

## 業 務

### 概 覽

我們為一間生物製藥公司，專注於就代謝及消化系統疾病的治療發現、開發及商業化多功能及多靶點療法。我們已自主開發包含5款候選產品的產品管線，涵蓋代謝及消化系統疾病的9種適應症，其中5種適應症處於臨床階段。我們的核心產品HTD1801(小檉鹼熊去氧膽酸鹽)是一種新分子實體，作為腸肝抗炎及代謝調節劑，靶向調節對人體代謝過程中至關重要的多個通路，包括與代謝及消化系統疾病相關的通路。HTD1801是一種由兩個活性成分小檉鹼及熊去氧膽酸組成的新型鹽，在多項臨床試驗中表現出良好的安全性及有效性，包括：美國的代謝異常性脂肪性肝炎(前稱非酒精性脂肪性肝炎) IIa期研究、中國的2型糖尿病II期研究及Ib期研究、美國及加拿大的原發性硬化性膽管炎II期研究、美國的原發性膽汁性膽管炎II期研究以及澳大利亞的高膽固醇血症Ib/Ia期研究。我們相信，HTD1801的良好安全性及有效性有力地支持其作為「異病同治」產品在用於治療療法並不理想或未獲批准的經選定代謝及消化系統疾病的潛力。

代謝及消化系統疾病為與不同器官的合併症相關的多因素疾病，這大大增加疾病管理的複雜性。我們策略性地專注於開發創新、多功能及多靶點療法，用於治療這些全球範圍流行、預期病例數及市場規模增加的複雜代謝及消化系統疾病。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，主要代謝及消化系統疾病的患者為49億人，預期截至二零三二年底將達到57億人，市場規模將由二零二二年的3,300億美元增加至二零三二年的6,870億美元，複合年均增長率為7.6%。

代謝及消化系統疾病引發未滿足醫療需求的一個重要特點是同一患者往往同時患有其他高度相關的合併症。目前使用單靶點藥物或這些藥物的聯合使用治療無法完全解決相關合併症的併發症。我們的目標是提供多功能及多靶點療法，以系統性的方法治療複雜的代謝及消化系統疾病，為患者提供有效及安全的治療選擇，以改善患者的整體臨床獲益。

在療效及安全性之間實現良好的平衡是開發多功能及多靶點療法的關鍵。HTD1801的成功開發助力我們建立了FUSIONTX™藥物發現模式。通過FUSIONTX™，我們將真實世界臨床數據、網絡藥理學、具有預期療效的已知及既有分子整合，設計出新型多功能候選藥物，以系統性的方法治療複雜疾病。我們相信，我們研製多功能產品的方法提供了一種顛覆性的思路，推動了下一代療法的發現和開發。

我們的核心產品HTD1801的兩種活性成分小檉鹼及熊去氧膽酸是傳統中藥的活性成分，作為治療腸道及肝臟疾病的療法藥用歷史悠久。在HTD1801中，小檉鹼及熊去氧膽酸以鹽的形式協同作用，其擁有獨特的微觀結構從而產生

## 業 務

HTD1801明確且更優的特性。這些更優特性在單獨的活性成分或其物理混合物中並未觀察到。我們已成功在美國、中國、歐盟及日本等眾多國家及地區獲得HTD1801的物質專利，並在美國及中國獲得晶型專利。我們的臨床結果表明，HTD1801可為患者提供治療效果，包括改善代謝、保護肝臟、抗炎及抗氧化應激。然而，核心產品的治療效果僅基於初步臨床數據，尚待後期臨床試驗驗證，且由於臨床開發風險較高，核心產品可能無法在後期臨床試驗中達到主要及次要終點。有關詳情，見本文件「風險因素—與候選藥物的開發、臨床試驗及監管批准有關的風險—由於HTD1801作為一種新分子實體可能引發較高的臨床開發風險及可能遭主管當局拒絕，故核心產品可能無法在後期臨床試驗中達到主要及次要療效終點」。HTD1801目前正在開發用於包括代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病、嚴重高甘油三酯血症、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎的適應症，側重於合併症及拓展適應症的潛力。在中國，我們已獲得「國家十三五規劃」下「國家科技重大專項重大新藥創制」的政府支持，或可進一步加快HTD1801的國內上市審批速度。在美國，HTD1801已獲得美國食品藥品監督管理局針對代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎適應症的快速通道資格認定，以及原發性硬化性膽管炎適應症的孤兒藥資格認定。有關更多詳情，請見「監管概覽—美國及歐盟法律及法規—孤兒藥」。根據灼識諮詢的資料，HTD1801是首款獲美國食品藥品監督管理局授予快速通道資格認定的原發性硬化性膽管炎候選藥物。快速通道資格認定的認定基於展現出解決未滿足醫療需求潛力的現有臨床前及臨床數據，旨在促進加快監管審批流程。

基於我們在HTD1801開發方面的專業知識，我們亦投資及開發了包括酒精性肝炎、肥胖症、炎症性腸病及其他代謝疾病的管線，以解決其他患者群體的龐大未滿足醫療需求。對於酒精性肝炎的治療，我們正在推進HTD4010的早期臨床開發。酒精性肝炎是酒精相關性肝病的表現之一，特徵為出現急性肝臟炎症。目前尚無獲批專門用於治療酒精性肝炎的藥物。對於患有嚴重酒精性肝炎的患者，推薦使用皮質類固醇，但其並未展示具有意義的長期生存獲益，且通常具有嚴重副作用。HTD4010為TLR4的抑制劑，具有調節先天免疫反應及由此產生的肝臟炎症（酒精性肝炎發病機制的主要誘因）的潛力。在動物研究中，HTD4010表現出對酒精性肝炎具明顯的獲益效果，緩解重度肝臟損傷的症狀，並減輕全身炎症。我們已完成I期臨床試驗，結果顯示其對健康人類具有良好的安全性。

正在評估新增候選藥物HTD1804對肥胖症的治療效果。由肥胖症所導致與多種合併症（主要包括心血管疾病及2型糖尿病）有關的健康風險在全球正在日益增加。臨床前研究表明，HTD1804可能對能量代謝及提供心血管保護方面具有重要的調節作用。我們管線的另一種候選藥物HTD1805為一種多功能小分子藥物，用於治療代謝疾病。HTD2802為一種處於臨床前階段，用於治療炎症性腸病的多功能藥物。在臨床前研究中，HTD2802對糞便形成及降低糞便隱血的發生以及降低炎症細胞因子水平及預防病理損傷展現出積極作用。所有候選藥物均由我們自主研發。下圖概述截至最後實際可行日期的候選藥物開發狀態。

## 業務

候選藥物	機制/目標	適應症	權利	資格認定	臨床前	I期	II期	III期	主管當局或監管機構	未來里程碑
		代謝異常性脂肪性肝炎	全球 <sup>(b)</sup>	快速通道資格認定	美國已完成Ia期；美國及香港已啟動IIb期，待於墨西哥及中國內地啟動IIb期				美國食品藥品監督管理局、 國家藥品監督管理局、墨西哥 聯邦衛生風濕免疫委員會、衛生署	待於二零二三年十二月 開始III期試驗，且於全部 臨床試驗的附加項 於二零二五年完成
HTD1801	小葉鹼熊 去氧膽酸鹽	2型糖尿病 嚴重高甘油 三酯血症 原發性硬化性 膽管炎	全球 全球 全球 全球 <sup>(b)</sup>	快速通道資格認定、 孤兒藥資格認定	中國內地已完成II期，中國內地已啟動III期 <sup>(a)</sup>				國家藥品監督管理局	待於二零二五年完成III期
		原發性膽汁性 膽管炎	全球		待於美國啟動II期				美國食品藥品監督管理局	待於二零二四年上半年 啟動III期
		原發性膽汁性 膽管炎	全球		美國及加拿大已完成II期；在中國獲得新藥臨床試驗申請批准 <sup>(c)</sup>				美國食品藥品監督管理局、 加拿大衛生部、 國家藥品監督管理局	合作策略
		酒精性肝炎	全球		美國已完成II期				美國食品藥品監督管理局	合作策略
HTD4010	多肽藥物	酒精性肝炎	全球		澳大利亞已完成I期				澳大利亞藥管局	待於二零二四年底或 之後啟動III期
HTD1804	未披露	肥胖症	全球						不適用	新藥臨床試驗申請申報
HTD1805	未披露	代謝疾病	全球						不適用	新藥臨床試驗申請申報
HTD2802	未披露	炎症性腸病	全球						不適用	新藥臨床試驗申請申報

★ 核心產品

附註：

1. 自主研發。我們已就用於代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎的HTD1801於歐洲的商業化向海普瑞授出獨家、可轉授(僅向海普瑞的指定全資子公司)、不可轉讓許可。本公司保留以下權利：(i)於全球研究、開發及製造HTD1801；(ii)於歐洲以外地區就針對任何適應症的HTD1801進行商業化；(iii)於歐洲就針對代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎以外任何適應症的HTD1801進行商業化；及(iv)進出口HTD1801。有關詳情，見「業務—合作協議—HTD1801對外授權協議」及「關連交易」。
2. 於二零二三年十一月，我們在中國就我們自主研發的HTD1801針對2型糖尿病適應症啟動兩項III期臨床試驗(即一項為將HTD1801作為單獨療法，另一項為將HTD1801作為二甲雙胍的附加療法)。我們預期於二零二五年完成該兩項III期研究。有關詳情，見「業務—臨床階段候選藥物—核心產品HTD1801—HTD1801臨床試驗概要」。
3. 我們已在澳大利亞完成高膽固醇血症的Ib/Iia期試驗及在美國完成代謝異常性脂肪性肝炎的IIa期試驗。基於美國食品藥品監督管理局對新藥臨床試驗申請前會議的書面答覆，美國食品藥品監督管理局認為上述試驗中獲得的臨床前數據及臨床數據足以支持啟動嚴重高甘油三酯血症的II期試驗。
4. 我們已取得國家藥品監督管理局的新藥臨床試驗申請批准，以開展中國部分的原發性硬化性膽管炎II期試驗，原因為美國及加拿大的II期試驗已達到終點。尚未啟動中國部分的II期臨床試驗。於美國及加拿大完成II期試驗後，毋須開展中國部分的II期試驗。
5. 各司法權區主管當局：美國—美國食品藥品監督管理局；中國內地—國家藥品監督管理局；加拿大—加拿大衛生部；澳大利亞—澳大利亞藥管局；香港—衛生署；墨西哥—墨西哥聯邦衛生風險保護委員會。

## 業 務

我們已開發強大的專利組合，形成有效的競爭進入壁壘。截至最後實際可行日期，我們持有133項專利及專利申請，為我們在美國、中國及歐洲等所有主要市場提供保護。

我們為一間一體化公司，業務遍及美國、中國內地、香港及澳大利亞。我們的全球業務、經驗及知識使我們能夠在美國、中國、加拿大及澳大利亞以具成本效益及時間效率的方式開展高質量的多中心臨床試驗。憑藉我們在構建及開發多種代謝及消化系統疾病創新療法的管線方面積累的廣泛成功經驗，我們有望為市場提供穩定的具有競爭力的產品，以解決複雜代謝及消化系統疾病的未滿足臨床需求。

### 優勢

#### 開發使患者整體獲益的、針對代謝及消化系統疾病的多功能、多靶點新型療法

我們為一間生物製藥公司，專注於就代謝及消化系統疾病的治療發現、開發及商業化多功能及多靶點療法。代謝及消化系統疾病的發病機制及進展通常受多種因素影響，通過複雜的網絡相互作用，並伴隨各種合併症。近年來，由於生活方式的改變、肥胖率上升及人口老齡化，這些疾病的發病率顯著上升。高發病率及複雜的疾病管理產生了顯著的未滿足醫療需求及巨大的市場潛力。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，主要代謝及消化系統疾病的患者人數為49億人，預期截至二零三二年底將達到57億人，市場規模將由二零二二年的3,300億美元增加至二零三二年的6,870億美元，複合年均增長率為7.6%。

**為患者帶來整體治療獲益。** 代謝及消化系統疾病引發顯著未滿足醫療需求的一個重要特點是同一患者往往同時患有其他高度相關的合併症。目前使用單靶點藥物或這些藥物的聯合使用治療無法完全解決相關合併症的併發症。我們認為，代謝及消化系統疾病的下一代療法應致力於使患者整體獲益，以提供全面的臨床獲益。我們的目標是提供多功能及多靶點療法，以系統性的方法治療複雜的代謝及消化系統疾病，為患者提供有效及安全的治療選擇，以改善患者的整體臨床獲益。

**藥物發現方法可能推動顛覆性創新的高成功率。** 實現療效及安全性的良好平衡為開發多功能及多靶點療法的主要挑戰。HTD1801的成功開發助力我們建立了FUSIONTX™藥物發現模式，確保設計出多功能及多靶點候選藥物。通過FUSIONTX™，我們將真實世界臨床數據、網絡藥理學、具有預期療效的已知及既有分子整合，設計出新型多功能候選藥物，以系統性的方法治療複雜疾病。通過此方法進行藥物發現及設計可實現系統、精確及高效的早期藥物開發，有助於潛在提高臨床成功率、加快開發速度及降低開發風險，助力我們得以持續擴大管線。

## 業 務

我們相信，我們研製多功能候選產品的方法提供了一種顛覆性的思路，推動了多個疾病下一代療法的發現和開發。

**全球開發策略。**憑藉堅實的全球知識產權保護，我們實施候選藥物的全球開發策略。全球註冊及臨床計劃的重點在於我們以全球的視野來計劃及開展臨床試驗，以確保所設計的試驗可滿足不同司法權區的藥政事務要求。通過盡可能協調不同區域試驗方案、終點及數據收集，我們優化全球範圍內註冊文件的提交及批准過程。我們已經通過與監管機構的多次成功溝通證明了我們卓越的藥政事務能力。我們產品的優越性及創新性已獲得監管機構及國際學術界的認可。HTD1801已獲得美國食品藥品監督管理局分別針對代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎的快速通道資格認定。新藥或生物製品的快速通道資格認定由美國食品藥品監督管理局授予，被認可對於嚴重或危及生命疾病的未滿足醫療需求具有治療潛力。此外，我們向美國肝病研究學會、歐洲肝臟研究學會分別舉辦的學術會議提交了已完成臨床研究數據並進行了匯報。在摘要展示中，公司課題於美國肝病研究學會上獲得了「二零二一年美國肝病年會最佳」稱號，該榮譽一般授予年度會議上發表的具有關鍵、突出科學成就的項目。此外，關鍵研究結果已在頂級學術期刊《自然通訊》及《美國胃腸病學雜誌》中發表。

**HTD1801是一種具有「異病同治」潛力的新分子實體，有望成為代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病以及其他代謝及消化系統疾病的療法**

我們的核心產品HTD1801是一種新分子實體，作為腸肝抗炎及代謝調節劑，靶向調節對人體代謝過程中至關重要的多個通路，包括與代謝及消化系統疾病相關的通路。基於HTD1801的安全性、有效性以及用藥方式的便利特性，我們相信，其有望成為多種代謝及消化系統疾病的療法。

**1+1 > 2。**HTD1801是一種由兩個活性成分小檉鹼及熊去氧膽酸組成的鹽。這兩種活性成分以鹽的形式協同作用，其擁有獨特的微觀結構以形成HTD1801明確且更優的特性。與單獨使用小檉鹼、熊去氧膽酸或兩者的物理混合物相比，HTD1801具有不同的理化特性，包括不同的X射線粉末衍射譜、熔點、紅外光譜、溶解度或溶出度以及脂水分佈系數。此外，相信由於小檉鹼及熊去氧膽酸在離子鹽形式下獨特的相互作用，HTD1801表現出良好的藥物代謝動力學、有效性及安全性特徵，這些更優特性在活性成分小檉鹼或熊去氧膽酸單獨使用，或兩者物理混合使用時均未觀察到。鑒於HTD1801獨特的理化性質，美國食品藥品監督管理局已認定HTD1801有別於小檉鹼、熊去氧膽酸單獨使用或兩者物理混合，具有針對多種適應症的治療潛力。

## 業 務

「異病同治」，具有巨大潛力。在臨床試驗中，HTD1801對代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病、嚴重高甘油三酯血症、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎均表現出良好的安全性及療效，並為患者帶來了針對多種適應症的療效。我們相信，HTD1801的良好安全性及有效性有力地支持其作為「異病同治」產品在用於治療尚無理想療法或無獲批療法的代謝及消化系統疾病的潛力。開發成本可更有效地進行分配，創造獨立商業化機會，而無須額外的發現、臨床前、CMC發展及早期臨床開發成本。

就代謝異常性脂肪性肝炎而言，我們已在澳大利亞完成了一項HTD1801在健康受試者中的隨機、雙盲I期研究；在美國完成了一項HTD1801在代謝異常性脂肪性肝炎合併2型糖尿病患者中的隨機、雙盲、安慰劑對照IIa期研究。該IIa期研究達到主要終點，研究結果表明，與安慰劑相比，HTD1801在統計學意義上顯著改善肝臟脂肪含量(按核磁共振成像質子密度脂肪分數評估)。核磁共振成像質子密度脂肪分數普遍用於在早期概念驗證性臨床研究階段評估藥物針對治療代謝異常性脂肪性肝炎的療效，且已獲證明與組織學肝臟脂肪變性級別密切相關。HTD1801對肝臟脂肪的有利效果伴隨著其它肝臟健康相關指標的改善，包括肝臟生化指標(谷丙轉氨酶、谷草轉氨酶、 $\gamma$ -谷氨醯轉肽酶)及與纖維化及炎症相關的非侵入性標誌物(cT1及FIB-4)。HTD1801治療亦令體重減輕以及低密度脂蛋白膽固醇及甘油三酯得到改善，而兩者均為心血管疾病的獨立風險因素。基於空腹血糖及HbA1c有意義的降低，HTD1801對糖代謝亦具有明顯的積極作用。在胰島素抵抗(高胰島素血症)患者亞組中，效果更為顯著。HTD1801獲得治療代謝異常性脂肪性肝炎的快速通道資格認定，這使我們能夠更頻繁地與美國食品藥品監督管理局進行溝通，並在監管審批程序中給予我們競爭優勢。我們目前正在進行一項HTD1801治療伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎的IIb期研究。該項研究已在美國及香港啟動，且我們另計劃於二零二三年十二月在墨西哥及中國內地的研究地點啟動此項臨床研究。

就2型糖尿病而言，我們在中國完成的Ib期及II期臨床試驗表明，HTD1801在改善葡萄糖代謝方面具有顯著的治療效果，包括糖化血紅蛋白及空腹血糖水平出現統計學意義上的顯著下降，這可能是胰島素抵抗降低的結果(基於使用HTD1801後觀察到的HOMA-IR降低)。在臨床試驗中，我們亦觀察到其他疾病相關參數得到改善。經HTD1801治療後，肝臟生物標誌物(谷丙轉氨酶、谷草轉氨酶、 $\gamma$ -谷氨醯轉肽酶)儘管平均處於基線正常範圍內，惟亦有所降低。HTD1801亦能改善血脂水平，如降低低密度脂蛋白膽固醇及非高密度脂蛋白膽固醇水平。我們的2型糖尿病Ib期試驗、2型糖尿病II期試驗以及針對代謝異常性脂肪性肝炎合併2型糖尿病患者的IIa期試驗的共同結果表明，HTD1801在葡萄糖穩態、其他心臟代謝標誌物及肝臟健康方面具有廣泛療效，具有區別於其它糖尿病治療藥物的特性。我們已於二零二三年十一月在中國啟動HTD1801治療2型糖尿病的III期註冊性臨床試驗。基於HTD1801治療所觀察到的綜合獲益，連同其高安全性及給藥方式便捷友好，我們認為，HTD1801有望成為伴有代謝合併症(如代謝異常性脂肪性肝炎(前稱非酒精性脂肪性肝病))及血脂異常的2型糖尿病患者的療法。

## 業 務

就嚴重高甘油三酯血症而言，臨床前研究顯示，HTD1801在血脂異常伴發代謝異常性脂肪性肝病的地鼠模型中可改善血脂。此外，在一項針對代謝異常性脂肪性肝炎及高膽固醇血症臨床研究的匯總分析中，針對基線甘油三酯高於200毫克／分升(高甘油三酯血症)的受試者，HTD1801治療與甘油三酯水平臨床意義上的降低相關。其在高甘油三酯血症人群中對甘油三酯水平的作用同時伴隨着關鍵心血管代謝指標的改善，包括低密度脂蛋白膽固醇降低、高密度脂蛋白膽固醇升高、血糖水平改善及體重明顯下降。療效超越甘油三酯降低使HTD1801不同於目前獲批療法。儘管嚴重高甘油三酯血症的現有療法於治療高甘油三酯時提供獲益，惟其在治療甘油三酯水平範圍或相關的一系列代謝問題(例如2型糖尿病、代謝異常性脂肪性肝炎、肥胖)方面提供有限獲益。該臨床證據支持HTD1801在治療嚴重高甘油三酯血症方面的潛力。我們已於澳大利亞在健康受試者中完成I期臨床試驗，並計劃於二零二四年上半年在美國啟動HTD1801治療嚴重高甘油三酯血症的II期臨床試驗。

就原發性硬化性膽管炎而言，HTD1801對於腸-肝-膽提供了一種獨特而全面的治療，通過多重機制作療具有複雜發病機制的原發性硬化性膽管炎，包括通過膽汁酸池中置換有毒膽汁酸實現利膽作用及多種抗炎作用。此外，HTD1801治療證明在腸道菌群方面具有積極作用，而腸道菌群失衡是原發性硬化性膽管炎發病機制的重要因素。在美國及加拿大完成的HTD1801治療原發性硬化性膽管炎的II期臨床試驗達到了其主要終點，與安慰劑組相比，HTD1801治療組血清鹼性磷酸酶(表明存在膽汁淤積性肝病的關鍵生物標誌物)水平出現統計學意義上的顯著降低。HTD1801治療亦與改善肝損傷及炎症標誌物相關。除療效特性外，HTD1801在該類患者群體中亦表現出良好的安全性，包括肝臟相關安全性。HTD1801已獲美國食品藥品監督管理局授予治療原發性硬化性膽管炎的快速通道資格認定及孤兒藥資格認定，這將加快監管審查流程。

在美國完成的II期開放標籤研究，為HTD1801對熊去氧膽酸治療未達到完全應答的原發性膽汁性膽管炎患者的治療潛力提供了證明。當患者的治療藥物從熊去氧膽酸轉為HTD1801，HTD1801治療在多個終點觀察到療效，包括鹼性磷酸酶及 $\gamma$ -谷氨醯轉肽酶(膽汁淤積損傷標誌物)減少，以及總膽紅素水平降低，這些結果表明患者肝功能得到改善。HTD1801治療後，炎症及血脂標誌物普遍改善。我們的II期臨床結果表明，HTD1801單藥治療較單獨使用熊去氧膽酸具有額外獲益，部分可能由於HTD1801的小檗鹼成分及HTD1801的更優物理化學特性所致。除療效特性外，HTD1801在該患者人群中表現出良好的安全性，包括肝臟相關安全性。具體而言，使用HTD1801治療後，原發性膽汁性膽管炎的常見症狀瘙癢得到改善。

**已進入後期臨床開發階段，具有全球商業潛力。**截至最後實際可行日期，HTD1801已啟動或完成13項臨床試驗，共有逾500名受試者入組，且其有效性及安全性已在這些試驗不同人群中獲得印證。根據上文所述，HTD1801已針對多種適應症進入後期開發階段，預期成功率較高。根據目前的開發進度及時間表，我們預期於二零二五年在中國提交HTD1801的首個新藥上市申請，用於治療2型糖尿病。

## 業 務

已開發出具有治療效果的新分子實體管線，以滿足代謝及消化系統疾病的未滿足需求

憑藉以患者為中心的策略，我們已開發出多功能、多靶點療法管線，以治療具有未獲滿足需求的代謝及消化系統疾病。除HTD1801外，我們的管線包含臨床及臨床前藥物，以治療廣泛的適應症，包括酒精性肝炎、肥胖、炎症性腸病及其他代謝紊亂。

HTD4010是一種處於I期臨床階段的多肽藥物，用於治療如長期嚴重酗酒或急性大量飲酒導致的酒精性肝炎等複雜的、危及生命的疾病。酒精性肝炎的特點為嚴重的炎症，並最終導致肝功能衰竭和死亡。目前尚無獲批用於治療酒精性肝炎的療法，僅少數候選藥物處於臨床開發階段。目前的診療標準側重於症狀管理，包括戒酒、治療炎症及營養補充。然而，HTD4010具有改善相關疾病作用機制的潛力。例如，在動物研究中，HTD4010對酒精性肝炎表現出明顯的治療效果，減輕嚴重肝損傷相關的特異性體徵，並減少全身炎症。HTD4010在健康受試者中完成的I期臨床試驗證明其具有良好的安全性。

HTD1804是一種處於臨床前階段的小分子多功能藥物，用於治療肥胖。肥胖已成為日益增長的全球性健康風險，伴有廣泛的合併症，其中心血管疾病及2型糖尿病最為常見。臨床前研究表明，HTD1804或為能量代謝的重要調節劑，可保護心血管，有效降低肥胖動物體重，且具有降脂降糖的作用。HTD1805，我們管線中的另一候選藥物，是一種用於治療代謝疾病的多功能小分子藥物。HTD2802是一種處於臨床前階段的多功能藥物，用於治療炎症性腸病（一種常見的胃腸道紊亂）。現有的炎症性腸病藥物無法充分控制許多患者的症狀及併發症。在臨床前研究中，HTD2802對改善大便形成、緩解異常的體重降低、減少糞便隱血的發生，以及降低炎症細胞因子水平及預防病理性損傷均表現出積極作用。

**HTD1801於代謝及消化系統疾病領域的商業化機會及我們其他高度差異化的候選治療管線**

近年來，業界日益關注代謝及消化系統疾病，推動我們持續投入，為代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病、嚴重高甘油三酯血症、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎適應症開發更有效的新藥物。值得注意的是，人口學趨勢預示市場持續增長。憑藉我們創新的管線，我們相信我們具備有利條件，應對這些疾病領域中的未獲滿足且不斷增長的醫療需求。

代謝異常性脂肪性肝炎因肥胖及代謝綜合症發病率不斷上升而成為日益嚴重的健康問題，尤其是在發達國家。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，中國、美國及歐洲代謝異常性脂肪性肝炎的患病人數分別達40.4百萬人、20.7百萬人及35.0百萬人。目前尚無治療代謝異常性脂肪性肝炎的獲批療法。儘管生活



## 業 務

方式的改變及相關疾病的管理有助於延緩或終止代謝異常性脂肪性肝炎的進展，但目前並無獲批准的藥物療法可綜合改善代謝異常性脂肪性肝炎從炎症及肝細胞損傷到肝纖維化及肝硬化的全譜。鑒於代謝異常性脂肪性肝炎患者普遍存在心血管代謝相關的合併症，對心血管代謝參數(如脂質代謝、血糖控制及體重)的影響亦是重要的考慮因素。鑒於該疾病發病的複雜性及異質性，人們對開發針對代謝異常性脂肪性肝炎的發生及進展涉及的靶向多通路療法的興趣日漸增加。

**2型糖尿病**是全球最常見的代謝疾病之一。根據灼識諮詢的資料，於二零二二年，中國的2型糖尿病患者人數為全球最多，約為123.2百萬人，且預期人數於二零三二年將增加至141.8百萬人。2型糖尿病與代謝異常性脂肪性肝病為密切相關的代謝疾病。肝臟的一項關鍵功能為儲存及管理體內能量(如糖分及脂肪)。因此，能量管理或敏感度失調(如2型糖尿病中的胰島素抵抗)可能對該功能產生重大影響。2型糖尿病會加重代謝異常性脂肪性肝病，並導致發生包括代謝異常性脂肪性肝炎、肝硬化及肝細胞癌的疾病進展及結局的風險更高。同樣，代謝異常性脂肪性肝病增加2型糖尿病的嚴重程度，並增加心血管疾病及肝臟相關疾病等合併症的發生。全球患有2型糖尿病的人群中代謝異常性脂肪性肝病的患病率為55.5%，而截至二零二二年底，中國患有代謝異常性脂肪性肝病的2型糖尿病患者人數為64.1百萬人。治療該等患者的目標為停止或逆轉2型糖尿病及代謝異常性脂肪性肝病的進展，從而降低與晚期疾病有關的臨床結局的風險。因此，2型糖尿病及代謝異常性脂肪性肝病患者的理想療法應在涵蓋該等疾病譜的各種參數中提供綜合獲益。

**嚴重高甘油三酯血症**表現為具有高水平的甘油三酯。高甘油三酯血症的診斷標準是血清甘油三酯大於150毫克/分升，而嚴重高甘油三酯血症是指甘油三酯高於或等於500毫克/分升。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，中國、美國及歐洲嚴重高甘油三酯血症的患病人數分別達1,586.4千人、339.8千人及813.0千人。幾乎所有嚴重高甘油三酯血症患者都有遺傳易感性及已知會升高血清甘油三酯的其他情況或因素(例如糖尿病、酗酒或口服雌激素治療)。生活方式的改變及飲食的調整為目前嚴重高甘油三酯血症患者的標準治療方法。用於治療嚴重高甘油三酯血症的最常用療法包括omega-3脂肪酸、貝特類及他汀類藥物，這些藥物均可降低甘油三酯水平。然而，儘管該等各類療法均對治療嚴重高甘油三酯血症有益，但仍然有很大一部分患者對該等療法未達到完全應答，或出現額外風險或不良反應。此外，儘管嚴重高甘油三酯血症的現有療法在治療高甘油三酯方面有益，但在治療甘油三酯水平相關的一系列代謝問題(如2型糖尿病、代謝異常性脂肪性肝病/代謝異常性脂肪性肝炎、肥胖)方面提供的益處有限。例如，非諾貝特和吉非貝齊可能導致低密度脂蛋白膽固醇升高，並且禁用於患有活動性肝病(如代謝異常性脂肪性肝病/代謝異常性脂肪性肝炎)的患者。

**原發性硬化性膽管炎**是一種以肝內或肝外膽管損傷(或兩者兼有)為特徵的罕見慢性膽汁淤積性肝病。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，中國、美國及歐洲原發性硬化性膽管炎的患病人數分別達171.9千人、48.4千人及60.7千人。儘管該疾病十分嚴重，但目前尚無針對原發性硬化性膽管炎患者的治療方法，標準療法包括支持性療法，以控制症狀及預防併發症。鑒於原發性硬化性膽管炎發病機制複雜及成因眾多，有效的治療應針對導致原發性硬化性膽管炎發展及惡化的多種潛在機制進行。

## 業 務

原發性膽汁性膽管炎是一種慢性、進展緩慢的自身免疫性膽汁淤積性肝病，其特點是女性患者居多。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，中國、美國及歐洲原發性膽汁性膽管炎的患病人數分別達789.8千人、135.4千人及175.6千人。迄今為止，原發性膽汁性膽管炎僅有兩種獲批准的療法，各自有其局限性。雖然熊去氧膽酸作為目前的一線療法被醫生用於治療原發性膽汁性膽管炎患者，但高達40%的原發性膽汁性膽管炎患者對熊去氧膽酸作為單一療法的應答不足。在美國及歐洲，奧貝膽酸獲批作為二線療法，用於治療對熊去氧膽酸應答不足或不耐受的原發性膽汁性膽管炎患者。約40%的原發性膽汁性膽管炎患者對單獨使用熊去氧膽酸治療應答不足，加入奧貝膽酸後亦未達到完全應答。此外，奧貝膽酸禁用於伴有門靜脈高壓的代償期肝硬化原發性膽汁性膽管炎患者或失代償期肝硬化患者。與使用奧貝膽酸有關的耐受性問題包括瘙癢症(一種原發性膽汁性膽管炎的常見症狀)的加重。

**富有遠見的管理團隊以及在代謝和消化系統疾病領域具有全球影響力的資深專家共同強化君聖泰研發能力**

我們的研發團隊在代謝及消化系統疾病方面擁有豐富的專業知識、深刻的理解及廣泛的開發經驗。在識別旨在調節多通路潛在慢性病的化合物方面，我們的研發團隊處於領先地位，使我們在解決複雜疾病未獲滿足的臨床需求方面具有獨特的優勢。我們的研發團隊由一組於藥物開發方面具有多年經驗的世界級科學家領導。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由45名成員組成，其中包括9名持有博士學位及22名持有碩士學位的成員，覆蓋化學、生物、藥理學及醫學領域。具體而言，我們的全球臨床開發團隊由一組業界資深人士組成，他們對於本公司目標治療領域擁有豐富經驗，以及於美國及歐洲等主要市場進行註冊臨床試驗以獲得上市許可方面具有經驗，其中部分研發團隊成員擁有於國內或全球生物製藥公司成功主導研發項目的經驗。

我們的管理團隊由創始人、執行董事兼行政總裁劉利平博士領導，劉博士為代謝及消化系統疾病領域的先行者，在藥物開發全周期中擁有豐富的行業經驗，並曾於國際上領導高度創新藥物的臨床開發。劉博士在藥物開發方面有超過20年的經驗，並於美國、中國、加拿大及澳大利亞主導為兩款藥物取得8項新藥臨床試驗申請批准。劉博士是一位持有超過100項專利及專利申請的多產科學家。劉博士此前曾擔任Stealth Peptide Inc.高級研發總監，於American Type Culture Collection轉化研究部任職，及擔任MannKind Corporation的化學部負責人。

我們的首席開發官Leigh Anne MacConell博士在代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎領域的全球藥物發現和開發方面有超過20年的經驗。她曾參與提交多項新藥上市申請和新藥臨床試驗申請，並曾在全球各地管理指導超過20項臨床試驗。MacConell博士曾擔任Intercept Pharmaceuticals高級副總裁以及於Amylin Pharmaceuticals Inc.任職。

## 業 務

我們的發現研究副總裁馬天偉博士在藥物發現領域有超過20年的經驗。馬博士參與了抗HBV藥物Clevudine (Levovir)的早期發現，該藥物後來在韓國及若干其他亞洲國家獲得批准。於其職業生涯中，馬博士曾領導多項發現項目進入臨床前候選化合物或新藥臨床試驗申請階段，馬博士是約30項授權專利或申請的發明人或共同發明人。馬博士曾擔任禮來公司(Eli Lilly & Company)的化學總監、PegBio Inc. (蘇州)的藥物發現副總裁、BioFront Therapeutics (北京)的副總裁及化學部主管。

我們的副總經理于萌女士在業務戰略管理、企業發展及研究以及研發運營管理領域有超過15年的經驗。于萌女士曾任職於凱萊英醫藥集團(天津)股份有限公司(於深圳證券交易所上市的製藥公司(證券代碼：002821))，並曾擔任滬亞生物醫藥技術(上海)有限公司的科學聯絡經理。

我們的首席財務官沈觀賢先生在美國及中國的金融領域有超過18年的經驗。沈先生持有昆士蘭科技大學商學士學位、倫敦大學財務管理科學碩士學位及香港註冊會計師資格。沈先生曾擔任Vitasky Research Holdings Co. Limited的副總裁，並曾在中國招商證券國際有限公司、Merrill Lynch (Asia Pacific) Limited、高盛(亞洲)有限責任公司、高盛高華證券有限責任公司及花旗環球金融亞洲有限公司擔任重要職務。

我們聘請全球知名的臨床及法規顧問專家團隊，包括肝臟及代謝疾病方面的關鍵意見領袖，為我們的開發戰略提供指導意見，以最大限度地提高我們的成功率。我們始終能夠吸引行業領先的專家及知名的關鍵意見領袖參與我們的藥物發現及開發項目，這說明我們的研發過程具有堅實基礎，反映了我們候選藥物的前沿性及臨床潛力。除全球知名的關鍵意見領袖外，我們亦是全球藥物開發的領先者，於藥物審批流程方面擁有深厚的專業知識。我們在多個司法管轄區積累了深厚的藥政事務專業知識，在我們的核心目標市場如中國和美國優勢尤為顯著。憑藉有關專業知識，我們戰略性地制定我們的藥物開發計劃，對我們的藥物開發重點方向做出戰略決策，以充分利用當地的監管環境。我們的部分臨床策略是專注於治療相互關聯的適應症(即2型糖尿病、代謝異常性脂肪性肝炎及嚴重高甘油三酯血症)，使公司在設計臨床項目時，能夠利用不同適應症及地區(即美國及中國)的多個項目的數據庫，進一步簡化開發。我們利用一致的試驗設計、統計方法，並適時進行橋接，使每個區域試驗的臨床數據能夠支持在全球(如美國及中國)進行藥物註冊申報。迄今我們出色的藥政事務能力在與美國食品藥品監督管理局的多次成功溝通方面得到了體現，包括HTD1801(用於治療代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎)的兩次快速通道資格認定及成功舉行原發性硬化性膽管炎的II期結束會議等。

## 業 務

### 策略

通過臨床開發迅速推動我們目前的候選藥物管線，並繼續擴大適應症覆蓋範圍，以將我們資產的治療及經濟價值最大化

憑藉自主開發及臨床能力，我們將繼續推進臨床項目，以實現快速上市及成功商業化。我們計劃通過臨床開發推進我們的臨床資產，並適時根據監管部門的許可縮短試驗時間線。為最大限度地發揮我們管線的全球價值，我們已實施並計劃進一步拓展我們的國際臨床開發策略。我們主要根據主要研究員的經驗及專業知識、我們的合作機構於相關領域的聲譽、我們的多個司法管轄區藥政事務專業知識及招募預測選擇臨床試驗地點。尤其是，我們已就候選藥物制定以下計劃。

- **HTD1801**。我們將繼續推進核心產品HTD1801治療代謝及消化系統疾病的全球開發。就2型糖尿病項目而言，我們已在中國成功完成II期試驗，且我們已於二零二三年十一月在中國啟動兩項III期註冊試驗。就代謝異常性脂肪性肝炎項目而言，目前正在進行一項治療伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎的IIb期研究。美國及香港的地點已啟用，並計劃於二零二三年十二月啟用墨西哥及中國內地的地點。就嚴重高甘油三酯血症項目而言，我們計劃於二零二四年上半年在美國啟動II期臨床試驗。就原發性硬化性膽管炎項目而言，我們已於美國及加拿大完成II期臨床試驗，並成功與美國食品藥品監督管理局舉行II期結束會議，美國食品藥品監督管理局同意我們開始進行III期臨床試驗。

除HTD1801外，我們亦計劃利用自主研發能力推動臨床階段候選HTD4010(用於治療酒精性肝炎)的開發及各項臨床前項目(如HTD1804、HTD1805及HTD2802)於不久的將來進入臨床開發階段。

利用我們的藥物發現能力及團隊的專業知識，通過多機制方案建立創新管線

我們將利用我們的全球領先地位優化及加強FUSIONTX™開發方式，升級及優化我們對潛在候選藥物的發現、設計及開發，以最大限度地發揮我們創新開發方式的潛力。

我們將繼續以豐富的研發經驗為基礎，嚴格遵守臨床及生產規程，確保我們的創新候選藥物的療效、安全性及商業可行性。尤其是，我們將嚴格遵守臨床方案，在生產一致性及質量控制方面保持高標準。

## 業 務

我們將繼續專注於通過利用內部及外部專業知識加深對複雜疾病發病機制的理解，以尋找解決未滿足醫療需求的機會。我們不時積極評估全球合作機會，例如人工智能合作，以提高我們發現工作的成功率。

### 擴大我們的研發團隊及提升能力

我們致力於提升我們的研發能力，繼續尋找現有候選藥物的潛在新適應症，拓展針對新治療領域的管線，以解決未滿足的醫療需求。就開發管線而言，我們的策略是繼續聚焦代謝及消化系統疾病的創新療法，並將其由臨床前研究階段推進至臨床開發階段，我們認為此舉將有利於我們的長期發展。我們計劃每年推出一至兩種臨床前候選藥物，並計劃將他們推進至臨床前及臨床開發階段。

