

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不就因本公告全部或任何部分內容所產生或因依賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



Ascletis Pharma Inc.
歌禮製藥有限公司
(於開曼群島註冊成立的有限公司)
(股份代號：1672)

自願性公告

歌禮宣佈同類首創治療肥胖症的減重不減肌候選藥物 ASC47在澳大利亞進行的臨床I期研究取得積極結果

- 在澳大利亞進行的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)偏高受試者I期單劑量遞增(SAD)研究數據顯示，皮下注射ASC47的半衰期長達21天，支持在肥胖症患者中每月給藥一次
- 在使用飲食誘發肥胖(DIO)小鼠模型的多項臨床前研究中，ASC47顯示出了健康的減重效果(減重不減肌)
- 在一項與司美格魯肽(semaglutide)進行頭對頭比較的DIO小鼠模型臨床前研究中，ASC47治療組DIO小鼠總體脂量減少(-63.5%)，與司美格魯肽(-39.6%)相比，具有統計學顯著性。在同一項研究中，ASC47治療組DIO小鼠肌肉總量統計學顯著性增加(+5.8%)，而司美格魯肽治療組DIO小鼠肌肉總量減少(-9.3%)。雖然ASC47治療組DIO小鼠的熱量攝入減少量明顯低於司美格魯肽治療組DIO小鼠，但ASC47(-24.6%)和司美格魯肽(-23.1%)的總體重降低效果相似
- 在一項與替爾泊肽(tirzepatide)進行頭對頭比較的DIO小鼠模型臨床前研究中，ASC47治療組DIO小鼠總體脂量減少(-68.0%)，與替爾泊肽(-50.4%)相比，具有統計學顯著性。在同一項研究中，ASC47治療組DIO小鼠肌肉總量統計學顯著性增加(+8.1%)，而替爾泊肽治療組DIO小鼠肌肉總量減少(-3.8%)。雖然ASC47治療組DIO小鼠的熱量攝入減少量明顯低於替爾泊肽治療組DIO小鼠，但ASC47(-23.6%)和替爾泊肽(-22.4%)的總體重降低效果相似
- ASC47在設計上具有獨特的差異化特性，能夠靶向遞送至脂肪組織，從而在脂肪組織中產生劑量依賴性的高藥物濃度。對DIO小鼠進行15毫克/公斤、每兩週一次的ASC47皮下注射，最後一次給藥14天後，脂肪組織中的藥物濃度達到了由一項臨床前模型預測的人體有效藥物濃度的7倍
- 通過解偶聯蛋白-1(uncoupling protein 1或UCP-1)介導脂肪組織產熱是ASC47減脂並實現減重不減肌的關鍵作用機制之一

本公告乃歌禮製藥有限公司（「本公司」或「歌禮」，連同其附屬公司稱為「本集團」）自願作出，以使本公司股東及潛在投資者了解本集團的最新業務發展。

本公司董事（「董事」）會（「董事會」）宣佈其用於治療肥胖症的同類首創、減重不減肌候選藥物ASC47在澳大利亞進行的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)偏高受試者I期單劑量遞增(SAD)研究(NCT06427590)的頂線結果。

I期臨床數據

在接受皮下注射超長效ASC47的LDL-C偏高受試者(LDL-C>110 mg/dL (2.8 mmol/L))中，ASC47顯示出了長達21天的半衰期，支持在肥胖症患者中每月給藥一次。此外，在單次皮下注射後的第29天，ASC47靶向結合良好，表現為脂質生物標誌物仍有顯著降低。

在LDL-C偏高受試者中開展的ASC47單藥SAD研究包含5個隊列，受試者通過皮下注射分別接受10毫克、30毫克、90毫克、180毫克、360毫克ASC47或安慰劑。單次皮下注射ASC47或安慰劑後，受試者在8週內接受多次門診隨訪。前三個隊列（10毫克、30毫克和90毫克）受試者的給藥已完成，三個隊列共20名LDL-C偏高受試者接受了ASC47或安慰劑注射。ASC47顯示出了良好的耐受性，無嚴重不良事件(SAE)發生，也未發生因不良事件(AE)而導致的停藥。大多數AE為輕度（1級）。僅2名受試者(2/20)報告了輕度的注射部位反應（僅1級）。沒有報告胃腸道和心臟AE。沒有報告肝酶異常。在實驗室檢查、心電圖、生命體徵或體格檢查中未觀察到具有臨床意義的發現項。

