年9月30日止九個月的29.4百萬注射器／瓶增長105%至截至2019年9月30日止九個月的60.2百萬注射器／瓶。在中國，我們的依諾肝素鈉注射液銷量從2017年的3.2百萬注射器／瓶增長81%至2018年的5.8百萬注射器／瓶，並從截至2018年9月30日止九個月的3.2百萬注射器／瓶增長28%至截至2019年9月30日止九個月的4.1百萬注射器／瓶。我們預計，我們的Prolongin將是中國首款基於質量一致性評價(QCE)獲得批准的依諾肝素，可進一步鞏固我們的競爭優勢，從而把握依諾肝素在中國市場的快速增長。

根據弗若斯特沙利文的資料，按2018年全球收益計，我們是最大的肝素API供應商，佔據40.7%的全球市場份額，大於第二及第三大市場參與者的總和。於2018年，我們亦獨家

---

## 業 務

---

獲得了中國逾50%及美國逾40%的可追溯肝素原料，從而確保高品質肝素原材料的充足供應。2018年，我們90.8%的收入來自於中國境外市場，我們將繼續在全球範圍內開闢新的海外市場，其中包括東南亞、中東和南美洲。

我們已建立涵蓋肝素產業價值鏈(從原材料供應、API製造到依諾肝素製劑銷售)的完備的商業模式。基於該獨特的商業模式，我們已開發最先進的供應鏈管理及世界一流的設備，擁有專有生產技術、嚴格的質量控制標準及大規模的製造能力。通過我們的集成供應鏈管理，我們可在全球範圍內獲得很大一部分可追溯肝素粗品，這確保肝素原材料供應的安全性、可靠性及穩定性。我們的生產工藝和設備符合歐盟、美國以及中國的CGMP規定，並遵循嚴格的生產及質量控制標準。我們已經積累了豐富的生產專業知識和技術訣竅，包括我們專有的分離、提純和病毒和細菌滅活技術。我們認為，這將使得我們在全球依諾肝素市場中的長期競爭力更加穩固。我們是少數能夠大規模生產商業化生物藥物的中國製藥公司之一。我們世界領先的設施使我們能高效地大量生產生物醫藥產品，並且持續保證產品的高品質。我們認為，我們獨特的商業模式以及最先進的供應鏈管理及世界一流的設施是我們在全球依諾肝素市場佔據領先地位的基石。

憑藉對免疫反應機制的深入理解，我們戰略性地構建了一套完善的、在大中華區具有獨家開發及商業化權利的首創臨床階段候選藥物及自主研發的首創候選藥物組合。該等管線藥物的開發，是為了應對腫瘤、心血管、炎症和自身免疫領域較大的醫療需求缺口。我們高度重視對於我們合作夥伴的扶持，在各個領域向彼等提供有力的支援，包括通過我們的CDMO平台提供臨床開發支援以及進行股權投資。例如，Oregovomab作為以一線療法聯合化療治療卵巢癌而研發的一種免疫腫瘤候選抗體，在統計學上已顯著延長II期試驗的中位無進展生存期(中位PFS為41.8個月，而純化療療法治療患者的中位PFS為12.2個月， $p = 0.0027$ )，總生存期(OS)( $p = 0.0043$ )亦有明顯改善。我們擁有Oregovomab研發公司38.74%的股權以及該藥物在大中華區的獨家研發及商業化的權利。

## 業 務

截至最後可行日期，我們已經獲得五項候選藥物在大中華區的獨家開發及商業化權利，其中兩項處於III期全球臨床試驗階段，兩項處於II期全球試驗階段。我們亦正開發一種由我們發現的專有腫瘤候選藥物，目前處於臨床前階段。我們認為，憑藉生產、營銷及分銷依諾肝素的能力以及行業經驗，我們能夠順利實現創新藥物管線的開發及商業化。下表概述截至最後可行日期我們管線藥物的開發情況：

候選藥物	靶點/作用機制	適應症	合作夥伴公司	海普瑞持股	開發及商業化權利持有人(地區)	IND	一期	二期	三期	海普瑞參與的MRCT <sup>1</sup>
Oregovomab	與CA125抗原結合後的免疫刺激	原發性晚期卵巢癌	OncoQuest	38.74%	昂瑞 <sup>2</sup> (大中華區)	█	█	█	█	☆
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab + Hltonol)				█	█	█	☆	
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab + PD-1抑制劑nivolumab)				█	█	█	☆	
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab + PARP抑制劑niraparib)				█	█	█	☆	
mAb-AR20.5	與MUC1抗原結合後的免疫刺激	胰腺癌				█	█	█	█	☆
AR-301	革蘭氏陽性綠膿桿菌釋放的α-毒素	綠膿桿菌肺炎	Aridis	9.86%	深圳瑞迪 <sup>3</sup> (大中華區)	█	█	█	█	★
AR-101	革蘭氏陰性綠膿桿菌O11血清	綠膿桿菌肺炎				█	█	█	█	☆
RVX-208	BET家族成員的BD2結構域	II型糖尿病併發冠心病	Resverlogix	38.80%	海普瑞 (大中華區)	█	█	█	█	█
		慢性腎臟病				█	█	█	█	
		新適應症				█	█	█	█	☆
H1710	肝素酶(HPA)	胰腺癌	海普瑞(內部)	100%	海普瑞(全球)	█				

█ 海普瑞已啟動試驗  
█ 由海普瑞投資的公司已啟動臨床試驗  
█ 由海普瑞投資的公司計劃根據II型糖尿病併發冠心病的三期臨床數據，啟動新適應症的臨床試驗

★ 海普瑞已啟動中國部分的MRCT<sup>1</sup>  
☆ 海普瑞計劃於進入關鍵階段後啟動相應中國部分的MRCT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MRCT指多區域臨床試驗，涉及一個以上獨立中心登記及跟進臨床試驗參與者。這是許多全球性製藥公司廣泛採取的方式，以縮短在不同地區推出創新藥物的時間差。  
<sup>2</sup>我們直接持有昂瑞54.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司（合共持有其40.00%的股本權益）獲得額外經濟利益。  
<sup>3</sup>我們直接持有深圳瑞迪51.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司（合共持有其49.00%的剩餘股本權益）獲得額外經濟利益。

我們透過賽灣生物(一個可開發及製造重組醫藥產品及臨界非病毒載體以及基因治療中間體的CDMO平台)及SPL(一個可開發及製造源於自然的醫藥產品的CDMO平台)兩個平台經營快速增長的CDMO業務，以把握全球生物製藥行業的增長機會。根據弗若斯特沙利文的資料，按2018年收入計，我們的CDMO業務位居中資前三大生物製劑CDMO運營商之列。我們的CDMO收入從2017年的人民幣325.6百萬元增加66.8%至2018年的人民幣543.2百萬元，以及從2018年前九個月的人民幣353.0百萬元增加41.5%至2019年前九個月的人民幣499.6百萬元。我們的客戶群從跨國製藥巨頭到中小型及虛擬生物技術公司。憑藉對能力、產能及創新的持續投資，雙CDMO平台可滿足各種客戶需求，同時藉助賽灣生物及SPL逾45年的綜合經驗，開發及製造基於創新生物療法的大分子醫藥產品。除支持眾多客戶管線藥物外，雙CDMO平台戰略亦適當地啟用及增強了我們自身的產品管線。透過解決CMC流程中的產能短缺問題及技術挑戰，我們CDMO平台使客戶能夠開發從概念到商業化生產階段的藥物，

## 業 務

並確保CDMO具備開發我們自身管線藥物的能力。受益於全球生物製藥行業的發展，我們的CDMO業務幫助我們取得快速發展並使我們的收入來源多元化。截至最後可行日期，我們有39個正在進行中的項目，未結訂單額達62.1百萬美元，此為里程碑交付前合同服務費總額。下表列示截至最後可行日期我們正在進行中的項目的狀態：

<u>生物製劑開發階段</u>	<u>進行中 項目數量</u>
<b>IND前期</b>	
— 藥物發現 .....	2
— 臨床前開發 .....	10
<b>臨床試驗</b>	
— 早期(I期和II期)臨床開發 .....	20
— 後期(III期)臨床開發 .....	4
<b>商業化生產</b> .....	3
<b>合計</b> .....	<b>39</b>

我們的收入從2017年的人民幣2,828.2百萬元增加69.7%至2018年的人民幣4,799.8百萬元，並從截至2018年9月30日止九個月的人民幣3,306.7百萬元減少5.3%至截至2019年9月30日止九個月的人民幣3,132.2百萬元。我們的淨利潤從2017年的人民幣240.9百萬元增加156.1%至2018年的人民幣617.0百萬元，並從截至2018年9月30日止九個月的人民幣469.4百萬元增加59.6%至截至2019年9月30日止九個月的人民幣749.0百萬元。

### 我們的優勢

我們認為，下列優勢幫助我們取得成功並使我們從競爭對手中脫穎而出：

#### 戰略性專注於具吸引力的治療領域，擁有增長潛力巨大的商業化藥物及首創管線藥物

我們由一群經驗豐富的多糖化學家成立及領導，戰略性專注於用以治療引起致命疾病的凝血及血栓的肝素。經過二十年的研究，我們亦對免疫反應機制有了深入的了解，並致力於開發治療免疫系統紊亂軸的致命疾病的創新藥候選藥物。我們的投資組合包括商業化藥物及首創管線藥物，為我們提供穩定的現金流量及巨大的增長潛力。

- 依諾肝素。我們自有品牌的依諾肝素鈉注射液(Inhixa、Neoparin及Prolongin)已獲全球36個國家批准並在15個國家銷售，即在波蘭營銷Neoparin、在除波蘭以外的歐盟市場營銷Inhixa以及在中國及其他新興市場營銷Prolongin。我們亦已向其他13個國家的客戶供應依諾肝素鈉注射液。我們自2016年以來在歐盟銷售的依諾肝素鈉注射液累計超過100百萬劑。依諾肝素是「金標準」抗凝血及抗血栓藥物，具有龐大的市場需求及巨大的增長潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，2018年

## 業 務

依諾肝素的全球市場規模為2,733.5百萬美元，預計將於2024年增至5,670.0百萬美元，且全球依諾肝素的使用量於2018年超過763.2百萬注射器／瓶，預計將於2024年達1,444.3百萬注射器／瓶。

- 六種首創候選藥物。我們正在開發的候選藥物乃用於治療免疫系統軸薄弱的疾病(例如腫瘤及細菌性炎症)及免疫系統軸過於活躍的疾病(例如心血管疾病、非傳染性炎症及自身免疫疾病)。截至最後可行日期，我們已獲得在大中華地區對該等五種候選藥物進行臨床開發及商業化的權利。其中兩種候選藥物正處於III期臨床試驗階段，兩種候選藥物正處於II期臨床試驗階段。我們亦正在開發一種目前處於臨床前階段的自主發現的適用腫瘤候選藥物。

### 擁有卓越安全特性的「金標準」抗凝血及抗血栓藥物

我們的領先藥物，Inhixa、Neoparin及Prolongin(依諾肝素鈉注射液)，屬治療靜脈血栓栓塞和肺栓塞等多種適應症的「金標準」抗凝血及抗血栓藥物，具有巨大的增長潛力。作為一種抗凝血及抗血栓藥物，依諾肝素在預防和治療因凝血及血栓引起的諸如中風、心臟病及PE等致命疾病中不可或缺。與其他普通抗凝血藥物相比，因依諾肝素具有糖基化多糖結構，故至少在短期內無法在體外合成，亦無法被完全替代或複製。

作為一種LMWH，預計依諾肝素將逐漸取代其他LMWH藥物。與其他LMWH藥物相比，依諾肝素獲批准適用於更多適應症，其配送途徑更加全面、消除半衰期更長、生物利用度更高以及抗Xa及抗IIa活性比更佳。與其他抗凝血及抗血栓藥物相比，ACCF/AHA發佈的《指引》更加推薦使用依諾肝素治療心肌梗塞。世界衛生組織將依諾肝素納入基本藥物清單，其在抗凝血及抗血栓領域的重要性可見一斑，且其在許多場合下的常規治療中作為標準抗血栓治療的首選。

依諾肝素具有龐大的市場需求及巨大的增長潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，2018年全球依諾肝素的使用量超過763.2百萬注射器／瓶，預計將於2024年達1,444.3百萬注射器／瓶。2018年，依諾肝素在中國的使用量為41.9百萬注射器／瓶，預計將於2024年以47.5%的年複合增長率增至431.7百萬注射器／瓶。

憑藉我們的依諾肝素藥物卓越的安全性，我們相信我們將從依諾肝素藥物巨大的市場機會中獲益。我們的依諾肝素產品擁有較低的藥物警戒(PV)率、較低的批間偏差、較高的生物純度(抗Xa和抗IIa活性比)及較高的純度水平，顯示出我們依諾肝素產品卓越的安全性。於2019年，在EMA藥物警戒系統(EudraVigilance)中報告的3,042例藥物警戒病例中，僅139例(或4.57%)與我們的依諾肝素藥物有關，而於2019年我們在歐盟銷售了85.5百萬注射器／瓶依諾肝素，佔同年在歐盟銷售的依諾肝素製劑總量的18.0%。與原研藥品牌產品相比，我們的依諾肝素藥物亦顯示出較低的批間偏差。依諾肝素鈉產品中的半乳糖醛酸及硫酸鹽等雜質含量均低於原研藥品牌或藥典標準。

---

## 業 務

---

### 全面整合業務模式，提升盈利能力

從原料的供應、原料藥的生產到依諾肝素製劑的銷售，我們擁有涵蓋肝素產業價值鏈的全面整合業務模式。這種獨特的業務模式，以及最先進的供應鏈管理、專有生產技術、嚴格的質量控制和標準以及大規模生產能力，是我們在全球依諾肝素市場處於領先地位的基石，使我們能夠確保優質原料的充足供應，並提升成本效率及增強盈利能力。

- **最先進的供應鏈管理：**為確保關鍵肝素原料(肝素粗品)的充足供應，我們在中國及美國建立了自己的肝素粗品工廠。2018年，按可追溯肝素原料數量計，最先進的供應鏈網絡保證我們獨家獲得了中國逾50%及美國逾40%的可追溯肝素原料。我們最先進的整合供應鏈管理確保我們肝素原料供應的安全性、可靠性、穩定性及質量。我們卓越的供應鏈管理幫助我們在百特事件期間確立了在全球肝素行業的領先地位。2008年，百特出售的用於肝素鈉注射液的肝素鈉API受到污染，引起患者嚴重的急性過敏反應。FDA隨後證實，我們所供應的肝素鈉API未出現任何一例重症致敏反應，使我們成為美國市場上少數不受百特事件影響的主要肝素鈉API供應商之一。
- **專有生產技術及嚴格的質量控制：**我們的專有生產技術確保我們產品的一流質量。基於多年生產肝素產品的經驗，我們開發了領先的生產技術和技術訣竅，例如純化技術、病毒和細菌滅活技術、基團完整性保護和活性釋放技術以及定向組分分離技術。我們領先的技術使我們能夠最大程度地有效保持基團完整性和分子活性，同時盡量降低依諾肝素鈉API的雜質含量。我們生產系統的設計根植於我們一直以來對一流質量標準的追求。我們的生產流程和設施不僅符合歐盟、美國及中國的CGMP要求，而且遵循全面嚴格且涵蓋生產過程中的每個環節的質量控制標準。該等高水平的質量控制標準確保了我們產品出色的安全性，這得以體現在我們與賽諾菲等領先製藥巨頭的長期合作關係上。
- **規模化生產能力：**我們是少數幾家能夠大規模生產商業化生物藥物的中國製藥公司之一。我們在中國和美國擁有最先進的生產設施。截至最後可行日期，我們的肝素鈉API在中國的年產能為10,000,000 mega，在美國的年產能為3,000,000 mega。我們的依諾肝素鈉API在中國的年產能為33,350千克。我們的依諾肝素鈉注射液預灌針年產能為240百萬支及80百萬瓶。我們的大規模生產能力確保我們能滿足巨大的市場需求，並把握住依諾肝素的巨大增長潛力以及實現規模擴張。

## 業 務

我們相信，我們全面整合的業務模式會令我們從競爭對手中脫穎而出，並賦予我們競爭優勢。該業務模式確保了充足的優質原料供應，並增強了我們在價格波動及原料短缺方面的抗風險能力。其還提高了成本效率，因為其使我們能夠更好地控制肝素業務整個運營過程中每個環節的成本，並使我們能夠靈活地調整產品價格，進而提升我們的銷量。我們強大的供應鏈管理和成本控制能力以及我們的大規模生產能力，將支持我們依諾肝素的大批量銷售，以把握住全球對依諾肝素的巨大市場需求，並繼續發展我們的依諾肝素業務。

### 憑藉在全球主要市場中有效的營銷策略，有利於成為依諾肝素市場的全球領軍者

我們緊跟最新市場發展，在歐盟、中國和美國三大依諾肝素市場根據其各自市場規模、增長潛力、競爭和監管環境等多種因素實施本地化和差異化的營銷策略。我們相信，實施該等有效和多樣化的營銷策略有利於我們成為全球依諾肝素市場的領軍者。

- 歐洲：歐洲是全球最大的依諾肝素市場，根據弗若斯特沙利文的資料，2018年全球依諾肝素銷量為763.2百萬注射器／瓶，其中歐洲銷量為486.7百萬注射器／瓶。2018年，歐洲的依諾肝素（包括原研藥品牌和生物仿製藥）總銷售額為1,691.8百萬美元，預計將於2024年達3,142.3百萬美元。在歐洲，作為歐洲首個獲得批准的依諾肝素生物仿製藥，Inhixa遠銷逾九個歐洲國家，包括歐洲前六大依諾肝素國家市場（在英國佔最大市場份額，在意大利及奧地利佔據領先市場地位）。此外，2019年按銷售額計，Neoparin在波蘭佔據最大的依諾肝素市場份額。2019年我們在歐盟的依諾肝素總銷量高達85.5百萬注射器／瓶，佔歐盟市場份額的18.0%。作為生物仿製藥，依諾肝素處方是按品牌開出的。為推廣我們的品牌和提高產品知名度，我們在歐洲建立了一支專門的自有銷售團隊。我們亦聘請分銷商及第三方推廣機構，在歐洲多個國家擴大我們的分銷網絡。作為歐洲依諾肝素生物仿製藥市場的先驅者，我們認為，我們已在知名醫院以及醫學專家中樹立了良好的品牌聲譽。
- 中國：中國是全球增長率最快的依諾肝素市場。根據弗若斯特沙利文的資料，依諾肝素在中國的總銷售額自2014年以26.2%的年複合增長率在2018年達到260.6百萬美元，預計將於2024年達到947.1百萬美元。2018年，依諾肝素在中國的人均使用量為0.03劑，而在歐洲的人均使用量為0.95劑，這表明依諾肝素在中國具有巨大的增長潛力。為在中國進一步監管依諾肝素市場和加強質量控制，國家藥品監督管理局預計將在2020年實施一項基於QCE的可注射藥劑審批制度。我們相信，QCE審批制度生效後，所以通過QCE的依諾肝素產品將逐漸取代市場中未能通過QCE的品質欠佳的LMWH。為把握中國依諾肝素市場的快速增長，我們計劃在獲得QCE批准後進一步推廣我們現有的依諾肝素品牌Prolongin。我們已在2018年4月為Prolongin向國家藥品監督管理局提交QCE批准申請，我們相信Prolongin將成為中國上市的首款QCE批准的依諾肝素。

## 業 務

- 美國：美國是重要的依諾肝素市場。根據弗若斯特沙利文的資料，美國的依諾肝素總銷售額預計將從2018年的464.6百萬美元增至2024年的931.7百萬美元，年複合增長率為12.3%。在美國，作為仿製藥，依諾肝素處方是按通用名稱開出的。大規模供應和生產能力是把握美國大量市場需求的關鍵。為把握這一市場機會，我們已就我們的依諾肝素鈉注射液提交一份ANDA，FDA目前正在對其進行審查。同時，我們已與一家跨國製藥公司訂立供應安排，一旦依諾肝素鈉注射液推出我們將成為其在美國的主要供應商。

### 面向中國市場且完善的首創臨床階段候選藥物組合

我們已獲得大中華區五項藥物管線的獨家開發及商業權利，其中兩項正處於III期臨床試驗，兩項正處於II期臨床試驗。以下為我們後期臨床階段的候選藥物：

- **Oregovomab**：Oregovomab是一種抗獨特型鼠源單克隆抗體，為抗CA125免疫療法候選藥物。其由OncoQuest研發，我們持有該公司38.74%股權。該藥物已完成一項II期臨床試驗，作為聯合化療的療法治療晚期原發性卵巢癌患者。II期臨床試驗結果已證明Oregovomab在晚期原發性卵巢癌患者的聯合療法中的安全性與療效。Oregovomab及化療的聯合可以提高化療的效果，且無額外毒性。II期臨床結果顯示，中位PFS顯著延長，中位PFS為41.8個月，而純化療治療患者的中位PFS為12.2個月( $p = 0.0027$ )，OS ( $p = 0.0043$ )亦有明顯改善。OncoQuest目前正在就一項III期試驗計劃與FDA進行商討。我們計劃參與該聯合治療的Oregovomab III期MRCT。Oregovomab已獲得FDA與EMA授予的罕用藥資格。就以下各項而言，Oregovomab亦正處於評估階段以治療晚期復發性卵巢癌患者：與研究階段免疫增長劑(poly ICLC/Hiltonol)聯合進行II期臨床試驗，與PD-1抑制劑(尼沃魯單抗)聯合進行一種新型聯合免疫治療的Ib/IIa期臨床試驗，與一種PARP抑制劑(niraparib)聯合進行II期臨床試驗。
- **AR-301 (Salvecin)**：AR-301是特別針對綠膿桿菌釋放的 $\alpha$ -毒素的全人源單克隆IgG1抗體(mAb)。其由Aridis(納斯達克：ARDS)研發，我們持有該公司約9.86%股權。該藥物目前正處於全球III期臨床研究評估階段，在治療綠膿桿菌引發的呼吸機相關性肺炎(VAP)患者中與抗生素標準治療聯合使用。一項I/II期試驗的結果表明，與僅使用抗生素治療的患者相比，使用AR-301治療的患者一致證實在機械通氣上耗時更少，根除綠膿桿菌的比例更高。AR-301已獲得FDA授予的快速審評通道資格及EMA授予的罕用藥資格。我們正於中國進行AR-301的一項III期臨床試驗作為全球MRCT的一部分。
- **RVX-208 (Apabetalone)**：RVX-208是BET轉錄調節因子抑制劑，選擇性抑制第二溴結構域。RVX-208已完成III期臨床試驗(BETonMACE)，聯合標準護理，以降低II

---

## 業 務

---

型糖尿病高危心血管疾病、急性冠狀動脈綜合徵及低高密度脂蛋白(HDL)病人的主要不良心血管事件發生率。截至最後可行日期，其由Resverlogix (TSE：RVX)研發，我們持有該公司38.80%股權。

我們相信，我們能夠藉助我們的行業經驗與成熟的執行能力於中國市場開發及商業化該等後期候選產品。

### 快速增長的專注於各種重組及天然衍生的大分子和基因治療產品的CDMO業務

我們通過經營快速增長的CDMO業務，以把握生物醫藥領域的全球增長機會並支持我們的管線藥物的臨床研發。根據弗若斯特沙利文的資料，按2018年收入計，我們的CDMO業務位居中資前三大生物製劑CDMO運營商之列。我們為領先的生物製劑CDMO服務提供商，在我們最先進的實驗室及符合CGMP要求的生產設施提供全面、綜合且高度可定制的端到端CMC服務，包括研發服務、生產服務、質量保證及項目管理。通過將我們的兩個平台(賽灣生物及SPL)能力相結合，我們的CDMO業務能夠開發及製造包括天然來源產品、重組大分子產品及臨界非病毒載體以及基因治療中間體等一系列產品，使我們在全球CDMO行業中脫穎而出。

賽灣生物是一家專門從事重組生物藥品(哺乳動物細胞培養和微生物發酵、非病毒載體及基因治療中間體)開發及製造的生物醫藥合約生產公司。於2019年10月，賽灣生物通過為臨界試劑級別pDNA生產開發創新型平台進入基因治療領域，以滿足對優質pDNA的巨大市場需求。通過其CMC服務，賽灣生物已使眾多客戶在臨床上取得成功並取得公司里程碑。賽灣生物的若干客戶被大型製藥公司收購，比如Synageva BioPharma Corp.於2015年被Alexion Pharmaceuticals, Inc.收購，Selexys Pharmaceuticals Corporation於2016年被Novartis International AG收購，ARMO Biosciences, Inc.於2018年被Eli Lilly及本公司收購以及Synthorx Inc.於2019年被賽諾菲收購，即證明了CDMO平台所創造的價值。

SPL在天然藥品的提取、分離和純化方面具有廣泛的能力以及在監管合規方面擁有豐富經驗。此外，SPL能提供從實驗室開發到CGMP配套生產並進一步到成噸的全面商業化生產等多種規模的服務。

我們廣泛的CDMO服務及專注於未滿足的市場需求的持續創新，使我們得以把握全球生物製劑外包服務市場的不同細分市場所帶來的機會。我們的CDMO服務解決了臨床開發過程中CMC過程方面的產能短缺問題及技術挑戰，其使客戶能夠開發從概念到商業化生

---

## 業 務

---

產階段的藥物，亦有助於加快我們管線藥物的研發。我們的CDMO業務擁有全球性及多元化的客戶群體，包括領先的全球醫藥公司及中小型生物技術公司以及初創公司。我們擁有較高的客戶忠誠度及行業引薦率。於截至2017年及2018年12月31日止年度及截至2019年9月30日止九個月，我們分別向49、53及43名客戶提供服務，包括全球最大的十家醫藥公司中的五家。

截至最後可行日期，我們共有39個進行中項目，其中包括12個IND前項目、24個臨床試驗項目及3個商業生產項目，未結訂單總計62.1百萬美元，為我們已簽訂合約但尚未履約之服務的服務費總額。於往績記錄期間，我們的CDMO服務已啟動約20個監管備案里程碑，包括IND、NDA、BLA或修正案。

往績記錄期間，得益於生物製藥領域的全球增長，我們的CDMO業務增長迅速。我們CDMO業務的收入從2017年的人民幣324.3百萬元增至2018年的人民幣548.5百萬元，從截至2018年9月30日止九個月的人民幣356.5百萬元增至截至2019年9月30日止九個月的人民幣507.3百萬元。我們的CDMO業務助力我們的高速成長並使我們的收入來源更為多樣。

### **資深多糖化學家創始人及經驗豐富的管理團隊，有戰略性眼光並可引領我們成功**

我們的創始人均為有著深厚科學素養以及戰略性眼光的資深生物化學家。我們由我們的創始人兼董事長李先生所領導。李先生在生物藥行業有著27年的經驗。他領導研發了我們的肝素和依諾肝素產品，並在我們的研發過程以及整體業務增長中起到了關鍵性的作用。我們的共同創始人兼副總經理李女士和共同創始人兼總經理單先生，亦為我們公司的成功做出了重大的貢獻。李女士在生物藥行業有著27年的豐富經驗，單先生亦在生物藥行業有著26年的豐富經驗。自公司於1998年成立起，彼等始終如一地努力實現彼等的願景，提供高質量的創新藥以治療高死亡率疾病，從而使全球患者受益。基於團隊幾十年關於肝素的科技積累和行業經驗，我們相信我們的創始人能在其他業務上延續我們在肝素行業的成功，並帶領我們成為全球領先的製藥企業。

在創始人的領導下，我們組建了穩定的高級管理團隊。團隊成員擁有豐富的行業知識，獨創性的眼光以及強大的執行能力，並在生物藥領域平均擁有近20年的行業經驗。彼等中間的許多人都曾經在全球知名的生物藥公司效力。彼等為我們帶來了豐富的行業經驗以及生物藥公司管理相關的深層次知識。我們相信，管理層具有國內鮮有的全球運營和收購經驗，優秀往績以及強大的執行能力，將繼續不斷深化競爭優勢和強化全球一體化業務，並且助力我們向成為全球行業龍頭的使命而奮鬥。

---

## 業 務

---

### 我們的戰略

為實現我們成為一家全球領先的製藥企業的目標，我們計劃推行以下戰略：

#### 持續擴張依諾肝素的市場份額，以成為全球肝素行業的領導者

根據弗若斯特沙利文的資料，全球依諾肝素製劑市場有望於2024年增至5,670.0百萬美元。我們的目標是通過深耕我們現有的市場以及擴張進入新的市場，在全球依諾肝素製劑市場佔據顯著份額。