為保持成長，我們亦專注於建立全球人才庫，並加強在研究、臨床開發及商業化方面的能力。我們的目標是通過積極招聘具有強大學術背景及行業經驗的人才來壯大研發團隊。我們相信，一支壯大的高素質研發團隊將使我們能夠加快藥物發現、開發及商業化進程。我們亦計劃與全球領先的學術機構合作，對符合我們管線擴張戰略的疾病、靶點及作用機制進行研究。

### 尋求在全球市場的藥物開發及商業化方面進行戰略合作

我們目前將候選藥物的生產活動外包予合約開發及生產組織以提升運營效率及加強成本控制。我們計劃繼續將大規模商業化生產外包予享譽全球的合約開發及生產組織。我們已實施並將繼續嚴格實施各種方案，以確保合約開發及生產組織全面遵守我們的內部質控政策及外部監管規定。我們將甄選額外符合資格的合約開發及生產組織，以確保候選藥物供應充足。我們基於一系列因素甄選合約開發及生產組織，其中包括資質、經驗、專業知識、產能、地理位置的便利性、聲譽、往績記錄及產品質量。

我們將尋求合作共贏的商業化戰略，使候選藥物在未來於全球範圍實現最大價值。我們計劃與具有強大商業化能力及在我們所專注的治療領域擁有豐富經驗的製藥公司合作，利用其完善的銷售網絡及其他資源，實現互利共贏和候選藥物商業價值的最大化。

## 業 務

### 尋求戰略夥伴關係以推動長期成長

我們計劃通過內部發現與外部業務開發工作相結合的方式進一步擴大藥物組合。我們的自主發現工作將繼續專注於開發新的代謝及消化系統疾病療法。我們將積極尋求戰略合作以推動我們的成長，包括基於戰略匹配性(例如疾病適應症、藥物發現及開發不同階段的模式)的外部資產的引進授權及內部已開發資產的對外授權。

我們計劃自全球行業參與者(包括生物製藥公司及研究機構)處收購或取得高潛力產品的授權。我們將持續重點投入能為我們提供全球開發及商業化權利、且與我們目前的管線具有潛在組合協同效應，並具有首創潛力的資產。截至最後實際可行日期，我們尚無具體計劃，亦無識別任何資產收購或授權的目標。

夥伴關係一直並將持續是我們藥物組合創新的重要來源。我們擬通過戰略合作(包括共同開發安排)繼續探索與跨國製藥公司建立夥伴關係。我們計劃識別最合適且具有最豐富資源的合作夥伴，以使我們候選藥物的臨床及商業價值最大化。我們相信該等合作不僅會為我們成功實施全球臨床開發計劃提供技術及註冊事務支持，亦可令我們在全球市場把握先機，儘早實現資產回報。

通過採用各種全生命週期專利管理策略持續保護我們的全球知識產權，包括新分子實體(「物質專利」)、藥物的生產工藝、給藥方式及藥物製劑的新處方，以保護我們的資產並維持市場獨家專有權

我們認為強有力的知識產權保護對我們的創新資產而言至關重要。我們已建立知識產權體系，以保護我們的技術及產品，形成有效的進入壁壘。我們已成功在美國、中國、歐盟及日本等眾多國家及地區獲得HTD1801的物質專利，並在美國及中國獲得晶型專利。我們將繼續在全球範圍內為其他候選產品尋求專利保護，並適時提交進一步的專利申請，以涵蓋我們候選藥物的晶型及給藥方式。

### 我們的產品管線

截至最後實際可行日期，我們已自主研發出一條包含5款專利候選藥物的管線，涵蓋9種適應症，其中包括5種處於臨床階段的適應症。下圖概述截至最後實際可行日期候選藥物的開發狀態。

## 業務

候選藥物	機制／目標	適應症	權利	資格認定	臨床前	I期	II期	III期	主管當局或監管機構	未來里程碑
		代謝異常性脂肪性肝炎	全球 <sup>(b)</sup>	快速通道資格認定	美國已完成Ia期；美國及香港已啟動IIb期，待於墨西哥及中國內地啟動IIb期				美國食品藥品監督管理局、 國家藥品監督管理局、墨西哥 聯邦衛生風濕免疫委員會、衛生署	待於二零二三年十二月 開始III期臨床試驗，且完全 於二零二五年完成
HTD1801	小葉輪熊 去氧膽酸鹽	2型糖尿病 嚴重高甘油三酯血症 原發性硬化性膽管炎	全球 <sup>(b)</sup>	快速通道資格認定、 孤兒藥資格認定	中國內地已完成II期，中國內地已啟動III期 <sup>(a)</sup>				國家藥品監督管理局	待於二零二五年完成III期
		原發性膽汁性膽管炎	全球 <sup>(b)</sup>	快速通道資格認定	待於美國啟動II期				美國食品藥品監督管理局	待於二零二四年上半年 啟動III期
		原發性膽汁性膽管炎	全球 <sup>(b)</sup>		美國及加拿大已完成II期；在中國獲得新藥臨床試驗申請批准 <sup>(c)</sup>				美國食品藥品監督管理局、 加拿大衛生部、 國家藥品監督管理局	合作策略
		多肽藥物	全球 <sup>(b)</sup>		美國已完成II期				美國食品藥品監督管理局	合作策略
HTD4010		酒精性肝炎	全球 <sup>(b)</sup>		澳大利亞已完成I期				澳大利亞藥管局	待於二零二四年底或 之後啟動III期
HTD1804	未披露	肥胖症	全球 <sup>(b)</sup>						不適用	新藥臨床試驗申請申報
HTD1805	未披露	代謝疾病	全球 <sup>(b)</sup>						不適用	新藥臨床試驗申請申報
HTD2802	未披露	炎症性腸病	全球 <sup>(b)</sup>						不適用	新藥臨床試驗申請申報

★ 核心產品

附註：

1. 自主研發。我們已就用於代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎的HTD1801於歐洲的商業化向海普瑞授出獨家、可轉授(僅向海普瑞的指定全資子公司)、不可轉讓許可。本公司保留以下權利：(i)於全球研究、開發及製造HTD1801；(ii)於歐洲以外地區就針對任何適應症的HTD1801進行商業化；(iii)於歐洲就針對代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎以外任何適應症的HTD1801進行商業化；及(iv)進出口HTD1801。有關詳情，見「業務－合作協議－HTD1801對外授權協議」及「關連交易」。
2. 於二零二三年十一月，我們在中國就我們自主研發的HTD1801針對2型糖尿病適應症啟動兩項III期臨床試驗(即一項為將HTD1801作為單獨療法，另一項為將HTD1801作為二甲雙胍的附加療法)。我們預期於二零二五年完成該兩項III期研究。有關詳情，見「業務－臨床階段候選藥物－核心產品HTD1801－HTD1801臨床試驗概要」。
3. 我們已在澳大利亞完成高膽固醇血症的Ib/Iia期試驗及在美國完成代謝異常性脂肪性肝炎的Iia期試驗。基於美國食品藥品監督管理局對新藥臨床試驗申請前會議的書面答覆，美國食品藥品監督管理局認為上述試驗中獲得的臨床前數據及臨床數據足以支持啟動嚴重高甘油三酯血症的II期試驗。
4. 我們已取得國家藥品監督管理局的新藥臨床試驗申請批准，以開展中國部分的原發性硬化性膽管炎II期多中心臨床試驗。然而，由於COVID-19疫情，我們尚未啟動中國部分的II期臨床試驗。於美國及加拿大完成II期試驗後，毋須開展中國部分的II期試驗，原因為美國及加拿大的II期試驗已達到終點。
5. 各司法權區主管當局：美國－美國食品藥品監督管理局；中國內地－國家藥品監督管理局；加拿大－加拿大衛生部；澳大利亞－澳大利亞藥管局；香港－衛生署；墨西哥－墨西哥聯邦衛生風險保護委員會。

## 業 務

### 臨床階段候選藥物

#### 核心產品HTD1801

##### 概覽

我們的核心產品HTD1801是一種新分子實體，是一種靶向腸肝抗炎及代謝調節劑，對人體代謝過程中至關重要的多種通路產生調節作用，包括與代謝及消化系統疾病相關的通路。HTD1801是一種處於關鍵階段、自主開發、多功能、多靶點且「異病同治」的候選藥物，正在開發用於治療多種代謝及消化系統適應症，包括代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病、嚴重高甘油三酯血症、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎。HTD1801包含兩個天然來源成分的活性成分，即小檗鹼及熊去氧膽酸，這兩種物質在人體內均有明確療效及長期安全性。我們已獲得美國食品藥品監督管理局用於HTD1801治療原發性硬化性膽管炎及代謝異常性脂肪性肝炎的快速通道資格認定，獲得該資格有利於加速藥品註冊審批流程，並有機會提前獲得藥物批准；同時我們也獲得了原發性硬化性膽管炎的孤兒藥資格認定。根據《孤兒藥法案》，美國食品藥品監督管理局向治療原發性硬化性膽管炎的HTD1801授出孤兒藥認定，條件為HTD1801擬用於治療一種罕見原發性硬化性膽管炎疾病，於美國有200,000名以下人士受該疾病影響。有關更多詳情，請見「監管概覽－美國及歐盟法律及法規－孤兒藥」。根據灼識諮詢的資料，HTD1801是首款獲得美國食品藥品監督管理局快速通道資格認定的原發性硬化性膽管炎候選藥物。HTD1801的臨床試驗數據表明，其在治療代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病及原發性硬化性膽管炎方面具備治療潛力及良好的安全性。截至最後實際可行日期，我們持有與我們的核心產品相關的58項專利及專利申請，為4類於不同司法權區申請的專利，包括新分子實體（「物質」專利）、藥物生產工藝、藥物使用方式及藥物的新配方，以保護我們的資產。於多個司法權區申請該等專利的原因為提供廣泛專利保護及於該等司法權區維持我們核心產品的獨家專有權。我們已成功在美國、中國、歐盟及日本等眾多國家及地區獲得HTD1801的物質專利，並在美國及中國獲得晶型專利。

##### 分子結構

HTD1801是小檗鹼及熊去氧膽酸形成的離子鹽，是一種新分子實體，為慢性代謝性及非病毒性肝病提供了多功能單藥治療的可能。這些成分以具有獨立微觀結構的鹽形式協同作用，使得HTD1801具有未任一活性成分單獨使用或兩者物理混合時能夠觀察到的明確且更優的特性。HTD1801具有更優的理化特性及藥物代謝動力學特性、功效及安全性，此被認為是由於小檗鹼及熊去氧膽酸在離子鹽形式下的獨特相互作用。鑒於HTD1801的該等獨特屬性，美國食品藥品監督管理局已認定HTD1801不同於其活性組分單獨使用或其物理混合物，具有治療潛力。

- 根據灼識諮詢的資料，小檗鹼是一種異喹啉生物鹼，因其廣泛的生物效用（尤其是抗菌效果）而在中國、印度及日本醫藥中具有悠久的應用歷史，為中國內地、日本及中國台灣治療腸道感染的獲准藥物。在美國及加拿大，小檗鹼亦被用於多種膳食補充劑。



## 業 務

- 熊去氧膽酸是一種內源性次級膽汁酸，獲美國食品藥品監督管理局批准用於非手術治療溶解膽固醇膽結石及治療原發性膽汁性膽管炎。臨床實踐中表明，熊去氧膽酸(15-20毫克/日)可改善血清肝功能檢查結果及原發性膽汁性膽管炎疾病預後的若干替代指標。根據灼識諮詢的資料，熊去氧膽酸因對肝臟的有益功效而聞名，其可取代毒性膽汁酸，並具有廣泛的調節免疫、抗炎、抗纖維化、抗菌及防治細胞凋亡作用。熊去氧膽酸對於其他肝病的療效，包括單獨使用或於維生素E及貝特類降血脂藥物聯合治療，在非臨床及臨床研究中得到了充分研究。

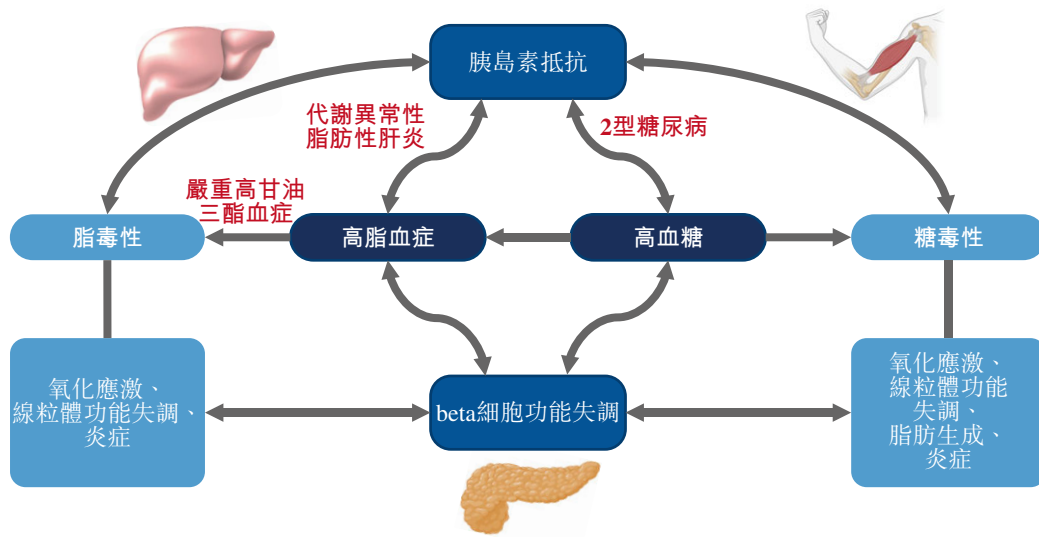
### 作用機制

#### 代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病及嚴重高甘油三酯血症為相互關聯的代謝疾病

代謝異常性脂肪性肝炎是由肝臟脂肪堆積引起的肝臟炎症及損傷，2型糖尿病是一種血糖水平過高的疾病，而嚴重高甘油三酯血症則是血液中存在較高水平的甘油三酯(一種脂肪)。代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病及嚴重高甘油三酯血症為相互關聯的代謝疾病。在胰島素抵抗的狀態下，較正常狀態需要更多胰島素來獲得相同代謝效果，即肌肉的葡萄糖攝取、抑制脂肪分解及肝糖合成。就代謝異常性脂肪性肝炎而言，胰島素抵抗存在於肌肉、肝及脂肪組織。因此，肝糖合成及脂肪組織分解僅被胰島素部分抑制，導致空腹血糖及遊離脂肪酸水平上升，使該等患者患上高甘油三酯血症的風險增加及容易導致脂毒性。為克服胰島素抵抗，胰腺不得不分泌更多胰島素，這使得胰島beta細胞負擔加重，導致胰島beta細胞功能失調，且隨著時間推移beta細胞數量減少，因此胰島素抵抗是導致高血糖及2型糖尿病的主要風險因素。此外，糖毒性定義為慢性升高的葡萄糖濃度導致的由葡萄糖引起的胰島素抵抗、細胞功能失調及進行性的代謝惡化循環。糖毒性及脂毒性息息相關，兩者均導致胰島素抵抗惡化及損害胰島素分泌。脂毒性及糖毒性均亦會產生氧化應激、線粒體功能失調、脂肪生成、炎症，最終導致胰島beta細胞功能失調，這些問題亦反過來加重糖毒性和脂毒性。就代謝異常性脂肪性肝炎而言，脂毒性及胰島素抵抗已被確認為導致該疾病發生並進展至更嚴重形式的病理生理機制。2型糖尿病為慢性糖毒症，而脂毒性亦經常伴隨該適應症出現，並導致胰島素抵抗及損害胰島素分泌。

## 業 務

代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病及嚴重高甘油三酯血症為互相關聯的代謝疾病

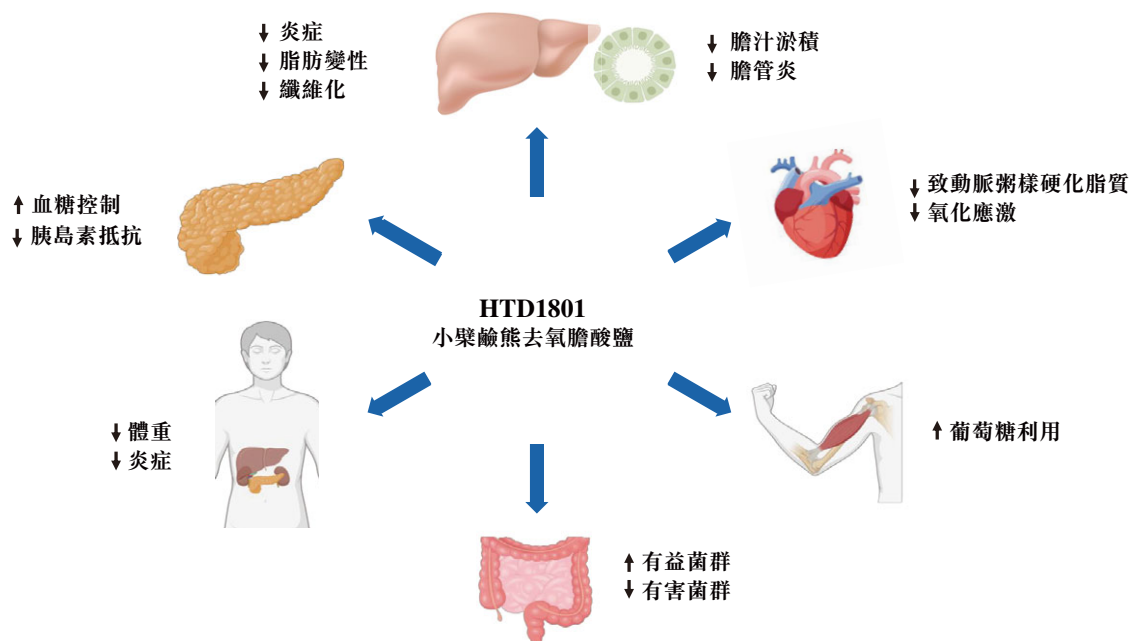


資料來源：公司數據(修改自Gastaldelli, A. Cusi K. JHEP Reports 2019)、灼識諮詢分析

### HTD1801治療代謝疾病的作用機制

下圖展示HTD1801對代謝疾病的作用機制：

#### HTD1801：腸肝抗炎及代謝調節劑



資料來源：公司數據

## 業 務

### HTD1801治療代謝異常性脂肪性肝炎的作用機制

HTD1801可通過多通路解決疾病的核心問題，從而治療代謝異常性脂肪性肝炎，包括誘導胰島素受體、激活單磷酸腺苷激酶和誘導低密度脂蛋白受體。小檗鹼成分可誘導胰島素受體，改善胰島素抵抗，同時還可激活單磷酸腺苷激酶，從而刺激肝臟脂肪酸氧化、骨骼肌脂肪酸氧化及葡萄糖攝取，同時抑制膽固醇及甘油三酯合成及脂質新生。最後，小檗鹼成分還可誘導低密度脂蛋白受體，從而降低循環系統中低密度脂蛋白膽固醇的水平。因此，小檗鹼具有全身性作用，同時也可通過調節微生物菌群在胃腸道內發揮局部作用。熊去氧膽酸的潛在貢獻包括抗凋亡作用、降低血清腫瘤壞死因子 $\alpha$ 濃度、降低內質網應激及增強肝臟胰島素敏感性 (Naghbi Z, Rakhshandeh H, Jarahi L, Hosseini MR, Yousefi M. *Evaluation of the effects of additional therapy with Berberis vulgaris oxymel in patients with refractory primary sclerosing cholangitis and primary biliary cholangitis: A quasi-experimental study. Avicenna J Phytomed, 2021; 11(2): 154-167.*)。HTD1801的熊去氧膽酸成分被認為同時具有全身性作用及局部胃腸道作用。

### HTD1801治療2型糖尿病的作用機制

HTD1801用於治療2型糖尿病的原理與其治療代謝異常性脂肪性肝炎的原理一致，包括誘導胰島素受體、激活單磷酸腺苷激酶及誘導低密度脂蛋白受體。針對改善葡萄糖代謝，小檗鹼通過激活單磷酸腺苷激酶通路可抑制糖質新生，並增強胰島素敏感性。此外，已發表的研究結果表明，小檗鹼可促進糖酵解，並抑制腸道對飲食中碳水化合物的吸收。非臨床及臨床數據顯示，熊去氧膽酸可以減輕胰島素抵抗及促進胰島素分泌。熊去氧膽酸還具有明確的抗炎及抗氧化應激作用，並保護肝細胞。

### HTD1801治療嚴重高甘油三酯血症的作用機制

使用HTD1801治療嚴重高甘油三酯血症的原理與其在代謝異常性脂肪性肝炎及2型糖尿病中的應用一致。HTD1801通過激活單磷酸腺苷激酶及改善全身性胰島素抵抗，被認為對治療嚴重高甘油三酯血症有效。誘導低密度脂蛋白受體可正向調節脂蛋白代謝。此外，HTD1801中的小檗鹼組分可透過抑制PCSK9的轉錄減少低密度脂蛋白受體的降解。此外，已有小檗鹼治療使低密度脂蛋白受體mRNA及蛋白質增加的實例。預期低密度脂蛋白受體降解減少和低密度脂蛋白受體表達增加的共同作用會增加與低密度脂蛋白受體結合的蛋白質的清除率，從而使得甘油三酯減少。考慮到嚴重高甘油三酯血症患者中此類合併症的患病率，對其他心血管代謝參數(如血糖控制和體重)的影響也是HTD1801治療機制的重要考慮因素。

### HTD1801治療消化系統疾病的作用機制

### HTD1801治療原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎的作用機制

HTD1801被認為通過多種作用機制對膽汁淤積性肝病，如原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎實現有效治療。

## 業 務

熊去氧膽酸的作用機制已在多種膽汁淤積性肝病(包括原發性膽汁性膽管炎及原發性硬化性膽管炎)中得到充分研究。熊去氧膽酸的部分關鍵作用包括利膽作用(一種可能通過從膽汁酸池中置換有毒膽汁酸實現的細胞保護作用)及多種抗炎作用。此外，熊去氧膽酸已被證明對於腸道菌群有積極調節作用，而腸道菌群失衡是原發性硬化性膽管炎發病機制的重要貢獻因素。近期報告亦指原發性膽汁性膽管炎患者的腸道菌群與健康志願者相比存在差異，其中部分菌株與預後較差相關。小檗鹼被認為在胃腸道及膽道系統內發揮局部作用，但亦具有全身作用。小檗鹼對腸道菌群亦具有積極作用，可使原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎患者進一步受益。小檗鹼對包括細菌及酵母在內的多種微生物具有抗菌活性。特別是，小檗鹼具有對抗肺炎克雷伯氏菌的活性，該細菌被認為是與原發性硬化性膽管炎的發展有因果關係的病原體。小檗鹼具有抗炎活性以及抗纖維化作用，且這些作用主要發揮在肝臟(已證明小檗鹼在體內肝臟富集)。植物源性小檗鹼已被證明在難治性原發性硬化性膽管炎和原發性膽汁性膽管炎患者降低鹼性磷酸酶水平方面具有有益作用，且對於多藥耐藥基因敲除小鼠(膽汁淤積動物模型)，小檗鹼可緩解肝臟的膽汁淤積問題，並減輕膽管損傷(Wang, Y., Xiang, D., Chen, W., Zhao, D., Gurley, E., Wang, X., Pu, G., Tai, Y., Zhang, Y., Chen, Z., Wu, J., Yan, J., Hylemon, P.B. and Zhou, H. (2020), Berberine attenuates cholestatic liver and bile duct injury in Mdr2<sup>-/-</sup> mice by maintaining bile acid homeostasis. *The FASEB Journal*, 34: 1-1. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.04758>)。

下表載列小檗鹼或熊去氧膽酸在消化系統疾病中的驗證。

### 小檗鹼的驗證

藥物名稱	生產商	於美國的定價	於中國的定價	治療領域	臨床試驗	二零二二年銷售額
Stoppa	日本獅王株式會社	不適用	不適用	用於治療腹瀉伴腹痛；消化不良引起的腹瀉；食物和水中毒；腹瀉伴嘔吐；拉肚子；便秘。	不適用	約10百萬美元， 主要在日本銷售
小檗鹼	成都錦華	不適用	100毫克*60片 約人民幣15元	用於治療敏感病原菌引起的腸胃炎、細菌性病疾等腸道感染。	不適用	約1.3百萬美元， 主要在中國銷售
PHELLOBERIN	Nihon Generic	不適用	不適用	通過抑制腸道蠕動、腸道細菌增殖及腸道潰爛/發酵，並通過收斂作用治療腹瀉。	不適用	約1百萬美元， 主要在日本銷售
小檗鹼	瀋陽第一製藥	不適用	100毫克*100片 約人民幣10元	用於治療腸胃炎等腸道感染。	CTR20160712 CTR20200992	約1百萬美元， 主要在中國銷售
小檗鹼	瑞陽製藥	不適用	100毫克*24片 約人民幣10元	用於治療腸胃炎等腸道感染	不適用	約1百萬美元， 主要在中國銷售

於二零二二年，約200間其他公司生產約140種含小檗鹼的藥物，銷售總額約為6百萬美元

資料來源：美國食品藥品監督管理局；國家藥品監督管理局；Clinicaltrials.gov；藥品審評中心；藥品說明書；Drugs.com；灼識諮詢

## 業 務

### 熊去氧膽酸的驗證

藥物名稱	生產商	於美國的定價	於中國的定價	治療領域	臨床試驗	二零二二年銷售額
Ursofalk	Dr. Falk Pharma	不適用	250毫克*25粒 約人民幣115元	用於治療肝臟膽管受損導致膽汁淤積的病症。這可能會導致肝癭痕。肝臟不應如此受損以致無法正常運作。此病症稱為原發性膽汁性膽管炎。一旨在溶解由膽囊內過量膽固醇引起的膽結石，該等膽結石無法顯示於x光平片（可見膽結石並不會溶解）且直徑不超過15毫米。儘管存在膽結石，膽囊仍能正常運作。用於治療6至18歲兒童囊性纖維化相關肝病。	NCT01510860 NCT00285597 NCT00161083	約283百萬美元， 主要在中國及 歐洲銷售
Udiliv	雅培	不適用	不適用	用於治療肝臟相關疾病，如肝硬化和硬化性膽管炎。其亦可用於治療肝臟疾病，如甲型肝炎、乙型肝炎及丙型肝炎。Udiliv 300的副作用可能包括噁心、嘔吐、腹瀉及黃疸。	PICTURE研究以評估Udiliv的安全性及療效	約99百萬美元， 主要在印度銷售
Ursosan	Pro Med	不適用	不適用	用於治療原發性膽汁性膽管炎、原發性硬化性膽管炎及囊性纖維化相關膽汁淤積等肝臟疾病。	不適用	約53百萬美元， 主要在歐洲銷售
熊去氧膽酸	武漢普元	不適用	250毫克*24片 約人民幣60元	用於治療膽固醇性膽結石，形成膽汁淤積性脂肪營養不良，預防藥物性膽結石及治療脂肪營養不良（回腸切除術後）	CTR20201099	約46百萬美元， 主要在中國銷售
Deursil	ITC Farma	不適用	不適用	用於溶解功能性膽囊中的膽固醇晶體及膽固醇結石，並作為摘除膽結石的術前及術後治療。 用於治療慢性膽汁淤積性肝病（原發性膽汁性膽管炎及原發性硬化性膽管炎）。	不適用	約26百萬美元， 主要在歐洲銷售

於二零二二年，約500間其他公司生產約600種含熊去氧膽酸的藥物，銷售總額約為830百萬美元

資料來源：美國食品藥品監督管理局；國家藥品監督管理局；Clinicaltrials.gov；藥品審評中心；藥品說明書；Drugs.com；灼識諮詢

### 市場機遇與競爭

#### 代謝異常性脂肪性肝炎

代謝異常性脂肪性肝炎為以肝脂肪堆積造成肝臟炎症及損傷為特徵的疾病，是代謝異常性脂肪性肝病（泛指影響飲用少量至不飲酒人士的脂肪肝疾病）更嚴重形式的疾病。倘不加以治療，代謝異常性脂肪性肝炎可導致肝癭痕，有可能導致永久性癭痕（肝硬化）及肝癌。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，中國、美國及歐洲代謝異常性脂肪性肝炎的患病人數分別達40.4百萬人、20.7百萬人及35.0百萬人。目前，治療代謝異常性脂肪性肝炎僅限於改變生活方式及對特定合併症的治療。除sarglitazar magnesium於印度獲批准但尚未獲國際採用外，概無藥物基於證據獲批准用於治療代謝異常性脂肪性肝炎。鑒於疾病的病理複雜性及異質性，代謝異常性脂肪性肝炎的治療正趨向多功能療法。目前全球有5款代謝異常性脂肪性肝炎藥物處於III期臨床開發階段，同時中國有5款代謝異常性脂肪性肝炎藥物處於臨床開發階段。

我們可能面臨代謝異常性脂肪性肝炎臨床試驗開發的不確定性。Intercept的ocaliva為目前管線中最先進的代謝異常性脂肪性肝炎藥物，就代謝異常性脂肪性肝炎提交第二次申請，惟於二零二三年六月遭美國食品藥品監督管理局拒絕。美國食品藥品監督管理局審查員指出使用奧貝膽酸口服藥片治療代謝異常性脂肪性肝炎會導致糖尿病及肝損傷風險增加。基於現有數據，美國食品藥品監督管理局的結論為，ocaliva的好處並不大於有肝纖維化的代謝異常性脂肪性肝炎患者的風險。Intercept表示，按照美國食品藥品監督管理局的要求繼續進行長期結果研究在經濟上並不可行，故此決定終止所有代謝異常性脂肪性肝炎相關投資，此舉對代謝異常性脂肪性肝炎市場造成負面影響。

## 業 務

此外，隨著進入後期臨床試驗，我們可能無法開發HTD1801針對主要適應症之一的代謝異常性脂肪性肝炎適應症。由於HTD1801以新分子實體為基礎，未曾於大型臨床研究中進行測試，於其後期臨床試驗中達到主要及次要療效終點存在失敗的可能性，故面臨較高臨床風險。儘管HTD1801與ocaliva在作用機制、藥物代謝動力學等其他多個適用方面有所不同，惟我們HTD1801的開發仍面臨包括ocaliva在開發中所面臨的開發風險。

### 2型糖尿病

根據灼識諮詢的資料，於二零二二年，中國的2型糖尿病患者人數為全球最多，約為123.2百萬人，且預期這一數字於二零三二年將增加至141.8百萬人。根據灼識諮詢的資料，即使二零二二年2型糖尿病的確診率約為50%，中國該年2型糖尿病治療的市場規模仍達到79億美元，顯示出具有大量未獲滿足醫療需求的巨大市場潛力。2型糖尿病及代謝異常性脂肪性肝病為錯綜複雜的雙向關係，其中2型糖尿病使代謝異常性脂肪性肝病惡化為更嚴重的肝臟疾病形式，例如代謝異常性脂肪性肝炎、肝硬化及肝細胞癌，同時代謝異常性脂肪性肝病提高2型糖尿病的發生率及嚴重程度，使2型糖尿病患者較易出現心血管疾病等合併症。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，全球2型糖尿病患者中代謝異常性脂肪性肝病的患病率為55.5%，而同時患有2型糖尿病和代謝異常性脂肪性肝病的中國患病人數為64.1百萬人。對於該患者群體的治療目標為有效控制2型糖尿病及代謝異常性脂肪性肝病的進展，並控制及改善其他心血管疾病風險因素。因此，針對2型糖尿病及代謝異常性脂肪性肝病患者的理想藥物應在高安全性的基礎上帶來治療獲益。至今，對於2型糖尿病治療仍有清晰且未被滿足的醫療需求，特別是對於患有代謝異常性脂肪性肝病的2型糖尿病患者。全球有10款2型糖尿病及代謝異常性脂肪性肝病藥物處於臨床開發階段，而中國有兩款治療2型糖尿病及代謝異常性脂肪性肝病的藥物處於臨床開發階段。

### 嚴重高甘油三酯血症

嚴重高甘油三酯血症是指血液內甘油三酯(一種脂肪)處於較高水平。眾所周知，嚴重高甘油三酯血症與急性胰腺炎及心血管疾病等其他複雜及嚴重疾病有關。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，中國、美國及歐洲嚴重高甘油三酯血症的患病人數分別達1,586.4千人、339.8千人及813.0千人。改變生活方式及調整飲食為目前治療嚴重高甘油三酯血症患者的標準護理療法。現有的藥物干預主要包括使用貝特類藥物、omega-3脂肪酸、他汀類藥物及煙酸，但該等治療方案療效有限或涉及重大安全隱患。此外，儘管嚴重高甘油三酯血症的現有療法在治療高甘油三酯方面有效，但在治療與甘油三酯水平相若或相關的一系列代謝問題方面獲益有限。顯然，醫學上仍需要安全有效的療法以治療嚴重高甘油三酯血症成年人患者，該等療法不僅解決甘油三酯水平問題，亦解決合併症病症。

## 業 務

### 原發性硬化性膽管炎

原發性硬化性膽管炎是一種罕見的慢性膽汁淤積性肝病，特徵為肝內及肝外膽管損傷。膽管炎症及纖維化導致結構性受損，膽汁流動障礙及進行性肝功能失調。原發性硬化性膽管炎已獲歐洲肝臟研究學會認定為肝疾病類別中最大的未獲滿足醫療需求之一。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，中國、美國及歐洲原發性硬化性膽管炎的患病人數分別達171.9千人、48.4千人及60.7千人。由於原發性硬化性膽管炎受肝、膽道及胃腸道的廣泛影響，因此需要針對多通路的藥物來全面治療該疾病。美國有兩款正處於III期臨床開發階段的原發性硬化性膽管炎藥物，而中國有兩款正處於臨床開發階段的原發性硬化性膽管炎藥物。由於原發性硬化性膽管炎受肝臟、膽道及胃腸道的廣泛影響，因此需要針對多通路的藥物來全面治療該疾病。HTD1801針對該疾病的複雜致病機制精確設計，通過多功能協同方法以達到治療效果。

### 原發性膽汁性膽管炎

原發性膽汁性膽管炎是一種罕見的嚴重肝病，由緩慢漸進性破壞肝內小膽管所造成。根據灼識諮詢的資料，截至二零二二年底，中國、美國及歐洲原發性膽汁性膽管炎的患病人數分別達789.8千人、135.4千人及175.6千人。迄今為止，原發性膽汁性膽管炎有兩種獲批准的治療方法，但都存在其自身的局限性。熊去氧膽酸被認為是原發性膽汁性膽管炎的一線療法，能改善肝功能檢查及延緩疾病的進程。然而，高達40%的原發性膽汁性膽管炎患者對熊去氧膽酸單藥治療應答不足。奧貝膽酸是一種法尼醇X受體激動劑，與熊去氧膽酸聯用以治療對熊去氧膽酸應答不足的原發性膽汁性膽管炎成年患者，或單獨治療熊去氧膽酸不耐受的原發性膽汁性膽管炎成年人患者。即便在熊去氧膽酸基礎上加用奧貝膽酸，仍有約40%的對熊去氧膽酸單藥應答不足的原發性膽汁性膽管炎患者無法充分達到治療目標。此外，奧貝膽酸與瘙癢惡化有關，而瘙癢是原發性膽汁性膽管炎的常見症狀。最後，奧貝膽酸禁用於伴有門靜脈高壓的代償期肝硬化原發性膽汁性膽管炎患者或失代償期肝硬化患者。因此原發性膽汁性膽管炎患者的醫療需求仍未能得到滿足。迄今為止，有10款治療原發性膽汁性膽管炎的候選藥物正在美國進行II期或III期臨床試驗開發，兩款候選藥物正在中國進行III期臨床試驗開發。

### 競爭優勢

我們認為，HTD1801具有以下競爭優勢：

**結合創新及可吸收性實現協同治療作用：HTD1801為基於兩種療效及安全性的創新分子實體**

在HTD1801中，小檗鹼及熊去氧膽酸以鹽的形式協同作用，其擁有獨特的微觀結構以形成明確且更優的特性，從而使其優於小檗鹼及熊去氧膽酸的聯合使用。HTD1801具有獨特的理化特性，與單獨使用小檗鹼、單獨使用熊去氧膽酸或這兩

## 業 務

者的等摩爾物理混合物均不同。HTD1801獨特的分子結構有可能轉化為良好療效，同時減少安全問題。與小檉鹼及熊去氧膽酸相比，具有新結構的HTD1801熔點更低，溶解度及親脂性有所提高，這表明HTD1801增強了吸收能力(被患者吸收的情況或效果)。HTD1801呈現溶解度及親脂性的雙重改善，此外在HTD1801中小檉鹼及熊去氧膽酸的溶解特性呈現出更為「同步」的特點(即HTD1801中的小檉鹼及熊去氧膽酸分子同時出現溶解峰值)，這進一步表明HTD1801中兩個活性成分具有獨特的相互作用，且由於溶液中的活性成分同步存在，或會進一步增強活性成分間有益的相互影響(如親脂性離子對，膠束增溶作用)。

此外，臨床前研究中，口服HTD1801後觀察到了小檉鹼及熊去氧膽酸在系統及腸肝循環中的暴露量增加。於金黃地鼠研究中進行的藥物代謝動力學測試表明，與小檉鹼或等比例的小檉鹼及熊去氧膽酸物理混合物相比，HTD1801組中的血漿及肝臟中小檉鹼暴露量均顯著增加。結果表明，與單獨使用等摩爾小檉鹼-CI相比，100毫克/千克及200毫克/千克組中血漿及肝臟中小檉鹼的暴露量分別增加了約2倍及6倍。因此，在我們的臨床前研究中，HTD1801顯著提升小檉鹼的生物利用度，而單獨給藥時，小檉鹼的血藥濃度較低且在體內的溶解度較差。此外，HTD1801顯示小檉鹼及熊去氧膽酸的同步溶解性更佳。我們相信釋放特性將促進HTD1801的兩種活性成分之間的相互作用，並進一步促進協同效應及提高其他有益相互作用的潛力。

