

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不就因本公告全部或任何部分內容所產生或因依賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



Ascletis Pharma Inc.
歌禮製藥有限公司
(於開曼群島註冊成立的有限公司)
(股份代號：1672)

自願性公告

歌禮宣佈小分子口服GLP-1R激動劑ASC30美國Ia期單劑量 遞增研究取得積極成果 並提供項目進展情況

- 在肥胖症患者中進行的單劑量遞增(SAD)研究中，ASC30口服片顯示出與劑量成比例的(dose-proportional)藥代動力學(PK)特徵，半衰期($t_{1/2}$)長達60小時，支持每日一次或更低頻率的口服給藥。
- ASC30口服片整體安全性和耐受性良好。所有不良事件(AE)均為輕度(1級)或中度(2級)，大部分AE與胃腸道(GI)相關。無3級或以上AE，也無嚴重不良事件(SAE)。丙氨酸氨基轉移酶(ALT)、天冬氨酸氨基轉移酶(AST)和其它肝酶均在正常範圍內。
- ASC30口服片在室溫下穩定。ASC30片在動物模型中的相對口服生物利用度達99%。
- ASC30新片劑在動物模型中的數據支持更低頻率的口服給藥，或可達一周一次。
- ASC30口服片每日一次治療肥胖症患者的美國Ib期多劑量遞增(MAD)研究的減重、安全性和PK等頂線結果預計於2025年3月底公佈。

本公告乃歌禮製藥有限公司(「本公司」或「歌禮」，連同其附屬公司稱為「本集團」)自願作出，以使本公司股東及潛在投資者了解本集團的最新業務發展。

本公司董事(「董事」)會(「董事會」)宣佈，ASC30口服片治療肥胖症患者(體重指數(BMI)：30-40kg/m²)的美國單劑量遞增(SAD)研究(NCT06680440)取得積極頂線結果。該SAD研究由5個隊列(2毫克、5毫克、10毫克、20毫克和40毫克)組成，共計40名肥胖症患者，於空腹狀態下進行。

在肥胖症患者中進行的SAD研究中，ASC30口服片顯示出與劑量成比例的(dose-proportional)藥代動力學(PK)特徵，半衰期($t_{1/2}$)長達60小時，支持一日一次或更低頻率的口服給藥。跨試驗比較(cross-trial comparison)表明，在人體中，5毫克ASC30單劑量的藥物暴露量(曲線下面積，「AUC」)是6毫克orforglipron單劑量的2.2倍¹。與其它在研小分子口服GLP-1受體(GLP-1R)激動劑相比，ASC30口服片顯示出更優越的PK特徵(包括更長的 $t_{1/2}$ 和更高的AUC)¹⁻³，這意味着ASC30口服片有望成為治療肥胖症的同類最佳小分子GLP-1R激動劑。

隊列5中，肥胖症患者在空腹和進食狀態下均口服單劑量40毫克ASC30口服片。數據顯示，ASC30口服片的PK特徵(包括AUC和 $t_{1/2}$)在空腹和進食狀態下基本相同，這表明ASC30口服片服用方便，可每日一次口服給藥，不受食物和水的影響。

ASC30口服片在Ia期SAD研究中整體安全性和耐受性良好。所有不良事件(AE)均為輕度(1級)或中度(2級)，大部分AE與胃腸道(GI)相關。無3級或以上AE，也無嚴重不良事件(SAE)。ASC30口服片的GI相關安全性特徵與其它在研小分子口服GLP-1R激動劑一致或更佳^{1,3,4}(表1)。此外，丙氨酸氨基轉移酶(ALT)、天冬氨酸氨基轉移酶(AST)和其它肝酶均在正常範圍內。

表1. ASC30口服片所有GI相關AE均為輕度(1級)或中度(2級)

TEAE, n (%)	安慰劑 (N=10)	隊列1 2毫克ASC30 (N=6)	隊列2 5毫克ASC30 (N=6)	隊列3 10毫克ASC30 (N=6)	隊列4 20毫克ASC30 (N=6)	隊列5 40毫克ASC30 (N=6)
GI相關TEAE	1 (10.0)	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)
腹瀉	0	0	1 (16.7)	0	0	0
便秘	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
嘔吐	0	0	0	2 (33.3)	5 (83.3)	5 (83.3)
惡心	1 (10.0)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	6 (100.0)

