概覽

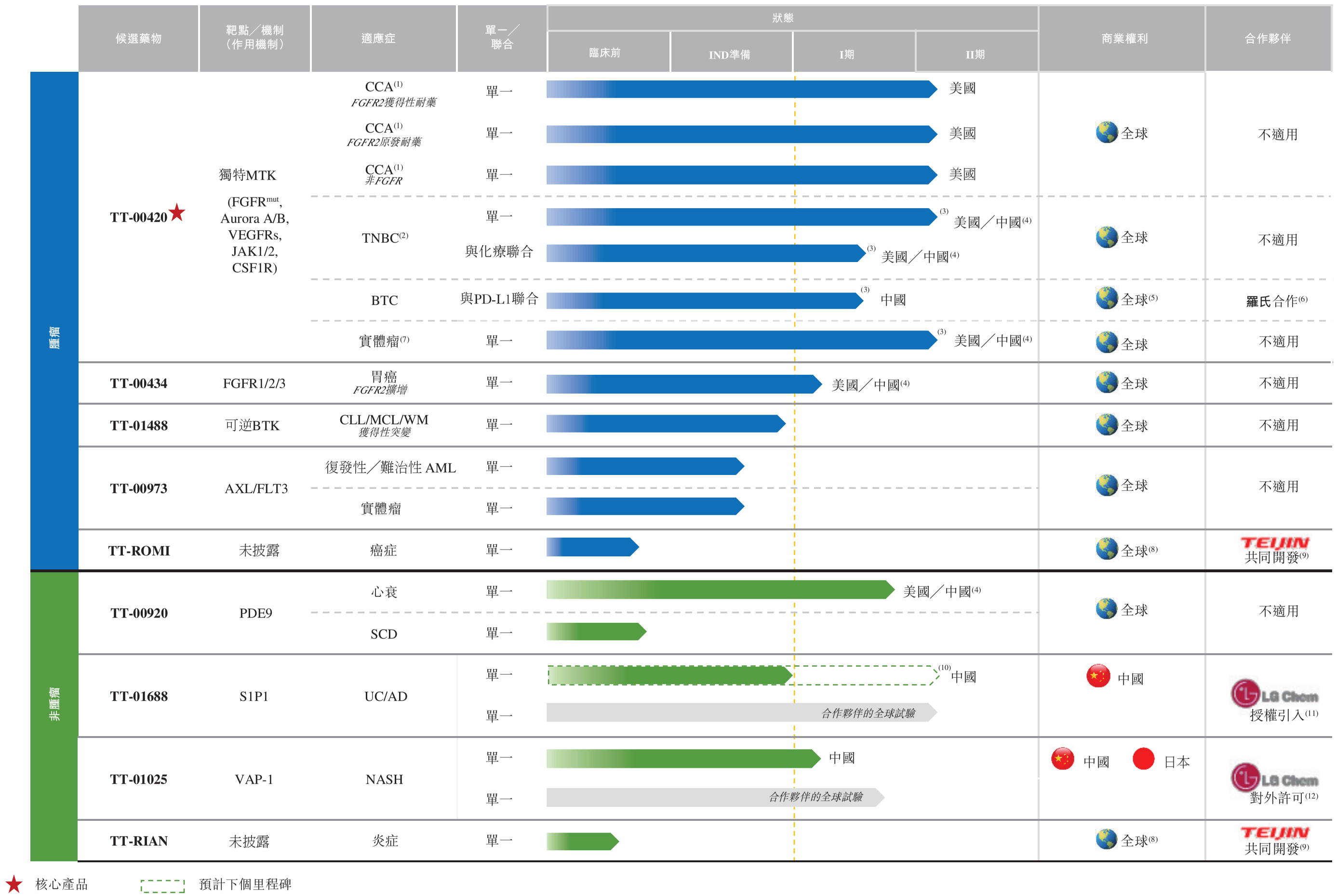
我們的願景是成為創新及高度差異化的小分子藥物全球領導者，以滿足全球患者尚未滿足的迫切臨床需求。我們致力於開發全球首創及同類最佳的療法。

我們是一家以研發為驅動力、處於臨床階段的全球生物製藥公司，專注於發現及開發腫瘤、炎症及心血管疾病小分子創新療法。憑借我們的全球願景及臨床實踐，我們形成了持續創新、驅動內部研發小分子候選藥物的強大動力，以挖掘快速增長的小分子藥物市場的增長潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，我們是中國致力於創新小分子的開發者中最早建立全球研發與臨床開發平台的公司之一，並旨在為全球市場創造新型療法。

我們的全球戰略在我們內部開發的核心產品TT-00420的臨床開發計劃中得到充分驗證。我們已借助美國及中國兩國的臨床資源(包括我們的學術和行業合作夥伴提供的資源)完成了TT-00420的I期研究。我們隨後在全球啟動多項後期臨床研究，包括一項針對膽管癌的II期研究、一項針對TNBC的研究、一項與阿替利珠單抗(PD-L1抗體)治療膽道系統腫瘤患者(於中國)的聯合療法研究以及一項探索其他實體瘤的研究。基於我們對監管途徑、流行病學、競爭環境及市場的評估，我們有望於2023年在美國提交TT-00420針對膽管癌適應症的NDA申請，隨後擴展至其他適應症。

我們廣泛而多元化的全球合作亦加強了我們的全球戰略。憑借我們具有獨特地位的管線及研發平台，我們實行了以戰略為導向的多維合作。我們受益於傑出全球合作夥伴的網絡及行業資源，並且於生物製藥公司中建立了廣泛的全球合作網絡。我們的全球合作夥伴覆蓋了領先的製藥公司，包括LG Chem、帝人、羅氏及Foundation Medicine。我們的合作形式包括但不限於對外授權、聯合研究合作、臨床合作及授權引進。我們的全球合作網絡不僅支持了我們加強全球管線及加速臨床開發的能力，同時提高了我們的國際品牌知名度。

我們組建了一支經驗豐富的管理團隊，由具有全球視野及擁有在跨國製藥公司工作的豐富經驗的行業高管組成。為了實現在全球推進變革性創新這個目標，我們的管理團隊已合作逾五年。我們亦建立了一個高度集成的研發平台，該平台具有高度智能的藥物發現能力及自研的優化方法賦能，涵蓋關鍵性的藥物發現及開發功能。憑借我們的管理團隊及平台強大的發現能力，我們戰略性地開發了創新且差異化的管線，包括五個專注於腫瘤的項目及另外四個專注於炎症及心血管疾病的項目，共有四項產品處於臨床階段，且我們預計將於2021年8月就其他產品提交IND申請。我們認為我們的執行能力及研發效率在同行中處於領先地位。下圖闡述我們的管線，並概述截至最後實際可行日期我們的臨床階段候選藥物及選定的臨床前階段候選藥物的開發情況：


候選藥物
靶點／機制（作用機制）
適應症
單一／聯合
狀態
臨床前
IND準備
I期
II期
商業權利
合作夥伴
腫瘤
TT-00420
獨特MTK (FGFRmut, Aurora A/B, VEGFRs, JAK1/2, CSF1R)
CCA(1) FGFR2獲得性耐藥
CCA(1) FGFR2原發耐藥
CCA(1) 非FGFR
TNBC(2)
BTC
實體瘤(7)
單一
與化療聯合
與PD-L1聯合
美國
(3) 美國／中國(4)
(3) 中國
全球
全球(5)
不適用
羅氏合作(6)
TT-00434
FGFR1/2/3
胃癌 FGFR2擴增
TT-01488
可逆BTK
CLL/MCL/WM 獲得性突變
TT-00973
AXL/FLT3
復發性／難治性 AML
實體瘤
TT-ROMI
未披露
癌症
全球(8)
共同開發(9)
非腫瘤
TT-00920
PDE9
心衰
SCD
TT-01688
S1P1
UC/AD
(10) 中國
合作夥伴的全球試驗
授權引入(11)
TT-01025
VAP-1
NASH
中國
日本
對外許可(12)
TT-RIAN
未披露
炎症
核心產品
預計下個里程碑

縮寫：CCA = 膽管癌；TNBC = 三陰乳腺癌；BTC = 膽道系統癌症；CLL=慢性淋巴細胞白血病；MCL=套細胞淋巴瘤；WM=華氏巨球蛋白血症；R/R AML=復發性／難治性急性髓系白血病；HF=心力衰竭；SCD=鐮狀細胞病；UC=潰瘍性結腸炎；AD=特應性皮炎；NASH = 非酒精性脂肪性肝炎

附註：

1. 於2019年11月，TT-00420獲美國食品藥物管理局授予治療膽管癌的「孤兒藥」認證
2. HER2陰性乳腺癌患者，包括三陰乳腺癌
3. 候選藥物處於Ib/II期狀態
4. 進度條指美國及中國(包括台灣)試驗。美國及中國各臨床試驗乃根據不同方案進行
5. 全球權利取決於我們與合作夥伴的討論。詳情請參閱本文件「業務－合作及許可協議－與羅氏的合作」
6. 於2021年，我們與羅氏簽訂合作協議，探索TT-00420和阿替利珠單抗聯合治療中國膽道系統癌症患者，以驗證其潛在的適應症擴展。詳情請參閱「合作及許可協議－與羅氏的合作」
7. 除膽管癌及三陰乳腺癌外，包括FGFR 1/2/3變異的實體瘤及其他異質性腫瘤
8. 帝人及我們分別持有日本及中國的商業權利，並分享世界其他地區的權利。詳情請參閱本節「－合作及許可協議－與帝人的合作」
9. 帝人與我們合作發現新靶點。詳情請參閱本節「－合作及許可協議－與帝人的合作」
10. TT-01688由我們的合作夥伴LG Chem在韓國完成I期研究，並取得在美國進行II期臨床試驗的許可。我們預計於2021年8月提交IND
11. 我們自LG Chem授權引進TT-01688，並持有大中華區的商業權利。詳情請參閱本文件「業務－合作及許可協議－與LG Chem訂立的授權引進協議」
12. 我們將TT-01025對外授權予LG Chem，並持有大中華區及日本的商業權利。LG Chem負責全球開發(包括在美國進行的臨床試驗)；我們將在中國及日本進行研發。詳情請參閱本文件「業務－合作及許可協議－與LG Chem訂立的對外授權協議」

高度差異化的腫瘤產品組合

腫瘤是我們的重點治療領域之一。截至最後實際可行日期，我們擁有五個腫瘤小分子產品，包括兩個處於臨床開發階段的產品。我們相信以下列舉的具有高度差異化的腫瘤候選藥物有可能成為全球首創或同類最佳的產品：

- 我們的核心產品**TT-00420**是一款由內部發現及開發、處於II期臨床階段、有潛力成為全球首創藥物的獨特激酶抑制劑，其具有兩個明顯的特徵，可靶向治療耐藥性、復發性或難治性腫瘤。首先，TT-00420由於其獨特的分子與蛋白結合模式，對FGFR2突變顯示出強大的療效。這使TT-00420能夠克服膽管癌患者的獲得性耐藥和原發耐藥。我們進一步證明，TT-00420亦顯示出與FGFR1及FGFR3突變相似的療效。我們認為TT-00420有望治療攜帶FGFR1/2/3變異的多種實體瘤（如膀胱癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌及結腸癌）。其次，TT-00420是一種激酶譜選擇性激酶抑制劑。其可抑制Aurora A/B、VEGFR、JAK1/2及CSF1R，這些靶點參與腫瘤細胞增殖、存活、遷移、血管生成及腫瘤免疫。其獨特的靶點組合和作用機制能夠有效治療高度異質性腫瘤（例如三陰乳腺癌及沒有明確生物標誌物的膽管癌）。除單藥治療外，臨床前藥理學研究結果也顯示了TT-00420與其他療法聯合使用的有效性。

  我們全面的機理及臨床前研究與已完成的I期臨床試驗結果相佐證。TT-00420單藥治療研究表明，在沒有標準治療方案的晚期實體瘤患者具有良好的耐受性和良好響應。截至最後實際可行日期，我們已在全球啟動多項臨床研究，包括一項針對膽管癌的研究、一項針對三陰乳腺癌的研究、一項探索其他實體瘤的研究以及另一項專注於與PD-L1抗體聯合治療中國膽道系統腫瘤患者的研究。具體而言，我們於2021年7月在一項對三陰乳腺癌的Ib/II期研究中招募了首名患者，該試驗正在積極招募患者。我們亦計劃於2021年下半年啟動膽管癌II期試驗，計劃於2023年上半年完成。我們預計將於2023年下半年獲得分析結果並提交TT-00420針對膽管癌適應症的NDA申請，隨後擴展至其他適應症。

- 我們的關鍵產品**TT-00434**是一款內部發現及開發的、有效且具有高選擇性的FGFR1/2/3小分子抑制劑。其可開發用於治療攜帶FGFR1/2/3變異的胃癌及其他實體瘤。TT-00434對靶點選擇性高、抗腫瘤療效優異，同時具有與其它小分子靶向藥或化療藥聯用的巨大潛力。臨床前研究表明，TT-00434在胃腸道組織中分佈較高。我們已從美國食品藥物管理局、國家藥監局及台灣食品藥物管理署獲得IND批准。我們於2021年7月在台灣(中國)招募首名患者，旨在於2022年下半年完成I期臨床試驗。

- **TT-01488**是一款可能的同類最佳的自主開發的新型非共價的可逆BTK抑制劑，可克服由已上市共價BTK抑制劑引發的獲得性耐藥，並應用於多種復發性或難治性血液惡性腫瘤。在頭對頭激酶譜篩選中，除具有更高活性外，與ARQ-531(當前處於II期試驗階段的前沿領跑者非共價可逆BTK抑制劑)相比，TT-01488對EGFR及TEC顯示出更強的激酶選擇性，表明其脫靶副作用更小，安全性更高。在DLBCL CDX模型中，TT-01488的抗腫瘤作用優於ARQ-531。我們擬於2021年下半年向美國食品藥物管理局及於2022年上半年向國家藥監局提交IND。獲得IND批准後，我們將在全球範圍內啟動血液惡性腫瘤的臨床試驗。

- **TT-00973**是一款內部發現及開發的新型AXL/FLT3雙重抑制劑。TT-00973具有較高活性，可消除腫瘤細胞中的AXL磷酸化及活化作用，這使得其可有效治療復發性或難治性血液惡性腫瘤及AXL過度表達的實體瘤。此外，其能強效抑制具有FLT3-ITD-F691L守門員突變的腫瘤細胞的生長，有望克服已接受過第一及第二代FLT3-ITD激酶抑制劑治療的AML患者的獲得性耐藥性。我們擬於2022年上半年向美國食品藥物管理局及國家藥監局提交TT-00973的IND。

高度差異化的非腫瘤產品組合

我們的非腫瘤管線專注於大量未獲滿足的醫療需求以及難治性炎症和心血管疾病。在這些治療領域，我們目前有四種小分子產品，包括TT-00920、TT-01688、TT-01025及TT-RIAN。其中有兩種產品正處於臨床試驗階段及我們預計於2021年8月提交一項產品的IND申請：

- 我們的關鍵產品**TT-00920**是一款自主發現及開發、具有同類首創潛力、高選擇性的口服PDE9抑制劑，可治療慢性心力衰竭，具有全新的生物學機制及強有力的疾病相關性。PDE9在心肌細胞中表達，其蛋白水平在心衰病人中顯著升高，且與心衰患者的心室功能相關。PDE9負向調節心臟內源保護性利鈉肽(NP)-偶合cGMP信號通路。TT-00920通過抑制PDE9激活心臟保護NP/cGMP通路，其獨特的作用機制有可能與現有的治療方法發揮協同作用，形成一種改良的HFpEF及HFrEF治療方案。臨床前研究表明，TT-00920重塑了心臟NP/cGMP信號，顯著增強心臟功能並逆轉了心衰的心室重構。TT-00920對PDE9具有高活性和高選擇性特點，針對中樞神經系統疾病而開發的其他臨床PDE9抑制劑已證明了本靶點的安全性。與靶向中樞神經系統的PDE9抑制劑（如BI-409306和PF-04447943）相比，TT-00920表現出低中樞神經系統暴露及高心臟分佈，這一差異化的特點有利於心力衰竭的治療，同時避免了中樞神經系統不良反應。我們已於美國健康志願者中啟動TT-00920的I期研究。截至最後實際可行日期，我們已於美國完成單次劑量遞增試驗研究，並繼續多次劑量遞增試驗研究且預期於2021年完成招募。我們亦已於中國啟動TT-00920針對健康受試者的I期研究。我們計劃於2022年下半年啟動全球II期臨床試驗。

- 我們的關鍵產品**TT-01688**是一款授權引進的針對多種自身免疫疾病的高選擇性口服S1P1受體調節劑，處於臨床II期。經LG Chem授權，我們獲得了該產品在大中華區的獨家開發及商業化權利。TT-01688是目前位於臨床研究前沿的高選擇性S1P1受體調節劑，且具有潛在低心血管副作用。S1P1是一個很有前景的自身免疫疾病靶點，並具有良好的靶點安全性。S1P1受體調節劑奧紮莫德已在臨床上充分驗證了潰瘍性結腸炎治療的前景。越來越多的臨床證據亦可支持S1P1受體調節劑用於多種其他免疫適應症，包括特應性皮炎及克羅恩病。臨床前及I期臨床研究中已證明TT-01688對S1P1靶點的高度選擇性及出色的機制相關的PK/PD特徵。截至最後實際可行日期，TT-01688已由我們的合作夥伴LG Chem在韓國完成了I期研究，並在美國獲得許可進行II期臨床試驗。我們預計將於2021年8月在中國遞交TT-01688的IND。經藥品評審中心批准後，我們計劃於2022年上半年在中國啟動治療潰瘍性結腸炎的TT-01688的II期臨床試驗。

- 我們的關鍵產品**TT-01025**是一款自主發現及開發、具有差異化特點、潛在同類最佳的口服不可逆VAP-1抑制劑，旨在用於治療非酒精性脂肪性肝炎。我們將TT-01025對外授權給LG Chem，並保留大中華區及日本的開發及商業化權利。VAP-1是一種新型的抗炎臨床靶點，該靶點治療非酒精性脂肪性肝炎的潛力已通過競爭藥物VAP-1抑制劑BI-1467335的II期研究驗證。然而，根據弗若斯特沙利文的資料，由於BI-1467335在非酒精性脂肪性肝炎患者體內存在藥物相互作用風險，其臨床開發已終止。相反，TT-01025旨在規避與BI-1467335相關的藥物相互作用風險。其為一種有效且具有選擇性的VAP-1抑制劑，並表現出最低的中樞神經系統暴露量，從而藥物相互作用風險較低。我們已在中國健康受試者中啟動TT-01025的I期研究，且擬於2022年上半年完成受試者招募。正在美國進行另一項針對健康受試者的I期研究由我們的合作夥伴LG Chem發起。我們計劃於2022年下半年啟動我們的II期研究。

我們的優勢

由整合式技術平台及無縫執行支撐的高度智能藥物發現洞察力及專有「ACE」優化方法

在強大的生物學驅動發現能力的支持下，我們專注於開發高度差異化的小分子療法。我們審慎地選擇及評估具有堅實的生物學機制及密切疾病關聯性的潛在新型藥物靶點及疾病有密切聯繫的潛在新型藥物靶點。通過全面的競爭對手分析，我們能夠確定現有療法及競爭對手的競爭對手存在的關鍵問題，並為我們的臨床候選藥物建立明顯差異化的目標產品特性，以解決該關鍵問題。此方法為我們提供了堅實的科學基礎，認我們在競爭激烈的製藥市場上保持領先地位。

確定我們的生物學靶點後，我們採用多種方法來確定具有不同結構的潛在早期苗頭化合物，包括但不限於重點化合物庫篩選、表型篩選、建模引導的藥物設計、骨架遷越和DNA編碼化合物庫技術。我們使用我們獨特的適應性、全面性、擴展性(「ACE」)優化方法來有效優化各項產品的藥物研發過程，以最大限度地發揮其治療潛力以及臨床和商業價值。以下是我們「ACE」優化技術的特點。

- 適應性。我們認為每款候選藥物都需具獨特差異化特性。遵循目標產品特性的指導並利用我們高效整合技術平台，我們可為每個項目重新構建一個優化模式，並優先考慮關鍵步驟，從而為每個項目的差異化特點提供快速答案。這使我們能夠迅速識別具有潛在競爭優勢的化合物。例如，

在VAP-1抑制劑項目中，通過我們的深入分析發現，臨床競爭對手BI-1467335可能存在藥物－藥物相互作用的風險。在我們VAP-1項目的優化過程中，我們將藥物－藥物相互作用試驗的數據收集優先於許多傳統篩選試驗的數據收集。這讓我們快速確定一組既能夠規避潛在臨床局限，又同時具有高度差異化的重點化合物。這使我們最終獲得了一款高質的臨床候選化合物TT-01025。

- 全面性。在優化差異化特性的同時，我們制定一份十分全面的藥物優化參數清單以選擇具有最理想藥物特徵的最終候選藥物。在內部，我們使用一百多個參數來評估候選藥物，包括藥效、選擇性、生物利用度、安全性和其他類藥物特性有關的參數。該等全面評估可幫助我們更好地了解每款候選藥物的性質，提高臨床開發成功的可能性。

- 擴展性。我們利用對疾病生物學及全球市場的治療模式的深入了解，戰略性地拓寬我們的候選藥物至與現有治療互補的新適應症。例如，TT-00420對FGFR1/2/3變異（包括原發性及獲得性耐藥性）有效的特點，以及其高度差異化的多激酶特性，使其能夠在競爭對手無效的一些適應症中取得成功。此外，我們就我們的管線化合物尋找聯合治療的機會，以提高療效及／或安全性，或解決其他未獲滿足的醫療需求。例如，我們已開始將TT-00420與羅氏的阿替利珠單抗（PD-L1抗體）在中國膽道系統腫瘤患者中進行聯合研究。鑒於TT-00420與PD-1抗體聯合療法在臨床前同源移植瘤模型中顯現出有前景的抗腫瘤活性，我們預計該聯合試驗將會帶來有利的協同臨床效益。

我們設計獨特且完全集成的開發平台賦能了我們具有遠見的藥物發現洞察力以及獨特的優化方法。該平台涵蓋從藥物發現、臨床開發及CMC至監管事務。

- 藥物發現。我們的藥物發現包括(i)基於未獲滿足的醫療需求發現及驗證新型生物學靶點的靶點發現及驗證方法；(ii)涵蓋早期發現到臨床開發（包括生物學、藥物化學、DMPK、CMC及早期臨床開發）的創新研發平台；(iii)涵蓋知識產權、質量保證及信息技術的支持系統；及(iv)縮小臨床前研究與臨床開發之間差距的轉化研究。

- 臨床開發。利用我們的全球專長及佈局，我們採用全球化方法最大限度地提高臨床開發效率。我們的臨床開發團隊涵蓋美國及中國多項臨床試驗的臨床操作、臨床質量控制、藥物警戒、設計、規劃及管理。我們目前正於全球對腫瘤及非腫瘤領域進行逾10項全球臨床試驗。憑借我們強大的臨床開發能力，我們已完成核心產品TT-00420的I期研究，隨後於美國及中國開始了若干臨床研究。

- 化學、生產及控制。我們強大的CMC能力源於過去五年的開發努力，支持我們就候選藥物向國家藥監局及美國食品藥物管理局申請IND。自2016年起，我們的CMC團隊已參與並完成四個內部CMC開發項目，成功率為100%。此外，我們的CMC申報資料、QMS和精選的外部GMP製造設施均符合全球標準，這將支持我們的產品開發和未來商業化努力，從而擴大我們的全球佈局。

- 監管事務及合規。我們的監管事務團隊經驗豐富，精通藥品審批流程不同階段的監管要求，包括來自不同政府機構(例如美國食品藥物管理局、中國國家藥監局及台灣食品藥物管理署)的指南。此外，我們合格且經驗豐富的質量保證團隊負責確保我們遵守所有適用法規、標準、協議及內部政策。

憑藉無縫執行能力，在我們的洞察力的指引下通過我們的研發平台創造的候選藥物創造了高價值。我們已在發現和開發高度創新的候選藥物直至將其推進至臨床階段方面錄得成功的開發往績記錄。於往績記錄期間，我們藥物發現的時間範圍在12至36個月內，我們在12個月內將候選藥物推進到臨床階段。我們從零開始於五年內將四款候選藥物推進至中國及美國的臨床試驗。

強大的全球商務開發與合作能力

於過去五年，我們在建立國際合作及創造價值的戰略合作夥伴關係及合作方面建立了良好的往績記錄。我們擁有豐富的藥物發現、研發及商務開發經驗及能力，使我們能夠與全球生物技術及生物製藥公司建立夥伴關係並開展合作。我們與著名的製藥或生物技術公司(包括LG Chem、羅氏、Foundation Medicine及帝人)。建立了若干全球及區域合作夥伴關係。我們的合作夥伴關係覆蓋各項業務合作模式，包括對外授權、臨床合作、聯合研發、授權引進及專利收購。所有相關合作均由戰略推動，以最大化產品價值。

- 對外授權。我們通過向領先合作夥伴對外授權獲得強有力的認可並創造價值。2020年8月，我們將TT-01025的除大中華區及日本以外的全球權利轉授予LG Chem，其負責大中華及日本以外地區的全球臨床開發。此項對外授權交易使我們能夠優化我們的管線並在全球範圍內加快我們的開發能力。

- 臨床合作。2021年，我們與羅氏簽訂合作協議，探索TT-00420和阿替利珠單抗聯合治療中國膽道系統腫瘤患者的潛在價值並將其最大化。我們認為，與領先製藥公司的該等合作有力地證明了我們強大的研發能力。此外，我們還與 Foundation Medicine 合作探索TT-00420對於FGFR變異患者的生物標誌物。該等全球合作夥伴關係使我們能夠獲得尖端技術並擴展我們內部項目的潛力。

- 聯合研發。2020年，我們與帝人簽訂兩份戰略合作協議，以在腫瘤及炎症性疾病的目標領域聯合研發創新藥物。我們相信，我們與帝人的合作模式使我們能夠獲得新技術，加快新項目的研發，並將我們的影響力擴展至海外市場。

- 授權引進及專利收購。我們已於授權引進交易及專利收購方面取得了良好的過往業績，以充實我們聚焦的產品組合。2021年4月，我們自LG Chem授權引進TT-01688，以於大中華區開發及商業化新型S1P1受體調節劑，這為我們帶來了潛在同類最佳的臨床開發階段的產品，其適應症在我們關注的多個適應症範圍內。於2020年，我們自亘泰收購專利，以開發可逆的BTK抑制劑，進而篩選得到高質量的候選物，即TT-01488。

我們旨在通過全球合作最大化本公司的價值，獲得我們在中國以外的合作夥伴產生的材料，以補充我們的國際研發。我們在臨床開發及共享資源和數據方面與我們的合作夥伴密切合作，以加快我們產品的全球臨床開發、註冊進程及市場準入。我們擬繼續發展相關合作，並利用戰略合作夥伴提供的商業化能力及分銷渠道，將我們的產品高效且成功地推向市場。

有潛力成為全球首創藥物的獨特激酶抑制劑(TT-00420)，可用於治療多種難治療性實體瘤

我們內部發現及開發的核心產品TT-00420是一款有潛力成為全球首創藥物的獨特激酶抑制劑，具有良好的臨床耐受性。其可靶向治療耐藥性、復發性或難治性腫瘤。TT-00420的主要優勢包括：

(i). 潛在的全球首創激酶抑制劑，用於治療獲得性耐藥和原發耐藥的膽管癌以及攜帶FGFR1/2/3變異的實體瘤

- 在獲得性耐藥的膽管癌中具有顯著的療效。根據弗若斯特沙利文的資料，膽管癌是全球最常見的原發性肝膽癌之一，五年生存率不足12%。培米替尼和Infigratinib已被獲批作為攜帶FGFR2融合或重排的膽管癌患者的二線治療方法。然而，接受上一代FGFR抑制劑治療而經歷疾病進展的患者，幾乎全部是由於FGFR2激酶結構域的多種獲得性突變所引起的獲得性耐藥。下一代FGFR抑制劑亟需克服該等獲得性突變並延長患者生命。

  TT-00420在酶學和細胞測定中顯示對臨床發現的FGFR2突變具有高抑制效力。其活性在動物模型中得到進一步證明。在我們的I期臨床試驗中，TT-00420在五名出現獲得性耐藥的可評估膽管癌患者中顯示出積極療效。截至數據截止日期，在該類患者觀察到100%的疾病控制率。一名患者達到部分緩解，四名患者達到病情穩定。該等數據為進一步評估TT-00420用於治療於出現獲得性耐藥的膽管癌患者提供了依據。

- 對原發耐藥的膽管癌具有令人鼓舞的療效。除基因融合或重排外，另一組膽管癌患者在FGFR2跨膜、胞外區細胞外及激酶結構域發生突變而導致原發耐藥。該等患者在其臨床試驗中對培米替尼並無反應。於我們的I期試驗中，我們招募了一名出現原發耐藥的膽管癌患者。該患者的腫瘤縮小40%以上，無進展生存期為八個月。這一令人鼓舞的臨床數據證明了TT-00420對出現原發耐藥的膽管癌患者進行進一步研究的合理性。

- 對攜帶FGFR1/2/3變異的實體瘤具有巨大的治療潛力。類似於針對FGFR2突變的活性，TT-00420亦在我們的臨床前研究中顯示出對FGFR1及FGFR3的守門員突變具有強效作用。我們認為這些特性可以將TT-00420的應用擴大至攜帶FGFR1/2/3變異的多種腫瘤（如膀胱癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌及結腸癌）。在臨床前研究中，TT-00420在動物模型中顯示出強大的抗FGFR1/2/3變異腫瘤生長抑制活性。在我們I期試驗中，我們招募了兩名帶有FGFR1/3變異的患者。在TT-00420治療後，一名帶有FGFR1擴增的結直腸癌患者實現疾病穩定，及一名帶有FGFR2擴增的前列腺癌患者實現部分緩解。該等令人鼓舞的臨床信號佐證了我們針對FGFR1/2/3變異實體瘤的進一步探索。

(ii). 具有獨特的靶點組合特性及作用機制，可有效治療高度異質性腫瘤

TT-00420是一種激酶譜選擇性激酶抑制劑。其可抑制Aurora A/B、VEGFR、JAK1/2和CSF1R，這些靶點參與腫瘤細胞增殖、存活、遷移、血管生成及腫瘤免疫。TT-00420獨特的靶點組合特性及作用機制使其能夠有效治療患有高度異質性的腫瘤患者，例如沒有明確生物標誌物的膽管癌及三陰乳腺癌患者。