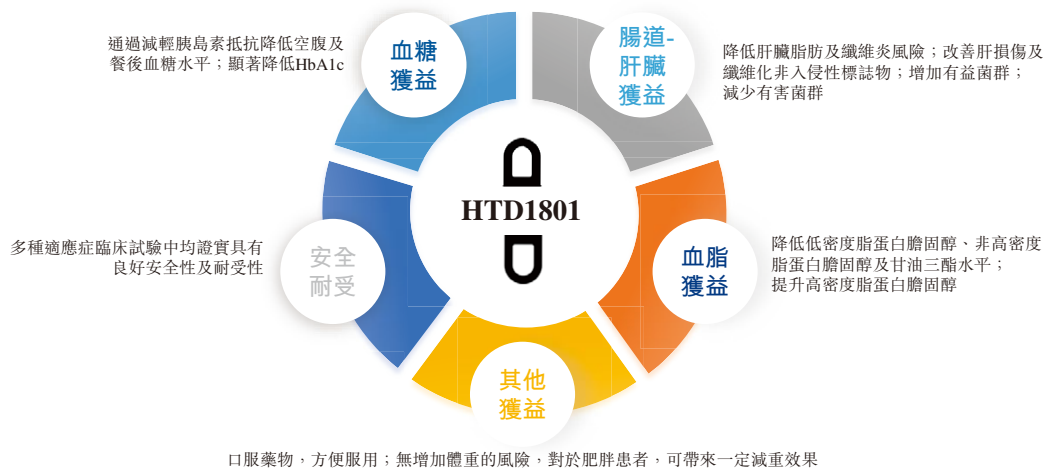
更重要的是，該臨床前結果亦表明HTD1801具有協同療效。在高脂飼料餵養誘導的高脂血症及非酒精性脂肪性肝病金黃地鼠模型中，與單獨使用小檉鹼、單獨使用熊去氧膽酸以及等比例的小檉鹼及熊去氧膽酸物理混合物相比，HTD1801在改善血脂、降低肝臟脂肪含量、降低肝酶及其他肝功能相關的生物標誌物以及改善肝臟病理狀況方面具有療效。臨床前研究中，採用高脂飼料餵養金黃地鼠，建立代謝異常性脂肪性肝病地鼠模型。將代謝異常性脂肪性肝病金黃地鼠分為9組，治療6週：正常對照組(用10毫升/千克0.5% CMC-Na治療)、模型對照組(用10毫升/千克0.5% CMC-Na治療)、HTD1801低劑量組(用50毫克/千克HTD1801治療)、HTD1801中劑量組(用100毫克/千克HTD1801治療)、HTD1801高劑量組(用200毫克/千克HTD1801治療)、熊去氧膽酸低劑量組(用53.9毫克/千克熊去氧膽酸治療)、熊去氧膽酸高劑量組(用107.8毫克/千克熊去氧膽酸治療)、小檉鹼-CI低劑量組(用51.1毫克/千克小檉鹼-CI治療)、小檉鹼-CI高劑量組(用102.2毫克/千克小檉鹼-CI治療)以及等比例的小檉鹼及熊去氧膽酸混合物組(用53.9毫克/千克熊去氧膽酸+ 51.1毫克/千克小檉鹼-CI治療)。正常對照組地鼠給予普通飼料，其他組地鼠給予高脂飼料。結果顯示，與模型對照組、單獨使用小檉鹼、單獨使用熊去氧膽酸及物理混合物相比，就血清總膽固醇及甘油三酯、低密度脂蛋白膽固醇、丙氨酸轉氨酶、天冬氨酸轉氨酶、總膽汁酸及總膽紅素、肝臟重量、肝臟總膽固醇及甘油三酯、代謝異常性脂肪性肝病活動評分及纖維化指標而言，HTD1801治療組的劑量依賴性有所下降。重要的是，雖然單獨使用小檉鹼、單獨使用熊去氧膽酸及物理混合物於大部分參數中均顯示部分功效，惟200毫克/千克HTD1801組改善最為顯著，低密度脂蛋白膽固醇、丙氨酸轉氨酶、天冬氨酸轉氨酶、總膽汁酸及總膽紅素、肝臟重量及肝臟甘油三酯指標均降至正常水平，表明代謝異常性脂肪性肝病的疾病狀態完全逆轉。



## 業 務

「異病同治」，具有巨大潛力

HTD1801通過改善代謝、保護肝膽、抗炎及抗氧化應激等多種機制，對患者產生治療獲益。其為一款可同時降低血糖、護肝及全面減輕心血管風險因素而不會有體重增加風險的口服藥。HTD1801在代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病、高膽固醇血症、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎相關的臨床試驗中展現出良好的安全性及療效，在多種適應症患者中帶來治療獲益。我們認為，其所展現的良好安全性及療效，有力地證明了HTD1801具有「異病同治」潛力，能夠為更多現有治療效果欠佳或無批准療法的代謝及消化系統疾病患者帶來獲益。



資料來源：公司資料

HTD1801在多個臨床項目的積極進展：已於全球針對若干適應症的多項研究中達到有效性終點，且安全性及耐受性良好

我們已於美國、中國、加拿大及澳大利亞啟動11項HTD1801的臨床研究，其中10項已完成及1項目前正在進行中。於該等研究中，我們累計招募超過500名受試者。在已完成的臨床試驗中，HTD1801在降低肝臟脂肪含量、改善糖脂代謝、減輕體重及改善肝纖維化及炎症相關標誌物方面展現出良好的療效。有關該等臨床結果的詳情，見本節下文「—HTD1801臨床試驗概要」。

## 業 務

### 涵蓋美國及中國的全球開發戰略

HTD1801已進入若干項目的後期開發階段，我們預料其將取得成功。在美國，我們已獲得美國食品藥品監督管理局就HTD1801用於治療代謝異常性脂肪性肝炎以及原發性硬化性膽管炎的快速通道資格認定，以及原發性硬化性膽管炎的孤兒藥資格認定。根據灼識諮詢的資料，HTD1801是首款獲得美國食品藥品監督管理局快速通道資格認定的原發性硬化性膽管炎候選藥物。快速通道資格認定的授予基於已有的臨床前及臨床數據表明其具有解決未滿足醫療需求的潛力，旨在促進加快註冊審批過程。在中國，我們已獲得「國家十三五規劃」下「國家科技重大專項重大新藥創制」的課題立項，或可進一步加快HTD1801的國內上市審批。根據目前的開發進度及時間表，我們預期於二零二五年在中國提交HTD1801的首個新藥上市申請，用於治療2型糖尿病。

### HTD1801臨床試驗概要

我們已針對HTD1801完成了10項臨床研究，包括4項在澳大利亞及中國健康受試者中開展的I期研究；1項在澳大利亞高膽固醇血症成年人受試者中開展的Ib/Ia期研究；1項在美國代謝異常性脂肪性肝炎合併2型糖尿病成年人受試者中開展的IIa期研究；在中國2型糖尿病受試者中開展的1項Ib期及1項II期研究；1項在美國及加拿大原發性硬化性膽管炎受試者中開展的II期研究；及1項在美國原發性膽汁性膽管炎受試者中開展的II期研究。1項臨床研究正在進行中，為一項在美國治療伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎的IIb期研究。

下表載列HTD1801的已完成及進行中臨床研究概覽：

研究	研究編號	階段	研究設計	地點	適應症	狀態	實際患者入組	試驗開始日期	試驗(預期)完成日期
代謝異常性脂肪性肝炎研究.....	HTD1801.PCT012	IIa	比較多劑量HTD1801與安慰劑的隨機、雙盲、平行組、概念驗證、劑量範圍研究	美國	代謝異常性脂肪性肝炎合併2型糖尿病 <sup>(1)</sup>	已完成	100	二零一八年十一月	二零二零年三月
	HTD1801.PCT014	IIb	隨機、雙盲、安慰劑對照研究以評估有效性及安全性	美國(已啟動)、香港(已啟動)、墨西哥(待啟動)及中國內地(待啟動)	代謝異常性脂肪性肝炎合併2型糖尿病或糖尿病前期 <sup>(1)</sup>	進行中	進行中截至二零二三年十一月二十三日已招募152名受試者	二零二二年十二月	二零二五年
2型糖尿病研究.....	HTD1801.PCT101	I <sup>(2)</sup>	隨機、雙盲、安慰劑對照、單次遞增劑量研究以評估藥物代謝動力學及安全性	中國內地	健康受試者	已完成	24	二零二一年九月	二零二一年十一月

## 業 務

研究	研究編號	階段	研究設計	地點	適應症	狀態	實際患者入組	試驗開始日期	試驗(預期)完成日期
	HTD1801.PCT104 <sup>(3)</sup>	I	隨機、開放標籤、三向交叉研究以評估HTD1801與二甲雙胍的藥物間相互作用	中國內地	健康男性受試者	已完成	33	二零二二年十一月	二零二三年二月
	HTD1801.PCT102	Ib <sup>(2)</sup>	隨機、雙盲、安慰劑對照研究以評估安全性及耐受性、藥物代謝動力學及藥物效應動力學	中國內地	2型糖尿病	已完成	49	二零二二年六月	二零二二年九月
	HTD1801.PCT103	II	隨機、雙盲、安慰劑對照研究以評估有效性及安全性	中國內地	2型糖尿病	已完成	113	二零二二年三月	二零二三年一月
	HTD1801.PCT105	III	隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量範圍研究以評估單獨使用HTD1801的有效性與安全性		2型糖尿病	進行中	進行中 截至二零二三年十一月二十一日兩名受試者給藥	二零二三年十一月	二零二五年
	HTD1801.PCT106	III	隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量範圍研究以評估使用二甲雙胍治療後HTD1801附加療法的有效性與安全性		2型糖尿病	進行中	進行中 截至二零二三年十一月二十一日兩名受試者給藥	二零二三年十一月	二零二五年
原發性硬化性膽管炎研究.....	HTD1801.PCT003	II	隨機、雙盲、同時安慰劑對照(除階段二外)、概念驗證研究以評估HTD1801的有效性與安全性	美國及加拿大	原發性硬化性膽管炎	已完成	59	二零一八年二月	二零二零年八月

## 業 務

研究	研究編號	階段	研究設計	地點	適應症	狀態	實際患者入組	試驗開始日期	試驗(預期)完成日期
原發性膽汁性膽管炎研究.....	HTD1801.PCT013	II	對標準治療反應不佳的原發性膽汁性膽管炎受試者進行的開放標籤、概念驗證研究	美國	原發性膽汁性膽管炎	已完成	24	二零二一年五月	二零二二年五月
高膽固醇血症研究.....	HTD1801.PCT004	Ib/IIa	隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心、劑量遞增多次給藥研究以評估安全性、耐受性、藥物代謝動力學及藥物效應動力學	澳大利亞	高膽固醇血症及過重/肥胖症	已完成	50	二零一八年三月	二零一八年十二月
健康受試者.....	HTD1801.PCT002 <sup>(4)</sup>	I <sup>(5)</sup>	隨機、雙盲、安慰劑對照、單次劑量遞增研究以評估藥物代謝動力學、安全性及耐受性	澳大利亞	健康受試者	已完成	32	二零一七年三月	二零一七年十月
	HTD1801.PCT016	I <sup>(6)</sup>	隨機、開放標籤、單劑量、交叉研究以評估膠囊與藥片的相對生物利用度及食物影響	美國	健康受試者	已完成	48	二零二二年五月	二零二二年七月

## 業 務

### 附註：

- (1) 例如，我們核心產品的IIa期及IIb期試驗(HTD1801.PCT012/014)新藥臨床試驗申請批准及其快速通道資格認定批准一般就治療代謝異常性脂肪性肝炎而授出。儘管我們分別為治療伴有2型糖尿病的代謝異常性脂肪性肝炎及伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎而進行IIa期及IIb期試驗，但我們計劃進行的核心產品關鍵III期臨床試驗及其計劃新藥上市申請擬納入伴有或沒有糖尿病的代謝異常性脂肪性肝炎患者。然而，美國食品藥品監督管理局可能會要求我們對一般代謝異常性脂肪性肝炎進行額外的臨床試驗，以發出治療一般代謝異常性脂肪性肝炎的HTD1801上市授權。有關更多詳情，見本文件「風險因素－與製造及商業化候選藥物有關的風險－倘我們候選藥物的市場機會較我們所認為者為小，或我們獲得的任何審批乃基於較狹隘的患者群體定義，我們的業務可能會受到影響」。
- (2) 已就不同目的設計及開展兩項治療2型糖尿病的I期臨床試驗。該設計可降低臨床風險。I期臨床試驗針對健康受試者以評估藥物代謝動力學及安全性，Ib期臨床試驗則針對2型糖尿病患者以評估安全性、耐受性、藥物代謝動力學及藥物效應動力學。
- (3) HTD1801.PCT104研究旨在評估HTD1801與二甲雙胍的藥物間相互作用。於其他臨床試驗(例如HTD1801.PCT101、HTD1801.PCT102及HTD1801.PCT103)中，所研究的藥物僅為HTD1801或相應的安慰劑。我們計劃開展一項III期臨床試驗，以評估HTD1801作為二甲雙胍治療的附加療法的有效性、安全性，HTD1801.PCT104 I期研究結果將為啟動該計劃III期臨床試驗提供必要輔助資料。其為單獨及獨立的臨床試驗計劃，與已完成的2型糖尿病患者II期臨床試驗不同。HTD1801.PCT104用於評估HTD1801作為二甲雙胍的附加療法治療健康受試者的藥物間相互作用、藥物代謝動力學及安全性，而II期臨床試驗用於評估HTD1801針對2型糖尿病患者的療效及安全性。該兩項研究的實驗設計及主要終點不同。
- (4) 在澳大利亞健康受試者中開展的HTD1801.PCT002 I期臨床試驗的藥物代謝動力學、安全性及耐受性結果為批准HTD1801在美國用於多個適應症(包括代謝異常性脂肪性肝炎、嚴重高甘油三酯血症、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎)的II期研究提供了安全性支持。有關更多資料，請見「－與主管當局的重大溝通」。
- (5) HTD1801.PCT002為I期、隨機、雙盲、安慰劑對照、單次劑量遞增的研究，旨在評估HTD1801於健康志願者中的藥物代謝動力學及安全性。24名受試者(每個劑量組別6名)分別單次口服HTD1801 500毫克、1000毫克、2000毫克或4000毫克；八名受試者隨機分配至安慰劑組。單次口服HTD1801 500至4000毫克後，觀察到小槩鹼AUC以及熊去氧膽酸 $C_{max}$ 及AUC與劑量存在比例關係。然而，在1000至4000毫克範圍內，小槩鹼 $C_{max}$ 的增幅與劑量並非比例關係而是線性關係。HTD1801於所有測試劑量下均安全且耐受良好。
- (6) HTD1801.PCT016為I期、隨機、開放標籤、單劑量、交叉研究，旨在評估HTD1801膠囊與藥片於健康志願者中的相對生物利用度及食物影響。膠囊為目前正在進行及擬進行研究的臨床製劑，穩定性較先前所用藥片有所改善。空腹服用HTD1801膠囊製劑後，小槩鹼、游離熊去氧膽酸及總熊去氧膽酸(熊去氧膽酸與甘氨酸－熊去氧膽酸及牛磺酸－熊去氧膽酸之和)的平均峰值( $C_{max}$ )及總(AUC<sub>last</sub>及AUC<sub>inf</sub>)血漿暴露量整體上與藥片製劑相若。因此，於未來研究中，不建議根據膠囊與藥片的利用情況對劑量進行調整。

## 業務

所有臨床試驗的療效結果均有所改善。原發性膽汁性膽管炎II期臨床試驗的隨訪期間(於此期間取消HTD1801治療)顯示，肝臟生化指標較基線有所惡化，亦表明HTD1801的療效。此外，嚴重及/或危及生命的治療期間出現的不良事件對HTD1801的臨床開發並無影響。下表載列HTD1801主要臨床研究的結果概覽：

研究	研究編號 (研究階段; 類型)	研究設計	意向治療人群	主要入組條件	入組受試者 人數	HTD1801 劑量配方	治療期間	隨訪期間	相應臨床試驗 匯竊的治療 期間出現 的不良事件 (輕度/中度/ 重度/危及生命)	治療期間出現 的不良事件 的發生頻率 (受試者人數)	中斷的原因 <sup>(1)</sup>	主要療效結果 (從基線至治療 結束的變化: 安慰劑對比 1,000毫克 (一日兩次)
代議異常性脂肪性 肝炎研究.....	HTD1801.PCT012 (IIa期)	隨機、雙盲、平 行組、概念驗 證、劑量範圍 研究以評估有 效性及安全性	代議異常性脂肪 性肝炎合併2 型糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> <li>診斷為肝臟脂 肪含量≥10%的 代議異常性脂 肪性肝炎</li> <li>2型糖尿病</li> <li>身體質量指數 &gt;25千克/平方 米</li> </ul>	合共100人 (67人活性 藥/33人安 慰劑)	500毫克 (一日兩次) 1,000毫克 (一日兩次) 藥片	18週	30日	安眠劑: 8/11/10 500毫克 (一日兩次): 11/9/10 1,000毫克 (一日兩次): 10/15/01	在5名或以上受試 者中出現(安眠 劑/500毫克(一日 兩次)/1,000毫克 (一日兩次)): 腹痛: 3/6/11 噁心: 3/4/7 頭痛: 2/1/3 上呼吸道感染: 4/1/1 上腹部疼痛: 2/2/1	安眠劑: 1名受試 者因不良事件中 斷 500毫克(一日兩 次): 1名受試者 因不良事件中 斷、2名受試者隨 訪失敗、1名受試 者違反協議、1名 受試者因個人原 因中斷 1,000毫克(一日兩 次): 4名受試者 因不良事件中 斷、2名受試者隨 訪失敗、1名受試 者撤回同意	肝臟脂肪含量絕 對(%) : 1.9對 比-4.8 校正後的TI (毫秒) : -14.7對 比-60.9 糖化血紅蛋白(%) : 0.1對比-0.6 谷丙轉氨酶(單位 每升) : -3對比-19 重量(千克) : -1.1對 比-3.5
	HTD1801.PCT014 (IIb期)	隨機、雙盲、安 慰劑對照研究 以評估有效性 及安全性	代議異常性脂肪 性肝炎合併2 型糖尿病或糖 尿病前期	<ul style="list-style-type: none"> <li>經活檢證實患有 代議異常性脂 肪性肝炎並有 證據表明患有 第2或第3期肝 纖維化</li> </ul>	計劃合共210人 (140人活性 藥/70人安 慰劑)	1,250毫克 (一日兩次) 膠囊	最多60週	4週	進行中、並無中期 數據可分析	進行中、並無中期 數據可分析	進行中、並無中期 數據可分析	進行中、並無中期 數據可分析

## 業務

研究	研究編號 (研究階段： 類型)	研究設計	意向治療人群	主要入組條件	入組受試者 人數	HTD1801 劑量配方	治療期間	隨訪期間	相應臨床試驗 匯報的治療 期間出現 的不良事件 (輕度/中度/ 重度/危及生命)	治療期間出現 的不良事件 的發生頻率 (受試者人數)	中斷的原因 <sup>(1)</sup>	主要療效結果 (從基線至治療 結束的變化： 安慰劑對比 1,000毫克 (一日兩次)
2型糖尿病研究...	HTD1801/PCT103 (III期)	隨機、雙盲、安慰劑對照研究以評估有效性及安全性	2型糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c ≥7.0% 及 ≤10.5%</li> </ul>	合共113人 (75名活性藥/38名安慰劑)	500毫克 (一日兩次) 1,000毫克 (一日兩次) 膠囊	12週	4週	<p>安慰劑: 105/000 500毫克 (一日兩次): 106/110 1,000毫克 (一日兩次): 189/000</p>	<p>在5名或以上受試者中出現(安慰劑/500毫克 (一日兩次)/ 1,000毫克 (一日兩次)): 高甘油三酯血症: 2/3/3 實性心轉過緩: 1/2/3 上呼吸道感染: 1/2/2</p>	<p>安慰劑: 1名受試者隨訪失敗 500毫克(一日兩次): 1名受試者撤回同意及1名受試者因主要研究人員決策而中斷</p>	<p>第12週結果 糖化血紅蛋白(%): -0.32對比-1.04 空腹血糖(毫摩爾/升): 0.018對比-1.023 谷丙轉氨酶單位每升): -0.5對比-6.9 谷氨轉氨酶單位每升): 0.6對比-3.6 γ-谷氨轉氨酶(單位每升): 2.9對比-9.3 低密度脂蛋白膽固醇(毫摩爾/升): 0.077對比-0.316 總膽固醇(毫摩爾/升): 0.08對比-0.43 高密度脂蛋白膽固醇(毫摩爾/升): -0.001對比-0.452</p>

## 業務

研究	研究編號 (研究階段: 類型)	研究設計	意向治療入組	主要入組條件	入組受試者 人數	劑量配方	治療期間	隨訪期間	相應臨床試驗 匯報的治療 期間出現 的不良事件 (輕度/中度/ 重度/危及生命)	治療期間出現 的不良事件 的發生頻率 (受試者人數)	中斷的原因 <sup>(1)</sup>	主要療效結果 (從基線至治療 結束的變化: 安慰劑對比 1,000毫克 (一日兩次)
原發性硬化性 膽管炎研究.....	HTD1801.PCT003 (III期)	隨機、雙盲、同 時安慰劑對 照(除階段二 外)、概念驗證 研究以評估有 效性及安全性	原發性硬化性膽 管炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>原發性硬化性 膽管炎診斷</li> <li>鹼性磷酸酶 ≥1.5倍正常值 上限</li> </ul>	合共55人	HTD1801 劑量配方 500毫克(一日 兩次)(n=22) 1,000毫克 (一日兩次) 藥片(n=31)	18週	4週	<p>安眠劑:10/6/20 500毫克 (一日兩次): 9/4/10 1,000毫克 (一日兩次): 6/11/30</p>	<p>在5名或以上受試 者中出現(安眠 劑/500毫克 (一日兩次)/ 1,000毫克 (一日兩次)): 癢癢症:2/2/5 腹瀉:0/0/7 鹼性磷酸酶升高: 5/0/0 鼻咽喉炎:2/0/3 發熱:1/2/2</p>	<p>安眠劑:1名受試 者因不良事件而 退出、1名受試者 撤回同意 500毫克(一日 兩次):1名受試 者隨訪失敗、 2名受試者因 不良事件中斷 HTD1801 1,000毫克: 3名受試者因 不良事件中斷</p>	<p>第6週結果 鹼性磷酸酶單位 每升):94對比-73 鹼性磷酸酶&lt;1.5倍 正常值上限(%): 5對比26 γ-谷氨酰轉氨酶 (單位每升):256 對比-286 谷丙轉氨酶單位 每升):40對比-46</p>



## 業 務

研究	研究編號 (研究階段: 類型)	研究設計	意向治療入組	主要入組條件	入組受試者 人數	HTD1801 劑量配方	治療期間	隨訪期間	相應臨床試驗 匯報的治療 期間出現 的不良事件 (輕度/中度/ 重度/危及生命)	治療期間出現 的不良事件 的發生頻率 (受試者人數)	中斷的原因 <sup>(1)</sup>	主要療效結果 (從基線至治療 結束的變化: 安慰劑對比 1,000毫克 (一日兩次)
原發性膽汁性 膽管炎研究.....	HTD1801.PCT013 (II期)	開放標籤、概念 驗證研究以評 估有效性、藥 物代謝動力學 及安全性	原發性膽汁性膽 管炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>原發性膽汁性 膽管炎診斷</li> <li>鹼性磷酸酶 ≥1.5倍正常值 上限</li> </ul>	合共24人(24人 活性藥)	1,000毫克 (一日兩次) 藥片	12週	4週	1,000毫克(一日兩 次): 14/8/10	在2名或以上受試者 中出現 腹痛: 9 腹脹: 4 嘔吐: 3 上腹部疼痛: 2 便秘: 2 噁心: 2 發熱: 2 支氣管炎: 2 上呼吸道感染: 2 肝功能檢測升高: 4 谷丙轉氨酶升高: 2 谷草轉氨酶升高: 2 食慾減退: 2 關節痛: 2 頭痛: 3 咽喉疼痛: 2 瘙癢症: 5	2名受試者因不良 事件中斷	鹼性磷酸酶單位 每升): -30.2 鹼性磷酸酶下降 ≥20% (%): 35 總膽紅素(毫克/分 升): -0.1 γ-谷氨酰轉氨酶 (單位每升) : -34.1 低密度脂蛋白膽固 醇(毫克/分升) : -17.0 甘油三酯(毫克/分 升): -107 免疫球蛋白M(毫 克/分升): -368

## 業 務

研究	研究編號 (研究階段: 類型)	研究設計	意向治療入組	主要入組條件	入組受試者 人數	HTD1801 劑量配方	治療期間	隨訪期間	相應臨床試驗 匯報的治療 期間出現 的不良事件 (輕度/中度/ 重度/危及生命)	治療期間出現 的不良事件 的發生頻率 (受試者人數)	中斷的原因 <sup>(1)</sup>	主要療效結果 (從基線至治療 結束的變化: 安慰劑對比 1,000毫克 (一日兩次)
高膽固醇血症 研究	HTD1801.PCT004 (1b期/1a期: 劑量遞增多次 給藥)	隨機、雙盲、安 慰劑對照、多 中心、劑量遞 增多次給藥研 究以評估安全 性、耐受性、 藥物代謝動力 學及藥物效應 動力學	超重及肥胖的高 膽固醇血症成 年受試者	<ul style="list-style-type: none"> <li>身體質量指數: &gt;25及&lt;45千克/ 平方米</li> <li>低密度脂蛋白 膽固醇&gt;2.59毫 摩爾/升</li> </ul>	合共50人(38人 活性藥/12 人安慰劑)	HTD1801 劑量配方 250毫克 (一日兩次) (n=12) 500毫克 (一日兩次) (n=12)/1,000 毫克(一日 兩次)(n=14) (僅第1日及 第28日 單劑量) 藥片	28日	兩週	安樂劑: 8/31/0 250毫克 (一日兩次): 9/3/0/0 500毫克 (一日兩次): 7/2/0/0 1,000毫克 (一日兩次): 10/5/0/0	在2名或以上受試 者中出現(安樂 劑/250毫克(一日 兩次)/500毫克 (一日兩次)/1,000 毫克(一日兩次): 頭痛: 5/5/4/3 頭暈: 0/2/0/0 噁心: 1/2/1/0 脹氣: 2/0/0/0 食慾減退: 0/0/3/0	500毫克(一日兩 次): 1名受試者 撤回同意 1,000毫克 (一日兩次): 1名受試者因 不良事件中斷、 1名受試者因 主要研究人員 決策而中斷	非高密度脂蛋白 膽固醇(毫摩 爾/升): 10.8對 比-10.4 低密度脂蛋白膽固 醇(毫摩爾/升): -1.7對比-10.4 甘油三酯(毫摩爾/ 升): 40.0對比-1.6

**附註:**

(1) 有關中斷概無對各臨床試驗進程產生重大影響。

## 業 務

下文載列HTD1801主要臨床研究的概覽：

### 代謝異常性脂肪性肝炎

#### HTD1801.PCT012：一項IIa期研究，旨在評估HTD1801對美國代謝異常性脂肪性肝炎合併2型糖尿病的成年人患者的有效性及安全性

概覽。此為一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組、概念驗證及劑量範圍IIa期研究。研究的主要終點為通過核磁共振成像質子密度脂肪分數定量評估基線至18週肝臟脂肪含量的絕對變化。其他代謝異常性脂肪性肝炎臨床試驗的主要終點一般包括測量肝臟脂肪含量及／或肝臟生物標誌物(包括谷丙轉氨酶、谷草轉氨酶及 $\gamma$ -谷氨醯轉肽酶)，以評估治療後的肝功能。因此，HTD1801的代謝異常性脂肪性肝炎臨床計劃的主要終點大致與代謝異常性脂肪性肝炎適應症的其他全球臨床試驗一致。儘管就Intercept的ocaliva(最終遭美國食品藥品監督管理局拒絕批准)經過多輪討論後，代謝異常性脂肪性肝炎治療療效的計量近期取得進展，惟此舉對HTD1801的臨床開發並無影響，原因為(i)我們的初步臨床結果顯示HTD1801於低密度脂蛋白、血糖控制標誌物及體重等方面有進一步顯著改善，且不顯毒性；及(ii) HTD1801代謝異常性脂肪性肝炎臨床項目的主要終點與代謝異常性脂肪性肝炎適應症的其他全球臨床試驗一致。

試驗設計。共計100名患有代謝異常性脂肪性肝炎合併2型糖尿病的受試者按1：1：1比例隨機接受不同劑量的HTD1801(500毫克或1,000毫克)或安慰劑，18週時限內一日給藥兩次。該試驗將33名受試者納入一日兩次500毫克HTD1801治療組、34名受試者納入一日兩次1,000毫克HTD1801治療組及33名受試者納入安慰劑組。IIa期臨床試驗的主要入組標準包括：(1)核磁共振成像評估代謝異常性脂肪性肝炎的臨床診斷；(2)2型糖尿病的臨床診斷文件；及(3)身體質量指數為25千克／平方米以上。主要排除標準包括：(1)與代謝異常性脂肪性肝炎無關的肝臟疾病；(2)控制不良的2型糖尿病或1型糖尿病；(3)有酒精或藥物濫用或依賴史；(4)因任何原因無法進行核磁共振成像；或(5)有重大心血管疾病史。總體而言，88名受試者(87%)完成了研究，包括安慰劑組的32名受試者(97%)及兩組HTD1801治療組的56名受試者(82%)。研究中繼續以標準治療作為對HTD1801的「真實世界」評估。32%受試者繼續使用GLP-1或SGLT-2藥物治療，而52%受試者繼續使用他汀類。

試驗情況。HTD1801的IIa期臨床試驗已於二零一八年十一月在美國啟動，並已於二零二零年三月完成。

## 業 務

**療效數據。**下表概述與HTD1801 (1000毫克一日兩次劑量) 治療相關的主要有效性參數改善情況以及對代謝異常性脂肪性肝炎的肝臟組織學及合併症的影響預測。

參數	基線	較基線的減少	P 值 <sup>1</sup>	對肝臟組織學及合併症的影響預測
肝臟脂肪含量	19.6%	-24.1% (37% <sup>2</sup> ) <sup>4</sup>	0.011	改善纖維化及 非酒精性脂肪性肝病活動評分
MRI-cT1	942毫秒	-61毫秒(39% <sup>3</sup> ) <sup>4</sup>	0.019	
谷丙轉氨酶	62單位每升	-19單位每升(44% <sup>5</sup> )	0.007	
FIB-4	1.28	-0.11	不適用	改善2 型糖尿病/心血管風險
低密度脂蛋白膽固醇	107毫克/分升	-16毫克/分升	0.072	
HbA1c	7.4%	-0.6%	0.005	
體重	101.2千克	-3.5千克	0.012	
甘油三酯	174毫克/分升	-18%	0.120	

縮寫：cT1：校正後的T1值；

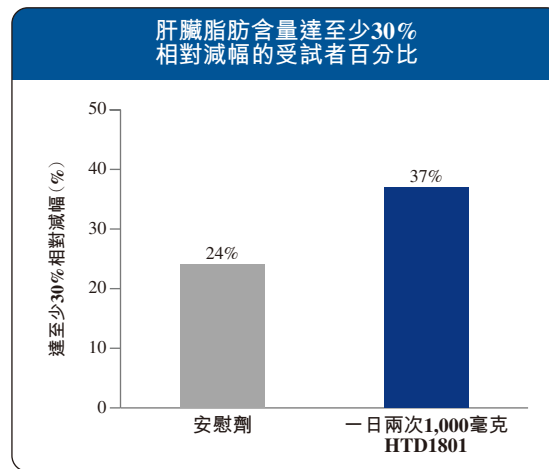
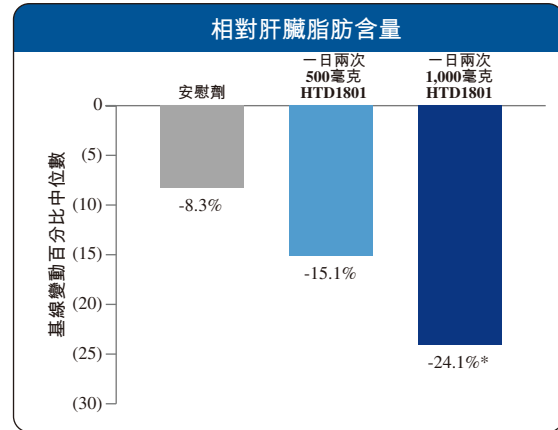
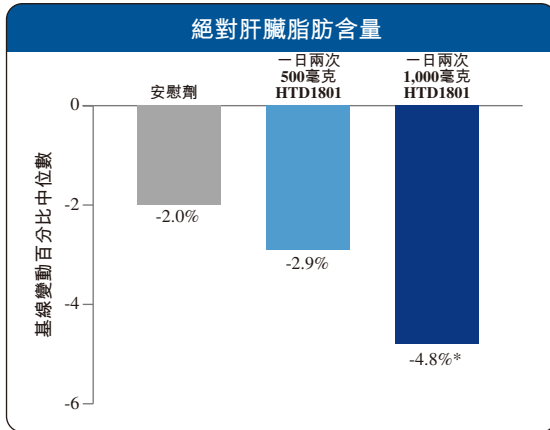
附註：<sup>1</sup>與安慰劑對比；<sup>2</sup>達至少30%相對減幅；<sup>3</sup>達至少80毫秒百分比減幅；<sup>4</sup>佔隨機接受HTD1801治療的全部患者的22%與佔隨機接受安慰劑的全部患者的12%均達致肝臟脂肪含量及cT1標準；<sup>5</sup>達至少17單位每升百分比減少

P值界定為在無影響或無差異(零假設)的假設下，獲得的結果等於或遠大於實際觀察所得結果的概率。P代表概率，用作衡量各組偶然觀察到的任何差異的可能性。在統計學上，P值小於0.05表示觀察到的模型顯著，而P值大於0.05則表明零假設屬真實；因此在統計上觀察到的模型不顯著。P值越高，所生成的數據於零假設下發生的可能性越小。

資料來源：公司數據

根據核磁共振成像質子密度脂肪分數的評估，在代謝異常性脂肪性肝炎合併2型糖尿病受試者中使用HTD1801治療令肝臟脂肪含量得到有意義的改善。核磁共振成像質子密度脂肪分數普遍用於評估代謝異常性脂肪性肝炎在早期概念驗證臨床研究的治療作用，且已被證明與組織學上的肝臟脂肪變性等級密切相關。基於初步分析(如下圖所示)，觀察到整個治療期間及隨訪期間一日兩次1,000毫克HTD1801組與安慰劑(p=0.011)之間的治療差異，達到了研究的主要終點。接受一日兩次1,000毫克HTD1801組的平均絕對肝臟脂肪含量降低-4.8%，較安慰劑組的降幅-2.0%出現統計學意義上的更顯著下降。安慰劑組及接受一日兩次HTD1801 (500毫克及1,000毫克)組的肝臟脂肪含量較基線(19.6%)而言相對變化分別為8.3%、15.1%及24.1%。接受HTD1801治療患者(52%)的核磁共振成像應答標準較安慰劑(24%)達致2倍以上。此外，37%的受試者在接受一日兩次1,000毫克HTD1801的治療後，肝臟脂肪含量下降至少30%，預示對代謝異常性脂肪型肝炎的組織學療效。治療後肝臟脂肪含量較基線而言越低則療效越理想。

## 業 務

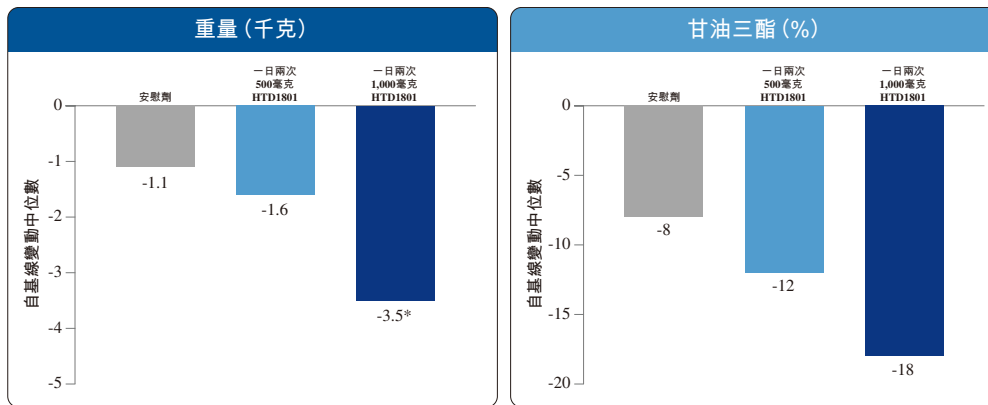


附註： \*  $p < 0.05$

資料來源：公司數據

## 業 務

於該研究中，一日兩次1,000毫克HTD1801僅在18週內便可減重3.5千克，且較安慰劑在甘油三酯上有顯著改善，兩者均為心血管疾病的獨立危險因素。下圖說明整個治療期間及隨訪期間次要終點參數自基線的變化。治療後減重越多及甘油三酯自基線的改善越大表明療效越理想。



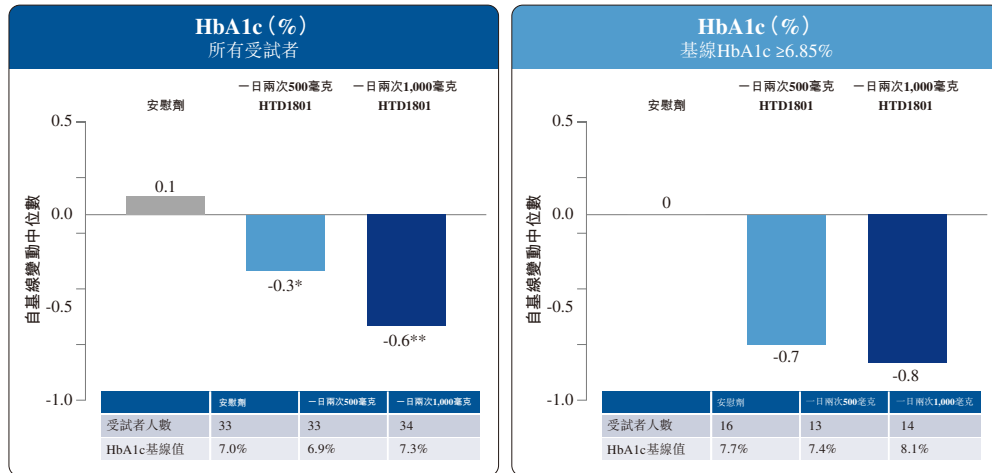
附註： \*  $p < 0.05$

資料來源：公司數據

鑒於代謝異常性脂肪性肝炎受試者中頻繁出現葡萄糖耐量受損及2型糖尿病，評估HTD1801對血糖參數的影響相當重要。HTD1801對糖代謝有明顯的積極作用。具體而言，如下圖所示，觀察到一日兩次1,000毫克HTD1801使得糖化血紅蛋白平均水平下降(-0.6%)，與安慰劑相比具有顯著的統計學意義。一日兩次1,000毫克HTD1801改善空腹血糖的趨勢亦顯而易見，但與安慰劑之間的差別無顯著統計學意義。該等血糖改善作用在基線血糖控制較差的患者中更顯著。

## 業 務

下圖列示整個治療期間及隨訪期間主要生物標誌物自基線的變化。治療後HbA1c自基線減少越多表明療效越理想。



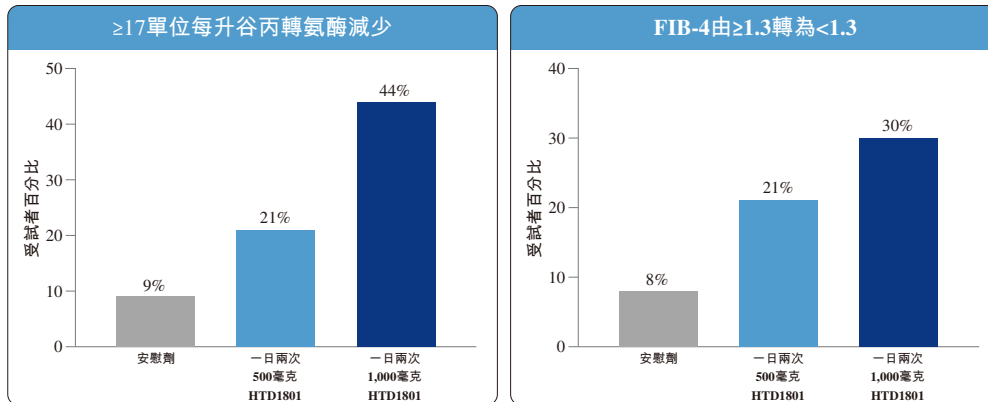
附註： \*  $p < 0.05$

*P*值界定為在無影響或無差異(零假設)的假設下，獲得的結果等於或遠大於實際觀察所得結果的概率。*P*代表概率，用作衡量各組偶然觀察到的任何差異的可能性。在統計學上，*P*值小於0.05表示觀察到的模型顯著，而倘*P*值大於0.05則表明其未能否定零假設；因此在統計上觀察到的模型不顯著。*P*值越高，所生成的數據於零假設下發生可能性越小。

