

審議結果報告書

令和 8 年 7 月 28 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヒブサーゴ皮下注150mgシリンジ
[一 般 名] ベピロビルセンナトリウム
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

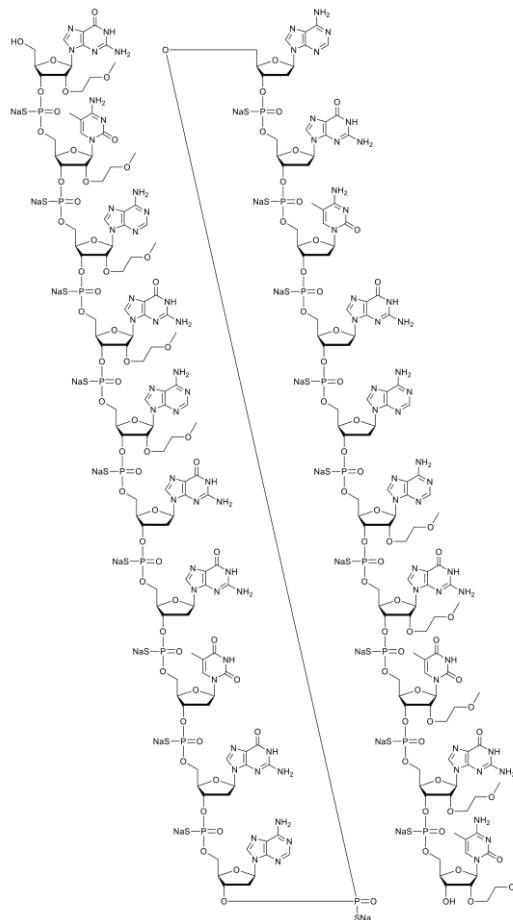
令和 8 年 7 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ヒブサーゴ皮下注 150 mg シリンジ
[一 般 名] ペピロビルセンナトリウム
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (1 mL) 中にペピロビルセンナトリウム 158.5 mg (ペピロビルセンとして 150 mg) を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{230}H_{290}N_{88}Na_{19}O_{115}P_{19}S_{19}$

分子量： 7761.83

化学名：

(日 本 名) *all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオグアニリル-(3'→5')-P-チオチミジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-5-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチルシチジン 十九ナトリウム塩*

(英 名) *all-P-ambo-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanylyl-(3'→5')2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiocytydyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytydyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanylyl-(3'→5')2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidine, nonadeca sodium salt*

[特 記 事 項] 先駆的医薬品（指定番号：（R6 先駆薬）第 10 号、令和 6 年 8 月 27 日付け医薬薬審発 0827 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の B 型肝炎ウイルス持続感染に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、製造販売後の臨床試験において、本剤による長期有効性についてさらに検討し、得られた情報を医療現場に提供していく必要があると考える。

[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

[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。

[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。

審査報告（1）

令和 8 年 6 月 17 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ヒブサーゴ皮下注 150 mg シリンジ
[一 般 名] ベピロビルセンナトリウム
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 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

[申請時の効能・効果]

核酸アナログによる治療中で HBs 抗原量が 3000 IU/mL 以下の B 型肝炎ウイルス持続感染患者（肝硬変を除く）における機能的治癒

[申請時の用法・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。

[目 次]

1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2.品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4.非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
5.毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	18
6.生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	27
7.臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	34
8.機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	61
9.審査報告（1）作成時における総合評価.....	61

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

B 型肝炎ウイルス（HBV）は、ヘパドナウイルス科に属する DNA ウイルスであり、慢性肝疾患の原因となる。2024 年時点の HBV 持続感染者数は全世界で約 2.4 億人、2015 年時点の本邦の HBV 持続感染者数は約 120 万人と推定されており（Global hepatitis report 2026 WHO、肝がん白書 日本肝臓学会; 2022）、HBV 持続感染者の約 90%は非活動性キャリアとなり病態は安定するが、約 10%では慢性肝炎の状態が持続することで、年率 2%で肝硬変へ進行し、肝硬変まで病期が進行した場合には年率 5～8%で肝細胞癌が発生する（B 型肝炎治療ガイドライン（第 5 版） 日本肝臓学会; 2026）。

