

業 務

概覽

我們是一間眼科製藥公司，致力於療法的發現、開發及商業化，以滿足中國國內巨大醫療需求缺口。憑藉深厚的領域內專業知識，我們已建立起包含23種候選藥物的全面眼科藥物管線，涵蓋影響眼前節及眼後節的多數主要眼科疾病及症狀。為準備近期的產品推出，我們亦已建立一座頂尖眼藥製造設施並正在組建一支經驗豐富的營銷團隊。我們的目標是成為中國及鄰近的東盟國家市場的領導者。

中國有大量未獲得充分治療的眼科患者人口。根據灼識的資料，2019年，中國眼睛疾病總患病率大幅高於美國，但中國的眼科藥物市場規模僅是美國的六分之一，表明中國市場存在巨大增長潛力。根據灼識的資料，中國眼科藥物市場預計將由2019年的26億美元增至2030年的202億美元，複合年增長率為20.6%。然而，由於缺乏專注於眼科學，具備領域特定專業知識，能夠為本專科治療領域提供全面解決方案的行業領導者，該市場高度分化。

為把握誘人的市場機遇，我們已建立起由11種創新藥物及12種仿製藥組成的眼科藥物管線。我們的創新藥物管線包括8種若獲批准則有潛力成為中國同類最佳或同類首創的候選藥物。我們的仿製藥管線包括6種潛在中國率先上市仿製藥，我們認為該等藥物將為我們帶來近期現金流量並在商業規模製造及營銷方面奠定重要先發優勢。根據灼識的資料，我們擁有中國最全面的眼科藥物管線之一。

在設計我們的管線時，我們初步將策略重心放在中國五個主要眼科適應症（就醫療需求缺口而言）（包括干眼病、濕性老年性黃斑變性、糖尿病性黃斑水腫、近視及青光眼）上。通常，因存在多種病理過程，多數眼病所呈現嚴重程度分多種階段，從而以特定的組織反應影響微環境。因此，大部分眼病屬異質性。因此，對於各主要適應症，我們一般開發具有不同作用機制的多種候選藥物。我們預計多靶點療法將令醫生能夠利用大量不同的藥物及靈活的療法以進行單一或聯合給藥，幫助其為每名患者制定最優的治療方案並服務眼科各亞專科更廣泛的患者群體。通過該產品管線策略，我們力爭成為重要的一站式解決方案。下圖概述我們截至最後實際可行日期的藥物管線：

業務

我們的創新藥物產品管線

候選藥物	適應症	自主創新/許可方夥伴	商業權利	預期提交新藥申請	臨床前	I期	II期	III期
★ 環孢素A眼凝膠	干眼病	ZHARKE Ophthalmology	全球	2022年上半年	中國 ¹			
■ RGN-259 (胸腺素β4)	干眼病	REGENEREX	大中華區	2025年	中國 ² 美國：III期試驗已完竣(Regenera)			
■ 環孢素A/瑞巴派特眼凝膠	干眼病	ZHARKE Ophthalmology	全球	2025年以後	中國 ³			
■ IC-265 (SVX糖基酶激酶抑制劑)	干眼病及葡萄膜炎	IACTA PHARMA	大中華區及若干東南亞國家 ⁴	2025年	中國 ⁴ 美國：III期試驗已完竣(IACTA)			
■ TAB014 (貝伐單抗)	wAMD	東曜為業	中國	2024年	中國 ⁵			
■ PAN-90806 (VEGFR2抑制劑)	wAMD及DME	PANOPTICA	大中華區、韓國及若干東南亞國家 ⁶	2025年以後	中國 ⁶ 美國：II期試驗已完竣(PanOptica)			
■ ZK-002	DME及翼狀胬肉	ZHARKE Ophthalmology	全球	2025年以後	中國 ⁷			
■ NVK-002 (阿托品)	近視	NEUKAR	大中華區、韓國及若干東南亞國家 ⁸	2025年	中國 ⁸ 美國：II期試驗進行中(NewKAR)			
★ ZKY001 (胸腺素β4的功能片段)	CED	REGENEREX	大中華區，不包括澳門	2024年	中國 ⁹			
■ Resoliner (脂質體尿素)	VMT	KAT Pharmaceuticals	大中華區及若干東南亞國家 ¹⁰	2024年	中國 ¹⁰ 美國：II期試驗進行中(Kato)			
■ IC-270 (SVX糖基酶激酶抑制劑和抗組胺藥)	過敏性結膜炎	IACTA PHARMA	大中華區及若干東南亞國家 ⁹	2024年	中國 ¹¹ 美國：臨床前(IACTA)			

■ 干眼病藥物
■ 濕性老年性黃斑變性藥物
■ 糖尿病性黃斑水腫藥物
■ 近視藥物
■ 其他創新藥物

■ 我們的進度
■ 預期下一階段
■ 我們許可方夥伴的進度
■ 角膜炎及缺血
■ VMT=玻璃體黃斑牽拉

■ wAMD=濕性老年性黃斑變性
■ DME=糖尿病性黃斑水腫
■ CED=角膜炎及缺血

★ 表示我們的核心產品
 * 啟動III期臨床試驗之前可能不需要進行I期臨床試驗。
 ** 啟動II期臨床試驗之前可能不需要進行I期及/或II期臨床試驗。

附註：

- (1) 預期將於2022年下半年提交臨床試驗，並於2023年啟動III期試驗。
- (2) 預期將於2022年下半年提交臨床試驗，並於2023年啟動III期試驗。
- (3) 預期將於2022年下半年提交臨床試驗，並於2023年啟動III期試驗。
- (4) 預期將於2022年下半年提交臨床試驗，並於2023年啟動III期試驗。
- (5) 預期將於2021年第四季度完成進行中的III期試驗，並於2022年提交臨床試驗，並於2023年啟動III期試驗。
- (6) 預期將於2022年提交臨床試驗，並於2023年啟動III期試驗。
- (7) 預期將於2022年下半年及2023年提交用於治療翼狀胬肉及糖尿病性黃斑水腫的臨床試驗。
- (8) 預期將於2021年第一季提交臨床試驗，並於2021年第四季啟動III期試驗。
- (9) 預期將於2021年第四季完成進行中的II期試驗，並於2022年下半年啟動III期試驗。
- (10) 預期將於2021年第二季提交臨床試驗，並於2021年第四季啟動III期試驗。
- (11) 預期將於2023年啟動III期試驗。
- (12) 包括文萊、緬甸、柬埔寨、東帝汶、印度尼西亞、老撾、馬來西亞、菲律賓、新加坡、泰國及越南。
- (13) 包括文萊、柬埔寨、印度尼西亞、老撾、馬來西亞、緬甸、菲律賓、新加坡、泰國及越南。

業 務

我們的仿製藥產品管線

候選藥物	適應症/用途	參考藥物	作用機制	簡化新藥申請準備	簡化新藥申請提交
■ 比馬前列素	青光眼	Lumigan	PGA單一療法	於2019年8月提交簡化新藥申請；預期將於2021年第二季度獲批	簡化新藥申請提交
■ 比馬前列素噶嗎洛爾	青光眼	Ganfort	PGA及β受體阻滯劑聯合療法	於2020年10月提交簡化新藥申請；預期將於2022年上半年獲批	
■ 拉坦前列素	青光眼	Xalatan	PGA單一療法	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2023年獲批	
■ 拉坦前列素噶嗎洛爾	青光眼	Xalacom	PGA及β受體阻滯劑聯合療法	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2024年獲批	
■ 曲伏前列素	青光眼	Travatan	PGA單一療法	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2023年獲批	
■ 曲伏前列素噶嗎洛爾	青光眼	DuoTrav	PGA及β受體阻滯劑聯合療法	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2024年獲批	
■ 鹽酸左倍他洛爾	青光眼	Betaxon	單一療法的β受體阻滯劑	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2023年獲批	
■ 鹽酸依匹斯汀	過敏性結膜炎	Elestat	雙效抗組胺藥及肥大細胞穩定劑	於2020年6月提交簡化新藥申請；預期將於2022年上半年獲批	
■ 納他霉素	真菌感染	Natacyn	抗真菌	將於2022年提交簡化新藥申請；預期將於2024年獲批	
■ 鹽酸丙美卡因	表面麻醉	Alcaine	阻滯角膜組織中的神經傳導	於2020年6月提交簡化新藥申請；預期將於2022年上半年獲批	
■ 聚維酮碘	眼周及眼表消毒	Betadine	碘酒的殺菌/抗菌作用	將於2021年第三季度提交簡化新藥申請；預期將於2023年獲批	
■ 熒光素鈉	眼表損傷診斷	Minims fluorescein sodium	熒光染料	將於2023年提交簡化新藥申請	
■ 青光眼藥物			其他眼科疾病藥物		手術及診斷療法

業 務

我們已發展出眼科藥物開發主要方面的強大內部能力。我們專門的內部研發、臨床及監管能力令我們能夠同步推進多種創新及仿製候選藥物通過臨床前及臨床階段。我們在業務發展方面具有良好的往績，已向國際合作夥伴許可引進多種用於具有高增長潛力主要適應症的候選藥物。為與中國的競爭對手區別開來，我們建立了一座具商業規模的頂尖生產設施，其是根據中國、美國及歐盟cGMP標準設計及興建，用於生產眼科藥物。我們亦正在組建一支經驗豐富的商業團隊，該團隊擁有豐富的覆蓋中國各類全國性銷售渠道及眼科專家的經驗。我們相信該等能力將幫助我們為市場帶來創新性的全面眼科療法並成為跨國製藥公司的首選合作夥伴。

我們由一支在研發、臨床運營、製造、監管溝通、業務發展及眼科療法商業化方面有數十年行業經驗及良好往績的國際管理團隊領導。此外，我們亦獲得了藍籌投資者(包括新加坡政府投資公司、高瓴資本、TPG、正心谷資本、奧博資本及愛爾眼科醫院)的大力支持。

我們的優勢

著重於最大眼科適應症的全面眼科藥物管線

我們已建立起包含23種候選藥物的眼科藥物產品管線，包括11種創新藥物及12種仿製藥，涵蓋影響眼前節及眼後節的多數主要眼科適應症。根據灼識的資料，我們擁有中國最全面的眼科藥物管線之一。在設計我們的管線時，為實現更大的治療及商業影響力，我們初步將策略重心放在中國五個主要眼科適應症(就醫療缺口而言)上。對於該等適應症，我們一般開發具有不同作用機制的多種候選藥物，以應對可能導致發病的不同靶點。我們認為多靶點療法將令醫生能夠利用大量不同的藥物及靈活的療法以進行單一或聯合給藥，我們認為這將令醫生根據患者的具體情況(包括疾病的階段(急性、亞急性或慢性)、嚴重程度、安全性考慮及與成本、方便性及遵醫囑性相關的其他具體變量)能夠為每名患者制定最優的治療方案。我們亦預計我們的方法將令醫生能夠服務眼科各亞專科更廣泛的患者群體。通過該管線策略，我們力爭成為重要的一站式解決方案。

業 務

干眼病。干眼病是中國及世界患病率最高的眼病之一。根據灼識的資料，於2019年至2030年，中國干眼病藥物市場規模預計將由430.1百萬美元增至67億美元，複合年增長率為28.4%。干眼病是一種多因素造成的涉及炎症及多種症狀的眼表疾病。中重度病例通常使用抗炎藥物治療。我們正在開發四種有潛力治療具有各種不同特徵的廣泛的干眼病患者群體的創新藥物，包括：(i)我們的環孢素A眼凝膠，一種全球最暢銷的創新水凝膠劑型環孢素A化合物中的潛在同類最佳眼凝膠，作為中重度干眼病的一種基礎療法；(ii)RGN-259，一種基於的潛在同類首創滴眼液，具有抗炎及角膜修復雙重特性(根據灼識的資料，中國約15%的干眼病患者存在角膜缺損)；(iii)環孢素A／瑞巴派特眼凝膠，具有抗炎及穩定淚膜的雙重機制，可能對外用環孢素A產生應答不足的患者(根據灼識的資料，估計佔所有中重度干眼病患者的20-30%)具有更好的療效；及(iv)IC-265，一種具有更廣泛的抗炎及我們認為具有抗過敏作用的滴眼液(根據灼識的資料，中國約15%的干眼病患者存在過敏症狀)。

濕性老年性黃斑變性。濕性老年性黃斑變性是中國及全球50歲以上人群視力受損及失明的首要原因。根據灼識的資料，於2019年至2030年，中國濕性老年性黃斑變性藥物的市場規模預計將由241.5百萬美元增至35億美元，複合年增長率為27.5%。濕性老年性黃斑變性是一種慢性進行性疾病。該病的標準治療通常為按獲批藥物的標籤間隔一個月或兩個月進行玻璃體內注射抗VEGF藥物。慢性治療通常需要4至5年。因此，玻璃體內抗VEGF療法因這種入侵性治療需要頻繁看醫生導致為老年人的患者及其看護人帶來巨大的治療負擔。此外，原研藥的高成本可能無法承擔。該等因素導致遵醫囑性較差並加重視力受損。治療不足的情況在中國十分普遍，根據灼識的資料，每名濕性老年性黃斑變性患者每年平均僅給藥2.8次。我們計劃通過減輕治療負擔同時維持視力的方式轉變濕性老年性黃斑變性的治療範式(通過包含以下各項的治療方案)：(i)PAN-90806，一種顛覆性滴眼液製劑中的潛在同類首創抗VEGF製劑，我們相信該藥物將作為濕性老年性黃斑變性前所未有的便捷維持療法，能夠大幅降低所需的注射頻率；及(ii)TAB014，為中國首款用於治療濕性老年性黃斑變性的處於臨床開發的貝伐單抗抗體，我們預計該藥物將成為具有性價比的主要療法。

業 務

糖尿病性黃斑水腫。糖尿病性黃斑水腫是全球糖尿病患者致盲的首要原因。中國糖尿病患者數量龐大，糖尿病性黃斑水腫患病率較高。根據灼識的資料，於2019年至2030年，中國糖尿病性黃斑水腫藥物的市場規模預計將由250.0百萬美元增至26億美元，複合年增長率為23.8%。中國糖尿病性黃斑水腫的標準治療包括抗VEGF製劑及抗炎糖皮質激素（均按規定的頻率進行玻璃體內注射給藥）。我們正在開發兩種創新候選藥物，用於滿足中國糖尿病性黃斑水腫的巨大醫療需求缺口：(i)ZK002，一種採用全新雙重作用機制抑制炎症（即抗炎）及血管液體滲漏（即抗滲透）的專有蛋白，我們認為該藥物的療效有可能超過現有主要療法；及(ii)PAN-90806，一種顛覆性滴眼液劑型的潛在同類首創抗VEGF製劑，我們預計與現有療法相比，該藥物將大幅提高方便性及遵醫囑性。

近視。近視是世界最常見的眼睛疾病之一。根據灼識的資料，於2019年，中國近視患者數量已達到7億人，佔世界近視人口約半數。其中，162.8百萬人為青少年（6至22歲），可通過藥物治療延緩近視的進展。目前，中國尚無能有效減緩近視進展的有效藥物。根據灼識的資料，中國近視藥物市場規模預計將在2030年增至30億美元。我們正在開發NVK-002，一種用於延緩或減慢近視進展的創新穩定劑型低濃度阿托品。作為一種有潛力成為全新暢銷藥的藥物，NVK-002具有專有的劑型，能夠成功解決低濃度阿托品不穩定的問題。根據灼識的資料，NVK-002是全球最先進的用於控制近視進展的阿托品候選藥物之一，並擁有最廣泛的目標患者群體（3至17歲）。

青光眼。青光眼是世界第二大致盲原因。根據灼識的資料，於2019年至2030年，中國青光眼藥物的市場規模預計將由162.7百萬美元增至20億美元，複合年增長率為25.4%。青光眼是一種與高眼壓相關的慢性進行性疾病，會導致視神經受損。眼壓取決於眼睛內液體產生相對液體流出的平衡。主要青光眼藥物分為兩類，探尋該等路徑：前列腺素類似物（增加液體排出）及左旋β受體阻滯劑（減少液體產生）。青光眼是一種一般不能由任何單一療法隨時間控制的終生疾病，需要聯合使用多種藥物。我們正在開發涵蓋7種藥物的綜合性青光眼產品，包括3種PGA單一療法、1種左旋β受體阻滯劑單一療法及3種固定劑量組合療法，涵蓋上述眼壓降低機制以及開角型和閉角型青光眼。我們相信我們的青光眼藥物產品將令我們能夠向中國廣泛的青光眼患者群體提供服務。

業 務

具有同類最佳及同類首創潛力的強大創新管線

我們致力於開展創新，以進入中國規模龐大且不斷增長的未獲滿足眼科藥物市場。我們正在開發兩種有潛力成為同類最佳的全新劑型創新候選藥物。

- **環孢素A眼凝膠**，我們的專有後期核心產品及基於環孢素A化合物的用於干眼症的潛在同類最佳眼凝膠。與美國批准的第一種環孢素A眼藥Restasis（為油基環孢素A乳劑）相比，我們的環孢素A藥物是一種創新的水凝膠劑型，能夠更快在眼表擴散並停留更長時間。在一項體外臨床前研究中，我們的環孢素A眼凝膠在淚膜及眼表組織中表現出遠高於Restasis的局部生物利用度。在一項針對中重度干眼病患者的II期探索性研究中，與Restasis每天兩次給藥相比，我們的環孢素A眼凝膠每天一次給藥，其療效及安全性相似。該等臨床表現證明在臨床前實驗中環孢素A眼凝膠與Restasis相比在眼前呈現更高的曝光度。此外，研究表明患者停用Restasis的最常見原因是其局部用藥後產生的灼痛感。通過消除所有日間給藥以及相關的不適和不便，我們的環孢素A眼凝膠每晚一次，有望顯著改善患者的遵醫囑性和生活質量。
- **NVK-002**，一種用於控制近視進展的潛在全新暢銷外用眼科溶液。阿托品是目前唯一一種表現出持續有效性的藥物，而低濃度阿托品的副作用概率低於高濃度阿托品。然而，低濃度阿托品的不穩定性嚴重限制了其商業應用。NVK-002的專有劑型成功解決了低濃度阿托品的這一缺點，其不含防腐劑且具有長達24個月的保質期，令其具備了商業吸引力。根據灼識的資料，NVK-002是全球最先進的用於控制近視進展的阿托品候選藥物之一，並擁有最廣泛的目標患者群體，覆蓋3至17歲的青少年。

我們亦擁有包含基於新化學實體的六種潛在同類首創候選藥物的管線。

- **PAN-90806**，一種用於治療濕性老年性黃斑變性及糖尿病性黃斑水腫的顛覆性滴眼液劑型的潛在同類首創抗VEGF製劑。PAN-90806是一種具有最佳理化性質的小分子化合物，可進行外部藥物遞送。若獲批准，其將作為維持療法為患者帶來一種前所未有的便捷且侵入性更低的治療選擇，降低主流抗VEGF療法玻璃體內注射頻率及相關治療負擔，同時維持視力穩定性。其預計將通過提升患者舒適性、接受性、便捷性及遵醫囑性大幅減少治療中斷的情況，從而減緩相關疾病的進展。

業 務

- *ZK002*，一種用於治療糖尿病性黃斑水腫的專有蛋白。*ZK002*採取全新的抗滲透及抗炎作用機制，其有潛力比現有的主要治療方式具有更好的療效。*ZK002*預計將通過減少所需的玻璃體內注射次數降低醫療負擔並提升治療遵醫屬性。*ZK002*亦有額外抗血管生成作用。因此，我們相信*ZK002*有潛力成為一種用於治療除糖尿病性黃斑水腫之外增生性糖尿病性視網膜病變的基礎藥物（作為單一療法或聯合抗VEGF製劑）。
- *ZKY001*，我們的核心產品之一且為一種通過抗炎作用及刺激上皮細胞遷移治療角膜上皮缺損（CED）的潛在同類首創滴眼液。與刺激血管生成並可能引發水腫及炎症的廣泛使用的生長因子療法（如rh-EGF及rb-bFGF藥物）相比，*ZKY001*在臨床前動物模型中在減少角膜水腫及抑制眼部血管生成方面表現出更好的體內療效。*ZKY001*具有良好的安全性，並在我們的一項I期臨床試驗中在所有濃度表現出良好耐受性。我們相信*ZKY001*有潛力成為多種角膜上皮疾病的基礎療法。
- *RGN-259*，一種用於治療中重度干眼病的潛在同類首創滴眼液，其為一種新型治療性肽（胸腺素β4），具有保護組織及組織以及促進修復及再生的特性。*RGN-259*擁有角膜修復及抗炎雙重效果的全新作用機制。研究表明其對多種體徵及症狀的結果起效迅速。*RGN-259*最早在用藥後15天內見效。根據灼識的資料，干眼症一線療法環孢素通常在使用三至六個月後見效。*RGN-259*在該試驗中亦表現出優秀安全性。
- *IC-265*，是一種由高度選擇性且強效的Syk酪氨酸激酶抑制劑組成的滴眼液，具有抗炎功效，而*IC-270*，是*IC-265*與抗組胺製劑的一種固定劑量組合。*IC-265*解決干眼病的相關病因並通過打破惡性炎症循環治療一系列炎性眼科適應症（如葡萄膜炎）。*IC-270*有潛力成為過敏性結膜炎的同類首創療法，不僅可治療發癢，亦可解決與過敏性結膜炎相關的發紅及炎症。此外，多種眼表疾病均存在次級過敏成分。我們相信*IC-270*未來亦有潛力治療該等疾病。

業 務

產品管線平衡，擁有接近商用階段的仿製藥資產

我們規劃藥物產品管線時採取平衡策略。除創新候選藥物外，我們亦有多達12種仿製候選藥的豐富管線，其中6種可能成為中國率先上市仿製藥。仿製藥能夠解決中國大部分的眼科醫療缺口。從市場需求的角度，我們的仿製藥管線能夠補充我們的創新藥物管線並有助於我們成為高效的一站式綜合解決方案提供商。從供應的角度，我們的仿製藥項目亦能夠實現多項戰略利益。我們預計我們的候選仿製藥物將在近期產生現金流以為我們廣泛的創新藥物項目提供資金。此外，我們相信我們的綜合化學、製造和控制過程及製造能力（令我們能夠進行相對較快的仿製藥開發）亦能從其中獲益並為我們在未來創新藥物的商業化推出做準備。此外，我們在推進首批仿製藥的商業化中高度專注於建立高質量的銷售及營銷網絡以及品牌價值及知名度。相似地，該等提升將有益於我們長期的整體業務。我們計劃初步對率先上市仿製藥的專注源於我們認為快速推向市場及在市場份額及定價能力方面佔據先發優勢是此類藥物關鍵的商業考量。

除環孢素A眼凝膠（我們預期於2022年上半年就其向國家藥監局提交新藥申請）外，我們亦計劃於未來三年就仿製候選藥提交八項簡化新藥申請。我們預期將於2022年前推出四種發展最成熟的接近商用階段的仿製藥，包括：

- *貝美前列素*，可能成為中國治療青光眼的率先上市仿製藥及可能是唯一一款不含防腐劑的貝美前列素滴眼液。我們於2019年8月向國家藥監局提交簡化新藥申請，預期將於2021年第二季度獲批；
- *鹽酸依匹斯汀*，可能成為中國治療過敏性結膜炎的率先上市仿製藥，其有抗組胺和穩定肥大細胞的雙重作用機制。我們於2020年6月向國家藥監局提交簡化新藥申請，預期將於2022年上半年獲批；
- *鹽酸丙美卡因*，一種單劑量不含防腐劑鹽酸丙美卡因滴眼液，用於短效眼表麻醉。我們於2020年6月向國家藥監局提交簡化新藥申請，預期將於2022年上半年獲批；及
- *比馬前列素噻嗎洛爾*，可能成為中國治療青光眼的率先上市仿製藥比馬前列素噻嗎洛爾。我們於2020年10月向國家藥監局提交簡化新藥申請，預期將於2022年上半年獲批。

業 務

由於許多知名眼藥於中國無仿製藥與其競爭，我們發現仿製眼藥市場存在巨大機遇。由於眼科學專業程度的要求高，我們認為此細分市場的門檻極高。其需要專業的化學、製造和控制過程及製造能力，而建立相關能力需要極大努力。我們亦有若干難以人工合成及製備的仿製藥選擇。我們認為我們在仿製藥管線方面有巨大先發優勢。

具備卓越能力及驕人過往業績的綜合平台

我們相信，在整個眼科藥物開發過程中具有深厚專業知識的公司才能從具有領先市場地位的競爭格局中脫穎而出。作為中國眼科藥物市場上少數幾家專注眼科的企業之一，我們相信我們的卓越能力將助力我們實施戰略將創新及全面的眼科療法推向市場。

- **強大的研發實力。**我們的研發團隊擁有久經考驗的驕人的過往業績及全面能力，涵蓋藥物發現、臨床前研究到臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們自主開發合共3種創新候選藥物及11種仿製候選藥物。我們擁有專業的製劑團隊，具備強大的製劑能力，且在開發創新藥物（如環孢素A眼凝膠）的新型製劑方面擁有驕人的過往業績。我們亦擁有成熟的藥理學平台，借此我們計劃開發用於測試藥物療效的動物疾病模型。
- **久經考驗的業務開發實力。**我們已成功識別知名的領先製藥公司並與之簽立許可安排，以補充我們的內部創新工作。截至最後實際可行日期，我們已授權引進八種具有高增長潛力的用於治療主要適應症的候選藥物。我們識別及有效簽立許可交易的能力乃建立在我們強大的業務開發能力及網絡的基礎上。憑藉我們管理團隊及科學顧問委員會的專業知識，我們能夠獲得廣泛的候選藥物及新技術，並從中優中選優。
- **卓越的臨床開發實力。**我們的臨床團隊具有涵蓋藥物開發整個臨床階段的臨床試驗設計、執行及監管專長方面的優秀能力。我們的臨床團隊執行設計臨床開發策略、計劃及方案以及落實臨床試驗等核心職能。我們亦與經驗豐富的知名合約研究機構合作，以支持我們日常的臨床開發執行。從臨床前階段到III期試驗內部推進我們的核心產品之一環孢素A眼凝膠及從臨床前階段到II期試驗內部推進我們的另一核心產品ZKY001，反映出我們的內部開發能力。

業 務

- **完善的最先進製造基礎設施及能力。**由於嚴格的製造標準及高質量要求，眼藥的製造特別具有挑戰性。我們已建立最先進的製造設施，該基礎設施：
 - 是根據中國、美國及歐盟cGMP標準設計及興建，用於生產眼科藥物；
 - 具有涵蓋生產、配量、灌裝、包裝及質保的全面製造能力；
 - 能夠生產各種製劑及不含防腐劑的眼科藥物；
 - 已準備就緒進行商業化的規模生產，年產能約為2.5百萬支多劑量滴眼液，6.0百萬支／瓶單劑量滴眼液，0.4百萬支／瓶無菌凝膠及4.0百萬支外用凝膠；及
 - 擁有約900平方米的用於質檢功能及全面一體化質量體系的獨立區域。

這種複雜的專業化眼科製造能力需要多年努力方能建立，不能被輕易複製。我們於2016年開始建立我們的能力。為確保符合cGMP標準，我們自全球領先供應商採購最先進的設備，打造一支由具有豐富專業經驗的42名人員組成的生產團隊，完成了複雜的調試與確認步驟以安裝要求規格的程序及設備以便以最佳狀態運行。我們認為我們完善的製造能力將有助於我們更好地控制我們的臨床及未來商業化藥物計劃，包括產品上市的時間。

- **商業化能力。**為推動我們的產品上市及將創新的眼科療法推向市場，我們近期已組建核心的商業化領導團隊。我們的銷售及營銷總監馮江先生在跨國製藥公司的領先商業化團隊中擁有逾12年的經驗，其中包括Eli Lilly Asia, Inc. 及艾爾建信息諮詢(上海)有限公司或艾爾建中國(現為艾伯維的一部分)。在艾爾建中國，馮先生領導其華南市場的眼科護理產品銷售團隊，並於2018年在中國成功推出其核心產品之一OZURDEX(地塞米松玻璃體內植入物)。我們的銷售團隊在與全國銷售渠道合作及直接與眼科專家合作方面具有豐富的經驗。

業 務

國際管理團隊具備堅實的專業知識，並得到精英科學顧問委員會、藍籌投資者及知名合作夥伴的支持

我們的高級管理團隊平均有20年的行業經驗，在領先的跨國製藥公司中擁有豐富的經驗，並對中國製藥市場有深厚的了解。我們相信，我們的管理團隊在外聘顧問的協助下將為我們在眼科療法的研發、臨床運營、製造、監管溝通、業務發展及商業化方面提供重要的能力互補。

- **李小羿博士**，我們主席兼行政總裁，擁有逾25年的行業經驗。李博士亦為李氏大藥廠的創辦人及首席執行官，並領導其研發工作。彼為香港科技大學榮譽院士及兼任教授，並擔任香港生物科技協會的副主席。李博士榮獲製藥及生命科學領域「2015安永企業家獎」。
- **柳烈奎博士**，我們的總裁兼首席運營官，在製藥行業擁有逾20年的經驗，涵蓋藥物發現、臨床前研究、臨床開發及商業化。於加入我們前，柳博士擔任中生醫藥股份有限公司（李氏大藥廠的附屬公司，專注開展臨床試驗）的總裁兼首席運營官。於加入中生醫藥股份有限公司前，柳博士擔任李氏大藥廠的副總裁（研發），並在李氏大藥廠擔任多個高級管理職務，彼負責監督其運營的多個方面，包括研發、業務發展、融資活動及併購工作。在李氏大藥廠任職期間，柳博士帶領用於治療肺動脈高壓的進口藥物 Remodulin®（曲前列素）注射劑的註冊並投入商用。柳博士亦幫助建立一支專門的商業團隊以支持投入商用，及醫學聯絡（或MSL）團隊以支持醫師及患者。於加入李氏大藥廠前，柳博士在兩家跨國製藥公司（輝瑞製藥有限公司及GlaxoSmithKline plc）任職合共14年，專注於研發事務。
- **Samir C. Patel博士**，我們的策略顧問，在眼科擁有逾30年的經驗，包括20年在兩家眼科製藥公司擔任高層領導職位的經驗。Patel博士為IVERIC（前稱為Ophthotech Corporation，一家專門從事眼科新療法研發的科技引領的生物製藥公司）的聯合創辦人及首席執行官。IVERIC於納斯達克全球精選市場上市後，彼於加入我們前擔任其總裁兼董事會副主席。創立IVERIC

業 務

前，Patel博士共同創立Eyetech Pharmaceuticals Inc.（一家在納斯達克全國市場上市的生物製藥公司，專注於開發和商業化用於眼科新療法），並擔任董事兼臨床及商業戰略部總監。Patel博士亦於1992年在芝加哥大學開始其眼科學術工作，彼於該大學最後擔任眼科副教授及視網膜服務處處長，直至2000年7月。

- *Mauro Bove*先生，我們的業務發展總監，在跨國製藥公司擁有逾35年的業務及管理經驗。Bove先生於2005年5月加入李氏大藥廠擔任非執行董事，並於2014年12月獲委任為高級副總裁（企業與業務發展）。加入李氏大藥廠前，Bove先生於意大利製藥翹楚集團Sigma-Tau身居多個要職。

我們已組建科學顧問委員會，由在中國、美國和新加坡的眼科藥物領域具有重要影響力的傑出成員組成。葛堅先生為中國眼科學國家重點實驗室終身名譽主任及中華眼科學會名譽理事長。呂林先生及潘志強先生在中國知名眼科醫院擔任高級職務。David Guyer先生曾推出Macugen（一種用於治療新生血管濕性老年性黃斑變性的抗血管生成藥物），現擔任多家生物技術公司的首席執行官。Wong Tienyin博士為新加坡國立眼科中心醫學主任。我們相信，憑藉科學顧問委員會成員在各個學科的寶貴而獨特的專業知識及領域內洞察力，我們能夠進一步增強我們的研發能力。

我們深厚的專業知識由110多名成員的高素質員工隊伍提供支持。於加入我們前，我們多名優秀僱員曾在李氏大藥廠任職，並共享強大而互補的技能，並擁有一致的願景。憑藉我們團隊的集體行業專長，我們相信我們的系統知識可帶來競爭優勢。我們已與眼科專業人員及眼科專科醫院建立關係並對眼科藥物的開發、製造和銷售有深入的了解，我們認為該等因素將令我們能夠更好地識別市場需求，評估市場准入及確定並引入有前景的療法。

我們得到新加坡政府投資公司、高瓴、TPG、正心谷資本、奧博資本及愛爾眼科醫院等藍籌投資者的大力支持。

業 務

我們的策略

我們的目標是成為中國以及臨近東盟國家眼科醫藥市場的領先者。由於我們開發針對眼前節及眼後節疾病提供全方位解決方案的專業眼科平台，我們計劃繼續利用專業知識帶來新型及仿製眼科療法以滿足巨大醫療需求缺口。具體來說，我們計劃採用以下策略：

在中國及其他利益相關市場打造可持續及獲認可「兆科眼科」品牌

憑藉我們提供廣泛覆蓋影響眼前節及眼後節等主要眼科疾病的產品以及全能型眼科平台，我們計劃打造「兆科眼科」品牌成為中國以及臨近東盟國家中創新及全面眼科療法的代名詞。

在中國，我們希望，我們在開發專有眼科療法方面的往績記錄以及我們將近商業化的仿製候選藥物，將有助於眼保健專業人士、醫院及其他相關持份者中將「兆科眼科」打造為獲認可品牌。我們持續招募具備深厚領域知識及強大全球背景的專業人士擔任重要管理職位或高級顧問。眼科實務具有高度副專業性，並與影響眼前節及眼後節的特定微環境保持一致。因此，作為與我們候選藥物的醫學及臨床開發有關的人力資本策略，我們將為眼前部（前節疾病）及眼後部（後節疾病）招募治療領域負責人。我們正就該等職位與全球意見領袖進行後期談判。彼等在專業領域已取得非凡成就，並獲得眾多同行評審及出版書籍章節刊物、受邀進行演講及在國際會議上向眼科醫生教授課程。此外，我們擁有一支實力雄厚的臨床營運部門，並擁有驕人過往業績。我們計劃以首席翻譯官擴充我們的內部研究團隊。我們已物色一間領導機構，目前正在就上述職位進行磋商。彼擁有驕人的過往業績，並取得世界一流成就，在一家領先的學術中心擁有專職教授，同時亦專門研究眼科基礎科學。在其任職期間，彼與他人共同創辦眼科公司，並在同行評審期刊上發表開創性論文。我們的科學顧問委員會有知名眼科醫生，其與視網膜領域的許多關鍵意見領袖及學術專家有著密切的關係，我們相信這亦將有助於我們的營銷策略。我們將繼續與合作夥伴及眼科醫生及醫院等已構建的戰略渠道緊密合作，以打入中國眼科藥物市場並提升我們的品牌知名度。

為於中國之外提升我們的品牌價值，我們計劃通過內生增長及合作，利用我們在該等市場已獲得的藥品銷售權，提高於臨近東盟國家的品牌知名度。我們正積極與Singapore Eye Research Institute (或SERI) 商討，並計劃在臨床前研究、動物模型

業 務

測試、潛在授權引進安排、學術交流及培訓等方面戰略性地推進我們的合作。我們亦計劃繼續尋求全球合作夥伴的許可機會以獲取國際影響力。請參閱下文「我們的策略 — 通過內生增長及合作擴大我們的全球業務」。

通過推進創新候選藥物的臨床開發、監管審批及商業化於創新方面打造往績

憑藉專業能力，我們計劃通過快速推進以下創新候選藥物的開發、監管審批及商業化於創新方面打造往績：

- **環孢素A眼凝膠**。我們正在進行III期臨床試驗，以評估環孢素A眼凝膠對中重度干眼病患者的療效及安全性，預期將於2021年第四季度完成試驗。我們計劃於2022年上半年向國家藥監局提交環孢素A眼凝膠的新藥申請，預期在獲得批准後於2022年底前開始在中國實現環孢素A眼凝膠的商業化。
- **ZKY001**。我們於2020年11月開始進行II期臨床試驗，以評估ZKY001治療角膜上皮缺損的療效及安全性，預期將於2021年第四季度完成試驗。我們計劃於2022年下半年啟動III期臨床試驗，預計於2024年向國家藥監局提交新藥申請。
- **TAB014**。我們於2018年6月啟動I期臨床試驗，預期於2021年第二季度啟動III期試驗，並在2023年完成。我們預期於2024年向國家藥監局提交新藥申請。

