

業 務

概覽

我們是一家以臨床需求為導向、處於註冊臨床階段的生物製藥公司，專注於發現及開發腫瘤、炎症及心臟代謝疾病小分子創新療法。我們的使命是秉承以原創技術為業務發展驅動力的核心價值觀，為全球患者提供創新及差異化的治療解決方案。憑藉本身全面集成的內部研發系統，我們已建立六種臨床階段候選產品及一種臨床前階段候選產品的管線，且我們計劃繼續擴大我們的管線。進一步借助對轉化醫學及藥物設計的深入研究，我們旨在開發具有戰略意義的同類首創或同類最佳候選藥物，以滿足全球範圍內的迫切臨床需求。

我們的使命和核心價值觀在我們的核心產品Tinengotinib (TT-00420)中得到了最好的體現，其乃通過我們對生物科學與目標疾病之間相關性基礎機制的深入探索自主開發。作為一種註冊臨床階段的強效MTK抑制劑（主要靶向三個關鍵通路（即FGFR/VEGFR、JAK和Aurora激酶）），Tinengotinib有潛力解決各種復發或難治、耐藥實體瘤（包括膽管癌、前列腺癌、肝細胞癌、乳腺癌、膽道癌和泛FGFR實體瘤）的臨床需求。Tinengotinib已獲國家藥品監督管理局授予治療膽管癌的突破性治療品種認定及FDA授予治療膽管癌及mCRPC的快速通道認定(Fast-Track Designations)，亦獲FDA授予用於治療膽管癌的孤兒藥認定，以及EMA授予用於治療膽道癌的孤兒藥認定。Tinengotinib的臨床數據令人鼓舞，已在美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology)、歐洲腫瘤學會(European Society of Medical Oncology)、聖安東尼奧乳腺癌專題討論會(San Antonio Breast Cancer Symposium)和美國癌症研究協會(American Association for Cancer Research)等主要國際醫學會議上發表或口頭報告。

- **膽管癌**。Tinengotinib為世界首個且唯一已進入註冊臨床階段治療FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者的研究藥物。我們目前正在美國、韓國、英國、歐盟八國及台灣進行III期多區域臨床試驗。我們亦根據加速批准規定於中國進行II期關鍵性試驗。我們預期在獲得有條件上市批准後首先在中國推出Tinengotinib，其後在其他地區推出。
- **mCRPC**。Tinengotinib亦是全球首個和唯一一個可能同時抑制FGFR/JAK通路，且針對mCRPC有臨床療效證據的研究藥物。探索Tinengotinib與新型激素療法的進一步聯合研究已於美國啟動，用於針對對先前激素治療已發展抗藥性的mCRPC患者。

業 務

除核心產品外，我們亦正在推進腫瘤、炎症及心血管代謝疾病的多個臨床項目。在腫瘤疾病領域，我們正在推進兩種在各自細分領域中具有同類最佳潛力的候選產品。TT-00973是潛在同類最佳的新型AXL/FLT3抑制劑，在抑制腫瘤細胞中AXL的磷酸化和激活方面具有高活性，使其有效治療AXL的過度表達實體瘤。TT-01488是潛在同類最佳、非共價、可逆性BTK抑制劑，可以克服對多種復發或難治血液系統惡性腫瘤中經前線共價BTK抑制劑治療的獲得性耐藥。在炎症疾病領域，我們正在與LG Chem合作開發TT-01688（一種主要用於治療UC及AD的高選擇性口服S1P1調節劑），並在開發TT-01025，一種用於治療NASH的潛在同類最佳不可逆VAP-1抑制劑。在心臟代謝疾病領域，我們正在開發TT-00920，一種高選擇性的口服PDE9抑制劑，具有新型的生物機制以及與心衰疾病密切相關性。另外，我們亦正在開發其他新型臨床前階段候選藥物，包括我們自主發現及開發的用於治療代謝及炎症性疾病的NLRP3抑制劑TT-02332。下圖說明截至最後實際可行日期我們的藥物管線並概述我們在臨床階段及臨床前階段選定候選藥物的開發狀況：

業 務

候選藥物 ¹	靶點／機制	適應症 (治療線)	單一／ 聯合	開發階段				預期即將來臨的里程碑 ²	商業化權利 ³	
				臨床前	IND準備	I期	II期			關鍵性III期／III期 管理局 ⁴
Tinengotinib 	獨特MTK (FGFR/VEGFR/ JAK/Aurora)	CCA ⁴ FGFR的抑制劑或 聯合(≥3L)	單一	正在進行關鍵性II期試驗				國家藥品監督 管理局 ⁵	於2025年下半年完成試驗	全球 ¹¹
			單一	正在進行註冊性III期試驗				MRCT ⁶	於2026年下半年完成患者招募	
		mCRPC (≥2L) ⁹	單一	已完成bII期試驗				FDA ⁷ 、國家藥品監督管理局 ⁸	臨床時間表待定	
			聯合 (NHT)	獲得IND批准				國家藥品監督管理局 ¹⁰	於2025年下半年啟動III期試驗	
		HCC (≥1L)	聯合 (卡度尼利單抗 或依沃西單抗)	獲得IND批准				國家藥品監督管理局	於2025年下半年啟動II期試驗	
		HER2-乳腺癌 (≥2L)	單一	已完成bII期試驗				FDA ⁷ 、國家藥品監督管理局 ⁸	臨床時間表待定	
		BTC(≥2L)	聯合	已完成bII期試驗				FDA ⁷ 、國家藥品監督管理局 ⁸	II期試驗臨床時間表待定	
		泛FGFR實體瘤(≥2L)	聯合 (免疫治療)	已完成bII期試驗				國家藥品監督管理局 ⁸	於2026年啟動II/III期試驗	
			單一	已完成bII期試驗				FDA ⁷ 、國家藥品監督管理局 ⁸	臨床時間表待定	
			單一	正在進行II期試驗				國家藥品監督管理局	於2026年上半年完成試驗	
TT-00973	AXL/FLT3	實體瘤(≥2L)	單一	正在進行II期試驗				國家藥品監督管理局	於2026年上半年完成試驗	全球
TT-01488	可逆BTK	CLL/MCL/WM(≥2L)	單一	正在進行II期試驗				FDA、國家藥品監督管理局	於2025年下半年 獲得主要終點結果	全球
TT-01688	SIP1	UC(≥2L)	單一	已完成II期試驗				國家藥品監督管理局	臨床時間表待定	大中華區 ¹²
		AD(≥2L)	單一	已完成II期試驗				國家藥品監督管理局	臨床時間表待定	
TT-00920	PDE9	HF	單一	已完成II期試驗				FDA、國家藥品監督管理局	臨床時間表待定	全球
TT-01025	VAP-1	NASH	單一	已完成II期試驗				FDA、國家藥品監督管理局	臨床時間表待定	全球
TT-02332	NLRP3	代謝／炎症	單一	IND準備階段					IND提交時間表待定	全球

★ 核心產品

縮寫：CCA=膽管癌；mCRPC=轉移性去勢抵抗性前列腺癌；HER2=人表皮生長因子受體2陰性乳腺癌；BTC=膽道系統癌症；HCC=肝細胞癌；CLL=慢性淋巴細胞白血病；NHT=新激素治療；MCL=套細胞淋巴瘤；WM=華氏巨球蛋白血症；HF=心力衰竭；UC=潰瘍性結腸炎；AD=特異性皮炎；NASH=非酒精性脂肪性肝炎；MRCT=跨區域臨床試驗；TBD=待定；1H=上半年；2H=下半年。

業 務

附註：

1. 我們的長期戰略仍然是通過創新尋求差異化產品，以應對腫瘤、炎症及心臟代謝疾病方面大量的臨床需求。中短期內，Tinengotinib的臨床開發及商業化策略不會發生重大變化，其將繼續是我們的核心產品。就其他管線產品而言，我們預計現有管線不會發生任何重大變化。此外，我們正在探索其他非管線候選產品的潛力。然而，由於戰略靶點選擇及合作上考慮等原因，我們目前並無積極開發該等探索性候選產品的計劃。儘管如此，我們不能排除可能會調整候選產品（尤其是早期階段的候選產品）的開發優先順序。該決定將在考慮市場變化、財務資源及科學數據累積後審慎作出。相關風險因素的詳細討論載於「風險因素－與我們候選藥物的臨床開發有關的風險」一節。
2. 截至最後實際可行日期，我們無法就Tinengotinib的適應症擴展、TT-01688的開發，以及TT-00920、TT-01025及TT-02332的開發提供精確的未來里程碑。展望未來，我們將通過考慮多項因素，包括已完成臨床試驗的結果、目標適應症的市場規模及競爭格局以及內部資源的可用性，全面評估其發展的下一步。
3. 除自LG Chem獲得授權的TT-01688外，我們獨立開發所有其他管線產品。
4. Tinengotinib於2023年7月獲國家藥品監督管理局有關CCA的突破性治療品種認定，並分別於2021年8月及2025年6月獲FDA有關CCA及mCRPC的快速通道認定(Fast-Track Designations)。其亦獲FDA及EMA授予孤兒藥認定，分別用於治療CCA及BTC。
5. 我們目前正在中國進行Tinengotinib單藥治療CCA的關鍵性II期臨床試驗。
6. 我們目前正在美國、韓國、英國、歐盟八國及台灣進行Tinengotinib單藥治療膽管癌的多區域註冊III期臨床試驗(NCT05948475)。
7. 我們已在美國進行探索在一個臨床試驗(NCT04742959)中同一試驗方案治療有關適應症。
8. 我們已在中國進行探索在一個臨床試驗(CTR20212760)中同一試驗方案治療有關適應症。
9. 一項由研究者發起的Tinengotinib聯合NHT治療mCRPC的試驗已於2024年8月在美國啟動。於MSKCC的Charles Sawyers博士實驗室發現，同時抑制FGFR及JAK信號通路能夠逆轉細胞狀態轉變，或譜系可塑性，恢復為雄激素敏感的癌細胞，並對激素治療重新敏感。該發現於2022年發表在《科學》雜誌上。Tinengotinib同時靶向FGFR及JAK，並已在臨床研究中顯示出作為mCRPC單一療法的顯著治療潛力。基於作用機制及臨床數據，MSKCC及我們決定由MSKCC申辦Tinengotinib與NHT聯合療法的臨床試驗。由於IIT由MSKCC申辦及進行，我們無法為這項研究提供可靠的未來發展里程碑。
10. 於2024年2月，我們獲得國家藥品監督管理局的IND批准，可進行Tinengotinib聯合NHT治療mCRPC的II期臨床試驗。從其他臨床試驗和非臨床研究中獲得的安全性及療效數據為啟動Tinengotinib聯合療法治療mCRPC的II期臨床研究提供了充分支持，故無需重複I期臨床試驗。
11. 我們計劃率先在中國上市Tinengotinib，用於治療FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌(CCA)；隨後計劃通過國際合作等形式，推動該藥物在美國及歐盟市場上市，覆蓋相同適應症。
12. 我們從LG Chem獲得在大中華區使用、開發、製造、商業化及以其他方式利用TT-01688的獨家權利。有關更多資料，請參閱「合作及許可協議－與LG Chem訂立的授權引進協議」。

業 務

憑藉我們強大的藥物開發專業知識及商務開發能力，我們採用由全球研發定位及合作活動構成的全球業務戰略。截至最後實際可行日期，我們正在根據FDA、國家藥品監督管理局、EMA、MHRA、MFDS及食品藥物管理署的IND批准開發我們的核心產品，並根據國家藥品監督管理局及／或FDA的IND批准開發另外五種臨床管線產品。我們已與全球知名的生物製藥公司建立合作關係，包括LG Chem（韓國）、帝人（日本）、EA Pharmaceuticals（日本）、F. Hoffmann-La Roche Ltd（瑞士）及康方生物科技（中國）。通過這些國際合作，我們獲得了一系列創新技術和國際臨床開發資源，使我們能夠進行未來的全球商業化。

我們組建了一支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的管理團隊。通過我們的集體智慧，我們建立了一種方法，即適應性、全面性、擴展性（「ACE」），指導我們對小分子藥物發現及開發的創新方法。我們相信，我們的候選藥物臨床上具意義的差異是主導未來市場競爭的關鍵。此外，對生物學和作用機制的深入理解將為額外的臨床適應症擴展和市場擴大提供支持，從而增加投資回報。為了支持我們的ACE方法和創新敏銳度，我們還建立了一個完全整合的研發平台，它整合了所有必要的能力，以簡化我們的目標到市場的時間線。該平台為我們的業務轉向提供有形的技術基礎。結合ACE方法及全面整合的研發平台，我們已在全球範圍內持續推進多項創新產品的臨床試驗。

我們的核心產品Tinengotinib(TT-00420)

我們的核心產品Tinengotinib是一種處於註冊臨床階段、自主發現及開發的獨特MTK抑制劑，可靶向治療若干復發或難治、耐藥實體瘤。其靶向三個關鍵通路，即FGFR/VEGFR、JAK及Aurora激酶。通過靶向一種或一組通路，Tinengotinib可靶向廣泛的癌症類型。與FGFR的獨特結合模式使Tinengotinib能夠克服多克隆突變，使其靶向FGFR引起的癌症（如FGFR變異的膽管癌及泛FGFR實體瘤），而關鍵通路的獨特組合使其能夠對多種癌症類型（包括前列腺癌、肝細胞癌、乳腺癌及膽道癌）有效。

截至最後實際可行日期，全球就Tinengotinib已進行或正在進行共九項公司發起的臨床試驗，其中兩項臨床試驗於健康受試者進行及七項臨床試驗於實體瘤患者進行，包括但不限於膽管癌、前列腺癌、HCC、乳腺癌及膽道癌。直至截止日期2023年9月26日，350名實體瘤患者接受Tinengotinib單一療法治療，包括295名美國患者及55

業 務

名中國患者。匯總安全性及耐受性數據顯示，實體瘤患者對Tinengotinib耐受良好。Tinengotinib作為單一藥劑或聯合治療，亦於多種腫瘤顯示高度抗腫瘤作用。具體而言：

CCA

Tinengotinib為世界首個且唯一已進入註冊臨床階段治療FGFR抑制劑復發或難治性CCA患者的研究藥物。FGFR抑制劑已獲批准用於化療後FGFR變異的CCA治療。然而，近乎所有患者接受FGFR抑制劑治療後會發生疾病進展。NCCN或CSCO指南均缺少對後續治療方案的建議，這顯示醫療需求並未完全解決。目前並無CCA三線治療的建議選擇，患者僅能選擇臨床獲益尚不明確的化療。

研究顯示，FGFR2激酶結構域的繼發性多克隆突變為主要獲得性耐藥機制。於臨床前研究，Tinengotinib體內及體外均對多種FGFR2激酶結構域突變展示高度療效。於美國的一項臨床研究匯總分析，截至2024年3月28日，其中43名先前已使用FGFR抑制劑治療但發生疾病進展的CCA患者以Tinengotinib進行了治療，並進行了至少一次腫瘤掃描，ORR為30% (13/43)，DCR為93% (40/43)，中位PFS為6.0個月。在中國進行的臨床試驗中亦觀察到令人鼓舞的臨床數據。在中國，三名先前已使用FGFR抑制劑治療但發生疾病進展的CCA患者以Tinengotinib進行了治療，其中兩名患者(66.7%)達致部分緩解。截至2024年3月28日，一名患者持續超過治療8個月，另一名患者已持續治療14個月且仍在接受治療。Tinengotinib治療FGFR抑制劑復發或難治性CCA患者的結果於2023年ESMO年度大會及2024年ASCO GI年度大會以口頭報告，並在2024年CCA基金會年會上以海報形式發表。中國及若干其他地區的兩項關鍵性／註冊試驗分別於2023年11月及2023年12月啟動。

mCRPC

Tinengotinib亦是全球首個和唯一一個可能同時抑制FGFR/JAK通路，且針對mCRPC有臨床療效證據的研究藥物。目前，NHT (包括enzalutamide、apalutamide及abiraterone) 已成為mCRPC患者的標準治療。然而，激素治療一段時間後無可避免出現抗藥性。近期學術發現，FGFR和JAK通路的激活會促使細胞狀態從雄激素敏感的癌細胞向神經內分泌癌細胞轉變，並引起藥物抗性。同時抑制FGFR和JAK通路將能夠逆轉細胞狀態轉變，或譜系可塑性，恢復為雄激素敏感的癌細胞，並對激素治療重新敏感。在美國及中國患者的匯總分析中，Tinengotinib單一療法於既往接受過多線治療的mCRPC患者顯出令人鼓舞的抗腫瘤療效。根據我們的Tinengotinib I期／II期臨床試驗對有可評價療效的22名激素治療耐藥既往接受過多線治療的mCRPC患者進行單藥治療的結果，在13名可評估病變患者中觀察到的初步療效前景良好，ORR為46% (6/13)及

業 務

DCR為85% (11/13)。43%的患者前列腺特異性抗原減少超過50%。中位影像學PFS為5.6個月(N=22)。結果於2024年ASCO GU年度大會公佈。進一步的Tinengotinib與新型激素療法的聯用試驗已於美國啟動，用於針對對先前激素治療已發展抗藥性的mCRPC患者。

其他適應症

- **肝細胞癌。**臨床前數據顯示Tinengotinib對肝細胞癌(「HCC」)顯示令人鼓舞的抗腫瘤活性。卡度尼利單抗或依沃西單抗聯合Tinengotinib有望通過對腫瘤微環境的雙重免疫重塑和針對HCC的創新機制實現多層面腫瘤根除，克服現有靶向治療和免疫治療組合的耐藥性。對於不適合進行根治性手術切除或局部治療，或手術切除或局部治療後疾病進展的晚期HCC患者，該聯用方法具有一線治療潛力。
- **乳腺癌。**Tinengotinib類似的向好療效亦見於已接受過大量治療的HR+/HER2-乳腺癌患者及TNBC患者。於美國及中國的乳腺癌患者的匯總分析，Tinengotinib單一療法對原先獲診斷為HR+/HER2-的患者，展示的ORR為50% (8/16)及DCR為88% (14/16)。值得注意的是，在16名患者中，5名轉化為TNBC患者，在這5名患者中，ORR達到了60%(3/5)，DCR達到了100%(5/5)。一名HR+/HER2-乳腺癌患者已接受治療超過20個月並已達到確認的完全緩解。
- **膽道癌。**臨床前數據表明，Tinengotinib能夠調節腫瘤微環境，表明其具有增強免疫療法療效的潛力。在我們的Ib/II期臨床試驗中，在28名使用Tinengotinib加阿替利珠單抗治療的可評估療效CCA患者中，ORR及DCR分別為25.0% (7/28) 及75.0% (21/28)。聯合療法耐受性良好。該等令人鼓舞的數據顯示Tinengotinib在與免疫療法的聯合療法中具有潛力。
- **泛FGFR實體瘤。**Tinengotinib對FGFR 1/2/3激酶蛋白有獨特的結合模式，使其對FGFR 1/2/3激酶結構域中的主要突變有效。此差異化特性對各種有FGFR 1/2/3變異(尤其是點突變)的實體瘤患者有良好臨床反應。於一項合併回顧性分析，51名已錄得或檢測FGFR 1/2/3異變及具有可測量靶病灶的患者已獲Tinengotinib治療，並展示ORR為33%及DCR為88%。中位PFS達到6.9個月。

業 務

我們的競爭優勢

註冊臨床階段的Tinengotinib在應對全球醫療需求方面處於領先地位

我們的核心產品Tinengotinib是一種處於註冊臨床階段、自主發現及開發的獨特MTK抑制劑，可靶向治療若干復發或難治、耐藥實體瘤，包括膽管癌、mCRPC、肝細胞癌、HER2-乳腺癌、膽道癌及泛FGFR實體瘤。其靶向三個關鍵通路，即FGFR/VEGFR、JAK及Aurora激酶。根據弗若斯特沙利文的資料，Tinengotinib為世界首個且唯一已進入註冊臨床階段治療FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者的研究藥物。Tinengotinib是全球首個和唯一一個可能同時抑制FGFR/JAK通路，且針對mCRPC有臨床療效證據的研究藥物。其設計目的旨在解決現有FGFR抑制劑的限制及FGFR抑制劑治療後病情進展的患者缺乏治療選擇而產生的臨床需求。Tinengotinib具有獨特的化學骨架和獨特的FGFR結合機制，能夠繞過獲得性耐藥機制，這基於我們對基礎生物學的理解以及藥物設計能力而內部發現和開發。

膽管癌

對於經過先前全身化療及FGFR抑制劑治療後復發的無法切除的晚期或轉移性膽管癌患者，全球均缺乏有效療法。多種FGFR獲得性耐藥突變的發生增加了藥物開發的複雜性，導致幾家美國生物技術公司退出臨床開發，突顯了在這具有挑戰性的臨床環境中創新治療的緊迫性。Tinengotinib憑藉其突出的創新的機制和堅實的臨床證據，可望填補這一市場空白，並成為治療晚期或轉移性膽管癌的全球先驅。

晚期或轉移性膽管癌為罕見但惡性的癌症，治療選項有限。美國的膽管癌五年存活率約為10%，遠低於所有癌症類型合計的五年存活率，即69%。就晚期膽管癌而言，由於癌症的侵襲，外科手術切除可能變得不可行。標準一線治療為全身化療，中位OS低（約12個月）及約19%的低ORR。倘基因測試顯示FGFR2變異，FGFR抑制劑代表的靶向療法成為二線治療受推薦的選擇。然而，藥物相關的不良反應為用藥依從性帶來挑戰。此外，不論初始反應，幾乎所有患者在六至九個月治療後將出現疾病進展。目前，膽管癌的二線治療並無建議選擇，患者僅可選擇臨床獲益尚不明確的化療。文獻數據顯示不超過8%至10%的低ORR，約三個月的中位PFS，約六個月的中位OS，且耐受性較差。

業 務

服用FGFR抑制劑的膽管癌患者通常於FGFR2激酶結構域中出現多重抗藥突變。這就需要開發能夠同時解決所有已知耐藥突變的FGFR抑制劑。因此，針對FGFR抑制劑抗藥性的化合物的分子設計面臨的難度大幅增加。憑藉我們在藥物設計的豐富經驗，我們已自主發現及開發Tinengotinib，其可克服與FGFR抑制劑相關的獲得性抗藥性，即Tinengotinib有以下特點可克服FGFR抑制劑抗藥性：

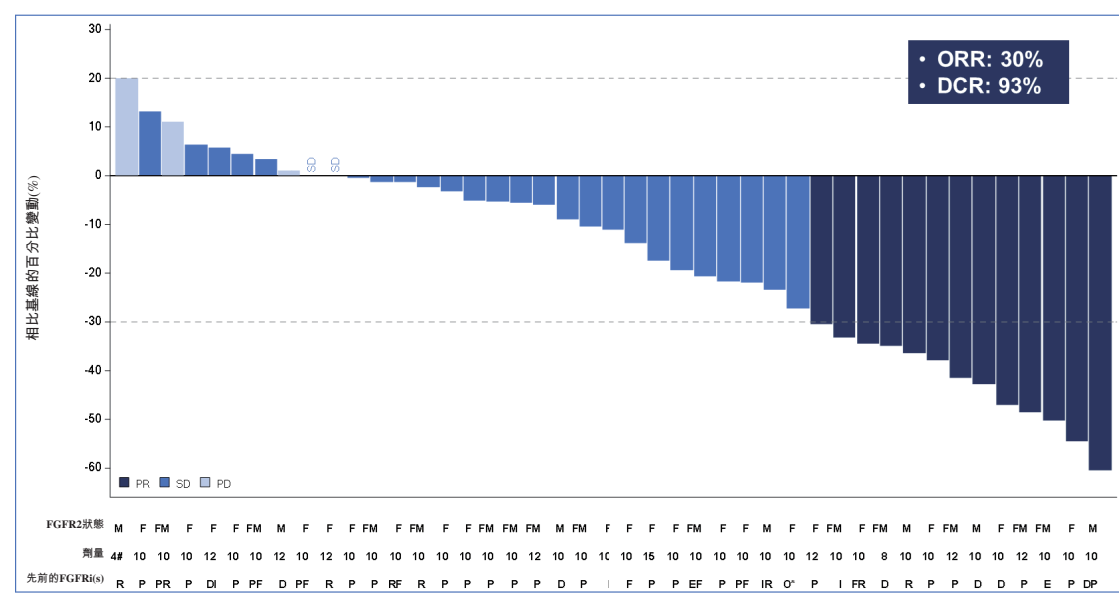
- 獨特結合模式：Tinengotinib通過一種獨特的結合模式與FGFR2激酶域結合，與現有的FGFR抑制劑不同。由於其體積較小，它不會延伸到FGFR2激酶域內部較深的疏水口袋，這使得其與FGFR2激酶域的結合不太可能受到導致獲得性耐藥的氨基酸突變的影響。
- 高親和力：在與FGFR2激酶域結合時，Tinengotinib與FGFR2激酶的鉸鏈區域的氨基酸殘基形成三個氫鍵，從而產生高親和力。表面等離子共振實驗也證實了Tinengotinib的緊密結合和持久親和力。

Tinengotinib結構中不含英菲格拉替尼、佩米替尼和福巴替尼共有的龐大的二甲氧基苯基部分。FGFR2的共晶體結構證實其不會延伸至後口袋。Tinengotinib與FGFR2的鉸鏈區產生3個氫鍵（而上一代FGFR抑制劑則產生1至2個），從而促成與FGFR的更高親和力。Tinengotinib與受體的活性構象結合。相對於英菲格拉替尼，Tinengotinib表現出快速結合和非常緩慢解離的結合動力學，與靶點的結合強度較上一代FGFR抑制劑高近兩個數量級。考慮到上述種種，Tinengotinib不太可能受到導致空間阻礙的獲得性突變、ATP親和力增加或激酶域活性形式的構象變化的影響，並且對突變受體保持高親和力。

Tinengotinib的臨床數據顯示，與化療的文獻數據相比，Tinengotinib似乎顯著延長三線晚期或轉移性膽管癌患者的生存期，顯示出明顯的臨床益處。截至2024年3月28日，在美國的臨床研究總結分析中，當中43名先前已使用FGFR抑制劑但進展的膽管癌患者接受了Tinengotinib治療，並進行了至少一次腫瘤掃描，ORR為30% (13/43)，DCR為93% (40/43)，中位PFS為6.0個月。在中國進行的臨床試驗中亦觀察到令人鼓舞的臨床數據。在中國，三名先前已使用FGFR抑制劑治療但發生疾病進展的膽管癌患者以Tinengotinib進行了治療，其中兩名患者(66.7%)達致部分緩解。截至2024年3月28日，一名患者持續治療超過8個月，另一名患者已持續治療14個月且仍在接受治療。目前正在招募患者進行一項III期隨機對照全球多中心研究，以進一步評估Tinengotinib相比於醫生選擇的化療，在治療FGFR變異、化療和FGFR抑制劑失敗後的難治性／復發性膽管癌患者的療效和安全性。我們亦正在中國根據加速批准規定進行一項關鍵性試驗，用於治療化療及FGFR抑制劑失敗後難治性／復發性膽管癌。

業 務

膽管癌患者瀑布圖 (N=43)



縮寫：ORR=客觀緩解率；DCR=疾病控制率；M=突變；F=融合／重排；PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=病情惡化；P=佩米替尼；R=RLY-4008；F=福巴替尼；D=Derazantinib；I=英菲格拉替尼；E=Erdafinib；O*=其他研究FGFRi。#4毫克，每日兩次

資料來源：公司數據

此外，Tinengotinib獨特的靶點組合在提高療效的同時，最大限度地降低毒性。臨床數據顯示，Tinengotinib具有良好的安全性及耐受性，而很少發生通常與FGFR抑制劑相關的不良反應，如高磷酸鹽血症、眼毒性及甲毒性。來自先前關於膽管癌適應症的I期和II期臨床試驗的臨床數據顯示，最常見的TRAE包括高血壓、腹瀉及口腔黏膜炎。其他類型的常見不良反應與小分子靶向抑制劑所見一致，臨床控制措施完善。因此，具有與FGFR獨特的分子結合模式的Tinengotinib，在治療FGFR突變驅動的實體瘤方面表現出高度的差異化。Tinengotinib存在巨大的技術壁壘，且在療效和安全性方面均表現優異。

鑒於令人鼓舞的安全性及有效性數據，Tinengotinib已被國家藥品監督管理局授予突破性治療認定，並被FDA授予了快速通道認定，用於膽管癌的治療。它還被FDA授予了孤兒藥品指定，用於膽管癌的治療，並被EMA授予了孤兒藥品指定，用於治療膽道癌。

業 務

mCRPC

前列腺癌是一種多發於前列腺的上皮惡性腫瘤，其分子特徵包括雄激素受體陽性及呈現管腔分子標誌物。前列腺癌對雄激素剝奪治療和NHT敏感。然而，在該等方法的長期治療後，患者可能會對該等治療產生耐藥性。根據弗若斯特沙利文的資料，2024年mCRPC的全球發病率為209,300例，而2024年中國mCRPC的病例數為52,700例，全球mCRPC患者的五年生存率低於30%。目前，一線及二線治療方法仍主要涉及新型內分泌治療及化療。有耐藥性及病情進展的患者缺乏新的有效治療藥物。

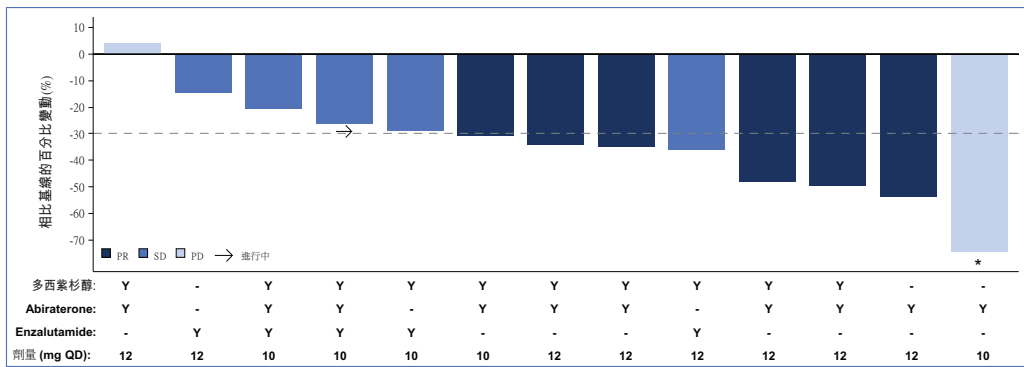
根據MSKCC人類腫瘤學和病理學項目主席及mCRPC治療藥物enzalutamide及apalutamide的首席開發人員Charles L. Sawyers博士及其團隊自2017年以來在《科學》雜誌上發表的研究結果顯示，激素敏感性前列腺癌細胞因雄激素受體表達和管腔分子標誌物表達的逐漸喪失，以及基底、間充質和干細胞樣基因表達特徵的獲得，而變得對激素治療產生抗性，最終發展成神經內分泌前列腺癌。這一過程被稱為譜系可塑性，是接受enzalutamide／abiraterone治療的前列腺癌的重要抗性機制。阻斷譜系可塑性已成為mCRPC治療的焦點。此外，研究結果還揭示了FGFR/JAK通路的激活和上調與前列腺癌譜系可塑性的驅動機制之間存在強烈的相關性。

通過抑制FGFR/JAK信號傳導通路，Tinengotinib能夠破壞並逆轉前列腺癌的譜系可塑過程，恢復雄激素受體的表現以及對mCRPC中新型激素治療的敏感性。這種新穎而獨特的機制使Tinengotinib成為一個非常有前景的mCRPC治療創新藥物。

對abiraterone耐藥的mCRPC PDX小鼠模型的臨床前研究表明，通過同時抑制FGFR/JAK通路，Tinengotinib可通過恢復mCRPC中的雄激素受體表達來逆轉譜系可塑性，從而恢復其對abiraterone的敏感性。這種令人期待的療效亦已在我們的臨床試驗中得到驗證。根據我們的Tinengotinib I期／II期臨床試驗對有可評價療效的22名激素治療耐藥既往接受過多線治療的mCRPC患者進行單藥治療的結果，截至2023年8月28日，在13名可評估病變患者中觀察到的初步療效前景良好，ORR為46%(6/13)及DCR為85%(11/13)。如以下瀑布圖所示，超過90%的患者的腫瘤體積縮小，超過60%的患者的腫瘤體積縮小超過30%。令人鼓舞的初步療效值得進一步研究。進一步的探索Tinengotinib與新型激素療法的聯用試驗將會啟動，以針對對先前激素治療已發展抗藥性的mCRPC患者。於2025年6月，FDA授予Tinengotinib治療mCRPC的快速通道認定(Fast-Track Designation)。

業 務

mCRPC 患者的瀑布圖(N=13)



縮寫：PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=病情惡化。

附註：

*：非靶病變加重，出現新的肝病變；

Y：該名患者在接受Tinengotinib治療前接受docetaxel／abiraterone／enzalutamide治療；

-：該名患者在接受Tinengotinib治療前未接受docetaxel／abiraterone／enzalutamide治療。

資料來源：公司數據

其他適應症

作為獨特的 MTK 抑制劑，Tinengotinib可全面調節細胞增殖，血管生成及免疫信號通路，在抑制各種實體瘤的發生及調節腫瘤微環境中起聯合作用。因此，其可對膽管癌及 mCRPC 以外的多種腫瘤發揮抗腫瘤作用。

- 乳腺癌。乳腺癌可以按不同的基因表現和受體狀態進行分類，最常見的是雌激素受體及孕激素受體（統稱HR）及HER2。HR+是指腫瘤細胞具有荷爾蒙雌激素或黃體酮，可促進HR+腫瘤的生長。HER2+是指腫瘤細胞產生高水平的稱為HER2/neu的蛋白質，而該蛋白質已顯示與某些侵略性乳腺癌相關。HER2-指腫瘤細胞幾乎不會產生HER2/neu蛋白（IHC評分為1+ 或2+）甚至不會產生HER2/neu蛋白（IHC評分為0）。

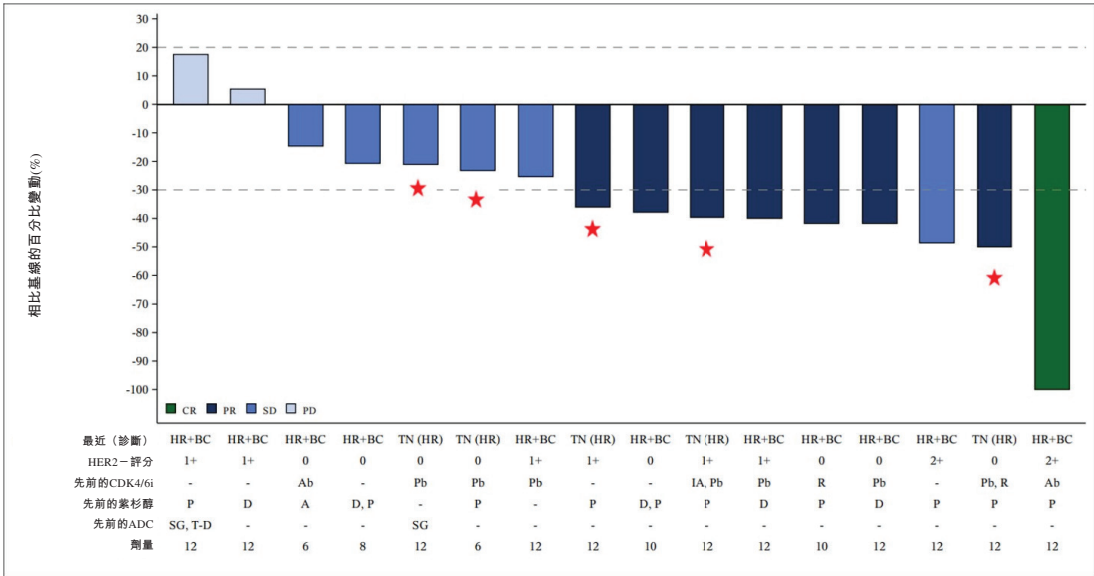
HR+/HER2- 作為一種主要亞型，約佔乳腺癌的65%。在當前的治療指南中，HR+/HER2- 乳腺癌的標準一線治療方法是內分泌治療結合CDK4/6抑制劑。繼疾病惡化後，內分泌療法聯合其他靶向療法是標準的二線治療方案，但其效用有限。

