

日本標準商品分類番号 87625

医薬品リスク管理計画対象製品

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

適正使用ガイド

 B型肝炎治療用アンチセンス核酸医薬 薬価基準収載
ヒブサーゴ 皮下注
150mgシリンジ

HIBSAGO Syringes for S.C. injection ベピロビルセンナトリウム製剤

劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

新発売

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 肝硬変(Child-Pugh分類A、B又はC)のある患者
[8.4、9.3.1参照]
- 2.3 本剤の投与開始前の血小板数が100,000/ μ L未満の患者[8.5参照]

専用アプリ「添文ナビ」で
GS1バーコードを読み取る
ことで、最新の電子添文等
を閲覧できます。



(01)14987246790205

本冊子について

ベピロビルセンナトリウムは、2'-O-(2-メトキシエチル) 修飾ホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、皮下注製剤（ヒブサーゴ皮下注150mg シリンジ）として、2026年8月に「B型肝炎ウイルス持続感染における機能的治癒」を効能又は効果として承認されました。

本冊子では、本剤の適正使用の推進と患者の安全確保のために、本剤投与開始前から投与開始後の注意すべき事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しました。ヒブサーゴの投与にあたっては、最新の電子添文をご熟読の上、本冊子を参考に適正に使用いただくようお願いいたします。

本剤の臨床試験の結果から、本剤の安全性に関する重要なリスクを設定しました。本冊子は、以下の重要なリスクに対する安全対策の一環として作成しているものです。

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
- 重篤な炎症反応及び免疫関連事象
- 血小板減少症

重要な潜在的リスク

- 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

本剤投与により、ALT増加、血管炎、血小板減少、eGFR値低下などがあらわれる可能性があります。本剤の投与によって発現する可能性のある副作用については、患者に具体的に説明を行うとともに、本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報は、最新の電子添文をご参照ください。

適正使用のためのフローチャート 5

投与開始前の確認事項 6

治療を担当する医師 6

投与患者の選択 6

投与患者の選択のためのチェックリスト 6

投与中の注意事項 10

用法及び用量 10

検査の必要性 12

本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整 14

患者への注意事項 22

その他の注意事項 23

投与後の注意事項 23

本剤投与終了後の核酸アナログの継続 23

重要な特定されたリスクとその対策 24

治療によるALT増加を伴う中等度から重度の肝障害 24

重篤な炎症反応及び免疫関連事象 30

血小板減少症 33

重要な潜在的リスクとその対策 34

血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血 34

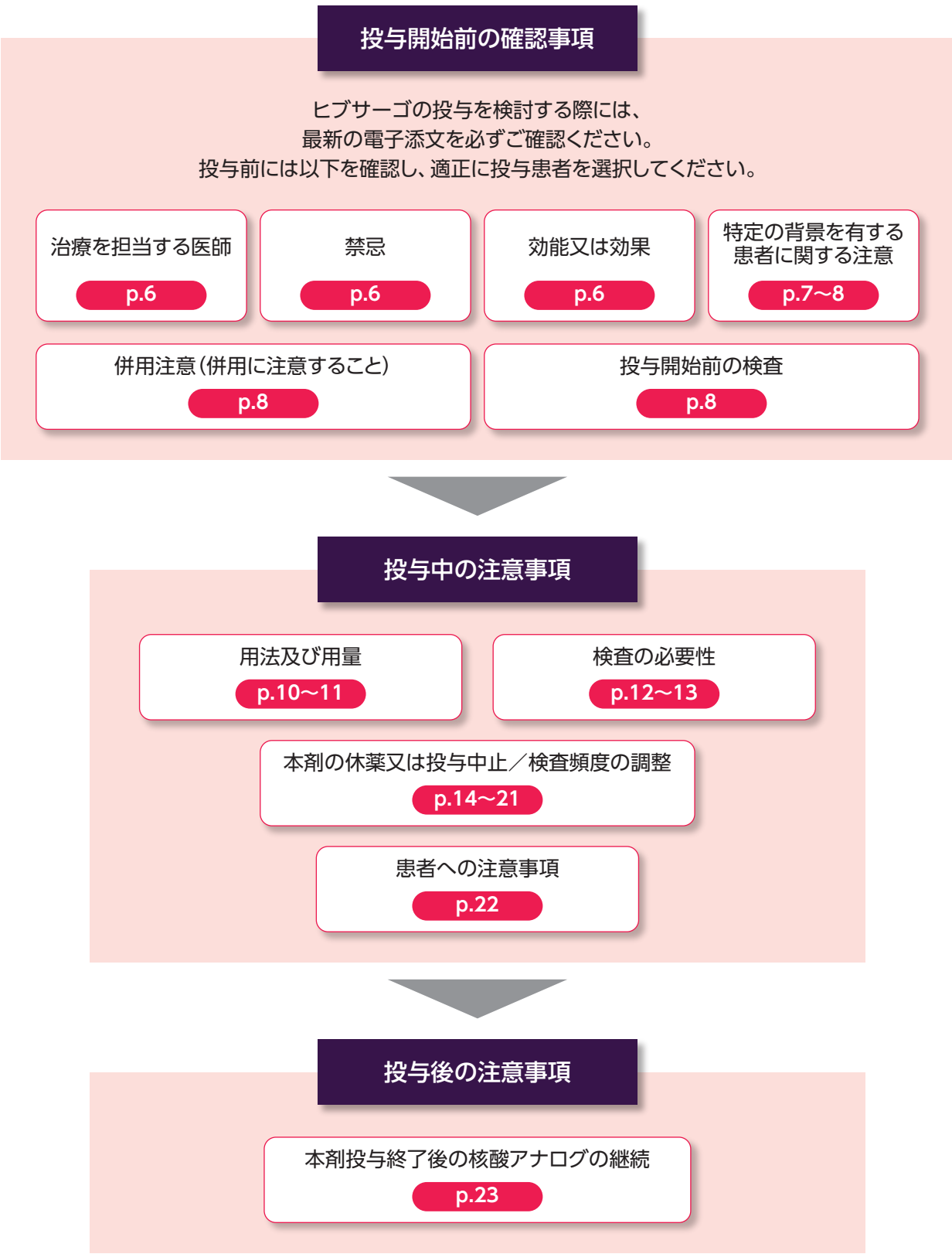
薬剤性腎障害 38

臨床試験成績 (B-Well 1 試験及びB-Well 2 試験の併合解析) 42

試験概要 42

試験中におけるペピロビルセンの休薬、減量及び中止基準 44

ペピロビルセン群の安全性 (安全性主要解析対象集団) [全体集団] 46



投与開始前の確認事項

治療を担当する医師

本剤による治療は、B型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染に対する十分な知識と治療経験を有する医師のもとで行ってください。

投与患者の選択

本剤の使用に際しては、投与患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。本剤による治療開始前に以下のチェックリストの内容をご確認ください。
また、治療に際しては、本剤の最新の電子添文、臨床試験における選択基準 (→p.42「主な選択基準」) も参照してください。

投与患者の選択のためのチェックリスト

【禁忌】(抜粋)：以下の赤字に該当する場合、本剤を使用することはできません。

項目	確認
本剤の成分に対する過敏症の既往歴	☐ いいえ ☐ はい→本剤は使用できません。
肝硬変 (Child-Pugh分類A、B又はC)	☐ いいえ ☐ はい→本剤は使用できません。
本剤の投与開始前の血小板数	☐ 100,000/ μ L以上 ☐ 100,000/ μ L未満→本剤は使用できません。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
8.4 本剤の投与開始前の血小板数が正常下限値未満の場合は、特に注意して肝硬変がないことを確認すること。[2.2参照]

【効能又は効果】(抜粋)：以下の赤字に該当する場合、他の治療を検討してください。

項目	確認
B型肝炎ウイルス持続感染者	☐ はい ☐ いいえ→他の治療を検討してください。
本剤投与開始前の6ヵ月間以上にわたって核酸アナログによる治療中	☐ はい ☐ いいえ→他の治療を検討してください。
HBs抗原量の値	☐ 3000IU/mL以下 ☐ 3000IU/mLを超えている→他の治療を検討してください。
HBV DNA量の値	☐ 90 IU/mL (1.95 log IU/mL) 未満 ☐ 90 IU/mL (1.95 log IU/mL) 以上 →他の治療を検討してください。

【特定の背景を有する患者に関する注意】(抜粋)：以下の赤字に該当する場合、慎重に適用してください。

項目	確認
炎症及び免疫関連反応があらわれやすい以下の患者 ・臓器移植を受けた患者 ・自己免疫性肝炎患者 ・血管炎の既往歴又は血管炎に関連する疾患 (全身性エリテマトーデス、クリオグロブリン血症、関節リウマチ等) のある患者 ・HBVへの免疫応答に関連する肝外合併症 (ネフローゼ症候群、糸球体腎炎等) が疑われる患者又はその既往歴のある患者	☐ いいえ ☐ はい→本剤投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮してください。本剤の投与により炎症及び免疫関連反応のリスクが高まるおそれがあります。
出血のリスクのある以下の患者 ・高齢者 ・出血傾向又は凝固障害のある患者 ・出血性素因による重篤な出血の既往歴のある患者 ・抗血小板薬、抗凝固薬又は血小板数を減少させる薬剤を投与中の患者	☐ いいえ ☐ はい→本剤投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮してください。本剤の投与により出血リスクが高まるおそれがあります。
ヒト免疫不全ウイルス (HIV) /HBV重複感染患者	☐ いいえ ☐ はい→HIV/HBV重複感染患者を対象とした臨床試験成績は得られておらず、当該患者は免疫が抑制されている可能性があること等から、当該患者への投与にあたってはHIV感染症の担当医と相談し、投与の適否を検討してください。
HBV/D型肝炎ウイルス重複感染患者	☐ いいえ ☐ はい→本剤投与は推奨されません。本剤の投与によりALT値が上昇するリスクが増大する可能性があります。臨床試験ではD型肝炎ウイルスに重複感染している患者は除外されていました。
HBV/C型肝炎ウイルス重複感染患者	☐ いいえ ☐ はい→本剤投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮してください。HBV単独感染患者と比較してALT値が高い可能性があります。臨床試験ではC型肝炎ウイルスに重複感染している患者は除外されていました。
末期腎不全患者 [eGFR 15未満 (mL/min/1.73m ²)] を含む中等度以上の腎機能障害 [eGFR 60未満 (mL/min/1.73m ²)] のある患者	☐ いいえ ☐ はい→本剤投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮してください。ペピロビルセンの曝露量が上昇するおそれがあります。また、本剤投与により腎機能が低下するおそれがあります。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	☐ いいえ ☐ はい→治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を投与してください。動物試験 (マウス及びウサギ) において胎盤への移行が認められています。

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクとその対策

重要な潜在的リスクとその対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクとその対策

重要な潜在的リスクとその対策

臨床試験成績

投与開始前の確認事項

項目	確認
授乳婦	☐ いいえ ☐ はい→治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。本剤のヒト乳汁への移行性に関するデータはありませんが、動物実験（マウス）で乳汁中への移行が認められています。
小児等	☐ いいえ ☐ はい→18歳未満の患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していません。

【併用注意（併用に注意すること）】（抜粋）：以下の赤字に該当する場合、併用に注意してください。

薬剤名等	確認
抗凝固剤、抗血小板剤及び血小板減少作用のある薬剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、ワルファリン、アピキサバン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、ヘパリン等	☐ いいえ ☐ はい→出血があらわれるおそれがあるため、併用する際は患者の状態を十分に観察してください。
腎機能低下作用のある薬剤 アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤、バンコマイシン塩酸塩、アミノグリコシド系薬剤、βラクタム系薬剤、フルオロキノロン系薬剤、アシクロビル、ガンシクロビル、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩等	☐ いいえ ☐ はい→腎機能障害を起こすおそれがあるため、腎機能を十分に観察してください。
インターフェロン	☐ いいえ ☐ はい→ALT値の上昇、血小板減少及び免疫関連反応があらわれるおそれがあるため、併用は避けることが望ましいです。

【投与開始前の検査】：以下の赤字に該当する場合、規定された検査を実施する必要があります。

項目	確認
規定された検査の実施 肝機能検査、血小板測定、腎機能検査（→p.12～13「治療及び検査スケジュールの全体像」参照）	☐ はい ☐ いいえ→検査を行ってください。

