

从古埃及墓穴医书对糖尿病患者尿液的描述，到中医典籍对消渴症的详细记载，数千年来几乎专属于权贵阶层的“富贵病”，而今已成为普通人群中高发的慢性病。在全球 4.2 亿糖尿病患者当中，中国患者超过一亿。许多传统降糖药物药理机制相对单一，无法兼顾胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗的改善，也无法有效遏制糖尿病的病情恶化。许多患者常年服药后血糖水平仍然不能达标，甚至因为多种并发症还需频繁住院治疗。各种刚需呼唤着全新、更有效的降糖机制出现。

口服葡萄糖激酶激活剂（glucokinase activator, GKA）药物的研发，正是基于世界最先进的新降糖机制之一，为推进中国甚至全球患者的个性化诊疗带来了新曙光。华领医药技术（上海）有限公司于 5 月 14 日在南京启动其全球首创 GKA 药物 HMS5552 临床 3 期试验。启动会上，华领医药正式宣布其国际通用名为 Dorzagliatin，标志其进入上市前临床研究的冲刺阶段。该试验是全球唯一的 GKA 单药临床研究，Dorzagliatin（HMS5552）也是在全球范围首次进入 3 期确证性临床研究的 GKA 领先产品，在 1 期和 2 期临床试验中已被证实其安全性和明确疗效。药明康德、津石医药、缔脉等合作伙伴的成员，以及数百名来自全国临床一线的内分泌医疗人员参与了该启动仪式。



全新降糖机理——守护人体“恒糖器”

根据最新数据显示，中国 18 岁以上人群中的糖尿病发病率高达 9.7%，但其中确诊并接受治疗的比例不到 1/3。其中 2 型糖尿病患者占总患者人数的 90% 以上。生活水平提高、膳食结构变化和体力活动减少，以及随之而来的肥胖、超重，成为慢性病发病率居高不下的重要隐患。肥胖人的血糖和胰岛素分泌水平与正常人几乎没有区别，但是肥胖人群一旦产生胰岛素抵抗、呈现高胰岛素血症，胰岛素便不能控制血糖升高，胰岛素相对分泌不足，进入 2 型糖尿病阶段。



▲ GKA 教父 Franz Matschinsky 教授接受药明康德专访时，介绍 GKA 药物作用机制

华领医药 CEO 陈力博士说道，在葡萄糖代谢过程中，KATP 离子通道介导的控糖激素分泌对于控制血糖稳态至关重要。人体内有多种激酶都会对 KATP 离子通道进行调控，但研究表明葡萄糖激酶（glucokinase, GK）会对该通道介导的血糖波动产生直接反应，从而成为全新降糖机制的重要靶点。GKA 药物正是基于肝脏、胰

岛 α 细胞和 β 细胞、以及肠道中 GK 的协同调控，实现一靶多点、拟生理协同调控。

GK 被称作“葡萄糖感应器”（glucose sensor），也被专业人士生动地比喻为糖尿病患者体内“恒糖器”，不仅是糖代谢过程中一个关键的限速酶，更是全身葡萄糖稳态调节的控制核心。最新的 GK 药物调节根据血糖的变化（glucose-dependent）而进行，因此可以实现有效的全天血糖控制，并减少低血糖风险，改善胰岛细胞功能和肝脏胰岛素抵抗，为糖尿病治疗提供了崭新的机会。



▲中华医学会糖尿病学分会候任主任委员朱大龙教授

中华医学会糖尿病学分会候任主任委员、华领 HMS5552 临床研究指导委员会成员朱大龙教授说道：“GK 在正常人体内的调节作用，会随着年龄的增长而衰减；而 2 型糖尿病患者的 GK 功能仅有正常人的 20%—40%，造成控糖器官对血糖变化不敏感，传感器失灵，从而形成高血糖。而 GK 激活剂可以提升患者体内 GK 的活性，提高患者控糖器官对血糖变化的敏感性和调控能力，从而平衡胰岛素和胰高糖素的作用，所以被称为“恒糖器”的守护者。”

3 期临床试验起航：二万五千里长征的新篇章

HMS5552（Dorzagliatin）3 期临床试验的启动会以“领控血糖，稳亦有道”为主题。会上，陈力博士将 GKA 药物的研发之路比喻为二万五千里长征：“从 1997 年开始，有超过 20 余个 GKA 候选药物在进入临床试验后，效果很不理想。在不少大型药企减少对糖尿病药物开发投入的大背景下，华领医药却毅然瞄准糖尿病这个仅次于癌症的第二大疾病治疗领域，从 2012 年开始进行 HMS5552