- 歐盟：我們致力於在各歐洲國家依據當地市場狀況實行差異化市場戰略，並利用我們的分銷商及第三方推廣人員所支持的經驗豐富的內部銷售團隊，持續增加我們的依諾肝素製劑在歐洲市場的銷售額。作為歐洲依諾肝素製劑生物仿製藥領域的先驅者，我們計劃提升我們在目前進行銷售的主要歐洲國家市場的市場滲透率並增加向藥店的銷售，向藥店銷售的利潤率一般較向醫院銷售更高。此外，我們也在積極評估在其他歐洲國家(如瑞士)銷售依諾肝素製劑的合適機會，主要通過增加我們的學術營銷及擴張銷售和分銷網絡增強醫生對我們產品的認知。
- 中國：我們計劃在取得國家藥品監督管理局批准後，將Prolongin作為中國首例QCE獲批的依諾肝素製劑進一步推廣，並開發中國依諾肝素製劑市場。
- 美國：除我們與一家跨國製藥公司訂立供應安排以成為其依諾肝素鈉注射液在美國的主要供應商外，我們亦正在開發自有依諾肝素鈉注射液仿製藥，我們已為此提交了一份ANDA，FDA目前正在對其進行審查。
- 其他市場：我們的目標是在加拿大及東南亞、拉美和中東等新興市場擴張我們依諾肝素製劑的銷售。截至最後可行日期，我們的依諾肝素製劑產品已獲得超過20個國家的市場批准。我們的分銷商和我們同時正在其他16個國家申請市場批准。我們相信，藉助於我們卓越的產品品質、生產和銷售經驗、客戶群以及與當地代理和醫藥公司的銷售網絡，我們有能力成為這些市場的領導者。

我們將不斷鞏固在肝素鈉API方面的領先地位，為我們的全球依諾製劑業務構建重要壁壘，並維持我們當前作為賽諾菲等知名藥企的肝素鈉API重要生產商和供應商的市場地位。我們擬進一步優化我們的供應鏈管理，加強我們對高品質肝素API原料的控制力。我們擬擴張兩個位於中國的自有工廠的肝素粗品產能，以減少向第三方購買的原材料。我們還計劃在全球增強對可追溯肝素粗品的獲取權利。我們將維持對生產工藝和品質控制系統的研發投入，進一步提高我們的競爭力並使我們在同業競爭中脫穎而出。

---

## 業 務

---

### 利用本土洞察力和豐富的全球運營經驗，將我們在中國的首創新藥管線的商業價值最大化

我們已就首創新藥管線在中國的商業化進行了清晰部署，以將其商業價值最大化。我們已在中國建立起一個廣泛的肝素銷售和分銷網絡及團隊，我們相信，我們可以利用這些資源在中國建立專業的內部銷售團隊和至醫院及醫生的分銷渠道，以對我們的管線藥物進行學術營銷。透過在中國和全球範圍內的多年營運，我們積累了在中國的本土洞察力和豐富的全球營運經驗。我們相信我們能夠藉助於我們在肝素產業的成功經驗和在中國的本土洞察力，成功在中國推出我們的候選藥物，並最大化其商業價值。

### 進一步擴張及發展我們的CDMO業務及建立全球領先的CDMO平台

我們計劃通過增強產能、擴大客戶群及提高研發能力，進一步擴張及發展我們的CDMO業務，建立全球領先的雙CDMO平台，以把握生物製藥領域的全球增長機遇並作為我們的管線藥物的孵化平台。

為了加強賽灣的藥物發現、開發及生產能力，我們計劃將其微生物發酵產能和哺乳動物細胞培養產能翻一番。此外，我們計劃通過提高賽灣生物的現有pDNA製造能力及為病毒載體開發創新製造平台，迅速擴張到基因治療領域，這將令賽灣生物因具有製造質粒和病毒載體的能力而從其他CDMO服務供應商中脫穎而出。我們相信質粒和病毒載體的大量未滿足的市場需求將推動賽灣生物的增長。我們亦計劃提高賽灣的發現及細胞系開發能力、蛋白質分析及材料測試服務，並建立製劑生產能力。另外，我們計劃進一步加強對各種天然來源提取的大分子醫藥產品的SPL開發及生產服務。

為了增加我們在CDMO行業的市場份額，我們的目標是深化與現有客戶的合作，如領先的跨國製藥公司，同時擴大我們的客戶基礎，向新客戶推廣我們的CDMO服務，以獲得更多的項目。先進的技術是成為世界領先的CDMO平台的關鍵。我們將繼續投資於創新技術，保持行業領先地位；將令我們能夠為我們的客戶提供最高效及有效的CDMO解決方案，並加快其藥物開發進程。

### 通過收購和戰略投資，擴展我們的業務並增強我們的核心競爭力

我們擬通過有選擇性的收購或戰略投資製藥或生物科技公司，擴展我們的業務並增強我們的核心競爭力。我們主要對擁有完善的產品組合、強大的研發、銷售及市場營銷能力且與我們互補的公司抱有興趣。憑藉我們的科學認知和廣泛的行業經驗，我們將繼續尋找合適的目標。我們採取以市場為導向的方法來評估潛在收購目標。我們主要關注目標產品和管線的市場潛力以及與我們現存產品管線的潛在協同作用。

---

## 業 務

---

我們相信我們的戰略眼光、豐富的市場經驗和領先的CDMO能力將使我們成為理想的收購方和合作方。我們堅實的業務執行能力將有助於高效地將被收購業務整合至我們現有的平台，並與我們的研發、生產、銷售和市場能力達成協同效應。

此外，我們將精挑細選，尋求獲得國際骨幹藥物許可的機會。尤其是針對重大臨床需求未滿足的治療領域或病狀的藥物，例如針對腫瘤和心血管疾病的藥物，以及屬於我們主要治療領域的藥物。

### 將坪山產業園發展成為世界一流的藥品生產基地

我們的坪山產業園位於中國深圳坪山國家生物產業基地內，建築面積超過200,000平方米。我們已完成坪山產業園部分設施及產品線的建設和過程驗證，且我們致力於將坪山產業園發展成為世界一流的藥品生產基地。我們的依諾肝素鈉API已確立24,000千克及12,000,000 mega肝素鈉API的年產能。我們計劃進一步擴充坪山產業園的產能，尤其是依諾肝素鈉注射液載藥注射器的產能。

我們同時計劃未來將坪山產業園作為我們的候選創新藥生產基地。憑藉其領先的生產設計和符合CGMP要求的製造系統及設施，我們相信坪山產業園可以快速、平穩地承接我們候選新藥的生產，為其在不久的將來進入商業化階段做好準備。

### 我們的業務

我們為一家全球製藥公司，業務範圍涵蓋醫藥產品生產及銷售、新藥開發以及CDMO服務。我們銷售的醫藥產品包括(i)藥物製劑(包括肝素鈉注射液和依諾肝素鈉注射液)；(ii) API產品(包括肝素鈉API、依諾肝素鈉API)；及(iii)其他產品(主要包括胰酶API)。我們已在大中華區獲得若干臨床階段創新候選藥物的獨家開發及商業化權利，我們正在開發這些藥物用於治療免疫系統疾病。我們亦正開發一種由我們發現的適用候選藥物，目前處於臨床前階段。我們通過全資子公司賽灣生物(該公司專門開發及生產重組醫藥產品及臨界非病毒載體以及基因治療的中間體)及通過全資子公司SPL(該公司為天然醫藥產品的開發和生產提供服務)經營CDMO業務，提供研發、生產、質量管理及程序管理服務。

## 業 務

下表載列於往績記錄期間我們各產品及服務的收入明細。

	截至12月31日止年度				截至9月30日止九個月			
	2017年		2018年		2018年		2019年	
	人民幣千元	佔收入百分比	人民幣千元	佔收入百分比	人民幣千元	佔收入百分比	人民幣千元	佔收入百分比
<b>銷售產品</b>								
藥物製劑.....	381,197	13.5	1,045,643	21.8	605,142	18.3	720,891	23.0
API.....	1,846,129	65.3	2,752,386	57.3	2,003,884	60.1	1,690,020	54.0
其他.....	217,124	7.7	385,403	8.0	310,762	9.4	193,398	6.2
小計.....	2,444,450	86.4	4,183,432	87.2	2,919,788	88.3	2,604,309	83.1
CDMO服務.....	324,308	11.5	548,469	11.4	356,542	10.8	503,161	16.1
其他.....	59,467	2.1	67,906	1.4	30,418	0.9	24,701	0.8
<b>合計.....</b>	<b>2,828,225</b>	<b>100.0</b>	<b>4,799,807</b>	<b>100.0</b>	<b>3,306,748</b>	<b>100.0</b>	<b>3,132,171</b>	<b>100.0</b>

### 我們的醫藥產品

我們的醫藥產品銷售額分別佔於2017年、2018年及截至2019年9月30日止九個月收入的86.4%、87.2%及83.1%。我們主要專注於抗凝血及抗血栓藥物製劑，包括依諾肝素鈉注射液和肝素鈉注射液及其相關API。我們藥物製劑的銷售額分別佔於2017年、2018年及截至2019年9月30日止九個月收入的13.5%、21.8%及23.0%，而我們API產品的銷售額分別佔我們同期收入的65.3%、57.3%及54.0%。

## 業 務

下表載列截至最後可行日期與我們產品有關的資料摘要：

產品類型	產品	批准在中國銷售	批准在歐盟銷售	批准在美國銷售	批准在其他主要國家銷售*	申請批准在其他主要國家銷售*
藥物製劑.....	依諾肝素鈉注射液	Prolongin — 於2005年獲國家藥監批准銷售五種濃度規格	Inhixa — 於2016年及2018年分別獲EMA批准銷售五種濃度規格及多劑量瓶和高濃度規格  Neoparin — 於2016年及2018年在波蘭獲批准銷售五種濃度規格及多劑量瓶和高濃度規格	已就依諾肝素鈉注射液的七種濃度規格提交ANDA，並正在接受FDA的審查	巴西、哥倫比亞、巴基斯坦、智利、玻利維亞、越南、厄瓜多爾、巴拉圭、緬甸、馬達加斯加、約旦、斯里蘭卡、菲律賓、尼加拉瓜、阿拉伯聯合酋長國	加拿大、沙特阿拉伯、新加坡、馬來西亞、瑞士、以色列、黑山共和國、薩爾瓦多、哥斯達黎加、巴拿馬、烏茲別克斯坦、洪都拉斯
	肝素鈉注射液	—	—	九種相關濃度規格的四項ANDA獲FDA批准	—	—
API產品.....	肝素鈉API	於2002年獲國家藥監局批准	於2008年獲EDQM批准並於2013年更新批准	用於生產若干種肝素產品的肝素鈉API授權供應商	土耳其、印度、意大利、巴西、韓國、墨西哥、加拿大授權供應商	俄羅斯授權供應商
	依諾肝素鈉API	於2005年獲國家藥監局批准	—	作為一名客戶的依諾肝素鈉注射液ANDA中提及的生產商，已提交DMF並正在接受FDA的審查  已提交DMF並正在接受FDA對我們提交的依諾肝素鈉注射液七種濃度規格ANDA的審查	土耳其、巴西、摩洛哥、烏拉圭、韓國、孟加拉國、巴拉圭、哥倫比亞、印度、秘魯授權供應商	越南、阿爾及利亞、俄羅斯、沙特阿拉伯、墨西哥、泰國、馬來西亞、約旦授權供應商

\* 我們的產品於該等國家的上市批准由第三方持有。

### 我們的藥物製劑

#### 依諾肝素鈉注射液

我們的依諾肝素製劑依諾肝素鈉注射液指由依諾肝素鈉與注射用水配製而成的無菌溶液，是一種可注射的抗凝血及抗血栓藥物，有助於預防患者的血液凝結。我們的依諾肝素製劑可作為注射溶液，以預充式注射器和小瓶的形式使用。依諾肝素可增強抗凝血酶III的作用，抗凝血酶III是一種天然物質，可控制血液的凝血因子，並有助於預防血液在體內

## 業 務

凝結，從而幫助阻止新的血凝塊形成並控制現有的血凝塊。我們的依諾肝素產品已獲准在歐盟及中國銷售，用於(i)預防中高風險手術病人的靜脈血栓栓塞性疾病，尤其是那些接受骨外科或普外科手術(包括癌症手術)的患者；(ii)預防患有急性疾病、行動受限且靜脈血栓栓塞風險增加的內科病人的靜脈血栓栓塞性疾病；(iii)深靜脈血栓形成(DVT)及肺栓塞(PE)的治療，不包括可能需要進行溶栓治療或手術的肺栓塞；(iv)預防在血液透析的體外循環中形成血栓；及(v)治療急性冠脈綜合徵，包括不穩定性心絞痛和某些類型的心肌梗塞。

經EMA、國藥監及相關政府部門批准，我們的依諾肝素產品可通過所有三種注射途徑給藥，包括皮下注射、靜脈(推註)注射及動脈注射。在與參比藥物Clexane進行的對比研究中，我們依諾肝素鈉API的多個特性的波動範圍(包括分子分佈及分子量、平均聚合度、酶解後的二糖含量)在Clexane的範圍內，這表明我們的依諾肝素產品與參比藥物高度相似、具有出色的安全性，且我們的生產技術穩定。從EndraVigilance獲取的上市後安全報告收集了2019年使用依諾肝素鈉注射液的不良反應事件發生率。該報告顯示，在歐盟注射我們的依諾肝素產品後發生的不良反應事件率低於我們的競爭對手，證明了我們依諾肝素鈉注射液的安全性。於該期間，在歐盟使用我們的產品後發生的不良反應事件數量約佔使用依諾肝素鈉注射液後發生的所有不良反應事件的4.57%，而按銷量計，我們於2019年在歐盟的市場份額為18.0%。

我們是少數幾家擁有符合歐盟、美國及中國CGMP標準的依諾肝素鈉注射液綜合生產工藝和生產設施的公司之一，已通過EMA、FDA、國家藥監局及其他相關政府機構的多次檢查。於往績記錄期間，我們的依諾肝素鈉注射液主要在天道南山生產，其於2015年、2016年、2018年及2019年通過EMA檢查，於2018年及2019年通過FDA檢查及於2011年及2016年通過國家藥監局檢查。於往績記錄期間，我們的一小部分依諾肝素製劑亦由我們的OEM生產，其生產設施亦符合歐盟的CGMP規定。

於往績記錄期間，我們以自有品牌銷售或讓其他製藥公司以其自有品牌轉售我們的依諾肝素製劑至20多個國家。在歐盟，我們的依諾肝素鈉注射液產品主要向九個國家的分銷商及批發商銷售，再由彼等銷售予歐盟的醫院及藥房。在中國，我們將依諾肝素鈉注射液銷售予分銷商，其再分銷至醫院。我們依諾肝素製劑銷售所得收入從2017年的人民幣311.2百萬元增至2018年的人民幣981.9百萬元，並進一步從截至2018年9月30日止九個月的人民幣541.4百萬元增至截至2019年9月30日止九個月的人民幣720.9百萬元，佔我們於相應期間總收入的11.0%、20.5%、16.4%及23.0%。

### 歐盟

我們的依諾肝素產品目前以我們Inhixa及Neoparin的品牌營銷。Inhixa已獲EMA通過集

---

## 業 務

---

中授權程序批准，無需進一步批准即可在所有歐盟國家銷售，而Neoparin已獲批准於波蘭營銷及銷售。

- Inhixa

於2016年9月，根據一項PK/PD研究中對Inhixa與Clexane在結構、純度及生物活性方面比較得出的一致性評價，我們獲EMA授出Inhixa的上市授權，涵蓋2,000 IU (20 mg)/0.2 mL到10,000 IU (100 mg)/1 mL五種濃度規格。於2018年9月，我們亦獲EMA授出Inhixa多劑量瓶和高濃度預灌針上市授權。Inhixa已被八個歐盟國家列為國家醫保項目。截至最後可行日期，出售Inhixa的八個歐盟國家已將其列入國家醫保項目。

- Neoparin

於2016年2月，五種濃度規格的Neoparin獲波蘭醫藥產品、醫療器械及生物農藥製品註冊處批准。批准主要基於一項隨機、多中心、平行、開放標籤的臨床研究作出，該研究比較了Neoparin和Clexane在預防靜脈血栓栓塞風險較高的患者於接受膝部手術時出現靜脈血栓栓塞的作用，證明了Neoparin的安全性和有效性及其與Clexane的相似性。於2018年1月，多劑量小瓶及高濃度預灌針的Neoparin獲批准。SciencePharma擁有在波蘭銷售Neoparin的批准。我們已授予SciencePharma許可在辦理登記和銷售時使用與Neoparin相關的商標、外觀設計和域名。

### 中國

- Prolongin

我們的依諾肝素鈉注射液Prolongin是中國國藥監批准的首例依諾肝素鈉注射液仿製藥。於2005年，我們五種濃度規格的依諾肝素產品獲國藥監批准，該批准於2015年更新。依諾肝素鈉注射液被列為國家醫保目錄中的乙類藥品。藥審中心已在國藥監實施QCE注射劑審批後立即完成技術評價，以獲得QCE批准。詳情請參閱「監管環境 — 與我們在中國的業務有關的法律法規 — 與藥品研發及註冊服務有關的法規」。注射劑QCE審批制度生效後，預期我們的依諾肝素鈉注射液將成為國藥監根據QCE批准的首例依諾肝素鈉注射液。

### 美國

我們已與一家跨國製藥公司訂立供應協議，成為其依諾肝素鈉注射液在美國的主要供應商。我們亦正在開發自有的依諾肝素鈉注射液仿製藥產品，我們已就此提交了一份ANDA。目前，FDA正在審閱其活性成分與原品牌藥物Lovenox的活性成分相同程度。當我們在美國獲得自有品牌依諾肝素鈉注射液產品的ANDA時，我們計劃與一家世界領先醫藥分銷商合作，主要向美國的藥房營銷及銷售我們的產品。

### 其他市場

於往績記錄期間，我們亦為新興市場(包括南美及東南亞)的製藥公司供應依諾肝素鈉注射液。

## 業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，按收入計，我們為2018年全球依諾肝素製劑第四大供應商，佔全球市場份額的5.4%，且為中國2018年依諾肝素製劑第二大供應商，佔中國市場份額的11.3%。我們在歐盟的市場份額亦處於領先地位，其中在英國及波蘭的市場份額最大，而在意大利及奧地利的市場地位領先，分別佔該等國家市場份額的70.9%、52.5%、33.1%及19.1%。依諾肝素製劑擁有相當大的增長潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，由於預計依諾肝素鈉將取代其他LWMH製劑，依諾肝素鈉的全球用量將從2018年的763.2百萬預充式注射器／瓶持續增長至2024年的1,444.3百萬預充式注射器／瓶。

### **肝素鈉注射液**

我們的肝素鈉注射液是液體注射的肝素鈉無菌溶液，具有抗凝血活性。其可以通過靜脈內或深部皮下途徑給藥。肝素在體外和體內抑制導致血液凝結及纖維蛋白凝塊形成的反應，還可通過抑制纖維蛋白穩定因子的活化來預防穩定纖維蛋白凝塊的形成。肝素鈉注射液的獲批准適應證為(i)預防及治療靜脈血栓形成及其擴散的抗凝血治療；(ii)小劑量方案，用於預防接受腹胸外科大手術或因其他原因有患上血栓栓塞性疾病風險的患者的術後深靜脈血栓形成及肺栓塞；(iii)預防及治療肺栓塞；(iv)房顫合併栓塞；治療急性及慢性消耗性凝血病(血管內彌漫性凝血)；(v)預防動脈及心臟手術中的凝血；(vi)預防及治療外周動脈栓塞；及(vii)在輸血、體外循環及透析程序中用作抗凝血藥。

於2014年，我們以單劑量或多劑量小瓶提供的九種濃度規格的肝素鈉注射液仿製藥獲得四項ANDA。於2018年6月出售我們於海通的股本權益前，我們因其在中國銷售肝素鈉注射液而產生的收入分別佔我們2017年及2018年總收入的2.5%及1.3%。此外，我們於2010年與一家全球領先藥品分銷商訂立一項合作協議，據此，我們就我們的肝素鈉注射液仿製藥授予該分銷商在美國的獨家經銷權。於往績紀錄期間，該分銷商聘用第三方生產商，使用我們提供的API生產肝素鈉注射液。我們計劃將ANDA所述的獲授權生產商更改為天道南山。

根據弗若斯特沙利文的資料，主要受肝素粗品的價格增加所驅動，肝素的市場規模預計將從2018年的573.9百萬美元增至2024年的691.8百萬美元，年複合增長率為3.2%。肝素市場相對分散，集中度低。市場以小型參與者居多，其利潤率相對較低。

### **我們的API產品**

#### **肝素鈉API**

肝素鈉是糖胺聚糖硫酸化的鈉鹽，因分子量不同而呈現為異質分子混合物，並保留

---

## 業 務

---

了針對凝血串聯蛋白質鏈的不同性質活性組合。我們的肝素鈉API產品由從肝素粗品純化的肝素鈉製成，而肝素粗品從豬小腸黏膜中分離。我們的肝素鈉API產品主要用於生產肝素鈉製劑及LMWH API。

截至最後可行日期，我們的肝素鈉API產品是為數不多的獲得國藥監批准、EDQM批准並通過FDA審查的肝素鈉API產品之一。我們於2000年在歐盟、2003年在美国及2010年在中国開始銷售肝素鈉API產品。此外，我們是擁有符合美國、歐盟及中國CGMP標準的綜合生產系統的少數公司之一，並已通過FDA、EMA、國藥監及其他相關政府機構的多次檢查。我們於2009年參與了肝素鈉USP標準的修訂，該修訂主要是為了應對百特事件中使用的受污染的肝素鈉API。

我們的肝素鈉API於2002年獲國藥監批准，並於2008年獲EDQM批准，我們已獲FDA認可為多種肝素製劑產品的肝素鈉API供應商。此外，我們的肝素鈉API已在加拿大及印度獲得上市批准。我們的肝素鈉API在我們位於中國深圳南山的工廠（「海普瑞南山」）生產，該工廠符合美國CGMP規定，並於2005年、2008年、2011年、2013年及2016年通過了五次FDA檢查，其中包括百特事件發生後進行的檢查，FDA並無發現工廠存在任何缺陷。因此，在通過2006年、2009年、2012年、2014年及2017年的檢查後，我們的肝素鈉API被用作BfArm認證規定的參照；在通過2003年、2008年、2012年及2017年的檢查後，其符合中國CGMP規定，並獲國藥監頒發證書。我們也在美國威斯康星州的生產廠生產肝素鈉API，該廠符合美國CGMP規定，並已通過FDA的多次檢查。我們在美国的肝素鈉API業務由總部位於美国的全資子公司SPL運營。

我們在肝素鈉API分離及純化方面的專有技術使我們能夠最大限度地提高原料中高電荷、高分子量肝素鏈的收率，而不會因降解（例如因應用工藝條件中產生的解聚及／或脫硫）而影響材料。因此，我們能夠保持肝素鈉API的抗IIa因子活性的高收率。由於我們能夠有效去除雜質（例如脂質、肽、蛋白質及細胞核雜質）、病毒、細菌內毒素、相關的糖胺聚糖及其他中性和帶正電荷的雜質，因此我們的肝素鈉API所含單位雜質遠低於CHP、USP及歐洲藥典標準的規定值。我們產品的高純度及完整結構亦令其於往績記錄期間的抗IIa因子於80%的批次中效價不低於200 IU/mg，高於USP、歐洲藥典及CHP中規定的180 IU/mg最低要求。具體而言，我們的專有技術包括雜質與組分分離技術、病毒和細菌滅活技術、基因完整性保護技術、活性釋放技術以及定向組分分離技術，作為我們的專業技術及商業機密受到保護。

我們已建立一條完整的供應鏈，以確保獲得生產肝素鈉API所需的高品質肝素粗品。我們的供應包括獨立第三方及我們的全資子公司成都深瑞及山東瑞盛生產的肝素粗品。我們要求我們購買或生產的肝素粗品乃從豬小腸加工而來，可追溯至其供應商。截至最後可

---

## 業 務

---

行日期，通過我們在中國及美國的子公司及供應網絡，我們獲得的獨家供應按2018年可追溯肝素原料數量計，佔中國可追溯肝素粗品的50%以上及美國的40%以上。

於往績記錄期間，我們的所有肝素鈉API產品均在海普瑞南山及SPL的工廠生產，且我們的肝素鈉API產品被銷往逾15個國家及地區。我們可根據客戶的要求提供定制化肝素鈉API。於往績記錄期間，我們的客戶保持相對穩定。銷售肝素鈉API產生的收入從2017年的人民幣1,674.7百萬元增至2018年的人民幣2,522.4百萬元，且受2018年底非洲豬瘟的影響，我們銷售肝素鈉API產生的收入從截至2018年9月30日止九個月的人民幣1,823.4百萬元降至截至2019年9月30日止九個月的人民幣1,458.3百萬元，佔我們於相應期間總收入的59.2%、52.6%、55.1%及46.6%。

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，中國有四家肝素鈉API的主要供應商，而全球有六家主要供應商。根據弗若斯特沙利文的資料，於2018年，我們是全球市場上最大的肝素鈉API供應商，按收入計，我們的肝素鈉API產品在全球肝素鈉API供應市場上的市場份額為40.7%。根據弗若斯特沙利文的資料，肝素鈉API於2018年的全球銷售收入達1,176.1百萬美元，預計將以21.7%的年複合增長率增至3,824.5百萬美元。我們認為，我們一流的供應鏈管理、嚴格的質量控制及生產標準以及專有的生產技術將成為我們在全球肝素鈉API市場佔據領先地位的基石，使我們從競爭對手中脫穎而出，並增強我們的競爭優勢。

### **依諾肝素鈉API**

我們的依諾肝素鈉API是通過鹼性肝素苄基酯解聚以化學方式將較長的肝素鏈裂解為短鏈而獲得的解聚肝素的鈉鹽。肝素鈉API是我們的依諾肝素鈉API的主要原料。依諾肝素鈉API用於生產依諾肝素鈉製劑。

截至最後可行日期，我們的依諾肝素鈉API產品是經國藥監及其他監管機構批准並合資格在歐洲、南美洲、亞洲及非洲若干國家銷售的少數依諾肝素鈉API之一。此外，我們是屈指可數的擁有符合美國、歐盟及中國CGMP標準的集成生產工藝的公司之一，已通過FDA、國藥監及EMA的多次檢查。

我們的依諾肝素鈉API於2005年獲國藥監批准。目前，我們作為一名客戶及天道的依諾肝素ANDAs申請中提及的API供應商，正在接受FDA的審查。我們的依諾肝素鈉API在天道位於中國深圳南山的工廠（「天道南山」）生產，符合歐盟、中國、巴西及哥倫比亞的CGMP規定，並分別於2015年及2018年獲EMA、於2015年獲國藥監、於2013年及2018年獲波蘭醫藥產品、醫療器械及生物農藥製品註冊處以及於2011年獲ANVISA頒發相關證書。我們在天道南山生產的依諾肝素鈉API亦符合美國的CGMP標準，並於2012年、2015年、2018年及2019年通

## 業 務

過了FDA的檢查。此外，我們在坪山產業園的依諾肝素鈉API生產工藝和設施符合美國、歐洲及中國CGMP規定，且已於2019年通過EMA檢查，這將進一步提高我們的生產能力。

肝素鈉API的高品質及我們在肝素苜基酯解聚化學工藝中使用的專有技術使我們能夠最大限度地提高依諾肝素鈉API的收率，並確保其複雜化學特性的穩定性及完整性。我們開發了生產依諾肝素鈉API的專有技術，其中包括定向裂解與結構重組技術、目標組分及序列選擇性分離技術及化合產物純化與雜質去除精密控制技術，這些技術作為我們的專業技術及商業機密受到保護。我們對生產工藝和參數的設計以及我們在工藝中應用的專業技術知識確保了我們依諾肝素鈉API的基團完整性及分子活性與原研藥保持高度一致以及我們依諾肝素鈉API的雜質低於或等於原研藥水平。此外，我們建立了一套完善的質量管理體系，以指導我們整個供應鏈的運營。我們就依諾肝素鈉API產品設定了嚴格的質量標準，與認可標準相比，採用更窄的分子量範圍、更穩定的分子分佈及更嚴格的雜質控制。

憑藉我們的專有生產技術、整合供應鏈及全面的質量管理體系，我們的依諾肝素鈉API能夠達致更高的產品質量。我們的依諾肝素鈉API所含單位雜質遠低於CHP、USP或歐洲藥典標準的規定值（尤其是各種物質的濃度更低），也低於我們參比藥物的API的雜質含量。我們依諾肝素鈉API的抗Xa因子活性效價及其所含雜質符合CHP、USP及歐洲藥典的相應規定以及我們參比藥物的API測得的效價。我們穩定的生產工藝亦確保我們生產的每批依諾肝素鈉API的產品質量波動較小。

於往績記錄期間，我們的所有依諾肝素鈉API產品均在天道南山生產，並售予我們在超過10個國家（主要在中東、歐洲、南美洲及亞洲）的依諾肝素製劑分銷商及生產商，供其生產依諾肝素鈉注射液。銷售依諾肝素鈉API產生的收入從2017年的人民幣171.4百萬元增至2018年的人民幣230.0百萬元，並進一步從截至2018年9月30日止九個月的人民幣180.5百萬元增至截至2019年9月30日止九個月的人民幣231.7百萬元，佔我們於相應期間總收入的6.1%、4.8%、5.5%及7.4%。