TEAE：治療期出現的不良事件；GI：胃腸道；n：每個劑量組發生GI相關不良事件的患者人數；N：接受試驗用藥品的患者人數。

ASC30口服片劑利用歌禮專有技術研發而成，室溫下穩定，穩態相對口服生物利用度在動物模型中達99%。ASC30新片劑（室溫下穩定）在動物模型中的數據支持更低頻率口服給藥，或可達一周一次。

ASC30是歌禮自主研發的不募集 β -抑制蛋白(without β -arrestin recruitment)的小分子GLP-1R偏向激動劑(GLP-1R biased small molecule agonist)。ASC30具有獨特和差異化性質，使得每月一次皮下注射和每日一次口服給藥均成為可能。經過頭對頭比較，ASC30對GLP-1R的體外藥效比orforglipron高出2到3倍。在對非人靈長類動物(NHPs)進行的靜脈葡萄糖耐受實驗(IVGTT)中，經過頭對頭比較，與orforglipron（劑量：6毫克／公斤）相比，ASC30（劑量：1.5毫克／公斤）刺激分泌的胰島素更多，具有統計學顯著性差異。

ASC30是首款也是唯一一款既可每月一次皮下注射也可每日一次口服用於治療肥胖症的小分子GLP-1R激動劑。基於其PK和安全性特徵以及對GLP-1R的激動作用，ASC30口服片有望成為同類最佳的GLP-1R小分子激動劑。

ASC30口服片美國Ib期MAD研究進展

ASC30口服片MAD研究由3個隊列組成，每周劑量遞增(weekly titrations)，肥胖症患者每日一次接受ASC30片或安慰劑給藥，為期28天。隊列1（2毫克、5毫克、10毫克和20毫克）已完成，隊列2（2毫克、10毫克、20毫克和40毫克）和隊列3（5毫克、15毫克、30毫克和60毫克）將分別於2025年2月下旬和3月下旬完成。MAD研究頂線結果的減重、安全性和PK等數據預計將於2025年3月底公佈。

ASC30口服片治療肥胖症的美國Ia和Ib期臨床研究

ASC30口服片Ia期研究（每日一次）是一項隨機、雙盲、安慰劑對照、單劑量遞增（5個隊列）的研究，旨在評估ASC30片在肥胖症患者(BMI：30-40kg/m²)中的安全性、耐受性和PK。

ASC30口服片Ib期研究（每日一次）是一項隨機、雙盲、安慰劑對照、多劑量遞增（3個隊列，每周劑量遞增，每日一次，為期28天）的研究，旨在評估ASC30片在肥胖症患者(BMI：30-40kg/m²)中的安全性、耐受性、PK和療效。

關於ASC30

ASC30是一款正在臨床研究中的小分子GLP-1R偏向激動劑，具有獨特和差異化性質，使得同一小分子同時適用於皮下注射和口服片劑給藥成為可能。ASC30是一種新型分子實體(NME)，擁有美國和全球化合物專利保護，專利保護期至2044年。

參考資料

1. Diabetes Obes Metab. 2023; 25:2634-2641.
2. Obesity 2024: Volume 32, Issue S1, Poster 342.
3. Obesity 2024: Volume 32, Issue S1, Poster 219.
4. Diabetes 2023: Volume 72, Issue Supplement_1, Poster 754.

香港聯合交易所有限公司證券上市規則第18A.05條規定的警示聲明：我們無法保證我們將能夠最終令ASC30成功開發、銷售及／或商業化。

承董事會命
歌禮製藥有限公司
主席
吳勁梓

中華人民共和國杭州市
二零二五年一月二十一日

於本公告日期，本公司董事會包括執行董事吳勁梓博士及何淨島女士；及獨立非執行董事魏以楨博士、顧炯先生及華林女士。