- 在無FGFR變異的膽管癌中具有巨大的治療潛力。我們亦已測定TT-00420在無FGFR變異的膽管癌中的抗腫瘤功效。在無FGFR變異的肝內膽管癌(iCCA)和肝門部膽管癌(pCCA)的患者來源異種移植(PDX)模型中評估TT-00420的抗腫瘤活性。TT-00420單藥治療在兩種模型中均實現顯著的腫瘤生長抑制作用，而化療及泛FGFR抑制劑futibatinib (TAS-120)則很少或未顯示出腫瘤生長抑制活性。除了具有FGFR變異的膽管癌患者外，TT-00420還可以為無FGFR變異的膽管癌患者帶來臨床獲益。

- 在三陰乳腺癌等高度異質性的腫瘤中具有巨大的治療潛力。三陰乳腺癌是一種有迫切未滿足臨床需求的異質性腫瘤伴隨著未獲滿足的迫切醫療需求。在臨床前研究中，TT-00420在超過12個三陰乳腺癌PDX模型中均表現出顯著的抗腫瘤活性，腫瘤生長抑制最高為99%。I期臨床試驗中觀察到對招募的三陰乳腺癌患者的療效結果令人鼓舞。截至數據截止日期，共有七例可評估的三陰乳腺癌及HER2陰性乳腺癌患者接受了TT-00420治療。兩例患者實現PR（包括一例HER2陰性乳腺癌患者），另有三例患者疾病穩定，腫瘤靶病灶縮小。

(iii). 有潛力成為聯合療法的基石藥物

- 在臨床前模型中，TT-00420與化療的聯合用藥對異質性腫瘤具有出色的腫瘤生長抑制作用。在無FGFR變異的iCCA模型及三陰乳腺癌模型中，TT-00420單藥治療的療效可以通過分別添加FOLFOX或紫杉醇來增強。此外，由於在同源腫瘤模型中觀察到TT-00420與小鼠抗PD-1聯合療法的協同活性，我們正在中國對TT-00420和羅氏PD-L1抗體用於治療膽道系統腫瘤的聯合療法進行評估。

我們已完成I期研究。此後，我們在全球開展多項進階後期臨床研究，包括一項針對膽管癌的II期研究、一項針對三陰乳腺癌的研究、一項與阿替利珠單抗(一種PD-L1抗體)在中國治療膽道系統腫瘤患者的聯合療法研究以及一項探索其他實體瘤的研究。2019年11月，TT-00420獲美國食品藥物管理局授予治療膽管癌的「孤兒藥」認證。基於我們對監管途徑、流行病學、競爭環境及市場的評估，我們有望使針對膽管癌適應症的TT-00420於2023年之前申報NDA，隨後擴展至其他適應症。

全面及差異化的腫瘤管線組合，以克服耐藥及難治性實體瘤及血液惡性腫瘤

我們在腫瘤領域的重點是發現和開發具有差異化特點的高度創新的候選藥物，以應對難治性實體瘤及血液惡性腫瘤患者或對既往標準療法已獲得或產生耐藥性的患者所面臨的挑戰。為此，我們繼續構建均衡的腫瘤領域管線，隨時間推移有望申請更多IND，將新型候選藥物投入臨床階段。在建立強健多元的腫瘤管線後，我們亦將探索在機制、策略及商業化方面將內部開發的臨床候選藥物聯用，以最大化每項產品的優勢並實現全生命週期管理。以下突出顯示的所有腫瘤產品主要由我們自主研發：

- 我們的關鍵產品TT-00434是一款自主發現及開發、高活性、高選擇性的FGFR1/2/3小分子抑制劑。由點突變、基因排列異常或基因擴增或配體過表達引起的FGFR異常激活是多個癌種的重要致癌驅動因素。Bemarituzumab(一種FGFR2抗體)的臨床研驗證了FGFR2擴增為致胃癌的重要致癌驅動因素。TT-00434對靶點具有更高的選擇性、體內抗腫瘤療效優異，具有與其它小分子靶向藥或化療藥聯用的巨大潛力。靶向組織中的藥物濃度與其安全性及療效密切相關。臨床前藥代動力學研究表明，TT-00434主要分佈在

胃、小腸和大腸中，具有治療胃腸道癌的良好潛力。在臨床前研究中，TT-00434強有力且選擇性地抑制FGFR1/2/3。在胃癌異種移植瘤模型中，TT-00434表現出優異的抗腫瘤活性，腫瘤生長抑制率高達97%，顯著優於順鉑。我們獲得美國食品藥物管理局、中國國家藥監局及台灣食品藥物管理署的IND審核批准。我們於2021年7月在台灣(中國)招募I期臨床試驗的首名患者，旨在於2022年下半年完成該試驗。

- TT-01488是一款潛在同類最佳新型非共價可逆BTK抑制劑，可克服由共價BTK抑制劑引發的獲得性耐藥突變，並應用於多種復發性或難治性血液惡性腫瘤中。BTK通過信號轉導持續激活的BCR下游信號，在B細胞淋巴瘤的發病機制中發揮核心作用。已有四種共價不可逆小分子BTK抑制劑獲批。然而，使用BTK抑制劑治療的患者中經常出現獲得性耐葯。根據弗若斯特沙利文的資料，對共價BTK抑制劑的獲得性耐藥主要是於結合位點的BTK C481點突變導致結合親和力顯著喪失介導的。此外，先前的BTK抑制劑亦會導致包括出血、皮炎、腹瀉及心房顫動等不良反應，部分是由於對EGFR和TEC家族蛋白的脫靶抑制導致。TT-01488是一款被設計為與BTK激酶域結合，且不受C481突變影響的非共價可逆BTK抑制劑，並具有顯著提高的選擇性。

  在我們的臨床前研究中，TT-01488顯示出克服耐藥性的巨大潛力，具有改進的靶點選擇性及強大的抗腫瘤活性。在轉染BTK C481S的HEK293細胞中，TT-01488抑制BTK磷酸化的效力比另一種非共價BTK抑制劑ARQ-531高10倍以上。體內研究顯示，在TMD-8和OCI-LY10 CDX模型中，TT-01488的抗腫瘤活性優於ARQ-531。在頭對頭激酶譜檢測中，TT-01488對EGFR及TEC顯示出比ARQ-531更佳的激酶選擇性，分別是2304倍對53倍，14倍對1.2倍，表明TT-01488具有更有利的安全性。我們擬於2021年下半年及2022年上半年分別向美國食品藥物管理局及國家藥監局提交TT-01488的IND。IND獲審核批准後，我們將在全球啟動多種血液惡性腫瘤的臨床試驗。

- TT-00973是一款新型AXL/FLT3抑制劑。AXL酪氨酸激酶是介導治療抵抗、腫瘤細胞存活、免疫逃避及轉移的重要治療靶點。在AML中，AML細胞和基質細胞之間的Gas6/AXL旁分泌軸建立了對化療耐藥的腫瘤細胞小生境。在復發或難治性老年AML患者中，他們不能耐受標準的化療並代表嚴重缺乏治療的AML人群，AXL過度表達與預後惡化相關，靶向AXL與低劑量SOC聯合用藥成為一種有前景的治療方案。FLT3是一種受體酪氨酸激

酶。25-30%的急性髓系白血病(AML)患者均有持續激活的FLT3，該激酶由具有內部串聯重複的自激活FLT3等位基因(FLT3-ITD)編碼。先前的FLT3抑制劑可有效抑制FLT3-ITD，並為AML患者提供顯著治療效益。然而，很大一部分FLT3-ITD患者在結合位點發生了守門員F691L基因突變，導致對第一代及第二代FLT3抑制劑產生耐藥性。

TT-00973有望為復發性／難治性老年AML患者提供臨床益處。在AXL過度表達的AML細胞系MOLM16中，TT-00973與AML化療（阿糖胞苷或阿扎胞苷）聯合療法在抑制腫瘤細胞生長方面顯示出顯著的協同作用，表明其對具有AXL過度表達的復發性／難治性老年AML患者的潛在療效。除AML外，TT-00973對NCI-H1299（一種AXL高表達的非小細胞肺癌CDX模型）顯示出強大的療效，意味著未來在AXL過度表達的實體瘤中探索採用TT-00973具有可能性。在我們的臨床前研究中，TT-00973可有效抑制具有FLT3-ITD-F691L突變之腫瘤的生長，表明其具有克服耐藥性的潛力。我們擬於2022年上半年向美國食品藥物管理局和國家藥監局提交IND申請。

高度差異化的非腫瘤產品組合，專注於臨床需求未獲滿足的大型潛在市場

我們的非腫瘤管線側重於發現及開發全新、高度差異化、安全的療法，適用於慢性心血管和炎症疾病患者，這兩類均屬於患者人數眾多且醫療需求未滿足的疾病領域。除TT-01688外（戰略性授權引進），我們自主研發並開發了以下所有候選藥物。

- 我們的關鍵產品TT-00920是一款處於臨床階段、具有同類首創潛力、高度選擇性的口服PDE9抑制劑，靶向慢性心力衰竭適應症，具有全新的生物學機制及強有力的疾病相關性。根據弗若斯特沙利文的資料，心力衰竭的發病人數一直在穩步上升，且於2020年在全球及中國分別達到30.3百萬人及11.1百萬人。基於左室射血分數(LVEF)，心力衰竭分類為射血分數保留性心衰（HFpEF)和射血分數降低性心衰（HFrEF)，各自具有獨特的病理生理學。HFrEF的藥物治療取得了最新的重大進展，但仍需繼續創新藥物研發以進一步提高臨床藥效。另一方面，HFpEF的發病機制仍不甚清晰。儘管美國食品藥物管理局近期因可用藥物缺乏而批准entresto作為HFpEF的首款治療藥物，但其療效有限，這表明對HFpEF治療的巨大需求尚未得到滿足。

  大多數現有心力衰竭藥物為神經激素調節劑，很少直接靶向心肌細胞以改善心臟病變的藥物。與傳統候選藥物相比，TT-00920（作為選擇性PDE9抑制劑）直接作用於心肌細胞，並激活心臟內源保護性NP/cGMP信號。其獨

特的作用機制有可能與現有的治療方法發揮協同作用，形成一種具有卓越療效的改進的HFpEF及HFrEF治療方案。臨床前研究表明，TT-00920恢復了心臟NP/cGMP信號傳導，顯著增強心臟功能並逆轉了心力衰竭中的心室重構。此外，與TT-00920單藥治療相比，TT-00920與纈沙坦(一種血管緊張素受體阻滯劑)的聯合療法顯示出優越功效，這表明TT-00920可能與現有的心力衰竭治療方案(包括RAAS和entresto (LCZ696))具有協同作用。PDE9的靶點安全性已被其他針對CNS疾病的臨床PDE9抑制劑驗證，包括BI-409306及PF-04447943。與諸如用於CNS適應症的臨床PDE9抑制劑相比，TT-00920表現出很低的CNS暴露和高心臟分佈，有利於治療心力衰竭並避免發生CNS不良反應。

- 我們的關鍵產品TT-01688是一款處於臨床階段、高度選擇性的口服S1P1受體調節劑，具有治療多種自身免疫性疾病(包括UC和AD)的潛力。我們經LG Chem授權獲得了該產品在大中華區獨家開發及商業化的權利。根據弗若斯特沙利文報告，到2020年，全球IBD及AD發病人數已分別穩步達至約6.2百萬人及659.0百萬人。對於服用生物藥的患者，40%以上的患者未得到緩解，而60%以上的患者未達到完全緩解。雖然JAK抑制劑已在美國獲得批准用於治療UC及AD，但其一直受到安全性問題的困擾，並收到美國食品藥物管理局關於嚴重感染、惡性腫瘤及血栓形成風險增加的黑框警告，這些因素均限制了現有治療方案的長期使用，對兒童而言尤其如此。

  S1P1是一個很有前景的自身免疫疾病靶點，並具有良好的靶點安全性。S1P1受體調節劑減少血液中循環淋巴細胞數目，並防止反應性淋巴細胞遷移至炎症位置。截至最後實際可行日期，美國食品藥物管理局僅批准了一款用於治療UC的選擇性S1P1受體調節劑，即百時美施貴寶公司的奧扎莫德。一些S1P1受體調節劑正在全球範圍內進行IBD或AD的臨床試驗，包括Arena Pharmaceuticals公司的依曲莫德。TT-01688是位於臨床研究前沿的高選擇性S1P1受體調節劑。TT-01688對S1P1非常有效，對與潛在心血管不良反應相關的S1P2和S1P3效果可忽略不計。與奧扎莫德或依曲莫德相比，TT-01688在體外對GIRK的作用最弱，表明心血管風險較低。此外，其顯示出良好的耐受性及良好的劑量依賴性藥效響應。雖然不是頭對頭研究，但I期臨床試驗中，TT-01688的藥物療效相等於或優於奧扎莫德和依曲莫德。

- 我們的關鍵產品TT-01025是一款臨床階段、具有差異化特點的、潛在同類最佳的不可逆VAP-1抑制劑，旨在用於口服治療NASH。根據弗若斯特沙利文報告，2020年NASH在全球及中國的發病人數分別達到351.1百萬人及38.7百萬人。目前，NASH的治療僅限於生活方式的改變和合併症的特定治療，尚無藥物療法獲得批准。鑒於該疾病發病機制的複雜性和異質性，NASH治療正朝著多機制聯合治療策略發展。由於肝臟炎症是NASH疾病進

展的重要推動因素，我們相信TT-01025作為一種抗炎候選藥物，通過與其他協同機制相結合，有可能成為極有前景的NASH聯合治療的基石藥物。

VAP-1為細胞黏附分子，在肝臟白細胞遷移過程中發揮重要作用。VAP-1是一種新型的抗炎靶點，該靶點在NASH適應症中的應用潛力已由一款早期臨床VAP-1抑制劑BI-1467335的II期研究證實。但是，由於BI-1467335存在藥物相互作用的風險，其臨床開發已終止。相反，TT-01025旨在規避有關BI-1467335的藥物相互作用的風險。TT-01025是一種有效且具有選擇性的VAP-1抑制劑，並表現出很低的中樞神經系統暴露量，從而帶來較低的藥物相互作用風險。在臨床前研究中，TT-01025在體內顯示出劑量依賴性、長效的VAP-1抑制作用。在鏈脲霉素／高脂肪飲食誘導的NASH小鼠模型中，口服10和20毫克／千克的TT-01025可顯著改善肝臟脂肪變性、炎症及纖維化。

富有遠見、擁有豐富行業經驗及強大執行能力的資深管理團隊

我們認為，我們是利用小分子發現能力的先驅。我們已組建了一支富有遠見及經驗的管理團隊，在跨國及中國製藥公司擁有豐富的經驗。我們的管理團隊平均擁有逾15年的行業經驗，且我們在藥物創新方面擁有良好的記錄。自成立以來，我們的管理團隊一直通力合作，帶來涵蓋整個研發過程的協同及互補專業知識，涉及藥物發現、臨床開發、監管事務及商務拓展。我們相信，我們多元化的經驗及合作文化是我們業務及創新持續成功的主要原因。

我們的創始人、董事長兼首席執行官吳永謙博士擁有逾25年生物製藥公司的科學及領導經驗。在創立本公司之前，吳博士擔任山東軒竹醫藥的總經理，其帶領團隊將十多種小分子化合物從早期發現階段推進到臨床開發階段。其於Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.及Guilford Pharmaceuticals Inc.擁有逾10年的研究領導經驗。其曾是德高望重的美國化學學會藥物化學分會長期規劃委員會委員。

吳笛先生擔任我們的戰略與商業拓展副總裁。其為我們帶來了行業內豐富的藥物發現及商務開發經驗。其於美國及中國擁有逾16年的製藥行業經驗，之前曾在Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.工作。其畢業於紐約大學斯特恩商學院。

彭鵬博士擔任我們的項目管理副總裁。其擁有逾15年豐富的藥物開發、毒理學及項目管理經驗，其經驗主要集中於腫瘤領域。於加入我們之前，其於生物技術公司(如中美冠科生物技術(北京)有限公司及山東軒竹醫藥)創新藥物研發擁有豐富的經驗。其獲得密歇根大學博士學位，並於霍華德•修斯醫學研究所位於加利福尼亞大學洛杉機分校的實驗室擔任研究助理。

盛澤娟博士為我們的生物副總裁。其在美國及中國擁有超過13年的藥物研發經驗。其在多個治療領域(包括免疫學及神經科學)有豐富的藥物發現經驗。其曾就職於基因泰克公司。其獲得加利福尼亞大學伯克利分校的博士學位。

李文捷博士為我們CMC副總裁。其在默克研究實驗室及Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.擁有逾10年的藥物開發及CMC管理工作經驗。其亦曾在包括金凱美(大連)醫藥科技有限公司及無錫藥明康德新藥開發股份有限公司在內的CDMO擁有五年的工作經驗，並於科倫藥物研究院四川科倫藥物研究院有限公司擁有兩年藥物開發工作經驗。

孫彩霞博士為我們的臨床執行總監。其在臨床開發方面擁有逾11年的經驗。孫博士曾在製藥公司擔任多個創新藥物臨床研究的高級職位。其獲得南京大學醫學院內科博士學位。

崔松喜女士為我們的運營副總裁。其在政府、公共管理及國有資產管理及跨國合資企業(例如南京夏普電子有限公司及南京普天東芝通信有限公司)擁有逾25年的豐富經驗。

除我們的核心管理團隊外，我們亦得到了主要戰略顧問的支持，其中，茹欽華博士為我們帶來了在跨國醫藥公司(例如Novartis International AG及輝瑞公司)超過10年的腫瘤臨床研發及註冊方面的經驗。其於美國及歐洲成功領導上市三種腫瘤學產品。

我們亦組建了一個由領先科學家、醫生及行業資深人士組成的科學顧問委員會，其於制定我們的研發戰略以及與醫療及行業合作方面發揮著關鍵作用。Javle Milind博士是德克薩斯大學MD安德森癌症中心的腫瘤學家和教授，亦為世界著名的肝膽癌重量級領袖。Gruia Gabriela博士為行業資深人士，擁有在Novartis International AG監管事務的豐富經驗，帶來了豐富的臨床知識及專業知識。馬璟博士為著名毒理學家，前國家上海新藥安全評價研究中心主任。

我們的戰略

迅速將我們的核心產品和關鍵產品推向註冊臨床試驗和商業化

我們將繼續秉持我們的全球臨床開發戰略，利用美國和中國高效的監管審批途徑以及龐大的患者群體優勢，最大限度地提升試驗效率，並充分發掘我們候選藥物的全球價值。我們已為我們的核心及關鍵產品(包括TT-00420、TT-00920、TT-01688、TT-01025及TT-00434)實施全面的臨床開發策略，以進一步挖掘其潛力。

- TT-00420。我們正在為TT-00420執行全面的全球臨床試驗開發計劃，針對一系列瘤種的適應症。我們計劃將TT-00420作為單藥治療迅速推向市場。我們專注於二線或沒有標準治療方案的膽管癌晚期患者。與此同時，我們將擴展到其他適應症，如FGFR變異的適應症和TNBC。我們還計劃探索TT-00420與化療或檢查點阻斷的聯合療法，以治療不同腫瘤。我們計劃加快TT-00420的臨床試驗，搶佔先機優勢，迅速佔領膽管癌的巨大市場，在三至五年內將市場份擴大到其他適應症。

- TT-00920。我們正在美國健康受試者中進行I期研究。我們已經在美國完成了SAD研究，並繼續進行MAD研究，此項招募工作預計於2021年完成。我們亦已在中國啟動TT-00920的健康受試者I期研究。我們將在美國和中國收集I期臨床試驗數據，並計劃於2022年下半年啟動全球II期臨床試驗。

- TT-01688。我們與LG Chem建立戰略合作關係，研發TT-01688。我們於2021年4月獲得在大中華區開發及商業化TT-01688的引進許可。截至最後實際可行日期，我們的合作夥伴LG Chem於韓國完成了TT-01688的I期臨床研究，並獲准在美國進入II期臨床試驗。我們預計將於2021年8月在中國遞交TT-01688的IND申請。在獲得CDE同意後，我們計劃將於2022年上半年在中國啟動TT-01688治療UC的II期臨床試驗。展望未來，我們將繼續在中國開展TT-01688在多種適應症(包括UC和AD)的研究、開發、生產及商業化。我們相信和LG Chem的全球合作將加速多個自身免疫疾病適應症的臨床開發。

- TT-01025。我們將TT-01025的全球範圍內權益對外授權予LG Chem，但保留在大中華區及日本的開發及商業化權利。自2020年8月開始合作以來，我們在TT-01025的臨床開發方面取得了進展。在美國，我們的合作夥伴LG Chem於2021年2月在健康受試者中啟動了I期研究。我們啟動了TT-01025在中國的I期臨床試驗，且擬於2022年上半年完成受試者招募。我們亦計劃在2022年下半年啟動II期研究。通過全球合作，我們可以加速臨床開發、監管流程及TT-01025在全球及中國的上市進程。

- TT-00434。我們於2021年7月在台灣(中國)招募TT-00434I期臨床試驗的首名患者，並將繼續招募患者以加快我們的臨床計劃。

除上述臨床階段的在研藥物外，我們還計劃通過利用我們強大的研發和監管能力將我們的臨床前項目快速推進到臨床階段。

為加快我們候選產品的開發及商業化，鞏固我們的市場地位，我們採取國際化的臨床開發戰略，聚焦於國內和國外臨床試驗的開展。利用不同地區的有利發展條件及優勢，優化臨床試驗計劃，以應對突發情況。例如，我們能夠依靠美國領先主要研究者的臨床經驗及豐富的臨床試驗資源以及中國的更大患者群體來滿足我們的招募需求，從而加快我們候選藥物在全球的監管批准程序。此外，面對COVID-19疫情爆發等突發情況，我們通過利用我們的全球臨床開發戰略優勢，快速響應降低風險的解決方案。

此外，借助我們強大的全球網絡，我們可有效地與知名專家合作，為我們的核心產品TT-00420建立由全球知名膽管癌首席研究員組成的科學顧問委員會，並鞏固我們與醫院的關係，有助於我們快速、順利地推進臨床試驗。為推動我們臨床計劃的設計及運營，我們在全球範圍內與主要臨床中心、臨床部門及領先主要研究者合作開展我們候選藥物的多中心全球劑量遞增試驗。未來，我們計劃首先在美國尋求若干產品的商業化及銷售機會，為中國及歐盟的產品開發及商業化鋪平道路。我們在中國以外的臨床開發工作使我們能夠為未來獲批的候選藥物拓展潛在市場，使我們能夠快速實現我們的臨床開發路徑。此外，在中國，促進以價值為導向的研發活動的監管政策的新焦點符合我們的發展戰略，並可能進一步促進我們的臨床試驗和研究。2021年7月2日，藥品審評中心發佈關於公開徵求《以臨床價值為導向的抗腫瘤藥物臨床研發指導原則》意見的通知，目的是更好地解決患者的需求，促進以臨床價值為導向的抗腫瘤藥物研發。

通過廣泛而多元化的合作繼續執行我們的全球戰略

為推進我們的全球佈局戰略，我們或會不時尋求合作機會。在過往數年，我們與全球及區域製藥或生物技術公司合作，以快速提升我們的研發能力。我們相信合作及夥伴關係一直並仍將繼續成為藥物創新的重要來源及開拓全球市場的有效戰略。因此，我們擬將內部發現及外部商務開發工作相結合，從而進一步擴大我們的藥物組合。

我們將尋求並抓住全球對外授權機會，最大限度地提高我們產品的商業價值。我們已將TT-01025在全球(除大中華區及日本以外)的權利授予LG Chem，這不僅加快了TT-01025的研發，還進一步提高了我們的研發能力，並優化了我們的產品組合管理。未來，我們計劃繼續尋求潛在的對外授權機會，並與國際及國內的合作夥伴共同開發候選藥物。

此外，我們可以進一步與世界領先的製藥公司合作或授權引進有前景的候選藥物。目前，我們已經從LG Chem授權許可TT-01688相關的專利權。我們亦與帝人在尖端製藥技術方面進行戰略研發合作，並與羅氏合作研發聯合療法。此外，我們擬通過我們的合作網絡及與國內外知名學術機構的聯繫，最大限度地增加我們的全球市場潛力。基於我們在美國、中國、歐盟、日本及韓國建立的現有關係，我們將進一步探索全球主要市場的商機。我們正探索新的研究及業務合作模式，並計劃基於我們深刻的市場洞見更深入地融入全球市場。

增強我們的內部研究、臨床、監管及CMC能力

我們旨在進一步加強我們的內部研究、臨床、監管及CMC能力，以推動我們的創新，並為開發經科學驗證的療法奠定堅實的基礎。同時，我們將加強我們的轉化研究能力，以加快從實驗室到臨床的過程。

我們將繼續豐富及發展我們的專有平台，以接觸更多的上游及下游技術，並進一步協同平台功能，包括靶點發現和選擇、藥物篩選技術、臨床合作及生產。

利用我們的內部資源和能力，我們計劃完成候選藥物的後期開發和產品製造。為了支持我們管線產品不斷擴大的需求，我們計劃建立具有商業規模的口服固體製劑生產設施，包括符合GMP的膠囊和片劑生產設施，以提高我們在多個市場的產能。這些最先進的設施將提供各種固體劑型開發和製造能力，並配備新型配方技術。我們計劃在南京租賃一個建築面積約20,000平方米的新工廠，以增強我們的研發能力及CMC。我們還將繼續升級我們的研發設備，提高我們的研發效率和質量控制。

對於後期臨床管線產品，我們將加快其當前的關鍵臨床試驗，以加速其商業化進程。對於早期管線產品，我們將努力加快其臨床開發以獲得NDA批准。我們將不斷發現及開發新藥。接下來的12個月，我們預計將有另外兩種可解決腫瘤耐藥性的候選藥物進入臨床開發階段。

持續吸引、留住及激勵高素質多元化人才

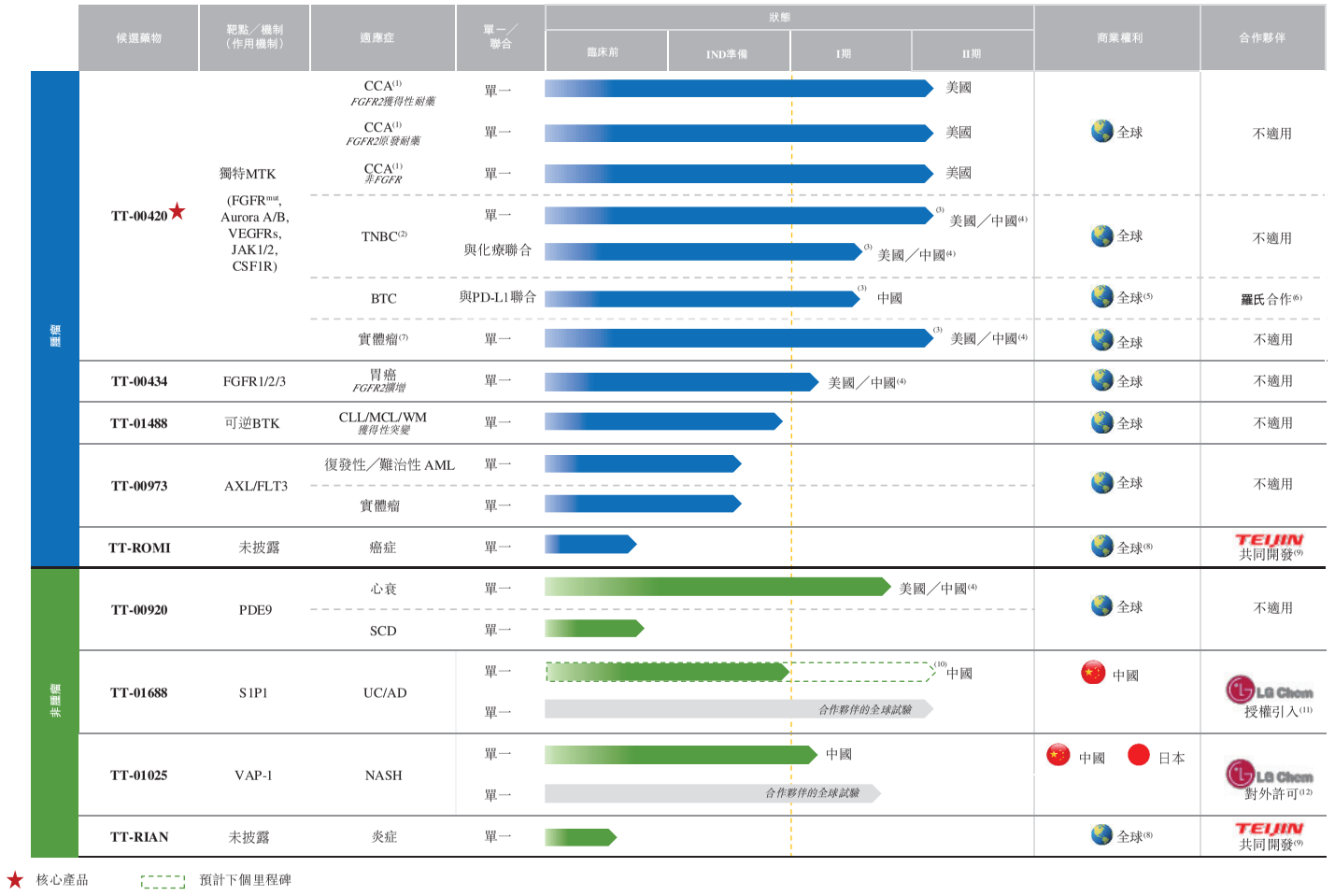
我們高度重視研發人才的招聘。我們旨在建立一支具有跨學科背景及強大專業知識的高素質研發團隊。為全力支持我們的持續增長，我們將繼續投資於吸引及留住全球運營各個方面的頂尖人才，包括藥物發現、臨床開發、監管事務、CMC、臨床開發以及銷售和營銷。

隨著我們產品商業化及全球市場拓展，我們將進一步培養一支具有全球視野、多元化背景、多元化專業知識的團隊，以滿足我們不同的運營需求，執行不同的區域發展戰略。我們亦將通過實施激勵計劃使其長期利益與我們的利益保持一致，從而在全球實施留住人才的戰略。