投与中の注意事項

用法及び用量

通常、成人にはペピロビルセンとして1回300mg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。

通常の投与スケジュール



本剤の使用にあたっては、最新の電子添文を参照してください。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋) 7.1 本剤は投与1週目及び2週目は週2回、投与3週目以降は24週目まで週1回投与する薬剤であり、それぞれ同一曜日に投与することが望ましい。 7.2 投与を忘れた場合は、可能な限り速やかに投与すること。気づいた時点で次の投与予定日までの期間が3日間未満である場合は投与せず、次の投与を予定通りに行うこと。 7.3 早期の治療反応 (本剤投与開始時のHBs抗原量1000IU/mL以下の患者は12週時点でHBs抗原量1IU/mL未満、本剤投与開始時のHBs抗原量1000IU/mL超の患者は12週時点でHBs抗原量0.05IU/mL未満の達成) が得られない場合は、本剤の投与中止を検討すること。[8.2、17.1.3参照] 7.4 本剤の24週間投与が完了した後も、核酸アナログの投与を更に24週間継続すること。その後、HBe抗原が陰性であり、HBV DNA量が定量下限未満 (20IU/mL未満) かつHBs抗原が不検出 (0.05IU/mL未満)、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が基準値上	限の2倍以下を示す患者では、核酸アナログの投与中止を検討することができる。ただし核酸アナログを投与中止する際は、国内のガイドライン等の最新情報も併せて確認すること。加えて、併用薬剤の電子添文も参照すること。[8.2、9.1.3、17.1.1、17.1.2参照] 7.5 本剤投与中に血液学的検査及び尿検査で異常が認められた場合は、下表を参考に本剤を休薬又は永続的に投与中止すること。なお、24週間を超えて本剤を投与したときの安全性は確認されていない。[8.3、8.5、8.7、11.1.4、11.1.5参照] 7.6 本剤とインターフェロンとの併用に対する有効性及び安全性のデータはない。[10.2参照] 7.7 本剤単独投与時の機能的治癒の達成を評価した臨床試験は実施していない。併用する核酸アナログの用法及び用量、使用上の注意等は、併用する核酸アナログの電子添文に従うこと。[17.1.1、17.1.2参照] 8. 重要な基本的注意 (抜粋) 8.2 HBs抗原量の経時的変化を踏まえて本剤の治療反応を適切に評価するため、本剤投与中及び本剤投与終了後も定期的にHBs抗原定量検査を行うこと。[7.3、7.4参照]
---	---

「下表」については電子添文7.5項の表1、表2、表3を参照してください。

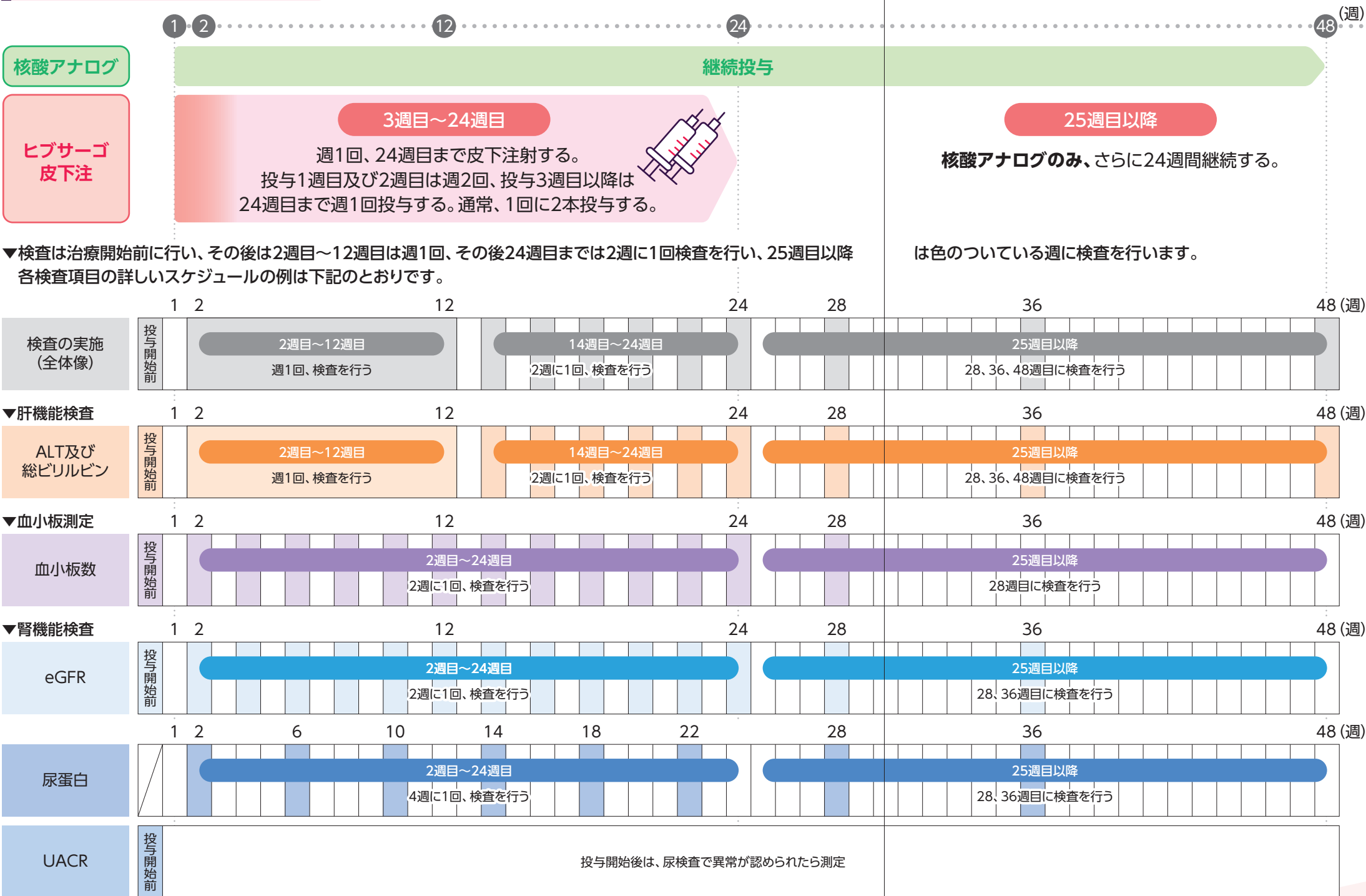
投与中の注意事項

検査の必要性

本剤の投与により肝機能障害、血小板減少、腎機能障害などがあらわれる可能性があるため、定期的に検査を行う必要があります。投与開始から最初の12週間は肝機能検査値を注意深くモニタリングするため、毎週の検査が必要です。検査値に異常が認められた場合には、検査スケジュールの変更を要することがあります(→p.14~15「本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整」参照)。

国際共同第Ⅲ相試験では、本剤群の6%(74/1,211例)で投与1~12週に基準値上限の10倍以上のALT増加が認められました。

治療及び検査スケジュールの全体像



本剤の使用にあたっては、最新の電子添文を参照してください。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
- 8.3 本剤の投与によりALT値が上昇することがあるので、生化学的検査 (ALT及び総ビリルビン) を本剤の投与開始前に行い、投与開始後12週間までは毎週、投与開始後24週間までは2週間に1回、その後は投与開始後28、36及び48週目に定期的に行うこと。肝機能検査値の異常により本剤の用量を調節した場合、及びALT値が基準値上限の10~12倍未満かつ総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍未満の場合は、ALT値の低下傾向が認められるまで生化学的検査を週2回行うこと。ALT値の上昇はHBs抗原量の低下と関連する可能性があるため、ALT値の上昇の原因を特定する必要がある場合にはHBs抗原定量検査の実施を検討すること。[7.5参照]
- 8.5 本剤の投与により血小板減少があらわれることがあるので、血小板数を本剤の投与開始前に測定し、投与開始後24週間までは2週間に1回、その後は投与開始後28週目に定期的に測定し、患者の状態を観察すること。血小板数に基づいて、表1を参考に適切な処置を行うこと。血小板減少症の徴候や症状があらわれた場合は、本剤を休薬し、速やかに血小板数を測定すること。[2.3、7.5、8.6、9.1.2、10.2、11.1.5参照]
- 8.7 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の投与後に腎毒性が報告されている。本剤の投与によりeGFR値が低下することがあるので、投与開始前に生化学的検査 (eGFR及び尿中アルブミン/クレアチニン比) を行うこと。本剤の投与開始後24週間まではeGFR値の測定を2週間に1回、尿検査 (尿蛋白) を4週間に1回定期的に行い、その後はeGFR値の測定及び尿検査を投与開始後28及び36週目に定期的に行うこと。尿検査で異常が認められた場合は、尿中アルブミン/クレアチニン比を測定すること。糸球体腎炎が疑われる又は確定診断された場合は、免疫抑制療法の早期開始を考慮すること。生化学的検査値の異常により本剤の用量を調節した場合は、eGFR値及び尿中アルブミン/クレアチニン比が安定化するか投与前のレベルに回復するまで生化学的検査を毎週行うこと。[7.5、9.2.1、10.2参照]

「表1」については電子添文8.5項の表1を参照ください。

投与中止を検討
(→p.23「本剤投与終了後の核酸アナログの継続」参照)
核酸アナログの投与中止を検討する場合は、
電子添文7.4項を参照してください。

HIV/HBV重複感染患者に対して継続している治療の
変更等の検討にあたっては、HIV感染症の担当医と
相談すること。

ALT値及び総ビリルビン値の異常により本剤の用量
を調節した場合、及びALT値が基準値上限の10~
12倍未満かつ総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍
未満の場合は、ALT値の低下傾向が認められるまで
ALT値及び総ビリルビン値の測定を週2回行う
(→p.16~17「肝機能検査値による本剤の休薬又は
投与中止／検査頻度の調整の流れ」参照)。

血小板数が100,000/ μ L以上かつ連続する測定で
30%以上減少した場合、あるいは140,000/ μ L未満
になった場合には、より頻回な検査を行う(→p.18~
19「血小板数による本剤の休薬又は投与中止／検査
頻度の調整の流れ」参照)。

eGFR値及びUACRの異常により本剤の用量を調節
した場合は、eGFR値及びUACRが安定化するか投与
前のレベルに回復するまでeGFR値及びUACRの測
定を毎週行う(→p.20~21「腎機能検査値による本
剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整の流れ」参
照)。

eGFR: 推算糸球体濾過量
UACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクと
その対策

重要な潜在的リスクと
その対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクと
その対策

重要な潜在的リスクと
その対策

臨床試験成績

本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整

本剤投与中に血液学的検査及び尿検査で異常が認められた場合は、表の値を参考に本剤の休薬又は投与中止、及び検査頻度の調整を行ってください。

肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整
(→p.16～17「肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整の流れ」参照)

ALT値及び総ビリルビン値	休薬又は投与中止	検査頻度の調整
ALT値が基準値上限の10～12倍未満、かつ総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍未満の場合	通常投与する。	ALT値及び総ビリルビン値の測定は、ALT値の低下傾向が認められるまで週2回行う。
ALT値が基準値上限の12倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍未満の場合	休薬する。休薬後、ALT値が基準値上限の10倍未満に回復した場合、150 mg 週1回で投与を再開する。その後ALT値が低下した場合、300 mg 週1回の投与に変更する。	ALT値及び総ビリルビン値の測定は、ALT値の低下傾向が認められるまで週2回行う。
ALT値が基準値上限の3倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の1.5～2倍未満の場合	休薬する。休薬後、ALT値が基準値上限の10倍未満であり、かつ総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍未満に回復した場合、150 mg 週1回で投与を再開する。その後ALT値が低下傾向にある場合、300 mg 週1回の投与に変更する。	
ALT値が基準値上限の3倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上の場合、又はALT値が基準値上限の10倍以上のまま4週間以上継続する場合	永続的に投与中止する。	ALT値及び総ビリルビン値の測定は、ALT値の低下傾向が認められるまで週2回行う。

血小板数による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整
(→p.18～19「血小板数による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整の流れ」参照)

血小板数	休薬又は投与中止	検査頻度の調整
100,000/ μ L以上かつ連続する測定で30%以上減少	通常投与する。	血小板数の測定は本剤投与前に行う。
100,000/ μ L以上 140,000/ μ L未満	通常投与する。	血小板数の測定は週に1回行う。
75,000/ μ L以上 100,000/ μ L未満	休薬する。100,000/ μ L以上へ回復した場合、300 mg 週1回の投与を再開する。	
50,000/ μ L以上 75,000/ μ L未満	休薬する。100,000/ μ L以上へ回復した場合、300 mg 週1回の投与を再開する。	血小板数の測定は、血小板数が3回連続して75,000/ μ L以上へ回復するまで2～3日ごとに行う。
25,000/ μ L以上 50,000/ μ L未満	永続的に投与中止する。	血小板数の測定は、血小板数が3回連続して75,000/ μ L以上へ回復するまで2～3日ごとに行う。コルチコステロイドを投与するなどの適切な処置を行う。
25,000/ μ L未満	永続的に投与中止する。	血小板数の測定は、血小板数が2回連続して25,000/ μ L以上へ回復するまで毎日行う。コルチコステロイドを投与するなどの適切な処置を行う。

腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整
(→p.20～21「腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整の流れ」参照)

eGFR値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整

eGFR値	休薬又は投与中止	検査頻度の調整
本剤投与前の値から30%超の低下が2回以上連続して確認される	休薬する。投与開始前の15%以内までeGFR値が上昇した場合、300 mg 週1回の投与を再開する。	eGFR値の測定は、eGFR値が安定化するか投与前のレベルに回復するまで毎週行う。

UACRによる本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整

UACR	休薬又は投与中止	検査頻度の調整
500 mg/g以上2000 mg/g未満	休薬する。UACRが500 mg/g未満に回復した場合、又は別の原因が特定された場合は、300 mg 週1回の投与を再開する。	UACRの測定は、UACRが安定化するか投与前のレベルに回復するまで毎週行う。
2000 mg/g以上	休薬する。別の原因が特定された場合、300 mg 週1回の投与を再開する。特定されなかった場合は、永続的に投与中止する。	

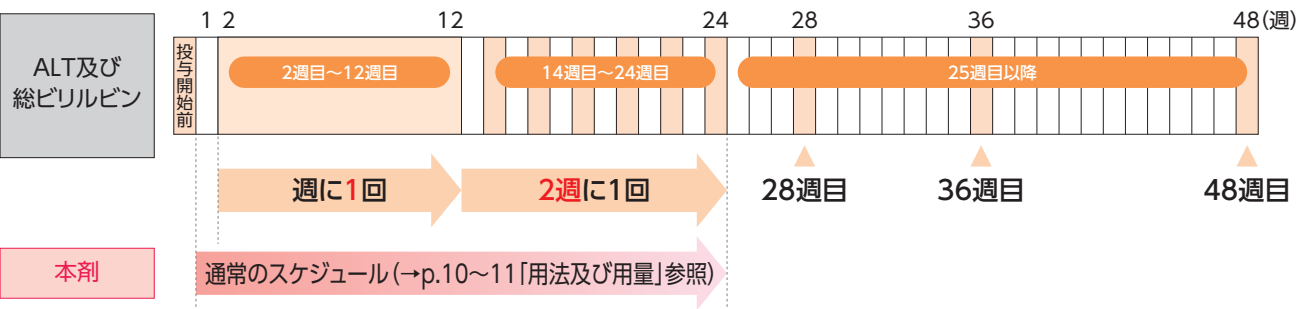
肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整の流れ

検査値が正常な場合

ALT値及び総ビリルビン値の測定を本剤の投与開始前に行い、投与開始後12週間までは毎週、投与開始後24週間までは2週間に1回、その後は投与開始後28、36及び48週目に定期的に行ってください。

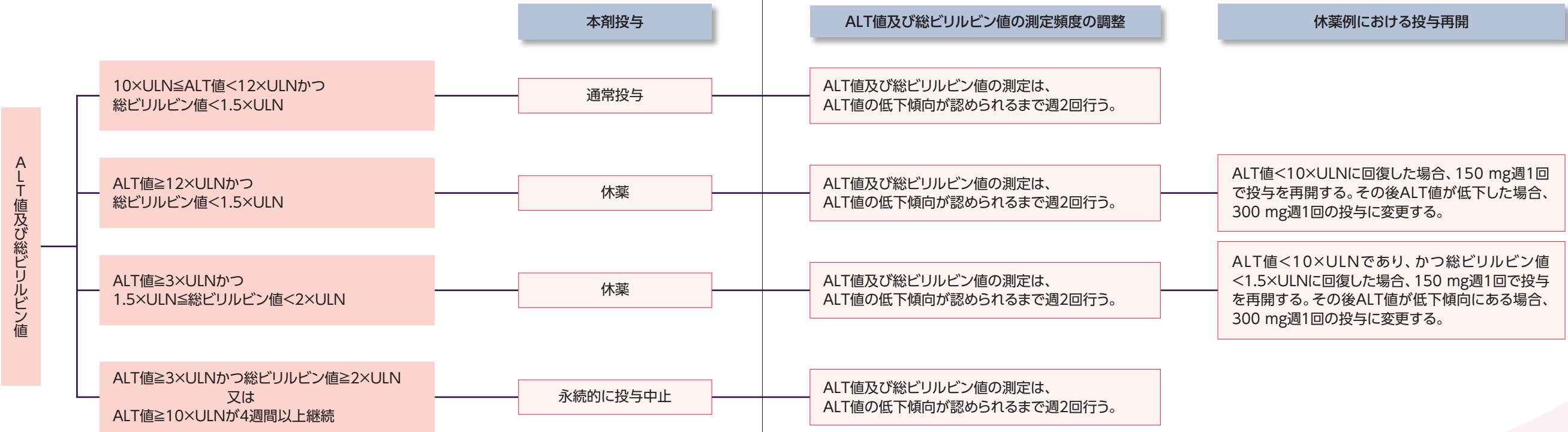
▼肝機能検査

色のついている週にALT値及び総ビリルビン値を測定します。



検査値が悪化した場合

ALT値が基準値上限の10～12倍未満かつ総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍未満の場合、及びALT値及び総ビリルビン値の異常により本剤の用量を調節した場合は、ALT値の低下傾向が認められるまでALT値及び総ビリルビン値の測定を週2回行ってください。本剤を休薬した場合、ALT値や総ビリルビン値が規定の条件まで回復すれば、投与を再開できます。
ALT値の上昇はHBs抗原量の低下と関連する可能性があるため、ALT値の上昇の原因を特定する必要がある場合にはHBs抗原定量検査の実施を検討してください。



ULN：基準値上限

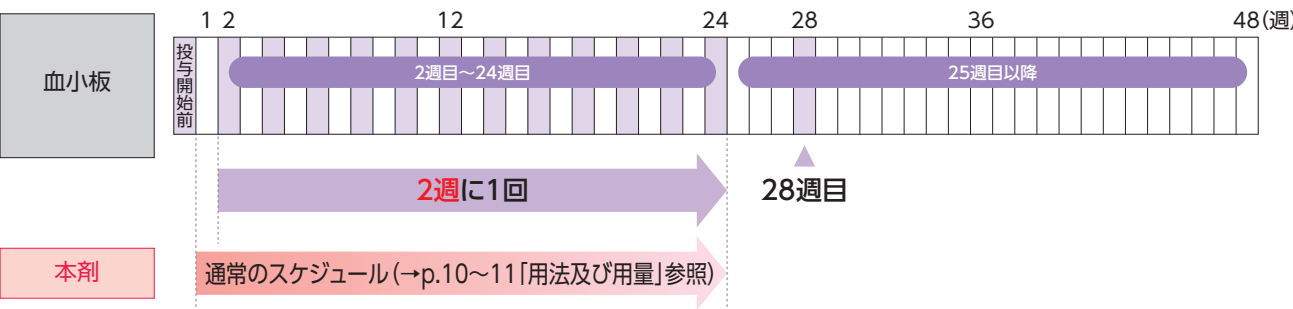
血小板数による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整の流れ

検査値が正常な場合

血小板数を本剤の投与開始前に測定し、投与開始後24週間までは2週間に1回、その後は投与開始後28週目に定期的に測定してください。

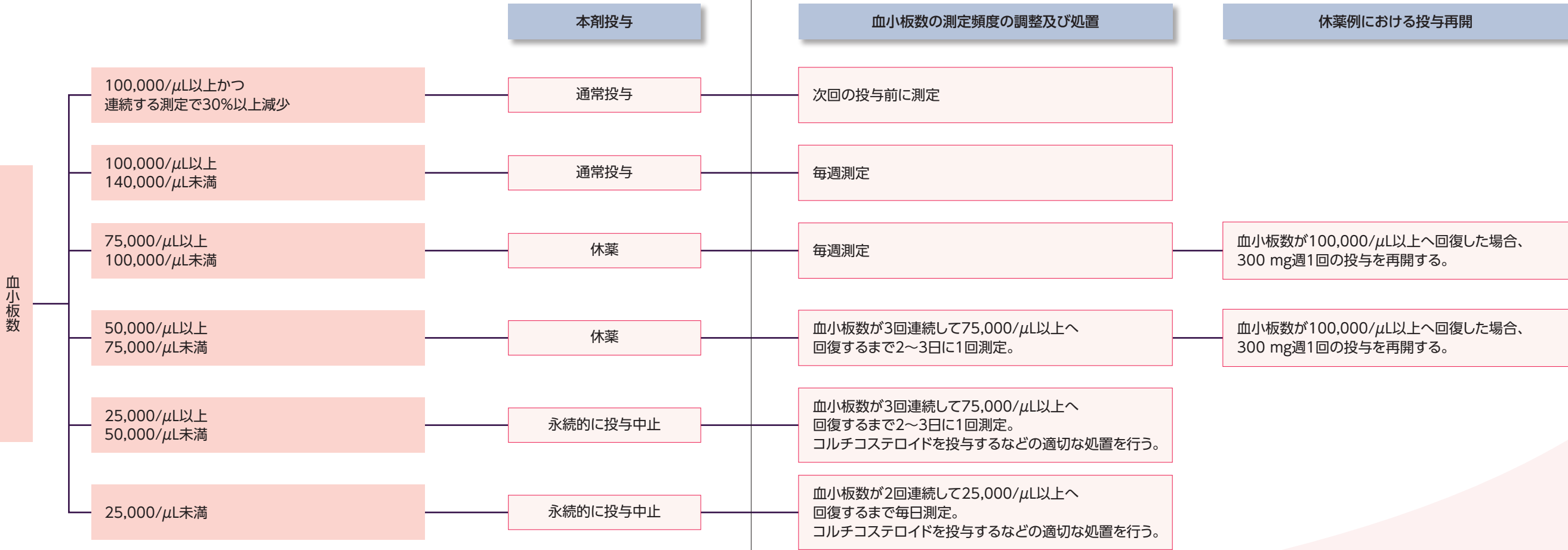
▼血小板数測定

色のついている週に血小板数を測定します。



検査値が悪化した場合

血小板数が100,000/ μ L以上かつ連続する測定で30%以上減少した場合、あるいは140,000/ μ L未満になった場合には、規定に則りより頻回な検査を行ってください。血小板減少症の徴候や症状があらわれた場合は、本剤を休薬し、速やかに血小板数を測定してください。本剤を休薬した場合、血小板数が規定の条件まで回復すれば、投与を再開できます。



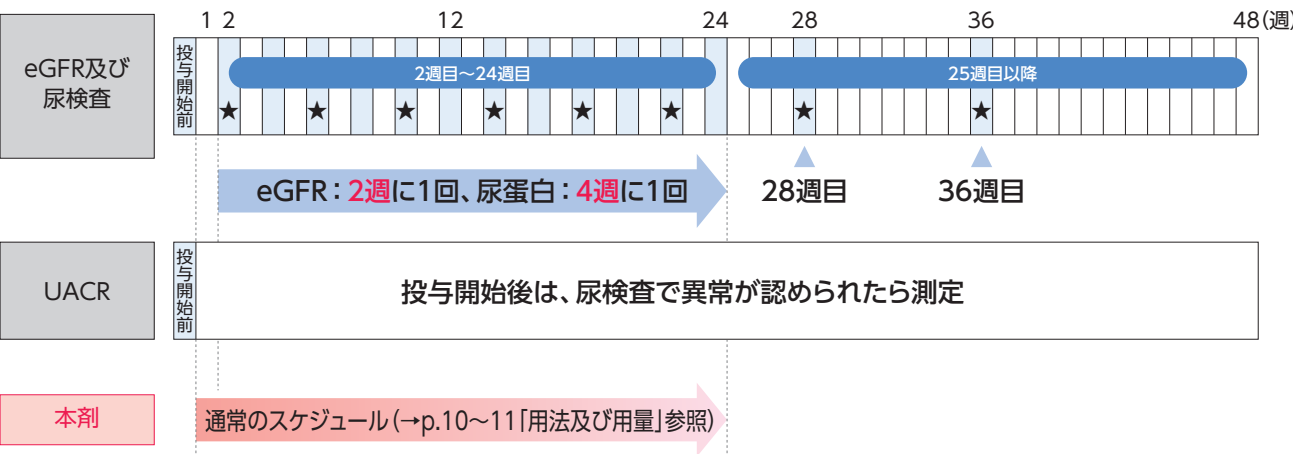
腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整の流れ

検査値が正常な場合

投与開始前にeGFR値及びUACRの測定を行ってください。本剤の投与開始後24週間まではeGFR値の測定を2週間に1回、尿試験紙法による尿検査(尿蛋白)を4週間に1回定期的に行い、その後はeGFR値の測定及び尿検査を投与開始後28及び36週目に行ってください。