通過進行內部研究及戰略合作關係快速推進臨床前或臨床研究用新藥階段的候選藥物於創新方面建立領導地位

我們計劃繼續開發臨床前或臨床研究用新藥階段的候選藥物，憑藉（倘適用）我們許可合作夥伴的數據加快於中國的監管審批流程，有望將其推進至臨床試驗階段。

- **RGN-259**。我們的許可方夥伴RegeneRx已在美國完成一項II/III期臨床試驗及兩項III期臨床試驗。利用RegeneRx的III期臨床試驗結果，我們計劃於2022年下半年向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請，並於2023年在中國啟動III期試驗。
- **PAN-90806**。我們計劃於2022年下半年向國家藥監局提交PAN-90806的臨床研究用新藥申請。待獲監管批准後，我們計劃利用PanOptica有關濕性老年性黃斑變性的試驗結果，於2023年在中國進行II期橋接試驗，並於2025年進行濕性老年性黃斑變性的III期關鍵試驗。
- **IC-265**。我們的許可方夥伴IACATA計劃於2021年第二季度在美國啟動II期臨床試驗。我們計劃於2022年上半年在中國啟動IC-265的II期臨床試驗，

業 務

並可決定直接在中國進行III期臨床試驗，具體取決於我們的許可方夥伴的II期臨床結果。我們可與SERI展開合作，利用SERI的臨床前葡萄膜炎模型測試IC-265的療效。

- *NVK-002*。我們計劃於2021年第一季度向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請。待獲得國家藥監局的臨床研究用新藥批准後，我們計劃於2021年第四季度在中國開始III期橋接臨床試驗，即利用Nevakar III期臨床試驗第一階段的結果進行為期一年的跟進研究。我們計劃於2023年根據Nevakar III期臨床試驗的結果向國家藥監局提交新藥申請。
- *ZK002*。我們正在根據對可治療患者、競爭藥物、監管策略以及試驗執行要求進行的市場分析，制定ZK002針對糖尿病性黃斑水腫及翼狀胬肉的臨床開發計劃。由於翼狀胬肉的臨床試驗僅需要約一個月即可完成，而糖尿病性黃斑水腫則需要10個月至一年，我們計劃首先以快速上市且具有成本效益的方法對翼狀胬肉進行I期臨床試驗。在翼狀胬肉試驗中驗證安全性及初步療效後，我們將啟動針對糖尿病性黃斑水腫的臨床試驗。我們計劃分別於2022年下半年及2023年向國家藥監局提交針對翼狀胬肉及糖尿病性黃斑水腫的臨床研究用新藥申請。
- *Resolv ER*。我們計劃於2021年第二季度向國家藥監局申請臨床研究用新藥申請，並於2021年第四季度啟動II期臨床試驗，以評估Resolv ER治療玻璃體黃斑牽拉的安全性及療效。

此外，我們計劃將其他臨床前候選藥物（例如環孢素A／瑞巴派特眼凝膠及IC-270）穩步推進至臨床階段。

通過快速商業化仿製產品管線建立營銷基礎設施並獲得市場動能

截至最後實際可行日期，我們已向國家藥監局提交了四種仿製藥資產的簡化新藥申請，即針對青光眼的含防腐劑的比馬前列素滴眼液及比馬前列素噻嗎洛爾滴眼液、針對過敏性結膜炎的鹽酸依匹斯汀滴眼液及用於眼表麻醉的單劑量不含防腐劑的鹽酸丙美卡因滴眼液。我們預期在獲得批准後於2022年前開始將該等四項資產商業化，及預期商業化有助我們與合作夥伴及關鍵意見領袖、眼科醫生及醫院等戰略渠道建立緊密下游聯繫。

我們計劃加快其他仿製療法的開發及商業化進程，及亦預期於未來三年內提交產品線中其他八種仿製藥的簡化新藥申請。此外，我們計劃繼續評估及尋求其他仿製藥，尤其是潛在中國首仿藥及需要複雜合成或製備方法的仿製藥。通過仿製藥管線的快速商業化，我們志在於品牌認可及市場份額方面建立營銷設施並獲得市場動能。

業 務

繼續增強我們的全能型眼科平台

我們計劃繼續投資打造我們的全能型眼科平台。

- **加大內部藥物發現及開發力度。**我們尋求通過內部發現來物色及提出其他候選藥物，從而提高我們的長期商業潛力。我們計劃進一步擴大我們的研發團隊，為我們的實驗室配備頂級設施。
- **繼續尋求引進授權機會。**我們預期繼續通過物色及執行有吸引力的授權及合作機會來增加內部創新力度。我們採用了一種與我們的產品選擇策略相關的合夥關係方式。我們計劃繼續戰略性引進以下各項的授權(i)同類最佳眼科候選藥物，以滿足中國及全球巨大醫療需求缺口；及(ii)補充及/ 或有意義的具有不同作用機制的眼科藥物。
- **引入新技術平台。**我們計劃引入基因療法及醫療設備。我們認為，基因療法有可能成為罕見的遺傳性視網膜疾病的顛覆性療法以及極有可能為具有重大治療負擔的疾病(如濕性老年性黃斑變性)提供顛覆性解決方法。眼內環境適合基因療法，原因在於易於進入相關靶細胞及組織並能最大程度降低系統暴露及其潛在不良影響。在我們探尋向眼病患者提供完整的解決方案過程中，我們亦計劃開發及引入用於治療眼疾的醫療設備，例如眼內藥物遞送系統。
- **擴大製造能力。**我們計劃通過擴大產能及引進新設備及技術來進一步增強製造能力，從而使我們能夠應對不斷增加的產品需求及產品複雜性。隨著我們繼續執行授權引進項目，我們亦預期自合作夥伴取得技術轉讓及將有關技術用於我們的生產流程後，我們的生產能力將更專業化。
- **繼續建立商業化能力。**考慮到我們最早投入商用的仿製藥，我們正在打造及擴充一個商業團隊，計劃到2021年將有50名成員，到2022年將有100名成員，在未來五年內將有200至300名成員。我們預期我們的商業團隊能夠覆蓋中國越來越多的精選醫院及眼科醫生，為我們的藥品資產實現商業化做準備。例如，我們計劃先覆蓋40間精選醫院，並指定專門銷售代表覆蓋該等醫院的眼科醫生。

業 務

通過內生增長及合作擴大我們的全球業務

我們計劃將我們平台及候選藥物的全球價值最大化，並將業務擴張至全球眼科市場。我們建立了一個集研究、臨床開發、生產以及銷售及營銷為一體的全能型平台，可服務於我們的全球擴張。

此外，我們計劃探索全球合作活動，可能將我們的專有候選藥物授權出去。對於我們的專有候選藥物以及我們已獲得區域商業權的引進授權候選藥物，我們亦計劃有選擇地在中國境外進行臨床試驗。我們可能會通過我們自己的努力及／或與全球生物技術及製藥公司或機構的戰略夥伴關係就該等藥物提交新藥申請。我們正積極與SERI商討，有意於臨床前研究、動物實驗測試、潛在授權引進安排、學術交流及培訓等方面建立戰略合作夥伴關係。正在商討的首次合作為使用SERI的臨床前葡萄膜炎動物模型測試IC-265的作用。倘我們的候選藥品獲得批准，我們計劃有選擇地與戰略夥伴合作，以使我們的候選藥物在全球範圍內實現商業化，從而最大程度地發揮其全球商業潛力。我們亦在全球範圍內為我們的專有資產尋求專利保護。

我們的產品管線

我們已建立起包含23種候選藥物的全面眼科藥物產品管線，包括11種創新藥物及12種仿製藥，涵蓋影響眼前節及眼後節的多數主要眼科疾病及症狀。根據灼識的資料，我們擁有中國最全面的眼科藥物管線之一。下表概述截至最後實際可行日期我們的產品管線及各候選藥物狀況：

業務

我們的創新藥物產品管線



■ 干眼病藥物 ■ 濕性老年性黃斑變性 ■ 糖尿病性黃斑水腫 ■ 其他創新藥物
 ■ 近視藥物 ■ 我們許可方夥伴的進度
 ■ 精氨酸性黃斑水腫藥物 ■ 我們許可方夥伴的進度
 ■ 我們的進度 ■ VMT=玻璃體黃斑牽拉
 ■ 濕性老年性黃斑變性 ■ DMB=糖尿病性黃斑水腫
 ■ 干眼病 ■ wAMD=濕性老年性黃斑變性
 ■ 干眼病藥物 ■ 干眼病 ■ 近視藥物 ■ 其他創新藥物
 ■ 精氨酸性黃斑水腫藥物 ■ 我們許可方夥伴的進度
 ■ 我們的進度 ■ VMT=玻璃體黃斑牽拉
 ■ 濕性老年性黃斑變性 ■ DMB=糖尿病性黃斑水腫
 ■ 干眼病 ■ wAMD=濕性老年性黃斑變性

■ 及非我們的核心產品
 * 啟動的臨床試驗之前可能不需要進行I期及/或II期臨床試驗。
 ** 啟動III期臨床試驗之前可能不需要進行I期及/或II期臨床試驗。

附註：

(1) 預期將於2021年第四季度完成進行中的III期試驗
 (2) 預期將於2022年下半年提交臨床研究新藥申請，並於2023年啟動III期試驗
 (3) 預期將於2022年上半年提交臨床研究新藥申請，並於2022年下半年啟動I期試驗
 (4) 預期將於2021年第三季度提交用於治療干眼病的臨床研究新藥申請及於2021年第四季度提交用於治療葡萄膜炎的臨床研究新藥申請，並於2022年上半年啟動用於治療干眼病的II期試驗
 (5) 預期將於2022年第二季度啟動III期試驗及於2023年前完成該試驗
 (6) 預期將於2022年下半年提交臨床研究新藥申請，並於2023年啟動II期橋接研究及於2025年在中國啟動用於治療wAMD的III期試驗
 (7) 預期分別將於2022年下半年及2023年提交用於治療翼狀胬肉及糖尿病性黃斑水腫的臨床研究新藥申請
 (8) 預期將於2021年第一季提交臨床研究新藥申請，並於2021年第四季啟動III期試驗
 (9) 預期將於2021年第四季完成進行中的II期試驗，並於2022年下半年啟動III期試驗
 (10) 預期將於2021年第二季提交臨床研究新藥申請，並將於2021年第四季啟動II期試驗
 (11) 預期將於2023年啟動III期試驗
 (12) 包括文萊、緬甸、柬埔寨、東帝汶、印度尼西亞、老撾、馬來西亞、菲律賓、新加坡、泰國及越南
 (13) 包括文萊、柬埔寨、東帝汶、印度尼西亞、老撾、馬來西亞、緬甸、菲律賓、新加坡、泰國及越南

業 務

我們的仿製藥產品管線

候選藥物	適應症/用途	參考藥物	作用機制	簡化新藥申請準備	簡化新藥申請提交
■ 比馬前列素	青光眼	Lumigan	PGA單一療法	於2019年8月提交簡化新藥申請；預期將於2021年第二季度獲批	簡化新藥申請提交
■ 比馬前列素噶嗎洛爾	青光眼	Ganfort	PGA及β受體阻滯劑聯合療法	於2020年10月提交簡化新藥申請；預期將於2022年上半年獲批	
■ 拉坦前列素	青光眼	Xalatan	PGA單一療法	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2023年獲批	
■ 拉坦前列素噶嗎洛爾	青光眼	Xalacom	PGA及β受體阻滯劑聯合療法	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2024年獲批	
■ 曲伏前列素	青光眼	Travatan	PGA單一療法	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2023年獲批	
■ 曲伏前列素噶嗎洛爾	青光眼	DuoTrav	PGA及β受體阻滯劑聯合療法	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2024年獲批	
■ 鹽酸左倍他洛爾	青光眼	Betaxon	單一療法的β受體阻滯劑	將於2022年上半年提交簡化新藥申請；預期將於2023年獲批	
■ 鹽酸依匹斯汀	過敏性結膜炎	Elestat	雙效抗組胺藥及肥大細胞穩定劑	於2020年6月提交簡化新藥申請；預期將於2022年上半年獲批	
■ 納他霉素	真菌感染	Natacyn	抗真菌	將於2022年提交簡化新藥申請；預期將於2024年獲批	
■ 鹽酸丙美卡因	表面麻醉	Alcaine	阻滯角膜組織中的神經傳導	於2020年6月提交簡化新藥申請；預期將於2022年上半年獲批	
■ 聚維酮碘	眼周及眼表消毒	Betadine	碘酒的殺菌/抗菌作用	將於2021年第三季度提交簡化新藥申請；預期將於2023年獲批	
■ 熒光素鈉	眼表損傷診斷	Minims fluorescein sodium	熒光染料	將於2023年提交簡化新藥申請	

■ 青光眼藥物

■ 其他眼科疾病藥物

■ 手術及診斷療法

業 務

我們的創新藥物產品管線

截至最後實際可行日期，我們的創新藥物產品管線包括11種用於治療干眼病、濕性老年性黃斑變性、糖尿病性黃斑水腫、近視及其他三種疾病適應症的候選藥物。

干眼病藥物產品管線

干眼病及其市場機遇

干眼病為中國乃至全球最常見的眼科疾病之一。約40%的干眼病患者患有中重度干眼病，這與嚴重的疼痛、日常生活中的局限性、活力下降、整體健康狀況不佳及經常抑鬱有關。根據灼識的資料，2019年中國干眼病的患病人數為214百萬人，遠遠高於美國的20百萬人。然而，於2019年，中國干眼病的診斷率僅為11.5%，帶來430百萬美元的干眼病藥物市場，均遠低於美國45.2%的診斷率及21億美元的干眼病藥物市場。根據灼識的資料，受屏幕電子設備的普及以及人口日益老齡化的影響，預計於2030年，中國的干眼病患者人數將增長至266百萬人，其中106百萬人將被歸類為中重度干眼病患者。患者人數的不斷增長及診斷的不斷改進預示著巨大的市場潛力。根據灼識的資料，預計2030年中國干眼病藥物的市場規模將增長至67億美元，自2019年起的複合年增長率為28.4%。

干眼病是一種多種因素造成的複雜眼表疾病，影響淚液量、流量及／或成分等，因而需要針對不同機制的藥物，使眼科醫生及患者可選擇不同的治療方案，在臨床實踐中找到適合個體病例的方案。在中國，干眼病的治療通常使用人工淚液及潤滑劑，但其只能帶來暫時的症狀緩解而不能解決該疾病的病理成因，且其療效僅限於中度干眼病。對於中重度病例，由於屬於慢性疾病，對更為有效解決干眼病潛在病理生理學病因的眼科藥物需求極大。

過去數十年進行的臨床及實驗室研究發現干眼病為最終會導致眼表炎症的慢性炎症疾病。因此，抗炎症藥物是治療中重度干眼病的基礎治療。根據灼識的資料，外用環孢素A藥物已在全球市場上長期使用，成為中重度干眼病的標準治療。環孢素A藥物是治療干眼病最暢銷的抗炎症藥物類別，2019年全球銷售額超過12億美元，佔全球干眼病藥物市場的40%。然而，在中國，治療中重度干眼病的主要選擇仍然是常規的非疾病特異性抗炎症藥，如皮質類固醇及非類固醇抗炎症藥，但療效有限。中國首款外用環孢素A興齊的茲潤於2020年6月才獲批，而這種外用環孢素A因其油基乳液製劑而在生物利用度方面存在局限性，因此需要每天兩次給藥方案。

業 務

此外，根據灼識的資料，雖然外用環孢素A藥物可以改善干眼病的體徵及症狀，但全球中重度干眼病患者中約有20%至30%對外用環孢素A不產生應答，可能因為干眼病的病因較複雜。例如，灼識估計，中國約15%的干眼病患者存在過敏並有15%存在角膜缺損，除抗炎症藥物外，彼等可能需要抗過敏治療及角膜修復。

為解決干眼病的異質性機制及中國市場對有效的干眼病藥物的巨大需求缺口，我們正開發四種具有不同機理及臨床益處的創新候選藥物，而我們認為其有潛力治療具有各種不同特徵的廣泛的干眼病患者群體包括(i)環孢素A眼凝膠，全球暢銷外用環孢素A化合物中的潛在同類最佳眼膠，一種創新水凝膠製劑，可作為中重度干眼病的基礎療法；(ii)RGN-259，一種潛在同類首創滴眼液，為一種既具有抗炎又具有角膜修復特性的新型療法；(iii)環孢素A／瑞巴派特眼凝膠，具有抗炎及穩定淚膜的雙重機制，可能對不對外用環孢素A藥物產生應答的患者具有更好的療效；及(iv)IC-265，一種具有廣泛的抗炎及我們認為具有抗過敏作用的滴眼液。

環孢素A眼凝膠

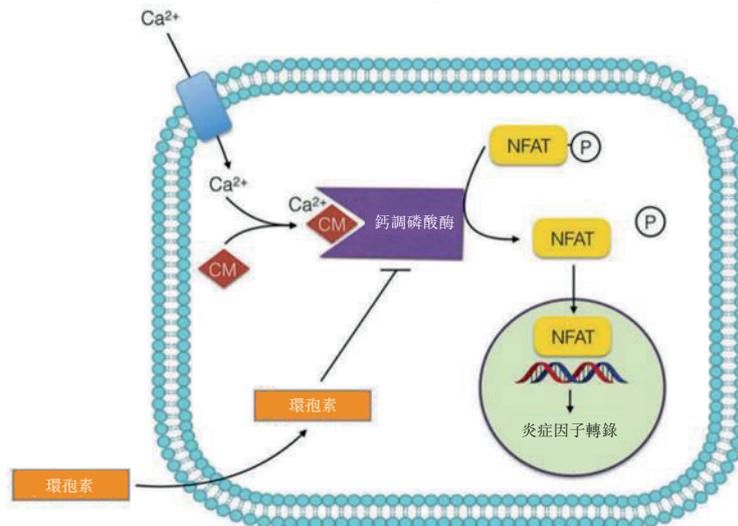
在中國的外用環孢素A藥物類別中，我們的專有後期核心產品環孢素A眼凝膠為中國外用環孢素A藥物中治療干眼病的潛在同類最佳眼膠。相比於Restasis（首個於美國獲批的暢銷外用環孢素A藥物）及Restasis的仿製藥興齊的茲潤（中國目前唯一可用外用環孢素A藥物）（均為油性乳劑），我們的環孢素A藥物為創新的水凝膠製劑，可迅速於眼表擴散，停留時間更長。於體外臨床前研究中，我們的環孢素A眼凝膠於淚膜及眼表組織表現出遠勝於Restasis的生物利用度。在一項針對中重度干眼病患者的II期探索性研究中，與Restasis每天兩次給藥相比，我們的環孢素A眼凝膠每天一次給藥，其療效及安全性相似。該等臨床表現證明在臨床前實驗中環孢素A眼凝膠與Restasis相比在眼前呈現更高的曝光度。此外，研究表明患者停用Restasis的最常見原因是其局部用藥後產生的灼痛感。通過消除所有日間給藥以及相關的不適和不便，我們的環孢素A眼凝膠每晚一次，有望顯著改善患者的遵醫囑性和生活質量。我們正在中國進行III期臨床試驗，以評估環孢素A眼凝膠在中重度干眼病患者中的療效及安全性，並預計於2021年第四季度完成該試驗。我們計劃於2022年上半年前向國家藥監局提交新藥申請。

業 務

作用機制

干眼病為一種眼表的多因素疾病，具有淚膜不穩定及淚液高滲透壓（即淚液中少水多鹽）的特性，炎症為淚膜異常的主要病理結果。炎症介質誘導結膜及角膜細胞凋亡或細胞死亡，並損傷淚腺功能，一方面破壞淚膜，另一方面減少淚液產生，形成惡性循環，使干眼病的症狀惡化。因此，控制眼表炎症一直是改善干眼病治療效果的主要考慮因素。

環孢素A為一種選擇性免疫抑制劑，可抑制鈣調磷酸酶（一種T細胞的活化劑）。在炎症反應中，鈣調磷酸酶誘導活化T細胞核因子(NFAT)的激活，後者進入細胞核並促進與炎症相關的基因（如白介素2）的表達。環孢素A有效抑制鈣調磷酸酶的活性，進而阻礙炎症因子的表達及抑制炎症。下圖說明環孢素A的作用機制：



附註：

- (1) Ca²⁺ 指鈣離子，一種信號轉導通路中的重要因子。CM是指鈣調蛋白，一種多功能的中介鈣結合信使蛋白，在發炎的情況下與Ca²⁺結合。Ca²⁺/鈣調蛋白複合物結合併激活鈣調磷酸酶。

資料來源：灼識報告

業 務

此外，環孢素A可通過神經刺激促進淚液分泌。另外，結膜杯狀細胞數量的減少被認為是干眼病發作及惡化的原因之一，而環孢素A可抑制這種細胞的凋亡。

優勢

中國的首款及唯一上市的外用環孢素A藥物為興齊的茲潤，其為Restasis (首款於美國獲批的最暢銷外用環孢素A藥物) 的仿製藥。我們的環孢素A眼凝膠為兩款於國家藥監局註冊的臨床階段外用環孢素A候選藥物其中之一。另一款為太陽藥業的0.09%環孢素A滴眼液，其處於III期臨床試驗階段。我們相信，相對於Restasis茲潤(0.05%環孢素A眼乳劑) 及太陽製藥處於III期階段的0.09%環孢素A滴眼液，環孢素A眼凝膠具有以下優勢：

- **生物利用度提高。**我們的環孢素A為不需要油或防腐劑的創新水凝膠製劑。與Restasis相比，由於使用更安全的表面活性劑導致表面張力下降，我們的環孢素A眼凝膠能夠在眼表上更快擴散並在眼表上的滯留時間更長，從而提高生物利用度。在新西蘭白兔的體外模型中，初次敷用後，與Restasis相比，環孢素A眼凝膠在滲透到角膜、結膜及淚液方面顯示出明顯更高的局部生物利用度。下表載列環孢素A眼凝膠與Restasis之間按 C_{max} 及 AUC_{0-96h} 計的藥物濃度比較：

眼組織	C_{max} (納克/ 毫升 (克))		AUC_{0-96h} (小時*納克/ 毫升 (克))	
	環孢素A眼凝膠	Restasis	環孢素A眼凝膠	Restasis
淚液	2,352	786	14,660	9,672
角膜淚液	2,919	545	113,654	21,644
結膜	3,418	775	16,563	6,321

- (1) C_{max} 指給藥後研究藥物在相應眼組織中達到的峰值血清濃度。 C_{max} 值越高，峰值血清濃度越高，表示生物利用度越好。
- (2) AUC_{0-96h} 指濃度－時間曲線下從測量的第一個時間點(0)至96小時的截斷面積，是所研究藥物於96小時在患者系統內的藥物量的計量。研究表明，環孢素A被結膜及角膜迅速吸收，並在給藥後96小時內，可在角膜中檢測到高濃度(>300 ng/g)的環孢素A。 AUC_{0-96h} 越高，96小時患者系統內環孢素A藥物量越高，表示生物利用度越好。

資料來源：《臨床前研究總結報告：新西蘭白兔中兩種不同環孢素A單一劑量的比較研究》

業 務

- **給藥方便及遵醫囑性提升。**與興齊的茲潤及太陽製藥在中國處於III期階段的0.09%環孢素A滴眼液的現有每天兩次的給藥方案相比，環孢素A眼凝膠藥物生物利用度及療效的改善實現每天給藥一次，為患者提供更為方便的治療選擇，並預期大幅改善患者的生活質量及治療遵醫囑性。在一項針對中重度干眼病患者的II期探索性研究中，與Restasis每天兩次給藥相比，我們的環孢素A眼凝膠每天一次給藥，其療效及安全性相似。該等臨床表現證明在臨床前實驗中環孢素A眼凝膠與Restasis相比在眼前呈現更高的曝光度。此外，研究表明患者停用Restasis的最常見原因是其局部用藥後產生的灼痛感。通過消除所有日間給藥以及相關的不適和不便，我們的環孢素A眼凝膠每晚一次，有望顯著改善患者的遵醫囑性和生活質量。

臨床試驗概要

我們已基於臨床前研究結果、獲批外用環孢素A藥物的研究及頻繁的監管溝通，為環孢素A眼凝膠制定並正在開展一項臨床開發計劃，以評估其在干眼病治療的製劑及給藥方案方面的比較優勢。截至最後實際可行日期，我們已在中國完成II期臨床試驗，並正在中國進行III期臨床試驗。

III期臨床試驗

概覽。我們正在中國進行一項多中心、隨機、雙盲、賦形劑對照的III期臨床試驗，以評估環孢素A眼凝膠在中重度干眼病患者中的療效及安全性。

試驗設計。約644名患者入組並按1:1比率隨機分為兩組。一組每天滴用一次0.3g/0.15mg的環孢素A眼凝膠，另一組則滴用安慰劑。治療期為12週，訪視窗為6天，在此期間將安排5次訪視。每組在治療期間每天滴用3次羥丙甲纖維素滴眼液（一種潤滑劑）作為基礎治療。主要療效終點為在第5次訪視時研究眼角膜染色評分相對基線（治療前第1天的數值）下降至少1分的患者比例。角膜熒光素染色分數（CFSS）表明角膜上皮的損傷及ICSS的降低表明這種損傷有所改善。次要療效終點包括(i)與基線值相比，第3、4及5次訪視時干眼評分(EDS)。EDS為一項通過視覺模擬量表(VAS)測量的單項工具，以評估干眼症狀的嚴重程度(0到100分，其中0分表示沒有症狀，而100分表示最嚴重)；(ii)與基線值相比，第3、4及5次訪視時六種干眼症狀(灼傷／刺痛感、發癢、異物感、不適、畏光及疼痛)的VAS評分平均變化；(iii)與基線值相比，第3、4及5次訪視時ICSS；(iv)與基線值相比，第3、4及5次訪視時Oxford評分。Oxford評分是一種估計干眼病表面損傷的計量方式，表示眼病的嚴重程度；(v)與基線值相比，第

業 務

3、4及5次訪視時淚膜破裂時間(BUT)。BUT為淚膜穩定性的指標；及(vi)與基線值相比，第3、4及5次訪視時淚液分泌測試值。淚液分泌測試為對淚液分泌含水量的一個指標。對於各療效終點，其數值相對基線的降低幅度越大，干眼病症狀及嚴重性的改善就越大。安全性將通過不良事件、裂隙燈檢查及裸眼視力等進行評估。

試驗狀態。我們於2020年11月開始為該試驗招募患者。截至最後實際可行日期，我們已合共招募兩名患者。

II期臨床試驗

概覽。II期臨床試驗為一項在中國進行的隨機、單盲、活性對照、劑量探索研究，旨在通過與Restasis比較，採用不同的劑量及給藥頻率對中重度干眼病患者評估環孢素A眼凝膠的療效及安全性，並初步確定最佳狀況，包括後續臨床試驗設計的劑量。患者入組並按1:1:1:1的比率分為四組，包括三個滴用研究藥物組及一個活性對照組。

試驗設計。試驗用環孢素A眼凝膠施用於三個獨立組的受試者，包括A組每天施用一次0.3g/0.15mg (0.05%環孢素A) 研究藥物，B組每天施用兩次0.3g/0.15mg (0.05%環孢素A) 研究藥物，間隔12小時及C組每天施用一次0.3g/0.3mg (0.10%環孢素A) 研究藥物，共12週。活性對照組(D組)每天施用兩次0.4ml/0.2mg Restasis，間隔12小時，共12週。每組將施用羥丙甲纖維素滴眼液(一種潤滑劑)作為基礎治療，每天3次，共12週。在12週的治療期內計劃安排5次訪視。

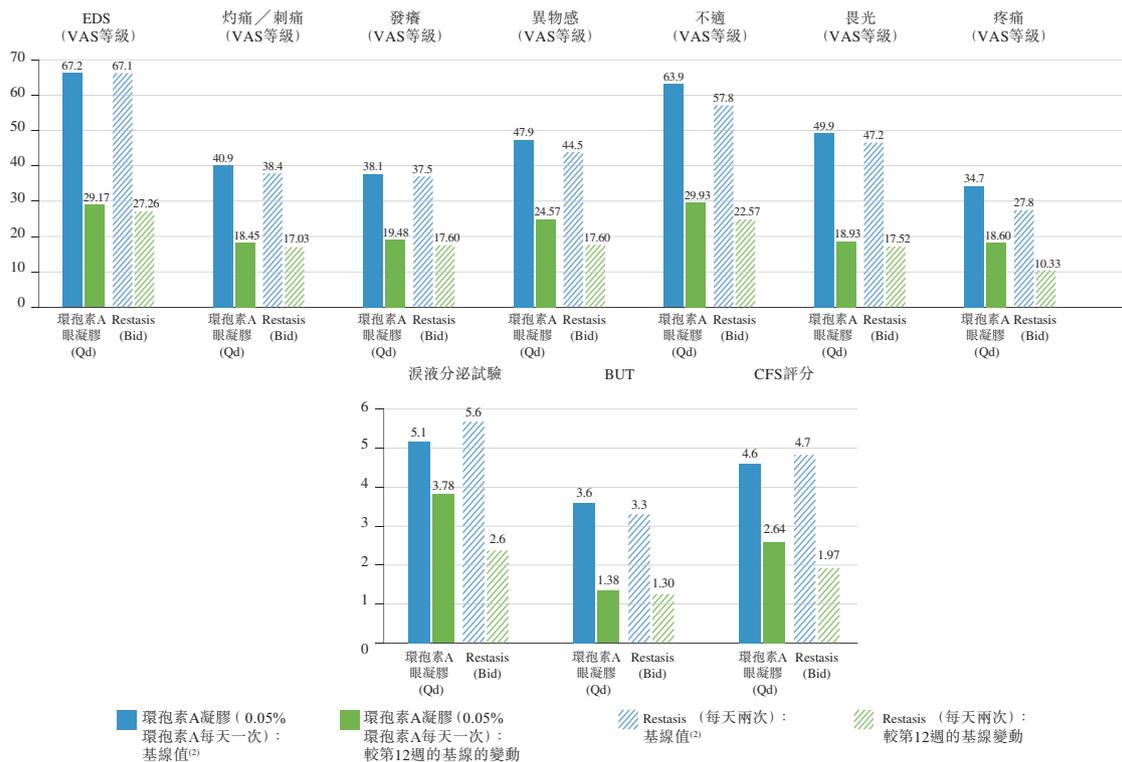
主要療效終點為在第5次訪視時EDS相對基線變化。次要療效終點包括：(i)第3及4次訪視時EDS相對基線變化(通過VAS測量)；(ii)第3、4及5次訪視時干眼症狀的六個參數(灼傷／刺痛、發癢、異物感、不適、畏光及疼痛)相對基線改善；(iii)第3、4及5次訪視時ICSS、BUT及淚液分泌測試值相對基線變化。對於各療效終點(BUT及淚液分泌測試值除外)，其數值相對基線的降低幅度越大，干眼病症狀及嚴重性的改善就越大。對於BUT及淚液分泌測試值療效終點，其數值相對基線的降低幅度越大，干眼病症狀及嚴重性的改善就越大。安全性採用不良事件進行評估。

試驗狀態。II期臨床試驗於2017年12月啟動，並於2019年11月完成。總共招募240名患者，A、B、C及D組分別為59、60、60及61名患者，其中57名(96.6%)、54名(90.0%)、55名(91.7%)及56名(91.8%)完成了這項研究。

業 務

療效數據。在II期臨床試驗中，與Restasis每天兩次給藥相比，我們的環孢素A眼凝膠每天一次給藥，其療效及安全性相似。下圖列示按環孢素A眼凝膠(0.05%環孢素A，每天一次)組及Restasis組主要療效終點計的全分析集的療效數據：

基線值及較第12週的基線變動 (FAS*)⁽¹⁾



* FAS集指全分析集，為盡可能接近可能包括未遵照治療方案的全部試驗人群的受試人群。

Qd=每天一次；Bid=每天兩次

(1) 對於各療效終點，相對基線的降低幅度越大，干眼病症狀及嚴重性的改善就越大。

(2) 基線值指治療前一天的數值。

資料來源：本公司的II期臨床試驗結果概要

在所有三組環孢素A眼凝膠中，A組的安全性最佳，因此，每天給藥一次0.05%環孢素A眼凝膠被選定為環孢素A眼凝膠的III期關鍵試驗給藥劑量。請參閱「一 安全性數據」。

安全性數據。共有235名患者被納入安全分析集中。共有137位患者(58.30%)出現277次治療中出現的不良事件，其中大多數為輕度至中度。5次為治療中出現的嚴重不良事件，其中B組有1名患者(1.72%)突然聽力受損，C組有3名患者(5.26%)骨形成增加、非感染性牙齦炎及腹部不適，Restasis組有1名患者(1.69%)患有心肌病。沒有死亡報告。在環孢素A眼凝膠組中，就治療中出現的不良事件及與藥物有關的治療中出現

業 務

的不良事件的數量、發生率及嚴重程度而言，A組的安全性最佳。因此，每天給藥一次0.3g/0.15mg被確定為環孢素A眼凝膠的III期試驗給藥劑量。下圖列示本次試驗中在至少兩名患者發現的治療中出現的不良事件的概要：

在至少2名患者中發現的治療中出現的不良事件									
項目	環孢素A眼凝膠 0.05%/Qd (n=59)		環孢素A眼凝膠 0.05%/Bid(n=58)		環孢素A眼凝膠 0.1%/Qd(n=59)		Restasis		N=235 顯著性*
	發生次數	患者，n(%)	發生次數	患者，n(%)	發生次數	患者，n(%)	發生次數	患者，n(%)	
治療中出現的不良事件總次數	66	32(54.24)	68	36(62.07)	81	34(57.63)	62	35(59.32)	0.8828
與藥物有關的治療中出現的不良事件	20	14(23.73)	25	17(29.31)	24	15(25.42)	19	16(27.12)	0.8958
治療中出現的嚴重不良事件	0	0	1	1(1.72)	3	3(5.26)	1	1(1.69)	0.2798
與藥物有關的治療中出現的嚴重不良事件	0	0	0	0	0	0	0	0	不適用
導致研究終止的治療中出現的不良事件	1	1(1.69)	1	1(1.72)	0	0	4	3(5.08)	0.2798
導致研究終止的與藥物有關的治療中出現的不良事件	0	0	1	1(1.72)	0	0	3	2(3.39)	0.3365

* 縮略詞：Qd=每天一次；Bid=每天兩次

資料來源：本公司的II期臨床試驗結果概要

臨床前研究

我們內部對環孢素A眼凝膠的藥效動力學(PD)、藥代動力學(PK)及毒性進行臨床前研究，並取得了良好的結果，可支持臨床開發及我們的製劑方法。我們亦對擴大生產、生產過程驗證及質量控制進行一系列研究，以建立候選藥物的化學、製造和控制過程標準。主要臨床前研究概述如下：

- **PD/PK研究。**新西蘭白兔施用單劑量的環孢素A眼凝膠或Restasis(作為對照)。在淚液分泌試驗中，0.05%環孢素A眼凝膠及Restasis較基線顯著改善淚液分泌值，且兩種藥物之間在靜態上並無顯著差異。與Restasis相比，施用環孢素A眼凝膠後在淚液、角膜及結膜(分別為5.25倍、2.55倍及1.67倍)中觀察到更高濃度的環孢素A，表明環孢素A眼凝膠具有更好的生物利用度。請參閱「— 優勢 — 生物利用度提升」。
- **毒性研究。**在為期一個月的兔子眼刺激試驗中，施用了0.05%環孢素A眼凝膠，結果顯示並無刺激作用。

競爭

截至最後實際可行日期，在中國境外，全球市場共有三款獲批的外用環孢素A藥物，即AbbVie的Restasis(0.05%環孢素A乳劑)、Sun Pharma Global FZE的Cequa(0.09%環孢素A乳劑)及參天(Santen)的Ikervis(0.1%環孢素A乳劑)，其中Restasis為首款且最暢銷的外用環孢素A藥物，2019年全球銷售額為12億美元。該等藥物尚未於中國獲得批准。

