

ヒブサーゴ皮下注 150mg シリンジ
に係る
医薬品リスク管理計画書

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヒブサーゴ皮下注 150mg シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ヒブサーゴ皮下注150 mg シリンジ	有効成分	ベピロビルセンナトリウム
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和8年10月14日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
治療による ALT 増加を伴う中等度から重度の肝障害	薬剤性腎障害	なし
重篤な炎症反応及び免疫関連事象	血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血	
血小板減少症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
長期有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
長期有効性に関する製造販売後臨床試験

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査における情報提供
医療従事者向け資材の作成及び提供（「適正使用ガイド」）
患者向け資材の作成及び提供（「ヒブサーゴの治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ」）

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：グラクソ・スミスクライン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2026年8月24日	薬効分類	87625
再審査期間	8年	承認番号	30800AMX00311000
国際誕生日	2026年8月24日		
販売名	ヒブサーゴ皮下注 150 mg シリンジ		
有効成分	ベピロビルセンナトリウム		
含量及び剤型	1 シリンジ (1 mL) 中にベピロビルセンナトリウム 158.5 mg (ベピロビルセンとして 150 mg) を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはベピロビルセンとして1回 300 mg を投与1週目及び2週目は3～4日毎に週2回、投与3週目以降は24週目まで週1回、皮下注射する。投与に際しては、必ず核酸アナログと併用すること。		
効能又は効果	B型肝炎ウイルス持続感染における機能的治癒		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日 2026 年 9 月 29 日
変更内容の概要： 1. 医療従事者向け資材「適正使用ガイド」の改訂 2. 患者向け資材「ヒブサーゴの治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ」の改訂 3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」、「5.3 リスク最小化計画の一覧」における市販直後調査の「実施状況」欄の変更（軽微な変更） 4. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における特定使用成績調査の「実施状況」欄および「報告書の作成予定日」欄の変更（軽微な変更）
変更理由： 1. 電子添文の改訂による変更（相談整理番号 26-00003232-01） 1、2. 自己投与に関する記載の追記、及びその他の記載整備 3、4. 本剤の販売開始による変更（軽微な変更）

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
治療による ALT 増加を伴う中等度から重度の肝障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： B 型肝炎の治療により ALT 増加が認められることがある。治療による ALT 増加は、感染肝細胞の除去を伴う肝臓の免疫系の再活性化の徴候であると考えられており、血中抗ウイルス作用 [B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBs 抗原) 量又は B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA 量の減少] と相関することが示されている^{注1)}。ベピロビルセンナトリウム (ベピロビルセン) の臨床試験でも、ベピロビルセン投与中に HBs 抗原量の減少と関連する一過性の ALT 増加が認められている。ベピロビルセンの作用機序に基づく、治療に対する過剰な免疫反応は肝機能を低下させる程度まで肝臓に影響を及ぼす可能性がある。 ベピロビルセンの臨床開発プログラムの On-treatment Safety 集団^{注2)}では、ベピロビルセン群の 2/1503 例で中等度の肝障害 [ALT$\geq$3x 基準値上限 (ULN) かつビリルビン$\geq$2xULN (直接ビリルビン$>$35%)] が認められた。これらの症例はいずれも重篤な有害事象として報告され、関連する症状 (悪心、無力症、食欲不振) を伴い入院を要したが、ベピロビルセンを永続的に中止し、転帰は回復であった。このうち1例は、プロトロンビン時間国際標準化比 (INR) の増加 (最大値 1.5) を伴っていた。重度の肝障害 [上記の中等度の肝障害の定義を満たし、かつ INR$>$1.5、基礎疾患として肝硬変のない腹水及び/又は脳症、肝障害に起因すると考えられるその他の臓器不全 (同時期に発現又は予期しないもの) のいずれかを伴うもの] の報告はなかった。 核酸アナログ (NA) 治療を受けている HBV 持続感染者を対象とした国際共同第3相試験 (B-Well 試験 [202009 試験 (B-Well 1) 及び 219288 試験 (B-Well 2)]) の併合データ (Primary Safety 集団) では、ベピロビルセン群の二重盲検投与期 (Week 1～Week 24) に ALT$\geq$3xULN の ALT 増加が 24% (292/1211 例)、ALT$\geq$10xULN の ALT の増加が 6% (74/1211 例) で認められ、このうち3例は ALT$\geq$10xULN が4週間を超えて持続し、いずれの症例もベピロビルセンを永続的に中止した。特に注目すべき有害事象である ALT 増加^{注3)}に該当する事象は、ベピロビルセン群の試験期間全体 (Week 1～Week 72) で 29% (360/1223 例) に認められた。このうち$<$1% (11/1223 例) が重篤であった。治験実施計画書においてあらかじめ規定された肝事象による中止基準に該当した症例はベピロビルセン群で$<$1% (4/1223 例) であり、薬剤性肝障害に該当すると判定された^{注4)}症例はなかった。 以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。 注 1): Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. Journal of hepatology. 2014 Dec 1;61(6):1407-17. 注 2): HBV 持続感染者を対象とした以下の5つの臨床試験で、ベピロビルセン 300 mg の週1回 24週間投与 (負荷投与を含む) を評価する治療群。24週間のベピロビルセン投与期間のみを対象に併合し、On-treatment Safety 集団としてベピロビルセンの安全性を評価した。 ・ B-Well 1 試験 (第3相試験) ・ B-Well 2 試験 (第3相試験)