業 務

TNBC缺乏雌激素受體和孕激素受體，為HER2－，是最惡性的乳腺癌亞型，約佔乳腺癌病例的15%。接受先前治療後，TNBC可從HR+/HER2－乳腺癌轉化而來。根據弗若斯特沙利文的資料，若干HR+/HER2－乳腺癌可發展為TNBC。TNBC涵蓋具有不同遺傳驅動因子特徵的多個亞型，包括基底樣1亞型中的Aurora A及B激酶，間質和間質幹細胞樣亞型中的FGFR、PDGFR、及VEGF信號傳導通路。TNBC是一種侵襲性很強的乳腺癌，生長和擴散速度較快，治療選擇較少，且預後往往更差。目前，化療是TNBC的主要療法，但其療效有限。

美國和中國的臨床試驗結果顯示，單獨的Tinengotinib治療在經歷過多種治療（例如內分泌治療、CDK4/6抑制劑治療和化療）的HR+/HER2－乳腺癌患者中，有令人鼓舞的臨床效果。於美國及中國乳腺癌患者的匯總分析，Tinengotinib單一療法對原先獲診斷為HR+/HER2－的乳腺癌患者展示的ORR為50%(8/16)及DCR為88%(14/16)，並對TNBC患者展示的ORR為24%(4/17)及DCR為71%(12/17)。值得注意的是，在16名原先獲診斷為HR+/HER2－患者中，五名轉換而來的TNBC患者達到60%的ORR(3/5)及100%的DCR(5/5)。一名HR+/HER2－患者已接受治療超過20個月並已達成確證完全緩解。

最初診斷為HR+/HER2－乳腺癌患者的瀑布圖(N=16)



★ 初始診斷為HR+/HER2－乳腺癌，最新診斷為TNBC

縮寫：CR=完全緩解；PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=病情惡化；BC=乳腺癌；TN=三陰。

業 務

附註：

CDK4/6i: Pb=帕博西尼；R=瑞博西尼；Ab=阿貝西利；IA=研究性CDK4抑制劑。

紫杉烷類藥物：A=abraxane；D=docetaxel (taxotere)；P=taxol (paclitaxel)。

ADC=抗體藥物偶聯物。

T-D=Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki；SG=Sacituzumab govitecan-hziy。

-：患者並未服用該類藥物。

資料來源：公司數據

- 膽道癌。由於靶向治療和TME調節的新型機制，Tinengotinib可與免疫檢查點抑制劑聯合使用，可能產生協同的抗腫瘤效應。Tinengotinib通過抑制VEGFR阻斷血管生成，它還在細胞實驗中完全消除了免疫抑制性巨噬細胞的分化。此外，在臨床前腫瘤模型中，與抗PD-1及抗PD-L1抗體聯合使用時，Tinengotinib顯示出增強的腫瘤生長抑制作用。綜上所述，我們的臨床前研究表明，Tinengotinib具有強大的調節TME的作用。有關觀察結果已通過我們的臨床結果進一步驗證。在我們的Ib/II期臨床試驗中，在28名使用Tinengotinib加阿替利珠單抗治療的可評估療效CCA患者中，ORR及DCR分別為25.0% (7/28) 及75.0% (21/28)。該等令人鼓舞的數據顯示Tinengotinib在與免疫療法的聯合療法中具有可觀的潛力。
- 泛FGFR實體瘤。在實體瘤患者中，FGFR變異普遍，約佔所有實體瘤患者的7.1%。FGFR變異包括基因擴增，融合／重排及點突變。Tinengotinib有可能克服FGFR抑制劑治療後對FGFR1/2/3改變的後天性抗藥性。其可以對不適合接受厄達替尼治療的主要FGFR變異患者發揮抗腫瘤活性。因此，與厄達替尼相比，Tinengotinib可能涵蓋更廣泛的FGFR突變類型。在來自四項臨床試驗的數據的綜合回顧性分析中，發現51名患者記錄或檢測到FGFR1/2/3突變及可測量靶病變。在6種不同腫瘤類型（包括膽管癌、乳腺癌、前列腺癌、尿路上皮癌、結腸癌及頭頸癌）中的17/51(33.3%)名患者中觀察到部分緩解。DCR為88.2%。PFS中位數達到6.9個月。此外，臨床數據顯示Tinengotinib具有良好的安全性及耐受性，很少發生通常與FGFR抑制劑相關的不良反應，如高磷酸鹽血症、眼毒性及甲毒性。

業 務

針對腫瘤及其他疾病的高度差異化管線

我們在腫瘤疾病方面的專注是發現並開發具有差異化屬性的高創新性候選藥物，以解決患有難以治療的實體瘤和血液惡性腫瘤的患者所面臨的問題，或者是那些已經獲得或對先前的標準療法產生耐藥性的患者。除了腫瘤疾病，我們也在探索對難以控制或治癒的慢性疾病，如炎症性疾病和心血管代謝性疾病的創新治療方案。

我們的腫瘤管線

- TT-00973是一種自主發現及開發的潛在同類最佳新型AXL/FLT3抑制劑並對AXL具有極高極強抑制活性。AXL屬於TYRO3-AXL-MER家族，是一種同源I型受體酪氨酸激酶，已發現在多種癌症（包括非小細胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌）中過度表達，對於癌症患者的臨床預後評估具有重要意義。AXL信號通路介導上皮間質轉化，參與DNA損傷修復，並影響腫瘤微環境，在腫瘤轉移、化療和靶向治療耐藥性以及免疫逃避方面發揮關鍵作用。靶向AXL治療有望成為癌症治療的新策略。目前，有多種AXL靶向療法正在臨床開發中，包括小分子抑制劑、單克隆抗體、抗體藥物偶聯物和AXL「誘餌」蛋白。然而，迄今為止，全球尚未有任何AXL靶向療法獲批准上市。

TT-00973是一種激酶抑制劑，對AXL具有高效抑制。臨床前數據表明，TT-00973以 $IC_{50} < 1 \text{ nM}$ 有效抑制細胞AXL。TT-00973亦在AXL過度表達的NSCLC CDX模型中展示出令人鼓舞的療效，且在與化療聯合使用時呈現顯著的協同抗腫瘤效果，顯示TT-00973具有很大的臨床潛力。截至最後實際可行日期，我們正在對實體瘤患者進行TT-00973的I期研究，我們觀察到TT-00973耐受良好，具有良好的PK特性，支持每日一次給藥，並在實體瘤患者中實現部分緩解。

- TT-01488是一種自主開發、潛在同類最佳、非共價可逆BTK抑制劑，用於治療各種復發性或難治性血液系統惡性腫瘤。由於其獨特的分子設計，其能夠克服與共價BTK抑制劑引起的獲得性耐藥。BTK通過持續激活B細胞受體的下游信號，在B細胞淋巴瘤的發病機制中扮演著核心角色。截至最後實際可行日期，全球已經批准了總計五種共價不可逆小分子BTK抑制劑上市。然而，在接受這些療法治療的患者中，經常觀察到獲得性耐藥性。根據弗若斯特沙利文的資料，對共價BTK抑制劑的獲得性抗藥性主要由其

業 務

共價結合位點的突變介導，例如BTK C481點突變，這顯著削弱了共價BTK抑制劑與其目標的結合親和力。此外，目前可用的BTK抑制劑與包括出血、皮炎、腹瀉和心房顫動的不良反應相關，部分原因是由於對EGFR和Tec家族蛋白的非特異性抑制。TT-01488被設計為一種非共價可逆的BTK抑制劑，與BTK激酶結構域結合，並且不受C481S突變的影響，並具有顯著改善的選擇性。

在我們的臨床前研究中，TT-01488顯示出克服耐藥性的較高潛力，具有更高的靶點選擇性和有效的抗腫瘤活性。在體外激酶活性測定中，TT-01488表現出顯著的激酶選擇性，EGFR與BTK比率以及Tec與BTK比率分別達到了2304以及14倍。體內研究亦顯示TT-01488在B細胞淋巴瘤小鼠模型中表現出顯著的抗腫瘤活性。這些發現表明TT-01488的安全性更佳。基於這些令人鼓舞的臨床前結果，我們已獲得國家藥品監督管理局和FDA的IND批准，並於2023年3月在中國啟動了針對血液系統惡性腫瘤的I期臨床試驗。截至截止日期2024年10月2日，這項I期研究共入組18名既往接受過B細胞惡性腫瘤治療的患者。研究結果表明，TT-01488在所有患者中均具有良好耐受性。在14名可評估療效的患者中，ORR為57% (8/14)，包括3名CR及5名PR。在患有MCL、WM及MZL的患者中，所觀察到的ORR為100% (7/7)。

其他疾病的管線

- TT-01688是一種目前處於臨床階段的高選擇性口服S1P1調節劑，具有治療各種炎症性疾病的潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，於2024年，UC及AD的中國患病率分別約為583,200人及72.9百萬人。對於接受生物製劑治療的患者，超過60%的中重度UC患者無法實現為期一年的臨床緩解；根據最嚴重瘙癢數值評定量表，超過40%的中重度AD患者無法達到4分改善。儘管JAK抑制劑已在美國獲批准用於UC（一種引起消化道炎症和潰瘍（瘡）的IBD）及AD治療，但其一直受到安全問題的困擾，並收到FDA有關嚴重感染、惡性腫瘤及血栓形成風險增加的黑框警告，限制其長期使用。

S1P1是一種具有令人鼓舞的耐受性的炎症性疾病靶點。S1P1調節劑可減少血液中的循環淋巴細胞數量並防止反應性淋巴細胞遷移至炎症部位。截至最後實際可行日期，中國概無選擇性S1P1調節劑獲批准用於UC或AD治療，數種候選藥物正在進行臨床開發，當中TT-01688是臨床上進度最快的選擇性S1P1調節劑之一。其對S1P1具有高活性，對S1P2和S1P3以及GIRK

業 務

(與潛在心血管不良反應有關)的結合作用可忽略不計。其耐受性及PK/PD特性已在I期臨床試驗中得到證實。儘管並非頭對頭研究，但在I期臨床試驗中，TT-01688的生物療效等同於或優於ozanimod及etrasimod，TT-01688在健康成人受試者的I期臨床試驗中具有良好的耐受性，所有不良事件均為輕度或中度。

經LG Chem許可，我們擁有在大中華區開發、製造及商業化該產品的獨家權利。LG Chem已在韓國完成TT-01688對健康受試者的I期研究。我們已於2024年7月在中國完成TT-01688治療UC的Ib期臨床試驗，並於2025年1月在中國完成TT-01688治療AD的II期臨床試驗。於2024年12月，我們獲得國家藥品監督管理局有關我們在中國進行TT-01688治療UC的註冊性II/III期臨床試驗的監管批准。

- TT-00920是一種自主發現及開發的高選擇性口服PDE9抑制劑，針對慢性心力衰竭。根據弗若斯特沙利文的資料，心力衰竭的患病率一直在穩步上升，於2024年全球達到約33.3百萬例，中國為13.0百萬例。根據左心室射血分數，心力衰竭分為HFpEF及HFrEF，各自具有獨特的病理生理學。一方面，儘管HFrEF療法的研發取得重大進展，但仍需要創新藥物以進一步提高臨床療效。另一方面，HFpEF的發病機制仍不清楚。儘管FDA批准entresto及索格列淨（一種通過與TT-00920不同的作用機制發揮作用的SGLT2抑制劑）作為HFrEF的治療方法，對HFpEF治療仍有巨大的需求。

與傳統藥物（其為神經激素調節劑，很少直接靶向心肌細胞以改善心臟重構）相比，TT-00920作為選擇性PDE9抑制劑直接作用於心肌細胞，激活心臟中的內源性保護性NP/cGMP信號。此外，其獨特的作用機制可與現有治療方法產生協同作用，形成具有令人鼓舞的療效的完善HFpEF及HFrEF治療方案。臨床前研究表明，TT-00920可恢復心臟NP/cGMP信號，顯著增強心臟功能，並逆轉心力衰竭的心室重構。此外，與單一療法相比，TT-00920與巰沙坦（一種血管緊張素受體阻滯劑）的聯合療法顯示令人鼓舞的療效，表明TT-00920可能與現有的心力衰竭療法產生協同作用。

業 務

PDE9抑制劑的安全性在治療CNS疾病方面已得到廣泛驗證。與該等CNS通透性PDE9抑制劑相比，TT-00920表現出低CNS暴露及高心臟分佈，有利於治療心力衰竭並避免CNS不良反應。在中國及美國已完成的健康受試者的I期試驗中，TT-00920具有良好的耐受性，並顯示出良好的藥代動力學特性及預期的生物標誌物變化。

由「ACE」方法驅動富洞察力的藥物研發生命週期

在我們經驗豐富的管理團隊的支持下，我們已成功將六種管線產品推向臨床階段。其中，Tinengotinib作為一種尚無任何參考開發路徑的分子，自構思以來僅七年時間已在中國及美國迅速發展到關鍵臨床階段。這些都體現了我們的創新能力以及高效且具成本效益的研發能力。

我們一貫採用我們的ACE方法，以有效地優化每項資產的藥物研發過程，以最大限度地發揮其治療潛力以及臨床和商業價值。以下為我們的「ACE」方法的特點。

- 適應性，專注於具有臨床意義的藥物差異化。通過強大的生物科學驅動的發現能力，我們仔細選擇和評估具有可靠生物學機制和強疾病連結的潛在靶點。通過競爭格局分析，我們識別現有藥物施加的關鍵限制和缺陷，並建立差異化分子，在臨床前和臨床設計的每個階段積極採取措施，以確保未來產品在各自領域具有高度競爭力。這使我們能夠快速識別具有潛在競爭優勢的差異化化合物。以Tinengotinib為例，在分子篩選過程中，我們的目標是識別針對關鍵FGFR激酶結構域突變的有效化合物。通過開發一套內部設計的用於篩選化合物骨架的生物檢測方法，我們成功識別出一種新型分子骨架，最後引領到Tinengotinib的發現。
- 全面性，專注於高質量的藥物特性。在開發具有差異化特性的候選藥物的同時，我們亦認識到提高其成藥性的重要性。我們已制定全面的藥物參數清單，以選擇具有最理想藥物特性的最終候選藥物。在內部評估候選藥物時會使用多種參數，包括有關效力、選擇性、生物利用度、安全性及PK/PD特性的參數。該等綜合評估可幫助我們更好地了解每種候選藥物的性質，從而提高成功臨床開發的可能性。

業 務

- 擴展性，專注於適應症擴展。我們戰略性地定制我們的候選藥物以擴展到新的適應症。該戰略主要通過兩條途徑實現。首先是利用我們的研發體系和我們對候選藥物的作用機制、其潛在的目標患者群以及相關治療領域的醫療需求的深入了解，開發具有多重潛力的創新候選藥物，以滿足多個治療領域的臨床需求。其次是進一步探索我們的候選藥物的潛力，與現有療法相結合，充分把握其市場機遇。

我們的創新管線由我們通過發現、積累、應用和驗證我們的研發技術建立的全整合集端到端研發體系培育而成。我們的研發系統能夠執行由早期靶點識別和作用機制驗證、分子發現和優化到後期臨床開發和轉化醫學研究的關鍵研發步驟。我們全面整合的研發平台整合所有必要的的能力，以精簡我們以上市為目標的時間線。該等能力將位於四個主要功能單位：藥物發現、臨床開發、CMC及註冊。該平台基於藥物與其靶點之間的構效關係，培養了我們從頭設計高度差異化分子的核心競爭力，並實現了「試驗台到病床」及「病床到實驗台」的雙向研究週期。

強大的全球能力涵蓋研發、註冊及商務開發

我們採用全球研發策略來開發我們的管線產品，許多自主開發的管線推進在中國及美國的臨床試驗。我們擅長整合國際資源。我們擁有一支精幹的註冊團隊，在與國家藥品監督管理局、FDA、EMA及其他監管機構溝通方面擁有豐富的知識和經驗。截至最後實際可行日期，我們已獲得國家藥品監督管理局、FDA、MFDS、MHRA、EMA及台灣食品藥物管理署的許可，以啟動Tinengotinib用於膽管癌的關鍵／註冊臨床試驗。我們目前正在美國、韓國、英國、歐盟八國及台灣進行多區域註冊III期臨床試驗。我們也在中國根據加速批准協議進行關鍵性II期試驗。

由於Tinengotinib是一種創新的多適應症產品，在多種適應症中具有創新和獨特的作用機制，因此吸引了在相關適應症研究中享有盛譽的國際頂級主要研究者並擔任Tinengotinib的主要研究者。例如，我們與美國的幾家世界知名實驗室合作，以進一步研究Tinengotinib在前列腺癌中的作用機制，並推進相關領域的臨床研究。此外，與Tinengotinib相關的研究結果已在美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology)、歐洲腫瘤學會(European Society for Medical Oncology)、聖安東尼奧乳腺癌

業 務

癌專題討論會(San Antonio Breast Cancer Symposium)和美國癌症研究協會(American Association for Cancer Research)等主要國際醫學會議上發表或口頭報告。截至最後實際可行日期，我們已在具影響力的國際期刊或會議上發表超過25篇文章、摘要或海報。

我們已建立國際合作及創造價值的戰略合作夥伴關係及合作。我們在藥物發現、研發及商務開發方面的經驗及能力，使我們能夠與跨國企業及國內領先的生物製藥公司建立夥伴關係並開展合作，包括LG Chem、羅氏、帝人及EA Pharma。我們的合作夥伴關係覆蓋各項業務合作模式，包括臨床合作、聯合研發及授權引進。所有相關合作均由戰略推動，以最大化資產價值。

- 臨床合作。於2021年，我們與羅氏簽訂合作協議，探索Tinengotinib和阿替利珠單抗聯合治療中國膽道癌患者的潛在價值並將其最大化。我們認為，與全球領先的跨國製藥公司的該等合作有力地證明了我們強大的研發能力。
- 聯合研發。於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。於2023年，我們與EA Pharma訂立合作協議，共同研究炎症及代謝疾病的新靶點。我們相信，我們與帝人及EA Pharma的合作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。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。於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。

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、監管進程及市場准入。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，將我們的產品有效及高效地推向市場。

業 務

擁有豐富行業經驗及強大執行能力的管理團隊

我們已組建了一支穩定的管理團隊，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、轉化研究、臨床開發、註冊及商務開發。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27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。彼於Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.及Guilford Pharmaceuticals Inc.擁有逾10年的研究領導經驗。彼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。

吳笛先生為我們的執行董事、副總裁兼財務負責人。彼為我們帶來了行業內豐富的藥物發現及商務開發經驗。彼於美國及中國生物製藥行業擁有逾16年經驗，之前曾在Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.工作。彼畢業於紐約大學斯特恩商學院。

樊菁博士是我們的首席醫療官。樊博士為我們帶來逾20年腫瘤藥物臨床開發經驗，彼曾在GlaxoSmithKline、Bristol Myers Squibb Company、Boehringer-Ingelheim及阿斯利康等多家國際知名跨國製藥公司任職。

崔松喜女士為我們的運營副總裁。彼在政府、公共管理、國有資產管理及跨國合營企業（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。

彭鵬博士擔任我們的項目管理副總裁。彼擁有逾15年豐富的藥物發現及開發、毒理學及項目管理經驗，專攻腫瘤領域。於加入我們之前，彼於生物技術公司（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。

盛澤娟博士為我們的生物副總裁。彼在美國及中國擁有超過15年的藥物研究與發現行業經驗。彼在多個治療領域（包括免疫學及神經科學）有豐富的藥物發現經驗。彼曾就職於基因泰克公司。彼獲得加利福尼亞大學伯克利分校的博士學位。

業 務

孫彩霞博士為我們的臨床開發執行總監。彼在臨床開發方面擁有逾10年的經驗。孫博士曾在製藥公司擔任多個專注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醫學博士學位。

馮潔女士是董事會秘書。彼在投資者關係管理、融資及企業管治方面擁有超過13年經驗。馮女士曾擔任先聲藥業的聯席公司秘書。

我們的戰略

推進我們候選藥物的臨床試驗

我們將繼續秉持我們的全球臨床開發戰略，利用相關國家和地區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。

推進 *Tinengotinib* 進行商業化的註冊試驗

我們已為並將會繼續為我們的核心產品Tinengotinib實施全面的臨床開發策略，以全面挖掘其潛力。

- 我們正在美國、韓國、英國、歐盟八國及台灣進行一項多中心、對照、開放標籤的膽管癌全球III期註冊試驗。我們計劃於2026年下半年完成III期註冊試驗的患者入組。除了全球註冊臨床試驗外，我們還在中國進行一項開放標籤、單臂的膽管癌關鍵性II期試驗。我們計劃於2025年下半年完成該試驗，之後向國家藥品監督管理局提交NDA，以獲得附條件批准上市。
- 除了我們已經開展以評估Tinengotinib單一療法用於治療實體瘤的安全性和療效的多個臨床試驗（其中mCRPC是招募的適應症之一）外，一項研究者發起Ib/II期試驗已於2024年8月在美國MSKCC啟動，以探索Tinengotinib與NHT作為治療mCRPC的聯合療法。此外，隨著2024年2月獲得國家藥品監督管理局的IND批准，我們預計將於2025年下半年在中國啟動Tinengotinib聯合NHT的II期試驗。
- 在獲得國家藥品監督管理局的IND批准後，我們預期於2025年下半年在中國啟動Tinengotinib聯合卡度尼利單抗或依沃西單抗用於治療不適合進行根治性手術切除或局部治療或手術切除或局部治療後出現疾病進展的晚期HCC患者的II期試驗。

業 務

- 我們已於2024年12月在中國完成Ib/II期試驗，以探索Tinengotinib與阿替利珠單抗作為治療膽道癌的聯合療法以及Tinengotinib作為治療實體瘤的單一療法。我們計劃於中國進行Tinengotinib聯合免疫療法治療膽道癌（或治療膽道癌亞型，待與監管機構討論）的II/III期臨床試驗。我們預計於2026年啟動II/III期臨床試驗。

為加快我們核心產品的開發及潛在未來商業化，鞏固其市場地位，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，我們可優化臨床試驗計劃，以加快全球監管批准程序。我們計劃利用來自美國、歐盟、中國及其他地區的資源，確保有效患者入組。我們的計劃涉及與關鍵臨床機構、臨床部門及主要的主要研究者保持合作，並利用他們在美國和歐盟的豐富臨床試驗資源，同時充分利用中國更大的患者群體。

推進其他候選藥物的臨床開發

除我們的核心產品外，我們擬進一步推進選定的候選藥物。具體而言，我們將通過開發TT-00973及TT-01488繼續探索抗腫瘤治療領域。此外，我們會繼續致力於治療炎症及心臟代謝疾病藥物的研發，我們自成立以來亦一直專注於該領域。

- TT-00973。截至最後實際可行日期，我們正在中國進行TT-00973用於治療實體瘤的I期試驗。我們預期於2026年上半年完成I期試驗。
- TT-01488。截至最後實際可行日期，我們正在中國進行TT-01488用於治療B細胞惡性腫瘤患者的I期試驗。預計於2025年下半年獲取I期試驗主要終點結果後，我們計劃於2026年上半年啟動II期試驗。
- TT-01688。截至最後實際可行日期，LG Chem已在韓國完成對健康受試者進行的I期臨床試驗，試驗結果顯示TT-01688在所有測試劑量下均具有良好的耐受性。我們已於2024年7月完成治療潰瘍性結腸炎的Ib期研究，並於2025年1月在中國完成治療特異性皮炎的II期研究。於2024年12月，我們獲得國家藥品監督管理局的監管批准，可在中國啟動TT-01688治療潰瘍性結腸炎的註冊性II/III期臨床試驗。

業 務

建立商業網絡以在全球推廣Tinengotinib

隨著Tinengotinib用作膽管癌的治療方法已進入關鍵臨床階段，我們已戰略性地為國內及國際市場制定獨特的商業化計劃，以確保在獲得上市批准後能夠無縫過渡至商業化階段。

我們的國內策略將重點放在建立並利用內部營銷團隊，該團隊將引領邁向商業化的步伐。我們計劃首先在中國進行Tinengotinib用於治療膽管癌的商業化。患有這種疾病的患者通常會尋求在少數以治療膽管癌而聞名的醫院接受治療。隨著佩米替尼獲准用於治療膽管癌及多種潛在FGFR抑制劑進入中國市場，使用該等現有產品後疾病發生進展的患者便自然而然地被識別出來。我們目前正準備成立內部商業團隊。我們相信，經驗豐富的營銷領導者對於商業化的成功至關重要。我們即將於2026年前開始招聘一位潛在的營銷總監願意加入我們，負責領導營銷策略和未來的商業化計劃。憑藉對Tinengotinib的作用機制、其適應症（包括膽管癌及mCRPC）及其對於治療疾病的臨床益處的深刻理解，我們相信該團隊不僅將為急需藥物治療的患者帶來藥物，亦將能夠提高Tinengotinib及本公司的品牌知名度。

我們的國際商業化方法圍繞著開展國際合作。具體而言，我們期待與全球領先製藥公司合作，這些製藥公司的營銷資源豐富並在當地市場擁有深厚根基，能夠使Tinengotinib在海外的價值最大化。我們預計在獲得國家藥品監督管理局的上市批准後，合作方將負責在海外市場進行產品推廣，並繼續協助Tinengotinib開發後續適應症，包括mCRPC、乳腺癌及膽道癌。

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，以快速補足及鞏固我們的研發能力。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產品管線。

業 務

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，以最大限度地提高我們產品的商業價值。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。此外，我們擬通過利用我們的合作網絡及推動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。

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、註冊、CMC以及銷售和營銷。

隨著我們產品商業化及向全球市場拓展，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研發與全球合作相結合的戰略商業模式。憑藉我們強大的藥物發現及開發能力，我們戰略性地發現及開發了包括三種專注於腫瘤疾病的候選藥物及另外四種專注於炎症及心血管疾病的候選藥物的產品管線，共有六個產品處於臨床階段。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，解決全球患者關鍵的醫療需求。

業 務

下表說明截至最後實際可行日期我們的藥物管線並概述我們在選定臨床階段及臨床前階段候選藥物的開發狀況：

候選藥物 ¹	靶點／機制	適應症 (治療線)	單一／ 聯合	開發階段				預期即將來臨的里程碑 ²	商業化權利 ³	
				臨床前	IND準備	I期	II期			關鍵性III期／III期 管理局 ⁵
腫瘤	Tinengotinib ★ (TT-00420) (FGFR/VEGFR/ JAK/Aurora)	CCA ¹ FGFR抑制劑復發或 難治(≥2L)	單一	正在進行關鍵性II期試驗				國家藥品監督 管理局 ⁵	於2025年下半年完成試驗	全球 ¹¹
			單一	正在進行註冊性III期試驗				MRCT ⁶	於2026年下半年完成患者招募	
		mCRPC (≥2L) ⁹	單一	已完成III期試驗				FDA ⁷ 、國家藥品監督管理局 ⁸	臨床時間表待定	
			聯合 (NHT)	獲得IND批准				國家藥品監督管理局 ¹⁰	於2025年下半年啟動III期試驗	
		HCC (≥1L)	聯合 (卡度尼利單抗 或依伐西單抗)	獲得IND批准				國家藥品監督管理局	於2025年下半年啟動II期試驗	
		HER2-乳腺癌 (≥2L)	單一	已完成III期試驗				FDA ⁷ 、國家藥品監督管理局 ⁸	臨床時間表待定	
			聯合	已完成III期試驗的II期研究				FDA ⁷ 、國家藥品監督管理局 ⁸	II期試驗臨床時間表待定	
		BTC ⁴ (≥2L)	聯合 (免疫治療)	已完成III期試驗				國家藥品監督管理局 ⁸	於2026年啟動II/III期試驗	
		泛FGFR實體瘤(≥2L)	單一	已完成III期試驗				FDA ⁷ 、國家藥品監督管理局 ⁸	臨床時間表待定	
			單一	正在進行I期試驗				國家藥品監督管理局	於2026年上半年完成試驗	
TT-01488	可逆BTK	CLL/MCL/WML(≥2L)	單一	正在進行I期試驗				FDA、國家藥品監督管理局	於2025年下半年 獲得主要終點結果	全球
TT-01688	S1P1	UC(≥2L)	單一	已完成I期試驗				國家藥品監督管理局	臨床時間表待定	大中華區 ¹²
		AD(≥2L)	單一	已完成II期試驗				國家藥品監督管理局	臨床時間表待定	
TT-00920	PDE9	HF	單一	已完成I期試驗				FDA、國家藥品監督管理局	臨床時間表待定	全球
TT-01025	VAP-1	NASH	單一	已完成I期試驗				FDA、國家藥品監督管理局	臨床時間表待定	全球
TT-02332	NLRP3	代謝／炎症	單一	IND準備階段					IND提交時間表待定	全球

縮寫：CCA=膽管癌；mCRPC=轉移性去勢抵抗性前列腺癌；HER2-乳腺癌=人表皮生長因子受體2陰性乳腺癌；BTC=膽道系統癌症；HCC=肝細胞癌；CLL=慢性淋巴細胞白血病；NHT=新激素治療；MCL=套細胞淋巴瘤；WM=華氏巨球蛋白血症；HF=心力衰竭；UC=潰瘍性結腸炎；AD=特異性皮炎；NASH=非酒精性脂肪性肝炎；MRCT=跨區域臨床試驗；TBD=待定；1H=上半年；2H=下半年。

業 務

附註：

1. 我們的長期戰略仍然是通過創新尋求差異化產品，以應對腫瘤、炎症及心臟代謝疾病方面大量的臨床需求。中短期內，Tinengotinib的臨床開發及商業化策略不會發生重大變化，其將繼續是我們的核心產品。就其他管線產品而言，我們預計現有管線不會發生任何重大變化。此外，我們正在探索其他非管線候選產品的潛力。然而，由於戰略靶點選擇及合作上考慮等原因，我們目前並無積極開發該等探索性候選產品的計劃。儘管如此，我們不能排除可能會調整候選產品（尤其是早期階段的候選產品）的開發優先順序。該決定將在考慮市場變化、財務資源及科學數據累積後審慎作出。相關風險因素的詳細討論載於「風險因素－與我們候選藥物的臨床開發有關的風險」一節。
2. 截至最後實際可行日期，我們無法就Tinengotinib的適應症擴展、TT-01688的開發，以及TT-00920、TT-01025及TT-02332的開發提供精確的未來里程碑。展望未來，我們將通過考慮多項因素，包括已完成臨床試驗的結果、目標適應症的市場規模及競爭格局以及內部資源的可用性，全面評估其發展的下一步。
3. 除自LG Chem獲得授權的TT-01688外，我們獨立開發所有其他管線產品。
4. Tinengotinib於2023年7月獲國家藥品監督管理局有關CCA的突破性治療品種認定，並分別於2021年8月及2025年6月獲FDA有關CCA及mCRPC的快速通道認定(Fast-Track Designations)。其亦獲FDA及EMA授予孤兒藥認定，分別用於治療CCA及BTC。
5. 我們目前正在中國進行Tinengotinib單藥治療CCA的關鍵性II期臨床試驗。
6. 我們目前正在美國、韓國、英國、歐盟八國及台灣進行Tinengotinib單藥治療膽管癌的多區域註冊III期臨床試驗(NCT05948475)。
7. 我們已在美國進行探索在一個臨床試驗(NCT04742959)中同一試驗方案治療有關適應症。
8. 我們已在中國進行探索在一個臨床試驗(CTR20212760)中同一試驗方案治療有關適應症。
9. 一項由研究者發起的Tinengotinib聯合NHT治療mCRPC的試驗已於2024年8月在美國啟動。於MSKCC的Charles Sawyers博士實驗室發現，同時抑制FGFR及JAK信號通路能夠逆轉細胞狀態轉變，或譜系可塑性，恢復為雄激素敏感的癌細胞，並對激素治療重新敏感。該發現於2022年發表在《科學》雜誌上。Tinengotinib同時靶向FGFR及JAK，並已在臨床研究中顯示出作為mCRPC單一療法的顯著治療潛力。基於作用機制及臨床數據，MSKCC及我們決定由MSKCC申辦Tinengotinib與NHT聯合療法的臨床試驗。由於IIT由MSKCC申辦及進行，我們無法為這項研究提供可靠的未來發展里程碑。
10. 於2024年2月，我們獲得國家藥品監督管理局的IND批准，可進行Tinengotinib聯合NHT治療mCRPC的II期臨床試驗。從其他臨床試驗和非臨床研究中獲得的安全性及療效數據為啟動Tinengotinib聯合療法治療mCRPC的II期臨床研究提供了充分支持，故無需重複I期臨床試驗。
11. 我們計劃率先在中國上市Tinengotinib，用於治療FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌(CCA)；隨後計劃通過國際合作等形式，推動該藥物在美國及歐盟市場上市，覆蓋相同適應症。
12. 我們從LG Chem獲得在大中華區使用、開發、製造、商業化及以其他方式利用TT-01688的獨家權利。有關更多資料，請參閱「－合作及許可協議－與LG Chem訂立的授權引進協議」。

業 務

核心產品：Tinengotinib – 處於註冊臨床階段的獨特MTK抑制劑

概覽

我們的核心產品Tinengotinib是一種處於註冊臨床階段、自主開發及研究的獨特MTK抑制劑，可靶向治療耐藥性、復發性或難治性腫瘤。Tinengotinib為全球首個和唯一一個已進入註冊臨床階段的用於治療FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者的研究藥物。其亦是全球首個和唯一一個可能同時抑制FGFR/JAK通路，且針對mCRPC有臨床療效證據的研究藥物。Tinengotinib單藥治療研究的臨床試驗表明，對於沒有可行標準治療方案的晚期實體瘤患者具有令人鼓舞的耐受性和理想療效。其已獲國家藥品監督管理局授予治療膽管癌的突破性治療品種認定及FDA針對治療膽管癌及mCRPC的快速通道認定(Fast-Track Designations)，亦獲FDA及EMA授予孤兒藥認定，分別用於治療膽管癌及膽道癌。於2018年9月及2019年2月，我們分別獲得FDA和國家藥品監督管理局的IND批准，就Tinengotinib膠囊治療實體瘤開展臨床試驗。於2020年11月及2021年5月，我們分別獲得FDA和國家藥品監督管理局的IND批准，就Tinengotinib片劑治療實體瘤開展臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們已在全球啟動多項後期臨床研究，包括在獲得FDA、MFDS、MHRA、EMA及台灣食品藥物管理署監管批准後進行的膽管癌多區域註冊III期臨床試驗，以及在獲得國家藥品監督管理局監管批准後進行的膽管癌關鍵II期臨床試驗。具體而言，我們於2023年12月及2023年11月在美國及中國就治療膽管癌的III期研究及關鍵II期研究招募了首名患者，該等試驗正在積極招募患者。

作用機制

Tinengotinib是一種獨特的MTK抑制劑，靶向FGFR/VEGFR、JAK和Aurora激酶三個關鍵通路。其可用作FGFR引起的癌症的精確治療，例如FGFR變異的膽管癌、泛FGFR實體瘤以及針對各種癌症類型（包括前列腺癌、肝細胞癌、HER2-乳腺癌及膽道癌）的新療法。

FGFR變異膽管癌及實體瘤

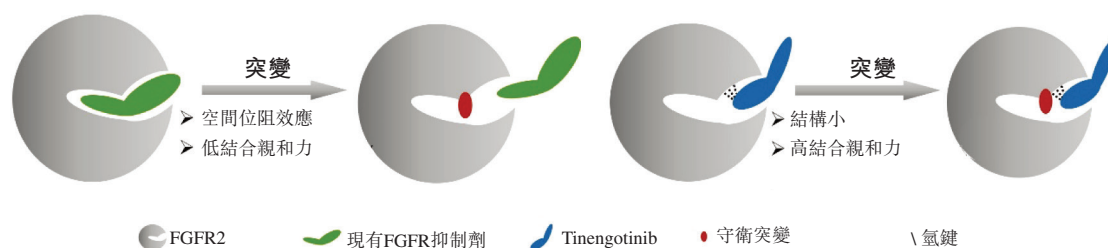
膽管癌的腫瘤形成及發展涉及多種分子通路的改變，如基因突變、染色體變化、表觀遺傳景觀異常、microRNA失調。染色體重排引致的FGFR融合是被認為是導致膽管癌形成的最常見事件。對於曾經接受全身化療後復發的不可切除的晚期或轉移性膽管癌患者而言，多款FGFR抑制劑，包括Incyte Corporation的佩米替尼及Taiho Pharmaceutical的福巴替尼已分別於2020年及2022年獲FDA附條件批准用於膽管癌治療，且佩米替尼已於2022年獲國家藥品監督管理局附條件批准用於治療膽管癌。

