证券代码:688373 证券简称:盟科药业 公告编号:2024-007

上海盟科药业股份有限公司
关于部分募集资金投资项目延期的公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性依法承担法律责任。

上海盟科药业股份有限公司(以下简称“盟科药业”或“公司”)于2024年3月26日分别召开了第二届董事会第二次会议和第二届监事会第二次会议,审议通过了《关于部分募集资金投资项目延期的议案》,公司本次部分募投项目延期未改变募投项目投资总额、实施主体和投资内容等,不会对募投项目的实施造成实质性影响,该事项无需提交股东大会审议。现将相关情况公告如下:

一、募集资金基本情况

经中国证券监督管理委员会证监许可[2022]1204号《关于同意上海盟科药业股份有限公司首次公开发行股票注册的批复》,同意公司首次公开发行股票的注册申请,公司向社会公开发行人民币普通股(A股)股票13,000.00万股(每股面值人民币1元),发行价8.16元/股,募集资金总额106,080.00万元,扣除不含税的发行费用人民币10,107.21万元,实际募集资金净额为95,972.79万元。

普华永道中天会计师事务所(特殊普通合伙)对公司本次公开发行新股的资金到位情况进行了审验,并于2022年8月2日出具了《验资报告》(普华永道中天验字[2022]0564号)。

二、募集资金使用情况

(一)本次募投项目资金使用情况

截至2023年12月31日,公司募集资金的具体使用情况如下:

单位:万元

序号	项目名称	总投资	拟用募集资金投入	累计投入募集资金金额	募集资金使用余额
1	创新药研发项目	92,202.90	90,901.00	34,898.86	56,002.14
2	营销渠道升级及学术推广项目	14,086.74	4,071.79	4,071.79	-
3	补充流动资金项目	20,000.00	1,000.00	1,000.00	-
合计		126,289.64	95,972.79	39,970.65	56,002.14

(二)本次募投项目延期情况

公司结合目前募投项目的实际进展情况,在募集资金投资用途及投资规模不发生变更的情况下,拟对部分募投项目达到预定可使用状态的时间进行调整,具体情况如下:

序号	项目名称	原计划项目达到预定可使用状态日期	现计划项目达到预定可使用状态日期
1	创新药研发项目	2024年3月	2026年3月

(三)本次募投项目延期原因

“创新药研发项目”包括康替唑胺真实世界研究、MRX-4急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染/糖尿病足感染适应症、MRX-8复杂性尿路感染适应症、MRX-15肾病适应症、MRX-4针对复杂性皮肤和软组织感染适应症的中国Ⅲ期临床试验等子项目,项目进度较原计划有所滞后,主要原因包括:

1、康替唑胺真实世界研究、MRX-4急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染/糖尿病足感染适应症、MRX-8复杂性尿路感染适应症等项目:由于2022年度上海及全国各地医院医疗资源集中保障于公共卫生需求,医生时间精力相对有限,院内开展临床试验项目受到一定阻碍;同时境外临床研究受俄乌冲突及美国临床中心入组进展低于预期等因素影响,整体全球多中心项目实施进度受到不利影响;

2、MRX-15肾病适应症项目:公司通常会结合各管线进度和紧迫性、产品前景的判断等,在内部各管线之间调整研发人员及其他研发资源的分配计划,公司将研发重心放在已进入临床试验管线的推进,MRX-15临床前研究持续推进,并持续推进该产品相关的2件PCT国际专利的申请和审查工作,但整体进度仍有所滞后;

3、MRX-4针对复杂性皮肤和软组织感染适应症的中国III期临床试验项目:公司于2023年开始实施该募投项目,并于2023年12月开始投入,投入时间尚较短。

经公司审慎研究决定,拟将上述募投项目达到预定可使用状态日期延期至2026年3月。公司将合理安排募投项目实施周期,加快募投项目的实施进度,以保障募投项目顺利实施。

三、重新论证募投项目

根据《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》相关规定:超过募集资金投资计划的完成期限且募集资金投入金额未达到计划金额50%,上市公司应当对该募投项目的可行性、预计收益等重新进行论证,决定是否继续实施该项目。

因此公司对“创新药研发项目”进行了重新论证:

(一)项目建设的背景和必要性

1、推进产品管线研发进度,顺应公司战略发展

经过多年的研发投入,2021年6月,公司适用于耐药革兰阳性菌感染的抗菌产品康替唑胺已在中国获批上市。根据临床试验数据显示,康替唑胺在保持与利奈唑胺疗效相当的同时,能有效降低同类药物常见的骨髓抑制毒性及因药物相互作用引起的安全性风险。此外,康替唑胺的口服剂型可以省去注射剂冻干粉针冲配的环节,有利于医院的用药管理。而作为康替唑胺的水溶性前药,MRX-4也已经进入了临床阶段,MRX-4和康替唑胺疗效相当,此外还增加了静脉注射剂型,以进一步满足不同类型的病患需求。

与此同时,公司也正在积极推进用于治疗多重耐药革兰阴性菌感染的抗菌新药MRX-8和肾脏靶向新药MRX-15研发项目。MRX-8的开发以降低同类上市药物常见的肾毒性为出发点,解决未满足的临床需求。MRX-15是早期开发的多肽药物偶联物,其基于公司自主开发的肾靶向平台,以通过使治疗药物在肾脏部位富集,减少全身暴露,达到降低全身毒副作用的目标。

公司秉承“以良药求良效”的理念,建立了拥有多项自主研发产品的创新药产品管线,以抗多重耐药“超级细菌”感染为核心,向肾病领域拓展延伸的未来研发方向和临床应用进行了规划,以解决全球未被满足的临床需求。然而,除了满足政府机构对临床试验样本数的基本要求外,为了确保临床试验结论的可靠性,提高产品上市后患者用药的精确性,公司亟需通过大量的研发投入,以推进产品管线研发进度,实现公司抗菌创新药布局目标。

2、增强研发实力,扩大海内外研发团队

目前,公司已在中国和美国建立研发中心,拥有国际化核心研发团队,立足于国际化的产品研发和市场探索。建设中美研发中心,开展国内外临床试验,有利于公司掌握全球最前沿的技术和市场发展趋势,有利于进行不同临床环境下的研发进程交流,提高产品的全球普适性,提升产品疗效,同时可以充分利用自研产品全球知识产权的价值,开拓全球市场。公司现有研发团队已无法满足研发部门发展的需要,需要进一步扩大国内外研发团队规模,提高研发实力。因此,通过本项目的实施,公司拟加强人才培养、激励机制,进一步扩大研发团队规模,为公司新药储备奠定人才基础。

(二)项目建设的可行性

1、政策可行性

近年来,我国陆续出台各项政策鼓励抗菌药物的研发,促进行业平稳、健康地运行。2005年,国家建立全国抗菌药物临床应用监测网和细菌耐药监测网,通过对全国上百所大型医院的监测,统计分析医院抗菌药物使用情况和细菌耐药情况,为企业开展临床前试验提供重要的数据支撑。2016年国家卫健委发布《遏制细菌耐药国家行动计划(2016-2020年)》,提出加大抗菌药物相关研发力度,发展改革部门促进抗菌药物研发和产业化,科技部门通过相关科技计划统筹支持抗菌药物和细菌耐药研究,并提出到2020年,争取研发上市全新抗菌药物1-2个的目标。2019年国家卫健委发布《2018中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告(中文)》提出在未来新药专项接续计划中,对抗耐药菌药物进行布局,以临床需求为导向,提出加强多部门协同,推动抗耐药菌的重大创新产品优先审评,并尽快将重点创新产品纳入医保目录等重要举措,同时也鼓励企业积极拓展国际合作。因此,本项目实施具备政策可行性。

2、人才可行性

公司拥有一支高素质的国际化核心研发团队,团队成员具有多年国际创新药研发和管理工作经验,曾主导或参与多个已上市的知名抗菌药物研发,对攻克“超级细菌”感染抗菌药具有深刻的认识和丰富的研发经验。在核心研发团队的推动下,公司坚持自主研发,深耕专业细分领域,建立了一体化的抗菌新药研发体系,团队成员职能覆盖创新药的早期设计与筛选、临床前评价、全球临床开发、生产管理和药品注册。高素质的核心研发团队,为公司未来的产品布局和本项目的实施提供了坚实的基础。因此,本项目实施具备人才可行性。

