

实施摘要：ACTICULE 项目

ALS-4 是一种用于金黄色葡萄球菌（包括MRSA）感染的抗毒力、非杀菌候选药物

市场规模

30 %

金黄色葡萄球菌菌血症患者的死亡率¹

29 亿美元

2016年全球MRSA药物市场的规模²

3.2 %

全球MRSA药品市场的年复合增长率
(2017-2025)²

先导项目

ALS-4

- 知临先导项目 ALS-4 是一种用于金黄色葡萄球菌（包括MRSA）感染的抗毒力、非杀菌候选药物¹
- 与所有市场上的主要治疗方法不同，ALS-4是一种使用抗毒力非杀菌方法的口服药物¹，可能降低金黄色葡萄球菌产生耐药性的重大风险
- 于2021年3月在北美展开I期临床试验

ALS-1

- 一种针对甲型流感的独特抗病毒治疗药物，具有比达菲（Tamiflu®）更上游的药靶和更好的体外药效¹
- 近年来，病毒对达菲和其他神经氨酸酶抑制剂的耐药性迅速上升²
- 具有与达菲和Xofluza®不同的作用机制^{1,3}

ALS-2/ALS-3

- 针对革兰氏阳性菌的另一种新型抗毒力非杀菌治疗方法¹
- 处于发现/先导优化阶段，积极准备IND筹备研究¹

1. 基于知临的内部测试/实验，尚未通过临床试验或第三方测试验证; 2. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. CDC. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>; 3. Nat Biotechnol. 2010 Jun;28(6):600-5

先导项目#1 — ALS-4：解决万古霉素的不足

万古霉素

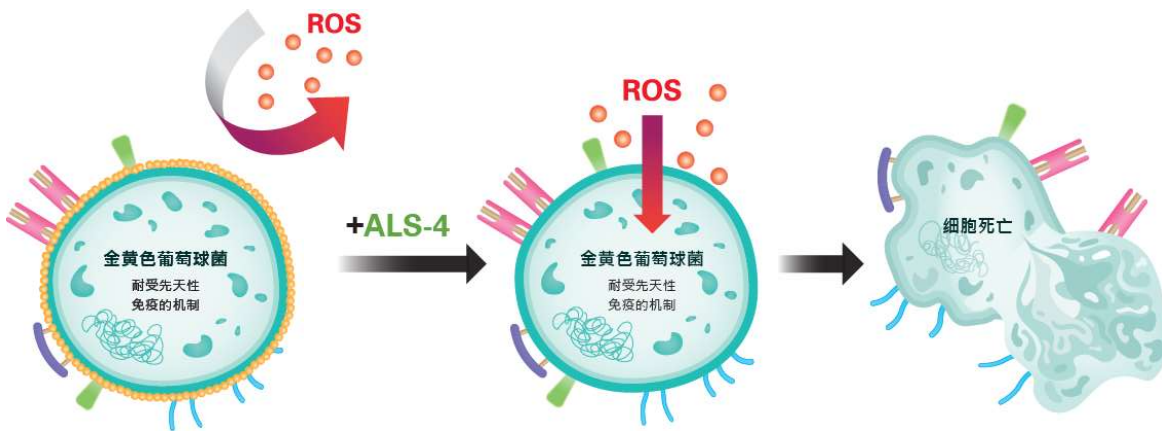
- 是疑似MRSA感染最常用的处方通用抗生素^{1,2}
- 在临床使用>60年后³，其对抗金黄色葡萄球菌的效果变得有限。万古霉素已被证实具有较慢的杀菌活性，较差的抗葡萄球菌活性，组织穿透性差，感染复发率高^{4,5,6,7,8,9}
- 自2002年发现耐万古霉素金黄色葡萄球菌（VRSA）以来，万古霉素的缺点更突出了¹⁰
- 万古霉素不具有口服生物利用度，必须静脉注射才能治疗全身感染^{11,12}。口服万古霉素仅对治疗局部肠道感染有效¹³。因此，对于疑似MRSA感染，口服万古霉素仅适用于治疗伪膜性结肠炎¹⁴

ALS-4: 单独或联合抗生素（如万古霉素）使用

- ALS-4在单独和（与万古霉素）联合使用时功效显著^{15,17}
- ALS-4 也可补充其他杀菌抗生素，因此ALS-4不是抗生素的直接竞争者
- β -内酰胺类抗生素和万古霉素的实践已证实其他药物与万古霉素对MRSA具有协同作用¹⁶