業 務

儘管膽管癌患者最初會對FGFR抑制劑產生反應，但FGFR2融合最終形成耐藥性，故目前全球均缺乏有效療法。在接受FGFR抑制劑治療後出現疾病進展的膽管癌患者中，大多是由於FGFR多克隆突變而產生耐藥性。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。然而，由於藥物開發的複雜性，多家美國生物技術公司退出臨床試驗或更改其臨床開發進程，突顯此具挑戰性臨床格局對創新治療的迫切性。

Tinengotinib憑藉其突出的創新的機制和堅實的臨床證據，可望填補這一市場空隙，並成為治療晚期或轉移性膽管癌的全球先驅。通過對共結晶進行高分辨率x射線衍射分析，我們觀察到Tinengotinib與FGFR2蛋白非常獨特的結合模式，具有兩個明顯特徵，(a)由於其體積小，Tinengotinib不會像其他FGFR抑制劑一樣進入疏水腔，並遠離疏水腔，因此激酶結構域中的獲得性守衛突變殘基沒有空間位阻；及(b)Tinengotinib與鉸鏈區的骨架殘基形成三個氫鍵，產生高親和力及持久的結合。

Tinengotinib對比現有FGFR抑制劑的結合模式

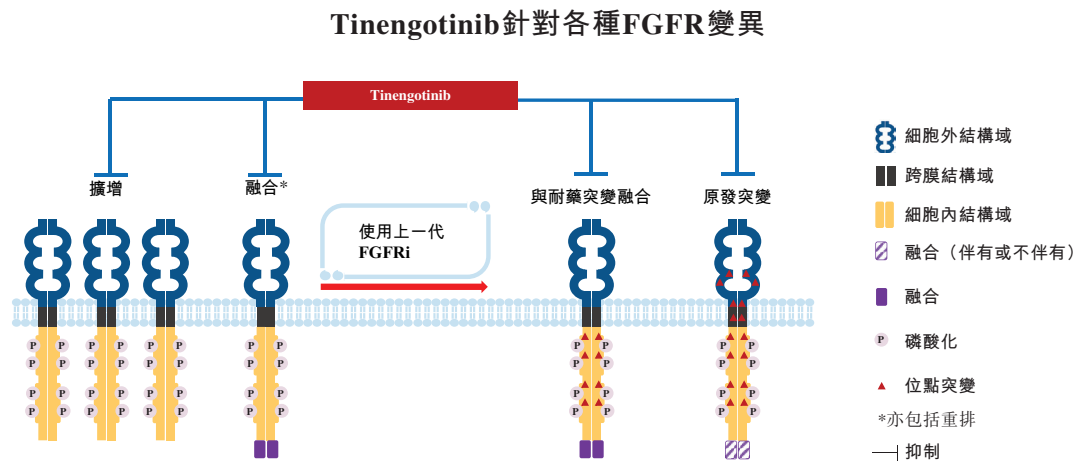


資料來源：公司數據

因此，Tinengotinib由於其新穎的化學骨架，通過不同於現有FGFR抑制劑的獨特結合模式與FGFR 1/2/3激酶結構域結合。其不與FGFR2激酶結構域內更深的疏水腔相互作用，使其與FGFR激酶結構域的結合不太可能受到易於導致獲得性抗藥性的氨基酸突變的影響。這使Tinengotinib能夠克服先前使用FGFR抑制劑治療後出現疾病進展的膽管癌患者的獲得性抗藥性，從而解決由於缺乏有效的治療方案而導致的重大的醫療需求。

業 務

獨特的結合模式使Tinengotinib能夠強烈抑制十種以上臨床確認的FGFR2獲得性突變，如體外激酶試驗所示，包括守門員突變、分子剎車突變及其他。分子對接結果表明，Tinengotinib與FGFR1和FGFR3具有相似的結合模式，如體外激酶試驗所示，對FGFR1/3突變產生較高的療效。Tinengotinib是全球首個和唯一一個已進入註冊臨床階段治療FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者的研究藥物。



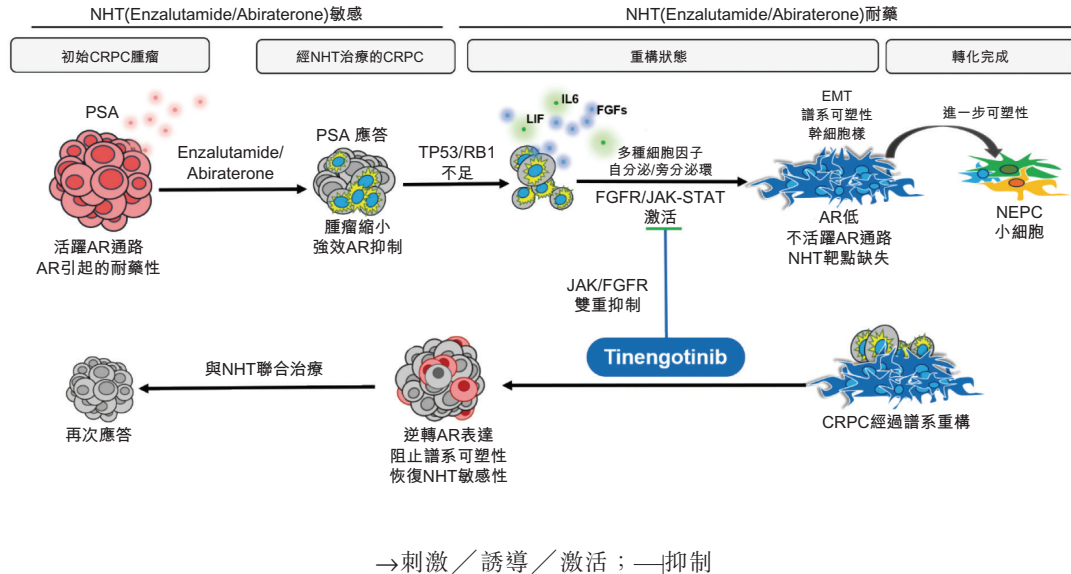
資料來源：公司數據

mCRPC

根據MSKCC人體腫瘤與發病機制項目的主席及mCRPC治療藥物enzalutamide及apalutamide的首席開發人員Charles L. Sawyers博士及其團隊於2017年在《科學》雜誌上發表的研究結果，對激素敏感的前列腺癌細胞因逐漸失去雄激素受體的表現及管腔分子標誌物的表現，但獲得基礎、間質和幹細胞樣基因表現特徵，因而對激素治療產生耐藥性，最終發展為神經內分泌前列腺癌。該過程被稱為譜系可塑性，是enzalutamide/abiraterone治療前列腺癌的關鍵耐藥機制。阻斷譜系可塑性已成為mCRPC治療的重點。以下Charles L. Sawyers博士的實驗室的研究亦揭示FGFR/JAK信號通路的激活和上調與前列腺癌譜系可塑性形成的驅動機制之間存在很強的相關性。同時抑制FGFR和JAK通路可能逆轉譜系可塑性並恢復AR表達。這些結果已發表在2022年的《科學》雜誌上。

業 務

Tinengotinib治療mCRPC的作用機制(MoA)



縮寫：NHT=新激素治療；CRPC=去勢抵抗性前列腺癌；PSA=前列腺特异性抗原；AR=雄激素受體；EMT=上皮-間質轉化。

資料來源：公司數據

Tinengotinib是全球首個和唯一一個可能同時抑制FGFR/JAK通路，且針對前列腺癌有臨床療效證據的在研藥物。通過抑制FGFR/JAK信號傳導通路，Tinengotinib可以干擾和逆轉前列腺癌的譜系可塑性過程，恢復雄激素受體的表現以及對mCRPC中新型激素治療的敏感性。這種新穎而獨特的機制使Tinengotinib成為一個非常有前景的mCRPC治療創新藥物。

HER2-乳腺癌

HER2-乳腺癌已確認出若干對內分泌治療及CDK4/6抑制產生耐藥性的推定機制，包括激素受體表達缺失及轉化為TNBC、視網膜母細胞瘤基因RB1缺失以及FGFR1/2及MYC擴增。

在治療難治性HER2-乳腺癌中常見RB1缺失。這導致高度激活或「始發態」的紡錘體組裝檢查點，又高度依賴Aurora A進行有絲分裂退出及存活，且已在臨床前癌症模型中確認了RB1缺失與Aurora A抑制作用之間的合成致死相互作用。選擇性Aurora A激酶抑制劑Alisertib已在HR+/HER2-轉移性乳腺癌患者中表現出抗癌療效此外，研究人員最近發現了MYC誘導的對CDK4/6抑制劑耐藥性的潛在機制。結果發現，MYC與E3泛素連接酶KLHL42的啟動子結合並促進其轉錄，從而導致RB1泛素化及降解。此

業 務

外，Aurora A和MYC通過正反饋環互相轉錄上調，並且兩種基因的擴增通常在同一癌細胞中共存。在我們的臨床前研究中，Tinengotinib可能是通過抑制Aurora A而抑制了乳腺癌細胞系中MYC的表達。

激活FGFR通路已成為乳腺癌中HR+靶向療法及CDK4/6抑制劑獲得性耐藥性的重要因素。在一項研究中，研究人員發現，60名HR+轉移性乳腺癌患者40%耐藥後活檢中，FGFR1、FGFR2或FGF3擴增的基因組改變或FGFR2突變改變了FGFR通路，而通過FGFR抑制可克服耐藥性。目前福巴替尼正在進行一項針對FGFR變異的HER2-晚期乳腺癌患者的試驗。

綜上，作為一種可能實現協同抗癌效果的有效Aurora激酶和FGFR抑制劑，Tinengotinib在治療HR+/HER2-轉移性乳腺癌和TNBC轉化患者方面具有巨大潛力。

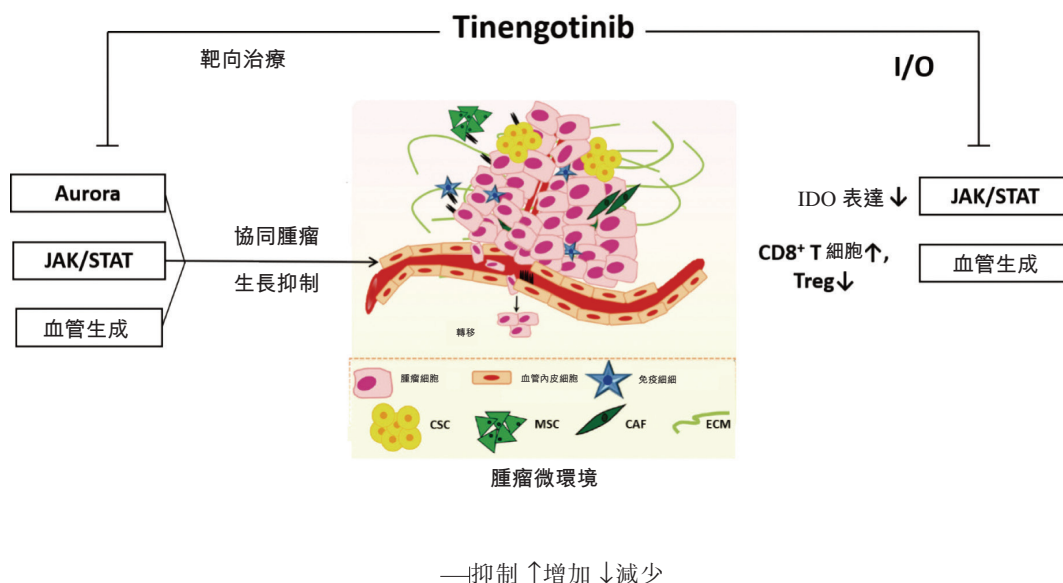
Tinengotinib聯合免疫檢查點阻斷作為TME調節劑

最近的範式轉變已將小分子激酶抑制劑重新定位為靶向和免疫調節劑。Tinengotinib是一種選擇性MTK抑制劑。除FGFR1/2/3外，其亦抑制VEGFR、JAK及Aurora，因此可用作TME調節劑，使其可望成為治療異種腫瘤（如無明顯基因組基因改變的膽道癌）的候選藥物。

Tinengotinib在臨床前模型中產生顯著的血管生成抑制作用，並在動物模型中的腫瘤中降低CD34（一種已知的血管內皮細胞生物標誌物）的表現。於TME中，TAM在帶來免疫抑制及加速腫瘤細胞生長、存活及轉移方面有重要的影響。於我們的臨床前研究中，Tinengotinib阻止了人外周血單核細胞向免疫抑制性巨噬細胞的分化。有關報告指出，對Aurora激酶的抑制激活TNBC細胞中TH1型趨化因子的表現。以劑量依賴性方式使用Tinengotinib治療TNBC細胞顯著提高了TH1趨化因子CXCL10和CXCL11的表現。最後，在臨床前研究中，Tinengotinib與抗PD-1及PD-L1抑制劑聯合使用時，顯示出增強的抑制腫瘤生長作用，這使其成為與免疫檢查點阻斷聯合療法的潛在候選藥物。因此，我們認為，Tinengotinib靶向特徵的獨特組合代表了一種提高實體瘤免疫檢查點阻斷療效的新作用機制。

業務

Tinengotinib的新機制



縮寫：I/O=免疫療法；IDO=吡咯胺2,3-雙加氧酶；Treg=調節T細胞；CSC=癌症幹細胞；MDSC=骨髓源性抑制細胞；CAF=癌症相關纖維母細胞；ECM=細胞外基質。

資料來源：公司數據

市場機遇與競爭

有關FGFR耐藥膽管癌的市場機遇

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。全球膽管癌患者人數從2019年的約243,400人增至2024年的290,000人。約62%晚期不可切除或轉移性膽管癌患者進行二線治療，32%患者至少接受三線治療。膽管癌是一種侵襲性腫瘤，若不及早治療，會迅速惡化並由於蔓延全身而變成致命。膽管癌目前被認為除非在早期通過手術完全切除，否則無法治癒。由於該疾病的明顯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。對於符合資格各類膽管癌患者，手術包括肝臟移植是主要治療手段，通過新輔助療法或其他術前治療達到進行手術的條件。然而，接受手術及肝臟移植治療的膽管癌患者復發率較高，有圍術期併發症且患者存活率低。具體而言，移植後5年生存率約為30%。對於伴有進展性及／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。如果患者符合基因標誌物（包括但不限於FGFR2、NTRK、MSI-H/dMMR及IDH1）的條件，則可採用靶向治療，這會使治療更加精確。有關膽管癌治療及局限性的更多詳情，請參閱「行業概覽－小分子腫瘤靶向療法－MTK抑制劑的主要適應症－膽管癌」。

業 務

25.2%的膽管癌患者會被發現有FGFR變異（包括融合及重排、點突變及基因擴增），7.4%的膽管癌患者會被發現有FGFR融合和重排。截至最後實際可行日期，FDA已附條件批准兩種FGFR抑制劑（即福巴替尼及佩米替尼）用於膽管癌的治療及一種靶向FGFR的MTK抑制劑（即厄達替尼）用於治療尿路上皮癌。在中國，僅佩米替尼獲國家藥品監督管理局附條件批准用於治療膽管癌。然而，獲批准的FGFR抑制劑及MTK抑制劑無法解決對先前FGFR抑制劑的耐藥性。

在全球範圍內，截至最後實際可行日期，Tinengotinib脫穎而出，成為唯一一個用於治療先前FGFR抑制劑治療已發生疾病進展的膽管癌的註冊臨床階段的候選藥物。詳情請參閱「行業概覽－小分子腫瘤靶向療法－MTK抑制劑的主要適應症－膽管癌－FGFR抑制劑－競爭格局」。

早期研究已表明，幾乎所有患者在接受FGFR抑制劑治療後發生了獲得性耐藥。鑑於Tinengotinib在先前使用FGFR抑制劑疾病發生進展的膽管癌患者的潛在療效，我們相信其能夠滿足此等醫療需求。目前所有已上市用於膽管癌的FGFR抑制劑在FGFR抑制劑藥物抗藥性方面並不與Tinengotinib直接競爭。此外，處於開發階段的FGFR抑制劑缺乏臨床數據證明其在解決FGFR抑制劑抗藥性方面的功效。因此，他們在FGFR抑制劑抗藥性方面也無法與Tinengotinib建立直接競爭關係。

目前，我們已啟動兩項關鍵／註冊臨床試驗以評估Tinengotinib的潛力。具體而言，我們正在進行Tinengotinib的臨床試驗，作為對在過往化療中有進展的膽管癌患者的三線治療的新型FGFR抑制劑。一旦成功，我們將尋求治療FGFR變異、化療及FGFR抑制劑難治性／復發性膽管癌的上市批准。

有關mCRPC的市場機遇

CRPC（去勢抵抗性前列腺癌）的特徵是儘管進行了ADT（雄激素剝奪治療）治療仍出現疾病仍然進展或出現了新的轉移灶。在CRPC中，腫瘤迅速惡化，很可能發生轉移，生存時間中位數相對較短，可用的治療方案有限。目前，CRPC尚無經證實的治療方法，而治療僅旨在延長壽命。內分泌治療聯合療法可暫時減緩前列腺癌的惡化，但通常情況下，患者在一年半至兩年內出現去勢抵抗。CRPC往往帶來不良預後和生活質量下降。過往，CRPC患者的生存期平均估計為12至18個月，視乎轉移性疾病的程度和是否出現症狀而定。

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，全球mCRPC的新增病例數目由2019年的180,500例增至2024年的209,300例。預計該疾病將於2027年增至225,300例，並於2030年進一步增至238,000例。在中國，患前列腺癌的風險正在增加。此外，中國約60%的前列腺癌病例被診斷為晚期或於首次診斷時發生轉移，嚴重影響預後。中國mCRPC的病例數由2019年的43,800例增至2024年的52,700例。預計該數字將於2027年增至59,700例，並於2030年進一步增至67,100例。約77%的mCRPC患者接受一線治療，當中約49%繼續接受二線治療。

Enzalutamide及abiraterone為治療前列腺癌的一組重要療法，亦稱為NHT，亦為現有療法的骨幹治療方法。然而，前列腺癌患者會對這些治療產生抗藥性。目前缺乏普遍滿足二線mCRPC患者的有效小分子靶向治療。因此，仍迫切需要創新的mCRPC治療方法。

截至最後實際可行日期，FDA批准五種小分子靶向療法用於治療mCRPC，國家藥品監督管理局批准五種小分子靶向療法用於治療mCRPC。該等產品均非MTK抑制劑。截至最後實際可行日期，在全球範圍內，有45種小分子靶向療法處於mCRPC II期或後期臨床開發中。在中國，有16種小分子靶向療法處於mCRPC II期或後期臨床開發中。在該等正在開發的靶向療法中，美國有兩種MTK抑制劑正在開發中，而中國僅有一種MTK抑制劑（即Tinengotinib）正在開發中。Tinengotinib是全球首個和唯一一個可能同時抑制FGFR/JAK通路，且針對mCRPC有臨床療效證據的研究藥物。

有關肝細胞癌的市場機遇

根據GLOBOCAN 2022數據，於2022年全球有865,000例肝癌新病例，其中中國佔367,700例原發性肝癌新病例。肝細胞癌佔原發性肝癌的75%至85%，且大多數患者在診斷時已處於晚期。目前，雖然多種靶向單藥療法和PD-1/PD-L1單克隆抗體療法已獲批准作為晚期肝細胞癌的標準治療方案，但PD-1/PD-L1抗體療法的ORR仍僅為15%至20%，而靶向單藥療法容易產生耐藥性。在晚期肝細胞癌的全身治療中，靶向治療與免疫治療相結合正逐漸成為主流。此外，多目標組合已成為克服這些挑戰的關鍵策略。

業 務

有關HER2－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。可以就不同的基因表現和受體狀態進行分類－最常見的是雌激素受體及孕激素受體（統稱HR）以及HER2。HR+是指腫瘤細胞具有雌激素或孕激素的受體，可引發HR+腫瘤的生長。HER2+是指腫瘤細胞產生高水平稱為HER2/neu的蛋白質，而該蛋白質已被顯示為與某些侵襲性乳腺癌相關。HER2－指腫瘤細胞幾乎不會產生HER2/neu蛋白（IHC評分為1+或2+）甚至不會產生HER2/neu蛋白（IHC評分為0）。

根據弗若斯特沙利文的資料，於2019年至2024年，全球HER2－乳腺癌發病例數由1,707,000例增至1,979,100例，預計2027年將達到2,168,000例，並預計於2030年將增至2,396,300例。於2019年至2024年，中國HER2－乳腺癌發病例數由264,200例增至298,900例，預計於2027年將進一步增至318,800例，並預期於2030年將達到337,500例。約65%的HER2－乳腺癌患者接受二線治療，而約45%接受三線治療。在當前的治療指南中，HR+/HER2-乳腺癌的標準一線治療方法是內分泌治療結合CDK4/6抑制劑。疾病進展後，內分泌療法聯合其他靶向療法是標準的二線治療方案，但其有效性有限。

截至最後實際可行日期，FDA批准五種用於治療HR+/HER2－乳腺癌的小分子靶向療法。在中國，國家藥品監督管理局批准七種小分子靶向療法用於治療HR+/HER2－乳腺癌。該等產品均非MTK抑制劑。美國有兩種處於II期或後期臨床開發階段用於治療HR+/HER2－乳腺癌的候選產品（包括Tinengotinib）為MTK抑制劑。在中國，亦有兩種MTK抑制劑處於II期或後期臨床開發階段，用於治療HR+／HER2－乳腺癌。

截至最後實際可行日期，並無已獲FDA或國家藥品監督管理局批准用於治療TNBC的小分子靶向藥物。在美國，Tinengotinib是唯一一個處於II期或後期臨床開發階段的MTK抑制劑。在中國，三種處於II期或後期臨床開發階段用於治療TNBC的候選產品（包括Tinengotinib）為MTK抑制劑。

有關Tinengotinib市場機遇的更多資料，請參閱「行業概覽－小分子腫瘤靶向療法－MTK抑制劑的主要適應症」。

業 務

競爭優勢

*Tinengotinib*的潛在適應症概覽

Tinengotinib靶向三個關鍵通路，包括FGFR/VEGFR、JAK及Aurora。與FGFR的獨特結合模式使Tinengotinib能夠克服多克隆突變，使其靶向FGFR引起的癌症（包括FGFR變異的膽管癌及泛FGFR實體瘤），而關鍵通路的獨特組合使其能夠對多種癌症類型（包括前列腺癌、肝細胞癌、乳腺癌及膽道癌）有效。有關正在進行及計劃進行的Tinengotinib臨床試驗的更多資料，請參閱「一 核心產品：Tinengotinib — 處於註冊臨床階段的獨特MTK抑制劑 — 臨床試驗概要 — Tinengotinib臨床研究概覽」。

在FGFR抑制劑難治性／復發性膽管癌中具有令人鼓舞的療效

根據弗若斯特沙利文的資料，研究表明，接受現有FGFR抑制劑治療而最終發生疾病進展的患者，幾乎全部都是因為發生了FGFR抑制劑獲得性耐藥。自2020年起，數款FGFR抑制劑（包括Incyte Corporation的佩米替尼、QED的英菲格拉替尼（出於戰略考慮而退出）及Taiho Pharmaceutical的福巴替尼）均獲FDA批准用於膽管癌治療，而且於2022年，佩米替尼亦就用於治療膽管癌獲得國家藥品監督管理局的NDA批准。大多數FGFR抑制劑獲得性耐藥可歸因於FGFR2激酶結構域的多克隆突變，如守衛突變V564F、分子制動突變N549K、不可逆抑制劑特異性突變C491S及其他各種突變。

Tinengotinib對FGFR2的抑制能力（按IC₅₀值所示）經由體外激酶檢測測定，包括野生型FGFR2及十一種攜帶獲得性耐藥突變的突變FGFR2。根據弗若斯特沙利文的資料，在酶及基於細胞的檢測中，體外抑制作用基準通常為不超過10nM的IC₅₀。如下表所示，所有IC₅₀值不超過2nM，表明Tinengotinib對十一種臨床發現的與FGFR2抑制劑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。

Tinengotinib對臨床發現的FGFR2主要獲得性耐藥突變的抑制活性

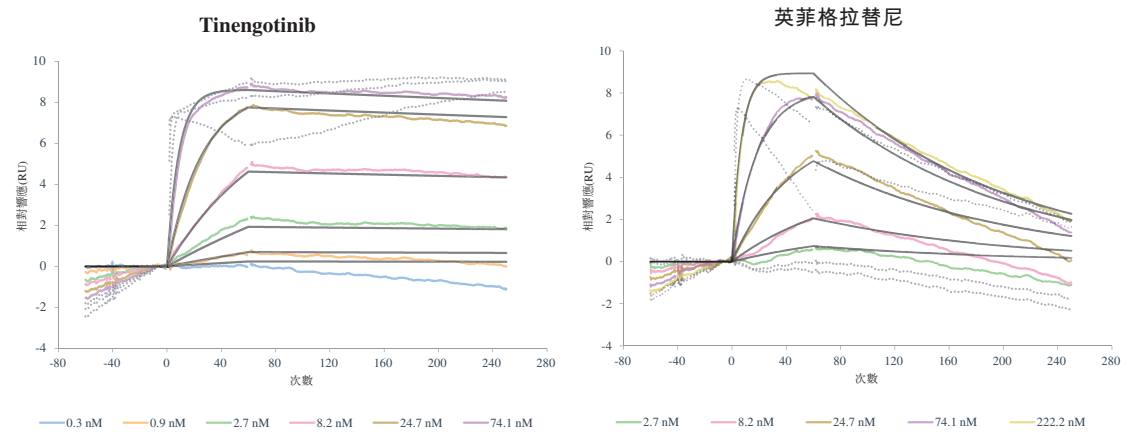
IC ₅₀ , nM	FGFR2	守衛		分子制動				其他				
	WT	V564F	V564I	N549K	E565A	N549H	K641R	L617V	K659M	K714R	C491F	C491S
Tinengotinib	1.52	0.16	1.43	0.42	1.34	0.04	0.33	0.48	0.35	0.48	0.59	0.7

資料來源：公司數據

業務

SPR實驗證明了Tinengotinib與對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研究中，Tinengotinib顯示出的激酶結構域比已獲批的選擇性FGFR1/2/3抑制劑英菲格拉替尼高近兩個數量級。Tinengotinib亦表現出與蛋白質緩慢解離的特點。

對Tinengotinib及英菲格拉替尼與FGFR2激酶結構域的結合相與解離相的SPR分析

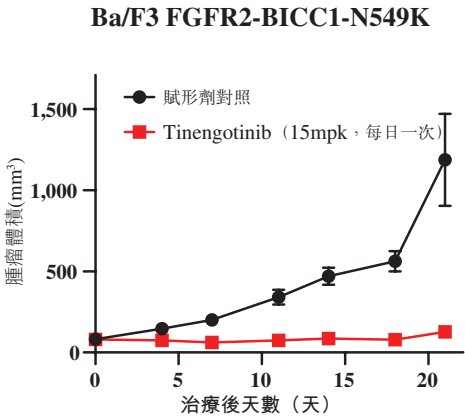


資料來源：公司數據

此外，Tinengotinib對FGFR2突變的抑制活性在一組工程化Ba/F3細胞中得到了證實，其中11個臨床發現的耐藥突變中有七個被引入FGFR2-BICC1，以驅動IL-3非依賴性的細胞增殖。如下表所示，Tinengotinib抑制了所有測試的突變。為進一步評估Tinengotinib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。

Tinengotinib對FGFR2體內及體外表現獲得性耐藥突變的一組工程化Ba/F3細胞的生長抑制活性

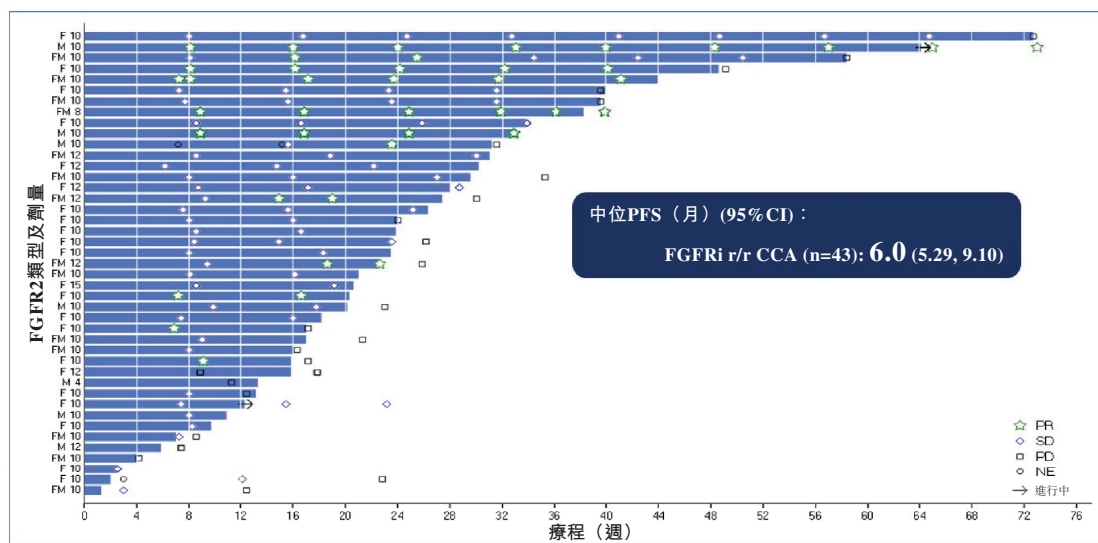
細胞系	Tinengotinib (IC, nM)
Ba/F3-FGFR2-BICC1-N549K	29.2
Ba/F3-FGFR2-BICC1-N549H	18.0
Ba/F3-FGFR2-BICC1-K659N	20.7
Ba/F3-FGFR2-BICC1-E565A	47.5
Ba/F3-FGFR2-BICC1-E565G	88.6
Ba/F3-FGFR2-BICC1-L617M	21.4
Ba/F3-FGFR2-BICC1-V564F	13.9
Ba/F3-FGFR2-BICC1	9.3



資料來源：公司數據

業務

療程泳道圖 (FGFR抑制劑復發／難治性，N=43)



縮寫：M=變異；F=融合／重新安排；PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=病情惡化；NE=無法評估。

資料來源：公司數據

Tinengotinib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。Tinengotinib的結合模式使其遠離激酶結構域獲得性突變殘基。Tinengotinib與鉸鏈區的骨架殘基形成三個氫鍵，令親和力高及結合時間持久。因此，Tinengotinib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。

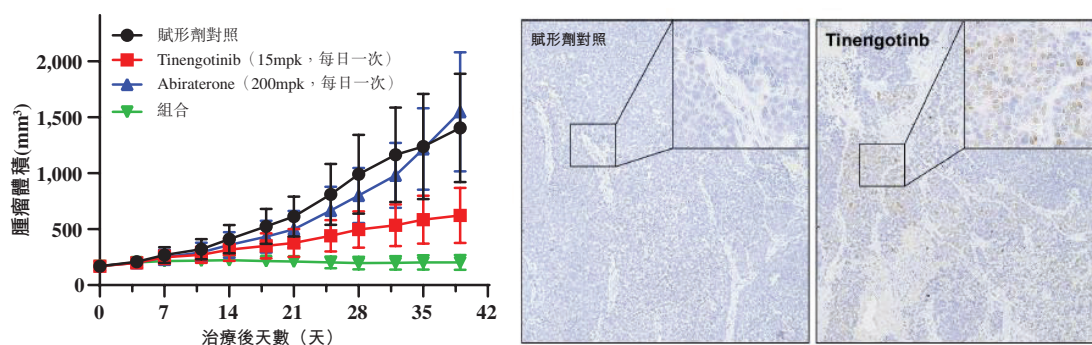
mCRPC－潛在抗腫瘤功效

除膽管癌外，Tinengotinib在mCRPC治療中亦顯示出療效。MSKCC的Charles L. Sawyer博士及其團隊發表了潛在的作用機制研究。Charles Sawyer實驗室發現，激素敏感型前列腺癌細胞的神經內分泌轉分化（亦稱譜系可塑性）是對enzalutamide/abiraterone的關鍵性耐藥機制。該轉分化與FGFR/JAK通路的上調密切相關。FGFR和JAK信號通路的同時抑制，有可能使神經內分泌細胞恢復其原有的激素敏感性狀態。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，Tinengotinib是全球在mCRPC患者中有臨床證據可能能夠同時抑制FGFR/JAK通路的唯一藥物。

業 務

在我們對abiraterone耐藥雄激素受體缺失mCRPC PDX模型的臨床前研究中，使用Tinengotinib治療通過譜系可塑性重塑恢復了對abiraterone的敏感性。在該研究中，我們調查了Tinengotinib單一療法（15mg/kg，每日一次）及其與abiraterone的聯合治療（15mg/kg Tinengotinib+200mg/kg abiraterone，每日一次），相比於安慰劑和abiraterone單藥治療（200mg/kg，每日一次）的比較。一如預期，結果顯示，使用安慰劑和abiraterone單一療法治療的小鼠具有相似的腫瘤生長，反映腫瘤對abiraterone具有耐藥性。Tinengotinib單一療法顯示出顯著的抗腫瘤作用，而其與abiraterone的組合顯示出協同抗腫瘤作用。屍檢結果進一步驗證了作用機制。如下文圖右所示，腫瘤內AR表達通過免疫組織化學檢測，染為棕黃色。免疫組織化學分析顯示，安慰劑組無AR表達且神經內分泌生物標誌物佔優勢，而在Tinengotinib單一療法治療後，腫瘤恢復AR表達。

Tinengotinib對重度治療mCRPC腫瘤內AR復康的體內生長抑制活性

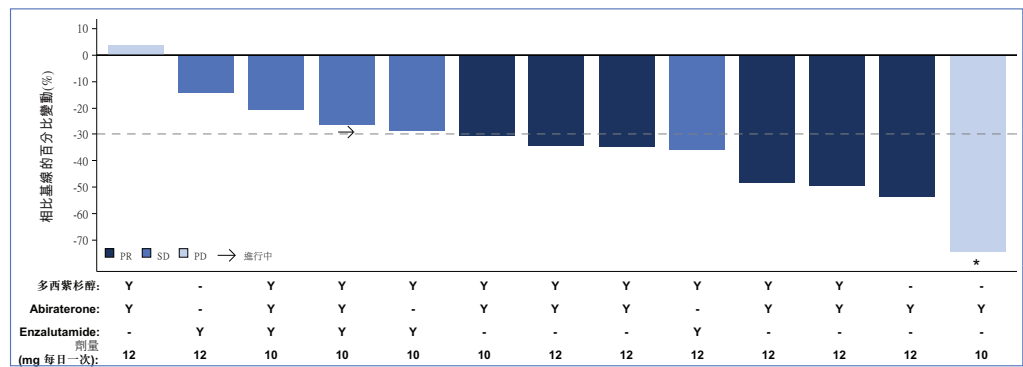


資料來源：公司數據

此外，我們的臨床試驗證實了前景良好的療效。在截至2023年8月28日的美國及中國患者匯總分析中，Tinengotinib單藥治療於既往接受過多線治療的mCRPC患者顯示令人鼓舞的抗腫瘤療效。根據我們的Tinengotinib I期／II期臨床試驗對有可評價療效的22名激素治療耐藥既往接受過多線治療的mCRPC患者進行單藥治療的結果，在13名可評估病變患者中觀察到的初步療效前景良好，ORR為46%及DCR為85%。如以下瀑布圖所示，六名患者達到部分緩解，五名患者達到疾病穩定，超過90%的患者的腫瘤體積縮小，超過60%的患者的腫瘤體積縮小超過30%。令人鼓舞的初步療效值得進一步研究，且Tinengotinib聯合新型激素治療的Ib/II期IIT已在美國與MSKCC合作啟動。此外，我們預計於2025年下半年在中國啟動Tinengotinib聯合新型激素治療的II期臨床試驗。