（Dorzagliatin）研发。在与多位优秀的临床内分泌专家的合作中，我们完成了精确的药理模型和定量分析，让我们把 GKA 药物把理论推向临床。在这个过程中，药明康德也对该药物的工艺、制剂和临床前研究，起到了至关重要的作用。”



▲华领医药 CEO 陈力博士

3 期临床试验将分为两项研究，超过 450 名 2 型糖尿病患者会参加单一给药试验，另外有超过 700 名患者参加二甲双胍的联合用药试验。3 期试验将在全国 70 余家内分泌专业药物临床研究中心展开，牵头单位分别是南京大学医学院附属鼓楼医院和北京中日友好医院。

就在去年，HMS5552（Dorzagliatin）已完成为期 12 周的 2 期临床试验，共有 258 名 2 型糖尿病患者参加。这是第一个完全由中国临床研发团队在中国本土开展，在中国首发的创新药全球性临床研究，也是在主要疾病领域（非肿瘤类）内完成的第一个全球新 1 类原创新药 2 期临床试验。这无疑是中国新药研发的重要里程碑，打破了原创 First in Class 新药基本在国外完成 2 期临床试验的模式，标志着我国创新药的自主临床研发已接近或达到国际先进水平。

结合 2 期临床试验数据，中山医院内分泌科李小英教授表示，HMS5552

（Dorzagliatin）受试者在服药期间的糖化血红蛋白、餐后血糖和空腹血糖水平都显示出明显的剂量依赖性降低，并且提示 12 周后的持续下降趋势，最高降糖率能够达到 1%。同时，HMS5552 也显示出优异的耐受性和安全性，以及较低的低血糖风险。

在 3 期临床试验启动之际，李小英教授认为：“我对该试验的成功预期超过 80%，上市前景良好。目前 2 型糖尿病患者的人群细分还处于初始阶段，现在我们多数 2 型糖尿病患者适用 HMS5552（Dorzagliatin）；但在更为广泛的新一轮临床试验中，专家们有望从受试者对 GKA 药物的应答反应中，找到最适合该药物的患病人群，更在宏观层面推动所有 2 型糖尿病患者的精准治疗。”而被誉为 GKA 研发机制的教父 Franz Matschinsky 教授更认为，HMS5552（Dorzagliatin）的降糖率最多能够达到 1.3-1.5%。

华领医药：中西合璧，联合创新

华领医药成立于 2011 年，致力于成为世界领先、专注于以糖尿病为代表的慢性病个性化治疗的创新型企业。该公司于 2011 年 12 月从罗氏获得 HMS5552 的全球开发权，并在 2013 年启动 HMS5552 的 1 期临床试验。该药物主要针对中国 2 型糖尿病患者的疾病发生和发展的特征、遗传背景、饮食和环境特点研发，在中国和美国完成的 1 期临床研究对 HMS5552 适应人群进行了探索，也观察了 HMS5552 与一线降糖药物二甲双胍联合使用的安全有效性，都取得了正面的临床结果。

2011 年 9 月 20 日，华领医药成功完成价值 5000 万美元的 A 轮投资承诺，ARCH Venture Partners、Fidelity Biosciences、Fidelity Growth Partners Asia、Venrock、上海联和（Sino-Alliance International Ltd）与药明康德风投基金。

2015 年 1 月 8 日华领医药宣布成功完成 2500 万美元 B 轮融资。该轮融资由汇桥资本集团(Ally Bridge Group)领投，两家新投资方通和资本（Frontline BioVentures）和泰福资本（TF Capital）和包括 WuXi Ventures 在内的五家 A 轮投资方参与了本次 B 轮融资。融资主要目的，是确保华领医药核心项目 HMS5552 的 2 期临床试验顺利进行，并同时推进华领医药其它几个创新药物的开发进程。

2016年4月22日，华领医药宣布完成5000万美金C轮融资。本轮融资由嘉实投资领投，通和资本跟投，华兴资本担任独家财务顾问。融资主要用于加速HMS5552进入3期临床研究，同时推进产品管线中的其他新药和技术项目的开发。