	・ B-Clear 試験 [第 2 相試験 (NA 治療を受けていない被験者を含む)] ・ B-Together 試験 (第 2 相試験) ・ TH-HBV-ASO-001 試験 (第 2 相試験) 注 3): B-Well 試験における「特に注目すべき有害事象」である ALT 増加の定義は以下とした。 ・ MedDRA SMQ (広域) 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」 ・ MedDRA PT 「B 型肝炎」 注 4): B-Well 試験において、外部委員会として肝臓学の専門家で構成された肝判定委員会 (HAC) を設置し肝事象について最も可能性の高い原因を専門的に評価した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 指定使用成績調査 【選択理由】 ベピロビルセンは新規作用機序を有し、臨床試験における日本人のデータは限られている。一方で、臨床試験結果から得られた知見に基づき、安全対策を適切に講じることで、本安全性検討事項の発現は臨床試験で想定される範囲内で管理可能であると考えられる。 以上を踏まえ、使用実態下における日本人患者での本安全性検討事項の発現状況 (発現割合、発現時期、原因の詳細、持続期間、転帰等)、関連する有害事象の発現状況、関連する安全対策の実施状況 (関連検査の頻度、ベピロビルセンの用量調節、関連する有害事象への治療等)、患者背景等の情報を収集、評価することを目的として実施する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 電子添文の 2 項「禁忌」、7 項「用法及び用量に関連する注意」、8 項「重要な基本的注意」、9.3 項「肝機能障害患者」、11 項「副作用」への記載 ・ 患者向医薬品ガイドへの記載 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 医療従事者向け資材の作成及び提供 (「適正使用ガイド」) ・ 患者向け資材の作成及び提供 (「ヒブサーゴの治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ」) 【選択理由】 ・ ベピロビルセンの適正使用を目的とし、医療従事者に対して本安全性検討事項に関する情報提供を行い、定期的な肝機能検査実施の重要性及び肝機能検査値に基づく管理方法を周知する。
--	--

