

· 未来药物 ·

## 乙型病毒性肝炎治疗新药 RIG-I 激动剂——inarigivir

郭小家, 代青松, 赵磊\*

(国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

**【摘要】** Inarigivir 是美国 Spring Bank 制药公司研发的一种新型小分子二核苷酸类口服有效的抗乙肝病毒药。作为一种视黄酸诱导蛋白 (RIG-I) 激动剂, 该药可通过激活先天免疫, 发挥肝脏选择性免疫调节活性和直接抗病毒作用。Inarigivir 抗乙肝病毒的临床试验已在多个国家开展, 在已完成的临床试验中, 该药耐受性良好, 且无重度不良反应事件。Inarigivir 能够剂量依赖性地降低乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的 DNA 和 RNA 水平, 并实现患者乙肝表面抗原 (HBsAg) 水平的清除, 其抗病毒作用与剂量和宿主感染病毒免疫状态有关。该药有望成为提高慢性乙肝功能性治愈药物联合治疗的基石。笔者就 inarigivir 的基本信息、作用机制、药代动力学及临床试验情况作简要概述。

**【关键词】** inarigivir; 慢性乙肝; 病毒 DNA/RNA; 乙肝表面抗原

**【中图分类号】** R978.7

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)10-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.001

### A new drug for the treatment of HBV infection—inarigivir

GUO Xiao-jia, DAI Qing-song, ZHAO Lei\*

(National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** Inarigivir is a novel small-molecule, orally-bioavailable, nucleic acid analogue, developed by Spring Bank Pharmaceuticals, for the treatment of hepatitis B virus infections. As agonist of innate immunity, inarigivir activates the viral sensor protein RIG-I, causing induction of the interferon signaling cascade for antiviral defense. Clinical trials of inarigivir for hepatitis B is ongoing in multiple countries. In completed clinical trials, inarigivir significantly reduced the levels of hepatic viral DNA, viral RNA and HBsAg in a dose-dependent manner with no serious adverse events. The drug is expected to be the cornerstone of a simpler, safer and more selective way to accelerate and significantly improve the functional treatment of chronic hepatitis B. This article summarizes the basic information, mechanism, pharmacokinetics and clinical trials of inarigivir.

**【Key words】** inarigivir; chronic hepatitis B; HBV DNA/RNA; HBsAg

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是一种具有包膜结构的双链 DNA 病毒。据估计, 全世界有 2.4 亿人慢性感染乙型肝炎病毒 (乙肝病毒), 其中约 75% 的患者分布在亚洲, 另有 12% 分布在非洲<sup>[1]</sup>。尽管西方国家慢性乙型病毒性肝炎 (chronic viral hepatitis type B, CHB) 总体患病率明显较低, 但患病人口也高达数百万。慢性乙型病毒性肝炎 (乙肝) 的并发症是全球肝病、肝硬化和肝细胞癌的主要病因之一。全球每年有超过 75 万人死于乙肝相关并发症, 包括全球第二大癌症的肝细胞癌<sup>[2]</sup>。目前已批准的慢性乙型肝炎治疗药物包括聚

乙二醇类干扰素和核苷 (酸) 类似物等。上述药物多通过抑制病毒复制来延缓病情, 治愈率有限, 无法实现功能性治愈, 多数患者需要终生服药, 且治疗过程中会出现耐药。因此, 开发新型抗 HBV 治疗策略依旧是当前的迫切需求。

乙肝表面抗原 (HBsAg) 的清除与减少肝坏死、促进肝纤维化消退、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平正常化、降低肝硬化、失代偿和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的风险以及增加存活率相关<sup>[3-4]</sup>。协同激活人体的抗病毒免疫力可能会带来 HBV 的功能性治愈。该疗法针对不

[收稿日期] 2019-08-26

[作者简介] 郭小家, 女, 大学本科; 研究方向: 抗病毒药物; Tel: (010)66930673 转 711; E-mail: 15227117791@163.com

[通信作者] \*赵磊, 男, 博士后; 研究方向: 抗病毒药物; Tel: (010)66930673 转 711; E-mail: leizhao-hit@hotmail.com

同的病毒抗原产生强劲的T细胞反应,并且B细胞能够分泌抗HBV抗体,实现HBsAg血清学清除。因此,激活机体免疫机制自发清除HBV感染,可能成为治疗慢性乙肝的新手段。