我們的產品管線

自成立起，我們在創新及差異化的生物製藥產品上採用並執行自主開發與全球合作相結合的戰略商業模式。憑借我們強大的發現能力，我們戰略性地發現及開發了豐富的管線，包括五個專注於腫瘤的項目及另外四個專注於炎症及心血管疾病的項目，共有4個產品處於臨床階段且我們預計於2021年8月提交另一個產品的IND申請。我們矢志成為開發、製造及商業化創新、下一代差異化小分子治療候選藥物的全球領導者，解決全球患者尚未獲滿足的關鍵需求。

下圖闡述我們的產品管線，並概述截至最後實際可行日期我們的臨床階段候選藥物及選定的臨床前階段候選藥物的開發情況：



縮寫：CCA = 膽管癌；TNBC = 三陰乳腺癌；BTC = 膽道系統癌症；CLL=慢性淋巴細胞白血病；MCL=套細胞淋巴瘤；WM=華氏巨球蛋白血症；R/R AML=復發性／難治性急性髓系白血病；HF=心力衰竭；SCD=鐮狀細胞病；UC=潰瘍性結腸炎；AD=特應性皮炎；NASH = 非酒精性脂肪性肝炎

附註：

1. 於2019年11月，TT-00420獲美國食品藥物管理局授予治療膽管癌的「孤兒藥」認證
2. HER2陰性乳腺癌患者，包括三陰乳腺癌
3. 候選藥物處於Ib/II期狀態
4. 進度條指美國及中國(包括台灣)試驗。美國及中國各臨床試驗乃根據不同方案進行
5. 全球權利取決於我們與合作夥伴的討論。詳情請參閱本文件「業務－合作及許可協議」－與羅氏的合作
6. 於2021年，我們與羅氏簽訂合作協議，探索TT-00420和阿替利珠單抗聯合治療中國膽道系統癌症患者，以驗證其潛在的適應症擴展。詳情請參閱「合作及許可協議－與羅氏的合作」
7. 除膽管癌及三陰乳腺癌外，包括FGFR 1/2/3變異的實體瘤及其他異質性腫瘤
8. 帝人及我們分別持有日本及中國的商業權利，並分享世界其他地區的權利。詳情請參閱本節「－合作及許可協議－與帝人的合作」
9. 帝人與我們合作發現新靶點。詳情請參閱本節「－合作及許可協議－與帝人的合作」
10. TT-01688由我們的合作夥伴LG Chem在韓國完成I期研究，並取得在美國進行II期臨床試驗的許可。我們預計於2021年8月提交IND
11. 我們自LG Chem授權引進TT-01688，並持有大中華區的商業權利。詳情請參閱本文件「業務－合作及許可協議－與LG Chem訂立的授權引進協議」
12. 我們將TT-01025對外授權予LG Chem，並持有大中華區及日本的商業權利。LG Chem負責全球開發(包括在美國進行的臨床試驗)；我們將在中國及日本進行研發。詳情請參閱本文件「業務－合作及許可協議－與LG Chem訂立的對外授權協議」

核心產品：有潛力成為全球首創藥物的獨特激酶抑制劑(TT-00420)

概覽

我們的核心產品TT-00420是一款由內部發現及開發、處於II期臨床階段、有潛力成為全球首創藥物的獨特激酶抑制劑，其具有兩個明顯的特徵，可靶向治療耐藥性、復發性或難治性腫瘤。首先，TT-00420由於其獨特的結合模式，對FGFR2突變顯示出強大的療效。這使TT-00420能夠克服膽管癌患者的獲得性耐藥及原發耐藥。我們進一步證明，TT-00420對FGFR1及FGFR3突變亦顯示出相似的療效。我們認為TT-00420有望治療攜帶FGFR1/2/3變異的多種實體瘤(如膀胱癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌及結腸癌)。其次，TT-00420是一種激酶譜選擇性激酶抑制劑。其可抑制Aurora A/B、VEGFR、JAK1/2及CSF1R，其參與腫瘤細胞增殖、存活、遷移、血管生成及腫瘤免疫。其靶向特徵和作用機制的獨特組合能夠有效治療高度異質性腫瘤(例如TNBC及沒有明確生物標誌物的膽管癌)。除單藥治療外，臨床前藥理學研究結果也顯示了TT-00420與其他療法聯合使用的有效性。

我們全面的機理及臨床前研究與已完成的I期臨床試驗結果相佐證。TT-00420單藥治療研究表明，在沒有標準治療方案的晚期實體瘤患者具有良好的耐受性和良好響應。截至最後實際可行日期，我們已在全球啟動多項臨床研究，包括一項針對膽管癌的II期研究、一項針對三陰乳腺癌的研究、一項探索其他實體瘤的研究以及另一項專注於與PD-L1抗體聯合治療中國膽道系統腫瘤患者的研究。具體而言，我們於2021年7月在TNBC Ib/II期研究中招募了首名患者，該試驗正在積極招募患者。我們亦計劃於2021年下半年啟動膽管癌II期試驗，計劃在於2023年上半年完成。我們預計將於2023年下半年獲得分析結果並提交針對膽管癌適應症的TT-00420的NDA申請，隨後擴展至其他適應症。

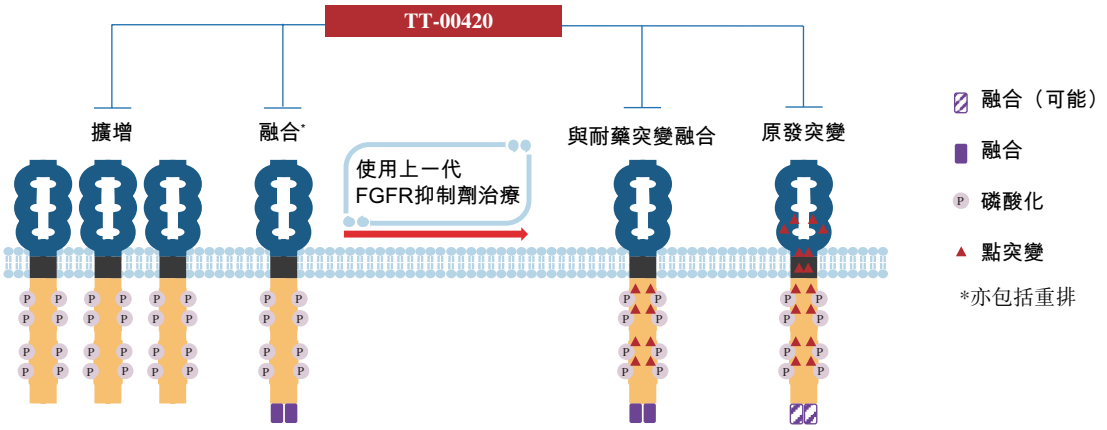
作用機制

在FGFR抑制劑治療後出現疾病進展及耐藥性的膽管癌患者中，耐藥性大多是由獲得性多克隆突變引起，且迄今為止已確定將近12種獲得性耐藥突變。因此，下一代FGFR抑制劑須具有抑制所有這些突變的能力，才能克服耐藥性。

通過對共結晶進行高分辨率x射線衍射分析，我們發現TT-00420為一種獨特FGFR激酶抑制劑。其獨特之處在於兩種新分子機制：(a) TT-00420在FGFR2激酶結構域的分子結合模式相比先前的FGFR抑制劑的空間構象非常不同。TT-00420的結合模式使其遠離激酶結構域中的獲得性突變殘基。(b) TT-00420與鉸鏈區的氨基酸骨架殘基形成三個氫鍵，產生高親和力及持久的結合。

因此，如體外激酶檢測所顯示，新分子機制使TT-00420能夠抑制所有11個經臨床發現的FGFR2獲得性突變。由於其獨特的結合，TT-00420可能在出現原發性突變的FGFR2激酶結構域保持高結合親和力，而這些突變可能不利於先前的抑制劑的療效。鑒於FGFR1/3和FGFR2激酶結構域的序列同源性，TT-00420被認為有望克服FGFR1/3突變。

TT-00420能夠抑制FGFR1/2/3的擴增、融合或排列、獲得性耐藥突變，並有可能克服原發突變

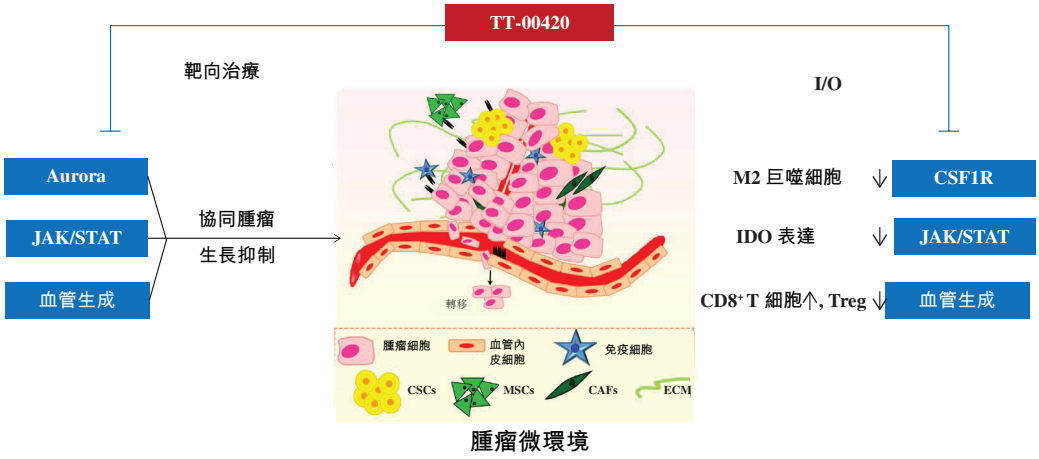


資料來源：公司數據

在癌症中已經發現了許多致癌驅動基因突變，且小分子或抗體對可靶向靶點的干預已經深刻地改變了癌症治療。然而，在高度異質性腫瘤中，如三陰乳腺癌，缺乏可靶向的靶點和多途徑的相互依賴，對專門的藥物開發提出了挑戰，需要創新治療策略。

TT-00420是一種激酶譜選擇性激酶抑制劑。除了FGFR1/2/3之外，它還能抑制Aurora A/B、VEGFR、JAK1/2和CSF1R，這些都與腫瘤細胞增殖、存活、遷移、血管生成和腫瘤免疫有關。我們的臨床前研究表明，TT-00420具有靶向治療和腫瘤微環境調節能力，可有效治療高度異質性腫瘤，包括所有三陰乳腺癌亞型和缺乏明確生物標誌物的膽管癌。我們還證明了TT-00420的泛抗三陰乳腺癌活性需要Aurora、JAK/STAT和血管生成途徑的共同抑制。我們認為，TT-00420獨特的靶點組合代表了一種新的作用機制，可以應對具有高異質性的癌症所帶來的挑戰。

TT-00420的雙重機制



資料來源：公司數據

市場機遇與競爭

耐藥性膽管癌的市場機遇

根據弗若斯特沙利文的資料，膽管癌已成為全球嚴重的公共衛生問題。由於全球人口增長及人口老齡化的雙重人口趨勢，膽管癌患者人數近年來迅速增加。全球膽管癌患者人數從2016年的約219,000人增至2020年的252,000人。膽管癌是一種侵襲性腫瘤，若不及早治療，會迅速進展並由於蔓延全身而致命。膽管癌目前被認為除非在早期通過手術完全切除，不然則無法治癒。由於該疾病的非特異性臨床症狀出現較晚

且缺乏有效的篩查方式，膽管癌常在不可切除的晚期被診斷出。手術是所有類型膽管癌合資格患者的主要療法，借助新輔助療法或其他術前治療取得手術資格。對於進展性及／或轉移性疾病的晚期膽管癌，吉西他濱及順鉑的化療組合是目前的一線治療方法。倘患者符合基因標誌物(包括但不限於NTRK、MSI-H/dMMR、FGFR2、IDH1)的條件，則可採用靶向治療，這會使治療更加精確。

FGFR抑制劑作為膽管癌二線療法的安全性和有效性已經在臨床研究中得到驗證。然而，接受上一代FGFR抑制劑治療而發生疾病進展的患者，幾乎都是因為發生了獲得性耐藥。大多數膽管癌獲得性耐藥是由於FGFR2激酶結構域多克隆突變導致，包括守門員突變V564F、分子制動突變N549K及其他突變以及不可逆抑制劑特定突變C491S。對可以解決獲得性耐藥的創新型FGFR抑制劑的需求巨大。

截至最後實際可行日期，美國食品藥物管理局已批准3款FGFR1/2/3抑制劑，可用於治療膽管癌及尿路上皮癌。在中國，培米替尼正在就用於治療膽管癌接受國家藥監局進行的新藥申請審查。然而，獲批的FGFR1/2/3抑制劑無法解決：(i)原發耐藥性；(ii)接受FGFR抑制劑治療後出現獲得性耐藥；及(iii)其他非FGFR1/2/3變異。

截至最後實際可行日期，全球有18條FGFR1/2/3候選管線處於臨床階段。其中，只有TT-00420及RLY-4008已知可用於治療出現耐藥性的膽管癌。尤其是，RLY-4008目前處於I期臨床試驗且並無公開可用的臨床數據，而TT-00420已進入II期臨床試驗且有I期數據支持。在中國，有16條FGFR1/2/3候選管線處於臨床階段。詳情請參閱本文件「行業概覽－小分子腫瘤靶向療法－FGFR抑制劑－競爭格局」。

三陰乳腺癌的市場機遇

根據弗若斯特沙利文的資料，乳腺癌是女性最常見的癌症。三陰乳腺癌的特點是總體生存期較短以及診出後3年為遠處復發的早期高峰。於2020年，全球三陰乳腺癌患病人數為339.2千人。三陰乳腺癌是一種復發性或難治性的癌症。目前，TNBC主要通過系統性療法(化療)進行治療，而PD-L1(阿替利珠單抗)和ADC療法只被建議作為最後一線療法。然而，目前的治療方法預後相對較差，復發風險高，並且無顯著的生存益處，這表明TNBC的治療還有巨大的醫療需求未得到滿足。

競爭優勢

在獲得性耐藥膽管癌中具有顯著藥效

根據弗若斯特沙利文報告，早期研究表明，接受上一代FGFR抑制劑治療而發生疾病進展的患者，最終幾乎都是因為發生了獲得性耐藥。大多數膽管癌獲得性耐藥可歸因於FGFR2激酶結構域的多克隆突變，如守門員突變V564F、分子製動突變N549K或各種其他突變或不可逆結合抑制劑特定突變C491S。TT-00420在FGFR2激酶結構域的分子結合模式與先前的FGFR抑制劑的空間構象完全不同。TT-00420的結合模式使其遠離激酶結構域獲得性突變殘基。TT-00420與鉸鏈區的氨基酸骨架殘基形成三個氫鍵，令親和力高及結合時間持久。因此，TT-00420有潛力成為下一代FGFR抑制劑，以克服這些臨床檢測到的獲得性突變。

TT-00420對FGFR2的抑制能力（按IC_{50}值所示）經由體外激酶檢測測定，包括野生型FGFR2及11種攜帶獲得性耐藥突變的突變FGFR2。如下表所示，TT-00420對11種臨床發現的與獲得性耐藥相關的突變均有強效抑制作用。值得注意的是，大部分活性都在皮摩爾範圍內。

TT-00420對FGFR2的11種經臨床發現的獲得性耐藥突變的抑制活性

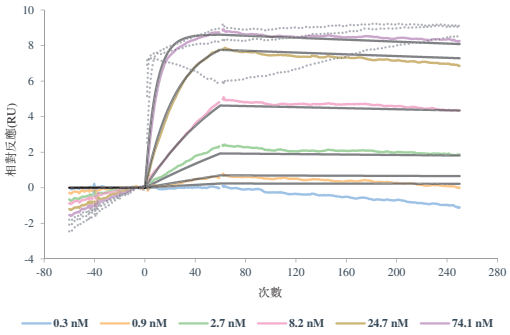
IC_{50}, nM	FGFR2	守門員		分子制動				其他				
	WT	V564F	V564I	N549K	E565A	N549H	K641R	L617V	K659M	K714R	C491F	C491S
TT-00420	1.52	0.16	1.43	0.42	1.34	0.04	0.33	0.48	0.35	0.48	0.59	0.7

資料來源：公司數據

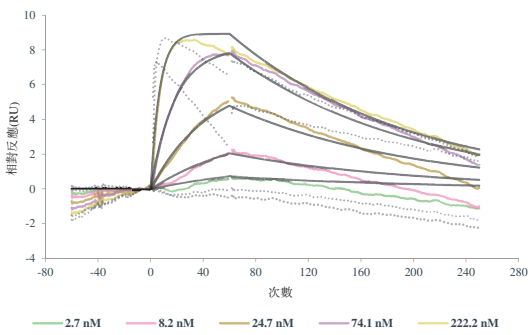
表面等離子體共振(SPR)實驗證明了TT-00420對FGFR2的高結合親和力。兩個分子的結合親和力是對其結合相互作用的累積強度的衡量，通常以平衡解離常數進行測量和報告。解離常數越小，表明結合的親和力越強。在表面等離子體共振實驗中，TT-00420顯示出的結合親和力比已獲批的選擇性FGFR1/2/3抑制劑infigratinib高約一個數量級。TT-00420亦表現出緩慢解離抑制劑的特點。

表面等離子體共振(SPR)對TT-00420及infigratinib與FGFR2激酶結構域的結合相與解離相的分析

TT-00420



infigratinib



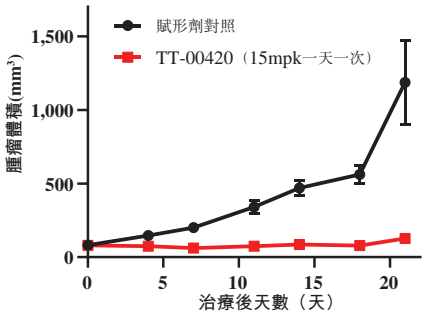
資料來源：公司數據

此外，TT-00420對FGFR2變異的抑制活性在一組工程Ba/F3細胞中得到了證實，我們將11個臨床發現的耐藥突變中的七個引入FGFR2-BICC1，以驅動IL3非依賴性的細胞增殖。如下表所示，TT-00420可抑制所有測試的突變。為進一步評估TT-00420對FGFR2耐藥突變的活性，在Ba/F3-FGFR2-BICC1 N549K異種移植模型中進行了體內測試，並顯示出顯著的抗腫瘤療效。

TT-00420對表達FGFR2獲得性耐藥突變的一組工程Ba/F3細胞的生長抑制活性

細胞系	TT-00420 (IC_{50}, nM)
Ba/F3-FGFR2-BICC1-N549K	29.2
Ba/F3-FGFR2-BICC1-N549H	18.0
Ba/F3-FGFR2-BICC1-K659N	20.7
Ba/F3-FGFR2-BICC1-E565A	47.5
Ba/F3-FGFR2-BICC1-E565G	88.6
Ba/F3-FGFR2-BICC1-L617M	21.4
Ba/F3-FGFR2-BICC1-V564F	13.9
Ba/F3-FGFR2-BICC1	9.3

Ba/F3 FGFR2-BICC1-N549K



資料來源：公司數據

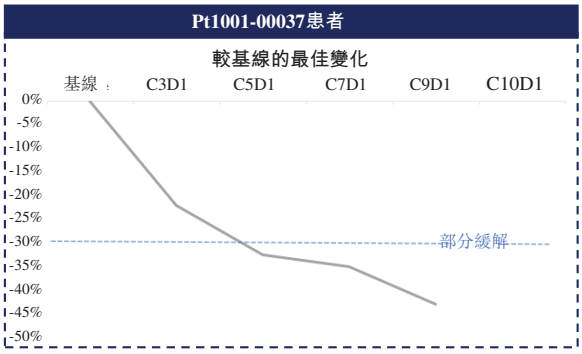
在臨床試驗I期中，TT-0420對五名因先前使用過FGFR抑制劑（培米替尼、infigratinib、ARQ-087及futibatinib）而發生疾病進展的膽管癌患者表現出極具前景的療效。截至最後實際可行日期，在該類患者觀察到100%的疾病控制率。一名患者實現部分緩解，四名患者實現疾病穩定。除具備良好的療效外，我們的臨床試驗初步數據表明TT-00420具有可控的安全性。未觀察到高磷血症或眼、指甲毒性。

對原發耐藥的膽管癌患者具有顯著的抗腫瘤功效

除基因融合或重排外，另一組膽管癌患者在發生FGFR2跨膜區、胞外區及激酶結構域發生突變而導致原發耐藥。該等患者在其臨床試驗中對培米替尼並無反應。於我們的I期試驗中，我們招募了一名出現原發耐藥的膽管癌患者。該患者的腫瘤縮小40%以上，無進展生存期為八個月。這一令人鼓舞的臨床數據證明了TT-00420對出現原發耐藥的膽管癌患者進行進一步臨床研究的可能性。

I期研究中患者1001-00037的資料及其腫瘤緩解蜘蛛圖

患者ID	Pt1001-00037
先前治療線	3
過往FGFR抑制劑	ARQ-087
緩解的最佳緩解持續時間	疾病穩定6個月
中斷／完成原因	疾病進展
已知的FGFR變異	FGFR2 C382R
劑量（毫克／天）	10
TT-00420持續時間	8個月
最佳緩解情況	-43%（部分緩解）



資料來源：公司數據

對攜帶FGFR1/2/3變異的實體瘤具有巨大的治療潛力

鑒於FGFR1/3與FGFR2激酶結構域的序列同源性，TT-00420與FGFR1/3的結合模式被視為和其與FGFR2的結合模式相似，這表明其具有克服FGFR1/3變異的巨大潛力。在我們的臨床前研究中，除對野生型激酶的高效抑制力外，TT-00420顯示出對FGFR1及FGFR3的守門員突變具有強效的抑制作用（IC_{50}值小於或等於5nM）。這些發現證實TT-00420可適用於治療多種攜帶FGFR1/2/3變異的實體瘤（如膀胱癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌及結腸癌）。如下所示，在體外細胞及體內檢測中，TT-00420對一組FGFR1/2/3異常腫瘤表現出強效的腫瘤生長抑制活性。

TT-00420對FGFR1及FGFR3獲得性耐藥突變的抑制活性

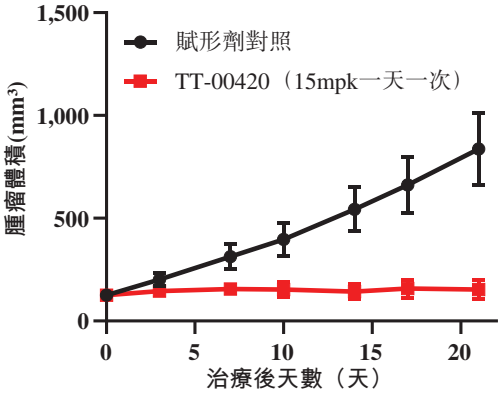
靶點	FGFR1 WT	FGFR1 V561M	FGFR3 WT	FGFR3 K650E	FGFR3 V555M
TT-00420 (IC_{50}, nM)	2	1.3	5	1.34	3.47

TT-00420對攜帶各類FGFR1/2/3及FGF19變異的一組癌細胞系的生長抑制活性

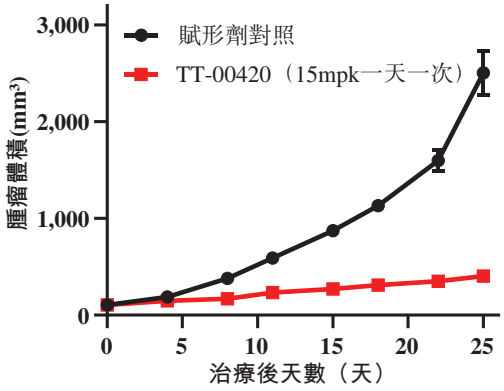
細胞系	FGFR變異	類型	IC_{50}/nM
NCI-H1581	FGFR1擴增	NSCLC	5.0
NCI-H520	FGFR1擴增	NSCLC	39.5
NCI-H1703	FGFR1擴增	NSCLC	48.1
DMS114	FGFR1擴增 FGF19擴增	SCLC	79.2
KG-1	FGFR OP2-FGFR1	淋巴細胞	8.9
MFE-280	FGFR2 S252W	子宮內膜	31.0
MFE-296	FGFR2 N549K	子宮內膜	106.8
AN3CA	FGFR2 K310R FGFR2 N549K	子宮內膜	62.5
MFM-223	FGFR2擴增	乳腺	17.7
Sum52-PE	FGFR2擴增	乳腺	9.4
NCI-H716	FGFR2擴增 FGFR2-COL14A1	結腸	4.0
RT112	FGFR3-TACC3	膀胱	58.3
RT112/84	FGFR3-TACC3	膀胱	32.0
SW780	FGFR3-BAIAP2L1	膀胱	40.5
HCT116	FGFR3 S249C	結腸	124.7

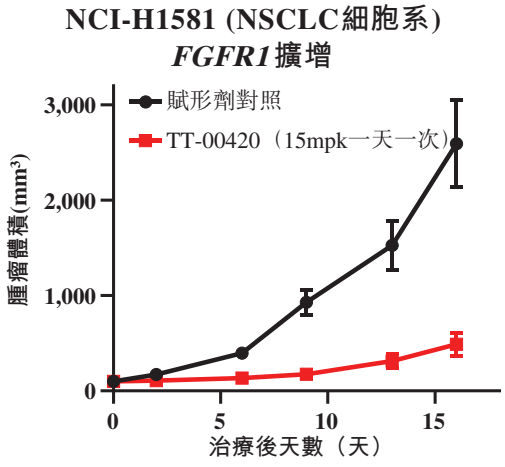
TT-00420在NCI-H1581、MFE-280、RT112/84及HCT116細胞系體內異種移植模型中的腫瘤生長抑制活性

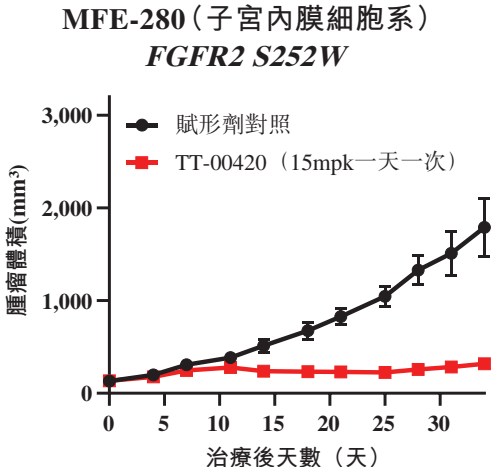
RT112/84（膀胱細胞系）
***FGFR3-TACC3*融合**



HCT116（CRC細胞系）
FGFR3 S249C







資料來源：公司數據

在I期臨床試驗中，我們招募了兩名攜帶FGFR1/3變異的患者。在TT-00420治療後，一名FGFR1擴增結直腸癌患者達到疾病穩定，另一名FGFR2擴增前列腺癌患者達到部分緩解。該等出色的臨床信號為我們進一步探索FGFR1/2/3變異實體瘤提供了依據。

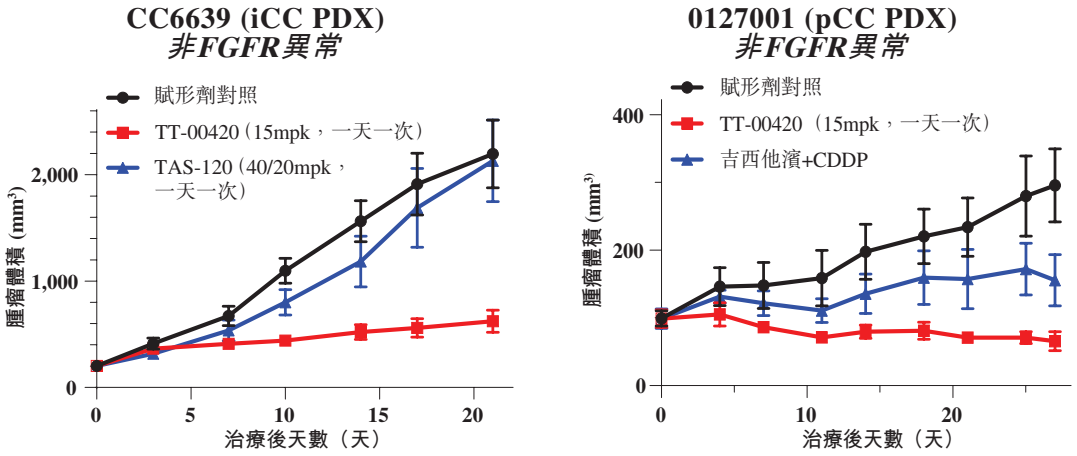
在異質性腫瘤中具有顯著的抗腫瘤療效

除對FGFR1/2/3的強效抑制外，TT-00420是一種激酶譜選擇性激酶抑制劑，其抑制Aurora A/B、VEGFR、JAK1/2及CSF1R，彼等均參與腫瘤細胞增殖、存活、遷移、血管生成及腫瘤免疫。TT-00420的獨特的靶點組合特點及作用機制使其能夠有效治療患有高度異質性腫瘤（例如沒有明確生物標誌物的膽管癌及三陰乳腺癌）的患者。

在無FGFR變異的膽管癌中具有顯著的抗腫瘤療效

我們還測定了TT-00420在無FGFR變異的膽管癌中的抗腫瘤療效，評估了TT-00420在無FGFR變異的肝內膽管癌及肝門部膽管癌的患者來源異種移植瘤(PDX)模型中的抗腫瘤活性。在兩種模型中，TT-00420的單藥治療能顯著抑制腫瘤生長，而化療及泛FGFR抑制劑futibatinib (TAS-120)表現出極小的腫瘤生長抑制活性。因此，除了具有FGFR變異的膽管癌患者外，TT-00420還可為無FGFR變異的膽管癌患者帶來重要的臨床益處。

TT-00420在CC6639(iCCA)及0127001(pCCA)的患者*體內*異種移植模型中的腫瘤生長抑制活性



資料來源：公司數據

在三陰乳腺癌等高度異質性腫瘤中具有高潛力

TT-00420對三陰乳腺癌抑制特異性於一組13株人源乳腺癌細胞系的化學發光法細胞增殖測定中得到證實。八株三陰乳腺癌細胞株對TT-00420治療敏感(IC_{50} <1000 nM)及剩餘五株非三陰乳腺癌細胞株對TT-00420不敏感。基於先前研究，這五株非三陰乳腺癌細胞株對CDK4/6抑制劑帕博西尼高度敏感。總而言之，TT-00420對三陰乳腺癌細胞系具有較強的效果和特異性。

