Genovate BIOTECHNOLOGY CO., LTD.
健亞生物科技股份有限公司

引發 COVID-19 病人心律不整
健亞羥氯奎進階版（GV17）提供安全選項

曾經被美國總統川普大力吹捧，視為抗疫解藥的氯奎（CQ，Chloroquine）與羥氯奎（HCQ，Hydroxychloroquine），隨著因其對新冠肺炎病患，特別是住院的重度患者，會引發嚴重的心律不整，基於安全考量，世界衛生組織已暫時中止此跨國臨床試驗（SOLIDARITY 試驗）。

經檢視 5 月 22 日在 Lancet 發表 96,032 位 COVID-19 病人（其中 9,237 位服用 HCQ）的報告顯示，其資料來源非經嚴謹的雙盲安慰劑對照組臨床試驗，而且以住院的重症病患為主，觀察結果僅確認早已知道的舊聞。至於使用 HCQ 治療之隨機分派雙盲安慰劑對照組臨床試驗，其針對收案病人的標準，特別是輕中度、未住院且排除有心血管疾病之 COVID-19 高風險族群或確診病人，目前仍然有超過五十個臨床試驗在世界各地進行中，除了歐洲藥物管理局 5 月 29 日新聞稿提到的 RECOVERY 試驗外、英國牛津大學的 40,000 人 COPCOV 試驗以及美國 NIAID 主導的 2,000 人臨床試驗等皆持續進行，相關結果將在未來陸續出爐，屆時方能正確的得知 HCQ 對廣大「非住院」的 COVID-19 高風險族群或確診之無症狀或輕中度症狀患者是否有療效與相關安全的條件。

就心臟來說，心肌的收縮舒張乃是經過內外離子電位差去極化及再極化作用而完成。HCQ 及 CQ 這類藥物會阻斷 hERG 基因控制的鉀離子通道，使心肌細胞活動電位持續的時間（QTc）延長（QTc prolongation），擾亂心臟正常的收放電活動，從而導致潛在的惡性心律不整。諸多臨床上成功的上市藥物有抑制 hERG 的作用，導致其在使用過程中也伴隨著心律不整的藥物不良反應風險。由於中重度紅斑性狼瘡病人，全身器官除有 50%患者出現腎臟機能受損外，心臟亦是另外一個被自體免疫系統攻擊的器官。臨床數據顯示，QT 波段離散性（QT dispersion），可作為狼瘡患者心臟受傷害的重要指標，因此若能提供對心律影響較小的進階版羥氯奎應是狼瘡患者的重大福音與優先選擇。

健亞生技（4130）與轉投資公司華宇藥品（6621）共同開發治療紅斑性狼瘡與慢性風濕性關節炎新藥 GV17，其主成份為 HCQ 的 S-form 右旋光學異構物。研究顯示 S-form 與 R-form 2 種光學異構物在體內具有不同的代謝

與組織分佈，導致兩者在藥物動力學、活性及毒性均有顯著差異。不論是國際研究或健亞完成的臨床前藥理試驗、藥物動力學以及狼瘡小鼠的存活率與皮膚病變等試驗，均證實 GV17 較之市售產品（HCQ）或 R-form HCQ (R-HCQ)具有血中濃度波動小、藥效佳以及安全性高等優點。

因近日 HCQ/ CQ 引發心臟問題的諸多報導，但 HCQ/CQ 對 COVID-19 又具有潛在療效的前提下，今年 4 月 16 日意大利及英國的科學家在國際期刊「Molecules」聯合提出 HCQ/CQ 之光學異構物可能有助於改善對心臟的安全性之觀點與理論基礎。「此想法與我們不謀而合！而且我們已早在四年前就開始了 GV17 的計畫。」，健亞董事長陳正博士興奮地說。「姑且不提 COVID-19 的治療，單就對現在世界上所有服用 HCQ 的紅斑性狼瘡患者，我們絕對有責任提供他們一款心臟風險較低的選項」。

為了進一步確認 GV17 在心臟毒性上的表現，健亞甫於今年五月間完成了 hERG 離子通道試驗。試驗結果顯示，GV17 對鉀離子通道有較低的阻隔性，其安全性為 CQ 的 11 倍、HCQ 和 R-HCQ 的 2.5 倍以上。依據過去六個月 HCQ 與 CQ 在 COVID-19 病人執行臨床試驗的心毒性副作用比較結果顯示，CQ 均比 HCQ 高，相信這也是在許多國家如美國、日本、台灣、韓國等，只核准 HCQ 不核准 CQ 用於治療風濕性關節炎與狼瘡患者的主要原因之一。因此我們合理推論 GV17 造成 QTc 延長而引起心律不整的機率較低，其對心臟的安全性可以期待。

「這個結果符合我們預期，並確立加速開發 GV17 的動力！」，陳正董事長補充說明，GV17 可視為 HCQ 2.0 進階版，目前已完成相關專利之申請，並向美國 FDA 提出 pre-IND 會議申請，以規劃臨床試驗等具體開發策略。

2020.06.02