中國的首款及唯一上市的外用環孢素A為興齊的茲潤，為Restasis的仿製藥。此外，截至最後實際可行日期，兩種環孢素A候選藥物處於III期臨床試驗，包括我們的環孢素A眼凝膠及太陽製藥的0.09%環孢素A滴眼液(已以Cequa的品牌名稱於美國獲

業 務

批)。相比於興齊的茲潤及太陽製藥的0.09%環孢素A滴眼液（每天給藥兩次），我們的環孢素A眼凝膠為一種創新水凝膠，在眼表上的滯留時間更長，且只需每天給藥一次即可提高生物利用度。因此，我們的環孢素A眼凝膠為中國潛在同類最佳外用環孢素A。請參閱「一 優勢」。下表載列截至最後實際可行日期，中國獲批及處於臨床階段的外用環孢素A藥物的詳情：

在中國獲批的干眼病外用環孢素A藥物								
名稱	化合物	劑型	劑量	公司	機制	獲批日期	價格（美元）	註冊快速通道
茲潤	0.05%環孢素A	乳劑	每天兩次	興齊	鈣調磷酸酶抑制劑	2020年6月	~4.2（0.05% 0.4毫升）	第3類 ⁽¹⁾
在中國處於臨床階段的干眼病外用環孢素A候選藥物								
名稱	化合物	劑型	劑量	公司	機制	階段	首次 公佈日期	
環孢素A 眼凝膠 ⁽²⁾	0.05%環孢素A	眼凝膠	每天一次	本集團	鈣調磷酸酶 抑制劑	III期	2020年6月22日	
環孢素A 滴眼液 ⁽³⁾	0.09%環孢素A	溶液	每天兩次	Sun Pharma Global FZE	鈣調磷酸酶 抑制劑	III期	2020年9月7日	

- (1) Restasis的一種仿製藥。
- (2) 我們計劃將環孢素A眼凝膠登記為第2類新藥。
- (3) 於2019年以Cequa的品牌名稱於美國獲批。

資料來源：國家藥監局；本公司；灼識報告

臨床開發計劃

我們計劃繼續進行III期臨床試驗，並於2021年第四季度完成該試驗。我們的目標是在2022年上半年前就環孢素A眼凝膠向國家藥監局提交新藥申請。

重要監管溝通

於2016年1月，國家藥監局就環孢素A眼凝膠授出臨床研究用新藥批准。為準備提交臨床研究用新藥申請及為在臨床研究用新藥申請後獲得該批准，我們與國家藥監局的CDE進行了積極溝通，並對他們對藥物質量及穩定性以及凝膠製劑與已上市的乳劑製劑之間的PK/PD對比結果的意見作出回覆，以支持凝膠製劑的開發及其建議的給藥量。根據我們的臨床研究用新藥申請提交材料及意見回覆，CDE協定環孢素A眼凝膠符合臨床研究用新藥申請審核的要求，並授予我們臨床研究用新藥批准。

由於已經明確建立了外用環孢素A藥物類別的安全性數據及其目標，且我們亦對環孢素A眼凝膠的藥效動力學(PD)、藥代動力學(PK)及毒性進行臨床前研究，並取得了良好的結果，我們認為I期臨床試驗的目的已達成，因此我們直接進入II期臨床試驗。國家藥監局並未對該開發路徑提出異議或實質性擔憂。

業 務

於2020年初，我們就啟動III期臨床試驗與CDE進行了溝通並徵詢他們對試驗設計的意見。CDE已確認我們可根據II期臨床試驗結果啟動III期試驗，並接受了我們的試驗設計。

除上文所述外，我們並無就環孢素A眼凝膠與國家藥監局進行任何其他重要溝通。截至最後實際可行日期，國家藥監局並無對環孢素A眼凝膠的臨床開發提出任何異議或重要關切，亦無發生有關該候選藥物監管審查或批准程序方面的重大不利變動。

我們最終未必能成功開發和銷售環孢素A眼凝膠

RGN-259

RGN-259為一種用於治療中重度干眼病的潛在同類首創滴眼液，其為一種新型治療性肽（胸腺素β4），具有保護組織及組織以及促進修復及再生的特性。RGN-259擁有角膜修復及抗炎雙重效果的全新作用機制。研究表明其對多種體徵及症狀的結果起效迅速。在美國其中一項已完成的III期試驗中，與安慰劑相比，其在眼部不適及角膜熒光素染色方面有統計顯著性降低。RGN-259在該試驗中亦表現出優秀安全性。

我們於2012年7月授權引進RegeneRx的RGN-259。RegeneRx通過其合營企業ReGenTree已在美國完成II/III期臨床試驗及III期臨床試驗，目前正在對RGN-259治療干眼病進行另一項III期臨床試驗。我們計劃於2022年下半年向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請。利用這項進行中的III期臨床試驗的結果，我們計劃於2023年在中國啟動III期試驗，我們的目標是在2025年向國家藥監局提交新藥申請。

作用機制

胸腺素β4為一種天然存在的43個氨基酸的肽的合成物，在細胞結構以及組織的保護、再生、重塑及愈合中發揮至關重要的作用。具體而言，胸腺素β4具有以下功能：

- **減少炎症及疤痕組織形成。**胸腺素β4為一種用於眼睛的皮膚細胞和角膜上皮細胞的強效抗炎劑。胸腺素β4阻斷炎症介質DNA激活的通路，從而調節炎症。

業 務

- **肌動蛋白調節。**胸腺素β4調節肌動蛋白，肌動蛋白最多佔人體非肌細胞蛋白質的10%，並在細胞結構及運動中發揮核心作用。胸腺素β4刺激各種人類細胞(包括上皮細胞)遷移。因此，胸腺素β4通過刺激角膜上皮細胞的遷移而促進眼中傷口的愈合。
- **膠原蛋白及層粘連蛋白-5刺激。**胸腺素β4刺激膠原蛋白的形成並調節層粘連蛋白-5(一種上皮下基底膜蛋白)的表達。膠原蛋白及層粘連蛋白-5對傷口修復及預防組織疾病至關重要。

優勢

我們認為RGN-259具有下列優勢：

- **起效快。**如ARISE-1及ARISE-2臨床試驗所示，RGN-259對多種體徵及症狀起效快。RGN-259最早在用藥後15天內見效。根據灼識的資料，干眼症一線療法環孢素通常在使用三至六個月後見效。在ARISE-1臨床試驗中，在ARISE-1臨床試驗的第28天(即給藥的最後一天)，與安慰劑相比，施用0.1% RGN-259的患者在受控的不利環境暴露期間眼部不適在統計學上有明顯減輕($p=0.043$)。在ARISE-2臨床試驗中，與安慰劑相比，在第15天，就統計學而言，RGN-259治療組的眼部不適症狀在相對基線變化上顯示出明顯減輕($p=0.0149$)。此外，在角膜熒光素染色減少方面，這是角膜愈合的證據，在ARISE-1臨床試驗的第28天，施用0.1% RGN-259的患者的角膜熒光素染色($p=0.034$)和下角膜染色($p=0.003$)從統計學上有著顯著減少。對於基線時角膜熒光素染色測試及淚液分泌測試結果不佳的患者，在ARISE-2臨床試驗的第15天及第29天時，RGN-259顯示出優於安慰劑的效果(分別為 $p=0.0207$ 及 0.0254)。請參閱「一 臨床試驗數據概要」。
- **對炎症及角膜修復的雙重療效。**中度至重度干眼病除使用緩解症狀的人工淚液及潤滑劑外，通常還使用抗炎藥物。RGN-259所具備的抗炎及修復角膜上皮的雙重特性為干眼病的治療帶來新方法。根據灼識的資料，中國約15%的干眼病患者存在角膜上皮缺損。胸腺素β4通過刺激角膜上皮細胞遷移，從而促進角膜缺損愈合。ARISE-1及ARISE-2臨床試驗中，接受RGN-259的患者角膜熒光素染色數量均大幅減少，表明受損角膜上皮細胞得到修復。請參閱「一 臨床試驗數據概要」。

業 務

臨床試驗數據概要

於2015年至2018年，RegeneRx通過其合營企業ReGenTree完成了II/III期臨床試驗(ARISE-1)及III期臨床試驗(ARISE-2)。RegeneRx及其合營企業目前正進行另一項III期臨床試驗(ARISE-3)。這三個試驗的主要資料載列如下：

RegeneRx及其合營企業在美國進行的III期ARISE-3臨床試驗(NCT03937882) (主要基於RegeneRx的年報及新聞稿)

ARISE-3臨床試驗為一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，旨在評估RGN-259用於治療干眼病體徵及症狀的安全性及療效。

ARISE-3臨床試驗設計作為14天中每天四次在每隻眼睛直接滴注0.1% RGN-259與安慰劑的比較。主要終點包括首次給藥後角膜螢光素染色及眼部不適減少。該試驗於2019年5月啟動，在美國招募了約700名隨機患者。ARISE-3中的最後一名患者於2020年11月完成了治療及隨訪。該試驗於2020年12月完成及一線結果預計將在2021年第一季度公佈。請參閱「一 臨床開發計劃」。

RegeneRx及其合營企業在美國進行的III期ARISE-2臨床試驗(NCT02974907) (主要基於RegeneRx的年報及新聞稿)

概覽。ARISE-2為一項III期多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，旨在評估RGN-259用於治療干眼病體徵及症狀的安全性及療效。

試驗設計。該臨床試驗設計作為28天每天四次在每隻眼睛直接滴注0.1% RGN-259與安慰劑的比較。主要終點包括在第29天眼部不適及角膜螢光素染色減少。次要終點包括角膜螢光素染色、淚膜破裂時間、淚液分泌測試結果及眼表疾病指數評分(所有這些均為淚液分泌充足性的指標)減少或改善。

試驗狀態。該試驗於2016年11月啟動，並於2018年3月完成。該試驗招募了601名隨機患者。

療效數據。該試驗顯示，與安慰劑相比，0.1% RGN-259對干眼病的多項體徵及症狀在統計學上有明顯改善：

- **症狀療效：眼部不適減輕。**與安慰劑組相比，在第15天時，RGN-259治療組的眼部不適症狀相對基線變化在統計學上顯示出明顯減輕(p=0.0149)。

業 務

- **體徵療效：眼表染色減少。**角膜螢光素染色為一種檢測角膜上皮損傷的測試。通過在眼表上敷用螢光素（一種橙色染料），角膜的受損部分將被染色。因此，眼表染色的減少表明受損角膜表面上皮層的修復。對於在基線上的角膜螢光素染色測試及淚液分泌測試結果不佳的患者，在第15天及第29天時，RGN-259在減少角膜螢光素染色上對比基線變化顯示出優於安慰劑（分別為 $p=0.0207$ 及 0.0254 ）。由於研究人群有限且多元化程度較低，因此ARISE-2無法成功複製ARISE-1的結果。

安全性數據。試驗中並無發生與藥物有關的重大不良或嚴重不良事件。

RegeneRx及其合營企業在美國進行的II/III期ARISE-1臨床試驗(NCT02597803) (主要基於RegeneRx的年報及新聞稿)

概覽。ARISE-1為一項II/III期多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，旨在評估RGN-259用於治療干眼病體徵及症狀的安全性及療效。

試驗設計。該試驗設計作為28天中每天四次直接滴注0.05%及0.1% RGN-259與安慰劑的比較。主要終點包括在第28天眼部不適及角膜螢光素染色減少。次要終點包括在第7、14及28天淚膜破裂時間、淚液分泌測試結果及眼表疾病指數評分（所有這些均為淚液分泌充足性的指標）改善。

試驗狀態。該試驗於2015年9月啟動，並於2016年7月完成。總共招募了317名隨機患者。

療效數據。該試驗顯示，在28天的給藥期內，0.05%及0.1% RGN-259對干眼病的多項體徵及症狀在統計學上有明顯改善：

- **症狀療效：眼部不適減輕。**結果表明，給藥28天後，RGN-259在受控的不利環境(CAE)及自然環境下均具有減輕眼部不適的速效作用。CAE為一種旨在測量患者承受眼表急性不利環境挑戰的能力的模型。在第28天（給藥的最後一天），與安慰劑相比，施用0.1% RGN-259的患者在CAE暴露期間眼部不適在統計學上有明顯減輕($p=0.043$)。與安慰劑相比，在0.05%及0.1% RGN-259治療組中亦觀察到第28天時在CAE暴露後眼部不適在統計學上有明顯改善（分別為 $p=0.0366$ 及 $p=0.0072$ ），這表明劑量依賴性反應。在自然

業 務

環境下，與安慰劑相比，施用0.05%及0.1% RGN-259的患者在第28天時觀察到眼部不適在統計學上有明顯改善（分別為 $p=0.022$ 及 $p=0.006$ ）。

- **體徵療效：角膜熒光素染色減少。** RGN-259於在基線上的淚膜破裂時間受損的患者減少角膜熒光素染色。在該人群中，與安慰劑相比，施用0.1% RGN-259的患者在第28天時角膜熒光素染色($p=0.034$)及角膜下染色($p=0.003$)在統計學上有明顯減少。與安慰劑相比，在第14天時亦觀察到角膜下染色的減少($p=0.035$)。

安全性數據。 試驗中並無發生治療中出現的重大不良事件。RGN-259對患者耐受良好且舒適，而滴注時無刺激。

競爭

干眼病的傳統治療選擇僅限於人工淚液及潤滑劑，淚液只能暫時緩解症狀，而不能解決潛在的病因。根據灼識的資料，中國約15%的干眼病患者存在角膜上皮缺損。作為一種基於胸腺素 $\beta 4$ 的潛在同類首創的滴眼液，RGN-259使用多種方法解決干眼病病理增加上皮細胞遷移及減少炎症，從而積極促進角膜上皮修復，安全性良好。截至最後實際可行日期，除RGN-259外，全球尚無已上市或處於臨床階段的基於胸腺素 $\beta 4$ 的干眼病藥物。此外，我們相信，RGN-259的抗炎及修復角膜上皮的雙重特性的新療法，對我們干眼病特許權中的其他候選藥物進行補充。請參閱上文「－優勢」。

臨床開發計劃

利用這項正在進行的ARISE-3 III期臨床試驗的結果，我們計劃於2022年下半年向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請。我們計劃於2023年在中國啟動III期試驗，我們的目標是於2025年向國家藥監局提交新藥申請。

許可

於2012年7月，李氏大藥廠（香港）與RegeneRx訂立許可協議，以在大中華區許可RGN-259及RegeneRx開發的另外兩種基於胸腺素 $\beta 4$ 的候選藥物。於2019年2月，該協議已由李氏大藥廠（香港）修訂並轉讓予我們，而該協議並無任何經濟變化。請參閱「－合作及許可協議－RGN-259的許可」。

業 務

我們最終未必能成功開發和銷售RGN-259

環孢素A／瑞巴派特眼凝膠

環孢素A／瑞巴派特眼凝膠為一種具有抗炎和淚膜穩定雙重機制的創新型組合眼膠，對於對外用環孢素A無反應的患者（根據灼識的資料，估計佔全球中重度干眼病患者總人數的20%至30%）可能具有更好的療效。於我們的臨床前研究中，環孢素A／瑞巴派特眼凝膠於穩定的兔干眼病模型中對改善干眼病體徵及症狀具有明顯效果。我們計劃於2022年上半年就環孢素A／瑞巴派特眼凝膠候選藥物向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請，並於2022年下半年在中國啟動I期臨床試驗。

作用機制

干眼病為一種複雜的眼表疾病，具有淚膜不穩定及高滲透壓的特性。慢性炎症在干眼病的發生及發展中起關鍵作用。請參閱「一環孢素A眼凝膠－作用機制」。此外，由於淚膜由脂質層、水層及粘蛋白層組成，因此水、粘蛋白或脂質產生的減少亦是干眼病的主因。通過將環孢素A與瑞巴派特以固定劑型組合，環孢素A／瑞巴派特眼凝膠被設計為一種雙功能藥物，可同時通過環孢素成分抑制炎症及通過瑞巴派特成分上調角膜及結膜的粘液分泌以增加淚液分泌。我們預期環孢素A／瑞巴派特眼凝膠的雙重作用機制將進一步提高環孢素A眼凝膠單一療法的治療功效。有關環孢素A的抗炎作用，請參閱「一環孢素A眼膠－作用機制」。

瑞巴派特為一種經過臨床驗證並已在日本上市的粘蛋白促分泌劑藥物。眼表面的粘蛋白可分為兩種類型：(i)與膜相關的粘蛋白(MUC1、MUC4、MUC16)，該等粘蛋白在角膜及結膜上皮的細胞膜上表達；及(ii)分泌型粘蛋白(MUC5AC)，由結膜杯狀細胞產生並釋放到淚液中。作為一種粘蛋白促分泌劑，瑞巴派特不僅可有效治療因淚液缺乏及粘蛋白減少引起的角膜上皮損傷，而且還可用作角膜及結膜表面微結構的治療修復，有助於淚膜穩定。此外，研究表明瑞巴派特可抑制炎症細胞因子(如IL-8或TNF- α)的產生，因此可抑制眼表炎症。

當前國家藥監局註冊的所有外用環孢素A及粘蛋白促分泌劑均為單一療法。為提高環孢素A單一療法對患者的療效及應答率，並盡可能擴大我們在研產品的市場價值，我們正開發用於治療干眼病的創新型雙功能環孢素A／瑞巴派特眼凝膠候選藥物。

優勢

與環孢素A眼科藥物相比，環孢素A／瑞巴派特眼凝膠通過將瑞巴派特與環孢素A結合採用抗炎及淚膜穩定的雙重機制，因此預期對於對外用環孢素A藥物應答不足的患者可能具有更好的療效。

業 務

臨床前研究

在我們的兔子干眼病模型臨床前研究中，每隻兔子的一隻眼在五週中局部施用0.1%氯化苯甲烴銨(BAC)，以誘發干眼病綜合症。兔子按照1:1的比率隨機分配，接受環孢素A／瑞巴派特眼凝膠或陰性對照組。治療兩週後，在第35天建立穩定的干眼病模型，進行角膜熒光素染色(反映角膜上皮受到的損傷)，淚液分泌試驗(反映淚液的分泌)及結膜印象細胞學(反映結膜杯狀細胞數量)。結果顯示，在局部施用0.1% BAC五週誘導產生的穩定兔子干眼病模型中，環孢素A／瑞巴派特眼凝膠在治療角膜上皮損傷及增加淚液產生方面表現出療效。

競爭

外用環孢素A藥物為用於中重度干眼病治療的標準治療及最暢銷的抗炎藥物。有關外用環孢素A藥物的競爭詳情，請參閱「環孢素A眼凝膠－競爭」。儘管外用環孢素A藥物可改善干眼病的體徵及症狀，但灼識估計，可能由於干眼症的複雜病因，全球所有中重度干眼病患者中有20%至30%對外用環孢素A藥物不應答。

在全球市場，自2012年以來，商品名為Mucosta的2%瑞巴派特眼用混懸液已在日本獲批用於干眼病治療。在中國，截至最後實際可行日期，瑞巴派特並無在市面上銷售，但有一種瑞巴派特候選藥物處於臨床開發，詳情載列如下：

中國處於臨床階段的粘蛋白促泌劑								
名稱	化合物	製劑	劑量	公司	類別	機制	階段	首次公佈日期
瑞巴派特	瑞巴派特	滴眼液	每天四次	恒瑞醫藥／ 成都盛迪醫藥	小分子藥物	粘蛋白促進因子	其他 ⁽¹⁾	2017年1月12日

(1) 其他指候選藥物處於臨床階段，但並未在藥品評審中心官方網站披露其開發階段資料。

資料來源：國家藥監局；灼識報告

臨床開發計劃

截至最後實際可行日期，我們尚未就環孢素A／瑞巴派特眼凝膠候選藥物與國家藥監局進行任何重要監管溝通。我們計劃於2022年上半年就環孢素A／瑞巴派特眼凝膠候選藥物向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請，並於2022年下半年在中國啟動I期臨床試驗。

業 務

我們最終未必能成功開發和銷售環孢素A／瑞巴派特眼凝膠

IC-265

IC-265為一種由高度選擇性且強效的Syk酪氨酸激酶抑制劑組成的滴眼液，具有廣泛的抗感染作用，且我們認為抗過敏作用／廣泛的抗感染作用已在減輕過敏性結膜炎體征方面顯現一般療效。我們正開發主要用於治療干眼病及可能用於治療葡萄膜炎（葡萄膜炎症）的IC-265。

我們於2020年7月授權引進IACTA的IC-265。II期臨床試驗已於2018年2月完成，該試驗評估了IC-265在治療過敏性結膜炎中的安全性及療效。IACTA計劃於2021年第二季度在美國啟動另一項II期臨床試驗，以評估IC-265用於治療干眼病的安全性及療效。

我們計劃於2021年第三季度提交針對干眼病適應症的臨床研究用新藥申請。我們計劃於2022年上半年在中國啟動用於治療干眼病的II期臨床試驗，並可能視乎IACTA用於治療干眼病的II期臨床結果決定直接於中國進入III期臨床試驗。我們計劃於2025年向國家藥監局提交新藥申請。我們亦擬開發IC-265用於治療葡萄膜炎，並計劃於2021年第四季度提交針對葡萄膜炎適應症的臨床研究用新藥申請。

作用機制

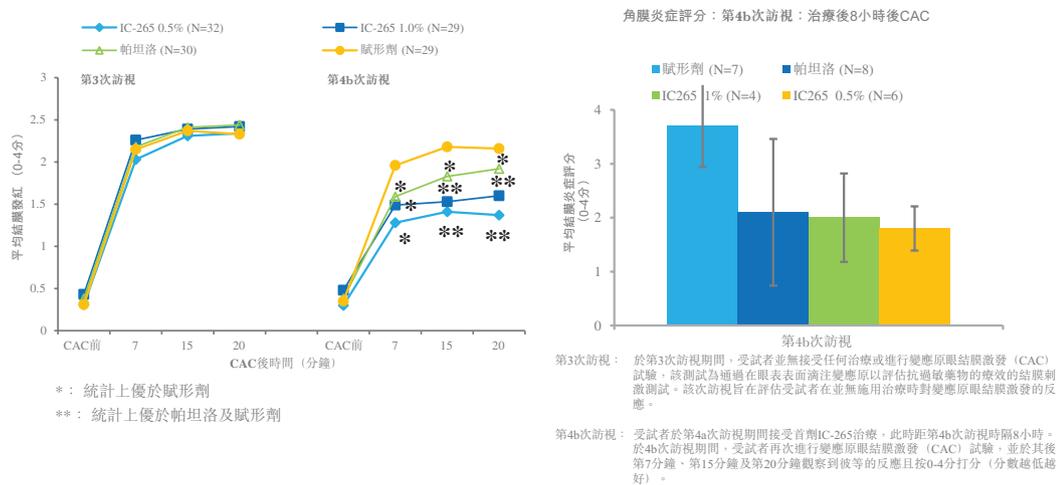
干眼病的核心機制主要始於因多項因素及疾病驅動的低淚流或高蒸發，從而導致淚液高滲透壓。這種高滲透壓通過激活眼表面的一系列炎症事件並將炎性介質釋放到淚液中而導致對表面上皮的損傷。IC-265通過消除惡性炎症週期而起作用。Syk在B細胞（一種負責介導免疫活性的白血細胞）內激活信號中起著中樞作用。具體而言，Syk為激活眼部炎症級聯反應的關鍵起點。通過抑制Syk的活性，IC-265中的Syk酪氨酸激酶抑制劑能夠阻斷多種導致干眼病的下游信號通路。

優勢

- **控制炎症及發紅療效。** IC-265具有廣泛的抗感染作用，且已在減輕過敏性結膜炎體征方面顯現一般療效。由於發紅及炎症為干眼症的主要症狀，已完成用於治療過敏性結膜炎的II期臨床試驗顯示IC-265對控制發紅及炎症具有較好療效，令IACTA認為其將成為治療干眼病的良好候選藥物。尤其是，II期臨床試驗表明IC-265相比帕坦洛（中國市場上治療過敏性結膜炎的最暢銷藥物）在變應原眼結膜激發模型下給藥8小時後在減輕眼紅方面療效

業 務

更好，在減輕炎症方面與帕坦洛效果相同。下圖載列IC-265 II期臨床試驗的結果，列示在各時間點IC-265在控制眼紅及炎症方面的療效。有關此次臨床試驗的其他詳情，請參閱「—IC-270—臨床試驗數據概要」：



資料來源：IACTA

臨床試驗資料概要

II期臨床試驗已於2018年2月完成，該試驗評估了IC-265在治療過敏性結膜炎方面的安全性及療效。該試驗的結果表明，IC-265在控制發紅及發炎方面具有療效。基於在控制發紅及發炎的療效，IACTA認為IC-265為治療干眼病的良好候選藥物。有關該試驗的詳情，請參閱「—IC-270—臨床試驗數據概要」。IACTA計劃於2021年在美國啟動II期臨床試驗，以進一步評估IC-265在治療干眼病方面的療效及安全性。

競爭

在中國，干眼病的治療選擇有限，中國最常使用人工淚液及潤滑劑治療干眼病。然而，人工淚液及潤滑劑只能暫時緩解症狀，而不能解決潛在病因。此外，人工淚液無法有效治療中重度干眼病。在全球，過去二十年中，針對干眼病各種不同病理生理原因的更有效的眼科藥物已獲批，包括抗炎藥及其他免疫調節劑。另外，針對新通路、探索新作用機制或新型製劑的臨床研究藥物數量日益增多。Syk酪氨酸激酶抑制劑為通過阻斷眼部炎症級聯反應治療干眼病的可能新通路之一。根據灼識的資料，截至最後實際可行日期，並無基於酪氨酸激酶抑制劑的已上市或處於臨床階段的干眼病療法。

業 務

臨床開發計劃

IACTA計劃於2021年開展II期臨床試驗，以進一步評估IC-265在治療干眼病方面的療效。該試驗的臨床試驗數據預計於2022年將可獲得。我們計劃於2021年第三季度提交針對干眼病適應症的臨床研究用新藥申請。我們計劃於2022年上半年在中國啟動一項用於治療干眼病的II期臨床試驗，並可能視乎IACTA的II期臨床結果決定直接於中國進入III期臨床試驗。我們計劃於2025年向國家藥監局提交新藥申請。我們亦擬開發IC-265用於治療葡萄膜炎，並計劃於2021年第四季度提交針對葡萄膜炎適應症的臨床研究用新藥申請。

許可

於2020年7月，我們與IACTA訂立許可協議，以許可在大中華區及東南亞若干國家使用與IC-265及IC-270相關的若干專利及專業知識。請參閱「一 合作及許可協議— IC-265及IC-270的許可」。

我們最終未必能成功開發和銷售IC-265

濕性老年性黃斑變性藥物產品管線

濕性老年性黃斑變性及其市場機遇

濕性老年性黃斑變性為中國及全球50歲以上人群視力喪失及失明的主要原因。其為一種與黃斑有關的慢性、進行性疾病，而黃斑為負責視覺的視網膜中央部分。其特徵在於因視網膜下新生血管的異常增生而導致黃斑中的液體滲漏。在中國，根據灼識的估計，2019年中國濕性老年性黃斑變性的患病人數為3.9百萬人，遠高於美國的0.4百萬人。然而，於2019年，中國濕性老年性黃斑變性的診斷率僅為2.6%，帶來241.5百萬美元的濕性老年性黃斑變性藥物市場，遠低於美國的34.5%診斷率及12億美元的濕性老年性黃斑變性藥物市場。在人口加速老齡化的驅動下，預計於2030年，中國的濕性老年性黃斑變性患者人數將增長至5.2百萬人。患者人數的不斷增長及診斷的不斷改進預示著巨大的市場潛力。根據灼識的資料，於2030年，中國濕性老年性黃斑變性藥物的市場規模預計將增長至35億美元，自2019年起的複合年增長率為27.5%。

業 務

濕性老年性黃斑變性的標準治療為按照獲批准藥物的標籤通常每月或每兩月進行玻璃體內注射抗VEGF藥物。慢性治療通常需要四至五年。因此，由於需要頻繁就醫進行侵入性治療，玻璃體內注射抗VEGF藥物療法對年長患者及其照管人存在大量治療負擔。此外，原研藥高昂的成本可能阻礙治療。該等因素導致遵醫囑性較差並加重視力受損。治療不足的情況在中國十分普遍，根據灼識的資料，每名濕性老年性黃斑變性患者每年平均僅給藥2.8次的抗VEGF藥物。因此，平均視力結果較差。

我們旨在通過減輕治療負擔同時維持視力的方式轉變濕性老年性黃斑變性的治療範式(通過包含以下各項的治療方案)：(i)TAB014，為中國首款用於治療濕性老年性黃斑變性的處於臨床開發的貝伐單抗抗體，我們預計該藥物將成為具有性價比的主要療法；及(ii)PAN-90806，一種顛覆性滴眼液製劑中的潛在同類首創抗VEGF製劑，我們相信該藥物將作為濕性老年性黃斑變性前所未有的便捷維持療法，能夠大幅降低所需的注射頻率。

PAN-90806

PAN-90806為一種用於治療濕性老年性黃斑變性及糖尿病性黃斑水腫的顛覆性滴眼液製劑的潛在同類首創抗VEGF製劑。PAN-90806是一種具有穿透眼前節的最佳理化性質的小分子化合物，可以局部給藥至眼後。在一項已完成的I/II期臨床試驗中，PAN-90806在每天一次的給藥方案下以滴眼液形式顯示出良好的療效及合理的安全性及耐受性特徵。若獲批准，其將作為維持療法提供了前所未有的便捷治療選擇，降低了主流抗VEGF療法中的玻璃體內注射率及相關治療負擔，同時維持視力穩定性。其預計將通過提升患者舒適性、接受性及遵醫囑性大幅減少治療中斷的情況並減緩相關疾病的進展。

我們已獲得PanOptica的獨家許可，可在大中華區、韓國及若干其他東南亞國家開發及商業化PAN-90806。請參閱「一合作及許可協議－PAN-90806的許可」。我們計劃於2022年下半年就PAN-90806向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請。待獲監管批准後，我們計劃利用PanOptica有關濕性老年性黃斑變性的試驗結果，於2023年在中國啟動II期橋接研究，並於2025年啟動濕性老年性黃斑變性的III期關鍵試驗。

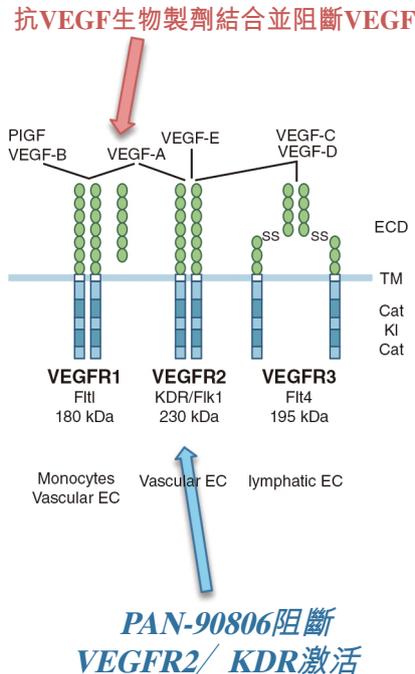
作用機制

濕性老年性黃斑變性由視網膜下脈絡膜層中新生血管的異常增生引起。新生血管異常，可引起視網膜液體滲漏，導致「濕性」老年性黃斑變性，並引起視覺扭曲及經常性的急性視力喪失。血管內皮生長因子(VEGF)為一個生長因子蛋白家族，可通過與VEGF受體(即VEGFR)相互作用來刺激多種細胞。VEGF信號在視網膜中舉足輕重，

業 務

包括增加血管滲透性及促進皮內細胞遷移及擴散。阻斷VEGF信號傳導是一種經臨床驗證機制，可減少與濕性老年性黃斑變性和其他眼病（如糖尿病性黃斑水腫）有關的血管液體滲漏（即抗滲透作用）。

與中國所有獲批的抗VEGF藥物及靶向VEGF家族的幾乎所有臨床階段的濕性老年性黃斑變性候選藥物不同，PAN-90806通過抑制VEGF受體2(VEGFR2)的酪氨酸激酶活性來阻斷VEGF信號傳導途徑，如下列圖A所示：



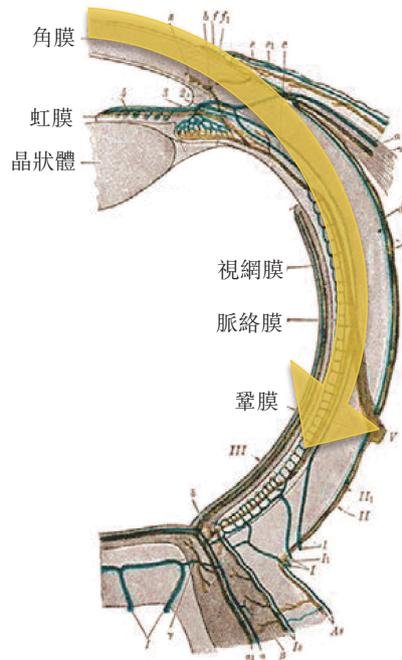
附註：

- (1) VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C及VEGF-D均屬於VEGF家族。VEGF-E為一種以病毒編碼的VEGF相關蛋白。
- (2) VEGFR-1，亦稱為fms樣酪氨酸激酶1(Flt-1)，為一種亞型VEGFR，可與VEGF-A及VEGF-B結合。
- (3) VEGFR-2，亦稱為激酶插入結構域受體(KDR)或胎肝激酶1(Flk1)，為一種亞型VEGFR，可與VEGF-A、VEGF-C及VEGF-E結合。
- (4) VEGFR-3，亦稱為fms相關的酪氨酸激酶4(Flt-4)，為一種亞型VEGFR，可與VEGF-C、VEGF-D及VEGF-E結合。

由於小分子化合物固有的物化結構及最佳給藥劑型要求，其作為外用製劑具有進入眼內的可變能力。眼表除需要分子具有最佳的緩衝作用、足夠的溶解性及良好的自由藥物分佈，不受蛋白質結合的阻礙外，還需要分子達到親水性及親脂性的平衡，才

業 務

能滲透眼表。PAN-90806是一種小分子化合物，具有理想的親脂性和新水性，既能滲透富含油脂的角膜和結膜上皮，又能滲透富含水分的鞏膜，因此局部給藥後不容易被沖洗掉。如此優異的物化特性使得外用眼科藥物製劑置於眼表，將藥物送至角膜和結膜表面，然後通過鞏膜和脈絡膜血管利用周向途徑，實現於眼球後段(如脈絡膜和視網膜)的有效濃度，這已被對包括非人靈長類動物在內的多種動物物種進行的多項可重複性藥代動力學研究所證實。下圖說明PAN-90806的周向遞送途徑：



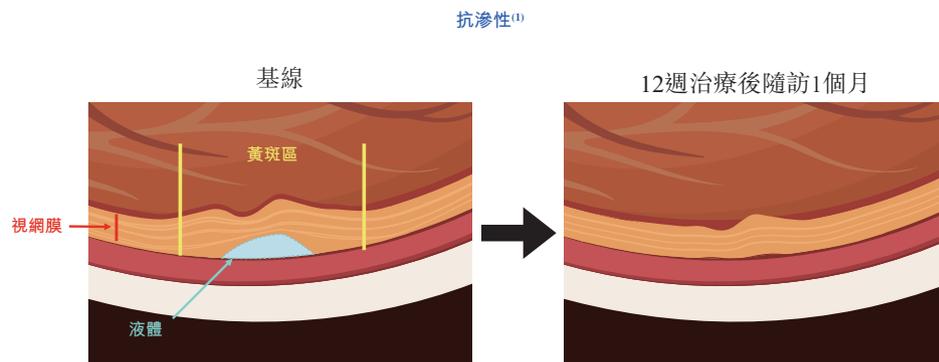
業 務

優勢

我們認為PAN-90806與目前需要玻璃體內注射的抗VEGF藥物相比具有以下優勢：

- **創新製劑及給藥途徑。**因分子較大及理化特性使然，用於治療眼部疾病的當前抗VEGF生物製劑需要施用玻璃體內注射。PAN-90806為具有良好理化特性的甄選小分子化合物，令其可穿透眼角膜、結膜上皮及鞏膜透過週緣血管路徑到達脈絡膜及視網膜。在對PAN-90806於滴眼液製劑的PK研究中，就於兔子、狗及猴子等不同動物眼內組織的藥物濃度而言，有關遞送路徑已被證明有效。請參閱「一 作用機制」及「一 臨床前研究（基於PanOptica發佈的臨床前研究）」。下列圖表說明視網膜OTC掃描顯示於I/ II期臨床試驗（（PAN-01-102））中PAN-90806的抗滲透作用：