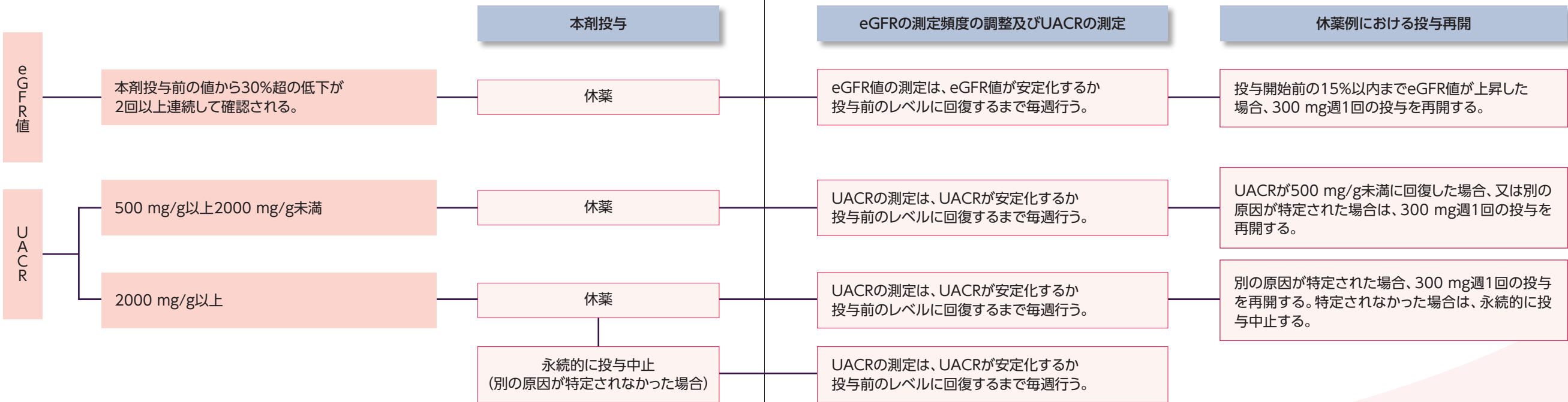
▼腎機能検査

色のついている週にeGFRを測定します。★の週は併せて尿検査(尿蛋白)も行い、尿検査で異常を認めたらUACRを測定します。なお、投与開始前には、eGFRと併せてUACRも測定します。



検査値が悪化した場合

eGFR値の異常により本剤を休薬した場合は、eGFR値が安定化するか投与前のレベルに回復するまでeGFR値の測定を毎週行ってください。本剤を休薬した後、eGFR値が規定の条件まで回復した場合は投与を再開できます。尿検査(尿試験紙法)で異常が認められた場合は、UACRを測定してください。UACRの異常により本剤を休薬した場合は、UACRが安定化するか投与前のレベルに回復するまでUACRの測定を毎週行ってください。本剤を休薬した後、UACRが規定の条件まで回復する、または別の原因が特定された場合は、投与を再開できます。



投与中の注意事項

患者への注意事項

- 本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに主治医に相談するように指導してください。
- 異常な出血の徴候や脳出血が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。
- 他院受診時には、本剤を使用していることを受診先の医師・薬剤師へ申告するように指導してください。
- 本剤による治療により他者へのHBV感染が避けられることは証明されていないことから、他者への感染を防ぐために必要な措置を講じてください。
- 患者向けRMP資料（「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」）を用いて説明を行ってください。その際、検査の予約日には確実に来院するよう、説明・案内をしてください。資料提供の詳細は、GSK MRIにコンタクトしてください。

患者向けRMP資料

「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」



- 本剤の自己投与の適用にあたっては、電子添文8.10項及び20項を参照してください。

その他の注意事項

- がん原性試験（マウス）において、本剤に関連すると考えられる悪性腫瘍が認められています。
- 本剤の国際共同第Ⅲ相試験（202009試験及び219288試験）において、悪性腫瘍に該当する有害事象*の発現が報告されています。このうち、本剤群の1例（皮膚の新生物、非重篤、Grade 1）は治験責任（分担）医師により治験薬と関連があるとされました。ヒトでの悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現に注意してください。

*悪性腫瘍に該当する有害事象の定義は、MedDRA標準検索式の「悪性腫瘍」、「悪性度不明の腫瘍」及び「悪性疾患関連状態」とした。

投与後の注意事項

本剤投与終了後の核酸アナログの継続

- 本剤の24週間投与が完了した後も、核酸アナログの投与をさらに24週間継続してください。その後、HBe抗原が陰性であり、HBV DNA量が定量下限未満（20 IU/mL未満）かつHBs抗原が不検出（0.05 IU/mL未満）、及びALT値が基準値上限の2倍以下を示す患者では、核酸アナログの投与中止を検討することができます。
- 核酸アナログを投与中止する際は、国内のガイドライン等の最新情報も併せて確認し、併用薬剤の電子添文も参照してください。ただし、HIV/HBV重複感染患者に対しては、核酸アナログを含め継続している治療の変更等の検討にあたっては、HIV感染症の担当医と相談してください。
- 本剤治療によりHBVコントロールが持続される期間は明確ではなく、また、核酸アナログ治療中止後の肝炎再燃は、ときに重症化する危険性があります。核酸アナログを含め、HBVに対するすべての治療を中止した後も（治療中止から24週以上経過した後の期間も含め）、定期的にHBs抗原量、HBV DNA量等の測定を行ってください。

重要な特定されたリスクとその対策

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

- B型肝炎の治療によりALT増加が認められており、これ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います¹⁾。
- 本剤の作用機序に基づく、本剤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ります。
- 臨床試験でALT増加が認められ、ペピロビルセン投与期間中に中等度の肝障害^{*1}が2例 (B-Well 2試験^{*2}で1例、B-Clear試験^{*3}で1例) 報告されました。重度の肝障害^{*4}の報告はありませんでした。
- 本剤投与中及び投与後の規定の時期に、肝機能検査値 (ALT値及び総ビリルビン値) のモニタリングを実施してください。

*1 基準値上限の3倍以上のALT増加かつ基準値上限の2倍以上のビリルビン上昇 (直接ビリルビンが総ビリルビンの35%超)
*2 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (219288：B-Well 2試験)
*3 承認時評価資料：国際共同第Ⅱb相試験 (209668：B-Clear試験)
*4 上記の中等度の肝障害の定義を満たし、かつプロトロンビン-時間国際標準化比 (PT-INR) が1.5超で、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

主な症状

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、吐き気、嘔吐、かゆみ等

対処方法

肝機能検査値 (ALT値及び総ビリルビン値) のモニタリングを実施し、規定の基準に該当した場合には、モニタリングを強化し (→p.14「肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整」参照)、肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止に則り (→p.14「肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整」参照)、本剤を休薬あるいは永続的に投与中止してください。休薬の場合には、ALT値及び総ビリルビン値が規定の条件まで回復したら、本剤を再開してください (→p.16～17「肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整の流れ」参照)。

注意事項

本剤の投与によりALT値が上昇することがありますので、ALT値及び総ビリルビン値の測定を、本剤の投与開始前及び投与開始後に定期的に行ってください (→p.12～13「検査の必要性」参照)。

1) Chang ML, et al. J Hepatol. 2014; 61 (6): 1407-1417.

臨床試験におけるALT増加の発現状況

B-Well 1試験*及びB-Well 2試験の併合解析において、試験期間全体の72週までにペピロビルセン群で基準値上限の3倍以上のALT増加が認められた割合は、25% (298/1,221例) でした。

* 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (202009：B-Well 1試験)

ALT増加の発現状況・発現時期

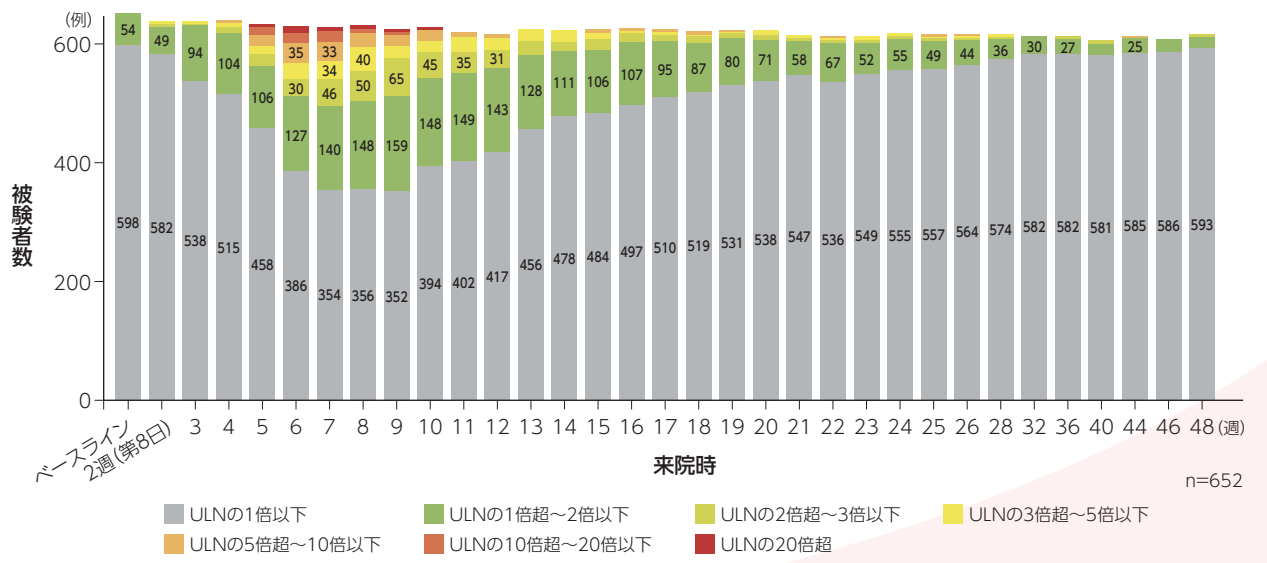
期間別にみたALT増加の発現状況を表1、ALT増加の程度別にみた被験者数の推移を図1・図2に示します。
基準値上限の3倍以上のALT増加が認められた割合は、ペピロビルセン投与中の1～12週に23% (282/1,211例)、ペピロビルセン投与中の13～24週に4% (50/1,188例)、ペピロビルセン投与後の25～48週に1%未満 (11/1,170例) と推移しました。最も高頻度に基準値上限の3倍以上のALT増加が認められた期間は5～10週でした。1～12週に基準値上限の10倍以上のALT増加が認められた割合は6% (74/1,211例)、13～24週になると、基準値上限の10倍以上のALT増加が認められた割合は1%未満 (1/1,188例) でした。

表1 ペピロビルセン群における期間別にみたALT増加の発現状況

	試験期間全体 (1～72週) (n=1,221)	ペピロビルセン群 (n=1,223)		
		ペピロビルセン投与期間		核酸アナログ 単独投与期間
		1～12週 (n=1,211)	13～24週 (n=1,188)	25～48週 (n=1,170)
ALT≥3×ULN	298 (25)	282 (23)	50 (4)	11 (<1)
ALT≥5×ULN	171 (14)	163 (13)	13 (1)	4 (<1)
ALT≥8×ULN	103 (9)	99 (8)	3 (<1)	1 (<1)
ALT≥10×ULN	76 (6)	74 (6)	1 (<1)	1 (<1)
ALT≥20×ULN	25 (2)	25 (2)	0	0

ULN：基準値上限 例数 (%)