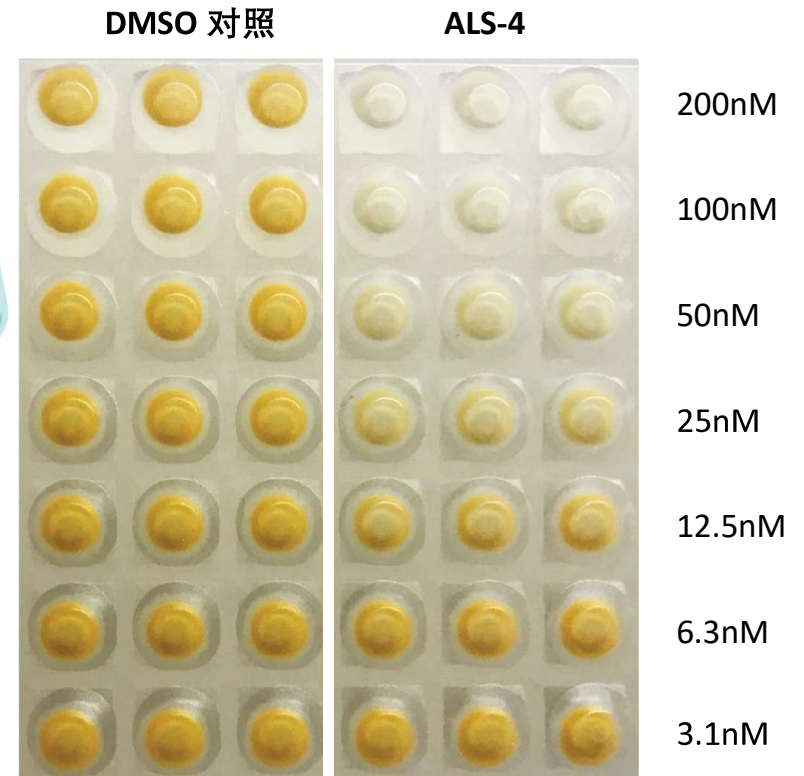
1. "Companies Take Aim at MRSA Infections" P T. 2016 Feb; 41(2): 126–128; 2. Clin Infect Dis. 2011 Feb 1;52(3):e18-55; 3. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S5-12; 4. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jan;52(1):192-7; 5. Clin Infect Dis. 2007 Jan 15;44(2):190-6; 6. Clin Infect Dis. 2007 Sep 1;45(5):601-8; 7. J Clin Microbiol. 2011 Oct;49(10):3669-72; 8. Clin Infect Dis. 2007 Sep 15;45 Suppl 3:S191-5; 9. J Clin Microbiol. 2004 Jun;42(6):2398-402; 10. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/vrsa_lab_search_containment.html; 11. J Infect. 2018 Dec;77(6):489-495; 12. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2018 Nov 18; 13. HealthJade, <https://healthjade.net/vancomycin/>; 14. Medscape, <https://reference.medscape.com/drug/firvanq-vancocin-vancomycin-342573>; 15. Combination Antibiotic Treatment of Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections, <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0034-1396906.pdf>; 16. J Clin Microbiol. 2016 Mar; 54(3): 565–568; 17. 这张幻灯片上对ALS-4的描述和有关ALS-4的相关结论性陈述均基于知临的内部测试/实验，尚未得到临床试验或第三方测试的验证。

作用机制：ALS-4影响葡萄球菌黄素的合成



上图总结了我们关于**ALS-4**如何抑制葡萄球菌素合成的发现：

- ALS-4抑制葡萄球菌黄素生物合成中的关键酶
- 在缺乏葡萄球菌黄素的情况下，细菌容易受到ROS的破坏，从而触发一系列常见的由中性粒细胞引发的机制，最终导致细菌细胞死亡