	患者に対して本安全性検討事項に関する情報（定期的な肝機能検査実施の重要性等）を提供することで、本安全性検討事項のリスク軽減を図る。
重篤な炎症反応及び免疫関連事象	
	重要な特定されたリスクとした理由： ベピロビルセンは 2'-O-メトキシエチル修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド (2'-MOE ASO) である。2'-MOE ASO のクラスエフェクトとして炎症性及び免疫性変化が知られている^{注 5)}。 ベピロビルセンの臨床開発プログラムでは、ベピロビルセン群の 1% (15 例) が治験実施計画書で規定した薬剤性血管損傷 (DIVI) の可能性がある臨床徴候／症状の基準に該当し、そのうち 4 例 (皮膚血管炎、クリオグロブリン血症、血管炎、全身性炎症反応症候群) は重篤であった。15 例中 11 例が独立した専門家の評価により DIVI の可能性が高いと判断され、11 例中 5 例は経口コルチコステロイドの投与により回復し、6 例は経口コルチコステロイドを投与することなく回復した。15 例中 14 例がベピロビルセンの投与を永続的に中止した。 B-Well 試験において、「特に注目すべき有害事象」である血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用^{注 6)}に該当する事象は、ベピロビルセン群で二重盲検投与期 (Week 1～Week 24) に 33% (401/1223 例)、試験期間全体 (Week 1～Week 72) で 37% (450/1223 例) において認められた。治験責任 (分担) 医師により DIVI の可能性があると判断されたのはベピロビルセン群で<1% (10/1223 例) であった。このうち重篤は 2 件 (皮膚血管炎、血管炎) であり、いずれもベピロビルセンの投与を中止し、経口コルチコステロイドを投与して転帰はいずれも回復 (後遺症あり) であった。また、上記の 10 例中 9 例が DIVI の疑いによりベピロビルセンの投与を永続的に中止した。このうち 8 例が独立した専門家の評価により DIVI の可能性が高いと判断された。 その他の全身性の免疫関連作用の可能性を示す重篤な事象 (IgA 腎症、自己免疫性溶血性貧血、血小板減少症の交絡症例) がベピロビルセンの投与中に 3 例報告された。これらの事象はベピロビルセン投与開始後の発現時期が様々であり、他の因子が交絡した可能性がある。 現在のエビデンスレベルでは、上記に示すような重篤な事象を発現するリスクがある患者集団を特定することはできない。 以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。 注 5): Henry SP, Kim TW, Kramer-Stickland K, et al. Toxicologic properties of 2'-O- methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animals and man. In Crooke ST, editor, Antisense Drug Technology, Principles, Strategies and Applications. Boca Raton, FL, Taylor & Francis Group, 2nd Ed 2008; 2: 327-63. 注 6): B-Well 試験における「特に注目すべき有害事象」である血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用の定義は以下とした。 - MedDRA SMQ (広域) 「血管炎」及び「過敏症」 - MedDRA HLT 「免疫反応蛋白検査 NEC」 - MedDRA SMQ 「免疫介在性障害／自己免疫障害」
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	特定使用成績調査 【選択理由】 ベピロビルセンは新規作用機序を有し、臨床試験における日本人のデータは限られている。一方で、臨床試験結果から得られた知見に基づき、安全対策を適切に講じることで、本安全性検討事項の発現は臨床試験で想定される範囲内で管理可能であると考えられる。 以上を踏まえ、使用実態下における日本人患者での本安全性検討事項の発現状況（発現割合、発現時期、原因の詳細、持続期間、転帰等）、関連する有害事象の発現状況、関連する安全対策の実施状況（関連検査の頻度、ベピロビルセンの用量調節、関連する有害事象への治療等）、患者背景等の情報を収集、評価することを目的として実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 • 電子添文の 9.1 項「合併症・既往歴等のある患者」、11 項「副作用」への記載 • 患者向医薬品ガイドへの記載 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 • 医療従事者向け資材の作成及び提供（「適正使用ガイド」） • 患者向け資材の作成及び提供（「ヒブサーゴの治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ」） 【選択理由】 • ベピロビルセンの適正使用を目的とし、医療従事者に対して本安全性検討事項に関する情報提供を行う。 • 患者に対して本安全性検討事項に関する情報（注意すべき症状）を提供することで、関連する重篤な副作用の早期発見を図る。
血小板減少症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 血小板数の減少は他の 2'-MOE ASO との関連が認められている作用である^{注7)}。 B-Well 試験では、投与と関連のある血小板減少症（MedDRA 基本語）は、二重盲検投与期（Week 1～Week 24）でベピロビルセン群 8%（94/1223 例）及びプラセボ群<1%（6/611 例）に認められた。投与と関連のある血小板数減少（MedDRA 基本語）は、二重盲検投与期（Week 1～Week 24）でベピロビルセン群 14%（175/1223 例）及びプラセボ群<1%（5/611 例）に認められた。血小板数が 100,000/μL 未満に減少した症例は二重盲検投与期においてベピロビルセン群で 8%（100/1223 例）であった。このうち 2 例は血小板数が<50,000/μL に減少してベピロビルセンを永続的に中止し、入院して血小板減少に対する治療を受けた後に回復した。 治験実施計画書であらかじめ規定された血小板減少によるベピロビルセン投与の永続的な中止基準に合致した症例はベピロビルセン群で<1%（8/1223 例）であった。なお、B-Well 試験の組入れ時には、血小板数が 140,000/μL 未満の場合は組入れ対象から除外されている。