資料來源：公司數據

HTD1801對肝臟脂肪的有利效果伴隨著肝臟健康的額外獲益，包括肝臟生物化學(谷丙轉氨酶、谷草轉氨酶、 $\gamma$ -谷氨醯轉肽酶)及非入侵性纖維化標記物(「**FIB-4**」)方面。下圖體現了整個治療期間及隨訪期間HTD1801 500毫克及1,000毫克治療組谷丙轉氨酶的減少及FIB-4變化。超過三倍以上接受HTD1801治療的受試者的FIB-4低於1.3，這與組織學上出現嚴重纖維化的概率較低有關。約有5倍以上接受HTD1801治療的受試者的谷丙轉氨酶減少數值高於17單位每升，這亦與組織學上出現嚴重纖維化的概率較低有關。治療後谷丙轉氨酶減少越多及FIB-4自基線降低越多表明療效越理想。

## 業 務

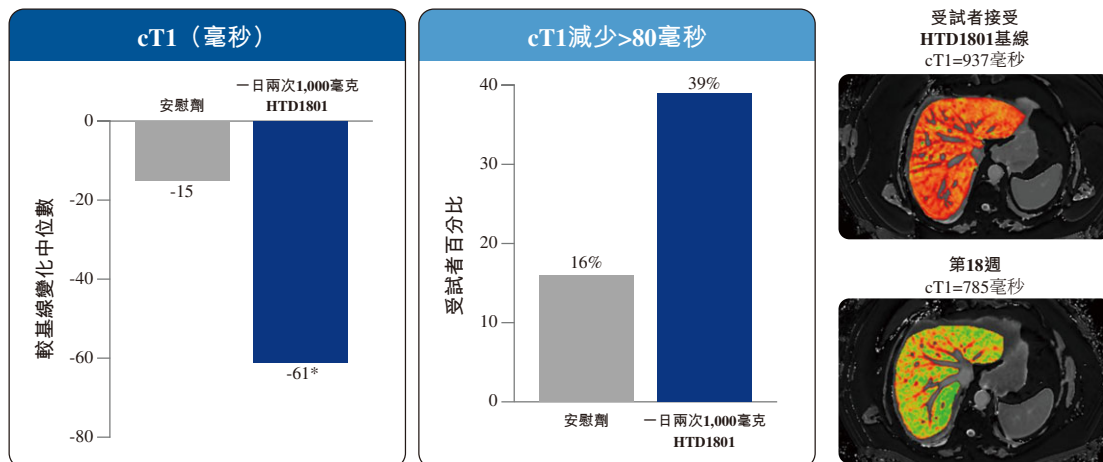


資料來源：公司數據

校正後的T1（「cT1」）為一項用於評估肝臟炎症及纖維化的核磁共振成像定量指標。先前研究曾報道，cT1減少>80毫秒與非酒精性脂肪性肝病活動評分及纖維化的組織學改善顯著相關，且cT1水平與代謝異常性脂肪性肝炎患者的臨床結局（肝臟及心血管疾病）有關。HTD1801的臨床研究結果表明，僅18週治療後，與安慰劑相比，一日兩次1,000毫克HTD1801的cT1顯著減少（-61毫秒對比-15毫秒， $p<0.05$ ）。一日兩次1,000毫克HTD1801組別中一個令人印象深刻的個案為，一名cT1基線為937毫秒的受試者第18週的cT1為785毫秒，減少了152毫秒。此外，與安慰劑相比，接受HTD1801的受試者中有更高比例在第18週的cT1減少了至少80毫秒（分別為39%及16%）。這些數據提供進一步證明，HTD1801有潛力改善代謝異常性脂肪性肝炎合併2型糖尿病患者的炎症及肝臟纖維化指標。

下圖列示整個治療期間及隨訪期間主要生物標誌物自基線的變化。治療後cT1自基線減少越多表明療效越理想。

### 顯著減少肝纖維炎(cT1)





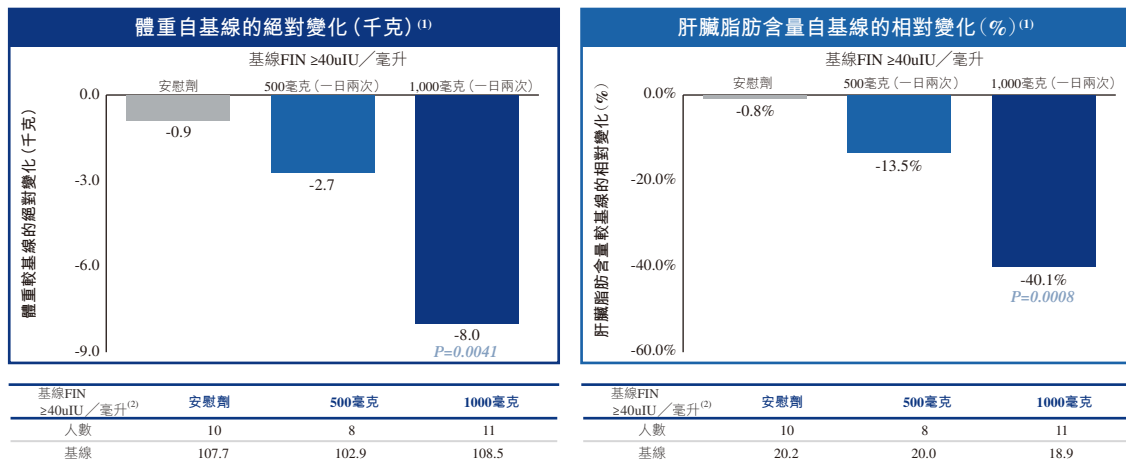
## 業 務

附註： $*p < 0.05$ 。P值從ANCOVA模型獲得，其中治療組別作為固定效應，且基線cT1及基線ALT作為協變量。P值界定為在無影響或無差異(零假設)的假設下，獲得的結果等於或遠大於實際觀察所得結果的概率。P代表概率，衡量各組偶然觀察到的任何差異的可能性。在統計學上，P值小於0.05表示觀察到的模型顯著，而P值大於0.05則表明零假設屬真實；因此在統計上觀察到的模型不顯著。P值越高，所生成的數據於零假設下發生的可能性越小。

縮略語：ALT，谷丙轉氨酶；ANCOVA，協方差分析；cT1，校正後的T1

資料來源：公司數據

另外，我們對患有高胰島素血症的亞組受試者進行事後分析。如下圖所示，結果顯示與安慰劑治療相比，經HTD1801治療後體重及肝臟脂肪含量自基線大幅下降。



附註：

- (1) 基於有效人數，於安慰劑組，人數=10；於500毫克(一日兩次)組，人數=7；於1,000毫克(一日兩次)組，人數=9；
- (2) 基於總人數，於安慰劑組，人數=10；於500毫克(一日兩次)組，人數=8；於1,000毫克(一日兩次)組，人數=11。

資料來源：公司數據

## 業 務

安全數據。該研究中發現，HTD1801總體安全且耐受良好。在整體研究中，約三分之二(67%)的受試者存在治療期間出現的不良事件。治療期間出現的不良事件在一日兩次1,000毫克HTD1801組中(76%，59次事件)較一日兩次500毫克HTD1801組(64%，47次事件)及安慰劑組(61%，47次事件)的發生率更高。與研究藥物相關的治療期間出現的不良事件在一日兩次1,000毫克HTD1801組中(50%，25次事件)較一日兩次500毫克HTD1801組(24%，14次事件)及安慰劑組(15%，9次事件)更常見。最常見治療期間出現的不良事件及與治療有關的治療期間出現的不良事件為胃腸疾病(腹瀉及噁心)。95.5%的治療期間出現的不良事件為1級(輕度)及2級(中度)、3%的治療期間出現的不良事件為3級(重度)、1.5%的治療期間出現的不良事件為4級(危及生命)，而研究中概無治療期間出現的不良事件為5級(致命)。3級及4級的治療期間出現的不良事件與研究藥物無關。一日兩次1,000毫克HTD1801組與一日兩次500毫克HTD1801組及安慰劑組相比，胃腸道相關事件更為常見，除此之外，治療期間出現的不良事件的發生率較低，且整體與安慰劑組並無分別。研究期間沒有導致死亡的治療期間出現的不良事件。研究過程中出現三次治療期間出現的嚴重不良事件，每個治療組有一位受試者，顯示嚴重不良事件發生率較低。此外，HTD1801的嚴重不良事件發生率與安慰劑組相同，且該等事件均被視為與研究藥物無關，原因為並無觀察到該等事件具固定模式。此外，導致研究藥物中斷的治療期間出現的不良事件在一日兩次1,000毫克HTD1801組中(18%)較一日兩次500毫克HTD1801組(3%)及安慰劑組(3%)亦更常見，詳情如下表所示。

首選語，n (%) <sup>(1)</sup>	HTD1801 500毫克(N=33)	HTD1801 1000毫克(N=34)	安慰劑 (N=33)
<b>任何導致研究藥物中斷的</b>			
治療期間出現的不良事件 . . . .	<b>1 (3%)</b>	<b>6 (18%)<sup>(2)</sup></b>	<b>1 (3%)</b>
腹瀉 . . . . .	0	2 (6%)	0
腹脹 . . . . .	0	1 (3%)	0
胃食管反流病 . . . . .	1 (3%)	0	0
黑糞症 . . . . .	0	1 (3%)	0
心肌梗塞 . . . . .	0	1 (3%) <sup>(3)</sup>	0
膀胱移行細胞癌 . . . . .	0	0	1 (3%)
頭痛 . . . . .	0	1 (3%)	0
皮疹 . . . . .	0	1 (3%)	0

附註：

- (1) 百分比基於隨機分配至各組的受試者人數。
- (2) 一名受試者可能面臨兩種或以上不良事件。
- (3) 此為導致研究藥物終止的4級治療期間出現的不良事件。心肌梗塞的4級治療期間出現的不良事件與研究藥物無關。

HTD1801.PCT014：在美國、香港、墨西哥及中國內地評估HTD1801對患有代謝異常性脂肪性肝炎伴有肝纖維化合併2型糖尿病或糖尿病前期的成年受試者的有效性及安全性的IIb期研究。

概覽。此為一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的IIb期研究，旨在評估HTD1801對患有代謝異常性脂肪性肝炎伴有肝纖維化合併2型糖尿病或糖尿病前期的成年受試者在組織學方面的改善效果。預期臨床地點將設於美國、香港、墨西哥及中國內地。

## 業 務

試驗設計。該研究計劃在美國、香港、墨西哥及中國內地招募約210名受試者，受試者經活檢證實患有代謝異常性脂肪性肝炎並有證據表明患有第2或第3期肝纖維化。受試者計劃以2:1的比例隨機接受HTD1801 1,250毫克(一日兩次)或安慰劑(一日兩次)，持續時間長達60週。主要終點是非酒精性脂肪性肝病活動評分(「NAS」)降低 $\geq 2$ 分，其中小葉炎症或氣球樣變降低 $\geq 1$ 分，纖維化無惡化；或代謝異常性脂肪性肝炎緩解，按總體組織病理學解釋定義為「無脂肪肝病」或「脂肪肝病(單純或獨立的脂肪變性)無脂肪性肝炎」，氣球樣變的NAS為0，炎症為0-1且纖維化無惡化。IIb期臨床試驗的主要入組標準包括：(1)代謝異常性脂肪性肝炎於第0日前不超過6個月獲得的肝臟活檢的中心讀數後的臨床診斷；(2)2期或3期纖維化的組織學證據(定義見纖維化代謝異常性脂肪性肝炎關鍵排名數字評分)；(3)篩查2型糖尿病或糖尿病前期時篩查前至少6個月或篩查糖尿病前期時的臨床診斷；及(4)身體質量指數為25千克/平方米以上(亞洲受試者23千克/平方米以上)。主要排除標準包括：(1)纖維化4期；(2)有酒精或藥物濫用或依賴史；(3)與代謝異常性脂肪性肝炎無關的肝臟疾病；(4)有重大心血管疾病史；(5)有1型糖尿病史；或(6)無法或不願接受兩次計劃肝臟活檢或一次計劃活檢(倘於入組時使用歷史肝臟活檢確認資格)。對臨床試驗受試者進行肝臟活檢存在挑戰，包括成像測試的不穩定性、受試者進行活檢的意願、檢測出適合納入研究的組織學疾病的嚴重性、病理學家之間的評分差異(倘有多名病理學家參與)，及特定病理學家對活檢的組織學分期的主觀性/不一致性。然而，我們認為其對臨床試驗並無影響，因為我們透過下列方式解決有關挑戰：(i)透過接觸若干臨床地點並教育潛在受試者有關開展活檢的一般程序、活檢對確診及疾病的嚴重程度以及受試者整體健康的重要性，加強與潛在受試者的交流；(ii)為每個研究地點提供預先算法，旨在幫助檢測病情足夠嚴重的受試者，並排除不適合進行肝臟活檢的受試者；(iii)提供各參數(包括但不限於谷草轉氨酶、fibroscan-谷草轉氨酶評分及FIB-4)的解釋指南及有理由認為病情足夠嚴重的患者的臨界值，以避免成像測試的不穩定性；及(iv)經由一名病理學家評估患者的肝臟活檢，以避免評分者在組織學分期方面的差異及成像測試的不穩定性。

試驗狀態。該臨床試驗於二零二二年十二月在美國及於二零二三年十月在香港啟動，目前正在招募受試者，並無中期數據可供分析。截至二零二三年十一月二十三日，我們已在美國招募150名受試者並啟動54個臨床地點，且亦在香港招募兩名受試者並啟動兩個臨床地點。我們於二零二三年九月八日獲得中國內地國家藥品監督管理局的新藥臨床試驗申請批准。於二零二三年七月十一日，我們已提交新藥臨床試驗申請以在墨西哥啟動伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎IIb期研究(HTD1801.PCT014)。我們擬於二零二三年十二月在墨西哥四個臨床地點及中國內地四個臨床地點啟動IIb期多中心臨床試驗。完成代謝異常性脂肪性肝炎IIa期臨床試驗與啟動IIb期臨床試驗之間的時間相隔甚久是由於我們將資源優先分配予用於治療2型糖尿病的HTD1801的臨床開發。

### 2型糖尿病

HTD1801.PCT102：一項Ib期研究，旨在評估HTD1801對中國2型糖尿病患者的安全性、耐受性、藥物代謝動力學及藥物效應動力學

概覽。一項單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、多劑量、多次量的Ib期研究，旨在評估HTD1801針對中國2型糖尿病患者的安全性、耐受性、藥物代謝動力學及藥物效應動力學特徵。安全性評估為本研究的主要目的。

## 業 務

試驗設計。HTD1801.PCT102包括A部分研究(分為500毫克、750毫克及1,000毫克三個HTD1801治療劑量組)及B部分研究(一個1,000毫克HTD1801治療劑量組)。共計48名飲食及運動療法結果不佳的2型糖尿病早期患者入組本研究。就A部分研究而言，36名未接受治療的2型糖尿病患者按每組9人隨機分為4組。各組連續口服28日，每日兩次，每次服用相隔10至14小時。就B部分研究而言，12名接受二甲雙胍穩定劑量治療不少於3個月的2型糖尿病患者入組兩個組別，9名患者歸入1,000毫克HTD1801劑量組，及3名患者歸入安慰劑組。各組連續口服28日，每日兩次，每次服用相隔10至14小時，同時維持相同的二甲雙胍治療。

該Ib期臨床試驗的主要終點為評估不良事件、試驗測試價值(包括血液學、血液生物化學、血糖、糖基化血紅蛋白、凝血功能、尿液分析)、心電圖測試、生命體徵及身體檢查。Ib期臨床試驗主要入組標準包括：(1)於試驗前簽訂告知同意書，並完全了解試驗的內容、過程及可能的不良反應；(2)可根據試驗手冊要求完成研究；(3)受試者(包括伴侶)由篩查起自願使用有效避孕措施，直至研究藥物最後一劑注入後90日；(4)男性及女性受試者簽訂告知同意書時為18歲(含18歲)至75歲(含75歲)之間；(5)篩查時，男性受試者體重不低於50千克，女性受試者體重不低於45千克，身體質量指數 $\geq 18$ 千克/平方米；(6)根據1999年世界衛生組織標準確診罹患2型糖尿病；(7)篩查時： $7.0$ 毫摩爾/升 $\leq$ 空腹血糖 $\leq 13.3$ 毫摩爾/升， $7.5\% \leq$ 糖化血紅蛋白 $\leq 11.5\%$ ；及(8)通過超聲波診斷為脂肪肝的患者。主要排除標準包括但不限於：(1)對多種藥物及食物過敏，或對研究中藥物活性成分或研究者釐定的賦形劑過敏；(2)篩查前一年內進行腸胃手術或其他腸胃相關手術，篩查前六個月內進行對該研究可能造成影響的其他外科手術，或計劃於入組後三個月內進行外科治療；(3)篩查前三個月內損失大量血液( $>400$ 毫升)、接受輸血、或使用血產品，(4)篩查前30日內大量飲酒；(5)篩查前一年內有過度使用或依賴藥物史；或(6)研究者認為受試者存在不適合參與該試驗的因素。

試驗狀態。該Ib期臨床試驗於二零二二年六月啟動，並於二零二二年九月完成，有49名患者入組。

安全數據。未接受治療的患者及接受穩定二甲雙胍治療的患者均於連續28日的HTD1801治療中展現出良好的安全性及耐受性。最常見治療期間出現的不良事件為1至2級的腸胃反應。

療效數據。HTD1801在此相對較短的治療期中亦展現出明顯改善代謝的潛力。於28日治療後，HTD1801組血糖空腹及餐後2小時的血糖水平相對基線呈現劑量依賴性的降低。此外，總膽固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白膽固醇及非高密度脂蛋白膽固醇亦呈現劑量依賴性的下降。

## 業 務

### HTD1801.PCT103：一項II期、多中心、隨機、雙盲研究，旨在評估HTD1801對中國內地2型糖尿病受試者的有效性及安全性

概覽。為一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑平行對照的II期研究，旨在評估於12週治療後，HTD1801對2型糖尿病患者的安全性及有效性。本研究的主要目的是評估HTD1801對2型糖尿病患者血糖控制的效果。

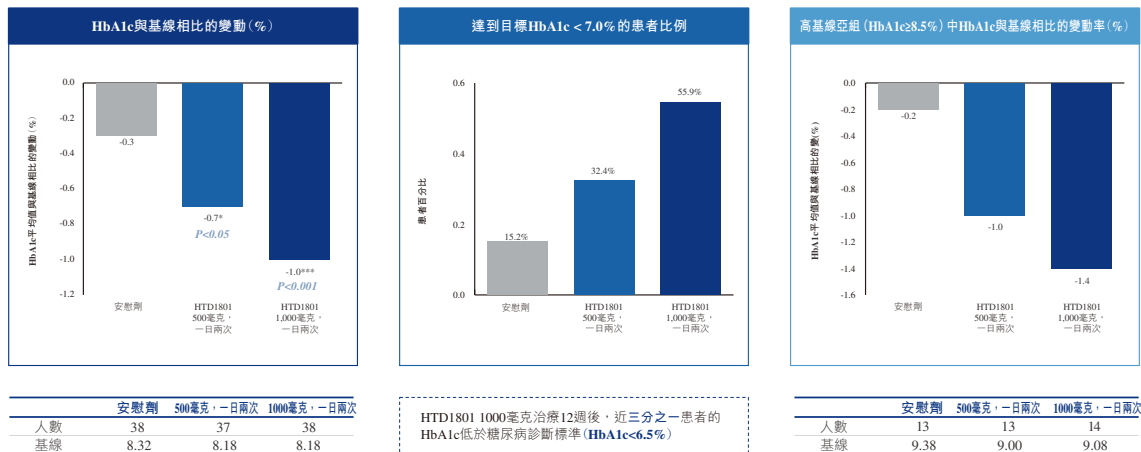
試驗設計。參與研究的受試者按1：1：1比例隨機接受500毫克HTD1801、1,000毫克HTD1801或安慰劑，一日兩次，為期12週。II期臨床試驗的主要終點是評估整個臨床試驗期間的糖化血紅蛋白（「HbA1c」）。II期臨床試驗的主要入組標準包括：(1) 簽署知情同意書時年齡在18歲(含)至75歲(含)的女性或男性受試者；(2) 按照1999年世界衛生組織標準確診為2型糖尿病；(3) 篩查前僅進行飲食及運動治療≥8週；(4) 糖化血紅蛋白標準：篩查時糖化血紅蛋白： $7.5\% \leq \text{糖化血紅蛋白} \leq 11.0\%$ ；隨機化前糖化血紅蛋白： $7.0\% \leq \text{糖化血紅蛋白} \leq 10.5\%$ ；(5) 空腹血糖標準：篩查時空腹血糖： $< 13.9$ 毫摩爾/升；隨機化前空腹血糖： $< 13.9$ 毫摩爾/升；(6) 篩查時身體質量指數為18至40千克/平方米(含最終值)；(7) 受試者同意在整個試驗過程中保持相同的飲食及運動習慣，願意並能夠準確使用家用血糖儀進行自我血糖監測及記錄；及(8) 有能力理解並願意簽署書面知情同意書並遵守研究方案。主要排除標準包括但不限於：(1) 1型糖尿病，或特定類型的糖尿病(如胰腺損傷引起的糖尿病、庫欣綜合徵或肢端肥大症引起的糖尿病等)；(2) 篩查前6個月內存在糖尿病酮症酸中毒或高血糖高滲狀態；(3) 篩查前6個月內患有增殖性視網膜病變或黃斑變性、嚴重糖尿病神經病變、糖尿病足或不穩定或需要治療的間歇性跛行；(4) 篩查前12個月內有≥2次3級低血糖發作史；(5) 篩查時任何可能導致溶血或紅細胞不穩定而干擾糖化血紅蛋白檢測的病症，例如溶血性貧血；或(6) 研究者認為不適宜參加本試驗的其他情況。

試驗狀態。II期臨床試驗於二零二二年三月在中國內地啟動，於二零二三年一月完成，有113名患者入組。被分配至安慰劑、500毫克及1,000毫克組的隨機化受試者人數分別為38人、37人及38人。合計110名受試者完成研究(安慰劑組的1名受試者及500毫克組的2名受試者提前退出研究)。

療效數據。HTD1801在改善2型糖尿病受試者的葡萄糖代謝方面具有強大的治療效果，包括HbA1c及血糖水平出現統計學意義上的顯著下降。我們亦觀察到其他疾病相關參數得到改善，包括肝臟生物標誌物(谷丙轉氨酶、谷草轉氨酶、 $\gamma$ -谷氨醯轉肽酶)降低及血脂水平改善，如低密度脂蛋白膽固醇及非高密度脂蛋白膽固醇水平降低。

## 業 務

於治療期間，HTD1801 500毫克及1,000毫克(一日兩次)組的受試者HbA1c水平相對基線有所下降，與安慰劑組相比具有統計學意義上的顯著優勢。於第12週，與安慰劑組相比，HTD1801 500毫克(一日兩次)及1,000毫克(一日兩次)治療組的HbA1c均大幅下降。如下表所示，與基線相比，500毫克(一日兩次)組的HbA1c(%)下降-0.7，而1,000毫克(一日兩次)組的HbA1c(%)下降-1.0。HTD1801治療組中，患者達到血糖控制目標(HbA1c<7%及<6.5%)的比例為1,000毫克治療組的55.9%及29.4%，而安慰劑組則分別為15.2%及6.1%。對於血糖控制較差(HbA1c≥8.5%)的高基線亞組患者而言，HTD1801亦顯現更好的改善糖代謝效果，與基線相比，經12週的HTD1801治療後，500毫克治療組及1,000毫克治療組的HbA1c分別降低1.0及1.4。結果表明，HTD1801治療具有明顯的劑量效應關係。

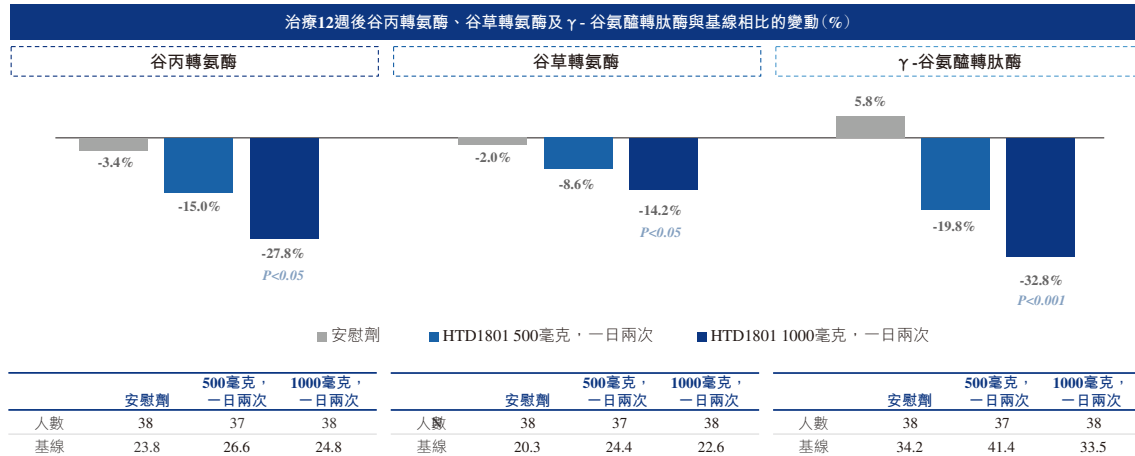


資料來源：公司數據

此外，如下表所示，於接受12週的HTD1801治療後，HTD1801 500毫克及1,000毫克(一日兩次)組的受試者肝臟生物標誌物(谷丙轉氨酶、谷草轉氨酶、 $\gamma$ -谷氨醯轉胺酶)相對基線亦呈現劑量依賴性的降低，與安慰劑組相比具有統計學意義上的顯著優勢。於12週的HTD1801治療後，即使肝酶正常者的肝功能亦有所改善。HTD1801組中，總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇及非高密度脂蛋白膽固醇均出現類似的顯著降低。

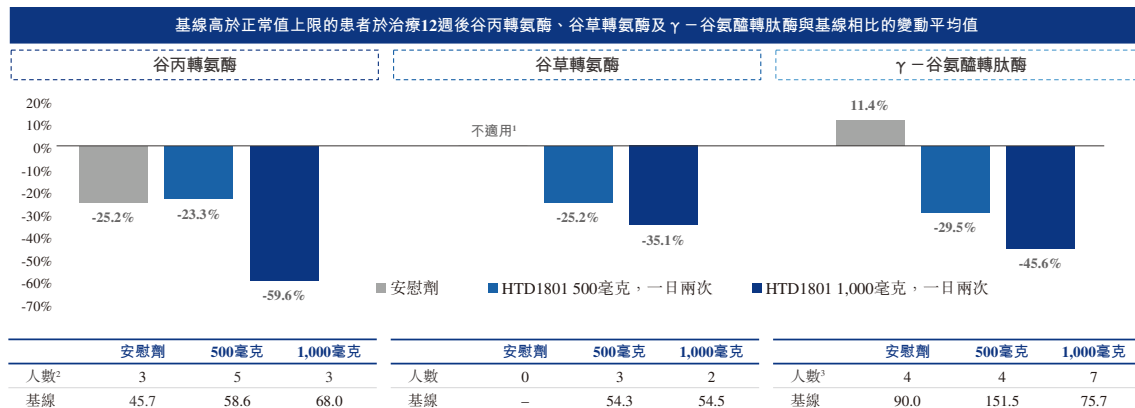
## 業 務

### 谷丙轉氨酶、谷草轉氨酶及 $\gamma$ -谷氨醯轉胺酶與基線相比的變動



資料來源：公司數據

於接受12週的HTD1801治療後，肝臟生物化學異常的患者亦觀察到有進一步改善。如下所示，於治療12週後，HTD1801 1,000毫克(一日兩次)組的谷丙轉氨酶、谷草轉氨酶及  $\gamma$ -谷氨醯轉胺酶與基線相比的變動平均值較安慰劑組有明顯改善。因此，HTD1801治療改善肝臟發炎及損傷(谷丙轉氨酶、谷草轉氨酶及  $\gamma$ -谷氨醯轉胺酶)的指標，特別是與伴有2型糖尿病的代謝異常性脂肪性肝病患者的風險及頻繁重疊相關。



附註：

1. 該亞組並無受試者入組。
2. 療效基於第12週的有效人數(人數=3、4、3)，而基線則分別為安慰劑、500毫克治療組及1,000毫克治療組的入組人數(人數=3、5、3)。
3. 療效基於第12週的有效人數(人數=4、4、6)，而基線則分別為安慰劑、500毫克治療組及1,000毫克治療組的入組人數(人數=4、4、7)。

資料來源：公司數據

## 業 務

安全數據。HTD1801於500毫克及1,000毫克(一日兩次)組普遍有良好的耐受性。該等受試者中有13名(11.5%)報告了可能與HTD1801相關的治療期間出現的不良事件，其中5名來自安慰劑組(13.2%)，兩名來自HTD1801 500毫克(一日兩次)組(5.4%)及6名來自HTD1801 1,000毫克(一日兩次)組(15.8%)。所有與藥物相關的治療期間出現的不良事件均為1級或2級，概無報告與藥物相關的嚴重不良事件。II期臨床試驗中概無發生危及生命的不良事件，亦無任何導致受試者永久終止試驗的不良事件。

### 原發性硬化性膽管炎

HTD1801.PCT003：在美國及加拿大患有原發性硬化性膽管炎的成年受試者中進行兩種劑量的HTD1801(500毫克(一日兩次)及1,000毫克(一日兩次))與安慰劑比較的II期研究

概覽。此為一項為期18週的II期、多中心、隨機、雙盲、概念驗證研究，對美國及加拿大患有原發性硬化性膽管炎的成年受試者進行兩種劑量的HTD1801(500毫克(一日兩次)及1,000毫克(一日兩次))與安慰劑的比較。主要終點是鹼性磷酸酶自基線至第6週的絕對變化。

試驗設計。研究設計包括最初的隨機、雙盲、安慰劑及劑量對照的平行組期(第1階段)，之後為劑量對照的延長期(第2階段)，接著為安慰劑對照的隨機撤藥期(第3階段)。在第1階段，受試者被隨機分配接受500毫克、1,000毫克的HTD1801或匹配的安慰劑，一日兩次，為期6週。主要分析是基於這個最初的6週隨機、雙盲、安慰劑及劑量對照的平行組期。在第2階段，之前隨機分配至500毫克(一日兩次)或1,000毫克(一日兩次)組的受試者繼續以之前的劑量服用6週，而之前隨機分配至安慰劑組的受試者被重新隨機分配接受6週的500毫克(一日兩次)或1,000毫克(一日兩次)的HTD1801。在第3階段，受試者被重新隨機分配，或繼續其在第2階段接受的活性藥物治療，或被分配到安慰劑組。在整個為期18週的研究中，每兩週進行一次療效評估和安全性監測的臨床訪視，並在最後一次服用研究藥物後30日進行最後的隨訪評估。共有59名受試者被隨機納入該研究。II期臨床試驗的主要入組標準包括：(1)年齡介乎18至75歲的男性或女性；(2)經臨床診斷為原發性硬化性膽管炎的受試者，其慢性膽囊炎病程超過6個月，且磁力共振胰膽管造影／內窺鏡逆行胰膽管造影顯示硬化性膽管炎；(3)曾接受內窺鏡檢查或病歷顯示患有炎症性腸病≥6個月的受試者；部分梅奧評分(評估現時潰瘍性結腸炎嚴重性的指標)為0-4分(含此兩個數值)的受試者；正在服用5-氨基水楊酸類藥物、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤或甲氨蝶呤生物制劑的受試者，且病情穩定3個月；(4)血清鹼性磷酸酶≥1.5倍正常值上限；(5)能夠理解及簽署書面知情同意書；(6)接受允許的併用藥物，但必須在基線就診前28日內穩定接受治療，熊去氧膽酸除外，必須在基線就診前至少六週內穩定接受治療。主要排除標準包括：(1)既往臨床檢查中有記錄的繼發性硬化性膽管炎(如缺血性膽管炎、復發性胰腺炎、導管內結石病、嚴重細菌性膽管炎、手術或鈍性腹部創傷、復發性化膿性膽管炎、膽總管結石病、化學製劑引起的中毒性硬化性膽管炎或任何其他原因引起的繼發性硬化性膽管炎)；(2)小導管原發性硬化性膽管炎；(3)存在經皮引流管或膽管支架；(4)有膽管癌病史，

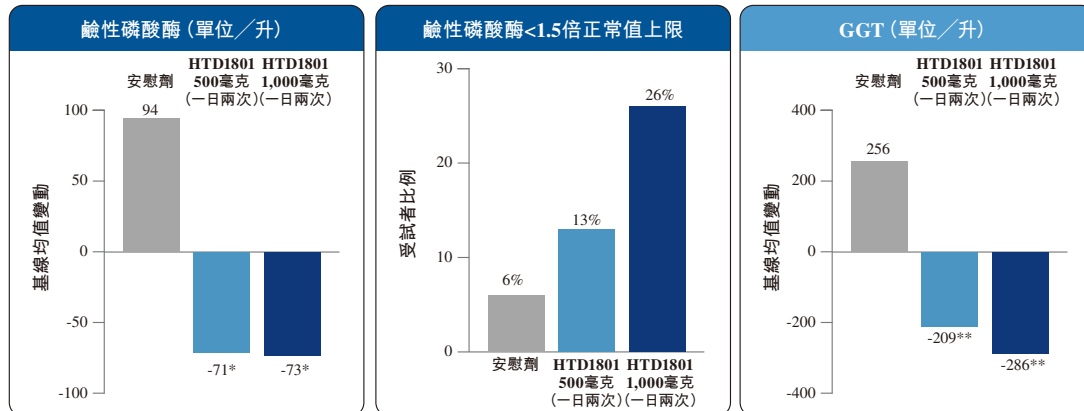


## 業 務

或經磁共振膽管造影術／內鏡逆行胰膽管造影術檢查，臨床懷疑一年內有新的顯性狹窄；如果穩定期 $\geq 1$ 年，存在顯性狹窄但無內鏡逆行胰膽管造影術膽管癌證據，亦可接受；(5)篩查前60日內有升支膽管炎；(6)有酗酒或藥物濫用或依賴史；(7)曾接受或計劃接受肝臟移植手術；由其他原因導致的慢性肝病，包括酒精性肝病、代謝異常性脂肪性肝炎、原發性膽汁性膽管炎、自體免疫性肝炎；(8)血小板計數低於125,000／立方毫米，白蛋白低於3.0克／分升，國際正常化比率 $>1.2$ ，或有腹水或腦病史，或有食道靜脈曲張出血史；或(9)嚴重活動性炎症性腸病或在過去90日內結腸炎活動加劇，需要在基線治療基礎上加強治療。

試驗狀態。我們於二零一八年二月在美國及加拿大啟動了HTD1801治療原發性硬化性膽管炎的II期臨床試驗，並於二零二零年八月完成該試驗。

療效數據。下圖列示整個治療期間及隨訪期間主要生物標誌物自基線的變化。臨床試驗研究表明膽汁淤積及肝損傷的關鍵指標於第6週出現改善。具體而言，與安慰劑組相比，HTD1801 500毫克(一日兩次)及1,000毫克(一日兩次)組別的鹼性磷酸酶自基線至第6週均觀察到出現具有臨床意義且在統計學意義上的顯著下降。與安慰劑組相比，活性治療組的鹼性磷酸酶響應更明顯，早在第2週就顯示，並持續到第6週，兩個HTD1801治療組在各次訪視時的反應程度相似。於第6週HTD1801 500毫克(一日兩次)及1,000毫克(一日兩次)組中鹼性磷酸酶 $<1.5$ 倍正常值上限的患者百分比均遠高於安慰劑組。此外，與安慰劑組相比，HTD1801 500毫克( $p=0.0082$ )及HTD1801 1,000毫克( $p=0.0007$ )組的GGT自基線至第6週出現下降。



附註：\*  $p < 0.05$ ；\*\*  $p < 0.001$

$P$ 值界定為在無影響或無差異(零假設)的假設下，獲得的結果等於或遠大於實際觀察所得結果的概率。 $P$ 代表概率，用作衡量各組偶然觀察到的任何差異的可能性。在統計學上， $P$ 值小於0.05表示觀察到的模型顯著，而 $P$ 值大於0.05則表明零假設屬真實；因此在統計上觀察到的模型不顯著。 $P$ 值越高，所生成的數據於零假設下發生的可能性越小。

資料來源：公司數據

## 業 務

安全數據。大多數治療期間出現的不良事件嚴重程度為輕度或中度，且研究員認為與研究藥物無關。在安慰劑治療期間，35名受試者中有18名(51%)報告了治療期間出現的不良事件；在HTD1801 500毫克(一日兩次)治療期間，22名受試者中有14名(64%)報告了治療期間出現的不良事件；在HTD1801 1,000毫克(一日兩次)治療期間，31名受試者中有20名(65%)報告了治療期間出現的不良事件(見下表)。

### 治療期間出現的不良事件概要(安全性人群)

存在下列情況的受試者人數(%)：	HTD1801		
	安慰劑 (人數=35) <sup>a</sup>	500毫克 (一日兩次) (人數=22) <sup>a</sup>	1,000毫克 (一日兩次) (人數=31) <sup>a</sup>
治療期間出現的不良事件.....	18(51)	14(64)	20(65)
與研究藥物相關的治療期間出現的 不良事件.....	7(20)	5(23)	9(29)
導致研究終止的治療期間出現的 不良事件.....	4(11)	1(5)	3(10)
重度治療期間出現的不良事件.....	2(6)	1(5)	3(10)
與研究藥物相關的嚴重不良事件.....	0	0	0

a 總數人數=於任何研究期間接受既定治療的受試者人數。

附註：根據不良事件開始日期採取的治療對受試者進行概括。不良事件使用 MedDRA V20.1 進行編碼。治療期間出現的不良事件為開始服用研究藥物時或之後報告的事件。不良事件歸因於最近期接受的治療。

資料來源：研究員手冊、公司數據

### 原發性膽汁性膽管炎

HTD1801.PCT013：在美國對標準治療應答不足的原發性膽汁性膽管炎受試者進行的II期開放標籤、概念驗證研究

概覽。此為HTD1801的一項II期、多中心、單臂、12週、開放標籤、概念驗證研究，用於對標準治療應答不足的原發性膽汁性膽管炎成年受試者。主要終點為鹼性磷酸酶自基線的百分比變化。

試驗設計。24名受試者接受了至少一次HTD1801給藥，並納入一日兩次服用1,000毫克HTD1801組(意向治療人群)。應答不足的定義為：儘管已使用至少6個月的充分劑量的熊去氧膽酸，但鹼性磷酸酶 $\geq 1.5$ 倍正常值上限。受試者在過渡為HTD1801給藥前，在基線時停用熊去氧膽酸。平均而言，當以HTD1801給藥時，受試者平均服用較低劑量的熊去氧膽酸。主要入組標準包括：(1)臨床診斷為原發性膽汁性膽管炎，並經符合美國肝病研究協會實踐指南的病史證實，並經以下三項標準中的兩項證實：膽汁淤積的生化證據(鹼性磷酸酶活性升高)、抗線粒體抗體的存在，以及非化膿性膽管炎的組織病理學證據及中小型膽管的破壞(如果進