業 務

mCRPC患者的瀑布圖(N=13)



縮寫：PR：部分緩解；SD：疾病穩定；PD：病情惡化。

附註：

*： 非靶病變加重；出現新的肝病變。

Y： 該名患者在接受Tinengotinib治療前接受docetaxel/abiraterone/enzalutamide治療。

-： 該名患者在接受Tinengotinib治療前未接受docetaxel/abiraterone/enzalutamide治療。

資料來源：公司數據

異質性腫瘤－在作為單藥治療或作為聯合療法的骨幹方面具有高潛力

作為一種獨特的MTK抑制劑，Tinengotinib抑制FGFR/VEGFR、JAK及Aurora激酶，彼等均參與腫瘤細胞增殖、存活、遷移、血管生成及腫瘤免疫。Tinengotinib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腫瘤（例如HER2－乳腺癌）的患者，並聯合免疫療法治療肝細胞癌及膽道癌。

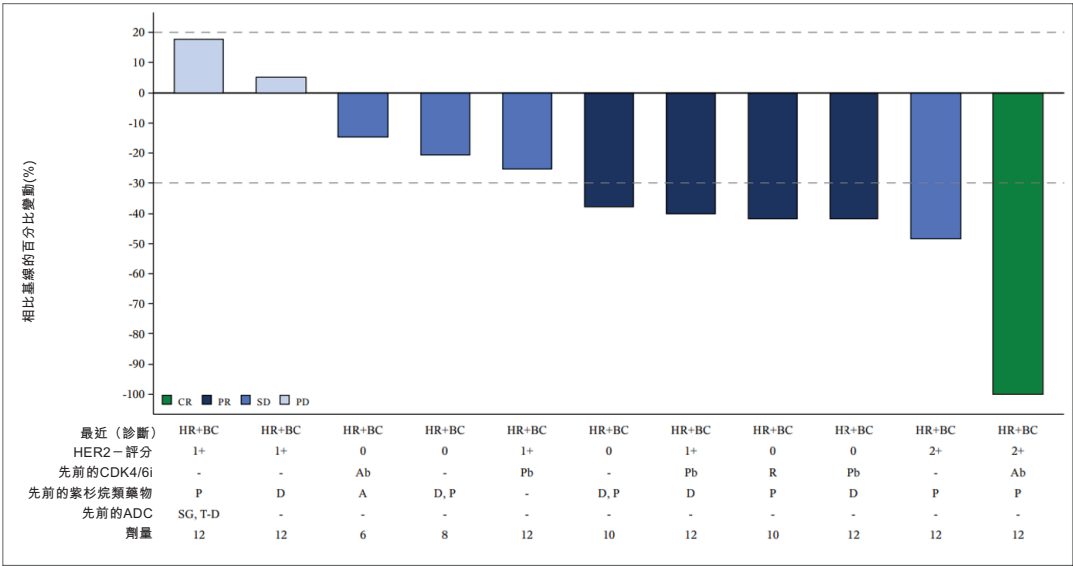
HR+/HER2－作為一種主要亞型，約佔乳腺癌的65%。在當前的治療指南中，HR+/HER2－乳腺癌的標準一線治療方法是內分泌治療結合CDK4/6抑制劑。繼病情惡化後，內分泌療法聯合其他靶向療法是標準的二線治療方案，但其效用有限。我們將考慮繼續在該疾病領域投入資源，以解決重大的臨床需求。

TNBC缺乏雌激素受體和孕激素受體，且為HER2－，是最惡性的乳腺癌亞型，約佔乳腺癌病例的15%，涵蓋具有不同遺傳驅動因子特徵的多個亞型，包括基底樣1亞型中的Aurora激酶，間質和間質幹細胞樣亞型中的FGFR和VEGF信號傳導通路。TNBC是一種侵襲性很強的乳腺癌，生長和擴散速度較快，治療選擇較少，且預後往往更差。目前，化療是TNBC的主要療法，但其療效有限。

業 務

中國和美國的臨床試驗結果顯示，單獨的Tinengotinib治療在經歷過多種治療的HER2－乳腺癌（包括HR+/HER2－乳腺癌及TNBC）患者中，有令人鼓舞的臨床效果。在I期和Ib/II期臨床試驗中，共招募36名轉移性乳腺癌患者接受治療。其中，11名患者屬可評估療效的HR+/HER2－疾病。截至2024年3月30日，接受Tinengotinib單藥治療後，ORR為45%（5/11），臨床受益率（CBR、完全緩解+部分緩解+疾病穩定≥24週）為64%（7/11）及DCR為82%（9/11）。

HR+/HER2－乳腺癌患者的瀑布圖(N=11)



縮寫：CR=完全緩解；PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=病情惡化；BC=乳腺癌。

附註：

CDK4/6i： Pb=帕博西尼；R=瑞博西尼；Ab=阿貝西利；IA=研究性CDK4抑制劑。

紫杉烷類藥物： A=abraxane；D=docetaxel (taxotere)；P=taxol (paclitaxel)。

ADC： 抗體藥物偶聯物。

T-D： Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki；

SG： Sacituzumab govitecan-hziy。

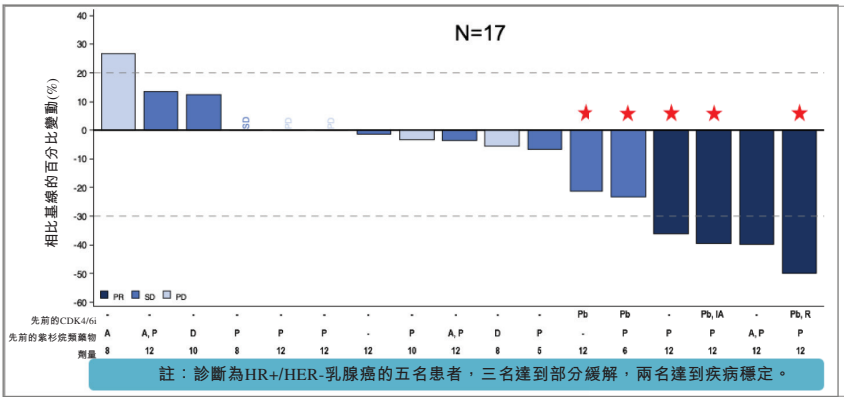
-： 患者並無服用該藥物。

資料來源：公司數據

業 務

截至2023年10月1日，17名患者為可評估療效的TNBC患者。其中，五名TNBC患者初步診斷為HR+/HER2－乳腺癌患者。大部分患者在發展為TNBC前已接受內分泌治療、CDK 4/6抑制劑及化療。Tinengotinib治療後，三名患者達到部分緩解，兩名患者達到疾病穩定，其中ORR為60%及DCR為100%。

TNBC患者的瀑布圖(N=17)



★ 初始診斷為HR/HER2－乳腺癌，最新診斷為TNBC

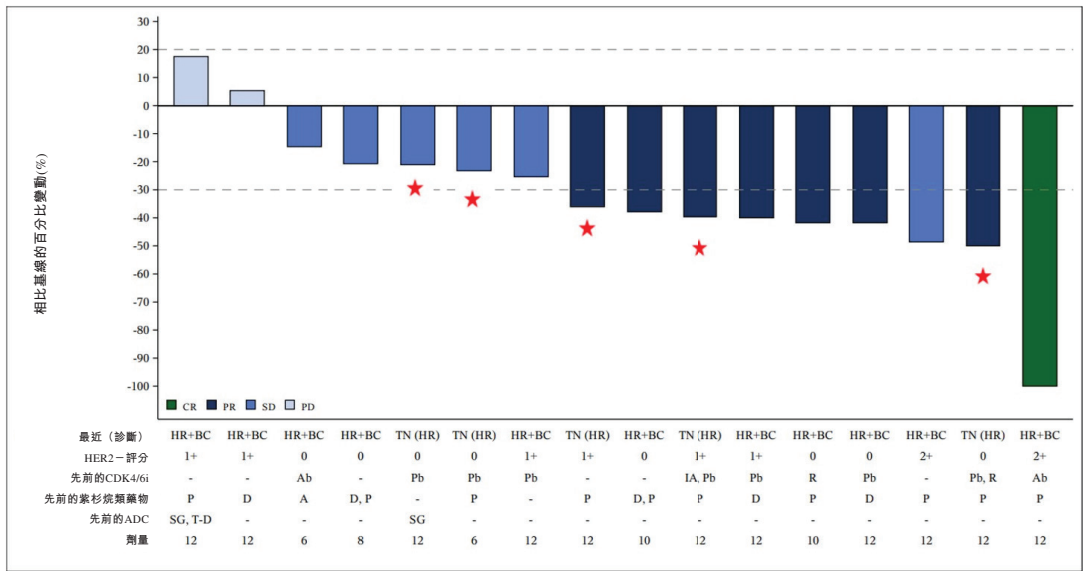
縮寫：Pb=帕博西尼；R=瑞博西尼；IA=研究性CDK4抑制劑；A=abraxane；P=taxol (paclitaxel)；D=docetaxel (taxotere)；CDK4/6i = CDK4/6抑制劑。

資料來源：公司數據

倘我們合併初始診斷為HR+/HER2－的所有16名乳腺癌患者的臨床數據，不論入組Tinengotinib治療前的激素受體評分如何，截至2024年3月30日，我們觀察到的ORR為50% (8/16)及DCR為88% (14/16)。該前景良好的數據值得我們進一步研究初始診斷時以Tinengotinib單獨或聯合其他藥物治療HR+/HER2－乳腺癌患者，然後進行標準治療。由於臨床結果令人鼓舞，我們計劃探索Tinengotinib聯合內分泌療法治療HR+/HER2－乳腺癌。

業 務

最初診斷為HR+/HER2-乳腺癌患者的瀑布圖(N=16)



★ 初始診斷為HR+/HER2-乳腺癌，最新診斷為TNBC

縮寫：CR=完全緩解；PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=病情惡化；BC=乳腺癌；TN=三陰性。

附註：

CDK4/6i： Pb=帕博西尼；R=瑞博西尼；Ab=阿貝西利；IA=研究性CDK4抑制劑。

紫杉烷類藥物： A=abraxane；D=docetaxel (taxotere)；P=taxol (paclitaxel)。

ADC： 抗體藥物偶聯物。

T-D： Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki；SG=Sacituzumab govitecan-hziy。

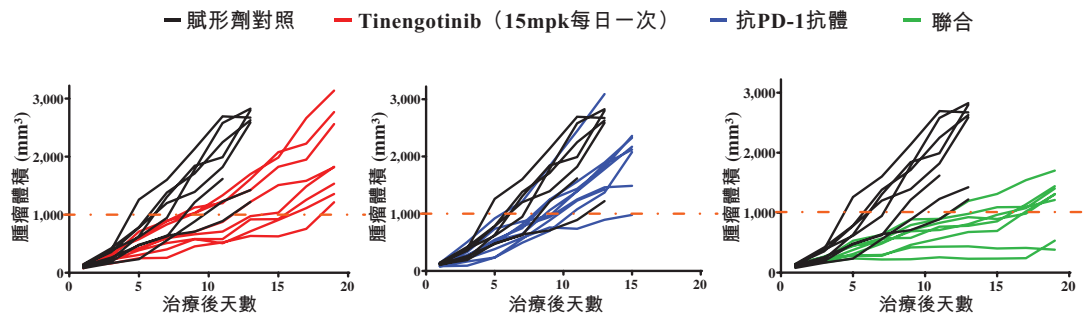
-： 患者並無服用該藥物。

資料來源：公司數據

由於靶向治療和TME調節的新型機制，在臨床前同源腫瘤模型下，Tinengotinib與小鼠抗PD-1抗體聯合時顯示出協同作用。我們已在中國啟動Tinengotinib與羅氏PD-L1抗體(阿替利珠單抗)治療BTC的聯合療法。

業務

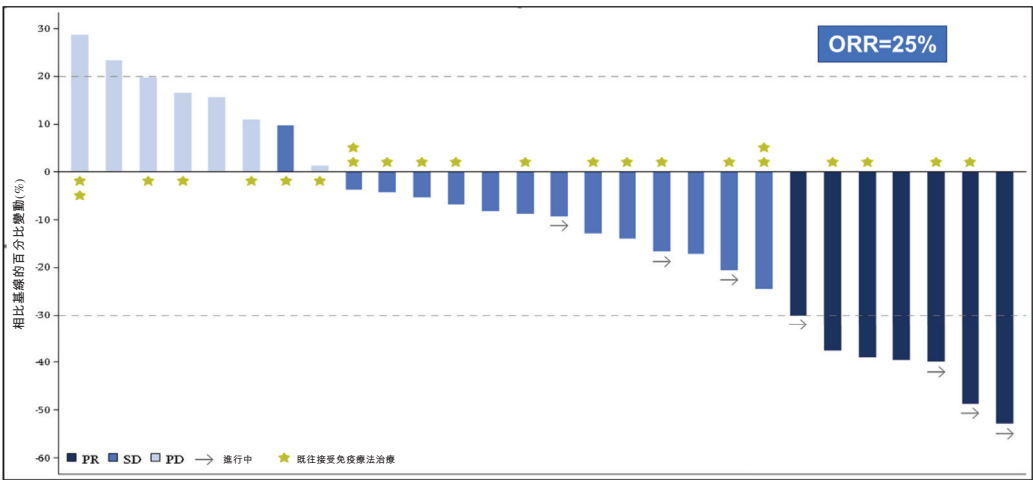
Tinengotinib 抗PD-1 抗體及其聯用在同源CT26模型中的腫瘤生長抑制活性



資料來源：公司數據

我們的臨床研究亦證實其協同潛在抗腫瘤作用。截至2024年9月26日，在我們的Ib/II期臨床試驗中，在28名使用Tinengotinib加阿替利珠單抗治療的CCA患者（所有療效可評估）中，ORR及DCR分別為25.0% (7/28) 及75% (21/28)。

使用Tinengotinib加阿替利珠單抗治療的CCA患者瀑布圖(N=28)



縮寫：PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=病情惡化

資料來源：公司數據

具有FGFR1/2/3變異的實體腫瘤的明確臨床證據

鑒於FGFR1/3及FGFR2的激酶結構域的序列同源性，Tinengotinib被認為與FGFR1/3的結合模式與其對FGFR2的結合模式相似，提示其具有克服FGFR1/3突變的高潛力。

業 務

在我們的臨床前研究中，Tinengotinib對FGFR1和FGFR3的關鍵位點突變表現出了高效性，IC₅₀值等於或小於5 nM，亦對野生型表現出高效性。這些發現支持了Tinengotinib適用於廣泛範圍內具有FGFR1/2/3變異的實體腫瘤，如前列腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌和結腸癌。

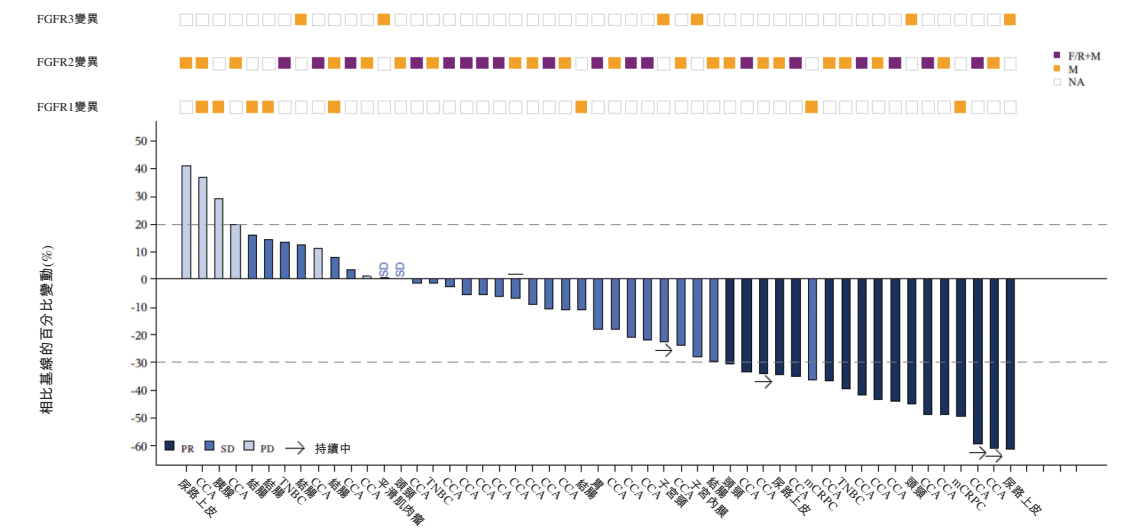
Tinengotinib對FGFR1和FGFR3中獲得性耐藥突變的抑制活性

靶向	FGFR1 WT	FGFR1 V561M	FGFR3 WT	FGFR3 K650E	FGFR3 V555M
Tinengotinib (IC ₅₀ , nM)	2	1.3	5	1.34	3.47

資料來源：公司數據

在來自四項截至2024年2月27日臨床試驗的數據匯總回顧性分析中，共51名患者被記錄或檢測到FGFR 1/2/3突變，包括膽管癌 (N=29)、結腸癌 (N=6)、TNBC (N=3)、前列腺癌 (N=2)、頭頸癌 (N=3)、尿路上皮癌 (N=3)、宮頸癌 (N=1)、子宮內膜癌 (N=1)、胰腺癌 (N=1)、胃癌 (N=1) 及平滑肌肉瘤 (N=1)。中期分析顯示，在六種不同的腫瘤類型中，包括膽管癌、乳腺癌、前列腺癌、尿路上皮癌、結腸癌及頭頸癌，觀察到17/51(33.3%)患者出現部分緩解。DCR為88% (45/51)。中位PFS達到6.9個月。

具有FGFR1/2/3變異的泛腫瘤瀑布圖(N=51)



縮寫：F=融合；R=重排；M=突變；WT=野生型；PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=病情惡化。

資料來源：公司數據

業 務

令人鼓舞的針對肝細胞癌的臨床前抗腫瘤療效

臨床前數據顯示，Tinengotinib表現出令人鼓舞的針對肝細胞癌的抗腫瘤活性。我們在c-myc/N-ras／睡美人原位肝細胞癌模型中評估了Tinengotinib單藥療法（7.5或15 mg/kg QD）的抗腫瘤活性，並將其與陰性對照和陽性對照、侖伐替尼單藥療法（5mg/kg QD）。結果顯示，Tinengotinib表現出明顯的抗腫瘤活性，且呈劑量依賴性，肝臟內白色腫瘤結節的數目顯著減少。

Tinengotinib的令人鼓舞的耐受性

截至2023年9月26日，在多項臨床試驗中，350名晚期實體瘤患者已接受至少一劑Tinengotinib治療，包括295名美國患者及55名中國患者。302名（86.3%）患者報告了TRAE。173名（49.4%）患者出現≥3級TRAE。最常見（≥20%以上）與研究藥物相關的TRAE為高血壓（44.3%）、口腔黏膜炎（26.9%）、腹瀉（24.9%）及掌跖紅腫綜合徵（22.0%）。其中，≥3級研究藥物相關高血壓發生率低於20%，且針對高血壓具有良好臨床管理措施。臨床數據表明，Tinengotinib具有良好的安全性及耐受性，很少發生通常與FGFR抑制劑相關的不良反應，如高磷血症、眼毒性及甲毒性。

晚期實體瘤患者中最常見（≥20%）的TRAE概述

首選術語	所有級別	≥3級
	N (%)	N (%)
高血壓	155 (44.3)	69 (19.7)
口腔黏膜炎	94 (26.9)	21 (6.0)
腹瀉	87 (24.9)	12 (3.4)
掌跖紅腫綜合徵	77 (22.0)	18 (5.1)

資料來源：公司數據

業 務

臨床試驗概要

Tinengotinib 臨床研究概覽

Tinengotinib 的臨床研究概覽概述如下：

NCT/CTR編號	期	地點	研究設計	狀態	主管機關	患者組別	關鍵納入標準
NCT05948475	III (註冊性)	美國； 歐盟； 英國； 韓國； 台灣	隨機、對照、全球多中心研究，以評估口服 Tinengotinib 與醫生選擇在 FGFR 變異、化療和 FGFR 抑制劑難治／復發膽管癌受試者中的療效和安全性	於2023年12月啟動活躍，招募中	FDA、EMA、M H R A、MFDS、台灣食品藥物管理署	A部： Tinengotinib (8mg、10mg) 及醫生選擇 B部： Tinengotinib 選定劑量 (8mg或10mg) 及醫生選擇	- 成人膽管癌患者 - 經組織學或細胞學確認的膽管癌／膽管腺癌，具有影像學證據表明病變無法手術切除或已轉移 - FGFR2 基因融合／重排的文檔記錄 - 受試者必須接受過至少一線化療及僅一種FGFR抑制劑 (佩米替尼、英菲格拉替尼或福巴替尼)

業 務

NCT/CTR編號	期	地點	研究設計	狀態	主管機關	患者組別	關鍵納入標準
CTR20232860	II (關鍵)	中國	開放標籤、多中心研究，以評估口服Tinengotinib片劑在曾經接受過化療及FGFR抑制劑治療失敗或復發的膽管癌患者中的療效和安全性	於2023年11月啟動活躍，招募中	國家藥品監督管理局	不適用	- 成人膽管癌患者 - 經組織學或細胞學確認的膽管癌／膽管腺癌，具有影像學證據表明病變無法手術切除或已轉移 - 受試者必須已接受過一線或兩線的系統化療 - FGFR2基因變異的文檔記錄，且於過往治療恰好接受一種FGFR抑制劑治療失敗
NCT04919642	II	美國	開放標籤、多中心研究，以評估Tinengotinib片劑在成人膽管癌患者中的療效和安全性	於2021年11月啟動並於2024年7月完成	FDA	A1組：過往最少一次FGFR抑制劑治療失敗的FGFR融合 A2組：過往最少一次對FGFR抑制劑有療效反應及由於疾病進展而停止治療的FGFR融合 B組：其他FGFR變異，包括FGFR2突變和FGFR1/3變異 C組：無FGFR變異	- 成人膽管癌患者 - 經至少一線全身化療後，晚期／轉移性或手術無法切除的膽管癌 - 記載的FGFR變異

業 務							
NCT/CTR編號	期	地點	研究設計	狀態	主管機關	患者組別	關鍵納入標準
NCT04742959	Ib/II	美國	Tinengotinib片劑作為單藥治療或聯合療法方案治療晚期實體腫瘤患者的多中心、開放標籤研究	於2021年8月啟動並於2024年12月完成	FDA	A組：晚期實體腫瘤 ⁽¹⁾ B組：HER2－乳腺癌 ⁽²⁾ C組：晚期實體腫瘤 ⁽³⁾	• 成人癌症患者 • 沒有標準治療的局部晚期或轉移性實體腫瘤
CTR20212760	Ib/II	中國	Tinengotinib片劑作為單藥治療或聯合療法方案治療晚期實體瘤患者或作為聯合療法方案治療膽道系統癌症及HER2－乳腺癌(包括TNBC)的多中心、開放標籤研究	於2022年4月啟動並於2024年12月完成	國家藥品監督管理局	A組：晚期實體腫瘤 B組：BTC C組：TNBC	• 成人癌症患者 • 沒有標準治療的局部或轉移性晚期實體腫瘤BTC/TNBC
NCT03654547/ CTR20190522	I	美國及中國	晚期實體腫瘤及三陰性乳腺癌的成人患者的首次人體多中心、開放標籤研究	於2019年1月啟動並於2023年12月完成	FDA及國家藥品監督管理局	劑量逐步遞增組別：晚期實體腫瘤 劑量擴展組別：TNBC及選擇的晚期腫瘤	• 成人癌症患者 • 無標準治療的局部晚期或轉移性實體腫瘤
NCT04705922	I	美國	健康志願者的單中心、開放標籤、三交叉、隨機進食效應及相對生物利用度研究	於2020年12月啟動並於2021年3月完成	FDA	不適用	• 18至64歲的成人健康受試者 • BMI：18-32公斤／平方米，體重最少50公斤 • 由研究者確定的健康狀況

附註：

- (1) 評估Tinengotinib片劑對晚期實體腫瘤患者的安全性和耐受性；
- (2) 評估Tinengotinib片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合療法對轉移性HER2－乳腺癌患者（包括TNBC）的安全性和耐受性；
- (3) 描述Tinengotinib片劑在不同劑量下對晚期實體腫瘤患者的臨床PK特徵。

業 務

Tinengotinib是一種獨特的新型MTK抑制劑。該化合物的臨床開發尚無先例。因此，我們調查了Tinengotinib於多個臨床試驗中治療若干適應症的療效，以為完全探索其潛力而累積臨床數據。據此，我們根據獲得的臨床結果簡化了Tinengotinib的適應症，從而延長了完成具有優化試驗設計的臨床試驗的時間。該等臨床試驗為Tinengotinib在FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者中的先發競爭優勢奠定了堅實的基礎，可望顯著提高其科學及商業價值。

此外，在藥物開發過程中，我們須遵守有關臨床藥物開發的新規則及法規，例如FDA於2021年發起的「Project Optimus」及FDA於2023年實施的「支持腫瘤治療加速批准的臨床試驗考慮 (Clinical Trial Considerations to Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics)」。

具體而言，該兩項規則的實施均影響試驗方案的設計。「Project Optimus」特別提出在註冊臨床試驗前或期間優化藥物劑量的要求，令我們在註冊臨床試驗中增加劑量優化設計。「支持腫瘤治療加速批准的臨床試驗考慮」官方建議使用隨機臨床試驗以獲得全部上市批准。為避免於獲得有條件批准後進行驗證試驗的需要，我們將試驗設計調整為隨機對照註冊臨床試驗，旨在直接獲得全面的上市批准。因此，該等因素影響了Tinengotinib的開發時間。

Tinengotinib在成人膽管癌患者中的註冊性III期研究(NCT05948475)

試驗設計。這是一項隨機、對照、全球多中心、III期研究，以評估口服Tinengotinib與醫生選擇在FGFR變異、化療和FGFR抑制劑難治／復發膽管癌受試者中的療效和安全性。該項試驗將在美國、韓國、英國、歐盟八國及台灣進行，分為兩個部分：A部及B部。將招募約200名受試者。符合條件的受試者將按2:2:1的比例隨機分配到A部的Tinengotinib 8mg QD組、Tinengotinib 10mg QD組或醫生選擇組；及符合條件的受試者將按2:1的比例隨機分配到推薦的B部劑量或B部的醫生選擇組。

A部的主要臨床終點是不良事件的發生率、持續時間及嚴重程度。次要臨床終點包括ORR及DOR。B部的主要臨床終點是經BICR評估的PFS。次要臨床終點包括根據RECIST第1.1版本的OS、ORR、DOR及PFS。

試驗狀態。我們已於2023年7月獲得FDA的監管批准以進行本研究，並於2023年12月招募了第一位患者。目前，該試驗在進行中。

業 務

Tinengotinib在成人膽管癌患者中的關鍵II期研究(CTR20232860)

試驗設計。這是一項關鍵、開放標籤、單臂、多中心II期研究，以評估口服Tinengotinib片劑在曾接受過化療及FGFR抑制劑治療失敗或復發的膽管癌患者中的療效和安全性。該研究將在中國超過30個臨床試驗中心進行。將招募約50名受試者。符合條件的受試者將口服Tinengotinib 10mg QD作為初始劑量，在21天週期中持續治療，直到確認疾病進展、無法耐受的毒性、死亡或撤回同意為止。

主要臨床終點是經BICR評估的ORR。次要臨床終點包括研究者評估的PFS、OS、ORR、DCR、DOR以及不良事件的發生率、持續時間和嚴重程度。

試驗狀態。我們已於2023年7月獲得國家藥品監督管理局的監管批准以進行本研究，並於2023年11月招募了第一位患者。目前，該試驗在進行中。

Tinengotinib聯合療法治療晚期肝細胞癌患者的II期研究

試驗設計。這是一項開放標籤、多中心、II期臨床研究，以評估卡度尼利單抗或依沃西單抗聯合Tinengotinib或Tinengotinib單藥治療在不適合進行根治性手術或局部治療，或在手術切除或局部治療後出現疾病進展的晚期肝細胞癌患者的療效、安全性、PK特徵和免疫原性。該研究將在中國進行，計劃招募約70至100名患者。

研究治療階段包括安全引入階段及擴展階段。安全引入階段包括兩個研究隊列：一個隊列接受卡度尼利單抗加Tinengotinib，另一個接受依沃西單抗加Tinengotinib，兩者同時進行。在為期21天的DLT觀察期間，每個隊列將招募三至六名晚期肝細胞癌患者採用「3+3」劑量遞增設計以進行安全性評估。一旦任何隊列的DLT評估完成，相應的治療方案將進入擴展階段。

該研究的主要目的為評估卡度尼利單抗或依沃西單抗聯合Tinengotinib或Tinengotinib單藥治療晚期肝細胞癌的療效。次要目標包括研究卡度尼利單抗或依沃西單抗聯合Tinengotinib或Tinengotinib單藥療法治療晚期肝細胞癌患者的安全性、耐受性、PK及免疫原性。

試驗狀態。我們於2025年2月獲得國家藥品監督管理局的IND批准以進行本臨床試驗。我們預計於2025年下半年啟動試驗。

業 務

Tinengotinib在成人膽管癌患者中的II期研究(NCT04919642)

試驗設計。這是一項開放標籤、多中心II期研究，以評估Tinengotinib片劑在成人膽管癌患者中的療效和安全性。該試驗於美國進行。研究的主要目標為評估Tinengotinib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，這些膽管癌患者有：(i)既往FGFR抑制劑治療失敗的且攜帶FGFR2融合的(A1組)；(ii)既往FGFR抑制劑治療有反應但因疾病進展而終止治療且攜帶FGFR2融合的(A2組)；(iii)其他FGFR變異的(B組)；及(iv)無可檢測到的FGFR變異的腫瘤(C組)。

主要終點是膽管癌患者的ORR。已對入組接受治療的患者的FGFR變異進行回顧性分析。

試驗狀態。該試驗已於2024年7月完成。

研究結果。截至2024年4月，招募了55名膽管癌患者，其中A1組18名，A2組11名，B組13名，C組13名。58.2%的招募患者曾接受過至少三線治療，50.9%的患者ECOG評分為0。在42名具有FGFR變異的患者中，78.6%曾接受過至少一種FGFR抑制劑治療。

安全性概況。55名接受治療的患者中，最常見的3級TEAE(發病率 $\geq 10\%$)是高血壓(32.7%)、腹痛(12.7%)、掌跖紅腫綜合徵(12.7%)及口腔黏膜炎(10.9%)。未觀察到5級TRAE。

療效概況。結果顯示，攜帶FGFR2變異且先前的FGFR抑制劑治療失敗的膽管癌患者(A1組)中，其DCR為100%；攜帶FGFR2變異且對先前的FGFR抑制劑有後天抗藥性的膽管癌患者(A2組)中，其DCR為90%。總體而言，在攜帶FGFR2變異且對FGFR抑制劑有原發性或後天性抗藥性的膽管癌患者(A1+A2組)中觀察到DCR為96.2%；在攜帶FGFR變異(FGFR2除外)的膽管癌患者(B組)中觀察到DCR為84.6%；及在FGFR廣泛類型膽管癌患者(C組)中觀察到DCR為66.7%。

結論。Tinengotinib對FGFR2融合膽管癌和曾接受過FGFR抑制劑治療的非融合FGFR變異膽管癌顯示出有前景的臨床益處。Tinengotinib相關的毒副反應是可以管理的。

業 務

Tinengotinib在晚期實體瘤患者中的Ib/II期研究(NCT04742959)

試驗設計。這是一項Tinengotinib片劑作為單藥治療或聯合療法方案治療晚期實體腫瘤患者的Ib/II期多中心、開放標籤研究。該試驗在美國進行。研究包括三組：A組是Tinengotinib片劑單藥的研究，B組是Tinengotinib片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合療法的研究，而C組是評估Tinengotinib片劑單藥治療（以每日一次或每日兩次給藥，每日總劑量為5 mg至12 mg）於晚期實體瘤受試者中的安全性、耐受性、PK及初步療效的研究。

入組A組的患者適應症包括轉移性膽管癌、HER2－乳腺癌（包括TNBC）、膀胱癌、SCLC、前列腺癌、甲狀腺癌、肉瘤、胃癌、膽囊癌及其他晚期實體瘤。根據Ib期的初步療效結果，II期將招募選定適應症的其他患者，以評估Tinengotinib單藥治療的療效。

入組B組的患者可能患有浸潤性HER2－乳腺癌（包括TNBC）。Ib期將是一項Tinengotinib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RP2D。II期將招募更多患有轉移性HER2－乳腺癌的患者，以進一步評估聯合療法的療效。

主要目標為：(1) Ib期A組：旨在評估Tinengotinib片劑（12mg，每日一次）於患有晚期實體瘤的受試者中的安全性及耐受性；(2) Ib期B組：旨在評估Tinengotinib片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合治療於患有轉移性HER2－乳腺癌（包括TNBC）的受試者中的安全性及耐受性；(3) C組：旨在評估每日總劑量範圍介乎5mg至12mg每日一次或每日兩次給藥的Tinengotinib片劑於晚期實體瘤受試者中的安全性及耐受性；(4) C組：旨在描述每日總劑量範圍介乎5mg至12mg每日一次或每日兩次給藥的Tinengotinib片劑於晚期實體瘤受試者中的臨床PK特徵。次要目標是：(1) II期A組：旨在評估Tinengotinib於患有晚期實體瘤的受試者中的初步療效；(2) II期B組：旨在評估Tinengotinib與白蛋白結合型紫杉醇聯合治療於患有轉移性HER2－乳腺癌（包括TNBC）的受試者中的初步療效；(3) C組：旨在評估每日總劑量範圍介乎5mg至12mg每日一次或每日兩次給藥的Tinengotinib片劑於晚期實體瘤受試者中的初步療效；(4)旨在描述Tinengotinib片劑的臨床PK特徵。

主要安全性終點將通過以下參數進行評估：不良事件、臨床實驗室檢查、體檢、生命體徵、體重及12導聯心電圖。劑量遞增組別的主要安全終點為DLT。次要療效終點為ORR、DCR、DOR、PFS及OS。次要PK終點為 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 V_{ss} 、 V_{ss}/F 、CL或CL/F、 C_{min} 、 C_{ave} 及%波動。

業 務

試驗狀態。我們於2021年8月啟動該研究，並於2024年12月完成該研究。截至2023年4月3日，已招募並治療177名實體瘤患者，包括單藥治療組別的172名。這些入組患者患有FGFR變異的膽管癌、mCRPC、HER2－乳癌或泛FGFR變異的實體腫瘤。基於mCRPC及HER2－乳癌受試者中觀察到的初步療效，故已招募更多患者以進一步評估Tinengotinib單藥治療的療效。截至2023年10月1日，已在聯合療法組別招募6名患者。

安全性概況。127/172 (73.8%)的患者在單藥治療組中被報道有出現Tinengotinib TRAE。63名(36.6%)為1-2級，62/172 (36.0%)為3級，2/172 (1.2%)為4級(大腸穿孔，谷丙轉氨酶／谷草轉氨酶升高)，概無5級TRAE報告。常見的TRAE ($\geq 10\%$)為高血壓(32.0%)、口腔黏膜炎(22.1%)、腹瀉(16.3%)、掌跖紅腫綜合徵(14.0%)、噁心(12.8%)及疲勞(10.5%)。所有六名(100%)接受Tinengotinib與白蛋白結合型紫杉醇聯合治療的患者均有TRAE。其中16.7%為1級，66.7%為3級，並無4級TRAE，1例為5級(肺出血)。Tinengotinib與白蛋白結合型紫杉醇聯合使用的常見TRAE ($\geq 20\%$)為嗜中性粒細胞計數減少／嗜中性白血球減少症(50.0%)、口腔黏膜炎(50.0%)、高血壓(33.3%)、低鈉血症(33.3%)、低鉀血症(33.3%)及噁心(33.3%)。