3、临床需求可行性

细菌耐药领域存在巨大的未满足临床需求,WHO曾指出,到2030年,对常用抗菌药的耐药率在某些国家可能超过40-60%,如不采取行动,到2050年抗菌药耐药性将造成1,000万人死亡,甚至超过癌症在2050年预计造成820万的死亡人数。中国是全球最大的抗菌药物市场之一,目前也已成为抗生素耐药性普遍存在的大国之一。随着细菌耐药由单一耐药性发展到多重耐药性,甚至广泛耐药性,该问题已构成了严重的公共卫生威胁。因此,本项目实施具备临床需求可行性。

(三)重新论证结论

公司认为“创新药研发项目”符合公司战略规划,仍然具备投资的必要性和可行性,公司将继续实施上述项目。同时,公司将密切关注相关条件变化,适时安排募集资金项目的投资。

四、本次部分募投项目延期对公司的影响

本次部分募投项目延期是公司根据项目实施的实际情况做出的审慎决定,项目的延期不会对募投项目的实施造成实质性的影响。本次对部分募投项目延期不存在变相改变募集资金投向和损害股东利益的情形,符合中国证监会、上海证券交易所关于上市公司募集资金管理的相关规定,不会对公司的正常经营产生重大不利影响,符合公司发展规划。公司后续将进一步加快推进募投项目建设进度,促使募投项目尽快达到预定可使用状态。

五、本次部分募投项目延期事项履行的决策

2024年3月26日,公司召开的第二届董事会第二次会议、第二届监事会第二次会议,审议通过了《关于部分募集资金投资项目延期的议案》,同意公司对首次公开发行股票部分募投项目达到预定可使用状态的时间进行调整。该事项无需提交公司股东大会审议。

六、监事会意见

公司本次对部分募投项目延期不存在变相改变募集资金投向,不存在损害公司和全体股东尤其是中小股东利益的情形,符合中国证监会、上海证券交易所关于上市公司募集资金管理的相关规定,不会对公司的正常经营产生不利影响,符合公司发展规划。监事会一致同意《关于部分募集资金投资项目延期的议案》。

七、保荐机构的核查意见

经核查,保荐机构认为:盟科药业本次部分募投项目延期的事项已经由公司董事会、监事会审议通过,履行了必要的程序,符合相关法律法规的规定要求。上述事项符合公司募投项目进展的实际情况,不存在变相改变募集资金投向和损害股东特别是中小股东利益的情形。

综上,保荐机构对本次部分募投项目延期的事项无异议。

八、上网公告附件

《中国国际金融股份有限公司关于上海盟科药业股份有限公司部分募集资金投资项目延期事项的核查意见》

特此公告。

上海盟科药业股份有限公司董事会
2024年3月28日

证券代码:688373 证券简称:盟科药业 公告编号:2024-008

上海盟科药业股份有限公司
关于提请股东大会授权董事会以简易程序向特定对象发行股票的公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性依法承担法律责任。

上海盟科药业股份有限公司(以下简称“公司”)于2024年3月26日召开了第二届董事会第二次会议,审议通过了《关于提请股东大会授权董事会以简易程序向特定对象发行股票的议案》。本议案尚需提交公司股东大会审议通过。具体情况如下:

根据《上市公司证券发行注册管理办法》(以下简称“《注册管理办法》”)等相关规定,董事会提请股东大会授权董事会决定向特定对象发行融资总额不超过人民币三亿元且不超过最近一年末净资产百分之二十的股票,授权期限自公司2023年年度股东大会审议通过之日起至公司2024年年度股东大会召开之日止。本次以简易程序向特定对象发行股票(以下简称“本次发行”)授权事宜包括但不限于以下内容:

一、确认公司是否符合以简易程序向特定对象发行股票的条件

授权董事会根据《中华人民共和国公司法》《中华人民共和国证券法》《注册管理办法》等有关法律法规和规范性文件的规定,对公司实际情况进行自查和论证,确认公司是否符合以简易程序向特定对象发行股票条件。

二、发行的股票种类和数量

本次非公开发行的股票种类为境内上市人民币普通股(A股),每股面值人民币1.00元。发行融资总额不超过人民币三亿元且不超过最近一年末净资产百分之二十的股票,发行的股票数量按照募集资金总额除以发行价格确定,不超过发行前公司股本总数的百分之三十。

三、发行方式和发行时间

本次发行采用以简易程序向特定对象发行股票方式,在中国证监会作出予以注册决定后十个工作日内完成发行缴款。

四、发行对象及认购方式

本次发行对象为不超过三十五名(含三十五名)特定投资者,包括符合中国证监会规定条件的证券投资基金管理公司、证券公司、信托投资公司、财务公司、保险机构投资者、合格境外机构投资者(QFII)、其它境内法人投资者和自然人等特定投资者等。证券投资基金管理公司、证券公司、合格境外机构投资者、人民币合格境外机构投资者以其管理的二只以上产品认购的,视为一个发行对象;信托投资公司作为发行对象的,只能以自有资金认购。

最终发行对象将根据申购报价情况,由公司董事会根据股东大会的授权与保荐机构(主承销商)协商确定。若国家法律、法规及规范性文件对本次发行对象有新的规定,公司将按新的规定进行调整。

所有发行对象均以人民币现金方式并以同一价格认购公司本次发行的股票。

五、发行价格与定价方式

本次以简易程序向特定对象发行股票采取询价发行方式,定价基准日为发行期首日。本次发行价格不低于定价基准日前20个交易日公司股票交易均价的80%。

定价基准日前20个交易日股票交易均价=定价基准日前20个交易日股票交易总额/定价基准日前20个交易日股票交易总量。若公司股票在该20个交易日内发生因派息、送股、配股、资本公积转增股本等除权、除息事项引起股价调整的情形,则对调整前交易日的交易价格按经过相应除权、除息调整后的价格计算。

在定价基准日至发行日期间,若公司发生派发股利、送红股或公积金转增股本等除息、除权事项,本次以简易程序向特定对象发行股票的发行底价将作相应调整。调整方式如下:

派发现金股利:$P1=P0-D$

资本公积送股或转增股本:$P1=P0/(1+N)$

上述两项同时进行:$P1=(P0-D)/(1+N)$

其中,P0为调整前发行价格,D为每股派发现金股利金额,N为每股送股或转增股本的数量,P1为调整后发行价格。

最终发行价格将根据年度股东大会的授权,由公司董事会按照相关规定根据询价结果与本次发行的保荐人(主承销商)协商确定。

六、限售期安排

发行对象认购的本次发行的股票自本次发行结束之日(即自本次向特定对象发行的股票登记至名下之日)起六个月内不得转让。发行对象属于《注册管理办法》第五十七条第二款规定情形的,其认购的股票自发行结束之日起十八个月内不得转让。本次发行完成后,发行对象基于本次发行所取得的上市公司向特定对象发行的股票,因上市公司分配股票股利、资本公积转增股本等情形所衍生取得的股份亦应遵守上述股份锁定安排。法律法规、规范性文件对限售期另有规定的,依其规定。

七、募集资金金额用途

公司拟将募集资金用于公司主营业务相关项目。同时,募集资金的使用应当符合以下规定:

1、应当投资于科技创新领域的业务;

2、符合国家产业政策和有关环境保护、土地管理等法律、行政法规规定;

3、募集资金使用不得为持有财务性投资,不得直接或者间接投资于以买卖有价证券为主要业务的公司;

4、募集资金项目实施后,不会与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业新增构成重大不利影响的同业竞争、显失公平的关联交易,或者严重影响公司生产经营的独立性。

八、上市地点

本次发行的股票将在上海证券交易所科创板上市交易。

九、滚存未分配利润的安排

本次非公开发行股份前的滚存未分配利润将由本次发行完成后的公司新老股东按照本次发行后的股份比例共享。

十、本次发行决议有效期限

本次发行决议的有效期自公司2023年年度股东大会审议通过之日起至公司2024年年度股东大会召开之日止。

十一、对董事会办理本次发行具体事宜的授权

授权董事会在符合本议案及相关法律法规的前提下,全权办理与本次发行有关的全部事宜,包括但不限于:

1、根据相关法律法规、规范性文件或证券监管部门的规定或要求,在确认公司符合本次发行股票的条件的前提下,确定本次发行的具体方案并办理发行方案的具体实施,包括但不限于本次发行的实施时间、发行数量、发行价格、发行对象、具体认购办法、认购比例、募集资金规模及其他与发行方案相关的事宜;

2、办理与本次发行募集资金投资项目建设与募集资金使用相关的事宜,并根据相关法律法规、规范性文件以及股东大会作出的决议,结合证券市场及募集资金投资项目的实施情况、实际进度、实际募集资金额等实际情况,对募集资金投资项目及其具体安排进行调整;

3、办理本次发行申报事宜,包括但不限于根据监管部门的要求,制作、修改、签署、呈报、补充递交、执行和公告与本次发行相关的材料,回复相关监管部门的反馈意见,并按照监管要求处理与本次发行相关的信息披露事宜;

4、签署、修改、补充、递交、呈报、执行与本次发行有关的一切协议,包括但不限于股份认购协议、与募集资金相关的重大合同和重要文件;

5、设立本次发行的募集资金专项账户,办理募集资金使用的相关事宜;

6、根据相关法律法规、监管要求和本次发行情况,办理变更注册资本及《公司章程》所涉及的工商变更登记或备案;

7、在本次发行完成后,办理新增股份在上海证券交易所及中国证券登记结算有限责任公司上海分公司的登记、锁定和上市等相关事宜;

8、如与本次发行相关的法律法规、规范性文件有新的规定或政策、市场发生变化或证券监管部门有其他具体要求,根据新的规定和要求,对本次发行的具体方案作相应调整;

9、决定并聘请本次发行的相关证券服务中介机构,并处理与此相关的其他事宜;

10、在出现不可抗力或其他足以使本次发行难以实施,或者虽然可以实施,但会给公司带来不利后果的情形下,酌情决定本次发行方案延期实施或提前终止;

11、在法律法规、规范性文件及《公司章程》允许的范围内,办理与本次发行相关的其他事宜。

十二、风险提示

本次公司提请股东大会授权董事会以简易程序向特定对象发行股票的披露事项不代表审批、注册部门对本次发行相关事项的实质性判断、确认或批准,议案所述本次授权事项尚待公司2023年年度股东大会审议通过。公司以简易程序向特定对象发行股票的具体发行方案及实施将经年度股东大会授权的董事会审议通过后,在规定的时限内向上海证券交易所提交申请文件,报请上海证券交易所审核并需经中国证监会注册。敬请广大投资者注意投资风险。

特此公告。

上海盟科药业股份有限公司董事会
2024年3月28日

公司代码:688373 公司简称:盟科药业

上海盟科药业股份有限公司
2023年年度报告摘要

第一节 重要提示

1 本年度报告摘要来自年度报告全文,为全面了解本公司的经营成果、财务状况及未来发展规划,投资者应当到www.sse.com.cn网站仔细阅读年度报告全文。

2 重大风险提示

公司已在本报告中详细阐述在经营过程中可能面临的各种风险因素,具体请查阅本报告“第三节 管理层讨论与分析”之“四、风险因素”,公司请投资者特别关注如下风险:

2023年度,公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损,主要原因是公司自设立以来即从事药物研发活动,该类项目研发周期长、资金投入大。公司持续投入大量研发费用导致公司累计未弥补亏损不断增加。因此,公司未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配,对股东的投资收益造成一定程度的不利影响。报告期内,公司的主营业务、核心竞争力未发生重大不利变化。

3 本公司董事会、监事会及董事、监事、高级管理人员保证年度报告内容的真实性、准确性、完整性,不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏,并承担个别和连带的法律责任。

4 公司全体董事出席董事会会议。

5 普华永道中天会计师事务所(特殊普通合伙)为本公司出具了标准无保留意见的审计报告。

6 公司上市时未盈利且尚未实现盈利

√是 □否

公司是一家专注于治疗感染性疾病为核心的创新药企业,采用第五套标准上市。公司自设立以来即从事药物研发活动,该类项目研发周期长、资金投入大,正处于研发投入期。本报告期,公司已有核心产品康替唑胺片上市销售,其他多个在研产品的临床试验在国内、国际推进中;同时公司持续扩充研发团队以及学术推广团队。由于营业收入尚不能覆盖相关研发投入及其他开支,公司2023年度归属于母公司所有者的扣除非经常性损益的净利润为负,尚未实现盈利。

7 董事会决议通过的本报告期利润分配预案或公积金转增股本预案

公司2023年度利润分配预案为:不派发现金红利,不送股,不以资本公积金转增股本。以上利润分配预案已经公司第二届董事会第二次会议审议通过,尚需公司2023年年度股东大会审议通过。

8 是否存在公司治理特殊安排等重要事项

□适用 √不适用

第二节 公司基本情况

1 公司简介

公司股票简况

√适用 □不适用

公司股票简况				
股票种类	股票上市交易所及板块	股票简称	股票代码	变更前股票简称
A股	上海证券交易所科创板	盟科药业	688373	不适用

公司存托凭证简况

□适用 √不适用

联系人和联系方式

联系人和联系方式	董事会秘书(信息披露境内代表)	证券事务代表
姓名	李峙乐	聂安娜
办公地址	中国(上海)自由贸易试验区爱迪生路53号1幢1-4层101、2幢	中国(上海)自由贸易试验区爱迪生路53号1幢1-4层101、2幢
电话	021-5090 0550	021-5090 0550
电子信箱	688373@micurxchina.com	688373@micurxchina.com

2 报告期公司主要业务简介

(一) 主要业务、主要产品或服务情况

公司是一家以小分子化药研发为核心,以治疗感染性疾病为重点领域,拥有全球自主知识产权和国际竞争力的创新药企业,致力于发现、开发和商业化未满足临床需求的创新药物。

(1)MRX-1 康替唑胺片

公司首个商业化产品康替唑胺片是公司自主设计和开发的新一代噁唑烷酮类抗菌药,可用于治疗复杂性皮肤和软组织感染等。截至2023年12月31日,累计450余家医院开具康替唑胺片处方。公司已与国药控股、华润医药、上海医药等多家医药商业公司开展合作实现全国药品配送的网络覆盖。

根据《抗菌药物临床应用管理办法》相关规定,康替唑胺片目前纳入各省分级管理目录情况如下:

限制使用级:北京市、四川省、黑龙江省

特殊使用级:广东省、陕西省、福建省、新疆维吾尔自治区、海南省、广西壮族自治区

2023年度康替唑胺上市后研究者发起的临床研究项目进展:

中国临床试验注册号:ChiCTR2100053968

项目名称:康替唑胺片对初治敏感肺结核和耐多药肺结核患者早期杀菌活性、安全性和耐受性的临床研究

研究实施负责(组长)单位:上海市肺科医院

研究目的:1.康替唑胺片对照利奈唑胺片在初治敏感肺结核患者中的早期杀菌活性、安全性和耐受性;2.康替唑胺片对照利奈唑胺片在耐多药肺结核患者中的早期杀菌活性、安全性和有效性。

项目进展:截至2023年12月31日,初治敏感肺结核研究部分已完成全部10例患者入组与随访;耐多药肺结核患者研究部分,已入组28例患者。

预期进度:预计2024年上半年完成研究入组与随访。

中国临床试验注册号:ChiCTR2100054786

项目名称:康替唑胺抗结核早期杀菌作用的研究

研究实施负责(组长)单位:首都医科大学附属北京胸科医院

研究目的:评价在人体内的早期杀灭结核分枝杆菌的作用,为康替唑胺应用于耐药结核病的治疗提供依据,主要目的:评估康替唑胺对初治肺结核患者早期杀菌活性。次要目的:评估康替唑胺对初治肺结核患者的安全性、耐受性。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究已完成样本检测与数据分析,研究已投稿ECCMID 2024。