TT-00420與CDK4/6抑制劑帕博西尼對一組三陰乳腺癌和非三陰乳腺癌細胞系的生長抑制活性。

乳腺癌	細胞系	亞型	ER 狀態	HER2 狀態	IC_{50}/nM(1)	
					TT-00420	帕博西尼
TNBC	Hs 578T	EMT後	陰性	正常	154.11	524
	BT-549	EMT後	陰性	正常	155.84	>1000
	Du4475	基礎	陰性	正常	182.84	>1000
	MDA-MB-468	基礎	陰性	正常	184.19	>1000
	HCC1395	EMT後	陰性	正常	256.62	472
	HCC1806	基礎	陰性	正常	425.74	>1000
	H1599	基礎	陰性	正常	633.05	–
	HCC1937	EMT後	陰性	正常	779.94	>1000
非TNBC	ZR-75-30	腔面	陽性	擴增	>10000(2)	5
	CAMA-1	腔面	陽性	正常	>10000(2)	8
	HCC202	腔面	陽性	擴增	>10000(2)	21
	HCC1500	腔面	陽性	正常	>10000(2)	45
	BT-474	腔面	陽性	擴增	>10000(2)	240

附註：

(1) TT-00420的IC_{50}值由內部檢測，帕博西尼的IC_{50}值摘自已發表論文(Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines *in vitro*. Breast Cancer Res. 2009:11(5):R77.)。

(2) 該等細胞使用TT-00420經過144小時治療，其餘細胞均經過72小時治療。

資料來源：公司數據

對12例三陰性乳腺癌PDX模型（代表七種三陰性乳腺癌分子亞型中的六種）進行了一項小鼠臨床試驗。TT-00420在所有測試模型中都表現出顯著的抗腫瘤活性，腫瘤生長抑制率為61%至99%，證實了TT-00420在不同三陰性乳腺癌分子亞型中的有效性。

TT-00420對12例患者體內異種移植三陰乳腺癌模型的腫瘤生長抑制(TGI)

亞型	PDX模型ID	TGI (%)
BL1	BC11	90
	BC408	70.8
BL2	BC73	97.3
LAR	BC51	98
	BC1164	97
M	BC146	94
	BC147	94
	BC227	96
MSL	BC162	85.1
	BC762	61
UNS	BC801	99
	BC1153	94

資料來源：公司數據

此外，在我們的I期臨床試驗中，我們觀察到其對三陰乳腺癌患者極具前景的療效。截至數據截止日期，TT-00420已用於總共七名可評估的HER2陰性乳腺癌患者（包括三陰乳腺癌患者）的治療。兩名患者實現了部分緩解，另外三名患者實現了疾病穩定，腫瘤靶病灶縮小。

在聯合療法中擔當基石藥物的潛力

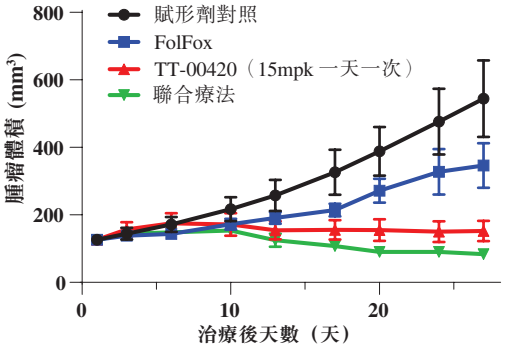
在臨床前模型中，TT-00420與化療的聯用對異質癌腫瘤生長具有更好的抑制作用。在非FGFR iCCA PDX模型CC6645中，TT-00420與FOLFOX聯用。

如下圖所示，FOLFOX的抗腫瘤活性與之前的研究一致。與單一療法相比，FOLFOX與TT-00420聯用表現出更好的抗腫瘤生長效果。治療期間未觀察到明顯的體重減輕或其他臨床異常。

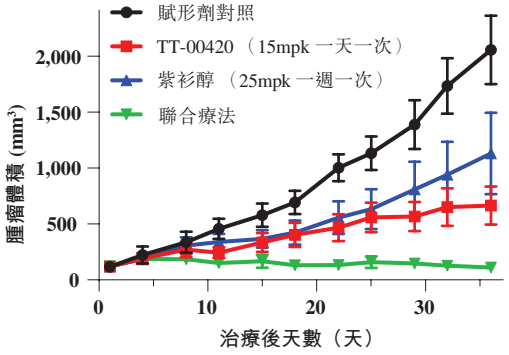
紫杉醇目前是初治三陰性乳腺癌患者的標準療法。我們進一步測試了紫杉醇與TT-00420聯用是否會在PDX BC408中產生協同作用。如下圖所示，TT-00420和紫杉醇單藥治療的抗腫瘤活性與之前的研究一致。與單一療法相比，聯合療法增強了抗腫瘤生長的效果。治療期間未觀察到明顯的體重減輕或其他臨床異常。

TT-00420、FOLFOX及聯合對患者*體內*異種移植iCCA模型CC6645的腫瘤生長抑制活性，以及TT-00420、紫杉醇及聯合對患者*體內*異種移植TNBC模型BC408的腫瘤生長抑制活性

CC6645（肝內膽管癌PDX）*非FGFR*異常與FOLFOX聯合



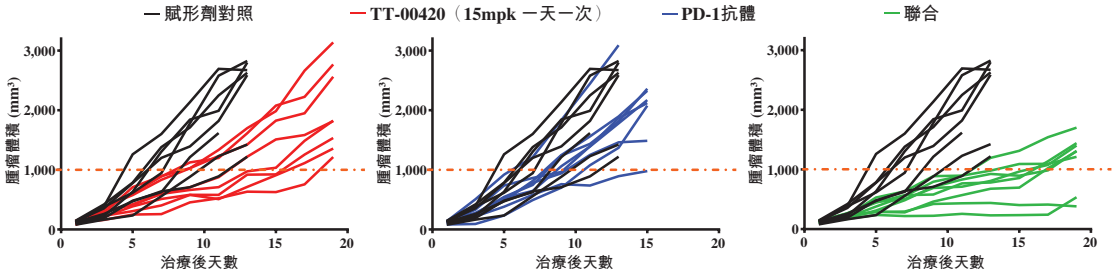
BC408 (三陰乳腺癌PDX)與紫杉醇聯合



資料來源：公司數據

由於兼具靶向治療和腫瘤微環境調節的新機制，在臨床前同源腫瘤模型中，TT-00420顯示出與小鼠PD-1抗體聯用的協同效應。我們已在中國啟動TT-00420與羅氏的PD-L1抗體（阿替利珠單抗）聯合治療膽道系統腫瘤的研究。

TT-00420、PD-1抗體及其聯用在同源CT26模型中的腫瘤生長抑制活性。



資料來源：公司數據

臨床試驗結果概要

TT-00420臨床研究概覽

TT-00420的臨床研究概述如下：

方案編號	期	地點	研究設計	狀態
TT420X2101	I	美國和中國	在晚期實體腫瘤及三陰乳腺癌患者中開展首次人體、多中心、開放標籤研究	已完成
TT420HV1102	I	美國	在健康志願者中開展單中心、開放標籤、三交叉、隨機食物影響及相對生物利用度研究	已完成
TT420X1103	Ib/II	美國	在晚期實體腫瘤病人中開展TT-00420片劑作為單藥治療或聯合療法，或在HER2陰性乳腺癌(包括三陰乳腺癌)中作為聯合療法的多中心、開放標籤研究	活躍，招募中
TT00420CN04	Ib/II	中國	在晚期實體瘤患者中開展TT-00420片劑作為單藥治療及聯合療法，或在膽道系統腫瘤和 HER2 陰性乳腺癌(包括 三陰性乳腺癌)中作為聯合療法的多中心、開放標籤研究	活躍，尚未招募
TT420C1206	II	美國	在成年膽管癌患者中開展評估TT-00420片劑有效性及安全性的 開放標籤、多中心研究	活躍，尚未招募

TT420X2101：TT-00420膠囊開展治療晚期實體瘤患者的I期首次人體研究

此為一項在美國和中國的開放標籤、首次人體的I期研究，招募患有晚期三陰乳腺癌和其他晚期實體瘤的成年患者。

研究目的、設計和進展

本研究的主要目的是確定TT-00420在晚期實體瘤成年患者上單藥口服的最大耐受劑量(MTD)、劑量擴展推薦劑量、最佳生物劑量和／或劑量限制性毒性。本研究的次要目的是評估TT-00420的安全性和耐受性、TT-00420臨床藥物代謝動力學特徵，並評估TT-00420在晚期實體瘤患者中的初步療效。

該研究包括劑量遞增和劑量擴展。劑量遞增階段共招募40例晚期實體瘤患者，分別納入1mg、3mg、5mg、8mg、10mg、12mg和15mg TT-00420劑量組。劑量擴展階段，12mg劑量組共招募8例受試者。我們已於2021年6月完成了I期臨床試驗。於2021年6月11日截止的劑量遞增階段的數據已用於以下分析。

人口統計及基線特徵

截至數據截止日期，在劑量遞增組中，有40名患者已被納入該研究的劑量遞增部分進行治療，該等患者的年齡中位數為57歲（範圍為28歲至79歲），60% (n=24)為女性、65.0% (n=26)為白種人及15.0% (n=6)為亞裔。

安全性結果

總體而言，TT-00420的耐受性良好。該等不良事件多為1級及2級，4級不良事件尚未出現，並極少有嚴重不良事件。在劑量遞增組中，共3例患者出現劑量限制性毒性事件，兩例接受每天一次15mg的患者出現3級高血壓，一例患者接受每天一次8mg出現3級掌蹠紅斑感覺異常綜合徵。

在劑量遞增組中，最常見（發生率≥20%）的研究藥物相關TEAE包括高血壓(42.5%)、腹瀉(40.0%)、惡心(27.5%)、掌蹠紅斑感覺異常綜合徵(25.0%)及嘔吐(25.0%)。研究藥物相關3級TEAE發生率通常較低。概無觀測到研究藥物相關4級TEAE。最常見的研究藥物相關TEAE（發生率≥20%）如下圖所示。

最常見的研究藥物相關TEAE (≥20%) (N = 40)				
	任意等級	3級	4級	嚴重不良事件
高血壓	17 (42.5%)	9 (22.5%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)
腹瀉	16 (40.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
惡心	11 (27.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)
掌蹠紅斑感覺異常綜合徵	10 (25.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)
嘔吐	10 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

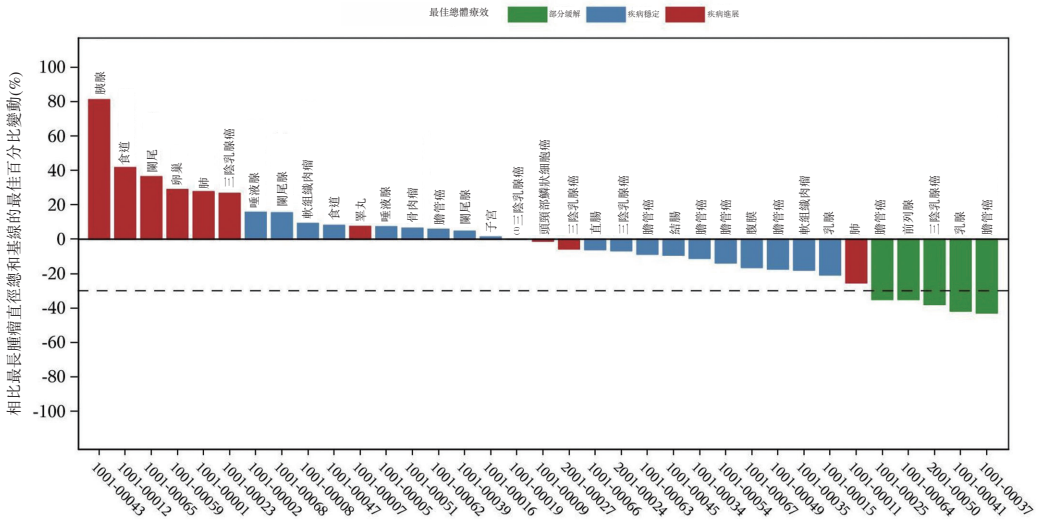
PK結果

我們分析了40名PK可評估患者的初步臨床藥代動力學數據，該等患者已至少接受一劑TT-00420治療及至少進行一次基線後PK樣本採集。TT-00420的PK系統暴露量（AUC_{0-24}及C_{max}）在劑量範圍內（1 mg-10 mg，每天一次）呈線性。

療效結果

總體反應及疾病控制

截至數據截止日期，對35名至少進行過一次治療後掃描的可評估患者的初步腫瘤反應進行了評估。其中，五名患者達到部分緩解，二十名患者達到疾病穩定。於該五名部分緩解患者中，兩名為膽管癌患者，兩名為乳腺癌患者，一名為前列腺癌患者。下述瀑布圖展示了每個可評估患者的最佳反應。



附註：

(1)　患者1001-00019在基線處沒有靶病灶，最佳總體療效是疾病穩定。

對膽管癌患者的療效

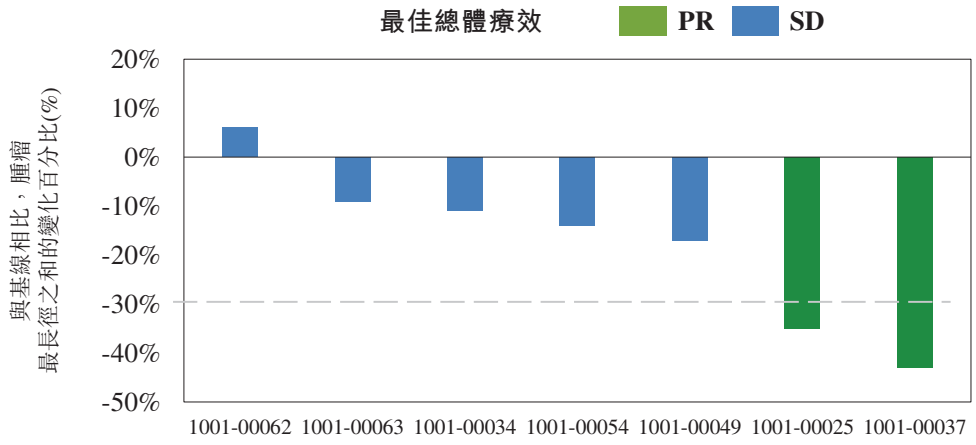
截至數據截止日期，九名膽管癌患者中有七名進行過至少一次治療後療效評估。其中，兩名患者達到部分緩解，五名患者達到疾病穩定。疾病控制率為100%。

於七名可評估患者中，(i)五名具有FGFR2融合或重排，並對先前FGFR抑制劑治療產生獲得性耐藥。一名患者實現部分緩解，無進展生存期大約為十個月。其餘四名

患者達到疾病穩定。(ii)就一名產生原發耐藥的患者而言，其實現部分緩解，無進展生存期大約為八個月。(iii)無FGFR變異的一名患者達到疾病穩定，且靶病灶縮小。下表為七名患有膽管癌的療效可評估患者的概要，包括基線特徵及人口結構。

患者	患者編號	年齡、性別	前線	基線階段	ECOG狀態	FGFR 變異	先前FGFR抑制劑 DOT, BR
(i) 獲得性耐藥	1001-00062	72, F	3	IV	1	FGFR2-DNAJC12	ARQ-087, 5M, SD BGJ-398, 2M, PD
	1001-00054	79, F	3	IV	1	FGFR2 重排	TAS-120, 1.5Y, PR
	1001-00049	43, F	4	IV	0	FGFR2 融合	培米替尼, 4M, PD
	1001-00034	44, M	4	IV	1	FGFR2-AHCYL1.F17A2	BGJ398, 3.5M, PD
	1001-00025	41, M	3	IV	1	FGFR2-KCNH7 FGFR2 N549K	ARQ-087, 10M, PR
(ii) 原發耐藥	1001-00037	57, M	3	IV	1	FGFR2 C382R	ARQ-087, 6M, SD
(iii) 無FGFR變異	1001-00063	69, F	4	IV	1	無	無

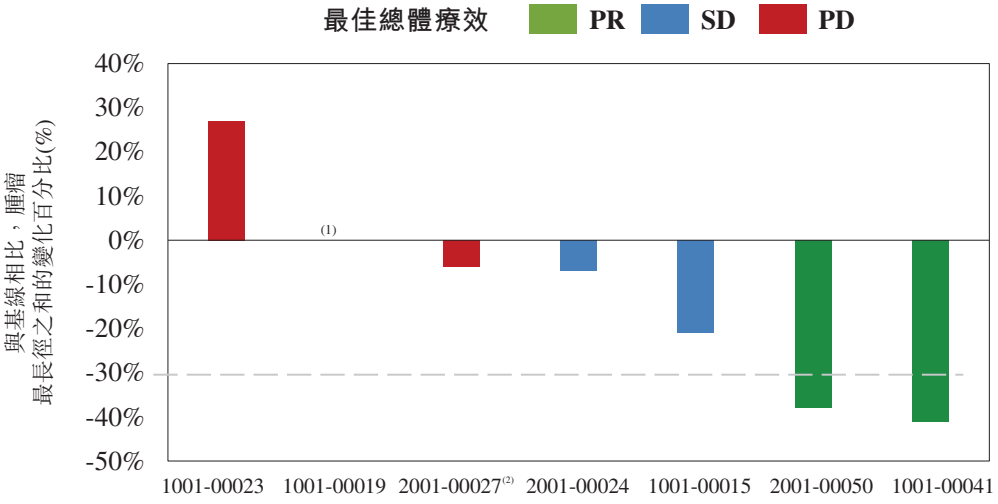
劑量遞增組中療效可評估膽管癌患者的瀑布圖(七名可評估患者)



對三陰乳腺癌患者的療效

截至數據截止日期，八名乳腺癌患者中有七名進行過至少一次治療後療效評估。其中，一名TNBC及一名HER2陰性乳腺癌患者達到部分緩解，三名患者（兩名TNBC及一名HER2陰性）達到疾病穩定。

劑量遞增組中療效可評估三陰乳腺癌患者的瀑布圖（七名可評估患者）



附註：

(1) 患者1001-00019在基線處沒有靶病灶，最佳總體療效是疾病穩定。

(2) 患者2001-00027的靶病灶較基線縮小了-6%，但非靶病灶卻惡化了。整體療效是疾病進展。

結論

總之，I期臨床試驗得出的初步安全性及療效數據以及藥代動力學特徵支持繼續進行TT-00420的人體臨床研究。初步療效數據表明，TT-00420對膽管癌、三陰乳腺癌及其他適應症患者具有潛在臨床益處。

TT420HV1102：於健康志願者中開展TT-00420片劑的I期研究

此為一項I期、單中心、開放標籤、三交叉、隨機單劑量研究，旨在評估食物對TT-00420片劑藥代動力學的影響，並確定TT-00420片劑與TT-00420膠囊在成人健康志願者體內的相對生物利用度。

研究目的、設計與進展

該研究的主要目標是評估成人健康志願者單次口服藥物後，食物對TT-00420片劑藥代動力學的影響，並確定成人健康志願者空腹服用TT-00420片劑與TT-00420膠囊的相對生物利用度。該研究的次要目標是研究成人健康志願者單次口服TT-00420片劑及膠囊的安全性及耐受性，以及其他適用的藥代動力學參數。

共有24例符合條件的受試者入組參加該研究。隨機向每個劑量組分配8例受試者。受試者接受TT-00420片劑或TT-00420膠囊。已從所有研究受試者上收集用於製作TT-00420血漿濃度－時間曲線的血液樣本。

我們於2021年6月完成該試驗。

安全性結果

TT-00420片劑及／或膠囊(於各治療期間單次給葯)在健康志願者體內的耐受性和安全性良好。未出現嚴重不良事件或研究藥物相關的具有臨床意義的實驗室異常。

PK結果

TT-00420膠囊與片劑製劑的PK相當，且不受食物影響。

結論

健康志願者研究的PK結果顯示，TT-00420片劑及TT-00420膠囊的藥物暴露量相當，並未觀察到食物對TT-00420片劑的影響。TT-00420片劑或膠囊在健康志願者體內的耐受性和安全性良好。

TT420X1103：美國TT-00420的Ib/II期研究

研究目的、設計和進展

這是一項在晚期實體腫瘤患者中開展TT-00420片劑作為單藥治療或聯合療法的Ib/II期多中心、開放標籤研究。

研究包括兩個組，A組是一項針對TT-00420片劑單藥治療的Ib/II期研究，B組是一項針對TT-00420片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合治療的Ib/II期研究。(i)A組：TT-00420片劑單藥治療Ib期將招募患有首選適應症(包括轉移性膽管癌、HER2陰性乳腺

癌(包括三陰乳腺癌)、膀胱癌、小細胞肺癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肉瘤、胃癌、膽囊癌及其他晚期實體瘤)的患者以使其接受TT-00420單藥治療。根據初步療效結果的顯示，II期將在選定適應症中招募更多患者，以評估TT-00420單藥治療的療效。(ii)B組：TT-00420片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合治療，B組將招募患有侵襲性HER2陰性乳腺癌(包括三陰乳腺癌)的患者。Ib期將是一項針對TT-00420與白蛋白結合型紫杉醇聯合治療的劑量遞增研究，以3+3設計為指導，用於確定II期推薦劑量。II期將招募更多患有轉移性HER2陰性乳腺癌的患者，以進一步評估聯合療法的療效。

截至最後實際可行日期，這項試驗正在積極招募患者。我們正繼續收集臨床安全性及療效數據。

TT00420CN04：中國TT-00420的Ib/II期研究

研究目的、設計和進展

這將是一項在晚期實體腫瘤患者中或膽道系統癌症和HER2陰性乳腺癌(包括三陰性乳腺癌)聯合療法中開展TT-00420片劑作為單藥治療或聯合療法的多中心、開放標籤研究。

研究包括三個組：(i) A組是一項針對TT-00420片劑單藥治療的研究。約12至18名晚期實體瘤(包括晚期膽管癌、小細胞肺癌、HER2陰性乳腺癌(包括三陰乳腺癌)、膀胱癌、前列腺癌、甲狀腺癌、胃癌、膽囊癌及其他晚期實體瘤)患者將入組接受每天一次TT-00420片劑治療以評估安全性及初步療效。(ii) B組是一項針對TT-00420片劑與阿替利珠單抗注射液(Tecentriq®)聯合治療的研究。約12至18名膽道系統癌症患者將入組接受TT-00420片劑聯合阿替利珠單抗注射液靜脈注射，以21天為一個週期，評估安全性及初步療效。(iii) C組是一項針對TT-00420片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合治療的研究。約12至18名晚期三陰乳腺癌患者將入組在每個21天週期的第1天及第8天接受TT-00420片劑與白蛋白結合型紫杉醇的聯合治療，以評估安全性及初步療效。

根據Ib期及先前臨床試驗的初步療效結果，每組將納入額外的患者進入II期研究部分，以評估TT-00420片劑單藥治療或聯合療法的療效。

我們已獲得國家藥品監督管理局對該項研究的批准。截至最後實際可行日期，我們尚未在這項試驗中招募患者，因此目前沒有安全性或療效數據。

TT420C1206：美國TT-00420的II期研究

研究目的、設計和進展

這將是一項II期、開放標籤、多中心研究，以評估TT-00420片劑在成年膽管癌患者中的療效和安全性。該研究的主要目標是評估TT-00420作為單一藥劑對晚期／轉移性或手術無法切除的膽管癌患者的療效，這些患者有：(i)以往FGFR抑制劑治療失敗的FGFR 2融合；(ii)以往FGFR抑制劑治療有反應但因疾病進展而終止治療的FGFR 2融合；(iii)其他FGFR改變；及(iv)無可檢測到的FGFR改變的腫瘤。

主要終點將是膽管癌患者的客觀緩解率。已委託Foundation Medicine開展FGFR變化分析。計劃對已招募且已治療患者的FGFR變化進行回顧性分析。根據新出現的臨床結果，可能會為了實現註冊對一個或多個擴展組的患者進行FGFR改變的前瞻性分析。

我們已獲得美國食品藥物管理局對該項研究的批准。截至最後實際可行日期，我們尚未在這項試驗中招募患者，因此目前沒有安全性或療效數據。

臨床開發計劃

我們正在為TT-00420制定並執行全面的全球臨床試驗開發計劃，針對一系列瘤種的適應症。我們計劃將TT-00420作為單藥治療迅速推向市場。我們專注於沒有標準治療方案的二線或晚期膽管癌患者。與此同時，我們將擴展到其他適應症，如FGFR變異的適應症和TNBC。我們還計劃探索TT-00420與化療或PD-L1抗體治療不同腫瘤的聯合療法。我們擬加快TT-00420的臨床試驗，搶佔先機優勢，迅速佔領膽管癌的巨大市場，然後在三至五年內將市場份額擴大至其他適應症。下表載列我們的臨床開發計劃。

適應症	單一／聯合療法	臨床試驗階段	地點	(預計)首名患者入組日期(1)
膽管癌	單一	II期	美國	2021年2H
三陰性乳腺癌	聯合(白蛋白紫杉醇)	Ib/II期	美國和中國	2021年2H
實體瘤	單一	Ib/II期	美國和中國	2021年2H
膽道系統腫瘤	聯合(PD-L1抗體)	Ib/II期	中國	2022年1H

縮略詞：1H=上半年；2H=下半年

註：

(1) 指首名患者入組或預計入組日期。

許可、權利及義務

由於TT-00420是由我們內部發現及開發，故我們保留TT-00420全球開發和商業化的權利。

重大通訊

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃提出的反對意見。

我們最終未必能夠成功開發及銷售TT-00420。

主要產品

TT-00920：具有同類首創潛力的口服PDE9抑制劑

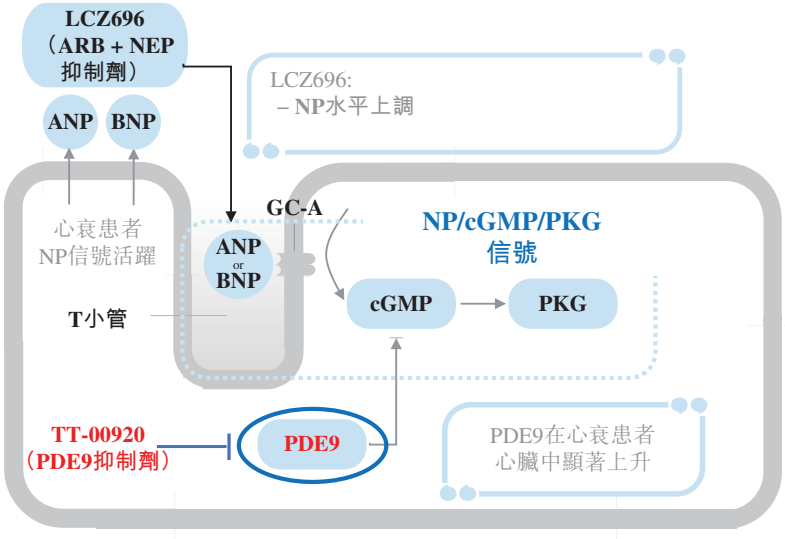
概覽

我們的關鍵產品TT-00920是一款自主發現及開發、具有同類首創潛力及高選擇性的口服PDE9抑制劑，靶向慢性心力衰竭，具有全新的生物學機制及強有力的疾病相關性。PDE9在心肌細胞中表達，其蛋白水平在心衰病人中顯著升高，且與心力衰竭患者的心室功能有關。PDE9負向調節心臟內源保護性利鈉肽(NP)-偶合cGMP信號通路。TT-00920通過抑制PDE9來激活的NP/cGMP通路，其獨特的作用機制有可能與現有的治療方法發揮協同作用，形成一種改進的射血分數保留型心力衰竭及射血分數降低型心力衰竭治療方案。臨床前研究表明，TT-00920恢復了心臟NP/cGMP信號，顯著增強心臟功能並逆轉了心衰的心室重構。TT-00920對PDE9具有高活性和高選擇性特點，其靶點的安全性已在其他針對中樞神經系統疾病的臨床在研PDE9抑制劑上得到驗證。與靶向中樞神經系統的PDE9抑制劑如BI-409306和PF-04447943相比，TT-00920表現出低中樞神經系統暴露及高心臟分佈，這有利於心力衰竭的治療，同時避免了中樞神經系統不良反應的發生。我們已於美國健康志願者中啟動TT-00920的I期研究。截至最後實際可行日期，我們已於美國完成單一劑量遞增研究，並繼續進行多次劑量遞增研究，預期於2021年完成招募。我們亦已於中國在健康受試者中啟動TT-00920的I期研究。我們計劃於2022年下半年啟動全球II期臨床試驗。

作用機制

NP/cGMP信號調節心肌細胞生長、存活和應激反應，其激活對心臟具有保護作用。PDE9催化cGMP的水解並對心臟NP/cGMP信號進行負調節。在心衰患者中，尤其是在HFpEF患者中，心肌細胞中PDE9的表達和活性顯著提高，從而削弱了NP/cGMP信號，使得心臟更易發生心力衰竭，這表明PDE9對衰竭心臟的NP/cGMP信號發揮著關鍵作用。此外，PDE9水平與心衰時左心室充盈壓、左心室大小(心臟舒張期負荷指標)和右心室功能相關。在多個心衰動物模型中，通過基因或藥物抑制PDE9可增強NP/cGMP信號通路，逆轉已形成的心臟病變。與疾病的緊密關聯性、有力的通路驗證以及顯著的臨床前結果，充分支持將抑制PDE9作為治療慢性心衰(包括HFrEF和HFpEF)的具吸引力的治療策略，entresto（LCZ696，血管緊張素受體阻滯劑纈沙坦與腦啡肽酶抑制劑沙庫必曲的聯合)通過腦啡肽酶抑制劑(NP蛋白水解鈍化)提升NP水平，在HFrEF中顯示出良好的臨床療效，驗證了該通路激活在心衰治療中的療效。然而，其在HFpEF中的臨床療效有限，且我們認為其臨床益處有限可能是由於PDE9在HFpEF中負調節較強所致。通過抑制PDE9，TT-00920能夠與現有療法(包括entresto (LCZ696)和血管緊張素受體阻滯劑(ARB))在機制上產生協同作用，形成一種新型的、具有巨大潛力及有效的治療選擇，尤其是針對HFpEF。下圖列示PDE9抑制劑用於治療慢性心力衰竭的作用機制。

PDE9抑制劑TT-00920激活保護心臟的NP/cGMP/PKG信號



資料來源：公司數據

市場機遇及競爭

TT-00920擬主要用於治療慢性心力衰竭。慢性心力衰竭是由於心肌結構及功能發生變化，導致心室射血或充盈功能低下引起的一種複雜的臨床綜合症，常發生於許多心臟病的終末期，也是一種發病率及死亡率均較高的疾病。