療效概況。在Tinengotinib單藥治療組別的124名療效可評估患者中，ORR及DCR分別為15% (18/124)及65% (80/124)。所有腫瘤緩解均為部分緩解。在25% (31/124)的患者中觀察到臨床受益(完全緩解+部分緩解+疾病穩定 ≥ 6 個月)，包括膽管癌、前列腺癌、HR+/HER2－乳腺癌、TNBC、卵巢癌、鱗狀口咽癌、輸卵管癌、尿路上皮癌、宮頸癌、膀胱癌、子宮內膜癌、平滑肌肉瘤、十二指腸癌、黑色素瘤、結腸癌及肺癌。膽管癌的ORR為18% (3/17)，其中FGFR變異膽管癌患者的ORR達40% (2/5)。在FGFR變異膽管癌患者中，80%(4/5)曾接受過FGFR靶向治療。前列腺癌、HR+/HER2－乳腺癌及TNBC的ORR分別為50% (5/10)、33% (2/6)及38% (3/8)。六名乳腺癌患者接受了Tinengotinib及白蛋白結合型紫杉醇的聯合治療，100%的患者腫瘤體積縮小，一名患者達到部分緩解，三名患者達到疾病穩定。

結論。與首次人體研究相比，Tinengotinib單藥治療具有良好的耐受性，且沒有新的安全性信號。初步PK分析顯示，就幾何平均 $C_{max, ss}$ and $AUC_{0-24h, ss}$ 而言，每日一次5mg至每日一次12mg的暴露量呈線性增加。每日一次與每日兩次的暴露量並無顯著差異。在既往接受過大量治療的實體瘤(包括但不限於前列腺癌、HR+/HER2－乳腺癌、TNBC及膽管癌(包括先前已接受過FGFR靶向治療的FGFR2變異的膽管癌))患者中觀察到Tinengotinib單藥治療的令人鼓舞的抗腫瘤活性。

業 務

Tinengotinib在晚期實體瘤（包括BTC及HER2－乳腺癌）的Ib/II期研究（CTR20212760）

試驗設計。這是一項Tinengotinib片劑作為單藥治療或聯合療法方案治療晚期實體瘤患者或作為聯合療法方案治療BTC及HER2－乳腺癌（包括TNBC）的多中心、開放標籤研究。該試驗在中國進行。

該研究由三組組成：(i) A組為一項Tinengotinib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、SCLC、HER2－乳腺癌（包括TNBC）、膀胱癌、前列腺癌、甲狀腺癌、胃癌、膽囊癌及其他晚期實體瘤）患者將入組接受每日一次的Tinengotinib片劑，以評估安全性及初步療效；(ii) B組為一項Tinengotinib片劑與阿替利珠單抗注射液（Tecentriq®）聯合療法的研究。約12至18名BTC患者將入組以21天為週期接受Tinengotinib片劑及阿替利珠單抗靜脈注射，以評估安全性及初步療效；(iii) C組為一項Tinengotinib片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合療法的研究。約12至18名晚期TNBC患者將入組接受Tinengotinib片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合療法，以評估安全性及初步療效。

根據Ib期及過往臨床試驗的初步療效結果，每組新增患者將入組研究的II期部分，以評估Tinengotinib片劑單藥治療或聯合療法的療效。

主要目標為：(1) Ib期A組：旨在評估Tinengotinib片劑於晚期實體瘤受試者中的安全性及耐受性，並探索MTD及／或RP2D；(2) Ib期B組：旨在評估Tinengotinib片劑與阿替利珠單抗注射液（Tecentriq®）聯合療法的安全性及耐受性，並探索MTD及／或RP2D；(3) Ib期C組：旨在評估Tinengotinib片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合療法於轉移性HER2－乳腺癌（包括TNBC）受試者中的安全性及耐受性，並探索MTD及／或RP2D。次要目標是A組、B組和組C將分別評估初步療效。

主要安全性終點將通過以下參數進行評估：不良事件、臨床實驗室檢查、體檢、生命體徵、體重及12導聯心電圖。劑量遞增組別的主要安全性終點為劑量限制性毒性（DLT）。次要療效終點為ORR、DCR、DOR、PFS及OS。次要PK終點為 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 V_{ss} 、 V_{ss}/F 、CL或CL/F、 C_{min} 、 C_{ave} 及%波動。

試驗狀態。我們於2022年4月啟動試驗，並於2024年12月完成試驗。截至2023年9月8日，50名實體瘤患者已入組並接受單藥治療（A組）。根據在Ib期A組及全球數項研究中在FGFR變異膽管癌、mCRPC、泛FGFR變異晚期實體瘤受試者中觀察到的初步療效，針對FGFR變異膽管癌、mCRPC、泛FGFR變異晚期實體瘤的II期組別已開放以

業 務

供入組 (A組)。截至2024年9月26日，31名患者已入組B組的劑量遞增 (Ib期) 及接受Tinengotinib加阿替利珠單抗治療。基於令人鼓舞的療效數據，Tinengotinib加阿替利珠單抗治療BTC的II期臨床試驗經已進行。無患者入組C組。

安全性概況。

- A組：單藥治療組中報告有49/50 (98.0%)的患者出現Tinengotinib相關不良事件。20/50 (40.0%)為1-2級、28/50 (56.0%)為3級、1/50 (2.0%)為4級，並無報告有5級TRAE。常見 ≥ 3 級TRAE($\geq 5\%$)為高血壓、白細胞計數下降、貧血、中性粒細胞計數減少、血小板減少、蛋白尿及掌跖紅腫綜合徵。
- B組：在劑量遞增階段未觀察到DLT。31名(100%)患者被報告有發現TRAE，20名患者出現3級或以上TRAE。並無觀察到5級TRAE。最常見的TRAE (3或4級，發病率 $\geq 5\%$)包括高血壓、血小板減少、中性粒細胞數目減少、掌跖紅腫綜合症、腹瀉、肝脂肪酶增加。

療效概況。

- A組：在39名接受Tinengotinib單藥治療的療效可評估患者中，中位PFS已達到5.7個月。對於患有可測量靶病變的31名療效可評估患者，ORR及DCR分別為19% (6/31)和84%(26/31)。觀察到在患有膽管癌、前列腺癌及尿路上皮癌的六名患者中有部分緩解。在所有膽管癌患者 (8名FGFR變異患者，4名非FGFR變異患者) 中，ORR為33% (4/12)及DCR為83% (10/12)。對四名於攜帶FGFR2融合的膽管癌患者，ORR為75%及DCR為100%。兩名先前接受過FGFR抑制劑治療的應答者的腫瘤縮小了44%和32%。另一名先前未接受過FGFR抑制劑治療的應答者的腫瘤縮小81%。
- B組：在31名接受Tinengotinib加阿替利珠單抗治療的入組患者 (所有療效可評估) 中，中位PFS已達到4.1個月。ORR及DCR分別為22.6% (7/31) 及74.2% (23/31)。在28名CCA患者中，ORR及DCR分別為25.0% (7/28)及75.0% (21/28)，而mPFS達5.7個月。不論過往免疫檢查點抑制劑療程如何，均觀察到類似的療效。

業 務

結論。 Tinengotinib單藥治療在中國患者中具有良好的耐受性，每日一次10 mg被選為RP2D。在既往接受過大量治療的實體瘤患者中觀察到，Tinengotinib單藥治療的療效令人鼓舞，尤其是在先前接受過FGFR抑制劑治療的攜帶FGFR2變異的膽管癌患者中。此外，Tinengotinib結合阿替利珠單抗的聯合療法在中國BTC患者中的耐受性良好且安全性可控。該結果支持進一步研究評估 Tinengotinib 與免疫檢查點抑制劑聯合治療過往接受過免疫治療的 BTC 患者的安全性及有效性。

Tinengotinib在晚期實體瘤患者中的I期首次人體研究(NCT03654547/CTR20190522)

試驗設計。 此為一項在美國和中國進行的開放標籤、首次人體的I期研究，招募患有晚期TNBC和其他晚期實體瘤的成年患者。該研究包括兩期：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 Tinengotinib劑量組。劑量擴展階段，12mg劑量組共招募8例受試者。截至數據截止日期2022年3月15日，有48名患者已被納入該研究進行治療。

該研究的主要目的是確定Tinengotinib作為單一藥劑於晚期實體瘤成年患者口服給藥時的MTD、劑量擴展推薦劑量、最佳生物劑量及／或劑量限制性毒性。該研究的次要目的是評估Tinengotinib的安全性和耐受性、描述Tinengotinib臨床PK特徵，並評估Tinengotinib在晚期實體瘤患者中的初步療效。

試驗狀態。 我們於2018年9月及2019年2月分別自FDA及國家藥品監督管理局取得IND批准，並於2019年1月在美國招募首名試驗患者。該試驗已於2023年12月完成。

安全性概況。 總體而言，Tinengotinib的耐受性良好。該等毒性反應多為1級及2級，尚無報告與藥物相關的4至5級毒性反應。

在劑量遞增及劑量擴展組別中合共48名接受Tinengotinib治療且安全性可評估的受試者中，41名受試者(85.4%)發生研究藥物相關TEAE。最常見的研究藥物相關TEAE (≥20%) 為高血壓(50%)、腹瀉(33.3%)、掌跖紅腫綜合徵(29.2%)、口腔黏膜炎(29.2%)、噁心(22.9%)及嘔吐(20.8%)。21名受試者(43.8%)發生藥物相關3級TEAE，包括高血壓(27.1%)、口腔黏膜炎(4.2%)、腹瀉(2.1%)、掌跖紅腫綜合徵(2.1%)及噁心(2.1%)。未有報告藥物相關4級或5級TEAE。最常見的研究藥物相關TEAE (即高血

業 務

壓)，與Tinengotinib的抗血管生成作用一致。其他常見的研究藥物相關TEAE已在泛FGFR抑制劑類中得到廣泛報告。然而，接受過Tinengotinib治療的患者很少有報告出現其他泛FGFR抑制劑的某些常見TEAE（如高磷血症、眼毒性或甲毒性）。

療效概況。48名受試者中有43名已接受至少一劑Tinengotinib並至少已進行一次基線後掃描（劑量遞增，n=36；劑量擴展，n=7），可評估腫瘤反應。7名受試者（16.3%）達到部分緩解，包括3名膽管癌受試者（8 mg、10 mg及12 mg劑量）、2名HR+/HER2－乳腺癌受試者（10 mg及12 mg劑量）、1名TNBC受試者（12 mg劑量）及1名CRPC受試者（12 mg劑量）。23名受試者（53.3%）達到疾病穩定（SD），其中6名受試者（14.0%）疾病穩定持續≥24週。

結論。總之，I期臨床試驗得出的初步安全性及療效數據支持繼續進行Tinengotinib的人體臨床研究。初步療效數據表明，Tinengotinib對膽管癌、TNBC、前列腺癌及其他適應症患者具有潛在臨床益處。

Tinengotinib片劑在健康志願者中的I期研究(NCT04705922)

試驗設計。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Tinengotinib片劑藥代動力學的影響，並確定Tinengotinib片劑與Tinengotinib膠囊在成人健康志願者體內的相對生物利用度。

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名受試者。在每個劑量組中，受試者將經歷一個基線／篩選期，三個治療期。於各治療期間，受試者將於第1天被送入臨床科室，在臨床科室停留11晚／12天，並於第11天出來。受試者將於第1天單次給藥口服Tinengotinib，方式為在進食條件下口服Tinengotinib片劑，在禁食條件下口服Tinengotinib片劑，或在禁食條件下口服Tinengotinib膠囊，並在至少14天的沖洗期後進行交叉給藥。已從所有研究受試者上收集用於製作Tinengotinib血漿濃度－時間曲線的血液樣本。

該研究的主要目標是評估在成人健康志願者單次口服藥物後，食物對Tinengotinib片劑藥代動力學的影響，並確定成人健康志願者空腹服用Tinengotinib片劑與Tinengotinib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Tinengotinib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。

試驗狀態。該試驗於2020年12月啟動並於2021年3月完成。

業 務

安全性概況。 Tinengotinib片劑及／或膠囊於各治療期間單次給藥。所有健康受試者對指定的治療均耐受良好。並無嚴重不良事件的報告。無≥CTCAE 3級不良事件發生。未發生與研究藥物相關的臨床意義的實驗室異常。報告中最常見的研究藥物相關不良事件是輕度高血壓。高血壓的發生與Tinengotinib抗血管生成作用一致。健康受試者報告的常見不良事件與TT420X2101 (NCT03654547/CTR20190522)研究中實體瘤成年患者報告的常見不良事件一致。

結論。 PK結果顯示Tinengotinib膠囊與Tinengotinib片劑製劑的PK相當，且不受食物影響。Tinengotinib片劑或膠囊在健康志願者體內的耐受性良好。

臨床開發計劃

我們正在為Tinengotinib執行全面的全球臨床開發計劃，針對一系列瘤種的適應症。我們計劃將Tinengotinib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三線膽管癌患者。與此同時，我們將擴展到其他適應症，如mCRPC、HCC、HER2－乳腺癌（包括TNBC）以及具有FGFR1/2/3變異的患者。我們亦計劃探索Tinengotinib與若干標準治療或免疫療法的聯合療法，以治療各種實體瘤。目前，我們的整體策略是優先在中國進行臨床開發工作，並有意利用該等試驗所產生的臨床數據，審慎決定Tinengotinib在美國的進一步臨床開發計劃。

截至最後實際可行日期，FDA附條件批准了兩種FGFR抑制劑，國家藥品監督管理局附條件批准了一種FGFR抑制劑，用於治療膽管癌。儘管如此，已批准的FGFR抑制劑無法解決藥物耐藥性。詳情請參閱「行業概覽－小分子腫瘤靶向療法－MTK抑制劑的主要適應症－膽管癌－FGFR抑制劑－競爭格局」。由於Tinengotinib有能夠克服相關限制的潛力，我們擬加快Tinengotinib的臨床試驗，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	單藥治療／聯合療法	臨床試驗階段	地點	現況／里程碑預告
膽管癌	單藥治療	關鍵II期 (CTR20232860)	中國	於2025年下半年完成試驗，其後提交NDA ⁽¹⁾
		註冊III期 (NCT05948475)	美國、歐盟、 韓國、英國 及台灣	於2026年下半年完成患者招募

業 務

適應症	單藥治療／聯合療法	臨床試驗階段	地點	現況／里程碑預告
mCRPC	聯合療法 (+NHT)	Ib/II期(IIT) (NCT06457919)	美國	試驗於2024年8月啟動
	聯合療法 (+NHT)	II期 (不適用)	中國	於2025年下半年啟動試驗
HCC	聯合療法 (+卡度尼利 單抗或依沃西單抗)	II期 (不適用)	中國	於2025年下半年啟動試驗
HER2-乳腺癌	聯合療法	Ib期(NCT04742959及 CTR20212760)	美國及中國	Ib/II期試驗的Ib期已於2024年12月完成。臨床時間表待定
BTC ⁽²⁾	聯合療法 (+抗PD-L1 抗體)	Ib/II期 (CTR20212760)	中國	於2024年12月完成試驗。於2026年啟動II/III期試驗
實體瘤 ⁽²⁾	單藥治療	Ib/II期 (NCT04742959及 CTR20212760)	美國及中國	於2024年12月完成試驗

縮寫：IIT=研究者發起的臨床試驗；NHT=新激素治療；不適用=截至最後實際可行日期並無提供。

附註：

- (1) 由於晚期CCA缺乏推薦三線治療選擇，而Tinengotinib在解決此重大醫療需求方面具有良好的治療效果，因此我們能夠在中國提交用於治療CCA的Tinengotinib的NDA，而無需進行III期臨床試驗。此策略符合國家藥品監督管理局頒佈的《單臂臨床試驗用於支持抗腫瘤藥上市申請的適用性技術指導原則》。此外，根據該指導原則，我們須於獲得有條件上市批准前啟動確證性臨床試驗。我們現正與藥品審評中心就啟動確證性臨床試驗進行溝通。
- (2) 我們已在美國進行探索在一個臨床試驗中(NCT04742959)同一試驗方案治療mCRPC、HER2－乳腺癌及泛FGFR實體瘤。此外，我們已在中國進行探索在一個臨床試驗中(CTR20212760)同一試驗方案治療mCRPC、HER2－乳腺癌、BTC及泛FGFR實體瘤。

倘未來獲批上市，用於該等適應症的Tinengotinib將被國家藥品監督管理局及FDA等主管機關作為一個產品進行監管。

業 務

臨床開發計劃變更

於往績記錄期間，我們已將重點重新放在核心產品Tinengotinib的若干適應症上。具體而言，為我們之前正在研究膽管癌的三種選定適應症：(1)具有FGFR2獲得性耐藥的膽管癌，(2)具有FGFR2原發性耐藥的膽管癌，以及(3)臨床試驗中並無FGFR變異的膽管癌。現在，我們將重點放在：(1)Tinengotinib單藥治療FGFR抑制劑復發性或難治性膽管癌及(2)Tinengotinib與免疫檢查點抑制劑聯合治療並無FGFR變異的膽管癌患者。這項調整是考慮到臨床結果、開發成本、快速上市策略以及未來商業化潛力後的自願決定。

過去兩年，我們推進Tinengotinib治療mCRPC、HER2－乳腺癌及泛FGFR實體瘤患者的Ib/ II期試驗，並已於2024年12月完成該試驗。未來幾年，我們計劃專注於取得Tinengotinib在中國及海外的首次上市批准，特別是Tinengotinib單藥治療FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌的批准。

許可、權利及義務

由於Tinengotinib是由我們自主發現及開發，故我們保留Tinengotinib全球開發和商業化的權利。

重大通訊

就Tinengotinib單藥治療而言：

- 於2018年9月及2019年2月，我們分別獲得FDA和國家藥品監督管理局的IND批准，就Tinengotinib膠囊治療實體瘤開展臨床試驗。於2020年11月及2021年5月，我們分別獲得FDA和國家藥品監督管理局的IND批准，就Tinengotinib片劑治療實體瘤開展臨床試驗；

業 務

- 自2023年3月起，我們通過I期期末會議或臨床試驗申請，與國家藥品監督管理局、FDA、八個歐盟國家的監管機構、台灣食品藥物管理署、MFDS和MHRA就註冊／關鍵臨床試驗的設計及目標適應症進行溝通。提交的材料包括已完成或正在進行的臨床數據摘要以及即將進行的臨床試驗的建議設計。截至最後實際可行日期，所有監管機構均已確認目前註冊／關鍵臨床試驗中選定適應症及患者群體，且各司法管轄區均已批准進行主要註冊試驗。具體而言：
 - 於2023年7月，我們獲得FDA和國家藥品監督管理局的監管許可，可針對FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者進行註冊／關鍵臨床試驗；
 - 於2023年10月，我們獲得台灣食品藥物管理署的IND批准，可針對FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者進行註冊臨床試驗；
 - 於2023年11月，我們獲得MFDS的IND批准，可針對FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者進行註冊臨床試驗；
 - 於2024年2月至3月，我們獲得八個歐盟國家的監管機構的IND批准，可針對FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者進行註冊臨床試驗；及
 - 於2024年6月，我們獲得MHRA的IND批准，可針對FGFR抑制劑復發或難治性膽管癌患者進行註冊臨床試驗。

就Tinengotinib聯合治療而言：

- 於2020年11月，我們獲得FDA的IND批准，進行Tinengotinib片劑與白蛋白結合型紫杉醇聯合治療乳腺癌患者的Ib/II期臨床試驗；
- 於2021年5月，我們獲得國家藥品監督管理局的IND批准，進行Tinengotinib片劑與抗PD-L1抗體聯合治療BTC患者的I/II期臨床試驗；及
- 於2024年2月，我們獲得國家藥品監督管理局的IND批准，進行Tinengotinib片劑與NHT聯合治療mCRPC的II期臨床試驗。從其他臨床試驗和非臨床研究中獲得的安全性及療效數據為啟動Tinengotinib聯合療法治療mCRPC的II期臨床研究提供了充分支持，無需重複I期臨床試驗。具體而

業 務

言，這些支持數據來自臨床前研究（包括在小鼠模型中使用Tinengotinib單一療法及聯合療法治療mCRPC）以及臨床試驗（包括在mCRPC患者中使用Tinengotinib單一療法的I期和II期研究）。

- 於2025年2月，我們獲得國家藥品監督管理局的IND批准，可進行Tinengotinib片劑聯合卡度尼利單抗或依沃西單抗治療晚期肝細胞癌的II期臨床試驗。

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Tinengotinib。

其他腫瘤管線產品

TT-00973：AXL/FLT3抑制劑

概覽

TT-00973是一種自主發現及開發的高效AXL/FLT3抑制劑並對AXL具有極高抑制活性。AXL激酶是癌症存活、轉移及耐藥性的關鍵因素，AXL信號的異常激活與多種癌症的不良預後有關。AXL是癌症治療的一個理想的治療靶點，無論是作為單一藥劑亦或是與其他療法聯合使用。TT-00973能有效抑制AXL在腫瘤細胞中的活性，並在AXL過度表達的小鼠異種移植瘤模型中顯示出有效的抗腫瘤活性。我們已於2022年8月獲得國家藥品監督管理局的IND批准。我們正在中國對實體瘤患者進行I期研究，已於2023年4月招募首名患者。

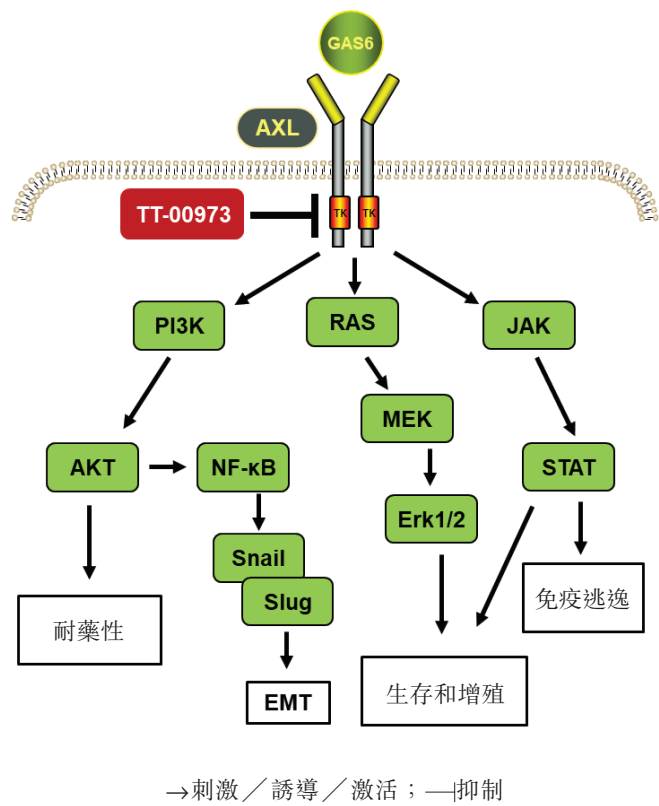
作用機制

AXL是由高親和力配體Gas6激活的TAM（TYRO3、AXL及MER）家族成員之一。高水平的AXL表達與不同類型癌症（包括卵巢癌、尿路上皮癌、肺癌及急性髓性白血病）的不良預後有關。過度激活AXL信號與耐藥性、腫瘤細胞生長、轉移、侵襲、上皮間質轉化、血管生成、免疫調節及幹細胞維持有關，表明AXL是癌症治療中一種有前景的藥物靶點。

TT-00973是一種高效的AXL抑制劑。其在生化試驗及腫瘤細胞試驗中均強效抑制AXL。在具有AXL過度表達的小鼠異種移植CDX模型中，TT-00973顯示出作為單一藥劑的有前景的抗腫瘤功效。下圖說明TT-00973靶向AXL信號通路的作用機制。

業 務

TT-00973能夠抑制多種癌細胞中的AXL



縮寫：GAS6 = 生長停滯特异性蛋白6；PI3K = 磷酸肌醇3－激酶；JAK = Janus激酶；MEK = MAPKK、絲裂原活化蛋白激酶激酶；NF-κB = 活化B細胞的卡巴輕鏈增強核因子；STAT = 轉錄信號轉導和激活因子；Erk1/2 = 細胞外信號調節激酶1和2；MAPK = 絲裂原活化蛋白激酶。

資料來源：公司數據

競爭優勢

強效AXL抑制劑

生化及細胞磷酸化分析顯示，TT-00973是一種強效AXL抑制劑。如下表所示，TT-00973以IC₅₀<1 nM有效抑制細胞AXL。

TT-00973對AXL的抑制活性

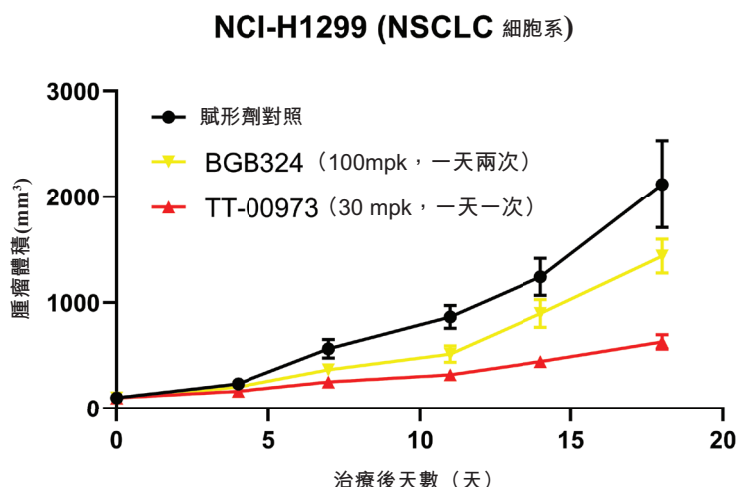
對AXL的抑制活性	IC ₅₀ (nM)
TT-00973	0.41
BGB324	30

資料來源：公司數據

業 務

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NSCLC模型NCI-H1299的治療中，評估了TT-00973對AXL過度表達實體瘤的療效。如下圖所示，對NCI-H1299荷瘤小鼠進行TT-00973或BGB324單藥治療。30mg/kg的TT-00973單藥治療顯示出明顯抗腫瘤療效，抑瘤率為69.5%。



資料來源：公司數據

目前，我們正在實體瘤患者中進行TT-00973的I期研究，且我們已觀察到某些類型實體瘤患者的部分緩解的療效。令人鼓舞的數據為TT-00973治療選定實體瘤的進一步臨床研究提供了依據。

臨床試驗概要

在中國進行的實體瘤I期臨床試驗

試驗設計。這是一項在中國進行的I期研究，旨在評估TT-00973對成年實體瘤患者的安全性、耐受性、藥代動力學特徵及初步療效。該研究的主要目標是探索TT-00973的安全性及耐受性、MTD及RP2D。次要目標是確定TT-00973的PK特徵及初步療效特徵，並確定對晚期實體瘤患者的初步療效（如可行）。

該研究計劃包括兩個部分：第1部分為基於加速滴定法結合「3+3」設計的劑量遞增研究；第2部分為劑量擴展組別，以評估選定腫瘤類型中的TT-00973的療效。RP2D將根據劑量遞增組別及劑量擴展組別的安全性、藥代動力學及療效數據確定。

業 務

試驗狀態。該試驗目前正在進行中。

臨床開發計劃

我們已於2022年8月自國家藥品監督管理局獲得TT-00973用於實體瘤的IND批准。截至最後實際可行日期，在中國已完成I期臨床試驗的患者入組。我們計劃於2026年上半年在中國完成I期臨床試驗。

許可、權利及義務

由於TT-00973是由我們自主研發，故我們保留TT-00973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-00973。

TT-01488：非共價可逆BTK抑制劑

概覽

TT-01488是一種自主開發的非共價可逆BTK抑制劑，可克服多種復發性或難治性血液惡性腫瘤中由已上市共價BTK抑制劑產生的獲得性耐藥。在頭對頭激酶譜評估中，除其效力較強外，TT-01488對EGFR及Tec顯示出較低的親和力，表明其具有潛在更低脫靶副作用，因而安全性更高。在腫瘤淋巴細胞系衍生的異種移植模型中，TT-01488顯示出令人鼓舞的抗腫瘤作用。我們已分別於2022年1月及2022年4月取得FDA及國家藥品監督管理局的IND批准。目前，我們正在中國進行TT-01488治療B細胞淋巴瘤的I期臨床研究，已於2023年3月招募首名患者，且我們在美國並無具體的臨床開發計劃。我們戰略性地選擇首先在中國啟動TT-01488的臨床研究，是考慮到TT-01488的治療潛力及內部資源可獲得性等多個因素。

作用機制

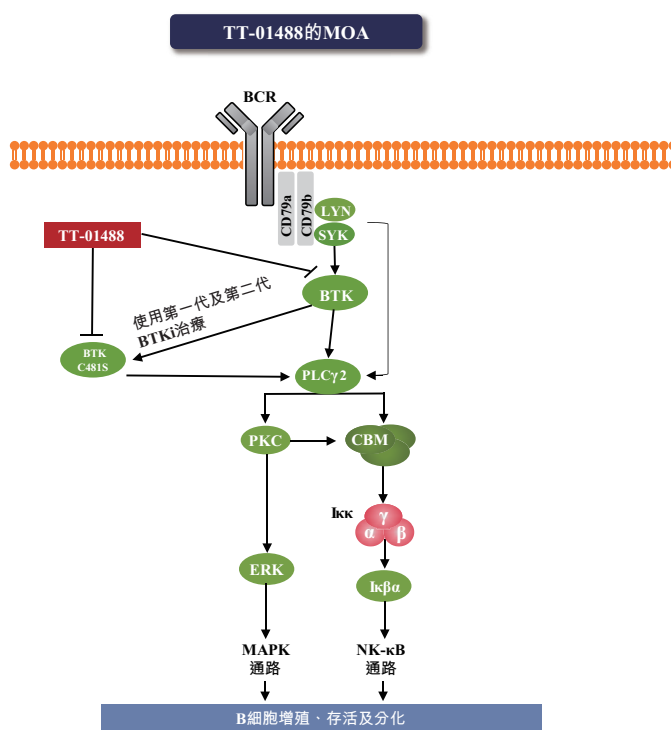
BTK是Tec家族非受體酪氨酸激酶之一，是BCR信號傳導通路的關鍵組分，在多種B細胞惡性腫瘤中作為細胞增殖和細胞存活的重要調節因子發揮作用。BCR激活觸發信號小體的形成，包括蛋白酪氨酸激酶LYN、SYK和BTK，以及PLC γ 2和磷酸肌醇

業 務

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PLC γ 2，導致鈣動員，ERK、AKT和核因子- κ B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令人鼓舞的抗腫瘤活性，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。下圖說明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



縮寫：BCR = B細胞受體；BTK = 布魯頓酪氨酸激酶；PLC γ 2 = 磷脂酶C γ 2；PKC = 蛋白激酶C；CBM = CARMA1-BCL10-MALT1複合物；ERK = 細胞外信號調節激酶；I κ B α = κ B激酶抑制因子 α 。

資料來源：公司數據

業 務

競爭優勢

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36%。新出現的證據表明，獲得性耐藥主要由共價BTK抑制劑結合位點的BTK C481S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，在激酶生化試驗與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。在同一試驗中對ARQ-531（II/III期研究中的領先可逆BTK抑制劑）進行了頭對頭評估。TT-01488在BTK野生型及BTK C481S過度表達的HEK-293細胞中表現出顯著療效。TT-01488在體外對B細胞淋巴瘤細胞系有顯著抑制活性。

TT-01488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
	BTK WT IC ₅₀ (nM)	BTK C481S IC ₅₀ (nM)	BTK WT pBTK IC ₅₀ (nM)	BTK C481S 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

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

更高的靶點選擇性

有報告表明，在使用先前BTK抑制劑治療期間出現的歸類為BTK靶向療法的安全性問題，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。在頭對頭激酶譜評估中，TT-01488對EGFR及Tec有較低的親和力，表明對患者具有潛在令人鼓舞的耐受性。

業 務

TT-01488對野生型BTK、EGFR及Tec的抑制活性

激酶 ⁽¹⁾	TT-01488		ARQ-531	
	IC ₅₀ (nM)	選擇性(倍)	IC ₅₀ (nM)	選擇性(倍)
野生型BTK	0.23	/	1.57	/
EGFR	530	2,304	83.3	53
Tec	3.21	14	1.83	1.2

附註：

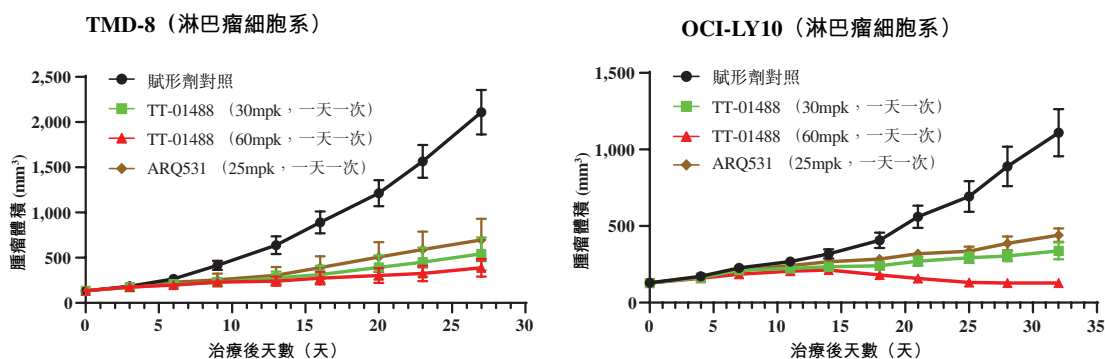
(1) 激酶試驗結果來自HotSpot激酶譜試驗。

資料來源：公司數據

抗腫瘤療效及令人鼓舞的耐受性

在兩種人源淋巴瘤細胞系衍生的異種移植模型TMD-8及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／千克及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模型的治療中，TT-01488在30毫克／千克及60毫克／千克劑量下的抑瘤率分別為69.4%及88.3%。

TT-01488對TMD-8及OCI-LY10淋巴瘤細胞系衍生的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

臨床試驗概要

對B細胞惡性腫瘤患者進行的I期臨床試驗

試驗設計。這是一項I期研究，旨在評估TT-01488單一療法對B細胞惡性腫瘤患者的療效。該研究的主要目標是評估DLT並確定MTD（如可行）或確定DRDE。初步療效及PK特性亦將予以評估。

業 務

該研究計劃包括兩個部分：第1部分為基於經修改3+3設計的劑量遞增研究；第2部分為劑量擴展組別，以在患者中評估TT-01488的DRDE或MTD。DRDE及RP2D可根據劑量遞增組別及劑量擴展組別的安全性、PK及療效數據確定。

試驗狀態。截至最後實際可行日期，該研究仍在進行中。

安全性概況。截至2024年10月2日，這項研究共入組18名既往接受過B細胞惡性腫瘤治療的患者。研究結果表明，TT-01488在所有患者中均具有良好耐受性。最常見的TRAE（發生率≥20%）為高甘油三酯血症、噁心、低鉀血症及谷丙轉氨酶升高。

療效概況。在14名可評估療效的患者中，ORR為57%（8/14），包括3名CR及5名PR。在患有MCL、WM及MZL的患者中，ORR達到100%（7/7）。

結論。不論C481S狀態如何，也不論既往有否接受過共價BTK抑制劑治療，TT-01488在B細胞非霍奇金淋巴瘤患者中均顯示出令人鼓舞的療效。

臨床開發計劃

我們分別於2022年1月及2022年4月獲得FDA及國家藥品監督管理局的IND批准。我們於2023年3月開始在中國招募I期試驗患者，截至最後實際可行日期，該試驗仍在進行中。我們預期於2025年下半年取得I期試驗的主要終點結果，再於2026年上半年啟動II期試驗。我們計劃利用中國I期臨床試驗的臨床數據，並審慎決定TT-01488在美國的臨床開發計劃。