慢性乙肝患者激活先天免疫可以通过Toll样受体(TLR)或视黄酸诱导蛋白(RIG-I)激动剂来实现。RIG-I激动剂能够在肝细胞中直接激活先天免疫力,而TLR7或TLR8激动剂能够激活肝细胞周围的免疫细胞。Inarigivir是Spring Bank制药公司开发的一种口服有效的新型小分子二核苷酸,具有先天免疫调节活性和直接抗乙肝病毒作用。其通过激活病毒传感器蛋白RIG-I和核苷酸结合寡聚化结构域蛋白NOD2,诱导干扰素信号级联用于抗病毒防御。Inarigivir在临床前研究中表现出泛基因型活性,并显示出与其他抗病毒药物的协同作用。Inarigivir单药治疗或与核苷(酸)类似物(NUC)/替诺福韦(TDF)/替诺福韦艾拉酚胺(TAF)联合用药在未经治疗和使用NUC抑制病毒的慢性乙肝的多个II期临床试验正在开展。根据Evaluate Pharma的卖方共识,最有价值的新型乙肝项目是Spring Bank公司的inarigivir,预计在2024年的销售额将达到9.95亿美元。本文对inarigivir的基本信息、作用机制、药代动力学特点、主要临床试验情况等做一概述。

## 1 Inarigivir 基本信息

Inarigivir (SB 9200)是由美国Spring Bank制药公司研发的一款具有抗HBV活性的选择性免疫调节剂。其化学名为(((2s, 3s, 5s)-5-(6-氨基-9h-嘌呤-9-基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(2r, 3r, 4r, 5r)-5-(2, 4-二氧-3, 4-二氢嘧啶-1(2h)-基)-2-(羟甲基)-4-氧四氢呋喃-3-基)磷酸基)甲基水碳酸酯黄酰基甲基异丙基碳酸酯,分子式为 $C_{25}H_{34}N_7O_{13}PS$ ,相对分子质量为703.62,其化学结构式如图1所示。

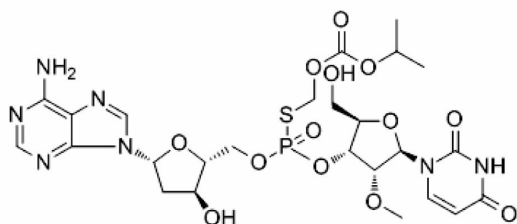


图1 inarigivir 的化学结构式

## 2 Inarigivir 作用机制

Inarigivir (SB 9200)是一种线性二核苷酸类的选择性免疫调节剂,具有直接抗病毒作用和免疫调节活性,可以刺激宿主固有的抗病毒应答。其通过与细胞质模式识别受体RIG-I和NOD2结合,激活RIG-I,并增强RIG-I与HBV前基因组RNA(pgRNA)的5'-ε区域的结合,通过置换乙肝病毒聚合酶蛋白(HBV-Pol)或阻止pgRNA衣壳化和复制复合物的组装,从而抑制HBV的复制过程<sup>[5]</sup>。

## 3 Inarigivir 药代动力学

临床前研究结果表明,口服inarigivir可能会导致患者肝脏中的高暴露,而非肝脏的全身暴露相对较低。该研究评估了每日口服给药3个月后inarigivir在大鼠肝脏中的分布。inarigivir前药在血液中迅速转化为活性代谢物SB 9000。每天给药持续3个月后,SB 9000被转运到肝脏,其水平比血浆高20~40倍,并在24h后清除,同时在血浆中观察到SB 9000的多个峰值,符合肠-肝循环。SB 9000的血浆生物利用度低于3%,口服inarigivir后SB 9000中有58%在肝脏中被发现,与首次从门静脉血给药SB 9000后的水平相一致<sup>[6]</sup>。I期临床研究结果表明,inarigivir在给药后第1天和第7天的终末半衰期( $t_{1/2}$ )为0.684~1.070h,而代谢物的终末半衰期略长(Sp-SB 9000: 4.65~8.90h和Rp-SB 9000: 4.31~5.94h)。Inarigivir、Sp-SB 9000和Rp-SB 9000的 $C_{max}$ 分别为0.53~3.00h时介于0.817~6.660 $ng \cdot mL^{-1}$ 、1.00~12.00h时介于7.13~22.00 $ng \cdot mL^{-1}$ 以及1.00~12.00h时介于4.32~14.70 $ng \cdot mL^{-1}$ <sup>[7]</sup>。