### 我們的創新藥業務

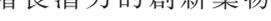
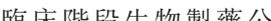
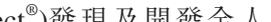
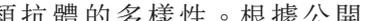
憑藉對免疫應答機制的深入理解，我們致力於投資和開發首創候選藥物，該等候選藥物可填補由免疫系統軸紊亂引起的致命疾病的尚未滿足的重大臨床需求。截至最後可行日期，我們已對重點治療領域中擁有首創候選藥物的多家生物技術公司進行戰略性投資，並獲得大中華區若干候選藥物的獨家開發權及商業化權利，其中包括兩種處於III期臨床試驗階段的候選藥物、兩種處於II期臨床試驗的候選藥物及一種處於I期臨床試驗的候選藥物。我們亦正開發一種由我們發現的專有腫瘤候選藥物，目前處於臨床前階段。

對於我們在大中華區擁有開發及商業化專有權的候選藥物，我們計劃於中國開設臨床站點以加入相應的MRCT，例如Oregovomab及AR-301的III期試驗。AR-301試驗已獲國家藥

## 業 務

監局批准。MRCT數據可提交至國際協調會議(ICH)及非ICH國家的多個監管機構。加入MRCT可縮短我們於中國推出各類候選藥物的時間差。

下表概述截至最後可行日期我們候選創新藥物的開發情況：

候選藥物	靶點/作用機制	適應症	合作夥伴公司	海普瑞持股	開發及商業化權利持有人(地區)	IND	一期	二期	三期	海普瑞參與的MRCT <sup>1</sup>
Oregovomab	與CA125抗原結合後的免疫刺激	原發性晚期卵巢癌	OncoQuest	38.74%	昂瑞 <sup>2</sup> (大中華區)					☆
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab + Hiltonol)								☆
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab + PD-1抑制劑nivolumab)								☆
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab + PARP抑制劑niraparib)								☆
mAb-AR20.5	與MUC1抗原結合後的免疫刺激	胰腺癌								☆
AR-301	革蘭氏陽性綠膿桿菌釋放的α-毒素	綠膿桿菌肺炎	Aridis	9.86%	深圳瑞迪 <sup>3</sup> (大中華區)					★
AR-101	革蘭氏陰性綠膿桿菌O11血清	綠膿桿菌肺炎								☆
RVX-208	BET家族成員的BD2結構域	II型糖尿病併發冠心病	Resverlogix	38.80%	海普瑞 (大中華區)					
		慢性腎臟病								
		新適應症								☆
H1710	肝素酶(HPA)	胰腺癌	海普瑞(內部)	100%	海普瑞(全球)					

 海普瑞已啟動試驗  
 由海普瑞投資的公司已啟動臨床試驗  
 由海普瑞投資的公司計劃根據II型糖尿病併發冠心病的三期臨床數據，啟動新適應症的臨床試驗

 海普瑞已啟動中國部分的MRCT<sup>1</sup>  
 海普瑞計劃於進入關鍵階段後啟動相應中國部分的MRCT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MRCT指多區域臨床試驗，涉及一個以上獨立中心登記及跟進臨床試驗參與者。這是許多全球性製藥公司廣泛採用的方式，以縮短在不同地區推出創新藥物的時間差。  
<sup>2</sup>我們直接持有昂瑞54.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司(合共持有其40.00%的股本權益)獲得額外經濟利益。  
<sup>3</sup>我們直接持有深圳瑞迪51.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司(合共持有其49.00%的剩餘股本權益)獲得額外經濟利益。

此外，我們的公司組合亦正在開發若干具有巨大增長潛力的創新藥物。截至最後可行日期，我們分別持有HighTide及Kymab 47.02%及8.60%的股權。

根據公開資料，HighTide為一家全球性臨床階段醫藥生物公司，專注於發現及開發可用於治療高需求慢性肝病、胃腸疾病及代謝異常的新藥。其主要候選藥物HTD1801為一種首創口服小分子候選藥物，目前正處於治療非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及原發性硬化性膽管炎(PSC)的II期試驗。FDA已授予HTD1801快速通道審評資格認定，用於治療上述兩種疾病。

根據公開資料，Kymab為一家總部位於英國劍橋的臨床階段生物製藥公司，專注於運用其專有的涵蓋整個人類抗體系統的抗體平台(IntelliSelect<sup>®</sup>)發現及開發全人源單克隆抗體藥物。Kymab的平台旨在最大化抗原免疫反應產生的人類抗體的多樣性。根據公開資料，Kymab就其眾多內部藥物發現計劃運用其平台，並與製藥公司合作。其擁有廣泛的治療性抗體項目管線，其中4種候選藥物可用於具有顯著增長潛力的免疫腫瘤治療。

---

## 業 務

---

### Oregovomab

Oregovomab是一種首創的試驗型抗CA125免疫療法，擬用於治療晚期卵巢癌，包括一線治療原發性晚期卵巢癌及復發性晚期卵巢癌。Oregovomab為一種針對CA125的高親和性鼠源性抗單克隆抗體，可誘導針對腫瘤的治療性免疫。昂瑞（一家由OncoQuest與我們成立的合資公司，我們持有該公司54.0%股權）從OncoQuest（我們持有該公司38.74%的股權）獲得了在大中華區開發及商業化Oregovomab的專有權。我們有權透過被投資公司於昂瑞獲得額外經濟利益，被投資公司合共擁有昂瑞40.00%的股本權益。Oregovomab因其在治療原發性晚期卵巢癌中的適應症而獲FDA及EMA授予罕用藥資格，就此而言，OncoQuest已完成II期臨床試驗，將Oregovomab作為一線治療藥物與一線化療藥物聯合用藥。Oregovomab亦正在進行三項全球性臨床試驗，以評估Oregovomab與PARP抑制劑或免疫療法聯合治療復發性晚期卵巢癌患者的效果。我們於2016年9月獲得Oregovomab在大中華區的獨家開發及商業化權利。

### 市場機遇與競爭

中國卵巢癌治療具有巨大市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，中國卵巢癌的發病率從2014年的51.0千人增至2018年的54.1千人，年複合增長率為1.5%，預計於2028年及2035年將分別達到66.9千人及74.0千人，年複合增長率分別為2.2%及1.4%。

卵巢癌有三種主要治療選擇，包括化療、手術及激素療法。原發性卵巢癌的一線治療大多採用卡鉑、多西他賽或紫杉醇化療，但其療效通常並不持久。在接受化療的卵巢癌患者中，80%以上的患者出現復發性疾病，且其中50%以上的患者在確診後不到5年便死於該疾病。靶向治療的選擇亦有限。臨床結果已表明，貝伐單抗對延遲卵巢癌進展的療效有限。此外，PARP抑制劑奧拉帕尼獲准作為毒性BRCA突變患者對一線化療出現應答後的一線維持療法。僅約10–15%的卵巢癌患者會發生BRCA突變，而其餘患者則迫切需要新型一線治療。

## 業 務

根據弗若斯特沙利文，截至最後可行日期，全球尚無獲批准或商業化的免疫療法或抗CA125單克隆抗體治療卵巢癌目前有三種抗CA125抗體候選藥物處於臨床開發階段，如下表所示：

抗CA125抗體治療卵巢癌的全球管線 <sup>1</sup>			
管線	適應症	公司	狀態
Oregovomab/OvaRex®	• 卵巢腫瘤	OncoQuest Inc. <sup>2</sup>	II期
DMUC4064A	• 胰腺腫瘤 • 卵巢腫瘤	Genentech, Inc.	I期
Sofituzumab vedotin	• 卵巢腫瘤	Genentech, Inc.	I期

1. 不包括臨床前管線。

2. 昂瑞擁有在大中華區開發及商業化候選藥物的專有權。我們直接持有昂瑞54.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司（合共持有其40.00%的股本權益）獲得額外經濟利益。我們亦持有OncoQuest 38.74%的股權。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

Oregovomab正被開發成治療卵巢癌的一種免疫療法藥物。透過使用鼠源性mAb，有望證明Oregovomab具有一種新興的結合標準化療的免疫調節作用的免疫治療作用機制。其已被證明能延長生命並引起有益的免疫反應，顯著改善標準化療。其不會增加毒性，而是具有可接受及可控制的安全性。與目前的療法相比，抗體的累積使用量亦較低，僅需四次輸注即可達到治療效果。Oregovomab具有成為卵巢癌一線治療方案的潛力。

有關行業的詳情，請參閱「行業概覽—創新藥市場—卵巢癌」一節。

### 作用機制

Oregovomab是一種以腫瘤相關抗原CA125為靶點的IgG1特定鼠單克隆抗體。CA125是一種表面黏液樣糖蛋白抗原，在95%以上的非黏液性III/IV期上皮性卵巢癌中表達，並在卵巢癌患者血清中升高。此外，還在患有各種惡性腫瘤（胰腺、肺、結腸及其他胃腸道腫瘤）的患者中觀察到血清中CA125水平升高。

Oregovomab與CA125結合後，具有基於免疫刺激的獨特作用機制。非人類抗體鼠源性mAb（結合化療）在與患者體內的腫瘤相關抗原CA125結合後將引發初步人抗鼠抗體（HAMA）反應，其將透過抗原呈遞刺激抗原CA125特定T細胞。當前證據證明，該種體內結合，通過改變及增強識別、抗原加工及呈遞至特定T細胞而使以抗原CA125為靶點更具免疫原性或「新抗原樣」。這可利用通過甘露糖受體、Fc $\gamma$ R1及CCR5進行的免疫球蛋白Fc $\gamma$ 結合來誘導抗

## 業 務

原抗體攝取及加工，此為鼠IgG1特有的人類結合模式，導致CA125肽的交叉呈遞並引發帶有IFN- $\gamma$ 標記的局部特異性免疫應答。該等特性會在CA125陽性癌症患者中引發明顯的體液應答反應和細胞應答反應，而該等患者原本處於對其疾病相對免疫耐受的狀態，因此不太可能引發臨床上相關的抗腫瘤免疫應答。由於與化療相關的相對免疫耐受發生短暫變化，當在一線治療中的特定階段對III或IV期上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌患者聯合使用Oregovomab與特定的化療藥物，臨床活性會明顯增強。

單克隆抗體間接免疫的該應用不同於誘導保護性免疫的典型主動免疫或通過抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)等機制直接靶向治療疾病的被動免疫。間接免疫涉及短暫反復暴露於較低劑量的特異性抗體，從而避免明顯的抗體過量，並實現在腫瘤微環境及其他全身部位進行免疫刺激性抗原加工。靶向腫瘤抗原的誘導細胞免疫被認為是間接治療效果的主要機制。

### 臨床試驗數據摘要

#### 概覽

OncoQuest已於2019年2月完成II期臨床試驗，將Oregovomab作為一線療法藥物與SOC化療藥物聯合用藥治療原發性晚期卵巢癌，以評估Oregovomab的安全性及療效。試驗結果表明，同時應用Oregovomab及化療可以提升化療的效果，並且無其他毒性。

#### 試驗設計

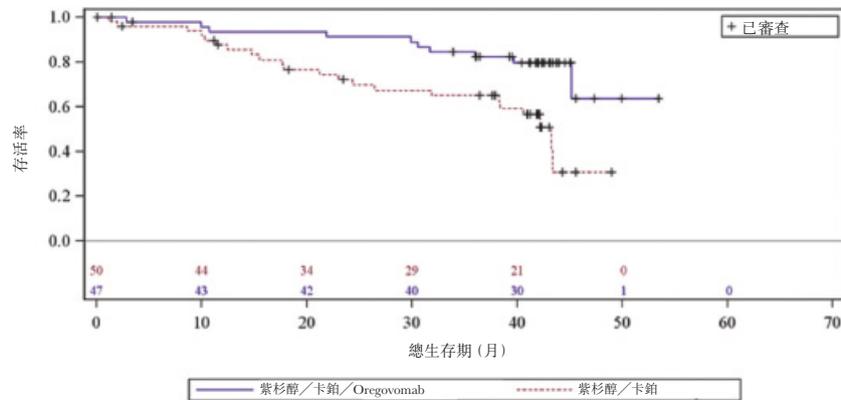
該試驗在意大利及美國的13個中心進行，是一項隨機對照研究，旨在評估在該患者群中使用一線化學免疫療法(卡鉑—紫杉醇和Oregovomab)與使用SOC(卡鉑和紫杉醇)相比的安全性及療效。治療後隨訪期為36個月，該項研究共招募97例新診斷的轉移性晚期卵巢癌患者，其中95例患者可進行安全性評估。47例患者接受化療+Oregovomab治療，而50例患者僅接受化療治療。療效終點包括PFS及OS。安全性終點為不良事件發生率。

#### 療效數據

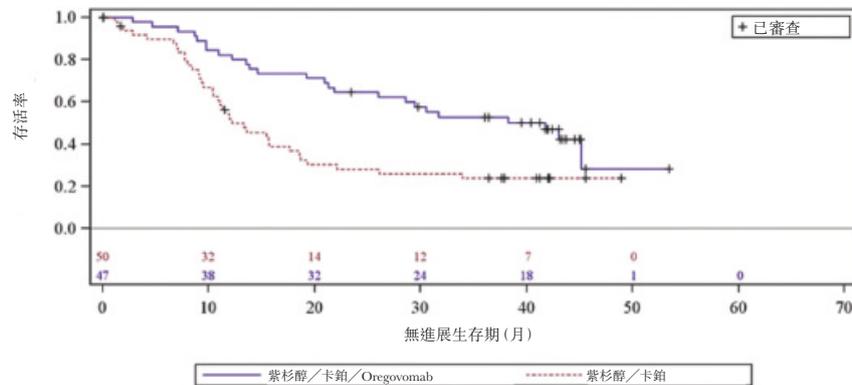
接受化學免疫療法治療的受試者的OS於臨床上有顯著改善。接受化療及Oregovomab治療中有10例死亡病例，遠低於僅接受化療治療患者的22例死亡病例。 $p = 0.0043$ 。

在該研究其中一個小組，我們已證明，往SOC中添加Oregovomab導致CA125特異性CD8+T淋巴細胞/ml外周血細胞計數增加的患者人數增加，這或許可以解釋化療與Oregovomab聯合治療相對於單獨使用化療的療效更佳的原因。下圖顯示按治療組劃分的OS的Kaplan-Meier曲線。

## 業 務



II期的臨床結果表明，接受化學免疫療法治療的受試者的PFS中位數為41.8個月，PFS在臨床上有顯著改善，而僅接受化療的受試者化療的PFS中位數為12.2個月， $p = 0.0027$ 。下圖顯示按治療組劃分隨機化時間的PFS的Kaplan-Meier曲線。



資料來源：Brewer等人、2020年對晚期卵巢癌使用Oregovomab間接免疫第一線卡鉑和紫杉醇化學免疫治療。II期隨機研究

### 安全性數據

對95名患者進行的安全性分析顯示，兩組患者間的不良事件、相關不良事件及嚴重不良事件發生率並無重大差異，如下表所示：

	接受化學免疫療法 治療的患者 (N = 46)	接受化療治療的 患者 (N = 49)
至少一起治療突發不良事件(TEAE)	38 (82.6%)	40 (81.6%)
至少一起關聯TEAE	8 (17.4%)	9 (18.4%)
至少一起≥3級TEAE	10 (21.7%)	8 (16.3%)
至少一起≥3級關聯TEAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
至少一起嚴重TEAE	24 (52.2%)	28 (57.1%)
至少一起關聯嚴重TEAE	2 (4.4%)	4 (8.2%)
至少一起TEAE導致研究遭撤回	3 (6.5%)	1 (2.0%)
至少一起TEAE導致死亡	1 (2.2%)	1 (2.0%)

資料來源：Brewer等人、2020年對晚期卵巢癌使用Oregovomab間接免疫第一線卡鉑和紫杉醇化學免疫治療。II期隨機研究

## 業 務

### 臨床開發計劃

根據全球IIb期研究的臨床數據，一項全球III期關鍵性試驗將於2020年開始，為一項3期雙盲、安慰劑對照、多中心的研究，用於比較Oregovomab與安慰劑的安全性及療效，結合標準六週期化療方案(卡鉑—紫杉醇)的特定週期給藥，用於治療新診斷的晚期卵巢癌患者，該等患者已接受最優瘤體減滅術。預計該研究將在全球範圍內招募500多名新診斷的晚期卵巢癌患者。我們計劃通過在中國啟動臨床試驗來加入MRCT下的III期試驗。

OncoQuest正進行其他評估Oregovomab在復發性卵巢癌患者中療效的其他三項試驗。包括測試Oregovomab與研究階段的免疫增強劑Hiltono1聯合用藥效果的II期臨床試驗，一項測試Oregovomab與PD-1檢查點抑制劑(尼沃魯單抗)聯合治療效果的Ib期臨床試驗，及一項測試Oregovomab與PARP抑制劑(niraparib)聯合治療效果的II期臨床試驗。

### mAb-AR20.5

mAb-AR20.5是首創的免疫治療藥物，由OncoQuest和昂瑞開發用於治療胰腺癌。mAb-AR20.5是一種活性小鼠單克隆抗體IgG1，以高親和力與MUC1抗原結合。昂瑞於2016年9月獲得在大中華區開發及商業化mAb-AR20.5的獨家許可。

### 市場機遇與競爭

根據弗若斯特沙利文的資料，中國胰腺癌的發病率從2014年的91.9千人增至2018年的104.9千人，年複合增長率為3.4%，預計於2028年及2035年將分別增至143.6千人及174.5千人，年複合增長率分別為3.2%及2.8%。

胰腺癌傳統的治療方法包括手術、放射療法、化療及介入治療。已發現服用特定一線藥物(如吉西他濱)的大部分患者產生耐藥性。標靶治療選擇亦有限。若干標靶治療已與吉西他濱結合應用，然而尚未顯示顯著的臨床療效改善。近期，PARP抑制劑奧拉帕尼已於美國獲批作為生殖細胞系BRCA突變轉移性胰腺癌的一線維持治療。然而，使用olaparib治療令患BRCA突變患者的PFS增加3.6個月，且於使用奧拉帕尼治療的患者中並無發現生存受益。免疫治療用於胰腺癌治療的成效有限。單劑抗CTLA-4伊匹單抗乃於II期研究中在27名晚期胰腺癌患者身上進行評估，結果顯示，其僅在一名患者身上出現延遲反應，由此表明單劑伊匹單抗無法有效治療晚期胰腺癌。另外，在抗PD-L1治療的I期試驗中，概無胰腺癌患者出現臨床反應。這為具有新作用機制的免疫療法帶來了巨大的醫療需求缺口。

研究表明，MUC1超表達與胰腺癌的腫瘤進程、入侵及轉移有關，其表達與耐藥性密切相關。mAb-AR20.5可刺激或重新激活腫瘤抗原MUC1特異性T細胞，預計有望成為一種有巨大潛力的胰腺癌治療方法。

## 業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，全球範圍內並無獲批准或商業化的免疫療法或抗MUC1抗體治療胰腺癌。截至最後可行日期，有三種抗MUC1抗體候選藥物處於臨床開發階段，如下表所示：

抗MUC1抗體治療胰腺癌全球管線 <sup>1</sup>			
管線	適應症	公司	狀態
ETBX-061	• 轉移性胰腺癌	Etubics Corporation	II期
抗CD3-MUC1 雙特異性抗體	• 晚期胰腺癌	本康生物製藥	II期
AR20.5	• 胰腺癌	OncoQuest <sup>2</sup>	I期

1. 不包括臨床前管線。

2. 昂瑞擁有在大中華區開發及商業化候選藥物的專有權。我們直接持有昂瑞54.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司（合共持有昂瑞40.00%的股本權益）獲得額外經濟利益。我們亦持有OncoQuest 38.74%的股本權益。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

有關行業的詳情，請參閱「行業概覽 — 創新藥市場 — 胰腺癌」一節。

### 作用機制

mAb-AR20.5是一種活性小鼠單克隆抗體IgG1，以高親和力與MUC1抗原結合，擬用於治療胰腺癌及MUC1表達腫瘤。MUC1在多種上皮性癌症中異常糖基化和過度表達，對疾病的發展起著關鍵作用。MUC1的胞外結構域可作為基質和內皮細胞粘附受體的配體，而胞質結構域參與多種相互作用，可導致更多的遷移及侵襲，以及生存。mAb-AR20.5以高親和力與MUC1結合，後者於患者接受放療或化療時從腫瘤細胞中脫落，且可識別MUC1胞外域的串聯重複肽序列DTRPAP。

mAb-AR20.5的作用機制包括通過在循環中及／或在MUC1表達腫瘤細胞上與MUC1的小鼠抗體復合形成，產生MUC1特異性免疫應答。通過受體介導的內吞作用（FcR、C型凝集素、補體受體）獲得抗原物質的樹突狀細胞與巨胞飲相比，具有促進攝取和激活T細胞的作用。一種「類似新抗原」的免疫複合物被該等受體吸收，已經被證明可以誘導CD4+及CD8+ T細胞的反應。目前的證據表明，與單獨使用MUC1的樹突狀細胞相比，體外使用MUC1抗體複合物的樹突狀細胞能更強的誘導CD4+及CD8+ T細胞。激活的Fc受體（CD16、CD64）的參與亦會誘導樹突狀細胞成熟。結果表明，有效的免疫治療可能以免疫複合物形式產生。靜脈注射低劑量抗體mAb-AR20.5可靶向循環抗原MUC1，在體內形成被抗原提呈細胞吸收的免疫複合物，從而促進抗原更有效地向免疫系統呈遞。

## 業 務

### 臨床試驗數據摘要

#### 概覽

我們於2004年已完成I期臨床試驗，以評估按1、2和4毫克劑量在轉移癌患者中使用mAb-AR20.5的安全性和免疫學。臨床結果顯示了mAb-AR20.5的生物活性和良好的安全性。

#### 試驗設計

I期臨床試驗招收了17名MUC1陽性癌症患者，彼等在治療的第1、3、5、9、13和17週接受30分鐘以上的抗原靜脈輸注。患者接受1、2或4毫克劑量的mAb-AR20.5。本研究的主要目的是：(i)描述在第1、3、5、9、13和17週按1、2和4毫克劑量向晚期實體惡性腫瘤患者靜脈輸注30分鐘的mAb-AR20.5毒性特徵；(ii)確定毒性可接受的最有免疫原性的劑量，並根據該時間表為II期研究推薦一種安全的起始劑量；(iii)描述mAb-AR20.5誘導的體液及細胞免疫應答特徵；及(iv)尋求抗腫瘤活性的初步證據。

#### 療效數據

總體而言，15名可評估患者中有5人產生了人抗鼠抗體(HAMA)、5人產生了抗獨特型抗體，及7人產生了抗MUC1抗體。就檢測的所有參數而言，免疫應答在2毫克劑量組中最為顯著，而在接受mAb-AR20.5治療的10名可評估患者中，有5人被檢測出治療產生的MUC1特異性T細胞應答。2mg劑量組和4mg劑量組產生MUC1特異性T細胞應答。客觀上並未產生抗腫瘤應答。

#### 安全性數據

臨床結果表明，mAb-AR20.5在所有檢測的劑量水平上都具有良好的耐受性，不會引起過敏反應，在該研究中觀察到的毒性最小。沒有患者因為不良事件而終止研究，且並無劑量限制性毒性。據報告，五名患者出現與輸液有關的不良反應。大多數已報告的事件被分類為NCI CTC 1級或2級。大多數不良事件似乎是短暫的、臨床意義上並不重大，並在沒有醫療干預的情況下得到解決。

### 臨床前數據摘要

臨床前研究已於2016年完成，該研究利用對MUC1免疫耐受的人MUC1轉基因(hMUC1.Tg)小鼠，研究mAb-AR20.5聯合抗PD-L1及聚肌胞苷酸在小鼠胰腺癌模型中的抗腫瘤效果。mAb-AR20.5+抗PD-L1+聚肌胞苷酸的聯合治療針對兩種不同的MUC1表達胰腺腫瘤細胞系誘導排斥反應或顯著抑制腫瘤生長，伴隨持續的MUC1特異性記憶免疫反應，可過繼轉移到其他小鼠，並顯示出對後續腫瘤挑戰的保護作用。

該等數據共同為以下假設提供支持：靶向檢查點誘導的免疫抑制(抗PD-L1)和類鐸受體3激動劑作為佐劑(聚肌胞苷酸)的聯合使用可增強mAb-AR20.5誘導MUC1特異性細胞介導

## 業 務

免疫反應的能力，進而對胰腺腫瘤提供持久的抗腫瘤反應。此項研究提供了一個原理性的證據，證明在胰腺腫瘤宿主中，可以實現對自身抗原(MUC1)的有效持久抗腫瘤細胞免疫，而使用疫苗佐劑和免疫檢查點抑制劑可以進一步加強MUC1。在該等結果的支持下，此策略快速轉化為針對胰腺癌患者的臨床試驗。

### 臨床開發計劃

昂瑞正在準備Ib/II期臨床試驗以評估將mAb-AR20.5和化療(FOLIRINOX)聯合療法用於治療胰腺癌的安全性和療效。

### AR-301

AR-301是首創的全人源單克隆IgG1抗體(mAb)，開發用於治療綠膿桿菌引起的嚴重呼吸機相關性肺炎(VAP)或醫院獲得性肺炎(HAP)患者。AR-301的作用模式與綠膿桿菌的抗生素耐藥性無關，並且對耐甲氧西林綠膿桿菌(MRSA)及甲氧西林敏感綠膿桿菌(MSSA)引起的感染均有效。AR-301由Aridis開發，我們持有該公司9.86%股權。深圳瑞迪(由Aridis及我們成立的合資公司，持有其51%的股本權益)於2018年2月獲得AR-301在大中華區的獨家開發及商業化權利。我們有權透過我們的被投資公司於深圳瑞迪獲得額外經濟利益，該被投資公司持有深圳瑞迪剩餘49.00%的股權。AR-301已獲得FDA的快速通道認證及EMA的罕用藥資格認定。

### 市場機遇與競爭

在中國，由綠膿桿菌引起的VAP及HAP的治療具有巨大的市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，在中國，由綠膿桿菌引起的VAP及HAP的發病案例從2014年的326.3千例增至2018年的411.1千例，年複合增長率為5.9%，且預計增至2028年的571.8千例，年複合增長率為3.4%及增至2035年的657.7千例，年複合增長率為2.0%。

VAP及HAP抗感染療法包括採用單一療法或聯合抗生素療法的初步經驗性抗生素療法，並發展成為病原體特異性抗生素療法。MRSA為VAP及HAP最常見的耐藥性病原體之一。糖肽及利奈唑胺是常用於MRSA特異性感染的兩種抗生素，而耐藥性的進一步發展則為其重大隱憂。

抗感染mAb為一類新型抗感染藥物，由於其優越的安全性、超長的血漿半衰期及較低的抗藥可能性，其有望成為VAP及HAP護理治療的標準。

AR-301專用於中和綠膿桿菌毒素引起的致病作用，根據弗若斯特沙利文的資料，截

## 業 務

至最後可行日期，並無獲批准或商業化藥物且僅有一種臨床階段候選藥物具有相似機制，如下圖所示：

靶向黃色葡萄球菌 $\alpha$ -毒素的全球管線 <sup>1</sup>			
管線	適應症	公司	狀態
AR-301	• 呼吸相關感染	Aridis Pharmaceuticals <sup>1</sup>	III期
MEDI-4893	• 綠膿杆菌肺炎	MedImmune LLC	II期

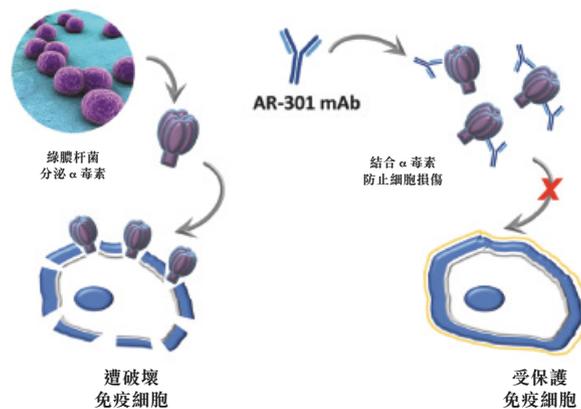
1. 不包括臨床前管線。
2. 深圳瑞迪擁有在大中華區開發及商業化候選藥物的專有權。我們直接持有深圳瑞迪51.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司（持有深圳瑞迪49.00%的股本權益）獲得額外經濟利益。我們亦持有Aridis 9.86%的股本權益。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

詳情請參閱「行業概覽—創新藥市場—綠膿杆菌導致的VAP及HAP」分節。

### 作用機制

AR-301專門針對綠膿杆菌釋放的 $\alpha$ -毒素，這種毒素是MRSA及MSSA分泌的重要毒力因子。AR-301對結合 $\alpha$ 毒素具有高親和力，可阻止其裝配成活性複合物，從而防止 $\alpha$ 毒素介導的細胞膜破裂或紅細胞、人體肺細胞及免疫細胞（如淋巴球）的細胞溶解。這種對宿主細胞殺傷的預防反過來又可以保護患者免受綠膿杆菌引起的肺炎疾病及全身擴散感染的進一步發展。在感染和活躍增殖期間，綠膿杆菌的代謝毒性更強，比固著定殖期產生更多的毒素。與其他針對綠膿杆菌定殖的項目不同，AR-301針對的是活躍的疾病增強感染期。我們認為，這種作用機制補充了許多傳統抗生素的殺菌特性，基本上中和了抗生素介導殺滅後遺留的細菌毒素。AR-301的其他適應症可能包括其他綠膿杆菌感染，尤其是手術部位感染、血行感染（菌血症及／或心內膜炎）、感染性關節炎及骨髓炎、皮膚和軟組織感染及難愈創傷（如糖尿病性潰瘍）。