許可、權利及義務

由於TT-01488是由我們自主開發，我們保留TT-01488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-01488。

業 務

非腫瘤管線產品

TT-01688：高度選擇性口服S1P1調節劑

概覽

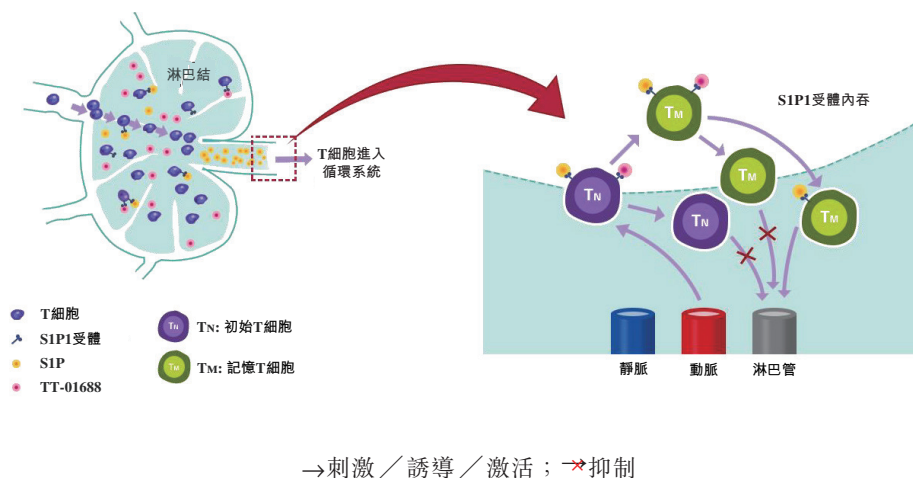
TT-01688是一種授權引進的針對多種炎症性疾病的高選擇性口服S1P1調節劑。經LG Chem授權，我們獲得了該產品在大中華區的獨家開發及商業化權利。TT-01688是目前位於臨床研究前沿的高選擇性S1P1調節劑，具有潛在低心血管副作用。S1P1是一個很有前景的自身免疫疾病靶點，具有令人鼓舞的耐受性。其UC治療的前景已在臨床上通過S1P1調節劑奧扎莫德獲得驗證。越來越多的臨床證據表明S1P1調節劑有可能被用於多種其他免疫疾病，包括特異性皮炎。臨床前及I期臨床研究中已證明TT-01688對S1P1靶點的高度選擇性及穩健的機制相關的PK/PD特徵。截至最後實際可行日期，我們的合作夥伴LG Chem於韓國完成了TT-01688 I期研究。我們於2021年11月自國家藥品監督管理局獲得TT-01688的IND批准，以在中國進行治療UC的Ib期臨床試驗，於2022年5月啟動Ib期臨床試驗，並於2024年7月完成試驗。此外，我們於2022年4月獲得國家藥品監督管理局關於進行治療AD的II期臨床試驗的IND批准，於2022年9月在中國啟動TT-01688治療AD的II期臨床試驗，並於2025年1月完成II期試驗。

作用機制

S1P1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調節劑可以誘導S1P1的內吞和降解，阻止B、T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。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事件，包括血管收縮和血壓升高。TT-01688是一種新型口服S1P1調節劑，對S1P2、S1P3及S1P4具有高選擇性，潛在心血管風險較低。下圖說明TT-01688的作用機制。

業 務

S1P1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是一種選擇性的S1P1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。TT-01688主要用於UC和AD的治療，這兩種疾病過往在全球和中國都未得到充分診斷和治療。

UC

UC是一種慢性免疫介導的大腸炎症，經常與直腸炎症有關，但通常向近端延伸，累及結腸的其他區域。在中國，UC的患病人數於2024年達到583,200人。根據弗若斯特沙利文的資料，約70%的中國UC患者病程為中度至重度。

根據弗若斯特沙利文的資料，成人UC的一線標準治療藥物是氨基水楊酸，該等藥物對輕中度疾病效果較好。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30%至35%的中度和重度UC患者對抗TNF- α 藥物沒有反應，約30%至40%使用抗TNF- α 藥物的中度和重度UC患者能夠達到一年臨床緩解。而且，隨著時間的推移，對生物藥物有響應的患者會由於產生抗藥性抗體而失去響應。此外，目前常規免疫抑制劑及抗TNF α 藥物與惡性腫瘤及機會性感染的關聯並不理想。最後，皮下或靜脈給藥途徑並不方便。因此，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。

業 務

AD

根據弗若斯特沙利文的資料，AD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。特異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。AD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。

根據弗若斯特沙利文的資料，2024年中國的AD發病人數為72.9百萬例（相當一部分為兒童患者）。在中國，約25%至30%的AD患者病程為中度或重度。在中國，有幾種治療方案可供選擇，包括保護皮膚屏障的基礎療法（如保濕劑）、局部療法、全身療法、傳統中藥和紫外線療法。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（氯雷他定及西替利嗪）、免疫抑制藥（環孢素及甲氨蝶呤）、糖皮質激素及IL-4R α 抑制劑（度普利尤單抗）。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AD，但該類藥物一直受到安全問題的困擾，其中三個（即輝瑞的托法替尼、艾伯維的烏帕替尼及禮來的巴瑞克替尼）已收到FDA關於嚴重心臟相關事件、癌症、血凝塊及死亡風險的安全警告，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患者對更安全、更有效療法有大量的醫療需求。

競爭格局

截至最後實際可行日期，國家藥品監督管理局批准了三種S1P受體調節劑，均適用於多發性硬化症。中國有六種S1P受體調節劑處於臨床開發階段，其中三種用於UC或AD的臨床試驗。詳情請參閱「行業概覽－小分子非腫瘤靶向療法－S1P1－競爭格局」。

競爭優勢

潛在低心血管副作用的高選擇性S1P1調節劑

截至最後實際可行日期，三種S1P受體調節劑已獲得國家藥品監督管理局的批准，均未用於治療UC或AD。目前中國有多種選擇性S1P1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受體調節劑（如芬戈莫德）對其他S1P受體亞型缺乏選擇性。其對S1P3、S1P4及S1P5的非選擇性調節可能會導致

業 務

不必要的心血管不良反應。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調節劑（奧扎莫德及依曲莫德）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扎莫德，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循環代謝產物。

不同的臨床S1P1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
奧扎莫德	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) 人體內發現的奧扎莫德的主要代謝物。相關數據參考奧扎莫德NDA資料(NDA#209-899)。

資料來源：LG Chem數據

良好的臨床藥效

S1P1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-

業 務

01688具有與競爭藥物奧扎莫德和依曲莫德相當或更佳的藥效。TT-01688按0.5mg的劑量持續給藥21天，在減少淋巴細胞亞群方面與奧扎莫德按1.5mg的劑量持續給藥28天，與依曲莫德按2mg的劑量持續給藥21天的療效相當。

I期藥效學生物標誌物（絕對淋巴細胞計數減少）⁽⁴⁾

	淋巴細胞亞型	表型	TT-01688 ⁽¹⁾			
			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
輔助 細胞毒性	初始T細胞	CD4 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RA ⁺	-69	-90	-98	-98
	中央記憶	CD4 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RO ⁺	-55	-86	-95	-95
	TEMRA	CD4 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RA ⁺	-67	-73	-96	-90
	效應記憶	CD4 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RO ⁺	-47	-74	-87	-80
	初始T細胞	CD8 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RA ⁺	-69	-90	-95	-93
	中央記憶	CD8 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RO ⁺	-9	-73	-50	-59
	TEMRA	CD8 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RA ⁺	-20	-37	-40	-25
	效應記憶	CD8 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RO ⁺	-30	-43	-26	-57
	T細胞總數	CD3 ⁺ CD20 ⁻	-50	-71	-76	-74
	B細胞	CD3 ⁻ CD20 ⁺	-63	-83	-90	-88

	淋巴細胞亞型	表型	奧扎莫德 ⁽²⁾
			1.5 mg (n=4)
			第28天
輔助 細胞毒性	初始T細胞	CD4 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RA ⁺	-86
	中央記憶	CD4 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RO ⁺	-88
	TEMRA	CD4 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RA ⁺	-3
	效應記憶	CD4 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RO ⁺	-69
	初始T細胞	CD8 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RA ⁺	-85
	中央記憶	CD8 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RO ⁺	-83
	TEMRA	CD8 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RA ⁺	+7
	效應記憶	CD8 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RO ⁺	-39
	T細胞總數	CD3 ⁺ CD20 ⁻	-68
	B細胞	CD3 ⁻ CD20 ⁺	-77

淋巴細胞亞型	表型	TT-01688 ⁽¹⁾			
		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
輔助T細胞	CD3 ⁺ CD4 ⁺	-58	-83	-94	-90
細胞毒性T細胞	CD3 ⁺ CD8 ⁺	-43	-63	-56	-64
初始T細胞	CD3 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RA ⁺	-69	-90	-97	-96
效應記憶T細胞	CD3 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RA ⁻	-40	-59	-67	-61
中央記憶T細胞	CD3 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RA ⁻	-47	-84	-90	-91
B細胞	CD19 ⁺	-63	-83	-90	-88

淋巴細胞亞型	表型	依曲莫德 ⁽³⁾
		2 mg (n=10)
		第21天
輔助T細胞	CD3 ⁺ CD4 ⁺	-81
細胞毒性T細胞	CD3 ⁺ CD8 ⁺	-43
初始T細胞	CD3 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RA ⁺	-80
效應記憶T細胞	CD3 ⁺ CCR7 ⁻ CD45RA ⁻	-13
中央記憶T細胞	CD3 ⁺ CCR7 ⁺ CD45RA ⁻	-62
B細胞	CD19 ⁺	-73

業 務

附註：

- (1) 資料來源：LG Chem數據
- (2) 資料來源：Jonathan Q, Tran, et al. The Journal of Clinical Pharmacology, 2017
- (3) 資料來源：Laurent Peyrin-Biroulet、第13屆歐洲克羅恩和結腸炎組織(ECCO)大會摘要
- (4) 該比較並非來自頭對頭研究，可能會有風險並且可能無法代表所有相關的臨床試驗數據。閣下須注意不要過分依賴上述試驗結果。

臨床耐受性

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。1mg MAD組中的一名受試者於最後一個給藥日被診斷患有結腸憩室炎。於靜脈注射抗生素（甲硝唑及頭孢噻肅）後，不良事件得到解決，並無後遺症。該事件被評估為中度。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。

臨床試驗概要

LG Chem在健康受試者中進行的I期臨床試驗

試驗設計。該I期臨床試驗乃由LG Chem發起。該研究的主要目標為評估TT-01688作為一種潛在的炎症性疾病（如UC）藥物，單次及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）以及另外五個多次給藥劑量組（0.25mg、0.5mg、1mg、1.5mg和2mg）。

試驗狀態。LG Chem已在韓國完成健康受試者的I期臨床試驗。

試驗結果。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。

業 務

	安慰劑 (n=10)	0.25mg (n=8)	0.5mg (n=8)	1mg (n=8)	1.5mg (n=8)	2mg (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)

附註：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

S1P1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平。

結論。在I期臨床試驗中，健康受試者每天一次，給予0.25mg至2mg的TT-01688、連續給藥21天，受試者耐受性良好。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。藥效學生物標誌物絕對淋巴細胞計數顯示出劑量依賴性的降低。該結果支持TT-01688在UC和其他炎症性疾病適應症的後期臨床試驗研究中進行進一步的評估。

對健康受試者及UC患者進行的Ib期臨床試驗

試驗設計。這是一項隨機、雙盲、平行的Ib期研究，旨在評估TT-01688在健康受試者及中度至嚴重活躍UC患者中的安全性、藥代動力學及藥效動力學。此研究在中國進行。該研究包括兩個部分。在A部分，健康受試者將連續21天接受TT-01688的1.5mg固定劑量或1.5mg漸增劑量(QD)。在B部分，UC患者將連續21天接受TT-01688的0.5mg、1.0mg或1.5mg(QD)或安慰劑(QD)。

主要終點是安全性。次要終點包括PK及PD。

試驗狀態。我們於2022年5月啟動該試驗，並於2024年7月完成試驗。此試驗的結果將通過研究論文、會議或新聞稿發表。

業 務

對AD患者的II期臨床試驗

試驗設計。這是一項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組的II期研究，旨在評估TT-01688對中度至重度特異性皮炎受試者的臨床療效及安全性。此研究在中國進行。患者將連續16週接受TT-01688的0.5mg、1mg或1.5mg(QD)或安慰劑(QD)。

主要終點是與基線比較的EASI分數的變化。次要終點包括療效（包括EASI、EASI-75、EASI-90評估、研究者總體評分、體表面積、瘙癢峰值數值評定量表、皮膚科生活質量指數、源自患者的濕疹評價）、安全性、耐受性及藥代動力學。

試驗狀態。我們於2022年9月啟動試驗，並於2025年1月完成試驗。該試驗結果將通過研究論文、學術會議或新聞稿發佈。

臨床開發計劃

我們於2024年7月完成治療UC的Ib期研究，並於2025年1月在中國完成治療AD的II期研究。於2024年12月，我們獲得國家藥品監督管理局的監管批准，可在中國啟動TT-01688治療UC的註冊性II/III期臨床試驗。

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「一合作及許可協議－與LG Chem訂立的授權引進協議」所述）。我們獲授予獨家許可權利以在大中華區使用、研究、開發、生產、商業化及以其他方式利用TT-01688。

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。

業 務

TT-00920：口服PDE9抑制劑

概覽

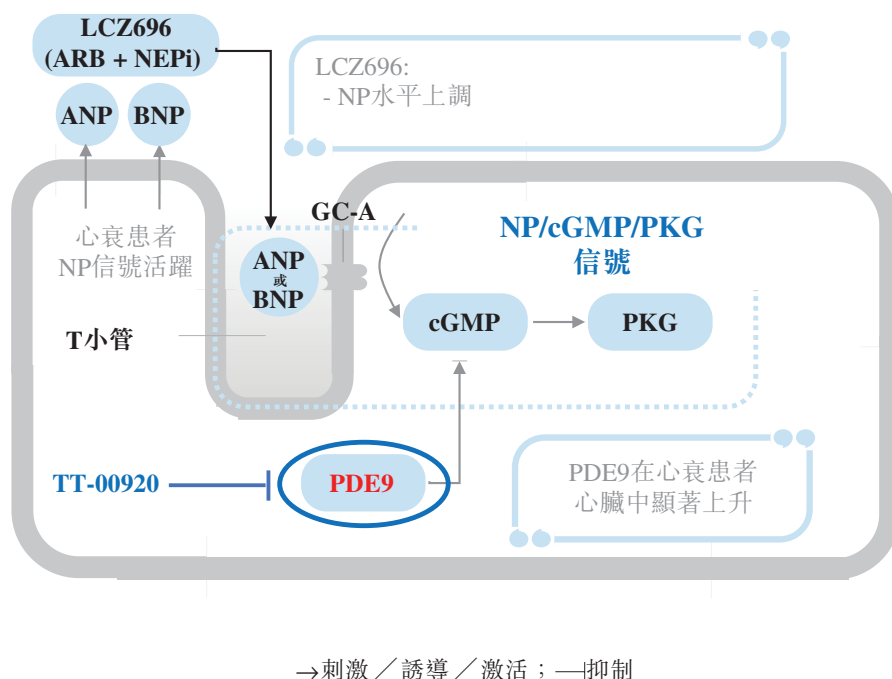
TT-00920是一種自主研發的、具有高選擇性的口服PDE9抑制劑，用於慢性心力衰竭，具有全新的生物學機制及密切的疾病相關性。PDE9在心肌細胞中表達，其蛋白水平在心衰病人中顯著升高，與心室功能障礙有關。PDE9負向調節心臟內源保護性偶聯cGMP信號通路。TT-00920通過抑制PDE9來激活心肌保護NP/cGMP通路，其獨特的作用機制顯示其有可能與現有的治療方法發揮協同作用，形成一種改進的HFpEF及HFrEF治療方案。臨床前研究表明，TT-00920恢復了心臟NP/cGMP信號，顯著增強心臟功能並逆轉了心衰的心室重構。TT-00920對PDE9具有高選擇性，其靶點的安全性已在其他針對中樞神經系統疾病的研究性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，同時降低發生中樞神經系統不良反應的可能性。我們已分別於2022年及2023年於美國在健康受試者完成兩項I期研究及於中國完成一項I期研究。

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信號進行負向調節。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，通過基因敲除或藥物抑制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藥效，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。通過抑制PDE9，TT-00920預期可與現有療法（包括Entresto (LCZ696)和血管緊張素受體阻滯劑）在機制上產生協同作用，形成一種改進的治療選擇，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。

業 務

PDE9抑制劑TT-00920激活保護心臟的NP/cGMP/PKG信號



縮寫：ARB = 血管張力素II受體阻斷劑；NEP = 中性內肽酶；ANP = 心鈉素；BNP = 腦鈉肽；GC-A = 鳥苷酸環化酶-A；cGMP = 環磷酸鳥苷；PKG = 蛋白激酶G；PDE9 = 磷酸二酯酶9；PDE9i = PDE9抑制劑。

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降低引起的一種複雜的臨床綜合徵，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。全球的心力衰竭發病例數由2019年的29.7百萬例增至2024年的33.3百萬例。心力衰竭患者根據其左心室射血分數被分為兩組：HFrEF及HFpEF。每種均有其獨特的病理生理學。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。

目前，HFpEF的治療選擇仍然有限，大多數核准的治療HFrEF的藥物對HFpEF無效。多項針對藥物對HFpEF影響的臨床試驗正在進行中，這可能為未來治療HFpEF提供醫學證據。

業 務

截至最後實際可行日期，全球或中國尚無PDE9抑制劑獲批進行商業化。截至最後實際可行日期，美國有兩種PDE9抑制劑處於臨床開發階段，用於治療心力衰竭。TT-00920是唯一一種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。更多詳情請參閱「行業概覽－小分子非腫瘤靶向療法－PDE9抑制劑－競爭格局」。儘管FDA已批准entresto和索格列淨（一種通過與TT-00920不同的作用機制發揮作用的SGLT2抑制劑）治療HFpEF，目前對不同作用機制的更有效的HFpEF治療藥物的需求仍巨大。

競爭優勢

令人信服的心力衰竭療效

TT-00920是一種強效的PDE9抑制劑，體外生化研究IC₅₀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FDA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巔沙坦與腦啡肽酶抑制劑沙庫必曲的複合物）相當。此外，儘管在統計學上尚不顯著，但與TT-00920單藥治療相比，TT-00920與巔沙坦（一種血管緊張素受體阻滯劑）的聯合療法顯示更佳功效趨勢，這表明TT-00920可能具有與現有的心力衰竭治療方案（包括RAAS及Entresto (LCZ696)）具有附加或協同作用。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。

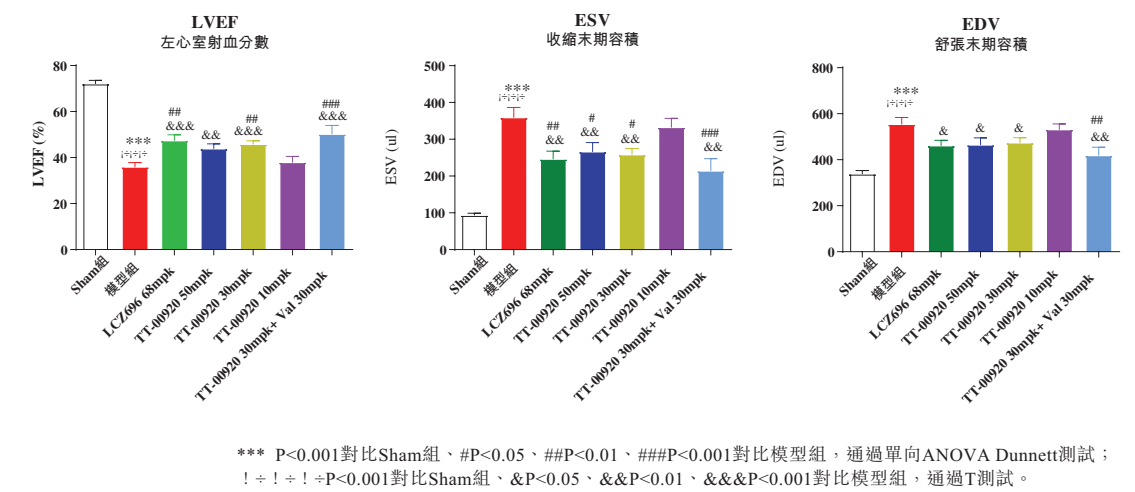
TT-00920是一種強效的高選擇性PDE9抑制劑

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

資料來源：公司數據

業 務

TT-00920在心力衰竭大鼠模型中表現出劑量依賴性藥效



縮寫：val=巯沙坦

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FDA批准上市。有一些針對中樞神經系統疾病的PDE9抑制劑尚處於臨床研究階段，包括勃林格殷格翰的BI-409306、輝瑞的PF-04447943及Eisai的E2027。勃林格殷格翰、輝瑞及Eisai開發了用於精神分裂症、阿爾茨海默病及路易體癡呆的研究性PDE9抑制劑。臨床數據顯示，該等PDE9抑制劑於患者中普遍具有耐受性，驗證了PDE9抑制劑的臨床安全性。這些PDE9抑制劑報告的主要不良反應（包括頭痛、嗜睡和頭暈）可能與中樞神經系統相關，主要歸因於這些化合物具有較高的血腦屏障穿透率。下表列出了用於治療中樞神經系統疾病早期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CNS疾病處於早期臨床研究階段的多種PDE9抑制劑⁽⁷⁾

化合物	公司	適應症	狀態	血腦屏障穿透率 (報告的)
BI-409306	勃林格殷格翰	阿爾茨海默病	II期 ⁽¹⁾	28% (人類) ⁽³⁾
		精神分裂症	II期 ⁽²⁾	
PF-04447943	輝瑞	阿爾茨海默病	II期 ⁽⁴⁾	32% (大鼠) ⁽⁵⁾
E2027	Eisai	路易體癡呆	II期 ⁽⁶⁾	無報告

業 務

附註：

- (1) 這是一項針對前驅期及輕度阿爾茲海默症患者的兩組隨機對照II期研究 (NCT02240693 及 NCT02337907)，旨在評估口服BI-409306 (一種新型磷酸二酯酶9抑制劑) 的有效性、安全性及耐受性。總體而言，臨床數據尚未證實BI-409306在改善前驅期及輕度阿爾茲海默症患者認知方面的療效，但BI-409306顯示出良好的耐受性。
- (2) 這是一項II期隨機、雙盲、安慰劑對照研究(NCT02281773)，旨在評估四種口服劑量的BI-409306於12週治療期內在接受穩定抗精神病藥物治療的精神分裂症患者中的療效、安全性及耐受性。認知功能改善的主要終點並未達到。BI-409306耐受性良好，且安全性可接受。
- (3) 數據指人類口服200mg劑量時CSF (腦脊液) 與血漿中C_{max}的比率。
- (4) 這是一項在輕度至中度阿爾茲海默症患者中開展的PF-04447943 II期多中心、雙盲、安慰劑對照、平行組研究(NCT00930059)。儘管耐受性良好，但相較於安慰劑，12週的PF-04447943治療並未改善認知及行為。
- (5) 數據指大鼠CNS通透性的比率 (大腦游離藥物／血漿游離藥物)。
- (6) 這是一項II期安慰劑對照、雙盲、平行組、隨機研究(NCT03467152)，旨在評估E2027在路易體癡呆患者中的療效、安全性及耐受性。相關結果並未報告。
- (7) 臨床數據並非基於頭對頭研究，一種藥物的臨床試驗無法直接與另一種藥物的臨床試驗進行比較，且未必能代表全部數據。

資料來源：

1. Katja Boland. et al. *Hum Psychopharmacol.* 2017.
2. Michelle M. Claffey et al. *J. Med. Chem.* 2012.
3. Linda A. Hershey. et al. *Drugs Aging.* 2019.
4. clinicaltrials.gov
5. Frölich L, Wunderlich G, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2019
6. Brown, David, et al. *Schizophrenia Bulletin.* 2018
7. Elias M S, et al. *Curr Alzheimer Res.* 2014

與之相反，TT-00920是一種CNS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CNS相關不良事件的可能性極低。與其他用於CNS適應症的研究性PDE9抑制劑 (如PF-04447943) 相比，TT-00920表現出潛在的很低CNS暴露及高心臟分佈，這有利於心力衰竭的治療，同時降低發生CNS不良反應的可能性。

業 務

TT-00920及PF-04447943在大鼠大腦／心臟／血漿中的分佈

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

附註：

- (1) 數據代表大鼠口服給予10mg/kg時，在 T_{max} 時的大腦／血漿比率及心臟／血漿比率。
- (2) TT-00920及PF-04447943的大腦／心臟／血漿分佈的數據指在大鼠中進行的頭對頭研究。

資料來源：公司數據

臨床試驗概要

在美國及中國對健康受試者進行的I期臨床試驗

於美國進行的SAD研究

試驗設計。這是一項在美國開展的在健康受試者中進行的隨機、雙盲、安慰劑對照SAD的首次人體研究。該研究的主要目標是調查安全性及耐受性並確定其PK特徵。該研究的次要目標是評估食物對口服劑量後TT-00920的PK的影響。34名受試者參與該研究以評估安全性、耐受性及PK特徵，而8名受試者參與食物效應（「FE」）評估。

試驗狀態。我們已於2022年4月完成研究。

安全性概況。在SAD及FE組別中均未報告在研究期間發生死亡、嚴重不良事件或導致停藥的TEAE。在SAD組別中，所有TEAE的嚴重程度均為輕度。在FE組別中，所有TEAE的嚴重程度均為輕度或中度。

結論。結果顯示，健康受試者口服單劑量TT-00920片劑（20-2000mg）屬安全且耐受性良好。所有不良事件均為輕度至中度，且並無報告嚴重不良事件。臨床PK結果顯示，在100mg至1500mg的劑量範圍內，TT-00920的峰值血漿濃度以略大於劑量比例的方式增加。在有食物的情況下，TT-00920的主要PK參數 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 分別增加約60%、70%及66%。儘管未經正式測試，食物的存在似乎對 T_{max} 並無影響。

業 務

於美國進行的MAD研究

試驗設計。該研究為MAD研究，由兩個組別組成，每個組別有10名受試者。受試者連續十四天（每日三次）接受TT-00920或安慰劑，以探索健康受試者多次口服遞增劑量TT-00920的安全性及耐受性。

試驗狀態。我們已於2021年11月完成研究。

安全性概況。研究期間並無出現死亡、嚴重不良事件或導致停藥的TEAE。

結論。已觀察臨床表現（包括直立性低血壓、心動過速及心悸）表明研究藥物與心血管作用有關。臨床PK結果顯示，在500mg至1000mg的劑量範圍內，TT-00920的暴露量以略大的劑量比例增加。

於中國進行的SAD及MAD研究

試驗設計。這是一項在中國開展的在健康受試者中進行的隨機、雙盲、安慰劑對照的研究。該研究為SAD及MAD研究。該研究中的受試者在單劑量期間接受單劑量TT-00920片劑，隨後是三至十天的洗脫期，然後進入七天的多劑量期，其中受試者每天接受三次研究藥物。有三個組別，每個組別有十名受試者。該研究的主要目的是調查TT-00920的安全性及耐受性。該研究的次要目的是評估口服TT-00920後的PK特徵。

試驗狀態。我們已於2022年6月完成研究。

安全性概況。研究期間並無報告死亡及嚴重不良事件。所有TEAE的嚴重程度均為輕度。

結論。結果顯示，口服300至800mg的單劑量TT-00920片劑及300至500mg的多劑量TT-00920均安全且耐受性良好。臨床PK結果顯示，在300至500mg的劑量範圍內，TT-00920血漿濃度的 C_{max} 以略低於劑量比例的方式增加，且 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 均以劑量比例的方式增加。

許可、權利及義務

由於TT-00920由我們自主研發，故我們保留TT-00920全球開發和商業化的權利。

業 務

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-01025：不可逆VAP-1抑制劑

概覽

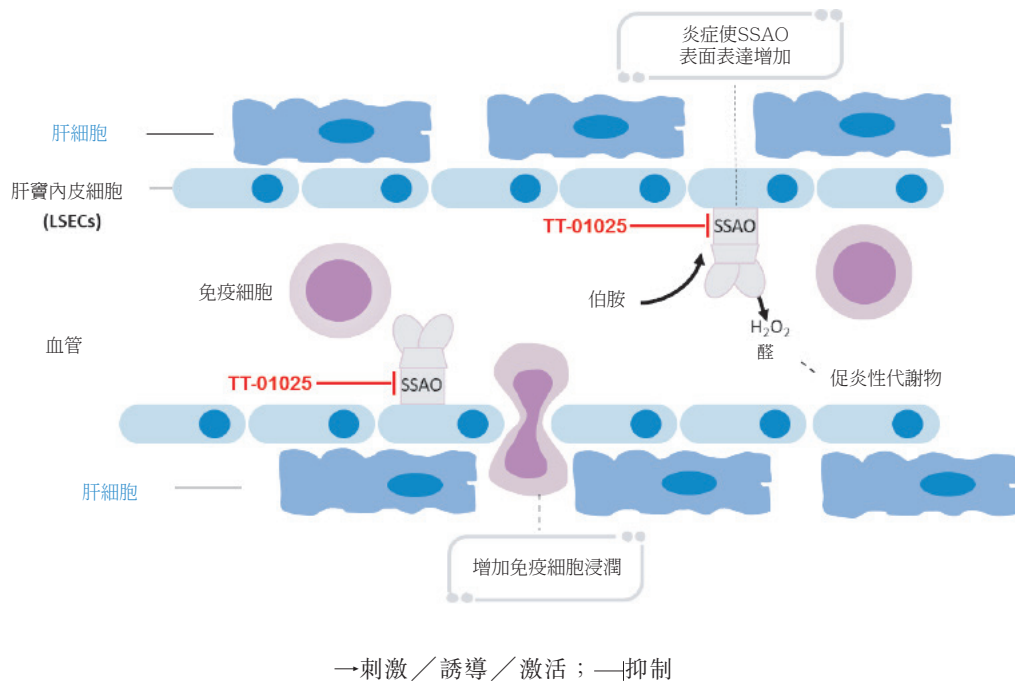
TT-01025是一種自主研发的口服不可逆VAP-1抑制劑，旨在用於治療NASH。我們將TT-01025對外授權給LG Chem，保留在大中華區及日本的開發及商業化權利。VAP-1是一種新型的臨床抗炎靶點，其治療NASH的潛力已於競爭藥品VAP-1抑制劑BI-1467335的II期研究中得到驗證。然而，根據弗若斯特沙利文的資料，由於BI-1467335存在藥物相互作用風險（尤其是CNS MAO-B抑制），該化合物的臨床開發已終止。在健康受試者的BI-1467335 I期研究(NCT03927209)中，發現存在顯著的CNS MAO-B抑制作用(72.58%)。研究發現，同時使用MAO抑制劑可能會潛在增加血清素綜合症的風險，包括行為／認知症狀及軀體效應。臨床前數據表明，有兩個因素導致BI-1467335對CNS MAO-B的抑制作用，即高血腦屏障穿透率及有效劑量水平下的脫靶MAO-B抑制。相較而言，臨床前研究中的頭對頭比較顯示，TT-01025的血腦屏障穿透率極低，且具有高選擇性，在100 μ M水平下對MAO-B無顯著抑制作用，表明TT-01025發生相關藥物相互作用的風險極低。我們已於2022年4月在中國完成TT-01025對健康受試者的I期研究。對於TT-01025在美國的臨床開發，我們計劃尋求國際合作機會，並利用外部資源推進臨床試驗。

作用機制

VAP-1，亦稱為氨基脲敏感胺氧化酶，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在人肝血管內皮細胞中表達，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。該功能依賴於VAP-1的胺氧化酶活性。其循環可溶性形式(sVAP-1)的水平在肝臟炎症期間增加，且已知與疾病嚴重程度及NASH中纖維化的存在相關。多種臨床前NASH模型研究表明，用基因敲除或藥物抑制VAP-1酶活性，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。

業 務

TT-01025 (VAP-1抑制劑) 可降低免疫細胞浸潤及氧化應激



縮寫：SSAO = 氨基脲敏感型胺氧化酶；H₂O₂ = 過氧化氫。

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 (非酒精性脂肪性肝病的一種進展形式，其特徵是無酒精濫用的肝脂肪變性)。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，同時伴有或不伴有肝纖維化。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2024年，中國NASH的發病人數達到44.0百萬例。

由於目前尚無任何獲批用於治療NASH的VAP-1抑制劑藥物，對於晚期NASH患者而言，該疾病幾乎不可逆。2024年3月，FDA批准Rezdiffra (resmetirom)用於治療患有伴隨中晚期肝癭痕 (纖維化) 的NASH的成人，並配合飲食及運動使用。此前，同樣有明顯肝癭痕的NASH患者並無直接解決其肝臟損傷的藥物。Rezdiffra的批准將首次為該等患者提供除飲食及運動外的治療方案。在美國及中國，NASH的治療可分為生活方式乾預、藥物干預及手術干預。代謝綜合症、2型糖尿病及其他合併症的預防及治療十分重要。儘管新批准的藥物Rezdiffra，但鑒於病理生理學的複雜性及疾病的異質性，NASH治療仍側重於多機制聯合療法策略。

業 務

截至最後實際可行日期，並無獲FDA或國家藥品監督管理局批准的VAP-1抑制劑。截至最後實際可行日期，美國有兩種VAP-1抑制劑處於臨床開發階段，用於治療NASH。同時，截至最後實際可行日期，TT-01025成為唯一一種在中國處於臨床試驗中的VAP-1抑制劑。更多詳情請參閱「行業概覽－小分子非腫瘤靶向療法－VAP-1抑制劑－競爭格局」。

競爭優勢

清晰的差異化特點：低藥物相互作用風險

BI-1467335是一種不可逆的VAP-1抑制劑，其已於針對NASH的II期臨床試驗中得到評估。II期NASH研究結果顯示出積極的療效，驗證了VAP-1抑制劑對治療NASH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。

在健康受試者的BI-1467335 I期研究(NCT03927209)中，發現存在顯著的CNS MAO-B抑制作用(72.58%)，這會增加其藥物相互作用的風險。研究還發現，同時使用MAO抑制劑可能會潛在地增加血清素綜合症的風險，包括行為／認知症狀及軀體效應。臨床前數據表明，有兩個因素導致BI-1467335對CNS MAO-B的抑制作用，即高血腦屏障穿透率及有效劑量水平下的脫靶MAO-B抑制。相反，在體外生化分析中，TT-01025在大鼠中展現出非常低的血腦屏障穿透率，並展現出對其他胺氧化酶（包括MAO-B）的顯著選擇性(> 4700倍)，表明TT-01025發生相關藥物相互作用的風險極低。

BI-1467335和TT-01025在大鼠中的大腦／血漿分佈情況

化合物	大腦／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大鼠給予口服劑量為10mg/kg，在T_{max}時的大腦／血漿比率。

資料來源：公司數據

業 務

TT-01025和BI-1467335對胺氧化酶的生化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間的相互作用，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無顯著抑制作用），表明其發生藥物間相互作用的風險較低，適合針對NASH患者的聯合藥物研究。