	以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。 注 7): Chi X, Gatti P, Papoian T. Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics. Drug Discov Today. 2017;22(5):823-833. doi:10.1016/j.drudis.2017.01.013
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査 【選択理由】 ベピロビルセンは新規作用機序を有し、臨床試験における日本人のデータは限られている。一方で、臨床試験結果から得られた知見に基づき、安全対策を適切に講じることで、本安全性検討事項の発現は臨床試験で想定される範囲内で管理可能であると考えられる。 以上を踏まえ、使用実態下における日本人患者での本安全性検討事項の発現状況（発現割合、発現時期、原因の詳細、持続期間、転帰等）、関連する有害事象の発現状況、関連する安全対策の実施状況（関連検査の頻度、ベピロビルセンの用量調節、関連する有害事象への治療等）、患者背景等の情報を収集、評価することを目的として実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 • 電子添文の 2 項「禁忌」、7 項「用法及び用量に関連する注意」、8 項「重要な基本的注意」、9.1 項「合併症・既往歴等のある患者」、10 項「相互作用」、11 項「副作用」への記載 • 患者向医薬品ガイドへの記載 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 • 医療従事者向け資材の作成及び提供（「適正使用ガイド」） • 患者向け資材の作成及び提供（「ヒブサーゴの治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ」） 【選択理由】 • ベピロビルセンの適正使用を目的とし、医療従事者に対して本安全性検討事項に関する情報提供を行い、定期的な血小板数測定実施の重要性及び血小板数値に基づく管理方法を周知する。 • 患者に対して本安全性検討事項に関する情報（注意すべき症状、定期的な血小板数測定実施の重要性等）を提供することで、本安全性検討事項のリスク軽減を図る。
重要な潜在的リスク	

薬剤性腎障害

重要な潜在的リスクとした理由：

2'-MOE ASO は腎臓に広く分布する。他の 2'-MOE ASO の臨床試験では、急性腎障害、腎機能障害及び糸球体腎炎が報告されている。また、非臨床試験の結果から、腎近位尿細管細胞中への ASO の集積により、尿細管性蛋白尿が上昇する可能性が考えられる^{注 8)}。

ベピロビルセンの臨床開発プログラムでは、急性糸球体腎炎は認められなかった。ベピロビルセンの投与中に、平均推算糸球体濾過量（平均 eGFR）の低下によって示される一過性の腎機能低下が認められている。eGFR の低下は他の腎機能障害マーカーと関連せず、投与終了後にベースライン値に回復した。ベピロビルセンに関連すると考えられる重篤な腎損傷の症例は認められていない。蛋白尿は主に Grade1 の有害事象として報告されたが、eGFR の低下による投与中断基準に該当した被験者で一貫して報告される事象ではなかった。

B-Well 試験において、「特に注目すべき有害事象」である腎損傷^{注 9)}に該当する事象は、二重盲検投与期（Week 1～Week 24）でベピロビルセン群 16%（196/1223 例）及びプラセボ群 9%（57/611 例）に認められ、試験期間全体（Week 1～Week 72）でベピロビルセン群 18%（218/1223 例）及びプラセボ群 11%（65/611 例）に認められた。「特に注目すべき有害事象」である腎損傷に該当する事象の発現割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった。最も多く報告された事象は、糸球体濾過率減少、尿中蛋白陽性及び腎クレアチニン・クリアランス減少であった。急性糸球体腎炎の報告はなかった。治験実施計画書に規定した薬剤性腎障害に関連する投与中止基準に該当した症例はなかった。ベピロビルセン群で2週間以上連続して eGFR がベースラインより>30%減少した被験者は、二重盲検投与期（Week 1～Week 24）では 4%（51/1223 例）であり、試験期間全体（Week 1～Week 72）では 5%（61/1223 例）であった。なお、B-Well 試験ではスクリーニング時に CKD-EPI 式（日本では JSN-CKDI 式）で算出した eGFR が $\leq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の場合は組入れ対象から除外されている。ベピロビルセン群で重篤例（急性腎障害）が1例報告されたが、ベピロビルセン投与との因果関係は否定された。重篤例として、「特に注目すべき有害事象」である腎損傷には該当しないが IgA 腎症が1例報告された。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

注 8):

Wu H, Wahane A, Alhamadani F, et al. Nephrotoxicity of marketed antisense oligonucleotide drugs. Curr Opin Toxicol. 2022; 32, 100373.