HBV 持続感染の治療目標は、肝硬変、非代償性肝疾患、肝不全、肝細胞癌又は死亡への進行を予防することにより、生活の質を改善し、生存期間を延長することであり、この治療目標を達成するための代替指標として HBs 抗原の陰性化が挙げられている（B 型肝炎治療ガイドライン（第 5 版） 日本肝臓学会; 2026）。本邦では、B 型慢性肝炎に対する治療薬として、核酸アナログ（NA）製剤であるエンテカビル水和物、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩、並びにインターフェロン（IFN）製剤であるペグインターフェロン（Peg-IFN） アルファ-2a（遺伝子組換え）等が承認されている。しかしながら、これらの薬剤による HBs 抗原の陰性化率は、48 週間の NA 治療で 1%未満、24～48 週間の Peg-IFN 治療で 2～8%と報告されており、HBs 抗原が陰性化することはまれである（J Hepatol 2017; 67: 370-98、Hepatology 2017; 66: 1296-313 等）。

本薬は Isis Pharmaceuticals 社（現 Ionis Pharmaceutical 社）により創製されたキメラ型 2'-O-メトキシエチル（2'-MOE）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（ASO）の抗ウイルス薬であり、プレゲノム RNA を含むすべての HBV mRNA を標的とし、リボヌクレアーゼ H による分解を介して HBs 抗原を含む HBV ウイルス抗原等のウイルスタンパク質及び HBV DNA を減少させる。

今般、NA 治療を受けている HBV 持続感染者を対象とした 2 つの国際共同第Ⅲ相試験（202009 試験及び 219288 試験）等の試験成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は、2026 年 5 月末時点において海外で承認されている国又は地域はなく、令和 6 年 8 月に「核酸アナログによる治療中で HBs 抗原量が 3000 IU/mL 以下の B 型肝炎ウイルス持続感染患者（肝硬変を除く）における治療」を予定される効能・効果として先駆的医薬品（指定番号：（R6 先駆薬）第 10 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色～黄色の■■■■の固体であり、性状、結晶多形、吸湿性、溶解性、pH、分配係数及び紫外可視吸光度について検討されている。原薬は、核酸残基間がホスホロチオエート結合により結合された 20 残基のオリゴヌクレオチドであり、リン原子を不斉中心とする 524,288（2¹⁹）種類のジアステレオマーの混合物である。

原薬の化学構造は、MS、MS/MS、NMR（¹H-、¹³C-、³¹P-NMR）、ICP-OES、IR 及び CD により確認されている。

原薬は、 ⁽¹⁾の ⁽²⁾（ ⁽³⁾及び
 ⁽⁴⁾）及び の （ ⁽⁵⁾、 ⁽⁶⁾、 ⁽⁷⁾及び
 ⁽⁸⁾）を出発物質として される。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定
- ・ 実験計画法に基づく DS の設定

CQA	管理方法
含量	
性状	
確認試験	
類縁物質	
微生物限度	
エンドトキシン	
ナトリウム	

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（、）、純度試験〔
（）、（）〕、水分、ナトリウム（）、エンドキシン、微生物限度及び定量法（）が設定されている。

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、XXXXXXXXXXの結果、原薬はXXXXXXXXXXであった。

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験 ^{a)}	実生産スケール3ロット	■	■	■ カ月
加速試験	実生産スケール3ロット	■	■	■ カ月

1) [REDACTED]
2) [REDACTED]
3) [REDACTED]
4) [REDACTED]
5) [REDACTED]
6) [REDACTED]
7) [REDACTED]
8) [REDACTED]

以上より、原薬のリテスト期間は、[REDACTED]に充てんし、[REDACTED]に入れて[REDACTED]で保存するとき、[REDACTED]カ月に設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ (1 mL) 中にペピロビルセンとして 150 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、[REDACTED]、[REDACTED]及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、ステンレス鋼製薄壁針付きのガラス製シリンジに注射液を充てんしたコンビネーション製品であり、シリンジには投与後の針刺し事故を防止する安全装置が装着されている。