單一療法 pan-90806



(1) 來自I/ II期臨床試驗的一名患者。

- **明顯改善遵醫囑性及減輕治療負擔。**
 - **減少頻繁的醫生訪視。**PAN-90806是顛覆性的滴眼液製劑，可自行給藥。因此，PAN-90806將減少現有抗VEGF藥物所需注射頻次及相關醫生診室訪視次數，從而減輕患者及其家人和其他護理人員的治療負擔。

業 務

- 顯著減少侵入性注射，同時維持視力穩定性。在PanOptica對PAN-90806進行的I/II期臨床試驗中，在施用PAN-90806的所有51名入組患者中，有26名(51%)在無需使用抗VEGF注射劑救治的情況下即可實現臨床改善或疾病穩定性(Lucentis在該試驗中用作救治藥物)。每名患者注射Lucentis(雷珠單抗)注射劑平均次數少於1次。根據四個月(16週)內Lucentis(雷珠單抗)的標籤每月注射次數，在傳統的抗VEGF療法中，51名患者將需要施用合共204次玻璃體內注射(每人四次)。該試驗的結果表明，施用PAN-90806的患者避免約79%的該按標籤要求注射，如下文所示：

每名患者救治平均次數<1 (所有患者)				
	2mg/ml N=17	6mg/ml N=18	10mg/ml N=16	總計 N=51
至少1次注射雷珠單抗的受試者	7 (41.2%)	9 (50.0%)	9 (56.3%)	25 (49.0%)
每名患者注射雷珠單抗的平均次數	0.82	0.83	0.81	0.82
每名患者避免注射雷珠單抗的平均次數	3.18	3.17	3.19	3.18
所有患者避免注射雷珠單抗的總次數	54 (79.4%)	57 (79.2%)	51 (79.7%)	162 (79.4%)

資料來源： PanOptica在美國眼科學會年會眼科創新峰會上發佈演示資料

- 改善遵醫囑性及延緩病情惡化。我們認為，若獲批准，PAN-90806將作為維持療法為患者帶來一種前所未有的便捷且提供侵入性更低的治療選擇。預計其將通過提升患者舒適性、接受性、便捷性及遵醫囑性大幅減少治療中斷的情況，從而延緩相關病情惡化。

選定臨床試驗數據概要

在美國及歐洲的PAN-01-102(基於PanOptica在美國眼科學會年會眼科創新峰會上發佈的公告及發佈的數據演示資料)

概覽。PAN-01-102試驗為一項I/II期、隨機、雙盲、劑量研究，旨在評估PAN-90806滴眼液(停用)單一療法在未接受治療的濕性老年性黃斑變性患者上分別施用2 mg/ml、6 mg/ml及10 mg/ml三種劑量的安全性及耐受性。

業 務

試驗設計。患有免治療活動性濕性老年性黃斑變性並伴有脈絡膜新生血管的患者將入組並按1:1:1的比率被隨機分為三個每日給藥一次的PAN-90806單一療法組（2 mg/ml、6 mg/ml及10 mg/ml），為期12週的治療期。主要終點為以不良事件評估的安全性及耐受性。次要終點為抗VEGF的生物應答（即光學相干斷層掃描顯示視網膜厚度減少及／或視力改善（最佳矯正視力），以及熒光素血管造影顯示損傷穩定或減少的證據）。該研究方案允許在經獨立閱讀中心確認存在急救資格的情況下在12週研究的第二週開始使用抗VEGF生物製劑Lucentis（雷珠單抗）進行急救用藥注射。在PAN-90806停用後，研究人員將隨訪患者一個月（第16週）。

試驗狀態。該試驗於2018年5月啟動，並於2019年6月已完成。合共招募51名患者，其中2 mg/ml劑量組17名，6 mg/ml劑量組18名及10 mg/ml劑量組16名。

安全性數據。在該試驗中，PAN-90806具有合理安全性及良好耐受性的特性，並無重大或嚴重的與藥物相關的安全問題或趨勢。PAN-90806亦表現出良好的耐受性及安全性。主要安全性結果概述如下：

- 九名患者(17.6%)出現至少一次與PAN-90806有關的不良事件，沒有出現嚴重不良事件。五名患者(9.8%)出現六次與PAN-90806有關的角膜不良事件；
- 三名患者在第12週訪視前中斷滴眼液治療；該等中斷中的兩例被認為與PAN-90806有關。該等患者的中度角膜上皮染色在停用PAN-90806後恢復至基線水平；
- 報告的眼部不良事件通常與使用常見外用眼藥治療後的許多其他臨床研究中所觀察到的情況整體一致，如最小程度的瘙癢、灼熱及發紅；及
- 報告的非眼部事件與在患有濕性老年性黃斑變性的老年人群中觀察到的情況一致。

療效數據。PAN-90806在該試驗中顯示出良好的療效。通過接受治療後（第16週）的訪視，僅施用PAN-90806的51名入組患者中有26名(51%)已完成該試驗而無需使用抗VEGF眼內注射藥物進行救治，這26名患者中有23名(88%)從視敏度變化及酶或視網膜厚度變化來看實現了臨床改善或病情穩定。其他25名患者至少施用一次Lucentis救治注射，乃由於疾病進展（視力及／或光學相干斷層掃描特徵惡化）。與並無進行救治的患者相比，從視網膜加厚（以中央亞視場厚度(CST)計）及視敏度處於基線水平來看進行救治的患者的濕性老年性黃斑變性出現惡化。

業 務

根據四個月（16週）中在標注核准範圍內每月注射Lucentis（雷珠單抗）方案，51名患者需要總共施用204次玻璃體內注射（每人四次）。該試驗的結果表明，患者避免約79%的按標籤要求進行玻璃體內注射。請參閱「－優勢－明顯改善遵醫囑性及減輕治療負擔」。

臨床前研究（基於PanOptica發佈的臨床前研究）

已進行廣泛的非臨床研究，並支持PAN-90806用於治療新生血管性眼病中潛在作用。主要證據包括：

- PK研究表明，滴眼液中的PAN-90806通過眼前部的圓週血管路徑到達眼後部的目標組織，這表明PAN-90806可穿透結膜及鞏膜進入脈絡膜毛細血管循環到後極。眼部組織中PAN-90806的濃度已在兔子、狗及猴子身上得到驗證。眼部組織中PAN-90806的濃度由高到低分佈在角膜、脈絡膜、視網膜及眼房水中。一項在非人靈長類動物中使用混懸製劑進行的為期三週的眼部PK研究的代表性結果顯示，在第21天最後一次給藥後的一小時內，角膜和中央脈絡膜的藥物水平如下：

劑量／頻次	中央脈絡膜			毒性發現
	(μM)	角膜(μM)	結膜(μM)	
2 mg/ml Bid	0.732	2.82	7.84	無
4 mg/ml Qd	0.552	2.88	8.24	無
6 mg/ml Qd	1.01	4.77	3.96	無
6 mg/ml Bid	1.54	4.92	8.69	無
10 mg/ml Qd	1.72	5.45	29.0	無

* 縮略詞：Qd = 每天一次；Bid = 每天兩次

支持分佈途徑論點的該等組織水平並不取決於透過眼睛的擴散而取決於圍繞眼睛的擴散，眼睛後部（中心脈絡膜及視網膜）藥物濃度大幅高於通常為個位數納摩爾級或更低水平的房水和玻璃體液藥物濃度（如可檢測，數據並無顯示）。因此，預計PAN-90806將有充分受體佔用，而此為臨床療效具重要意義的要求。

- 在採用激光誘導的CNV小鼠模型的臨床前研究中，局部眼部溶液0.2% PAN-90806能夠預防CNV病狀，達到與單次玻璃體內注射小鼠抗VEGF mAb的類似的功效。此表明PAN-90806在有效的動物模型上有良好療效。

業 務

競爭

在中國及全球範圍內，濕性老年性黃斑變性的現行標準治療為玻璃體內注射抗VEGF藥物。截至最後實際可行日期，中國有三種用於治療濕性老年性黃斑變性的獲批抗VEGF藥物，即諾華銷售的Lucentis（雷珠單抗）、成都康弘銷售的Lumitin（康柏西普）及拜耳銷售的Eylea（阿柏西普），2019年銷售額合共約為395百萬美元。截至同日，在全部17種國家藥監局註冊的用於濕性老年性黃斑變性治療的臨床階段候選藥物中，16種為生物製劑，均需要進行玻璃體內注射。有關中國濕性老年性黃斑變性藥物及候選藥物的詳情，請參閱「-TAB014- 競爭」。

在中國所有獲批的用於治療濕性老年性黃斑變性的臨床階段藥物中，只有CM082（卡南吉醫藥科技正在開發的靶向VEGF信號傳導的II期候選藥物）正在研製一種口服片劑。然而，研究表明，與直接靶向作用於作用區的局部藥物遞送相比，口服藥物更難以到達眼後部並可能引起全身及脫靶副作用。美國CM082的臨床試驗已因安全擔憂而停止。PAN-90806為新型滴眼液製劑中的小分子化合物，其理化特性可使PAN-90806能夠局部遞送至眼後，同時限制全身性接觸。下表載列CM082與PAN-90806的比較：

名稱	化合物	劑型	靶點	公司	開發階段
CM082	小分子藥物	片劑	VEGFR/PDGFR	卡南吉醫藥科技	II期
PAN-90806	小分子藥物	滴眼液	VEGFR2	本集團	臨床前階段

資料來源：國家藥監局；FDA；灼識報告

業 務

臨床開發計劃

截至最後實際可行日期，我們尚未就PAN-90806與國家藥監局進行任何重大監管溝通。我們計劃於2022年下半年就PAN-90806向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請。待監管批准後，我們計劃利用PanOptica有關濕性老年性黃斑變性的試驗結果於2023年在中國啟動II期橋接研究，並於2025年在中國啟動濕性老年性黃斑變性的III期關鍵試驗。

許可

我們已獲得PanOptica的獨家許可，可在大中華區、韓國及若干其他東南亞國家開發及商業化PAN-90806。請參閱「— 合作及許可協議 — PAN-90806的許可」。

我們最終未必能成功開發和銷售PAN-90806

TAB014

TAB014為中國首款用於治療濕性老年性黃斑變性的臨床階段基於貝伐單抗的抗體。貝伐單抗為一種經過臨床驗證的抗VEGF藥物。在全球，儘管貝伐單抗僅獲批通過靜脈內輸注進行腫瘤治療，但通過玻璃體內注射將貝伐單抗用於治療在標注核准範圍外的濕性老年性黃斑變性有所增加。世衛組織基本藥物清單亦列出貝伐單抗用於眼疾的治療。TAB014乃基於貝伐單抗研發，但由於貝伐單抗並無獲批治療任何眼科適應症或進行玻璃體內注射，TAB014在中國向國家藥監局登記為用於濕性老年性黃斑變性適應症的1類新藥途徑。

我們已獲得東曜藥業的獨家許可，可將TAB014在中國商業化用於治療新生血管相關的眼病。請參閱「— 合作及許可協議 — TAB014的許可」。我們目前正在中國開展TAB014的I期臨床試驗，並預計於2021年第三季度完成該試驗。於2020年1月，TAB014被國家衛生健康委醫藥衛生科技發展研究中心認定為重大新藥創制科技重大專項。由於TAB014乃基於經過臨床驗證的貝伐單抗，預期其將跳過II期臨床試驗，直接進入III期試驗。我們預期TAB014的III期臨床試驗將於2021年第二季度啟動，並將於2023年完成。我們計劃於2024年前向國家藥監局提交TAB014的新藥申請。

業 務

作用機制

貝伐單抗為一種經臨床驗證的抗VEGF藥物，可阻斷VEGF-A (VEGF家族的其中一類)。貝伐單抗通過與VEGF-A結合，可阻止VEGF-A與其受體 (VEGF受體2(VEGFR2)) 的相互作用，從而阻斷VEGF信號傳導，吸收液體滲漏。請參閱「-PAN-90806- 作用機制」。

臨床試驗概要

根據TAB014授權引進協議，我們與東曜藥業應成立聯合發展委員會以監督TAB014在中國的臨床開發及商業化。於2020年1月，TAB014被國家衛生健康委醫藥衛生科技發展研究中心認定為重大新藥創制科技重大專項。

I期臨床試驗

概覽。該I期臨床試驗針對若干濕性老年性黃斑變性患者進行，旨在評估一次單劑量及多劑量注射後TAB014的安全性、PK及療效。

試驗設計。I期臨床試驗包括兩個部分。在第一部分研究中，招募五名受試者，每名受試者將接受一至三次玻璃體內注射1.25 mg (0.05 ml)的TAB014，以評估在該劑量水平下TAB014的安全性、PK及療效 (除非發生劑量限制性毒性(DLT)事件)。在第二部分研究中，先招募八名受試者 (A組)，每名受試者將接受注射1.25 mg (0.05 ml)的TAB014。經評估安全性及耐受性後，將招募另外8名受試者 (B組)，每名受試者將接受注射2.5 mg (0.10 ml)的TAB014。如TAB014屬耐受性，且未觀察到DLT，則該組中的受試者將繼續以其原劑量水平再接受兩次注射，間隔28天，在第三次注射後進行最長為期八週的隨訪。安全性終點主要包括不良事件、嚴重不良事件及AESIs。PK終點包括AUC及 $t_{1/2}$ (濃度降低至數值50%所需的時間)。療效終點主要包括最佳矯正視力 (BCVA)、中央黃斑厚度 (CMT)、中央亞視場厚度 (CSFT) 的變化。血漿中的VEGF水平將會被計算得出。

業 務

試驗狀態。該試驗於2018年6月啟動。截至2020年6月20日（該試驗的最新可獲得的研究數據的截止日期）：(i)第一部分研究已完成；及(ii)第二部分研究正在進行中。1.25 mg (0.05ml)組已完成受試者入組；六名受試者接受三次注射，兩名受試者接受兩次注射。2.5 mg (0.10ml)組仍在進行受試者招募。基於上文所述，可獲得的結果全部為1.25 mg (0.05ml)劑量水平。截至最後實際可行日期，1.25 mg (0.05ml)組的8名受試者已完成注射，2.5 mg (0.10ml)組正在進行受試者招募。

安全性。截至2020年6月20日的最新可獲得結果顯示，對於濕性老年性黃斑變性患者，TAB014在1.25 mg (0.05 ml)的劑量水平下屬安全且具耐受性。在第一部分研究中，所有五名受試者出線13次不良事件，均屬1至2級，並無發生與藥物相關的治療中出現的不良事件，且並無發生DLT事件或嚴重不良事件。

截至2020年6月20日，在第二部分研究的1.25 mg (0.05 ml)組中，六名受試者的數據可得。納入的六名受試者出現13次不良事件，均屬1至2級，一名出現與藥物相關的不良事件，但並無發生DLT事件或嚴重不良事件。

療效。截至2020年6月20日，TAB014在以1.25 mg (0.05ml)的劑量水平治療濕性老年性黃斑變性方面顯示出初步療效。在第一部分研究中，受試者的BCVA有所提升而CMT及CSFT有所下降，而與接受單劑量注射的受試者相比，接受三次注射的受試者在該等測量提升方面具有較佳療效。

截至2020年6月20日，在第二部分研究的1.25 mg (0.05ml)組中，六名受試者的數據可得。在第4週，所有六名被納入的受試者的BCVA有所提升而CMT及CSFT有所下降。從第12週的基線中，三名受試者的BCVA、CMT及CSFT均有可測量的提升。

PK。截至2020年6月20日，第二部分研究的1.25 mg (0.05 ml)組中的所有八名受試者均被納入一次單劑量注射的PK分析中，但因COVID-19疫情導致的數據收集及分析延誤，多名受試者並未納入多劑量注射的PK分析中。在非頭對頭比較中，TAB014的PK曲線與貝伐單抗所呈報數據相似。

業 務

競爭

根據灼識的資料，三種抗VEGF藥物已在中國獲批用於濕性老年性黃斑變性治療，即諾華銷售的Lucentis（雷珠單抗）、成都康弘銷售的Lumitin（康柏西普）及拜耳銷售的Eylea（阿柏西普）。雖然該等藥物納入國家醫保目錄可進一步提高抗VEGF藥物在中國的滲透率，但該等品牌藥物的可獲得性仍然因其高昂成本而受到限制。根據國家醫保目錄，2019年中國品牌藥物的價格約為每次注射人民幣4,000元，這對大部分中國患者而言在經濟上負擔沉重。根據灼識的資料，在中國，醫生亦開出Avastin治療濕性老年性黃斑變性的處方，但銷售額不到過往所有濕性老年性黃斑變性藥物的5%。下表載列中國獲批用於治療濕性老年性黃斑變性的抗VEGF藥物詳情：

藥物名稱	化合物	公司	機制/藥物靶點	批准年份	納入國家醫保目錄	2019年銷售額 (百萬美元) ⁽¹⁾	價格	給藥劑量/給藥時間
Lucentis	雷珠單抗	諾華	單克隆抗體結合VEGF-A以阻止與其受體的相互作用	2011年	2017年	~210	人民幣3,950元/ 0.2毫升	0.5毫克玻璃體內注射 每月一次
Lumitin	康柏西普	康弘	融合蛋白結合VEGF-A/B/C及胎盤生長因子以阻止與其受體的相互作用	2013年	2017年	~165	人民幣4,160元/ 0.2毫升	0.5毫克玻璃體內注射 初始劑量：每月一次/3個月； 維持：每3個月一次
Eylea	阿柏西普	拜耳/ 再生元	融合蛋白結合VEGF-A/B以及胎盤生長因子以阻止與其受體的相互作用	2018年	2019年	~20	人民幣4,100元/ 0.1毫升	2毫克玻璃體內注射 初始劑量：每月一次/3個月； 維持：每2個月一次

(1) 就所有獲中國批准治療適應症（包括濕性老年性黃斑變性、DME、RVO及CNV）的總銷售額。

資料來源：國家藥監局；灼識報告

業 務

截至最後實際可行日期，已有17種國家藥監局註冊的用於治療濕性老年性黃斑變性的臨床階段候選藥物，均為抗VEGF藥物。在該17種候選藥物中，有16種需要玻璃體內注射，1種為口服片劑製劑，請參閱「－PAN-90806－競爭」。在16種抗VEGF候選藥物中，僅TAB014為在藥品註冊快速通道下用於治療濕性老年性黃斑變性的基於貝伐單抗的抗體。我們相信利用現有貝伐單抗的綜合研究及積累的Avastin於治療眼病方面的標示用途之外的實際研究開發TAB014為一種經濟有效的藥物註冊及營銷手段。鑑於中國有大量濕性老年性黃斑變性患者得不到充分治療，我們相信TAB014有很大機會成為具有性價比的主要療法。下表載列截至最後實際可行日期在中國需要玻璃體內注射的16種處於臨床階段的濕性老年性黃斑變性候選藥物的詳情：

藥物名稱	化合物	靶點	給藥途徑	給藥劑量／給藥時間	申辦方／合作方	階段	首次公佈日期
TAB014	生物製劑單抗	VEGF	玻璃體內注射	不適用	東曜藥業／本集團	I期	2018年3月21日
LY09004	生物製劑融合蛋白	VEGF	玻璃體內注射	2毫克 初始負荷劑量：每月一次／3個月； 維持期：每2個月一次，共5次	綠葉製藥 (博安生物)	III期	2020年11月3日
Faricimab	生物製劑BsAb	VEGF-A及angiopoietin 2	玻璃體內注射	6毫克 初始負荷劑量：每月一次／3個月； 維持期：每2或3或4個月一次， 為期12個月，可能再增加12個月	羅氏	III期	2020年1月13日
Brolucizumab (RTH258)	生物製劑單抗	VEGF-A	玻璃體內注射	6毫克 初始負荷劑量：每月一次／2個月； 維持期：每2或3個月一次 直至第10／11個月	諾華	III期	2019年10月25日
QL1205	生物製劑單抗	VEGF	玻璃體內注射	0.5毫克 每月一次／13個月	齊魯製藥	III期	2019年7月17日
QL1207	生物製劑融合蛋白	VEGF	玻璃體內注射	2毫克 初始負荷劑量：每月一次／3個月； 維持期：每2個月一次， 12個月內共8次	齊魯製藥	III期	2019年5月20日
HB002.1M	生物製劑融合蛋白	VEGF	玻璃體內注射	0.5毫克／2毫克 每月一次／2個月	華博 生物醫藥	II期	2020年6月9日
BAT5906	生物製劑單抗	VEGF	玻璃體內注射	2.5毫克／4毫克 每月一次／3個月， 可能再增加9個月	百奧泰	II期	2020年5月9日
SCT510A	生物製劑單抗	VEGF	玻璃體內注射	0.625毫克 每月一次／3個月	神州細胞	I期	2020年10月23日
MG021	生物製劑單抗	VEGF	玻璃體內注射	不適用	華北製藥	I期	2020年7月23日
601A	生物製劑單抗	VEGF	玻璃體內注射	不適用	三生製藥	I期	2020年1月22日
RC28-E	生物製劑融合蛋白	VEGF／成纖維細胞生長因子2	玻璃體內注射	0.5毫克／1毫克／2毫克 初始負荷劑量：每月一次／3個月； 維持期：可能每月一次／9個月	榮昌 生物製藥	I期	2020年1月15日
SOLOT-Eye	生物製劑單抗	VEGF	玻璃體內注射	不適用	蘇州思坦維 生物技術有限公司	I期	2018年11月1日
JY028	生物製劑單抗	VEGF	玻璃體內注射	不適用	東方百泰、 Jingyitaixiang	I期	2018年7月2日
TK001	生物製劑單抗	VEGF	玻璃體內注射	0.5毫克／1毫克／1.5毫克 每月一次／3個月	江蘇泰康 生物醫藥	I期	2017年6月16日
IBI302	生物製劑融合蛋白	VEGF及補體蛋白	玻璃體內注射	2毫克／4毫克 初始負荷劑量：每月一次／2個月； 維持期：可能每月一次／3個月	信達 生物製藥	Ib	2020年4月26日

資料來源：國家藥監局、灼識報告

業 務

臨床開發計劃

預計濕性老年性黃斑變性患者的III期臨床試驗將於2021年第二季度啟動，以評估TAB014的療效及安全性。III期臨床試驗預計於2023年前完成。TAB014的新藥申請預計於2024年前向國家藥監局提交。

許可

我們已獲得東曜藥業的獨家許可，可將TAB014在中國商業化用於治療與新生血管相關的眼病。請參閱「— 合作及許可協議 — TAB014的許可」。

重要監管溝通

國家藥監局於2017年7月已批准TAB014的臨床研究用新藥申請。TAB014乃基於貝伐單抗研發，但由於貝伐單抗並無獲批治療任何眼科適應症或進行玻璃體內注射，TAB014在中國向國家藥監局登記為1類新藥途徑。考慮到TAB014乃基於貝伐單抗，貝伐單抗為經過臨床驗證的抗體，在濕性老年性黃斑變性治療中具有成功的標注核准範圍外使用記錄，東曜藥業及我們已根據當前的I期試驗數據就我們是否能夠直接進入III期臨床試驗諮詢國家藥監局。國家藥監局對該方案並無提出異議。

我們最終未必能成功開發和銷售TAB014

糖尿病性黃斑水腫藥物管線

糖尿病性黃斑水腫及其市場機遇

糖尿病性黃斑水腫為全球糖尿病患者失明的主因。中國有大量的糖尿病患者，因此糖尿病性黃斑水腫患病率預計較高。根據灼識的資料，2019年中國糖尿病性黃斑水腫的患病人數為7.7百萬人，遠高於美國的1.3百萬人。然而，於2019年，中國糖尿病性黃斑水腫的診斷率僅為2.0%，糖尿病性黃斑水腫藥物市場規模為250.0百萬美元，遠低於美國的33.0%及美國糖尿病性黃斑水腫藥物市場規模17億美元，這表明市場增長潛力巨大。根據灼識的資料，中國的糖尿病性黃斑水腫診斷率正在快速增長，預計於2030年將達到15.3%，中國糖尿病性黃斑水腫藥物的市場規模預計將增長至2030年的26億美元，自2019年起的複合年增長率為23.8%。

業 務

在多個受體及信號通路(如VEGF信號)的參與下，炎症在糖尿病性黃斑水腫發展及病變過程起到重要作用，會導致血管液體滲漏或黃斑滲透並引起視網膜水腫。在中國，糖尿病性黃斑水腫的主要治療選擇包括按規定的頻率玻璃體內注射抗VEGF製劑以解決滲透性問題及通過玻璃體內植入抗炎糖皮質激素。由於患者需要分別接受多次注射或植入物以及抗VEGF和抗炎藥，其涉及更大的治療負擔。

我們正在開發兩種創新候選藥物，以解決中國糖尿病性黃斑水腫的巨大醫療需求缺口：(i) ZK002，一種專有的蛋白質，採用新型作用機制抑制炎症及血管滲透性，而我們認為該機制較現有主流療法更有可能提高療效；及(ii) PAN-90806，顛覆性滴眼液製劑中潛在同類首創抗VEGF製劑，而我們預計其相較目前療法將顯著提高便利性及遵從醫囑。

糖尿病性黃斑水腫及增殖性糖尿病視網膜病變是糖尿病性視網膜病變的兩種主要亞型。兩種亞型之間的差異在於，患有增殖性糖尿病性視網膜病的患者在視網膜下具有異常的血管生長(即血管生成)。研究表明，ZK002除具有抗炎及抗滲透屬性外，還具有抗血管生成的作用，因此，除糖尿病性黃斑水腫外，ZK002有潛力治療增生性糖尿病性視網膜病變。

ZK002

ZK002為一種具有控制炎症(即抗炎)及血管血液滲透(即抗滲透)的新型雙重作用機制的專有蛋白質，因此我們認為其為治療糖尿病性黃斑水腫及不同症狀的翼狀胬肉的理想候選藥物。請參閱「其他創新候選藥物－ZK002」。目前，並無藥物獲批通過解決炎症及產生的黃斑滲透性問題來治療糖尿病性黃斑水腫。我們正在開發ZK002，旨在運用新型雙重作用機制抑制炎症及血管滲透，而我們認為該機制較現有主流療法更有可能提高療效。我們計劃分別於2022年下半年及2023年向國家藥監局提交針對翼狀胬肉及糖尿病性黃斑水腫的臨床研究用新藥申請。

作用機制

糖尿病性黃斑水腫一種糖尿病併發症，而炎症為其主要相關機制，可導致黃斑中的液體滲漏及積聚，並導致黃斑腫脹。儘管確切的藥物靶標尚不清楚並正在研究中，但ZK002具有通過抑制VEGF誘導的信號級聯反應而抗滲透及通過抑制多種促炎信號通路而抗炎的新型作用機制。我們認為，抗滲透及抗炎作用令ZK002成為治療糖尿病性

業 務

黃斑水腫的理想候選藥物。此外，ZK002亦具有抗血管生成作用，令ZK002成為治療翼狀胬肉的理想候選藥物。請參閱「— 其他創新候選藥物 — ZK002」。新型作用機制的詳情概述如下：

- *抗滲透作用*。在人體細胞系的體外研究中，ZK002對VEGF誘導管形成具有抑制作用。糖尿病性黃斑水腫是由於血—視網膜屏障的破壞觸發黃斑中視網膜下及視網膜內的積液形成，其過程十分複雜，涉及受體及包括VEGF信號傳導在內的信號傳導途徑等多重因素。抗VEGF作用表示抗滲透性。請參閱「— 臨床前研究」。
- *抗炎作用*。在臨床前研究中，ZK002對多種促炎信號通路（包括NF- κ B、MAPK及JAK/STAT信號通路）顯示出抑制作用，因此抑制若干促炎介質及炎性細胞因子的產生，從而轉化為抗炎症作用。請參閱「— 臨床前研究」。
- *抗血管生成作用*。於臨床前研究中，ZK002在視網膜新生血管形成抑制方面表現出抗血管生成作用。請參閱「— 臨床前研究」。

優勢

我們認為ZK002對目前的治療糖尿病性黃斑水腫的抗VEGF或抗炎單一療法具有下列優勢：

- *提高療效*。迄今為止，全世界僅批准抗VEGF及抗炎單一療法用於糖尿病性黃斑水腫治療，尚無具有這兩種屬性的糖尿病性黃斑水腫藥物。ZK002運用新型作用機制抑制炎症及血管滲透性，因此，與目前的抗VEGF或抗炎單一療法相比，預計可提高療效。
- *降低治療負擔*。獲批准用於糖尿病性黃斑水腫的抗VEGF藥物及抗炎藥均需要玻璃體內注射。目前，抗VEGF藥物是中國幾乎所有糖尿病性黃斑水腫患者的一線治療藥物。對抗VEGF藥物反應不足的患者必須接受額外的抗炎注射劑，這增加了患者及醫護人員的治療負擔。預期ZK002是降低該類治療負擔並改善治療遵醫屬性的理想候選藥物。

臨床前研究

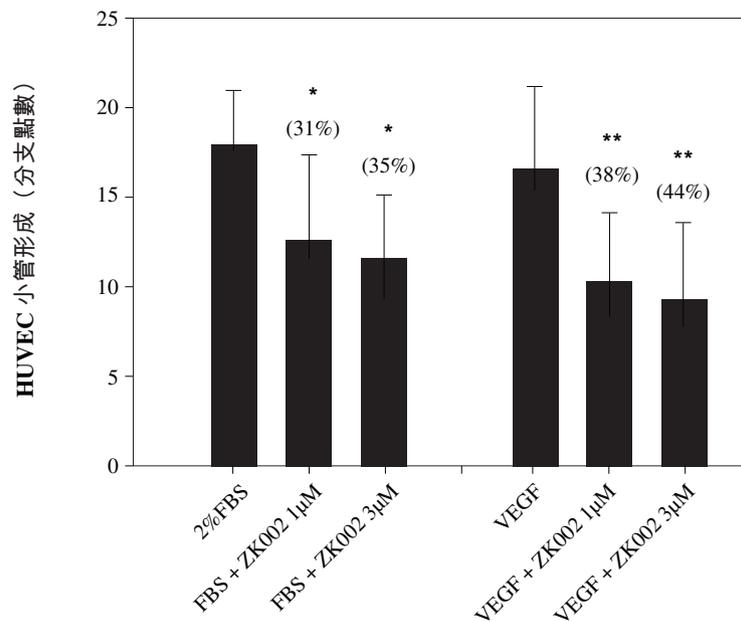
藥物發現、測序及克隆

ZK002為一種專有自主開發的蛋白質。我們從肽序列推導出編碼DNA序列，然後將單個基因序列亞克隆到酵母及哺乳動物表達載體中。ZK002在重組載體中的成功克隆及表達使我們能夠通過細胞培養產生ZK002，並確保穩定供應優質的ZK002供臨床開發使用。

業 務

體外研究及測試

- **抗滲透及抗血管生成作用。**人臍靜脈內皮細胞(HUVEC)試驗是研究血管生成刺激劑和抑制劑對血管生成影響的常用模型。在體外人臍靜脈內皮細胞試驗中，使用VEGF和胎牛血清培養基(FBS，一種廣泛使用的細胞培養液生長添加劑)誘導成管。ZK002與VEGF或FBS聯合應用後，表現出：(i)抑制HUVEC中VEGF信號傳導，對於眼科疾病治療，顯示ZK002可能有抗滲作用；及(ii)抑制HUVEC中FBS誘導或VEGF誘導的管形成，顯示抗血管生成作用。下圖顯示了在HUVEC試驗中對VEGF誘導的和FBS誘導的管形成的抑制作用：



* p<0.05, ** p<0.001與各自的對照組比較。兩者均顯示出統計學上的顯著差異。

資料來源：ZK002臨床前評估概述

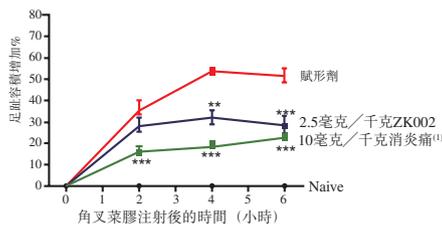
- **抗炎作用。**在具有誘導的炎症反應的小鼠細胞模型及人視網膜細胞系模型中，ZK002表現出對促炎NF-κB、MAPK及JAK/STAT信號通路的抑制作用。因此，其抑制促炎性介質及細胞因子(如TNFα、IL-6及IL-1)的分泌。在具有誘導的炎症反應的人視網膜細胞系中促炎基因的qPCR陣列分析(用於基因表達定量分析的常用工具)，結果顯示ZK002下調了58個促炎基因。

業 務

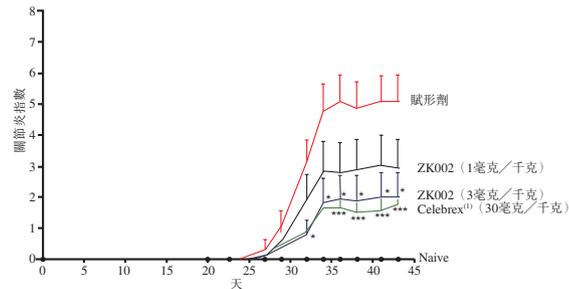
體內研究及測試

- **抗血管生成作用。**在一個Ins2^{Akita}糖尿病小鼠模型中，將小鼠隨機分為ZK002治療組及賦形劑對照組，接受玻璃體內注射ZK002或生理鹽水。經過兩週的治療後，ZK002治療組顯示視網膜厚度輕微變薄並在視網膜血管生成方面表現出更強的抑制，與賦形劑對照組相比，其表現出可觀的抗血管生成作用。
- **抗炎作用。**在角又菜膠誘導的大鼠模型（一種常用於評估抗炎藥物抗水腫效果的測試）及慢性膠原誘導（一種常用的自身免疫性關節炎動物模型）的小鼠模型中，ZK002因足趾容積及關節炎指數降低而表現出抗炎作用（如下列圖表所示）：

角又菜膠誘導大鼠模型



慢性膠原誘導小鼠模型



* 指統計學顯著差異。

(1) 非類固醇抗炎藥作為陽性對照組。

業 務

競爭

目前，具有抗滲透作用的抗VEGF藥物為中國幾乎所有糖尿病性黃斑水腫患者的一線療法。多年來，按標示外用途使用的玻璃體內皮質類固醇存在加深白內障、升高眼內壓及導致眼內炎的風險。傲迪適為可生物降解的玻璃體內植入物，是中國第一個也是唯一獲批可治療糖尿病性黃斑水腫的抗炎皮質類固醇。截至最後實際可行日期，尚無獲批解決炎症及通透性問題的糖尿病性黃斑水腫藥物。下表載列中國獲批的主要糖尿病性黃斑水腫藥物的詳情：

藥物治療	藥物名稱	化合物	公司	機制/ 藥物靶點	批准年份	納入國家醫保目錄	2019年銷售額 (百萬美元) ⁽¹⁾	價格	給藥路徑	給藥劑量/ 給藥時間
抗VEGF	Lucentis	雷珠單抗	諾華	單克隆抗體結合VEGF-A以阻止與其受體的相互作用	2018年	2019年	-210	人民幣 3,950元/ 0.2毫升	玻璃體內注射	0.3毫克 每月一次
	Lumitin	康柏西普	康弘藥業	融合蛋白結合VEGF-A/B/C及胎盤生長因子以阻止與其受體的相互作用	2019年	2019年	-165	人民幣 4,160元/ 0.2毫升	玻璃體內注射	0.5毫克 初始劑量： 每月一次/3個月； 維持： 每3個月一次
	Eylea	阿柏西普	拜耳/再生元	融合蛋白結合VEGF-A/B以及胎盤生長因子以阻止與其受體的相互作用	2018年	2019年	-20	人民幣 4,100元/ 0.1毫升	玻璃體內注射	2毫克 初始劑量： 每月一次/5個月； 維持： 每2個月一次
抗炎	傲迪適	地塞米松	艾爾建	抗炎	2017年	2019年	-6	人民幣 4,000元/ 0.7毫克	玻璃體內注射	不適用