## 業 務

行了活檢)；(2)服用至少(13-15毫克/千克/日)穩定、足夠劑量的熊去氧膽酸至少6個月，且在服用熊去氧膽酸滿6個月(歷史值)後的任何時間及篩查時，血清鹼性磷酸酶至少 $\geq 1.5$ 倍正常值上限；如果歷史鹼性磷酸酶值是在研究開始前不到6個月作為標準治療的一部分獲得，則可對受試者進行篩查，並在篩查時獲得第二個鹼性磷酸酶值，且鹼性磷酸酶值之間必須至少間隔4週，且鹼性磷酸酶值必須 $\geq 1.5$ 倍正常值上限；(3)如果受試者正在服用膽固醇或其他膽汁酸螯合劑來治療瘙癢症，則必須在基線訪問前至少8週內每日服用不超過一次的穩定劑量，並必須願意及能夠在服用研究藥物之前或之後至少2小時服用膽固醇；(4)參與研究的育齡女性及男性必須同意在整個研究期間及停止研究藥物後三個月內至少使用兩種經批准的屏障避孕法或完全禁止性交(如果這是他們慣常及偏好的生活方式)，絕經後女性則必須有適當的證明文件；及(5)可提供同意書的受試者。主要排除標準包括但不限於：(1)非受控伴發自身免疫性肝炎，該受試者每日應服用不超過5毫克的潑尼松(或其他皮質類固醇的同等劑量)或每日不超過150毫克穩定劑量的硫唑嘌呤，並且血清谷丙轉氨酶應 $\leq 5$ 倍正常值上限；患有受控AIH的受試者入組人數將限於合共5名受試者；(2)有酗酒或濫用藥物史；(3)既往進行過肝移植或目前已列入肝移植名單；(4)有乙型或丙型慢性病毒性肝炎病史；(5)血小板計數 $\leq 150,000$ /立方毫米，白蛋白 $< 3.0$ 克/分升，國際正常化比率 $> 1.2$ ，或有腹水病史，或有腦病，或有靜脈曲張出血病史；或(6)研究者認為受試者患有任何其他臨床重大疾病或曾接受過任何治療，從而導致其不適合參加本研究或無法遵守給藥劑量及方案要求。

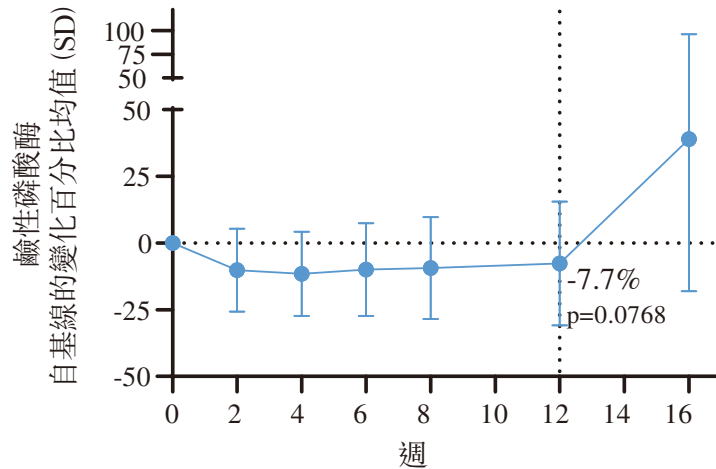
試驗狀態。我們於二零二一年五月在美國啟動II期原發性膽汁性膽管炎臨床試驗，並已於二零二二年五月完成該試驗。

療效數據。原發性膽汁性膽管炎II期臨床試驗呈現良好的療效數據。臨床試驗的隨訪期間(於此期間取消HTD1801治療)顯示，鹼性磷酸酶較基線顯著反彈，亦表明HTD1801的療效。因此，我們認為此對臨床開發並無影響。經過12週一日兩次服用1,000毫克HTD1801的治療，第12週時鹼性磷酸酶的主要終點變化百分比較基線顯示下降-7.7% ( $p=0.0768$ )，其中逾30%患者實現 $\geq 20\%$ 的降幅。在第二週研究早期觀察到鹼性磷酸酶有所改善，且於第6週觀察到下降-10.0% ( $p=0.0061$ )。儘管該降低趨勢一直維持至第12週，但差異不再具有統計學顯著性。第12週停用研究藥物後，在第16週的隨訪中觀察到鹼性磷酸酶明顯反彈至高於基線的水平，表明鹼性磷酸酶水平較基線有所較差。該反彈原因為HTD1801治療結束。此外，於第12週，在HTD1801治療中觀察到總膽紅素減少7.5%，同時免疫球蛋白M亦有所減少，而原發性膽汁性膽管炎患者的免疫球蛋白M濃度通常較高。原發性膽汁性膽管炎的受試者通常患有血脂異常。試驗結果顯示，HTD1801治療可降低低密度脂蛋白膽固醇、甘油三酯及總膽固醇水平。

## 業 務

下圖列示整個治療期間及隨訪期間主要終點自基線的變化：

主要終點：第12週鹼性磷酸酶自基線的變化百分比(意向治療人群)  
研究HTD1801.PCT013



資料來源：公司數據

安全數據。24名受試者服用至少一次HTD1801，並納入意向治療人群中。一日兩次服用1,000毫克HTD1801進行治療是安全的，總體耐受良好。研究過程中並無死亡病例。總體而言，23名(96%)受試者報告了治療期間出現的不良事件，大部分嚴重程度為輕度(58%)。一名受試者發生了COVID-19肺炎嚴重不良事件，須住院治療。兩名受試者發生了導致給藥終止的治療期間出現的不良事件，視為可能與研究藥物有關。一名受試者於第2週發生了食慾降低及腹瀉(治療期間出現的不良事件)，嚴重程度分別視為輕度和中度。該受試者中斷治療並於4週後完成安全性隨訪。相當一部分原發性膽汁性膽管炎患者有瘙癢症狀，會顯著影響生活質量。儘管本研究中的受試者於基線時普遍有輕度瘙癢症狀，但在第12週觀察過去24小時內平均瘙癢值及最嚴重的瘙癢值均有所改善，達到接近無瘙癢的水平。

### 高膽固醇血症

HTD1801.PCT004：隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心、劑量遞增多次給藥的Ib/IIa期研究，旨在評估HTD1801在澳大利亞患有高膽固醇血症的成年人中的安全性及耐受性

概覽。此為一項Ib/IIa期隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量遞增多次給藥的研究，旨在評估HTD1801對高膽固醇血症受試者的安全性、耐受性、藥物代謝動力學及藥物效應動力學。鑒於本研究入組的受試者是有高膽固醇血症病史的肥胖人士，故療效及藥物效應動力學終點的關注點為脂質代謝。由於除兩名(4%)受試者外，所有受試者的基線均為血糖和肝酶指標均正常，故糖代謝及肝功能探索性終點的關注點為安全性。

## 業 務

試驗設計。HTD1801口服給藥，第1日僅早餐後立即服用(單劑量250、500及1,000毫克，一日一次)，第2日至第27日(包括第27日)早晚餐後分別一日兩次服用(250、500及1,000毫克，一日兩次)，第28日僅早餐後立即服用(單劑量250、500及1,000毫克，一日一次)。收集基線(劑前)及劑後的藥物代謝動力學樣本。在此項I/II期研究中，有50名超重或肥胖的高膽固醇血症成年人患者入組接受HTD1801治療。在50名入組的受試者中，47名按計劃完成研究。Ib/IIa期臨床試驗的主要入組標準包括：(1)已發出書面知情同意書；(2)男性或女性首次給藥時年齡在18歲至70歲；(3)篩查時身體質量指數 $>25.0$ 千克/平方米及 $\leq 45.0$ 千克/平方米；及(4)有高膽固醇血症病史記錄，界定為低密度脂蛋白膽固醇 $\geq 2.59$ 毫摩爾/升。主要排除標準包括：(1)給藥前28日曾服用任何抗血脂異常藥物；(2)有總膽固醇 $\geq 10.35$ 毫摩爾/升或甘油三酯 $\geq 11.3$ 毫摩爾/升病史；(3)篩查時有臨床顯著心律失常病史或臨床顯著心電圖結果異常；(4)嚴重的外週或冠狀血管疾病；(5)篩查時或基線血壓有臨床顯著異常，界定為臥位血壓 $\geq 160/100$ 毫米汞柱或 $\leq 90/60$ 毫米汞柱；(6)篩查時有原發性甲狀腺功能減退症(促甲狀腺激素 $>$ 正常值上限，游離T4 $<$ 正常值下限)、原發性亞甲狀腺功能減退症(篩查時促甲狀腺激素 $>$ 上限或正常值，游離T4在正常範圍內)，或繼發性甲狀腺功能減退症(篩查時促甲狀腺激素 $<$ 正常值下限，游離T4 $<$ 正常值下限)；或(7)葡萄糖-6-磷酸脫氫酶(G6PD)缺乏症。

試驗狀態。我們於二零一八年三月在澳大利亞啟動了HTD1801治療高膽固醇血症的Ib/IIa期試驗，並於二零一八年十二月完成該試驗。

療效數據。在接受HTD1801治療的受試者中，血脂水平的下降通常呈現劑量依賴性。與安慰劑組相比，HTD1801各劑量組的甘油三酯、總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、非高密度脂蛋白膽固醇、極低密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白-a水平均觀察到有統計學意義上的顯著改善。肝酶方面，在28日的治療中並無觀察到谷丙轉氨酶或谷草轉氨酶的變化。糖代謝方面，僅有兩名受試者在進入研究時有2型糖尿病病史。所有其他受試者的基線血糖均為正常。概無接受HTD1801的受試者出現低血糖。該等結果展現出HTD1801治療有利於脂質代謝相關的療效終點。

## 業 務

### 按自基線的均值(標準差)百分比變動劃分的脂質代謝(療效人群)

第28日隨訪，按均值%(標準差)計	安慰劑人數=12	HTD1801		
		250毫克 (一日兩次) (人數=12)	500毫克 (一日兩次) (人數=12)	1,000毫克 (一日兩次) (人數=14)
非高密度脂蛋白膽固醇.....	10.8 (14.7)*	-2.9 (15.4)	-2.3 (14.5)	-10.4 (7.6)***
甘油三酯.....	39.9 (29.1)*	10.5 (38.1)**	15.1 (29.5)**	-1.6 (18.5)**
膽固醇.....	5.9 (14.0)	-3.6 (10.7)	-3.8 (10.9)	-8.2 (6.5)***
高密度脂蛋白膽固醇.....	-7.6 (16.7)	-7.0 (10.0)*	-6.9 (11.4)	-0.1 (8.3)
低密度脂蛋白膽固醇.....	-1.7 (18.5)	-5.2 (16.3)	-3.3 (13.3)	-10.4 (8.5)*
極低密度脂蛋白膽固醇.....	36.6 (36.9)	11.9 (40.6)	13.5 (28.7)	-2.6 (22.8)**
脂蛋白-a.....	42.9 (85.0)	-11.3 (32.3)	184.2 (394.6)	-15.8 (31.8)*

附註：基線為篩查隨訪與基線隨訪結果的平均值。最後觀察結轉乃用於計算缺失時間節點及無結果時間節點的數據。

\* P值≤0.05，根據治療隨時間變化的t檢驗計算得出。

\*\* P值≤0.05，根據治療差異對比安慰劑變化的t檢驗計算得出。

\*\*\* 兩次t檢驗的P值≤0.05。

資料來源：公司數據

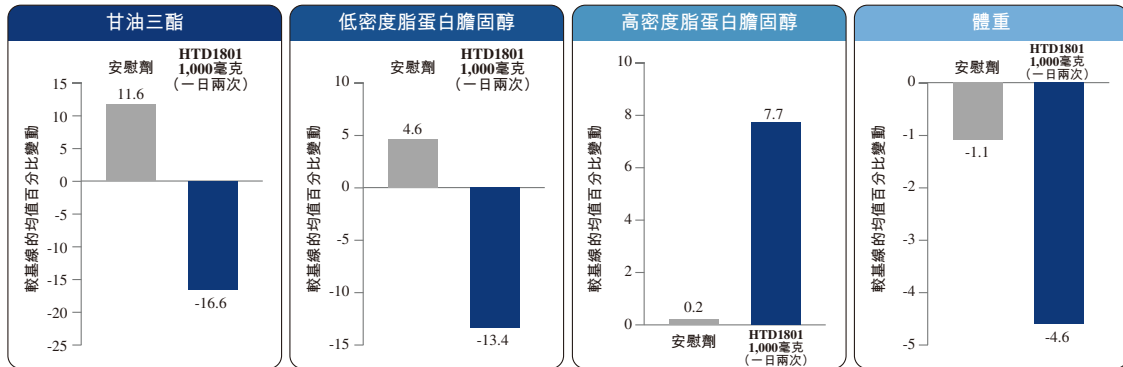
**安全數據。**大多數受試者在研究期間報告了至少一次治療期間出現的不良事件，但大部分治療期間出現的不良事件的嚴重程度為輕度，且研究員判定與研究藥物無關。安慰劑組12名受試者中有8名(66.7%)、250毫克HTD1801(一日兩次)組12名受試者中有10名(83.3%)、500毫克HTD1801(一日兩次)組12名受試者中有8名(66.7%)及1,000毫克HTD1801(一日兩次)組14名受試者中有11名(78.6%)報告了治療期間出現的不良事件。本研究中最常報告的治療期間出現的不良事件為頭痛，安慰劑組、250毫克HTD1801(一日兩次)組、500毫克HTD1801(一日兩次)組及1,000毫克HTD1801(一日兩次)組分別有5名、5名、4名及3名受試者報告了該事件。任何治療組中有兩名以上受試者報告的其他治療期間出現的不良事件包括頭暈、噁心、脹氣及食慾減退。治療期間出現的不良事件的總體發生率與治療或劑量組之間並無相關性，特定的器官分類中的治療期間出現的不良事件或單個治療期間出現的不良事件與治療或劑量組之間亦無相關性。研究期間並無出現死亡，且無受試者符合劑量遞增停止標準。

### **HTD1801.PCT012及HTD1801.PCT004的匯總分析—與嚴重高甘油三酯血症相關**

在HTD1801.PCT004(高膽固醇血症成年人Ib/IIa期研究，4週治療)及HTD1801.PCT012(代謝異常性脂肪性肝炎伴發2型糖尿病成年人IIa期研究，18週治療)的匯總分析(評估安慰劑、一日兩次500毫克HTD1801及一日兩次1,000毫克HTD1801)中，我們比較了1,000毫克HTD1801治療與安慰劑治療的結果。在基線高甘油三酯血症(高於200毫克/分升)受試者亞組中觀察到有臨床意義的甘油三酯降低(較基線的均值百分比變化為1,000毫克HTD1801一日兩次：-16.6%，及安慰劑：+11.6%)。此外，降低甘油三酯的同時，關鍵心血管代謝參數(例如體重、高密度脂蛋白膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇等)亦有所改善。鑒於這些合併症在嚴重高甘油三酯血症患者中普遍存在，這些有益效果亦為重要的考慮因素，支持HTD1801對於嚴重高甘油三酯血症的潛在療效。

## 業 務

### 有力的臨床證據支持HTD1801治療嚴重高甘油三酯血症 (基線甘油三酯>200毫克/分升的受試者)



資料來源：公司數據

### 許可證、權利及義務

我們已授予深圳市海普瑞藥業集團股份有限公司(「海普瑞」)一項獨家、可轉授(僅向海普瑞的全資子公司)、不可轉讓的HTD1801許可，用於在歐洲為非酒精性脂肪性肝炎和原發性硬化性膽管炎適應症進行商業化的各個方面。我們保留以下權利：(i)在全球範圍內研究及開發HTD1801；(ii)在全球範圍內生產HTD1801；(iii)於歐洲以外地區對針對任何適應症的HTD1801進行商業化；(iv)於歐洲任何地區就針對非酒精性脂肪性肝炎和原發性硬化性膽管炎以外的適應症的HTD1801進行商業化；及(v)就上述目的進出口HTD1801。有關更多詳情，請見本節「—合作協議—HTD1801對外授權協議」各段。

### 臨床開發計劃

我們將繼續推進核心產品HTD1801治療代謝及消化系統疾病的全球開發。就2型糖尿病項目而言，我們於二零二三年四月向國家藥品監督管理局提交Ib期及II期臨床結果以及III期研究方案。我們已於二零二三年十一月在中國內地啟動III期註冊試驗並計劃於二零二四年完成入組。就代謝異常性脂肪性肝炎項目而言，我們目前正在進行一項治療伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎的IIb期研究。我們已啟動美國及香港的臨床試驗地點，並計劃於二零二三年十二月啟動墨西哥及中國內地的臨床試驗地點。就嚴重高甘油三酯血症項目而言，我們計劃二零二三年末向美國食品藥品監督管理局提交新藥臨床試驗申請以於美國進行HTD1801 II期臨床試驗及於二零二四年啟動II期臨床試驗。

考慮到代謝異常性脂肪性肝炎及2型糖尿病的市場規模及潛在患者人群，我們已經並將會繼續將資源優先分配予HTD1801針對代謝異常性脂肪性肝炎及2型糖尿病適應症的臨床開發。我們目前正就我們自主研發的HTD1801針對代謝異常性脂肪性肝炎適應症開展IIb期臨床試驗，並可能就其III期臨床試驗尋求合作開發機會。於二零二三年十一月，我們在中國就我們自主研發的HTD1801針對2型糖尿病適應症啟動兩項III期臨床試驗(即一項為將HTD1801作為單獨治療，另一項為

## 業 務

將HTD1801作為二甲雙胍的附加治療)。我們計劃於二零二五年完成該兩項III期臨床試驗。我們目前並未計劃於中國境外開展2型糖尿病的臨床試驗及商業化。自二零二零年八月完成原發性硬化性膽管炎及二零二二年五月完成原發性膽汁性膽管炎的II期臨床試驗以來，HTD1801針對原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎適應症的臨床開發概無取得任何進展。考慮到我們的資源分配，我們並無即時開發計劃，亦不會將任何[編纂][編纂]分配予該兩種適應症，且正在物色與全球合作夥伴合作的機會，以於未來展開HTD1801針對原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎的臨床開發及商業化。截至最後實際可行日期，並無物色到任何合作夥伴。儘管於原發性膽汁性膽管炎II期試驗的隨訪期間發現肝臟生化指標反彈，且原發性膽汁性膽管炎及原發性硬化性膽管炎適應症的臨床開發長期停滯，我們仍可輕易物色到全球合作夥伴，就針對原發性膽汁性膽管炎及原發性硬化性膽管炎的HTD1801未來臨床開發及商業化開展合作。

我們為針對代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎適應症的HTD1801設計多中心臨床試驗。為代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎使用多中心臨床試驗於二零一七年釐定。代謝異常性脂肪性肝炎的IIb期臨床試驗及原發性硬化性膽管炎的II期臨床試驗以多中心臨床試驗形式進行，且多中心臨床試驗亦將成為代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎其後臨床試驗的方法。我們相信多中心臨床試驗可加快全球臨床開發及有助在全球眾多地區進行登記。我們於多中心臨床試驗所在的各個司法權區取得新藥臨床試驗申請批准後，就臨床試驗的新藥臨床試驗申請批准及於不同階段開展臨床試驗採用相同的研究方案。不同司法權區的多中心臨床試驗的臨床結果可用於為取得該等司法權區主管當局的註冊審批提供支持。即將於不同司法權區開展的臨床試驗在主要終點、範圍或類型方面並無差異，惟向不同監管機構提交的材料可能有輕微差別。

就於美國、香港、墨西哥及中國內地進行針對代謝異常性脂肪性肝炎適應症的HTD1801 IIb期多中心臨床試驗而言，有關與主管當局的溝通詳情載於「一臨床階段候選藥物—核心產品HTD1801—與主管當局的重大溝通」一節。於二零二三年四月，我們向美國食品藥品監督管理局提交IIb期研究方案，且我們於30日審批期內並無接獲美國食品藥品監督管理局的任何意見或反對。我們亦分別於二零二三年八月及九月在香港及中國內地取得新藥臨床試驗申請批准，並於二零二三年七月在墨西哥提交新藥臨床試驗申請。

就於美國、中國內地及加拿大進行針對原發性硬化性膽管炎的HTD1801 II期多中心臨床試驗而言，有關與主管當局的溝通詳情載於「一臨床階段候選藥物—核心產品HTD1801—與主管當局的重大溝通」一節。我們分別於二零一七年自美國食品藥品監督管理局以及於二零一九年自國家藥品監督管理局及加拿大衛生部取得新藥臨床試驗申請批准。



## 業 務

下表載列我們於各計劃司法權區針對2型糖尿病、代謝異常性脂肪性肝炎及嚴重高甘油三酯血症的HTD1801臨床及註冊計劃的詳情。

研究	適應症	司法權區	啟動日期	預期完成日期	試驗設計	預期提交新藥上市申請
III期 .....	2型糖尿病	中國	二零二三年十一月	二零二五年	<p>在約合共1000名患有2型糖尿病的成年人受試者中，有兩項隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量範圍的III期研究以評估HTD1801作為單藥治療或二甲雙胍治療後附加治療的療效及安全性。於單藥治療試驗中，受試者一日兩次服用安慰劑，為期四週，隨後被分為兩組。實驗組將一日兩次服用1000毫克的HTD1801，為期24週，而安慰劑組則相應服用安慰劑。24週後，兩組受試者均一日兩次服用1000毫克的HTD1801，為期24週，其後進入為期四週的安全性隨訪期。單藥治療III期研究的主要終點為評估24週治療後，HTD1801治療組對比安慰劑組HbA1c自基線的變化。次要終點為評估24週及52週HTD1801治療後一系列生理指標水平。</p> <p>於附加治療試驗中，受試者將一日兩次服用安慰劑及二甲雙胍，為期四週，隨後被分為兩組。實驗組將一日兩次服用1000毫克的HTD1801及二甲雙胍，為期24週，而安慰劑組則相應服用安慰劑及二甲雙胍。24週後，兩組受試者均將一日兩次服用1000毫克的HTD1801及二甲雙胍，為期24週，其後進入為期四週的安全性隨訪期。附加治療III期研究的主要終點為評估24週治療後，HTD1801治療組對比安慰劑組HbA1c自基線的變化。次要終點為評估24週及52週HTD1801治療後一系列生理指標水平。</p>	二零二五年

## 業 務

研究	適應症	司法權區	啟動日期	預期完成日期	試驗設計	預期提交新藥上市申請
IIb期.....	代謝異常性脂肪性肝炎	美國 香港 墨西哥 中國內地	二零二二年十二月 二零二三年十月 二零二三年十二月 (預期) 二零二三年十二月 (預期)	二零二五年	該研究計劃在美國、香港、墨西哥及中國內地招募約210名受試者，受試者經活檢證實患有代謝異常性脂肪性肝炎並有證據表明患有第2或第3期肝纖維化。受試者計劃以2:1的比例隨機接受HTD1801 1,250毫克(一日兩次)或安慰劑(一日兩次)，持續時間長達60週。主要終點為NAS降低≥2分，其中小葉炎症或氣球樣變降低≥1分，纖維化無惡化；或代謝異常性脂肪性肝炎緩解，按總體組織病理學解釋定義為「無脂肪肝病」或「脂肪肝病(單純或獨立的脂肪變性)無脂肪性肝炎」，氣球樣變的NAS為0，炎症為0且纖維化無惡化。	二零二九年
II期.....	嚴重高甘油三酯血症	美國	二零二四年上半年 <sup>(1)</sup>	二零二五年	在約60名患有嚴重高甘油三酯血症(甘油三酯水平≥500毫克/分升)的成年人受試者中，一項隨機、雙盲、安慰劑對照的II期研究以評估HTD1801的療效及安全性。	二零二八年

截至最後實際可行日期，我們未接獲任何相關監管機構針對我們的臨床開發計劃的反對意見。

### 附註：

- (1) 高膽固醇血症Ib/IIa期臨床試驗於二零一八年十二月在澳大利亞完成，而嚴重高甘油三酯血症II期臨床試驗將於二零二四年上半年啟動，兩者時間間隔較大的原因為：  
(i)我們於II期試驗將適應症由高膽固醇血症擴展至嚴重高甘油三酯血症，此舉乃參考代謝異常性脂肪性肝炎II期研究(HTD1801.PCT012)試驗結果後作出，該試驗結果將作為補充數據提交予美國食品藥品監督管理局，以供其於評估我們嚴重高甘油三酯血症II期研究的新藥臨床試驗申請時參考；及(ii)我們將資源優先配置予代謝異常性脂肪性肝炎及2型糖尿病的HTD1801試驗。

### 與主管當局的重重大溝通

- 就代謝異常性脂肪性肝炎適應症而言：我們已於澳大利亞完成I期試驗(HTD1801.PCT002)及於美國完成IIa期試驗(HTD1801.PCT012)。就代謝異常性脂肪性肝炎於澳大利亞進行的I期臨床試驗與於美國進行的IIa期臨床試驗並無任何重疊的主要療效終點。美國食品藥品監督管理局基於臨床前藥理學以及從I期試驗HTD1801.PCT002結果中獲得的人體安全性及藥物代謝動力學數據得出結論，我們的代謝異常性脂肪性肝炎IIa期研究可繼續進行。我們完成了IIa期試驗，且美國食品藥品監督管理局基於IIa期試驗的安全性和療效數據，確認我們可繼續進行IIb期試驗。由於IIa期及IIb期臨床試驗的終點及試驗設計不同，美國食品藥品監督管理局將其視為兩項獨立的試驗。

## 業 務

- **就2型糖尿病適應症而言：**我們已於中國完成一項I期試驗(HTD1801.PCT101)，並已達到主要終點。我們亦從國家藥品監督管理局獲得於中國啟動II期試驗(HTD1801.PCT103)的批准。該II期臨床試驗於二零二二年三月啟動，並於二零二三年一月完成。於二零二三年十一月，我們在中國就我們自主研發的HTD1801針對2型糖尿病適應症啟動兩項III期臨床試驗(即一項為將HTD1801作為單獨治療，另一項為將HTD1801作為二甲雙胍的附加治療)。我們預期於二零二五年完成該兩項III期研究。
- **就原發性硬化性膽管炎適應症而言：**本公司已就原發性硬化性膽管炎於澳大利亞完成I期試驗(HTD1801.PCT002)及於美國完成II期試驗(HTD1801.PCT003)。美國食品藥品監督管理局基於臨床前藥理學以及從I期試驗HTD1801.PCT002結果中獲得的人體安全性及藥物代謝動力學數據得出結論，我們的原發性硬化性膽管炎II期研究可繼續進行。我們與美國食品藥品監督管理局成功舉行II期結束會議，且美國食品藥品監督管理局對我們由II期臨床試驗開始推進至III期臨床試驗並無異議。
- **就原發性膽汁性膽管炎適應症而言：**本公司已就原發性膽汁性膽管炎於澳大利亞完成I期試驗(HTD1801.PCT002)及於美國完成II期試驗(HTD1801.PCT013)。美國食品藥品監督管理局基於臨床前藥理學以及從I期試驗HTD1801.PCT002結果中獲得的人體安全性及藥物代謝動力學數據得出結論，我們的原發性膽汁性膽管炎II期研究可繼續進行。

未來一經取得澳大利亞藥管局的上市批准，我們將評估HTD1801於澳大利亞的商業化計劃。我們已策略性地選擇於澳大利亞進行HTD1801的I期臨床試驗，乃因我們考慮到(i)根據灼識諮詢的資料，於澳大利亞、美國及中國內地進行及完成臨床試驗的技術要求、研發準備及標準將比較類似，且於澳大利亞、美國及中國內地評估候選產品穩健性的開發及審批流程可互作比較；(ii)澳大利亞藥管局的標準及專業知識一直受到國際生物製藥界的認可；及(iii)根據我們的經驗，澳大利亞的審批流程及臨床試驗較美國或中國內地更為省時。由於我們擬於美國商業化HTD1801，因此我們繼續於美國進行II期臨床試驗，且II期試驗評估針對美國患者群的療效數據，可以幫助我們順利應對美國藥品食品監督管理局的監管。該等試驗在策略設計上符合本公司的我們自主研發的最佳利益。

美國食品藥品監督管理局授予我們就代謝異常性脂肪性肝炎、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎在美國開展HTD1801 II期臨床試驗的批准，證明美國食品藥品監督管理局(為主板規則第十八A章項下的主管當局)(i)於批准我們在美國開始HTD1801 II期臨床試驗時，已審閱及考慮於澳大利亞的I期臨床試驗的臨床試驗設計及數據；並(ii)確認其承認及接納於澳大利亞的I期臨床試驗結果，且不反對我們根據HTD1801於澳大利亞的I期研究臨床結果推進HTD1801 II期臨床試驗。美國食品藥品監督管理局認為就代謝異常性脂肪性肝炎、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎於澳大利亞完成I期臨床試驗與於美國完成I期臨床試驗相若，且美國食品藥品監督管理局並無要求我們於美國開始II期臨床試驗前

## 業 務

進行任何額外工作或施加任何其他條件，原因為：(i)根據灼識諮詢的資料，美國食品藥品監督管理局在外國臨床試驗符合美國食品藥品監督管理局所載若干標準的前提下認可該試驗乃屬慣例；及(ii)因澳大利亞的I期臨床試驗符合若干標準，包括我們於澳大利亞的I期臨床試驗乃根據ICH GCP(其已以提述方式納入澳大利亞一九九零年《治療用品規例》(Therapeutic Goods Regulations 1990))進行，且美國食品藥品監督管理局可通過現場檢查驗證澳大利亞I期臨床試驗的數據(如需要)，故美國食品藥品監督管理局接納該於澳大利亞精心設計、妥善進行針對健康受試者的I期臨床試驗以支持新藥臨床試驗申請。

下表載列與澳大利亞藥管局及美國食品藥品監督管理局就我們代謝異常性脂肪性肝炎、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性膽管炎及嚴重高甘油三酯血症研究於澳大利亞進行的I期試驗及於美國進行或將進行的II期臨床試驗進行的重大溝通的詳細時序。我們尚未就在澳大利亞進行高膽固醇血症臨床前及Ib/IIa期臨床試驗與美國食品藥品監督管理局進行任何重大溝通。

臨床試驗	司法權區	自美國		經美國 食品藥品監督管理局 審查的材料	經澳大利亞 藥管局審查的 材料	新藥臨床試驗 申請批准範圍	美國食品藥品	美國食品藥品
		向美國 食品藥品 監督管理局/ 澳大利亞藥管局 提交申請	食品藥品 監督管理局/ 澳大利亞 藥管局 接獲批准				監督管理局/ 澳大利亞藥管局 要求提供的有關 臨床前及I期 結果的其他資料	監督管理局/ 澳大利亞藥管局 對研究方案的 任何變議或 建議修訂
伴有2型糖尿病的代謝異常性脂肪性肝炎IIa期試驗 (HTD1801.PCT012) 及伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎IIb期試驗 (HTD1801.PCT014) .....	美國	二零一八年 九月	二零一八年 十月	來自臨床前結果的藥物代謝動力學、安全性及耐受性結果、I期試驗 (HTD1801.PCT002) 結果、IIa期試驗 (HTD1801.PCT012) 研究方案及 IIb期試驗 (HTD1801.PCT014) 研究方案	不適用	批准且並無保留意見 <sup>(1)</sup>	無	無
原發性硬化性膽管炎 II期試驗 (HTD1801.PCT003) .....	美國	二零一七年 十一月	二零一七年 十二月	來自臨床前結果的藥物代謝動力學、安全性及耐受性結果、I期試驗 (HTD1801.PCT002) 結果、II期試驗 (HTD1801.PCT003) 研究方案	不適用	無條件批准	無	無

## 業 務

臨床試驗	司法權區	提交申請	接獲批准	自美國 向美國 食品藥品 監督管理局/ 澳大利亞 藥管局	經美國 食品藥品監督管理局 審查的材料	經澳大利亞 藥管局審查的 材料	新藥臨床試驗 申請批准範圍	美國食品藥品 監督管理局/ 澳大利亞藥管局 要求提供的有關 臨床前及I期 結果的其他資料	美國食品藥品 監督管理局/ 澳大利亞藥管局 對研究方案的 任何建議或 建議修訂
原發性膽汁性膽管炎 II期試驗 (HTD1801.PCT013).....	美國	二零二零年 十月	二零二一年 一月		來自臨床前結果的藥物代 謝動力學、安全性及 耐受性結果、I期試驗 (HTD1801.PCT002)結 果、II期試驗(HTD1801. PCT013)研究方案	不適用	批准且並無保留 意見 <sup>1)</sup>	無	無
健康受試者I期試驗 (HTD1801.PCT002).....	澳大利亞	二零一七年 二月	二零一七年 三月		不適用	來自臨床前結果的藥物代 謝動力學、安全性及 耐受性結果、I期試驗 (HTD1801.PCT002)研究 方案	無條件批准	無	無
高膽固醇血症Ib/IIa期 (HTD1801.PCT004).....	澳大利亞	二零一七年 十二月	二零一八年 一月		不適用	來自臨床前結果的藥物 代謝動力學、安全性 及耐受性結果、I期試 驗(HTD1801.PCT002) 結果、Ib/IIa期試驗 (HTD1801.PCT004)研究 方案	無條件批准	無	無

### 附註：

1. 美國食品藥品監督管理局發出允許開展臨床試驗通知書，批准我們進行IIa期研究且並無保留意見，以(1)於篩查時按HbA1c分層隨機化；及(2)於IIb期及III期試驗中使用組織學終點及臨床終點，並從該IIa期概念驗證試驗收集數據，以協助IIb期及III期試驗設計。我們已提交經修訂方案以反映美國食品藥品監督管理局的意見。
2. 美國食品藥品監督管理局發出可繼續進行臨床試驗通知書，批准我們進行II期研究且並無保留意見，以收集所有受試者的藥物代謝動力學稀疏樣本及部分患者的藥物代謝動力學密集樣本。我們相應於原發性膽汁性膽管炎臨床試驗中收集額外藥物代謝動力學樣本以反映美國食品藥品監督管理局的意見。

此外，就2型糖尿病研究而言，我們已於中國完成I期試驗，且國家藥品監督管理局不反對我們於中國開始II期試驗。我們亦已完成原發性硬化性膽管炎的II期臨床試驗，而美國食品藥品監督管理局確認對開始III期臨床試驗並無異議。我們的臨床開發證明對於上述2型糖尿病、代謝異常性脂肪性肝炎、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎各自的適應症，HTD1801的開發已超越概念階段，即其已完成I期試驗且主管當局對啟動II期研究並無異議，故根據聯交所的指引信GL92-18，HTD1801符合列為核心產品的資格。

## 業 務

下表載列我們與主管或監管當局就正在進行及已完成的主要臨床試驗所進行的重大溝通詳情。

研究	研究編號	階段	研究地點	主管或監管當局	新藥臨床試驗申請的申請及批准詳情	狀態
代謝異常性脂肪性 肝炎研究.....	HTD1801.PCT012	IIa <sup>(1)</sup>	美國	美國食品藥品 監督管理局	<p>(i) 於二零一八年九月，我們就伴有2型糖尿病的代謝異常性脂肪性肝炎IIa期研究(HTD1801.PCT012)的新藥臨床試驗申請批准提交研究方案。</p> <p>(ii) 於二零一八年十月十一日，美國食品藥品監督管理局透過電郵與我們溝通，就包括保守的人組標準及擴大安全監測在內的研究方案提供意見。</p> <p>(iii) 於二零一八年十月十六日，我們就HbA1c治療2型糖尿病的准入標準與美國食品藥品監督管理局進行討論。</p> <p>(iv) 於二零一八年十月二十四日，美國食品藥品監督管理局發出允許開展臨床試驗通知書，批准我們進行IIa期研究且並無保留意見，以(1)於篩查時按HbA1c分層隨機化；及(2)於IIb期及III期試驗使用組織學終點及臨床終點，並從該IIa期試驗收集數據，以協助IIb期及III期試驗設計。</p> <p>(v) 於二零一八年十一月十三日，我們提交經修訂方案以反映美國食品藥品監督管理局的意見。</p>	已完成：我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點，且按照美國食品藥品監督管理局的要求並無對研究的終點或擴展進行調整。
	HTD1801.PCT014	IIb <sup>(1)</sup>	美國	美國食品藥品 監督管理局 <sup>(2)</sup>	<p>(i) 於二零二二年十月十三日，我們向美國食品藥品監督管理局提交針對伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎(HTD1801.PCT014)的研究方案。</p> <p>(ii) 於二零二三年二月二十四日，美國食品藥品監督管理局發出有關該方案的統計意見及建議的意見/要求提供資料函件。</p> <p>(iii) 於二零二三年四月四日，我們提供經更新的臨床方案，且我們於30日審批期內並無接獲美國食品藥品監督管理局的任何意見或反對。</p>	進行中(截至二零二三年十一月二十三日已招募150名受試者)
	HTD1801.PCT014	IIb <sup>(1)</sup>	香港	衛生署 <sup>(3)</sup>	<p>(i) 於二零二三年六月二十八日及二十九日，我們已提交兩個地點的新藥臨床試驗申請，以在香港啟動針對伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎的IIb期研究(HTD1801.PCT014)。</p> <p>(ii) 於二零二三年八月二十四日，衛生署發出兩項批准，概無查詢或反對。</p>	進行中(截至二零二三年十一月二十三日已招募2名受試者)
	HTD1801.PCT014	IIb <sup>(1)</sup>	墨西哥	墨西哥聯邦衛生 風險保護委員會 <sup>(2)</sup>	於二零二三年七月十一日，我們提交新藥臨床試驗申請，以在墨西哥啟動針對伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎的IIb期研究(HTD1801.PCT014)。	待於二零二三年十二月 啟動
	HTD1801.PCT014	IIb <sup>(1)</sup>	中國內地	國家藥品監督 管理局 <sup>(2)</sup>	<p>(i) 於二零二三年六月十三日，我們提交於中國內地啟動針對伴有2型糖尿病或糖尿病前期的代謝異常性脂肪性肝炎IIb期研究(HTD1801.PCT014)的新藥臨床試驗申請。</p> <p>(ii) 於二零二三年九月八日，國家藥品監督管理局發出批准，概無查詢或反對。</p>	待於二零二三年十二月 啟動

## 業 務

研究	研究編號	階段	研究地點	主管或監管當局	新藥臨床試驗申請的申請及批准詳情	狀態
2型糖尿病研究.....	HTD1801.PCT101	I	中國內地	國家藥品監督管理局	(i) 於二零二一年三月，我們向國家藥品監督管理局提交HTD1801.PCT101研究的新藥臨床試驗申請及研究方案。	已完成：我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點，且按照國家藥品監督管理局的要求並無對研究的終點或擴展進行調整。
	HTD1801.PCT102	Ib	中國內地	國家藥品監督管理局	(ii) 於二零二一年五月，國家藥品監督管理局就I期、II期及III期2型糖尿病研究發出新藥臨床試驗申請一次性批准 <sup>(9)</sup> ，並建議我們於III期研究前就藥理研究的相關問題與國家藥品監督管理局溝通。	已完成：我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點，且按照國家藥品監督管理局的要求並無對研究的終點或擴展進行調整。
	HTD1801.PCT103	II	中國內地	國家藥品監督管理局	(iii) 於二零二三年四月，我們於中國提交2型糖尿病III期臨床試驗方案以及I期及II期臨床試驗結果供國家藥品監督管理局審評。	已完成：我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點，且按照國家藥品監督管理局的要求並無對研究的終點或擴展進行調整。
	HTD1801.PCT104	I	中國內地	國家藥品監督管理局	(iv) 於二零二三年十月的II期結束會議上，國家藥品監督管理局已提供正式確認以於中國進行III期臨床試驗。	已完成：我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點，且按照國家藥品監督管理局的要求並無對研究的終點或擴展進行調整。
	HTD1801.PCT105	III	中國內地	國家藥品監督管理局	(v) 兩項I期臨床試驗(HTD1801.PCT101及HTD1801.PCT104)及Ib期臨床試驗(HTD1801.PCT102)均為國家藥品監督管理局要求進行。	進行中(截至二零二三年十一月二十一日 兩名受試者給藥)
	HTD1801.PCT106	III	中國內地	國家藥品監督管理局		進行中(截至二零二三年十一月二十一日 兩名受試者給藥)