全球慢性心力衰竭的發病率及患病率一直在持續上升。全球的心力衰竭患者人數由2016年的27.6百萬人增至2020年的30.3百萬人。心力衰竭患者根據其左心室射血分數被分為兩組：HFrEF(射血分數降低型心力衰竭)及HFpEF(射血分數保留型心力衰竭)。每種均有其獨特的病理生理學。

過去幾年，HFrEF的藥物治療取得了重大進展，包括entresto (LCZ696)獲得批准，但仍需要持續的創新藥研發以進一步改善患者的治療效果。另一方面，HFpEF的病理生理異常原因尚不完全清楚。美國食品藥物管理局已批准將entresto (LCZ696)用於治療HFpEF患者。然而entresto (LCZ696)對於HFpEF的療效十分有限，表明HFpEF有大量未滿足的醫療需求。只有當心肌重構得到控制，心力衰竭的預後才能得到改善。然而，目前獲批准用於治療心力衰竭的藥物多數為神經激素調節劑，很少有直接針對心肌細胞改善原發性心臟病變的藥物。

截至最後實際可行日期，全球及中國尚無PDE9抑制劑獲批進行商業化。全球共有六款PDE9抑制劑處於臨床試驗階段，但僅有兩款抑制劑可用於心臟適應症。TT-00920是唯一一款在中國處於臨床開發中的用於治療慢性心力衰竭的PDE9抑制劑，其可直接作用於心肌細胞，在機理上可與目前的治療方法發揮協同作用，形成針對HFrEF和HFpEF的改進治療方案。詳情請參閱本文件「行業概覽－小分子非腫瘤靶向療法－PDE9抑制劑－競爭格局」。

潛在優勢

令人信服的心力衰竭療效

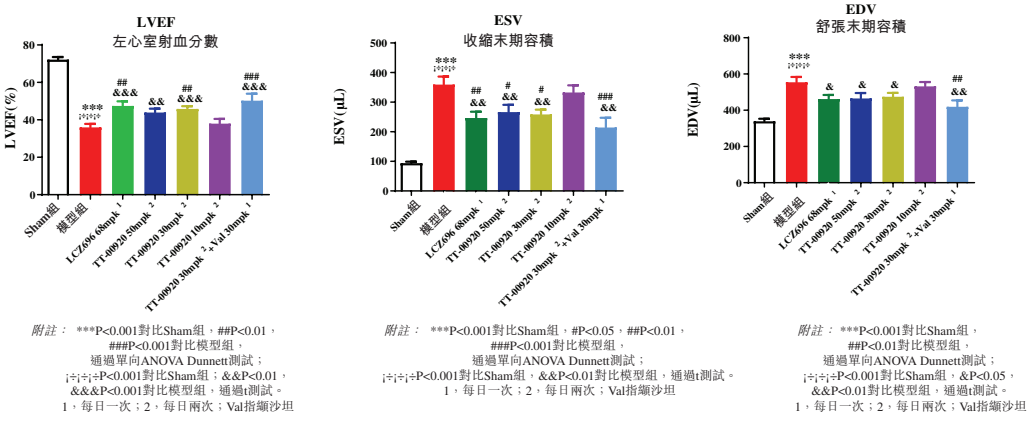
TT-00920是一款強效的PDE9抑制劑，體外生化研究IC_{50}為6.5 nM，對PDE家族其他亞型具有高選擇性(>100倍)。體外細胞試驗表明，TT-00920提高了利鈉肽(NP)偶聯的cGMP水平。如下圖所示，在大鼠臨床前心肌梗死致心力衰竭模型中，TT-00920顯著改善了心臟功能，並以劑量依賴性方式防止心臟重構及纖維化的發生，其療效與近期由美國食品藥物管理局批准的治療慢性心力衰竭的藥物LCZ696(血管緊張素受體阻滯劑纈沙坦與腦啡肽酶抑制劑沙庫必曲的聯合)相當。此外，與LCZ696和TT-00920

單藥治療相比，TT-00920與纈沙坦聯合用藥顯示出更優異抗心衰療效，表明TT-00920可能與現有的治療方案（如RAAS，包括LCZ696）在心力衰竭中具有協同／加成效應。基於現有的藥理學發現，TT-00920有望成為一種極具前景的口服製劑，用於治療慢性心力衰竭。

TT-00920是一種有效的高選擇性PDE9抑制劑

人源PDE亞型IC_{50}(nM)	9A2	1A1	2A	3A	4A1A	4B1	4D3	5A1	6C	7A	8A	10A1	11A
TT-00920	6.5	871	>3000	>3000	>3000	>3000	>3000	>3000	2172	>3000	>3000	>3000	>3000

TT-00920在心力衰竭大鼠模型中表現出劑量依賴性藥效



附註： ***P<0.001對比Sham組，##P<0.01，###P<0.001對比模型組，通過單向ANOVA Dunnett測試；¡÷¡÷¡÷P<0.001對比Sham組；&&P<0.01，&&&P<0.001對比模型組，通過t測試。1，每日一次；2，每日兩次；Val指纈沙坦

附註： ***P<0.001對比Sham組，#P<0.05，##P<0.01，###P<0.001對比模型組，通過單向ANOVA Dunnett測試；¡÷¡÷¡÷P<0.001對比Sham組，&&P<0.01對比模型組，通過t測試。1，每日一次；2，每日兩次；Val指纈沙坦

附註： ***P<0.001對比Sham組，##P<0.01對比模型組，通過單向ANOVA Dunnett測試；¡÷¡÷¡÷P<0.001對比Sham組，&P<0.05，&&P<0.01對比模型組，通過t測試。1，每日一次；2，每日兩次；Val指纈沙坦

資料來源：公司數據

潛在的良好安全性

截至最後實際可行日期，尚無任何PDE9抑制劑獲美國食品藥物管理局批准上市。有許多針對中樞神經系統疾病的PDE9抑制劑尚處於早期臨床研究階段，包括勃林格殷格翰的BI-409306，輝瑞的PF-04447943及Eisai的E2027。這些抑制劑在患者中普遍可耐受，驗證了PDE9抑制劑的臨床安全性。此類PDE9抑制劑報告的主要副作用（包括頭痛、嗜睡和頭暈）均與中樞神經系統相關，推測主要是由於此類化合物具有較高的血腦屏障穿透能力而導致。下表列出了用於治療中樞神經系統疾病臨床研究階段的多種PDE9抑制劑，其均具有較高的血腦屏障穿透率。

用於治療中樞神經系統疾病處於早期臨床研究階段的PDE9抑制劑

化合物	公司	適應症	狀態	血腦屏障穿透率（已報告）
BI-409306	勃林格殷格翰	阿爾茨海默病	II期	28%（人類）(1)
		精神分裂症	II期	
PF-04447943	輝瑞	阿爾茨海默病	II期(3)	32%（大鼠）(2)
E2027	Eisai	路易體癡呆	II期	無報告

附註：

(1) 數據指人類口服200毫克劑量時CSF（腦脊液）與血漿中C_{max}的比率。

(2) 數據指大鼠中樞神經系統滲透性的比率（遊離大腦／遊離血漿）。

(3) 本產品臨床開發在II期臨床試驗完成後終止。

資料來源：Katja Boland et al. Michelle M. Claffey et al. Linda A. Hershey et al.

與之相反，TT-00920是一種中樞神經系統暴露低的化合物，在動物研究中表現出顯著更低的血腦屏障穿透率，表明其發生中樞神經系統相關不良事件的可能性極低。與其他用於中樞神經系統適應症的臨床PDE9抑制劑（如PF-04447943）相比，TT-00920表現出最低中樞神經系統暴露及高心臟分佈，這促進了心力衰竭的治療，同時避免了中樞神經系統不良反應的發生。

TT-00920及PF-04447943在大鼠大腦／心臟／血漿中的分佈

化合物	組織分佈	
	大腦／血漿	心臟／血漿
PF-04447943	45%	69%
TT-00920	6%	226%

附註： 該表格數據代表接受10毫克／千克口服劑量的大鼠，在T_{max}時的大腦／血漿及心臟／血漿藥物濃度比率。

資料來源：公司數據

臨床開發計劃

我們已在美國進行TT-00920於健康受試者的I期研究。截至最後實際可行日期，我們已在美國完成了單次劑量遞增研究，且正在繼續進行多次劑量遞增研究，旨在於2021年完成招募工作。我們亦在中國啟動了TT-00920於健康受試者的I期研究。我們計劃於2022年下半年啟動全球II期臨床試驗。

許可、權利及義務

由於TT-00920是我們自主研發及開發，我們擁有在全球開發和商業化TT-00920的權利。

重大通訊

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃提出的反對意見。

我們最終未必能夠成功開發及銷售TT-00920。

TT-01688：高度選擇性口服S1P1受體調節劑

概覽

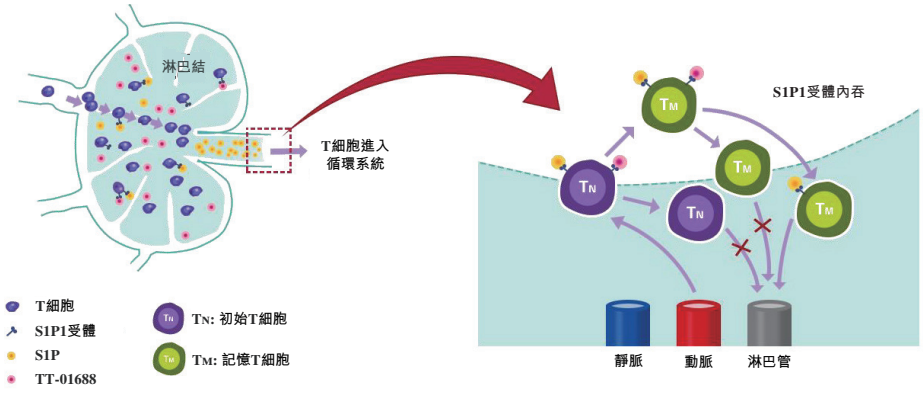
我們的關鍵產品TT-01688是一款授權引進的針對多種自身免疫疾病的高選擇性口服S1P1受體調節劑，目前處於臨床II期。經LG Chem授權，我們獲得了該產品在大中華區的獨家開發及商業化權利。TT-01688是目前位於臨床研究前沿的高選擇性S1P1受體調節劑，具有潛在低心血管副作用。S1P1是一個很有前景的自身免疫疾病靶點，具有良好的靶點安全性。其UC治療的前景已在臨床上通過S1P1受體調節劑奧紮莫德獲得驗證。越來越多的臨床證據亦可支持S1P1受體調節劑用於多種其他免疫適應症，包括AD及CD。臨床前及I期臨床研究中已證明TT-01688對S1P1靶點的高度選擇性及出色的機制相關的PK/PD特徵。截至最後實際可行日期，我們的合作夥伴LG Chem已在韓國完成TT-01688 I期研究，並在美國獲得批准進行II期臨床試驗。我們預計將於2021年8月在中國遞交TT-01688的臨床試驗申請。經藥品評審中心批准後，我們計劃於2022年上半年在中國啟動用於治療UC的TT-01688的II期臨床試驗。

作用機制

S1P1受體於淋巴細胞表達並在調節淋巴細胞自淋巴組織的外流過程發揮關鍵作用。S1P1受體調節劑可以誘導S1P1受體的內吞和降解，阻止T、B淋巴細胞從次級淋巴器官的遷移，從而減少血液中循環淋巴細胞數目。然而若缺乏對其他S1P1亞型的選擇性可能導致潛在的不良反應。與其他S1P亞型（尤其是S1P2及S1P3）的非選擇性結合可能導致不良反應，包括血管收縮和血壓升高。TT-01688是一種新型口服S1P1受體調節劑，對S1P2、S1P3及S1P4具有高選擇性，引起心血管不良反應的風險較低。

下圖展示了TT-01688的作用機制。

S1P1受體調節劑TT-01688通過誘導S1P1受體內吞，減少循環淋巴細胞



資料來源：LG Chem數據

市場機遇及競爭

TT-01688是一款選擇性的S1P1受體調節劑，通過調節淋巴細胞的遷移而發揮抗炎作用，表明其在各類免疫疾病均有廣泛治療潛力。在全球及中國，主要用於過往未得到充分診斷及治療的潰瘍性結腸炎及特異性皮炎。

炎症性腸病

炎症性腸病(IBD)為慢性胃腸道炎症，如潰瘍性結腸炎(UC)及克羅恩病(CD)。中國炎症性腸病(IBD)的患者人數於2020年已達到580.1千人。

根據弗若斯特沙利文的資料，成人潰瘍性結腸炎的一線治療方法是氨基水楊酸鹽標準護理，該等藥物對輕中度疾病基本有效。中重度UC可採用生物療法。然而，對於接受生物製劑治療的患者，約40%-55%的患者治療無效，且65%-80%的患者未得到完全緩解。此外，隨著時間的推移，對生物藥物有反應的患者會由於產生抗藥性抗體而失去反應。此外，目前傳統的免疫抑制劑及抗TNFα製劑與惡性腫瘤及機會性感染有關導致臨床使用不理想。最後，皮下或靜脈給藥途徑並不方便。總之，這些情況表明，一種有效的、耐受性良好的口服小分子藥物有機會在中國成為UC的標準治療方法。

根據弗若斯特沙利文的資料，CD的治療選擇是基於對疾病狀況（如感染狀況）的全面評估。對於中度疾病患者，皮質類固醇是主要的系統性治療選擇，而硫唑嘌呤、6-MP及甲氨蝶呤可用於維持性治療。對於重症患者，口服或靜脈注射皮質類固醇是主要的治療選擇，使用環丙沙星及甲硝唑等廣譜抗生素治療感染的患者。英夫利西單抗及阿達木單抗是中國唯一被批准用於治療CD的抗TNFα藥物，可通過單獨使用或與硫唑嘌呤聯用治療具有多種高危因素的中重度CD患者。根據中國的治療指南，對於無法負擔生物製劑治療的CD患者，建議標識外使用沙利度胺。然而，療效及副作用與劑量直接相關，初期建議劑量為75mg/d。中度至重度CD人群中仍有大量需求未獲滿足。對提高誘導及／或維持緩解療效方面有著巨大的需求。

特應性皮炎

根據弗若斯特沙利文的資料，特應性皮炎是一種慢性、炎症性皮膚病，表現為皮膚乾燥、強烈瘙癢和復發性病變。特應性皮炎嚴重影響生活質量，包括對工作，社交和心理的可能影響。特應性皮炎的病理由受損的皮膚上皮屏障、改變的微生物群和激活的免疫細胞（包括皮膚浸潤的T細胞和樹突狀細胞）引起的異常炎症共同驅動。

我們還認為，在中國，對特應性皮炎藥物仍有巨大的未滿足需求。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年中國和全球的特應性皮炎發病人數為67.4百萬人（相當一部分為兒童患者）。在中國可行的療法，包括保護皮膚屏障的基礎療法（如保濕劑），局部治療，系統治療，傳統中藥和光療。局部療法包括皮質類固醇、鈣神經素抑制劑（他克莫司和吡美莫司）及抗菌劑。全身療法包括抗組胺藥和抗炎調節劑（第一代或第二代抗組胺藥、血栓素A2抑制劑和白三烯受體拮抗劑）、全身抗感染藥物（紅霉素家族和四環

素家族）、免疫抑制劑（環孢素和甲氨蝶呤）及輔助治療（甘草酸製劑）。安全問題限制了目前治療方案的長期使用，尤其對兒童而言，因為兒童的體表面積與體重比例相對較高，因此藥物的吸收和全身暴露量增加。此外，據報道，目前的治療方案涉及副作用，包括用藥部位的燒灼感和刺痛感。在美國，儘管JAK抑制劑已獲批准用於治療特應性皮炎，但該類藥物一直受到安全問題的困擾，並收到美國食品藥物管理局關於嚴重感染、惡性腫瘤及血栓形成風險增加的黑框警告，因而限制了現有治療方案的長期使用，尤其是對兒童而言。因此，中重度AD患者（尤其是兒童）對更安全、更有效療法的重大醫療需求未獲滿足。

競爭格局

截至最後實際可行日期，國家藥監局批准了兩種S1P受體調節劑，這兩種調節劑都適用於多發性硬化症。中國有四種用於炎症性腸病和特應性皮炎適應症的S1P受體調節劑正處於臨床開發階段。詳情請參閱本文件「行業概覽 — 小分子非腫瘤靶向療法 — S1P受體 — 競爭格局」。

競爭優勢

潛在低心血管副作用的高選擇性S1P1受體調節劑

截至最後實際可行日期，四款S1P受體調節劑已獲得美國食品藥物管理局的批准，包括用於治療多發性硬化症的非選擇性S1P調節劑芬戈莫德及用於治療多發性硬化症和UC的選擇性S1P1受體調節劑奧紮莫德。目前全球有多種選擇性S1P1受體調節劑正處於臨床試驗，包括依曲莫德及TT-01688（前稱LC51-0255）。非選擇性S1P調節劑（如芬戈莫德）對其他S1P亞型（特別是S1P2及S1P3）缺乏選擇性，與其心腦血管不良反應相關。相較而言，TT-01688對S1P1具有高度選擇性，對S1P2及S1P3的影響可忽略不計。此外，如下圖所示，與其他選擇性S1P1受體調節劑（奧紮莫德及依曲莫德）相比，TT-01688在體外對GIRK的影響最小，表明其心血管風險較低。TT-01688的臨床藥物相互作用風險亦低於奧紮莫德，因其在體外對MAO-B無影響，並且在臨床前動物研究中未檢測到主要循環代謝產物。

不同的臨床S1P1受體調節劑的藥效及選擇性

化合物	體外分析(EC_{50}, nM)				
	S1P1[1]	S1P2[1]	S1P3[1]	S1P4[1]	GIRK[2]
TT-01688	0.468	>1,000	>1,000	260	261
芬戈莫德	8.527	421	6.437	2.10	2.5
奧紮莫德	1.855	>1,000	>1,000	396.6	4.1
依曲莫德	1.354	>1,000	>1,000	>1,000	42

附註：

(1) beta-Arrestin分析結果。

(2) 分離的大鼠心房肌細胞中G蛋白耦聯內向整流K+通道。

資料來源：LG Chem數據

TT-01688及奧扎莫德主要代謝物的MAO-B抑制作用

化合物	*體外*MAO-B活性(IC_{50}, nM)
TT-01688[1]	>10,000
CC112273[2]	5.7
CC1084037[2]	58

附註：

(1) 大鼠臨床前代謝物分析中未發現TT-01688的主要循環代謝物(>5%)。

(2) 人體內發現的奧紮莫德的主要代謝物。相關數據參考奧紮莫德NDA資料(NDA#209-899)。

資料來源：LG Chem數據

良好的臨床藥效

S1P1受體調節劑可將淋巴細胞阻滯在淋巴組織中，減少外周循環中的絕對淋巴細胞計數水平，這可作為臨床試驗的可靠的機制相關的藥效學標誌物。儘管尚未進行頭對頭的臨床試驗，且不同試驗間的比較應謹慎，但是如下圖I期臨床試驗結果所示，TT-01688具有與競爭藥物奧紮莫德和依曲莫德相當或更佳的藥效。TT-01688按0.5毫克的劑量持續給藥21天，在減少淋巴細胞亞群方面與奧紮莫德按1.5毫克的劑量持續給藥28天，與依曲莫德按2毫克的劑量持續給藥21天的療效相當。

相比奧紮莫德及依曲莫德，TT-01688顯示出類似或更優的I期藥效
（絕對淋巴細胞計數減少）

	TT-01688 *與* 奧紮莫德比較						
	淋巴細胞亞型	**表型**	**奧紮莫德**	**TT-01688**			
			1.5 mg (n=4)	**0.25 mg (n=8)**	**0.5 mg (n=8)**	**1 mg (n=8)**	**1.5 mg (n=8)**
			第28天	第21天	第21天	第21天	第21天
輔助	初始T細胞	$CD4^+$ $CCR7^+$ $CD45RA^+$	-86	-69	-90	-98	-98
輔助	中央記憶	$CD4^+$ $CCR7^+$ $CD45RO^+$	-88	-55	-86	-95	-95
輔助	TEMRA	$CD4^+$ $CCR7^-$ $CD45RA^+$	-3	-67	-73	-96	-90
輔助	效應記憶	$CD4^+$ $CCR7^-$ $CD45RO^+$	-69	-47	-74	-87	-80
細胞毒性	初始T細胞	$CD8^+$ $CCR7^+$ $CD45RA^+$	-85	-69	-90	-95	-93
細胞毒性	中央記憶	$CD8^+$ $CCR7^+$ $CD45RO^+$	-83	-9	-73	-50	-59
細胞毒性	TEMRA	$CD8^+$ $CCR7^-$ $CD45RA^+$	+7	-20	-37	-40	-25
細胞毒性	效應記憶	$CD8^+$ $CCR7^-$ $CD45RO^+$	-39	-30	-43	-26	-57
細胞毒性	T細胞總數	$CD3^+$ $CD20^-$	-68	-50	-71	-76	-74
細胞毒性	B細胞	$CD3^-$ $CD20^+$	-77	-63	-83	-90	-88

	TT-01688 *與* 依曲莫德比較						
淋巴細胞亞型	**表型**	**依曲莫德**	**TT-01688**				
		2 mg (n=10)	**0.25 mg (n=8)**	**0.5 mg (n=8)**	**1 mg (n=8)**	**1.5 mg (n=8)**	
		第21天	第21天	第21天	第21天	第21天	
輔助T細胞	$CD3^+$ $CD4^+$	-81	-58	-83	-94	-90	
細胞毒性T細胞	$CD3^+$ $CD8^+$	-43	-43	-63	-56	-64	
初始T細胞	$CD3^+$ $CCR7^+$ $CD45RA^+$	-80	-69	-90	-97	-96	
效應記憶T細胞	$CD3^+$ $CCR7^-$ $CD45RA^-$	-13	-40	-59	-67	-61	
中央記憶T細胞	$CD3^+$ $CCR7^+$ $CD45RA^-$	-62	-47	-84	-90	-91	
B細胞	$CD19^+$	-73	-63	-83	-90	-88	

資料來源：LG Chem數據

已在健康成人受試者的I期臨床試驗中對TT-01688的耐受性進行評估。TT-01688的耐受性良好，所有不良事件的程度均為輕度或中度。在1毫克MAD組中，一名被診斷患有結腸憩室炎的受試者發生了一次嚴重不良事件。該事件被評估為中度，並經治療後得到解決。未發生因不良事件而中止研究的病例。最常見的TEAE是心動過緩，且所有心動過緩事件均無需採取任何措施即可緩解。

臨床結果概要

I期臨床試驗以研究TT-01688的安全性、耐受性、PK/PD和食物影響

研究目的、設計和進展

該I期臨床試驗乃由LG Chem發起。該研究的主要目的為評估TT-01688作為一種潛在的自身免疫疾病(如UC)藥物，單次或多次給藥遞增劑量的安全性，耐受性和PK/PD特性。這是一項隨機、雙盲、安慰劑對照的研究。該研究有五個單次給藥劑量組(0.25mg、0.5mg、1mg、2mg和4mg)以及五個多次給藥劑量組(0.25mg、0.5mg、1mg、1.5mg和2mg)。在MAD研究中，合共50名受試者隨機分組，每個劑量組分配十名受試者，每名受試者服用TT-01688或安慰劑。服用TT-01688或安慰劑的50名受試者被納入安全性分析集，而完成研究的45名受試者被納入PK/PD分析集。各治療組的人口學特徵並無統計學差異。

LG Chem已在韓國完成健康受試者的I期臨床試驗。

安全性結果

在該研究中，TT-01688在所有測試劑量下均展現良好的耐受性。所有不良事件的程度均為輕度或中度。最常見的TEAE是心動過緩，且所有心動過緩事件均無需採取任何措施即可緩解。

下表概述了MAD研究中出現的藥物相關TEAE。

	安慰劑 (n=10)	0.25 mg (n=8)	0.5 mg (n=8)	1 mg (n=8)	1.5 mg (n=8)	2 mg (n=8)
TEAE	**5(50)**	**6(75)**	**5(62.5)**	**6(75)**	**6(75)**	**6(75)**
程度						
輕度	**5(50)**	**6(75)**	**5(62.5)**	**6(75)**	**6(75)**	**6(75)**
中度	0(0)	0(0)	0(0)	1(12.5)	0(0)	0(0)
重度	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
藥物相關TEAE	**4(40)**	**2(25)**	**4(50)**	**4(50)**	**6(75)**	**6(75)**
嚴重TEAE	0(0)	0(0)	0(0)	1(12.5)	0(0)	0(0)

*註：*所呈列的事件數據為受試者人數(佔受試者的比例)

資料來源：LG Chem數據

劑量依賴性藥效動力學效應

S1P1受體調節劑可將淋巴細胞阻滯在淋巴組織中，減少外周循環中的絕對淋巴細胞計數，可作為臨床研究的可靠的機制相關的藥效學標誌物。在I期MAD研究中，在TT-01688的所有劑量下觀察到絕對淋巴細胞計數的劑量依賴性降低。治療21天後，絕對淋巴細胞計數較基線平均最大降幅介於62%至88%之間。在停藥後14天內絕對淋巴細胞計數恢復至基線水準。

結論

在I期臨床試驗中，健康受試者每天一次，給予0.25毫克至2毫克的TT-01688、連續給藥21天，受試者耐受性良好。每天一次的給藥方案中，系統暴露量呈劑量相關性，而PK特徵支持每天給藥一次的方案。PD生物標誌物ALC顯示出劑量依賴性的降低。該結果支持TT-01688在UC和其他自身免疫疾病適應症的II期研究中進行進一步的評估。

臨床開發計劃

我們與LG Chem就研發TT-01688建立戰略合作夥伴關係。我們於2021年4月引進TT-01688，獲得在大中華區的開發及商業化授權。截至最後實際可行日期，TT-01688已由我們的合作夥伴LG Chem在韓國完成I期研究，並在美國獲得批准啟動II期臨床試驗。我們預計將於2021年8月在中國遞交TT-01688的IND申請。經藥品評審中心批准後，我們計劃於2022年上半年在中國啟動TT-01688治療UC的II期臨床試驗。展望未來，我們將繼續在中國開展TT-01688在多種適應症(包括UC和AD)的研究、開發、生產及商業化。我們相信與LG Chem的全球合作將加速TT-01688在多種自身免疫疾病適應症的臨床開發，同時降低潛在風險。

許可、權利及義務

我們於2021年4月自LG Chem授權引進TT-01688以在大中華區進行開發(誠如下文「－ 合作及許可協議 － 與LG Chem訂立的授權引進協議」所述)。

重大通訊

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃提出的反對意見。

我們最終未必能夠成功開發及銷售TT-01688。

TT-01025：差異化、潛在同類最佳及同類首創的不可逆VAP-1抑制劑

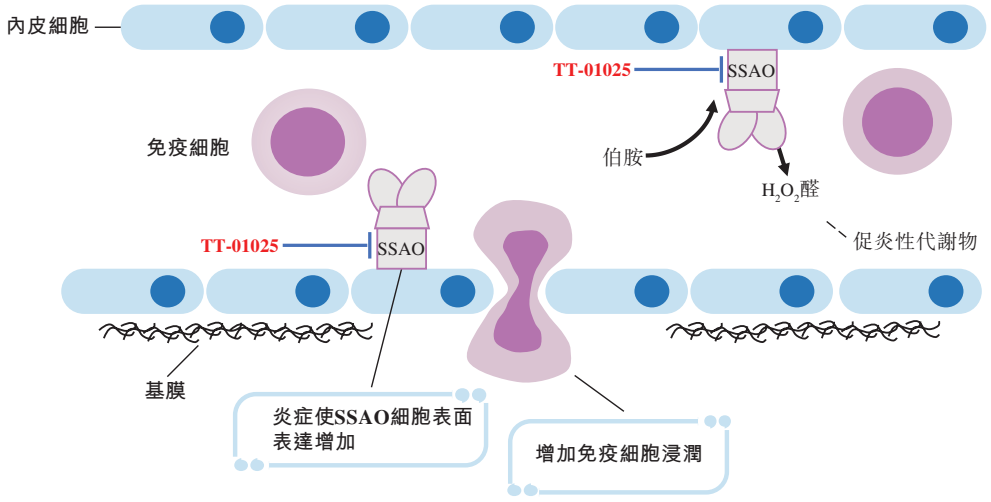
概覽

我們的關鍵產品TT-01025是一款由自主發現及開發、具有差異化特點、潛在同類最佳的不可逆VAP-1抑制劑，旨在用於治療非酒精性脂肪性肝炎。我們將TT-01025對外授權給LG Chem，保留在大中華區及日本的開發及商業化權利。VAP-1是一種新型的抗炎靶點，其治療非酒精性脂肪性肝炎的潛力已於競爭對手VAP-1抑制劑BI-1467335的II期臨床研究中得到驗證。然而，根據弗若斯特沙利文的資料，由於BI-1467335在非酒精性脂肪性肝炎患者中存在的藥物相互作用風險，該化合物的臨床開發已終止。相較而言，TT-01025旨在規避與BI-1467335相關的藥物相互作用風險。其為強效及具有選擇性的VAP-1抑制劑，並表現出最低的中樞神經系統暴露量故其藥物相互作用的風險較低。我們已在中國健康受試者中啟動TT-01025的I期研究，且擬於2022年上半年完成受試者招募。正在美國進行的另一項針對健康受試者的I期研究由我們的合作夥伴LG Chem發起。我們計劃於2022年下半年啟動我們的II期研究。

作用機制

VAP-1，亦稱為氨基脲敏感胺氧化酶(SSAO)，催化內源性伯胺氧化轉化為相應的細胞毒性醛類及過氧化氫。VAP-1在人體肝內皮細胞中表達，作為細胞黏附分子，在白細胞黏附和肝臟內遷移過程中發揮重要作用，該作用依賴於VAP-1的胺氧化酶活性。在慢性肝炎中，循環的可溶性VAP-1(sVAP-1)水平上調。據了解，在非酒精性脂肪性肝炎中，sVAP-1的水平與疾病嚴重程度和纖維化水平相關。多種臨床前非酒精性脂肪性肝炎模型研究表明，基因敲除或藥物抑制VAP-1酶活，可降低氧化應激和炎症細胞向肝臟的募集，亦可減輕纖維化。下圖展示了TT-01025的作用機制。