(1) 就所有獲中國批准治療適應症(包括濕性老年性黃斑變性、DME、RVO及CNV)的總銷售額。

資料來源：國家藥監局；灼識報告

業 務

截至最後實際可行日期，已有五種國家藥監局註冊的臨床階段糖尿病性黃斑水腫候選藥物，均為抗VEGF注射劑，主要專注滲透性（糖尿病性黃斑水腫的主要病因）。我們正在開發具有抑制炎症及血管滲透的新型雙重作用機制的ZK002，旨在獲得比抗VEGF或抗炎藥物的單一療法更高的療效。就糖尿病性黃斑水腫（眼後節疾病）而言，ZK002將為玻璃體內注射製劑。下表載列截至最後實際可行日期國家藥監局註冊的處於臨床開發的糖尿病性黃斑水腫候選藥物的詳情：

藥物名稱	化合物	靶點	給藥途徑	給藥劑量/ 給藥時間	申辦方/ 合作方	階段	首次 公佈日期
Brolucizumab (RTH258)	生物製劑單抗	VEGF-A	玻璃 體內注射	6毫克 初始負荷劑量： 每6週一次，共5次； 維持期：每2/3個月一次	諾華	III期	2019年7月29日
Faricimab	生物製劑BsAb	VEGF-A及 血管生成素2	玻璃 體內注射	6毫克 初始負荷劑量： 每月一次/5個月； 維持期：每2個月一次/19個月	羅氏	III期	2019年7月26日
BAT5906	生物製劑單抗	VEGF	玻璃 體內注射	2.5毫克/4毫克 初始負荷劑量： 每月一次/6個月； 維持期：可能每月一次/6個月	百奧泰	I期	2020年5月11日
601A	生物製劑單抗	VEGF	玻璃 體內注射	不適用	三生製藥	I期	2019年4月10日
QL1207	生物製劑融合蛋白	VEGF	玻璃 體內注射	2毫克 初始負荷劑量： 每月一次/5個月； 維持期：每隔2個月一次	齊魯製藥	I期	2018年12月7日

資料來源：國家藥監局；本公司；灼識報告

臨床開發計劃

我們尚未就ZK002與國家藥監局進行任何重要監管溝通。我們計劃分別於2022年下半年及2023年向國家藥監局提交ZK002針對翼狀胬肉及糖尿病性黃斑水腫的新藥申請。由於針對翼狀胬肉的臨床試驗僅需要約一個月的時間即可完成，而糖尿病性黃斑水腫則需要10個月至一年，我們計劃首先對翼狀胬肉進行I期臨床試驗。在翼狀胬肉試驗中驗證安全性及初步療效後，我們將啟動針對糖尿病性黃斑水腫的臨床試驗。

業 務

我們最終未必能成功開發和銷售ZK002

PAN-90806

除濕性老年性黃斑變性適應症外，我們亦正在開發PAN-90806，這是顛覆性滴眼液製劑中中國潛在同類首創抗VEGF製劑，用於糖尿病性黃斑水腫適應症。與需要玻璃體內注射的主流抗VEGF藥物相比，PAN-90806為糖尿病性黃斑水腫維持治療中的一種新型治療方案，並預計將顯著提升治療遵醫囑性及通過減少注射頻次及目前治療方案所需的相關醫生訪視次數減輕治療負擔。有關進一步詳情，請參閱「一 濕性老年性黃斑變性藥物產品管線 – PAN-90806」。

近視藥物產品管線

近視及其市場機遇

近視通常是由於眼球過度延長而引起，從而使物象聚焦在視網膜的前方。嚴重的近視會導致視力威脅的風險增加，例如視網膜脫離、脈絡膜變性、白內障及青光眼。近視易於在5至15歲之間快速發展，通常到20多歲才趨於穩定。因此，預防或控制近視的發展對兒童和青少年至關重要。據灼識的資料，於2019年，中國近視患者數量已達到7億人，佔世界近視人口約半數。其中，162.8百萬人為青少年（6歲至22歲），可通過藥物治療延緩近視的進展。根據灼識的資料，中國近視藥物市場規模預計將在2030年增至30億美元。按患者人數計，近視目前成為中國最大的眼科適應症。因此，控制近視進展的新型有效治療方法存在巨大的醫療需求缺口。

NVK-002

NVK-002為一種低濃度硫酸阿托品局部眼用溶液，可用於控制兒童及青少年的近視進展。阿托品在人類中用於治療各種疾病的歷史悠久。阿托品是迄今為止唯一一種在控制近視進展方面展現出持續有效的藥物。

我們的許可方夥伴Nevakar正在美國及歐洲開展III期臨床試驗，以評估NVK-002在控制兒童及青少年近視進展方面的療效及安全性。Nevakar預計III期臨床試驗預計將於2022年底完成並提交新藥申請。我們計劃於2021年第一季度向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請。待國家藥監局批准新藥申請後，我們計劃於2021年第四季度利用Nevakar III期臨床試驗第一階段的結果、療效及安全階段在中國開始III期橋接臨床試驗，即利用Nevakar III期臨床試驗第一階段的結果進行為期一年的跟進研究。我們計劃根據Nevakar III期臨床試驗的結果向國家藥監局提交新藥申請。

業 務

作用機制

研究表明，兒童近視進展可能與聚焦疲勞有關，阿托品可通過禁用聚焦機制來控制近視加深。阿托品為一種抗膽鹼能藥物，可阻斷中樞神經系統及週圍神經系統中神經遞質的作用。阿托品滴眼液可擴張瞳孔並暫時麻痺眼內聚焦肌肉。通過放鬆聚焦機制，阿托品有助於緩解聚焦疲勞，從而控制近視的進展。

優勢

- **先發優勢。**在全球，NVK-002為用於控制近視加深的最先進的阿托品藥物之一，其擁有最廣泛的目標患者群體，涵蓋3至17歲的兒童及青少年。
- **療效。**阿托品被公認為是控制兒童及青少年近視進展的有效藥物。在Chia等人開展的一項為期五年的臨床研究(ATOM2研究)中，研究人員比較了不同濃度阿托品在控制近視進展中的療效。研究表明，在五年內，與較高濃度(0.1%及0.5%)的阿托品相比，0.01%的阿托品對減緩近視進展更為有效。有關ATOM2研究的詳情，請參閱下文「一選定的獨立研究」。
- **安全性。**低濃度阿托品保留近視的減弱作用，同時減少通常由高濃度的阿托品引起的副作用，如畏光及視力模糊。這種副作用給患者的日常生活帶來不便，並可能導致高濃度阿托品治療的高輟學率。阿托品停藥後的反彈作用亦已被識別，用高濃度阿托品治療的患者尤為明顯。
- **專有製劑。**NVK-002是一種專有的、無菌、無防腐劑的眼科溶液。其專有製劑解決了與其他低濃度阿托品混合物相關的固有不穩定性問題。其使用一次性安瓿包裝，預期保質期至少為24個月。此外，由於NVK-002不含防腐劑，因此可以避免由防腐劑引起的副作用，例如灼傷及部分眼表疾病。此外，Nevakar優化了NVK-002的粘度，從而延長藥物在眼部的停留時間及改善給藥的便利性。

臨床試驗數據概要

於2017年11月，Nevakar在美國及歐洲啟動了一項III期臨床試驗(CHAMP)，以評估低濃度阿托品於36個月治療期內控制近視進展的安全性及療效，需交叉階段12個月的隨訪。

業 務

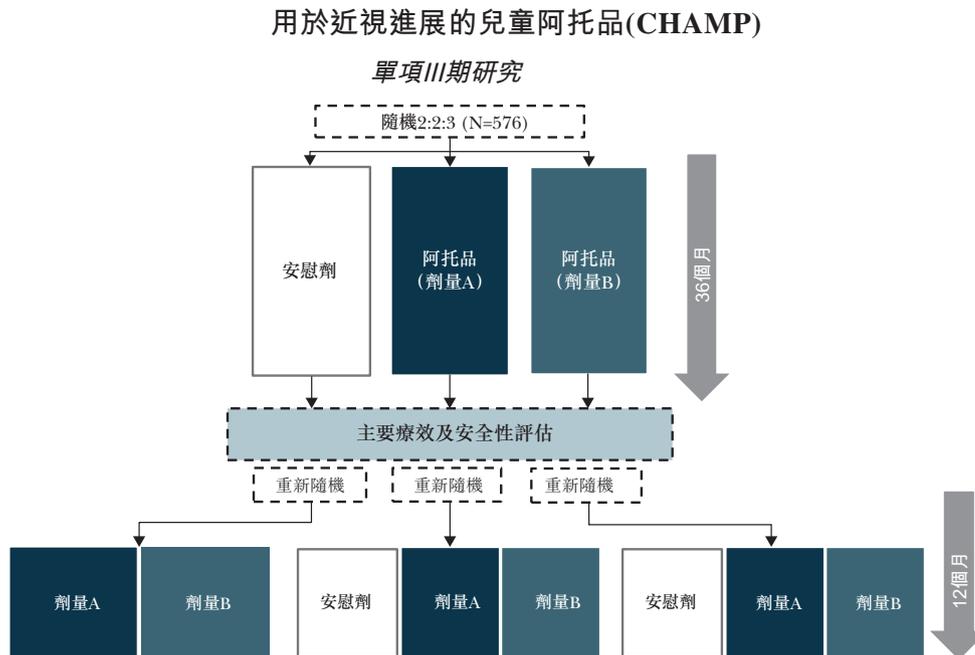
美國及歐洲正在進行的III期CHAMP臨床試驗(NCT03350620) (主要基於公開的臨床試驗資料及Nevakar的數據)

概覽。CHAMP為一項III期三臂、隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照研究，旨在評估低濃度阿托品於36個月治療期內減緩近視進展的安全性及療效，需交叉階段12個月的隨訪。

試驗設計。該臨床試驗將把兩種濃度的低濃度阿托品(劑量A及劑量B)與每晚服用一次的安慰劑進行比較。臨床試驗分為兩個階段。第一階段為安全性及療效評估階段，為期三年。受試者將被隨機分配至兩個NVK-002治療組及安慰劑組。

第二階段為為期一年的隨機交叉階段。受試者將被重新隨機分組至兩個治療組及安慰劑組。最初隨機分組至安慰劑組的受試者將僅隨機分組至其中一個治療組。

該試驗的主要終點為在第36個月進展低於-0.50 D近視的受試者比例有組間的差異。



資料來源：Nevakar於2019年10月的演示

業 務

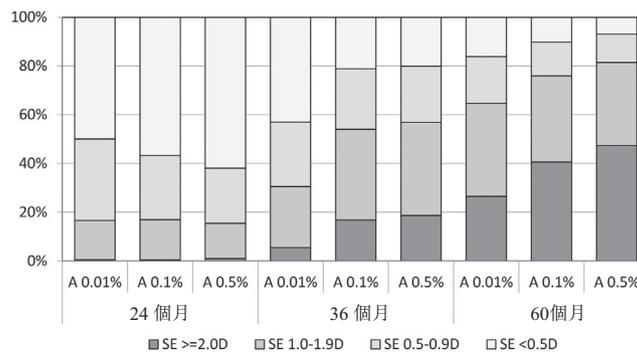
試驗狀態。該試驗於2017年11月啟動。患者招募已於2019年9月完成，合共招募576名患者。該試驗的第一階段及第二階段預計分別於2022年下半年及2023年完成。鑒於第一階段為安全性及療效評估階段，第二階段為交叉階段，NVK-002計劃於2022年底前以第一階段結果提交新藥申請。

安全性及療效數據。CHAMP臨床試驗初步安全性報告表明NVK-002的耐受性良好，且並無發現新的重大安全性問題。主要療效數據預計於2022年下半年該試驗的第一階段完成後可獲得。

選定的獨立臨床研究

在Chia等人開展的一項為期五年的臨床研究(ATOM2研究)，研究人員比較了不同濃度的阿托品在控制近視進展中的療效及安全性。在第一階段(治療階段)，400名年齡在6至12歲的亞洲近視眼兒童隨機分組至於兩年內兩隻眼睛每晚施用一次0.01%、0.1%及0.5%阿托品。在第二階段(洗除階段)，終止施用阿托品，並對兒童進行為期12個月的監測。在第三階段(再治療階段)中，在洗除階段中至少一隻眼睛的近視進展達到-0.50 D或以上的兒童再接受0.01%阿托品治療，為期24個月。

研究表明，在五年內，與較高濃度(0.1%及0.5%)的阿托品相比，0.01%的阿托品對減緩近視進展更為有效。具體而言，儘管較高濃度的治療在第一階段結束時顯示出更好的效果，但接受較高劑量治療的患者在第二階段的反彈作用更大，因此，在第三階段需要再治療的患者比例更高。第三階段結束時，0.01%阿托品組的總體近視進展及軸向延長變化最低(-1.38±0.98 D、0.75±0.48 mm)，而0.1%組為-1.83±1.16 D、0.85±0.53 mm及0.5%組為-1.98±1.10 D、0.87±0.49 mm。第一、二及三階段結束時，各阿托品組的眼睛近視進展如下圖所示：



資料來源：Chia、Audrey等。「阿托品治療兒童近視：0.5%、0.1%及0.01%劑量的安全性及療效(阿托品治療近視2)」，《眼科學》119.2 (2012): 347-354。

業 務

關於阿托品的安全性，ATOM2研究表明0.01%的阿托品可保留近視減弱作用，同時減少高濃度阿托品通常引起的副作用，如畏光及視力模糊。具體而言，與較高劑量相比，0.01%的阿托品引起的瞳孔擴張最小(0.8 mm)，調節性喪失最小(2-3 D)，且幾乎沒有視力喪失。

競爭

阿托品是迄今為止唯一一種在控制近視加深方面展現出持續有效的藥物。截至最後實際可行日期，有5種控制近視進展的阿托品候選藥物：

藥物名稱	申辦方／合作方	目標群體	階段	監管部門	首次公佈日期
NVK-002 ⁽¹⁾	Nevakar Inc.	3至17歲	III期	FDA	2017年11月22日
SYD-101	Sydnexis, Inc.	3至14歲	III期	FDA	2019年4月18日
阿托品0.1%及0.01%眼藥水	Eyenovia Inc	3至12歲	III期	FDA	2019年5月8日
硫酸阿托品滴眼液	興齊	6至12歲	III期	國家藥監局	2020年5月28日
DE-127	Santen Pharmaceutical Co., Ltd.	6至11歲	II期	新加坡衛生科學局	2017年11月6日

(1) 由我們在大中華區及若干其他亞洲國家授權引進。

資料來源：Adolescent Health、Medicine and Therapeutics；灼識報告

在中國，目前尚無獲批用於控制近視進展的阿托品滴眼液。中國只有兩種抗膽鹼能藥品（即托酶卡胺滴眼液及消旋山莨菪鹼滴眼液）獲國家藥監局批准用於治療假性近視。這兩種滴眼液於1990年前後獲批，相對過時，可能會引起諸如過敏、眼壓升高及噁心等副作用。

業 務

臨床開發計劃

Nevakar計劃繼續進行中的III期臨床試驗，並預計試驗的第一階段及第二階段分別於2022年下半年及2023年完成。鑒於第一階段為安全性及療效評估階段，第二階段為交叉階段，NVK-002計劃於2022年底前以第一階段結果提交新藥申請。我們計劃於2021年第一季度向國家藥監局提交臨床研究用新藥申請。待國家藥監局批准新藥申請後，我們計劃於2021年第四季度在中國開始III期橋接臨床試驗，即利用Nevakar III期臨床試驗第一階段的結果進行為期一年的跟進研究。我們計劃於2023年根據Nevakar III期臨床試驗的結果向國家藥監局提交新藥申請。

許可

於2020年10月，我們與Nevakar訂立許可協議，以許可在大中華區、韓國及東南亞若干國家使用NVK-002。請參閱「－合作及許可協議－NVK-002的許可」。

我們最終未必能成功開發和銷售NVK-002

其他創新候選藥物

ZKY001

ZKY001（我們的核心產品之一），為一種靶向角膜上皮缺損（CED，角膜上皮細胞的部分或全部缺失）的潛在同類首創滴眼液。ZKY001基於由七個氨基酸LQ-7組成的肽，LQ-7為胸腺素β4的功能片段，可與肌動蛋白結合，肌動蛋白為一種在細胞結構及運動中起中樞作用的蛋白質。通過調節肌動蛋白，LQ-7能夠加速角膜上皮傷口修復並增強上皮細胞遷移。我們正在開發ZKY001，作為治療角膜上皮缺損的潛在同類首創滴眼液。

於2012年7月，李氏大藥廠（香港）與RegeneRx訂立胸腺素β4許可協議，該協議包含一項授予李氏大藥廠（香港）在本協議規限下使用LQ-7專利開發眼科藥物的權利的條款。請參閱「－合作及許可協議－RGN-259的許可」。於2019年2月，與RegeneRx訂立的許可協議由李氏大藥廠（香港）修訂並轉讓予我們，而該協議並無任何經濟變化。

我們已完成兩項臨床前研究，以評估ZKY001用於治療角膜上皮缺損的療效，並已完成I期臨床試驗，以評估ZKY001在健康受試者中的安全性、耐受性及全身藥代動力學。完成該項I期臨床試驗後，我們就啟動II期臨床試驗諮詢CDE。根據與CDE的溝

業 務

通，我們了解到CDE認為目前可得數據（包括臨床前研究及該項已完成的I期臨床試驗）充分表明ZKY001的安全特性，可開展後續的試驗。

我們目前正在開展第二個I期臨床試驗，以評估ZKY001的眼藥代動力學。於2020年11月，我們啟動了II期臨床試驗，以評估ZKY001在角膜內皮移植術（一種在角膜的內層細胞停止正常運作時為恢復視力進行的角膜移植手術）後治療角膜上皮缺損的安全性及療效。該手術不可避免會損傷角膜上皮。我們預計將於2021年第四季度完成II期臨床試驗。我們計劃進行第三個I期臨床試驗以評估ZKY001在進行角膜內皮移植術後角膜上皮缺損患者中的全身藥代動力學及安全性。此外，我們亦計劃於2022年下半年啟動III期臨床試驗，並計劃於2024年就ZKY001向國家藥監局提交新藥申請。

作用機制

ZKY001基於由七個氨基酸LQ-7組成的肽，LQ-7為胸腺素β4的功能片段，可與肌動蛋白結合，肌動蛋白為一種佔人體非肌肉細胞蛋白質最多10%並在細胞結構及運動中起中樞作用的蛋白質。通過調節肌動蛋白，LQ-7能夠刺激角膜上皮細胞的遷移，從而促進角膜傷口的愈合。

市場機遇及競爭

角膜上皮缺損為角膜上皮細胞的部分或全部缺失，可能導致眼表炎症反應，甚至導致基質角膜病（一種可能導致永久性視力喪失的嚴重角膜病）。角膜上皮缺損可能是由於糖尿病及干眼病等疾病引起的眼表機械損傷、感染及炎症所致。角膜上皮缺損亦可能由神經營養異常引起，導致淚液產生減少、術後角膜損傷及眼科藥物中防腐劑的副作用。其通常伴隨受影響眼睛的疼痛、流淚及異物感，且患者亦可能會出現視力模糊、發紅、畏光、眨眼疼痛及眼球轉動疼痛。

角膜上皮缺損為普通患者人群中常見的眼科疾病。根據灼識的資料，中國角膜上皮缺損患者人數由2015年的1.8百萬人增加至2019年的2.1百萬人。據估計，於2030年，角膜上皮缺損患者人數可能達到2.9百萬人。中國角膜上皮缺損藥物的市場規模由2015年的92.0百萬美元增長至2019年的103.9百萬美元，複合年增長率為3.1%。據估計，於2030年，角膜上皮缺損藥物市場可能達到142.5百萬美元，自2019年起的複合年增長率為2.9%。

業 務

角膜上皮缺損的治療選擇有限。當前用於治療角膜上皮缺損的主流上市藥物為使用重組人表皮生長因子(rh-EGF)及小牛血去蛋白提取物或重組牛鹼性成纖維細胞生長因子(rb-bFGF)的滴眼液或凝膠。下表載列中國最暢銷的角膜上皮缺損藥物：

中國最暢銷的角膜上皮缺損藥物

化合物	藥物名稱 (劑型)	公司	機制	批准年份	2019年 中國銷售額 (百萬美元)	在中國的價格 (美元)
重組人表皮生長因子	貝複舒 (凝膠)	桂林華諾威基因	• 促進中胚層及外胚層 細胞修復及再生	2005年	~40	~6/5克
	金因舒 (滴眼液)	深圳華生元基因工程	• 促進角膜上皮細胞再生	2004年	~4	~5/3毫升
小牛血去蛋白提取物	速高捷 (凝膠)	瀋陽興齊眼藥	• 促進眼組織及細胞對 葡萄糖及氧的攝取與 利用	2007年	~30	~6/5克
	速高捷 (滴眼液)	瀋陽興齊眼藥		2007年	~2	~17/20支 每支0.4毫升
重組人表皮生長因子	貝複舒 (滴眼液)	億勝生物製藥	• 促進中胚層及外胚層 細胞修復及再生	2019年	不適用	~4/5毫升

資料來源：灼識報告

然而，長期使用生長因子(例如rh-EGF及rb-bFGF)可能會導致疤痕組織及血管異常生長。據悉高濃度小牛血去蛋白提取物具有毒性作用。因此，對可能促進超熱傷口愈合而不會引起異常組織生長或產生毒性作用的新療法的醫療需求存在巨大缺口。然而，正在開發的角膜上皮缺損候選藥物並不多。

優勢

我們認為ZKY001有以下優勢：

- **起效快。**如我們的臨床前研究所示，ZKY001在治癒角膜上皮缺損方面具有快速起效的作用。與角膜上皮缺損的一線療法rh-EGF相比，ZKY001明顯縮短表皮再植的時間，且在減少角膜腫脹及角膜混濁方面更快。例如，在我們的臨床前試驗中，該試驗評估了ZKY001對椎板切除術(一種去除角膜層的手術)後角膜上皮缺損治療的療效，接受ZKY001治療的角膜愈合在術後24小時達到統計學意義($p=0.005$, $p<0.05$)，而接受rh-EGF($p=0.004$,

業 務

p<0.05)治療的角膜愈合在術後第3天達到統計學意義。在第7天，接受ZKY001治療的角膜完全愈合。請參閱「一 臨床前研究概要」。

- **療效。**ZKY001在癒合角膜傷口方面顯示出強大的療效。第二項臨床前研究比較了三種濃度的ZKY001相對於rh-EGF及生理鹽水對角膜鹼燒傷(接觸鹼性化學物質後對角膜的嚴重損傷)後角膜上皮缺損修復的療效。研究表明，ZKY001治療組的細胞遷移明顯高於對照組，其中20 µg/ml ZKY001及40 µg/ml ZKY001比其他組更為有效。此外，20 µg/ml ZKY001及40 µg/ml ZKY001可明顯緩解角膜混濁及水腫，這是角膜愈合的證據。請參閱「一 臨床前研究概要」。
- **安全性。**在我們的首次I期臨床試驗中，ZKY001在所有濃度下均具有良好的耐受性。在施用ZKY001的34名受試者中，僅報告3次輕度不良事件，包括2次血甘油三酯水平升高及1次尿液白細胞升高，且沒有受試者出現與治療相關的不良事件。在我們正在進行的第二次I期臨床試驗的試驗前階段中未發現與治療相關的不良事件。此外，其他一線療法(如rh-EGF藥物)在長期使用時可能會導致疤痕組織及血管異常生長，因為rh-EGF藥物通過刺激細胞生長及分化而起作用。在我們對動物的臨床前長期毒性研究中，只有少數受試動物出現輕度的不良反應。

臨床試驗數據概要

我們已完成評估ZKY001在健康受試者中的安全性、耐受性及全身藥代動力學的I期臨床試驗。我們正在開展另一項評估ZKY001的眼藥代動力學及安全性的I期臨床試驗，以及評估ZKY001角膜內皮移植術後角膜上皮缺損的安全性及療效的II期臨床試驗。我們亦計劃進行第三個I期臨床試驗，以評估ZKY001對此類角膜上皮缺損患者的全身藥代動力學及安全性。

進行中的II期臨床試驗

概覽。進行中的II期臨床試驗為一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，旨在評估ZKY001角膜內皮移植術後治療角膜上皮缺損的安全性及療效。該試驗亦旨在評估ZKY001的劑量以供未來開發。

業 務

試驗設計。該臨床試驗旨在招募合共105名受試者，受試者將於14±2天的給藥期內每天施用四次0.002% ZKY001 (n=35)、0.004% ZKY001 (n=35)及安慰劑(n=35)。給藥將從手術後的第一天開始。該試驗的主要終點為第3天修復角膜的平均面積。主要的次要終點包括在第3、6及15天相對於基線角膜上皮缺損體徵及症狀的改善及在第2、4及5天修復角膜的平均面積。

試驗狀態。該試驗已於2020年11月啟動，並計劃於2021年第四季度完成。我們預計於2021年第一季度開始招募受試者。

評估ZKY001的眼藥代動力學的進行中的I期臨床試驗 (2017L00632)

概覽。該項試驗為我們進行的第二個I期臨床試驗，主要目的為評估ZKY001的眼藥代動力學。該試驗的次要目的為進一步評估ZKY001的安全性。

試驗設計。該臨床試驗將分兩個階段進行。在試驗前階段，合共招募16名受試者。給藥前，受試者將接受淚液分泌測試(一種測量眼睛分泌淚液量的測試)。濾紙將放在下眼瞼內五分鐘，然後通過淚液在濾紙上流走多遠來評估淚液的分泌。在施用ZKY001後10分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時及12小時將再次進行Shirmer測試。在正式試驗階段，合共招募90名受試者以確認試驗前階段的結果。在施用ZKY001後10分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、11小時及14小時將再次進行Shirmer測試。

試驗狀態。試驗前階段已於2020年8月開始，該試驗前階段並於同月完成。正式試驗階段預計將於2021年第一季度開始，並於2021年第三季度完成。

眼部PK。根據試驗前結果，ZKY001的眼部藥物濃度通常在施用時至施用後30分鐘之間低於定量限值(BQL)。施用後1小時至2小時內，ZKY001的眼部藥物濃度達到峰值。

安全性數據。試驗前階段，ZKY001在所有濃度下均具有良好的耐受性。並無受試者出現與治療有關的不良事件。

業 務

評估ZKY001安全性及全身藥代動力學的I期臨床試驗

概覽。該項試驗為我們進行的首個I期臨床試驗，為一項單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，旨在評估ZKY001的安全性及耐受性。該試驗亦評估了ZKY001的全身藥代動力學。

試驗設計。該試驗旨在評估不同濃度ZKY001的安全性。評估ZKY001安全性的參數主要包括不良事件及嚴重不良事件的發生率。該試驗合共招募42名健康受試者，其中34名患者將施用濃度為0.0005%、0.001%、0.002%、0.004%或0.008%的ZKY001，而8名將施用單劑量安慰劑。

試驗狀態。該試驗於2018年10月啟動並已於2018年12月完成。合共招募44名患者，其中兩名患者於施用ZKY001之前退出。餘下42名患者施用濃度分別為0.0005% (n=2)、0.001% (n=8)、0.002% (n=8)、0.004% (n=8)及0.008% (n=8)的ZKY001及安慰劑(n=8)。

安全性數據。在試驗期間，ZKY001在所有濃度下均具有良好的耐受性。在施用ZKY001的34名受試者中，僅報告3次輕度不良事件，包括2次血甘油三酯水平升高及1次尿液白細胞升高，且沒有受試者出現與治療相關的不良事件。下表列載該臨床試驗的安全性數據：

項目	ZKY001 0.0005%		ZKY001 0.001%		ZKY001 0.002%		ZKY001 0.004%		ZKY001 0.008%		安慰劑	
	發生 次數	發生率 (%)	發生 次數	發生率 (%)	發生 次數	發生率 (%)	發生 次數	發生率 (%)	發生 次數	發生率 (%)	發生 次數	發生率 (%)
尿液中白細胞增加	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(12.50)	0	0(0.00)
血液甘油三酯 水平升高	0	0(0.00)	0	0(0.00)	2	2(25.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)
小計	0	0(0.00)	0	0(0.00)	2	2(25.00)	0	0(0.00)	1	1(12.50)	0	0(0.00)

全身PK。在所有濃度下，ZKY001的血漿藥物濃度的所有參數均低於定量限值，這表明進入全身血液循環系統的ZKY001的量非常低。

業 務

臨床前試驗概要

為評估ZKY001對治療角膜上皮缺損的療效，我們完成兩項針對兔子的臨床前研究。

第一項研究比較了ZKY001相對於rh-EGF、乳酸左氧氟沙星及生理鹽水在椎板切除術（一種去除角膜層且不可避免對角膜造成損傷的手術）後角膜上皮缺損治療的療效。rh-EGF為角膜上皮缺損的常見治療方法，乳酸左氧氟沙星為一種抗感染藥。從術後第1天開始，每天3次施用ZKY001、rh-EGF、乳酸左氧氟沙星或生理鹽水。ZKY001顯示起效快於rh-EGF及乳酸左氧氟沙星。與生理鹽水組相比，於術後24小時接受ZKY001治療的角膜的愈合（按受損上皮細胞的比例降幅衡量）達到統計學意義($p=0.005$, $p<0.05$)，而接受rh-EGF($p=0.004$, $p<0.05$)及乳酸左氧氟沙星($p=0.001$, $p<0.05$)治療的角膜的愈合分別在術後第3天及第4天達到統計學意義。在第7天，接受ZKY001治療的角膜完全愈合，而接受乳酸左氧氟沙星及生理鹽水治療的若干角膜仍未愈合。這項研究亦表明，ZKY001在減少角膜混濁方面起效更快。角膜混濁為一種在角膜受傷並痊癒後引起疤痕化時發生的疾病。因此，角膜可能呈白色或渾濁，且光不能穿透角膜到達視網膜。

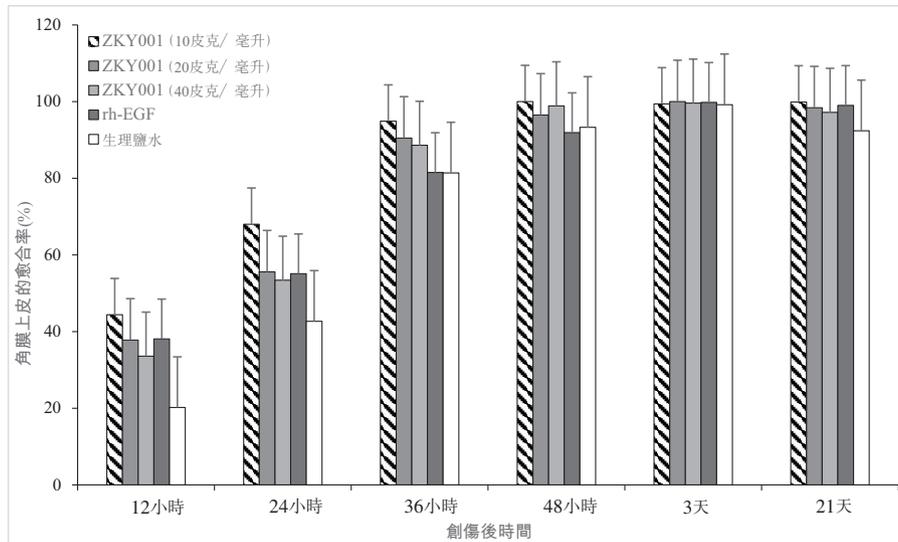
第二項研究比較了三種濃度的ZKY001相對於rh-EGF及生理鹽水對角膜鹼燒傷（接觸鹼性化學物質後對角膜的嚴重損傷）後角膜上皮缺損修復的療效。兔子的角膜用鹼性化學物質化學灼傷30秒，受傷的眼睛每天用ZKY001（10 $\mu\text{g/ml}$ 、20 $\mu\text{g/ml}$ 或40 $\mu\text{g/ml}$ ）、rh-EGF或生理鹽水局部治療3次。研究表明，ZKY001治療組的細胞遷移明顯高於對照組，其中20 $\mu\text{g/ml}$ ZKY001及40 $\mu\text{g/ml}$ ZKY001比其他組更為有效。此外，20 $\mu\text{g/ml}$ ZKY001及40 $\mu\text{g/ml}$ ZKY001可明顯緩解角膜混濁及水腫，這是角膜愈合的證據。下表載列每組鹼燒傷後不同時間點的角膜上皮愈合率：

組別	12小時	24小時	36小時	48小時	第3天	第21天
ZKY001 (10 $\mu\text{g/ml}$)	44.4 ^a	68.0 ^{a,b}	94.9 ^{a,b}	100 ^{a,b}	99.4	99.9 ^a
ZKY001 (20 $\mu\text{g/ml}$)	37.8 ^a	55.6 ^a	90.5 ^{a,b}	96.5 ^a	100	98.4 ^a
ZKY001 (40 $\mu\text{g/ml}$)	33.6 ^a	53.4 ^a	88.6 ^a	98.9 ^{a,b}	99.6	97.2
Rh-EGF	38.1	55.1	81.5	91.9	99.8	99.0 ^a
生理鹽水	20.2	42.7	81.4	93.3	99.2	92.4

^a $p < 0.05$ 對比生理鹽水，表明ZKY001治療組的角膜上皮愈合在統計學上比生理鹽水組更顯著。

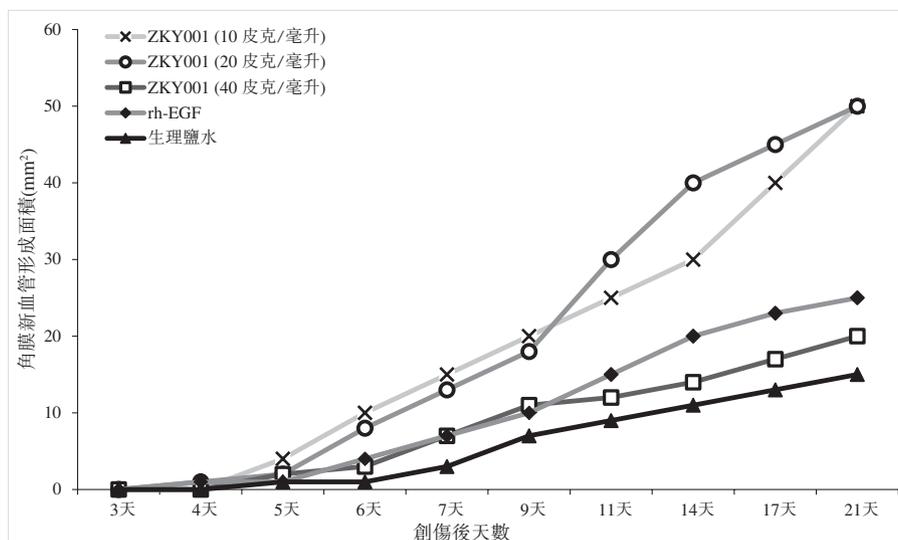
^b $p < 0.05$ 對比rh-EGF，表明ZKY001治療組的角膜上皮愈合在統計學上比rh-EGF組更顯著。

業 務



資料來源：Guan, Jieying 等，「生發肽滴眼液可促進鹼損傷後角膜傷口愈合併減少炎症」，《實驗眼研究》199 (2020)。這是一篇學術論文，報告了我們臨床前研究的結果。

另一方面，於愈合過程中，ZKY001在控制角膜新生血管(角膜血管異常生長)方面比rh-EGF及生理鹽水更為有效。到第21天，ZKY001治療組的角膜新生血管面積小於rh-EGF組及生理鹽水組。下圖載列用ZKY001、rh-EGF及生理鹽水治療時鹼燒傷後角膜新生血管生長曲線的比較：



資料來源：Guan, Jieying 等，「生發肽滴眼液可促進鹼損傷後角膜傷口愈合併減少炎症」，《實驗眼研究》199 (2020)。

業 務

臨床開發計劃

我們計劃在中國繼續開展進行中的I期及II期試驗，並將分別於2021年第三季度及第四季度完成該等試驗。我們亦計劃進行I期臨床試驗以評估ZKY001在進行角膜內皮移植術後角膜上皮缺損患者中的全身藥代動力學及安全性。此外，我們亦計劃於2022年下半年啟動III期試驗，並計劃將於2024年就ZKY001向國家藥監局提交新藥申請。