BI-1467335及TT-01025的CYP抑制

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

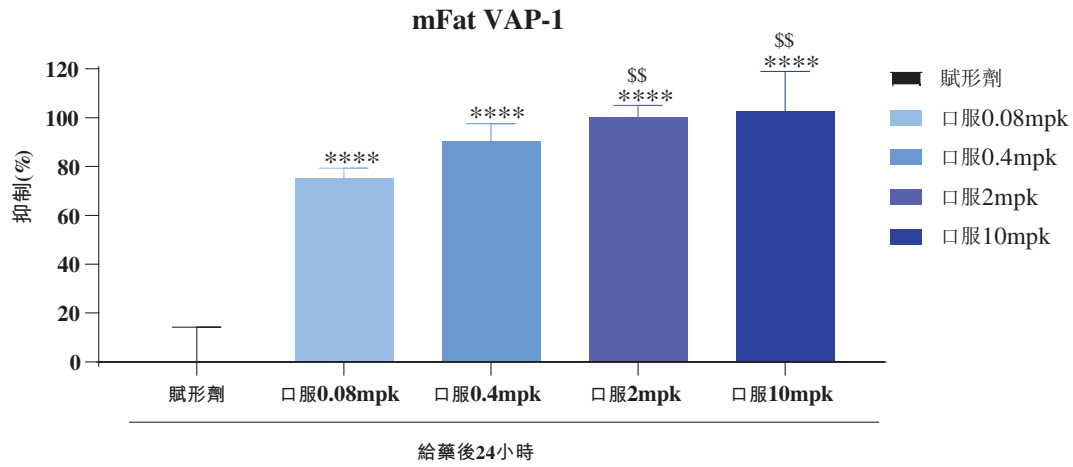
資料來源：公司數據

令人信服的臨床前療效

以單次口服的方式給予正常C57BL/6小鼠0.08mg/kg、0.4mg/kg、2mg/kg及10mg/kg的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睪脂肪VAP-1活性的抑制，且呈劑量依賴性，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NASH小鼠模型中，口服10或20mg/kg的TT-01025可顯著改善NAS評分和肝臟纖維化。

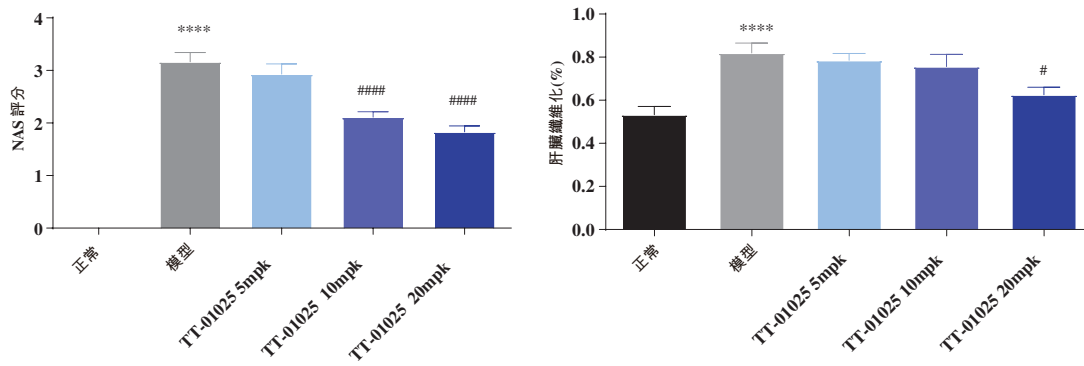
業 務

體內VAP-1的劑量依賴性抑制



**** $p < 0.001$ 對比賦形劑組， ** $p < 0.01$ 對比口服0.08mpk組，通過單因素ANOVA Dunnett測試

NASH模型的體內療效



NAS 評分

附註：單因素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：單因素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

業 務

臨床研究概要

由我們在中國進行的健康受試者I期臨床試驗

試驗設計。這是一項在健康受試者中對TT-01025進行的隨機、雙盲、安慰劑對照、I期SAD和MAD的首次人體研究。該研究包含兩部分(SAD及MAD)，每部分均設多個口服劑量組。SAD包含五個試驗組。在SAD中，起始劑量為10mg。劑量遞增的劑量水平計劃為10mg、40mg、100mg、200mg和300mg，空腹口服。MAD包含三個試驗組。在MAD中，劑量水平計劃為20mg、40mg、100mg。受試者連續七天在空腹狀態下每天服用一次TT-01025或安慰劑。該研究的主要目標是研究TT-01025在健康受試者中SAD及MAD的安全性及耐受性。次要目標是在健康受試者中進行TT-01025的SAD及MAD後，確定PK特徵及評估PD生物標誌物變化。該試驗的主管部門是國家藥品監督管理局。

試驗狀態：該試驗已於2022年4月完成。

試驗結果：該研究共招募36名(單次劑量組)及24名(多次劑量組)受試者。並無報告嚴重不良事件，亦無受試者因不良事件而停藥。所有TEAE均屬輕度及中度。未觀察到不良事件在強度或頻率方面呈劑量依賴性增加。TT-01025在給藥後迅速吸收。在SAD研究中，PK在100至300mg範圍內呈線性。於給藥後0.25至0.5小時觀察到SSAO活性完全抑制(>90%)，並於給藥後48至168小時持續抑制。在MAD研究中，20mg至100mg劑量組在第5天達到穩定狀態。重複給藥後觀察到的蓄積可忽略不計。PK在20至100mg範圍內呈線性。血漿甲胺在20mg及以上的劑量下達到平台水平。在整個治療期間，血漿中的SSAO活性持續受抑制。在安慰劑組中未觀察到甲胺和SSAO活性的明顯變化。

結論。TT-01025在高達300mg的單次劑量和高達100mg的多次劑量下均具有安全性和良好的耐受性。血漿中吸收和消除均較快。觀察到血漿暴露量呈線性。TT-01025在人體中快速及持久抑制SSAO活性。TT-01025的特性表明其適合進行進一步臨床開發。

許可、權利及義務

我們於2020年將TT-01025對外授權給LG Chem。LG Chem與我們於2023年共同同意終止該許可協議。我們保留開發及商業化TT-01025的全球權利。

該協議的終止對我們的研發活動概無重大影響。我們將仔細考慮TT-01025的臨床開發計劃。

業 務

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。

臨床前產品

TT-02332：一種新型、高效、選擇性的NLRP3抑制劑

概覽

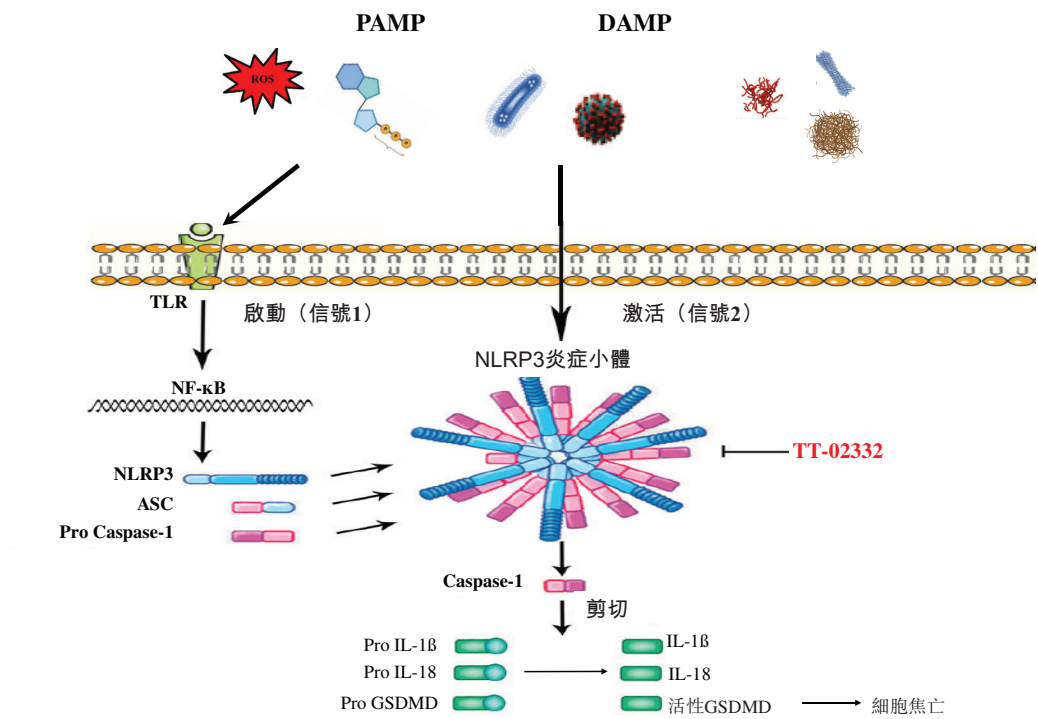
TT-02332是一種新型、高效、選擇性的NLRP3抑制劑，可有效抑制體外或體內炎症，並具有良好的劑量依賴性。TT-02332在急性炎症模型中顯示出令人鼓舞的療效，表明其在各種代謝性及炎症性疾病中的潛在應用。TT-02332的差異化化學骨架可能有助於避免早期臨床NLRP3抑制劑與磺酰脲類結構相關的肝毒性風險。

作用機制

NLRP3炎症小體是先天免疫應答的關鍵組成部分，由各種刺激（如PAMP、DAMP和組織損傷訊號）激活。當感知到細胞內損傷訊號時，會觸發炎症小體複合物的組織。該炎症小體複合物導致IL-1 β 、IL-18和Gasdermin D的成熟，以促進下游炎症反應以及細胞焦亡。不當激活NLRP3與多種炎症性疾病有關，包括炎症性腸病、代謝性疾病和神經退行性疾病。值得注意的是，大量的臨床前及臨床研究已表明，NLRP3炎症小體是肥胖症的關鍵治療靶點。

TT-02332是一種新型、高效、選擇性的NLRP3抑制劑，可有效抑制過度炎症。下圖說明TT-02332的作用機制。

業 務



資料來源：公司數據

競爭優勢

TT-02332，一種高效及選擇性的NLRP3抑制劑。

- 高效及高選擇性的NLRP3抑制劑

體外試驗結果表明，TT-02332對人巨噬細胞系THP-1及人全血中的NLRP3炎症小體具有強效抑制作用，突顯了其潛在的臨床療效。此外，TT-02332表現出較高的選擇性，對NLRP3的選擇性較其他炎症小體超過1000倍。

細胞測試 ⁽¹⁾		TT-02332 IC ₅₀ (nM)
有效性	THP-1	0.6
	人全血	1.85
選擇性	其他炎症小體	>1000倍

附註：

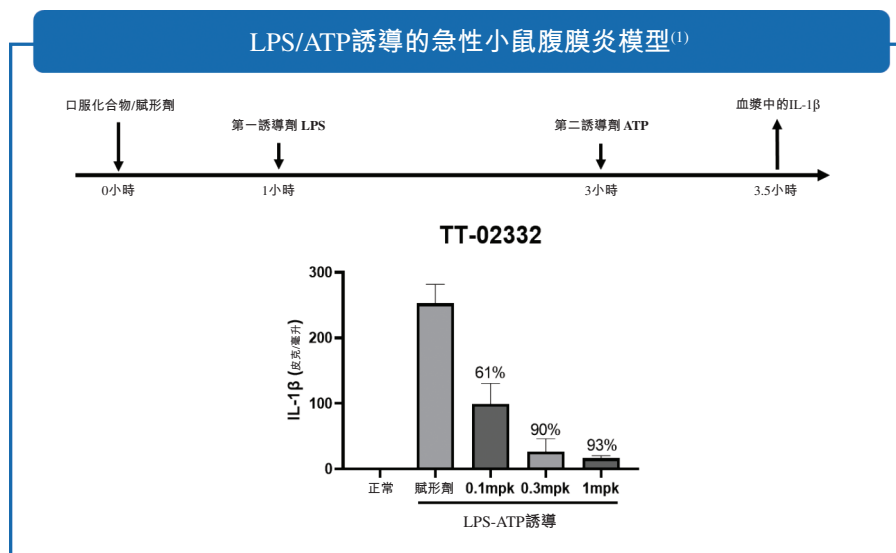
(1) 有效性及選擇性結果來自細胞試驗。

資料來源：公司數據

業 務

- 小鼠模型中的劑量依賴性PD緩解

在LPS/ATP誘導的急性腹膜炎模型中，TT-02332對體內NLRP3炎症小體具有顯著的劑量依賴性抑制作用。這項發現突顯了TT-02332在相關疾病模型中對NLRP3炎症小體的強效抑制作用。



附註：

(1) 結果來自體內小鼠模型。

資料來源：公司數據

我們最終未必能夠成功開發及銷售TT-02332。

我們的非管線候選產品

TT-00434

TT-00434是一種自主開發及研究、有效及具高選擇性的小分子FGFR1/2/3抑制劑，其獲開發以治療胃癌及其他有FGFR1/2/3變異的實體瘤。TT-00434已展示其提升的靶點選擇性、抗腫瘤療效以及與其他小分子靶向療法或化療聯合療法的高潛力。臨床前研究顯示TT-00434在胃腸道癌中有高組織分佈。我們獲得FDA、國家藥品監督管理局及台灣食品藥物管理署的IND批准，並於2021年7月在台灣招募首名患者。我們於2024年3月完成了I期臨床試驗，臨床試驗達到了主要終點。然而，由於TT-00434亦是一種FGFR抑制劑，可作為我們的核心產品的備用候選品，我們目前並無TT-00434的臨床開發計劃。因此，其被分類為非管線候選產品。

業 務

TT-ROMI及TT-RIAN

除上述候選藥物外，我們一直與帝人合作進行TT-ROMI及TT-RIAN的新靶點發現。有關更多詳情，請參閱「－合作及許可協議－與帝人的合作」。於合作期間，TT-ROMI已達到PCC狀態及TT-RIAN已達到先導優化階段。由於後續開發計劃將由帝人與我們共同釐定，我們目前與帝人討論中，尚無該等化合物的臨床開發計劃，因此，該等化合物分類為非管線候選產品。

因此，調整該三種非管線候選產品的開發次序是基於商業考慮以及當前未來臨床開發計劃的不確定性。此外，將該等候選產品歸類為非管線產品不會對任何獨立第三方造成重大影響，包括臨床試驗研究人員、入組患者、CRO及／或現有合作人員（如適用）。

合作及許可協議

以下為截至最後實際可行日期我們已訂立的重大合作及許可協議概要。有關管線產品未來臨床開發或潛在商業化的任何安排仍有待進一步磋商，並將在單獨的協議（如有）中正式確定。

與LG Chem訂立的授權引進協議

於2021年4月23日，我們與LG Chem就TT-01688相關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根據其所擁有的與TT-01688相關的若干專有技術及專利權向我們授予一項大中華區獨家、有特許權使用費的許可，並附帶多層級分許可權，用於在大中華區使用、研發、生產、商業化及以其他方式開發TT-01688。根據授權引進協議，TT-01688在中國獲得批准後，本公司將成為上市許可持有人。LG Chem是一家韓國上市公司（051910：韓國證券交易所），主要從事製造石化材料。LG Chem全球有超過60家聯屬公司及約270,000名僱員。LG Chem包括生命科學分部，從事開發、製造及商業化製藥產品的業務，為獨立第三方。

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。

業 務

根據授權引進協議，TT-01688的知識產權由LG Chem擁有且我們已取得TT-01688在大中華區的獨家許可權利。我們及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、生成、開發、發明或創造的任何知識產權擁有獨家所有權。受該協議的條款及條件規限，由LG Chem或其聯屬公司或分許可方或代表彼等進行的與TT-01688有關的任何研究、開發、生產或商業化活動所產生的所有數據，均為LG Chem或其聯屬公司或分許可方的唯一及專屬財產，不論該等數據是否為於2021年4月23日前後產生。由我們或我們的聯屬公司或分許可方或代表彼等進行的與TT-01688有關的任何研究、開發、生產或商業化活動所產生的所有數據乃為我們或我們聯屬公司或分許可方的唯一及專屬財產。各方應單獨擁有由其及／或其聯屬公司的僱員、代理人或承包商或代表彼等單獨獲得的任何項目發明、項目專有技術及項目專利權。雙方應共同擁有由一方及／或其聯屬公司的僱員、代理人或獨立承包商與另一方及／或其聯屬公司的僱員、代理人或獨立承包商共同獲得的任何項目發明、項目專有技術及項目專利權。

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。我們須一次性支付且已支付不可退還、不可貸記的首付款2百萬美元。我們有義務向LG Chem支付總額約68百萬美元的里程碑付款。里程碑付款包括開發里程碑付款、監管里程碑付款及商業化里程碑付款。具體而言：(i)總額最多為7.5百萬美元的開發里程碑付款應於國家藥品監督管理局批准對TT-01688的臨床試驗申請後及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期臨床試驗後分期作出；(ii)於取得TT-01688用於治療潰瘍性結及任何其他適應症的上市批准後，將作出總額最多為13百萬美元的監管里程碑付款；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，將作出三筆總額最多為47.5百萬美元的商業化里程碑付款。每筆商業化里程碑付款金額佔相關年度淨銷售額的比例不超過5%。此外，於相關特許權使用期限內，我們亦將按單位數百分比至較低的雙位數百分比的累進比例，根據TT-01688在大中華區的年度淨銷售額支付特許權使用費。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，並於以下時間的最後發生者屆滿：(i) LG Chem向我們許可的所有專利到期時；(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

業 務

時。截至最後實際可行日期，我們已根據授權引進協議向LG Chem支付4.5百萬美元。該款項包括首付款、獲國家藥品監督管理局批准臨床試驗申請的開發里程碑付款，及首個適應症啟動II期臨床試驗的開發里程碑付款。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，授權引進協議已在國家知識產權局登記。

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命中化合物／先導化合物的項目（TT-ROMI及TT-RIAN）研究進行合作，以確定符合雙方共同同意標準的化合物並驗證生物靶點，旨在開發一種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。帝人製藥株式會社為帝人株式會社（東京證券交易所股票代碼：3401）的一家附屬公司，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。各方在開展研究項目中的作用與責任如下：(1)就TT-ROMI項目而言，(i)我們將進行藥物化學研究及工藝開發研究；(ii)帝人將進行電腦模擬研究（包括CADD及PKPD模擬）、晶體學及生物物理分析；(iii)帝人與我們（我們將發揮主導作用）將進行體外及體內藥理學研究；及(iv)帝人與我們（我們將發揮主導作用）將進行非GLP臨床前研究（包括ADME物理化學研究及毒理學研究）；(2)就TT-RIAN項目而言，(i)帝人與我們將進行藥物化學研究及工藝開發研究；(ii)帝人將進行結構生物學研究；(iii)帝人與我們（帝人將發揮主導作用）進行體外及體內藥理學研究；(iv)帝人與我們（我們將發揮主導作用）將進行非GLP臨床前研究（包括ADME物理化學研究及毒理學研究）；及(v)我們將進行製劑前研究。

於合作項目到期後，基於其所擁有與合作項目相關的專有技術、專利及權益，帝人將向我們授予大中華區的獨家、有特許權使用費的許可，並附帶分許可權，僅用於合作協議所載的若干用途。我們基於我們擁有的與合作項目相關的專有技術、專利及

業 務

權益，將向帝人授予日本地區的獨家、有特許權使用費的許可，並附帶分許可權，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若干目的而發明或發現的任何發明或專有技術向日本及大中華區外的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大中華區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。對於日本及大中華區以外的地區，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。

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。倘高級管理人員未能於30天內解決該爭議，則該爭議將通過約束性仲裁進行解決。下表載列截至最後實際可行日期聯合研究委員會會員的背景：

成員	背景
<i>TT-ROMI項目的聯合研究委員會</i>	
成員A（帝人委派）	轉化科學研究部主任， 具有毒理學和DMPK的專業知識。
成員B（帝人委派）	藥物研究實驗室主任，擁有藥理學及 生物信息學專業知識。
彭鵬博士（我們委派）	我們的項目管理副總裁，擁有逾15年豐富的藥物發現及開發、毒理學及項目管理經驗，專注於腫瘤學領域。
成員C（我們委派）	我們的化學部門的總監，擁有逾10年醫藥化學及過程化學開發的經驗。

業 務

成員

背景

TT-RIAN項目的聯合研究委員會

成員A (帝人委派)	轉化科學研究部主任， 具有毒理學和DMPK的專業知識。
成員B (帝人委派)	藥物研究實驗室主任，擁有藥理學及 生物信息學專業知識。
盛澤娟博士 (我們委派)	我們的生物副總裁，在美國及中國擁有逾15年的藥 物研發經驗。
成員C (我們委派)	我們的化學部門總監，擁有逾10年的醫藥化學及過 程化學開發經驗。

截至最後實際可行日期，由於該合作仍處於探索階段，我們尚未就合作協議項下研究項目的銷售作出任何利潤分成安排。於合作期間，TT-ROMI已達到PCC及TT-RIAN已達到先導優化階段。後續開發計劃將由帝人與我們共同釐定。我們目前尚未啟動該等化合物的臨床試驗。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。

與互泰訂立的專利轉讓協議

於2020年9月，我們與南京互泰醫藥技術有限公司（「互泰」）訂立專利轉讓協議（「專利轉讓協議」），據此，互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。互泰是一家從事研究、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，互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，互泰不得保留對BTK抑制劑的任何權利或利益。於專利轉讓協議生效後，互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。於2020年，在收購了該等BTK抑制劑後，我們開發了可逆的BTK抑制劑，進而篩選得到高質量的候選藥物，即TT-01488。我們已於中國擁有數項已發佈的TT-01488專利，亦於其他司法轄區提交了專利申請，以保護TT-01488的知識產權。詳情請參閱「— 知識產權」。

業 務

根據專利轉讓協議，為換取我們的權利，我們需向互泰支付轉讓費，包括首付款、里程碑付款以及特許權使用費。我們應且已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。我們有義務向互泰支付總額約人民幣129百萬元的里程碑付款。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。具體而言：(i)總額最多為人民幣2百萬元的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完成後作出；(ii)總額最多為人民幣72百萬元的臨床及註冊里程碑付款應在相關臨床事件完成後作出；及(iii)總額最多為人民幣55百萬元的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。每項商業化里程碑付款的金額不超過相關年銷售淨額的1%。此外，於相關特許權使用期限內，我們亦將按單位數百分比至較低的雙位數百分比的累進比例，根據在全球轉讓產品的年度淨收入支付特許權使用費。截至最後實際可行日期，我們尚未向互泰支付或欠付互泰的任何特許權使用費。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，並於下述時間的最後發生者屆滿：(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，我們已根據專利轉讓協議向互泰支付人民幣7百萬元。

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」) 及其補充協議 (「臨床供應補充協議」)，在中國膽道癌患者中探索Tinengotinib與阿替利珠單抗聯合療法。F. Hoffmann-La Roche Ltd為Roche Holding AG (我們的獨立第三方) 的一家附屬公司。Roche Holding AG在美國以美元計值的美國預託證券在OTCQX International Premier市場進行交易，股票代碼為「RHHBY」。

根據臨床供應總協議及臨床供應補充協議，羅氏同意按我們的要求向我們無償供應阿替利珠單抗，用於Tinengotinib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)。

業 務

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EA Pharma的合作

於2023年7月，我們與EA Pharma Co., Ltd.（「**EA Pharma**」）尋求合作，以EA Pharma發現的若干現有命中化合物為基礎，研究若干用於炎症及代謝疾病的新藥物靶點（「**EA合作協議**」）。該合作的目標是識別臨床前候選物，以開發尖端製藥產品，並在全球進行商業化。EA Pharma為一家日本專科製藥公司，旨在革新IBD（炎症性腸病）及其他各種胃腸道疾病的治療，可為大量的醫療需求提供解決方案，同時亦為一家獨立第三方。

根據EA合作協議，EA Pharma與我們同意共同合作，履行必要的責任，以完成與EA Pharma於EA合作協議生效日釐定的化合物或EA Pharma及／或我們透過此合作合成的化合物（「**合作化合物**」）有關的所有研發活動，以產生符合EA合作協議所載特定候選標準的合作產品（「**合作產品**」），聯合研究委員會可能會於四年研究期間不時修訂該標準（「**合作項目**」）。各方均授予另一方非獨家授權且無權進一步分許可，僅供該另一方開展合作項目時使用其技術與專利。各方在開展合作項目中的作用與責任如下：(i) EA Pharma與我們將進行藥效研究；(ii)我們將進行體外物性研究、體外ADME研究及體外Tox研究；(iii)EA Pharma與我們將進行體內PK研究；(iv)EA Pharma與我們將進行初步Tox篩選；(v)EA Pharma與我們將進行化合物合成；及(vi)EA Pharma與我們將進行MOA研究。

EA Pharma與我們應共同且平等地擁有所有(i)由任何一方共同或單獨透過評估合作化合物或透過開展有關合作化合物的合作項目所產生或開發的技術（「**合作技術**」）；(ii)合作技術的知識產權（「**合作知識產權**」）；及(iii)聲明合作的專利權（「**合作專利**」）。各方均應執行必要的文件或採取必要行動，以落實上述規定。未經另一方事先同意，任何一方不得將其有任何合作技術、合作知識產權及合作專利中的份額向任何第三方轉讓或授予許可。

業 務

EA Pharma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。聯合研究委員會負責規劃並有效執行科學工作計劃，以支持合作項目。為讓聯合研究委員會在任何會議上做出任何決策，出席人數必須達到法定人數。法定人數要求各方至少有一名代表出席會議。聯合研究委員會的所有決策均應由各方代表一致通過。若代表未能達成共識，則該未解決事項應被視為爭議，並應由各方高級管理人員進行解決。若高級管理人員未能於30個營業日內就解決此爭議達成協議，(i)各方應就該爭議直接與該方執行的指派任務有關的範圍內擁有最終決定權；及(ii)所有其他爭議應透過仲裁獲得最終解決。下表載列截至最後實際可行日期聯合研究委員會成員的背景：

成員	背景
成員A (EA Pharma委派)	於EA Pharma任職超過6年的探索研究部藥物發現組組長。
成員B (EA Pharma委派)	於EA Pharma任職超過1個月的探索性研究部門主管。
成員C (我們委派)	我們的生物副總裁，在美國及中國擁有逾15年的藥物研發經驗。
成員D (我們委派)	我們化學部門的總監，擁有逾10年醫藥化學及過程化學開發的經驗。

截至最後實際可行日期，由於合作仍處於探索階段，我們尚未就合作項目下的進一步藥物開發及／或業務發展作出任何利潤分成安排。EA合作協議將一直有效，直至(i)自EA合作協議生效日期起計四年研究期屆滿，或(ii)(a)訂立業務合作協議；或(b)發出終止通知（以較早者為準）。經雙方同意，EA合作協議亦可隨時終止。

於EA合作協議屆滿或終止時，在未開展業務合作協議或未發出中止通知的情況下，各方應基於另一方在合作技術、合作知識產權及合作專利的權利、所有權及權益，向另一方授予非獨家及不可進一步分許可、免版稅的全球研究專用許可。然而，下列條件適用：(i)倘該屆滿或終止為釐定符合聯合研究委員會制定的所有先導選擇標準的合作化合物之後發生，任何一方均無權在不向另一方支付任何補償的情況下，

業 務

將本協議項下的任何合作化合物商業化；(ii)倘一方希望獲得另一方擁有的合作知識產權及合作專利的所有權利、所有權及權益，雙方將真誠討論另一方可據以向第一方轉讓合作知識產權及合作專利的條款；及(iii)於EA合作協議生效日由EA Pharma鑑定的化合物（「**EAP－化合物**」）應視為不包括在合作化合物之內，且EA Pharma應於該等屆滿或終止後保留與EAP－化合物相關的所有權利（包括但不限於專利權），而不對我們負有本協議項下的任何進一步義務。前述「商業化」指為申請上市及銷售的監管批准或為與任何第三方建立合作商業關係（包括但不限於授權安排）而進行的活動。

與康方生物科技合作

於2025年3月，我們與康方生物科技（開曼）有限公司（一家在香港聯交所上市的醫藥公司（股份代號：9926））及其一家附屬公司康方藥業有限公司（統稱「**康方生物科技**」）訂立協議（「**康方生物科技協議**」），共同開發Tinengotinib聯合卡度尼利單抗或依沃西單抗以在中國（包括中國大陸、台灣、香港及中華人民共和國澳門特別行政區）治療晚期HCC。康方生物科技致力於研究、開發、生產及商業化讓全球病人可負擔的創新抗體藥，並為獨立第三方。康方生物科技協議的主要條款概列如下：

根據康方生物科技協議，康方生物科技須根據協定開發計劃發起並對患者進行Tinengotinib聯合卡度尼利單抗或依沃西單抗以治療晚期HCC的II期臨床試驗（「**該項目**」）。我們則須提供輔助信息和材料，以推動該項目。訂約各方負責供應自有藥物：康方生物科技須供應卡度尼利單抗和依沃西單抗，而我們則須供應Tinengotinib。

我們須按協定金額向康方生物科技付款以啟動研究。任何超出協定金額的資金部分將由訂約各方平均攤分。該項目若有未使用的康方生物科技協議中約定的協定金額，將分配作其他進一步合作用途；否則，該未使用的協定金額的用途須獲雙方同意，以確保雙方利益不會受損。

各訂約方應保留其各自背景知識產權的唯一所有權。自康方生物科技協議產生的任何知識產權須由訂約雙方共同擁有。此外，各訂約方同意向另一方授予一項全球性、免專利費、非獨家、永久不可撤回的許可，以使用該項目共同產生的成果及相關信息，以及獨立或與第三方合作開發研究共同產生的成果的權利，且毋須取得進一步同意。

業 務

除非提前終止或經雙方同意，否則康方生物科技協議一直有效直至該項目完成，除非康方生物科技協議按照該協議約定或經雙方同意提前終止。任何一方均可在另一方出現未糾正重大違約行為或另一方無力償債的情況下終止協議。

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。我們全面整合的研發平台最佳證明了我們全面整合的內部研發能力，旨在確定針對循證新型靶點的候選藥物，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及監管事務。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。

憑藉我們的平台，我們已發現並開發了大量候選產品。我們通常負責我們內部發現及開發的候選藥物的全球開發。對於我們的候選藥物而言，我們進行的臨床活動包括(i)協調所有的臨床開發活動；(ii)設計臨床研究的關鍵環節；(iii)設計及協調合資格CRO的甄選流程，一旦開始便協助訂用臨床中心並協調臨床研究；(iv)監督臨床研究；及(v)在中國、美國及全球監督廣泛的監管溝通及協調。

我們的研發團隊

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們持續開發及更新我們的關鍵技術以支持管線產品（包括Tinengotinib）的開發。例如，我們透過建立一系列體內外FGFR耐藥藥理學模型及開展小分子／蛋白質共晶研究改進發現Tinengotinib對FGFR2融合／突變藥效的藥理藥效及轉化醫學技術，從而有助Tinengotinib靶向對於經過先前化療及FGFR抑制劑治療後耐藥的晚期或轉移性CCA患者。此外，同期，我們進一步改進CMC平台（包括晶體篩選技術）以支持Tinengotinib的註冊臨床實驗的成功啟動。

業 務

下表載列截至最後實際可行日期有關我們核心研發人員的詳情：

身份	職位	經驗	Tinengotinib研發活動的參與度及貢獻
吳博士	董事長、執行董事兼首席 執行官	擁有逾27年生物製藥公司 科學及領導經驗	Tinengotinib分子的發明者吳博士主持了Tinengotinib項目提案的審批工作，為Tinengotinib引導關鍵發展方向。
樊菁博士	本公司的首席醫療官兼 TransThera US首席運 營官	擁有逾20年腫瘤藥物臨床 開發經驗	自2022年11月加入我們以來，樊博士負責制定Tinengotinib的臨床開發策略，監察Tinengotinib的臨床試驗及管理監管事宜。
彭鵬博士	項目管理副總裁	擁有逾15年豐富的藥物發 現及開發、毒理學及項 目管理經驗，專攻腫瘤 領域	彭博士為Tinengotinib的全球開發主管。於2016年11月加入我們後，彭博士一直負責Tinengotinib的臨床前研發及IND申請。Tinengotinib進入臨床階段後，彭博士一直負責監督Tinengotinib的整體開發過程，特別專注於毒理學、轉化醫學及生物標誌物開發。

業 務

身份	職位	經驗	Tinengotinib研發活動的參與度及貢獻
盛澤娟博士	生物副總裁	擁有逾15年的藥物研究與發現行業經驗	盛博士主要負責生物學及藥理學研發以及非腫瘤管線開發，並無實質參與Tinengotinib的研發。
孫彩霞博士	臨床執行總監	擁有逾10年臨床開發經驗	自2020年6月加入我們以來，孫博士負責監察Tinengotinib的臨床實驗。

有關該等核心研發人員的履歷，請參閱「董事、監事及高級管理層」。Tinengotinib發現後加入我們的核心研發人員為Tinengotinib的研發活動帶來了涵蓋臨床開發及監管事宜等方面的協同及互補的專業知識。自發現Tinengotinib以來，概無我們的核心研發人員離開我們。

藥物發現

截至最後實際可行日期，我們的藥物發現團隊由66名成員組成。我們的藥物發現成員平均擁有約十年的經驗，彼等從事相關產品工作已逾五年。我們的藥物發現團隊成員在生物學、醫藥化學、DMPK、CMC及早期臨床領域擁有的專業知識將支持我們的腫瘤學及非腫瘤學產品研發，42名成員持有博士學位或碩士學位。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。

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)基於醫療需求

業 務

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

截至最後實際可行日期，臨床開發團隊由27名平均擁有超過10年藥物開發經驗的科學家及醫生組成，彼等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、藥物安全監測及臨床試驗質量控制等工作。截至最後實際可行日期，我們的臨床開發團隊中有17名成員獲得博士學位或碩士學位。彼等均擅長管理我們臨床試驗的各個階段，包括臨床試驗設計、實施、藥品供應、試驗數據的收集與分析。我們與作為我們主要研究人員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，以高質量及高效的方式推動我們在中國、美國及全球的臨床試驗的實施。

我們的臨床開發團隊管理整個藥物臨床試驗流程中的關鍵功能，包括臨床醫學、營運、質量控制、生物統計、藥物警戒及法規事務。每個功能部門均由具備豐富業界經驗的管理層員工擔任。所有團隊成員之前均曾在製藥公司或CRO任職，使彼等成為管理各種臨床試驗任務的優秀人才。彼等的職責範圍從參與臨床開發策略的頂層設計、根據化合物特性與臨床實踐設計臨床試驗方案，到進行臨床資料分析，並與主要研究人員及監管機構溝通，以確保方案的可行性。由於我們所有處於臨床階段的候選產品均為自主開發，因此我們的臨床開發團隊透過管理整個臨床開發流程的關鍵功能，對該等產品的開發貢獻良多。就臨床運營而言，我們採用的模式是同時利用外部CRO資源及內部能力。根據每個項目的具體特性，我們會實施最具成本效益的臨床運營策略，以有效分配與利用內部與外部資源。有關我們與CRO合作管理的詳情，請參閱「一 與CRO的合作」。

業 務

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所有階段，包括方案設計、運營及臨床數據的收集與分析。我們的快速試驗進展得益於(i)我們憑藉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)專業的執行力。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中心。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中心。我們已與位於中國、美國、歐盟等地區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實施大規模臨床試驗提供顯著優勢，亦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。

於2023年及2024年，我們分別與133名及142名主要研究人員合作，進行我們候選藥物的臨床試驗。據本公司所知，所有主要研究人員均為獨立第三方。

截至最後實際可行日期，我們已在中國、美國、歐盟及其他地區設計及實施超過15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發現我們候選藥物獨特的治療機會並相應地改進臨床計劃。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。我們於2023年下半年在中國及全球啟動Tinengotinib用於CCA的關鍵II期及註冊III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。

業 務

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，我們與合約研究機構(CRO)合作，開展及支持我們的臨床前及臨床研究。我們通過權衡各種因素來挑選CRO，如其資質、學術及專業經驗、行業聲譽及服務費用。於2023年及2024年，我們分別聘請93家及86家CRO。截至最後實際可行日期，據本公司所深知，除藥石外，彼等均為獨立第三方。

臨床前CRO主要為我們提供與臨床前毒性及安全性評估有關的服務，如按照我們的研究設計並在我們的監督下對我們的候選藥物開展動物研究。我們聘請CRO為我們的臨床階段產品進行臨床試驗。CRO通常提供一套全面服務，協助我們實施及管理臨床試驗，包括試驗籌備、源數據驗證、臨床安全管理、數據管理及報告編製。

我們密切監督CRO的工作，並提供具體的指導，以確保試驗開展的質量及效率。此種方式使我們能利用內部團隊的經驗，更好地專注於重要臨床試驗要素，例如試驗設計、數據分析及決策。我們候選藥物的所有人體研究均在遵守適用法律、法規及符合行業標準的情況下進行。

