

和黄医药在澳大利亚启动 HMPL-523 以血液肿瘤为适应症的 I 期临床试验

2016 年 1 月 15 日：和黄医药今日宣布在澳大利亚启动 HMPL-523 以恶性血液肿瘤为适应症的 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。此次研究的准备工作及试验基地遴选于 2015 年末启动，2016 年 1 月 13 日首位受试者接受给药治疗。2015 年 10 月，HMPL-523 在健康志愿受试者中进行的 I 期临床试验获得了成功，为本次试验的启动奠定了基础。

此次新启动的 HMPL-523 以恶性血液肿瘤为适应症的 I 期临床试验是一项开放标签的剂量递增研究，口服 HMPL-523 作为单一疗法，目标受试者为病情恶化或者复发的恶性血液肿瘤患者，他们已无法耐受标准疗法或缺乏有效的疗法。该研究计划将分为两个阶段：剂量递增和剂量扩张阶段。研究的主要目的为评估 HMPL-523 的安全性及耐受性，进一步确定该药在此类患者群体中的最大耐受剂量以及 II 期临床试验的推荐剂量。其他评估指标包括 HMPL-523 的药代动力学及药物代谢特性，以及在剂量扩张阶段初步评估该药在某种亚型患者群体中的抗肿瘤活性。

2015 年在健康志愿受试者中成功完成的临床研究已初步确立了 HMPL-523 的安全特性。和黄医药希望此次以恶性血液肿瘤为适应症的 I 期临床研究能够为“通过抑制 Syk 实现调控 B 细胞信号通路从而为患者带来临床疗效”这一概念提供临床验证。

B 细胞信号通路

B 细胞是免疫系统的重要组成部分，在多种免疫系统疾病中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，也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。

酪氨酸激酶 Syk,是介导 B 细胞信号通路的重要蛋白质分子。

血液肿瘤

血液肿瘤可分为血癌（影响血液及骨髓），淋巴瘤（影响淋巴系统）及骨髓瘤（影响骨髓）。根据咨询公司 Frost & Sullivan 分析显示，2014 年全球新增血液肿瘤病例约为 954,000 例，预计到 2020 年这一数字将增至 110 万。血液肿瘤治疗的全球市场预计将从 2014 年的 192 亿美元增长至 2020 年的 257 亿美元。血液肿瘤的疗法根据不同的病例情况采用不同的方法，但主要有化疗，放射，靶向疗法和/或干细胞移植以及最近的免疫疗法和基因疗法。

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，如作用于 B 细胞信号通路中 Syk 的下游激酶靶点 BTK 及 PI3K δ 的小分子抑制剂。2013

年及 2014 年, , 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在血液肿瘤方面突破性疗法的认定并获得加速审批。

在血液肿瘤的早期临床研究中, 药物脱靶毒性限制更少, 数种小分子 Syk 抑制剂表现出发展潜力。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。

关于 HMPL-523 在健康志愿受试者中的 I 期临床试验

HMPL-523 是一种靶向酪氨酸激酶 Syk 的小分子口服抑制剂。和黄医药在澳大利亚完成了 HMPL-523 的 I 期临床试验, 该研究采用剂量递增来评估该药在健康志愿受试者中的安全性, 耐受性和药代动力学特性。HMPL-523 总共完成了 14 组剂量队列研究, 单剂剂量递增至单剂 800mg, 多次剂量递增至多剂 400mg。HMPL-523 在该试验中显现出良好的耐受性, 并未出现实质性的脱靶效应。且 HMPL-523 在研究中呈现出了线性的药代动力学特性及对 B 细胞活性显示出剂量依赖式的抑制作用。