TT-01025（新型VAP-1抑制劑）可降低免疫細胞浸潤及氧化應激



資料來源：公司數據

市場機遇及競爭

TT-01025擬主要用於治療NASH（非酒精性脂肪性肝炎，非酒精性脂肪性肝病的一種進展形式）。非酒精性脂肪性肝病的特徵是在無酗酒的情況下出現肝臟脂肪變性。NASH的特徵是除脂肪變性外，還存在氣球樣變性和肝臟小葉炎症，同時伴有或不伴有竇周纖維化。NASH患者可進展為肝硬化，且面臨更高的肝病致死風險。根據弗若斯特沙利文的資料，於2020年，全球及中國NASH的發病人數分別達到351.1百萬人及38.7百萬人。

由於目前尚無任何獲批的非酒精性脂肪性肝炎治療藥物，對於晚期非酒精性脂肪性肝炎患者而言，該疾病幾乎不可逆。在美國及中國，非酒精性脂肪性肝炎治療均可分為行為干預、藥物干預及手術干預。治療非酒精性脂肪性肝炎目前限於生活方式的改變及併發症的治療，概無經循證醫學驗證的藥物療法獲批。鑒於該疾病病理生理學的複雜性及異質性，非酒精性脂肪性肝炎的治療正朝著多機制聯合治療策略發展。由於肝臟炎症是非酒精性脂肪性肝炎疾病進展的主要驅動因素，我們相信TT-01025作為一種抗炎機制的候選藥物，在與其他協同機制相結合時可能成為用於非酒精性脂肪性肝炎的有前景的基石藥物。

截至最後實際可行日期，並無獲美國食品藥物管理局或國家藥監局批准的VAP-1抑制劑。全球有四款臨床階段VAP-1抑制劑，但僅有兩款用於治療非酒精性脂肪性肝炎。同時，在中國，有一款用於治療非酒精性脂肪性肝炎的VAP-1抑制劑（TT-01025）處於臨床試驗中，另一款已獲得IND批准，可用於治療非酒精性脂肪性肝炎。詳情請參閱本文件「行業概覽－小分子非腫瘤靶向療法－VAP-1抑制劑－競爭格局」。

潛在優勢

清晰的差異化特點：低藥物相互作用風險

BI-1467335是一款不可逆的VAP-1抑制劑，其已於針對非酒精性脂肪性肝炎的II期臨床試驗中得到評估。II期非酒精性脂肪性肝炎研究結果顯示出積極的療效，驗證了VAP-1抑制劑對治療非酒精性脂肪性肝炎適應症的潛力。然而，在臨床研究中發現該化合物存在明顯的藥物相互作用後，其臨床開發已終止。

在我們的臨床前研究中，BI-14673345顯示出較強的血腦屏障穿透能力，且對MAO-B有明顯抑制作用，這可能解釋BI-1467335在臨床研究中與中樞神經系統MAO-B的臨床藥物相互作用。相反，TT-01025在大鼠中展現出非常低的血腦屏障穿透能力；同時，TT-01025在體外酶生化試驗中展現出對其他胺氧化酶（包括MAO-B）的極高選擇性(> 4700倍），表明TT-01025發生相關藥物相互作用的可能性極低。

BI-1467335和TT-01025在大鼠中的腦／血漿分佈情況

化合物	腦／血漿比率
BI-1467335	134%
TT-01025	≤3.1%

*附註：*該表格數據代表頭對頭對比研究中口服劑量為10毫克／千克的大鼠，在T_{max}時的腦／血漿藥物濃度比率。

TT-01025和BI-1467335對胺氧化酶的生物化學性IC50

胺氧化酶 IC_{50} (μM)	BI-1467335	TT-01025
VAP-1	**0.006**	**0.021**
MAO-B	**5.7**	**>100**
AOC2	**7.4**	**41.4**

資料來源：公司數據

CYP酶可被藥物抑制或誘導，導致臨床顯著的藥物相互作用，從而引致難以預料的不良反應或治療失效。相較於BI-1467335，TT-01025對主要CYP酶並無抑制作用（在100μM無重大抑制作用），表明其發生藥物相互作用的風險較低，適合針對非酒精性脂肪性肝炎患者的聯合藥物研究。

BI-1467335及TT-01025 CYP的半數抑制率

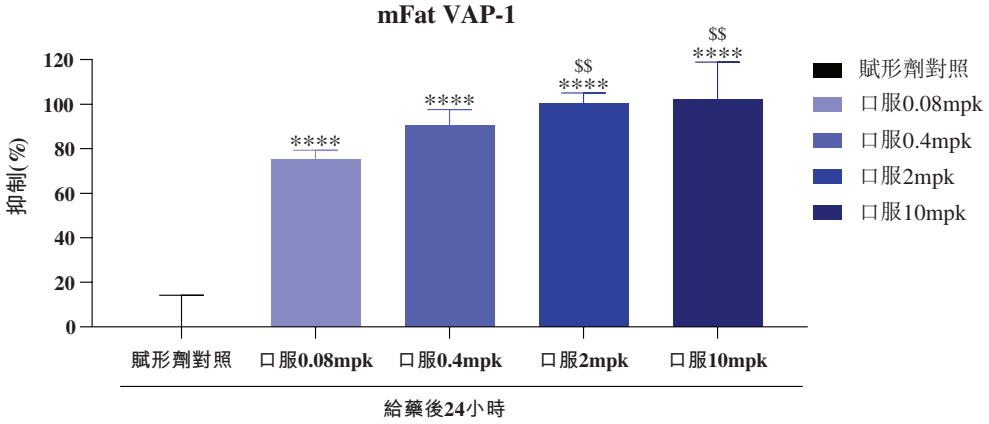
CYP抑制IC_{50} (μM)	BI-1467335	TT-01025
1A2	14.1	>100
2C9	24.1	>100
2C19	4.71	>100

資料來源：公司數據

令人信服的臨床前療效

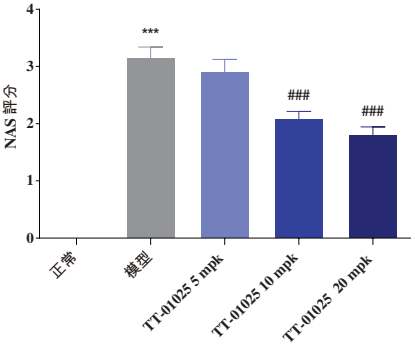
單次口服給予正常C57BL/6小鼠0.08毫克／千克、0.4毫克／千克、2毫克／千克及10毫克／千克TT-01025後，評估TT-01025的臨床前體內藥效學作用。TT-01025在給藥長達24小時後仍顯示出對附睾脂肪VAP-1活性的抑制，且呈劑量依賴性，並證實其對體內VAP-1的持續抑制作用（> 24小時）。在鏈脲霉素／高脂飲食誘導的非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型中，口服10或20毫克／千克TT-01025可顯著改善NAS評分和肝臟纖維化。

體內VAP-1的劑量依賴性抑制



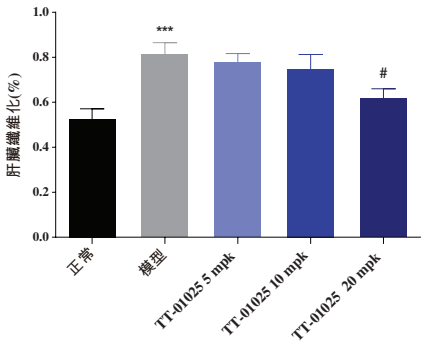
附註：$^{****}p<0.001$*對比*賦形劑對照組，$^{\$\$}p<0.01$*對比*口服0.08mpk組，通過單向ANOVA Dunnett測試

非酒精性脂肪性肝炎模型的體內療效



NAS評分

*附註：*單向ANOVA Dunnett測試：
***P<0.001對比正常組；
###P<0.001對比模型組



肝臟纖維化

*附註：*單向ANOVA Dunnett測試：
***P<0.001對比正常組；
#P<0.05對比模型組

資料來源：公司數據

臨床開發計劃

我們已在全球(大中華區及日本除外)將TT-01025對外授權予LG Chem，加快了TT-01025作為非酒精性脂肪性肝炎的療法繼續國際臨床開發。自2020年8月開始合作以來，TT-01025的開發取得了很大進展。在美國，我們的合作夥伴LG Chem在2021年2月啟動健康受試者的I期研究。我們已在中國啟動TT-01025的I期臨床研究，且擬於2022年上半年完成受試者招募。我們亦計劃於2022年下半年啟動II期研究。

許可、權利及義務

我們將TT-01025對外授權給LG Chem，保留大中華區及日本的開發及商業化權利。LG Chem負責TT-01025在美國開展除大中華及日本以外地區的全球臨床試驗，而我們在大中華區和日本進行TT-01025的研發。詳情請參閱本節「－合作及許可協議－與LG Chem訂立的對外授權協議」各段。

重大通訊

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃提出的反對意見。

我們最終未必能夠成功開發及銷售TT-01025。

TT-00434：高活性、高選擇性的FGFR1/2/3小分子抑制劑

概覽

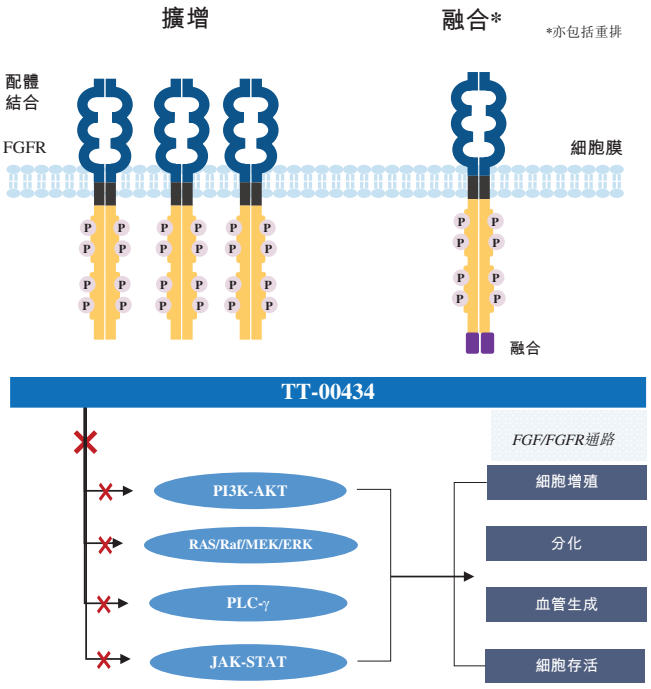
我們的關鍵產品TT-00434是一款自主研發的高活性、高選擇性的FGFR1/2/3小分子抑制劑。其可開發用於治療攜帶FGFR1/2/3變異的胃癌及其他實體腫瘤。TT-00434對靶點選擇性高、抗腫瘤療效優異，同時具有與其他小分子靶向治療或化療聯用的巨大潛力。臨床前研究已表明，TT-00434在胃腸道組織中分佈良好。我們已經獲得美國食品藥物管理局、國家藥品監督管理局和台灣食品藥物管理署的IND批准。我們於2021年7月在台灣（中國）招募了首例患者，目標是於2022年下半年完成I期臨床試驗。

作用機制

FGFR是參與細胞增殖和存活的關鍵調節因子。點突變、基因排列異常、基因擴增或配體過表達引起的FGFR異常激活是多個癌種的重要致癌驅動因素。Bemarituzumab（FGFR2抗體）的臨床研究證實了FGFR2擴增是胃癌的重要致癌驅動因素。TT-00434是一種有效且具有選擇性的FGFR1/2/3抑制劑，且在胃腸道組織中具有良好的藥物分佈，因此可能對FGFR2擴增的胃癌患者帶來臨床獲益。

下圖闡述了TT-00434的作用機制。

TT00434能夠抑制由基因擴增或融合或重排引起的FGFR1/2/3信號異常



資料來源：公司數據

市場機遇及競爭

根據弗若斯特沙利文的報告，FGFR相關實體瘤的全球年發病人數顯著增長。具體而言，胃癌作為胃腸道癌的其中一類，是一種發生在胃黏膜的癌症。胃癌是全球第六大最常見的癌症，2020年約有病例1,089,100例；且是中國2020年第二大最常見的癌症，約有病例469,600例。中國胃癌患者的五年總生存率為35.1%。晚期胃癌存在巨大需求缺口，尤其是在亞洲人口中，化療失敗患者的治療選擇有限。據信，高選擇性靶向治療是解決該患者群體持續需求缺口的關鍵。

根據弗若斯特沙利文報告，截至最後實際可行日期，概無任何FGFR1/2/3抑制劑取得美國食品藥物管理局或國家藥監局批准以用於治療胃癌。儘管有多款FGFR1/2/3抑制劑正在開發中，但全球及中國分別僅有三款及兩款用於胃癌適應症的FGFR1/2/3抑制劑。

潛在優勢

改善的激酶選擇性

酶學和細胞學功能性實驗表明TT-00434是一種高活性、高選擇性的FGFR1/2/3抑制劑。我們已於體外激酶試驗中，評估了TT-00434對FGFR1-4激酶的活性。如下表所示，TT-00434可有效並選擇性地抑制FGFR1-3，對FGFR1、2、3激酶的IC_{50}分別為8 nM、15 nM和16 nM，而對FGFR4的IC_{50}為>3000 nM。

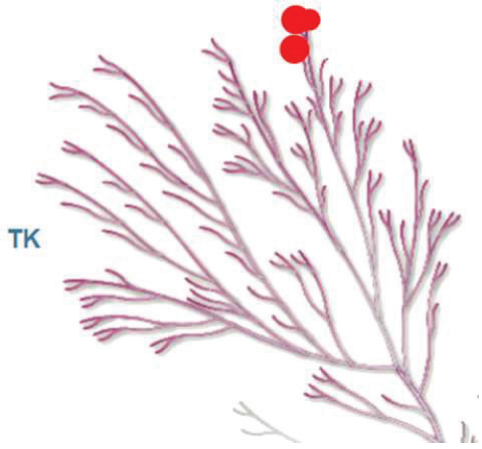
TT-00434對FGFR1、2、3和4的激酶抑制活性

化合物	IC_{50} (nM)			
	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4
TT-00434	8	15	16	>3000

資料來源：公司數據

在Km ATP條件下，考察了TT-00434在500 nM條件下在體外對61種人源蛋白激酶（涵蓋了所有典型激酶類型）的抑制活性。TT-00434對經篩選的激酶無抑制作用(IC_{50}>300 nM)（除CSF1R (IC_{50}=41 nM)外），表明TT-00434對FGFR1/2/3具有高選擇性。該選擇性以人類激酶系統發生樹的形式列示，其中各分支表示單個激酶，紅點表示由TT-00434抑制的FGFR1/2/3。

如人類激酶系統發生樹所示，TT-00434僅抑制FGFR1/2/3



資料來源：公司數據

顯著的抗腫瘤療效

使用CellTiter-Glo細胞增殖試驗，將多種FGFR變異的人源腫瘤細胞株與TT-00434進行72小時孵育後，評價其的抗增殖活性評估。如下表所示，這組中的腫瘤細胞系均對TT-00434敏感，表明TT-00434對FGFR變異的癌症有潛在的應用價值。

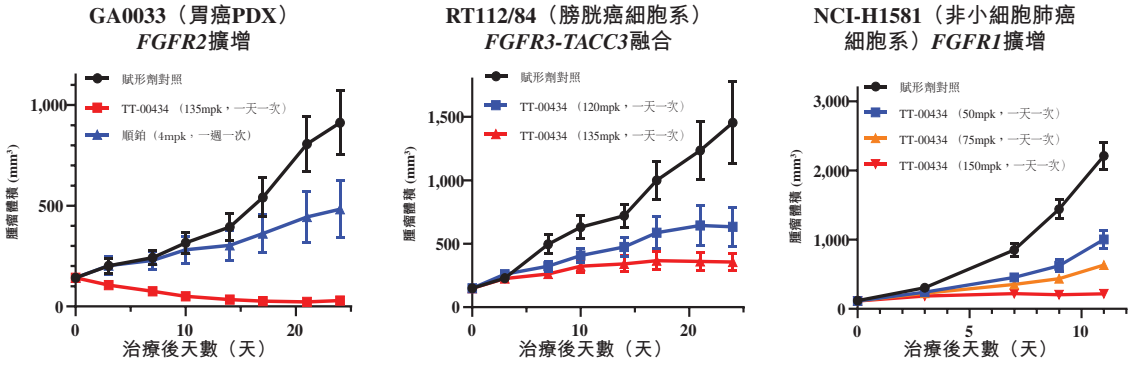
TT-00434針對一組含有FGFR1、2和3變異的癌細胞系的生長抑制活性

細胞系	癌症類型	IC_{50} (nM)
SNU-16 FGFR2 擴增／融合	胃癌	9.6
MFE-280 FGFR2 S252W	子宮內膜癌	13.9
MFM-223 FGFR2擴增	乳腺癌	20.4
DMS 114 FGFR1擴增／FGFR19擴增	肺癌／小細胞肺癌	21.8
KMS-11 FGFR3 Y373C	淋巴癌	32.1
RT112/84 FGFR3 TACC3融合	膀胱癌	32.3

資料來源：公司數據

大鼠在單次口服TT-00434後，胃內TT-00434濃度比血漿內的濃度高四倍。此種有利的組織分佈表明了TT-00434用於胃癌治療的潛力。

在體內研究中，TT-00434於FGFR2擴增的胃癌PDX模型GA0033、攜帶FGFR3-TACC3融合的膀胱癌CDX模型RT112/84及攜帶FGFR1擴增的肺癌CDX模型NCI-H1581中產生顯著的腫瘤生長抑制作用。



資料來源：公司數據

臨床開發計劃

我們已於台灣(中國)啟動了I期臨床研究，以評估TT-00434在晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力學特徵及初步療效。我們於2021年7月招募了首例患者，並預期在2022年下半年完成I期臨床試驗。

許可、權利及義務

TT-00434是由我們內部發現及開發，我們具有在全球開發及商業化TT-00434的權利。

重大通訊

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃提出的反對意見。

我們最終未必能夠成功開發及銷售TT-00434。

臨床前產品

TT-01488：非共價可逆BTK抑制劑

概覽

TT-01488是一款內部開發的、可能的同類最佳新型非共價可逆BTK抑制劑，可在多種復發性或難治性血液惡性腫瘤中克服由已上市共價BTK抑制劑產生的獲得性耐藥。在頭對頭激酶譜篩選中，與ARQ-531(當前處於II期試驗階段非共價可逆BTK抑制劑的領跑者)相比，除藥效更強外，TT-01488對EGFR及TEC顯示出更強的激酶選擇性，表明其脫靶副作用更小，安全性更高。在DLBCL CDX模型中，TT-01488顯示出優於ARQ-531的抗腫瘤作用。我們計劃於2021年下半年向美國食品藥物管理局提交申請並於2022年上半年向國家藥監局提交申請。獲得IND批准後，我們將在全球範圍內啟動血液惡性腫瘤的臨床試驗。

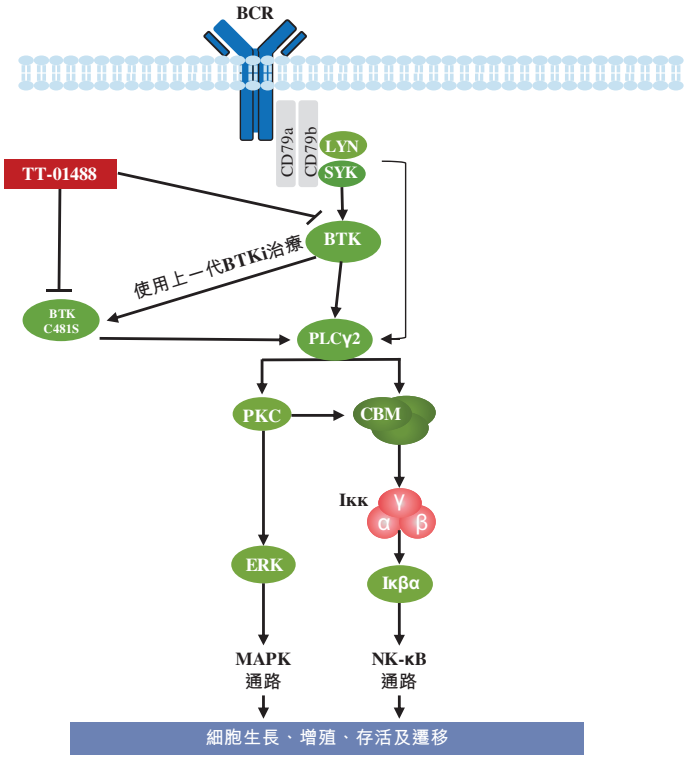
作用機制

BTK是TEC家族非受體酪氨酸激酶之一，是BCR信號傳導通路的關鍵組分，在多種B細胞惡性腫瘤中作為細胞增殖和細胞存活的重要調節因子發揮作用。BCR激活觸發信號小體的形成，包括蛋白酪氨酸激酶LYN、SYK和BTK，以及PLCγ2和磷酸肌醇3激酶。在信號小體內，BTK被LYN和SYK磷酸化。SYK和BTK隨後磷酸化PLCγ2，導致鈣動員，ERK、AKT和NF-κB活化，隨後介導細胞存活、增殖、分化和抗體產生。

BTK的共價不可逆小分子抑制劑在臨床前和臨床研究中顯示出優異的抗腫瘤活性，並改變了B細胞惡性腫瘤的治療方式。儘管大多數患者最初有臨床獲益，但隨著更多患者接受治療和隨訪時間延長，對第一代不可逆BTK抑制劑的耐藥性持續出現。共價BTK抑制劑能與BTK的C481位點形成共價鍵，但當發生C481S突變時，其無法維持共價鍵，最終會產生耐藥性。

TT-01488是一種非共價的可逆BTK抑制劑，無論是否出現C481S突變，其都能結合並抑制BTK。下圖表明TT-01488的作用機制。

TT-01488能夠抑制B細胞惡性腫瘤中BTK以及攜帶C481S耐藥突變的BTK



資料來源：公司數據

潛在優勢

可克服耐藥性

共價BTK抑制劑改變了B細胞惡性腫瘤（包括慢性淋巴細胞白血病、套細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症和邊緣區淋巴瘤）的治療方式。儘管共價BTK抑制劑有療效，但常因產生耐藥性或不耐受而導致治療失敗，長期隨訪顯示累計停藥率高達40%。新出現的證據表明，獲得性耐藥主要由BTK中結合共價BTK抑制劑的結合位點C481點突變介導。需要新療法來解決此類獲得性耐藥，且同時保持相當或更好的安全性。

根據設計，TT-01488能夠抑制野生型BTK及攜帶C481S突變的BTK。如下所示，在激酶與HEK-293細胞試驗中，TT-01488可強效抑制BTK的兩種形式並且活性相當。於相同試驗中，對可逆BTK抑制劑的處於臨床II期的領先藥物ARQ-531進行了評估。TT-01488在激酶試驗中顯示出略強的療效，然而其於HEK-293細胞試驗中顯示出超過10倍的更強療效。與ARQ-531相比，TT-01488對表達野生型BTK的B細胞淋巴瘤細胞系更具活性。正如預期，依魯替尼（第一代BTK抑制劑）對BTK C481S失去了大量活性。

TT-01488、ARQ-531及依魯替尼對野生型BTK、攜帶C481S突變的BTK及表達野生型BTK的B細胞淋巴瘤細胞系的抑制活性

抑制劑	激酶試驗(1)		轉染HEK-293細胞		TMD-8細胞	OCI-LY10細胞	HBL-1細胞
	WT-BTK IC_{50} (nM)	C481S-BTK IC_{50} (nM)	WT-BTK pBTK IC_{50} (nM)	C481S-BTK pBTK IC_{50} (nM)			
TT-01488	0.60	0.42	22.0	15.8	1.1	7.38	15.5
ARQ-531	1.30	1.06	246.5	222.4	20.7	205.7	230.0
依魯替尼	0.19	3.59	7.3	393.6	不適用	1.64	不適用

附註：

(1) 激酶試驗結果來自ADP-Glo激酶試驗。

資料來源：公司數據

改善的激酶選擇性

有報告表明，在使用第一代不可逆BTK抑制劑治療期間出現的歸類為BTK靶向治療的安全性問題，如出血、皮疹、腹瀉和心房顫動等不良反應，部分是由於對EGFR和除BTK外的其他TEC家族蛋白的脫靶抑制。在頭對頭激酶譜篩選中，TT-01488對EGFR及TEC的激酶選擇性明顯優於AQR-531，表明TT-01488對患者具有更有利的安全性。

TT-01488及ARQ-531對野生型BTK、帶有C481S突變的BTK、EGFR及TEC的抑制活性。選擇性乃通過BTK (C481S)、EGFR及TEC的IC_{50}值除以野生型BTK的IC_{50}值計算

激酶(1)	TT-01488		ARQ-531	
	IC_{50} (nM)	選擇性(倍)	IC_{50} (nM)	選擇性(倍)
BTK	0.23	/	1.57	/
BTK (C481S)	0.26	1.1	1.11	0.7
EGFR	530	2,304	83.3	53
TEC	3.21	14	1.83	1.2

附註：

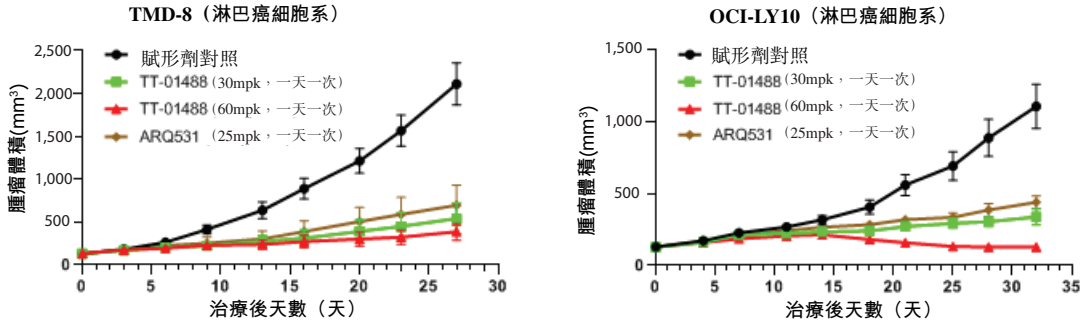
(1) 激酶試驗結果來自HotSpot激酶譜試驗。

資料來源：公司數據

強大的抗腫瘤療效及良好的安全性

在兩種人源淋巴細胞系衍生的異種移植(CDX)模型TMD-8和OCI-LY10中，對TT-01488的抗腫瘤活性進行了評估。在TMD-8模型的治療中，TT-01488在30毫克／千克和60毫克／千克劑量下顯示出明顯的抗腫瘤活性，抑瘤率分別為75.9%和83.7%。在DLBCL OCI-LY10 CDX模型的治療中，TT-01488在30毫克／千克和60毫克／千克劑量下的抑瘤率分別為69.4%和88.3%。相比而言，ARQ-531的腫瘤生長抑制作用低於TT-01488。

TT-01488對TMD-8及OCI-LY10淋巴瘤細胞株體內異種移植模型的腫瘤生長抑制活性



資料來源：公司數據

我們最終未必能夠成功開發及銷售TT-01488。

TT-00973：新型AXL/FLT3雙重抑制劑

概覽

TT-00973是自主發現且開發的新型AXL/FLT3雙重抑制劑。TT-00973在抑制腫瘤細胞中AXL的磷酸化及激活方面具有很高的活性，這使其能夠有效治療復發及難治性血液系統惡性腫瘤以及AXL過度表達的實體瘤。此外，TT-00973強力地抑制具有FLT3-ITD-F691L守門員突變的腫瘤細胞的生長，並有望克服使用第一代和第二代FLT3-ITD激酶抑制劑的AML患者的獲得性耐藥性。我們計劃於2022年上半年向美國食品藥物管理局及國家藥品監督管理局提交TT-00973的IND申請。

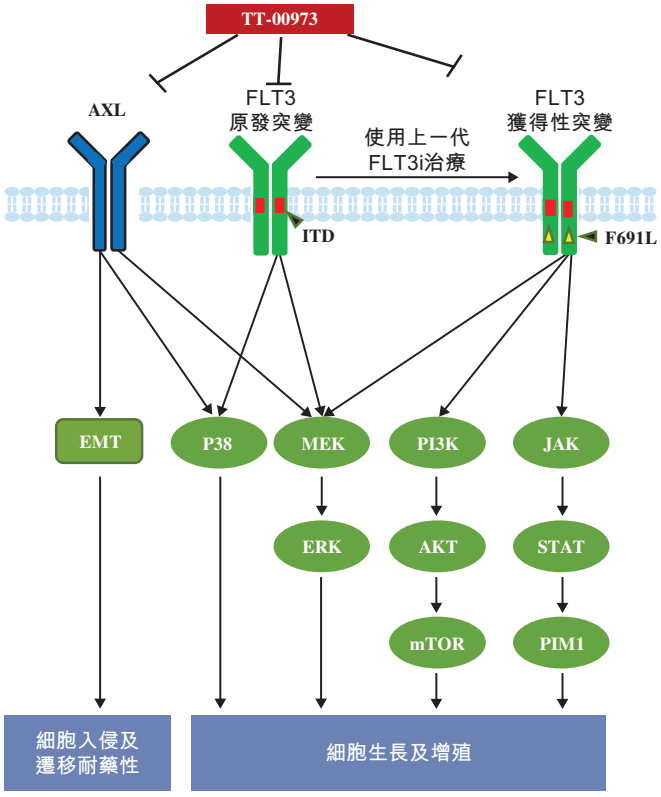
作用機制

AXL是TAM家族成員，被具有高親和力的配體Gas6所激活。Gas6/AXL信號通路與耐藥性、腫瘤細胞生長、轉移、侵襲、上皮－間質轉化、血管生成、免疫調節和幹細胞維持相關，表明AXL是癌症治療的重要靶點。AML細胞誘導骨髓來源的基質細胞(BMDSC)表達和分泌Gas6。Gas6反過來調節表達AXL的AML細胞的增殖、存活及化療抗藥性。表達數據與存活數據的相關性分析顯示，AXL表達的AML患者的整體存活率明顯縮短。因此，AXL為AML的獨立預後標誌物及治療靶點。

FLT3是一種受體酪氨酸激酶，幾乎只在造血區室中表達。其配體FL的激活可介導造血祖細胞的細胞存活、增殖和分化。失調的FLT3活性與多種疾病有關，最突出的是AML。在約三分之一的AML患者中，FLT3激酶結構域中存在自激活的內部串聯重複突變(FLT-ITD)，導致疾病進展並與不良預後相關。第一代和第二代FLT3抑制劑能有效抑制FLT3-ITD，已顯示出對AML患者的有意義臨床效用。然而，相當一部分FLT3 – ITD患者在該靶點上出現守門員突變(F691L)，導致其對第一代和第二代FLT3抑制劑產生耐藥性。