## 業 務

研究	研究編號	階段	研究地點	主管或監管當局	新藥臨床試驗申請的申請及批准詳情	狀態
原發性硬化性 膽管炎研究 .....	HTD1801.PCT003	II	美國	美國食品藥品 監督管理局	<p>(i) 於二零一七年十一月九日，我們向美國食品藥品監督管理局提交HTD1801.PCT003研究的新藥臨床試驗申請及研究方案。</p> <p>(ii) 於二零一七年十二月五日，美國食品藥品監督管理局就方案試驗設計作出書面詢問。</p> <p>(iii) 於二零一七年十二月七日，我們向美國食品藥品監督管理局發出電郵就我們研究方案的提問作出答覆。</p> <p>(iv) 於二零一七年十二月八日，美國食品藥品監督管理局發出允許開展臨床試驗通知書，批准我們進行II期研究。</p> <p>(v) 於二零一七年十二月十三日，我們根據允許開展臨床試驗通知書提交經修訂方案。</p>	已完成：我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點；且按照美國食品藥品監督管理局的要求並無對研究的終點或擴展進行調整。
	HTD1801.PCT003	II	中國內地	國家藥品監督 管理局	<p>(i) 於二零一九年七月，我們向國家藥品監督管理局提交HTD1801.PCT003研究的新藥臨床試驗申請及研究方案。</p> <p>(ii) 於二零一九年十月，國家藥品監督管理局發出原發性硬化性膽管炎研究的新藥臨床試驗申請批准，亦建議我們(1)對HTD1801.PCT004的安全數據進行效益及風險評估，以決定是否支持HTD1801.PCT003的開展，並於關鍵階段與國家藥品監督管理局溝通；及(2)於III期研究前向國家藥品監督管理局提出舉行溝通會議的請求。</p>	已於美國及加拿大完成：我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點。由於COVID-19疫情，我們尚未於中國啟動II期臨床試驗。於美國及加拿大完成II期試驗後，毋須於中國進行II期試驗，原因為於美國及加拿大的II期試驗已達到終點。
	HTD1801.PCT003	II	加拿大	加拿大衛生部 <sup>(4)</sup>	<p>(i) 於二零一九年十月，我們向加拿大衛生部提交HTD1801.PCT003研究的新藥臨床試驗申請及研究方案。</p> <p>(ii) 於二零一九年十一月，加拿大衛生部就HTD1801.PCT003臨床研究發出無異議函。</p>	已完成：我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點；且按照加拿大衛生部的要求並無對研究的終點或擴展進行調整。
原發性膽汁性 膽管炎研究 .....	HTD1801.PCT013	II	美國	美國食品藥品 監督管理局	<p>(i) 於二零二一年一月五日，我們向美國食品藥品監督管理局提交就原發性膽汁性膽管炎進行修訂的HTD1801.PCT013方案。</p> <p>(ii) 於二零二一年一月二十六日，美國食品藥品監督管理局發出可繼續進行臨床試驗通知書，批准我們進行II期研究且並無保留意見，以收集所有受試者的藥物代謝動力學稀疏樣本及部分患者的藥物代謝動力學密集樣本。</p> <p>(iii) 於二零二三年八月，我們向美國食品藥品監督管理局提交原發性膽汁性膽管炎II期臨床試驗的臨床數據。</p>	已完成：我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點；且按照美國食品藥品監督管理局的要求並無對研究的終點或擴展進行調整。



## 業 務

研究	研究編號	階段	研究地點	主管或監管當局	新藥臨床試驗申請的申請及批准詳情	狀態
嚴重高甘油三酯血症研究.....	HTD1801.PCT201	II	美國	美國食品藥品監督管理局	<p>(i) 於二零二三年二月九日，我們向美國食品藥品監督管理局提出舉行新藥臨床試驗申請前會議的請求，以討論就治療嚴重高甘油三酯血症患者而開發HTD1801。</p> <p>(ii) 於二零二三年二月十五日，美國食品藥品監督管理局批准舉行新藥臨床試驗申請前會議。</p> <p>(iii) 於二零二三年三月十三日，我們向美國食品藥品監督管理局提交附上提問的背景資料，以便於新藥臨床試驗申請前會議上討論啟動HTD1801.PCT201研究。</p> <p>(iv) 於二零二三年四月七日，美國食品藥品監督管理局對我們於背景資料中的提問作出書面答覆。根據美國食品藥品監督管理局的答覆，現有非臨床及臨床數據似乎足以支持在患有嚴重高甘油三酯血症受試者中啟動擬議的II期研究。</p>	待於二零二三年底前向美國食品藥品監督管理局提交新藥臨床試驗申請及於二零二四年啟動II期臨床試驗。
高膽固醇血症研究.....	HTD1801.PCT004	Ib/IIa	澳大利亞	澳大利亞藥管局	<p>(i) 於二零一七年十二月十三日，我們向Bellberry人類實驗對象操守委員會(HREC)提交針對高膽固醇血症的HTD1801.PCT004研究申請。</p> <p>(ii) 於二零一八年一月三日，我們就針對高膽固醇血症的HTD1801.PCT004研究與HREC舉辦會議。</p> <p>(iii) 於二零一八年一月十六日，HREC批准針對高膽固醇血症的HTD1801.PCT004研究。</p> <p>(iv) 於二零一八年一月十八日，我們向澳大利亞藥管局登記針對高膽固醇血症的HTD1801.PCT004研究。</p>	已完成；我們已達成臨床試驗設計中設定的每個終點，且按照澳大利亞藥管局的要求並無對研究的終點或擴展進行調整。

### 附註：

- (1) 根據市場慣例，我們的II期研究分為IIa期及IIb期。IIa期研究為試驗性研究，旨在展示臨床療效或生物活性(概念驗證研究)。IIb期研究旨在釐定藥物顯示生物活性且副作用最小的最佳劑量(劑量探索研究)。該試驗設計可降低試驗失敗風險及具成本效益，原因為申辦者可根據IIa期研究結果決定是否修改IIb期試驗設計及啟動IIb期研究。
- (2) 代謝異常性脂肪性肝炎研究於香港、墨西哥及中國內地的臨床試驗研究地點分別受香港衛生署、墨西哥聯邦衛生風險保護委員會及中國內地國家藥品監督管理局監管。
- (3) 與藥品審評中心溝通的原方案涵蓋HTD1801的I期、II期及III期臨床試驗，而I期、II期及III期臨床試驗是三個具有不同終點的獨立試驗。於二零二三年七月五日，我們的中國法律顧問就於II期臨床試驗完成後開始III期臨床試驗以及於I期臨床試驗完成後開始II期臨床試驗諮詢藥品審評中心。根據藥品審評中心，(i)國家藥品監督管理局不負責證明任何臨床試驗的完成或就此提供保證，且國家藥品監督管理局不會於啟動II期臨床試驗前確認I期臨床試驗的完成，亦不會於啟動III期臨床試驗前確認II期臨床試驗的完成；(ii)就新藥的I期、II期及III期臨床試驗而言，國家藥品監督管理局已優化其審查及批准程序，因此採用一次性批准而非分階段申報、審查及批准；及(iii)公司應於臨床試驗期間向藥品審評中心報告有關疑似及意外嚴重不良反應以及其他潛在嚴重安全風險的資料，並於I期及II期臨床試驗完成後在III期臨床試驗開始前向藥品審評中心提交溝通會議的申請，以與藥品審評中心討論III期臨床試驗方案的設計等主要技術問題。因此，倘公司已獲得新藥臨床試驗申請的總體批准可於並無施加任何前提條件的情況下開展I期、II期及III期臨床試驗，則該公司於完成I期試驗後毋須自國家藥品監督管理局獲得額外批准或確認以啟動II期。
- (4) 位於加拿大的原發性硬化性膽管炎臨床試驗研究地點受加拿大衛生部監管。

## 業 務

我們最終可能無法成功開發及上市銷售HTD1801。

### I期臨床階段產品HTD4010

#### 概覽

我們的HTD4010為多肽藥物，用於治療酒精性肝炎等複雜且危及生命的疾病，而酒精性肝炎的成因為長期嚴重酗酒或酒精攝入突然急劇增加，特徵為重度炎症，最終導致肝衰竭及死亡。目前並無針對酒精性肝炎的獲批療法，且僅有為數不多的候選藥物處於臨床開發階段。當前的標準治療側重於對症治療，包括戒酒、治療炎症及補充營養。然而，我們的HTD4010有潛力應對相關疾病機制。例如，在動物研究中，HTD4010展現出針對酒精性肝炎的強大療效，緩解嚴重肝損傷的特徵性症狀及減少系統性炎症。我們已完成針對健康受試者的HTD4010 I期臨床試驗，結果亦展現了其良好的安全性。

#### 作用機制

酒精性肝炎為一種酒精相關性肝病，特徵為急性肝炎。基因、生活方式及環境等一系列因素(包括飲酒、肥胖症及種族)均可能引起酒精性肝炎。嚴重酒精性肝炎可導致肝纖維化及肝硬化的進展，甚至有很高的死亡風險。Toll樣受體4(「TLR4」)為一些促炎症細胞因子的活化劑，其在酒精性肝炎進展過程中的介導先天免疫反應方面發揮重要作用。

HTD4010為由15種氨基酸組成的合成肽，與人體再生胰島衍生蛋白3 $\alpha$ (「Reg3 $\alpha$ 」)或「胰臟相關蛋白」(「PAP」)的一種活性肽碎片同源。HTD4010作為TLR4抑制劑，有潛力可抑制酒精性肝炎發病機制中的先天免疫反應及肝臟炎症。因此，HTD4010在體外和體內對於胰臟、胃腸道以及其他組織具有抗凋亡、抗炎、抗菌及促進再生的作用。

#### 市場機遇及競爭

酒精性肝炎由長期大量飲酒或酒精攝入量急劇增加所引起。其特徵為重度炎症，並最終導致肝衰竭及死亡。根據灼識諮詢的資料，酒精性肝炎藥物的市場規模預期將於二零三二年在中國、美國及歐洲分別達到11億美元、29億美元及22億美元。目前尚無用於治療酒精性肝炎的獲批療法，若干藥物處於開發階段。皮質類固醇為唯一推薦療法，且目前的標準治療側重於戒酒、治療炎症及補充營養，但這通常不足以治療中度及重度患者，意味著醫療需求未獲滿足。

## 業 務

下表載列全球所有在研酒精性肝炎藥物的詳情。

### 已在 ClinicalTrials 註冊的酒精性肝炎藥物管線

藥物名稱	靶點	公司	適應症	階段	首次發佈日期	試驗編號	主管當局
TAK-242	TLR4	Akaza Bioscience	酒精性肝炎	II	2020/11/06	NCT04620148	美國食品藥品監督管理局
DUR-928	DNMTs	Durect	酒精性肝炎	IIB	2020/09/24	NCT04563026	美國食品藥品監督管理局
Canakinumab	IL-1	Novartis	酒精性肝炎	II	2018/12/13	NCT03775109	美國食品藥品監督管理局
INT-787	FXR	Intercept Pharmaceuticals	嚴重酒精性肝炎	II	2022/12/06	NCT05639543	美國食品藥品監督管理局

附註：截至二零二三年十一月二十七日的資料。

資料來源：臨床試驗；灼識諮詢

### HTD4010 臨床試驗概要

於澳大利亞對健康成年人進行的 HTD4010 I 期臨床試驗

**概覽。**此為於澳大利亞對健康成年人進行的首次人體 I 期隨機雙盲研究，以評估 HTD4010 的安全性、耐受性、藥物代謝動力學及藥物效應動力學效果。主要終點為不良事件的發生率、嚴重程度及因果關係。

**試驗設計。**共有 32 名健康受試者，以 3 : 1 的比例隨機接受四種單劑量水平（50、100、200 或 300 毫克）的 HTD4010 或安慰劑。藥物代謝動力學程序包括於以下時間點自給藥臂對側採集 5 毫升外周血：給藥前（給藥前 5 分鐘）及給藥後 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、8 小時、24 小時。為保持研究的盲態，血樣自接受 HTD4010 或安慰劑的所有受試者中採集。I 期臨床試驗的入組標準包括：(1) 身體質量指數  $\geq 18.0$  千克/平方米且  $\leq 30.0$  千克/平方米；(2) 無糖尿病，空腹血糖  $< 5.6$  毫摩爾/升；女性受試者必須未懷孕、未處於哺乳期，且手術絕育（如輸卵管阻塞、子宮切除、雙側輸卵管切除、兩側卵巢切除）或絕經後  $\geq 12$  個月；及 (3) 男性受試者必須手術絕育、禁慾或如有可能生育的性關係，則受試者及其伴侶必須從篩查開始起計並於最後一次服用研究藥物後 60 日內使用可接受的高效避孕措施；及 (4) 能提供書面知情同意書。排除標準包括：(1) 篩查時收縮壓  $> 160$  毫米汞柱及/或舒張壓  $> 90$  毫米汞柱；(2) 懷孕或哺乳期女性；(3) 給藥前 30 日或最後一次服用研究產品後五個半衰期內（以較長者為準）參加了一項研究；(4) 於第一日前 14 日或五個半衰期內（以較長者為準）正在使用任何處方藥或非處方藥，包括草藥及補充品；於研究前及研究期間，由研究者酌情允許每日使用撲熱息痛  $\leq 2$  克；(5) 給藥前 7 日內曾使用非類固醇抗炎藥物；(6) 篩查前六個月內曾進行任何重大手術；(7) 曾有任何嚴重不良反應史或對任何產品成分過敏；或 (8) 篩查前 12 週內曾使用腸道外給藥蛋白質或抗體。

**試驗狀態。**我們於二零一五年十月在澳大利亞啟動針對健康成年人的 HTD4010 I 期臨床試驗，並於二零一六年三月完成研究。

## 業 務

安全性數據。最常見的不良事件為注射部位反應。報告的所有不良事件的嚴重程度均屬輕度，全部毋須採取任何措施即可恢復。並無受試者因不良事件而退出，亦無報告嚴重不良事件。HTD4010直至最高劑量水平(300毫克)均具有良好的耐受性。

藥物代謝動力學結果。該研究表明，單劑量的HTD4010在50至300毫克劑量範圍內呈現線性藥物代謝動力學特徵。

### **HTD4010的臨床開發計劃**

由於HTD4010是我們自主發現開發，我們保留HTD4010的全球開發、製造及商業化權利。

於二零一五年十月，我們獲澳大利亞藥管局批准以在澳大利亞啟動對健康成年人進行HTD4010 (HTD4010.PCT001)的I期臨床試驗。我們已於二零一六年三月在澳大利亞完成HTD4010的I期臨床試驗。我們預期最早於二零二四年底在美國啟動針對酒精性肝炎的HTD4010 II期臨床試驗。該多中心、開放標籤、劑量遞增的II期研究將會評估HTD4010對於約24名經臨床診斷為患有酒精性肝炎的受試者的安全性、藥物代謝動力學及療效。我們將對受試者進行合共28日的隨訪。完成I期臨床試驗與啟動HTD4010 II期臨床試驗之間的時間相隔甚久是由於我們將資源優先分配予核心產品HTD1801的臨床開發。

**我們最終可能無法成功開發及上市銷售HTD4010。**

### **臨床前階段候選藥物**

#### **HTD1804**

我們正在評估使用HTD1804治療肥胖症。肥胖是一種日益增加的全球性健康風險，與多種合併症有關，主要是心血管疾病和2型糖尿病。基於疾病階段，目前的治療方法可能包括生活方式療法、抗肥胖症藥物及手術干預。目前全球有兩種針對肥胖症適應症創新藥物獲批，但其均未獲國家藥品監督管理局批准。若干藥物在中國處於臨床試驗開發階段。臨床前研究表明，HTD1804可能在能量代謝、心血管保護、降脂降糖方面具有重要的調節作用。

#### **HTD1805**

我們的HTD1805為處於臨床前階段的多功能小分子藥物，旨在治療代謝疾病。HTD1805按與HTD1801類似的設計原理製備，其活性成分的療效及安全性特徵展現出HTD1805在治療多種代謝疾病方面的潛力。

## 業 務

### HTD2802

我們的HTD2802為處於臨床前階段的多功能藥物，旨在治療炎症性腸病，一種常見的胃腸道失調。現有的炎症性腸病藥物在許多患者中無法充分控制其症狀及併發症。在臨床前研究中，HTD2802於改善糞便形成及糞便隱血發生，以及降低炎症細胞因子水平及預防病理損傷方面均有積極效果。

我們最終可能無法成功開發及上市銷售HTD1804、HTD1805及HTD2802。

### 合作協議

#### HTD1801對外授權協議

於二零二零年八月二十九日，我們與深圳市海普瑞藥業集團股份有限公司（「海普瑞」）訂立對外授權協議（「HTD1801協議」），以推動含有HTD1801的創新藥配方於歐洲商業化。海普瑞為一間領先的跨國生物製藥公司，於香港及中國內地雙重上市，為本公司的關連人士。我們授予海普瑞獨家權利以於歐洲商業化用於非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎適應症的核心產品的商業理由，是我們因成本效益考慮而並無計劃自行拓展歐洲市場。此外，海普瑞於歐洲強大的商業化能力，並就行銷國際的醫藥產品配備經驗豐富及專業的內部銷售及營銷團隊，將使我們能夠實現核心產品滲透歐洲市場。

根據HTD1801協議，我們已授予海普瑞一項獨家、可轉授（僅向海普瑞的全資子公司）、不可轉讓的HTD1801許可，用於針對非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎適應症於歐洲進行商業化的所有方面，包括但不限於分銷、配藥、推廣、銷售、品牌化、定價、進出口及產品使用、產品名稱及包裝的使用（「商業化權利」）。根據HTD1801協議，我們保留以下權利：(i)於全球範圍內研發HTD1801；(ii)於全球範圍內製造HTD1801；(iii)於歐洲以外地區將針對任何適應症的HTD1801商業化；(iv)於歐洲任何地區將針對除非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎以外的適應症的HTD1801商業化；及(v)就上述目的進出口HTD1801。海普瑞為海普瑞將HTD1801商業化所產生的新增知識產權的擁有人。

由於我們僅就兩種適應症於歐洲對外授出商業化權利，因此我們擁有研發活動、生產、知識產權的所有權及保護以及HTD1801註冊的獨家控制權。我們為上述事項的唯一決策者。海普瑞享有獨家商業化權利並負責用於非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎適應症的HTD1801於歐洲的銷售，可全權酌情決定用於該兩種適應症的HTD1801於歐洲的商業化及銷售計劃。因合約引起的所有爭議應由雙方友好解決。倘自爭議發生之日起15日內未能通過協商解決，則任何一方均有權將爭議提交仲裁。海普瑞應真誠地採取商業上合理的努力以落實

## 業 務

用於非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎適應症的HTD1801於歐洲的商業化，並承擔有關商業化活動的成本。除商業化活動產生的成本外，我們將承擔HTD1801於歐洲的研發、生產、註冊相關的所有成本及其他成本(如有)。我們負責申請上市授權、醫藥產品註冊、藥品註冊或藥品許可證，或用於非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎適應症的HTD1801於歐洲上市或銷售所需的任何許可證或註冊，準備上市授權、註冊或許可所需的一切文件，以及與歐洲監管機構溝通。我們為於所有司法權區用於全部適應症的HTD1801的唯一試驗申辦者及上市授權持有人。

於歐洲針對兩種適應症的HTD1801的生產成本將通過根據HTD1801協議收取付款而轉移至海普瑞。定價政策基於我們HTD1801於類似授權地區的供應價及海普瑞的目標銷量。就授權而言，海普瑞須支付里程碑付款，包括(i)非酒精性脂肪性肝炎適應症里程碑付款，包括在不遲於自HTD1801用於治療非酒精性脂肪性肝炎適應症的新藥申請於歐盟、英國或瑞士的任何授權地區獲得首個上市授權之日起計五個營業日內，應付的第一期里程碑費用人民幣50.0百萬元，以及在不遲於獲得有關上市授權之日起計一年應付的第二期里程碑費用人民幣50.0百萬元；(ii)原發性硬化性膽管炎適應症里程碑付款，包括在不遲於自HTD1801用於治療原發性硬化性膽管炎適應症的新藥申請於歐盟、英國或瑞士的任何授權地區獲得首個上市授權之日起計五個營業日內，應付的第一期里程碑費用人民幣30.0百萬元，以及在不遲於獲得有關上市授權之日起計一年應付的第二期里程碑費用人民幣30.0百萬元。此外，於HTD1801於歐洲的專利期內，海普瑞亦須支付按HTD1801於歐洲的年度淨銷售總額介乎10%至25%的百分比計算的分級特許權使用費付款。HTD1801於歐洲的專利期(專利期及/或其他受行政保護的監管排他性條款)屆滿後，倘海普瑞擬繼續銷售HTD1801，雙方應事先就銷售特許權使用費達成單獨書面協議。倘雙方並無就新銷售特許權使用費達成單獨協議，且海普瑞於專利期屆滿後繼續於歐洲銷售HTD1801，則銷售特許權使用費將繼續按上述特許權使用費率累計。

倘我們建議轉讓我們在大中華區與針對非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎適應症的HTD1801相關的知識產權及技術知識的權益，海普瑞將獲授與收購上述權益有關的優先購買權。倘海普瑞決定行使優先購買權，其應於收到轉讓通知後15日內通知我們，雙方應盡彼等最大努力進行協商並簽署轉讓協議。倘於收到海普瑞的行使通知後60日內尚未簽署協議，優先購買權將經本公司向海普瑞發出書面通知後終止。倘海普瑞於收到轉讓通知後15日內並無明確行使優先購買權，海普瑞應被視為放棄其優先購買權。於大中華區向海普瑞授出用於非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎的HTD1801知識產權及技術知識的優先購買權不會影響我們的營運，因為收購代價不會遜於其他獨立第三方提供的金額。

## 業 務

HTD1801協議的條款將繼續具有完整效力，直至最後適用特許權使用期屆滿當日(專利屆滿日期或其他行政保護的監管排他屆滿日期，以較遲者為準)，或根據其條款提前終止日期為止(以較早者為準)。倘出現以下情況，我們有權終止HTD1801協議，且毋須退還我們根據HTD1801協議自海普瑞收取的任何款項：(i)海普瑞未能按時支付里程碑費用及銷售特許權使用費付款，且未能於我們書面要求後一個月內糾正該違約行為；(ii)海普瑞未能於HTD1801在歐盟、英國或瑞士的任何一個或多個授權地區獲得首個上市授權之日起一年內開始營銷HTD1801；(iii)海普瑞或其任何聯屬公司直接或間接發起、從事或參與有關HTD1801的專利挑戰，或有意、故意或放任協助發起有關專利挑戰；(iv)海普瑞或其分許可方無力償債、進入破產、清盤或重組程序；或(v)海普瑞未能就HTD1801獲得並投購全面的一般責任保險。倘出現以下情況，海普瑞有權終止HTD1801協議：(i)我們進入破產、清盤或重組程序；或(ii)我們未能就HTD1801獲得並投購全面的一般責任保險。雙方可以書面形式協定終止HTD1801協議。倘一方因另一方違約而無法行使其於HTD1801協議項下的權利，且違約方於收到通知後一個月內未能糾正違約行為，則並無違約的一方有權暫停履行其於HTD1801協議項下對違約方的義務或終止HTD1801協議。倘海普瑞連續兩個財政年度各年的實際銷售額低於適用財政年度的適用目標銷售額，則我們有權終止HTD1801協議，惟需向海普瑞退還我們已收取的50%里程碑付款。

倘終止HTD1801協議，(i)授予海普瑞及其分許可方的商業化權利須終止；(ii)海普瑞應盡商業上合理的努力，與我們或我們的指定人員合作以實現HTD1801於歐洲的商業化順利有序轉移；及(iii)倘首次商業銷售在HTD1801協議終止前已發生，海普瑞須因應我們的要求盡商業上合理的努力，繼續在已就HTD1801取得監管批准的各個授權地區分銷HTD1801，直至我們書面通知海普瑞已委任HTD1801的替代供應商或分銷商為止，惟無論如何於終止滿六個月後不得要求海普瑞如此行事。HTD1801協議一方須就違約一方違反HTD1801協議項下的責任或聲明及保證而對另一方造成的損失向另一方作出彌償，使其免受損害。HTD1801協議一方毋須就違約造成的間接或懲罰性損害向另一方作出賠償。

僅就HTD1801的5種適應症中的非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎於歐洲作出對外授權的商業理由包括(i)針對該2種適應症的HTD1801臨床試驗於達成協議時處於最晚期的臨床階段；及(ii)由於非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎於歐洲尚未有獲批療法，故非酒精性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎藥物的商業化更有可能佔領歐洲市場。

## 業 務

自二零二零年八月II期臨床試驗完成以來HTD1801針對原發性硬化性膽管炎適應症的臨床開發活動長期暫停不會影響HTD1801協議。海普瑞並無參與HTD1801的研發，且自發現HTD1801以來海普瑞概無向我們調派任何研發人員。

### 研發

我們認為，持續研發是我們業務增長及競爭力的關鍵驅動因素。我們的研發工作主要受未被滿足的複雜疾病臨床需求所驅動，並以治療患者整體為使命，透過協同靶向多個疾病關鍵通路，以均衡的方式提高患者的整體臨床獲益。

### 我們的研發團隊

我們的研發團隊在代謝及消化系統疾病方面擁有豐富的專業知識、深刻的理解及廣泛的開發經驗。在識別旨在調節多通路潛在慢性病的化合物方面，我們的研發團隊處於領先地位，使我們在解決複雜病理中未獲滿足的臨床需求方面具有獨特的優勢。我們的研發團隊由一組於藥物開發方面具有多年經驗的世界級科學家領導。截至最後實際可行日期，我們的核心研發人員由11名成員組成，涉獵化學、生物、藥理學及醫學領域。核心研發人員於生物製藥行業平均從業15年。其中10名核心研發人員曾參與核心產品的研發活動，並為研發活動作出貢獻。於往績記錄期間，概無核心研發人員離開本集團。為激勵核心研發人員於本集團留任，除薪金及現金獎勵外，我們已提供隨時間歸屬的股份激勵。然而，核心研發人員的流失可能阻礙我們核心產品實現研發及商業化。有關詳情，見本文件「風險因素—與我們業務及行業有關的風險—我們未來的成功取決於我們挽留主要管理人員以及吸引、僱用、挽留及激勵其他合資格的高技術人才的能力」。

我們的研發團隊通常負責核心產品及其他管線產品的全球開發。我們的研發團隊有能力於中國及其他司法權區開展九個處於不同開發階段的臨床項目。就內部發現及開發的候選藥物而言，我們進行的藥物發現、質量保證及臨床活動包括：(i) 協調所有臨床開發活動；(ii) 設計臨床研究的關鍵環節；(iii) 設計及協調合資格合約研究機構的甄選程序，以協助委聘臨床機構並於臨床研究開始後進行協調；(iv) 監督臨床研究；及(v) 監督於中國及其他司法權區開展的廣泛監管外聯及協調工作。



## 業 務

截至最後實際可行日期，下表載列按職能及司法權區劃分的研發團隊數目明細：

研發團隊的職能	司法權區	僱員數目
早期發現.....	中國	4
臨床開發.....	中國	25
	美國	7
監管事務.....	中國	5
質量保證.....	中國	4
<b>總計.....</b>		<b>45</b>

下表載列核心研發人員的身份、職位、專長及自發現核心產品以來及直至最後實際可行日期對研發活動的參與及貢獻。自發現核心產品以來，概無任何核心研發人員離開本公司。

身份	職位	專長	自發現核心產品以來對研發活動的參與及貢獻	加入本集團日期
劉利平博士.....	行政總裁	逾24年藥物研發經驗，曾於約翰霍普金斯大學及南開大學就讀	核心產品的藥物發現	二零一一年十一月十五日
于莉女士.....	副總裁	逾20年藥物研發、註冊及管理經驗，曾於上海中醫藥大學就讀	核心產品的註冊及項目管理	二零一一年十一月十五日
劉奎先生.....	高級總監 <sup>(1)</sup>	逾15年醫療實驗經驗，曾於復旦大學就讀	核心產品的醫療實驗	二零二二年一月四日
于萌女士.....	副總經理	逾8年臨床試驗管理經驗，曾於內華達大學雷諾分校就讀	核心產品的臨床試驗管理	二零一五年五月四日
白茹女士.....	非臨床開發主管	逾11年臨床前試驗研發經驗，曾於南開大學就讀	核心產品的臨床前試驗	二零一二年二月六日
MACCONELL Leigh Anne 博士.....	首席開發官	逾23年臨床試驗研發經驗，曾於加州大學聖地牙哥分校就讀	核心產品的臨床試驗 <sup>(2)</sup>	二零二一年二月一日

## 業 務

身份	職位	專長	自發現核心 產品以來對 研發活動的 參與及貢獻	加入本集團日期
CHEN先生.....	藥物製劑經理	逾10年藥物製劑經驗， 曾於南京大學就讀	核心產品的 CMC	二零一九年 三月十三日
CHEN博士.....	高級副總裁	逾17年臨床試驗藥物 研發經驗，曾於紐約 州立大學水牛城 分校就讀	核心產品的 監管事務及 質量保證	二零二二年 一月三日
付鑫祥先生.....	CMC董事	逾8年CMC經驗， 曾於南開大學就讀	核心產品的 CMC	二零一五年 五月十八日
謝黎明先生.....	臨床質量 保證經理	逾8年臨床試驗 質量管理經驗，曾於 南加州大學就讀	核心產品的 臨床試驗 質量管理	二零一五年 七月二十七日

### 附註：

- (1) 「董事」一詞指僱員職稱，而非董事會成員。
- (2) MACCONELL博士專注於臨床試驗管理及非臨床開發，特別是原發性膽汁性膽管炎及代謝異常性脂肪性肝炎適應症臨床試驗以及就原發性硬化性膽管炎項目II期結束會議與美國食品藥品監督管理局進行溝通。於MACCONELL博士加入之前，在劉利平博士的領導下，其餘核心研發人員具備足夠經驗支持核心產品的研發，過程中一直為核心產品的研發作出貢獻，包括但不限於上表所載的藥物發現及臨床試驗管理。
- (3) 馬天偉博士為核心研發人員之一，擔任發現研究副總裁。彼於二零二三年二月一日加入本集團，在藥物研發方面擁有逾20年經驗，曾就讀於喬治亞大學 (University of Georgia)、北京醫科大學及南開大學。

## 我們的FUSIONTX™開發方式

在療效及安全性之間實現良好平衡是開發多功能及多靶點療法的主要挑戰。成功開發HTD1801有助我們建立FUSIONTX™藥物發現方式，確保在設計多功能及多靶點候選藥物時成功率更高。透過該方式，我們整合真實世界臨床數據、網絡藥理學、具有預期療效及已知安全性的已知及既有分子，設計出新型多功能候選藥物，以系統的方法治療複雜疾病。透過此方式進行藥物發現及設計，可以系統、精準及有效地進行早期藥物開發，從而有望以更快的速度提高臨床成功率並降低開發風險，使我們得以持續擴充管線。我們相信，我們研製多功能候選藥物的方法是範式性的轉變，並可能為眾多疾病的下一代療法帶來顛覆性發現及發展。

## 業 務

FUSIONTX™開發方式是我們持續發現及設計多功能藥物的基礎。該平台科技為自主研發。除內部專業技術外，我們亦將外部人工智能技術用作大數據的補充分析工具。

憑藉我們對代謝及消化系統疾病生物學的深刻理解，我們開發出FUSIONTX™開發方式，可用於開發多功能藥物，通過該方法，我們致力於使用真實世界數據繪製疾病的網絡生物學圖譜，篩查具有預期療效的已知分子，並設計於多個器官具有協同效應的新型多功能候選藥物。於往績記錄期間，FUSIONTX™開發方式為我們的研發作出貢獻並體現我們的藥物開發目標，即提高整體臨床獲益，改善患者依從性，同時使藥物更方便使用及降低治療成本，並大幅提高藥物開發成功率。

以下闡述我們通過FUSIONTX™開發方式發現及設計藥物的流程，並以HTD1801治療代謝異常性脂肪性肝炎為例說明該流程的主要步驟：

- 第一步：繪製複雜疾病的網絡生物學圖譜。憑藉我們於代謝及消化系統疾病的深厚專業知識，我們通過對現有研究及真實世界數據的深入分析，確定了代謝紊亂及其他重要方面(例如氧化應激及炎症、肝臟傷口愈合過程、腸肝軸等)對代謝異常性脂肪性肝炎發病及進展的驅動作用。我們亦考慮流行病學及自然病史研究，其表明肥胖、2型糖尿病、胰島素抵抗、高血壓、血脂異常及代謝異常性脂肪性肝炎之間存在本質聯繫，證明代謝異常性脂肪性肝炎並非單純的肝病，而是一種複雜的代謝性肝病。
- 第二步：篩查具有預期療效的已知分子。我們通過挖掘真實世界數據收集及評估已知分子的藥理學特徵，並據此篩查出最具預期療效的分子。例如，我們觀察到，以安全性見稱的熊去氧膽酸常用於肝臟保護治療，且其具有多通路作用機制，例如抗凋亡作用、降低血清腫瘤壞死因子- $\alpha$ 濃度、降低內質網應激及增強肝臟胰島素敏感性。同時，我們注意到熊去氧膽酸的不足之處；熊去氧膽酸似乎對代謝異常性脂肪性肝炎僅起有限作用，這可能是由於其對改善新陳代謝作用有限。我們亦注意到給予超大劑量時可能會增加肝中毒風險。
- 第三步：配對經選定分子與目標致病通路。我們根據第二步所篩查分子的獨特機制對其進行分類，隨後根據真實世界的安全性數據，識別各目標致病通路的候選先導分子。例如，鑒於我們專注於改善新陳代謝及保護肝臟，我們選擇熊去氧膽酸而非其他已知具有保護肝細胞作用的分子，並選擇小檗鹼作為具有全面調節新陳代謝特性藥物中的首選候選藥物，且假設該兩種活性成分能共同改善代謝異常性脂肪性肝炎的肝臟及代謝特徵。

## 業 務

- 第四步：驗證活性成分及分子結構。經多輪劑量配對實驗，我們決定將熊去氧膽酸及小檉鹼作為HTD1801的最終活性成分，該兩種成分因具有相似的分子量及有效劑量而可相容。在此階段，我們專注於協同治療效果及減輕個別分子的潛在副作用。例如，就HTD1801而言，我們基於小檉鹼眾所周知的代謝調節作用及熊去氧膽酸的肝臟保護作用，實現了針對代謝異常性脂肪性肝炎的多種治療效果。我們進一步發現，該等分子(小檉鹼及熊去氧膽酸)會以新型鹽形式協同作用，通過彼等之間的相互作用，產生獨特及更優越的協同效應特性，而在單獨的活性成分或其物理混合物(如藥物組合)中並未觀察到該等特性。該新型鹽形式具有更優越的理化特性，包括更高的溶解度及協同溶解度以及熔點。於我們的非臨床研究中，HTD1801顯著提高了小檉鹼的生物利用度，而眾所周知，小檉鹼單獨給藥時，其血藥濃度較低，人體內溶解度較差。有關進一步詳情，見「我們的產品管線—臨床階段候選藥物—核心產品HTD1801—分子結構」。
- 第五步：指定候選藥物。我們就設計的各新型分子實體或聯合治療進行臨床前藥理學及藥物代謝動力學／藥物效應動力學研究以及初步毒性研究。只有通過該等初步測試，並經安全性及藥效學效應驗證的實體，方能獲指定為我們的候選藥物。我們進行的臨床前研究表明，HTD1801以其獨特的離子鹽形式表現出獨特的藥物代謝動力學／藥物效應動力學特性，與單獨的小檉鹼、單獨的熊去氧膽酸或其物理混合物相比，療效及安全性均有所提升，因此有可能提供較小檉鹼及熊去氧膽酸簡單組合更好的整體臨床療效。有關更多詳情，見「我們的產品管線—臨床階段候選藥物—核心產品HTD1801—分子結構」。

我們的FUSIONTX™開發方式是我們持續發現及設計多功能藥物的基礎。除內部專業技術外，我們亦將外部人工智能技術用作補充分析工具。

### 藥物發現

截至最後實際可行日期，我們的藥物發現成員平均積累11年經驗。我們從事候選藥物進展工作已逾10年，且自主開發候選產品。我們的藥物發現團隊成員擁有生物學、藥物化學、藥物代謝與藥物代謝動力學、化學及早期臨床領域的專業知識，以支持我們的產品開發，全部成員均已取得研究生學位。

## 業 務

我們的藥物發現包括(i)識別未獲滿足的醫療需求並將真實世界數據、網絡藥理學、具有預期療效的已知及既有分子整合，設計出新型多功能候選藥物；(ii)對候選藥物進行體外及體內檢測，包括但不限於藥理活性、藥物代謝動力學及毒性；及(iii)開發配方及質量控制及保證的分析檢測方法。於藥物發現階段，我們的研發化學團隊對潛在候選藥物進行目標分子的合成及優化。於藥物評估階段，我們的藥物發現團隊協調並完成與候選產品的藥理學、藥物代謝動力學及毒理學相關臨床前研發活動。

### 臨床開發

#### 臨床開發團隊

截至最後實際可行日期，臨床開發團隊由30名具有豐富藥物開發經驗的科學家及醫生成員組成，參與臨床開發策略制定、臨床試驗方案設計、臨床試驗運營組織、藥物安全監測及臨床試驗質量控制。我們的臨床開發團隊成員平均積累11年經驗。於我們的臨床開發團隊成員中，超過60%已取得研究生學位。我們的臨床開發員工組成了一支技術精湛、經驗豐富的專業團隊，共同合作設計及執行複雜的臨床試驗及藥物開發項目。我們於開發領域的核心能力包括臨床試驗設計、監管及質量合規、項目管理、臨床操作、醫學寫作、安全監測及藥物開發策略。我們的團隊擁有設計嚴謹及符合監管要求的臨床試驗的專業知識。此涉及內部協作、與專家及監管機構合作決定適當的患者群體、定義終點以及選擇適當的對照組。我們的註冊事務團隊對相關國家及地區的臨床試驗監管要求具有透徹的了解，包括對臨床試驗質量管理規範指引的了解。該團隊已證明有能力管理複雜項目，包括涉及多個地點及相關方的臨床試驗。此包括制定及管理時間表、預算及資源，以及監控及減輕風險。我們的團隊具有戰略眼光以指導藥物開發項目從早期研究直至臨床開發及獲得監管批准。

#### 臨床試驗設計及實施

本公司的臨床開發部門管理臨床試驗的所有階段，包括方案設計及監督、運營／實施以及臨床數據的收集及分析。我們的快速試驗進展受以下因素推動：(i)我們基於出色的臨床前結果，在全球範圍內啟動臨床階段試驗的戰略決策；(ii)嚴格的試驗設計；(iii)與全球不同地區各類醫院及主要研究者的長期合作夥伴關係；及(iv)無縫執行。

我們的臨床運營部門亦負責選擇試驗地點。我們的地點甄選標準包括地點的整體經驗、對疾病狀態的理解、相關專家及患者的可及性、地理覆蓋、法規及質量管理、服務範疇、員工熟練程度及技術。我們與位於美國、中國及澳大利亞

## 業 務

的眾多醫院及主要研究者合作，彼等可援助我們於不同階段進行不同適應症的臨床試驗。我們認為，這些場所的規模及地理多樣性可令我們於實施大規模臨床試驗中具備優勢，亦使我們能夠同時進行多項臨床試驗。於我們合作醫院的支持下，我們能夠自特定群體中招募參與者進行研究，否則該等研究將難以完成入組。

於二零二一年及二零二二年以及截至二零二三年六月三十日止六個月，我們分別與2名、7名及2名領先的主要研究員合作開展候選藥物的臨床試驗。據本公司所深知，彼等與本集團、董事、股東、高級管理層或任何彼等各自的聯繫人概無存在任何過往或當前關係。主要研究員負責根據我們的試驗方案及法律、法規以及GCP指南(臨床試驗整體開展質量規範)開展臨床試驗地點層面的臨床研究活動。每個試驗均由一位主要研究員領導，主要負責確保整個試驗遵從試驗方案及符合臨床試驗質量管理規範。