## 4 Inarigivir II期临床研究

Inarigivir在2016年5月开展II期临床试验(A-CHIEVE),该试验为一项针对未经治疗慢性乙型肝炎患者双盲安慰剂对照研究,评估4个递增剂量队列的inarigivir单药治疗,或经安慰剂治疗12周,随后转为每天300mg剂量的TDF继续治疗12周<sup>[8]</sup>。该试验目前4个剂量队列(25、50、100和200mg)的用药工作在2018年12月完成。

该项临床试验结果表明,在单药12周给药周期内,inarigivir对HBV DNA和HBV RNA的抑制呈现显著的剂量依赖性关系。在低剂量组inarigivir单药治疗12周结束时,8名患者出现了强烈的抗病毒

反应 (HBV DNA  $>1 \log_{10}$  减少, HBV RNA  $>3 \log_{10}$  减少)。在基线低病毒负荷的患者中也观察到增强的抗病毒效果, 药代动力学和抗病毒疗效之间存在剂量关系。在 12 周结束时, 与 HBeAg 阳性患者相比, 使用 inarigivir 25 或 50 mg 单药治疗的 11 例 HBeAg 阴性患者的应答率更高, 55% 的患者 HBV DNA 下降  $>1 \log_{10}$ , 相关的 HBV RNA 下降  $>3 \log_{10}$ 。在 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的患者中, 观察到 HBV DNA 减少的剂量依赖性反应, 最大减少  $3.26 \log_{10}$ 。在转用 TDF 后的第 12 周或第 24 周, 30 名患者中有 9 名 (30%) 的 HBsAg 下降  $>0.5 \log_{10}$ , 其中 2 例 (11%) 接受 inarigivir 25 mg, 7 例 (50%) 接受 50 mg inarigivir。在接受 inarigivir 治疗的 30 名患者中, 有 10 名患者 (33%) 出现 HBsAb 清除情况<sup>[8-9]</sup>。12 周和 24 周的联合前 2 个低剂量 inarigivir 队列 (25 和 50 mg) 的数据显示, 序贯给药 TDF 后, HBV DNA、HBV RNA 和 HBsAg 显著降低, 部分患者出现抗 HBs 抗体及治疗性 ALT 升高, 且 HBeAg 阴性患者比 HBeAg 阳性患者具有更强的抗病毒应答。

Inarigivir 100 mg 单药队列治疗结果显示, 第 12 周的总体平均 HBV DNA 减少为  $1.0 \log_{10}$ , HBeAg 阳性患者平均减少  $0.55 \log_{10}$ , HBeAg 阴性患者平均减少  $2.26 \log_{10}$ , 明显优于各队列联合安慰剂组 ( $n=11$ ,  $P=0.006$ )。HBV RNA 减少的次要终点也观察到类似的对数减少, HBeAg 阳性患者平均减少  $0.6 \log_{10}$ , HBeAg 阴性患者平均减少  $1.4 \log_{10}$ <sup>[10-11]</sup>。

Inarigivir 200 mg 单药治疗在所有患者 ( $n=200$ ) 中均表现出抗病毒反应 (HBV DNA), 包括对较低剂量 inarigivir 单药治疗没有反应的高病毒载量 HBeAg 阳性患者。Inarigivir 200 mg 单药治疗后 HBV DNA 平均下降  $1.54 \log_{10}$  ( $0.71 \log_{10} \sim 3.26 \log_{10}$ ); HBV RNA 平均下降  $1.14 \log_{10}$  ( $0.08 \log_{10} \sim 4.88 \log_{10}$ )。

在所有 4 个剂量队列中, 62 个可评估患者中的 16 个在 12 周或 24 周时 HBsAg 降低了  $0.5 \log_{10}$  或更多。该应答者人群 HBsAg 平均下降  $0.8 \log_{10}$  ( $0.5 \log_{10} \sim 1.4 \log_{10}$ )。在获得试验中, HBsAg 对 inarigivir 用药的反应与基因型和宿主呈现依赖性关系。基因 A 型和 D 型的 HBsAg 反应良好, 5 例患者中有 4 例有应答反应。B 基因型和 C 基因型是最常见的基因型, 33% 的 B 基因型应答, 而 C 基因型应答率为