预期进度:预计在2024年ECCMID进行数据报告。

中国临床试验注册号:ChiCTR2200066186

项目名称:康替唑胺片治疗粒缺发热患者革兰阳性菌血流感染的临床研究

研究实施负责(组长)单位:中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)

研究目的:主要研究目的:评价康替唑胺片治疗粒细胞缺乏伴发热患者革兰阳性菌血流感染的有效性。次要研究目的:评估康替唑胺片治疗粒细胞缺乏伴发热患者革兰阳性菌血流感染的安全性。探索康替唑胺片在粒细胞缺乏伴发热患者革兰阳性菌血流感染人群药代动力学特征。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究已完成17例患者入组与随访。

预期进度:预计2024年完成研究入组。

中国临床试验注册号:ChiCTR2300067397

项目名称:口服康替唑胺片单药/联合用药治疗临床成人肺炎受试者的疗效、安全性及组织穿透性的前瞻性、多中心、单臂研究

研究实施负责(组长)单位:复旦大学附属中山医院

研究目的:观察在确诊或拟诊革兰阳性菌感染的成人肺炎受试者中口服康替唑胺片治疗后的临床疗效。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究入组7例患者。

预期进度:预计2024年上半年完成研究入组与随访。

中国临床试验注册号:ChiCTR2300067584

项目名称:口服康替唑胺片在人工髋、膝关节置换术中预防感染的有效性、安全性、骨组织及体液穿透性的前瞻性、单中心、单臂研究

研究实施负责(组长)单位:上海市东方医院

研究目的:

1)研究主要目的:a.观察连续口服康替唑胺片在成人人工髋、膝关节置换术中预防感染的有效性。b.测定连续给药后人工髋、膝关节置换术成人受试者的骨组织及体液中康替唑胺浓度,评估康替唑胺进入骨组织及体液的穿透性。

2)研究次要目的观察康替唑胺片在人工髋、膝关节置换术中预防感染的安全性。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究已完成生物样品检测,数据统计分析中。

预期进度:预计2024年完成研究发表。

中国临床试验注册号:ChiCTR2300071006

项目名称:康替唑胺在急性胰腺炎并发革兰阳性菌感染的患者中的药代动力学研究

研究实施负责(组长)单位:浙江大学医学院附属邵逸夫医院

研究目的:1、探索康替唑胺片在急性胰腺炎并发革兰阳性菌感染的患者中的药代动力学特征;2、评价康替唑胺片治疗急性胰腺炎并发革兰阳性菌感染的有效性;3、评估康替唑胺片治疗急性胰腺炎并发革兰阳性菌感染的安全性。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究入组3例患者。

预期进度:预计2024年完成研究入组。

中国临床试验注册号:ChiCTR2300071961

项目名称:含康替唑胺片治疗方案在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中的安全性和有效性的随机开放平行对照临床研究

研究实施负责(组长)单位:上海市肺科医院

研究目的:主要目的:1.以利奈唑胺作对照,评估连续给予康替唑胺片治疗六个月后在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中临床安全性;次要目的:1.以利奈唑胺作对照,评估连续给予康替唑胺片治疗六个月后在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中临床疗效。2.以利奈唑胺作对照,评估连续给予康替唑胺片治疗六个月后在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中微生物学疗效。3.以利奈唑胺作对照,评估连续给予康替唑胺片治疗一个月后在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中早期临床应答率。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究提交科学委员会审查中。

预期进度:预计2024年完成60%研究入组。

中国临床试验注册号:ChiCTR2300071995

项目名称:康替唑胺片在确诊或拟诊中枢神经系统感染的神经外科术后受试者的脑脊液穿透性及药代动力学研究

研究实施负责(组长)单位:首都医科大学附属北京天坛医院

研究目的:1)研究主要目的:考察在确诊或拟诊中枢神经系统感染的神经外科术后受试者中连续胃管给予康替唑胺片后的稳态血浆和脑脊液浓度,评估脑组织穿透性。2)研究次要目的:观察连续胃管给予康替唑胺片在术后确诊或拟诊中枢神经感染的成人神经外科术后受试者中的安全性。

项目进展:截至2023年12月31日,研究患者招募中。

预期进度:预计2024年完成研究入组与随访。

中国临床试验注册号:ChiCTR2300074234

项目名称:基于康替唑胺在利福平耐药肺结核患者中的药代动力学研究

研究实施负责(组长)单位:首都医科大学附属北京胸科医院

研究目的:耐多药和广泛耐药结核分枝杆菌的出现严重阻碍了全球结核病感染的控制。利奈唑胺是第一种用于治疗结核病的噁唑烷酮,被观察到在体外和体内对结核分枝杆菌有很好的杀菌作用。自2018年利奈唑胺已被WHO列为治疗耐药结核病的核心药物;然而,由于毒性问题,包括骨髓抑制和周围及视神经病变,它使用受到了限制。康替唑胺是新一代新型噁唑烷酮,与利奈唑胺相比,其毒性降低。康替唑胺可能会显著改善耐药结核病患者的耐受性。在结核病动物模型中,显示康替唑胺的体外抗结核菌活性与利奈唑胺相似。本研究拟评价含康替唑胺的治疗方案对治疗利福平耐药肺结核患者的安全性及有效性。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究已完成患者招募与2个月随访。

预期进度:预计2024年完成研究。

中国临床试验注册号:ChiCTR2300074581

项目名称:基于康替唑胺在利福平耐药肺结核患者中的药代动力学研究

研究实施负责(组长)单位:深圳市第三人民医院

研究目的:初步评价含康替唑胺抗结核方案中的早期杀菌作用和安全性,探索康替唑胺治疗耐多药肺结核病的适宜使用剂量;明确康替唑胺在耐药结核患者的药代动力学特点。

项目进展:截至2023年12月31日,已入组2例患者并完成随访。

预期进度:预计2024年完成入组与随访。

中国临床试验注册号:ChiCTR2300074581

项目名称:康替唑胺片治疗中枢神经系统结核病成人患者的药代动力学、安全性及早期临床疗效评估的探索研究

研究实施负责(组长)单位:复旦大学附属华山医院

研究目的:① 评价中枢神经系统结核病成人患者连续给予康替唑胺片后的药代动力学及脑脊液穿透率;② 与利奈唑胺作对照,观察连续给予康替唑胺片治疗中枢神经系统结核病成人患者的安全性。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究9家中心完成伦理审查,6家中心完成合同签署。

预期进度:预计2024年上半年研究中心启动,下半年完成研究入组。

Clinicaltrials.gov注册号:NCT06081361

项目名称:耐药结核病超短程治疗新方案的随机、对照、多中心的临床研究(INSPIRE-CODA)

研究实施负责(组长)单位:首都医科大学附属北京胸科医院

研究目的:在利福平耐药肺结核患者人群比较6个月贝达喹啉、德拉马尼、康替唑胺、左氧氟沙星(莫西沙星)或氯法齐明超短程治疗方案和标准18个月长程方案的疗效。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究已完成合同签署、研究启动会与40家中心启动患者招募。

预期进度:预计2024年完成研究入组。

医学研究备案信息系统:MR-33-23-010563

项目名称:康替唑胺在肺结核患者中群体药动/药效学的临床研究

研究实施负责(组长)单位:杭州市红十字会医院

研究目的:建立一个群体药代动力学-药效学(PPK-PD)模型来表征MRX-I的药动、药效学特征,并评估可能影响肺结核患者单次或多次口服MRX-I后PK-PD谱的因素,为后续临床个体化剂量调整提供依据。

项目进展:截至2023年12月31日,该研究已完成合同签署,启动患者招募。

预期进度:预计2024年完成研究入组。

医学研究备案信息系统:MR-11-23-004108

项目名称:康替唑胺片在MRSA感染患者的群体药代动力学和药效学研究

研究实施负责(组长)单位:首都医科大学附属北京同仁医院

研究目的:分析康替唑胺片在重症医学科MRSA感染患者中的药代动力学特征。探讨重症医学科 MRSA 感染患者康替唑胺的适宜给药方案,以提高抗菌治疗的疗效,降低不良反应发生率。