基於在LDL-C偏高受試者中開展的ASC47單藥SAD研究的安全性、藥代動力學和靶向結合數據，第二項I期研究（ASC47單藥在肥胖症患者中的SAD研究）已在澳大利亞開展。預計將於2025年第一季度獲得頂線數據。

ASC47在澳大利亞還有另外兩項I期研究：在肥胖症患者中進行ASC47單藥治療的多劑量遞增(MAD)研究，以及在肥胖症患者中進行ASC47聯合替爾泊肽或司美格魯肽的MAD研究。這些試驗的詳細臨床數據預計將在2025年的醫學會議上公佈。

臨床前藥效數據

在兩項分別與司美格魯肽和替爾泊肽進行頭對頭比較的飲食誘導肥胖(DIO)小鼠模型研究中，ASC47單藥療法顯示出了劑量依賴性的健康減重效果（減重不減肌）。在這兩項研究中，皮下注射低劑量的ASC47（15毫克／公斤和45毫克／公斤，每兩週一次或每週一次）均表現出了具有臨床意義的減重效果。這些在小鼠中的實驗劑量預測可轉化為適用人體的臨床劑量。

在DIO小鼠研究中，與司美格魯肽 (30納摩爾／公斤，每日一次，皮下注射) 相比，臨床相關劑量的ASC47 (45毫克／公斤，每兩週一次，皮下注射) 治療組DIO小鼠總體脂量減少 (-63.5%， $p=0.007$ vs 司美格魯肽)，多於司美格魯肽治療組DIO小鼠總體脂量減少(-39.6%)，具有統計學顯著性 (表1)。ASC47治療組DIO小鼠肌肉總量增加 (+5.8%， $p<0.0001$ vs 司美格魯肽)，而司美格魯肽治療組DIO小鼠肌肉總量減少(-9.3%) (表1)。雖然ASC47治療組DIO小鼠的熱量攝入減少量明顯低於司美格魯肽治療組DIO小鼠，但ASC47(-24.6%)和司美格魯肽(-23.1%)的總體重降低效果相似 (表1)。

表1. ASC47在DIO小鼠模型中減脂增肌效果呈劑量
依賴性且頭對頭比較優於司美格魯肽

藥物	給藥方案	總體重 變化	總體脂量變化	肌肉總量變化
ASC47	15毫克／公斤 皮下注射，每兩週一次	-14.4%	-37.8%	+3.9% ($p<0.0001$ vs 司美格魯肽)
ASC47	45毫克／公斤 皮下注射，每兩週一次	-24.6%	-63.5% ($p=0.007$ vs 司美格魯肽)	+5.8% ($p<0.0001$ vs 司美格魯肽)
司美格魯肽	30納摩爾／公斤 皮下注射，每日一次	-23.1%	-39.6%	-9.3%

在DIO小鼠研究中，與替爾泊肽 (3納摩爾／公斤，每日一次，皮下注射) 相比，臨床相關劑量的ASC47 (45毫克／公斤，每週一次，皮下注射) 治療組DIO小鼠總體脂量減少 (-68%， $p=0.01$ vs 替爾泊肽)，多於替爾泊肽治療組DIO小鼠總體脂量減少(-50.4%)，具有統計學顯著性 (表2)。ASC47治療組DIO小鼠肌肉總量增加 (+8.1%， $p=0.004$ vs 替爾泊肽)，而替爾泊肽治療組DIO小鼠肌肉總量減少(-3.8%) (表2)。雖然ASC47治療組DIO小鼠的熱量攝入減少量明顯低於替爾泊肽治療組DIO小鼠，但ASC47(-23.6%)和替爾泊肽(-22.4%)的總體重降低效果相似 (表2)。

表2. ASC47在DIO小鼠模型中減脂增肌效果呈劑量
依賴性且頭對頭比較優於替爾泊肽

藥物	給藥方案	總體重 變化	總體脂量變化	肌肉總量變化
ASC47	15毫克／公斤 皮下注射，每週一次	-15.4%	-46.1%	+7.1% ($p=0.009$ vs 替爾泊肽)
ASC47	45毫克／公斤 皮下注射，每週一次	-23.6%	-68.0% ($p=0.01$ vs 替爾泊肽)	+8.1% ($p=0.004$ vs 替爾泊肽)
替爾泊肽	3納摩爾／公斤 皮下注射，每日一次	-22.4%	-50.4%	-3.8%

ASC47 – 脂肪靶向的THRβ選擇性激動劑

ASC47是一種脂肪靶向的甲狀腺激素受體β(THRβ)選擇性小分子激動劑，有望成為同類首創的減重不減肌候選藥物。ASC47是歌禮自主研發的一款新分子實體(NME)。