許可

於2012年7月，李氏大藥廠(香港)與RegeneRx訂立胸腺素β4許可協議，該協議事實上授予李氏大藥廠(香港)使用LQ-7開發眼科藥物的權利。請參閱「一合作及許可協議－RGN-259的許可」。於2019年2月，與RegeneRx訂立的許可協議由李氏大藥廠(香港)修訂並轉讓予我們，而該協議並無任何經濟變化。

重要監管溝通

我們於2017年2月獲得國家藥監局就臨床研究用新藥申請的批准。我們與CDE進行了積極溝通，並對其對製造中純化工藝、ZKY001與胸腺素β4療效的可比性以及ZKY001的眼藥代動力學的意見作出回覆。

於2020年6月，完成首個I期臨床試驗後，我們就啟動II期臨床試驗諮詢CDE。根據與CDE的溝通，我們了解到CDE認為目前可得安全性數據(包括臨床前研究及已完成I期臨床試驗)充分表明ZKY001的安全特性，可開展II期臨床試驗。於藥代動力學方面，除自首個I期臨床試驗收集的健康受試者的全身藥代動力學數據外，CDE亦要求我們進行第二個及第三個I期臨床試驗，分別評估ZKY001對角膜上皮缺損患者的眼部藥代動力學及全身藥代動力學。

除上述以外，我們並無就ZKY001進行任何重要監管溝通。截至最後實際可行日期，國家藥監局並無對我們ZKY001臨床開發提出任何異議或重大關切，且對該候選藥物的監管審查或批准過程並無發生任何重大不利變化。

業 務

我們最終未必能成功開發和銷售ZKY001

Resolv ER

Resolv ER為脂質體尿素的玻璃體內注射藥物，用於治療玻璃體黃斑牽引綜合症(VMT)。玻璃體黃斑牽引綜合症由玻璃體黃斑黏連引起，是一種眼部玻璃體凝膠以異常強烈的方式粘附到視網膜的疾病，若繼續發展，可能會引起視網膜內的水腫，並損害視網膜血管及視神經。尿素(一種含氮化合物)，能夠引起玻璃體後脫離，從而破壞由玻璃體黃斑粘連引起的這種異常粘附。

Resolv ER為封裝在脂質體內的尿素溶液，脂質體為一種可生物降解及生物相容性的載體，可提供長時間的緩釋。通過使用Resolv ER，玻璃體黃斑粘連患者可避免侵入性手術並保持視力。

我們的許可方夥伴Kato Pharmaceuticals於2012年至2014年進行了兩項臨床試驗，評估了Resolvine (Resolv ER的早期配方)治療玻璃體黃斑粘連的療效及安全性。於2018年，Kato Pharmaceuticals進行了IB期臨床試驗，以評估Resolv ER在患有非增生性糖尿病性視網膜病(NPDR)受試者中的安全性及療效，目前正在開展另一項更大規模IB期臨床試驗，以就此進行進一步評估。由於Resolv ER可通過產生玻璃體後脫離同樣可治療NPDR，因此該等NPDR臨床試驗的結果亦為進一步評估Resolv ER對玻璃體黃斑粘連的療效提供信息。

我們計劃於2021年第二季度提交臨床研究用新藥申請，並於2021年第四季度在中國啟動II期臨床試驗，以評估Resolv ER用於治療玻璃體黃斑粘連的安全性及療效。我們計劃於2024年向國家藥監局提交新藥申請。鑑於Resolv ER能夠引起玻璃體後脫離，可能會被應用於其他通過相同作用機制得以緩解的適應症，如非增生性糖尿病性視網膜病變。我們將繼續評估中國患者群體對相關適應症的醫療需求，並可能開發有可能用於非增殖性視網膜病變的Resolv ER。

作用機制

Resolv ER的作用機制乃基於尿素破壞玻璃體與視網膜之間異常粘附的能力，若繼續發展，可能會引起視網膜內水腫，損害視網膜血管及視神經。尿素(一種含氮化合物)，通過破壞氫鍵，鬆動穩定網絡的附著物，使若干蛋白質緩慢「變性」或解除偶聯，從而使玻璃體變軟而不損傷組織。一旦玻璃體網絡結構遭到破壞，這種軟化作用就會逐漸發展，從而產生玻璃體後脫離。

業 務

市場機遇及競爭

玻璃體黃斑牽引綜合症由玻璃體黃斑黏連引起，是一種眼部玻璃體凝膠以異常強烈的方式粘附到視網膜的疾病。視網膜表面的牽引可引起視網膜內水腫，並損害視網膜血管及視神經。視神經損傷會進一步導致發送到大腦進行視覺處理的神經信號中斷，從而導致視力扭曲。

中國的玻璃體黃斑粘連患者人數由2015年的0.3百萬人增加至2019年的0.4百萬人，並預計將進一步增加至2030年的0.5百萬人。據估計，於2030年，中國玻璃體黃斑粘連藥物市場規模可能達到13.0百萬美元。

截至最後實際可行日期，在中國尚無與Resolv ER構成競爭的玻璃體黃斑粘連非手術療法，在美國僅有一種FDA核准的非手術藥物。除非手術療法外，玻璃體黃斑粘連患者的唯一治療選擇為玻璃體切除術，即玻璃體與視網膜的手術分離。該手術涉及多種風險，並可能導致併發症，例如出血、疼痛、術後炎症及刺激性。通常而言，只有在患者的視力明顯下降後才進行手術。因此，對於玻璃體黃斑粘連的非手術療法仍然存在巨大的醫療需求缺口。

優勢

我們認為Reslov ER具有以下優勢：

- **緩釋。**Resolv ER以創新的方式利用脂質體作為遞送載體。由於可遞送到眼睛的藥物的量受到器官大小的限制，且由於眼用製劑一旦引入玻璃體會相對快速地消散，因此向黃斑及鄰近組織遞送及維持治療劑量的藥物已成為眼科藥物開發一大挑戰。Resolv ER包含尿素，而尿素被包封在脂質體內，以進行玻璃體內注射。脂質體為用於玻璃體內給藥的前景廣闊的注射給藥系統，因為其為一種可生物降解及生物相容的載體，可提供長時間的緩釋。通過定制設計用於Resolv ER的脂質體載體，脂質體載體可在30天以內的臨床可接受的持續時間內，將尿素釋放到玻璃體視網膜界面，從而引起全玻璃體後脫離。通過使用Resolv ER，玻璃體黃斑粘連患者可避免侵入性手術並保持視力。
- **安全性。**在臨床試驗中，Resolv ER整體上在受試者中具有良好的耐受性。Resolv ER的緩釋可減少給藥的次數，從而降低患者不遵醫囑的風險及多次給藥帶來的不利影響。與手術相比，Resolv ER亦提供侵入性較小的治療選擇，為目前中國唯一的玻璃體黃斑粘連非手術療法。

業 務

臨床試驗數據概要

進行中的IB期臨床試驗

於2020年9月，Kato Pharmaceuticals在墨西哥啟動了IB期臨床試驗，該試驗目前正在進行中。該試驗為一項多中心、開放標籤、劑量遞增研究，旨在評估玻璃體腔注射Resolv ER對患有NPDR受試者的安全性及療效。該臨床試驗亦旨在補充於2018年的IB期臨床試驗，於該期間，若干受試者因下文所述藥物儲存不當而出現視力下降。IB期試驗預計將於2021年第二季度完成。

2018年的IB期臨床試驗

於2018年7月，Kato Pharmaceuticals啟動了一項單中心、開放標籤、劑量遞增的IB期臨床試驗，以評估Resolv ER對患有NPDR受試者的治療。該試驗亦旨在評估Resolv ER製劑升級的效果，該製劑利用脂質體遞送系統實現長時間的緩釋。在該試驗中，在接受玻璃體內注射低劑量製劑Resolv ER的受試者中，沒有出現與治療相關的不良事件。然而，接受高劑量Resolv ER注射的受試者出現視力下降，原因為藥物儲存不當產生脂質體降解。隨訪中，隨著脂質體逐漸從玻璃體消除，該等受試者的視力得到改善。

製劑升級前的臨床試驗

Kato Pharmaceuticals對Resolvine開展兩項臨床試驗，Resolvine為一種基於尿素的藥品，隨後其被升級為Resolv ER（一種具有脂質體遞送系統的新製劑）。於2012年至2014年在亞美尼亞及美國進行的兩項試驗（每項試驗中有20名受試者）評估了不同濃度的尿素用於治療玻璃體黃斑粘連的安全性及療效。在兩項研究中，受試者接受玻璃體內注射Resolvine，且注射後直至180天未觀察到急性或延遲的毒性。隨訪數據顯示，施用低劑量製劑的受試者中14%（7人中的1人）、施用中劑量製劑的受試者中44%（16人中的7人）及施用高劑量製劑的受試者中38%（13人中的5人）成功治療玻璃體黃斑粘連。

臨床開發計劃

我們計劃於2021年第二季度提交臨床研究用新藥申請，並於2021年第四季度在中國啟動II期臨床試驗，以評估Resolv ER用於治療玻璃體黃斑粘連的安全性及療效。我們計劃於2024年向國家藥監局提交新藥申請。

許可

於2016年9月，兆科藥業（香港）有限公司與Kato Pharmaceuticals訂立許可及商業化協議，許可使用一組專利權，以在大中華區及東南亞若干國家開發、商業化及利用含有尿素或尿素衍生物（包括但不限於Resolv ER）的眼科藥物。於2019年1月，該協議已轉讓予我們，而該協議並無任何經濟變化。請參閱「— 合作及許可協議 — Resolv ER的許可」。

業 務

我們最終未必能成功開發和銷售RESOLV ER

IC-270

IC-270為IC-265 (Syk酪氨酸激酶抑制劑) 與抗組胺藥的固定劑量複合劑，用於治療過敏性結膜炎。IC-265的Syk酪氨酸激酶抑制劑可減少發紅及炎症，而抗組胺藥可控制發癢。由於目前抗組胺藥物不能完全減少發紅或治療炎症，通過結合這兩種成分，IC-270有潛力成為過敏性結膜炎的同類首創療法，不僅可治療發癢，亦可解決與過敏性結膜炎相關的發紅及炎症。

我們於2020年7月授權引進IACTA的IC-270，我們正與IACTA合作IC-270的進一步製劑開發及臨床試驗計劃。我們計劃於2023年啟動III期臨床試驗，並於2024年向國家藥監局提交新藥申請。

作用機制

當過敏反應引起結膜炎時，就會發生過敏性結膜炎。結膜炎是一種組織薄層的炎症，該組織薄層沿眼白表面及眼瞼內表面排列。IC-270具有兩種成分，即Syk酪氨酸激酶抑制劑和抗組胺藥。Syk酪氨酸激酶抑制劑通過破壞惡性炎症螺旋來減少發紅及炎症。請參閱「—IC-265—作用機制」。抗組胺藥與組胺受體結合，以減少腫脹、發癢及血管舒張或血管增寬。通過結合Syk酪氨酸激酶抑制劑與抗組胺藥，預期IC-270不僅可治療發癢，亦可以解決與過敏性結膜炎相關的發紅及炎症。

市場機遇及競爭

過敏性結膜炎是一種常見的眼病。季節性過敏性結膜炎是影響眼睛的最常見的過敏性疾病，全世界人口約有15%至20%的患病率。根據灼識的估計，中國過敏性結膜炎患者的人數由2015年的290.9百萬人增加至2019年的293.7百萬人。據估計，患者人數於2030年可能達到301.0百萬人。中國過敏性結膜炎藥物的市場規模由2015年的33.4百萬美元增長至2019年的74.3百萬美元，複合年增長率為22.2%。據估計，中國過敏性結膜炎藥物市場於2030年可能達到464.6百萬美元，自2019年起的複合年增長率為18.1%。

業 務

下表載列中國已上市的主要過敏性結膜炎藥物：

機制	化合物	藥物名稱	劑型	公司	獲批年份	2019年 在中國的 銷售額 (百萬美元)	在中國的價格 (美元)
		帕坦洛	滴眼液	愛爾康	2007年	~30	~14/5毫升
抗組胺藥 及 肥大細胞穩定劑	奧洛他定	爭欣	滴眼液	河北創健藥業	2008年	~6	~13/5毫升
		翠生	滴眼液	廣東翠生	2009年	~12	~6/6毫升
		氮卓斯汀	愛賽平	滴眼液	MYLAN	2009年	~2
抗組胺藥	依美斯汀	埃美丁	滴眼液	愛爾康	2007年	~13	~5/5毫升
肥大細胞穩定劑	吡嘧司特	Alegysal	滴眼液	參天	2007年	~2	~3/5毫升

資料來源：灼識報告

以上用於治療過敏性結膜炎的所有已上市的主要藥物為抗組胺藥、肥大細胞穩定劑或兩者的複合劑。抗組胺藥的用途有限，因為其僅推薦用於季節性及常年性過敏性結膜炎。對於肥大細胞穩定劑，它們僅適用於發作間期，即過敏性結膜炎不活躍的時期。由抗組胺藥與肥大細胞穩定劑複合而成的藥物可緩解發癢，但對於控制炎症及發紅的療效有限。截至最後實際可行日期，並無已上市或處於臨床階段的由Syk酪氨酸激酶抑制劑組成的過敏性結膜炎藥物。

優勢

- 針對發癢、發紅及炎症的功效。目前，過敏性結膜炎的主流主要療法涉及使用抗過敏治療劑，如抗組胺藥、肥大細胞穩定劑和多重作用抗過敏劑。相關主流療法主要針對性治療發癢，但對控制炎症及眼紅療效有限。因此，過敏性結膜炎患者需要另外服用治療炎症及發紅的藥物。通過結合Syk酪氨酸激酶抑制劑與抗組胺藥，IC-270有潛力成為過敏性結膜炎的同類首創療法，不僅可治療發癢，亦可解決與過敏性結膜炎相關的發紅及炎症。

業 務

- *廣泛的抗過敏功效。* 抗組胺藥物、肥大細胞穩定劑或急性過敏性結膜炎炎症的主要療法同時使用，但許多患者亦存在持續的慢性過敏。有關慢性過敏要求藥物產品不僅於治療急性過敏反應方面有效，於更複雜的由交叉及持續接觸過敏原引起的慢性炎症環境中也應有效。IC-270中的Syk酪氨酸激酶抑制劑有廣泛的抗過敏功效，預期將可治療慢性及急性過敏。

臨床試驗數據概要

II期臨床試驗已於2018年2月完成，該實驗評估了IC-265在治療過敏性結膜炎方面的安全性及療效。該試驗的結果表明IC-265在控制發紅及發炎方面的療效，但並無顯示出控制發癢的療效。該臨床試驗的詳情載列下文。

為解決IC-265在控制發癢方面的局限性，IACTA開發了IC-270，一種IC-265與抗組胺藥的固定劑量複合劑，抗組胺藥為一種有效控制發癢的成分。我們正與IACTA合作IC-270的進一步製劑開發及臨床試驗計劃。

在美國進行相關IC-265 II期臨床試驗

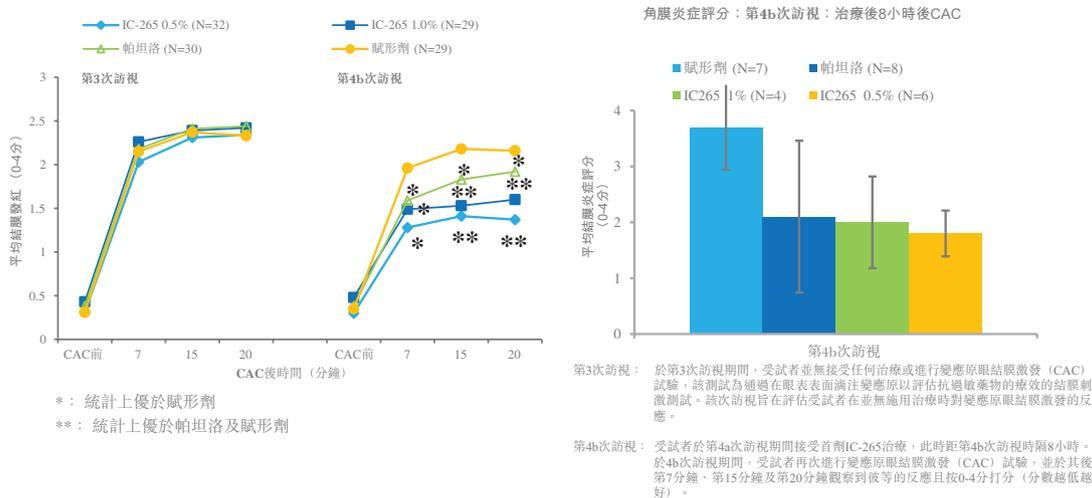
概覽。 該II期臨床試驗為一項單中心、隨機、雙盲、賦形劑及活性對照、劑量範圍研究的II期臨床試驗，採用變應原眼結膜激發(CAC)模型評估IC-265在治療急性及慢性過敏性結膜炎的療效及安全性。CAC模型為評估藥物對過敏性結膜炎的療效的標準方法。

試驗設計。 該臨床試驗旨在評估兩種濃度的IC-265相比帕坦洛及安慰劑的療效及安全性。主要終點為在CAC後的所有三個時間點，即CAC後5(±1)、7(±1)、10(±1)分鐘(就發癢而言)及CAC後7(±1)、15(±1)、20(±1)分鐘(就結膜發紅而言)，任何濃度的IC-265相比安慰劑在臨床上優至少五點量表的0.5個單位，就各終點的大多數CAC後時間點而言優至少1個單位。

試驗狀態。 該試驗於2017年10月啟動，並於2018年2月完成。合共招募120名受試者，該等受試者施用IC-265 0.5% (n=32)、IC-265 1.0% (n=29)、帕坦洛(n=30)及安慰劑(n=29)。

業 務

療效數據。在變應原眼結膜激發模型下，給藥8小時後，IC-265在減少發紅方面比帕坦洛更為有效，且在減少炎症方面與帕坦洛一樣有效。IC-265並無顯示出控制發癢的療效。由於止癢功效是過敏性結膜炎的主要終點，因此未選擇單獨使用IC-265作為過敏性結膜炎藥物進行開發。相反，IACTA開發了IC-270，這是IC-265與抗組胺藥的複合劑，有望解決發癢以及炎症及發紅。下圖列示IC-265相比帕坦洛及安慰劑控制發紅及發炎的療效。有關此臨床試驗的其他詳細資料，請參閱「IC-270－臨床試驗數據概要」。



資料來源：IACTA

安全性數據。按該試驗的給藥劑量，IC-265屬安全且耐受性良好。所有與治療有關的不良事件均為輕度，且未發生任何與治療有關的嚴重不良事件。

臨床開發計劃

我們於2020年7月授權引進IACTA的IC-270。我們正與IACTA合作IC-270的進一步製劑開發及臨床試驗計劃。我們計劃於2023年啟動III期臨床試驗，並於2024年向國家藥監局提交新藥申請。

許可

請參閱「－合作及許可協議－IC-265及IC-270的許可」。

業 務

我們最終未必能成功開發和銷售IC-270

ZK002

ZK002在臨床前研究中顯示出抗血管生成及抗發炎的作用，因此是翼狀胬肉的理想候選藥物，翼狀胬肉中血管的生成及發炎起著重要作用。我們計劃分別於2022年下半年及2023年向國家藥監局提交關於翼狀胬肉及糖尿病性黃斑水腫的臨床研究用新藥申請。

作用機制

研究表明，炎症及血管新生以及多種趨化因子及細胞因子（如VEGF）的參與在翼狀胬肉的形成及病理過程中起著重要作用。ZK002具有抗滲透／抗血管生成及抗炎的雙重作用機制，因此為治療翼狀胬肉的理想候選藥物。有關詳情，請參閱「－糖尿病性黃斑水腫藥物管線－ZK002－作用機制」。

臨床前研究

有關詳情，請參閱「－糖尿病性黃斑水腫藥物管線－ZK002－臨床前研究」。

市場機遇及競爭

翼狀胬肉指在整個角膜上生長的翼狀結膜纖維血管增生，是一種全球多發的常見炎症性及變性眼表疾病。翼狀胬肉被認為與陽光及／或灰塵接觸導致角膜及結膜微創傷有關。根據灼識的資料，在中國，翼狀胬肉患者的人數由2015年的40.3百萬人增加至2019年的45.0百萬人，預計到2030年將增加至58.2百萬人。倘纖維血管增生發展至或威脅視軸，引起散光，導致視力下降，限制眼球運動或導致非典型外觀，則翼狀胬肉需要治療。此外，由於纖維血管增生不斷擴大、相關的刺激及美觀問題（如令眼睛的外觀異常），翼狀胬肉可能令患者困擾。但是，目前翼狀胬肉的治療選擇非常有限。當翼狀胬肉不影響視力時，可以使用人工淚及潤滑劑以及類固醇等藥物。當開始威脅視力時，手術是去除翼狀胬肉的唯一方法，但是，術後仍有10%至20%的復發率。截至最後實際可行日期，在中國尚無在國家藥監局註冊的批准用於翼狀胬肉治療的藥物或候選藥物。

目前，在中國尚無獲批上市或處於臨床開發的藥物。除糖尿病性黃斑水腫適應症外，我們亦正在開發ZK002用於翼狀胬肉的適應症，ZK002為中國潛在的首款突破性

業 務

的翼狀胬肉藥物。此外，我們計劃以滴眼液製劑的形式製備ZK002用於該眼表疾病，可更方便地直接用於眼部。與翼狀胬肉的手術治療相比，ZK002預期將會大幅降低治療難度，並為患者帶來更大的便利。

臨床開發計劃

我們計劃分別於2022年下半年及2023年向國家藥監局提交針對翼狀胬肉及糖尿病性黃斑水腫的臨床研究用新藥申請。由於翼狀胬肉的臨床試驗只需約一個月即可完成，而糖尿病性黃斑水腫則需10個月至一年，我們計劃首先採取快速上市且具有成本效益的方法進行翼狀胬肉的I期臨床試驗。在翼狀胬肉試驗中確認安全性及初步療效後，我們將啟動糖尿病性黃斑水腫的臨床試驗。請參閱「－糖尿病性黃斑水腫藥物管線－ZK002－臨床開發計劃」。

我們最終未必能成功開發和銷售ZK002

我們的仿製藥產品管線

截至最後實際可行日期，我們的仿製藥產品管線12種候選藥物，其中包括7種適用於青光眼，2種適用於其他眼科疾病及3種適用於眼科手術及診斷療法。

青光眼藥物產品管線

青光眼及其市場機遇

青光眼是一種與高眼壓相關的慢性進行性疾病，會導致視神經損傷損失。眼壓取決於眼睛內液體產生相對液體流出的平衡。根據灼識的資料，青光眼是世界第二大致盲因素，約25%至30%的青光眼患者至少一隻眼睛於20年內進展為失明。根據灼識的資料，受人口老齡化加速的影響，中國的青光眼患病率預計將由2019年的15.3百萬人增加至2030年的20.0百萬人。根據同一資料來源，中國於2019年的青光眼診斷率僅為20.0%，遠低於美國的78.2%，然而，預計該比率於2030年將迅速增長至60.6%，預示著整個青光眼市場的增長潛力巨大。因此，中國青光眼藥物的市場規模預計將由2019年的162.7百萬美元迅速增長至2030年的20億美元，複合年增長率為25.4%。

青光眼可根據前房角（多數眼液由此流出）為開放或閉合狀態分為開角型青光眼及閉角型青光眼兩類。與患者會出現明顯體徵及症狀的閉角型青光眼相反，開角型青光眼患者很少出現症狀。因此，開角型青光眼的診斷較差，通常在全面眼科檢查時偶

業 務

然發現或在不可逆視力喪失風險較高的相對晚期階段發現。在2019年中國的15.3百萬名青光眼患者中，開角型青光眼與閉角型青光眼的比例約為40%對60%。

許多青光眼治療指引中的首要原則是將眼壓降低至目標水平，並因此採用以下途徑。

- 對於開角型青光眼，前列腺素類似物(PGA)及左旋β受體阻滯劑通常被認為是中國的一線療法。PGA通常通過小梁或葡萄膜鞏膜引流途徑令房水流出增加而起作用。左旋β受體阻滯劑通常通過減少房水產生而起作用。其他非PGA藥物類別包括α受體激動劑及碳酸酐酶抑制劑。如果PGA單一療法不足以控制眼壓，則將非PGA藥物用作替代單一療法或附加聯合療法。例如，對於通過使用PGA單一療法未能達到目標眼壓的開角型青光眼患者，時常將PGA及左旋β受體阻滯劑的固定劑量聯合療法用作替代療法。該PGA及左旋β受體阻滯劑聯合通常通過增加房水流出同時減少房水的產生而起作用。與PGA或左旋β受體阻滯劑單一療法相比，固定組合滴眼液不可避免地會限制患者定製劑量及給藥方案，導致潛在的過度治療。根據醫學指引，PGA單一療法滴眼液被推薦作為一線治療，固定組合滴眼液僅用於在接受單一療法藥物治療後病情惡化或未能達到目標眼壓的患者。另一方面，與多種藥物療法相比，固定劑量組合滴眼液提升方便性及患者的遵醫囑性，降低因後續滴藥導致的洗除效應且眼具有較低的眼表暴露及毒性。
- 對於閉角型青光眼，尤其是急性閉角型青光眼，激光治療及外科手術等非藥物療法為主流治療方法。青光眼手術後，左旋β受體阻滯劑單一療法亦被用於降低閉角型青光眼的眼壓。同樣，倘長時間使用後，目前的左旋β受體阻滯劑不足以控制眼壓，閉角型青光眼患者亦可能換用其他藥物治療，如激動劑、碳酸酐酶抑制劑等左旋β受體阻滯劑滴眼液。

業 務

下表載列中國最暢銷的用於治療青光眼的PGA及左旋β受體阻滯劑單一療法藥物及固定劑量組合藥物的比較：

中國最暢銷單一成分青光眼藥物										
治療	名稱	成分	公司	首次批准年份	於中國批准年份	給藥劑量	防腐劑	價格 (美元)	2019年中國銷售額 (百萬美元)	2019年於中國市場份額
PGA	Travatan	曲伏前列素	愛爾康	2001年	2004年	每天一次	✓	~31/2.5毫升	~30	~15-20%
	Xalatan	拉坦前列素	輝瑞	1996年	1999年	每天一次	✓	~31/2.5毫升	~15	~10%
	Lumigan	比馬前列素	艾爾建	2001年	2005年	每天一次	✓	~24/3毫升	~4	~2.5%
β受體阻滯劑	/	馬來酸噻嗎洛爾	五景	2006年	2006年	每天一至兩次	✓	~3/5毫升	~8	~5%
中國最暢銷固定劑量組合青光眼藥物										
治療	名稱	成分	公司	首次批准年份	於中國批准年份	給藥劑量	防腐劑	價格 (美元)	2019年銷售額 (百萬美元)	2019年於中國市場份額
PGA + β受體阻滯劑	Xalacom	拉坦前列素+噻嗎洛爾	輝瑞	2001年	2008年	每天一次	✓	~33/2.5毫升	~3	~2%
	DuoTrav	曲伏前列素+噻嗎洛爾	愛爾康	2006年	2014年	每天一次	✓	~45/2毫升	<1	<1%
	Ganfort	比馬前列素+噻嗎洛爾	艾爾建	2006年	2013年	每天一次	✓	~54/3毫升	~2	~1-2%

資料來源：灼識報告

青光眼是廣泛的眼科疾病所面臨的基本病症，且在大多數情況下，終身疾病一般不能由任何單一療法隨時間控制，需要聯合使用不同作用機制的多種藥物。根據灼識的資料，倘一種單一療法未能完全達到預期治療效果，青光眼患者通常會開多種青光眼藥物。在此情況下，倘最初需要多種藥物，固定劑量組合滴眼液具有潛在的好處，且不會增加患者的藥物治療負擔。

鑑於該疾病的特性，我們正在開發涵蓋7種藥物的綜合性青光眼產品，包括三種PGA、一種左旋β受體阻滯劑及三種固定劑量組合滴眼液，涵蓋眼壓降低機制（即增加房水流出及／或減少房水產生）並對開角型和閉角型青光眼有效。我們認為我們的產品名單將令醫生能夠根據患者的具體情況為患者選擇最適當的藥物，從而令我們能夠服務中國廣大青光眼患者。該等情況可能包括疾病的階段（急性、亞急性或慢性）、嚴重程度、安全性考慮及與成本、方便性及遵醫屬性相關的其他具體變量。此外，鑑於慢性疾病及對重新配方的持續需求，我們正在開發一個青光眼產品組合，以滿足現代供應鏈接入仿製藥的不斷發展的需求。

業 務

貝美前列素

比馬前列素為一種PGA單一療法滴眼液，用於治療開角型青光眼及高眼壓症。根據灼識的資料，比馬前列素為中國用於治療開角型青光眼的最常用PGA處方藥之一。我們正在開發的比馬前列素滴眼液，作為艾爾建開發的盧美根的仿製藥。我們的比馬前列素滴眼液有潛力成為中國首個上市用於治療青光眼的仿製藥，也可能是唯一一種不含任何防腐劑的比馬前列素滴眼液。與現有競爭藥物相比，我們認為比馬前列素滴眼液具有以下優勢：

- 不含防腐劑。我們的比馬前列素滴眼液具有更好的安全性，因為不含防腐劑，因此預期將會減少藥物不良反應，例如眼睛刺激及充血。
- 單劑量包裝。我們的比馬前列素滴眼液使用單劑量包裝，可有效降低受污染風險。單劑量包裝亦更易於患者自我給藥，且攜帶更方便，預期將會改善遵醫囑性。

參照藥的背景

盧美根由艾爾建開發，用於減少開角型青光眼或高眼壓症患者的眼壓升高。該藥最初於2001年獲FDA批准，並於2005年獲國家藥監局批准在中國進行商業銷售。根據灼識的資料，於2019年，盧美根的全球銷售額為520百萬美元，盧美根在中國的銷售額為4百萬美元。此外，根據灼識的資料，於2019年，比馬前列素的全球銷售額為10億美元。

可比性研究

我們僅需按照第4類仿製藥（指仿製已在中國境內上市的創新藥的國內藥品）的規定對比馬前列素滴眼液進行可比性及安全性研究。我們對比馬前列素滴眼液進行了大量的研發工作，並在內部進行了參照藥分析、處方及製劑研究、規模化生產研究、產品質量研究及穩定性研究。此外，我們亦委聘合約研究機構進行過濾器相容性研究、包材相容性研究及安全性分析。已完成的研究證明我們的比馬前列素滴眼液在安全性及質量方面與盧美根具有可比性。截至最後實際可行日期，我們的簡化新藥申請並未受到任何監管異議或重大關切，且並無發生有關該候選藥物監管審查或批准流程方面的任何重大不利變化。

業 務

開發及營銷計劃

我們於2019年8月就我們的比馬前列素滴眼液向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計將於2021年第二季度獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

對於監管部門批准後的比馬前列素滴眼液的商業化，我們計劃著重在不含防腐劑及單劑量包裝優勢方面將我們的藥物從競爭藥物脫穎而出。我們計劃通過考慮盧美根及其他原研藥的定價來確定比馬前列素滴眼液的價格。我們亦計劃在青光眼領域建立一個強大的品牌，並通過開展多元化的營銷活動（如贊助與青光眼有關的全國性及區域性會議）來加強與眼科醫生的聯繫。有關詳情，請參閱「—商業化」。

我們最終未必能成功開發和銷售比馬前列素滴眼液

比馬前列素噻嗎洛爾

比馬前列素噻嗎洛爾為一種組合PGA及左旋 β 受體阻滯劑滴眼液，可降低眼壓。有關比馬前列素的詳情，請參閱「—比馬前列素」。噻嗎洛爾為一種非選擇性的 β 腎上腺素受體阻斷劑，可降低開角型青光眼及閉角型青光眼的眼壓。比馬前列素噻嗎洛爾滴眼液為耐藥性開角型青光眼的替代療法。該藥具有雙重作用機制，可以使對僅含PGA或左旋 β 受體阻滯劑的滴眼液應答不足的患者實現目標眼壓。我們正在開發比馬前列素噻嗎洛爾滴眼液，作為艾爾建開發的Ganfort的仿製藥。我們的比馬前列素噻嗎洛爾滴眼液有潛力成為中國首個上市用於治療青光眼的仿製藥比馬前列素噻嗎洛爾。與Ganfort相比，我們的比馬前列素噻嗎洛爾為一種使用單劑量包裝的不含防腐劑滴眼液，預期將會減少藥物不良反應及有效降低受污染風險。

參照藥的背景

Ganfort由艾爾建開發，可降低對其他PGA或典型的左旋 β 受體阻滯劑應答不足的開角型青光眼或高眼壓症患者的眼壓。該藥最初於2006年獲EMEA批准，並於2013年獲國家藥監局批准在中國進行商業化銷售。根據灼識的資料，2019年，Ganfort的全球銷售額達到100百萬美元，Ganfort在中國的銷售額達到2百萬美元。此外，根據灼識的資料，於2019年，比馬前列素噻嗎洛爾的全球銷售額為200百萬美元。

業 務

可比性研究

我們僅需按照第4類仿製藥的規定對比馬前列素噻嗎洛爾滴眼液進行可比性及安全性研究。我們已對馬前列素噻嗎洛爾滴眼液進行了大量的研發工作，並在內部進行了參照藥分析、處方及製劑研究、規模化生產研究、產品質量研究及穩定性研究。我們委聘合約研究機構進行過濾器相容性研究、包材相容性研究及安全性分析。已完成的研究表明我們的前列素噻嗎洛爾滴眼液在安全性及質量方面與Ganfort具有可比性。截至最後實際可行日期，監管部門並無對我們的簡化新藥申請提出任何監管異議或重大關切，且並無發生有關該候選藥物的監管審查或批准流程方面的任何重大不利變化。

開發計劃

我們於2020年10月就我們的比馬前列素噻嗎洛爾滴眼液向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計將於2022年上半年獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

我們最終未必能成功開發和銷售比馬前列素噻嗎洛爾滴眼液

拉坦前列素

拉坦前列素為一種PGA單一療法滴眼液，用於治療開角型青光眼及高眼壓症。根據灼識的資料，拉坦前列素為中國用於治療開角型青光眼的最常用PGA處方藥之一。我們正在開發拉坦前列素滴眼液，作為輝瑞開發的Xalatan的仿製藥。

參照藥的背景

Xalatan由輝瑞開發，用於減少開角型青光眼或高眼壓症患者的眼壓升高。該藥最初於1996年獲FDA批准，並於1999年獲國家藥監局批准在中國進行商業銷售。於2019年，Xalatan的全球銷售額達到230百萬美元，而Xalatan在中國的銷售額達到15百萬美元，於2019年，在中國整體青光眼藥物市場中，Xalatan的市場佔有率排名第二，市場份額約為10%。此外，根據灼識的資料，於2019年，拉坦前列素的全球銷售額為700百萬美元。

業 務

可比性研究

我們僅需按照第4類仿製藥的規定對拉坦前列素滴眼液進行可比性及安全性研究。我們目前正在開展安全性及質量方面的可比性研究。我們計劃自主完成參照藥分析、製劑研究、小規模生產研究。我們委聘合約研究機構進行過濾器相容性研究、包材相容性研究及安全性分析。我們計劃委聘合約研究機構進行過濾器相容性研究、包材相容性研究及安全性分析。截至最後實際可行日期，我們尚未與監管部門進行重要溝通。

開發計劃

我們計劃於2022年上半年就拉坦前列素滴眼液向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計將於2023年獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造最終產品。

我們最終未必能成功開發和銷售拉坦前列素滴眼液

拉坦前列素噻嗎洛爾

拉坦前列素噻嗎洛爾為一種組合PGA及左旋β受體阻滯劑滴眼液，可降低眼壓。有關拉坦前列素及噻嗎洛爾的詳情，請參閱「－拉坦前列素」及「－比馬托前列素噻嗎洛爾」。拉坦前列素噻嗎洛爾滴眼液為耐藥性開角型青光眼的替代療法。該藥具有雙重作用機制，可以使對僅含PGA或左旋β受體阻滯劑的滴眼液應答不足的患者實現目標眼壓。我們正在開發拉坦前列素噻嗎洛爾滴眼液，作為輝瑞開發的Xalacom的仿製藥。