项目进展:截至2023年12月31日,研究入组患者1例。

预期进度:预计2024年完成研究入组。

医学研究备案信息系统:MR-11-23-014019

项目名称:一项在HIV感染伴革兰阳性菌感染患者中评价康替唑胺片药代动力学特征的开放性研究

研究实施负责(组长)单位:首都医科大学附属北京佑安医院

研究目的:评价康替唑胺片在HIV感染伴革兰阳性菌感染患者的药代动力学特征。评估康替唑胺片治疗HIV感染伴革兰阳性菌感染患者的安全性。

项目进展:截至2023年12月31日,研究已入组3例患者。

预期进度:预计2024年完成研究入组。

2023年度医学循证积累及学术建设成果:

- 复旦大学附属华山医院团队在国际期刊《Journal of Antimicrobial Chemotherapy》上发表了一项研究报告《Setting of the tentative epidemiological cut-off values of contezolid for Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae and Streptococcus agalactiae》:根据MIC和区域直径分布,针对选定的革兰阳性细菌,初步设定了康替唑胺的暂定流行病学界值。
- 中国人民解放军总医院第二医学中心团队在国际期刊《Infection and Drug Resistance》上发表了一篇病例报告《Sequential Therapy of Linezolid and Contezolid to Treat Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Pneumonia in a Centenarian Patient: Case Report》:报告了成功应用利奈唑胺和康替唑胺治疗1例腺病毒感染后并发肺空洞的院内VREfm肺炎百岁老人病例。
- 美国Hackensack Meridian Health发现和创新中心团队在国际期刊《Antimicrobial Agents and Chemotherapy》上发表了一项研究报告《Side-by-Side Profiling of Oxazolidinones to Estimate the Therapeutic Window against Mycobacterial Infections》:研究人员对已获批准的和新型的噁唑烷酮类药物的线粒体蛋白合成抑制和对临床相关的分枝杆菌病原体的活性进行了并列测量,发现了很大范围的选择性指数。在已上市的噁唑烷酮类药物中,康替唑胺表现出最大的SI,可能比利奈唑胺治疗结核病更有利。
- 复旦大学附属华山医院团队在国际期刊《Frontiers in Pharmacology》上发表了一项康替唑胺I期临床研究报告《Dose adjustment not required for contezolid in patients with moderate hepatic impairment based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis》:该研究数据表明,中度肝功能损害患者无需调整康替唑胺的剂量。
- 中国人民解放军总医院团队在国际期刊《Frontiers in Pharmacology》上发表了一篇病例报告《Contezolid, a novel oxazolidinone antibiotic, may improve drug-related thrombocytopenia in clinical antibacterial treatment》:报告了三个典型的临床案例,即使用利奈唑胺后出现药物诱导的血小板减少的患者。这些不同患者的血小板水平在开始康替唑胺治疗后都有不同程度的明显改善。他们发现,根据他们的观察性临床研究结果,康替唑胺可能具有更好的安全性,骨髓抑制的可能性明显降低。
- 中国人民解放军总医院团队在国际期刊《Infection and Drug Resistance》上发表了一篇病例报告《Severe Community-Acquired Pneumonia Caused by Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Successfully Treated with Contezolid - A Case Report and Literature Review》:关于金黄色葡萄球菌感染的严重社区获得性肺炎患者使用康替唑胺联合其他抗生素和康复锻炼成功治疗的报道。
- 中国科学院-广州生物医药与健康研究院呼吸疾病国家重点实验室团队在国际期刊《Medicine in Omics》上发表了一篇综述《Molecular diagnostics and potential therapeutic options for mycobacterium tuberculosis: Where we stand.》:康替唑胺对单胺氧化酶(MAO)的抑制作用和在体外对人类骨髓的细胞毒性的减弱和大幅减少,耐药结核病患者可以从康替唑胺中获益。
- 浙江大学附属第一医院感染科团队在国际期刊《International Journal of Antimicrobial Agents》上发表了一篇病例报告《The concentration of contezolid in cerebrospinal fluid and serum in a patient with tuberculous meningoencephalitis: A case report》:报告了一位接受康替唑胺作为结核性脑膜脑炎多药治疗方案一部分的患者的血清和脑脊液中的康替唑胺的稳态浓度,表明非结合的康替唑胺能很好地渗入脑脊液。
- 江苏省人民医院心脏大血管外科重症监护团队在国际期刊《Infection and Drug Resistance》上发表了一篇病例报告《Use of Contezolid for the Treatment of Refractory Infective Endocarditis in a Patient with Chronic Renal Failure: Case Report》:研究者成功地使用康替唑胺治疗了一例41岁男性患者由MRSA引起的难治性IE。
- 锡林郭勒盟中心医院药学部团队在中文核心期刊《中国临床药理学杂志》上发表了一篇病例报告《术后继发肝脓肿患者抗感染治疗的病例分析》:探讨此类患者抗感染药物的合理应用及临床药师在治疗过程中起到的积极作用,以期为肝脓肿患者使用康替唑胺治疗提供参考。
- 《中华临床感染病杂志》非结核分枝杆菌专栏登载了《大力推进我国非结核分枝杆菌肺病高质量的治疗性研究》和《重视鸟-胞内分枝杆菌复合群病的临床诊治》2篇康替唑胺在非结核分枝杆菌领域治疗相关综述,康替唑胺是噁唑烷酮类抗生素,也在研究中显示出对MAC和其他分枝杆菌的感染治疗具有价值。
- 北京结核病胸腔肿瘤研究所团队在国际期刊《Frontiers in Cellular and Infection Microbiology》上发表了一项研究报告《Antibacterial activity of the novel oxazolidinone contezolid (MRX-I) against Mycobacterium abscessus》:该研究评价康替唑胺对脓肿分枝杆菌的体内外抗菌活性,并评估其治疗能否延长感染斑马鱼的存活时间。结果显示,康替唑胺能有效抑制脓肿分枝杆菌的生长并延长斑马鱼的存活时间。
- 首都医科大学附属北京胸科医院团队在中文核心期刊《中华传染病学杂志》上发表了一篇病例报告《包含康替唑胺的全新口服化学治疗方案治疗准广泛耐药肺结核1例》:该病例既往经过长期、复杂的二线药物治疗均失败,且因不良反应发生较多无法选择常规耐药方案,探索性使用了包含康替唑胺的全新口服方案(贝达喹啉、德拉马尼、康替唑胺)应对该患者耐药治疗,未发生包括骨髓抑制、周围神经病变和视神经病变等在内的利奈唑胺常见不良反应。患者治疗9个月停药,停药3个月复查痰菌持续阴性,胸部计算机断层成像检查示病灶稳定未复发。
- 首都医科大学附属北京胸科医院团队在国际期刊《Infection and Drug Resistance》上发表了首篇康替唑胺在结核治疗领域的回顾性研究报告《Clinical Utility of Contezolid-Containing Regimens in 25 Cases of Linezolid-Intolerable Tuberculosis Patients》:对2022年1月1日到2023年1月31日期间在北京胸科医院先后用过利奈唑胺和康替唑胺治疗的25例结核病患者进行了一项回顾性研究。所有患者都是先用含利奈唑胺的抗结核方案治疗,因为不能耐受利奈唑胺相关的不良事件而换用含康替唑胺的抗结核方案治疗。多数(68%,17/25)患者诊断为利福平耐药结核病或耐多药结核。这些患者共报告30例次不良事件。约26.7%(8/30)不良事件属于3级(重度)。换用含康替唑胺的方案治疗至少1个月后,90%患者的利奈唑胺相关不良事件消退或好转。换用含康替唑胺的方案治疗后,所有患者临床病情均得到改善,84%患者的痰菌涂片和/或培养结果阴性。
- 中国人民解放军总医院第八医学中心团队在国际期刊《Microbiology spectrum》上发表了一项研究报告《In vitro activities of contezolid (MRX-I) against drug-sensitive and drug-resistant Mycobacterium tuberculosis》:药敏试验表明,MRX-I对药物敏感和耐药的结核分枝杆菌分离株都具有抗结核杆菌活性,对耐药分离株更具优势。
- 《抗感染药学杂志》噁唑烷酮类药物专题登载了《新型抗结核化学药物的研究进展》、《康替唑胺在抗结核治疗中的应用前景》和《噁唑烷酮类抗结核药物的应用开发现状与展望》3篇康替唑胺在结核领域治疗相关综述,就康替唑胺的药学特点与其在抗结核方面的实验研究和临床探索进行了回顾,认为康替唑胺可能是一种新型的、有发展前景的抗结核病药物。
- 广州市胸科医院团队在国际期刊《Frontiers in Cellular and Infection Microbiology》上发表了一篇病例报告《Rare Tuberculosis in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Successfully treated with Contezolid-A Typical Case Report and Literature Review》:首例成功使用含康替唑胺抗结核方案,治疗造血干细胞移植后肺结核患者的病例,并显示出显著疗效和良好安全性。
- 哈尔滨市胸科医院团队在国际期刊《Frontiers in Medicine》上发表了一篇病例报告《Case report: Successful treatment with contezolid in a patient with tuberculous meningitis who was intolerant to linezolid》:首次报道了一例对利奈唑胺抗结核治疗不耐受的结核性脑膜炎患者,在同情使用康替唑胺后取得了良好的疗效和安全性。
- 黑龙江省卫生健康管理服务评价中心团队在中文核心期刊《山东医药》上发表了一项研究报告《康替唑胺、利奈唑胺对革兰阳性菌的体外抗菌活性及生物被膜抑制机制》:该研究探讨了康替唑胺、利奈唑胺对常见革兰阳性菌金黄色葡萄球菌、粪肠球菌的体外抗菌活性,初步分析其抑制生物被膜的相关机制。结果显示康替唑胺及利奈唑胺对革兰阳性菌表现出广谱抗菌活性及生物被膜抑制效果,两种药物可能通过抑制群体感应系统、初级代谢及生物被膜形成相关基因来抑制革兰阳性菌生物被膜形成。
- 复旦大学附属华山医院团队在国际期刊《Antimicrobial Agents And Chemotherapy》上发表了一项研究报告《A phase I study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of contezolid acefosamil after intravenous and oral administration in healthy Chinese subjects》:对中国健康受试者进行了单次递增剂量(SAD)和多次剂量安慰剂对照的I期研究,以评估静脉注射(IV)和口服给药康替唑胺磷酸盐后的安全性、耐受性和药代动力学(PK)。
- 首都医科大学附属北京天坛医院药学部团队联合盟科药业在国际期刊《Analytical Letters》上发表了一项研究报告《Simultaneous Determination of Contezolid and Its Metabolite M2 in Human Plasma and Cerebrospinal Fluid by Ultra-High-Performance Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry (UHPLC-MS/MS)》:建立了一种简单、快速、灵敏的超高效液相色谱-串联质谱(UHPLC-MS/MS)方法,用来同时定量检测人血浆和脑脊液中的康替唑胺及其主要代谢物M2,使其成为监测中枢神经系统(CNS)药物疗效的重要工具。
- 约翰霍普金斯大学结核病研究中心团队联合盟科药业在国际期刊《Antimicrobial Agents and Chemotherapy》上发表了一项研究报告《Contezolid can replace linezolid in a novel combination with bedaquiline and pretomanid in a murine model of tuberculosis》:在已建立的BALB/c小鼠结核病模型中,评估了康替唑胺单独使用或与贝达喹啉和普托马尼联合使用的剂量活性范围,并将其与等同剂量的利奈唑胺进行了比较,结果表明,在含有贝达喹啉和普托马尼的方案以及可能的其他方案中,康替唑胺有取代利奈唑胺的潜力。
- 首都医科大学附属北京胸科医院团队在《Frontiers in Medicine》上发表了一篇病例报告《Tuberculosis patients with special clinical conditions treated with contezolid: three case reports and a literature review》:报道了3例使用康替唑胺成功治疗结核病的特殊患者。病例1为结核病合并骨髓抑制综合征。病例2为耐药结核病合并肝硬化、贫血。病例3为耐药结核病合并肝移植,利奈唑胺治疗后出现严重贫血。