10%。3 例应答的 C 基因型患者中有 2 例接受了 200 mg inarigivir 剂量, 属于病毒载量较高的 HBeAg 阳性组。总体数据显示, 在 HBeAg 阴性患者中, inarigivir 显著抑制了病毒转录。ACHIEVE 试验和 200 mg 给药组在单药治疗第 12 周达到了 HBV DNA 降低的主要终点。所有接受 50、100 和 200 mg inarigivir 治疗的患者均未检测到 HBV RNA, 其中大多数患者同时存在无法检测到的 HBcrAg<sup>[12]</sup>。各个队列观察到的药物安全性也令人满意, 无有重度不良反应或显著的实验室检测结果异常发生。

2018 年 2 月, Gilead Sciences 与 Spring Bank Pharmaceuticals 合作开展了 inarigivir 的另一项 II 期临床试验, 以评估 inarigivir 联合 TAF 治疗慢性乙型肝炎患者的安全性和有效性 (NCT03434353)。2018 年 8 月, 该公司宣布扩大试验范围, 纳入另外 2 个队列, 未经治疗的慢性 HBV 患者联合使用 inarigivir 200 mg 和 TAF, 以及目前正在并继续接受 NUC 治疗的病毒抑制患者使用 inarigivir 100 mg 的情况。2019 年 7 月, 该公司扩大了对未经治疗的慢性乙型肝炎患者的治疗队列, 增加了 inarigivir 400 mg 队列。

2019 年 4 月, Spring Bank 制药公司启动了 Catalyst 临床试验计划, 其包括 2 个全球 II 期试验 (Catalyst 1 和 Catalyst 2), 以评估 400 mg inarigivir 作为单药治疗, 或与 NUC 联合用药在未经治疗的和使用核苷酸类似物抑制病毒的慢性 HBV 患者中的作用。Catalyst 1 试验将评估 inarigivir 400 mg 作为一种单一疗法, 在香港 60 名未接受治疗的患者中功能治愈的可能性 (NCT 04059198)。Catalyst 2 试验将在 NUC 抑制患者中评估 inarigivir 的附加策略 (当前 NUC 治疗同时 inarigivir 400 mg) 和 “停止和休克” 策略 (停止 NUC 治疗并使用 inarigivir 400 mg)。

Spring Bank 进行如此多的 II 期 HBV 临床开发计划旨通过 CATALYST 1 和 CATALYST 2 试验以证明, 在未经治疗和使用 NUC 抑制 HBV 的患者中该药实现慢乙肝功能性治愈的可能性, 其有望在之后的 2020 年启动 inarigivir 的 III 期临床研究。

目前为止, inarigivir 针对抗乙肝病毒的研究共有 5 项临床研究 (见表 1), 已有的临床结果总体令人满意, 该药的抗病毒作用与剂量和宿主感染病毒免疫状态有关, 其优势是对降低机体 HBV DNA、HBV RNA 和 HBsAg 均有效果, 对基因型 B 型患者

表1 Inarigivir 针对乙肝/乙肝病毒/慢性乙肝的临床试验<sup>[13]</sup>

序号	试验指标	受试药物	临床试验	状态	开始时间	预计完成时间
1	药物相互作用	inarigivir soproxil/midazolam	I期临床(NCT 03493698)	按计划完成	2018/5	2018/8
2	慢性乙肝	inarigivir soproxil/tenofovir alafenamide	II期临床(NCT 03434353)	招募受试者	2018/2	2020/12
3	乙肝、乙肝病毒、慢性乙肝	inarigivir soproxil;400mg	II期临床(NCT 03932513)	招募受试者	2019/4	2020/11
4	乙肝、乙肝病毒、慢性乙肝	inarigivir soproxil	II期临床(NCT 04023721)	招募受试者	2019/6	2022/6
5	乙肝、乙肝病毒、慢性乙肝	inarigivir soproxil	II期临床(NCT 04059198)	未开展招募	2019/8	2022/8

效果更佳。Inarigivir 有望作为一种免疫激活剂并成为慢性乙型肝炎病毒（HBV）的联合治疗中的骨干，加速并显著提高慢性 HBV 患者的功能性治愈率。目前，Spring Bank 制药公司正在加速推进与 NIAID 签订了一项临床研究，该试验预计将评估 HBV 的三联疗法组合，其中包括反义核苷酸化合物、inarigivir 和核苷（酸）类似物，进而实现功能性治愈的可能性。