TT-00973是一種AXL/FLT3雙重抑制劑。其抑制AXL信號通路的活性，亦抑制FLT3原發／獲得性突變，可用於治療多種癌症。下圖表明了TT-00973 的作用機制。

TT-00973能夠在多種癌細胞中抑制AXL、FLT3-ITD及具有F691L耐藥突變的FLT3-ITD



資料來源：公司數據

潛在優勢

有效的AXL/FLT3雙重抑制劑

細胞磷酸化分析表明，TT-00973是一種強效AXL/FLT3雙重抑制劑。如下表所示，TT-00973可有效抑制AXL和FLT3的細胞磷酸化，AXL的IC_{50}為0.61 nM，FLT3-WT和FLT3-ITD的IC_{50}分別為2.7 nM和0.59 nM。

TT-00973對AXL、野生型FLT3及FLT3-ITD的抑制活性

Ba/F3 細胞系	TT-00973 IC_{50} (nM)
AXL	0.61
FLT3-WT	2.7
FLT3-ITD	0.59

資料來源：公司數據

對於復發性／難治性老年AML患者具有極高的治療潛力

AXL過度表達與復發性或難治性老年AML患者的不良預後相關。已對BGB324（一種臨床階段的選擇性AXL抑制劑）對於復發／難治性老年AML患者群體的療效進行評估。初步臨床數據表明，BGB324與低劑量化療聯合使用可以明顯改善復發性或難治性老年AML患者的耐受性和預後。

為評估TT-00973對AXL過度表達的AML的影響，在AXL過度表達的AML細胞株MOLM16的細胞增殖分析中聯合使用TT-00973與阿糖胞苷或阿紮胞苷。TT-00973和化療藥物採用二維連續稀釋矩陣進行組合，並通過Loewe相加模型評估生長抑制數據，計算協同作用評分。如下表所示，協同作用評分大於5分顯示出協同效應，表明TT-00973與阿糖胞苷或阿扎胞苷的組合具有明顯的協同活性。因此，TT-00973是復發性／難治性AML老年患者的潛在治療選擇。

在AML細胞系MOLM16的細胞生長分析中，
將TT-00973的系列稀釋液與不同濃度的阿糖胞苷或阿紮胞苷聯合使用，
並基於Loewe模型計算協同作用分數。分數大於5分表明顯著的協同活性

		TT-00973					
		0.375 nM	0.75 nM	1.5 nM	3 nM	6 nM	12 nM
阿糖胞苷	625 nM	6.47	12.37	14.38	16.15	14.77	8.12
	1,250 nM	9.96	14.24	18.08	19.14	19.33	10.2
	2,500 nM	8.09	12.31	17.63	18.87	19.84	11.89
	5,000 nM	7.69	12.51	15.65	19.49	21.29	12.79
	10,000 nM	5.49	10.25	14.63	18.17	20.75	13.46
	20,000 nM	7.45	11.89	15.76	19.52	21.46	13.47

		TT-00973					
		0.375 nM	0.75 nM	1.5 nM	3 nM	6 nM	12 nM
阿扎胞苷	250 nM	1.27	2.22	2.23	3.63	1.83	0.27
	500 nM	-1.15	-1.66	1.41	2.02	1.14	1.26
	1,000 nM	1.35	1.68	2.45	3.13	2.7	3.14
	2,000 nM	3.18	4.47	8.6	8.74	9.04	8.3
	4,000 nM	3.16	4.7	7.73	9.2	10.36	10.83
	8,000 nM	3.73	4.48	6.31	7.5	8.14	8.55

資料來源：公司數據

克服耐藥性

根據弗若斯特沙利文的資料，25-30%的AML患者均有持續激活的FLT3，該激酶由具有內部串聯重複的自激活FLT3等位基因(FLT3-ITD)編碼。第一代和第二代FLT3抑制劑能有效抑制FLT3-ITD。然而，相當一部分FLT3-ITD患者出現守門員突變(F691L)，導致其對第一代和第二代FLT3抑制劑產生耐藥性。在Ba/F3 FLT3-ITD及Ba/F3 FLT3-ITD-F691L細胞中，TT-00973抑制了這兩種細胞系的細胞活力，而奎扎替尼(第二代FLT3-ITD抑制劑)對FLT3-ITD-F691L細胞的抑制活性大幅減少。

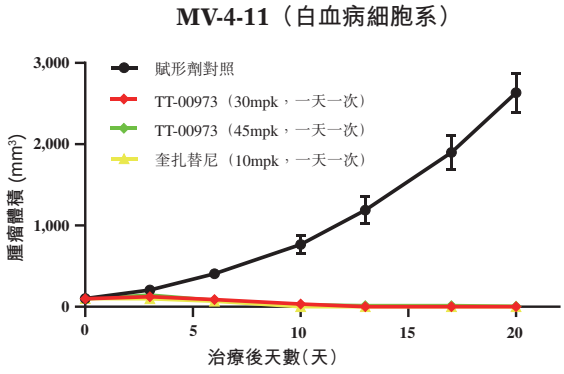
TT-00973及奎扎替尼對
FLT3-ITD及FLT3-ITD-F691L在Ba/F3細胞中的抑制活性

Ba/F3 細胞系	TT-00973 IC_{50} (nM)	奎扎替尼 IC_{50} (nM)
FLT3-ITD	1.02	1.67
FLT3-ITD-F691L	5.89	54.16

資料來源：公司數據

TT-00973對FLT3-ITD的體內抗腫瘤活性亦在小鼠中進行了評估。如下圖所示，攜帶腫瘤的免疫缺陷小鼠以30毫克／千克和45毫克／千克的劑量服用TT-00973。如下圖所示，給藥21天後，兩個給藥組的腫瘤完全根除。

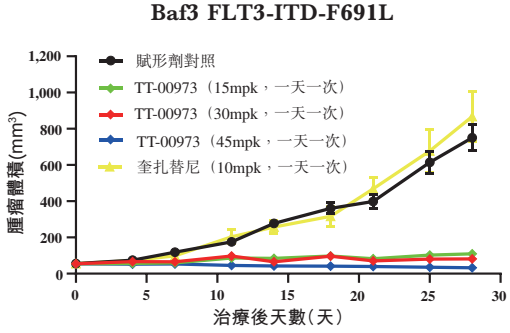
TT-00973及奎扎替尼在MV-4-11細胞系體內異種移植模型中的腫瘤生長抑制活性



資料來源：公司數據

亦已對TT-00973對FLT3-ITD-F691L的體內抗腫瘤活性進行證明。如下圖所示，TT-00973每天口服給藥一次，劑量分別為15毫克／千克、30毫克／千克和45毫克／千克。21天後，所有劑量水平的TT-00973均顯示出明顯的抗腫瘤活性，腫瘤生長抑制率分別為84.9%、89.0%和95.4%，而奎扎替尼(第二代FLT3-ITD抑制劑)被證明無效。

TT-00973及奎扎替尼在表達具有F691L突變的FLT3-ITD的Ba/F3細胞株的體內異種移植模型中的腫瘤生長抑制活性

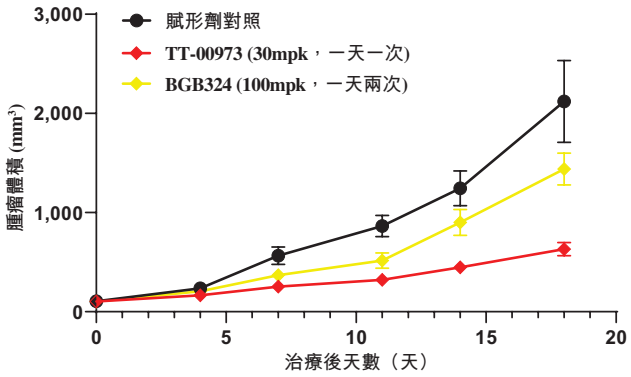


資料來源：公司數據

在AXL過度表達的實體瘤中具有高潛力

在雌性BALB/c裸鼠皮下人類非小細胞肺癌(NSCLC)模型NCI-H1299中，評估TT-00973對AXL過度表達實體瘤的療效。如下圖所示，施用TT-00973或BGB324(一種選擇性AXL抑制劑)對NCI-H1299荷瘤小鼠進行單藥治療。給藥19天後，相比BGB324，TT-00973單藥治療顯示出優異的療效，具有顯著的抗腫瘤活性，腫瘤生長抑制率為69.5%。

NCI-H1299（非小細胞肺癌細胞系）



資料來源：公司資料

我們最終未必能夠成功開發及銷售TT-00973。

TT-ROMI及TT-RIAN

除上述候選藥物外，我們正與帝人合作，共同研發新靶點項目TT-ROMI及TT-RIAN。詳情請參閱本節「－合作及許可協議－與帝人的合作」。

我們最終未必能夠成功開發及銷售TT-ROMI及TT-RIAN。

合作及許可協議

與LG Chem訂立的對外授權協議

於2020年8月，我們就VAP-1抑制劑TT-01025相關的若干專利權與LG Chem, Ltd.（「**LG Chem**」）訂立獨家許可協議（「**對外授權協議**」）。LG Chem包括一個從事醫藥產品開發、製造和商業化業務的生命科學部門，且為獨立的第三方。

根據對外授權協議，我們向LG Chem授予一項獨家、有特許權使用費的許可，並附帶可根據我們所控制與TT-01025相關的若干專有技術及專利權在不包括大中華區及日本的其他地區（統稱為「**LGC地區**」）使用、研究、開發、生產、商業化及以其他方式利用TT-01025的多層級分許可權利。

此外，LG Chem與我們成立一個由各方相同數目代表組成的聯合指導委員會（「**聯合指導委員會**」），以監督及協調各方在對外授權協議項下的活動。聯合指導委員會的

所有決定均由LG Chem與我們各持一票以一致表決方式作出。若聯合指導委員會無法達成共識，爭議事項應提交LG Chem的生命科學部總裁以及我們的首席執行官進行解決。若LG Chem與我們無法達成協議，LG Chem將對以下事項擁有最終決策權：(a)TT-01025在LGC地區內的研究、開發及生產活動；(b)聯合指導委員會一致通過多區域試驗的多區域開發計劃；及(c)TT-01025在LGC地區的商業化活動。我們對以下事項擁有最終決策權：(a)TT-01025在大中華區和日本的研究、開發及生產活動；(b)是否批准IND啟動研究計劃；及(c)TT-01025在大中華區和日本的商業化活動。

根據對外授權協議，為換取我們的權利，LG Chem須向我們作出各項付款，包括首付款、里程碑付款及特許權使用費付款。LG Chem將一次性向我們支付不可退還、不可貸記的首付款5百萬美元。LG Chem向我們支付的里程碑付款包括開發里程碑付款、註冊里程碑付款及商業化里程碑付款，而各項付款安排如下：(i)首筆開發里程碑付款須於美國食品藥物管理局批准TT-01025的美國IND後作出，而其他里程碑付款應分別於在LGC司法管轄區啟動TT-01025用於治療第一種適應症的I期、II期及III期以及第二種適應症的II期及III期臨床試驗後作出；(ii)於分別在美國及歐盟(或英國)取得TT-01025用於治療第一種及第二種適應症的上市批准後，將作出註冊里程碑付款；及(iii)於TT-01025產品在LGC地區實現特定年度總淨銷售額水平後，將作出三項商業化里程碑付款。此外，LG Chem須於TT-01025產品在LGC地區實現特定年度總淨銷售額水平後，向我們作出特許權使用費付款。LGC的特許權使用費義務於特許權使用期限內維持有效，而特許權使用期限自任何TT-01025產品在LGC地區進行首次商業化銷售時按個別產品及司法管轄區基準起計，並於下述屆滿日期的最後發生者屆滿：(i)我們向LGC許可的最後一個專利到期；(ii)首次商業化銷售後十年；及(iii)TT-01025在LGC地區的適用監管獨佔期到期時。截至最後實際可行日期，我們自LG Chem收到15.0百萬美元的首付款及里程碑付款。

根據對外授權協議，LG Chem取得TT-01025在LGC地區的獨家許可權。我們與LG Chem有權進行後續改進，並對雙方各自的改進以及在相關改進中發現、產生、開發、發明或創造的任何知識產權擁有獨家所有權。

對外授權協議將一直有效，直至TT-01025產品在LGC地區的上述特許權使用費期限屆滿為止。任何一方均可因另一方未糾正的重大違約行為而終止對外授權協議。此外，LG Chem有權為方便起見而終止對外授權協議。

與LG Chem訂立的授權引進協議

於2021年4月，我們與LG Chem就TT-01688的專利訂立獨家許可協議(「**授權引進協議**」)。根據授權引進協議，LG Chem向我們授予一項獨家、有特許權使用費的許可，並附帶可根據LG Chem所控制與TT-01688相關的若干專有技術及專利權在大中華區使用、研發、生產、商業化及以其他方式利用TT-01688的多層級分許可權利。

根據授權引進協議，LG Chem與我們成立一個由各方相同人數代表組成的聯合指導委員會。以監督及協調各方於授權引進協議項下的活動。聯合指導委員會的所有決定均由LG Chem與我們各持一票的一致表決方式作出。若聯合指導委員會無法達成共識，爭議事項應提交LG Chem的生命科學部總裁以及我們的首席執行官進行解決。若LG Chem與我們無法達成協議，我們將擁有有關TT-01688在大中華區的研究、生產、開發(不包括LG Chem在大中華區牽頭開發及擁有最終決策權的若干適應症)及商業化活動的最終決策權。各方均應執行其最終決策權，前提是爭議事項(a)根據客觀科學證據預計不會對授權引進產品產生任何不利的安全性影響或(b)預計不會顯著或不公正地增加對方就授權引進協議項下擬進行活動相關的成本。須由各方最終決定的爭議事項，應通過LG Chem與我們之間的相互協議、仲裁或專家裁決程序解決。

根據授權引進協議，我們已獲得TT-01688在大中華區的獨家許可權。我們及LG Chem有權進行後續改進，並對各雙方自的改進以及在相關改進中發現、生成、開發、發明或創造的任何知識產權擁有獨家所有權。

根據授權引進協議，為換取我們的權利，我們須向LG Chem作出各項付款，包括首付款、里程碑付款及特許權使用費付款。我們將一次性支付不可退還、不可貸記的首付款2百萬美元。里程碑付款包括開發里程碑付款、註冊里程碑付款及商業化里程碑付款，而各項付款安排如下：(i)首筆開發里程碑付款應於國家藥監局批准對TT-01688的臨床試驗申請後作出，而其他里程碑付款應分別於在大中華區啟動TT-01688用於治療第一個和第二個適應症的II期及III期臨床試驗後作出；(ii)於分別取得TT-01688用於治療潰瘍性結腸炎及其他適應症的上市批准後，將作出註冊里程碑付款；及(iii)於TT-01688產品在大中華區達到特定的年度總淨銷售額水平後，將作出三筆商業化里程碑付款。每筆商業化里程碑付款金額佔相關年度淨銷售額的5%。此外，我們須在TT-01688

產品在大中華區達到特定的年度總淨銷售額水平時，向LC Chem作出特許權使用費付款。我們的特許權使用費義務於特許權使用期限內維持有效，而特許權使用期限自任何TT-01688產品在大中華區進行首次商業化銷售時按個別產品及司法管轄區基準起計，並於以下屆滿日期的最後發生者屆滿：(i)LG Chem向我們許可的最後一項專利到期時；(ii)首次商業化銷售後十年；及(iii)TT-01688在大中華區的適用監管獨佔期到期時。截至最後實際可行日期，我們已向LG Chem作出2百萬美元的首付款。授權引進協議將一直有效，直至上述TT-01688產品在大中華區的特許權使用期限最後屆滿為止。任何一方均可因另一方未糾正的重大違約行為而終止授權引進協議。

截至最後實際可行日期，授權引進協議尚未在國家知識產權局登記。根據中國法規，我們被建議在授權引進協議生效之日起三個月內進行登記。若LG Chem將相同的權利許可予第三方，我們在此協議項下的權利可能會受到第三方提出的索賠和質疑的影響。於往績記錄期間，盡董事所知，我們在授權引進協議項下的權利從未受到任何第三方的質疑。據中國法律顧問告知，董事認為，上述未登記授權引進協議不會對我們的業務產生重大影響。

與帝人的合作

於2020年10月及12月，我們與帝人製藥株式會社(「**帝人**」)訂立兩份合作及許可協議(「**合作協議**」)，尋求就基於帝人所發現及控制的若干現有苗頭分子／先導化合物的項目研究進行合作，以確定符合各方共同同意標準的化合物並驗證生物靶點，旨在開發一種對在人體內有充分有效性、安全性並且可以在全球範圍內商業化的醫藥產品。帝人是一家從事醫藥產品發現、開發、生產、商業化及推銷的醫藥公司，且為獨立第三方。

帝人與我們同意開展合作項目(「**合作項目**」)，以共同開展合作研究，通過優化原有化合物及發現新化合物獲得用於預防、治療或治癒若干疾病、病症或症狀的化合物。各方應向另一方授予其各自知識產權的必要許可，僅供該另一方開展合作項目及其項下的活動。

帝人與我們將成立一個由四名成員組成的聯合研究委員會(「**聯合研究委員會**」)，而各方代表人數相同。聯合研究委員會應監督合作項目的進展，審批其項下完成的工作計劃，就化合物選擇或與合作項目有關的其他問題作出決策；及確定主要候選藥物

是否符合合作項目標準。聯合研究委員會的所有決定均應由帝人與我們各持一票以一致表決方式作出。若聯合研究委員會未能達成一致決定，該事項或會提交帝人及我們的高級管理人員進行解決。

於合作項目到期後，帝人向我們授予帝人所擁有與合作項目相關的專有技術、專利及權益下的獨家、有特許權使用費的許可，並有權授予再許可，僅用於合作協議所載的若干用途。我們向帝人授予我們所擁有與合作項目相關的專有技術、專利及權益下的獨家、有特許權使用費的許可，並有權授予再許可，僅用於合作協議所載的若干用途。帝人與我們應共同擁有權利基於合作項目中為實現特定目的產生的任何發明或專有技術向第三方授予附帶分許可權的許可。

帝人與我們共同且平等地擁有對合作項目中的發明及專有技術的所有權利，而專利申請應以帝人及我們的名義提交。帝人擁有主要權利及權限可在日本以帝人及我們的名義準備、提交、起訴及維護專利申請，並承擔由此產生的所有費用。我們擁有主要權利及權限可在中國(包括香港、澳門及台灣)以帝人及我們的名義準備、提交、起訴及維護專利申請，並承擔由此產生的所有費用。對於中國及日本以外的地區，帝人與我們將討論確定責任方、地區及國家等其他相關事宜。

合作協議將一直有效，直至(i)任何一方與從事競爭性化合物的第三方訂立任何交易，且違約方未及時採取補救措施；或(ii)任何一方終止合作項目為止。合作協議可由任何一方或存在未糾正的重大違約時終止。

與亙泰訂立的專利轉讓協議

於2020年9月，我們與南京亙泰醫藥技術有限公司(「**亙泰**」)訂立專利轉讓協議(「**專利轉讓協議**」)，據此，亙泰同意向我們轉讓其所持有的BTK抑制劑的專利權及相關權益。亙泰是一家從事研究、開發及生產專注於癌症治療的小分子藥物的醫藥公司，且為獨立第三方。

根據專利轉讓協議，亙泰同意向我們轉讓其BTK抑制劑的專利及分子實體以及所有相關技術、知識產權、現有及未來權益。此外，亙泰不得保留對BTK抑制劑的任何權利或利益。於專利轉讓協議生效後，亙泰及其聯屬公司於三年內不得進行與BTK抑制劑相關的研發及專利申請。根據專利轉讓協議，為換取我們的權利，我們需向亘泰

支付轉讓費，包括首付款，里程碑付款以及特許權使用費。我們將一次性向互泰支付不可退還、不可貸記的首付款人民幣1百萬元。里程碑付款包括近期關鍵里程碑付款、臨床及註冊里程碑付款以及商業化里程碑付款，而各項付款安排如下：(i)近期關鍵里程碑付款應在專利轉移註冊完成後以及驗證實驗及劑量範圍探索毒性實驗各自完成後作出；(ii)臨床及註冊里程碑付款應分別在相關臨床事件完成後作出；及(iii)商業化里程碑付款應在TT-01488產品達到特定的年度總淨銷售額水平後作出。此外，我們須在TT-01488產品達到特定的年度總淨銷售額水平後向互泰支付特許權使用費。我們特許權使用費義務的期限自任何TT-01488產品進行首次商業化銷售起計，並於下述屆滿日期的最後發生者屆滿：(i)化合物在中國的專利到期時；及(ii)新藥監測期屆滿時。截至最後實際可行日期，我們向互泰作出首付款及里程碑付款人民幣3百萬元。

專利轉讓協議將一直有效，直至由任何一方或出現未糾正的重大違約情況時終止。截至最後實際可行日期，專利轉讓及相關備案工作已完成。

與羅氏的合作

於2021年3月，我們與F. Hoffmann-La Roche Ltd(「**羅氏**」)訂立臨床供應總協議(「**臨床供應總協議**」)，在中國膽道系統腫瘤患者中探索TT-00420與阿替利珠單抗聯合療法。羅氏是一家領先的全球性製藥公司，且為獨立第三方。

根據臨床供應總協議，羅氏同意按我們的要求向我們供應阿替利珠單抗，用於TT-00420與阿替利珠單抗聯合療法的臨床研究(誠如我們的方案(「**方案**」)所述)。根據臨床供應總協議，我們將擬備方案，並將方案的最終草案提交羅氏審查。我們將根據方案執行臨床研究，提供有關研究狀態的書面更新資料，在最終研究報告中總結研究的發現結果，並與羅氏共享。我們在研究及活動的執行過程中可使用分包商。應羅氏的要求，我們將告知羅氏有關研究地點的信息，或對有關地點的任何添加或刪除。作為研究的發起人，我們進行任何研究所產生的所有數據均屬於我們及／或我們的中國合作方(研究的參與地點)。

在遵守適用的法律法規(包括隱私法)並在其允許的範圍內，且完成必要的審批和備案程序的前提下，並根據我們與中國合作方的協議，產生的與研究有關的數據、結果及報告將與羅氏共享，羅氏及其聯屬公司有權將相關數據及研究結果用於任何合法目的。

與Foundation Medicine的合作

於2021年3月，我們與Foundation Medicine, Inc.(「**Foundation Medicine**」)訂立基因組分析平台協議(「**基因組分析平台協議**」)，以委聘Foundation Medicine就TT-00420相關項目提供基因組分析、高級基因組分析、數據庫查詢、臨床基因組註冊及其他活動。Foundation Medicine是一家從事提供癌症基因組分析及由此衍生的分子信息業務的組織，且為獨立第三方。

根據基因組分析平台協議，對於各特定項目，將附上項目附錄(「**項目附錄**」)並予以執行。Foundation Medicine應根據基因組分析平台協議以及特定的項目附錄，盡商業上合理的努力執行或提供基因組分析、高級基因組分析、數據庫查詢、臨床基因組註冊及其他活動。我們將向Foundation Medicine提供或促使向Foundation Medicine提供執行項目活動所需的合理材料。

我們須(a)就基因組分析或高級基因組分析項目活動以及適用項目附錄所載的活動向Foundation Medicine付款；及(b)支付與項目相關的出差引致的所有合理的實際費用。

根據基因組分析平台協議，我們將獨家擁有所有基因組結果、所有高級基因組結果、生物標誌物相關性以及直接由項目活動基因組結果或高級基因組結果產生的所有知識產權的所有權利、所有權及權益。Foundation Medicine擁有若干發明、工藝、專有技術、商業秘密、其他知識產權及資產，包括分析方法、程序及技術、數據庫及其他數據收集、分子信息、臨床基因組註冊、計算機技術專長、軟件以及基因組分析領域的技術及概念專業知識，所有上述者均由Foundation Medicine或代表Foundation Medicine開發，而未受益於我們所提供的任何信息，且由Foundation Medicine的業務所控制及與Foundation Medicine的測試相關。

基因組分析平台協議初始期限為兩年。除非任何一方及時以書面形式發出不續簽通知，基因組分析平台協議應自動續簽一年。任何一方均可因另一方未糾正的重大違約行為而終止基因組分析平台協議。此外，我們可通過提供事先書面通知而無理由終止協議。

研發：我們的平台

我們相信，全面整合的內部研發能力對我們在全球競爭中取得成功至關重要。我們已建立一個生物醫藥平台，旨在確定針對循證新型靶點且具備同類首創及／或同類最佳潛力的候選藥物，提高開發速度及成功的可能性，同時降低開發成本。我們的平台涵蓋我們在腫瘤學及非腫瘤學領域的候選藥物的廣泛藥物發現及開發功能。我們的平台促進不同功能組之間的合作，並為早期發現及研究提供支持，以培育具有臨床及商業化潛力且前景良好的目標。我們的平台集成所有必要的功能，以簡化我們的目標上市時間線。該等功能將被納入我們的四個主要功能單元：藥物發現、臨床開發、CMC及監管事宜。該等單獨的功能單元已進行優化，並高度重視在候選藥物生命週期的關鍵點實現多功能的集成。

藥物發現

截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由合計92名成員組成，共有56名擁有博士學位及碩士學位。我們的研發團隊由專門從事藥物發現及評價的專業人員組成。在藥物發現階段，我們的研發藥物化學團隊基於對疾病生物學方面深入透徹的了解，探索新的化學實體、構效關係(SAR)分析，並為潛在候選藥物進行目標分子合成和結構優化。在藥物評價階段，我們的藥品發現團隊協調並完成與候選產品的藥理學、藥代動力學及毒理學相關的臨床前研發活動。我們能夠開展臨床前研發活動，包括產品活性篩選、候選產品細胞功能研究、產品生化研究及生物分子檢測。

除我們的研發團隊外，我們亦已建立具有行業和學術領導經驗的科學顧問委員會，目前由傑出科學家和關鍵意見領袖組成。首屆成員是腫瘤學和臨床科學領域的領先專家。我們科學顧問委員會的成員均為我們提供科學、投資組合和項目戰略建議，包括對研發戰略和計劃的評估。具體而言，我們根據他們的藥物開發行業經驗、監管專業知識和臨床見解選擇科學顧問委員會成員，我們或會根據本公司需要不時調整科學顧問委員會成員。科學顧問委員會成員提供諮詢服務，包括在各自專業領域向本公司提供有關業務和發展以及監管戰略的意見。他們將參與本公司的定期年度會議及臨時磋商，但不參與我們的日常運營。

我們強大的產品管線是通過我們的平台以卓越的藥物發現能力而建立。利用我們在生物學、化學、藥理學、毒理學及知識產權知識方面的綜合技術平台及專業知識，我們已成功將創新靶點及分子轉化為臨床療法。我們的藥物發現包括(i)基於未獲滿足的醫療需求篩選、驗證及開發特定生物學靶點的靶點篩選及驗證方法；(ii)涵蓋合成化學、分析化學、生物學、DMPK、製劑學及毒理學的多功能技術平台；(iii)涵蓋知識產權及質量保證的支持系統；及(iv)幫助在臨床前數據與臨床信號之間建立更強的疾病聯繫的轉化研究。

臨床開發

臨床開發團隊

我們強大的內部臨床開發團隊由一群具有多年臨床試驗經驗的專業而敬業的科學家組成。臨床開發團隊在針對腫瘤學和免疫學等多種適應症的創新藥物的臨床開發方面擁有豐富經驗。團隊目前由約20名具有豐富藥物開發經驗的科學家及醫生組成，該等人員領導臨床開發策略制定、臨床試驗方案設計、臨床試驗運營組織、藥物安全監測、臨床試驗質量控制等工作的進行。我們與作為我們主要研究者的各領域頂級臨床專家合作，利用行業領先的CRO的運營能力，並依託國內外知名學術醫療機構和臨床試驗中心，推動高質量、高效的實施我們在中國及美國的臨床試驗。

臨床試驗設計及實施

我們平台的臨床開發部門管理臨床試驗的幾乎所有階段，包括方案設計、運營及試驗數據的收集與分析。我們的快速試驗進展得益於(i)我們憑借出色的臨床前結果在全球啟動臨床階段試驗的戰略決策；(ii)嚴格的試驗設計；(iii)與來自全球不同地區的眾多醫院及主要研究人員的長期合作夥伴關係；及(iv)無縫執行。我們採用以臨床需求為導向及市場驅動的方法進行研發。我們根據我們的開發戰略確定合適的藥物開發目標並進行項目評估及整體項目設計，並通過不同實驗平台之間的協調探索及建立實驗方法。我們通過平衡每款候選藥物的商業化潛力及其成功開發的可能性、潛在競爭及市場規模，謹慎選擇藥物開發項目。

我們的臨床運營部門亦負責選擇試驗地點。我們根據現場設施是否適用、有無合資格人員及研究對象是否可用等多項因素選擇試驗地點。我們已與位於美國及中國的多家醫院及主要研究人員訂立協議，以支持我們在不同階段針對不同適應症的臨床試

驗。我們相信，該等設施的規模及地域多樣性為我們提供實施大規模臨床試驗的顯著優勢，並使我們能夠同時進行多項臨床試驗。在我們合作醫院的支持下，我們能夠從特定人群中招募難以通過其他方式完成入組的參與者進行研究。

截至最後實際可行日期，我們已在中國及美國設計及實施超過十項臨床研究。利用臨床試驗方面的廣泛知識及經驗，我們的臨床開發專家尤其擅長根據在臨床試驗中觀察到的差異化特性並相應地改進臨床計劃為我們的候選藥物確定獨特的治療機會。我們的團隊已證明其有能力獲得IND批准及高效啟動患者招募工作。我們目前正於全球範圍對腫瘤及非腫瘤患者進行及規劃超過十項不同的臨床試驗。我們計劃於2021年下半年在美國開始TT-00420針對膽管癌的II期臨床試驗。

臨床轉化研究

我們進行臨床轉化研究，以評估治療的效果，評估定制療法的不同方法，並使用生成的新數據改進個性化醫療指南。該等見解有助於進一步引導我們朝著新藥發現的新方向前進，並有效地獲得概念驗證結果。

我們亦與醫生、科學家及主要意見領袖保持廣泛合作，並根據其對我們候選藥物的臨床反饋進一步開發產品，無論是在適應症或潛在的聯合療法方面。我們已建立了涵蓋頂級CRO、研究機構及醫院的豐富網絡，使我們的候選藥物能夠快速進入臨床階段。