(2)MRX-4

MRX-4为康替唑胺片的水溶性前药,在体内转化为康替唑胺发挥疗效。依据国家卫生健康委2015年颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》,静脉给药可迅速达到高药物浓度,对于感染严重、病情进展迅速需给予紧急治疗的患者,如重症肺炎、感染性心内膜炎、血流感染患者等,临床使用抗菌药时需首选静脉给药。指南同时亦指出,对于接受注射用药的感染患者经初始注射治疗病情好转并能口服时,应及早转为口服给药。注射用MRX-4/康替唑胺给药为静脉序贯口服给药,符合临床应用所需。

为了推动MRX-4和康替唑胺片在中国大陆以外区域的上市,公司开展了以利奈唑胺静脉和口服给药为对照,评估静脉给予MRX-4和口服康替唑胺片治疗中度或重度糖尿病足感染成人患者的安全性和有效性的多中心、随机、双盲Ⅲ期研究。中国作为国际多中心临床试验的一部分,也参与了全球多中心临床研究。截至报告期末,注射用MRX-4序贯康替唑胺片治疗糖尿病足感染的Ⅲ期临床试验已获准在中国、美国、法国、西班牙、巴西、阿根廷等十余个国家开展,共入组119例患者。后续公司还会适时启动评估静脉给予MRX-4和口服康替唑胺片治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染的全球多中心III期临床研究。

基于康替唑胺片已在中国获批复杂性皮肤和软组织感染适应症,为了更快推进注射用MRX-4在中国获批上市,公司开展了以利奈唑胺静脉输注转口服给药为对照,评估静脉输注MRX-4转口服康替唑胺片治疗复杂性皮肤和软组织感染成人患者的有效性和安全性的多中心、随机、双盲双模拟Ⅲ期临床试验。截止2023年12月31日,共计51家中心完成了立项与伦理审批,46家中心启动,88例受试者完成入组。

(3)MRX-8

MRX-8,作为一种新型多黏菌素类似物,主要针对的是多重耐药革兰阴性细菌,这类细菌在全球范围内导致的感染日益成为公共卫生的重大挑战。这些细菌包括知名的超级细菌,比如碳青霉烯酶产生的肠杆菌科细菌。对于这些细菌,现有的抗生素治疗选择非常有限,且效果不佳。MRX-8的开发反映了对于新抗生素的迫切需求,特别是那些能够有效对付多重耐药细菌的药物。传统多黏菌素类药物在具有出色抗菌疗效的同时,由于具有亲水和亲酯的两性结构,容易在肾脏蓄积,进而造成肾脏细胞的损伤。MRX-8通过一个独特的机制来降低其毒性,这一机制涉及到在给药后通过酯键切断产生极性代谢产物,加快药物的清除,从而减少肾脏的蓄积,降低药物毒性。

2022年MRX-8已完成美国I期临床试验。在预计临床治疗剂量1mg/kg、一天两次给药后,试验获得了MRX-8?在人体内的药物暴露量数据,根据上述研究预计该暴露量可望对大肠杆菌、绿脓杆菌和鲍曼不动杆菌等各类耐药阴性菌引起的感染达到理想的疗效。2023年MRX-8完成中国I期入组,2024年会完成研究报告总结。

除全身给药的方式外,公司还计划探索开发MRX-8吸入剂型,发掘其针对性治疗慢性肺部感染的临床和商业价值。

(4)MRX-5

MRX-5是新型的苯唑硼酸类抗生素,用于非结核分枝杆菌(Non-Tuberculous Mycobacteria, NTM)导致的感染。

近年来,随着医学技术的不断进步和对疾病的更深入了解加之人口的老龄化,免疫系统功能下降的老年人群的增加,NTM感染患者呈现快速增多趋势,已成为威胁人类健康的重要公共卫生问题之一。全球至少有250,000人正在接受NTM感染的治疗,而这种感染的发病率在全球范围内呈上升趋势。特别在发达国家,NTM感染患者人数的增长趋势更加显著。

NTM是一大类细菌的总称,主要的致病菌包括鸟分枝杆菌(MAC)和脓肿分枝杆菌(MAB)。这其中MAC大概占整体感染类型的60%-80%之间,MAB大概占整体感染的30%左右。NTM可以引起慢性肺部感染,导致肺部损伤和高死亡率。