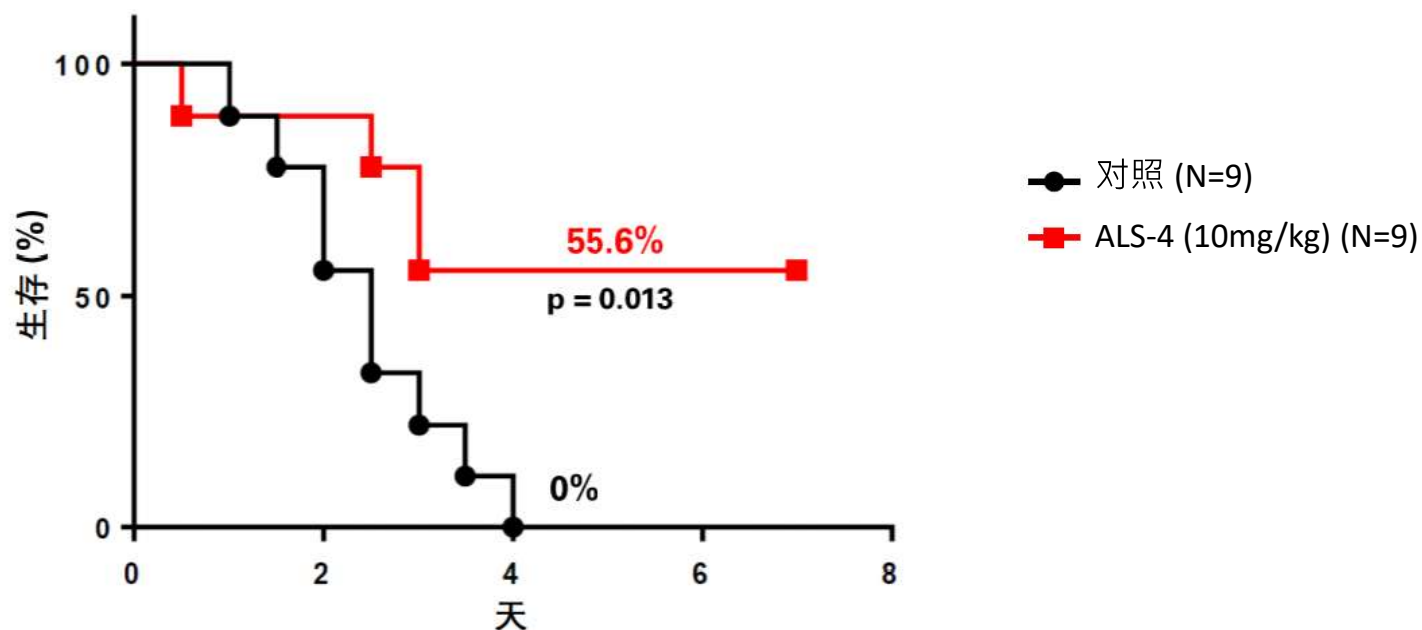


这张幻灯片上对ALS-4的描述和有关ALS-4的相关结论性陈述均基于知临的内部测试/实验，尚未得到临床试验或第三方测试的验证。

ALS-4：口服制剂在MRSA生存试验中的疗效

ALS-4的抗毒力特性与宿主免疫系统相结合，效果仍然优越。

以下体内数据来自在菌血症模型中感染致命剂量MRSA USA300的大鼠。

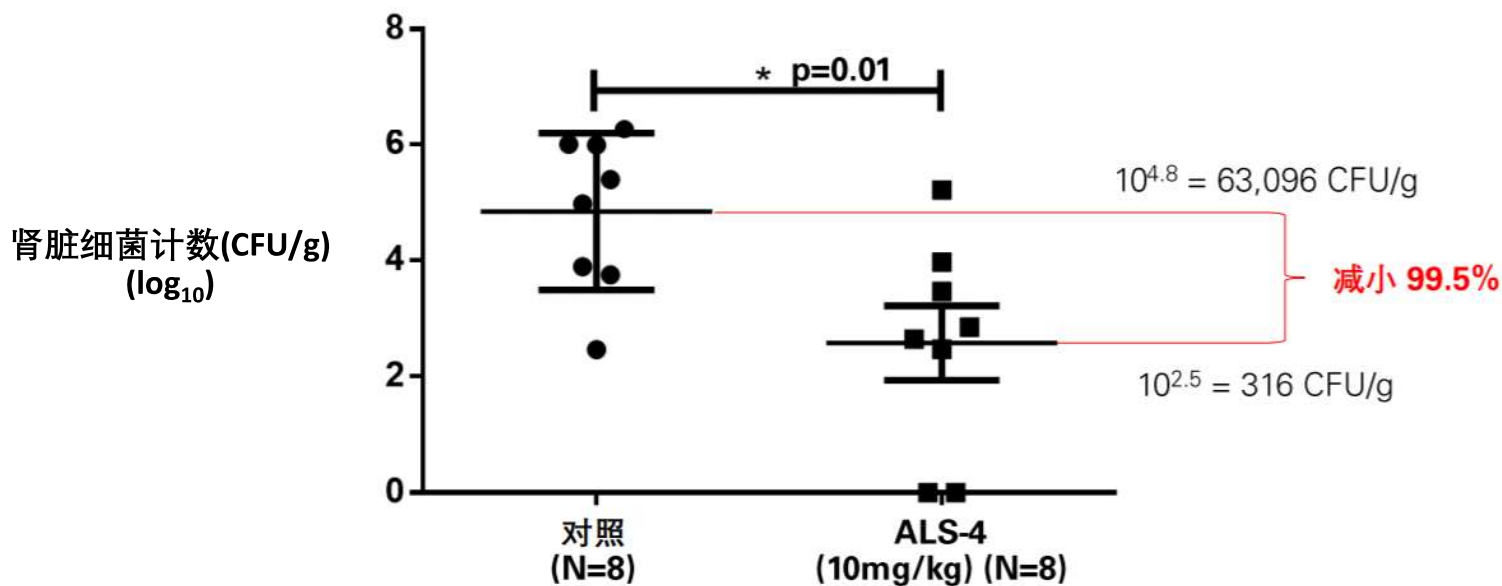


- 通过尾静脉注射致死剂量 (10^9 CFU) 的MRSA
- 感染后30分钟口服ALS-4，之后每天口服两次

基于知临的内部（体外/体内）测试/实验，尚未通过临床试验或第三方测试验证。适用于此幻灯片上的所有内容。

ALS-4：口服制剂在非致命菌血症模型中的疗效

在菌血症动物模型中，ALS-4被证实可以大大减少器官细菌的数量。