參照藥的背景

Xalacom由輝瑞開發，可降低開角型青光眼或高眼壓症患者的眼壓。Xalacom最初於2001年獲EMA批准，並於2008年獲國家藥監局批准在中國進行商業銷售。根據灼識的資料，於2019年，Xalacom的全球銷售額達到95百萬美元，Xalacom在中國的銷售額達到3百萬美元。此外，根據灼識的資料，於2019年，拉坦前列素噻嗎洛爾的全球銷售額為140百萬美元。

可比性研究

我們僅需按照第4類仿製藥的規定對拉坦前列素噻嗎洛爾滴眼液進行可比性及安全性研究。我們目前正在開展安全性及質量方面的可比性研究，同時在內部進行參照藥分析及小規模生產研究。截至最後實際可行日期，我們尚未與監管部門進行重要溝通。

業 務

開發計劃

我們計劃於2022年上半年就拉坦前列素噻嗎洛爾滴眼液向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計將於2024年獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

我們最終未必能成功開發和銷售坦前列素噻嗎洛爾滴眼液

曲伏前列素

曲伏前列素為一種PGA單一療法滴眼液，用於治療開角型青光眼及高眼壓症。根據灼識的資料，曲伏前列素為中國用於治療開角型青光眼的最常用PGA處方藥。與拉坦前列素及噻嗎洛爾的固定組合進行比較時，單獨使用曲伏前列素可以相似或更優的方式降低平均眼壓。此外，由於曲伏前列素具有更強的前列腺素F受體機制，因此曲伏前列素的長期藥效亦可更好控制眼壓波動。我們正在開發曲伏前列素滴眼液，作為Alcon開發的Travatan的仿製藥。

參照藥的背景

Travatan由Alcon開發，可降低開角型青光眼或高眼壓症患者的眼壓。該藥最初於2001年獲FDA批准，並於2004年獲國家藥監局批准在中國進行商業銷售。根據灼識的資料，於2019年，Travatan的全球銷售額達到410百萬美元，而Travatan在中國的銷售額達到30百萬美元，在中國整體青光眼藥物市場中，該藥擁有最大市場佔有率，市場份額約為20%。此外，根據灼識的資料，於2019年，曲伏前列素的全球銷售額為650百萬美元。

可比性研究

我們僅需按照第4類仿製藥的規定對曲伏前列素滴眼液進行可比性及安全性研究。我們目前正在開展安全性及質量方面的可比性研究。我們已在內部完成了參照藥分析、製劑研究、小規模生產研究，目前正在進行分析方法驗證及流程優化方面的研究。我們計劃委聘合約研究機構進行過濾器相容性研究、包材相容性研究及安全性分析。

業 務

開發計劃

我們計劃於2022年上半年就曲伏前列素滴眼液向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計將於2023年獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

我們最終未必能成功開發和銷售曲伏前列素滴眼液

曲伏前列素噻嗎洛爾

曲伏前列素噻嗎洛爾為一種組合PGA及左旋 β 受體阻滯劑滴眼液，可降低眼壓。有關曲伏前列素及噻嗎洛爾的詳情，請參閱「一曲伏前列素」及「一比馬前列素噻嗎洛爾」。曲伏前列素噻嗎洛爾滴眼液為耐藥性開角型青光眼的替代療法。該藥具有雙重作用機制，可以使對僅含PGA或左旋 β 受體阻滯劑的滴眼液應答不足的患者實現目標眼壓。我們正在開發曲伏前列素噻嗎洛爾滴眼液，作為Alcon開發的DuoTrav的仿製藥。我們的曲伏前列素噻嗎洛爾滴眼液有潛力成為中國治療青光眼的率先上市仿製藥曲伏前列素噻嗎洛爾。

參照藥的背景

DuoTrav由Alcon開發，可降低對其他PGA或典型的左旋 β 受體阻滯劑應答不足的開角型青光眼或高眼壓症患者的眼壓。該藥最初於2006年4月獲EMA批准，並於2014年獲國家藥監局批准在中國進行商業銷售。根據灼識的資料，於2019年DuoTrav的全球銷售額達到95百萬美元，而DuoTrav在中國的銷售額達到1百萬美元。此外，根據灼識的資料，於2019年，曲伏前列素噻嗎洛爾的全球銷售額為150百萬美元。

可比性研究

我們僅需按照第4類仿製藥的規定對曲伏前列素噻嗎洛爾滴眼液進行可比性及安全性研究。我們目前正在啟動安全性及質量方面的可比性研究。我們計劃委聘合約研究機構進行過濾器相容性研究、包材相容性研究及安全性分析。

開發計劃

我們計劃於2022年上半年就曲伏前列素噻嗎洛爾滴眼液向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計將於2024年獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

業 務

我們最終未必能成功開發和銷售曲伏前列素噻嗎洛爾滴眼液

鹽酸(「鹽酸」)左倍他洛爾

鹽酸左倍他洛爾為一種單一療法的左旋 β 受體阻滯劑滴眼液，用於降低眼壓。我們正在開發鹽酸左倍他洛爾，作為Betaxon的仿製藥。我們的鹽酸左倍他洛爾滴眼液有潛力成為中國治療青光眼的率先上市仿製藥左倍他洛爾。

參照藥的背景

Betaxon由Alcon開發，用於降低慢性開角型青光眼或閉角型青光眼患者的眼壓。該藥最初於2000年2月獲FDA批准。但已於2010年停產。Betaxon未在中國獲得批准。根據灼識的資料，於2019年，Betaxon的全球銷售額達到0.2百萬美元。

可比性研究

除按照第3類仿製藥(指仿製中國境外上市但境內未上市創新藥的國內藥品)的規定對鹽酸左倍他洛爾進行可比性及安全性研究外，由於現行《藥品註冊條例》下的之前監管途徑，我們亦須完成此類候選藥物的III期臨床試驗。於2019年4月，李氏大藥廠(合肥)轉讓後，我們根據臨床試驗許可規定委聘李氏大藥廠(合肥)為合約研究機構並啟動鹽酸左倍他洛爾III期臨床試驗。鹽酸左倍他洛爾III期臨床試驗是一項隨機、開放、陽性藥物平行對照、多中心、優效性試驗設計，用以評估鹽酸左倍他洛爾治療青光眼及高眼壓的安全性及療效。我們計劃招募366名受試者，按照1:1的比例隨機分配在左倍他洛爾組和Betaxon組。本次試驗於2018年啟動，計劃於2021年12月完成。目前我們正在正在招募受試者，預計將於2021年上半年完成。截至最後實際可行日期，並無發生有關該候選藥物監管審查或批准流程方面的任何重大不利變化。截至最後實際可行日期，我們尚未與監管部門進行重要溝通。

開發計劃

我們計劃於2022年上半年就鹽酸左倍他洛爾滴眼液向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計將於2023年獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

業 務

技術轉讓

於2014年11月，李氏大藥廠(合肥)與廣州博濟醫藥生物技術股份有限公司(博濟醫藥)訂立鹽酸左倍他洛爾技術轉讓協議。於2019年4月，李氏大藥廠(合肥)對該協議進行修訂並將其轉讓予我們，協議內容不涉及任何經濟上的變動。此後，我們享有鹽酸左倍他洛爾懸浮滴眼液所有技術相關的權利。請參閱「合作及許可協議－鹽酸左倍他洛爾的技術轉讓」。

我們最終未必能成功開發和銷售鹽酸左倍他洛爾滴眼液

其他疾病藥物產品管線

鹽酸依匹斯汀

鹽酸依匹斯汀為一種依匹斯汀滴眼液，用於治療過敏性結膜炎。鹽酸依匹斯汀為具有抗組胺及肥大細胞穩定雙重作用機制的候選藥物，是中國過敏性結膜炎(尤其是急性患者)的一線療法。我們正在開發鹽酸依匹斯汀，作為Elestat的仿製藥，Elestat由艾爾建開發。我們的鹽酸依匹斯汀滴眼液有潛力成為中國首個上市的仿製藥。

參照藥的背景

Elestat由艾爾建開發，用於治療過敏性結膜炎。該藥最初於2003年獲FDA批准。Elestat未在中國獲得批准。根據灼識的資料，於2019年，Elestat的全球銷售額約為8百萬美元。

作用機制

組胺及其受體(H1受體至H4受體)在各種過敏性疾病的形成中起著至關重要的作用。肥大細胞為體內組胺的主要生產者。依匹斯汀為一種局部活性的直接H1受體阻斷劑及肥大細胞釋放組胺的抑制劑。其對組胺H2受體具有親和力。因此，依匹斯汀具有多重作用，其透過以下方式抑制過敏反應：(i)採用防止肥大細胞脫粒以控制過敏反應來穩定肥大細胞；(ii)防止組胺與H1及H2受體結合，以止癢並提供持久保護；及(iii)防止促炎性化學介質從血管中釋放，以阻止過敏反應的進展。

業 務

可比性研究

我們僅需按照第3類仿製藥的規定對鹽酸依匹斯汀進行可比性及安全性研究。我們委聘合約研究機構及CMC進行可比性研究，主要包括參照藥分析、處方及製劑研究、規模化生產研究、產品質量研究、穩定性研究、過濾器相容性研究、包材相容性研究及安全性分析。已完成的研究表明我們的鹽酸依匹斯汀在安全性及質量方面與Elestat具有可比性。截至最後實際可行日期，監管部門並無對我們的簡化新藥申請提出任何監管異議或重大關切，且並無發生有關該候選藥物的監管審查或批准流程方面的任何重大不利變化。

開發及營銷計劃

我們於2020年6月就鹽酸依匹斯汀向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計將於2022年上半年獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

對於批准後的鹽酸依匹斯汀的商業化，我們計劃專注於患者的宣傳教育，因為其是中國潛在首個上市的仿製藥。作為我們營銷策略的第一步，視乎公開招標進度而定，我們計劃從戰略上著眼於滲透到頂級醫院，並親臨現場拜訪醫生以進行上市前培訓及聯絡。有關詳情，請參閱「商業化」。

我們最終未必能成功銷售鹽酸依匹斯汀

納他霉素

納他霉素為一種用於治療眼周真菌感染的抗真菌眼科滴眼液。根據灼識的資料，納他霉素為治療眼部真菌感染的一線療法，在低劑量時具有療效。我們正在開發納他霉素（為Natacyn的仿製藥）。

參照藥的背景

Natacyn由Alcon開發的抗真菌藥物，用於局部眼科給藥。該藥最初於1978年獲FDA批准，並於2000年獲國家藥監局批准在中國進行商業銷售。於2019年，Natacyn的全球銷售額約為4百萬美元，Natacyn在中國的銷售額約為2百萬美元。

業 務

作用機制

納他霉素透過與麥角固醇（真菌細胞膜中的主要真菌固醇）特異性結合來抑制真菌的生長。納他霉素透過抑制氨基酸及葡萄糖轉運蛋白來抑制真菌的生長，導致營養物質在質膜上的轉運損失。儘管該結合屬可逆，但麥角固醇結合為真菌抑制的普遍機制，使納他霉素可作用於多種真菌病原體。納他霉素在相關抗真菌劑中具有獨特性，因為其不會引起膜通透性。

可比性研究

我們僅需按照第4類仿製藥的規定對納他霉素滴眼液進行可比性及安全性研究。我們已委聘合約研究機構及CMC，其正在開展安全性及質量方面的可比性研究。該等研究主要包括藥物活性成分的開發生產、參照藥分析、處方及製劑研究、規模化生產研究、產品質量研究及穩定性研究。截至最後實際可行日期，我們尚未與監管部門進行重要溝通。

開發計劃

我們計劃於2022年就納他霉素滴眼液向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計於2024年獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

我們最終未必能成功開發和銷售納他霉素滴眼液

手術及診斷療法

鹽酸丙美卡因

鹽酸丙美卡因是單劑量不含防腐劑滴眼液，用於短效眼表麻醉。其適用於需要局部眼科麻醉的手術。我們正在開發鹽酸丙美卡因，作為Alcon開發的Alcaine的仿製藥。與Alcaine相比，我們的鹽酸丙美卡因使用不含防腐劑的一次性包裝，預期將會減少藥物不良反應及有效降低交叉污染的風險。

業 務

參照藥的背景

Alcaine由Alcon開發，用於短時間角膜麻醉。該藥最初於1971年獲FDA批准，並於2001年獲國家藥監局批准。根據灼識的資料，於2019年，Alcaine的全球銷售額約為6百萬美元，Alcaine在中國的銷售額約為4百萬美元。

作用機制

在眼睛局部施用後，鹽酸丙美卡因會滲透到角膜組織的感覺神經末梢。其透過降低神經元膜對鈉離子的滲透性來阻止神經衝動的產生及傳導。這會可逆穩定膜，並抑制細胞膜電荷反轉的過程，從而導致傳播的動作電位失效，並隨後導致傳導阻滯。

可比性研究

我們僅需按照第4類仿製藥的規定對鹽酸丙美卡因進行可比性及安全性研究。我們已對鹽酸丙美卡因進行大量研發工作並在內部開展參照藥分析、處方及製劑研究、規模化生產研究、產品質量研究及穩定性研究。我們委聘合約研究機構進行過濾器相容性研究、包材相容性研究及安全性分析。已完成的研究表明我們的鹽酸丙美卡因在安全性及質量方面與Alcaine具有可比性。截至最後實際可行日期，監管部門並無對我們的簡化新藥申請提出任何監管異議或重大關切，且並無發生有關該候選藥物的監管審查或批准流程方面的任何重大不利變化。

開發及營銷計劃

我們計劃於2020年6月就鹽酸丙美卡因向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計於2022年上半年獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

業 務

我們最終未必能成功銷售鹽酸丙美卡因

聚維酮碘

聚維酮碘為一種單劑量不含防腐劑滴眼液，用於手術前後的皮膚消毒。我們正在開發聚維酮碘，作為Betadine的仿製藥。與其他含聚維酮碘的藥物相比，我們的候選藥物有望成為中國首款聚維酮碘滴眼液。此外，作為單劑量不含防腐劑滴眼液，其可減少藥物不良反應及有效降低受污染的風險。

參照藥的背景

Betadine由Alcon開發，用於預備眼週區域（眼瞼、眉毛及臉頰）手術及沖洗眼表表面（角膜、結膜及瞼緣前突）。該藥最初於1986年獲FDA批准，在中國既未獲得批准亦未取得專利。根據灼識的資料，於2019年，Betadine的全球銷售額約為9百萬美元。

作用機制

聚維酮碘為一種含碘化合物。其已確立作為廣譜防腐劑的用途，並含有10%的有效活性碘。聚維酮碘溶液可有效抵抗細菌、真菌、病毒及孢子。

可比性研究

我們僅需按照第3類仿製藥的規定對聚維酮碘進行藥物及安全性的可比性及安全性研究。我們目前正在開展安全性及質量方面的可比性研究。我們已在內部完成參照藥分析、處方及製劑研究、穩定性研究、小型處方研究，目前正在開展分析方法驗證及流程優化方面的研究。我們計劃委聘合約研究機構進行過濾器相容性研究、包材相容性研究及安全性分析。截至最後實際可行日期，我們尚未與監管部門進行重要溝通。

業 務

開發及營銷計劃

我們計劃於2021年第三季度就聚維酮碘向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們預計於2023獲得批准，並計劃在監管批准後自行製造產品。

我們最終未必能成功銷售聚維酮碘

熒光素鈉

熒光素鈉為一種化學染料，用於定位及診斷角膜擦傷、角膜潰瘍及皰疹性角膜感染。熒光素鈉只能進入眼睛的受損細胞，並能夠準確檢測到眼睛的受損區域。我們正在開發熒光素鈉滴眼液，作為Minims熒光素鈉的仿製藥。我們的熒光素鈉滴眼液可能是中國首款上市的仿製藥，亦可能為首款滴眼液製劑的熒光素鈉。

參照藥的背景

Minims熒光素鈉最初獲EMA批准用於診斷成像的外用藥物及化妝品。Minims熒光素鈉未獲得批准。根據灼識的資料，於2019年，Minims熒光素鈉的全球銷售額為1.0百萬美元。

作用機制

熒光素鈉可對波長465-490 nm之間的電磁輻射及光產生應答。因此，碳氫化合物被藍光激發併發射出呈黃綠色的光。在水溶液中靜脈注射熒光素鈉後，熒光素的未結合部分可通過眼底照相機的藍光閃爍而激發，因為其可透過眼部脈管系統循環，且染料的黃綠色熒光被照相機捕獲。在眼底，染料的熒光將區分在觀察中的視網膜及／或脈絡膜脈管系統，將其與相鄰區域／結構區分開。

業 務

可比性研究

我們僅需按照第3類仿製藥的規定對熒光素鈉滴眼液進行可比性及安全性研究。我們目前正在開展安全性及質量方面的可比性研究，同時進行分析方法研究、參照藥分析、製劑研究及穩定性研究。截至最後實際可行日期，我們尚未與監管部門進行重要溝通。

開發計劃

我們計劃於2023年就熒光素鈉滴眼液向國家藥監局提交簡化新藥申請。我們計劃在監管批准後自行製造產品。

我們最終未必能成功開發和銷售熒光素鈉滴眼液

合作及許可協議

RGN-259的許可

於2012年7月，李氏大藥廠（香港）與RegeneRx訂立許可協議（胸腺素β4許可協議），以許可在RegeneRx開發的RGN-259及任何其他基於胸腺素β4的候選藥物（統稱為基於胸腺素β4的產品）中使用胸腺素β4。於2019年2月，該協議已由李氏大藥廠（香港）修訂並轉讓予我們，而該協議並無任何經濟變化。根據胸腺素β4許可協議，我們獲授獨家的須支付特許權使用費的不可撤銷許可，以使用許可的專利及專有技術在大中華區生產、提呈銷售、出售及進口用於診斷、預防及治療人、動物的各類疾病的基於胸腺素β4的產品。我們獲授非獨佔、不可撤銷、毋須支付特許權使用費的許可，以使用許可的專利及專有技術在大中華地區開發相關產品。RegeneRx (OTCQB:RGRX) 為一家專注於開發基於β4的候選藥物的生物醫藥公司。

我們向RegeneRx支付許可費，並須支付與產品的商業銷售相關的潛在總里程碑付款最高4.0百萬美元。RegeneRx亦有權獲得我們收到的任何分許可加盟費的30%，惟根據里程碑付款已支付予RegeneRx任何款項可抵銷與此相關的應付金額。於特許權使用期限內，我們亦須每年向RegeneRx支付介乎特許地區內許可產品淨銷售額的中單位數至低兩位數比例的特許權使用費。

業 務

胸腺素 β 4許可協議自協議生效日期起一直有效，直至有關專利權之最後一項屆滿而有效及適用的許可專利在許可地區屆滿，或各許可產品在中國進行首次商業銷售後10年為止（以較後者為準）。於有關有效期屆滿後，我們將擁有免特許權使用費、全額付費、永久及不可撤銷許可，並附帶轉授及／或轉讓使用特許專利及特許專有技術的權利。

RegeneRx須為我們的II期臨床試驗免費製造及提供胸腺素 β 4，並為我們將於許可地區進行的其他臨床試驗按成本提供胸腺素 β 4。我們應始終有權從我們選擇的供應商製造或採購胸腺素 β 4。依據我們的書面要求，我們可從RegeneRx按雙方討論及協定的成本加成價購買胸腺素 β 4的全部或部分商業需求，視乎RegeneRx的交付能力而定。

我們將根據RegeneRx提供的商業化計劃開展與胸腺素 β 4衍生產品有關的所有商業化活動。RegeneRx應在預期的中國首次商業銷售日期起90天內提供初步商業化計劃。商業化計劃應包括對推銷胸腺素 β 4衍生產品所開展活動的合理描述，包括但不限於(i)媒體營銷計劃、促銷活動等類似事宜，及(ii)擬定的主要分銷商及次級受許人的身份。

自此協議生效之日起180天內，我們與RegeneRx將成立聯合發展委員會，以協調監督胸腺素 β 4衍生產品的開發。聯合發展委員會應由我們和RegeneRx相同人數的代表組成，負責制定及審批開發計劃。

根據胸腺素 β 4許可協議，我們將擁有我們僱員、顧問或承包商創造的所有發明，而RegeneRx將擁有其僱員、顧問或承包商創造的所有發明。我們及RegeneRx將聯合擁有雙方共同創造的發明。RegeneRx有權（但無義務）在許可地區準備、提交、申請及維護許可專利，而有關成本及開支應由雙方均攤。我們與RegeneRx同意聘用我們當地的知識產權法律顧問，該法律顧問應立即向RegeneRx提供與該申請有關的所有資料。

胸腺素 β 4許可協議亦包含一項與LQ-7（為胸腺素 β 4的功能片段及ZKY001的活性成分）有關的條款，該條款授予我們在本協議規限下使用LQ-7開發ZKY001的權利。該條款規定，倘李氏大藥廠（香港）有意尋求開發、推廣、營銷、分銷及出售基於LQ-7的產品，及倘有關活動將侵犯RegeneRx在許可領域擁有或控制的專利權（鑒於LQ-7為胸腺素 β 4的功能域且RegeneRx於2011年已從NIH獲得胸腺素 β 4的許可），則根據胸腺素

業 務

β4 許可協議就胸腺素β4 授予李氏大藥廠（香港）的許可須自動擴展至亦包括李氏大藥廠（香港）使用LQ-7專利的權利。在此情況下，RegeneRx及李氏大藥廠（香港）將就基於LQ-7的產品的淨銷售額真誠磋商適當的特許權使用費，但在任何情況下，有關費用不得超過上文訂明的每年特許權使用費的70%。於有關情況下，將不會就ZKY001的銷售向RegeneRx支付我們擁有的特許權使用費、里程碑付款或轉授參與費。胸腺素β4 許可協議可在一方嚴重違反協議、發生政府行為、專利遭質疑或破產時予以終止。

IC-265及IC-270的許可

於2020年7月，我們與IACTA訂立許可協議（IC-265及IC-270許可協議），以許可與大中華區及若干東南亞國家（包括文萊、緬甸、柬埔寨、東帝汶、印度尼西亞、老撾、馬來西亞、菲律賓、新加坡、泰國及越南）使用與IC-265及IC-270相關的若干專利及專有技術。此協議授予我們獨佔（甚至對於IACTA）、可轉授權及須支付特許權使用費的許可，以於許可地區的許可領域開發、製造、使用、註冊、分銷、銷售、要約銷售、已銷售、進口、出口及以其他方式商業化IC-265及IC-270。本協議規定的許可領域為眼科適應症（但不包括眼內注射或植入或若干排他眼科症狀）中許可產品的局部非系統給藥。IACTA是一間專注於眼科的醫藥公司，旨在開發及商業化創新眼部護理產品。

我們已向IACTA支付許可費及應支付與許可產品的監管審批及商業銷售有關的潛在總里程碑付款最高32.5百萬美元。於特許權使用期限內，我們須就各種產品基於許可地區內的年度淨銷售總額每年向IACTA支付介乎IC-265及IC-270各自的淨銷售總額的中高單位數至低兩位數比例的特許權使用費。

IACTA最初須負責製造及供應符合藥品生產質量管理規範的原料藥，以用於在許可地區進行IC-265及IC-270的開發及商業化，且我們須僅從IACTA採購我們對有關原料藥的全部需求。根據該協議的規定，IACTA最初亦須負責製造及供應我們使用的IC-265及IC-270。該原料藥及藥品將由IACTA本身或通過IACTA指定的承包製造商提供。儘管有上述規定，我們仍有權於許可地區製造IC-265及IC-270藥品（包括灌裝），以用於許可地區內產品的開發及商業化，而IACTA將為我們實現這一目標提供合理的支持。

業 務

我們與IACTA將成立聯合發展委員會，該委員會將負責：(i)制定許可產品開發（包括與任何發展夥伴相關的戰略）的戰略方向，鼓勵及促進IACTA與我們就許可產品開發（包括與任何發展夥伴相關的戰略）的持續溝通與合作；(ii)每年或更頻繁地（倘適合）檢討及審批任何開發計劃；(iii)檢討臨床試驗方案；(iv)審查及批准與許可產品有關的出版物；及(v)履行協議中明確規定的其他義務。聯合發展委員會應分別由IACTA和我們分別指派的兩名管理人員組成。

我們與IACTA亦將成立聯合商業化委員會，該委員會將負責：(i)鼓勵及促進IACTA與我們就許可產品商業化（包括與任何商業化夥伴相關的戰略）的持續溝通與合作；(ii)每年或更頻繁地（倘適合）審閱及審批任何商業化計劃（包括營銷計劃、銷售預測、銷售方案及出版物）；及(iii)履行協議中明確規定的其他義務。

在遵守此協議條款及條件的前提下，我們將擁有在許可領域內對許可產品進行商業化的獨家權利，成本及費用由我們自行承擔。每種產品的商業化應根據書面商業化計劃進行，該計劃應對我們為商業化相關產品所開展的從產品上市準備、上市再到上市後的活動。該商業化計劃還應包括相關產品的商業化預算及預計銷售量。對於每種產品，我們應在相關產品首次獲得監管批准的預計日期前9個月內編製並向聯合商業化委員會提供初步商業化計劃，以供其審閱及討論。

由我們或IACTA僱員、聯屬人士或代表我們或IACTA的各方單獨構思、簡化實踐、發現或創造的所有發明應由我們或IACTA獨家擁有，而由我們與IACTA聯合構思、簡化實踐、發現或創造的發明由我們與IACTA共同擁有。

IC-265及IC-270許可協議按逐個國家及逐個產品基準保持十足有效及生效，直至該產品於適用國家的特許權使用期限屆滿為止。特許權使用費將按逐個國家及逐個產品基準自該產品於該國家進行首次商業銷售起支付，直至以下較晚日期為止：(1)相關專利在該國家的有效主張之最後一項屆滿；(2)在該國家政府對該產品的獨佔權之最後一項屆滿及(3)一個或多個仿製藥已進入該國家的市場，而相關仿製產品佔該產品市場份額的50%；或(4)該產品在該國家進行首次商業銷售起計十年內，惟倘第(1)款所載時間屆滿後，該產品於該國家適用的特許權使用費將減至原適用特許權使用費率的百分之五十(50%)，直至分別發生第(2)及第(3)款或第(4)款中的事項。特許權期限屆滿後，我們獲授的許可應繼續有效，就該產品於該國家而言，該許可屬獨家、已全額付費、

業 務

免特許權使用費、可轉讓、永久性及其不可撤銷。該協議可由我們因任何理由或在沒有理情況下全權酌情決定通過向IACTA提供書面終止通知的方式予以終止，並可在一方嚴重違反協議或破產時由另一方予以終止。此外，IACTA可能在我們質疑專利時終止協議。協議終止可能導致IACTA授予我們的許可及權利終止。

TAB014的許可

於2017年1月，我們與東曜藥業訂立產品許可、開發及商業化協議，並於2020年4月進一步修訂（原協議及修訂，統稱為「**TAB014授權引進協議**」），據此，東曜藥業授予我們獨家許可，以將TAB014在中國商業化用於治療與新生血管相關的眼病。

根據TAB014授權引進協議，我們與東曜藥業將成立聯合發展委員會以監督TAB014在中國的開發及商業化。東曜藥業將主導TAB014的開發。我們根據合約研究機構協議承諾支付費用及向東曜藥業支付開發管理開支。所有臨床前及臨床研究數據將由東曜藥業與我們共同擁有。收到必要的監管批准後，我們將負責將TAB014在中國進行商業化及分銷，而東曜藥業將負責向我們製造及供應TAB014。

東曜藥業擁有TAB014的全部知識產權。為了進行商業化，我們負責以我們自身的名義自費申請TAB014商標。若東曜藥業允許我們使用其自身的任何商標作為我們在中國的商標的附屬商標，則其將與我們訂立單獨的商標許可協議，以授予我們相關商標的獨家免特許權使用費許可。

根據TAB014授權引進協議，除產品的購買價款外，東曜藥業有權從我們收取一次性的預付費以及與TAB014的研發進度及商業銷售相關的若干額外里程碑付款。東曜藥業亦有權獲得按TAB014在中國銷售淨利潤若干百分比特許權使用費。TAB014授權引進協議的有效期為10年並可經雙方事先同意延期。若一方嚴重違反該協議且未作出補救或一方發生若干破產相關的事件，則該協議可能會終止。東曜藥業為一家於聯交所上市的臨床階段的生物製藥公司，專注於創新腫瘤藥物及療法的開發和商業化（股份代號：1875）。

業 務

NVK-002的許可

於2020年10月，我們與Nevakar訂立許可協議(NVK-002許可協議)，以獨家許可在大中華區、韓國及東南亞若干國家(包括文萊、緬甸、柬埔寨、東帝汶、印度尼西亞、老撾、馬來西亞、菲律賓、新加坡、泰國及越南)開發、製造、註冊、進口及商業化NVK-002。Nevakar為一間開發多種眼科及醫院可注射範疇創新藥物的後期生物製藥私人公司。

我們須向Nevakar支付與NVK-002監管批准及商業銷售有關的許可費及潛在里程碑付款總額，最高為102百萬美元。於特許權使用期限內，我們須每年就各種產品基於許可地區內NVK-002的年度淨銷售總額分級向Nevakar支付百分之十幾部分。

我們將全權負責在許可地區開發NVK-002，包括在許可地區獲得或維持監管批准所必需或以其他方式支持的所有臨床試驗及監管活動，費用及開支由我們自行承擔。我們將按照雙方協定的發展計劃開展所有開發活動。

Nevakar與我們將成立聯合指導委員會，以監督、檢討及協調NVK-002的開發和商業化，主要包括：(i)檢討及討論該產品的開發和商業化；(ii)討論及批准開發計劃；及(iii)審閱及討論監管策略計劃。聯合指導委員會應由Nevakar和我們相同人數的成員組成。

我們將主導許可地區內的所有監管活動，並支付與獲得及維持監管註冊相關的所有費用及成本。我們須根據適用法律在許可地區擁有監管註冊。在任何情況下，產品於許可地區的相關政府機關及監管部門的註冊及維護成本將由我們承擔，除非有關修改由Nevakar要求進行。

在監管批准後，我們將在切實可行的情況下盡快(無論如何不遲於批准後六個月)在許可地區內盡商業上合理的努力推出NVK-002並全面商業化，並須負責所有商業化活動，包括產品銷售及營銷。

根據NVK-002許可協議，Nevakar須授出獨家許可在許可地區內無限制使用Nevakar於治療近視方面與NVK-002相關的所有專有技術及專利。共同開發的任何發明或其他知識產權，所有權由雙方共有。

業 務

我們將為NVK-002的上市以及NVK-002在許可地區內的營銷及推廣擬備一份商業化計劃，時間涵蓋從產品上市前至少兩年起至產品在相關地區任何地方首次商業銷售後三年止的期間。

本協議已自生效日期起生效並於NVK-002在許可地區內任何國家進行首次商業銷售後15年或於NVK-002在中國進行首次商業銷售後15年（以較晚者為準）內持續生效。本協議屆滿後，我們有權優先延期本協議，惟我們須於收到Nevakar的優先延期權通知後30日內行使該權利。

Resolv ER的許可

於2016年9月，兆科藥業（香港）有限公司與Kato Pharmaceuticals訂立許可協議（Resolv ER許可協議），許可使用一組專利權（Kato專利權），及Kato Pharmaceuticals的專有技術，以在大中華區及東南亞（包括文萊、柬埔寨、東帝汶、印度尼西亞、老撾、馬來西亞、緬甸、菲律賓、新加坡、泰國及越南）開發、製造、使用、註冊、分銷、銷售、要約銷售、已銷售、進口、出口及以其他方式商業化含尿素小分子製劑或尿素衍生物（包括但不限於脂質體製劑中的尿素，即Resolv ER）的眼科藥物產品。Kato Pharmaceuticals為一間私人持有的生物製藥公司，專注於治療眼部病症專有藥物的臨床及商業開發。

我們須向Kato Pharmaceuticals支付與Resolv ER監管批准及商業銷售有關的許可費及里程碑付款，總計最高為4.5百萬美元。此外，我們須每半年向Kato Pharmaceuticals支付Resolv ER的年度淨銷售總額的高單位數至低兩位數比例的特許權使用費。專利權使用費按逐個國家基準支付，直至以下較後發生者為止：(i)產品在該國家上市後十年，或(ii)Kato專利權內最後到期的專利權（至少有一項適用於在該國家的產品及在該國家涵蓋該產品的有效申索權）屆滿。

Kato將與我們成立聯合發展委員會，由Kato和我們分別指派的兩名代表組成。聯合發展委員會將負責，例如：(i)為Kato和我們就Resolv ER的開發和商業化提供信息交流論壇；(ii)檢討及批准初步開發計劃及其重大修訂；及(iii)為獲得監管批准檢討及制定策略。

業 務

根據Resolv ER許可協議，我們全權負責許可地區內的製造及供應活動。我們須盡商業上合理的努力以在許可地區進行Resolv ER的開發及商業化。此外，Kato Pharmaceuticals及我們應組建聯合發展委員會，以指導Resolv ER的開發及商業化。

協議期限內開發的所有發明或任何其他知識產權，包括依賴、使用或合併任何Kato專利權或Kato Pharmaceuticals的專有技術的所有改進、增強或修改，均應歸Kato Pharmaceuticals獨家所有。Kato專利權內的有效申索權涵蓋的所有共同創造或我們獨立創造的新發明的專利權應歸Kato Pharmaceuticals所有，該有效申索權並無涵蓋的所有共同新創造的發明均應由雙方共同擁有。

Resolv ER許可協議將一直有效，直至上述最後到期的付款責任屆滿為止。期限屆滿後，我們獲授的許可應變為已全額付費、免特許權使用費、永久性且不可撤銷。該協議可在一方嚴重違反協議、專利遭質疑、破產或控制權變時予以終止。

PAN-90806的許可

於2020年12月15日，我們與PanOptica, Inc.就PAN-90806訂立獨家許可協議（「**PAN-90806許可協議**」）。根據PAN-90806許可協議，PanOptica根據若干專有技術及專利（「**許可知識產權**」）授予我們獨家、附帶特許權使用費、可轉授許可，以研究、開發、製造、已製造、使用、出售、提呈銷售及進口由根據PAN-90806化合物（定義見該協議）組成或基於PAN-90806的任何產品、使用或含有許可的專有技術及／或受許可知識產權範圍內的獲許可專利涵蓋的任何產品（「**許可產品**」），以預防、緩解及治療大中華區、韓國及若干其他東南亞國家（「**許可地區**」）中人類及／或動物的所有疾病或症狀。倘PanOptica選擇與第三方訂立許可協議，根據該協議，PanOptica授予該第三方與許可產品有關的許可知識產權項下的若干權利，則於PAN-90806許可協議生效日期36個月週年日前，我們有權優先與PanOptica進行協商，以獲得許可。

根據PAN-90806許可協議，我們與PanOptica將成立一個由雙方代表的聯合指導委員會，以全面協調及監督雙方在該協議下的活動。各方須向另一方提供其在開發許可的產品過程中產生的所有數據及其他知識產權的完全訪問權限以及在接受方於其屬地進行的許可產品監管及商業化活動中參考或使用該等數據及知識產權的權利，不會額外收費。我們將在許可地區內提交及擁有許可產品的所有新藥申請、營銷授權申請及監管批准。根據PAN-90806許可協議，我們將根據自身需要，全權負責自費製造許

業 務

可產品。倘PanOptica要求，我們將按協定的成本加成基準與PanOptica訂立臨床或商業供應協議以供應許可產品。根據PAN-90806許可協議，PanOptica有權在達到特定的監管及商業化里程碑後，向我們收取預付款項及里程碑付款，總額不超過3,000萬美元。PanOptica亦有資格對我們在許可地區內的未來許可產品銷售額分級收取中單位數比例的特許權使用費。

根據PAN-90806許可協議，我們授予PanOptica獨家及可轉授許可，以在許可地區之外使用兆科眼科的技術（定義見PAN-90806許可協議）研究、開發、製造、已製造、使用、出售、提呈銷售及進口許可產品。倘我們的臨床開發結果符合指定要求且PanOptica與相關第三方共享相關結果，則我們亦有權獲得PanOptica就授予第三方許可知識產權的許可項下收取的預付款項及開發里程碑付款的協定部分。