於2023年及2024年，CRO應佔開支分別為人民幣192.2百萬元及人民幣146.4百萬元，其中73.1%及81.7%的費用歸因於Tinengotinib的研發。下表載列我們於往績記錄期間各年度所聘用的五大CRO的背景及開支(不含稅項)：

CRO	公司背景	開支 (不含稅項)
截至2023年12月31日止年度		
(人民幣千元)		
CRO A	一家總部位於美國的公司，為製藥及生物技術公司提供合約研究及商業服務	58,172

業 務

CRO	公司背景	開支 (不含稅項)
截至2023年12月31日止年度		
(人民幣千元)		
CRO B	一家總部位於美國的美國上市公司，為製藥和生物技術組織提供臨床試驗管理、患者准入和技術解決方案	31,237
CRO C	一家總部位於中國安徽省的公司，提供藥品研發及諮詢服務	26,586
CRO D	一家總部位於美國的公司，提供藥品藥學、臨床研究及監管服務	17,310
CRO E	一家總部位於美國的公司，提供基因診斷測試服務	13,734
CRO	公司背景	開支 (不含稅項)
截至2024年12月31日止年度		
(人民幣千元)		
CRO A	一家總部位於美國的公司，為製藥及生物技術公司提供合約研究及商業服務	75,755
CRO B	一家總部位於美國的美國上市公司，為製藥和生物技術組織提供臨床試驗管理、患者准入和技術解決方案	17,400
CRO C	一家總部位於中國安徽省的公司，提供藥品研發及諮詢服務	15,007
CRO F	一家總部位於中國江蘇省的公司，提供全面臨床試驗服務	7,175
CRO G	一家總部位於中國北京的中國及香港上市公司，提供臨床安全性評估、臨床試驗註冊及藥物警戒服務	5,818

業 務

我們認為，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「— 原材料及供應商」。

化學、生產及控制（「CMC」）

CMC團隊

截至最後實際可行日期，CMC團隊由32名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。我們的CMC團隊成員平均擁有超過十年的經驗。截至最後實際可行日期，在我們的CMC團隊成員中，約56.2%獲得研究生學位，約9.3%擁有博士學位。我們的CMC團隊於整個藥物開發流程中提供臨床前及臨床的專業支持。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CMO及CDMO的合作

截至最後實際可行日期，我們尚未建立內部生產設施。為了專注於候選產品的研發，我們目前不計劃建立自己的生產設施。我們與領先CMO及CDMO合作夥伴合作，目前將候選產品的生產外包，以支持美國、中國以及其他相關地區的相關臨床試驗。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CMO及CDMO合作夥伴提供支持。我們於2023年聘用一家CMO及於2024年聘用兩家CMO。我們亦分別於2023年及2024年各聘用一家CDMO。我們與所有CMO及CDMO合作夥伴保持穩定的業務關係。例如，我們已與我們的主要CMO及CDMO合作夥伴合作三年以上。據本公司所深知，彼等與本集團、本公司董事、持有我們已發行股本5%以上的股東、高級管理人員或其各自的任何聯繫人均無任何過往或現時關係。於獲得Tinengotinib的上市批准後，我們計劃將商業規模生產外包予認可的CDMO。

我們通過審查多項因素選擇我們的CMO及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CMO及CDMO合作夥

業 務

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。有關CMO及CDMO的其他資料，請參閱「一 原材料及供應商」。

於2023年，CMO應佔開支為人民幣0.1百萬元，用於TT-01488的研發。於2024年，CMO應佔開支為人民幣0.4百萬元，主要用於研發TT-01488。下表載列我們於往績記錄期間所聘用的所有CMO的背景及開支（不含稅項）：

身份	背景	截至12月31日止年度		於往績記錄期間的總額
		2023年	2024年	
		人民幣千元	人民幣千元	人民幣千元
CMO A	一家總部位於中國天津的中國及香港上市公司，為全球客戶提供創新藥物的一站式、全週期的CMC服務	—	14	14
CMO B	一家總部位於中國上海的公司，為全球製藥公司提供創新藥物的全週期、一站式實驗室研發及製造服務	104	400	504

於2023年及2024年，CDMO應佔開支分別為人民幣8.5百萬元及人民幣7.0百萬元，其中85.3%及50.9%的費用歸因於我們核心產品Tinengotinib的研發。下表載列我們於往績記錄期間所聘用的所有CDMO的背景及開支（不含稅項）：

身份	背景	截至12月31日止年度		於往績記錄期間的總額
		2023年	2024年	
		人民幣千元	人民幣千元	人民幣千元
CDMO A	總部位於中國江蘇省，是一家在中國及香港上市的公司，提供藥品的廣泛研發及生產服務組合	8,493	6,990	15,483

業 務

監管與合規

截至最後實際可行日期，監管團隊由5名平均擁有約11年經驗的專業人員組成。在我們的監管團隊成員中，彼等均專門與FDA、國家藥品監督管理局、歐洲藥品管理局、台灣食品藥物管理署和其他監管機關溝通。截至最後實際可行日期，約80.0%的團隊成員已取得研究生學位及約20.0%擁有博士學位。我們的監管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。憑藉我們在美國、中國及歐盟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。截至最後實際可行日期，我們的質量保證團隊成員平均擁有超過10年行業經驗。

商務開發

為支持我們的長期戰略及最大化產品管線資產價值，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

我們計劃制定商業化及營銷計劃以配合未來預期的產品上市。我們計劃首先在中國進行Tinengotinib用於治療CCA的商業化。患有這種疾病的患者通常會尋求在少數以治療CCA而聞名的醫院接受治療。我們目前正準備成立內部商業團隊。我們認為，經

業 務

驗豐富的營銷領導者對於成功商業化至關重要。我們將於不久將來開始招聘一名潛在營銷總監加入我們，負責領導營銷策略和未來的商業化計劃。我們目前計劃於未來三年內在中國逐步建立一支50人以下的內部商業團隊。我們的商業化團隊將負責市場戰略、產品定位、市場准入及推廣活動。

我們的國際商業化方法以國際合作為中心。具體而言，我們期待與擁有豐富營銷資源及紮根當地的世界領先製藥公司合作，以實現Tinengotinib在海外的價值最大化。我們預計，在收到上市批准後，合作方將承擔在海外市場推廣該產品的責任，並將繼續協助Tinengotinib開發後續適應症，包括mCRPC、HCC、乳腺癌及BTC。

憑藉我們團隊的專業知識及行業人脈，我們計劃主要通過針對醫生及患者的營銷戰略推廣產品。就針對醫生的營銷戰略方面，為將Tinengotinib商業化應用於中國及全球的醫院或醫生，我們將積極參加或組織各類學術會議，包括綜合性及專業性會議，並通過知名的癌症相關基金會或協會對醫生及患者進行溝通和教育。就我們針對患者的營銷戰略而言，我們計劃與患者群體合作，加強患者教育，提高我們產品和品牌的市場知名度，例如為患者舉辦講座。預期相關營銷工作將於候選藥物商業化預期獲批准數月前開始。為籌備銷售我們未來獲批准產品，我們擬確定多家專注我們目標治療領域的醫院、診所及醫生，並實地考察及與醫生會面進行產品獲批准前培訓。

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、其他知識產權以及重要的商業技術、發明、技術訣竅，捍衛及執行我們的專利，保護我們的商業秘密保密性，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。

業 務

截至最後實際可行日期，我們(i)擁有31項在中國及83項在美國及其他司法管轄區授權的專利；及(ii)於中國提交18項已公佈專利申請，並在美國及其他司法管轄區提交有關我們若干候選產品及平台技術的160項已公佈專利申請。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
Tinengotinib	多激酶抑制劑化合物及其晶型及用途	中國、澳大利亞、加拿大、印度、日本、韓國、俄羅斯、美國、巴西、新加坡、歐洲	已獲授	本公司	2037年	所有權
	用於治療由多激酶異常介導的癌症的方法	美國	已獲授	本公司	2038年	所有權
	多激酶抑制劑化合物及其晶型及用途	香港	待批	本公司	不適用	所有權
	多激酶抑制劑新用途	中國、台灣	已獲授	本公司	2041年	所有權
	多激酶抑制劑新用途	澳大利亞、巴西、加拿大、歐洲、日本、韓國、俄羅斯、新加坡、美國、香港	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、俄羅斯、台灣	已獲授	本公司	2041年	所有權

業 務

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-00973	抗腫瘤化合物的合成方法及其中間體	澳大利亞、巴西、加拿大、歐洲、印度、日本、韓國、新加坡、美國、香港	待批	本公司	不適用	所有權
	多激酶抑制劑的聯合應用	中國、歐洲、日本、韓國、台灣、美國、香港	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
	激酶抑制劑新用途	中國、台灣、美國、韓國、日本、澳大利亞、加拿大、歐洲、俄羅斯、巴西、新加坡、香港	待批	本公司	不適用	所有權
	藥物組合物及其應用	中國、PCT、台灣	待批	本公司	不適用	所有權
TT-00973	新型喹啉衍生物抑制劑	中國、俄羅斯、台灣、歐洲、澳大利亞、香港、馬來西亞	已獲授	本公司	2039年	所有權
	新型喹啉衍生物抑制劑	巴西、加拿大、印度尼西亞、日本、韓國、新西蘭、新加坡、美國	待批	本公司	不適用	所有權
	喹啉衍生物抑制劑的晶型、製備方法及應用	中國、台灣、歐洲、印度尼西亞、日本、韓國、馬來西亞、新西蘭、澳大利亞、巴西、加拿大、俄羅斯、新加坡、美國	待批	本公司	不適用	所有權

業 務						
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-01488	氨基降莰烷衍生物及其製備方法與應用	中國、美國、香港、日本、俄羅斯、墨西哥、印度、澳大利亞、韓國、美國	已獲授	本公司	2039年	所有權
	氨基降莰烷衍生物及其製備方法與應用	巴西、加拿大、歐洲	待批	本公司	不適用	所有權
	氨基降莰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
	咪唑吡嗪衍生物的晶型、製備方法及應用	中國、台灣、日本、俄羅斯、墨西哥、澳大利亞、韓國、美國、巴西、加拿大、歐洲	待批	本公司	不適用	所有權
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, LTD.	2034年	專有 ⁽²⁾

業 務

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、澳大利亞、中國、印度尼西亞、印度、俄羅斯、南非、日本、韓國、馬來西亞	已獲授	本公司	2038年	所有權
	PDE9抑制劑及其用途	巴西、加拿大、中國、歐洲、香港、新西蘭、新加坡	待批	本公司	不適用	所有權
	磷酸二酯酶抑制劑的製備方法	中國、美國、日本、歐洲、新西蘭、俄羅斯、韓國、澳大利亞、加拿大、台灣、香港	待批	本公司	不適用	所有權
	磷酸二酯酶抑制劑的用途	中國、俄羅斯、澳大利亞、台灣、日本、加拿大、新西蘭	已獲授	本公司	2040年	所有權
	磷酸二酯酶抑制劑的用途	美國、馬來西亞、印度尼西亞、新加坡、歐洲、韓國、香港	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、南非、澳大利亞、馬來西亞、日本、加拿大、印度尼西亞、俄羅斯、台灣、美國、新加坡、韓國	已獲授	本公司	2040年	所有權
	磷酸二酯酶抑制劑的晶型、其製備方法及其用途	巴西、歐洲、新西蘭、香港、俄羅斯	待批	本公司	不適用	所有權

業 務

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-01025	鹵代烯丙胺類化合物 及其應用	中國、台灣、南非、澳 大利亞、俄羅斯、加 拿大、印度、歐洲、 日本、韓國、香港	已獲授	本公司	2040年	所有權
	鹵代烯丙胺類化合物 及其應用	美國、新加坡	待批	本公司	不適用	所有權

縮寫：PCT=專利合作條約。

附註：

- (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的多層級分許可權利。

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

業 務

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方濫用。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風險－與我們的知識產權有關的風險」。

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43項商標、在香港註冊七項商標及在其他司法管轄區註冊32項商標。我們亦為26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「合作及許可協議」。

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。

業 務

定價

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無商業化藥物在中國或海外上市。我們尚未就候選藥物制定任何明確的定價政策。當我們的候選藥物在未來進行商業化時，我們將根據多種因素來釐定價格，如當前的醫療需求、我們藥物的藥物經濟學評價、我們的生產成本、先前治療方案的價格、競爭格局及競爭藥物（如有）的價格、我們的藥物與競爭藥物之間的特徵差異、擬上市國家的衛生經濟狀況。在為藥物定價前，我們將對關鍵意見領袖、醫院、醫生、患者以及監管機構進行廣泛的市場調研。

我們的核心產品 **Tinengotinib** 預計將首先在中國上市，然後在美國及其他區域上市。於釐定 **Tinengotinib** 在中國的價格時，我們將考慮多種因素，包括估計需求、生產成本、患者支付能力以及第一代 **FGFR** 抑制劑的價格（如佩米替尼（於美國及中國的價格分別為每21日的治療週期19,759美元及人民幣66,547元））。我們亦會考慮 **Tinengotinib** 是首個針對化療已發生疾病進展的 **CCA** 患者及先前 **FGFR** 抑制劑進入市場的 **FGFR** 治療劑，以及於 **FGFR** 抑制劑耐藥性方面是否有任何競爭藥物、**Tinengotinib** 與潛在競爭藥物在安全性、療效及各自效益方面是否存在差異。在上市前，我們於釐定 **Tinengotinib** 在美國及其他地區的價格時，會考慮類似因素。此外，我們將積極與政府部門協商，將 **Tinengotinib** 納入國家醫保目錄。

截至最後實際可行日期，相關政府部門並未制定與我們候選藥物有關的指導價格。我們可能以我們不時釐定的價格將藥物出售予分銷商，並且可能被要求或選擇參與公開招標過程，以促進我們的分銷商向公立醫院銷售我們的藥物。儘管如此，在中國，由於價格受到政府機構及醫院組織的招投標過程影響，政府高度參與釐定零售價格。此外，如果我們的核心產品或其他候選藥物在商業化後被納入公共醫療保險計劃，我們可能面臨不利定價限制。詳情請參閱「風險因素－與政府法規有關的風險－倘我們能夠將我們的任何獲准候選藥物商業化，我們可能面臨來自國家、省級或其他第三方藥品報銷規例及不利定價法規的不確定性，這可能損害我們的業務及前景」。

業 務

客戶

於往績記錄期間，我們主要自LG Chem就對外授權TT-01025支付的里程碑付款獲得收入。

據董事所知，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

我們的供應商主要為CRO、CMO、CDMO及設備提供商。我們聘請可信賴CRO、CMO及CDMO支持我們的內部團隊管理及開展我們在中國、美國及其他相關地區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供應商，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、CMO或CDMO訂立的協議（包括我們與藥石訂立的協議）的重要條款及條件：

- **服務。**CRO、CMO或CDMO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或候選產品的生產。
- **期限。**CRO、CMO或CDMO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、CMO或CDMO作出付款。
- **保密性。**我們及CRO、CMO或CDMO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。

業 務

截至2023年及2024年12月31日止年度，我們於往績記錄期間各年度自五大供應商的採購額分別佔我們於各年度採購總額的48.4%及60.9%，而我們於往績記錄期間各年度自最大供應商的採購額分別佔我們於各年度採購總額的19.0%及37.6%。截至最後實際可行日期，據董事所知，我們往績記錄期間各年度的五大供應商均為獨立第三方。我們的董事、彼等各自的聯繫人或據董事所知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我們往績記錄期間各年度的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、CMO或CDMO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各年度有關我們五大供應商的若干信息：

供應商	背景	關係年期	提供的 產品或服務	信貸期	採購額 (不含稅項)	佔採購總額 的百分比
截至2023年12月31日止年度 (人民幣千元，百分比除外)						
供應商A	一家總部位於美國的公司，為製藥及生物技術公司提供合約研究及商業化服務	自2022年起	CRO服務	收到發票後30天內	58,171.7	19.0%

業 務

供應商	背景	關係年期	提供的 產品或服務	信貸期	採購額 (不含稅項)	佔採購總額 的百分比
截至2023年12月31日止年度 (人民幣千元，百分比除外)						
供應商B	一家總部位於美國的美國上市公司，為製藥和生物技術組織提供臨床試驗管理、患者准入和技術解決方案	自2021年起	CRO服務	收到發票後30天內	31,236.6	10.2%
供應商C	一家總部位於中國安徽省的公司，提供藥品研發及諮詢服務	自2021年起	CRO服務	預付款：合約簽訂後10個工作日內；里程碑付款：在收到發票後10個工作日內	26,585.7	8.7%
供應商D	一家總部位於美國的公司，提供藥品藥學、臨床研究及監管事宜服務	自2018年起	CRO服務	收到發票後30天內	17,310.4	5.7%
供應商E	一家總部位於美國的癌症中心，專注於癌症治療	自2019年起	試驗站點服務	收到發票後30天內	14,614.5	4.8%

業 務						
供應商	背景	關係年期	提供的 產品或服務	信貸期	採購額 (不含稅項)	佔採購總額 的百分比
截至2024年12月31日止年度 (人民幣千元，百分比除外)						
供應商A	一家總部位於美國的公司，為製藥及生物技術公司提供合約研究及商業化服務	自2022年起	CRO服務	收到發票後30天內	75,755.2	37.6%
供應商B	一家總部位於美國的美國上市公司，為製藥和生物技術組織提供臨床試驗管理、患者准入和技術解決方案	自2021年起	CRO服務	收到發票後30天內	17,400.3	8.6%
供應商C	一家總部位於中國安徽省的公司，提供藥品研發及諮詢服務	自2021年起	CRO服務	預付款：合約簽訂後10個工作日內；里程碑付款：在收到發票後10個工作日內	15,006.7	7.5%

業 務						
供應商	背景	關係年期	提供的 產品或服務	信貸期	採購額 (不含稅項)	佔採購總額 的百分比
截至2024年12月31日止年度 (人民幣千元，百分比除外)						
供應商F	一家總部位於中國江蘇省的公司， 提供全面臨床試驗服務	自2018年起	CRO服務	預付款：合約簽訂後20 個工作日內；里程碑 付款：在收到發票後 20個工作日內	7,175.3	3.6%
供應商G	一家總部位於中國江蘇省的中國及 香港上市公司，提供廣泛的藥品 研發及生產服務組合	自2018年起	CDMO服務	收到發票後30天內	7,198.7	3.6%

業 務

獎勵及認可

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
2024年	2024年江蘇潛在獨角獸企業	江蘇省生產力促進中心
2024年	胡潤2024年中國醫療新勢力企業	胡潤研究院
2023年	胡潤全球獨角獸企業	胡潤研究院
2023年	創新型中小企業	南京市工業和信息化局
2023年	南京市成長企業組一等獎－第十一屆「創業江蘇」科技創業大賽暨第十二屆中國創新創業大賽	南京市科學技術局
2023年	江蘇省成長企業組二等獎－第十一屆「創業江蘇」科技創業大賽暨第十二屆中國創新創業大賽	江蘇省科技創業大賽組委會辦公室
2023年	第十二屆中國創新創業大賽(全國大賽)優秀企業	中國創新創業大賽組委會辦公室
2023年	江蘇省優秀企業－第十一屆「創業江蘇」科技創業大賽暨第十二屆中國創新創業大賽	江蘇省科技創業大賽組委會辦公室
2023年	中國醫藥研發實力百強企業－2023年健康產業高質量發展大會暨第八屆中國醫藥研發創新峰會	中國醫藥研發創新峰會組委會、藥智網、中國藥業

業 務

年份	認證／獎項	認證機構
2023年	2023年江蘇省潛在獨角獸企業	江蘇省生產力促進中心
2023年	最具投資價值的新興企業－2023年度中國生物醫藥產業鏈創新風雲榜	中國生物醫藥產業鏈創新與轉化聯合體、南京生物醫藥產業創新與轉化中心、藥渡數據、Gathering of Pharmaceutical Experts
2023年	2023德勤中國醫藥健康明日之星	德勤中國

競爭

我們的行業競爭激烈，並可能發生迅速而重大的變化。儘管我們認為我們的全面集成平台、我們在臨床及臨床前試驗中的強大候選藥物管線以及我們經驗豐富的管理團隊為我們提供了競爭優勢，但我們面臨來自許多不同來源的潛在競爭，以開發針對我們正在開發候選藥物的相同適應症的療法。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將與現有藥物及未來可能出現與任何新藥物競爭。

僱員

截至最後實際可行日期，我們的僱員由合共121位成員組成，包括117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	93	76.9%
一般及行政	28	23.1%
合計	121	100.0%

業 務

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、花紅、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，以確保其在这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、花紅及以股份為基礎的薪酬。

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、勞資糾紛或勞工行動。

土地及物業

根據香港法例第32L章《公司條例（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)條要求有關我們於土地及樓宇的所有權益的估值報告的規定，理由為截至2024年12月31日，我們的物業權益並無佔資產總值賬面值15%或以上。

業 務

自有物業

截至最後實際可行日期，我們擁有佔地面積為20,212平方米的一幅土地，用作工業用途。我們已就該地塊取得土地使用權證。

租賃物業

截至最後實際可行日期，我們在中國租賃三項物業，總建築面積約為5,093.62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在中國的租賃物業詳情：

位置	物業類型	地址	建築面積 (平方米)	租期	屆滿日期
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	2026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	2025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樓	1,453.82	3年	2027年 6月7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。於截至2023年及2024年12月31日止年度，我們就環保均花費約人民幣0.3百萬元及人民幣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、

業 務

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。截至最後實際可行日期，我們並無因環境、社會及氣候相關的問題而對我們的業務運營、戰略或財務業績產生任何重大影響。

我們一直並將繼續高度致力於可持續企業責任。我們致力於社會責任，且認為環境、社會和治理（「ESG」）對我們的持續發展至關重要。我們專注於僱員責任、環境責任及公眾責任等領域。企業社會責任被視為我們核心增長理念的一部分，這將對我們通過包容多元化及公眾權益為我們的股東創造可持續價值的能力至關重要。我們計劃定期檢查我們的關鍵ESG績效。我們可能會不時聘請獨立專業第三方以幫助我們做出必要的改進。

我們制定了一套符合相關國際標準的ESG政策。在環境問題方面，我們已採取與(i)減少溫室氣體排放；(ii)處理廢氣和固體廢棄物及(iii)節約能源等方面相關的政策。在社會問題方面，我們已採取與(i)產品質量；(ii)員工健康、晉升、薪酬、福利和培訓及(iii)員工投訴處理等方面相關的政策。

監督

我們的ESG政策載列各方在管理ESG事宜方面各自的責任。董事會是我們有關ESG事宜的最高決策及管治機構。其將全面負責(i)監督及釐定影響本公司的環境、社會及氣候相關風險及機遇，(ii)制定及採納本公司的ESG政策及目標，及(iii)對照ESG目標檢討本公司在ESG事宜上的表現，並在發現與目標有重大差異時適當修訂ESG策略。董事會持續審閱來自本公司所有部門的ESG相關材料，以確保董事會充分了解ESG事宜。我們的董事擁有豐富的行業相關或專業管理經驗，在管理業務營運方面累積了實踐經驗，並對ESG事宜有深入的知識及了解。

本集團已在董事會的監督下就ESG的管理成立ESG工作小組。我們的ESG工作小組負責(i)制定及實施ESG工作計劃；及(ii)組織ESG工作會議。

此外，我們已委派專門的環境保護人員，並採取具體的環境保護政策，以使我們的營運更加節能環保，並確保有效遵守適用的中國環境法律法規。

業 務

合規

我們的合規團隊負責監控及強制執行我們的運營遵守健康、安全、社會及環境保護法規。我們已制定內部環境風險防範政策，以確保符合適用的國家、行業及地方標準、法律、法規及政策的要求。我們亦對僱員進行ESG合規培訓，以確保合規文化。董事確認，我們已根據中國環境法律法規獲得對我們運營至關重要的所有適用許可證及牌照。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法規，並未受到任何與健康、安全、社會及環境保護相關的重大索賠或罰款，或涉及任何重大工作場所事故或致命事件。

我們高度重視ESG，並積極採取行動，以符合ESG標準。我們致力於通過整個價值鏈最大限度地減少對環境的影響，確保可持續性。董事確認良好企業管治對保護股東的權益的重要性。[編纂]後，根據《上市規則》附錄C2，我們將每年發佈一份《環境、社會和治理報告》，以分析及披露重要的環境、社會和治理事宜、風險管理及績效目標的完成情況。

風險緩解

我們面臨ESG相關風險。請參閱「風險因素－與我們的營運有關的風險－倘我們未能遵守環境、健康及安全法律及法規，或倘我們或任何未來的CMO以導致傷害或違反適用法律的方式使用有害及生物材料，我們可能遭受罰款或處罰或產生成本，而有關款額或處罰可能對我們業務成功造成重大不利影響」。

我們將採取各種策略及措施來識別、評估、管理及減輕與環境、社會及氣候有關的風險，包括但不限於：

- 審查及評估行業類似公司的ESG報告，以確保及時發現所有有關ESG相關風險。
- 管理層之間不時進行討論，以確保所有重要的ESG範疇均得到確認及報告。
- 與主要利益相關者討論關鍵的ESG原則及實踐，以確保涵蓋重要方面。
- 組織專門的ESG風險管理流程，以識別及審視ESG風險及機會，並將其與其他業務風險及機會分開。

業 務

- 為環境關鍵績效指標設定目標，包括排放、污染及對環境的其他影響，以減少排放及自然資源消耗。

環境事宜

氣候變化

鑒於我們的業務性質，就董事所深知，氣候變化不會對我們的業務營運造成任何重大影響。在極端自然天氣情況下，我們將積極響應當地政府的相關政策，在本集團投購人壽保險的基礎上制定應急計劃，確保員工的安全。對於極端天氣事件導致的資產直接損壞等急性物理風險和供應鏈中斷的間接影響，我們將制定相應的應急計劃和備災計劃，我們相信我們有能力應對氣候危機。

資源消耗

- **電力消耗。**我們監測我們的電力消耗水平，並實施措施以提高能源效率。截至2023年及2024年12月31日止年度，我們的耗電水平分別為1.1百萬千瓦時及1.0百萬千瓦時。
- **水消耗。**我們監測我們的水消耗水平，並實施措施以促進節水。截至2023年及2024年12月31日止年度，我們的水消耗水平分別為3,426噸及3,126噸。

污染物管理

截至最後實際可行日期，我們尚未商業化任何候選藥物，且我們尚未建立內部生產設施。我們的業務營運涉及使用危險及易燃化學材料，因此可能會產生固體及液體廢物及廢氣。我們定期監控廢氣及有害廢物的排放水平。於往績記錄期間，我們的每日廢氣排放VOC濃度低於21mg/m³。截至2023年及2024年12月31日止年度，我們的有害廢物排放水平分別約為26.1噸及22.3噸。

我們委聘第三方廢物處理服務供應商收集及處理我們在營運中產生的有害廢物。我們選擇該等服務供應商時會考慮彼等的質量、行業聲譽及對相關監管機構的合規情況。在委聘該等服務供應商之前，我們會檢查其營業執照、相關經營許可證及危險廢物的相關證書，並要求彼等根據適用的中國環境法律法規處理及處置我們的危險廢物。

業 務

物。第三方廢物處理服務供應商出具危險廢物轉移的書面記錄，我們保存有關記錄以供內部審查及合規。我們通過集氣設施收集廢氣，然後將其運送至廢氣處理設施進行處理。我們的一般固體及液體廢物通常由合資格實體處理。我們亦委聘合資格機構評估我們的污染物排放水平，並將其對環境的影響限制在遠低於相關法定標準。倘有任何偏離適用排放標準的情況，我們將調查原因並採取相應的整改措施。我們將編製有關污染物及廢物管理的年度計劃及報告，並向相關環境部門提交有關報告以供審核。

溫室氣體排放

我們的溫室氣體排放包括範圍1、範圍2及範圍3的排放。範圍1排放主要包括我們使用車輛產生的直接溫室氣體排放。範圍2排放主要包括我們使用外購電力產生的間接溫室氣體排放。範圍3排放包括我們價值鏈中產生的範圍2排放以外的間接排放。就範圍1溫室氣體排放而言，我們於2023年及2024年分別產生約1.5噸及0.1噸二氧化碳當量。就範圍2溫室氣體排放而言，我們於2023年及2024年分別產生約615.0噸及580.7噸二氧化碳當量。就範圍3溫室氣體排放而言，我們於2023年及2024年分別產生約29.6噸及26.6噸二氧化碳當量。為響應碳中和目標，我們積極致力於減少營運過程中產生的溫室氣體排放。

目標及措施

目標

遵循中國ESG評價體系標準及行業先行者的市場慣例，我們旨在避免或減少營運對環境造成的不利影響。於2023年至2024年，我們每千元開支的水電消耗、氣體排放及有害廢物排放減少10%以上。

在為關鍵績效指標設定目標時，我們已計及往績記錄期間的各歷史水平，並充分及審慎地考慮了我們的未來業務擴張，旨在保持業務發展與環境保護的平衡，從而實現可持續發展。於2025年，我們將繼續努力朝著將每千美元費用的電力及水消耗、氣體排放及危險廢物排放降低5%的目標前進。

業 務

措施

我們已採取下列綜合措施以減輕我們的業務、戰略及財務業績對環境的影響，而日後我們將持續評價及改進該等措施：

重點領域	關鍵措施
廢氣管理	採用廢氣處理系統，安裝活性炭過濾器
溫室氣體管理	- 增加清潔能源的使用 - 使用節能設備
污水管理	安裝污水處理系統
固體廢物管理	- 要求妥善處理及處置固體廢物 - 按照相關標準設立危險廢物儲存場所，建立規範的危險廢物管理制度 - 聘用合資格第三方供應商處理固體廢物
能源消耗	- 要求僱員下班前關燈 - 將空調設置為適中的溫度 - 定期檢查水龍頭，避免漏水 - 於辦公室顯眼位置張貼節水、節電標誌

董事認為，該等措施將不會對我們的營運及財務表現產生重大影響。

業 務

社會事宜

動物福利

我們的所有動物試驗（包括動物育種、藥物注射及屍體解剖）均由合資格第三方進行，如CRO。我們要求該等第三方在所有方面（包括動物福利）嚴格遵守適用法律及法規，例如良好實驗室規範。我們定期檢查該等第三方的合規情況。

患者安全

為提高臨床試驗入組患者的安全性，我們已採取一系列措施，包括：(i)制定並執行有關臨床試驗安全的內部政策及程序；(ii)參考有關臨床試驗安全的最新法規及指引制定臨床試驗方案；(iii)修訂方案、研究人員手冊及知情同意書，並定期重新評估安全風險；(iv)從文獻、社交媒體、報告和臨床試驗中監控候選藥物的不良事件，並對收集到的不良事件進行全面分析；及(v)迅速向監管機構報告嚴重不良事件及潛在嚴重安全風險。

工作安全

我們已採納及維持一系列規則、標準操作程序及措施，為僱員維持健康及安全的工作環境。我們已推行相關內部政策，以確保我們在營運中使用的易燃及腐蝕性材料得到安全貯存及處置。我們亦備有適當的安全設備及儀器。根據我們的安全管理規章，我們的所有僱員均須接受安全培訓。我們旨在以同時保護環境及僱員和社區健康與安全的方式運營我們的設施。我們已在公司範圍內實施與廢物處理、流程安全管理、工人健康及安全要求以及應急計劃和響應有關的環境、健康及安全政策及標準操作程序。為進一步確保我們遵守適用的環境保護及健康與安全法律法規，我們(i)已制定多項有關實驗室程序以及應對、使用、貯存、處理及處置有害材料及廢物的指引，以確保該等指引得到嚴格執行；(ii)已設立專用倉庫用於臨時貯存危險廢物；(iii)通過集氣設施收集我們的廢氣，然後將其運送至廢氣處理設施進行處理；(iv)定期檢查我們的設備及設施，以識別及消除安全隱患；(v)定期為僱員提供安全意識培訓；(vi)備存所有僱員的健康記錄，並在僱員入職前及工作期間進行健康檢查，尤其是對從事涉及職業危害工作的僱員；及(vii)進行定期消防安全檢查、消防裝備維護及定期應急演習。

業 務

保險

我們就臨床試驗中的不良事件、董事、監事及高級管理層的責任及固定資產維持保單。我們目前並無投購產品責任險。更多詳情請參閱「風險因素－與我們的營運有關的風險－我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索賠均可能導致我們產生大量費用及分散資源」。

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更多詳情，請參閱「監管概覽」。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）不會存在任何重大困難。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、批文及證書到期時重續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	2023年2月17日	不適用
海關進出口貨物收發貨人備案回執	2020年11月25日	不適用
企業境外投資證書	2022年9月16日	不適用

業 務

資質	頒發日期	屆滿日期
----	------	------

境外投資項目備案通知書	2022年9月19日	不適用
-------------	------------	-----

法律程序及合規

法律程序

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未牽涉任何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。

法律合規

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。

我們的合規團隊負責建立、開發及改進我們的合規管理系統，以確保我們的合規文化嵌入到日常工作流程中。該團隊對目標群體進行合規培訓，並及時識別、評估、監控及報告合規風險和期望。例如，我們向僱員提供正式及全面的公司層面的《中國民法典》培訓，並於其後提供在職培訓，以有效地使我們的僱員熟悉彼等的職責及我們的合規要求。我們的合規團隊亦將與高級管理層團隊合作以監控及評估我們的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。例如，我們將根據我們的內部合規標準定期對僱員進行合規及績效審查，以確保其合規意識符合我們的要求。

業 務

風險管理及內部控制

風險管理

我們意識到風險管理對我們業務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」。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。

我們已設立審核委員會，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。
- 我們已設立審核合規部負責(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；(viii)向審核委員會呈報重大風險；及(ix)配合外部核數師進行公司審核工作。
- 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

業 務

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：

- 我們已制定反賄賂及反腐敗措施，其中載明了有關識別潛在欺詐及腐敗、實施相關反腐敗程序及確立相關人員的反腐敗責任的程序。我們嚴格禁止賄賂或我們任何業務運營中的其他不當付款。該禁令適用於所有業務活動，無論涉及政府官員、有影響力的人員或私人或公共付款人。該政策禁止的不當付款包括賄賂、回扣、奢侈禮品或款待，或為獲得不正當的業務優勢作出或提供的其他任何付款。我們保持準確的賬簿及記錄，合理詳細地反映交易及資產處置。我們向僱員提供充足的溝通渠道。倘僱員對反腐敗合規原則有任何質疑，彼等應立即聯繫主管或公司合規團隊。我們鼓勵僱員就反腐敗政策原則向我們積極尋求指導意見。我們亦設立檢舉人機制，因此僱員可以根據我們的反腐敗措施及時向合規團隊報告相關事件。

我們計劃對我們開展銷售及營銷活動的僱員保持嚴格的反腐敗政策，且因此我們認為中國政府為糾正醫療行業腐敗行為而採取日益嚴厲措施，將不易對我們產生影響。我們過去並未出現任何腐敗事件。

業 務

- 我們已制定程序確保患者個人數據的保密性。我們維持要求我們的人員接受收集和保護個人信息相關培訓的政策。我們亦要求CRO在我們與其簽訂的協議中載有數據保護條款，據此，他們有責任保護其所擁有的數據。根據《藥物臨床試驗質量管理規範》及相關規定，臨床試驗數據的訪問已嚴格限制在獲授權人員之間。此外，我們要求參與臨床試驗的外部各方和內部僱員遵守適用的保密規定。數據僅在患者同意的情況下用於預期目的，以及數據的使用應與知情同意書一致。我們有一些正在進行或計劃進行的臨床研究。任何與我們產品開發工作及監管溝通相關的臨床試驗數據的轉移均受適用數據和隱私保護法律約束。
- 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。
- 我們已委聘中州國際融資有限公司為我們的合規顧問，以向董事及管理層團隊提供意見。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不時（倘必要）及／或任何合適的認證機構提供各類培訓課程，讓董事、高級管理層及相關僱員了解最新的中國法律法規。

業 務

- 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。我們已遵照《企業管治守則》載列董事及高級管理層各自的職權範圍。進一步詳情請參閱「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、檢驗及合規培訓。

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。