資料來源：Aridis日期為2018年8月13日的招股章程

---

## 業 務

---

### 臨床試驗數據摘要

#### 概覽

AR-301的雙盲、安慰劑對照、活性對照、遞減劑量I/II期臨床試驗已於2016年9月完成，以評估由綠膿杆菌引發的嚴重VAP患者的AR-301加SOC抗生素單次靜脈給藥的安全性、耐受性、藥代動力學、藥效學及探索療效。I/II期臨床結果表明，與僅使用抗生素治療的患者相比，使用AR-301治療的患者在機械通氣上耗時更少，且與僅使用抗SOC抗生素治療的安慰劑組相比，綠膿杆菌的根除率有升高及加快的趨勢。

#### 試驗設計

該I/II期臨床試驗包括位於比利時、法國、西班牙、英國及美國的13個場所，主要是為了處理AR-301的安全性及藥代動力學特徵。該研究招募48名患者。六名患者入組第一個試驗組(1 mg/kg AR-301加SOC)，八名患者入組第二個試驗組(3 mg/kg AR-301加SOC)，十名患者入組第三個試驗組(10 mg/kg AR-301加SOC)及八名患者入組第四個試驗組(20 mg/kg AR-301加SOC)。另外16名患者接受安慰劑加SOC作為隨機對照。

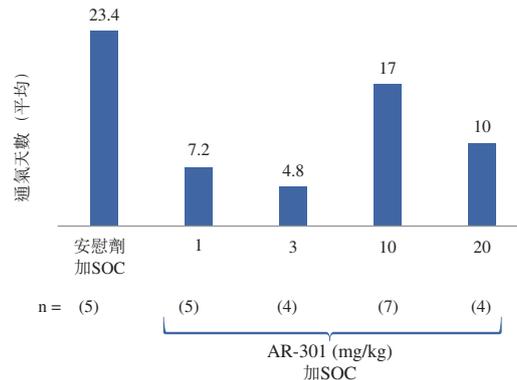
#### 療效數據

我們評估了多個臨床改善療效終點，包括拔管時間、通風時間和微生物結果。在對25名患者VAP亞組進行的探索性分析中，觀察到抗體治療組患者在拔管時較安慰劑組的臨床數值改善。臨床結果表明，在SOC治療中增加AR-301可提高微生物根除率，縮短根除時間、機械通風時間和總住院時間。

插管至第28天的時間顯示，與接受安慰劑及SOC的患者相比，使用AR-301加SOC治療的患者插管時間減短。當對其中25名VAP患者組成的亞組進行評估時，與接受安慰劑加SOC的患者相比，接受AR-301加SOC的所有四個活性劑量組的患者的通氣時間在數值上減少了。缺乏劑量反應可歸因於與樣本量小相關的高變異性及／或與受感染患者的 $\alpha$ 毒素負荷相比，循環AR-301 mAb水平較高，即使在施用最低劑量(即一毫克／千克)時，估計其劑量比預測的 $\alpha$ 毒素負荷高出十倍以上。

## 業 務

所觀察到的VAP患者的通氣天數  
(n=25，微生物學上已確診VAP的治療目標人群)



資料來源：由金黃色葡萄菌引起的重症肺炎的ICU患者對AR-301（一種人源單克隆抗體）單次給藥的安全性和耐受性：首次人體試驗 (Francois等，2018年)

就整個研究群體中的微生物結果而言，在31例使用AR-301加SOC治療的25例(80.6%)患者和16例使用安慰劑加SOC治療的十例(62.5%)患者中觀察到根除或推定根除（肺炎治愈）。與安慰劑組相比，在AR-301治療組中，根除綠膿杆菌的平均時間（根除所需日數）亦趨短。

治療組的微生物結果詳情如下所示。

	安慰劑 (安慰劑 +SOC) n = 16	第1組 (AR301 1 mg/kg + SOC) n = 6	第2組 (AR301 3 mg/kg + SOC) n = 8	第3組 (AR301 10 mg/kg + SOC) n = 9	第4組 (AR301 20 mg/kg + SOC) n = 8	全部治療 n = 31
根除 .....	7 (43.8%)	1 (16.7%)	5 (62.5%)	4 (44.4%)	4 (50.0%)	14 (45.2%)
根除所需日數 .....	10.9 ± 4.4	8.0	9.4 ± 3.1	9.8 ± 3.5	8.8 ± 1.0	9.2 ± 2.5
推定根除 .....	3 (18.8%)	4 (66.7%)	2 (25.0%)	3 (33.3%)	2 (25.0%)	11 (35.5%)
根除或推定根除 .....	62.5%	83.3%	87.5%	77.8%	75.0%	80.6%

資料來源：由綠膿杆菌引起的重症肺炎的ICU患者對AR-301（一種人源單克隆抗體）單次給藥的安全性和耐受性：首次人體試驗 (Francois等，2018年)

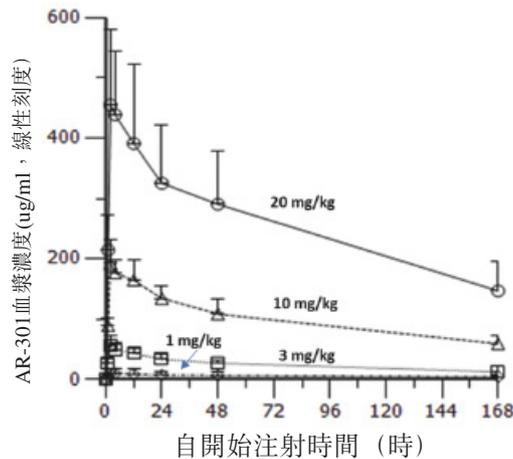
當根據研究者的唯一判斷評估臨床治愈率時，兩組之間的統計數據並無顯著差異，且總治愈率高於歷史上已發表的參考文獻。於研究前28天期間，與安慰劑加SOC治療的受試者相比，AR-301加SOC組在ICU及醫院停留時間均略有減少，但是該差異並未達到統計學意義。

### 安全性數據

I/II期臨床試驗的數據表明，AR-301在指導下用藥和用作抗生素以外藥物作為綠膿杆菌引起的重症肺炎的輔助治療藥物時，具有良好耐受性。少數發生率為2.3%的AE被調查者認為與治療有關。無SAE被認為與AR-301治療有關。於一名受試者觀察到免疫原性，且並無相關不良事件。兩組間死亡率並無顯著差異。該試驗中有六名死亡，但並無認為該等死亡

## 業 務

與AR-301有關。AR-301的藥代動力學(PK)特徵與人類IgG1mAb的一致，血漿半衰期為23至31天，支持對肺炎適應症使用單劑量，如下圖所示。



資料來源：由綠膿桿菌引起的重症肺炎的ICU患者對AR-301（一種人源單克隆抗體）單次給藥的安全性和耐受性首次人體試驗 (Francois等，2018年)

### 臨床開發計劃

我們目前正在進行隨機、雙盲、安慰劑對照III期全球臨床試驗，將活性藥物對照組20 mg/kg的AR-301加SOC的治療與安慰劑加SOC的治療相比。該試驗於2019年5月開始，目的是在超過15個國家所招募約240名患者。我們將通過在中國進行臨床試驗加入MRCT的III期試驗，並已於2019年7月獲得國家藥監局批准進行該試驗。

### AR-101

AR-101是首創的人體IgM單克隆抗體靶向銅綠假單胞菌O11血清型表面的脂多糖(LPS)，由Aridis開發用於治療綠膿桿菌的嚴重的嚴重VAP或HAP患者。深圳瑞迪於2018年2月獲得了在大中華區開發及商業化AR-101的專有權。AR-101已獲得FDA及EMA的罕用藥資格認定。

### 市場機遇與競爭

在中國，由綠膿桿菌引起的HAP及VAP的治療具有巨大的市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，在中國，綠膿桿菌引起的HAP及VAP發病案例從2014年的446.3千例增至2018年的558.2千例，年複合增長率為5.8%，且預計增至2028年的823.2千例，年複合增長率為4.0%及增至2035年的948.3千例，年複合增長率為2.0%。

綠膿桿菌為一種常見的HAP及VAP致病菌，可使用特定抗生素如頭孢菌素、碳青霉烯類抗生素、 $\beta$ -內酰胺酶抑制劑、氨基糖甙類及多黏菌素治愈。然而，HAP及VAP的主要病原體(如綠膿桿菌)的抗微生物耐藥性最終可能導致治療失敗。抗感染mAb是一類新型抗感染藥物，由於其優越的安全性及較低的抗藥可能性，其有望成為由綠膿桿菌引起的HAP及VAP的護理治療標準。

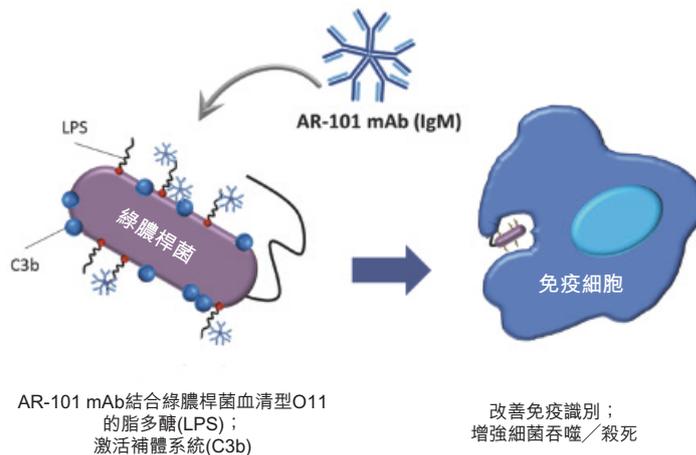
## 業 務

AR-101對多重耐藥性LPS血清型O11綠膿桿菌臨床分離株有效，根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，並無獲批准或商業化藥物或臨床階段候選藥物具有相似機制。

詳情請參閱「行業概覽—創新藥市場—綠膿桿菌導致的HAP及VAP」分節。

### 作用機制

AR-101靶向綠膿桿菌脂多糖血清型O11。AR-101與綠膿桿菌肺炎細菌的結合促進人補體結合，並通過循環人體吞噬細胞改善免疫識別和破壞。AR-101的作用機制與抗生素耐藥機制不同，並且對多藥耐藥LPS血清型O11綠膿桿菌臨床分離株有效。結合後，AR-101介導人補體於銅綠假單胞菌細菌表面的沉積。這種抗體—補體複合物改善宿主免疫細胞的識別能力，從而導致細菌被吞噬和殺死。與一般的IgM抗體一樣，AR-101具有多個優勢，可更有效地殺死細菌。其擁有十個（而非兩個）IgG結合位點，且就結合及／或激活關鍵酶以促進殺死銅綠假單胞菌而言，其比IgG有效100至1,000倍。因此，IgM抗體作為藥物療法候選藥物變得更普遍。



資料來源：Aridis日期為2018年8月13日的招股章程

### 臨床前數據摘要

AR-101與來自不同醫院的多種銅綠假單胞菌血清型O11臨床分離株反應，表明其廣泛應用於抵抗該血清型的感染。AR-101亦能刺激吞噬免疫細胞以劑量依賴性方式吞噬銅綠假單胞菌細菌細胞，從而殺死病原體。於幾種肺炎感染動物模型中，利用識別銅綠假單胞菌LPS中的O多醣的鼠源mAb進行的被動免疫可保護其免受活假單胞菌細菌的致死性攻擊。於臨床前研究中，發現AR-101表現出對由銅綠假單胞菌血清型O11引起的肺部感染的減弱保護作用，並且與美羅培南（一種廣譜抗生素）具有互補作用。

此外，我們在AR-101的臨床前研究中有以下發現。AR-101以劑量依賴性方式保護小鼠燒傷後免受銅綠假單胞菌感染。五毫克／小鼠（相當於約0.2毫克／千克體重）的劑量可提供70%至100%的全身銅綠假單胞菌攻擊防護。降低劑量的給藥導致較低的存活率，AR-101

## 業 務

的給藥導致小鼠肺部銅綠假單胞菌的快速清除，並且令感染後6及24小時的肺部病理症狀減輕。此外，與接受生理鹽水的對照動物相比，經AR-101處理的動物的全身銅綠假單胞菌細菌負荷顯著降低。為模擬AR-101在人類中的輔助使用，在經修改的肺部攻擊模型中將AR-101與美羅培南聯合使用（在臨床上用於治療假單胞菌感染）。美羅培南及AR-101聯合使用時，與單獨使用每種藥物相比，在感染小鼠中觀察到肺重量（注射引起的炎症的替代標記）、細菌負荷及肺部炎症的顯著降低。

### 臨床試驗數據摘要

#### 概覽

AR-101的兩項臨床研究已完成，包括在健康成人中完成單次遞增劑量的AR-101的I期安全性和耐受性試驗，以及在肺炎患者中進行多達三次單次劑量的AR-101的開放標籤IIa期安全性和藥代動力學試驗。該等研究表明，AR-101在健康成人及HAP以及VAP患者中普遍耐受良好。此外，同期對照組表明AR-101療法可能會改善存活率，肺炎指數的治愈率以及治愈肺炎的時間。

#### 試驗設計

I期研究為於健康的志願者中完成的隨機、雙盲、安慰劑對照研究，以評估AR-101的安全性及藥代動力學特徵。該研究有32名志願者入組0.1、0.4、1.2及4.0 mg/kg劑量的四個抗體治療實驗組以及安慰劑實驗組。

開放標籤IIa期研究為針對由綠膿桿菌血清型O11引起的嚴重細菌性肺炎患者的目標適應症而進行的首項研究。接受AR-101治療的患者（n = 17，包括13例接受三次1.2 mg/kg劑量的完整治療的患者）與未接受抗體的14例患者進行了比較。總體而言，接受AR-101的17名患者病情較重。

#### I期臨床數據

未觀測到SAE，亦未有受試者因AE停藥。所報告的AE嚴重程度為輕度或中度，並且全部消退而無後遺症，並且AE的發生率並未隨劑量的增加而增加。無針對AR-101免疫應答的激活。觀測到的藥代動力學特徵與人類IgM特徵相一致，血清半衰期介乎70至95小時之間。

#### IIa期臨床數據

AR-101輔助治療致使接受全部三劑AR-101治療的人群的臨床結果有所改善，消退率為85% (11/13)對64% (9/14) ( $P = 0.048$ )。數據顯示，在這一群患者中，達到臨床消退的時間在統計學上顯著縮短（有接受與未接受抗體的患者分別為8.0天和18.5天； $p = 0.004$ ）和無疾病天數更多（有接受與沒有接受抗體的患者分別為22天和12.5天（ $p = 0.028$ ））。如果患者接受三劑完整治療，AR-101輔助治療可以在更短的時間內改善臨床效果。兩組人群之間的死亡率無統計學上的意義。

## 業 務

這些初步結果表明，針對LPS的AR-101可能是治療由綠膿桿菌引起的肺炎的補充策略。

	所有患者 (n = 31)	未有接受 AR-101 抗體治療的 患者(n = 14)	「有意 向」接受 AR-101 抗體治療的 患者(n = 17)	「按照療程」 接受三劑量 AR-101 抗體治療的 患者(n = 13)	p值：比較未 有接受治療、 接受一劑量 或以上 但未有 接受治療及 接受三劑量 的患者
達到肺炎臨床消退的時間					
中位數(天)(IQR) . . . . .	12.0 (8.0–30)	18.5 (8.0–30)	10.0 (7.0–23)	8.0 (7.0–12)	NS, 0.004
肺炎臨床消退，n (%) . . . . .	20 (65%)	9 (64%)	11 (65%)	11 (85%)	NS, 0.048
無疾病天數 . . . . .	18 (0-22)	12.5 (0-22)	20 (7.5–23)	22 (18.5–23)	NS, 0.028
於30天內復發期，n (%) . . . . .	4 (13%)	1 (7%)	3 (18%)	2 (15%)	NS, NS
於第30天存活，n (%) . . . . .	25 (81%)	11 (79%)	14 (83%)	13 (100%)	NS, NS

### IQR四分位數範圍

資源來源：AR-101作為輔助免疫療法用於治療醫院內感染由銅綠假單胞菌引起的肺炎的評估(Y.-A. Que等，2014年)

### 臨床開發計劃

Aridis正在準備進行IIb期臨床試驗。與先前的IIa期研究相同，該研究的主要療效終點將包括臨床治愈率。臨床治愈時間將在IIb期研究中進行詳細評估。我們亦會評估微生物學終點，以及選擇藥物經濟學終點及藥代動力學。

### RVX-208

RVX-208是一種優先靶向BET蛋白質的溴域2(「BD2」)的首創試驗型口服BET抑制劑，適用於治療患有冠心病(CHD)的2型糖尿病患者及患有慢性腎臟病(CKD)的患者。截至最後可行日期，我們從Resverlogix (於2015年7月我們持有其38.80%的股本權益)獲得了在大中華區的獨家開發及商業化權利。

### 市場機遇與競爭

II型糖尿病併發冠心病及CKD的治療在中國有巨大的市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，中國II型糖尿病併發冠心病的確診患者從2014年的5.1百萬人增至2018年的6.1百萬人，年複合增長率為4.6%，預計到2028年將增至10.8百萬人，年複合增長率為5.9%，及到2035年將增至12.5百萬人，年複合增長率為2.1%。中國CKD的確診糖尿病患者從2014年的10.6百萬人增至2018年的12.7百萬人，年複合增長率為4.6%，預計到2028年將達到23.4百萬人，年複合增長率為6.3%，到2035年將達到28.3百萬人，年複合增長率為2.8%。

儘管心血管疾病(CVD)的治療包括多種治療劑，例如降脂藥物(如他汀類藥物)、降心率藥劑(如β-阻斷劑)及降血壓藥物(如ACE抑制劑)，但仍存在因患者接受該等治療而出現MACE的較大殘餘風險。RVX-208有望成為這類高危人群重要的差異化治療方法。所有BET

## 業 務

蛋白質均含有高度保守的溴域，其在許多細胞類型基因表達的表觀遺傳控制中發揮關鍵作用，並通過抑制BET溴域與染色質結合而發揮RVX-208功效，從而調節特定靶點的轉錄。此外，RVX-208優先結合BET家族成員（包括BRD2、BRD3及BRD4）的第二溴域，相較於第一溴域，其對第二溴域有20倍或更高的選擇性。RVX-208亦對多種路徑及生物標誌物產生作用以減少CVD事件，其與僅僅作用於單一生物靶區（如增加血漿中的HDL或降低血漿中的低密度脂蛋白）的其他療法大有不同。

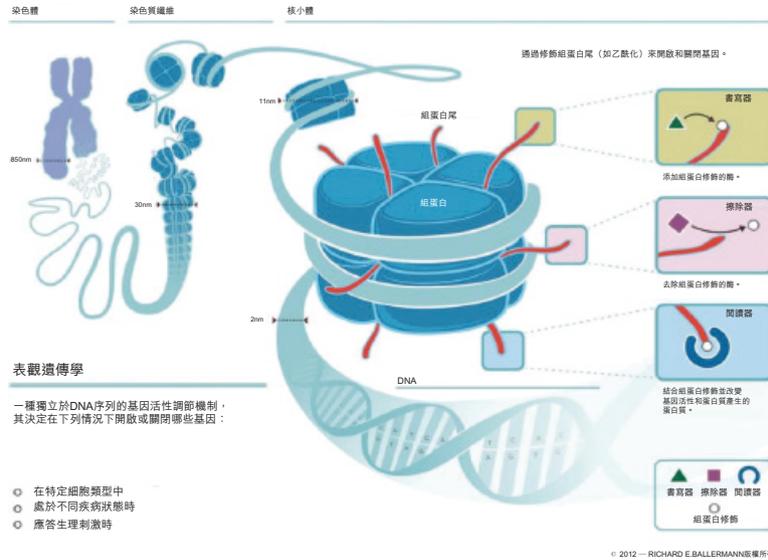
根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，RVX-208是高風險CVD及CKD領域中唯一沒有已知競爭對手的可選BET抑制劑。詳情請參閱「行業概覽—創新藥市場-II型糖尿病併發冠心病」及「行業概覽—創新藥市場—慢性腎病」分節。

### 作用機制

RVX-208是臨床試驗中使用的首種BET抑制劑，用於治療高風險血管疾病。溴域（「BRD」）為進化保守型蛋白質相互作用模塊家族，在染色質組織及基因轉錄調節中起關鍵作用。BET家族是一種公認的含溴域的蛋白質家族。RVX-208的「表觀遺傳作用機制」說明其可作為BET蛋白質的抑制劑。RVX-208是BET抑制劑類別中的第一種口服藥物，其優先靶向BET蛋白質的溴域2（「BD2」）。結合該溴域時，RVX-208影響在多種細胞過程中起作用的多個基因的表達。

人體由將近200種不同的細胞類型組成，該等細胞類型具有細胞特異性功能，該等功能是由人類DNA以及更具體而言人類基因編碼的蛋白質的選擇性產生而產生的。蛋白質水平異常或有助於疾病進展及疾病狀態。表觀遺傳學描述了調節基因活性從而影響轉錄到信使RNA（「mRNA」）的轉錄水平的機制，信使RNA隨後被轉換為蛋白質。表觀遺傳學是對染色質（與蛋白質相關的DNA）進行修飾的研究，該修飾在不影響DNA序列的情況下，可調節基因轉錄，此為產生每個基因編碼的蛋白質的第一步。此類修飾確定基因在特定細胞類型中，處於不同疾病狀態或應答生理刺激時是「開啟」或「關閉」，或其活性是高或低。染色質修飾乃通過稱為「書寫器」的酶添加，通過稱為「擦除器」的酶去除。稱為「閱讀器」的其他蛋白質可識別特定的修飾模式。與添加或去除轉換後修飾的「書寫器」及「擦除器」相比，「閱讀器」檢測該等修飾的存在或不存在，並充當直接負責基因表達的轉錄機制的支架。BET蛋白是「閱讀器」，是識別特定修飾模式並在這些位點結合染色質的蛋白質。BET蛋白質然後充當支架，將必需的轉錄機制募集到染色質上，以驅動基因表達並最終產生蛋白質。

## 業 務



Source: <https://www.resverlogix.com/science-and-programs/epigenetics>

RVX-208靶向BET蛋白以影響幾種重要的生物過程，該等過程會導致CHD等慢性血管疾病。該等途徑包括血管炎症、血管鈣化、補體及血液凝固、膽固醇逆運轉及代謝。

### 臨床試驗數據摘要

#### 概覽

III期臨床試驗已經於2019年第四季度完成，以評估治療患有冠心病的II型糖尿病患者的安全性和療效。儘管由於使用新藥導致安慰劑發生率低於預期而與主要終點失之交臂，但療效數據始終保持積極的趨勢表明，RVX-208在可獲得最佳SOC的基礎上可進一步降低MACE風險。

#### 試驗設計

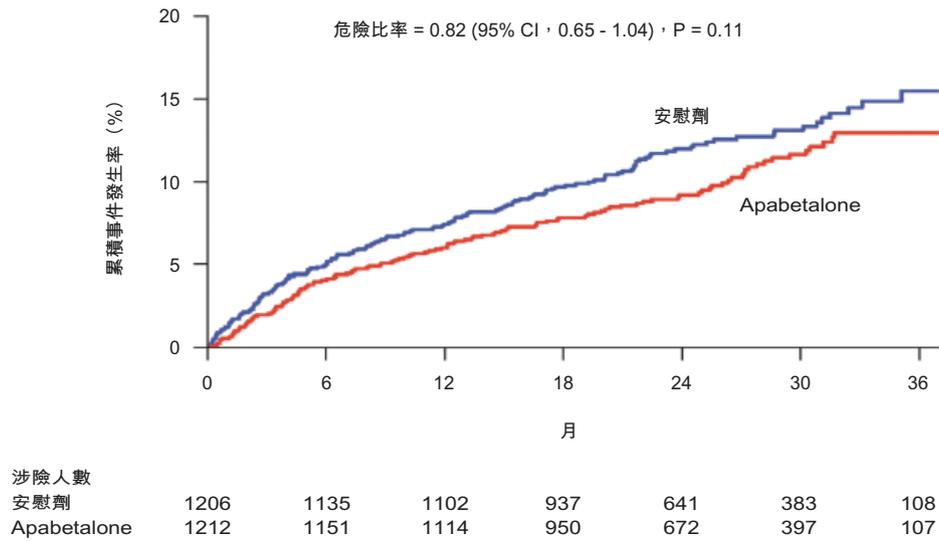
該臨床試驗招募患有糖尿病和較低的高密度脂蛋白膽固醇的患者共2,425名（男性<40毫克／分升，女性<45毫克／分升），該等患者在篩查7-90天內發生了ACS事件。該試驗獲批准在14個國家220個地點進行。患者被隨機分配接受標準護理加每日兩次的RVX-208(n = 1,212)或安慰劑(n = 1,206) 100毫克，直到經裁定確認發生250例心血管死亡或非致死性心肌梗死或中風的主要終點事件，該等事件被界定為三重MACE。主要終點為首次發生經裁定確認的三重MACE的時間。

## 業 務

### 療效數據

試驗結果表明與主要終點失之交臂，接受SOC加RVX-208治療的患者與接受安慰劑治療的患者相比，降低了18%的風險( $p = 0.11$ )。

Kaplan-Meier對首次發生主要療效終點時間的估計(心血管死亡或非致死性心肌梗塞或中風)

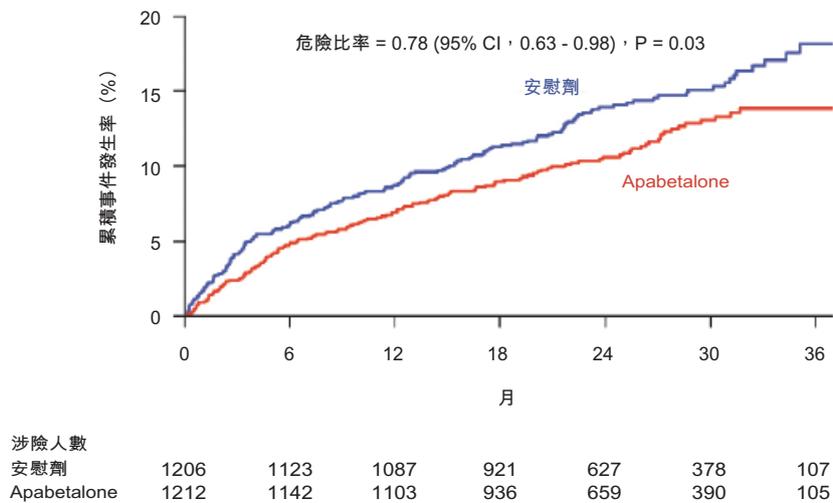


資料來源：RVX-208摘要報告

ACS後的糖尿病患者具有較高的充血性心力衰竭(CHF)發病率，可能是因為缺少併行管及存在心肌頓抑。在BETonMACE中，77名患者首次因CHF而住院。當隨後將CHF加入主要終點(如MACE一樣)後，可看到風險比率明顯降低了22%( $p = 0.03$ )，如下圖所示。

## 業 務

Kaplan-Meier對首次發生心血管死亡、非致死性心肌梗塞、中風或首次因充血性心力衰竭住院的時間的估計



資料來源：RVX-208摘要報告

同樣，RVX-208改善了腎功能不全患者亞組的CVD結果，腎小球濾過率估計值(eGFR)基線低於60毫升/分。特別是，與接受安慰劑治療的患者相比，接受RVX-208加SOC治療的患者中，狹義MACE的風險比率降低了50%( $p = 0.03$ )。

### 安全性數據

RVX-208一般耐受性良好，AE與SAE總發生率與安慰劑組類似。

### 臨床開發計劃

Resverlogix一直在與FDA討論基於三期試驗結果的臨床開發方法。Resverlogix將納入CKD適應症研究中11%的BETonMACE受試者，並計劃在2020年步入III期。

## H1710

H1710是抑制肝素酶活性的類肝素化合物。該候選藥物目前處於臨床前階段。我們正在為H1710在中國及美國的IND申請做準備，且目標是在2020年年底前向國家藥監局及FDA提交作為腫瘤候選藥物的IND申請。

### 市場機遇與競爭

肝素酶是一種硫酸肝素特異性endo- $\beta$ -D葡糖醛酸酶。肝素酶在幾乎所有受檢測癌症類型(包括各種癌症、肉瘤及血液惡性腫瘤)中的表達均有所增強，且與腫瘤增大、血管生成、轉移及不良預後密切相關。

## 業 務

SST0001 (Roneparstat)是目前正在進行臨床研究的一種肝素酶抑制劑。Roneparstat是一種由100%的N-乙酰化及25%的乙二醇裂解組成的修飾肝素。與未修飾的肝素相比，Roneparstat能夠抑制肝素酶活性，並具有降低釋放細胞外基質結合態FGF-2的能力。Roneparstat在所有已測試劑量水平均表現出良好的耐受性和安全性。患者可以200及400毫克／天的劑量使用該藥物，而未顯示臨床相關毒性。目前並無針對肝素酶的上市藥物。詳情請參閱「行業概覽－創新藥市場－肝素酶抑制劑」分節。