NTM肺部感染的主要临床症状包括持续性咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸痛、乏力和体重减轻等。

引起非结核分枝杆菌感染的因素主要包括:

- 环境暴露:NTM存在于自然环境中,如土壤、水源、湿地等,人类通过呼吸、食物或皮肤创伤等途径暴露于NTM,易感染该细菌。
- 空气传播:NTM可以通过空气传播,尤其是在局部环境受到污染或有较高的浓度时,人们吸入受感染的空气会导致感染。
- 医疗设备和环境:NTM感染还可能源自医疗设备、水源、洗浴设施等环境中,尤其是在医院、养老院等医疗机构或人口密集场所。
- 免疫系统受损:免疫系统功能低下的个体,如艾滋病患者、器官移植受者、化疗患者等,更容易感染NTM。
- 慢性呼吸道疾病:患有慢性肺部疾病,如支气管扩张、囊性纤维化、COPD等,也增加了感染NTM的风险。
- 先天免疫缺陷:一些先天性免疫缺陷疾病,如先天性免疫缺陷综合征等,也会增加感染NTM的可能性。

目前NTM感染的治疗方案主要采用多种抗生素的多药联合治疗,需要12至24个月的抗生素治疗,多次每天服药,传统药物存在普遍的药物耐药、疗效不佳、不良反应多等问题。特别针对MAB感染的患者,更是由于感染的顽固性及目前药物对MAB感染的抑菌效果有限,临床治疗中还没有标准有效的治疗手段。因此,开发具有更高效率、更少不良事件和更好患者依从性的新型抗生素迫在眉睫。

欧美市场非常关注NTM感染问题。FDA就这种临床迫切需求的罕见感染治疗给予了各类的政策倾斜,从孤儿药认定,到FDA快速审批流程以及上市后市场定价都提供了优厚的条件。2018年,阿米卡星吸入剂(传统抗生素剂型改变)成为美国针对NTM感染上市的第一款新产品,患者年治疗费用超过10万美金,2023年此产品更是达到了超过3个亿美金的销售额。面对这个快速增长的市场,多家制药公司也瞄准了这个市场机会,目前美国有多家创新药企业投入了针对NTM感染的新药临床研究。

根据临床前数据,MRX-5对大多数常见的NTM致病菌都具有良好的抗菌活性,且在动物试验中显示了非常好的安全性。同时,药物相互作用少、不易耐药、可口服的特点也适合慢性感染的治疗。MRX-5有望为NTM病患者提供一种全新的治疗选择。

MRX-5的I期临床试验已于2023年在澳大利亚启动,这是该药物首次在人体内进行的临床试验,主要评估MRX-5在健康受试者中的安全性、耐受性、药动学特性及食物效应。截止2023年12月31日,MRX-5已经入组16人。2024年公司将启动MRX-5在美国的IND申报准备工作。

除上述四个已进入临床阶段或商业化阶段的核心产品外,公司还有多项处于临床前阶段的抗耐药菌、抗病毒新药,以及针对肾病和肿瘤的新药。其他药物偶联技术是公司的重点研发方向,主要包括多肽药物偶联物和抗体药物偶联物两大类。

公司利用新的多肽药物偶联技术,自主设计开发了肾脏靶向新药MRX-15和MRX-17,分别针对肾癌和肾炎。公司自主设计的肾病靶向开发平台对已上市肾癌和肾炎治疗药物进行结构改造,通过可降解链与具有肾靶向的功能团结合,使药物选择性富集至肾脏,并在肾脏的生理环境下解离释放出活性药物,进而发挥治疗作用。通过这种设计,肾癌和肾炎治疗药物可靶向分布至肾脏,减少全身暴露,达到降低全身毒副作用的目标,并且可提高活性药物在肾脏的局部暴露量,增强疗效。因此,该特异性肾病靶向治疗手段有望为肾病患者提供一种高效低毒的用药选择。

公司自主设计开发的抗体药物偶联物将专注于实体肿瘤的新药开发,通过新型的抗体设计和针对性的有效载荷改造,构建具有差异化的新一代抗体药物偶联物。新型的抗体设计目标在新的肿瘤类型或者细分患者人群中达到更好的肿瘤识别和药物递送,同时基于公司在小分子领域构建的药物设计和发现的核心技术,开展有效载荷的结构改造,从小分子端来实现药物治疗窗的扩大,最终实现抗体药物偶联物更好的疗效和安全性。

(二) 主要经营模式

公司拥有独立完整的研发、采购体系,并已组建了商业化团队。公司主要经营模式如下:

1. 研发模式

公司的新药研发工作采用以内部研发为驱动、以外包服务为保障的模式。目前公司的研发部门已经覆盖了新药研发的全流程,包括药物发现、临床前研究及临床试验申请、临床研究、新药上市申请、上市后研究等阶段。公司核心在研产品均为自主研发获得,出于资源调配、监管要求等因素考虑,在具体实施时,公司进行体系化的CRO分类管理,将不同阶段的非核心技术研究工作外包给不同的第三方CRO服务公司,包括药物发现阶段的部分化合物合成工作,临床前研究阶段的药理(药效及安全药理)、药代及毒理试验,临床试验阶段的CRO、生物样本检测、数据管理、统计分析及SMO服务等。对于药品的试制和生产,公司目前采用了MAH模式,委托拥有GMP生产资质的生产商合作完成新药的处方/工艺研究、样品试制(包括临床样品生产)、工艺验证和商业化生产等。

2. 采购模式

公司采购内容主要为临床前试验服务、临床试验服务等。公司建立了完善的供应商评估和准入制度,并建有合格供应商清单,确保公司采购服务的质量符合公司要求。在进行采购时,由公司申购部门申请人填写《采购申请单》,经部门经理、分管领导等负责人签字后实施采购,公司原则上采取招标、询比价等方式对多家供应商进行比较,在综合考虑服务/产品质量、报价、服务方案等因素后,公司选择合适的供应商进行采购。公司委托外包服务机构进行服务时,均会签署相应的服务协议及保密协议,约定研发外包机构在临床前和临床试验研究服务过程中形成的所有数据、信息、成果、资料等所有权和知识产权,以及在临床试验过程中获取的相关数据、资料均属于公司所有,研发外包机构不拥有与该在研药品及其研究结果相关的任何权利。若研发外包机构在学术会议或刊物上交流临床研究成果,需事先获得公司的书面同意。

3. 生产模式

公司采用MAH模式委托有资质的原料药和制剂企业进行生产。根据《中华人民共和国药品管理法》等相关法律法规的规定,公司作为康替唑胺片原料药和制剂的上市许可持有人,委托第三方进行原料药和制剂的生产,并与其签订合作(委托)协议。受托生产方进行康替唑胺片原料药和制剂的技术转移、临床试验样品生产、工艺验证、接受注册生产现场核查及相关技术服务,并向公司提供商业化生产服务。

4. 销售模式

鉴于中国市场发展的巨大潜力和专业商业化推广的必要性,公司在国内建立了约100人的自营商业化团队并运营三年余。目前公司专业商业化团队包括学术推广团队(全国三个大区)、市场、医学、商务、运营效率、政府事务等多个职能部门。自营团队具备丰富的行业经验、专业的学术推广能力和敏锐的市场洞察能力,聚焦于核心市场及医院,主要从四个方面来推动商业化进程:

(1) 通过推进关键临床专家多项研究者发起的临床研究,积累严谨有力的循证证据,为专家共识和临床指南更新奠定基础。

(2) 通过与学会等权威第三方机构合作,开展专业医学教育工作,促进我国感染性疾病尤其是革兰阳性菌感染的规范化诊疗。

(3) 通过推进优秀案例的发表和真实世界应用案例分享,强化产品差异化优势,促进产品合理规范化应用,并提供专业的产品支持服务。

(4) 通过积极参与国家医保谈判及续约工作和推进医院准入工作,促进产品可及性,满足广大患者临床应用需求。

同时,公司已在多个区域开展CSO模式。该商业化模式结合了自营销售团队和外部CSO的优势,一方面,借助外部CSO丰富的销售经验和广泛的市场网络,实现了市场渗透率的快速提升及产品价值更快更高效的传递;另一方面,经过持续的摸索和总结,已经形成了一套针对高端抗生素临床教育和推广的可复制的系统经验,并在外部CSO团队实现快速复制,加快医院的准入和提升产品在更广阔市场的品牌影响力,通过提供专业化解决方案,不断打造公司的核心商业化竞争力。