図1 ペピロビルセン群におけるALT増加の程度別にみた被験者数の推移：B-Well 1試験



ULN：基準値上限

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の
確認事項

投与中の
注意事項

投与後の
注意事項

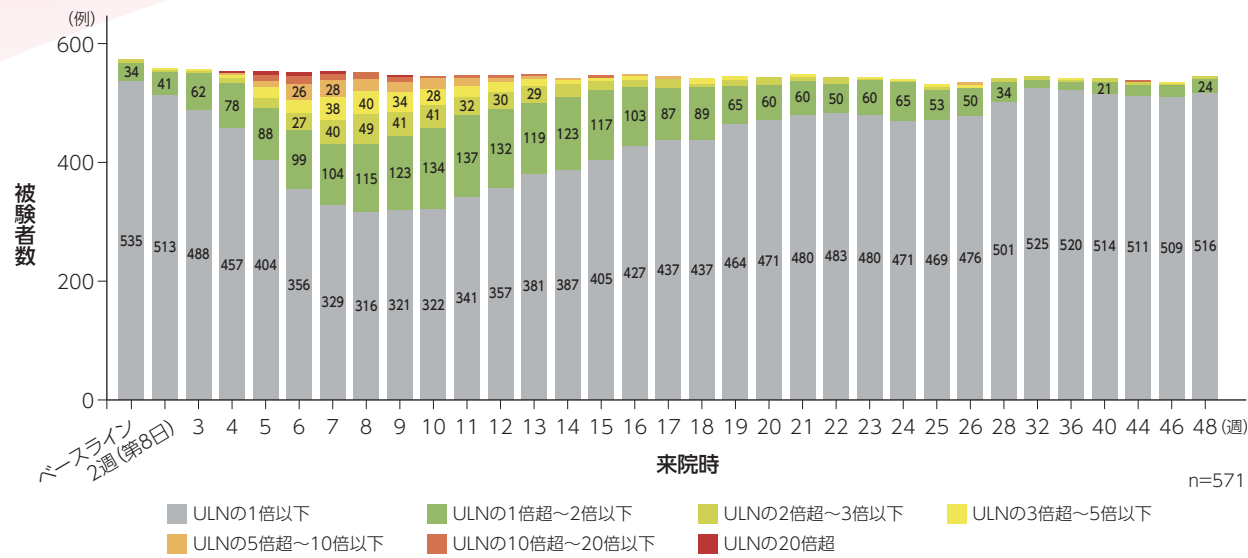
重要な特定された
リスクとその対策

重要な潜在的
リスクとその対策

臨床試験成績

重要な特定されたリスクとその対策

図2 ベピロビルセン群におけるALT増加の程度別にみた被験者数の推移：B-Well 2試験

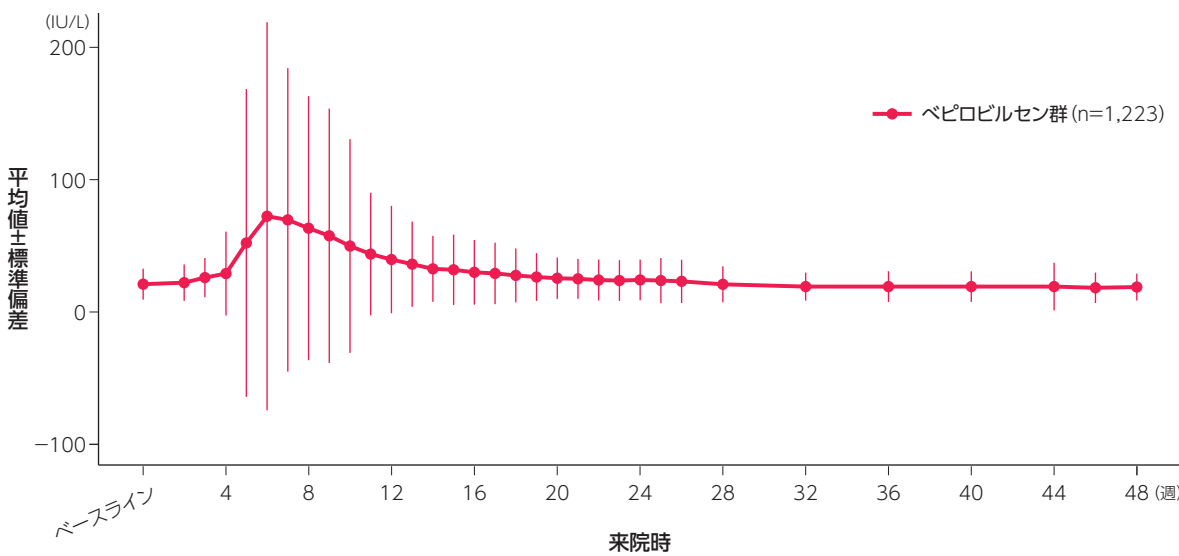


ULN：基準値上限

ALT値の推移

24週間のベピロビルセン投与期間中、及びその後の経過観察中に、ALT値の平均値は図3のように推移しました。

図3 ALT値の平均値の推移



ALT値の平均値は、検査値が得られた被験者のデータに基づいて算出しており、ALT増加が認められなかった被験者のデータが含まれている。

本剤の使用にあたっては、最新の電子添文を参照してください。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
8.3 本剤の投与によりALT値が上昇することがあるので、生化学的検査 (ALT及び総ビリルビン) を本剤の投与開始前に行い、投与開始後12週間までは毎週、投与開始後24週間までは2週間に1回、その後は投与開始後28、36及び48週目に定期的に行うこと。肝機能検査値の異常により本剤の用量を調節した場合、及びALT値が基準値上限の10～12倍未満かつ総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍未満の場合は、ALT値の低下傾向が認められるまで生化学的検査を週2回行うこと。ALT値の上昇はHBs抗原量の低下と関連する可能性があるため、ALT値の上昇の原因を特定する必要がある場合にはHBs抗原定量検査の実施を検討すること。[7.5参照]

中等度・重度の肝障害の発現

B-Well 1試験及びB-Well 2試験の併合解析では、ベピロビルセン投与中 (1～24週) に1例で中等度の肝障害*1が認められ、ベピロビルセンを投与中止しました。重度の肝障害*2を認めた症例は、ありませんでした。

*1 基準値上限の3倍以上のALT増加かつ基準値上限の2倍以上のビリルビン上昇 (直接ビリルビンが総ビリルビンの35%超)
*2 上記の中等度の肝障害の定義を満たし、かつプロトロンビン-時間国際標準化比 (PT-INR) が1.5超で、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

薬剤性肝障害の発現

試験期間全体の72週間において、ベピロビルセン群でALT増加に該当する事象*1が29% (360/1,223例) に認められましたが、薬剤性肝障害と判定される事象*2は認められませんでした。

*1 MedDRA標準検索式 (広域)「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」、MedDRA基本語「B型肝炎」
*2 本試験では外部委員会として肝臓学の専門家で構成される肝判定委員会を設置しており、同委員会が肝事象の原因として最も可能性の高いものを専門的に評価して判定した。

肝機能検査値に基づく休薬及び投与中止を含む処置

B-Well 1試験及びB-Well 2試験の併合解析では、ベピロビルセン投与中 (1～24週) に、6% (76/1,223例) が、試験中における肝機能検査値に基づく肝モニタリングの強化、休薬又は投与中止の基準 (→p.44「肝機能検査値に基づく本剤の休薬、減量及び中止基準」参照) に該当しました。これらの事象はいずれも1～12週に発現していました。
ベピロビルセン投与中 (1～24週) における、肝機能検査値に基づく休薬及び投与中止を含む処置と転帰を表2に示します。B-Well 1試験及びB-Well 2試験の併合解析では、ベピロビルセン群において、1%未満 (4/1,223例) の被験者が投与中止に至りましたが、いずれの事象も回復が認められました。ベピロビルセン群において、4% (53/1,223例) は投与中止には至らなかったものの休薬に至りましたが、いずれの事象も回復が認められました。

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクとその対策

重要な潜在的リスクとその対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクとその対策

重要な潜在的リスクとその対策

臨床試験成績

表2 ベピロビルセン投与中（1～24週）の肝機能検査値に基づく休薬及び投与中止を含む処置と転帰

	ベピロビルセン群 (n=1,223)
投与中止／休薬／肝モニタリング強化	76 (6)
投与中止	4 (<1)
転帰*1	
回復	3/4
未回復	1/4*4
投与再開／再投与	
なし	4/4
あり	0/4
休薬*2	53 (4)
転帰*1	
回復	53/53
未回復	0/53
肝モニタリング強化*3	19 (2)
転帰*1	
回復	19/19
未回復	0/19

例数 (%) 又は例数/例数

*1 「回復」は、ALTが連続2回の来院で基準値上限の3倍未満となった場合、又は投与中止となりその後のデータが得られていない場合には1回の来院でALTが基準値上限の3倍未満となった場合と定義した。「未回復」には、転帰不明も含まれる。事象の回復状況の評価には、投与終了後の記録も含めた。

*2 投与中止には至らなかったが休薬に至った例。

*3 休薬／投与中止には至らなかったが、肝機能検査値のモニタリング頻度を変更した例。

*4 未回復例として集計された1例は、元データである症例報告書では事象の転帰として「回復」が選択されなかったが、実際には関連の事象が回復したことが報告されている。

本表は、症例報告書において肝イベント基準により休薬又は投与中止と記録された症例に基づき作成した。

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の
確認事項

投与中の
注意事項

投与後の
注意事項

重要な特定された
リスクとその対策

重要な潜在的
リスクとその対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の
確認事項

投与中の
注意事項

投与後の
注意事項

重要な特定された
リスクとその対策

重要な潜在的
リスクとその対策

臨床試験成績

重要な特定されたリスク

重篤な炎症反応及び免疫関連事象

- 本剤は 2'-MOE ASO に分類され、そ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ます¹⁾。
- B-Well 試験 (B-Well 1 試験^{*1} 及び B-Well 2 試験^{*2} の併合解析) において血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用^{*3} に該当する事象が認められました。本剤と関連する薬剤性血管損傷の可能性があり投与中止に至った事象が 8 例報告され、このうちの 2 例は重篤例でした。
- 血管炎／免疫関連事象の徴候又は症状があらわれ、他の要因が特定されない場合は本剤の投与を中止してください。

*1 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (202009：B-Well 1 試験)
*2 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (219288：B-Well 2 試験)
*3 MedDRA 標準検索式 (広域)「血管炎」及び「過敏症」、MedDRA 高位語「免疫反応蛋白検査 NEC」、MedDRA 標準検索式「免疫介在性障害／自己免疫障害」

主な症状

発熱、倦怠感、体重減少等の非特異的な全身症状に加え、障害された臓器・血管により、種々の特異的な症状があらわれます。

対処方法

血管炎／免疫関連事象の徴候又は症状があらわれ、他の要因が特定されない場合は本剤の投与を中止してください。

注意事項

- 以下の患者は、炎症及び免疫関連反応があらわれやすいため、本剤投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮してください。
- ・臓器移植を受けた患者
 - ・自己免疫性肝炎患者
 - ・血管炎の既往歴又は血管炎に関連する疾患 (全身性エリテマトーデス、クリオグロブリン血症、関節リウマチ等) のある患者
 - ・HBV への免疫応答に関連する肝外合併症 (ネフローゼ症候群、糸球体腎炎等) が疑われる患者又はその既往歴のある患者

1) Henry SP, et al. Toxicologic properties of 2'-O-methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animals and man. In: Crooke ST, ed. Antisense Drug Technology: Principles, Strategies and Applications. 2nd ed. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2008: 327-363

臨床試験における薬剤性血管損傷及びその他の免疫関連事象の発現状況

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の併合解析において、試験期間全体の 72 週までに血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用に該当する事象が認められたのは、ベピロビルセン群では 37% (450/1,223 例) でした。

試験中における、薬剤性血管損傷及び補体に関連する事象に基づく休薬又は投与中止の基準 (→p.45「補体活性化及び薬剤性血管損傷に関連する本剤の休薬、中止基準」参照) に該当した潜在的な薬剤性血管損傷の割合は、1%未満 (10/1,223 例) でした。皮膚生検を実施した 2 例では、組織学的検査により白血球破砕性血管炎の特徴が認められました。投与中止基準に該当した薬剤性血管損傷及び補体に関連する事象が認められた 9 例の詳細を表 1 に示します。このうち 8 例が薬剤性血管損傷の可能性が高いと判断されました。

表 1 投与中止基準に該当した薬剤性血管損傷及び補体に関連する事象が認められた症例 (9 例) の詳細

有害事象	初回投与から発現までの期間 (日)	重篤性	ベピロビルセンとの関連性	投与判断	転帰	血管炎の診断
関節リウマチ	20	非重篤	関連あり	投与中止	未回復	否定
血管炎	19	非重篤	関連あり	投与中止	回復	診断
皮膚血管炎	15	重篤	関連あり	投与中止	回復 (後遺症あり)	診断
関節痛	27	非重篤	関連あり	投与中止	回復	診断
点状出血	15	非重篤	関連あり	投与中止	回復	診断
皮膚血管炎	94	非重篤	関連あり	投与中止	回復	診断
血管性紫斑病	50	非重篤	関連あり	投与中止	回復	診断
血管炎	8	重篤	関連あり	投与中止	回復 (後遺症あり)	診断
血管損傷	17	非重篤	関連あり	投与中止	回復	診断

投与中止に至った重篤な薬剤性血管損傷の発現

試験期間全体の 72 週間において、薬剤性血管損傷の可能性がありベピロビルセンの投与中止に至った事象が 8 例報告され、このうちの 2 例が重篤であり、内訳は 1 例が皮膚血管炎、もう 1 例が血管炎でした。

重篤な皮膚血管炎が認められた 1 例では、ベピロビルセンの初回投与から 3 週間後に浮腫、関節痛、紫斑病変を含む血管炎の徴候及び症状が発現し、CRP 上昇、補体 C4 低下、リウマトイド因子陽性が認められました。当初は非重篤な有害事象として報告されましたが、その後、皮膚病変部位に下肢蜂巣炎の合併症が発現し、抗生剤による治療及び外科的デブリードマンのため入院に至りました。症状はベピロビルセンの投与中止及びコルチコステロイドの投与開始により消失しました。皮膚生検においては、白血球破砕性血管炎の特徴が示されました。