由於肝素酶作用於細胞外基質(ECM)的HS鏈，因此其在腫瘤轉移、生長及腫瘤微環境的調節過程中起著重要作用。不同於細胞毒性療法或靶向療法，肝素酶抑制劑預期將對腫瘤的生長及轉移產生全面抑制作用，並可結合細胞毒性藥物、靶向療法或免疫療法，起到協同效應。

截至最後可行日期，全球範圍內並無獲批准或商業化的肝素酶抑制劑，並且全球範圍內有兩種靶向肝素酶的臨床階段候選藥物，如下表所示：

全球針對肝素酶的管線<sup>1</sup>

管線	適應症	公司	狀態
SST0001	多發性骨髓瘤	Sigma Tau	I期
PG545	晚期實體瘤	zucero	I期

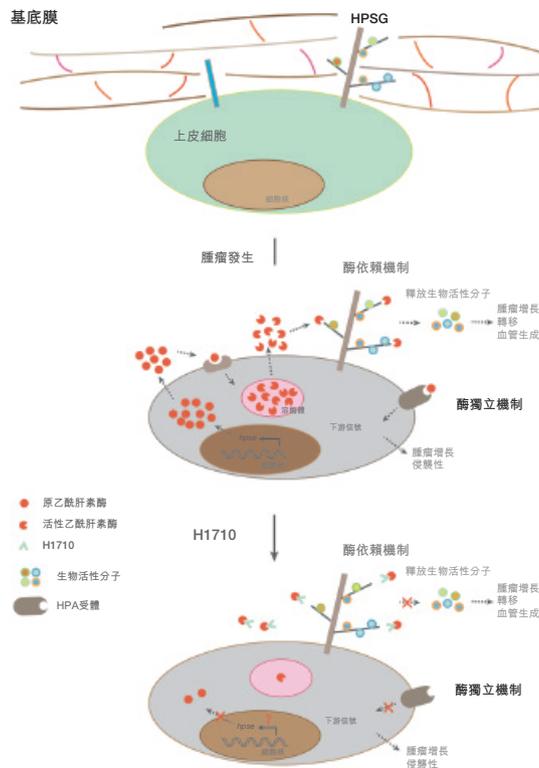
1. 不包括臨床前管線。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

## 業 務

### 作用機制

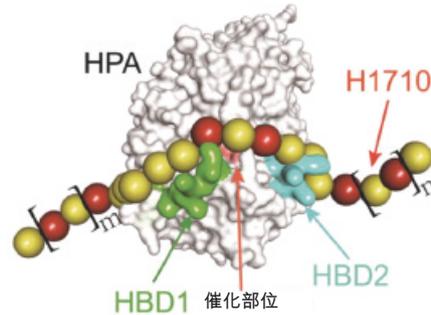
乙酰肝素酶是一種多功能蛋白，能夠通過酶活性依賴和非依賴的方式，在多種人類病理過程中發揮重要作用，其中，尤其在腫瘤生物學方面備受關注。乙酰肝素酶是唯一負責降解細胞外基質(ECM)中硫酸乙酰肝素(HS)鏈的內切糖苷酶，通過其酶活性，影響ECM的自組裝、不溶性及結構完整性，從而在腫瘤轉移和炎症細胞的招募中發揮重要作用。另外，HS鏈通過其豐富的負電荷組捕獲多種生物活性分子(即細胞因子、趨化因子、生長因子、酶、蛋白酶抑制劑及ECM成分)，乙酰肝素酶介導的HS裂解釋放該等生物活性分子，無疑為腫瘤的惡化準備了更多的儲備燃料。乙酰肝素酶亦被視為一種配體，與未知受體相互作用，激活各種下游信號通路，從而支持腫瘤生長、侵襲性及耐藥性，且這個過程不依賴其酶活性。



此外，大量小鼠模型及臨床相關研究一致表明，肝素酶在幾乎所有受檢測癌症類型(包括各種癌症、肉瘤及血液惡性腫瘤)中的表達均有所增強，且與腫瘤增大、血管生成、轉移及不良預後密切相關。

## 業 務

H1710是一種有效的肝素酶抑制劑。其具有合適的鏈長以結合肝素酶的兩個獨立的肝素結合域(HBD)。其獨特的柔性鏈能夠深入催化袋並防止其被降解。H1710以該方式降低了催化袋的可進入性及對天然基質HS的降解能力。下圖顯示了H1710對肝素酶的預想抑制機制。

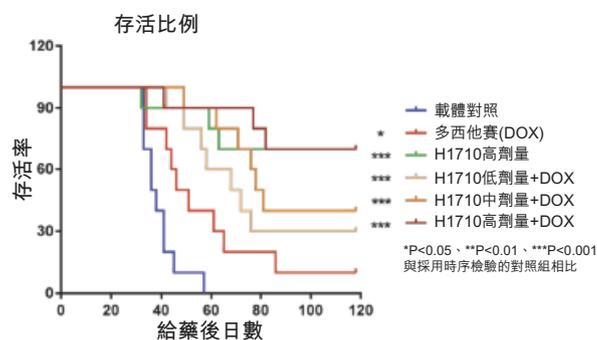


H1710的獨特結構及特點使其能夠有效抑制肝素酶活性，降低腫瘤細胞體外及腫瘤體內的肝素酶表達(使用胰腺癌、肺癌及乳腺癌模型)，並進一步表明在體外及體內與多種抗癌藥物(包括多西他賽、順鉑及吉西他濱)的累加及/或協同效應。

### 臨床前數據摘要

在體外篩選試驗中，H1710對HPA活性抑制作用的IC<sub>50</sub>值處於nM水平，且其為目前所發現抑制活性最好的化合物之一。一系列體外試驗(包括細胞刮擦、遷移和細胞生長)亦證實H1710可有效抑制腫瘤細胞轉移及生長。

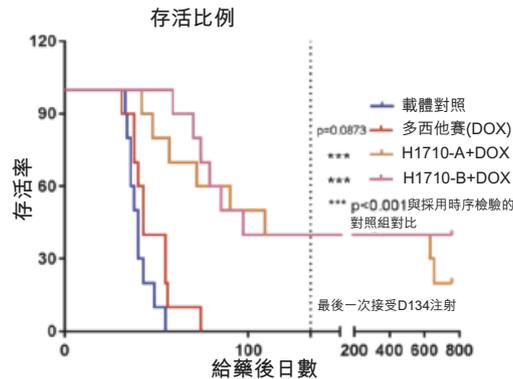
於臨床前試驗中，我們通過向小鼠的乳腺脂肪墊移植乳腺癌細胞4T1並於稍後實施乳房切除術建立轉移模型，以測試H1710在抑制腫瘤轉移方面的效用。我們發現，單獨應用H1710或結合多西他賽(DOX)應用能顯著延長受治小鼠的存活時間( $p < 0.001$ )，如下圖所示。



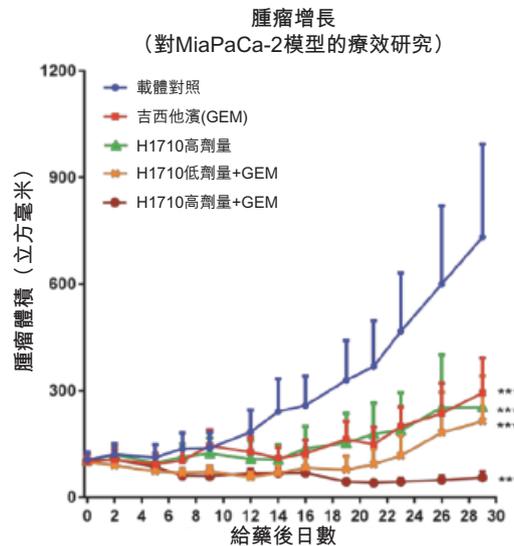
在該模式的個體試驗中，我們發現若干經H1710治療小鼠的存活期超過兩年，且已達到完全治愈腫瘤的效果，如下圖所示。我們於134天後停止該治療。其餘全部小鼠自試驗開

## 業 務

始起均存活630天，此後，兩隻小鼠因衰老死亡，其餘小鼠存活至今(即自試驗開始起已存活超過750天)。



我們亦通過將人腫瘤細胞接種於免疫缺陷小鼠的左背部檢測H1710抑制腫瘤增長的療效，以建立人癌異種移植模型。我們發現，H1710對多種模型(如胰腺癌及肺癌)具有良好療效。結果表明，單獨使用H1710或與吉西他濱聯合使用可明顯抑制皮下腫瘤增長。部分H1710治療的小鼠甚至出現腫瘤縮小或消失的情況。下圖是胰腺癌Mia PaCa-2的皮下腫瘤模型。



### 我們公司組合的管線藥物

我們策略性投資於治療領域具有首創候選藥物的多家生物科技公司，解決巨大的未獲滿足的臨床需求。

#### HighTide的HTD1801

截至最後可行日期，我們持有HighTide 47.02%的股本權益。HighTide的主要候選藥物HTD1801為一種首創口服小分子候選藥物，目前正處於治療NASH及PSC的II期試驗。FDA已授予HTD1801快速通道審評資格認定，用於治療上述兩種疾病。

## 業 務

### NASH

中國NASH的治療具有巨大的市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，中國非酒精性脂性肝炎的患病率從2014年的32.8百萬人增至2018年的36.2百萬人，年複合增長率為2.5%，預計到2023年及2030年將分別增至43.1百萬人及55.5百萬人，年複合增長率分別為3.6%及3.7%。

目前，控制NASH的最有效方法是改變生活方式，主要通過控制飲食及定期鍛煉。目前尚無治療非酒精性脂性肝炎的循證獲批藥物或外科療法，而這表明存在巨大的未獲滿足的醫療需求。所有應用藥物均用於治療非酒精性脂性肝炎的併發症、預防肝損傷並控制病情進展，然而，並無證據證實其對NASH的治療功效。減肥手術旨在緩解症狀及降低引起心血管疾病的風險，但並無證據表明其對NASH的治療功效。由於肝源的缺乏及復發的高概率，肝移植亦不是最有希望的治療方法。多重障礙使用於NASH治療的藥物開發成為一個挑戰。該疾病發病機制的複雜性涉及多個途徑，需要靶向多個途徑或基於聯合治療。許多代謝途徑，免疫系統和腸道之間的複雜相互作用阻礙了一種可以為NASH提供治療方法的基於藥物的療法的發展。

截至最後可行日期，全球範圍內並無獲批准或商業化的NASH靶向藥物。下表列示全球臨床階段用於NASH治療的候選藥物的目前狀況：

#### 針對NASH治療的全球管線<sup>1</sup>

管線	靶向	公司	狀態
奧貝膽酸	FXR	Intercept Pharmaceuticals	用於Nash適應症的NDA
Resmetirom	THRβ	Madrigal Pharmaceuticals	III期
GS-4997	ASK1	Gilead Sciences	III期
Aramchol	SCD	Galmed Pharmaceuticals	III期
GFT-505	PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$	Genfit	III期
Cenicriviroc Mesylate	CCR2, CCR5	Tobira Therapeutics, Inc.	III期
MSDC-0602K	不適用	Cirius Therapeutics, Inc.	III期
HTD1801	多靶點作用機制	HighTide Biopharma <sup>2</sup>	II期

1. 不包括臨床前管線。

2. 除該候選藥物於大中華區的開發及商業化專有權外，深圳市海普瑞亦持有HighTide Biopharma 47.02%的股份。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

詳情請參閱「行業概覽—創新藥市場—非酒精性脂性肝炎」分節。

---

## 業 務

---

### ***Kymab*的候選藥物**

截至最後可行日期，我們持有Kymab 8.60%的股本權益。根據公開資料，Kymab擁有多種治療性抗體項目，其中以下四種用於腫瘤免疫療法的主要候選藥物具有顯著發展潛力：

- KY1005，一種治療特應性皮炎的IIa期OX40L靶向療法
- KY1044，一種治療實體瘤的I/II期首創ICOS靶向腫瘤免疫療法
- KY1043，一種治療實體瘤的首創PD-L1靶向免疫細胞因子療法
- KY1051，一種治療實體瘤的CXCR4靶向腫瘤免疫療法

### **我們的CDMO業務**

#### **概覽**

我們通過賽灣生物及SPL兩個平台經營CDMO業務。我們的客戶可通過該兩個平台獲得真正獨一無二的CMC服務組合，以支持各類重組及天然來源大分子醫藥產品及臨界非病毒載體及基因治療中間體。兩個平台提供從晚期發現先導選擇到臨床上符合CGMP要求的生產及商業化供應，貫穿整個藥物開發週期的服務，包括研發服務、製造服務、質量控制及計劃安排。除按服務收費及商業供應合同外，我們的CDMO平台亦使我們能夠快速開發我們的多元化創新藥管線。我們的CDMO業務由賽灣生物技術總監Jesse McCool領頭，其在CDMO行業擁有相關經驗。

賽灣生物專門從事開發及生產大分子醫藥產品，在開發逾130種不同的重組產品方面擁有12年的往績記錄，如單克隆抗體、抗體片段、雙特異性抗體、細胞因數、融合蛋白、疫苗及其他重組蛋白。賽灣生物擁有哺乳動物細胞培養及微生物發酵的專業知識，並擁有針對生產及純化的一次性集成技術。賽灣生物亦通過向客戶供應高質量的pDNA，以支持快速成長的基因治療領域。

SPL提供有關開發及生產從動物和植物源料(如胰腺酶、肝素及肝素類似物)中提取的大分子醫藥產品方面的服務。SPL在開發天然醫藥產品方面擁有30年的往績記錄，並在開發複雜及可擴展流程以提取、分離及純化天然材料方面擁有核心能力。

我們的CDMO業務擁有全球化且多元化的客戶群，其中包括全球領先的製藥公司以及中小型生物技術公司及初創公司。我們擁有較高的客戶忠誠度及行業引薦率。於往績記錄期間，我們向全球最大的十家製藥公司中的五家提供CDMO服務。於往績記錄期間，我們的CDMO服務產生了約20個監管備案里程碑，包括IND、NDA、BLA或修改。我們的若干客戶被大型製藥公司收購，即進一步證明了CDMO平台所創造的價值，如Synageva BioPharma

## 業 務

Corp.於2015年被Alexion Pharmaceuticals, Inc.收購、Five Prime Therapeutics, Inc.於2015年被Bristol-Myers Squibb Company收購、Selexys Pharmaceuticals Corporation於2016年被Novartis International AG收購、ARMO Biosciences, Inc.於2018年被Eli Lilly及本公司收購及Synthorx Inc於2019年被賽諾菲收購。

截至最後可行日期，我們的未結訂單額達62.1百萬美元，為我們已簽訂合約但尚未履約之服務的服務費總額。假設相關合同將按照各自的條款和預期時間表獲履行，則該等未結訂單預計將於2020年及自2021年起分別產生約49.6百萬美元及12.5百萬美元的服務費。截至最後可行日期，我們有39個正在進行中的項目。下表列示截至最後可行日期我們正在進行中的項目的情況：

<u>生物製劑開發階段</u>	<u>正在進行中的項目數量</u>
<b>IND前期</b>	
— 藥物發現 .....	2
— 臨床前開發 .....	10
<b>臨床試驗</b>	
— 早期(I期和II期)臨床開發 .....	20
— 後期(III期)臨床開發 .....	4
<b>商業化生產</b> .....	3
<b>合計</b> .....	<b>39</b>

### 我們的CDMO服務

#### 研發服務

我們提供從最新發現到第一階段工藝驗證的完整開發服務。

對於臨床前階段使用重組產品的客戶而言，賽灣生物提供的開發活動包括哺乳動物源蛋白細胞系開發、微生物源蛋白菌株開發、流程開發、分析方法開發及資格與試點流程演示。客戶可將試生產材料用於GLP毒性研究。研發試驗廠配備有一台200 L一次性生物反應器及一台30 L一次性發酵罐。此外，賽灣生物提供生物分析測試服務以支援動物及臨床PK/PD研究。

對於具有已完成臨床一期的後期候選藥物的客戶而言，賽灣生物及SPL提供的開發活動包括研究方法預驗證及流程定性。這類CMC活動一般是指後期臨床階段開發，而我們的流程設計符合FDA工藝驗證行業指南(2011年)。

---

## 業 務

---

除按服務收費的研發外，我們致力於透過組織行業及學術聯繫、合作和研究項目，推動技術的持續改進。該等合作有助於我們快速獲取機構知識、開發新的或增強的服務、製作刊物以及獲得知識產權。一些合作能夠直接獲得新客戶。

### 大分子重組產品研發服務

就大分子重組產品研發服務而言，我們的核心能力之一是生產用於微生物及哺乳動物細胞系源重組體的細胞基質。

在生產微生物產生的重組蛋白方面，我們利用專利蛋白表達技術Keystone Expression System<sup>®</sup>。Keystone Expression System<sup>®</sup>是一種微生物菌株開發工具箱，用於生成穩定、表徵良好的細胞基質，以供製備生物技術／生物產品的計劃用途。該工具箱由賽灣生物的科學家開發，並於2014年向客戶提供，作為所謂菌株開發的CMC服務的增值組成部分。在遵照CGMP建立製造流程及生產材料之前，細胞基質的生成和表徵是關鍵的CMC活動。我們在分子生物學、微生物學、流程開發和符合CGMP要求的製造實踐方面所具有的豐富專業知識，可確保向客戶提供有效、穩健及可擴展的細胞基質，而不涉及任何知識產權侵權問題。父係大腸桿菌菌株BL21及K-12以及彼等的常見衍生物是Keystone Expression System<sup>®</sup>的主要成分。該等菌株在全球範圍內被廣泛用於IND申請及商業化生產。賽灣生物正在積極尋求持續改進Keystone Expression System<sup>®</sup>，並致力將強化的特徵整合到其菌株開發產品中。

在生產哺乳動物產生的蛋白質方面，我們利用賽默飛世爾科技現成、廣泛使用的重組蛋白表達技術Freedom CHO-S<sup>®</sup>。賽灣生物的科學家使用Freedom CHO-S<sup>®</sup>系統獲得表徵良好的CHO細胞基質，以供製備生物技術／生物產品的計劃用途。

一旦建立了穩定的細胞基質，賽灣生物將通過細胞培養過程開發、微生物發酵工藝開發、一級回收開發、純化和配方開發、實驗室工藝演示、中試工藝演示以及分析方法鑒定等關鍵工藝開發里程碑推進客戶計劃。根據所使用的蛋白質和表達系統，可以利用標準工藝來節省CMC開發的時間和成本。

### 天然產品研發服務

SPL與其客戶緊密合作，將彼等現有實驗室工藝技術轉移至SPL的實驗室。轉移完成後，SPL將於實驗室進行演示批次，以演示工藝並建立進一步工藝開發及擴大規模的平台。SPL於涉及從天然材料中提取及純化高價值生物製藥的多種工藝技術方面擁有經驗。

---

## 業 務

---

### 分析測試能力

強大的分析測試能力(包括質譜分析)可支持我們所有的CMC活動。該等能力使我們能夠開發並鑒定旨在支援產品發佈的工藝開發及質量控制的分析測試方法。我們分析開發團隊的核心分析能力包括方法開發、方法轉移、方法優化和穩健性測試、資格預審、質量控制方法轉移、預製劑開發及產品特性描述(包括質譜分析)。我們經驗豐富的科學家將創建一項特定於產品的測試策略，以量測工藝性能並確認產品安全性及其他標準。除了開發特定於產品的方法外，我們的分析科學家亦在轉移和優化任何階段開發的方法以及制定標準操作程序方面擁有豐富的經驗，而該等方法及操作程序可在質量控制實驗室中使用。我們憑借許多平台方法技術以對每種新產品的適用性進行評估。平台方法可以減少方法開發時間，並有助於推動更具成本效益的CMC路徑。

### 符合CGMP要求的製造服務

#### 製造服務

一旦我們完成示範批次以建立流程穩健性限制，該流程隨後將透過我們的生產科學團隊轉移至符合CGMP要求的製造。我們的生產科學團隊負責下列事務：

- 填寫設備適應度評估表格
- 生成技術改造
- 生成技術改造編號
- 審批技術改造
- 編輯技術改造
- 存檔及控制技術改造

#### 哺乳動物細胞庫及儲存

賽灣生物生產主細胞庫和工作細胞庫的冷凍庫，以支持現時和未來的生產需求。細胞庫被凍存於液氮冷凍庫的汽相中。我們根據FDA和ICH指引管理和協調所有必要試驗。

#### 哺乳動物細胞培養

賽灣生物已為重組醫藥產品安裝符合CGMP要求的產能，包括250L、1000L及2000L一次性生物反應器及500L不鏽鋼生物反應器。該等規格可很好地滿足產品處於初期臨床開發階段的客戶的大部分需求。儘管截至最後可行日期賽灣生物還未從哺乳動物細胞培養中生產商業化大分子產品，但賽灣生物的設施能夠容納支持未來商業需求的其他產能的設置。

#### 微生物發酵

賽灣生物已為重組產品安裝符合CGMP的產能，包括10L玻璃發酵罐、200L及1000L不鏽鋼罐發酵罐及30L、300L一次性發酵罐。該等規格可很好地滿足產品處於初期及後期

## 業 務

臨床開發階段的客戶的需求，且賽灣生物的設施能夠輕鬆容納支持未來商業需求的其他產能的設置。賽灣生物提供的微生物發酵通過其一次性發酵系統進行區分。Thermo Scientific HyPerforma 一次性發酵罐系統是首創的一次性技術，為微生物發酵應用提供獨特、嚴密的解決方案，同時透過一次性系統提供靈活性、使用便利性及高效率。透過三個Rushton葉輪及擋板的強力攪動、氣體高速流動以及透過更大的容器表面積進行高效冷卻，該系統可提供最佳的生長環境。SPL亦配備5L及30L發酵罐及各種孵化培養箱以及用於微生物發酵的生物安全櫃。

### pDNA生產

基因治療市場一直快速增長，對於優質pDNA的需求量很大。賽灣生物於2019年10月推出pDNA生產服務。賽灣生物十分注重微生物發酵並與pDNA生物工藝高度協同工作。賽灣生物平台的主要特點包括：

- 業內領先的穩健上游工藝：第三方Nature Technology Corporation (內布拉斯加州林肯市)開發的HyperGRO™工藝是由細胞庫和發酵工藝組成的可誘導的補料分批發酵工藝，其降低質粒介導的代謝負擔，確保優化質粒的高產量生產以及先前已知的不穩定或毒性載體的成功生產。由於營養物的添加受到控制，與分批進料法相反，採用補料分批工藝可以獲得更高的細胞密度，且可降低比生長速率，從而使質粒拷貝數增加。
- 一次性發酵設備：Thermo Scientific HyPerforma 一次性發酵罐系統是首創的一次性技術，賽灣生物得以更快地從一個客戶流程轉到下一個。賽灣生物已就pDNA生產安裝30L及300L規格的一次性發酵罐系統。
- 一次性裂解設備：Thermo Scientific™ imPULSE™ 一次性混合器系統為低剪切混合系統，用於pDNA過程的裂解步驟。其採用經過驗證的工程混合器原理進行設計，並可用於上下游混合應用。線性比例設計確保每個型號的混合器都可以提供一致、優越的混合結果，混合以排空，容量範圍30L到5000L不等。混合器提供一致的擴展性能。賽灣生物已安裝30L、500L及1500L的一次性混合器系統，用於可擴展pDNA生產。
- 高效的色譜分析技術：BIA Separations的HiP2平台Convective Interaction Media (CIM®)整體色譜分析提供支持，其設計用於提純pDNA等大分子。由於具有較高的動態載量、快速的操作流率和因對流傳質產生的高分辨率，Monoliths可實現pDNA下游流程的高生產率。

### 天然產物提取

SPL提供從天然原料中提取大分子產品的服務，包括在從實驗室到CGMP開發套件到公噸、全面商業化生產的範圍內加工動物源和植物源材料。SPL於美國威斯康辛州沃納基設

---

## 業 務

---

有靈活的多產品製造設施，以支持其CDMO業務。我們的團隊在採購天然材料、建立完整的可追溯性、從天然材料中提取高價值產品、純化、病毒滅活和糖蛋白大分子的複雜混合物的表徵方面擁有豐富的專業知識及經驗。

### 純化

我們在賽灣生物和SPL的團隊在一系列純化能力方面擁有豐富的經驗，可以滿足客戶的CGMP生產需求。我們的純化套件是獨立的，並根據設備進行定制，可以專門滿足每個客戶過程的要求。在採用尖端技術的所有純化步驟中，都可以使用一次性選項。我們的純化人員是多重色譜技術、切向流過濾和原料藥物質填充方面的專家。

### 過程驗證

我們還根據FDA工藝驗證行業指南(2011年)提供工藝驗證服務。為確保識別和測試關鍵參數，我們進行了廣泛的工藝表徵(2011年FDA指南的「階段1」)。既定工藝以工藝性能認證(2011年FDA指南的「階段2」)中的既定參數內進行操作。

### 質量保證

我們所有在賽灣生物和SPL的生產和支持業務都建立在質量管理體系的框架之上，包括質量控制試驗、質量保證、穩定性試驗和監管支持。

我們的CDMO質量管理體系以三個組織職能為驅動力，包括驗證、質量控制及質量保證。質量保證進一步分為四個職能部門，包括來料、質量保證運營、質量體系及監管事務。來料部負責來料取樣、檢驗及測試、不合標準材料監督及供應商管理。質量保證運營部負責客戶項目監督、偏差管理、調查審核及批准、批次記錄審核以及大量出售。質量體系部負責文件控制、培訓協調、CAPA及審計管理以及指標及趨勢。監管事務部負責監管報告、藥物警戒、投訴及變更管理以及政策層面的合規監管。

### 質量控制試驗

質量控制試驗是為了確保產品嚴格符合FDA和USP指引。我們的團隊在CGMP合規性和微生物根本原因調查方面擁有相關經驗。

### 質量保證

我們遵循符合國內和國際法規的既定體系，確保產品質量。我們的質量體系為我們

---

## 業 務

---

的服務提供有計劃和系統的質量要求。既定體系確保從材料接收到最終處置和儲存的可追溯性，並確保從臨床階段到商業化，產品均符合質量要求。這些體系還提供反饋，以確保穩健監控和持續改進。

### 穩定性試驗

ICH穩定性試驗是任何早期生產項目的關鍵環節。我們提供最先進的服務，篩選賦形劑，確定最佳配方，並盡快使產品保持穩定。我們提供符合ICH指引並適合每種產品特性的穩定性試驗箱儲存和分析。

### 監管支持

生產過程的每個階段都涉及監管問題。首先，我們就與監管機構的會議提供建議。然後，我們專門為最佳監管結果設計生產過程和策略。我們是化學及生產控制(CMC)部分準備工作的關鍵合作夥伴，在整個生產過程中協助客戶實現監管目標。我們認為，我們準備成功完成監管檢查，如PAI和一般CGMP審計。除了我們的內部審核計劃外，我們每年還會舉辦大量的客戶質量審計。

### 項目管理

賽灣生物及SPL均為彼等客戶提供專業的CMC項目管理服務，包括項目規劃、資源管理、樣品運輸協調、批次時間安排及項目團隊溝通。客戶會獲分配一名專屬項目經理，該經理在領導協調項目里程碑、項目資源及工作項目計劃的同時，發揮核心溝通作用。項目經理負責升級過程及其他業務過程，以確保實現最有效的時間表。

### 推廣我們的CDMO服務

我們透過積極參加貿易會議及貿易展覽，直接向製藥及生物技術公司推銷我們的服務。於該等會議期間，我們設立展台以介紹我們整合的CDMO平台，而我們的技術人員亦將進行演示以突出我們端到端CMC服務的優勢。我們亦透過公司網站建立活躍的線上業務。我們提供廣泛的信息，包括我們的整合服務及技術平台、我們的競爭及技術優勢、培訓及教育資源，以及我們於公司網站上的最新項目開發公告。與目標客戶建立聯繫後，我們透過與彼等之代表及高級管理人員進行例行會議來推廣我們的服務，並在此介紹如何加快客戶的產品開發過程。鑒於我們廣泛的客戶群，客戶推薦及口碑營銷亦為新客戶的獲取做出了重要貢獻。

我們擁有一支經驗豐富的業務開發專家團隊，該團隊由11人組成，其致力於了解現

---

## 業 務

---

有及潛在客戶的需求，並與我們的技術專家緊密合作以準備報價及獲取客戶訂單。截至最後可行日期，我們銷售及營銷團隊成員中有逾45%的人員擁有與生物製劑相關學科的碩士或以上學位。

### 我們的CDMO收費模式

我們與主要客戶訂立長期服務協議。長期服務協議下每個項目的服務均根據單獨和不同的工作訂單提供。一個工作訂單通常包含多項任務，每項任務又包括多個步驟。

根據我們與客戶的合同安排，我們通常在完成一項任務後向客戶收費。一項任務中的所有步驟完成，即視為該任務已完成。我們與客戶的合同以及工作訂單包括每個步驟所提供服務的規格說明，以及完成該步驟後我們應向客戶發送的可交付成果。我們的項目團隊還通過每日電子郵件、兩周報告和定期電話會議與每個客戶的項目管理團隊進行互動，以便及時向客戶提供其項目進度的最新信息。我們通常需要交付一份技術實驗室報告、產品／樣品及／或其他可交付成果，並在為一個步驟提供所有服務後將相關數據和權利轉移給客戶。在客戶驗收與特定步驟相關的可交付成果後，該步驟即被視為已完成，這表明客戶對我們在該步驟提供的服務感到滿意，並希望我們繼續進行。