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、表示及び包装並びに試験及び保管からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程並びに[REDACTED]工程が重要工程とされ、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程並びに[REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	[REDACTED]
性状	
確認試験	
類縁物質	
pH	
不溶性異物	
不溶性微粒子	
エンドトキシン	
浸透圧	
無菌性	
容器完全性	
採取容量	

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（[REDACTED]、[REDACTED]）、浸透圧、pH、純度試験〔[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（[REDACTED]）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験 a)	パイロットスケール 3 ロット	5℃	安全装置を装着したステンレス鋼製薄壁針付きガラス製シリンジ+ [redacted] プラ ンジャーストッパー	30 カ月
加速試験	パイロットスケール 3 ロット	30℃/35% RH		6 カ月

a) [redacted] カ月まで試験継続予定。

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、一次容器として安全装置を装着したステンレス鋼製薄壁針付きガラスシリンジ及び [redacted] プランジャーストッパーを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月に設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 類縁物質の管理戦略について

申請者は、オリゴヌクレオチド類縁物質の管理戦略について、以下のように説明している。

実験計画法を用いて得られた知見に基づき、原薬製造工程の CPP 並びに各工程パラメータ及び工程パラメータ間の相互作用がオリゴヌクレオチド類縁物質の生成に及ぼす影響を特定した上で、原薬製造工程に DS を設定し、DS の境界における運用においても規格に適合する原薬が得られることを実験的に確認した。

その上で、原薬中に [redacted] %を超えて認められたオリゴヌクレオチド類縁物質について、化学構造を表 5 のとおり特定した。

表 5 類縁物質

a)	生成経路	を構成する 主なオリゴヌクレオチド類縁物質
不純物A* b)		
不純物B* b)		
不純物C* b)		
不純物D* b)		
不純物E* c)		
不純物F* c)		
不純物G* c)		

a) 括弧内は該当する

b) により測定

c) により測定

d) されることで生成される不純物

e) して生成される不純物

以下の点を踏まえ、純度試験において、表 5 に示すオリゴヌクレオチド類縁物質を の の 又は の に基づき し、それぞれ 又は として管理することとした。

- これらの に含まれるオリゴヌクレオチド類縁物質は、相互に類似した化学的性質を有しているため、個々のオリゴヌクレオチド類縁物質を分離して定量することは困難であった。
- これまでに製造された非臨床試験用及び臨床試験用原薬ロットと実生産原薬ロットの の 又は の の実測値に大きな変動はなく、実生産原薬ロットにおいて、表 5 に示すオリゴヌクレオチド類縁物質以外に % を超えるオリゴヌクレオチド類縁物質は新たに認められなかった。また、 の 個々の の 比較により、 不純物A* 及び 不純物D* に含まれる個々のオリゴヌクレオチド類縁物質プロファイルに異なる傾向は認められなかった。
- 実生産用原薬ロットと、異なる 又は で製造した原薬ロットについて特性解析を実施した結果、 に含まれる個々のオリゴヌクレオチド類縁物質プロファイルは同様であった。

なお、[]及び[]の規格値は、マウスを用いた13週間反復投与毒性試験における無毒性量(40 mg/kg/日) (5.2 参照) 及びヒトにおける臨床投与量を用いて算出された[]及び[]の許容濃度より低い値を設定した。

また、表5に示すオリゴヌクレオチド類縁物質以外のオリゴヌクレオチド類縁物質について、以下の点を踏まえると、ハイブリダイゼーション依存的なオフターゲット作用を示すリスクは低く、副次的な薬理活性を示さないと考えことから、[]として、[]%以下の規格値で一律に管理する。