### 臨床轉化研究

我們進行臨床轉化研究以評估治療的有效性，評估不同的定制療法，並利用新產生的數據完善定制醫療指南。這些見解有助於進一步指引我們向新藥發現的新方向發展及高效獲得概念驗證結果。我們亦與醫生、科學家及關鍵意見領袖保持廣泛合作，並根據彼等對我們候選藥物的臨床反饋(不論是於適應症或潛在治療組合方面)進一步開發產品。我們已建立由一流合約研究機構、研究機構及醫院組成的廣泛網絡，令我們的候選藥物能夠快速推進至臨床階段。

### 與合約研究機構及臨床現場管理組織的關係

我們與合約研究機構及臨床現場管理組織合作，根據行業慣例開展及支持我們的臨床前及臨床研究。我們基於多項因素選擇合約研究機構及臨床現場管理組織，例如其資質、學術及專業經驗、行業聲譽以及服務費用。據本公司所深知，彼等概無與本集團、董事、股東、高級管理層或任何彼等各自的聯繫人存在任何過往或當前關係。

就各主要合約研究機構及臨床現場管理組織對我們候選產品開發的參與及貢獻而言，臨床前合約研究機構主要根據約定的研究設計並在我們的監督下，為我們的候選產品提供與臨床前毒性及安全性評估有關的服務，例如動物研究。根據約定的試驗設計並且在我們的監督下，臨床合約研究機構向我們提供一系列複雜臨床試驗所必須的服務。臨床現場管理組織提供一套全方位的服務以協助我們實施及管理臨床試驗，包括試驗準備、臨床安全管理、數據管理以及報告準備。我們根據具體試驗的複雜性及工作量來選擇聘用合約研究機構及臨床現場管理組織。我們緊密監控合約研究機構及臨床現場管理組織的工作，並提供明確

## 業 務

的方向，以確保試驗執行的質量及效率。此方法讓我們能夠利用我們內部團隊的經驗更好地專注於關鍵臨床試驗要素，例如試驗設計、數據分析及決策。我們候選產品的全部人體研究均遵守適用法律法規及根據行業標準進行。我們認為，我們開展及與合約研究機構及臨床現場管理組織緊密合作開展臨床前研究及臨床試驗的能力有助我們以可靠有效方式縮短產品開發所需的時間及生成必要數據。

我們主要根據類似服務的市價、入組患者人數、臨床試驗持續時間以及所提供服務的質量及內容釐定支付予合約研究機構及臨床現場管理組織的服務費。

於往績記錄期間，我們分別於二零二一年委聘22間合約研究機構、於二零二二年委聘49間合約研究機構及4間臨床現場管理組織，並於截至二零二三年六月三十日止六個月委聘35間合約研究機構及2間臨床現場管理組織。下表載列我們於往績記錄期間委聘的主要合約研究機構及臨床現場管理組織詳情：

主要合約研究機構	背景	參與及貢獻	年度交易金額
<i>截至二零二一年十二月三十一日止年度</i>			
合約研究 機構A.....	一間總部位於美國的全球性合約研究機構，從事藥物、生物製品及醫療器械項目	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	6,670.7
合約研究 機構B.....	一間總部位於杭州的全球性合約研究機構，於生物製藥及醫療器械產品的整個生命週期內提供創新臨床研究解決方案	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	5,899.0
合約研究 機構C.....	一間位於江蘇的合約研究機構，主要提供生物製藥技術研發服務、技術轉讓服務及檢測服務	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	1,676.4
合約研究 機構D.....	一間總部位於上海的合約研究機構，提供創新藥物研究服務的領先機構	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	1,050.4
<i>截至二零二二年十二月三十一日止年度</i>			
合約研究 機構E.....	一間總部位於美國進行早期研究的全球性合約研究機構，提供轉化醫學	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	14,283.1

## 業 務

主要合約研究機構	背景	參與及貢獻	年度交易金額 (人民幣千元)
合約研究 機構A.....	一間總部位於美國的全球性合約研究機構，從事藥物、生物製品及醫療器械項目	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	12,807.2
合約研究 機構B.....	一間總部位於杭州的全球性合約研究機構，於生物製藥及醫療器械產品的整個生命週期內提供創新臨床研究解決方案	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	12,606.4
合約研究 機構F.....	一間總部位於英國的全球性合約研究機構，通過於整個開發過程中提供綜合項目及定制服務加快藥物開發及生產	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	5,357.6
<i>截至二零二三年六月三十日止六個月</i>			
合約研究 機構A.....	一間總部位於美國的全球性合約研究機構，從事藥物、生物製品及醫療器械項目	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	21,102.6
合約研究 機構C.....	一間位於江蘇的合約研究機構，主要提供生物製藥技術研發服務、技術轉讓服務及檢測服務	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	3,123.6
合約研究 機構G.....	一間位於南京的全球性合約研究機構，提供從藥物發現及開發到適銷性的全方位綜合實驗室研發及生產服務	安全性評估、核心產品臨床試驗執行	2,159.9
合約研究 機構H.....	一間總部位於英國的全球性合約研究機構，提供臨床試驗物資服務及生物製品樣品管理服務	核心產品倉庫項目管理	1,951.0



## 業 務

臨床現場 管理組織	背景	參與及貢獻	年度交易金額 <i>(人民幣千元)</i>
<i>截至二零二二年十二月三十一日止年度</i>			
臨床現場管理 組織A.....	一間位於上海的臨床現場管理組織，提供一體化醫療研究服務	協助我們於中國實施及管理核心產品的臨床試驗，包括試驗準備、臨床安全管理、數據管理以及報告編製	2,353.5
臨床現場管理 組織B.....	一間位於北京的臨床現場管理組織，提供醫療研究外包服務	協助我們於中國實施及管理核心產品的臨床試驗，包括試驗準備、臨床安全管理、數據管理以及報告編製	586.5
臨床現場管理 組織C.....	一間位於上海的臨床現場管理組織，從事具臨床價值的創新藥物的臨床現場管理組織項目	協助我們於中國實施及管理核心產品的臨床試驗，包括試驗準備、臨床安全管理、數據管理以及報告編製	488.9
臨床現場管理 組織D.....	一間位於安徽省的臨床現場管理組織，提供醫藥技術諮詢、開發醫藥產品及技術轉移、臨床研究CRC服務、第三方審核、數據管理及統計服務	協助我們於中國實施及管理核心產品的臨床試驗，包括試驗準備、臨床安全管理、數據管理以及報告編製	6.3
臨床現場 管理組織	背景	參與及貢獻	半年交易金額 <i>(人民幣千元)</i>
<i>截至二零二三年六月三十日止六個月</i>			
臨床現場管理 組織A.....	一間位於上海的臨床現場管理組織，提供一體化醫療研究服務	協助我們於中國實施及管理核心產品的臨床試驗，包括試驗準備、臨床安全管理、數據管理以及報告編製	327.2

## 業 務

臨床現場 管理組織	背景	參與及貢獻	半年交易金額 <i>(人民幣千元)</i>
臨床現場管理 組織D.....	一間位於安徽省的臨床現場管理組織，提供醫藥技術諮詢、醫藥產品開發及技術轉移、臨床研究CRC服務、第三方審核、數據管理及統計服務	協助我們於中國實施及管理核心產品的臨床試驗，包括試驗準備、臨床安全管理、數據管理以及報告編製	237.6

### 化學、製造及控制(「CMC」)

#### CMC團隊

截至最後實際可行日期，我們的CMC團隊包括6名具備豐富的工藝開發、生產及質量管理經驗的專業人員，均來自知名生物製藥及製藥公司。我們的CMC團隊成員平均具備約8年經驗。在我們的CMC團隊成員中，超過50%已取得研究生學位。我們的CMC團隊在藥物開發過程中專門提供臨床前及臨床支持。本公司的CMC職能部門在藥物開發中發揮重要作用，負責為我們的原料藥及藥品開發安全、耐用及經濟的生產流程，並確保其質量符合監管規定。

#### 與合約開發及生產組織合作夥伴協作

就各主要合約開發及生產組織合作夥伴(包括合約生產組織)對於開發候選產品的參與及貢獻而言，我們與合約開發及生產組織合作夥伴協作，以製造部分候選產品供應臨床前研究及臨床試驗。於往績記錄期間，我們並未就合約開發及生產組織合作夥伴製造的產品而遭遇任何產品質量問題。根據我們與合約開發及生產組織合作夥伴的協議，合約開發及生產組織合作夥伴須根據協議所載的預定時間框架履行彼等的服務。通常我們按指定信貸期向合約開發及生產組織合作夥伴分期付款。我們的合約開發及生產組織合作夥伴負責按照特定的產品規格，並根據現行藥品生產質量管理規範要求(倘適用)、我們的質量標準及其他適用法律及法規生產我們所需的產品。我們保留所有知識產權並授予合約開發及生產組織合作夥伴在合約期內就有關製造及包裝活動使用我們的知識產權的權利。我們有權檢查及審核合約開發及生產組織合作夥伴的生產流程。我們主要根據類似服務的市價、生產的產品數目以及所提供服務的質量及內容釐定向合約開發及生產組織合作夥伴支付的服務費。我們並無與合約開發及生產組織分享知識產權、技術知識及商業秘密。灼識諮詢認為，市場上有條件和素質相若的替代合約開發及生產組織。

## 業 務

於往績記錄期間，我們於二零二一年、二零二二年及截至二零二三年六月三十日止六個月分別委聘4間、9間及9間合約開發及生產組織。下表載列我們於往績記錄期間委聘的主要合約開發及生產組織詳情：

主要合約開發及 生產組織	背景	參與及貢獻	委聘年期	年度交易金額 (人民幣千元)
<i>截至二零二一年十二月三十一日止年度</i>				
合約開發及 生產組織A . . . . .	一間總部位於浙江的領先合約開發及生產組織，為全球製藥及生物技術公司提供創新藥物的一站式定制研發及委託生產服務	製造我們核心產品的活性藥物成分	自二零一八年起	7,059.5
合約開發及 生產組織B . . . . .	一間位於上海的合約開發及生產組織，為製藥及醫療器械公司提供從藥物發現、開發到市場化的全方位綜合實驗室研發及生產服務	我們核心產品藥物配方的工藝開發及質量分析研究	自二零一九年起	1,542.3
合約開發及 生產組織C . . . . .	一間位於蘇州的合約開發及生產組織，於整個藥物發現及開發過程中提供綜合、科學的產品開發服務，使生命科學公司實現其藥物開發目標	小規模製造我們核心產品的藥物配方產品	自二零一七年起	603.3
合約開發及 生產組織D . . . . .	一間總部位於蘇州的合約開發及生產組織，提供活性藥物成分固態研究、晶型、預配方、配方開發及生產等綜合及定制服務	我們核心產品的晶體形態研究及藥物配方	自二零一五年起	68.9

## 業 務

主要合約開發及 生產組織	背景	參與及貢獻	委聘年期	年度交易金額 (人民幣千元)
載至二零二二年十二月三十一日止年度				
合約開發及 生產組織A . . . . .	一間總部位於浙江的領先合約開發及生產組織，為全球製藥及生物技術公司提供創新藥物的一站式定制研發及委託生產服務	製造我們核心產品的活性藥物成分	自二零一八年起	5,811.3
合約開發及 生產組織E . . . . .	一間位於上海的合約開發及生產組織，為製藥及醫療器械公司提供從藥物發現、開發到市場化的全方位綜合實驗室研發及生產服務	製造我們核心產品的藥物配方	自二零一九年起	4,526.9
合約開發及 生產組織B . . . . .	一間位於上海的合約開發及生產組織，為製藥及醫療器械公司提供從藥物發現、開發到市場化的全方位綜合實驗室研發及生產服務	我們核心產品藥物配方的工藝開發及質量分析研究	自二零一九年起	4,377.4
合約開發及 生產組織F . . . . .	一間位於江蘇的合約開發及生產組織，為製藥及醫療器械公司提供從藥物發現、開發到市場化的全方位綜合實驗室研發及生產服務	製造我們核心產品的藥物配方	自二零二年起	1,907.4

## 業 務

主要合約開發及 生產組織	背景	參與及貢獻	委聘年期	半年交易金額 (人民幣千元)
截至二零二三年六月三十日止六個月				
合約開發及 生產組織B.....	一間位於上海的合約開發及生產組織，為製藥及醫療器械公司提供從藥物發現、開發到市場化的全方位綜合實驗室研發及生產服務	我們核心產品藥物配方的工藝開發及質量分析研究	自二零一九年起	1,134.7
合約開發及 生產組織G.....	一間位於四川的合約開發及生產組織，提供多劑量生化及化學藥物的生產	製造我們核心產品的藥物配方	自二零二二年起	1,074.3
合約開發及 生產組織D.....	一間位於蘇州的合約開發及生產組織，提供活性藥物成分固態研究、晶型、預配方、配方開發及生產等綜合及專門服務	我們核心產品的晶體形態研究及藥物配方	自二零一五年起	486.7
合約開發及 生產組織F.....	一間位於江蘇的合約開發及生產組織，為製藥及醫療器械公司提供從藥物發現、開發到市場化的全方位綜合實驗室研發及生產服務	製造我們核心產品的藥物配方	自二零二二年起	478.2

## 業 務

### 商業化

#### 我們的營銷策略

我們將對未來資產尋求合作共贏的商業化策略，使候選藥物在全球範圍實現最大價值，進而於激烈的競爭中把握市場需求機遇。考慮到培養內部銷售及營銷能力的成本，我們概無計劃設立一個配置全面的商業化團隊；但我們會設立一個精幹的小型營銷團隊及一個聯盟管理團隊，以與我們未來商業化合作夥伴展開合作。根據我們管線中HTD1801各適應症的預期批准時間表，我們預期於二零二五年就HTD1801治療2型糖尿病向國家藥品監督管理局提交新藥上市申請。展望未來里程碑，我們正積極尋求在2型糖尿病領域擁有強大商業化網絡及專業技能的國內合作夥伴。根據我們的全球臨床開發計劃，我們亦計劃於多個司法權區（包括但不限於美國、歐盟及中國）將治療代謝異常性脂肪性肝炎、嚴重高甘油三酯血症、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎的HTD1801商業化。我們將繼續採取靈活策略，通過在全球範圍內打造協同許可及合作機會，獲取HTD1801多種適應症在主要市場的商業價值。下表載列HTD1801未來五年於全球主要市場的商業化計劃詳情。我們亦可能根據我們的業務策略、臨床開發及現金流考慮其他全球市場。隨著候選藥物持續推進臨床開發進度，我們將針對其他司法權區制定詳細且全面的商業化策略。

候選藥物	適應症	司法權區	商業化方式
HTD1801 . . . . .	代謝異常性脂肪性肝炎	美國 歐洲	與美國製藥公司合作進行商業化 對外授權海普瑞商業化權利
	2型糖尿病	中國	與國內製藥公司合作進行商業化
	嚴重高甘油三酯血症	美國	與美國製藥公司合作進行商業化
	原發性硬化性膽管炎	美國 歐洲	與在美國已建立銷售網絡的製藥公司合作 對外授權海普瑞商業化權利
	原發性膽汁性膽管炎	美國	與在美國已建立銷售網絡的製藥公司合作

面對現有預防方法及各目標司法權區核心產品的激烈競爭，我們將利用合作夥伴的專業知識及行業聯繫來把握市場需求，尤其是代謝異常性脂肪性肝炎及2型糖尿病。我們計劃主要通過以醫生為目標受眾的營銷策略來營銷產品，專注於與各自領域的關鍵意見領袖及醫生進行直接互動交流，促進產品在臨床方

## 業 務

面的差異化。相關營銷活動預期於候選藥物預期獲商業化批准前數月開始。為籌備促進未來獲批產品的銷售，我們擬物色部分專門從事代謝及消化系統疾病治療的醫院、診所及醫生，親身拜訪並開展上市前培訓及聯絡。

我們亦計劃贊助多個由研究員帶領的臨床試驗，以期生成本地臨床數據，積累相關臨床經驗。我們相信，在候選藥物上市後，該等學術導向型營銷活動將有利於提高專家意見的一致性，促進候選藥物的臨床應用。我們亦將支持頂尖專家於國際國內會議、研討會及其他重要活動中報告其研究成果，將品牌推向行業前沿。此外，我們將積極組織學術會議及研討會，公佈與候選藥物有關的臨床數據及研究成果，提高品牌的知名度及認可度。

於代謝異常性脂肪性肝炎領域，製藥公司早已將其視為重要的藥物市場機遇，而經過多年的研究及試驗，仍未有代謝異常性脂肪性肝炎藥物獲批。這是由於高效、安全地清除肝臟脂肪遠比最初設想的更為困難，故代謝異常性脂肪性肝炎產品管線歷經失敗與挫折。HTD1801獲批上市後，我們的營銷將聚焦於醫生認可度、患者教育及藥品定價上。

- **醫生認可度：**由於改變生活方式是控制代謝異常性脂肪性肝炎的第一步，醫生可能不願意為代謝異常性脂肪性肝炎開藥。因此，針對醫生進行教育對產品成功進入市場至關重要。預期醫生將於此過程中發揮關鍵作用，不僅指示HTD1801給藥，亦會教育患者關於HTD1801潛在益處，故我們擬設計營銷及學術教育策略以維持與醫生的持續溝通。我們相信，我們已通過開展臨床試驗與若干中國及美國醫生建立良好關係，於HTD1801的療效及潛在益處方面獲得認可，並提高醫生對HTD1801的熟悉程度。此外，我們計劃通過積極參與相關部門的諮詢會議，以主動參與有關HTD1801療法的政策制定框架，尤其是改進醫療程序及標準。
- **患者教育：**雖然代謝異常性脂肪性肝炎的發病率高，但由於肝臟活檢為確診該病的常用方法，故診斷率低。由於肝臟活檢的過程痛苦，部分患者或會選擇放棄診斷，致使診斷率低。因此，進行患者教育，讓其知悉這幾乎不為人知的疾病的長期不良影響，是我們成功營銷的關鍵。我們可與知名市場調研機構合作，收集有關患者日常活動、知識、健康觀念及理解程度的資料。其後，我們可與若干體檢中心合作舉辦研討會，以向患者宣傳治療方案，評估患者執行治療計劃的能力，並識別障礙及據此制定個人化治療計劃。

## 業 務

- **藥品定價：**由於藥物需長期服用，支付機構或不願納入價格高昂的代謝異常性脂肪性肝炎藥物。支付機構亦可能不願納入可能昂貴的藥物治療，部分原因為改變生活方式通常是代謝異常性脂肪性肝炎的一線療法。就於中國的定價而言，我們或會根據中國患者的負擔能力及可資比較產品價格進行定價。於海外市場的定價可能因各地區的具體情況而有所不同，其中包括同一市場上跨國競爭對手的定價。為了在現有及未來的品牌藥及仿製藥競品中獲取市場份額，我們亦將考慮尋求將核心產品納入國家醫保藥品目錄及其他報銷計劃。

於2型糖尿病領域，我們面臨獲批2型糖尿病藥物(尤其是GLP-1抑制劑)的激烈競爭。我們將注重醫生及患者教育，向彼等介紹有關我們核心產品相比GLP-1抑制劑的不同功效，例如其良好的安全性、口服及「異病同治」。我們亦需提高核心產品的市場滲透率。在中國，我們計劃採納按省級進入市場方法，旨在於中期內實現全國覆蓋。我們於商業化後的未來12個月的首要任務是優先將業務重心放在報銷覆蓋率高、患者數量多的一線省份。隨著向二線及其他低線省份擴張，我們計劃繼續建設當地業務及覆蓋網絡。我們尋求加強與各省主要利益相關方的關係以推動診斷與治療，並支持對省級藥物名冊作報銷談判。

為搶佔代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎適應症於歐洲的市場份額，我們將利用海普瑞強大的商業化能力制定我們的營銷策略，當中結合歐洲市場的特點，並根據實際銷售情況調整營銷策略及關鍵績效指標。整體而言，我們將結合海普瑞內部銷售及營銷團隊的學術營銷，以及與獨立分銷商及第三方推廣商網絡的合作，為HTD1801帶動市場需求。為進入歐洲市場，我們將在醫院及學術會議的營銷活動期間，向醫生介紹HTD1801在質量、供應及價格方面的優勢，以推廣HTD1801。我們亦可通過介紹海普瑞的完整供應鏈，充分利用海普瑞的能力滿足醫院及藥房訂單。截至最後實際可行日期，由於HTD1801尚未獲批用於治療代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎，故並無制定詳細的營銷策略。



## 業 務

### 定價

我們將根據生產成本、其他類似產品的價格、我們的技術優勢、產品質量、健康經濟學、市場趨勢及供需水平變動等多項因素釐定產品價格。我們計劃在候選藥物進展至商業化階段時制定詳細的定價策略。

截至最後實際可行日期，中國政府並無對我們的候選產品設定定價指引或集中採購。為了在現有及未來的品牌藥及仿製藥競品中獲取市場份額，我們亦將考慮尋求將核心產品納入國家醫保藥品目錄及其他報銷計劃。納入國家醫保藥品目錄乃由相關政府機構評估決定，我們在成功納入該目錄方面可能面臨激烈競爭。倘我們在商業化後未能令核心產品納入國家醫保藥品目錄，我們的銷售渠道可能會受限，且我們商業銷售的收益將高度依賴患者自費，這可能令我們的產品缺乏競爭力。我們可能需要尋求以商業私人保險涵蓋我們的核心產品等其他方案，並需擴展銷售渠道及探索新的協作合夥關係，例如在中國委聘分銷合作夥伴以盡量提高產品的銷售潛力及加強我們的商業化能力。

### 知識產權

知識產權是我們業務成功的核心。在某種程度上，我們的商業未來將取決於我們就商業上重要的技術、發明及專有技術獲得及保護知識產權的能力。其包括取得新專利、保護現有專利及保護我們的商業機密。我們亦須在不侵犯、盜用或以其他方式侵犯第三方有效及可執行知識產權的情況下經營業務。

截至最後實際可行日期，我們持有133項專利及專利申請，包括有關核心產品的58項專利及專利申請。所有專利及專利申請均為發明專利。截至最後實際可行日期，我們並無接獲有關主管部門的任何重大關注或查訊，令我們認為任何待批專利申請將不獲受理。由於我們已成功於美國、中國、歐盟及日本等多個國家及地區取得HTD1801的物質專利以及美國及中國的晶形專利，據我們所深知，倘任何專利未獲發出，其在所有重大方面均不會對我們的核心產品於美國、中國內

## 業 務

地及歐洲進行開發及商業化造成不利影響。下表載列截至最後實際可行日期我們就臨床及臨床前候選藥物獲授的重要專利及提交的專利申請概覽：

產品	專利名稱 <sup>(1)</sup>	司法權區 <sup>(2)</sup>	狀態	專利 到期日 <sup>(3)</sup>	本公司的 市場商業權	申請日期	批准日期
HTD1801 .....	小柴鹼鹽、熊去 氧膽酸鹽、及 其組合物的製 備方法和應用 <sup>(4)</sup>	澳大利亞、巴西、 中國內地、歐亞 專利局、歐洲專 利局、以色列、 日本、韓國、墨 西哥、新加坡、 美國、南非、加拿 大、印度、新西蘭	已獲 授權	澳大利亞：二零三五年七月二十八日、 二零三五年七月二十八日 巴西：二零三五年七月二十八日 中國內地：二零三五年七月二十八日 歐亞專利局：二零三五年七月二十八日、 二零三五年七月二十八日 歐洲專利局：二零三五年七月二十八日 以色列：二零三五年七月二十八日、 二零三五年七月二十八日 日本：二零三五年七月二十八日 韓國：二零三五年七月二十八日 墨西哥：二零三五年七月二十八日、 二零三五年七月二十八日 新加坡：二零三五年七月二十八日 美國：二零三五年十一月十二日、 二零三五年八月二十五日、二零三五 年十二月二十日 南非：二零三五年七月二十八日 加拿大：二零三五年七月二十八日 印度：二零三五年七月二十八日 新西蘭：二零三五年七月二十八日	所有權	二零一五年 七月二十八日	澳大利亞：二零一九年十月十日、 二零二一年九月二日 巴西：二零二二年十一月二十九日 中國內地：二零一九年五月十七日 歐亞專利局：二零一九年八月三十日、 二零二三年四月五日 歐洲專利局：二零二零年九月二日 以色列：二零二一年七月三十日、 二零二二年十月二日 日本：二零二一年七月二十一日、 二零二三年五月二十五日 韓國：二零三五年八月二十九日 墨西哥：二零二零年三月二十五日、二 零二三年七月十四日 新加坡：二零二零年八月十九日 美國：二零一九年五月二十八日、 二零二一年四月二十七日、 二零二三年六月二十七日 南非：二零一八年七月二十五日 加拿大：二零二三年五月二十三日 印度：二零二三年六月八日 新西蘭：二零二三年七月四日
		加拿大、中國內地、 歐亞專利局、以 色列、日本、韓 國、墨西哥、新西 蘭、美國	正在 申請	—	所有權		
	小柴鹼熊去氧膽 酸鹽的固體形 式及其組分 方法 <sup>(5)</sup>	澳大利亞、中國內 地、歐亞專利局、 美國	已獲 授權	澳大利亞：二零三八年五月十一日 中國內地：二零三七年五月十二日 歐亞專利局：二零三八年五月十一日 美國：二零三八年六月十一日	所有權	二零一八年五月 十一日(二零 一七年五月 十二日在中國 內地)	澳大利亞：二零二二年九月一日 中國內地：二零二零年五月二十二日 歐亞專利局：二零二二年九月十六日 美國：二零二一年三月三十日
		澳大利亞、加拿大、 歐洲專利局、香 港、以色列、日 本、韓國、新西 蘭、美國	正在 申請	—	所有權		

## 業 務

產品	專利名稱 <sup>(1)</sup>	司法權區 <sup>(2)</sup>	狀態	專利到期日 <sup>(3)</sup>	本公司的市場商業權	申請日期	批准日期
	小葉輪熊去氧膽酸鹽組分及其用於治療脂肪性肝病、糖尿病及/或高脂血症以及相關疾病和病症的方法 <sup>(4)</sup>	美國、歐洲專利局、中國內地	正在申請	—	所有權	二零二一年十月二十二日	
	小葉輪熊去氧膽酸鹽組分及用於治療原發性硬化性膽管炎的方法 <sup>(5)</sup>	美國	正在申請	—	所有權	二零二二年一月二十八日	
HTD4010 .....	胰島新生肽及類似物的組分和使用方法	澳大利亞、加拿大、中國內地、歐洲專利局、香港、印度、以色列、日本、韓國、墨西哥、新西蘭、俄羅斯、美國、南非	已獲授權	澳大利亞：二零三四年三月十四日、二零三四年三月十四日、二零三四年三月十四日 加拿大：二零三四年三月十四日 中國內地：二零三四年三月十四日、二零三四年三月十四日 歐洲專利局：二零三四年三月十四日、二零三四年三月十四日 香港：二零三四年三月十四日 以色列：二零三四年三月十四日 印度：二零三四年三月十四日 日本：二零三四年三月十四日、二零三四年三月十四日 韓國：二零三四年三月十四日 墨西哥：二零三四年三月十四日 新西蘭：二零三四年三月十四日、二零三四年三月十四日 俄羅斯：二零三四年三月十四日 美國：二零三四年三月十四日、二零三四年三月十四日、二零三三年三月十五日 南非：二零三四年三月十四日	所有權	二零一四年三月十四日	澳大利亞：二零一八年十一月一日、二零二一年一月七日、二零二二年八月四日 加拿大：二零二二年十月十八日 中國內地：二零一九年四月十六日、二零二一年四月六日 歐洲專利局：二零一八年十月三日、二零二二年四月十三日 香港：二零二二年十二月二日 以色列：二零二一年六月二十六日 印度：二零二一年十月三十日 日本：二零二二年三月十日、二零二二年五月十八日 韓國：二零二一年四月二十日 墨西哥：二零二二年十二月十四日 新西蘭：二零二二年十一月三日、二零二二年十二月一日 俄羅斯：二零一九年四月二十三日 美國：二零一六年七月十二日、二零一七年八月二十二日、二零二一年一月二十六日 南非：二零一六年十二月二十一日
		美國	正在申請	—	所有權		
	胰島新生肽及類似物的複合物和其方法	中國內地、美國	已獲授權	中國內地：二零三七年三月九日 美國：二零三七年三月九日、二零二三年三月九日	所有權	二零一七年三月九日	中國內地：二零二二年五月十七日 美國：二零二二年十一月十日、二零二三年十一月七日
		歐洲專利局、美國	正在申請	—	所有權		

## 業 務

產品	專利名稱 <sup>(1)</sup>	司法權區 <sup>(2)</sup>	狀態	專利到期日 <sup>(3)</sup>	本公司的市場商業權	申請日期	批准日期
	多肽化合物在急性胰腺炎治療中的應用	日本、美國、 澳大利亞	已獲 授權	日本：二零三七年五月十一日 美國：二零三七年五月十一日、 二零三四年三月十四日 澳大利亞：二零三七年五月十一日	所有權	二零一七年五月 十一日	日本：二零二二年十一月二日 美國：二零二零年九月十五日、二零 二二年十二月二十七日 澳大利亞：二零二三年七月六日
		澳大利亞、巴西、加 拿大、中國內地、 歐洲專利局	正在 申請	-	所有權		
HTD2802 .....	組分，及其應用 和藥物製備	美國、澳大利亞、 加拿大、以色列	已獲 授權	澳大利亞：二零三六年十一月十日 加拿大：二零三六年十一月十日 美國：二零三六年十一月十日 以色列：二零三六年十一月十日	所有權	二零一六年十一 月十日	澳大利亞：二零二三年四月二十日 加拿大：二零二三年十一月二十八日 美國：二零二二年六月二十八日 以色列：二零二三年六月二日
		澳大利亞、中國內 地、歐洲專利局、 以色列、日本、 韓國、美國	正在 申請	-	所有權		
	用於治療炎症性 腸病的方法和 組分	韓國、中國內地	已獲 授權	韓國：二零三八年八月八日 中國內地：二零三八年八月八日	所有權	二零一八年 八月八日	韓國：二零二三年十一月七日 中國內地：二零二二年九月六日
		澳大利亞、加拿大、 歐洲專利局、以 色列、美國	正在 申請	-	所有權		

### 附註：

- (1) 除非另有說明，同族專利的申請相同，故只披露一次。
- (2) 專利在同一司法權區既已獲授權又處於提交狀態的原因為我們於原專利申請的基礎上提交了多項分案、延續或其他類型的衍生專利申請，以就我們的產品提供更寬闊的專利申索範圍及更廣泛的保護。
- (3) 專利到期日根據目前備案狀況估算，不考慮任何可能的專利期限調整或延期，並假設已支付所有適用的維持費、重續費、專利年費和其他政府費用。
- (4) 該等專利或專利申請針對核心產品的化合物、組合物及使用方法，涵蓋核心產品的主要特性。其連同核心產品相關的其他專利或專利申請對核心產品開發及商業化的多個標的事項提供充分及長期的保護。
- (5) 該等專利或專利申請針對核心產品的晶形、製備方法、使用方法及組合物，涵蓋核心產品的主要特性。其連同核心產品相關的其他專利或專利申請對核心產品開發及商業化的多個標的事項提供充分及長期的保護。
- (6) 該等專利申請針對核心產品的組合物及使用方法，涵蓋核心產品的主要特性。其連同核心產品相關的其他專利或專利申請對核心產品開發及商業化的多個標的事項提供充分及長期的保護。
- (7) 該專利申請針對核心產品的組合物及使用方法，涵蓋核心產品的主要特性。其連同核心產品相關的其他專利或專利申請對核心產品開發及商業化的多個標的事項提供充分及長期的保護。

## 業 務

單個專利的期限可能因授予該專利的國家／地區而異。專利所提供的實際保護因權利要求和國家而異，並取決於諸多因素，包括專利類型、覆蓋範圍、專利期限延長或調整的可用性、特定國家／地區法律補救措施的可用性，以及專利的有效性和可執行性。我們不能保證任何未決專利申請或將來可能提交的任何此類專利申請會獲授予專利，亦不能保證任何我們擁有的或引入的已授權專利或未來可能授權的任何此類專利在保護我們的候選產品及其生產方法方面具有商業實用性。

在對HTD1801及HTD4010進行的自主經營分析的支持下，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並不知悉HTD1801及HTD4010於中國、美國及歐洲有任何潛在或已證實侵犯第三方知識產權的情況。根據聯席保薦人進行的獨立盡職調查工作，彼等並無發現任何事宜可合理促使彼等對有關觀點提出質疑。

於若干情況下，我們可能會依靠商業機密及／或機密信息來保護我們候選產品的某些方面。我們通過與顧問、科學顧問及承包商簽訂立保密協議，以及與員工訂立發明專利轉讓協議，在一定程度上保護我們的專利候選產品及工藝。我們已與我們的高級管理層、研發團隊的主要成員以及其他能夠接觸到我們業務的商業機密或機密信息的僱員訂立保密協議。我們用於僱用員工的標準僱傭合約中包含一項轉讓條款，根據該條款，我們擁有在該僱員工作過程中獲得所有發明、技術、專有技術及商業機密的所有權利。

這些協議可能無法充分保護我們的商業機密及／或機密信息。這些協議亦可能遭違反，導致我們的商業機密及／或機密信息被濫用，且我們可能對此類違反行為並無適當的補救措施。此外，我們的商業機密及／或機密信息可能被第三方知曉或獨立開發，或被我們向其披露此類信息的任何合作方濫用。儘管採取了部分措施來保護我們的知識產權，未經授權的各方仍可能在未經我們同意的情況下，試圖或成功複製我們產品的某些方面，或獲取或使用我們認為屬於專利資料的內容。因此，我們可能無法充分保護我們的商業機密及專利資料。

我們亦通過維護辦公場所的實體安全以及信息技術系統的實體及電子安全，力求維護數據及商業機密的完整性及保密性。儘管採取了部分措施來保護我們的數據及知識產權，但未經授權的各方仍可能會試圖或成功地訪問及使用我們認為屬專利資料的內容。有關知識產權的風險描述，請見「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」各段。

我們以「HighTide」或「君圣泰」的品牌名稱開展業務。截至最後實際可行日期，我們於美國、中國內地、香港、歐洲及英國有34個商標及商標申請。我們亦為7個域名的擁有人。

## 業 務

我們與製藥公司及其他行業參與者訂立合作協議及其他關係，以利用我們的知識產權或取得他人的知識產權的使用權。有關詳情，請見本節「—合作協議」各段。

截至最後實際可行日期，我們並未作為申索人或答辯人捲入任何可能具有威脅或懸而未決的侵犯任何知識產權的訴訟，亦未收到任何有關侵犯任何知識產權的申索通知。

### 我們的供應商

於往績記錄期間，我們研發的主要供應商主要由合約研究機構及合約開發及生產組織組成。我們概無與供應商發生任何重大糾紛。此外，我們認為有足夠的替代供應來源，且我們已為此制定了替代採購戰略。我們將根據供應連續性風險評估，與替代來源建立必要聯繫。我們通常有為期30日的信貸期。

我們與合約研究機構、臨床現場管理組織以及合約開發及生產組織所簽訂標準協議的關鍵條款摘要如下。

- *服務*。合約研究機構、臨床現場管理組織或合約開發及生產組織向我們提供主協議或工作訂單中列明的實施臨床研究項目、製造產品等服務。
- *期限*。合約研究機構、臨床現場管理組織或合約開發及生產組織須根據主協議或工作訂單所載的特定時限內完成其服務。
- *付款*。我們須根據各方約定的付款時間表向合約研究機構、臨床現場管理組織或合約開發及生產組織付款。
- *保密*。我們與合約研究機構、臨床現場管理組織或合約開發及生產組織同意對與履行主協議有關的任何資料保密。
- *信貸條款*。我們通常在收到合約研究機構、臨床現場管理組織或合約開發及生產組織的發票後30日內安排付款。分期付款將根據協議列明的里程碑付款安排進行。
- *知識產權*。我們擁有來自臨床研究項目的所有知識產權，且我們有權就該等知識產權申請專利。
- *醫療責任*。合約開發及生產組織將就因合約開發及生產組織所生產藥品質量不符而導致的醫療事件及事故承擔責任。

## 業 務

- **責任及終止。**合約研究機構、臨床現場管理組織或合約開發及生產組織應就未能按照協定的服務時間表提供服務承擔責任，而我方應就未能按照信貸條款及時安排付款承擔責任。倘任何一方因不可抗力因素而無法或延遲履行其於協議下的責任連續或累計超過60日，或任何一方違反協議且在非違約方發出通知後超過30日仍未能糾正其違約行為，則非違約方有權向有關違約方發出書面通知即時終止協議。

於二零二一年及二零二二年以及截至二零二三年六月三十日止六個月，我們於各年度／期間向五大研發供應商進行採購的金額合共為人民幣26.9百萬元、人民幣68.7百萬元及人民幣36.4百萬元，分別佔我們相應採購總額的45.5%、54.4%及45.7%，而我們於各年度向最大研發供應商進行採購的金額分別佔我們相應採購總額的12.0%、17.9%及26.5%。於往績記錄期間，五大研發供應商應佔開支的大幅增加與我們核心產品臨床試驗的進度相符。

## 業 務

下表載列於往績記錄期間我們五大研發供應商的詳情。

供應商	背景	主要採購	開始業務關係	信貸條款	採購金額	佔年內相應採購總額的百分比
(人民幣千元)						
截至二零二三年六月三十日止六個月						
供應商C .....	一間總部位於美國的全球化合約研究機構，從事藥物、生物製品及醫療器械項目	合約研究機構服務	自二零一九年起	將於收到發票後30日內支付分期付款項	21,103	26.5%
供應商A .....	一間全球性合約開發及生產組織/合約研究機構，主要為製藥及醫療器械公司提供從藥物發現、開發到市場化的全方位綜合實驗室研發及生產服務	合約開發及生產組織/合約研究機構服務	自二零一六年起	將於收到發票後30日內支付分期付款項	5,167	6.5%
供應商E .....	一間總部位於美國的會議策劃公司，為製藥公司及其他眾多行業創造溝通項目	會議策劃服務	自二零二二年起	將於里程碑完成後或於會議首日後5日內(視情況而定)支付分期付款項	4,081	5.1%
合約研究機構C .....	一間位於江蘇的合約研究機構，主要提供生物製藥技術研發服務、技術轉讓服務及檢測服務	合約研究機構服務	自二零一三年起	將於收到發票後10個工作日內支付分期付款項	3,124	3.9%
供應商F .....	一間總部位於美國的機構，主要提供臨床試驗服務	臨床現場服務	自二零二三年起	將於收到發票後30日內支付分期付款項	2,927	3.7%
總計 .....					<b>36,402</b>	<b>45.7%</b>



## 業 務

供應商	背景	主要採購	開始業務關係	信貸條款	採購金額	估年內相應採購總額的百分比
(人民幣千元)						
截至二零二二年十二月三十一日止年度						
供應商A .....	一間全球性合約開發及生產組織/合約研究機構，主要為製藥及醫療器械公司提供從藥物發現、開發到市場化的全方位綜合實驗室研發及生產服務	合約開發及生產組織/合約研究機構服務	自二零一六年起	將於收到發票後30日內支付分期付款項	22,545	17.9%
合約研究機構E .....	一間總部位於美國進行早期研究的全球性合約研究機構，提供轉化醫學	合約研究機構服務	自二零二二年起	將於收到發票後30日內支付分期付款項	14,283	11.3%
供應商C .....	一間總部位於美國的全球性合約研究機構，從事藥物、生物製品及醫療器械項目	合約研究機構服務	自二零一九年起	將於收到發票後30日內支付分期付款項	13,160	10.4%
供應商B* .....	一間總部位於杭州的全球性合約開發及生產組織/合約研究機構，於生物製藥及醫療器械產品的整個生命週期內提供創新臨床研究解決方案	合約開發及生產組織/合約研究機構服務	自二零一六年起	將於收到發票後30日內支付分期付款項	12,919	10.2%
合約開發及生產組織A .....	一間總部位於浙江的領先合約開發及生產組織，為全球製藥及生物技術公司提供創新藥物的一站式定制研發及委託生產服務	合約開發及生產組織服務	自二零一八年起	將於收到發票後30日內支付分期付款項	5,811	4.6%
總計 .....					<b>68,718</b>	<b>54.4%</b>