他方の重篤な血管炎が認められた 1 例では、3 回目のベピロビルセン投与後に、呼吸困難、浮腫、そう痒、発熱、紅斑を含む症状が発現しました。休薬し経口プレドニゾンを投与したところ改善がみられましたが、原因は不明でした。この症例では CRP 上昇、補体 C4 低下、リウマトイド因子陽性が認められました。

☑ 薬剤性血管損傷及び補体に関連する事象に基づく休薬及び投与中止を含む処置

薬剤性血管損傷及び補体に関連する事象に基づく休薬又は投与中止の基準に該当したのは、ベピロビルセン投与中の1～12週において8/1,223例(1%未満)であり、いずれの症例も投与再開はされませんでした。ベピロビルセン投与中の13～24週では、同基準に該当したのは2/1,223例(1%未満)であり、このうち1例は休薬基準に該当しましたが、投与中止基準には該当しませんでした。薬剤性血管損傷に関連する事象はベピロビルセン投与中止後に、介入(経口コルチコステロイド等)の有無にかかわらずいずれも回復が認められました。

☑ 重篤な免疫関連事象の発現

ベピロビルセン群において、重篤な免疫関連事象が3例報告されました(表2)。

表2 重篤な免疫関連事象が認められた症例(3例)の詳細

有害事象	初回投与から発現までの期間(日)	重篤性	ベピロビルセンとの関連性	投与判断	転帰
IgA腎症	19	重篤	関連あり	投与中止	回復／未回復*
自己免疫性溶血性貧血	166	重篤	関連あり	投与中止	未回復
免疫介在性血小板減少症	48	重篤	関連あり	投与中止	回復

*本例はIgA腎症と診断され、ベピロビルセンを中止し一旦回復と報告されたが、IgA腎症は完全な治癒に至らず、最終的に未回復と判断された。

重要な特定されたリスク

血小板減少症

(→p.34～37「血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血」参照)

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の
確認事項

投与中の
注意事項

投与後の
注意事項

重要な特定された
リスクとその対策

重要な潜在的
リスクとその対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の
確認事項

投与中の
注意事項

投与後の
注意事項

重要な特定された
リスクとその対策

重要な潜在的
リスクとその対策

臨床試験成績

重要な潜在的リスク

血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血

- 他の 2'-MOE ASO において、血小板数の減少との関連が認められています¹⁾。
- 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すが、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ます²⁾。
- B-Well 試験 (B-Well 1 試験^{*1} 及び B-Well 2 試験^{*2} の併合解析) において血小板減少症^{*3} に該当する事象の発現が認められました。
- 本剤投与中及び投与後の規定の時期に血小板数のモニタリングを実施し、異常な出血の徴候や脳出血が疑われる症状に注意してください。

*1 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (202009：B-Well 1 試験)
*2 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (219288：B-Well 2 試験)
*3 MedDRA 標準検索式 (広域)「造血障害による血小板減少症」、MedDRA 標準検索式「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」

主な症状

悪化した場合には異常な出血の徴候 (四肢の紫斑、点状出血、口腔内粘膜出血、鼻出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、血尿、紫斑をはじめとする皮膚、粘膜の各種出血症状等) や脳出血が疑われる症状 (吐き気、めまい、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害) があらわれることがあります。

対処方法

- ・血小板数のモニタリングを実施し、規定の基準に該当した場合には、モニタリングを強化し (→p.15「血小板数による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整」参照)、血小板数による本剤の休薬又は投与中止に則り (→p.15「血小板数による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整」参照)、本剤を休薬あるいは永続的に投与中止してください。休薬の場合には、血小板数が規定の条件まで回復したら、本剤を再開してください (→p.18～19「血小板数による本剤の休薬又は投与中止／検査頻度の調整の流れ」参照)。
- ・血小板減少症の徴候や症状があらわれた場合は、本剤を休薬し、速やかに血小板数を測定してください。

注意事項

- ・本剤の投与により血小板減少があらわれることがありますので、血小板数の測定を本剤の投与開始前及び投与開始後に定期的に行い (→p.12～13「検査の必要性」参照)、患者の状態を観察してください。
- ・異常な出血の徴候や脳出血が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。

1) Chi X, et al. Drug Discov Today. 2017; 22 (5): 823-833.
2) Benson MD, et al. N Engl J Med. 2018; 379 (1): 22-31. 利益相反：著者には、グラクソ・スミスクライン (株) が講演料・個人報酬等を支払った者が含まれる。

臨床試験における血小板数異常の発現状況

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の併合解析において、血小板数異常の発現状況は表 1 のとおりでした。ベピロビルセン群において、試験期間全体の 72 週までに、血小板数が $100 \times 10^9 / L$ 未満に減少した被験者は 10% (119/1,223 例)、 $75 \times 10^9 / L$ 未満に減少した被験者は 2% (22/1,223 例)、 $50 \times 10^9 / L$ 未満に減少した被験者は 1% 未満 (2/1,223 例) でした。ベピロビルセン投与中 (1～24 週) の血小板数異常の持続性をみると、血小板数の $100 \times 10^9 / L$ 未満への減少を認め、次の来院時でも十分な回復がなく 2 回以上の連続した来院時に減少が認められたのは 3% (33/1,223 例) であったのに対し、いずれかの来院時に血小板数の $100 \times 10^9 / L$ 未満への減少を認めたのは 8% (100/1,223 例) でした。

表 1 ベピロビルセン群における血小板数異常の発現状況

	ベピロビルセン群 (n=1,223)		
	試験期間全体 (1～72 週)	1～12 週	13～24 週
いずれかの来院時			
血小板数 $< 100 \times 10^9 / L$	119 (10)	15 (1)	97 (8)
血小板数 $< 75 \times 10^9 / L$	22 (2)	6 (< 1)	14 (1)
血小板数 $< 50 \times 10^9 / L$	2 (< 1)	2 (< 1)	0
2 回以上連続した来院時			
血小板数 $< 100 \times 10^9 / L$	44 (4)	6 (< 1)	31 (3)
血小板数 $< 75 \times 10^9 / L$	5 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
1 回以上の非連続の来院時			
血小板数 $< 100 \times 10^9 / L$	51 (4)	2 (< 1)	33 (3)
血小板数 $< 75 \times 10^9 / L$	4 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

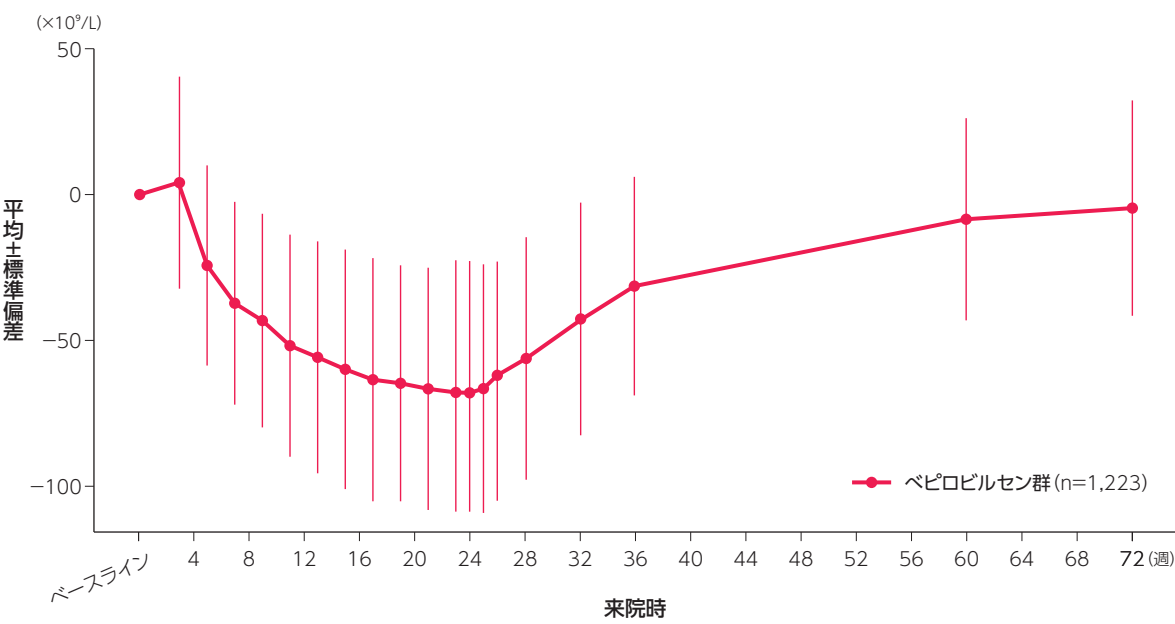
例数 (%)

重要な潜在的风险とその対策

血小板数の推移

24週間のベピロビルセン投与期間中、及びその後の経過観察中に、血小板数のベースラインからの平均変化量は図のように推移しました。ベピロビルセン群では、24週時に血小板数のベースラインからの平均変化量は $-67.8 \times 10^9/L$ となり、最も低い値を示しました。

血小板数のベースラインからの平均変化量の推移



p.34の対処方法及び注意事項をご参照ください。
本剤の使用にあたっては、最新の電子添文を参照してください。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
8.5 本剤の投与により血小板減少があらわれることがあるので、血小板数を本剤の投与開始前に測定し、投与開始後24週間までは2週間に1回、その後は投与開始後28週目に定期的に測定し、患者の状態を観察すること。血小板数に基づいて、表1を参考に適切な処置を行うこと。血小板減少症の徴候や症状があらわれた場合は、本剤を休薬し、速やかに血小板数を測定すること。[2.3、7.5、8.6、9.1.2、10.2、11.1.5参照]

「表1」については電子添文8.5項の表1を参照ください。

重篤な血小板減少症の発現

試験期間全体の72週間において、ベピロビルセン群で重篤な血小板減少症が2/1,223例(1%未満)に認められました。1例は、免疫介在性血小板減少症が原因であった可能性が高く、血小板数の最低値は $8 \times 10^9/L$ でした。血小板数は当初、血小板輸血後にわずかに増加し、コルチコステロイドの投与開始後、数日で回復が認められました。他方の1例は、血小板数の最低値は $42 \times 10^9/L$ で、免疫介在性の血小板破壊に典型的な症状ではありませんでした。

血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血の発現

試験期間全体の72週間において、ベピロビルセンと関連のある臨床的に重要な出血事象は報告されませんでした。

血液学的検査値に基づく休薬及び投与中止を含む処置

ベピロビルセン投与中(1~24週)における、血液学的検査値に基づく休薬及び投与中止を含む処置と転帰を表2に示します。
ベピロビルセン投与中(1~24週)に、10%(120/1,223例)が血液学的検査値に基づく休薬又は投与中止の基準に該当しました。
ベピロビルセン群において、9%(114/1,223例)の被験者が休薬に至り、投与中止に至ったのは1%未満(8/1,223例)でした。血液学的検査値に基づき休薬又は投与中止した症例のうち、116/120例(97%)は試験終了時に血小板数の $100 \times 10^9/L$ 以上への回復が認められ、4/120例(3%)は未回復でした。

表2 ベピロビルセン投与中(1~24週)の血液学的検査値に基づく休薬及び投与中止を含む処置と転帰

	ベピロビルセン群 (n=1,223)
休薬/投与中止	120 (10)
休薬	114 (9)
血小板数 $75 \times 10^9/L$ 以上 $100 \times 10^9/L$ 未満	106/114
血小板数 $50 \times 10^9/L$ 以上 $75 \times 10^9/L$ 未満、かつ抗血小板抗体陰性	8/114
投与中止	8 (<1)
血小板数 $50 \times 10^9/L$ 以上 $75 \times 10^9/L$ 未満、かつ抗血小板抗体陽性	6/8
血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満	2/8
試験終了時の転帰*	
例数	120
回復	116/120 (97)
未回復	4/120 (3)

例数 (%)
* 「回復」は、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上に回復した場合と定義した。「未回復」には、転帰不明も含まれる。
本表は、症例報告書において血液学的プロトコール基準により休薬又は投与中止と記録された症例に基づき作成した。

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクと
その対策

重要な潜在的リスクと
その対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクと
その対策

重要な潜在的リスクと
その対策

臨床試験成績

重要な潜在的リスク

薬剤性腎障害

- 他の2'-MOE ASOの臨床試験において、急性腎障害、腎機能障害及び糸球体腎炎が報告されています。
- B-Well試験 (B-Well 1試験^{*1}及びB-Well 2試験^{*2}の併合解析) において本剤と関連する重篤な腎損傷^{*3}に該当する事象は認められませんでした。腎損傷に該当する事象の発現が認められています。
- 本剤投与中及び投与後の規定の時期に、腎機能検査値 (eGFR値、尿蛋白及びUACR) のモニタリングを実施してください。