#### 【参考文献】

- [1] Ott J J, Stevens G A, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection; new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity [J]. Vaccine, 2012, 30 (12): 2212-2219.
- [2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 381 (9867): 628.
- [3] Liu J, Yang H I, Lee M H, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma [J]. Gut, 2014, 63 (10): 1648-1657.
- [4] Dawood A, Basit S A, Jayaraj M, et al. Drugs in development for hepatitis B [J]. Drugs, 2017, 77 (12): 1263-1280.
- [5] Korolowicz K E, Iyer R P, Czerwinski S, et al. Antiviral efficacy and host innate immunity associated with SB 9200 treatment in the woodchuck model of chronic hepatitis B [J]. PLoS One, 2016, 11 (8): e0161313.
- [6] Radhakrishnan Iyer. Spring Bank Pharmaceuticals presents data on immunomodulatory agent SB 9200 at the 29th International Conference on Antiviral Research [EB/OL]. (2016-04-21) [2019-07-25]. <https://springbankpharm.com/data-on-immunomodulatory-agent-sb9200-presented-at-international-conference-on-antiviral-research/>.
- [7] Radhakrishnan Iyer. Spring Bank Pharmaceuticals presents pre-clinical and clinical data on immunomodulatory agent SB 9200 at the 2015 Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver [EB/OL]. (2015-05-21) [2019-07-25]. <https://springbankpharm.com/spring-bank-pharmaceuticals-presents-preclinical-and-clinical-data-on-immunomodulatory-agent-sb9200-at-the-2015-annual-meeting-of-the-european-association-for-the-study-of-the-liver/>.

- [8] Yuen M F. Spring Bank announces expanded inarigivir data from the ACHIEVE trial to be presented at the International Liver Congress (Tm) [EB/OL]. (2018-04-20) [2019-07-25]. [https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-announces-expanded-inarigivir-data-achieve-trial-be?field\\_nir\\_news\\_date\\_value](https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-announces-expanded-inarigivir-data-achieve-trial-be?field_nir_news_date_value).
- [9] Nezam Afdhal. Spring Bank announces presentation of combined inarigivir 25 mg and 50 mg 12 and 24 week ACHIEVE results demonstrating enhanced anti-viral efficacy in HBeAg-negative patients [EB/OL]. (2018-03-12) [2019-07-25]. [https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-announces-presentation-combined-inarigivir-25-mg-and-50-mg-12-and-24-week-achieve-results-demonstrating-enhanced-anti-viral-efficacy-in-hbeag-negative-patients?field\\_nir\\_news\\_date\\_value](https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-announces-presentation-combined-inarigivir-25-mg-and-50-mg-12-and-24-week-achieve-results-demonstrating-enhanced-anti-viral-efficacy-in-hbeag-negative-patients?field_nir_news_date_value).
- [10] Yuen M F, Elkhatab M, Chen C Y, et al. Inarigivir demonstrates potent dose dependent anti-viral activity in HBV treatment-naïve patients; role of HBeAg status and baseline HBsAg in anti-viral response [EB/OL]. (2018-11-11) [2019-07-25]. <http://www.aasld.org/events-professional-development/liver-meeting>.
- [11] Yuen M F. Spring Bank announces additional inarigivir results at AASLD conference [EB/OL]. (2018-11-09) [2019-07-25]. [https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-announces-additional-inarigivir-results-aasld?field\\_nir\\_news\\_date\\_value](https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-announces-additional-inarigivir-results-aasld?field_nir_news_date_value).
- [12] Yuen M F. Spring Bank announces positive results from the recently completed phase 2 chronic hepatitis B ACHIEVE trial and additional inarigivir studies [EB/OL]. (2019-04-27) [2019-07-25]. [https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-announces-positive-results-recently-completed-phase-2-chronic-hepatitis-b-achieve-trial-and-additional-inarigivir-studies?field\\_nir\\_news\\_date\\_value](https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-announces-positive-results-recently-completed-phase-2-chronic-hepatitis-b-achieve-trial-and-additional-inarigivir-studies?field_nir_news_date_value).
- [13] Clinical Trials. Inarigivir [EB/OL]. (2019-05-30) [2019-07-25]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Inarigivir&entry=&state=&city=&dist=>.

(本文编辑:郭美晨)