附註：[編纂]投資者之一為供應商B的子公司。

## 業 務

供應商	背景	主要採購	開始業務關係	信貸條款	採購金額	估年內相應採購總額的百分比
<i>(人民幣千元)</i>						
<i>截至二零二一年十二月三十一日止年度</i>						
合約開發及生產組織A .....	一間總部位於浙江的領先合約開發及生產組織，為全球製藥及生物技術公司提供創新藥物的一站式定制研發及委託生產服務	合約開發及生產組織服務	自二零一八年	將於收到發票後30日內支付分期款項	7,059	12.0%
供應商C .....	一間總部位於美國的全球性合約研究機構，從事藥物、生物製品及醫療器械項目	合約研究機構服務	自二零一九年	將於收到發票後30日內支付分期款項	6,836	11.6%
供應商B* .....	一間總部位於杭州的全球性合約開發及生產組織/合約研究機構，於生物製藥及醫療器械產品的整個生命週期內提供創新臨床研究解決方案	合約開發及生產組織/合約研究機構服務	自二零一六年	將於收到發票後30日內支付分期款項	6,502	11.0%
供應商A .....	一間全球性合約開發及生產組織/合約研究機構，主要為製藥及醫療器械公司提供從藥物發現、開發到市場化的全方位綜合實驗室研發及生產服務	合約開發及生產組織/合約研究機構服務	自二零一六年	將於收到發票後30日內支付分期款項	3,621	6.1%
供應商D .....	合規顧問，負責美國食品藥品監督管理局認證相關報告的備案	顧問服務	自二零二零年	將於收到發票後30日內支付分期款項	2,868	4.8%
總計 .....					<u>26,886</u>	<u>45.5%</u>

附註：[編纂]投資者之一為供應商B的子公司。

## 業 務

我們於往績記錄期間的五大供應商均為獨立第三方。於往績記錄期間，董事或任何據董事所知於緊隨[編纂]完成後擁有我們已發行股本超過5%的股東或任何彼等各自的聯繫人概無於我們任何五大供應商中擁有任何權益。

### 競爭

我們的行業競爭激烈、瞬息萬變。儘管我們相信，我們差異化的開發方針、處於臨床及臨床前試驗的候選藥物管線及經驗豐富的管理團隊為我們提供競爭優勢，但我們面臨許多不同來源的潛在競爭，彼等致力於開發針對我們正在開發的候選藥物相同適應症的療法。其中包括大型製藥公司、學術機構、政府機構及研究機構。我們成功開發及商業化的任何候選藥物均將與現有藥物及未來可能上市的任何新藥競爭。

我們於整個代謝異常性脂肪性肝炎、2型糖尿病、嚴重高甘油三酯血症、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性膽管炎市場面臨來自現有產品及在研候選產品的激烈競爭。除獲批療法外，目前有大量處於不同臨床階段的競爭性候選藥物。我們亦可能面臨來自現有代謝異常性脂肪性肝炎及原發性硬化性膽管炎超適應症用藥產品的潛在競爭。該等現有產品亦可能獲開發以擴展其核心產品針對的適應症。由於針對核心產品各目標適應症的多款候選產品目前處於III期臨床試驗，倘部分或全部有關候選產品較核心產品更先取得新藥上市申請批准，則我們核心產品的開發及商業化可能會受到不利影響。例如，美國食品藥品監督管理局會於批准前要求對HTD1801進行頭對頭研究，這可能造成更高的臨床失敗風險，亦可能延遲原有的開發計劃。我們面臨臨床試驗開發的不確定性，當中受多種因素影響，包括臨床試驗的安全性及療效是否能取得滿意結果、能否成功招募患者，以及合約研究機構及參與臨床試驗開發其他各方的表現等。

## 業 務

### 獎項及認可

下表載列截至最後實際可行日期我們已獲得的部分獎項及認可的示意性清單。

獎項／項目	年份	頒獎／授予機構
重點企業夥伴 .....	二零二三年	香港引進重點企業辦公室
專精特新中小企業 .....	二零二三年	深圳市工業和信息化局
深圳市創新型中小企業 .....	二零二二年	深圳市中小企業服務局
廣東省基於天然產物的多功能創新 藥物研發工程技術研究中心....	二零二二年	廣東省科學技術廳
高新技術企業 .....	二零二二年	深圳市科技創新委員會、 深圳市財政局、國家稅務 總局深圳市稅務局
香港生物醫藥創新協會會董.....	二零二二年	香港生物醫藥創新協會
深圳市生命科學與生物技術協會 第三屆理事會理事單位 .....	二零二一年	深圳市生命科學與生物技術 協會
龍崗區中小創新企業50強 .....	二零二零年	深圳市龍崗區科技創新局

## 業 務

獎項／項目	年份	頒獎／授予機構
廣東省生物醫藥創新技術協會 理事單位.....	二零二零年	廣東省生物醫藥創新技術協會
深圳市生物醫藥促進會 會員單位.....	二零二零年	深圳市生物醫藥促進會
深圳市孔雀計劃團隊.....	二零一二年	深圳市科技創新委員會

## 保險

我們投購我們認為符合市場慣例並對我們的業務而言足夠的保單。我們的主要保單涵蓋僱員福利責任及臨床試驗中的不良事件。我們目前並無投購環境責任或財產損失的保險。請參閱本文件「風險因素－與我們業務及行業有關的風險－我們的保險範圍有限，而任何超出我們保險範圍的索償均可能導致我們產生巨額成本及資源分散。」一節。

我們認為，我們所投購的保單的覆蓋範圍就我們目前的營運而言足夠，且符合行業規範。於往績記錄期間，我們並無提出或被提出任何重大保險索償。

## 僱員

截至最後實際可行日期，我們共有66名僱員，其中47名常駐深圳總部。下表載列截至最後實際可行日期我們按職能及地點劃分的僱員人數。

	按職能劃分的	
	僱員人數	百分比
發現及臨床開發.....	34	52%
CMC.....	6	9%
註冊事務.....	5	8%
管理營運.....	21	32%
<b>總計.....</b>	<b>66</b>	<b>100%</b>

我們與僱員訂立獨立僱傭合約，涵蓋薪資、獎金、僱員福利、工作場所安全、保密及不競爭、工作成果分配條款及合約終止理由。

## 業 務

為維持我們員工的質素、知識及技能水平，我們提供繼續教育及培訓計劃，包括內部培訓，以提高其技術、專業或管理技能。我們亦不時為僱員提供培訓計劃，以確保其了解及遵守我們各方面的政策及程序。此外，我們為僱員提供各種激勵及福利，包括具競爭力的薪資、獎金及以股份為基礎的付款，特別是我們的關鍵僱員。

我們的僱員薪酬包括薪資、獎金、公積金、社會保險供款及其他福利金。我們根據適用的法律及法規為僱員繳納社會保障基金(包括養老保險、醫療保險、工傷保險、失業保險及生育保險)及住房公積金。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均已遵守中國法律及法規規定的適用於我們的所有法定社會保障基金及住房公積金責任。請參閱本文件「風險因素－與我們業務及行業有關的風險－未能按中國法律及法規規定及時為我們部分僱員購買社會保險及作出住房公積金供款，或會使我們面臨相關政府部門處以滯納金及罰款。」一節。

於往績記錄期間，我們未能根據相關法律及法規規定按若干僱員的實際薪金水平向社會保險費及住房公積金足額繳款。

據中國法律顧問所告知，根據相關中國法律及法規，倘我們無法繳足要求的社會保險供款，我們可能會被責令限期補繳社會保險供款，並可能須繳交自付款應付日期起按日加收萬分之五的滯納金。倘未能限期繳納，可能遭主管機關進一步處以任何逾期款額一至三倍的罰金。鑒於上述及根據董事的估計，於二零二一年及二零二二年以及截至二零二三年六月三十日止六個月，本集團於往績記錄期間可能面臨的罰款最高罰金分別為人民幣15,000元以下、零及零。

董事認為，基於以下原因，有關不合規情況不會對我們的業務及經營業績產生重大不利影響：(i)據中國法律顧問所告知以及根據本公司及其子公司主管政府部門發出的書面確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無受到任何行政處罰；(ii)於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並不知悉任何僱員向我們提出的投訴，亦無涉及因社會保險及住房公積金而與僱員發生的任何勞資糾紛；(iii)截至最後實際可行日期，我們並無接獲相關中國機關的任何通知，要求我們補繳有關社會保險及住房公積金的欠款或任何逾期費用；及(iv)欠繳金額較低且有關不合規情況將不會對我們的整體財務狀況或經營業績造成重大不利影響。因此，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無就該等不合規情況作出任何撥備。

## 業 務

於往績記錄期間，深圳君聖泰委聘第三方人力資源機構為我們的三名僱員繳納社會保險費及住房公積金。據中國法律顧問所告知，委聘第三方人力資源機構不符合適用的中國規則及法規。於二零二一年九月，我們已終止與第三方人力資源機構的合約。

根據《中華人民共和國社會保險法》，用人單位應當自行申報並按時足額繳納社會保險費。因此，倘用人單位委託第三方人力資源機構代繳社會保險，相關部門可責令該單位限期繳納，並就欠繳金額按日加收萬分之五的滯納金。倘用人單位逾期仍不繳納，或會被處以欠繳金額一倍以上三倍以下的罰款。根據《住房公積金管理條例》，單位應當向住房公積金管理中心申請辦理住房公積金繳存登記，並為單位職工辦理住房公積金賬戶設立手續。因此，倘單位委託第三方人力資源機構繳納住房公積金的，主管部門可責令單位限期改正，逾期不改正的，處人民幣一萬元以上人民幣五萬元以下的罰款。

董事認為，有關不合規情況不會對我們的業務及經營業績產生重大不利影響，原因為考慮到於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，(i)根據深圳君聖泰的主管政府部門發出的書面確認及據中國法律顧問所告知，我們並無因委聘第三方人力資源機構而受到任何行政處罰；(ii)我們並不知悉任何僱員向我們提出的投訴，亦無與我們的僱員就委聘第三方人力資源機構而產生任何勞資糾紛；及(iii)我們並無接獲相關中國當局要求我們支付與委聘第三方人力資源機構有關的短欠款項或任何逾期費用的任何通知。

鑒於上述情況，我們亦已就社會保險及住房公積金採納內部政策，其包括以下正在實施的措施：

- 我們已就禁止為新聘僱員安排第三方人力資源機構向高級管理層及人力資源部門發出內部通知，以確保該部門知悉有關禁令的新政策；
- 我們的人力資源部門負責每月審閱社會保險及住房公積金支付記錄，以確保第三方人力資源機構的安排概無意外事件。倘發現任何有關安排的意外事件，人力資源部門經理將向董事報告，以採取進一步行動；
- 我們將繼續不時向僱員提供有關社會保險及住房公積金相關法律法規及合規要求的培訓；

## 業 務

- 我們將繼續定期諮詢中國法律顧問有關中國法律法規的意見，以提高我們的意識及了解相關監管發展的最新情況。

### 工作場所安全

我們已採取並備有一系列的規則、標準操作程序及措施，以維護僱員的健康及安全環境。我們執行安全指南，列出有關潛在安全隱患和程序的信息。我們要求僱員參加安全培訓，以熟悉相關的安全規則及程序。同時，我們亦已制定相關政策並採取相關措施，以確保工作環境的衛生及僱員的健康。

中國法律顧問已確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無受到任何與健康、工作安全、社會及環境保護有關的重大罰款。

### 物業

截至最後實際可行日期，我們並未擁有任何不動產。我們在中國內地及香港租賃了13項物業，總建築面積約為2,809.4平方米。我們並無於海外租賃任何物業。我們相信目前的設施足以滿足近期需求，且可按商業上合理的條款獲得額外的空間以滿足未來需求。我們將會與業主就重續將於三個月內到期的租賃協議進行磋商且我們預計在租約到期時，重續租約不會有太大的困難。

下表載列截至最後實際可行日期我們租賃物業的詳情：

用途	地點	建築面積 (平方米)	到期日
員工宿舍	中國內地深圳	76	二零二四年四月四日
辦公室、研發	中國內地深圳	1,315.7	二零二三年十二月三十一日
辦公室	中國內地深圳	435.3	二零二六年三月三十一日
員工宿舍	中國內地深圳	88.6	二零二四年十月三十一日
員工宿舍	中國內地深圳	72.2	二零二三年十一月三十日
員工宿舍	中國內地深圳	125.6	二零二七年八月三十一日
辦公室	中國內地南昌	100	二零二五年九月十六日
員工宿舍	中國內地深圳	62.7	二零二四年二月二十九日
辦公室、研發	中國內地上海	25	二零二三年十二月三十一日
辦公室	中國內地上海	1.6	自二零一九年八月一日起 每三個月自動重續
辦公室、研發	中國內地上海	333.5	二零二四年五月十六日
辦公室	中國內地上海	100.4	二零二五年三月十四日
辦公室	香港	72.8	二零二六年六月十八日



## 業 務

截至二零二三年六月三十日，概無構成非物業活動部分的單一物業權益佔我們總資產賬面值的15%，亦無構成物業活動部分的單一物業權益佔我們總資產賬面值的1%。因此，根據[編纂]規則第5章及香港法例第32L章公司(豁免公司及文件遵從條文)公告第6(2)條，本文件獲豁免而無需就公司(清盤及雜項條文)條例附表3第34(2)段符合公司(清盤及雜項條文)條例第342(1)(b)條的規定，即要求提供本集團土地或樓宇權益的估值報告的規定。

截至最後實際可行日期，一項租賃物業的實際用途與其業權證書所載用途不相符，惟符合租賃協議所協定的用途。業權證書所載用途為工廠，而實際用途為辦公室。據中國法律顧問所告知，這主要是出租人的責任，其須確保實際用途與所批准用途相符，並於必要情況下向主管當局完成相關「變更登記」程序以登記變更用途；我們(作為承租人)不會因出租人未能完成有關程序而被處以任何行政處罰或罰款，惟我們對該租賃物業的用途可能受第三方對該租賃提出索償或質疑影響。倘出租人並無必要的權利將有瑕疵的租賃物業出租予我們作我們的擬定用途，則相關租賃協議可能被視為無效，因此我們可能會被要求騰出有瑕疵的租賃物業。我們的中國法律顧問認為，我們很有可能被要求遷出不合規租賃物業。我們可能產生重大復原、搬遷及裝修成本，估計搬遷成本不超過人民幣10,000元。考慮到(i)該租賃物業可輕易替換，且在相同條件下及時覓得替代物業亦無難處；(ii)該租賃物業對我們的營運並不重大，亦非用於生產，倘我們須搬遷至其他地點，我們亦能順利搬遷；(iii)該租賃物業附近的租賃市場較為活躍；及(iv)搬遷成本較低，故董事認為，搬遷不會對我們的業務營運造成嚴重不利影響。

我們已加強與物業租賃相關的內部監控措施。在訂立任何新租賃協議前，我們將自所有出租人獲取有效的業權證書及其他必要文件，並仔細審查出租人提供的相關文件，以確保我們不會無意租賃任何存在業權瑕疵的物業。所有租賃協議及出租人提供的相關文件均需經我們的法務部門批准。我們的內部監控顧問認為，該等經加強的內部監控措施行之有效。

此外，我們有關中國物業的10項租賃協議尚未向中國相關部門辦理登記。據中國法律顧問所告知，根據《中華人民共和國民法典》的規定，未辦理租賃協議登記備案手續的，不影響租賃協議的效力。然而，相關中國機關可就各未登記租賃向我們處以人民幣1,000元至人民幣10,000元不等的罰款。

我們已加強與物業租賃相關的內部監控措施。我們將要求所有出租人在與我們訂立租賃協議前提供必要文件，並配合我們完成租賃協議的登記手續。法務部門的指定人員將不時對租賃協議有否妥為登記進行自查。

## 業 務

### 許可、牌照及其他批准

截至最後實際可行日期，我們已從有關當局獲得對我們在美國、中國、澳大利亞及香港的營運至關重要的所有必要牌照、批准及許可，且有關牌照、許可及證書均完全有效。有關我們須遵守的法律及法規的更多詳情，見本文件「監管概覽」。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在重續有關牌照、許可、批准及證書方面並無遭遇任何重大困難，而我們目前預期於有關牌照、許可、批准及證書到期時（如適用），於重續方面亦無任何重大困難。只要我們遵守相關的法律、法規及規則，未來當有關牌照、許可、批准及證書到期時重續方面並不存在任何重大的法律障礙。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無因與維持及重續重要牌照、許可、批准及證書有關的任何不合規行為而被任何政府機關處罰。

下表載列截至最後實際可行日期，我們的重要許可、牌照及批准的詳情：

牌照／許可	頒發機構	持有人	授予日期	到期日
藥物臨床試驗批准通知書 (編號：2023LP01784) . . . . .	國家藥品監督 管理局	深圳君聖泰	二零二三年 九月八日	不適用
臨床試驗／藥物測試證明書 (編號：200213、200214) . . . . .	香港衛生署	Australia HighTide	二零二三年 八月二十四日	不適用
中國人類遺傳資源 國際合作科學研究 審批決定書(編號： (2022) GH0605) . . . . .	中國人類遺傳資源 管理辦公室	深圳君聖泰	二零二二年 二月二十一日	不適用
藥物臨床試驗批准通知書 (編號：2021LP00748) . . . . .	國家藥品監督 管理局	深圳君聖泰	二零二一年 五月二十一日	不適用
針對原發性膽汁性膽管炎 的HTD1801.PCT013臨床 試驗批准 . . . . .	美國食品藥品監督 管理局	Australia HighTide	二零二一年 一月二十六日	不適用
藥物臨床試驗批准 通知書 . . . . .	國家藥品監督 管理局	深圳君聖泰	二零一九年 十月二十五日	不適用
HTD1801治療非酒精性 脂肪性肝炎的 快速通道資格認定 . . . . .	美國食品藥品監督 管理局	Australia HighTide	二零一八年 十一月二十三日	不適用
針對非酒精性脂肪性 肝炎合併2型糖尿病 的HTD1801.PCT012 臨床試驗批准 . . . . .	美國食品藥品監督 管理局	Australia HighTide	二零一八年 十月二十四日	不適用

## 業 務

牌照／許可	頒發機構	持有人	授予日期	到期日
HTD1801 治療原發性 硬化性膽管炎的 快速通道資格認定 .....	美國食品藥品監督 管理局	Australia HighTide	二零一八年 九月二十五日	不適用
針對高膽固醇血症 的HTD1801.PCT004 臨床試驗註冊 .....	澳大利亞藥管局	Australia HighTide	二零一八年 一月十八日	不適用
針對原發性硬化性膽管炎 的HTD1801.PCT003 臨床試驗批准 .....	美國食品藥品監督 管理局	Australia HighTide	二零一七年 十二月八日	不適用
針對原發性硬化性膽管炎 的HTD1801.PCT002 臨床試驗註冊 .....	澳大利亞藥管局	Australia HighTide	二零一七年 三月二十三日	不適用
HTD1801 治療原發性 硬化性膽管炎的孤兒 藥資格認定 .....	美國食品藥品監督 管理局	Australia HighTide	二零一六年 八月二十九日	不適用
針對2型糖尿病 的HTD4010.PCT001 臨床試驗的確認 .....	澳大利亞藥管局	Australia HighTide	二零一五年 十月八日	不適用

## 環境、社會及治理

### 治理

我們承認環境保護及社會責任，並意識到與氣候有關的事項可能會影響我們的業務營運。我們致力於[編纂]後遵守環境、社會及治理報告規定。我們了解將影響我們業務的環境及社會相關風險。因此，我們為解決相關風險成立環境、社會及治理工作組，不僅制定相應工作細則來監督我們的企業社會責任，亦制定可持續發展措施。該工作組負責(i)評估和管理公司環境、社會及治理相關的風險和機遇，並考慮制定(其中包括)環境、社會及治理戰略規劃、管理結構、制度、策略和實施細則等，確保環境、社會及治理政策的持續執行和實施；(ii)為重要環境、社會及治理議題制定指南、審查識別和排序；(iii)確定環境、社會及治理的關鍵議題；(iv)審查環境、社會及治理工作情況及內部監控系統，就其適當性和有效性提出建議；(v)審閱環境、社會及治理相關披露文件，包括但不限於年度環境、社會及治理報告；(vi)監察環境、社會及治理有關風險，並對影響我們執行環境、社會及治理相關工作的重大事項提出質詢及制定應對策略，並審查和監督該等事項的處理方式；及(vii)向董事會提供環境、社會及治理相關的培訓及資料。

## 業 務

董事會共同負責管理對本集團構成影響的重大環境、社會及治理風險及機遇之影響，制定及建立本集團的環境、社會及治理相關機制、政策及目標，並每年根據環境、社會及治理目標審閱本集團的表現，如發現嚴重背離目標，則酌情修改環境、社會及治理政策。

董事會已委聘獨立環境、社會及治理顧問評估環境、社會及治理風險，審閱本集團的現有策略、目標及內部監控，並將實施必要的改進措施以降低風險。董事會、環境、社會及治理工作組將持續監督本集團的風險管理戰略規劃，包括氣候相關風險及該等作為標準操作流程的一部分被監測的風險，以確保將適當的緩解措施作為定期管理審查的其中一個環節實施。環境、社會及治理工作組由9名成員組成，其中包括董事、高級管理層及部門主管，彼等將在獨立環境、社會及治理顧問的協助下，汲取經驗用於監督環境、社會及治理相關事宜。

就監督環境、社會及治理風險的董事會治理架構而言，本集團已建立由董事會、環境、社會及治理工作組及各部門組成的三級環境、社會及治理管理架構。董事會將通過定期報告(包括季度報告、中期報告及年度報告)獲悉環境、社會及治理工作組對環境、社會及治理事宜的評估。當外部環境、社會及治理環境或政策發生重大變動時，環境、社會及治理工作組將出具環境、社會及治理特別報告，以向董事會報告。環境、社會及治理工作組會議分為定期及臨時會議。定期會議每年至少舉行兩次，臨時會議經環境、社會及治理工作組成員倡議舉行。

### 重要性評估

為確定本集團的環境、社會及治理實踐及披露重點的範圍，我們委託獨立環境、社會及治理顧問進行環境、社會及治理重要性分析。此舉旨在確定與本集團最相關的環境、社會及治理事宜。經仔細分析後，我們已識別以下環境、社會及治理重大事宜適用於本集團的業務，當中計及本集團的業務發展方向及實際經營情況，並參考聯交所主板上市規則附錄二十七環境、社會及管治報告指引、同業趨勢及可持續發展會計準則委員會(Sustainability Accounting Standards Board)提出的重大事宜。

## 業 務

重要度	實質性議題	量化披露項	單位
高度重要.....	產品質量與安全	官方檢查／審計通過率	%
	產品創新與研發	研發開支佔營業收入比	%
	客戶隱私與數據安全 保護	數據洩露事件數量	件
	知識產權保護	知識產權申請數量	個
	員工健康與安全	人均因工傷損失工作 日數	日／人
	合規經營	員工接受合規培訓的 人均小時數	小時／人
	比較重要.....	商業道德與反腐敗	已結案的貪污訴訟案件 數量
		員工接受反貪污相關 培訓的人均小時數	小時／人
員工培訓與發展		員工人均培訓時長	小時／人
員工福利與保障		勞動合同簽訂率	%
		員工福利投入	元
員工多元化		性別構成比例	—
廢棄物排放管理		人均一般廢棄物排放	噸／人
能源消耗		人均綜合能源消耗	千瓦時／人
水資源消耗		人均水資源消耗	立方米／人

## 業 務

重要度	實質性議題	量化披露項	單位
	應對氣候變化	人均溫室氣體排放	二氧化碳當量／人
	供應鏈可持續管理	質量管理、環境管理及安全管理培訓率	%
	風險管理	供應商數量	個
		發生重大風險事件數量	件
		員工接受風險管理培訓的人均小時數	小時／人
	負責任營銷	員工受訓佔比	%
一般重要.....	環境中的藥物和抗生素耐藥性	—	不適用

### 風險管理

我們已採納一系列風險管理政策，當中訂明用以持續識別、評估、評價及監督戰略目標相關主要風險的風險管理框架。以下內部政策及計劃概括我們的風險管理方法：

- 本公司相關部門負責實施風險管理政策及執行日常風險管理常規。各部門負責識別及評估與其工作範圍相關的風險。為規範本集團的風險管理及設定通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門將(i)識別風險的源頭及潛在影響；(ii)監控有關風險的發展；及(iii)定期編製風險管理報告供環境、社會及治理工作組審閱。
- 環境、社會及治理工作組將分別協調、監察及管理與我們的業務營運及質量控制相關的整體風險，主要包括(i)根據企業風險承受能力審查企業風險；(ii)維護主要風險清單及主導相應的風險管理活動；及(iii)組織主要風險清單的修訂及更新工作。環境、社會及治理工作組將負責與相關部門開展風險防範及管理活動，並進行不定期審查。
- 董事會將負責(i)審查風險管理資料；(ii)審閱本集團的年度風險管理報告；及(iii)監察環境、社會及治理工作組發佈年度風險評估。

## 業 務

- 我們將至少每年進行一次企業風險評估，以涵蓋本集團當前所面臨的及潛在風險，包括但不限於來自環境、社會及治理方面的風險及圍繞破壞性力量(如氣候變化)的策略風險。董事會將自行評估或委聘外部專家評估該等風險，並審閱我們現時的策略、目標及內部控制，並將實施必要的改進以降低風險。董事會與環境、社會及治理工作組將持續監督我們的風險管理方法，包括氣候相關風險及作為標準操作流程的一部分而被監測的風險，以確保在定期管理審查中實施適當的緩解措施。
- 降低、轉移、接受或控制風險的決定受多種因素影響。我們將把氣候相關事宜(包括實體及過渡風險分析)納入風險評估過程及風險胃納設定。倘認為有關風險及機遇重大，我們將在策略及財務規劃過程中考慮這些風險及機遇。每年於審視環境、社會及氣候相關風險以及我們應對該等風險的表現後，我們可能會酌情修改及調整環境、社會及治理策略。

我們採取各種策略及措施識別、評估、管理及降低環境、社會及治理以及氣候相關的風險，包括但不限於：

- 審閱及評估業內可資比較公司的環境、社會及治理報告，以確保及時辨識所有環境、社會及治理的相關風險。
- 不時與管理層討論，以確保識別及報告所有重大環境、社會及治理領域。
- 與主要相關方討論關鍵的環境、社會及治理原則及慣例，以確保涵蓋重要方面。
- 制定具體的環境、社會及治理風險管理方法及量化績效指標，以識別及考慮環境、社會及治理風險及機遇，並將其與其他業務風險及機遇區分。
- 為環境關鍵績效指標設定目標，包括排放、污染及其他對環境的影響，以減少排放及自然資源消耗。

我們將通過董事會及高級管理層的直接監督以及外部獨立環境、社會及治理顧問的評估，定期審查環境、社會及治理相關進展及風險。

## 業 務

我們已就環境、社會及治理相關風險以及有關風險對業務、策略及財務表現的實際及潛在影響進行了如下分析：

風險類型		潛在影響
物理風險 . . . . .	急性風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 颶風、洪水、乾旱等極端天氣頻發</li> <li>• 供應／業務中斷，導致銷售額損失</li> </ul>
	慢性風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 平均氣溫上升</li> <li>• 實驗室、工廠和辦公室能源消耗增加導致能源費用增加</li> <li>• 員工生產力下降，勞工成本增加</li> </ul>
轉型風險 . . . . .	政策及法律風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 行業低碳政策要求</li> <li>• 政府對碳排放配額的分配以及碳成本壓力</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 監管要求日益嚴格</li> <li>• 罰款、商業損失、業務關停、以及對品牌和聲譽的負面報導</li> <li>• 更嚴格的供應鏈合規要求</li> </ul>
	訴訟風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 供應鏈中斷而導致我們無法按時履行合同所帶來的訴訟風險</li> </ul>
	市場及技術風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 低碳排放技術轉型成本</li> <li>• 增加對綠色生物催化等創新技術的研發投入</li> <li>• 為節能高效而升級設備所需費用增加</li> </ul>
	客戶行為及偏好變化	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 因碳中和目標與數據的披露不足而造成的訂單損失與收入減少</li> </ul>



## 業 務

風險類型	潛在影響
原材料成本上漲	<ul style="list-style-type: none"> <li>下游企業客戶要求上游供應商提供綠色低碳生物醫藥產品並制定碳中和戰略目標</li> <li>原材料的數量和品質下降</li> <li>實驗室用品資源緊缺導致研發成本提高</li> </ul>
需求不確定性	<ul style="list-style-type: none"> <li>新型慢性病和其他疾病的出現，對藥品和其他醫藥產品的需求可能增加</li> </ul>
聲譽風險 負面報道	<ul style="list-style-type: none"> <li>因減排目標與排放資料披露不足無法回應股東訴求，從而對公司聲譽產生負面影響</li> </ul>

此外，我們將採取全面措施緩解、適應環境對我們的業務、策略及財務表現的影響並就此建立適應能力，措施概述如下：

重點領域	關鍵措施
固體廢物管理.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>要求妥善處理及處置固體廢物</li> <li>按照相關標準設立有害廢物儲存，建立有害廢物標準管理體系</li> </ul>
能源及資源節約.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>建立「綠色辦公管理體系」</li> <li>辦公場所更換節能設備</li> </ul>

## 業 務

### 目標、指標及政策

我們監測以下指標，以評估及管理業務及製造活動所產生的環境及氣候相關風險：

- 電力消耗。我們定期監測耗電水準，並實施措施以提高能源效率。截至二零二一年及二零二二年十二月三十一日止年度以及截至二零二三年六月三十日止六個月，我們的耗電水準分別為152.9兆瓦時、186.3兆瓦時及109.2兆瓦時。
- 水消耗。我們定期監測用水水準，並實施措施以促進節水。截至二零二一年及二零二二年十二月三十一日止年度以及截至二零二三年六月三十日止六個月，我們的用水水準分別為2,121.1噸、2,307.4噸及2,017.2噸。
- 溫室氣體排放。我們定期監測溫室氣體排放水準。截至二零二一年及二零二二年十二月三十一日止年度以及截至二零二三年六月三十日止六個月，我們的溫室氣體排放量分別為87.2噸二氧化碳當量、106.2噸二氧化碳當量及62.3噸二氧化碳當量。有關廢氣於排放前得到適當處理。
- 有害廢物排放。我們已定期監測有害廢物排放水準。截至二零二一年及二零二二年十二月三十一日止年度以及截至二零二三年六月三十日止六個月，我們的有害廢物排放水準分別為0.5噸、0.7噸及0.3噸。

我們已建立一套環境、社會及治理政策，符合相關國際標準。我們竭力遵守對節能及可持續發展的承諾，減少對環境的負面影響。我們計劃採取遵循所有與環境、社會及治理相關的法律及法規的治理措施，並監測及收集環境、社會及治理相關數據，以便於[編纂]後及適當時候按照上市規則附錄二十七的環境、社會及治理報告指南編製披露報告。我們正在準備並將根據上市規則附錄二十七的標準制定環境、社會及治理政策，其概述(其中包括)(i)建立綠色管理體系；(ii)嚴格的廢棄物處置規定；(iii)資源效率；及(iv)應對氣候變化。我們認為，員工是最重要的資源，並致力於使全體員工都享有尊嚴和尊重。我們將繼續促進工作與生活的平衡，為我們所有的僱員創造積極的工作場所。就社會及社區事務而言，我們已採取與以下各方面有關的政策：(i)產品質量與安全；(ii)員工補貼及附加福利；及(iii)員工培訓、健康以及專業及個人發展。董事會全面負責監督及識別與環境、社會及氣候相關的風險及機遇，建立及採用環境、社會及治理政策及目標，並根據環境、社會及治理目標每年審查我們的行為。倘發現與目標存在重大偏差，則將適當修訂環境、社會及治理策略。

## 業 務

環境、社會及治理工作組將於每個財政年度開始時根據上市規則附錄二十七的披露規定及[編纂]後的其他相關規則及規例，為每個重大關鍵績效指標設定目標。重大關鍵績效指標的相關目標將每年進行審閱，以確保有關目標仍適合我們的需要。在設定環境相關關鍵績效指標的目標時，我們應該考慮到我們於往績記錄期間各自的消耗或排放量水準，並以全面及審慎的方式考慮我們未來的業務擴展，以期平衡業務增長及環境保護，實現可持續發展。我們進行低碳辦公、低碳出行宣導，並執行一系列措施包括：(i) 低碳使用電燈與電氣設備；(ii) 低碳使用通風設備及空調；(iii) 節約用水；(iv) 無紙化辦公；(v) 辦公用品回收再利用；(vi) 改善辦公室內的工作環境；(vii) 綠色出行；(viii) 採購環保型產品；及(ix) 珍惜糧食，避免浪費食物。考慮今年我們的生產活動將會增加，並經參考同業平均水平、國際標準及我們於往績記錄期間的指標，我們將繼續努力，爭取於二零二三年實現人均水電消耗、氣體排放減少3%的目標，而此可能導致二零二三年的營運成本上升3%。

### 法律訴訟及不合規事件

#### 法律訴訟

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何實際或可能發生的法律或行政訴訟。我們致力於維持遵守適用於我們業務的法律及法規標準。然而，我們可能不時受日常業務過程中出現的各種法律或行政索償及訴訟所影響。

#### 法律合規

根據中國法律顧問的意見，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們過去和現在均未曾涉及任何可引致罰款、執法行動或其他處罰的重大不合規事件，從而可能個別或共同對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。董事確認，我們在美國及澳大利亞的營運遵守所有重大適用法律及法規，我們於美國、中國及澳大利亞亦無涉及任何重大或系統性的不合規事件。

我們的法律團隊負責建立、發展及改進合規管理體系，以確保合規文化融入我們的日常工作流程。法律團隊為我們的僱員進行合規培訓，並及時辨識、評估及報告合規風險及預期。法律團隊亦將與高級管理層團隊合作，監督及評估我們合規職能及結構的有效性，以確保我們遵守適用的法律及法規。

## 業 務

### 風險管理及內部控制

#### 風險管理

我們於業務營運中面臨各種風險，我們相信風險管理對我們的成功至關重要。有關更多詳情，見「風險因素－與我們業務及行業有關的風險」。董事監督及管理與營運有關的整體風險。我們已按照上市規則第3.21條及上市規則附錄十四所載企業管治守則及企業管治報告編製書面職權範圍。

為監督我們風險管理政策及企業管治措施於[編纂]後的持續實施，我們已採用或將繼續採用(其中包括)以下風險管理措施：

- 成立審核委員會，以審查及監督我們的財務報告程序及內部控制體系；
- 採取各種政策以確保遵守上市規則，包括但不限於與風險管理、關連交易及資料披露有關的方面；
- 定期為我們的高級管理層及僱員提供反貪污及反賄賂的合規培訓，以提高他們的知識和遵守適用的法律及法規；及
- 董事及高級管理層參加有關上市規則相關規定及香港[編纂]公司董事職責的培訓課程。

#### 內部控制

我們已聘請獨立內部控制顧問以評估我們與[編纂]有關的內部監控制度。內部控制顧問已在某些方面對內部控制體系施行審查程序，包括財務報告及披露監控、公司層面的監控、信息體系控制管理及其他營運程序。我們已透過採取及實施相應的強化內部控制措施改進內部控制體系。今後，我們將繼續定期審查及改進這些內部監控政策、措施及程序。

我們亦已委任外部法律顧問，就合規事項向我們提供建議，例如遵守臨床研發的監管規定，此亦由法律合規團隊監督。根據舉報政策，我們開放內部舉報渠道，供僱員匿名舉報任何不合規事件及行為，包括賄賂及貪污。將調查被舉報的事件及人員，並將針對調查結果採取適當的措施。我們亦已制定反賄賂指引及合規要求。經考慮我們所採取的補救措施後，董事認為，內部監控制度就目前營運而言足夠及有效。

## 業 務

我們計劃為董事、高級管理層及相關僱員提供持續的培訓項目，並定期提供最新的相關法律及法規，以主動識別與任何潛在不合規事件有關的任何關注及事宜。

### 反賄賂

我們在僱員及分銷商中維持嚴格的行為準則及反貪污政策。我們相信，中國政府為糾正醫藥行業的腐敗行為而採取的日益嚴格的措施對我們的影響將較小。我們嚴格禁止在我們的業務營運中進行賄賂或其他不正當的支付。此項禁令適用於全球任何地方的所有商業活動，不論涉及政府官員抑或醫療保健專業人士。本政策所禁止的不正當支付包括賄賂、回扣、過度的禮物或娛樂，或為獲得不正當商業利益而進行或提供的任何其他支付。我們保存準確的賬簿及記錄，合理詳細反映交易及資產處置情況。我們應當拒絕並及時報告虛假發票或支付不尋常、過度或描述不充分的開支的要求。在我們的賬簿及記錄中，絕不允許誤導性、不完整或虛假的條目。我們亦將確保未來的商業化團隊人員遵守適用的宣傳及廣告規定，包括限制為未經批准的用途或患者群體宣傳藥物，以及限制由行業贊助的科學及教育活動。

### 利益衝突及不競爭

我們的行為準則明確規定利益衝突的範圍，包括供應商及客戶關係、款待及禮物、財務利益及人事事項。我們的僱員，包括但不限於董事及研發團隊成員，不得與供應商、客戶、競爭對手或分銷商在業務往來中擁有或涉嫌擁有個人利益；不得接受供應商、客戶、競爭對手或分銷商的金錢、財務或其他利益；不得有近親為供應商、客戶、競爭對手或分銷商工作；不得於同一市場或行業的協會或公司擔任顧問或董事。同時，員工須對保密資料嚴格保密，並議定保密資料的定義、涵蓋的內容、知識產權的使用，包括但不限於任何知識技能的轉讓、技術的獲取以及潛在的違約責任。

我們的僱傭協議已包含禁止僱員在終止僱傭之日起兩年內從事或直接或間接協助任何第三方從事與本公司相同、類似及競爭的商業活動的不競爭條款。未經本公司事先書面批准，本公司任何僱員不得擁有、管理、經營或控制任何與本公司競爭的其他實體。

## 業 務

### 數據私隱保護

我們已制定程序以保護患者數據的保密性。我們實施嚴格的內部政策，以管理患者個人數據及醫療記錄的收集、處理、儲存、檢索及訪問，並保護個人信息的安全性及保密性，以確保遵守所有適用的國家或國際數據保護及私隱規則及條例。我們通常要求我們的人員收集及保護他們所擁有的個人信息。信息技術網絡配置多層保護，以確保我們的數據庫及服務器的安全。我們亦實施了各種協議及程序，以保護數據資產，防止未經授權的網絡訪問。根據臨床試驗質量管理規範及相關法規，對臨床試驗數據的訪問權限已嚴格限制在授權人員範圍內。為加強對數據庫的管理，保證數據庫的正常有效運行，確保數據庫的安全，我們已指定數據庫管理員，負責數據庫的日常維護、權限控制、安全保護及其他管理職責。此外，我們要求參與臨床試驗的外部人員及內部僱員遵守保密規定。數據僅可用於患者同意並符合知情同意書的擬定用途。

此外，我們與能夠接觸到任何上述私隱信息的僱員訂立保密協議。保密協議規定(其中包括)這些僱員有法律責任於任職期間不濫用保密信息，於辭職時交出擁有的所有保密信息，並於離職後保持其保密責任。我們亦實施了一系列的措施，以確保我們的僱員遵守數據安全措施。例如，我們向僱員提供相關的數據安全政策的培訓。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無遇到任何可能對業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的客戶機密信息泄露或任何其他客戶信息相關事件。我們的中國法律顧問已確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未就數據私隱面臨重大處罰，亦無涉及任何意外或死亡事故，並已在所有重大方面遵守相關中國法律及法規。