注 9):

B-Well 試験における「特に注目すべき有害事象」である腎損傷の定義は以下とした。

- ・ MedDRA SMQ（広域）「急性腎不全」
- ・ MedDRA PT「尿中血」「尿中血陽性」「糸球体腎炎」「血尿」「尿中アルブミン／クレアチニン比異常」「尿中アルブミン／クレアチニン比増加」「巣状分節性糸球体硬化症」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

特定使用成績調査

	【選択理由】 ベピロビルセンは新規作用機序を有し、臨床試験における日本人のデータは限られている。一方で、臨床試験結果から得られた知見に基づき、安全対策を適切に講じることで、本安全性検討事項の発現は臨床試験で想定される範囲内で管理可能であると考えられる。 以上を踏まえ、使用実態下における日本人患者での本安全性検討事項の発現状況（発現割合、発現時期、原因の詳細、持続期間、転帰等）、関連する有害事象の発現状況、関連する安全対策の実施状況（関連検査の頻度、ベピロビルセンの用量調節、関連する有害事象への治療等）、患者背景等の情報を収集、評価することを目的として実施する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 • 電子添文の7項「用法及び用量に関連する注意」、8項「重要な基本的注意」、9.2項「腎機能障害患者」、10項「相互作用」、11項「副作用」への記載 • 患者向医薬品ガイドへの記載 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 • 医療従事者向け資材の作成及び提供（「適正使用ガイド」） • 患者向け資材の作成及び提供（「ヒブサーゴの治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ」） 【選択理由】 • ベピロビルセンの適正使用を目的とし、医療従事者に対して本安全性検討事項に関する情報提供を行い、定期的な腎機能検査実施の重要性及び腎機能検査値に基づく管理方法を周知する。 • 患者に対して本安全性検討事項に関する情報（定期的な腎機能検査実施の重要性等）を提供することで、薬剤性腎障害のリスク軽減を図る。
血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血	
	重要な潜在的リスクとした理由： 血小板数の減少は他の2'-MOE ASOとの関連が認められている作用である^{注7)}。報告されているほとんどのASO関連の血小板減少症は、投与継続に伴い血小板数が徐々に減少するものであるが、重篤な出血を伴う予測不能かつ急速な重度の血小板減少症の発症も報告されている^{注10)}。 ベピロビルセンの臨床開発プログラムでは、ベピロビルセンの投与による臨床的に重要な出血は報告されていない。 B-Well試験では、「特に注目すべき有害事象」である血小板減少症^{注11)}に該当する事象は、二重盲検投与期（Week 1～Week 24）でベピロビルセン群42%（509/1223例）及びプラセボ群14%（84/611例）に認められ、試験期間全体（Week 1～Week 72）ではベピロビルセン群42%（519/1223例）及びプラセボ群15%（89/611例）に認められた。「特に注目すべき有害事象」である血小板減少症に該当する事象の発現割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった。ただし、「特に注目すべき有害事

象」である血小板減少症の定義には広範な用語が含まれており、血小板数の異常とは関連しない事象も含まれる（例：注射部位内出血）。血小板数が 100,000/μL 未満に減少した症例は二重盲検投与期においてベピロビルセン群で 8%（100/1223 例）であった。このうち 2 例は血小板数が<50,000/μL に減少してベピロビルセンを永続的に中止し、入院して血小板減少に対する治療を受けた後に回復した。 治験実施計画書であらかじめ規定された血小板減少によるベピロビルセン投与の永続的な中止基準に合致した症例はベピロビルセン群で<1%（8/1223 例）であった。なお、B-Well 試験の組入れ時には、血小板数が 140,000/μL 未満の場合は組入れ対象から除外されている。 以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。 注 7): Chi X, Gatti P, Papoian T. Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics. Drug Discov Today. 2017;22(5):823-833. doi:10.1016/j.drudis.2017.01.013 注 10): Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):22-31. 注 11): B-Well 試験における「特に注目すべき有害事象」である血小板減少症の定義は以下とした。 ・ MedDRA SMQ（広域）「造血障害による血小板減少症」 ・ MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査 【選択理由】 ベピロビルセンは新規作用機序を有し、臨床試験における日本人のデータは限られている。一方で、臨床試験結果から得られた知見に基づき、安全対策を適切に講じることで、本安全性検討事項の発現は臨床試験で想定される範囲内で管理可能であると考えられる。 以上を踏まえ、使用実態下における日本人患者での本安全性検討事項の発現状況（発現割合、発現時期、原因の詳細、持続期間、転帰等）、関連する有害事象の発現状況、関連する安全対策の実施状況（関連検査の頻度、ベピロビルセンの用量調節、関連する有害事象への治療等）、患者背景等の情報を収集、評価することを目的として実施する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 電子添文の 2 項「禁忌」、7 項「用法及び用量に関連する注意」、8 項「重要な基本的注意」、9.1 項「合併症・既往歴等のある患者」、10 項「相互作用」、11 項「副作用」への記載 ・ 患者向医薬品ガイドへの記載
--	---

	- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療従事者向け資材の作成及び提供（「適正使用ガイド」） - 患者向け資材の作成及び提供（「ヒブサーゴの治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ」） 【選択理由】 - ベピロビルセンの適正使用を目的とし、医療従事者に対して本安全性検討事項に関する情報提供を行い、定期的な血小板数測定実施の重要性及び血小板数値に基づく管理方法を周知する。 - 患者に対して本安全性検討事項に関する情報（注意すべき症状、定期的な血小板数測定実施の重要性等）を提供することで、本安全性検討事項のリスク軽減を図る。
	重要な不足情報
	なし

1.2. 有効性に関する検討事項

長期有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤投与後のより長期的な有効性の持続に関する情報を得るため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 206882 試験 過去のベピロビルセン投与試験に参加した被験者のうち、ヌクレオシド／ヌクレオチド療法下及び無治療の慢性 B 型肝炎患者を対象として、治療効果の長期持続性を評価するための前向き多施設共同試験（B-Sure 試験）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 先行する治療／介入試験（親試験）でベピロビルセンの投与を受け、当該試験で完全奏効又は部分奏効を達成した、NA 治療中の HBV 持続感染被験者、NA 無治療の HBV 持続感染被験者、及び NA 治療中止 HBV 持続感染被験者を対象に長期追跡調査を実施し、ベピロビルセンを用いた過去の投与レジメンによる HBs 抗原の陰性化の長期持続性を観察する。 206882 試験は製造販売後臨床試験として実施する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 治療による ALT 増加を伴う中等度から重度 of 肝障害、重篤な炎症反応及び免疫関連事象、血小板減少症、薬剤性腎障害、血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血 【目的】 B 型肝炎ウイルス持続感染者（肝硬変を除く）に対するベピロビルセン（以下、本剤） of 使用実態下における長期 of 安全性を確認する。 主要目的 ・重篤な炎症反応及び免疫関連事象 of 発現状況 副次目的 ・治療による ALT 増加を伴う中等度から重度 of 肝障害、血小板減少症、薬剤性腎障害、血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血 of 発現状況 ・血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用に該当する事象 of 発現状況 ・ALT 増加に該当する事象、腎損傷に該当する事象 of 発現状況 ・各安全性検討事項に関連する安全対策 of 実施状況 ・B 型肝炎ウイルスバイオマーカー（HBs 抗原、HBV DNA、HBe 抗原、HBs 抗体、HBe 抗体、HBcr 抗原） of 推移 【実施計画】 実施期間：本剤 of 発売日から 4 年 3 ヶ月後 of 月末まで 登録期間：本剤 of 発売日から 2 年 6 ヶ月後 of 月末まで（目標症例数に達しない場合は目標症例数に達するまで登録期間を延長する）ただし、登録症例数が目標症例数に達した場合には、上記登録予定期間終了前であっても、登録を終了することがある。 観察期間：ベピロビルセン投与開始日から 72 週後までとする。 目標症例数：450 例（安全性解析対象として 431 例） 実施方法：中央登録方式 【実施計画 of 根拠】 ・観察期間： 202009 試験及び 219288 試験（B-Well 試験） of 試験期間を参考に、また、各安全性検討事項及び関連する有害事象が発現した場合にその持続期間、転帰等を含めた発現状況を収集、評価するため、観察期間を 72 週に設定した。 ・目標症例数： 安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクのうち重篤事象に該当する重篤な炎症反応及び免疫関連事象について、202009 試験及び 219288 試験（B-Well 試験）

