

和黄医药宣布新型 Syk 抑制剂 HMPL-523 治疗免疫疾病的 I 期临床试验 取得成功

2015 年 10 月 30 日: 和黄医药（上海）有限公司（简称“和黄医药”）今日宣布成功完成 HMPL-523 的 I 期临床试验。HMPL-523 是针对 B 细胞受体信号通路中的酪氨酸激酶 Syk 的新型高选择性小分子抑制剂。

HMPL-523 的 I 期临床试验采用剂量递增研究来评估该药在健康志愿受试者中单次用药和多次用药的安全性，耐受性和药代动力学特性。该研究于 2014 年 6 月在澳大利亚启动，完成了十组单剂量队列研究，每个队列八位受试者，从单剂 5mg 逐渐递增至单剂 800mg。2015 年 4 月，和黄医药启动了 I 期临床试验的多次给药剂量渐升研究，其中连续 14 天每天给药 HMPL-523 一次。目前已经完成了四组剂量队列研究，每个队列八位受试者，从 200mg 多次剂量递增至 400mg 多次剂量。剂量达到 400mg/天时，HMPL-523 的药物暴露量远超过预计的达到疗效剂量水平，因此，剂量递增研究将不再在健康受试者中进一步展开。

HMPL-523 初步的安全特性与先前的预期相符。值得一提的是，第一代的小分子 Syk 抑制剂（例如：fostamatinib）曾导致的高血压、严重腹泻及嗜中性白血球减少症等脱靶效应在 HMPL-523 的该项研究中并未出现。且 HMPL-523 在研究中呈现出了线性的药代动力学特性及对 B 细胞活性剂量依赖式的抑制作用。此次 I 期临床试验的详细结果将适时公布。

和黄中国医药科技有限公司首席执行官贺隽先生表示：“针对 HMPL-523 下一步的研发，我们已经确定其 II 期临床研究安全有效的剂量范围。我们将能够进一步推动这个重要的，可能是同靶点药物中的首创化合物，进入到全球的概念验证性 II 期临床试验，适应症也将包括免疫疾病及癌症。”

关于 HMPL 523

B 细胞是免疫系统的重要组成部分，在多种免疫系统疾病起到至关重要的作用，如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及过敏等自身免疫疾病，以及包括淋巴瘤和白血病在内的血液肿瘤（即 B 细胞恶性肿瘤）。B 细胞受体信号通路的靶向疗法，包括单克隆抗体类（“mAb”）及小分子药物，在治疗类风湿性关节炎和 B 细胞恶性肿瘤中显现出了良好的临床疗效，为科研和市场的成功奠定了基础。

HMPL-523 是针对 B 细胞受体信号通路中重要的组成部分——酪氨酸激酶 Syk 的小分子口服制剂。若能证实其安全有效，我们相信，相比静脉注射的 B 细胞受体阻断单抗药物美罗华（罗氏）以及抗 TNF α 药物英夫利昔单抗（杨森）、阿达木单抗（艾伯维）及依那西普（安进/辉瑞），服用方便的 HMPL-523 将更受青睐。

此外，HMPL-523 这类的口服小分子药物通常比单抗药物能更快地代谢到体外，因此能相对减少由于持续抑制免疫系统而导致的感染风险。

根据相关的销售公司年报，以上提及的四种单抗药物 2014 年总销售额超过 200 亿美元，占据了类风湿性关节炎药物市场的重要份额。据英国市场研究公司 Visiongain 预测，全球类风湿性关节炎药物市场规模将于 2017 年达 385 亿美元。

关于免疫疾病方面的小分子 B 细胞信号通路抑制剂

Rigel 制药和阿斯利康合作开发的第一代小分子 Syk 抑制剂 Fostamatinib 治疗类风湿性关节炎的临床疗效已被证实。遗憾的是，该药激酶选择性不佳，外加高血压、严重腹泻及嗜中性白血球减少症等关键的脱靶效应限制了 fostamatinib 的剂量，直接导致该药 III 期临床试验的失败，以及以类风湿性关节炎为适应症的开发宣告结束。

HMPL-523 本身的高选择性可以避免这些脱靶毒性，从而能够安全地结合其他疗法达到最佳疗效。此外，HMPL-523 的临床前研究显示其药物组织分布广泛，药代动力学特性独树一帜。我们相信药物的组织分布至关重要，特别是在以组织为关键的自身免疫疾病中。HMPL-523 的相关研究已证实其在类风湿性关节炎和狼疮的临床前模型中药物组织分布高，而血浆药物浓度相对较低。因此，在 HMPL-523 的全球 II 期临床试验中，除了原计划的类风湿性关节炎，我们计划将狼疮作为其新的适应症一同进行评估。

关于血液肿瘤方面的小分子 B 细胞信号通路抑制剂

各大制药公司因小分子 B 细胞受体信号疗法的优势而争相进行研发，并在包括淋巴瘤和白血病在内的 B 细胞恶性肿瘤方面已有成功的案例，如小分子抑制剂作用于 B 细胞信号通路中 Syk 的下游激酶靶点，即 Bruton 酪氨酸蛋白激酶（“BTK”）及 PI3K δ 。2013 年及 2014 年，在血液肿瘤方面，Ibrutinib (BTK/艾伯维) 和 idelalisib (PI3K δ /吉利德) 双双获得了美国食品药品监督管理局突破性疗法的认定并获得加速审批。鉴于 B 细胞受体信号在血液肿瘤中的重要的作用，我们计划将于 2015 年末在澳大利亚启动以血液肿瘤为适应症的 I 期临床试验。

在血液肿瘤早期的临床研究中，药物脱靶毒性限制更少，数种小分子 Syk 抑制剂开始展现出发展潜力。Fostamatinib, entospletinib (吉利德) 以及 TAK-659 (武田) 以单药或联合用药方式，都对非霍奇金淋巴瘤的多种亚型显现出疗效，表明 Syk 是此类疾病的相关靶点。