

和黃醫藥宣布新型 Syk 抑製劑 HMPL-523 治療免疫疾病的 I 期臨床試驗 取得成功

2015 年 10 月 30 日: 和黃醫藥（上海）有限公司（簡稱“和黃醫藥”）今日宣布成功完成 HMPL - 523 的 I 期臨床試驗。HMPL-523 是針對 B 細胞受體信號通路中的酪氨酸激酶 Syk 的新型高選擇性小分子抑製劑。

HMPL-523 的 I 期臨床試驗採用劑量遞增研究來評估該藥在健康志願受試者中單次用藥和多次用藥的安全性，耐受性和藥代動力學特性。該研究於 2014 年 6 月在澳大利亞啟動，完成了十組單劑量隊列研究，每個隊列八位受試者，從單劑 5mg 逐漸遞增至單劑 800mg。2015 年 4 月，和黃醫藥啟動了 I 期臨床試驗的多次給藥劑量漸升研究，其中連續 14 天每天給藥 HMPL - 523 一次。目前已經完成了四組劑量隊列研究，每個隊列八位受試者，從 200mg 多次劑量遞增到 400mg 多次劑量。劑量達到 400mg/天時，HMPL-523 的藥物暴露量遠超過預計的達到療效劑量水平，因此，劑量遞增研究將不再在健康受試者中進一步展開。

HMPL-523 初步的安全特性與先前的預期相符。值得一提的是，第一代的小分子 Syk 抑製劑（例如：fostamatinib）曾導致的高血壓、嚴重腹瀉及嗜中性白血球減少症等脫靶效應在 HMPL-523 的該項研究中並未出現。且 HMPL-523 在研究中呈現出了線性的藥代動力學特性及對 B 細胞活性劑量依賴式的抑製作用。此次 I 期臨床試驗的詳細結果將適時公佈。

和黃中國醫藥科技有限公司首席執行官賀雋先生表示：“針對 HMPL-523 下一步的研發，我們已經確定其 II 期臨床研究安全有效的劑量範圍。我們將能夠進一步推動這個重要的，可能是同靶點藥物中的首創化合物，進入到全球的概念驗證性 II 期臨床試驗，適應症也將包括免疫疾病及癌症。”

關於 HMPL 523

B 細胞是免疫系統的重要組成部分，在多種免疫系統疾病起到至關重要的作用，如類風濕性關節炎、系統性紅斑狼瘡及過敏等自身免疫疾病，以及包括淋巴瘤和白血病在內的血液腫瘤（即 B 細胞惡性腫瘤）。B 細胞受體信號通路的靶向療法，包括單克隆抗體類（“mAb”）及小分子藥物，在治療類風濕關節炎和 B 細胞惡性腫瘤中顯現出了良好的臨床療效，為科研和市場的成功奠定了基礎。

HMPL-523 是針對 B 細胞受體信號通路中重要的組成部分——酪氨酸激酶 Syk 的小分子口服製劑。若能證實其安全有效，我們相信，相比靜脈注射的 B 細胞受體阻斷單抗藥物美羅華（羅氏）以及抗 TNF α 藥物英夫利昔單抗（楊森）、阿達木單抗（艾伯維）及依那西普（安進/輝瑞），服用方便的 HMPL-523 將更受青睞。

此外，HMPL-523 這類的口服小分子藥物通常比單抗藥物能更快地代謝到體外，因此能相對減少由於持續抑制免疫系統而導致的感染風險。

根據相關的銷售公司年報，以上提及的四種單抗藥物 2014 年總銷售額超過 200 億美元，佔據了類風濕性關節炎藥物市場的重要份額。據英國市場研究公司 Visiongain 預測，全球類風濕關節炎藥物市場規模將於 2017 年達 385 億美元。

關於免疫疾病方面的小分子 B 細胞信號通路抑制劑

Rigel 製藥和阿斯利康合作開發的第一代小分子 Syk 抑制劑 Fostamatinib 治療類風濕性關節炎的臨床療效已被證實。遺憾的是，該藥激酶選擇性不佳，外加高血壓、嚴重腹瀉及嗜中性白血球減少症等關鍵的脫靶效應限制了 fostamatinib 的劑量，直接導致該藥 III 期臨床試驗的失敗，以及以類風濕性關節炎為適應症的開發宣告結束。

HMPL - 523 本身的高選擇性可以避免這些脫靶毒性，從而能夠安全地結合其他療法達到最佳療效。此外，HMPL - 523 的臨床前研究顯示其藥物組織分佈廣泛，藥代動力學特性獨樹一幟。我們相信藥物的組織分佈至關重要，特別是在以組織為關鍵的自身免疫疾病中。HMPL - 523 的相關研究已證實其在類風濕性關節炎和狼瘡的臨床前模型中藥物組織分佈高，而血漿藥物濃度相對較低。因此，在 HMPL-523 的全球 II 期臨床試驗中，除了原計劃的類風濕性關節炎，我們計劃將狼瘡作為其新的適應症一同進行評估。

關於血液腫瘤方面的小分子 B 細胞信號通路抑制劑

各大製藥公司因小分子 B 細胞受體信號療法的優勢而爭相進行研發，並在包括淋巴瘤和白血病在內的 B 細胞惡性腫瘤方面已有成功的案例，如小分子抑制劑作用於 B 細胞信號通路中 Syk 的下游激酶靶點，即 Bruton 酪氨酸蛋白激酶（“BTK”）及 PI3K δ 。2013 年及 2014 年，在血液腫瘤方面，Ibrutinib（BTK/艾伯維）和 idelalisib（PI3K δ /吉利德）雙雙獲得了美國食品藥品監督管理局突破性療法的認定並獲得加速審批。鑑於 B 細胞受體信號在血液腫瘤中的重要的作用，我們計劃將於 2015 年末在澳大利亞啟動以血液腫瘤為適應症的 I 期臨床試驗。

在血液腫瘤早期的臨床研究中，藥物脫靶毒性限制更少，數種小分子 Syk 抑制劑開始展現出發展潛力。Fostamatinib, entospletinib（吉利德）以及 TAK-659（武田）以單藥或聯合用藥方式，都對非霍奇金淋巴瘤的多種亞型顯現出療效，表明 Syk 是此類疾病的相關靶點。