験)において当該事象に該当すると考えられる症例として「治験責任医師により薬剤性血管炎の可能性がある」と判断され、薬剤性血管炎の疑いにより本剤を永続的に中止した事象」が報告され、その発現割合は、試験期間全体(Week 1~Week 72)で本剤群 0.7% (9/1223 例)であった。仮に真のリスクが閾値の 3 倍以上存在した場合に閾値 0.7%に対する検出力が 80%以上となるよう推定精度を担保した上で、製造販売後調査における発現割合を確認するためには 431 例の安全性解析対象症例が必要となることから、調査票回収不能等を考慮して目標症例数を 450 例と設定した。なお、B-Well 試験において「特に注目すべき有害事象」とした血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連事象に該当する事象の発現割合は 37% (450/1223 例)であり、450 例を収集した場合、当該安全性検討事項に対する安全対策の実施状況の確認も可能である。

また、その他の安全性検討事項のうち重篤事象に該当する治療による ALT 増加を伴う中等度から重度の肝障害、薬剤性腎障害、血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血は、B-Well 試験における発現割合は、重篤な炎症反応及び免疫関連事象に該当すると考えられる事象の発現割合より低く、本調査でそれらの発現割合による評価は困難である。しかし、添付文書で肝機能検査値異常、血小板数異常、腎機能検査値異常に対する対応が示されており、安全対策が必要な事象と考えられる、B-Well 試験において「特に注目すべき有害事象」とした ALT 増加に該当する事象、腎障害に該当する事象、血小板減少症に該当する事象の発現割合はベピロビルセン群でそれぞれ 29% (360/1223 例)、18% (218/1223 例)、42% (519/1223 例)であった。以上より、450 例を収集した場合、各安全対策の実施状況の確認も可能である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・最終報告書作成時：調査対象症例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成し、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、集計結果を踏まえ、必要に応じて RMP の見直しを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

長期有効性に関する製造販売後臨床試験

206882 試験

【試験の名称】

「過去のベピロビルセン投与試験に参加した被験者のうち、ヌクレオシド／ヌクレオチド療法下及び無治療の慢性 B 型肝炎患者を対象として、治療効果の長期持続性を評価するための前向き多施設共同試験（B-Sure 試験）」

【目的】

先行する治療／介入試験（親試験）でベピロビルセンの投与を受け、当該試験で完全奏効又は部分奏効を達成した、NA 治療中の HBV 持続感染被験者、NA 無治療の HBV 持続感染被験者、及び NA 治療中止 HBV 持続感染被験者を対象に機能的治癒の長期持続性を観察する。

【実施計画】

実施期間：2021年9月～2029年4月

目標症例数：300～450例

【実施計画の根拠】

・実施期間：

親試験におけるベピロビルセン投与終了後少なくとも 24 週間の後観察期間に続き、本試験で最長 5 年間の追跡調査を実施する。

・目標症例数：

本試験は長期追跡調査試験であるため、被験者数を統計学的に算出しなかった。ベピロビルセンの安全性データベースから、24 週間の治療期間にランダム化された被験者数は、第 2 相及び第 3 相試験で約 1500 例と推定された。親試験で完全奏効又は部分奏効を達成する被験者の割合を 20%～30%と仮定すると、本試験には試験終了までに約 300～450 例が組み入れられると予測される。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

最終報告書作成時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、集計結果を踏まえ、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査における情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材の作成及び提供（「適正使用ガイド」）	
	【安全性検討事項】 治療による ALT 増加を伴う中等度から重度の肝障害、重篤な炎症反応及び免疫関連事象、血小板減少症、薬剤性腎障害、血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血 【目的】 医療従事者が安全性検討事項及び定期検査の重要性について理解し、ベピロビルセンを適正使用するため。 【具体的な方法】 ・医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時において、安全性検討事項の発現状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、資材の改訂、提供方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時
患者向け資材の作成及び提供（「ヒブサーゴの治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ」）	
	【安全性検討事項】 治療による ALT 増加を伴う中等度から重度の肝障害、重篤な炎症反応及び免疫関連事象、血小板減少症、薬剤性腎障害、血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血 【目的】 患者が安全性検討事項及び定期検査の重要性について理解し、安全性検討事項に関する症状に早期に気づき、医療機関に連絡することができるようにするため。 【具体的な方法】 ・医療機関に提供、説明し、患者への提供及び説明を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時において、安全性検討事項の発現状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、資材の改訂、提供方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から6ヵ月後	実施中	販売開始から8ヵ月以内
特定使用成績調査	450 例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	実施中	2032 年 3 月 予定

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
長期有効性に関する製造販売後臨床試験	300～450 例	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材の作成及び提供（「適正使用ガイド」）	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材の作成及び提供（「ヒブサーゴの治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ」）	安全性定期報告書提出時	実施中