各方將擁有由其僱員、代理或獨立承包商單獨構思或轉化為實踐的所有專有技術及發明。倘雙方共同開發任何專有技術或發明，則各方將共同擁有知識產權。

PAN-90806許可協議於2020年12月15日生效，且除非作廢或以其他方式終止，否則其將以各個國家為基礎有效，直至以下較晚期限屆滿為止：(i)在許可地區內任何國家首次商業化銷售許可產品的10週年期限；或(ii)涵蓋該國家的該許可產品的許可知識產權範圍內的專利有效申請屆滿日期。其後，由PanOptica或我們授予的許可將僅在適用的國家成為全額付費、永久及獨家。倘(i)另一方嚴重違反本協議或於收到履約方通知後60日內不履行義務；或(ii)破產，任何一方可終止PAN-90806許可協議。倘我們對或協助其他方對任何專利（屬許可知識產權的一部分）的有效性提出質疑，PanOptica亦可終止PAN-90806許可協議。

鹽酸左倍他洛爾的技術轉讓

於2014年11月，李氏大藥廠（合肥）與廣州博濟醫藥生物技術股份有限公司（博濟醫藥）訂立技術轉讓協議。博濟醫藥為一家於深圳證券交易所創業板上市的公司（股票代碼：300404），為國內外製藥公司提供合約研究機構及合約研發生產機構(CDMO)服務。根據技術轉讓協議，博濟醫藥同意將其對鹽酸左倍他洛爾懸浮滴眼液的所有權利轉讓予李氏大藥廠（合肥）。2019年4月，李氏大藥廠（合肥）對該協議進行修訂並將其轉讓予我們，協議內容不涉及任何經濟上的變動。此後，我們有權獲得所有與鹽酸左

業 務

倍他洛爾懸浮滴眼液有關的藥物註冊證書及數據，包括CTA批准、知識產權、臨床前研究數據、其他相關研究數據及製造技術。

研發

我們認為，研發對於我們發現及驗證新的眼科疾病靶標和開發用於治療眼科疾病的新療法的目標至關重要。我們致力於利用我們強大的研發能力，增強及擴大我們的藥物管線。

我們的研發活動由國際管理團隊領導，該團隊在全球生物技術及製藥公司擁有數十年的行業經驗。我們的主席兼行政總裁李小羿博士、總裁兼首席運營官柳烈奎博士及研發中心高級副總裁李洛誼博士監督我們的研發活動。

我們的研發團隊擁有經時間檢驗的良好往績並擁有涵蓋發現、臨床前研究及開展臨床試驗的全套能力。具體而言，我們的研發團隊針對潛在的候選藥物進行可行性研究、分析中國替代療法的可用性、表徵候選藥物的關鍵屬性和設計及實施臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們內部開發合共3種創新候選藥物及11種仿製候選藥物。此外，我們設有一個專責的製劑團隊，可就新藥開發新型製劑並將製劑技術從國外轉移到中國以供國內生產。我們的製劑團隊成員在配方開發方面擁有豐富的經驗，我們相信我們的配方能力較其他製藥公司更具有競爭優勢。截至2018年及2019年12月31日止年度及截至2020年9月30日止九個月，我們的研發開支分別為人民幣34.8百萬元、人民幣93.4百萬元及人民幣54.7百萬元。隨著我們日後進一步擴大適應症的覆蓋範圍、授權引進新藥及多元化產品及療法（如基因療法及醫療器械），我們預計我們的研發開支將隨著業務的增長而增加。

藥物發現及臨床前研究

我們的研發過程始於藥物發現。我們的高級管理層及研發團隊成員審查及討論來自關鍵意見領袖、醫師及學術機構的反饋，以發現潛在的研發機會。借助溝通途徑，我們識別臨床需求，並開發或調整我們的產品以滿足這些需求，從而確保以後市場對我們產品的接受及需求。我們亦研究監管途徑，並與相關監管部門進行積極溝通，以在中國獲得臨床試驗批准及上市批准。作為研發與商業化之間的橋樑，化學、製造和控制過程功能為可執行的質量管理建立了實用的定性和定量方法，並將藥物發現有效

業 務

地轉化為生產。截至最後實際可行日期，我們的化學、製造和控制過程團隊共有27名成員，其中一名成員持有博士學位及三名成員擁有碩士學位。我們的化學、製造和控制過程團隊成員擁有多學科背景，在眼科、藥理學、毒理學、傳統醫學及化學領域擁有豐富的專業知識。根據相關規章條例及準則，我們的化學、製造和控制過程團隊使我們能夠開發優質藥物並提供有效的臨床開發支持。

具體而言，我們的化學、製造和控制過程團隊履行以下職能：

- *臨床前支持*。我們的化學、製造和控制過程團隊支持我們的藥物發現過程。其協助評估潛在候選藥物的可行性及評估授權引進的機會。
- *製劑開發*。我們的化學、製造和控制過程團隊進行精緻製劑研究與分析，以確保候選藥物的效果。對藥物的物理、化學及機械屬性進行研究，並選擇製劑中使用的賦形劑及包裝材料。其亦採用廣泛的技術改良藥物特性，如生物利用度、穩定性及溶解性。例如，我們內部開發的專有後期核心產品孢素A眼用凝膠使用創新水凝膠製劑，可提高其生物利用度。相較現有藥物的每天兩次的給藥方案，更高的生物利用度能夠實現每天一次給藥。
- *臨床支持*。在臨床試驗階段，我們的化學、製造和控制過程團隊與供應方夥伴合作，以獲得符合藥品生產質量管理規範的高質量材料並確保研究用藥品的及時供應。
- *製造程序開發*。我們的化學、製造和控制過程團隊負責開發及驗證原材料及藥物活性成分的分析方法、製造程序及分析方法的技術轉讓。
- *質量控制*。在商業化生產之前，我們的化學、製造和控制過程團隊負責開發全面的工業製造程序。我們的化學、製造和控制過程團隊亦預計將執行質量控制措施，例如原材料測試、實驗室及設備管理、原料藥及藥品質量評估。

我們亦擁有一個最先進的臨床前研究實驗室，使我們能夠進行體外實驗，以在藥物工藝開發過程中剖析候選藥物的作用機理及功效。利用我們的內部實驗室，我們能夠創建各種眼科疾病模型，以反映疾病機制、受影響區域的位置及嚴重程度。此外，

業 務

我們亦擁有已建立的藥理平台，可在其中開發動物疾病模型，以測試藥物療效。該平台亦令我們能夠進行臨床前專有實驗以發現潛在候選藥物。

臨床開發

我們的臨床團隊在臨床試驗設計、執行及管理專長方面擁有久經考驗的能力，涵蓋藥物開發的所有臨床階段。我們的臨床團隊執行核心職能，例如設計臨床開發策略、計劃和方案及執行臨床試驗。我們從戰略上設計候選藥物的臨床試驗，嚴格選擇註冊路徑及謹慎進行臨床試驗，以確保實施速度、最佳臨床療效及數據質量。我們亦與監管部門保持建設性對話，以加快我們候選藥物的批准流程。我們的臨床團隊由具有廣泛研究專業知識及豐富實踐經驗的人員組成。

除我們內部研發團隊外，我們亦不時委聘知名合約研究機構，以支持我們的研發活動。有關進一步資料，請參閱「與合約研究機構合作」。

授權引進候選藥物的研發

我們亦從國際合作夥伴授權引進多個候選藥物，在此方面擁有良好的過往業績。我們已採取合作關係的方式，此與我們的產品選擇策略相關。向許可方夥伴授權引進候選藥物後，我們盡快啟動研發活動。我們設計將進行的臨床試驗，完成所有所需的臨床前研究並就取得臨床研究用新藥批准積極與有關監管部門溝通。截至最後實際可行日期，我們已授權引進8種覆蓋主要適應症且具有高增長潛力的候選藥物。未來，我們計劃繼續在戰略上授權引進(i)同類最佳眼科藥物，以滿足中國及全球重大醫療需求缺口及(ii)補充及／或有意義的具有不同作用機制的眼科藥物。

業 務

科學顧問委員會

我們的內部研發團隊由科學顧問委員會提供支持。我們科學顧問委員會的成員均為眼科藥物領域有影響力的專家及意見領袖，在中國、美國和新加坡的著名學術機構、醫院、實驗室及大學擔任高級職務。我們科學顧問委員會的主要成員為：葛堅博士，眼科學國家重點實驗室終身名譽主任及中華眼科學會名譽理事長；呂林博士，中山眼科中心眼底病中心主任；潘志強博士，北京同仁醫院眼科主任；David Guyer博士，彼推出Macugen（一種用於治療新生血管濕性老年性黃斑變性的抗血管生成藥物），並擔任多家生物技術公司的行政總裁及聯合創始人；Wong Tienyin博士，新加坡眼科研究機構主席、新加坡國立眼科中心醫學主任及杜克－新加坡國立大學醫學院副院長。我們相信，憑藉科學顧問委員會成員在各學科中寶貴而獨有的專業知識及領域內洞察力，我們能夠進一步增強我們的研發實力。此外，我們的科學顧問委員會包括知名眼科醫生，其與視網膜領域的許多主要意見領袖及學術專家保持密切關係，而我們相信這將對我們的營銷活動有利。

戰略合作

我們相信，我們的戰略合作將在科學知識、科技、市場營銷及業務發展方面給我們帶來巨大優勢。我們將繼續與合作夥伴緊密合作，並建立包括眼科醫生和醫院在內的戰略渠道，以打入中國眼科藥品市場並提升我們的品牌知名度。

為了將我們的品牌價值擴展至中國以外地區，我們計劃通過內生增長及合作，利用我們在該等市場已獲得的藥品銷售權，提高我們在鄰近東盟國家的知名度。我們正在與SERI積極展開磋商，並計劃在臨床前研究、動物模型測試、潛在授權引進安排、學術交流及培訓等方面戰略性地推進我們的合作。我們亦有意繼續尋求與全球合作夥伴的授權使用機會，以取得國際影響力。

業 務

與合約研究機構合作

除專注於內部研發外，我們亦委任合約研究機構，管理、開展及支持我們的臨床前研究及臨床試驗。我們基於多項因素（如專業資格、研究經驗、行業聲譽及臨床試驗設備的充足性）挑選臨床前合約研究機構。我們基於合約研究機構能否促進選址、及時招募患者及有效進行複雜臨床試驗來選擇臨床合約研究機構。我們通常按單個項目基準與合約研究機構訂立服務協議。為確保該等合約研究機構符合我們的協議及適用法律，從而保護我們的試驗及研究數據的完整性及真實性，我們將密切監督該等合約研究機構。此外，我們已經委聘並期望繼續向關連人士獲得合約研究機構服務。有關詳情，請參閱「關連交易—非豁免持續關連交易—購買合約研究機構服務」。

以下是我們通常與合約研究機構所訂協議主要條款的概要：

- *服務*。合約研究機構為我們提供一般服務協議或工作指令中訂明的臨床開發項目的設計、實施及管理服務。具體而言，該等服務通常包括臨床前研究、臨床試驗實施、項目管理及監督、數據管理、統計分析及報告編寫。
- *期限*。合約研究機構須在每個工作指令中載列的規定期限內執行其服務。
- *付款*。我們須根據每個開發里程碑的完成情況，按照付款時間表向合約研究機構付款。
- *知識產權*。我們通常擁有臨床試驗產生的所有知識產權。

我們相信，在合約研究機構的協助下，我們的內部研發能力將使我們能夠迅速將候選藥物推進至不同階段。

業 務

製造

生產設施

我們已於廣州市南沙新區建造最先進的生產設施，佔地約7,600平方米，是根據中國、美國及歐盟cGMP標準設計及興建，用於生產眼科藥物，其生產能力完備並可用於商業化規模生產。這種複雜的專業化眼科製造能力需要多年努力才能建立，不能被輕易複製。

我們的生產設施(或南沙生產設施)擁有五條生產線，包括一條單劑量滴眼液生產線、一條多劑量滴眼液生產線、一條無菌凝膠生產線、一條外用凝膠生產線及一條單劑量灌裝線。我們的南沙生產設施擁有完整的製造能力，涵蓋生產、配藥、灌裝、包裝及質量保證，並能夠生產各種製劑及不含防腐劑的眼科藥物。為確保符合中國、美國及歐盟cGMP標準，我們從全球領先的供應商採購最先進的設備及機械，並完成複雜的調試與確認步驟，以驗證設備及程序是否按必要規格安裝。我們相信，最先進的製造基礎設施使我們能夠在確保質量的同時控制生產成本。

鑒於未來數年我們將有產品上市，我們正將年生產能力從2.5百萬支多劑量滴眼液、6.0百萬支單劑量滴眼液、0.4百萬隻無菌凝膠及4.0百萬支外用凝膠擴大至7.0百萬支多劑量滴眼液、70.0百萬支單劑量滴眼液及6.0百萬支外用凝膠。我們預期於2022年底前完成擴建。

下圖為我們的南沙生產設施內部(無菌生產室外走廊)。



業 務

下圖為我們的外用凝膠生產設備。



製造團隊

我們擁有一支強大而專業的製造團隊，具有獨特優勢能夠將專有技術或工藝引入符合藥品生產質量管理規範的各種劑型及製劑生產。我們的製造團隊由張國輝先生領頭，彼於化學、製造和控制過程與製造管理方面擁有15年的經驗。截至最後實際可行日期，我們擁有42名生產人員。我們為製造人員提供培訓，以確保他們具備相關製造流程所需的技能與技術，符合我們的質量控制要求以及中國、美國及歐盟的適用法律及法規。

質量控制與質量保證

我們認為，由於嚴格的製造標準及質量要求，眼科藥物的製造特別具有挑戰性。我們已建立一套全面的質量控制與質量保證程序，以確保我們的製造過程符合相關監管要求及內部質量要求。截至最後實際可行日期，我們擁有26名質量控制人員。我們有約900平方米獨立的質量職能區域，包括(i)質量控制實驗室，配備各種測試設施及工具及(ii)質量保證系統，配備先進的驗證工具，例如溫度驗證儀、浮游生物採樣器，以滿足日常監測與驗證的需求。為滿足特定材料的檢驗要求，我們亦設有物理檢驗區及無菌區。

業 務

我們實施多種質量控制措施，涵蓋整個製造過程：

- *原材料的質量控制*。我們對原材料實施嚴格的質量控制標準，並對供應商實施嚴格的評估及委聘政策。我們僅從合資格供應商採購，而資格驗證過程包括符合cGMP標準的嚴格質量控制要求。我們亦對潛在供應商的經營歷史及市場聲譽進行背景調查，並從潛在供應商採購產品樣本進行檢查與測試，以確保原材料的質量及一致性。我們將在原材料送達倉庫後進行查驗。
- *生產過程中的質量控制*。我們在製造過程的各階段均採用嚴格的安全與質量標準。我們的生產設施、設備及機械乃根據適用質量標準、法律及法規以及cGMP標準進行設計、建造、維護及檢查。我們要求參與生產活動的人員嚴格遵守我們的質量標準。我們亦在隔離區及生產線上採用嚴格的衛生標準。我們的質量保證人員會密切監控制造過程的各個階段。半成品在製造過程的各個階段結束後都會經過測試，以確保符合我們的質量標準。
- *製成品的質量控制*。每批產品在出庫前都會經過嚴格的檢查。我們檢查與製成品質量有關的文件，包括其批次記錄、生產過程記錄及其他可能影響產品質量的資料。不符合我們質量標準的產品將會被銷毀或按照相關處置規定進行處置。

我們戰略許可合作夥伴的合約製造機構

製藥公司越來越依賴合約製造以滿足其基本需求及專業能力。為提高競爭力及確保獲得同類最佳的許可引進機會的能力，我們計劃在未來戰略性地發展合約製造機構業務，以向國際戰略合作夥伴提供製造服務。透過利用我們的製造能力，我們相信，我們的合約製造機構業務將使我們能夠與其他競爭對手區分開來，並在授權談判中突出我們的優勢。此外，合約製造機構亦將有助於我們進一步提高研發活動的效率，有效控制製造成本，擴大我們的服務範圍及增強我們的市場競爭力。

業 務

商業化

候選藥物的商業化對我們未來增長及成功至關重要。為推動我們的產品上市及將我們的創新眼科療法推向市場，我們正在組建核心商業化領導團隊，預期於近期發佈產品。我們的銷售及營銷總監馮江先生在跨國製藥公司（包括Eli Lilly Asia, Inc. 及艾爾建信息諮詢（上海）有限公司或艾爾建中國（現為AbbVie的一部分））的領先商業團隊中擁有逾12年的經驗。在艾爾建中國，馮先生領導了該公司華南地區眼部護理產品的商業團隊，並於2018年成功在中國推出了該公司的一項核心產品，即傲迪適（地塞米松玻璃體內植入劑）。我們商業化團隊的核心成員在與全國銷售渠道合作方面擁有豐富的經驗，並有能力直接向眼科醫生推銷及推廣我們的產品。此外，我們計劃建立商業化團隊以覆蓋不同的銷售區域，確保在中國大多數公開招標省份中有足夠的市場覆蓋率。我們現正擴大我們的商業化團隊及目標為到2021年有約50名成員，到2022年有100名成員及在未來五年內將有200至300名成員。

當前，我們的商業化策略著重於樹立品牌知名度，尤其是推廣接近商業化階段的針對青光眼的仿製候選藥品。我們現時並計劃繼續參加或贊助眼科領域的醫學會議及行業展覽。例如，我們於2020年10月在中國南京舉行的全國角膜及眼表疾病學術大會上推介本公司及我們的藥品管線，並與領先的眼科醫生建立聯繫。此外，我們亦獲邀參加於2020年12月在中國廣州舉行的2020年廣東省醫療行業協會眼科管理分會年會，並就眼科藥物市場及眼科藥物的研發發表講話。我們亦計劃贊助學術會議，以推介我們的藥物組合（涵蓋影響眼睛前後部的大多數主要眼部適應症），並提高我們的品牌知名度及認知度。我們相信，該等以學術為導向的營銷工作將有利於在我們的候選藥物上市後提升專家對候選藥物的一致認同並促進臨床應用。

此外，在候選藥物商業化後，我們計劃首先將產品銷售予私立眼科醫院及機構，這些醫院及機構在中國隨著患者接受度的提高而迅速增長。我們亦計劃通過電商平台銷售產品。網上藥店將為我們的線下銷售（例如醫院及實體藥店）打通渠道，並解決若干慢性病患者不便獲得診斷及處方的問題。視乎公開招標進程而定，我們計劃集中滲透到公立醫院並逐步建立醫生基礎，尤其適用於中國各地的頂級公立醫院。根據灼識的資料，中國眼科藥物市場在醫院方面高度集中，例如，以青光眼前列腺素藥物銷量

業 務

計，2019年中國前40家公立醫院的市場佔比為60%。我們計劃最初覆蓋前40家醫院，並指派專責銷售代表專門服務該等醫院的眼科醫生，包括親臨現場拜訪醫生以進行上市前培訓及聯絡。此外，為在該等醫院獲得更高的市場份額，我們計劃不時與該等醫院的關鍵意見領袖進行互動及溝通。我們計劃邀請該等關鍵意見領袖對我們的在研產品進行臨床研究。我們預期我們的商業化團隊能夠覆蓋中國日益增多的精選公立及私立醫院及眼科醫生。除繼續覆蓋私立醫院外，我們計劃到2021年進入前40家公立醫院（以青光眼前列腺素藥物銷量計）及到2022年進入前100家公立醫院（以青光眼前列腺素藥物銷量計）。

供應商

於往績記錄期間，我們的供應商主要包括(i)合約研究機構，為研發提供合約服務及(ii)研發及製造活動使用的原材料、參照藥、機械及設備的供應商。有關進一步詳情，請參閱「一 與合約研究機構合作」。我們與合資格原材料供應商建立業務關係，我們認為該等供應商有足夠產能滿足我們的需求。儘管如此，我們仍認為，該等供應材料有足夠的替代來源。

截至2018年及2019年12月31日止年度以及截至2020年9月30日止九個月，我們來自五大供應商的採購額合共分別佔我們總採購額的35.3%、34.8%及27.8%，而單獨來自最大供應商的採購額分別佔我們總採購額的15.6%、29.7%及13.4%。

2018年

排名	供應商	供應商背景	信貸期(天)	所購產品/服務	採購額 (人民幣千元)	佔總採購額	地點
						的百分比 (%)	
1	A	合約研究機構	30	臨床試驗服務	5,595.3	15.6	中國
2	B	研發服務提供商	30	研發服務	2,362.7	6.6	中國
3	C	醫院	15	臨床試驗服務	2,105.3	5.9	中國
4	D	現場管理組織	10	臨床試驗協調服務	1,319.3	3.7	中國
5	E	合約研究機構	10	臨床試驗服務	1,275.5	3.6	中國

業 務

2019年

排名	供應商	供應商背景	信貸期(天)	所購產品／服務	採購額 (人民幣千元)	佔總採購額	地點
						的百分比 (%)	
1	A	合約研究機構	30	臨床試驗服務	29,597.7	29.7	中國
2	F	藥物活性成分供應商	3至7	藥物活性成分	1,719.2	1.7	中國
3	D	現場管理組織	10	臨床試驗協調服務	1,255.9	1.3	中國
4	G	藥物活性成分供應商	30	藥物活性成分	1,135.6	1.1	中國
5	H	藥物活性成分供應商	預付	藥物活性成分	1,065.5	1.1	中國

截至2020年9月30日止九個月

排名	供應商	供應商背景	信貸期(天)	所購產品／服務	採購額 (人民幣千元)	佔總採購額	地點
						的百分比 (%)	
1	A	合約研究機構	30	臨床試驗服務	8,523.7	13.4	中國
2	I	合約研究機構	10	臨床試驗服務	2,879.8	4.5	中國
3	J	研發服務提供商	5	研發服務	2,850.0	4.5	中國
4	G	藥物活性成分供應商	30	藥物活性成分	1,743.6	2.8	中國
5	K	藥物活性成分供應商	15	藥物活性成分	1,628.6	2.6	中國

據我們所知，除李氏大藥廠（合肥）及李氏大藥廠（廣州）外，於往績記錄期間所有五大供應商均為獨立第三方。董事、彼等各自聯繫人或據董事所知截至最後實際可行日期持有我們5%以上已發行股本的任何股東概無於往績記錄期間在任何五大供應商中持有任何權益。

保險

我們按中國法律法規的要求以及基於我們對運營需求及行業慣例的評估購買保單。我們亦為臨床試驗投購產品責任保險。除本文件其他章節所披露者外，我們根據中國相關法律及法規為僱員投購社會福利保險及商業保險。有關與我們的社會福利保險有關的風險，請參閱「風險因素－我們可能須為僱員繳付額外法定社會福利供款」。未來，若上述任何類型的保險因法律變更或其他原因而須強制購買時，我們將依法購買有關保險。董事認為，我們現有的保險保障範圍足以應對我們目前的業務營運，並符合中國的行業慣例。

業 務

僱員

截至最後實際可行日期，我們擁有130名僱員。我們的絕大部分僱員位於中國。下表載列截至最後實際可行日期我們按職能劃分的僱員詳情：

職能	人數
管理	3
研發	38
製造	42
質量控制	26
銷售及營銷	3
環境、健康與安全	1
行政	17
總計	130

我們通過在線平台、招聘網站、招聘會及內部推薦來招募員工。我們與僱員訂立僱傭協議，內容涵蓋工資、福利及解僱理由等事宜。我們亦與關鍵人員（如管理人員及研發僱員）訂立標準的保密與不競爭協議。保密與不競爭協議通常包括標準的不競爭條款，禁止僱員在職期間及離職後至少兩年內與我們進行直接或間接競爭。保密與不競爭協議通常亦包括轉讓其於在職期間的發明及發現的承諾。有關與我們主要管理人員所訂立的保密及僱傭協議條款的進一步詳情，請參閱「董事及高級管理層」。我們認為我們與僱員保持良好的合作關係，我們並無經歷任何重大勞資糾紛，在招募運營員工方面亦無遭遇重大困難。目前並無僱員擔任工會代表。

我們為新僱員提供正式全面的公司層面培訓和部門層面培訓，之後提供在職培訓。我們亦定期為僱員提供培訓及發展計劃，以確保其知悉並遵守我們的各種政策及程序。部分培訓由職能不同但在日常運營中相互協作支持的多個部門聯合舉行。此外，我們亦邀請外部專家對管理人員進行培訓，以提高他們的相關知識及管理技能。

業 務

我們的僱員薪酬包括薪資、花紅、僱員住房公積金及社會保險供款及其他福利款項。根據相關法律及法規，我們已為僱員繳付社保基金供款（包括養老計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險及生育保險）以及住房公積金。截至最後實際可行日期，除本文件其他章節所披露者外，我們在所有重大方面均遵守法定社保基金及住房公積金的義務規定。

土地及物業

截至最後實際可行日期，我們並不擁有任何物業。截至同日，我們在廣州租賃總建築面積約9,165平方米的多項物業，我們將其用於研究、製造及行政職能。該等物業租自李氏大藥廠（廣州）。有關詳情，請參閱「關連交易－租賃協議」。在上述租賃物業中，我們現有生產設施的總建築面積約為7,636平方米。相關租賃協議的租賃到期日介於2021年7月至2022年7月之間。我們能夠根據相關租賃協議在其到期後續展相關租期或在租賃協議屆滿前進行磋商。

知識產權

知識產權對我們業務的成功至關重要。我們未來在商業上能否取得成功部分取決於能否取得並維持與業務相關的商業重要技術、發明及專業知識的專利及其他知識產權及專有保護，能否抗辯及強制執行我們的專利，能否保護我們商業機密，以及能否在不侵害、盜用或以其他方式侵犯第三方有效、可強制執行知識產權的情況下運營。截至最後實際可行日期，我們擁有七項已頒發的中國專利及一項已頒發的歐盟專利，並提交七份中國專利申請，根據專利合作條約提交一份專利申請以及在其他司法權區提交三份專利申請。截至最後實際可行日期，我們為所有對業務而言屬重大的專利及專利申請的擁有人。下表載列截至最後實際可行日期的重大專利及專利申請。

產品	專利編號/ 申請編號	發明名稱	司法權區	專利狀態	專利到期
ZK002	ZL201010252717.7	一種抑血管生成素、純化方法 及含有它們的藥物組合物	中國	已獲授	2030年8月12日

業 務

產品	專利編號／		發明名稱	司法權區	專利狀態	專利到期
	申請編號					
ZKY001	ZL201210454279.1		一種肌動蛋白結合肽及其用途	中國	已獲授	2032年11月12日
	ZL201510972013.X		一種多肽固相合成的監測方法	中國	已獲授	2035年12月17日
阿達帕林鹽酸克林 霉素複方凝膠	ZL200810004156.1		阿達帕林鹽酸克林霉素複方凝膠製劑及其製備方法	中國	已獲授	2028年1月17日
	201711336457.X		一種鹽酸克林霉素的雜質控制方法	中國	待決	不適用
	201711392438.9		一種凝膠製劑中阿達帕林的分散工藝	中國	待決	不適用
環孢素A眼凝膠	ZL201410033737.3		一種環孢素眼凝膠及其製備方法	中國	已獲授	2034年1月22日
	201711391728.1		一種環孢素A眼凝膠的雜質控制方法	中國	待決	不適用
	201711427891.9		一種環孢素眼凝膠的處理工藝	中國	待決	不適用

業 務

產品	專利編號/ 申請編號	發明名稱	司法權區	專利狀態	專利到期
丙美卡因凝膠	201810241754.4	一種婦科術後止痛藥物組合物 及其製備方法	中國	待決	不適用
鹽酸左倍他洛爾	ZL201711461666.7	一種鹽酸左倍他洛爾滴眼液的 製備方法	中國	已獲授	2037年12月27日

單個專利的保護期限取決於我們獲授專利的司法權區的專利法定期限。在大部分司法權區內，發明專利的期限一般自適用司法權區的非臨時專利申請的最早提交申請日期起20年。我們可能在部分情況下依賴商業機密及／或保密資料保護我們技術的各個方面。我們在部分情況下通過與我們的顧問、科學顧問、承包商及僱員訂立保密安排尋求保護我們的專有技術及流程。然而，該等協議未必對商業機密及／或保密資料提供足夠的保護。我們亦尋求通過維持我們場所的物理安全及信息技術系統的物理和電子安全保障我們數據和商業機密的完整性及機密性。儘管我們已採取措施保護我們的數據及知識產權，未經授權人士可能試圖或成功獲取及使用我們視為專有的資料。請參閱「風險因素－與我們知識產權有關的風險」。

我們以「兆科眼科」商標名開展業務。截至最後實際可行日期，我們在中國已註冊三個商標並已註冊兩個域名。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何有關知識產權的法律程序，亦未曾收到任何有關可能遭威脅或未決的知識產權侵權行為的申索通知（不論作為原告或被告）。

業 務

法律訴訟及合規

截至最後實際可行日期，我們並非任何實際或構成威脅的重大法律或行政訴訟的當事方，且我們的董事並未涉及任何有關訴訟。我們致力於維持遵守適用於我們業務的法律和法規的最高標準。然而，我們可能會不時面臨在日常業務過程中產生的各種法律或行政申索及訴訟。

社會、健康、工作安全及環境事宜

就社會責任而言，我們已根據中國適用法律及法規與僱員訂立僱傭合約。我們採用任人唯賢的原則僱用僱員，且我們公司的政策旨在為僱員提供平等的機會，不論性別、年齡、種族、宗教或任何其他社會或個人特徵。

我們須遵守中國的環境保護及職業健康與安全法律及法規。有關更多詳情，請參閱「監管概覽」。我們的業務運營涉及使用危險及易燃的化學材料。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已在所有重大方面遵守相關環境及職業健康與安全法律及法規，且於該期間我們並無發生任何對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的事件或投訴。於往績記錄期間，我們委任合資格第三方處置該等材料及廢物，且我們在環境保護方面的開支並不重大。隨著我們進一步推進研發工作及在監管批准後開始產品商業化生產，我們預計遵守現行及將來的環境保護法律的成本日後將會增加。

我們計劃在運營我們的設施過程中保護環境及我們的僱員和社區的健康與安全。我們已在全公司範圍內實施環境、健康及安全(EHS)政策及有關廢物處理的操作程序、過程安全管理、工人健康及安全要求以及應急規劃及應對措施。為進一步確保我們遵守適用環境保護以及健康與安全法律及法規，我們(i)已制定各種指引，規管實驗室程序及危險物料和廢物的處理、使用、儲存、處理方法及處置，以確保在處置實驗室材料和廢物時嚴格執行該等指引；(ii)定期檢查設備及設施以發現及消除安全隱患；(iii)對僱員進行定期安全意識培訓；(iv)留存所有僱員的健康記錄並在其入職前、任職期間及離職時進行體檢，尤其是從事涉及職業危害的工種的僱員；及(v)進行定期消防安全檢查、維護消防設備及定期應急演習。

業 務

我們EHS部門負責監督和執行我們在運營過程中遵守環境、健康與安全法律及法規的情況。這項責任通過制定及實施EHS政策及程序、EHS審計及事件應對計劃來執行。在本公司歷史中，我們並無任何重大工作場所事故。

許可證、執照及其他批文

截至最後實際可行日期，除本文件「風險因素」一節另行披露者外，我們已從有關部門取得對我們業務營運屬重要的所有必要執照、批文及許可證。下表載列與我們業務及營運有關的許可證、執照及其他批文（與一般業務要求有關者除外）：

執照／許可證／證書	持有人	範疇	部門	狀態
藥品生產許可證	兆科廣州	外用凝膠、滴眼液、 凝膠滴眼液、無菌凝膠	廣東省藥品監督管理局	有效期至2023年4月18日

風險管理及內部控制

風險管理

我們意識到風險管理對我們業務營運的成功至關重要。我們面臨的主要營運風險包括整體市況及中國和全球藥物市場的監管環境的變化、我們開發、製造及商業化候選藥物的能力以及我們與其他眼科製藥公司競爭的能力。請參閱「風險因素」。我們亦面臨各種市場風險。尤其是，我們面臨正常業務過程中產生的信貸、流動資金及貨幣風險。請參閱「財務資料－市場及其他金融風險」。

我們將採納一套綜合風險管理政策，訂明風險管理框架，以持續識別、評估、鑑定及監察與我們的戰略目標有關的主要風險。我們的高級管理層及董事最終監督風險管理政策的實施。管理層識別出的風險將根據可能性及影響進行分析，由本集團妥善跟進、降低風險及改正，並向董事報告。

以下主要準則概述了我們計劃實施的本集團有關風險管理及內部控制的方法：

我們的高級管理層監督及管理與我們業務營運有關的整體風險，包括：(i)檢討及批准風險管理政策，確保風險管理政策與我們的企業目標一致；(ii)監察與我們業務營運有關的最大風險及管理層處理相關風險；及(iii)確保於本集團內恰當應用風險管理

業 務

框架。我們的高級管理層負責制訂和實施我們的風險管理政策，開展日常風險管理實踐，如對關鍵業務營運的風險進行評估，提出風險應對建議，優化風險管理政策等。為規範本集團的風險管理並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門將(i)收集與其營運或職能有關的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響其目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(iv)必要時實施適當的風險應對；及(v)制定及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

我們認為，董事及高級管理層成員擁有就風險管理及內部控制提供良好企業管治監督的必要知識及經驗。

內部控制

董事會負責設立內部控制系統並檢討其成效。我們已聘請一名內部控制顧問(「內部控制顧問」)就本公司及主要營運附屬公司於2019年7月1日至2020年6月30日期間進行內部控制審查，涵蓋本集團實體層面的控制及各個過程的內部控制，包括財務報告及披露控制、採購、應付賬款及付款、固定資產、人力資源及工資管理、現金及資金管理、庫存管理、信息技術系統整體控制、稅項管理、保險管理、研發(包括專利及許可)及臨床試驗。內部控制顧問在審查中未發現我們的風險管理及內部控制系統存在可能會對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的任何缺陷。

於往績記錄期間，我們定期檢討及加強內部控制系統。下文概述我們已經實施或計劃實施的內部控制政策、措施及程序：

- 我們已採納多項與業務營運有關的措施及程序。作為僱員培訓項目的一部分，我們定期向僱員提供有關該等措施及程序的培訓。我們亦持續監控該等措施及程序的實施。
- 我們對銷售及營銷人員制定嚴格的行為守則。例如，我們為推銷我們的藥品制定詳細的指引。我們的銷售及營銷人員不得就未經批准的用途或患者群體推銷藥物，且他們必須避免使用可能誇大我們的藥物有效性或誤導患者的術語或短語。此外，我們的銷售及營銷人員必須詳細記錄就業務目的

業 務

支付的任何款項，且必須向我們的會計部門提交收據。我們亦嚴格限制對科學及教育活動的贊助，並對該等贊助的建議建立審查及內部批准程序。此外，我們的銷售及營銷人員受過培訓，以識別在與供應商、醫療專業人員、患者、政府官員及其他外部人士的業務互動中的潛在利益衝突。當發現任何潛在利益衝突時，我們的銷售及營銷人員必須向其直屬或上級主管報告。如發現重大利益衝突，主管須向法務部門或高級管理層報告。

- 我們提供不同的培訓計劃，讓員工知悉最新的相關法律、法規及政策。我們的新僱員必須在入職後立即參加合規培訓計劃，並且必須通過測試，以考核他們對培訓計劃中所講解的合規事宜的理解。我們的僱員亦須定期參加進一步的現場及線上培訓課程，以便不斷了解最新的相關法律法規。
- 負責監察本集團企業管治的董事在合規顧問的幫助下亦會定期審查我們在[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 審核委員會將於[編纂]後生效，其將審閱風險管理及內部控制系統及程序，以符合上市規則。

此外，作為我們風險管理措施的一部分，我們已實施針對腐敗及賄賂的具體措施，包括為董事及高級管理層提供反腐敗及反賄賂合規培訓，以強化其相關知識及遵守適用法律及法規。我們要求僱員（尤其從事採購、銷售及營銷以及其他極易出現賄賂及腐敗的業務職能的僱員）遵守我們的合規要求，並向本公司作出必要的聲明及保證。我們亦已建立監督體系，可向管理層提交有關內部僱員不合規行為的投訴及報告。