ASC47具有獨特的差異化特性，能夠靶向脂肪，從而在脂肪組織中產生劑量依賴性的高藥物濃度。對DIO小鼠進行15毫克／公斤、每兩週一次的ASC47皮下注射，最後一次給藥14天後，脂肪組織中的藥物濃度達到了由一項臨床前模型預測的人體有效藥物濃度的7倍。脂肪組織在包括肥胖症在內的代謝性疾病中發揮着重要作用^[1]。ASC47的脂肪靶向遞送特性使其有別於其他主要為肝臟靶向的THRβ選擇性激動劑^[2]。

THRβ在脂肪組織和肝臟組織中表達都很高^[3]。要實現具有臨床意義的減重，脂肪組織中需要有高濃度的THRβ選擇性激動劑。近年來，一些THRβ選擇性激動劑通過肝臟靶向給藥成功地治療了代謝功能障礙相關脂肪性肝炎(MASH，一種肝臟疾病)。然而，這些THRβ激動劑缺乏脂肪靶向特性。例如，resmitrom在肝臟組織中有顯著的高濃度蓄積，但在其他組織(包括脂肪組織)中幾乎沒有或完全沒有蓄積^[2]。ASC47具有THRβ選擇性和脂肪靶向遞送特性。ASC47可靶向遞送至脂肪組織，這使得低劑量和臨床適用劑量的ASC47應用於肥胖症的治療成為可能。

ASC47的作用機制

通過解偶聯蛋白-1(uncoupling protein 1或UCP-1)介導脂肪組織產熱是ASC47減脂並實現減重不減肌的關鍵作用機制之一。

在一項DIO小鼠的頭對頭研究中，在15毫克／公斤和45毫克／公斤ASC47(皮下注射，每兩週一次)的臨床相關劑量下，ASC47治療組的DIO小鼠脂肪組織中UCP-1的表達量是司美格魯肽治療組的4倍。司美格魯肽治療組的DIO小鼠與對照組的脂肪組織中的UCP-1表達水平基本相同。

該機制使ASC47有別於基於腸促胰素的候選藥物以及其他正在臨床前和臨床開發階段的減重不減肌候選藥物。

ASC47詳細的作用機制、臨床前療效和不減肌效果，以及其他臨床前數據預計將在2025年的醫學會議上公佈。

ASC47於澳大利亞開展的治療肥胖症I期研究

1. 在LDL-C偏高受試者中進行的ASC47單藥SAD研究：研究目標包括研究在LDL-C偏高受試者中通過皮下注射SAD的超長效ASC47單藥的安全性、耐受性、靶向結合和藥代動力學。
2. 在肥胖症患者中進行的ASC47單藥SAD研究：研究目標包括研究在肥胖症患者（體重指數(BMI)在30-40）中通過皮下注射SAD的超長效ASC47單藥的安全性、耐受性、藥代動力學和初步藥效。
3. 在肥胖症患者中進行的ASC47單藥MAD研究：在肥胖症患者（BMI在30-40）中通過皮下注射MAD的ASC47（每四週一次，共三次）。研究目標包括超長效ASC47單藥的安全性、耐受性、藥代動力學和初步藥效。
4. 在肥胖症患者中進行的ASC47聯合替爾泊肽或司美格魯肽MAD研究：肥胖症患者（BMI在30-40）接受ASC47與替爾泊肽（或司美格魯肽）聯合用藥治療或替爾泊肽（或司美格魯肽）單藥治療。ASC47的皮下注射頻率為每四週一次，共三次。替爾泊肽（或司美格魯肽）的皮下注射頻率為每週一次，共十二次。研究目標包括ASC47與替爾泊肽（或司美格魯肽）聯合用藥治療對比替爾泊肽（或司美格魯肽）單藥治療的安全性、耐受性、藥代動力學和初步藥效。

參考文獻

[1] Gilani A, et al. Diabetes. 2024; 73(2), 169-177.

[2] Harrison SA, et al. Lancet 2019; 394: 2012-24.

[3] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7068>.

香港聯合交易所有限公司證券上市規則第18A.05條規定的警示聲明：我們無法保證我們將能夠最終令ASC47成功開發、銷售及／或商業化。

承董事會命
歌禮製藥有限公司
主席
吳勁梓

中華人民共和國杭州市
二零二四年十一月七日

於本公告日期，本公司董事會包括執行董事吳勁梓博士及何淨島女士；及獨立非執行董事魏以楨博士、顧炯先生及華林女士。