截止到报告期末,公司已经在各个省市搭建了完善的配送渠道,保障产品可及性。

(三) 所处行业情况

1. 行业的发展阶段、基本特点、主要技术门槛

公司所处行业前景、行业特点

(1)抗菌药概览

致病微生物如细菌、病毒、寄生虫或真菌可引起感染性疾病,严重威胁人们的生命健康。中国工程院院士、全国人大常委会委员丛斌在生物安全方面也强调致病性病原体对人类的攻击需要引起重视。除此之外,他还强调需要关注微生物的耐药情况,滥用抗菌药物导致耐药菌的菌种迅速增长,对人类健康造成严重的威胁。因此,关注病原体的致病机制和微生物耐药情况,快速控制相关危害的发生发展,成为医药行业的重点研究领域之一。

细菌感染为最常见的感染类型,其可通过空气、液滴、载体等方式进行传播,对人类健康构成了重大影响。抗菌药的发现、生产和使用是人类医学史上巨大的进步,挽救了大量的患者。自青霉素在1928年被发现以来,曾有3次诺贝尔医学或生理学奖颁给了发现抗菌药的科学家。经过多年的发展与技术突破,抗菌药已发展出多种类型,并且成为临床场景中最常见的抗感染药物。

(2)全球耐药情况

抗菌药物的发现、生产和使用是人类医学史上巨大的进步,挽救了大量的患者。除临床使用外,1950年,FDA还首次批准抗菌药物可作为饲料添加剂,抗菌药物因此被全面推广应用于动物养殖业,在预防和治疗动物传染性疾病,促进动物生长及提高饲料转化率等方面发挥了重要作用。大约在20世纪40年代第一代青霉素开始使用之时,就出现了细菌对其的耐药性,抗菌药物的耐药性问题慢慢受到重视。

抗菌药物耐药性是微生物的一种自然进化过程。目前在人类致病菌、动物致病菌、动物肠道传染病原体及人与动物共生菌中都出现了抗菌药物耐药性,并且由单一耐药性发展到多重耐药性,构成了严重的公共卫生威胁。抗菌药物耐药性如今变成了全球性的问题。抗菌药物耐药菌以多种形式跨越国际边界,在各大洲之间进行传播,世界卫生领导人将耐药性微生物描述为“噩梦细菌”,它们对世界各个国家的人们造成“灾难性的威胁”。

随着细菌产生对抗菌药的耐药性问题越发严重,WHO指出,抗菌药物耐药性是对目前全球卫生、食品安全和发展的最大威胁之一。据估计,到2030年,对常用抗菌药的耐药率在某些国家可能超过40-60%,如不采取行动,到2050年抗菌药耐药性将造成1000万人死亡,甚至超过癌症在2050年造成820万的死亡人数。与此同时,对全球经济也会造成巨大的影响,抗菌药耐药性将在2050年造成全球2%-3.5%的GDP下降,将损失高达100万亿美元,相当于损失了大约一年的全球总产量,给人类造成了巨大的损失和痛苦。因此,2015年5月第六十八届世界卫生大会通过了一份全球行动计划,该计划的目标是控制及优化抗菌药物的使用,同时增加对新药、诊断工具、疫苗和其他干预措施的投资,研发新型有效抗菌药物来对抗全球耐药性问题的重要性不言而喻。

(3)抗感染药物发展情况(包括抗细菌药物、抗病毒药物、抗真菌药物等)

全身用抗感染药物是指具有杀灭或抑制各种病原微生物的作用,通过口服、肌肉注射、静脉注射等方式全身应用的各种药物。抗感染药物是基础性用药,在细菌感染、真菌感染、病毒感染等各类感染性病症以及其他疾病带来的感染性并发症治疗中均有广泛的应用。抗感染药物包括抗细菌药物、抗病毒药物、抗真菌药物等。

细菌感染对人类健康有很严重的影响。疾病可以发生在身体的任何部位,也可以由机体本身或机体对其存在的反应引起。细菌通过空气、水、食物等传播给人类。细菌感染的主要传播方式有接触、空气传播、液滴传播、载体传播等。抗细菌药物为最大的抗感染药物类别,依据其化学结构及抑菌机理的不同,抗细菌药物可分为β-内酰胺类、四环素类、喹诺酮类、酰胺醇(氯霉素)类、氨基糖苷类、大环内酯类、糖肽类、噁唑烷酮类抗细菌药物等大类。

病毒性疾病是人类健康的另一个主要杀手。常见的肝炎、流感、艾滋病、新型冠状病毒肺炎都是由病毒引起的传染性疾病,抗病毒药物在治疗病毒感染起到了非常重要的作用。抗病毒药物通过直接抑制或杀灭病毒、干扰病毒吸附、阻止病毒穿入细胞、抑制病毒生物合成、抑制病毒释放或增强宿主抗病毒能实现抗病毒感染。

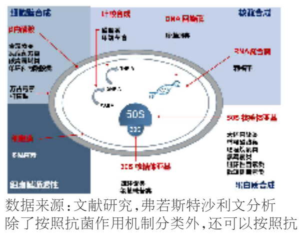
真菌感染也可严重威胁人类的生命安全。真菌病可分为浅表性真菌病、皮肤真菌病与系统性真菌病三大类,其中最严重的真菌病为深部系统性真菌感染。常用的抗真菌药物包括氮唑类、多烯类以及棘白菌素等。

其他类型的病原体,如衣原体、支原体、蠕虫或立克次体等,这些病原体也会引发感染。

(4)抗菌药物分析(作用机制、分类、抗菌谱、代表药物)

现有的抗菌药物治疗各类严重的细菌感染性疾病方面已经取得了较好的临床疗效,一定程度上减少了各种严重细菌感染性传染病引发的死亡事件,从而引发了企业投入研发抗菌药物以及临床大规模使用抗菌药物的现状。现有的抗菌药物在作用机制上主要分为四种:蛋白质合成抑制剂、细胞壁合成抑制剂和核酸合成抑制剂和干扰细胞膜通透性。

抗菌药物在作用机制上的分类



数据来源:文献研究,弗若斯特沙利文分析

除了按照抗菌作用机制分类外,还可以按照抗菌药物的化学结构和性质来分类。根据抗菌药物的化学结构和化学性质,可以分为以下几个大类:β-内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、多粘菌素类、噁唑烷酮类、糖肽类、四环素类、氯霉素类、磺胺类、喹诺酮类等。β-内酰胺类又可以细分为青霉素类、糖肽类、头孢菌素类、单环β-内酰胺类、碳青霉烯类等。β-内酰胺抗菌药抗菌机制之一是可与细胞膜上的青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins,PBPs)共价结合,该蛋白质是青霉素作用的主要靶点,当PBPs与青霉素结合后,抑制转肽酶活性,使细菌的细胞壁形成受阻,细菌一旦失去细胞壁的保护作用,在相对低渗环境中会变形、裂解而死亡;β-内酰胺抗菌药抗菌机制之二是增加细菌细胞壁自溶酶活性,产生自溶或胞壁质水解。多粘菌素类药物呈两极性 ,亲水端与细胞膜蛋白质部分结合,亲脂端与细胞膜内磷脂结合,导致细菌胞膜裂开,胞内成分外漏,细菌死亡。氨基糖苷类、四环素类、噁唑烷酮类、大环内酯类等抗菌药是通过抑制细菌蛋白质的合成起到杀菌的作用,四环素类和氨基糖苷类通过对30S核糖体亚基抑制起到作用,噁唑烷酮类、大环内酯类等通过对50S核糖体亚基抑制起到作用。喹诺酮类、利福平以及磺胺类抗菌药物则是通过抑制核酸合成达到抗菌作用。

(下转D51版)