

AB-543 是 Assembly Biosciences 公司研發的用於抗 HBV 和 HDV 感染的口服小分子進入抑製劑，目前處於臨床前研究階段。

為幫助大家更準確地獲取全球乙肝新藥最前沿信息，肝霖君結合 Hepatitis B Foundation 網站乙肝新藥表單更新，查詢各大藥企官網更新的產品管線信息和相關網絡資料以及 AASLD2022 大會摘要中的乙肝新藥報道做了系統地整理，並匯總了慢乙肝新藥與新藥聯合、新藥與現有藥物聯合治療的臨床研究進展。

本期表單更新有：新增處於臨床前研究階段的 siRNA 藥物 ALG-072571、進入抑製劑 AB-543、衣殼抑製劑 XTYW001、HBV RNA 去穩定劑 SAG-282；衣殼抑製劑 AB-836 停止開發。新藥聯合治療的探索明顯加速，包括新藥與新藥聯合、新藥與現有藥物的聯合。許多新藥單藥在 I 期或 II 期研究中未達到主要療效目標，企業便積極開始了不同聯合治療方案的探索。這也將是未來乙肝全面臨床治愈的必要策略。

VIR-2218+ VBI-2601 (BR11-179)	siRNA+治療性疫苗	II期 (不再招募)
VBI-2601 (BR11-179) +PEG IFN α +NA	治療性疫苗+干擾素+核苷	IIa/IIb期
GS9688+nivolumab \pm VIR- 2218	TLR-8激動劑+PD-1抑制劑 \pm siRNA	II期
VIR-2218+PEG IFN α	siRNA+干擾素	II期 (不再招募)
VIR-2218+VIR-3434 \pm PEG IFN α	siRNA+單克隆抗體 \pm 干擾素	II期
AB-729+NA	siRNA+核苷	II期
AB-729+VTP-300 \pm NA	siRNA+治療性疫苗 \pm 核苷	IIa期
AB-729+PEG IFN α \pm NA	siRNA+干擾素 \pm 核苷	IIa期
AB-729+ATI-2173+TDF	siRNA+核苷+核苷	IIa期 (不再招募)
AB-729+ABI-H0731+NA	siRNA+衣殼抑制劑+核苷	II期 (不再招募)
JNJ-73763989+ PD-1抑制劑+NA	siRNA+PD-1抑制劑+核苷	II期

1. ALG-072571

ALG-072571 是 Aligos Therapeutics 研發的靶向人 PD-L1 高度保守區域的 siRNA 藥物，目前處於臨床前研究階段。在 SNU387 細胞試驗中，ALG-072571 抑製 PD-L1 表達的 EC50 為 0.09 nM，CC50 > 10 nM。在 AAV-HBV 小鼠模型中，每周一次皮下注射 7.5 mg/kg 的 ALG-072571 共 8 劑，血清 HBsAg 和 HBeAg 的最大降幅分別約 1.5 log₁₀ IU/mL、1.5 log₁₀ PEIU/mL。

2. AB-543

AB-543 是 Assembly Biosciences 公司研發的用於抗 HBV 和 HDV 感染的口服小分子進入抑製劑，目前處於臨床前研究階段。

3. AB-836

AB-836 是 Arbutus Biopharma 公司開發的第三代衣殼抑製劑，EASL2022 摘要公布了有關 AB-836 的 Ia/Ib 期研究結果，顯示在慢乙肝受試者中可導致 3 級和 4 級 ALT 急性升高，並伴血清 IP-10 升高。為進一步證實安全性，Arbutus 對新一批健康受試者進行了更長療程的用藥，發現 2 例受試者在給藥 20 多天後出現低級別 ALT 急性升高。鑒於此，公司決定停止 AB-836 的臨床開發。

4. XTYW001

XTYW001 是西安新通藥物研究股份有限公司研發的一款衣殼抑製劑，目前處於臨床前研究階段。2022 年 9 月 19 日，該公司已向我國國家藥品監督管理局藥品審評中心（CDE）提交了 IND 申請（CXHL2200700/ CXHL2200701）。

5. SAG-282

日本熊本大學的研究人員經藥物篩選發現了一種口服活性的 HBV RNA 去穩定劑 SAG-282，目前處於臨床前研究階段。該產品可顯著降低 HepG2.2.15 細胞中 pgRNA 和 PreS/S mRNA，縮短 HBV RNA 的 poly A 尾並使其去穩定性，但不影響 GAPDH mRNA，表明 SAG-282 的 RNA 去穩定作用可能專門針對 HBV RNA。此外，經 siRNA 敲除 RNA 結合蛋白即 RBP1 後可消除 SAG-282 的作用，提示 RBP1 可能參與了 SAG-282 的效應機制。在人源化肝臟嵌合小鼠模型中，SAG-282 單一療法可降低 HBsAg 水平，最低有效劑量為 6 mg/kg/天；與 NAs 聯合可進一步降低血清 HBsAg 和 HBV DNA 水平。SAG-282 在小鼠和猴中未顯示明顯毒性。

6. AB-729+AB-101

AB-729 和 AB-101 是 Arbutus Biopharma 公司開發的 siRNA 藥物和 PD-L1 抑製劑，目前分別處於臨床 II 期和臨床前研究階段。AASLD2022 摘要公布了一項 AB-729 聯合 AB-101 的臨床前研究結果：在 AAV-HBV 小鼠模型中，與單獨使用 AB-729 或 AB-101 相比，AB-729 + AB-101 聯合治療可使 HBV 特異性 T 細胞產生 IFN- γ 、TNF- α 或 IL-2 的水平增加 3.5 或 5 倍，HBV 特異性 CD8 T 細胞增加 2 倍，循環性 CD8 和 CD4 T 細胞增加 1.8 倍，同時抗-HBs 水平也有增加。

AB-729 聯合治療的其他兩項研究也在 AASLD2022 大會上公布了結果，發現通過 AB-729 + NA 治療後達 NA 停藥標準的患者在延長隨訪期間具有一定的持久性，但 HBsAg、HBV DNA 水平仍有回升；在 AB-729 + NA 的二聯療法中添加 VBR (ABI-H0731, 由 Assembly Biosciences 開發的衣殼抑製劑) 並未進一步提高抗病毒療效。