### 銷售及營銷

我們就不同市場上的各類醫藥產品實施合適的差異化及本地化銷售及營銷策略。我們的內部銷售及營銷團隊利用學術營銷，同時配合獨立分銷商及第三方推廣機構網絡，為我們的產品創造市場需求。我們概未參與創新候選藥物的任何銷售及營銷活動，乃由於彼等目前處於開發階段。我們透過積極參加貿易會議、貿易展覽及科學會議，直接向製藥及生物技術公司推銷我們的CDMO服務。有關我們CDMO服務的營銷，請參閱「我們的CDMO服務－推廣我們的CDMO服務」。

### 我們依諾肝素鈉注射液的銷售

我們的內部銷售及營銷團隊利用學術營銷，同時配合獨立分銷商及第三方推廣機構網絡，為我們的產品創造市場需求。具體而言，根據我們的營銷工作，依諾肝素鈉注射液的營銷可分為三種模式。

#### 內部營銷模式

內部營銷模式目前僅在若干歐盟國家應用。在我們的內部營銷模式下，所有的市場需求均直接由我們的銷售及營銷團隊產生。我們的銷售及營銷團隊直接營銷我們的產品，並與醫生、醫院及藥房發展關係，參與招標過程從而為醫院創造銷售機會，並通過醫生的處方進一步推廣我們的產品銷售至藥房。我們通過該等國家的分銷商或直接向醫院銷售產品。

---

## 業 務

---

### 通過分銷商進行銷售

於往績記錄期間，我們在德國、英國、西班牙及意大利主要以Inhixa品牌向分銷商銷售依諾肝素鈉注射液，分銷商隨後轉售予醫院及藥房。我們的產品乃按有關監管機構根據零售價格設定的指導價格出售予分銷商。我們並無與分銷商訂立任何銷售協議。於德國、英國及西班牙，分銷商根據收到的客戶訂單，按需向我們指定的物流供應商下發採購訂單。我們通常與各物流供應商訂立服務協議（可予續期），據此，該等物流供應商負責提供綜合物流服務，包括倉儲、二次包裝和最終裝運。物流供應商負責接受及處理來自分銷商的訂單，向分銷商出具銷售發票，代我們向分銷商收款，並在分銷商向其付款後30日內與我們結算付款。我們負責將產品交付予物流供應商，並就其所提供服務支付服務費。於任何時候，產品的所有權概不會轉讓予物流供應商。於意大利，分銷商直接下發訂單並與我們結算付款。我們通常授予意大利的分銷商一至兩個月的信用期。

我們亦將依諾肝素鈉注射液以我們的品牌Neoparin銷售予波蘭的SciencePharma，SciencePharma擁有Neoparin的上市許可。我們已與SciencePharma訂立供應協議，只要SciencePharma是Neoparin的上市許可持有人，該協議將持續有效。我們亦與SciencePharma訂立了單獨的服務協議，根據該服務協議，我們作為營銷服務提供商，協助SciencePharma與我們在波蘭的銷售及營銷團隊銷售Neoparin。SciencePharma根據需要不時作出採購訂單，向我們採購Neoparin，我們將產品交付予其指定代理。

### 直銷

於往績記錄期間，我們以Inhixa品牌直接向意大利等某些歐盟國家的醫院和藥房銷售依諾肝素鈉注射液。我們根據收到的採購訂單，按照投標過程中設定的價格向醫院交付產品。

### 聯合營銷模式

在聯合營銷模式下，除內部學術營銷外，我們還依賴第三方推廣機構和分銷商，通過利用其當地聯繫和營銷網絡來營銷我們的產品，特別是依諾肝素鈉注射液。我們的分銷商和第三方推廣機構均有自己的銷售隊伍，專注於在其指定的區域內進行營銷，這擴大了我們的營銷範圍，加深了我們的營銷滲透，同時讓我們保持運營靈活性，優化我們的資源配置。

### 歐盟

我們在歐盟若干國家（如克羅地亞）與我們的分銷商簽訂寄售安排，在該等國家，我們以分銷商、客戶與我們之間商定的價格向分銷商的客戶銷售產品時，向分銷商開具發票。

---

## 業 務

---

分銷商協助我們在其指定地區營銷和銷售我們的產品。根據協議，我們負責將我們的產品交付給分銷商，而產品的法定所有權僅在產品從寄售庫存中被提取並交付給其客戶時轉移給分銷商。我們通常為分銷商提供三個月的信用期。

### 中國

我們與我們的第三方推廣機構合作，在中國銷售我們的依諾肝素鈉注射液。就我們在中國的銷售而言，我們通常與各省份的一家第三方推廣機構訂立為期一年的標準協議。我們與第三方推廣機構合作以設計各自所在地區的營銷策略，參加學術會議及參與患者教育以提高我們品牌和產品的知名度。根據我們的協議，各第三方推廣機構亦負責向指定省份的目標醫院和醫生介紹及推廣我們的產品，以及通過提交投標材料及與當地機構溝通為我們產品的投標過程提供協助。各第三方推廣機構在其指定省份內的每個目標醫院均獲分配了季度和年度營銷計劃，如其未遵守該計劃，我們將酌情終止協議。我們的第三方推廣機構通常會在其負責地區內指定一名CSO，我們與該CSO訂立標準一年期CSO協議。各CSO須通過組織或參加各種活動以及利用其與當地醫院的聯繫，協助我們產品的營銷和推廣。我們的各CSO概不得在其指定省份以外銷售我們的產品，且通常不得推廣與我們直接競爭的其他產品。

我們依賴分銷商的廣泛網絡，在中國以Prolongin品牌分銷我們的依諾肝素注射液。一般來說，各省份均有多個分銷商，每個分銷商負責其可以訪問的醫院。分銷商負責處理訂單並將我們的產品交付予指定的醫院。就每次銷售而言，我們將與分銷商訂立銷售協議，明確產品、數量及價格。根據我們的協議，各分銷商在下單時將按照協議中規定的固定價格向我們付款。我們通常不向分銷商提供任何信用期。我們認為，我們現有的分銷模式符合行業慣例，可在確保控制分銷成本及應收賬款的同時，確保有效覆蓋我們的銷售網絡。

### 外包營銷模式

對於我們在歐盟及其他海外地區某些國家的依諾肝素鈉注射液銷售，我們依靠當地分銷商的營銷努力及資源，在各個地區推廣我們的產品。

### 歐盟

我們依賴獨家分銷安排在某些國家(如法國、奧地利及塞浦路斯共和國)營銷及銷售依諾肝素鈉注射液。我們與各分銷商訂立的分銷協議的期限一般為三至五年，但於各期限結束時可續簽。各分銷商負責盡其最大努力在指定地區推廣及銷售我們的產品。根據協議，分銷商有義務按照協議中規定的適用於相應採購量的價格採購最低數量的產品。我們負責

---

## 業 務

---

根據協議將產品交付給分銷商，產品的法定所有權在交付時轉移給分銷商。分銷商負責將產品交付給指定地區內的客戶。我們授予分銷商的信用期根據市場狀況變化，且通常少於兩個月。

### 美國

我們已與一家跨國製藥公司訂立依諾肝素鈉注射液供應協議，作為其在美國的主要依諾肝素鈉注射液供應商。截至最後可行日期，我們尚未按照該供應協議向客戶供應我們的依諾肝素鈉注射液。

### 其他市場

我們通過其他市場的分銷商銷售依諾肝素鈉注射液。在某些國家／地區，如秘魯和斯里蘭卡，我們以Prolongin品牌名稱銷售依諾肝素鈉注射液。在巴西、哥倫比亞和越南等其他國家，我們向客戶供應依諾肝素鈉注射液，讓其以自己的品牌名稱銷售。我們通常與分銷商訂立為期五年的供應協議，根據該協議，我們按照要求生產和交付依諾肝素鈉注射液。我們的分銷商負責依諾肝素鈉注射液的註冊以及在指定地區申請上市許可，我們將按照監管部門的要求提供材料和產品樣品，協助其獲得上市許可。我們的分銷商將根據協議按固定價格採購我們的產品，並承諾最低採購量。我們通常授予我們的分銷商一個月的信用期。

### 銷售肝素鈉注射液

我們與一家世界領先的醫藥分銷商建立並維持合作關係，以在美國推廣及分銷肝素鈉產品。我們已授予該分銷商我們ANDA的獨家使用權，以在美國營銷、銷售及分銷獲認可製造商授權生產、包裝及貼附標籤的肝素鈉注射液。我們亦授予該分銷商與營銷、銷售及分銷肝素鈉產品相關的我們的標籤的獨家使用權。根據我們與該分銷商簽訂的協議，我們負責供應肝素鈉API，以用於肝素鈉注射液的製造及生產。除肝素鈉API購買的相關付款外，該分銷商還同意支付獲取及使用我們知識產權、ANDA、ANDS以及與肝素鈉注射液的採購、生產、包裝和標籤貼附相關的適用產品規範所須支付的許可費。

此外，在2018年6月處置我們於海通的權益前，我們於2017年及2018年通過成都海通向中國分銷商出售肝素鈉注射液。透過與第三方推廣機構及CSO合作進行營銷，我們應用與銷售依諾肝素鈉注射液類似的營銷及分銷模式，並指定分銷商送貨至醫院。

### 銷售API產品

#### 肝素鈉API

我們主要向製藥公司直接銷售肝素鈉API，用於生產肝素鈉注射液或低分子肝素產品。於往績記錄期間，我們的主要客戶包括天道，其後來於2018年成為我們的全資子公司，

---

## 業 務

---

我們與天道在公平基礎上進行交易；我們的肝素產品國際供應商包括賽諾菲，我們與賽諾菲建立並保持了長期的業務關係。我們的客戶是全球領先的肝素產品生產商或各地區市場的領先生產商。

我們亦向某些地區的分銷商銷售肝素鈉，並將其指定為其負責地區的獨家分銷商，以進一步向製藥公司銷售我們的肝素鈉API，用於生產肝素產品。

我們通常與我們主要的肝素鈉API採購者訂立為期三至五年的供應協議，並可續簽。根據協議，我們負責根據各訂單交付產品，我們的直接客戶及分銷商須在30至60天內付款，相關價格列於供應協議。我們的產品通常根據每份供應協議中的價格表進行銷售，該價格表根據我們對可能影響銷售成本的市況的估計或我們對已發生的某些事件對我們的銷售成本的影響的估計，為協議期限內的不同期間設定價格。例如，我們的原材料價格可能會由於豬瘟爆發或百特事件等危機而出現波動。價格也可能因適用於相應採購量的折扣而有所不同。我們產品的價格表通常每年更新一次，或在市場發生某些意外變化時，經雙方協商後在各份訂單中作出調整。

### **依諾肝素鈉API**

我們主要向依諾肝素產品生產商直接銷售依諾肝素鈉API。我們銷售依諾肝素鈉API的地區通常與我們銷售依諾肝素鈉注射液的地區不重疊。就主要市場而言，我們通常與依諾肝素產品的地區領先生產商訂立供應協議。

我們亦通過分銷商銷售我們的依諾肝素鈉API，該等分銷商與其負責地區的依諾肝素產品當地生產商有著廣泛和長期的聯繫。

我們通常與我們主要的依諾肝素鈉API採購者訂立為期兩年的供應協議，並可續簽。供應協議通常規定，與我們的直接客戶或分銷商的信用期為30至60日。我們的產品根據原材料市場變動或市場發生的某些意外變化，以經雙方協商的每單價格出售。

### **我們的銷售及營銷團隊**

我們擁有一支國際化的經驗豐富的專業化自有銷售及營銷團隊。截至最後可行日期，我們的銷售及營銷團隊共有107名職工，其中歐盟49人，中國44人，美國14人。我們的銷售及營銷部主管在該領域擁有超過25年的經驗。我們的海外銷售及營銷團隊由史文（業務開發部副總裁）領導，其於製藥行業擁有豐富經驗。

---

## 業 務

---

### 我們依諾肝素鈉注射液的銷售及營銷團隊

#### 我們的區域銷售及營銷團隊

我們有專門的依諾肝素鈉注射液銷售及營銷團隊，按市場劃分為四個小組，包括中國、歐盟、美國和其他地區，每個小組由主管領導，主管定期向我們的管理層匯報。截至最後可行日期，我們的依諾肝素鈉注射液銷售及營銷團隊共有86人，其中歐盟49人，中國37人，其中，6人擁有逾20年的醫藥銷售經驗。為打入歐盟的當地市場，我們於每個主要市場均組建了銷售及營銷團隊，每個團隊由地區經理領導。我們未於中國各省或其他海外市場設立依諾肝素鈉注射液銷售當地辦公室。我們將中國市場劃分為華東、華北、華中、華南、東北、西北、西南七大區域，每個區域均有指定的銷售及營銷團隊。我們於美國市場及其他地區的各銷售及營銷團隊均設於中國，主要負責協調我們的主要客戶於相關市場銷售及分銷我們的產品。

我們對當地市場的滲透及廣泛的市場經驗，使我們的依諾肝素鈉注射液銷售及營銷團隊能夠根據各自市況（如競爭格局及監管環境）來設計營銷策略，並於每個地區開展促銷活動。具體而言，各團隊負責通過學術營銷活動及其他推廣活動，與醫院及其他醫療機構建立及維持關係，並提高負責地區醫生對我們產品的認知及認可。彼等亦收集關於我們產品的反饋，以便作出進一步改進。此外，我們的銷售團隊亦配合第三方推廣機構及分銷商對我們的產品進行推廣及分銷。我們的管理層密切監督主要市場的銷售活動及結果，並確定每個市場的銷售及定價政策。

#### 學術營銷

我們的銷售及營銷工作十分重視學術推廣，以促進及加強醫療專業人員對我們的產品及品牌的認知及認可。我們定期組織及參加各種學術會議、研討會及座談會，以及針對特定城市及醫院部門的小型活動。我們邀請相關治療領域的權威專家就最新進展發表演講，並於學術會議上分享彼等的經驗，如依諾肝素鈉注射液的最新應用，以及彼等於實踐中使用依諾肝素鈉注射液作為抗凝血劑的經驗及該注射液於治療不同適應症方面的效果。我們亦於大型學術會議上設立展覽，以展示我們產品的創新及優勢。

我們開展學術營銷活動，與目標醫院的關鍵意見領袖以及科室主任及高級醫生建立並維持關係。我們為該等專家提供有關我們產品的詳細信息，並幫助彼等於市場競爭產品之間進行獨立比較。我們依靠關鍵意見領袖向醫生及醫院介紹及推薦我們的產品。我們與多名關鍵意見領袖保持定期聯繫，彼等通常為在國家或地區內具有重大影響力的醫學專

---

## 業 務

---

家，特別是於抗凝血劑領域，其中若干人士於國家醫學協會擔任領導職務。我們的銷售及營銷團隊負責與關鍵意見領袖建立關係，並向彼等介紹我們產品的特性。我們維護國家及地區關鍵意見領袖名單，每年更新一次。我們選擇關鍵意見領袖的主要依據為彼等所擅長的治療領域、彼等的專業資格以及彼等於醫學界的聲譽。我們亦考慮彼等是否參與過臨床研究或發表過與我們產品相關的學術論文。我們的產品處方並非我們選擇關鍵意見領袖的標準。我們協助關鍵意見領袖組織國內外知名學術會議及研討會以及開展臨床研究。我們與關鍵意見領袖就我們產品的應用保持定期溝通，我們亦邀請彼等參觀我們的設施，並向彼等展示整個生產過程中的綜合質量控制管理。我們認為，關鍵意見領袖對我們產品的獨立評論及研究，可於學術期刊上發表，亦可於會議及研討會上分享，這有助於提高我們的產品於更廣泛醫學界的認可度。我們不會因為關鍵意見領袖推廣我們的產品而向其支付費用，然而，我們可以補償彼等因參加學術會議而產生的費用，例如相關的差旅費用。

我們的目標為於我們產品所針對的治療領域與科室主任和高級醫生建立關係。我們通常協助彼等組織及參加地區學術會議以及於我們的目標治療領域進行臨床研究。我們贊助醫生的教育，鼓勵彼等參加與其專業有關的學術會議，以了解最新的醫學進展及發展彼等的專業技能。對於我們主辦的會議，我們可以通過組織該等會議的學術協會向該等醫生補償註冊費用及差旅費用。我們亦組織醫生之間進行交流，討論相關治療領域的最新進展。

### **我們API產品的銷售及營銷團隊**

對於每種API產品，我們都有專門的銷售及營銷團隊。我們通常與現有客戶達成長期的供應安排，潛在的採購者往往因為信賴我們的優質API產品而直接與我們聯繫，因此，我們常常為我們的API產品保留一支精簡而高效的銷售及營銷團隊。我們對分銷商庫存的監控使我們能夠在分銷商和我們之間合理分配及轉移產品，這有助於避免產品積壓，並確保產品在當地市場的充足供應及流通。例如，於2019年，為滿足來自當地招標流程的需求，我們以一家分銷商向我們購買若干數量的依諾肝素鈉注射液時相同的價格向其購回若干數量的依諾肝素鈉注射液。

該團隊處理採購訂單、安排交貨並不斷與我們的客戶溝通以協助我們產品的銷售。此外，彼等負責於會議及展覽會（如世界製藥原料展覽會（CPhI））上營銷並推廣我們的API產品。當我們進入新市場時，我們的團隊將進行研究並與肝素產品及LMWH產品的區域領先製造商建立聯繫，以創造銷量並打入當地市場。

### **我們的分銷商**

#### *分銷商的選擇*

我們向分銷商出售我們絕大部分的依諾肝素鈉注射液。分銷商隨後將我們的產品轉銷予藥房及醫院，且我們亦向分銷商出售一小部分的API產品以供其銷售予製藥商。我們所有的CDMO服務均直接向客戶提供。我們認為，我們的銷售安排符合市場慣例。於2017年、2018年及截至2019年9月30日止九個月，我們在英國、德國及西班牙通過物流供應商做出的

## 業 務

銷售分別約佔我們總收入的0.0%、0.2%及5.1%，未通過物流供應商向分銷商做出的銷售分別約佔我們總收入的18%、23%及21%，而在各自期間我們收入的剩餘部分均來自直銷（包括CDMO）。我們根據資歷、聲譽、市場覆蓋率及銷售經驗來選擇我們的分銷商。分銷商必須取得相關執照及許可證，且必須於指定地區具有廣泛的客戶覆蓋範圍，方可進行產品分銷。負責產品存儲及交付我們的產品的分銷商須具備於適當情況下存儲及交付產品的能力。我們亦於簽訂分銷協議前對我們的各分銷商進行信用評估。

截至2017年、2018年12月31日及2019年9月30日，我們聘請的銷售我們產品的分銷商總數分別為442、687及735。下表載列所示期間的分銷商數目變動情況：

	截至12月31日止年度		截至9月30日
	2017年	2018年	止九個月 2019年
於期初.....	70	442	687
新增分銷商.....	339	427	186
終止聘請已有分銷商.....	21	182	138
分銷商淨增長數目.....	318	304	48
於期末.....	442	687	735

於往績記錄期間，分銷商數量有所增加乃主要由於依諾肝素鈉注射液分銷商數量增加。分銷商數量於2017年增加乃主要由於我們於2017年在中國進一步增加依諾肝素鈉注射液的銷量並在意大利、德國及英國推出Inhixa。分銷商數量於2018年增加乃主要由於我們在中國及德國進一步增加依諾肝素鈉注射液銷量並於2018年在西班牙推出Inhixa。分銷商數量於截至2019年9月30日止九個月增加乃主要由於我們於2019年在德國進一步增加依諾肝素鈉注射液銷量。

### 分銷商的管理

我們與各分銷商訂立的安排因產品及市場的不同而有所不同，但我們通常遵守若干主要條款。該等原則匯總如下：

指定地理區域及醫院.....	允許分銷商推廣及分銷我們的依諾肝素產品的地理區域範圍。分銷商不得於指定的地理區域之外營銷或銷售我們的產品。分銷商亦不得於指定區域推廣及銷售競爭性產品。
次級分銷.....	我們禁止分銷商聘請次級分銷商銷售我們的產品。
運輸.....	我們將自行負責向各分銷商運輸我們的產品及承擔運輸費用及運輸損失風險。
產品退回.....	除非存在由我們負有責任的產品質量問題，否則買方一般不可退回或退換我們的產品。我們將自費在協定的期限內更換缺陷產品。
過期股票收益.....	無。

---

## 業 務

---

終止.....	倘任一方違反或不履行其於協議下的任何義務，且該違約方未於指定期限內對該違約行為作出補救，則守約方有權終止相關協議。
法規遵守.....	分銷商必須遵守所有適用法律法規，包括(除其他事項外)反賄賂及反回扣法律法規。分銷商亦須取得出售及分銷醫療器材所需的相關許可證，且須配備符合醫療器材存儲法規標準的存儲設施，且須向我們提供相關執照、許可證和證書。
知識產權.....	分銷商有權使用我們的商標(該項使用權不可轉授、不可轉讓及不可讓予且不具獨家性)，用於在我們的分銷協議期限內在指定區域銷售我們的產品。我們的分銷商不得將相關商標用於任何其他產品，且只能將商標用於按照協議銷售產品。

於往績記錄期間，我們對分銷商保持有效的管理及控制。我們的分銷商須向我們提供供貨預測，以便我們儲備產能，擬定生產計劃及為供應及交付作準備。我們定期與我們的分銷商進行溝通並主要核查其存貨量、銷售額及營銷活動(如適用)。我們對分銷商庫存的監控使我們能夠在分銷商和我們之間合理分配及轉移產品，這有助於避免產品積壓，並確保產品在當地市場的充足供應及流通。例如，於2019年，為滿足來自當地招標流程的需求，我們以一家分銷商向我們購買若干數量的依諾肝素鈉注射液時相同的價格向其購回若干數量的依諾肝素鈉注射液。

於往績記錄期間，我們的分銷商未有出現合同條款重大違約行為，且我們並未在交易應收款項的結付方面與分銷商出現任何重大爭議。截至最後可行日期，我們並不知悉我們的分銷商有濫用或以不當方式使用我們的商標的任何潛在行為，對我們的聲譽、業務運營或財務捐贈造成不利影響。

## 定價

### *依諾肝素鈉注射液定價*

### *歐盟*

我們的依諾肝素鈉注射液已被我們的依諾肝素鈉注射液所售往的各歐盟國家的國家醫療保險覆蓋。供應商需就醫藥產品的上市價格(該價格將為在市場中出售八個關醫藥產品的最高限價)與地方政府機構進行商討。各國可對比其參考藥物，制定其在生物仿製藥上市

## 業 務

價格方面的各自政策。在某些主要市場，如波蘭、西班牙和意大利，相關法律或法規規定生物仿製藥的上市價格須低於相應參考藥物的價格。在其他主要市場，包括英國和德國，儘管監管機構並未對生物仿製藥設定最高限價，但其上市價格普遍不高於於市場中相應參考藥物的價格。若向藥房出售，則相關售價一般按上市價格確定。

若向醫院出售，供應商通常須通過公開招標程序，獲選為各醫院在各自區域醫院的供應商。選擇投標人和藥物時主要將以下幾個因素納入考慮：藥物售價、潛在影響和質量以及供應商提供醫院要求的藥物數量的能力。如果我們在投標過程中中標，則我們的依諾肝素鈉注射液將以投標價格出售予醫院。我們向分銷商出售產品的價格主要取決於中標價格。就向若干市場中部分醫院作出的銷售而言，有關銷售價格乃根據我們與每家醫院的談判而釐定。

就根據分銷商與我們的分銷協議而向分銷商作出的銷售而言，我們的依諾肝素鈉注射液以協議中規定的固定價格出售，該價格可能隨不同地區的市場情況而變化，亦考慮我們的銷售成本、目標毛利率、分銷商利潤、分銷商購買數量和分銷商提供的服務，如營銷和推廣工作。將根據向分銷商客戶出售產品的零售價格，商討及確定固定購買價格。我們有意在零售價格和我們為分銷商確定的平均售價之間維持合理價差。就我們向若干分銷商（主要是我們未與之訂立分銷協議的批發商）作出的銷售而言，我們的產品乃基於我們依諾肝素鈉注射液的零售價按相關法律法規設定的批發價出售。

### 中國

於往績記錄期間，我們在中國向我們的分銷商出售依諾肝素鈉注射液，以便其將我們的產品轉售至公立醫院及其他公共醫療機構。2015年5月，七家位於中國的國家機構，包括國家發改委和國家藥監局發佈了關於醫藥價格改革的通知。根據該通知，政府部門於2015年6月1日開始取消對醫藥產品（除毒品和一類神經科藥物）實施價格管控，強化了藥物定價系統的市場調控。同時，中國政府繼續以集中招標程序、醫療保險報銷標準及醫療與定價做法規定為主要方式進行價格調控。於往績記錄期間，國家發改委價格調整、集中招標程序或納入NRDL未對我們經營業績造成重大不利影響。

自2015年起，我們的依諾肝素鈉注射液Prolongin一直被納入NRDL，其投標價格根據與政府部門的協商結果確定，該上市價格即為在市場中出售相關產品的最高限價。各公立醫療機構必須通過集中招標程序採購其絕大部門醫藥產品。將在中國不同省市根據不同條款、程序和偏好開展國家級、省級或市級集中招標程序。在集中招標程序下重新遞交標書的頻率因省份而異，一般為兩到三年不等。請參閱「監管概覽 — 國家醫療保險和醫藥產品

---

## 業 務

---

價格相關中國法律法規 — 醫院採購藥品」，獲取中國集中招標程序的詳情。將基於多個標準，包括投標價格、產品質量、臨床效果、生產商的資質和聲譽以及售後服務，選擇中標人。集中招標程序中的中標價格決定了分銷商向相關公立醫療機構出售相關產品的售價。如果我們在集中招標程序中中標，我們Prolongin品牌下的依諾肝素鈉注射液將以投標價格出售予公立醫療機構。我們向分銷商出售產品的價格主要取決於投標價格。一般而言，我們的投標策略的側重於區分我們的產品，而非以定價為唯一依據進行競爭。

我們的銷售和營銷部門以及我們的第三方推廣機構密切合作，以對影響中國醫藥產品定價的新政策實施監控，並制定有助於維持競爭性和盈利能力的戰略。我們為不同地區所設立的銷售和營銷團隊與負責公開招標程序的地方當局開展積極溝通，並按省份對投標書，包括最低投標要求(如有)、就各向優勢格言的定價趨勢以及我們和我們競爭對手的產品形式進行研究，以形成標書。我們的銷售和營銷部門亦指定並執行了旨在應對各省內競爭的主計劃，以維持我們的產品的價格水平，並使我們在中國的整體銷售額最大化。

已對可能影響我們的Prolongin依諾肝素鈉注射液價格的監管政策作出特定調整。中國政府於2018年11月針對以最低採購量進行的招標發佈了國家試點計劃，旨在降低藥物價格。請參閱「監管環境 — 中國醫藥行業的其他相關法規 — 『4+7城市』及擴大區域範圍的藥品集中採購」。儘管為試點計劃，該以最低採購量進行招標的計劃仍導致我們定價壓力的增加。有關定價管控相關風險的詳情，請參閱「風險因素 — 與我們的業務及行業有關的風險 — 我們若干產品的零售價受有關政府部門的價格控制或下調或其他定價壓力影響」。此外，國家藥監局要求對已有仿製藥進行質量一致性評估(QCE)。參見「監管環境 — 與我們在中國的業務有關的法律法規 — 與藥品研發及註冊服務有關的法規 — 藥品註冊」。通過QCE的仿製藥將獲得若干優勢，包括在集中招標程序中獲得優惠待遇。我們已於2018年4月提交Prolongin的QCE批准申請。一旦Prolongin獲得QCE批准，我們的產品的銷售潛力將大幅提升。

### 美國

我們已與一家跨國製藥公司訂立供應協議，以便其於美國銷售依諾肝素鈉注射液。該協議中規定的每種強度的採購價格每半年進行調整，並考慮(其中包括)我們的肝素鈉粗品成本及其他第三方供應商的可比價格等因素。

### 其他市場

若向其他地區出售依諾肝素鈉注射液，價格可能根據各地方市場的市場情況而有所

## 業 務

不同，同時還將我們的銷售成本、目標毛利率和客戶購買數量納入考慮，並可定期更新或由雙方協定。

### 原料藥產品定價

政府部門一般不為原料藥產品設定管制價格，且亦未對市場原料藥產品設定上市價格或最高限價，原因是原料藥產品並不直接用於患者，且不納入任何醫療保險的承保範圍。我們以供應協議中載列的固定價格（該價格一般將市場價格、我們的銷售成本、我們的目標利潤率、協議期限和購買數量納入考慮）向我們的客戶出售我們的原料藥產品。我們一般在協議中納入一份價格表，載明協議期限內正常市況下各月或各年度的價格並確保可基於雙方的同意對相關價格進行定期重新商討或更改，以便我們調整我們的銷售價格，作為對爆發豬瘟疫等可能對我們的原材料成本造成重大影響的事件的及時應對之策。