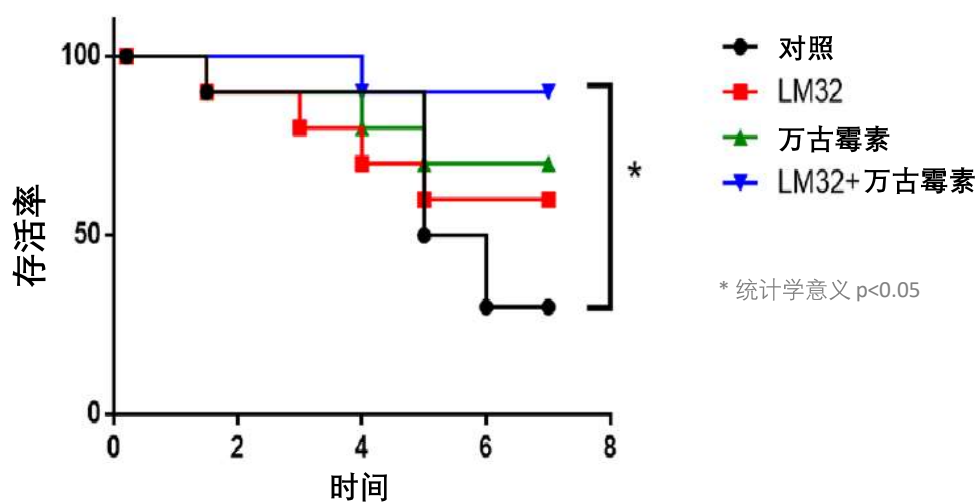
- 通过大鼠尾静脉注射非致命剂量 (10^7 CFU) 的MRSA
- 为了模拟更现实的临床情况，在感染14天后引入治疗，每天两次口服ALS-4，每只动物10mg / kg

基于知临的内部（体外/体内）测试/实验，尚未通过临床试验或第三方测试验证。适用于此幻灯片上的所有内容。

ALS-4：在感染MRSA USA300的小鼠模型中联合万古霉素的生存试验

注入致死剂量后立即治疗

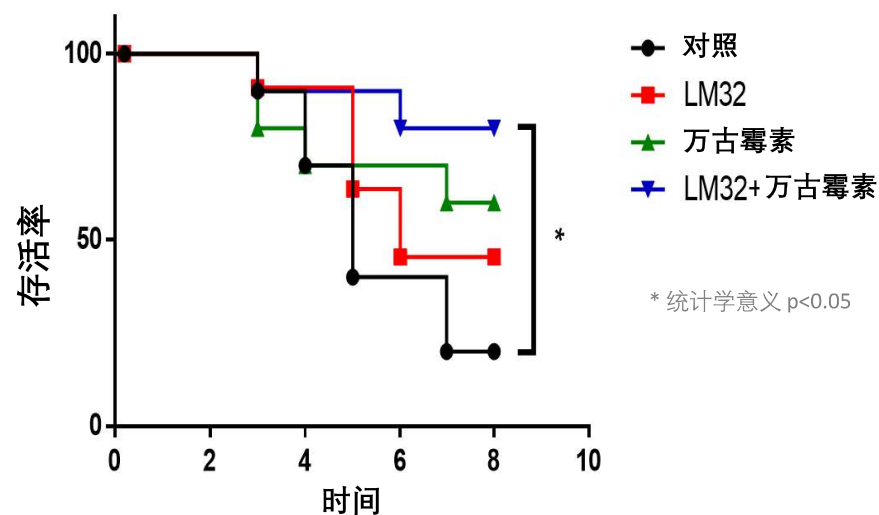
以体重下降20%作为人道终点



N = 10, 每只小鼠的CFU为 6×10^7 。在感染15小时后所有治疗透过腹腔注射进行。

- (a) 对照
- (b) ALS-4: 4.5mg/kg
- (c) 万古霉素: 4.5mg/kg
- (d) 并用: 4.5mg/kg LM32+4.5mg/kg 万古霉素