與CRO的合作

根據行業慣例，我們亦與在美國和中國管理、開展及支持我們臨床試驗的CRO合作。CRO向我們提供複雜臨床試驗所需的一系列產品及服務。除其服務及產品範圍、專業及質量外，我們亦高度重視我們CRO優化最佳地點選擇、及時招募患者及高效開展複雜臨床試驗的能力。

我們相信，我們開展多中心、高質量及全球臨床試驗並與CRO密切合作的能力，使我們能夠通過可靠高效地生成必要數據以縮短藥物開發所需的時間。有關CRO的更多資料，請參閱本節「－原材料及供應商」各段。

化學、生產及控制(「CMC」)

CMC團隊

我們已建立一支專門的CMC團隊及最先進的基礎設施以支持我們的藥物開發平台。我們的CMC團隊由來自知名生物醫藥及醫藥公司且在流程開發、生產及質量管理方面擁有豐富經驗的專業人士組成。我們平台的CMC功能在藥物開發中發揮至關重要的作用。其負責為我們的原料藥及藥品開發安全、穩健且經濟合理的生產工藝，確保質量符合監管要求。

與CDMO的合作

截至最後實際可行日期，我們尚未建立內部臨床生產設施。我們與中國領先CDMO合作夥伴合作，目前將候選產品的生產外包，以支持美國及中國的相關臨床試驗。鑒於原料藥及藥品生產過程的高度複雜性，我們通過技術轉移在產品的生產、包裝、運輸及儲存方面擁有廣泛的CMC專業知識，為我們的CDMO合作夥伴提供支持。

我們通過審查多項因素選擇我們的CDMO合作夥伴，包括其質量標準、監管合規情況、技術專長、產能、地理鄰近性、行業往績及聲譽、滿足交付時間表的可靠性以及其提供的財務條款。我們已制定程序密切監察我們的CDMO合作夥伴並與之溝通，確保其慣例符合我們的內部標準及遵守監管指南。其中包括定期召開項目審查和技術討論會，不斷交流思想和技術訣竅，及時審查所有相關文件及記錄，如生產批次記錄及質量控制記錄。此外，合作產生的所有知識產權均由我們獨家擁有。

監管事宜與合規

我們的監管事宜團隊負責我們候選藥物的監管審批流程，包括收集IND和NDA的申請檔案、處理相關部門的問詢以及監督我們的研發項目以確保其符合相關法規。我們的監管事宜團隊管理我們候選藥物的監管提交流程，這需要在啟動臨床試驗及商業化之前向相關部門提交並獲得批准。監管事宜團隊通過起草備案檔案、解決監管問題

以及對我們候選藥物進行CMC及GMP就緒評估以準備及管理監管備案。我們在中國及美國的監管備案方面擁有豐富的知識及經驗。憑借我們在美國及中國的影響力及專業知識，我們能夠以最大的運營效率設計我們的臨床試驗。

此外，我們合資格且經驗豐富的質量保證團隊負責確保我們遵守所有適用的法規、標準、方案及內部政策。我們的質量保證團隊成員平均擁有逾七年的行業經驗。

商務開發

為支持我們的長期戰略及最大化產品管線價值，我們商務開發團隊的工作圍繞探索與全球及國內行業參與者的合作機會而進行。該等機會可能包括研究合作、共同開發、產品授權引進可及對外授權。我們擁有與全球生物製藥及生物技術公司合作的良好往績，這突出了我們在全球生物醫藥和生物科技公司中的信譽，並為長期合作鋪平道路。我們正在探索機會，利用我們強大的研發能力，並通過授權引進高潛力的候選藥物，使我們的管線資產價值最大化，以豐富及補充我們現有的藥物管線，將同類首創或同類最佳療法帶入全球市場。此外，我們正在利用全球合作網絡以及股東的行業資源，其中包括具有深厚生命科學專業知識的全球領先戰略投資者。

商業化

預期未來會發佈產品，我們計劃制定商業化及營銷計劃。我們擬因應業務需要，初步建立核心商業化能力，並最終進一步發展成為成熟的團隊，同時我們基於現有的豐富產品管線增加新產品的發佈數量，以實現更廣泛的患者覆蓋範圍及更好的功效。就地理佈局而言，我們計劃於美國尋求核心產品的商業化及銷售，其次是在中國及歐盟進行商業化。

根據我們的產品情況，我們亦或選擇在中國建立分銷合作夥伴關係，以使我們產品的銷售潛力最大化。對於中國境外地區，我們的初步方案為與中國境外合作夥伴共同開發我們的產品，或通過分銷合作夥伴關係實現我們已上市產品的全球價值。我們將根據每款產品的適應症及市場覆蓋範圍為其設計定制化營銷策略，同時尋求我們產品組合之間的經營性協同效應。

知識產權

知識產權對我們業務的成功至關重要。我們未來的商業成功部分取決於我們能否獲取及維護與我們業務相關的專利，其他知識產權，和重要的商業技術、發明、技術訣竅，捍衛及執行我們的專利，保護我們的機密商業秘密，以及在不侵犯、盜用或以其他方式侵犯第三方的有效、可實施的知識產權的情況下運營。

截至最後實際可行日期，我們(i)擁有29項在中國、美國及其他司法管轄區授權的專利；及(ii)提交134項專利申請，包括與我們若干候選產品及平台技術有關的57項大中華區專利申請、十項美國專利申請及67項其他司法管轄區的專利申請。

下表概述本公司獲授的與我們的臨床及臨床前候選產品相關的重大專利及所提交的專利申請詳情：

產品	專利名稱	司法管轄區	狀態	申請人	專利屆滿日期[1]	本公司的市場商業化權利
TT-00420	多激酶抑制劑化合物及其晶型及用途	中國、澳大利亞、印度、日本、俄羅斯、美國	已獲授	本公司	2037年	所有權
	多激酶抑制劑化合物及其晶型及用途	巴西、加拿大、歐洲、韓國、新加坡、美國、香港	待批	本公司	不適用	所有權
	多激酶抑制劑的新用途	中國、PCT、台灣	待批	本公司	不適用	所有權
	多激酶抑制劑的聯合應用	中國	待批	本公司	不適用	所有權
	抗腫瘤化合物的合成方法及其中間體	中國、PCT、台灣	待批	本公司	不適用	所有權
	多激酶抑制劑的藥物組合物及其應用	中國	待批	本公司	不適用	所有權

產品	專利名稱	司法管轄區	狀態	申請人	專利屆滿日期[1]	本公司的市場商業化權利
TT-00920	PDE9抑制劑及其用途	美國、台灣	已獲授	本公司	2038年	所有權
	磷酸二酯酶抑制劑的製備方法	中國	待批	本公司	不適用	所有權
	磷酸二酯酶抑制劑的用途	中國、PCT、台灣	待批	本公司	不適用	所有權
	磷酸二酯酶抑制劑的晶型、其製備方法及其用途	中國、PCT、台灣	待批	本公司	不適用	所有權
	PDE9抑制劑及其用途	中國、澳大利亞、巴西、加拿大、歐洲、印度尼西亞、日本、韓國、馬來西亞、新西蘭、俄羅斯、新加坡、美國、南非、香港、印度	待批	本公司	不適用	所有權

產品	專利名稱	司法管轄區	狀態	申請人	專利屆滿日期[1]	本公司的市場商業化權利
	成纖維細胞生長因子受體抑制劑及其用途	中國、澳大利亞、歐洲、日本、俄羅斯、美國、韓國、香港	已獲授	本公司	2037年	所有權
TT-00434	成纖維細胞生長因子受體抑制劑的用途	PCT、中國、台灣	待批	本公司	不適用	所有權
	成纖維細胞生長因子受體抑制劑的晶型及其製備方法	PCT、中國、台灣	待批	本公司	不適用	所有權
TT-01025	鹵代烯丙基胺類化合物及其應用	中國、PCT、澳大利亞、加拿大、台灣	待批	本公司	不適用	獨家權[2]
TT-01688	鞘氨醇－1－磷酸受體激動劑、其製備方法以及包含其作為活性劑的藥物組合物	中國、台灣	已獲授	LG Chem	2034年	獨家權[3]
	氨基降茨烷衍生物及其製備方法與應用	中國	已獲授	本公司	2039年	所有權
TT-01488	氨基降茨烷衍生物及其製備方法與應用	澳大利亞、墨西哥、俄羅斯、美國、巴西、加拿大、歐洲、印度、日本、韓國、香港	待批	本公司	不適用	所有權
	氨基降茨烷衍生物及其製備方法與應用	中國	已獲授	本公司	2038年	所有權

產品	專利名稱	司法管轄區	狀態	申請人	專利屆滿日期[1]	本公司的市場商業化權利
		台灣	已獲授	本公司	2039年	所有權
TT-00973	一種新型的喹啉衍生物抑制劑	中國、美國、澳大利亞、日本、歐洲、韓國、加拿大、新西蘭、新加坡、馬來西亞、印度尼西亞、巴西、俄羅斯、阿根廷	待批	本公司	不適用	所有權

縮寫：PCT=專利合作條約。

註：

(1) 專利到期日乃根據當前的申請狀態而估算，不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設已支付所有適當的維護、續展、年金及其他官方費用。

(2) 根據對外授權協議，我們向LG Chem授予一項獨家、有特許權使用費的許可，並附帶可根據我們所控制與TT-01025相關的若干專有技術及專利權在大中華及日本以外地區使用、研究、開發、生產、商業化及以其他方式利用TT-01025的多層級授權分許可。

(3) 根據授權引進協議，LG Chem向我們授予一項獨家、有特許權使用費的許可，並附帶可根據LG Chem所控制與TT-01688相關的若干專有技術及專利權在大中華區使用、研究、開發、生產、商業化及以其他方式利用TT-01688的多層級授權分許可。

個別專利的期限取決於授予專利的司法管轄區的專利法律期限。在大多數司法管轄區，發明專利期限通常為自適用司法管轄區的非臨時專利申請最早要求保護的申請日起計20年。專利提供的實際保護因權利要求及國家而異，且取決於許多因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、是否有任何專利期限延長或調整、是否存在特定國家的法律補救措施以及專利是否有效及是否可執行。我們無法保證任何我們擁有或許可的待獲授專利申請或未來可能提交的任何相關專利申請會獲得專利權，亦不能保證我們擁有或許可的任何已申請專利或未來可能發佈的任何相關專利將在保護我們的候選產品及其製備方法方面具有商業價值。

在若干情況下，我們或會依賴商業秘密及／或機密信息以保護我們技術的各個方面。我們尋求通過與顧問、科學顧問及承包商訂立保密協議，並與我們的僱員訂立發明轉讓協議以保護我們的部分專有技術及流程。我們已與我們的高級管理人員及研發團隊的主要成員以及其他有權接觸有關我們業務的商業秘密或機密信息的僱員訂立保密協議。我們用於僱用每名僱員的標準僱傭合約包含一項轉讓條款，據此，我們擁有對在有關僱員工作過程中產生的所有發明、技術、專有技術及商業秘密的所有權利。

該等協議可能無法充分保護我們的商業秘密及／或機密信息，亦可能遭違反，致使我們的商業秘密及／或機密信息被盜用，且我們可能無法針對任何相關違規行為採取足夠的補救措施。此外，我們的商業秘密及／或機密信息或會被第三方知曉或獨立開發，或被我們向其披露相關信息的任何合作者濫用。儘管已採取任何措施以保護我們的知識產權，但未經授權的各方或會在未經我們同意的情況下嘗試或成功複製我們產品的若干方面，或者獲取或使用我們視為專有的信息。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有信息。

我們亦尋求通過維護我們場所的物理安全以及我們信息技術系統的物理及電子安全以保護我們數據及商業秘密的完整性及保密性。儘管已採取任何措施以保護我們的數據及知識產權，但未經授權的各方可能會嘗試或成功訪問及使用我們視為專有的信息。有關與我們知識產權相關的風險說明，請參閱「風險因素－與我們的業務有關的其他風險－與我們的知識產權有關的風險」各段。

我們以「Transthera」或「藥捷安康」的品牌名稱開展業務。截至最後實際可行日期，我們已在中國註冊六項商標，並在香港提交一項註冊一系列商標的申請。我們亦為20個域名的註冊所有人。

我們與醫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獲取他人的知識產權。有關詳情，請參閱本節「－合作及許可協議」各段。

截至最後實際可行日期，我們並無作為申索人或應訴人而牽涉可能面臨威脅或待決的任何知識產權訴訟，亦無收到任何侵權索償通知。

客戶

於往績記錄期間，我們自LG Chem就對外授權化合物及產品支付的首付款及里程碑付款獲得收入。

據董事所知，於往績記錄期間，董事、彼等各自的聯繫人或截至最後實際可行日期持有我們已發行股本5%以上的任何股東概無於LG Chem中擁有權益。

原材料及供應商

我們的供應商主要是CRO及設備提供商。我們聘請可信賴CRO支持我們的內部團隊管理及開展我們在中國及美國的管線候選藥物的臨床前及臨床研究。我們權衡各項因素選擇CRO，例如其資質、學術及專業經驗，行業聲譽及服務費。

我們密切監督該等第三方服務提供商，確保彼等以符合我們的方案及適用法律法規的方式履行職責，並保護我們試驗所產生數據的完整性。以下概述我們通常與CRO訂立的協議的主要條款：

- *服務*。CRO向我們提供服務，例如執行主協議或工作訂單中指定的臨床研究項目。
- *期限*。CRO須根據主協議或工作訂單訂明的規定時間範圍提供其服務。
- *付款*。我們須根據雙方協定的付款時間表向CRO作出付款。
- *保密性*。我們及CRO均同意對與執行主協議有關的任何信息保密。
- *知識產權*。我們擁有源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。

我們亦自世界各地的行業領先且信譽良好的生產商及供應商採購原材料及設備以開發和生產我們的候選產品。我們根據我們的內部採購政策，通過考慮成本及其質量、產能、能力、交付、供應商概況及監管合規性等因素選擇我們的供應商。

截至2019年及2020年12月31日止年度及截至2021年5月31日止五個月，我們自五大供應商的採購總額分別佔我們採購總額的51.9%、45.3%及54.8%，而我們自最大供應商的採購額分別佔我們採購總額的20.2%、13.3%及15.1%。於往績記錄期間的所有五大供應商均為獨立第三方。除供應商B外，據我們所知，概無董事或截至最後實際可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東於往績記錄期間於我們任何五大供應商中擁有任何權益。

此外，我們相信相關供應品存在充足的替代來源，且我們已為相關供應品制定替代採購策略。我們將根據供應連續性風險評估與替代來源建立必要的關係。除與若干CRO訂立的協議外，我們以採購訂單為基礎訂購供應品及服務，而不訂立長期專用產能或最低供應安排。

下表載列往績記錄期間我們五大供應商採購總額的若干信息：

供應商	關係年期	提供的產品或服務	採購額	佔採購總額的百分比
		截至2019年12月31日止年度		
		（人民幣千元，百分比除外）		
供應商A	自2018年起	研發	10,368	20.2%
供應商B	自2017年起	研發	6,746	13.2%
供應商C	自2017年起	研發	4,191	8.2%
供應商D	自2016年起	研發	2,833	5.5%
供應商E	自2019年起	設備	2,456	4.8%

供應商	關係年期	提供的產品或服務	採購額	佔採購總額的百分比
		截至2020年12月31日止年度		
		（人民幣千元，百分比除外）		
供應商H	自2019年起	研發	10,071	13.3%
供應商A	自2018年起	研發	9,673	12.8%
供應商C	自2017年起	研發	7,461	9.9%
供應商F	自2016年起	研發	4,313	5.7%
供應商G	自2016年起	研發	2,687	3.6%

供應商	關係年期	提供的產品或服務	採購額	佔採購總額的百分比
		截至2021年5月31日止五個月		
		(人民幣千元，百分比除外)		
供應商A	自2018年起	研發	9,717	15.1%
供應商I	自2016年起	研發	9,376	14.5%
供應商B	自2017年起	研發	7,881	12.2%
供應商C	自2017年起	研發	6,167	9.6%
供應商H	自2019年起	研發	2,176	3.4%

政府補助、獎勵及認可

本公司因創新藥物研發工作獲得多項獎勵，其中包括一項國家級及九項省級科研資助。於往績記錄期間，本公司獲得的國家及省部級科研資助載列於下表。

資助類型	項目名稱	授予日期	項目級別
科技項目補貼	十三五重大專項	2019年	國家級
科技項目補貼	江蘇省科技創新券	2021年	省級
科技項目補貼	江蘇省科技創新券	2020年	省級
人才補貼	江蘇省雙創人才(創新)	2020年	省級
人才補貼	江蘇省雙創團隊	2020年	省級

資助類型	項目名稱	授予日期	項目級別
人才補貼	江蘇省雙創人才(創新)	2019年	省級
人才補貼	江蘇省雙創博士	2019年	省級
科技項目補貼	江蘇省科技成果轉化專項資金項目	2019年	省級
科技項目補貼	省級政策引導計劃	2019年	省級

下表載列我們於往績記錄期間自中國有關當局及組織獲得的若干重要認證及獎項，以表彰我們的研發能力：

年份	認證／獎項	認證機構
2020年	2020年度十大最具投資價值醫療健康企業－生物醫藥領域	第九屆中國醫療健康產業投資與併購CEO峰會
2020年	2020年度南京市江北新區最具發展潛力企業	南京市江北新區管理委員會
2019年	南京市培育獨角獸企業	南京市發展和改革委員會
2019年	2019年度化學藥物研發百強	2019中國醫藥健康產業發展大會
2019年	2019年度南京市江北新區科技創新獎	南京市江北新區生命健康產業發展管理辦公室

競爭

我們的行業競爭激烈，且會發生快速而重大的變化。儘管我們相信我們全面集成的平台、我們在臨床及臨床前試驗中強大的候選藥物管線以及我們經驗豐富的管理團隊為我們提供競爭優勢，但我們仍面臨來自許多致力開發針對我們正在開發候選藥物的相同適應症療法的不同來源的潛在競爭。其中包括大型醫藥公司、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出現的任何新藥物競爭。

僱員

截至最後實際可行日期，我們的僱員由合共133位成員組成，包括131名位於中國南京的僱員。下表載列截至最後實際可行日期我們按職能劃分的僱員明細：

職能	人數	百分比
研發及臨床	112	84.2%
一般及行政	21	15.8%
總計	**133**	**100.0%**

與主要管理人員及研究人員訂立的僱員協議

我們與我們的僱員訂立個人僱傭合約，涵蓋薪資、獎金、僱員福利、工作場所安全、保密義務、工作產品分配條款及終止理由等事項。我們亦與我們的高級管理人員及我們研發團隊的若干關鍵成員以及其他有權訪問有關我們業務的商業秘密或機密信息的僱員訂立單獨的保密協議。

招聘、培訓及發展

為保持員工的素質、知識及技能水平，我們向僱員提供繼續教育及培訓計劃，包括內外部培訓，以提高其技術、專業或管理技能。我們亦不時向僱員提供培訓計劃，以確保其在各方面了解並遵守我們的政策及程序。此外，我們向僱員提供各項激勵及福利，包括向僱員(尤其是我們的關鍵僱員)提供有競爭力的薪資、獎金及股權激勵。

僱員福利

於往績記錄期間，我們已嚴格遵守中國法律，按僱員薪資(包括地方政府規定的最高獎金)的若干百分比向法定僱員福利計劃(包括養老保險、醫療保險、工傷保險、失業保險、生育保險及住房公積金)供款。

我們認為我們與僱員保持良好的關係。中國法律顧問確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無發生任何對我們的業務產生重大影響的罷工、勞資糾紛或工業行動。

土地及物業

我們並不擁有任何物業，而是在中國就業務運營租賃若干物業。該等物業用於《上市規則》第5.01(2)條所界定的非物業業務。其主要包括我們的辦公室和研發場所。

根據香港法例第32L章《公司(豁免公司及招股章程遵從條文)公告》第6(2)條及《上市規則》第五章，本文件獲豁免遵守《公司(清盤及雜項條文)條例》附表3第342(1)(b)條的規定(該條要求編製有關我們在土地及建築物方面的一切權益的估值報告)，原因為，截至2021年5月31日，我們並無物業權益的賬面價值佔我們總資產的15%或以上。

租賃物業

截至最後實際可行日期，我們租賃四項物業，總建築面積約為6,661.8平方米。我們相信我們目前的設施足以滿足我們的近期需求，並可按商業上合理的條款獲得額外空間以滿足我們未來的需求。我們預計在租約到期時續租不會出現重大困難。

下表載列我們截至最後實際可行日期的租賃物業詳情：

位置	物業類型	地址	建築面積	租期	屆滿日期
			(平方米)		
南京	辦公室及研發	南京市江北新區藥谷大道11號生命科技島02棟4樓	1,689.04	3年	2023年5月22日
南京	辦公室及研發	南京市江北新區藥谷大道11號加速器二期09棟3樓	1,950.76	3年	2022年12月31日
南京	辦公室	南京市江北新區藥谷大道09號會展中心13及14樓	2,912.73	3年	2024年6月7日
北京	辦公室	朝陽區林萃西里43號樓19層1906室	109.25	1年	2021年12月2日

職業健康、安全及環境事宜

我們須遵守各種健康、安全、社會及環境法律及法規，而我們的營運受到地方政府部門的定期檢查。我們認為，我們具足夠政策以確保遵守所有健康、安全、社會及環保法規。於2019年、2020年及截至2021年5月31日止五個月，我們就環保分別花費約人民幣0.1百萬元、人民幣0.6百萬元及人民幣0.2百萬元。董事認為，我們於往績記錄期間遵守適用健康、安全、社會及環境法律及法規的年度成本並不重大，且我們預計未來有關合規的成本亦不重大。

我們致力於為僱員提供安全的工作環境。我們實施了安全工作指導方針，規定了安全措施、事故預防和事故報告程序。我們對生產設施進行定期的安全檢查和維護。我們已於全公司範圍內實施健康、安全、社會及環保政策以及標準作業程序，其中包括有關廢氣、廢水及其他媒介排放；廢水的產生及處理；工藝安全管理；有害物質的控制、使用、儲存、處理及處置；工人健康及安全要求；第三方安全管理；應急規劃及應對措施的管理制度及程序。

我們的合規團隊負責監督和執行我們在運營中符合環境、健康及安全法律法規的情況。該職責的履行方式為培訓；制定和實施策略、政策、標準及指標；通過一組協調員傳達環境、健康及安全政策及程序；環境、健康及安全審核；以及事故響應規劃和實施。

此外，我們實施了安全指導方針，規定實驗室及生產設施中潛在的安全威脅及操作程序，我們亦於生產設施內安裝視頻監控系統，以監控操作流程。我們的營運亦可能產生危險廢物。我們已與第三方訂立危險廢物處置協議以處置該等材料及廢物。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在各重大方面均遵守中國相關法律及法規，且從未就健康、安全、社會及環保遭受任何重大索償或罰款，或涉及任何嚴重工作場所事故或致命事件。

保險

我們認為我們所投購的保險符合市場慣例且對我們的業務而言屬足夠。我們的主要保單覆蓋僱員福利責任及人身傷害。我們亦就臨床試驗中的不良事件、董事責任及固定資產維持保單。我們目前並無投購產品責任險。詳情請參閱本文件「風險因素－與我們的營運有關的其他風險－我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索賠均可能導致我們產生大量費用及分散資源」段落。

我們認為，我們所投購保單的覆蓋範圍足以應付我們目前的業務，並符合行業規範。於往績記錄期間，我們並無提出或遭受任何重大保險索賠。

證書、許可證及牌照

截至最後實際可行日期，我們的中國法律顧問確認，我們已自相關的中國部門獲得對我們在中國的業務而言屬重大的所有必要牌照、批文及許可證，該等牌照、許可證及證書均保持十足效用。有關我們須遵守的法律法規的詳情，請參閱本文件「監管概覽」一節。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們於重續該等牌照、許可證、批文及證書方面概無遭遇任何重大困難，且目前我們預期於該等牌照、許可證、批文及證書到期時重續(如適用)不會存在任何困難。就中國法律顧問所知，只要我們遵守適用法律、法規及規則，我們日後於相關牌照、許可證、批文及證書到期時續期不會有重大法律障礙。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無就任何與維持及重續我們重要牌照、許可證、批文及證書有關的不合規而受到任何政府部門處罰。

下表載列截至最後實際可行日期我們的重大牌照、許可證及批文詳情：

資質	頒發日期	屆滿日期
營業執照	2021年7月16日	不適用
海關進出口貨物收發貨人備案回執	2021年7月22日	不適用
對外貿易經營者備案登記表	2021年5月10日	不適用

法律程序及合規

法律程序

截至最後實際可行日期，我們並未牽涉任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的實際或可能發生的法律或行政程序。我們致力維持遵守適用於我們業務的法律法規的標準。然而，我們或會不時面臨在日常業務過程中產生的各項法律或行政索償及程序。

合法合規

我們的中國法律顧問確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已在所有重大方面遵守適用的中國法律法規。我們的董事確認，我們概無涉及任何重大或系統性的不合規事件。

風險管理及內部控制

風險管理

我們明白風險管理對我們業務經營的成功至關重要。我們面臨的主要營運風險包括中國、美國及其他目標市場的整體市況及監管環境的變化、我們開發、生產及商業化候選產品的能力以及我們與其他醫藥公司競爭的能力。有關對我們面臨的各類風險及不確定因素的討論，請參閱「風險因素」一節。我們亦面臨各類市場風險。具體而言，我們面臨正常業務過程中產生的信貸、流動資金及貨幣風險。

我們已設立審計委員會，亦已採納一系列風險管理政策，而該等政策訂明風險管理框架，以持續識別、評估、評價及監察與我們的戰略目標有關的主要風險。以下主要原則概括我們的風險管理方法：

- 我們的審核委員會將監督及管理與我們的業務經營有關的整體風險，包括(i)審閱及批准我們的風險管理政策，以確保其與我們的企業目標一致；(ii)審閱及批准我們的企業風險承受能力；(iii)監察與我們的業務經營有關的最重大風險以及管理層處理該等風險的情況；(iv)根據我們的企業風險承受能力審查企業風險；及(v)監察並確保在本公司全範圍內恰當應用我們的風險管理框架。

- 我們已指定一名高級管理人員負責(i)制訂及更新我們的風險管理政策及目標；(ii)審閱及批准本公司的主要風險管理事項；(iii)頒佈風險管理措施；(iv)向本公司相關部門提供有關我們風險管理方法的指引；(v)審閱相關部門有關主要風險的報告並提供反饋；(vi)監督相關部門實施我們風險管理措施的情況；(vii)確保本公司全範圍內設置適當的架構、流程及職能；及(viii)向審核委員會呈報重大風險。

- 本公司相關部門(包括但不限於財務部、法務部及人力資源部)負責實施我們的風險管理政策及執行我們的日常風險管理常規。為規範本公司的風險管理並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門將(i)收集有關其業務或職能相關風險的資料；(ii)進行風險評估，包括對可能影響其目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)持續監察與其業務或職能有關的主要風險；(iv)必要時實施適當的風險應對措施；及(v)制定及維持適當機制，以促進我們風險管理框架的應用。

我們認為，董事及高級管理層成員在就風險管理及內部控制提供良好企業管治監督方面擁有必要知識及經驗。

內部控制

董事會負責制定並確保有效的內部控制，以隨時保障股東的投資。我們的內部控制政策列明框架以持續識別、評估、評價及監察與我們的戰略目標相關的主要風險。

下文概括我們已實施或計劃實施的內部控制政策、措施及程序：

- 我們對具有外部溝通職能的人員保持嚴格的反腐敗政策，且我們相信我們將因此而不易受中國政府為糾正醫療行業腐敗行為而採取日益嚴厲措施的影響。我們亦將確保我們的商業化團隊遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關藥物用於未獲批准用途或患者群(亦稱為非適應症使用)方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。

- 我們已制定程序以保護患者個人數據的機密性。我們無權訪問患者的個人數據。我們的政策要求我們的人員接受收集、保護個人信息方面的培訓，並要求我們的CRO在我們與他們的協議中訂明數據保護條款，據此，他們負責保護他們擁有的數據。根據GCP及相關規定，僅授權人員擁有臨床試驗數據的訪問權。此外，我們要求參與臨床試驗的外部各方及內部僱員遵守保密規定。數據經患者同意後僅用於與知情同意書一致的擬定用途。倘若任何數據使用超出範圍，我們會徵求患者的同意。

- 我們已採納與我們業務經營各個方面有關的各類措施及程序，例如保護知識產權、環境保護及職業健康與安全。作為我們僱員培訓計劃的一部分，我們向僱員提供有關該等措施及程序的定期培訓。我們亦通過產品開發流程各個階段的現場內部控制團隊不斷監督該等措施及程序的執行情況。

- 董事(負責監察本公司的企業管治)在法律顧問的幫助下亦會定期審閱我們在[**編纂**]後遵守所有相關法律法規的情況。

- 我們已設立審核委員會，負責(i)就外聘核數師的委任及免職向董事作出推薦建議；(ii)審閱財務資料及就財務報告提供意見；及(iii)監督本公司的內部控制程序。

- 我們已委聘中國銀河國際證券(香港)有限公司為我們的合規顧問，以就《上市規則》相關事宜向董事及管理層團隊提供意見，直至我們就[**編纂**]後首個完整會計年度的財務業績刊發年報當日為止。合規顧問預計會在我們提出諮詢時，及時就遵守適用法律及《上市規則》(包括有關董事職責及內部控制的不同規定)提供建議及指引。

- 我們計劃聘請一家中國律師事務所在[**編纂**]後就中國法律法規向我們提供意見，並使我們了解該等法律法規的最新情況。我們將持續安排外部法律顧問(倘必要)及／或任何合適的認證機構不時向董事、高級管理層及相關僱員提供各類培訓課程，以令他們了解最新的中國法律法規。

- 我們將遵守《企業管治守則》，惟偏離《企業管治守則》的守則條文第A.2.1條者除外。我們已成立三個董事委員會，即審核委員會、提名委員會和薪酬與考核委員會，其各自的職權範圍均符合《企業管治守則》的規定。詳情請參閱本文件「董事、監事及高級管理層」一節。

- 董事相信合規為我們創造價值，並致力在全體僱員中培養合規文化。為確保將有關合規文化嵌入到日常工作流程中，並為整個組織內的個人行為設定期望，我們會定期進行內部合規檢查和檢驗，採用嚴格的內部責任制並進行合規培訓。

於往績記錄期間，我們已定期檢討及加強我們的內部控制系統。