### 客戶

截至2017年、2018年12月31日止年度及截至2019年9月30日止九個月，我們五大客戶的總銷售額分別約為人民幣1,707.8百萬元、人民幣2,873.8百萬元和人民幣1,549.3百萬元，分別約佔我們同期收入的60.4%、59.9%和49.5%。同期我們向最大客戶銷售產品的銷售額分別約為人民幣1,126.9百萬元、人民幣1,804.7百萬元和人民幣896.3百萬元，分別約佔我們同期收入的39.8%、37.6%和28.6%。

於2017年、2018年及截至2019年9月30日止九個月，我們的五大客戶中有一家為分銷商。請參閱下表，獲取所示期間我們的五大客戶的銷售額匯總：

截至2017年12月31日止年度五大客戶				
	公司背景	我們的產品	銷售額 人民幣千元	收入百分比
客戶A.....	一家公眾跨國製藥企業	肝素鈉API	1,126,899	39.8%
客戶B.....	一家製藥行業專業服務 供應商	依諾肝素鈉注射、 醫療服務	214,547	7.6%
客戶C.....	一家公眾跨國製藥企業的 子公司	肝素鈉產品	166,987	5.9%
客戶D.....	一家製藥商	肝素鈉API	114,731	4.1%
客戶E.....	一家API製藥商	肝素鈉API、 依諾肝素鈉API	84,589	3.0%
合計.....			<b>1,707,753</b>	<b>60.4%</b>

## 業 務

截至2018年12月31日

止年度五大客戶	公司背景	我們的產品	銷售額 人民幣千元	收入百分比
客戶A.....	一家公眾跨國製藥企業	肝素鈉API	1,804,652	37.6%
客戶B.....	一家製藥行業專業服務 供應商	依諾肝素鈉注射液、 醫療服務	471,461	9.8%
客戶C.....	一家公眾跨國製藥企業的子 公司	肝素鈉產品	226,402	4.7%
客戶F.....	一家生物技術公司	胰酶API	204,675	4.3%
客戶G.....	一家生物技術公司	CDMO服務	166,618	3.5%
合計.....			<b>2,873,808</b>	<b>59.9%</b>

截至2019年9月30日

止九個月的五大客戶	公司背景	我們的產品	銷售額 人民幣千元	收入百分比
客戶A.....	一家公眾跨國製藥企業	肝素鈉API	896,310	28.6%
客戶G.....	一家生物技術公司	CDMO服務	225,539	7.2%
客戶B.....	一家製藥行業專業服務 供應商	依諾肝素鈉注射液、 醫療服務	190,988	6.1%
客戶E.....	一家API製藥商	肝素鈉API、 依諾肝素鈉API	146,047	4.7%
客戶H.....	一家製藥商	依諾肝素鈉注射液	90,398	2.9%
合計.....			<b>1,549,282</b>	<b>49.5%</b>

於往績記錄期間，據董事所知，任何董事或股東均未於緊隨[編纂]完成後在我們的已發行股本中持有超過5%的份額（但未將[編纂]的行使納入考慮），其各自聯繫人亦未在我們的任何五大客戶中擁有任何權益。

### 研究與開發

我們的研發活動主要包括與我們的現有產品相關的技術改進以及我們的創新管線藥物的研發，該等活動通過候選藥物投資及許可授予與巨大市場潛力的結合、與CRO合作及

---

## 業 務

---

使我們的CDMO團隊在臨床前階段到商業化階段期間參見候選藥物的研發進行。我們計劃繼續通過內部研究與開發、投資和與CRO和我們自己的CDMO團隊合作來擴大我們的產品線，並使其多樣化。

我們運用臨床需求為導向和面向市場的方法開展研發工作。我們經驗豐富的研發團隊對具有巨大市場潛能的創新候選產品進行識別，進行臨床前開發和臨床試驗，並最終為該等產品的商業化提供協助。我們通過權衡各候選藥物的商業潛力、其開發成功的可能性及其潛在競爭和市場規模，仔細選擇藥物開發方案。

截至最後可行日期，我們已僱傭345名研發人員。我們的研發人員由34名博士和243名學士或以上學位人員組成，其中大部分人員在醫療和生物技術研究領域擁有豐富工作經驗。

### 研發中心

為強化科技創新能力及形成核心競爭力，我們於2008年創建研發中心，主要關注創新藥物的開發及為我們的商業化醫藥產品提供技術支持。研發中心由包括研發服務、運營支持和綜合管理在內的主要團隊組成。

我們的研發中心的運營支持團隊主要由建立開發管理系統過程中的研發項目管理人員組成，該等人員為團隊研發服務及研發人員的培訓提供技術及專業支持。管理團隊主要負責研發資源的管理及配置。研發服務團隊主要負責上述事項，包括研發信息技術、早期研發、臨床前研發、藥物研發及為商業化醫藥產品提供技術支持。

- 研發信息技術：該團隊負責在項目選擇及盡職調查階段對我們選擇的項目進行技術評估，並根據評估結果為投資決策提供建議。
- 早期研發：該團隊負責探尋新的研發機會，進行可行性研究並為相關機會出具評估意見。該團隊還負責設計及製備新型化合物，對生產過程進行系統性研究、對新藥物進行質量管理及開發技術平台，以為相關技術提供支持並對相關技術進行管理和監督。
- 臨床前研發：該團隊負責協調及完成與藥物學、藥效、毒性和安全性相關的臨床前研發活動。該團隊還負責收集及編製所需信息及材料，以在新藥物的登記過程中提供協助。
- 藥物研發：該團隊負責對候選藥物進行廣泛前期調查。該團隊負責開發並優化生產過程中使用的專有技術，並根據ICH指引和QbD原則對我們的原料藥產品和

---

## 業 務

---

依諾肝素鈉注射液進行質量控制，隨後，將負責為我們的生產部門的生產技術轉移提供協助。

- 商業化醫藥產品技術支持：該團隊負責為特定活動計劃制定規定及在產品商業化各階段提供技術支持，以適應我們的供應鏈、生產和運營、質量管理要求以及我們客戶的市場需求的不斷變化。相關調整有助於增強我們的技術及確保我們的產品的質量一致性。

### 與第三方的合作

於往績記錄期間，我們的投資組合公司主要對我們在大中華區獲得獨家開發及商業化權利的候選藥物進行研發。我們計劃逐步參與我們的候選藥物在中國的臨床試驗，作為其在MRCT下的全球試驗的一部分。就AR—301而言，我們的子公司深圳瑞迪負責為AR—301在中國的臨床試驗聘請主要研究員。深圳瑞迪已與國際CRO訂立主服務協議，在該協議下，我們提供單獨工作訂單，且應在為每項臨床試驗（如擬於中國進行的AR—301臨床試驗）提供服務時，遵守CRO的詳細規範和時間表。根據該協議，CRO必須按照規定CRO在各項工程（各項工程根據ICH-GCP指引中界定的適用監管機構要求而設計）中的任務和責任的各份工作訂單中載列的標準運營程序執行服務。

就我們自主開發的候選藥物而言，我們的內部研發團隊在研發項目的設計與管理方面發揮主導作用，並將執行工作外包予領先CRO。

### CDMO業務研發

我們為我們的客戶提供各類研發服務。詳情參閱「— 我們的CDMO業務 — 研發服務」。截至最後可行日期，我們已建設由146名人員組成的經驗豐富的研發團隊，其中，超過23名人員擁有博士學位，超過20名人員擁有碩士學位。

此外，賽灣生物目前作為按服務收費的CDMO供應商參與我們的特定候選藥物的開發。自2016年以來，OncoQuest一直是賽灣生物的客戶，負責開發奧戈伏單抗，昂瑞自2019年成為賽灣生物的客戶，負責開發mAb-AR20.5。在Oregovomab方面，完成的工作包括III期臨床供應的程序開發和規模化批量生產。在mAb-AR20.5方面，完成的工作包括程序開發。

### 生產

目前，我們的大部分生物藥物均生產自我們位於中國深圳的生產設施及美國威斯康星州沃納基的SPL生產設施。我們亦將依諾肝素鈉注射液的一小部分生產業務外包予遵循我們的生產流程及質量標準以及CGMP要求的OEM合夥人。中國境內與該等產品相關的絕大部分包裝活動均在我們位於深圳的設施進行。

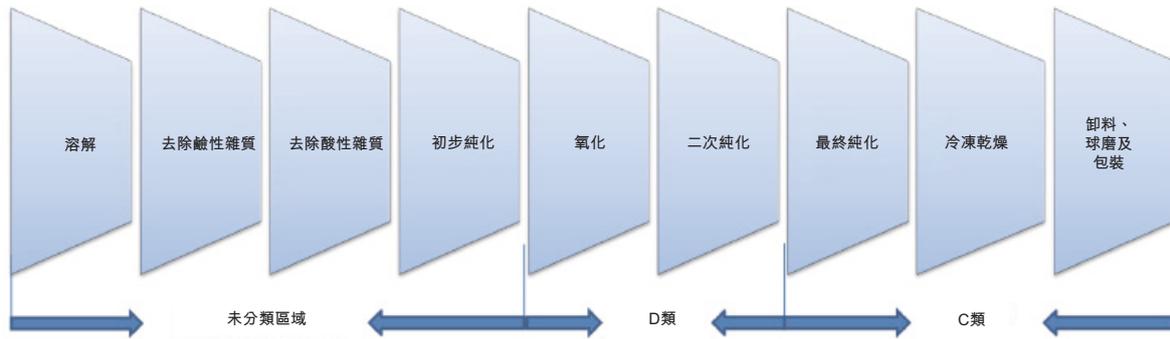
## 業 務

我們一般根據季度及月份訂單預測生產我們的產品。預計，我們的已有生產設施及我們的OEM將使我們能夠滿足不久後，臨床試驗在我們的生物製藥和候選產品方面的需求。

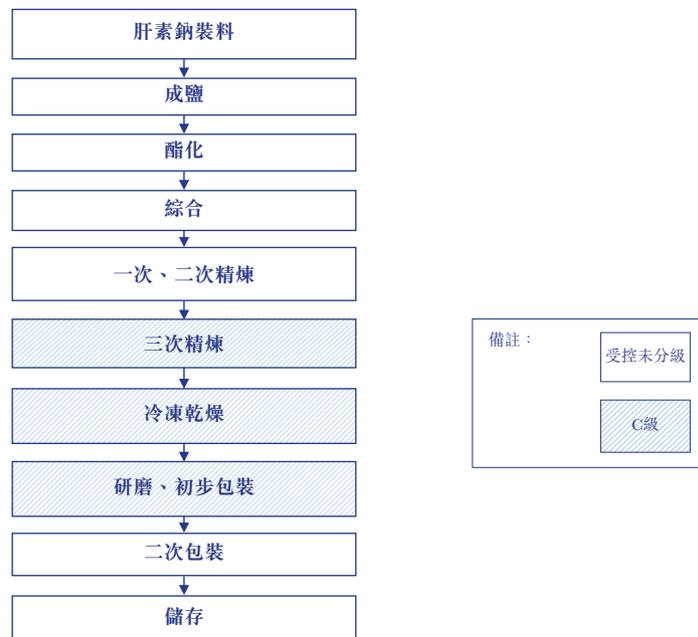
### 我們產品的生產流程

#### 工藝

下圖概述我們的肝素鈉API的生產流程：

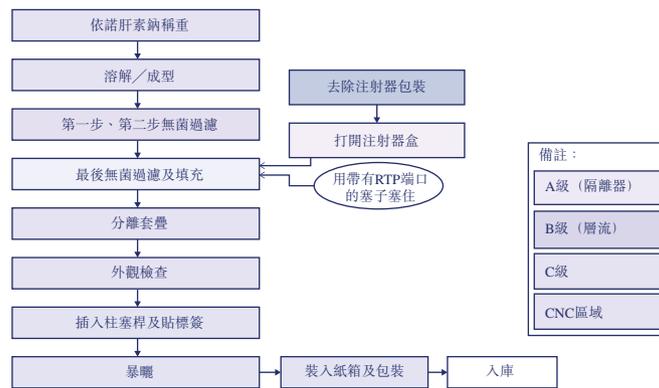


下圖概述我們依諾肝素鈉API的生產過程：



## 業 務

下圖概述我們的預充式注射器形式的依諾肝素鈉注射液的生产過程：



### 我們的生產活動

目前，我們大部分的生產活動於天道南山、海普瑞南山及SPL設施進行。我們亦已建成位於中國深圳市的坪山工業園並完成工藝驗證，預計其將大幅提高我們的產能。我們的關鍵生產流程高度自動化，可用於生產不同濃度的依諾肝素鈉注射液。因此，我們能夠調整生產以滿足市場需求及根據市場需求調整銷售目標。截至最後可行日期，我們認為我們的設施及設備運行狀況良好。我們全部的生產設施及車間均歸我們所有。我們根據適用CGMP規定定期開展維護及維修工作。

下表載列我們生產現場的設計產能、產量及利用率：<sup>(1)</sup>

	截至12月31日止年度		截至9月30日止 九個月
	2017年	2018年	2019年
<b>海普瑞南山</b>			
<i>肝素鈉API(mega)</i>			
設計產能.....	10,000,000	10,000,000	7,500,000
產量.....	5,501,804	6,877,959	4,380,030
利用率 <sup>(2)</sup> .....	55.0%	68.8%	58.4%
<b>Techdow Nanshan</b>			
<i>依諾肝素鈉API(kg)</i>			
設計產能.....	9,350	9,350	7,013
產量.....	4,672	8,815	6,300
利用率 <sup>(3)</sup> .....	50.0%	94.3%	89.8%
<i>依諾肝素鈉注射液(預充式注射器)</i>			
設計產能.....	80,000,000	140,000,000	120,000,000
產量.....	28,090,714	77,210,552	85,287,897
利用率 <sup>(4)</sup> .....	35.1%	55.2%	71.1%
<b>SPL</b>			
<i>肝素鈉API(mega)</i>			
設計產能.....	3,000,000	3,000,000	2,250,000
產量.....	2,078,644	2,116,517	1,580,339
利用率.....	69.3%	70.6%	70.2%

附註：

(1) 利用率等於實際產量除以設計產能。

## 業 務

- (2) 自2017年至2018年，利用率提高主要是由於歐盟市場需求增加令我們的藥物製劑產量顯著增加，而自2018年至截至2019年9月30日止九個月，利用率降低主要是由於豬瘟爆發及市場需求減少。
- (3) 自2017年至2018年，利用率提高主要是由於歐盟市場需求增加令我們的藥物製劑產量顯著增加，而自2018年至截至2019年9月30日止九個月，利用率降低主要是由於原材料價格上漲及原料藥訂單減少。
- (4) 自2017年至2018年，利用率提高主要是由於歐盟市場需求增加令我們的依諾肝素鈉注射液產品產量顯著增加，而自2018年至截至2019年9月30日止九個月，利用率降低主要是由於原材料價格上漲及市場需求減少。

### CDMO製造服務

賽灣生物於美國俄克拉荷馬州俄克拉荷馬市的設施經營生產服務。該等設施共包含逾2,108平方米符合CGMP要求的生產無塵車間、964平方米質量控制實驗室及用於流程開發、分析開發及行政職能的額外設施。截至最後可行日期，賽灣生物擁有三條生產線：微生物生產線、哺乳動物細胞培養生產線及pDNA生產線。該等生產線均設有具備不同設計產能的設施。

下表載列CDMO生產線於往績記錄期間的產能及利用率：

	截至12月31日止年度		截至9月30日止
	2017年	2018年	九個月 2019年
	(升)		
<b>賽灣生物</b>			
<b>哺乳動物細胞培養</b>			
設計產能.....	14,800	14,800	21,000
產量.....	9,600	7,900	2,325
利用率 <sup>(1)</sup> .....	64.9%	53.4%	11.1%
<b>微生物發酵</b>			
設計產能.....	5,670	18,670	30,578
產量.....	4,620	17,490	15,180
利用率 <sup>(1)</sup> .....	81.5%	93.7%	49.6%

附註：

- (1) 利用率等於實際產量除以設計產能。

### 原材料及供應商

#### 供應商

截至2017年、2018年12月31日止年度及截至2019年9月30日止九個月，我們五大供應商的採購額合共分別佔我們採購總額(含增值稅)的32.8%、22.5%及20.2%，最大供應商的採購額則分別佔我們同期採購總額(含增值稅)的9.6%、9.3%及7.0%。於往績記錄期間，我們主要採購原材料、機械及設備以及注射器及豬小腸等第三方服務。

下表載列我們五大供應商的採購情況。我們已與五大供應商中的大部分平均合作三

## 業 務

年。截至2018年12月31日止年度及截至2019年9月30日止九個月，我們向供應商A出售了豬小腸，歸屬於該等銷售的收入及毛利分別約佔我們總收入的0.13%及0.10%以及約佔我們毛利的0.02%及0.03%。同期，我們向供應商C出售了豬小腸，歸屬於該等銷售的收入及毛利分別約佔我們總收入的0.05%及0.21%，於有關期間的毛利為負數。同期，我們向供應商D提供檢驗服務，歸屬於該等服務的收入及毛利分別約佔我們總收入的0.04%及0.07%以及約佔我們毛利的0.09%及0.21%。於往績記錄期間，董事或據董事所知緊隨[編纂]完成後擁有我們已發行股本(但未計及[編纂]獲行使)5%以上的任何股東及其各自的任何聯繫人概無於我們五大供應商中的任何一家擁有任何權益。

截至2017年12月31日 止年度的五大供應商	公司背景	採購	採購額	佔採購 總額百分比
			人民幣千元	
供應商A .....	一家肝素粗品、腸衣及 其他副產品供應商	肝素粗品	185,301	9.6%
供應商B.....	一家肝素粗品、腸衣及 其他副產品供應商	肝素粗品	152,571	7.9%
供應商C.....	一家肝素粗品、腸衣及 其他副產品供應商	肝素粗品	115,608	6.0%
供應商D .....	一家一次性醫療用品供應商	注射器	90,355	4.7%
供應商E.....	一家出售醫療用品的供應商 一家食品加工公司	豬小腸和豬胰腺	86,568	4.5%
合計 .....			<b>630,403</b>	<b>32.8%</b>

## 業 務

截至2018年12月31日 止年度的五大供應商	公司背景	採購	採購額	佔採購 總額百分比
			人民幣千元	
供應商D .....	一家出售醫療用品的供應商	注射器	257,976	9.3%
供應商E .....	一家食品加工公司	豬小腸和豬胰腺	106,241	3.8%
供應商C .....	一家肝素粗品、腸衣及 其他副產品供應商	肝素粗品	95,623	3.5%
供應商F .....	一家研究實驗室產品供應商	CDMO服務原材料	83,968	3.0%
供應商A .....	一家肝素粗品、腸衣及 其他副產品供應商	肝素粗品	79,142	2.9%
合計 .....			<b>622,950</b>	<b>22.5%</b>

截至2019年9月30日止 九個月的五大供應商	公司背景	採購	採購額	佔採購總額 百分比
			人民幣千元	
供應商D .....	一家出售醫療用品的供應商	注射器	153,913	7.0%
供應商C .....	一家肝素粗品、腸衣及 其他副產品供應商	肝素粗品	84,552	3.8%
供應商B .....	一家肝素粗品、腸衣及 其他副產品供應商	肝素粗品	74,714	3.4%
供應商E .....	一家食品加工公司	豬小腸和豬胰腺	67,250	3.1%
供應商A .....	一家肝素粗品、腸衣及 其他副產品供應商	肝素粗品	63,016	2.9%
合計 .....			<b>443,445</b>	<b>20.2%</b>

### 原材料及包裝材料

我們已建立集成供應鏈以支持我們產品的整個生產流程。肝素鈉API及依諾肝素鈉API為我們的主要產品，同時亦為我們各肝素鈉注射液產品的主要原材料。肝素鈉API亦為生產依諾肝素鈉API的主要原材料。我們已制定嚴格的質量控制措施以管理我們所生產原材料的質量，且我們亦已對供應商的質量管理實施充分的控制，以確保我們向獨立第三方採購的原材料質量。

---

## 業 務

---

就我們向第三方採購的主要包裝材料及原材料(包括注射器、豬小腸及肝素粗品)而言，我們基於產品質量、聲譽及業務規模等多種因素選擇供應商。我們主要材料的採購價格主要按相似質量的原材料的現行市價計算。我們通常就各主要類別的材料與超過一名供應商簽訂合同。我們目前亦維持兩名替代的中國境內供應商。我們目前分別就豬小腸及肝素粗品維持242名及52名替代供應商。於往績記錄期間，我們的全部豬小腸供應商位於中國。我們在維持可靠的供應商來源方面並無遇到重大困難，且預計日後我們將能夠維持充足的優質供應商來源。

我們通常與注射器供應商訂立為期一至三年的供應協議，其中載列產品規格及供應商須符合的質量標準。我們通常與豬小腸供應商訂立為期一年的供應協議。供應協議列明我們對豬小腸的要求及規格，以確保其質素。我們已與主要肝素粗品供應商訂立為期二至五年的採購協議。採購協議列明相關要求以確保肝素粗品的可追溯性。所有供應商均須按照CGMP標準等相關規定進行生產，且其生產設施及流程須經我們不時檢查。

於往績記錄期間，除本文件所披露者外，原材料成本波動並無對我們的經營業績或毛利率造成重大影響。我們認為，於往績記錄期間，我們的原材料成本並無出現任何可識別趨勢。

### 存貨

我們的存貨主要包括成品、在製品、原材料、原料藥、製劑及包裝材料。我們通常分別就API產品及依諾肝素鈉注射液維持三個月及四個月的存貨水平，並將根據客戶需求、銷售及生產計劃調整該水平。我們通常就原材料維持一周的供應量，且尤其對於主要原材料，我們分別就豬小腸、肝素粗品及注射器維持兩周、一個月及兩個月的供應量。我們的存貨足以滿足生產，主要由於我們肝素粗品等主要原材料的採購通常最多需要兩周，且我們瓣膜產品的生產週期通常約為三至四周／個月。我們的原材料豬小腸用於生產時須保持新鮮及肝素粗品的有效期為24個月。我們API產品及依諾肝素鈉注射液產品的保質期分別為兩至五年及兩至三年。

我們的所有產品均按先進先出基準銷售。為盡量降低存貨積壓風險，我們會定期檢查存貨水平。我們亦不時進行盤點及存貨檢查，以識別損壞產品或過時或即將過期的產品，我們會對該等產品進行處置或作出撥備。於2017年及2018年以及截至2019年9月30日止九個月，我們招致撇減的存貨分別約人民幣37.6百萬元、人民幣40.6百萬元及人民幣36.9百萬元。

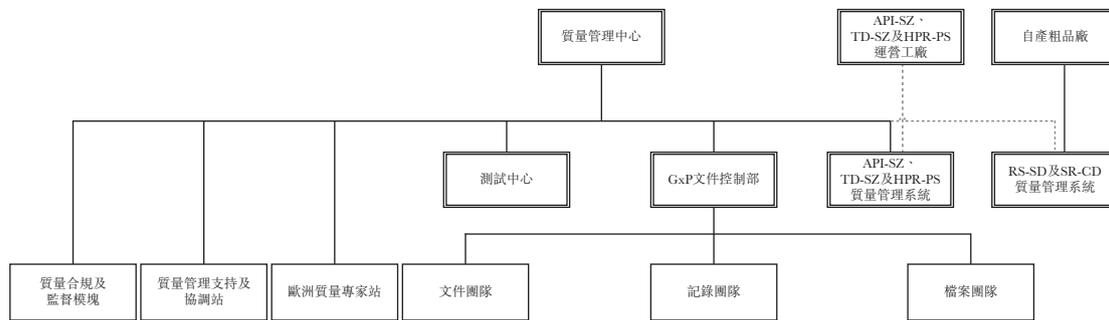
## 業 務

我們已建立存貨管理系統以監控倉儲流程的各個階段。倉儲人員負責檢驗、儲存及配送生產材料及成品。所有材料及產品根據其儲存條件要求、屬性、用途及批號儲存於倉庫的不同區域。倉儲人員定期進行檢查，以確保原材料或產品、工作日誌及材料卡之間的一致性。我們的物控部、生產計劃控制部及原材料供應鏈部通過實時監控生產活動及銷售訂單，並通過與我們的質量管理部及其他部門討論考慮任何新興趨勢管理存貨水平。根據該資料，物控部及原材料供應鏈部制定生產及存貨計劃(每月更新)，原材料供應鏈部向供應商下單採購任何預計將減至低於目標水平的存貨。

### 質量控制

我們已建立全面的質量控制體系，對我們產品的原材料採購、生產流程以及銷售及分銷的整個業務運營過程的質量控制進行管理。在管理層(其積極參與制定質量控制政策及目標)的帶領下，我們已投入大量精力及資源進行質量控制。我們的質量管理部負責設計及實施質量控制措施及標準，其他部門在其各自的領域進行協作。

截至最後可行日期，我們的質量管理中心由278名僱員組成，包括質量保證團隊的79名成員、質量控制團隊的157名成員及GxP文件控制部的42名成員。下圖說明質量管理中心的架構：



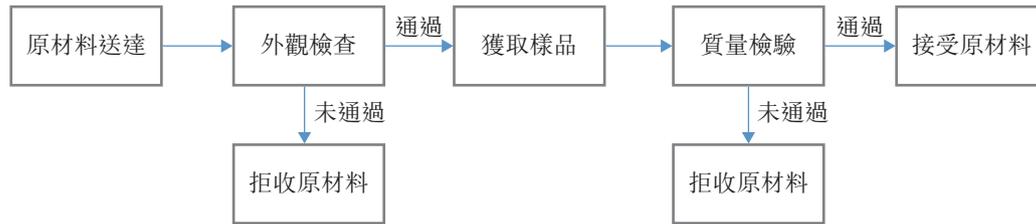
### 原材料質量控制

在與原材料供應商訂立供應協議前，我們會對多名潛在供應商的經營歷史、往績記錄及市場聲譽進行背景調查，向潛在供應商獲取不同的產品樣品供我們的質量控制團隊進行檢驗及測試，並對潛在供應商的生產設施進行現場檢查，以確保我們選擇的供應商符合我們的質量要求。

我們定期對供應商的經營場所進行現場審計，以監控其對我們協議規定的質量管理

## 業 務

要求的遵守情況。我們主要供應商所供應的原材料須可予追蹤。於收到產品後，我們保留權利根據我們的檢驗及檢查結果拒收或退回有關產品。下圖說明原材料的驗證過程：



### 生產質量控制

我們的質量管理中心負責通過定期現場檢查，確保我們於整個生產流程遵守適用監管及行業標準。此外，各子公司均已設立其本身的質量控制部及質量保證部以執行監督及日常檢查職責。於完成生產流程的各個步驟後，我們會實施清潔及維護程序以避免污染或交叉污染方進入下一個生產週期。我們亦根據我們的詳細生產標準於生產設施定期進行灰塵和微生物測試。

我們的每批產品於銷售前均會經過嚴格檢驗。我們於特定生產階段對若干在製品及半成品進行抽樣測試。此外，我們的質量保證部檢查產品質量的相關文件，包括其批次記錄、實驗室控制記錄、生產流程記錄及其他可能影響產品質量的資料。隨後，其對所有文件進行最終審核，並確定某個產品是否可發貨。不符合我們質量標準的產品會根據相關處置規定進行銷毀或以其他方式處置。

### 存貨質量控制

我們的存貨(包括肝素粗品)及成品須儲存於某一特定溫度以下。我們已指派倉儲人員嚴格按照我們的協議監控存貨及定期檢查設施和存貨。

### 運輸質量控制

我們的質量管理中心監控運輸過程及管理運輸記錄，我們的銷售及營銷部則提供技術支持。

### 售後質量控制

我們能夠追蹤售予終端客戶的產品。該團隊持續關注上市後產品的安全風險以保障患者安全。倘我們確定涉及我們產品的事件根據有關規定構成嚴重不良事件，我們會將該事件上報國家藥監局及FDA等政府機構，並分析該事件的共性、嚴重程度及因果關係。

## 業 務

我們對分銷商及醫院的反饋進行分析，並處理有關我們產品質量的任何客戶投訴。我們根據標準規程記錄和調查口頭及書面質量投訴。我們有專人負責接聽投訴電話。倘任何產品因我們的過失而不符合相關質量標準，我們將更換不合格產品，費用由我們自行承擔。於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們並無任何退貨、召回或產品責任申索，我們亦無收到任何主要客戶投訴。

### 基金投資

我們擬尋求機會通過基金投資擴張業務。我們主要有意投資生物技術或製藥行業內有吸引力的投資組合公司的基金。我們已投資的基金主要集中於生物技術公司。例如，我們為TPG Biotechnology Partners V最大的有限合夥人，持有其68.52%的股份。此外，我們為Maple Sea Capital的99.00%有限合夥人。我們為該基金普通合夥人的投資委員會成員，參與有關該基金的投資組合選擇及日常管理的決策流程。日後，我們可能通過物色及投資具有巨大增長潛力的生物技術初創企業及成熟的製藥企業，藉助基金投資擴大我們的投資組合，此舉將有助鞏固我們於生物製藥行業的領先地位。