*1 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (202009：B-Well 1試験)
*2 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (219288：B-Well 2試験)
*3 MedDRA標準検索式 (広域)「急性腎不全」、MedDRA基本語「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」

主な症状

尿量減少、乏尿、一過性多尿、発疹、浮腫、倦怠感等

対処方法

腎機能検査値 (eGFR値、尿蛋白及びUACR) のモニタリングを実施し、eGFR値の投与開始前の値から30%超の低下が2回連続して確認された、又はUACRが規定の基準に該当した場合には、モニタリングを強化し (→p.15「腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止/検査頻度の調整」参照)、腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止に則り (→p.15「腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止/検査頻度の調整」参照)、本剤を休薬あるいは永続的に投与中止してください。休薬の場合には、eGFR値が規定の条件まで回復する、あるいはUACRが規定の条件まで回復する又は別の原因が特定されたら、本剤を再開してください (→p.20～21「腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止/検査頻度の調整の流れ」参照)。

注意事項

- ・本剤の投与によりeGFR値が低下することがありますので、本剤の投与開始前にeGFR値及びUACRの測定を行い、投与開始後はeGFR値及び尿蛋白の測定を定期的に行ってください (→p.12～13「検査の必要性」参照)。
- ・糸球体腎炎が疑われる又は確定診断された場合は、免疫抑制療法の早期開始を考慮してください。

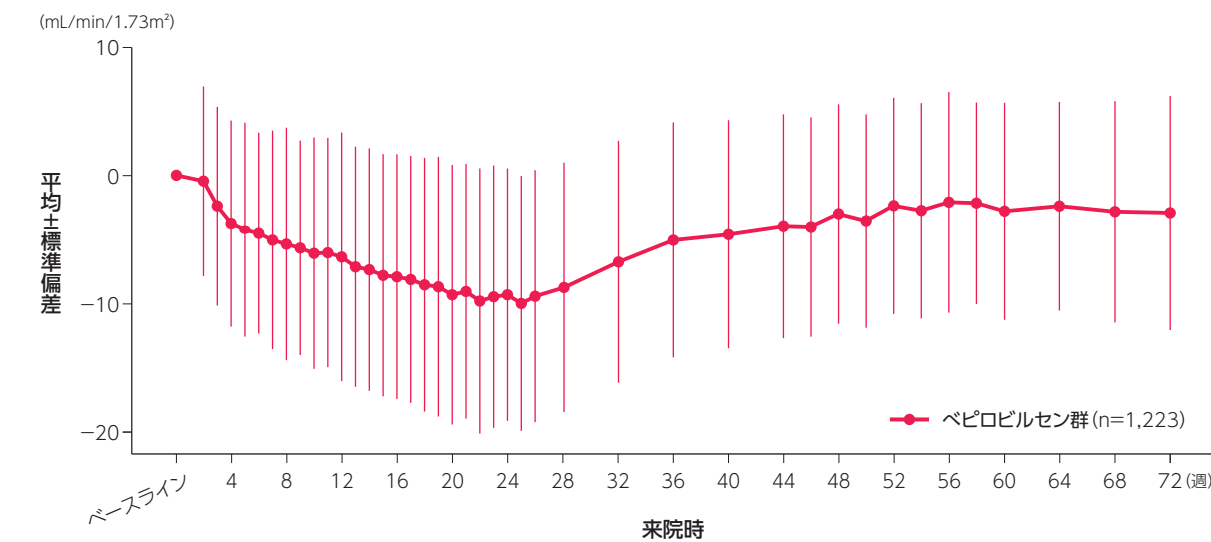
臨床試験における腎損傷の発現状況

B-Well 1試験及びB-Well 2試験の併合解析において、試験期間全体の72週までに腎損傷に該当する事象が認められたのは、ベピロビルセン群では18% (218/1,223例) でした。

☑ eGFR値の推移

24週間のベピロビルセン投与期間中、及びその後の経過観察中に、eGFR値のベースラインからの平均変化量は図のように推移しました。ベピロビルセン群では、25週時にeGFR値のベースラインからの平均変化量は-10.0 mL/min/1.73m²となり、最も低い値を示しました。

図 eGFR値のベースラインからの平均変化量の推移



eGFR値は体表面積で補正した血清クレアチニン値から算出した

本剤の使用にあたっては、最新の電子添文を参照してください。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.7 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の投与後に腎毒性が報告されている。本剤の投与によりeGFR値が低下することがあるので、投与開始前に生化学的検査 (eGFR及び尿中アルブミン/クレアチニン比) を行うこと。本剤の投与開始後24週間まではeGFR値の測定を2週間に1回、尿検査 (尿蛋白) を4週間に1回定期的に行い、その後はeGFR値の測定及び尿検査を投与開始後28及び36週目に行うこと。尿検査で異常が認められた場合は、尿中アルブミン/クレアチニン比を測定すること。糸球体腎炎が疑われる又は確定診断された場合は、免疫抑制療法の早期開始を考慮すること。生化学的検査値の異常により本剤の用量を調節した場合は、eGFR値及び尿中アルブミン/クレアチニン比が安定化するまで投与前のレベルに回復するまで生化学的検査を毎週行うこと。[7.5、9.2.1、10.2参照]

☑ 日本及び他国の被験者におけるベースラインのeGFR値*

本試験において、日本と他国では適用されたeGFR値の算出式が異なり、日本は日本腎臓学会eGFR推算式 (JSN-CKDI式)、他国ではChronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 式が用いられました。ベースラインのeGFR絶対値 (中央値) は、日本の被験者では83.25 mL/min/1.73m²、他国の被験者では103.00 mL/min/1.73m²でした。割付群、試験、ベースラインeGFR値、年齢、高血圧の有無、ベースラインの核酸アナログの種類、ベースライン体重及び国を共変量とした反復測定混合線形モデルにより検討した結果、24週時におけるeGFR値のベースラインからの変化量の推定値 [最小二乗平均値 (95%信頼区間)] は、日本では-7.66 (-8.68, -6.65) mL/min/1.73m²、他国では-5.26 (-5.76, -4.77) mL/min/1.73m²でした。

*本試験の対象は、治験実施計画書の組入れ基準に基づいて、スクリーニング時のeGFR値が60 mL/min/1.73m²超の被験者であった。

重要な潜在的风险とその対策

重篤な腎損傷の発現

試験期間全体の72週間において、重篤な腎損傷に該当する事象として、急性腎障害が1例に報告されましたが、ペピロビルセンとの関連はないと判断されました。急性糸球体腎炎の報告はありませんでした。

腎損傷の発現

試験期間全体の72週間において、ペピロビルセンと関連すると判断される腎損傷に該当する事象が14% (177/1,223例) で認められました。

腎機能検査値に基づく休薬及び投与中止を含む処置

ペピロビルセン投与中 (1~24週) に、3% (35/1,223例) が腎機能検査値に基づく休薬の基準 (→p.45「腎機能検査値に基づく本剤の休薬、中止基準」参照) に該当しました。腎機能検査値に基づく投与中止の基準 (→p.45「腎機能検査値に基づく本剤の休薬、中止基準」参照) に該当した被験者はありませんでした。

ペピロビルセン投与中 (1~24週) における、腎機能検査値に基づく休薬及び投与中止を含む処置と転帰を表に示します。ペピロビルセン群では、休薬に至った被験者の80% (28/35例) でeGFR値のベースラインに対する30%超低下が2週間以上連続して持続し、29% (10/35例) でUACR 500 mg/g以上が2週間以上連続して持続しました。

1~12週及び13~24週における発現に分けると、ペピロビルセン群において休薬に至った被験者は、1~12週が1%未満 (9/1,223例)、13~24週が2% (29/1,223例) で、このうちeGFR値のベースラインに対する30%超低下が2週間以上連続して持続した割合は、1~12週が56% (5/9例)、13~24週が86% (25/29例) でした。一方、UACR 500 mg/g以上が2週間以上連続して持続した割合は、1~12週が44% (4/9例)、13~24週が21% (6/29例) でした。

表 ペピロビルセン投与中 (1~24週) の腎機能検査値に基づく休薬及び投与中止を含む処置と転帰

	ペピロビルセン群 (n=1,223)
休薬／投与中止	35 (3)
投与中止	0
UACRが2000 mg/g以上で、急性糸球体腎炎が確定又は疑われる	0
腎機能検査値に基づく休薬の基準に該当	35 (3)
UACR 500 mg/g以上が2週間以上連続して持続	10/35
eGFR値のベースラインに対する30%超低下が2週間以上連続して持続	28/35
UACRが2000 mg/g以上で、急性糸球体腎炎は確定されない又は疑われない	3/35
試験終了時の転帰*	
例数	35
回復	34/35
未回復	1/35

* 「未回復」には、転帰不明も含まれる。
本表は、症例報告書において腎臓に関するプロトコール規定基準に基づき、休薬又は投与中止と記録された症例に基づき作成した。

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクと
その対策

重要な潜在的风险と
その対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクと
その対策

重要な潜在的风险と
その対策

臨床試験成績

臨床試験成績 (B-Well 1試験及びB-Well 2試験の併合解析)

試験概要

試験デザイン	多施設、国際共同、第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験
対 象	核酸アナログによる基礎治療を受けており、ベースラインのHBs抗原量≤ 3000 IU/mLのHBV持続感染者で、以下の選択基準を満たし除外基準に該当しない者 登録患者1,838例 (B-Well 1試験：981例、B-Well 2試験：857例) ・ベピロビルセン群1,224例 (B-Well 1試験：653例、B-Well 2試験：571例) ・プラセボ群614例 (B-Well 1試験：328例、B-Well 2試験：286例) 安全性主要解析対象集団*1,834例 (B-Well 1試験：978例、B-Well 2試験：856例) ・ベピロビルセン群1,223例 (B-Well 1試験：652例、B-Well 2試験：571例) ・プラセボ群611例 (B-Well 1試験：326例、B-Well 2試験：285例) *B-Well 1試験及びB-Well 2試験において無作為化され、試験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者から得られた併合データ 〈主な選択基準〉 ・スクリーニングの6ヵ月以上前からHBV持続感染が確認されており、核酸アナログ治療を受けている成人 (18歳以上) ・血漿又は血清HBs抗原量>100 IU/mLかつ≤ 3000 IU/mL ・現在、安定した核酸アナログ治療を受けている (スクリーニングの6ヵ月以上前から核酸アナログ治療のレジメンの変更がなく、試験期間中も変更する予定がない) ・血漿又は血清HBV DNA量が十分に抑制されている (HBV DNA量<90 IU/mL) ・ALT値$\leq 2\times$基準値上限 〈主な除外基準〉 ・C型肝炎ウイルス (治癒後12ヵ月未満含む)、HIV又はD型肝炎ウイルス (HDV) (HDV抗体陽性で定義) の重複感染 ・肝硬変の既往歴又はその疑い、及び／又は肝硬変のエビデンス ・eGFR値≤ 60 mL/min/1.73m²
方 法	試験期間 1週 ベピロビルセン、 プラセボ 投与開始 24週 ベピロビルセン、 プラセボ 投与終了 48週 核酸アナログ 中止の 可否を判定 72週 効果の判定 (主要評価項目) 96週 核酸アナログ治療中で HBs抗原量 ≤ 3000 IU/mLの HBV持続感染者 R[†] 2:1 【ベピロビルセン群】 核酸アナログ +ベピロビルセン 核酸アナログ単独 核酸アナログ中止 → 効果持続の観察 核酸アナログ継続 【プラセボ群】 核酸アナログ +プラセボ 核酸アナログ単独 核酸アナログ中止 → 効果持続の観察 核酸アナログ継続 R[†]：無作為化 [HBs抗原量 ($>100\sim\leq 1000$ IU/mL 又は >1000 IU/mL$\sim\leq 3000$ IU/mL) により層別] 適格な被験者を、スクリーニング時のHBs抗原量 ($>100\sim\leq 1000$ IU/mL又は$>1000\sim\leq 3000$ IU/mL) に基づき層別化し、ベピロビルセン300 mgを投与するベピロビルセン群又はプラセボを投与するプラセボ群に2:1の比で無作為に割り付けた。 試験期間は以下の4つの期間が含まれた。 ①二重盲検投与期 (1～24週)：ベピロビルセン又はプラセボを既存の核酸アナログと併用投与した。ベピロビルセン又はプラセボは、最初の2週間は週2回 (負荷投与)、その後は週1回皮下投与した。