延迟治疗



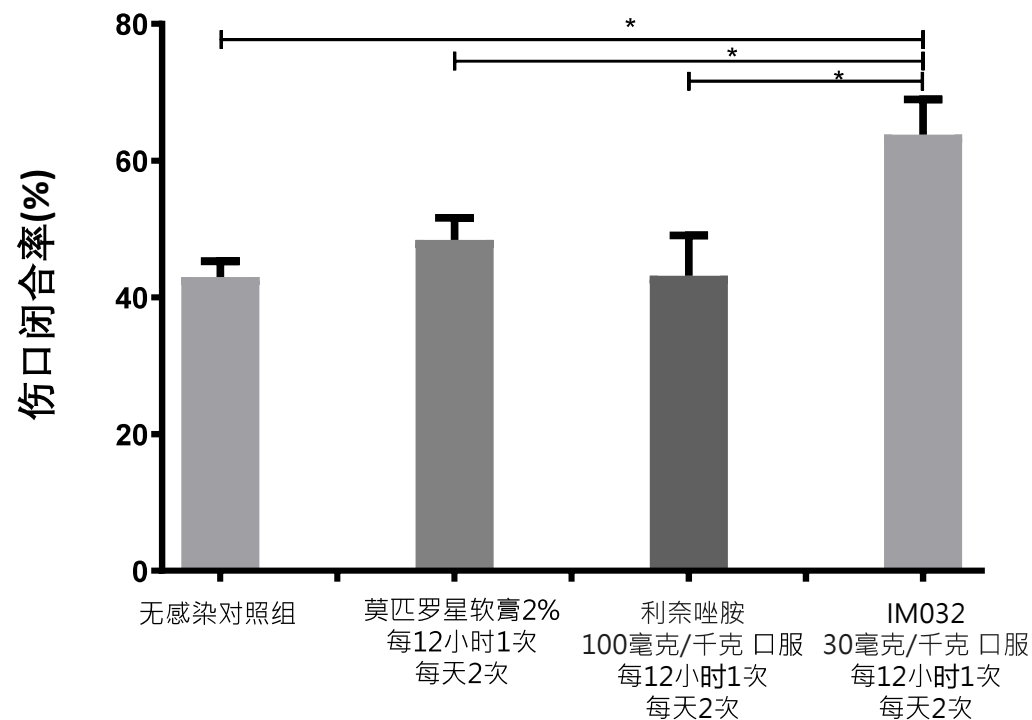
N = 10, 每只小鼠的CFU为 6×10^7 。

ALS-4每剂浓度为6.75 mg/kg，感染2小时后开始每天两次的治疗
万古霉素每剂浓度为4.5 mg/kg，感染18小时后开始每天两次的治疗

基于知临的内部（体外/体内）测试/实验，尚未通过临床试验或第三方测试验证。适用于此幻灯片上的所有内容。

ALS-4：口服给药在MRSA皮肤创伤愈合小鼠模型中的药效

ALS-4(IM032化合物)能明显促进皮肤伤口闭合/愈合。



*未配对t检验: $p < 0.05$

基于知临的内部（体外/体内）测试/实验，尚未通过临床试验或第三方测试验证。适用于此幻灯片上的所有内容。

ALS-4：临床试验摘要

- ALS-4的首次临床I期试验为随机、双盲、安慰剂对照、单次和多次递增剂量研究，旨在评估健康男女成人志愿者口服ALS-4的安全性、耐受性和药代动力学
- 队列A（25毫克）和队列B（50毫克）的剂量和安全性审查已完成，每个队列中有8例受试者（6例接受ALS-4，2例接受安慰剂）服药
- 没有人类受试者退出研究，未有观察到严重不良事件（SAE）
- 与相关基线相比，生命体征、心电图、临床实验室检查结果和体格检查方面未观察到相关的临床变化
- 剩余的ALS-4一期研究将继续进行。截至目前，队列C组（100毫克）研究正在进行中