### 知識產權

我們已獲得國內外的知識產權，且日後可能尋求額外專利以保護我們的創新。

截至最後可行日期，我們共獲授43項專利，其中27項、七項、四項及五項專利分別於中國、美國、歐盟及其他海外地區獲得。截至最後可行日期，我們共有32項正在申請中的專利，其中六項、五項、五項及13項分別位於中國、美國、歐盟及其他海外地區，以及三項正在申請中的專利處於PCT。截至最後可行日期，我們於中國擁有144個註冊商標及九個正在申請中的商標。我們亦就開發創新候選藥物的專利擁有獨家引進安排。有關我們知識產權的詳情，請參閱本文件「附錄六一法定及一般資料—有關我們業務的其他資料—知識產權」。

下表概述截至最後可行日期我們擁有的重大專利及專利申請：

產品／技術	專利		
	保護範圍	狀態	覆蓋地區
DS	方法	授權	中國
HS	方法	授權	中國
舒洛地特	方法	授權	中國
低抗凝肝素	產品和用途	授權	中國
硫酸化寡糖	產品和方法	授權	中國
硫酸化寡糖	產品和方法	待審批	歐洲
硫酸化寡糖	產品和方法	待審批	日本
硫酸化寡糖	產品和方法	待審批	美國

## 業 務

產品／技術	專利 保護範圍	狀態	覆蓋地區
肝素酶抑制劑	產品和方法及用途	待審批	PCT
肝素酶抑制劑	產品和方法及用途	待審批	台灣
依諾肝素鈉注射液	方法	授權	中國
達肝素鈉注射液	方法	授權	中國
乙酰肝素酶缺陷的非人類哺乳動物	方法	授權	中國
乙酰肝素酶缺陷的非人類哺乳動物	產品和方法	授權	美國
乙酰肝素酶缺陷的非人類哺乳動物	方法	授權	日本
肝素酶I	方法	授權	中國
肝素酶I及肝素酶III	方法	授權	中國
肝素酶II	方法	授權	中國
來自 <i>Sphingobacterium daejeonense</i> 的肝素酶	方法和產品	授權	中國
來自 <i>Sphingobacterium daejeonense</i> 的肝素酶	方法	授權	日本
來自 <i>Sphingobacterium daejeonense</i> 的肝素酶	方法	授權	美國
來自 <i>Sphingobacterium daejeonense</i> 的肝素酶	方法和產品	待審批	歐洲
來自施氏假單胞菌的肝素酶	方法和產品	待審批	中國
來自施氏假單胞菌的肝素酶	方法和產品	待審批	歐洲
來自食神鞘氨醇桿菌的肝素酶	方法和產品	待審批	中國
軟骨素酶B和軟骨素酶AC	方法	授權	中國
肝素酶II的固定化	方法	授權	中國
肝素酶III的固定化	方法	授權	中國
電泳法	分析方法	授權	中國
HPLC法檢測依諾肝素	分析方法	授權	中國
RP-IP-HPLC法分離寡糖	分析方法	授權	中國
HPLC法檢測舒洛地特	分析方法	待審批	中國
低分子肝素的分子量及分佈	分析方法	授權	中國
達肝素鈉亞硝酸降解產物的分析	分析方法	待審批	PCT
低分子肝素鏈分佈方法	分析方法	待審批	PCT
來自施氏假單胞菌的肝素酶	方法和產品	待審批	日本
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	授權	中國
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	授權	歐洲
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	待審批	印度
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	待審批	日本
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	授權	韓國
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	待審批	美國
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	授權	中國
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	授權	歐洲
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	待審批	印度
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	待審批	日本
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	待審批	韓國
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	待審批	美國

## 業 務

下表概述截至最後可行日期我們就開發創新候選藥物獲其他實體許可的專利及專利申請：

產品	專利保護範圍	司法管轄區	專利狀態	申請人	專利有效期
Oregovomab	改善癌症檢查點干預治療效的腫瘤相關抗原特異性抗體和TLR3刺激	中國	待審批	Oncoquest	—
mAb-AR20.5	改善癌症檢查點干預治療效的腫瘤相關抗原抗體和tlr3刺激	中國	待審批	Oncoquest	—
AR-301	綠膿杆菌α毒素的人源性單克隆抗體及其在治療或預防膿腫形成方面的應用	中國	授權	Aridis	2030年8月10日
AR-101	綠膿桿菌IATSO11血清型脂多糖專用人源性單克隆抗體	中國	授權	KENTA BIOTECH AG	2026年2月13日
RVX-208	用於預防及治療心血管疾病的化合物	中國	授權	Resverlogix	2027年2月1日
		中國分部	授權		2027年2月1日
		香港	授權		2027年2月1日
		香港	授權		2027年2月1日
		中國	授權		2029年6月24日
		香港	授權		2029年6月24日
		中國	授權		2032年10月31日
		香港	待審批		2032年10月31日
		中國	待審批		2036年3月10日
		香港	待審批		2036年3月10日
台灣	待審批		2036年3月11日		
中國	授權		2033年10月9日		
新型消炎藥劑		香港	授權		2033年10月9日
		中國	授權		2030年4月21日
		中國分部	待審批		2030年4月21日
		香港	授權		2030年4月21日

我們亦依賴商業機密、專有技術及持續技術創新建立及維持我們產品的競爭地位。我們通常要求僱員、諮詢員及顧問簽訂保密協議。該等協議規定，除特定情況外，個人須

---

## 業 務

---

對其在本集團任職期間所制定或獲悉的所有保密資料保密，且不得向第三方透露。就我們的僱員而言，該等協議規定，個人在職期間構想出的所有技術均為我們的獨家知識產權。此外，根據公司政策，所有科技人員均已簽訂協議，其中通常規定其須向我們透露及轉讓其於本集團任職期間構想出的創意、開發、發現及發明。

我們遵守程序確保我們不會侵犯他人的知識產權。截至最後可行日期，我們並無捲入任何重大知識產權糾紛，於中國執行知識產權時亦無遇到重大困難。

### 競爭

醫藥及生物製藥行業的特點為先進技術發展迅速、競爭激烈及以專利藥為重點。同時我們認為，我們的發展經歷及科學知識能夠使我們於藥物開發及製造方面具備競爭優勢，我們面臨來自多方面的潛在競爭，包括若干知名醫藥公司及新興生物技術初創企業。就我們的CDMO業務而言，我們同時與跨國及當地的中小型CDMO競爭。

我們的產品以專業醫療人員及醫院給予的療效、價格及普遍市場認可為基準，主要與同我們的產品標示類似症狀的產品進行競爭。我們的主要競爭對手特徵視產品或候選藥物而不同，但在某些情況下，我們的競爭對手可能在研發、製造、臨床前試驗、開展臨床試驗、獲取監管批准及藥物市場批准方面，比我們擁有更多財務資源及專業知識。此外，就我們的CDMO業務機構而言，我們基於若干因素面臨來自主要生物製劑CDMO供應商的競爭，包括但不限於服務品質和服務範圍、保護客戶知識產權或其他機密資料的能力、交付時間、保持CGMP合規、加深客戶合作關係、價格等因素。有關我們主要競爭對手的詳情，請參閱前文「我們的CDMO業務」及「行業概覽」。

我們認為，我們的持續成功主要取決於我們以下方面的能力：開發創新型產品及先進技術、將技術應用於所有生產線、開發廣泛產品組合及管線、有效商業化及推廣產品、建立網絡及維持客戶關係、滿足對生物製劑CDMO服務不斷增長的需求、吸引及保留經驗豐富且有才能的技術開發人員、維持高品質標準、保持高效運營模式以及獲取及維持監管批准。

### 僱員

截至最後可行日期，我們擁有2,153名僱員，其中1,520名位於中國，584名位於美國，49名位於歐洲。

## 業 務

截至最後可行日期，我們的843名僱員持有本科或以上學歷，188名持有碩士或以上學歷。下表說明截至最後可行日期我們按職能劃分的僱員明細：

	僱員人數	佔總人數百分比
生產及服務.....	1,135	52.7%
研發.....	345	16.0%
銷售及營銷.....	107	5.0%
質量控制.....	285	13.2%
一般行政.....	281	13.1%
合計.....	<b>2,153</b>	<b>100.0%</b>

我們認為，我們的成功將部分取決於我們能否吸引、招募及留住優秀僱員。為維持我們員工隊伍的質量、知識及技能水平，我們為僱員提供定期培訓，包括新僱員入職培訓、技能培訓、專業及管理培訓以及健康與安全培訓。我們為銷售及營銷團隊提供崗位培訓。

我們與僱員訂立個人勞動合同，其中涵蓋薪資、福利及解約理由等事項。我們制定的僱員薪酬方案通常涵蓋薪金、花紅及津貼要素。我們的補償方案旨在根據僱員的表現及指定客觀標準給予報酬。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。

我們的僱員由相關工會作代表。我們認為，我們與僱員維持著良好的工作關係，且於往績記錄期間，我們並無發生任何重大勞資糾紛，於為運營招募員工方面亦無遇到任何困難。

根據適用法規，我們為僱員參加養老金供款計劃、醫療保險計劃、失業保險計劃及人身傷害保險計劃。我們已根據適用法規作出充分撥備。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。

### 保險

我們為我們的所有物業、生產設施、廠房及重要機械、設備及存貨投購意外損失保險。我們針對已售產品可能產生的申索或責任投購產品責任險及關鍵人員保險。我們認為我們的投保範圍符合中國的行業慣例。我們認為我們的投保範圍符合相關司法管轄區的行業慣例。於往績記錄期間，我們並無發生任何重大工傷事故。

### 物業及設施

截至最後可行日期，我們於中國擁有七項物業(主要位於深圳、臨沂及成都)，於海外擁有三項物業(主要位於美國)。我們擁有總建築面積約48,845平方米的生產設施，包括海

## 業 務

普瑞南山設施的4,458平方米、天道南山設施的6,848平方米及SPL的8,852平方米。我們亦擁有建築面積4,207平方米用於研發活動、12,307平方米用作職工住房、11,469平方米用於倉儲以及27,185平方米用作辦公場所及其他一般行政用途。

下表概述截至最後可行日期我們擁有的主要物業：

實體／設施	位置	土地使用權或	
		物業所有權及建築面積	用途
海普瑞(海普瑞南山)	中國深圳市南山區 朗山路	總佔地面積約為10,271平方米的 土地使用權； 建築面積約為4,874平方米的 物業所有權	4,458平方米用作藥品生產 設施； 88平方米用作藥品儲存區； 331平方米用作辦公區
多普樂(天道南山)	中國深圳市南山區 高新中路	總佔地面積約為18,094平方 米的土地使用權； 建築面積約為20,892平方米 的物業所有權	11,027平方米用作藥品生產 設施； 8,982平方米用作藥品儲存 區； 3,037平方米用作藥品研發 區； 4,401平方米用作辦公區
海普瑞(坪山產業園)	中國深圳市坪山新區錦繡 東路與榮田路	總佔地面積約為50,721平方 米的土地使用權；	不適用
海普瑞(坪山產業園)	中國深圳市坪山新區錦繡 東路與榮田路	總佔地面積約為154,111平方 米的土地使用權	不適用
深圳市北地奧科 (科技開發有限公司)	中國深圳市南山區 朗山路	總佔地面積約為4,507平方 米的土地使用權； 建築面積約為9,997平方米的 物業所有權	150平方米用作藥品研發 區； 9,867平方米用作辦公區
山東瑞盛 (肝素粗品生產)	中國山東省 臨沂經濟技術 開發區沃爾沃路	總佔地面積約為74,666平方 米的土地使用權； 建築面積約為23,474平方 米的物業所有權	13,510平方米用作藥品生產 設施； 6,031平方米用作住房區； 3,935平方米用作辦公區

## 業 務

實體／設施	位置	土地使用權或	
		物業所有權及建築面積	用途
成都深瑞 (肝素粗品生產)	中國四川省成都市濠江西路	總佔地面積約為42,571平方米的 土地使用權； 建築面積約為23,917平方 米的物業所有權	15,179平方米用作藥品生產 設施； 6,276平方米用作住房區； 2,461平方米用作辦公區
SPL	Murray Street, Sioux City, Iowa, United States	總佔地面積約為188,834平方 米的土地所有權； 建築面積約為1,910平方 米的物業所有權	1,543平方米用作藥品生產 設施； 641平方米用作藥品儲存 區； 325平方米用作辦公區
SPL	Main Street, Waunakee, Wisconsin, United States	總佔地面積約為155,399平方 米的土地所有權； 建築面積約為10,223平方 米的物業所有權	6,937平方米用作藥品生產 設施； 1,230平方米用作藥品儲存 區； 1,019平方米用作藥品研發 區； 1,036平方米用作辦公區
SPL	Main Street, Waunakee, Wisconsin, United States	總佔地面積約為35,612平方 米的土地所有權； 建築面積約為4,182平方 米的物業所有權	371平方米用作藥品生產設 施； 2881平方米用作藥品儲存 區； 929平方米用作辦公區

截至最後可行日期，我們自第三方租賃六項物業，主要位於中國深圳及美國俄克拉荷馬州。我們所租賃建築面積為23,999平方米，其中6,129平方米用於生產設施，2,261平方米用於研發活動，10,095平方米用於倉儲及5,513平方米用作辦公場所及其他一般行政用途。

截至2019年9月30日，我們持有或租賃的物業的賬面值概無佔我們綜合資產總值的15%或以上。因此，根據《上市規則》第五章及第32L章《公司(豁免公司及招股章程遵從條文)公告》第6(2)條，本文件獲豁免遵守《公司(清盤及雜項條文)條例》第342(1)(b)條有關《公司(清盤及雜項條文)條例》附表三第34(2)段的規定，該規定要求提供有關本集團所有土地或樓宇權益的估值報告。

關於我們在中國租賃的總建築面積為665.7平方米的生產設施，該物業產權所有人為深圳高新技術產業園區領導小組辦公室，其雖尚未獲得物業業權證明書，但已獲得規劃施

---

## 業 務

---

工許可證。深圳市科技評審管理中心已獲授權將該物業租賃予我們。由於深圳高新技術產業園區領導小組辦公室尚未獲得該物業的所有權證，故深圳市科技評審管理中心無法向我們提供所有權證。根據相關中國法律法規，若出租人未取得租賃物業的所有權證，則租約可能無效。然而，由於深圳高新技術產業園區領導小組辦公室已取得《建設工程規劃許可證》並已授出許可將該物業租賃予我們，故我們的中國法律顧問認為，我們租約屬無效的可能性相對較低。

### 環境及社會事宜

#### 環境保護

我們須遵守中國的國家和地方環境法律法規。於生產過程中，我們須遵守有關廢氣、廢水及固體廢物排放以及噪聲控制的中國法律法規。此外，從事任何新建設項目的製造商須在相關項目動工前編製環境影響研究報告，當中載列擬建設項目可能對環境造成的影響及預防或減輕該影響的措施，並上報政府機構審批。有關我們須遵守的中國環境法律法規的詳情，請參閱本文件「監管環境—與我們在中國的業務有關的法律法規—環境監管法規」一節。

我們已制定環境保護的相關內部細則。我們對污水進行檢測以確保符合國家排放標準。固體廢物作出分類後進行適當處置。危險廢物運往合資格第三方進行處理。於規劃新建設項目時，我們對生產過程中涉及的環境問題進行全面分析及測試。我們的生產團隊及內部法律部門主要負責確保我們遵守適用環境規則及法規。於往績記錄期間，我們並無具體因環境合規而產生任何額外成本。展望未來，我們預計年度合規成本將與我們的運營規模相符。我們所有的物業、廠房及設備均符合適用環境規則及法規所規定的標準，且我們認為我們已與我們生產設施周邊的社區維持良好的關係。

我們的中國法律顧問已確認，於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們已於各重大方面遵守有關產品安全及環境要求的所有適用法律法規。

#### 職業健康與安全

我們致力於為僱員提供安全的工作環境。我們實工作安全指引，當中對安全實踐、事故預防和事故報告作出規定。我們要求新僱員參加安全培訓，以熟悉相關安全規則和程序。特別是，我們邀請消防安全專家舉辦培訓課程，並定期進行緊急疏散演習以降低潛在火災事故相關的風險。

---

## 業 務

---

我們須遵守有關職業健康與安全的各項中國法律法規。我們致力於遵守中國監管規定，預防及減少與我們運營有關的危害和風險，並確保我們僱員及周邊社區的健康與安全。我們已採取及維持一系列規則、標準操作規程及措施以為僱員維持健康和安全的環境，包括CGMP認證所規定者。例如，我們根據CGMP認證建設及維護所有生產設施。我們亦每年聘請合資格檢查員對我們的污水、噪聲及鍋爐排放控制進行現場監測，監測結果表明我們在重大方面已遵守相關中國法律法規。我們要求新僱員參加安全培訓以熟悉相關安全規則及程序。具體而言，我們邀請消防安全專家開展培訓課程，並定期進行緊急疏散演練以降低與火災事故相關的風險。

此外，我們委任合資格諮詢公司開展現場安全評估及危害鑒定，此舉有助我們提高整體健康與安全管理效率。截至最後可行日期，我們於經營過程中並無發生任何重大事故，且董事亦不知悉任何有關健康與職業安全的人身傷害或財產損失申索。

### 風險管理及內部控制

我們致力於建立及維持穩健的內部控制系統。我們已於業務運營的各個方面採用及實施風險管理政策，以應對有關我們戰略計劃、研發、基礎設施、採購、生產、營銷及分銷的各類潛在風險。我們的風險管理系統亦涵蓋一般財務管理、人力資源、信息科技、項目、物流、子公司及政策事項。

此外，作為我們風險管理措施的一部分，我們已針對貪污、賄賂及洗錢實施具體措施並確保我們遵守國際制裁法律。我們要求僱員（尤其是採購、分銷及銷售以及其他極易出現賄賂及貪污情況及面臨有關國際制裁風險的業務職能所涉及的僱員）遵守我們的合規規定，並向本公司作出必要聲明及保證。我們通常將反賄賂、反貪污以及遵守國際制裁規定及原則傳達予全體有關利益相關者（包括客戶及供應商）。我們已建立監督體系，可向管理層提交有關我們內部僱員、外部客戶及供應商的違規行為的投訴及報告。我們開展嚴格的客戶識別程序，並就大額或可疑交易創建必要記錄、分析、驗證及報告以避免反洗錢並識別與該交易對手打交道的潛在風險。我們的內部控制及審計部具體監督有關採購、建設、分銷及零售的合規事項，並定期或不定期就實施反賄賂及反貪污進行專項審計。

我們參閱「風險因素 — 於往績記錄期間，我們的少量收入來自於美國、歐盟、澳大利亞及其他政府機構對其施加制裁的國家」一節。我們自2019年10月開始終止向相關國家進

## 業 務

行銷售及／或交付，我們並未因有關銷售及／或支付終止而遭遇賠償申索。此外，我們不會蓄意或故意與特別指定國民名單上的人士、實體或組織開展任何未來業務或與任何受到全面制裁的國家有關的業務，且不會以將導致違反國際制裁的方式使用[編纂]。我們的國際制裁法律顧問霍金路偉律師行認為，基於往績記錄期間有關該等銷售及交付的特定事實及情況，我們於往績記錄期間的業務活動似乎並不會涉及國際制裁下的限制。

### 法律程序與合規

我們可能不時捲入日常業務過程中產生的合同糾紛或法律程序。於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們或我們的任何子公司概無面臨任何重大申索、損害或損失。截至最後可行日期，我們或任何子公司並無面臨任何重大訴訟、仲裁或行政程序。

於往績記錄期間及直至最後可行日期，除另有披露外，我們並無發生任何董事認為將個別或整體對本集團整體造成重大運營或財務影響的不合規事件。

以下載列本公司認為不重要且不構成重大或整體違規的若干事件。

於往績記錄期間，我們未能根據適用中國法律規定為我們的部分僱員作出足額社會保險及住房公積金供款。截至2019年9月30日，應付的社會保險費及住房公積金總額約為人民幣36.9百萬元且已於截至2019年9月30日止九個月的財務報表中作出撥備。根據相關中國法律法規，就欠繳社會保險而言，(a)相關中國機構可要求我們限期繳納欠繳社會保險，且我們可能須自欠繳之日起，按日加收萬分之五的滯納金；逾期仍不繳納的，我們可能會被處欠繳數額一倍以上三倍以下的罰款；及(b)就欠繳住房公積金而言，我們可被責令限期繳納欠繳住房公積金。我們已獲有關當地社會保險及住房公積金部門書面確認，不會對海普瑞及天道實施行政處罰。經與當地社會保險及住房公積金部門訪談，確認有關部門將不會採取措施要求海普瑞、深圳天道及成都深瑞繳納全額費用，或者處以罰款或其他行政處罰。因此，我們的中國法律顧問認為，我們被有關部門要求全額付款、處以罰款或其他行政處罰的可能性相對較低。

於2013年1月8日，我們與深圳市規劃和國土資源委員會坪山管理局（「坪山管理局」，現稱為深圳市規劃和自然資源坪山管理局）訂立深圳土地使用權出讓協議，據此，坪山管理

## 業 務

局同意向我們出讓兩幅總佔地面積為204,832.69平方米的土地，總溢價為人民幣107.75百萬元。我們進一步與坪山管理局訂立補充協議（「**補充協議**」），據此，我們須在2019年1月4日前完成坪山產業園的施工。截至最後可行日期，我們尚未於補充協議規定的完工日期前完成若干樓宇的施工。根據相關中國法律法規，相關中國當局可就未能及時完成施工（因政府部門的原因導致者除外），自相關土地使用權出讓協議所列的規定完工日期起對公司處以違約金。如延誤發生在規定完工日期後的兩年內，則自規定完工日期起，公司每三個月最高可能被處以土地溢價1.5%的違約金。如公司未能在規定完工日期起超過兩年完成施工，則公司最高可能被處以土地溢價20%的違約金，並且該土地可能被中國政府沒收。截至最後可行日期，我們就於2019年1月4日前發生的坪山產業園的施工延誤支付合共人民幣2.42百萬元的違約金。坪山管理局已確認與坪山產業園有關的土地並非閒置土地，且有關延誤不是由於我們的原因，因此該土地及其上建立的建築物不會被沒收。據中國法律顧問告知，因本公司以外的原因造成施工延誤而引致沒收及實施處罰的可能性相對較低。

於2019年12月19日，中國證券監督管理委員會深圳監管局中國證監會深圳局向本公司發出一封警示函（「**警示函**」），其中指出三個注意事項：(i)我們於Resverlogix的股權投資的會計處理不規範；(ii)若干關聯方交易及其他有關定價政策披露差異的內部審批程序有差異；及(iii)內幕信息知情人登記不準確（「**有關事項**」）。於同日，中國證監會深圳局亦向我們的三位董事（即李鋰先生、單宇先生及步海華先生）以及我們的財務總監張斌先生（與本公司統稱為「**相關各方**」）發出邀請，以參與有關所有或若干有關事項的監管談話。截至最後可行日期，監管談話已完成。根據我們中國法律顧問的意見，有關事項可能導致若干違反中國證監會頒佈的《上市公司信息披露管理辦法》及《關於上市公司建立內幕信息知情人登記管理制度的規定》的行為。然而，本公司的中國法律顧問認為，警示函及監管談話並不構成行政處罰，因此，有關事項、警示函及監管談話將導致對相關各方施加任何其他處罰的風險較低。因此，根據中國法律，彼等不構成重大不合規事件，亦不代表深圳證券交易所對相關各方所施加的紀律處分。

我們於若干境外子公司的境外投資（包括2010年香港海普瑞的註冊成立、2014年對香港海普瑞的增資以及2016年分別對天道（香港）及昂瑞的增資）並未獲得國家發改委的批准。根據《境外投資項目核准和備案管理辦法》（「**國家發改委令 第9號**」），國家發改委有權暫停未經批准的境外投資活動，並或對責任方採取法律及行政措施。根據我們與深圳市發展與改革委員會訪談，我們已獲得確認，由於上述投資發生於《企業境外投資管理辦法》（「**國家發改委令 第11號**」）公佈之前，故該等未經批准不會對我們日後的境外投資產生不利影響，且

## 業 務

我們無需就上述境外投資再次申請國家發改委的批准。據中國法律顧問告知，根據深圳市發展與改革委員會作出的諮詢，我們受到處罰的可能性相對較低。

### 牌照及許可證

截至最後可行日期，我們已自相關機構取得對我們的運營屬重大的所有必要牌照、批文及許可證。下表載列我們於中國及海外運營所需重大牌照的相關詳情：

牌照／許可證	持有人	授予日	到期日
註冊批文(依諾肝素鈉注射液) (中國)	深圳天道	2015年2月17日	2020年2月16日
註冊批文(依諾肝素鈉API) (中國)	深圳天道	2015年6月28日	2020年6月27日
GMP證書(依諾肝素鈉注射液) (中國)	深圳天道	2015年10月12日	2020年10月11日
藥品生產許可證	海普瑞	2016年1月1日	2020年12月31日
藥品生產許可證	深圳天道	2016年1月1日	2020年12月31日
註冊批文(依諾肝素鈉注射液) (歐盟)	Techdow Europe AB	2016年9月16日	2021年9月15日
GMP證書(依諾肝素鈉API) (中國)	深圳天道	2016年9月29日	2021年9月28日
FDA第六次檢查註冊批件 (肝素鈉)	海普瑞	2017年1月13日	不適用
GMP證書(肝素鈉)(德國)	海普瑞	2017年4月18日	2020年4月17日
GMP認證批准(肝素鈉)(挪威)	海普瑞	2017年12月25日	2022年12月24日
DUNS註冊證書(依諾肝素鈉)	海普瑞	2018年2月1日	2020年1月30日
GMP證書(巴西)(依諾肝素鈉 API)	深圳天道	2018年2月5日	2020年5月2日
GMP證書(巴西)(依諾肝素鈉 注射液)	深圳天道	2018年2月5日	2020年2月5日
GMP證書(巴西)(依諾肝素鈉 API)	深圳天道	2018年4月23日	2020年4月23日
GMP證書(依諾肝素鈉 注射液包裝材料)(歐盟)	深圳天道	2018年4月26日	2021年1月22日
DUNS註冊證書	深圳天道	2018年4月30日	2020年4月29日
GMP證書(依諾肝素鈉API) (歐盟)	深圳天道	2018年5月10日	2021年1月22日
GMP證書(依諾肝素鈉注射液) (歐盟)	深圳天道	2018年5月14日	2021年1月22日
藥品銷售證書(肝素鈉注射液)	海普瑞	2018年6月8日	2020年6月8日
GMP證書(依諾肝素鈉注射液) (波蘭)	深圳天道	2019年6月13日	2022年3月18日
EDQM-CEP證書(肝素鈉)	海普瑞	2019年7月26日	不適用
API出口證書(肝素鈉)(歐盟)	海普瑞	2019年7月31日	2022年7月30日
API出口證書(依諾肝素鈉) (歐盟)	深圳天道	2019年10月16日	2022年10月15日

## 業 務

牌照／許可證	持有人	授予日	到期日
FDA檢查註冊批件(依諾肝素鈉)	深圳天道	2019年10月28日	不適用

只要我們遵守適用的規則及法律法規，我們在續訂這些牌照、批文、許可證及證書時就不會遇到任何重大法律障礙。

### 獎項及榮譽

下表載列截至最後可行日期我們獲政府授予的主要獎項及項目概要：

獎項／項目	授予年份	授予機構	授予金額
2017年外經貿發展專項資金 深圳市對外投資合作項目	2017年	深圳市經濟貿易和 信息化委員會	人民幣22,558,000元
企業研發資助	2017年	深圳市科技創新委員會	人民幣2,609,000元
企業研發資助(深圳天道)	2017年	深圳市科技創新委員會	人民幣1,070,000元
2016國際營銷網絡	2017年	深圳市經濟貿易和 信息化委員會	人民幣600,000元
守合同重信用企業	2017年	深圳市市場監督管理局	不適用
企業研發資助	2018年	深圳市科技創新委員會	人民幣2,030,000元
企業研發資助(深圳天道)	2018年	深圳市科技創新委員會	人民幣1,199,000元
2018年技術改造投資 補貼項目	2018年	深圳市經濟貿易和 信息化委員會	人民幣1,010,000元
南山區工業增加值項目 (深圳天道)	2018年	南山區經濟促進局	人民幣1,000,000元
大型工業企業創新能力培育 提升支持計劃項目	2018年	南山區科技創新局	人民幣319,100元
國際網絡營銷資助項目 (南山區)	2018年	南山區經濟促進局	人民幣300,000元
重點出口企業參展資助項目	2018年	南山區經濟促進局	人民幣161,200元
深圳市知名名牌	2018年	深圳市企業聯合會	不適用

## 業 務

<u>獎項／項目</u>	<u>授予年份</u>	<u>授予機構</u>	<u>授予金額</u>
2018年度企業技術改造 扶持計劃(重大項目獎補)	2019年	深圳市工業和信息化局	人民幣17,350,000元
2019年企業擴產增效 扶持計劃	2019年	深圳市工業和信息化局	人民幣1,000,000元
南山區國家高新技術企業倍增 支持計劃	2019年	南山區科技創新局	人民幣100,000元
深圳領先生物科技企業20強	2019年	深圳國家高技術產業 創新中心	不適用
國家高新技術企業認定	2018年至 2020年	深圳市科技創新委員會	不適用