方 法

- ②核酸アナログ単独療法期 (25～48週)：核酸アナログ単独療法を継続した。この観察期間にはベピロビルセンのウォッシュアウトも含まれた。核酸アナログ単独療法期の終了時 (48週) には、46週目来院時までの臨床検査の結果を用いて、核酸アナログ治療中止基準*の適格性に加えウイルスの状態を評価した。
- ③核酸アナログ治療中止期又は核酸アナログ治療継続期 (48～72週)：事前に規定した核酸アナログ治療中止基準*に基づき、被験者は核酸アナログ治療を中止又は48週後も継続した。
- ・核酸アナログ治療中止：適格な被験者は核酸アナログ治療を中止し、すべてのHBV治療を中止してさらに24週間 (72週まで) 観察した。
 - ・核酸アナログ治療継続：不適格な被験者は核酸アナログ治療を継続し、72週まで観察した。
- ④持続性評価期 (72～96週)：48週で核酸アナログ治療を中止した被験者を96週までモニタリングし、治療効果の持続性を評価した。
- *次の全項目を満たすこと：①ベピロビルセン又はプラセボ投与終了時のHBs抗原の不検出かつHBV DNA量 $<$ 定量下限が、レスキュー薬なしで46週まで持続、②48週の来院まで安定した核酸アナログ治療を継続、③46週の来院でALT値 $\leq 2\times$ 基準値上限、④46週の来院でHBe抗原陰性、⑤36週に肝硬変が認められない。

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の
確認事項

投与中の
注意事項

投与後の
注意事項

重要な特定された
リスクとその対策

重要な潜在的
リスクとその対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の
確認事項

投与中の
注意事項

投与後の
注意事項

重要な特定された
リスクとその対策

重要な潜在的
リスクとその対策

臨床試験成績

試験中におけるベピロビルセンの休薬、減量及び中止基準

肝機能検査値に基づく本剤の休薬、減量及び中止基準

肝機能検査値	ベピロビルセンの休薬、減量及び中止
10×ULN≤ALT値<12×ULN かつビリルビン値≤1.5×ULN、 かつ入手可能な場合はPT-INR≤1.5	週2回のモニタリングを行う。追加の臨床検査を行う。4週間を超えてALT値≥10×ULNとなった場合、永続的に投与を中止する。
ALT値≥12×ULN かつビリルビン値≤1.5×ULN、 かつ入手可能な場合はPT-INR≤1.5	休薬し、週2回のモニタリングを行う。追加の臨床検査を行う。 ALT値<10×ULNに回復した場合、投与を再開する。 ✓150 mg週1回投与で再開し、300 mgへの増量はメディカルモニターと合意して行う。 以下のいずれかに該当した場合、永続的に投与を中止する。 ✓4週間を超えてALT値≥10×ULN ✓投与再開後にALT値≥12×ULN
ALT値≥3×ULN かつ1.5×ULN<ビリルビン値≤2×ULN (直接ビリルビン>35%)、 かつ入手可能な場合はPT-INR≤1.5	休薬し、週2回のモニタリングを行う。追加の臨床検査を行う。 ビリルビン値<1.5×ULNに回復した場合、投与を再開する。 ✓150 mg週1回投与で再開し、300 mgへの増量はメディカルモニターと合意して行う。 投与再開後に再度以下に該当した場合に、永続的に投与を中止する。 ✓1.5×ULN<ビリルビン値≤2×ULN (直接ビリルビン値>35%)
ALT値≥3×ULNかつ以下のいずれかに該当する場合 ✓ビリルビン値>2×ULN (直接ビリルビン>35%) ✓肝炎症状の発現又は悪化に関連 ✓かつ入手可能な場合はPT-INR>1.5	永続的に投与を中止し、ALT値が安定するまで週2回のモニタリングを行う。追加の臨床検査を行う。

ULN：基準値上限、PT-INR：プロトロンビン時間・国際標準化比

補体活性化及び薬剤性血管損傷に関連する本剤の休薬、中止基準

補体活性化及び薬剤性血管損傷に関連する事象	ベピロビルセンの休薬及び中止
補体活性化又は薬剤性血管損傷の可能性のある徴候又は症状が発現 ✓鎮痛薬のみで回復しない持続性関節痛、末梢性ニューロパチー、血管炎性／紫斑性皮疹又は腎障害の徴候の新規発現等	休薬する。
バイオマーカーの変化又は持続性にかかわらず、以下の臨床的後遺症が疑われる場合 ✓補体活性化、薬剤性血管損傷、血管炎又は自己免疫疾患の臨床的後遺症	永続的に投与を中止する。

血小板数に基づく本剤の休薬、中止基準

血小板数 (/mm ³ 又は×10 ⁹ /L)	ベピロビルセンの休薬及び中止
≥100×10 ⁹ /L	血小板数の測定を毎週行う。 週1回投与を行う前に血小板数 (以前の測定時のデータ)を確認し、投与可否を臨床的に判断する。ある測定時から次の測定時まで血小板数が30%以上減少した場合、100×10 ⁹ /L超であっても、投与前に実施医療機関で血小板数を測定し、投与前に結果を確認する。
75×10 ⁹ /L～<100×10 ⁹ /L	休薬し、血小板数の測定を毎週行う。 血小板数≥100×10 ⁹ /Lとなった場合、投与を再開する。
≥50×10 ⁹ /L～<75×10 ⁹ /L	休薬し、血小板数の測定を、測定値が3回連続して75×10 ⁹ /L以上へ回復するまで2～3日に1回、その後は>100×10 ⁹ /Lに回復するまで毎週行う。 血小板数≥100×10 ⁹ /Lとなった場合、投与を再開する。 抗血小板抗体が陽性的場合 (50×10 ⁹ /L≤血小板数<75×10 ⁹ /Lの場合、評価が必要)、永続的に投与を中止する。
<50×10 ⁹ /L	永続的に投与を中止する。血小板数の測定を、血小板数が25×10 ⁹ /L以上の場合には、測定値が3回連続して75×10 ⁹ /L以上へ回復するまで2～3日に1回、その後は>100×10 ⁹ /Lに回復するまで毎週行う。血小板数が25×10 ⁹ /L未満の場合には、測定値が25×10 ⁹ /L以上へ回復するまで毎日行う。抗血小板抗体を評価する。

腎機能検査値に基づく本剤の休薬、中止基準

腎機能検査値	ベピロビルセンの休薬及び中止
UACR≥500 mg/g 又は2週間以上連続してeGFRが投与前の範囲 (スクリーニング時及びベースラインの値の平均) から30%超低下	休薬し、UACR又はeGFR値の異常が消失、安定、又は投与前の範囲に回復するまで、週1回モニタリングする。eGFRが投与前の範囲まで上昇、UACRが<500 mg/gに低下、又は腎機能低下の根本原因が是正された後、メディカルモニターと協議のうえ週1回の投与を再開できる。
急性糸球体腎炎が確認された又はその可能性が高い (生検が実施できない場合、急速進行性糸球体腎炎の臨床的定義に該当)	永続的に投与を中止し、UACRの異常が消失、安定、又はベースライン値に回復するまで、週1回モニタリングする。

ベピロビルセン群の安全性 (安全性主要解析対象集団) [全体集団]

有害事象の概要

試験期間全体 (1～72週) において、91% (1,109/1,223例) で有害事象を認め、80% (982/1,223例) でベピロビルセンと関連のある有害事象を認めました。3% (41/1,223例) が有害事象によりベピロビルセンの投与を中止しました。7% (88/1,223例) で重篤な有害事象を認め、2% (24/1,223例) がベピロビルセンに関連する重篤な有害事象でした。また、2% (24/1,223例) で減量に至った有害事象が認められました。

表 ベピロビルセン群における有害事象の概要 (安全性主要解析対象集団) [全体集団]

有害事象	ベピロビルセン群 (n=1,223)	
	試験期間全体 (1～72週)	ベピロビルセン 投与期間 (1～24週)
有害事象	1,109 (91)	1,087 (89)
ベピロビルセンと関連のある有害事象	982 (80)	981 (80)
ベピロビルセンの投与中止に至った有害事象	41 (3)	41 (3)
減量に至った有害事象	24 (2)	24 (2)
投与の中断／延期に至った有害事象	193 (16)	193 (16)
Grade 3*以上の有害事象	231 (19)	197 (16)
重篤な有害事象	88 (7)	48 (4)
ベピロビルセンと関連のある重篤な有害事象	24 (2)	23 (2)
死亡に至った重篤な有害事象	2 (<1)	1 (<1)
ベピロビルセンと関連のある死亡に至った重篤な有害事象	0	0

例数 (%)

*一部の事象 (臨床検査値の異常等) に対する有害事象の重症度のGrade分類は、治験責任 (分担) 医師による臨床的な重症度評価ではなく、DAIDSのGrade分類を用いて評価した。

主な有害事象

表 ベピロビルセン群における試験期間全体での主な有害事象 (発現割合10%以上) (安全性主要解析対象集団) [全体集団]

	ベピロビルセン群 (n=1,223)
注射部位紅斑	384 (31)
注射部位疼痛	277 (23)
ALT増加	276 (23)
発熱	248 (20)

ベピロビルセン群 (n=1,223)

注射部位そう痒感	224 (18)
上気道感染	197 (16)
AST増加	188 (15)
血小板数減少	187 (15)
頭痛	183 (15)
注射部位内出血	176 (14)
疲労	121 (10)

例数 (%)

ベピロビルセンと関連のある重篤な有害事象

表 試験期間全体におけるベピロビルセンと関連のある重篤な有害事象 (安全性主要解析対象集団) [全体集団]

	ベピロビルセン群 (n=1,223)
ベピロビルセンと関連のある重篤な有害事象	24 (2)
肝胆道系障害	8 (<1)
免疫介在性肝障害	4 (<1)
肝機能異常	3 (<1)
薬物性肝障害	1 (<1)
臨床検査	3 (<1)
凝固因子減少	1 (<1)
血小板数減少	1 (<1)
AST増加	1 (<1)
ALT増加	1 (<1)
神経系障害	2 (<1)
ミオクローヌス	1 (<1)
失神寸前の状態	1 (<1)
胃腸障害	2 (<1)
大網梗塞	1 (<1)
嘔吐	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	2 (<1)
血小板減少症	1 (<1)
自己免疫性溶血性貧血	1 (<1)
腎および尿路障害	1 (<1)

	ベピロビルセン群 (n=1,223)
IgA腎症	1 (<1)
血管障害	1 (<1)
血管炎	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)
肺障害	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)
胸痛	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)
胃腸炎	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)
皮膚血管炎	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)
頻脈	1 (<1)

例数 (%)

投与中止に至った有害事象

表 ベピロビルセンの投与中止に至った有害事象 (安全性主要解析対象集団) [全体集団]

	ベピロビルセン群 (n=1,223)
投与中止に至った有害事象	41 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (<1)
注射部位紅斑	5 (<1)
注射部位疼痛	2 (<1)
注射部位そう痒感	2 (<1)
無力症	1 (<1)
胸部不快感	1 (<1)
注射部位発疹	1 (<1)
注射部位腫脹	1 (<1)
発熱	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	10 (<1)
皮膚血管炎	2 (<1)
蕁麻疹	2 (<1)
血管性浮腫	1 (<1)

	ベピロビルセン群 (n=1,223)
薬疹	1 (<1)
湿疹	1 (<1)
点状出血	1 (<1)
中毒性皮疹	1 (<1)
血管性紫斑病	1 (<1)
神経系障害	5 (<1)
頭痛	2 (<1)
ミオクローヌス	1 (<1)
錯感覚	1 (<1)
失神寸前の状態	1 (<1)
臨床検査	5 (<1)
血小板数減少	2 (<1)
ALT増加	1 (<1)
抗血小板抗体陽性	1 (<1)
心電図QT延長	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (<1)
筋肉痛	1 (<1)
関節痛	1 (<1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (<1)
関節リウマチ	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	3 (<1)
血小板減少症	3 (<1)
胃腸障害	3 (<1)
嘔吐	2 (<1)
悪心	1 (<1)
免疫系障害	3 (<1)
過敏症	2 (<1)
薬物過敏症	1 (<1)
肝胆道系障害	2 (<1)
肝機能異常	1 (<1)
肝毒性	1 (<1)
感染症および寄生虫症	2 (<1)
ヘルペスウイルス感染	1 (<1)
口腔ヘルペス	1 (<1)

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクと
その対策

重要な潜在的リスクと
その対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の確認事項

投与中の注意事項

投与後の注意事項

重要な特定されたリスクと
その対策

重要な潜在的リスクと
その対策

臨床試験成績

適正使用のための
フローチャート

投与開始前の
確認事項

投与中の
注意事項

投与後の
注意事項

重要な特定された
リスクとその対策

重要な潜在的
リスクとその対策

臨床試験成績

	ペピロビルセン群 (n=1,223)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（＜1）
腺新生物	1（＜1）
血管障害	2（＜1）
血管炎	2（＜1）
腎および尿路障害	1（＜1）
IgA腎症	1（＜1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（＜1）
呼吸困難	1（＜1）

例数（％）