- ハイブリダイゼーション依存的なオフターゲット作用の評価結果(3.2.2 参照) から、本薬の塩基配列の位置を問わない0~2塩基のミスマッチ配列と相補性を有するヒト転写産物は、*SLC41A2* 以外に特定されていない。また、*SLC41A2* を発現する2種類の細胞(HepG2細胞及びA431細胞)を用いた*in vitro* 評価において、臨床用量投与時よりも高濃度の本薬(20 µmol/L)を導入した場合でも、*SLC41A2* mRNAの発現量に顕著な影響は認められなかった。
- 「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて」(令和2年3月30日付け薬生薬審発0330第1号)を踏まえ、各類縁物質の規格値上限から算出した、類縁物質の1回最大投与量は、臨床的な効果を示すために配列が最適化された本薬の臨床用量の[]程度と低いことから、相補性を有するmRNAに対して検出可能な作用を示す可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。本薬の投与量及び濃度はベピロビルセンとしての量及び濃度を示し、薬理学的パラメータは、特に記載のない限り、平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序

3.1.1.1 結合部位の解析(CTD 5.3.5.4.15)

本薬は、HBVポリメラーゼ及びHBxをコードするHBV mRNA(pgRNA、X mRNA)の翻訳領域、並びにプレコア、pre-S1及びpre-S2/SをコードするHBV mRNA(pcRNA、PreS1 mRNA、PreS2 mRNA)の3'非翻訳領域に結合する。2024年11月時点でHBVデータベース⁹⁾に登録されているHBV株(ジェノタイプA~H及びそれらの組換え体であるRF)の塩基配列を参照配列として、本薬結合部位の塩基配列の保存性が解析された。その結果、参照配列のうち、本薬結合部位の塩基配列と完全に一致した株数(%)は表6のとおりであった。なお、本薬結合部位にミスマッチが認められた220/9,139株のうち、SNPが2.1%(195/9,139株)、2塩基以上のミスマッチが0.3%(25/9,139株)であった。

⁹⁾ The Hepatitis B Virus database (HBVdb) <https://hbvdb.lyon.inserm.fr/HBVdb/HBVdbIndex> (release 61.0、2024年8月21日更新) (最終確認日: 2026年6月12日)

表 6 HBV ジェノタイプごとの、本薬結合部位における塩基配列の保存性

HBV ジェノタイプ	本薬結合部位と塩基配列が完全に一致した株数 (%) ^{a)}
A	1,010/1,038 (97.3)
B	1,889/1,922 (98.3)
C	2,898/2,954 (98.1)
D	1,642/1,701 (96.5)
E	340/353 (96.3)
F	295/296 (99.7)
G	39/41 (95.1)
H	30/31 (96.8)
RF	776/803 (96.6)

RF：複数のジェノタイプ間での遺伝子組換えにより生じた組換え体

a) 本薬結合部位と完全に塩基配列が一致した HBV 株数/全株数 (%)

3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.2.1 抗 HBV 活性 (CTD 5.3.5.4-11)

本薬の抗ウイルス活性を評価するため、本薬 (15.6～500 nmol/L) を HepG2.2.15 細胞¹⁰⁾ に導入したときの、処置後 48 時間における細胞内 HBV mRNA 量及び DNA 量が qRT-PCR 法¹¹⁾、並びに培養上清中 HBs 抗原量及び HBe 抗原量が ELISA により検討された。その結果、本薬は濃度依存的な抗ウイルス活性を示し、各測定対象を指標とした EC₅₀ は表 7 のとおりであった。なお、HepG2.2.15 細胞に対する本薬の CC₅₀ は 500 nmol/L 超であった。

表 7 野生型 HBV に対する抗ウイルス活性

測定対象	HBV mRNA	HBV DNA	HBs 抗原	HBe 抗原
EC ₅₀ (nmol/L)	122	171	138	296

3.1.2.2 核酸アナログとの併用効果 (CTD 5.3.5.4-12)

本薬と NA 併用による抗ウイルス活性を評価するため、本薬 (0～125 nmol/L) を HepG2.2.15 細胞に導入した 4 時間後に ETV (0～500 nmol/L) 又は TDF (0～3 nmol/L) を処置したときの、処置後 4 日目における細胞内 HBV DNA 量が qRT-PCR 法¹¹⁾により検討された。その結果、本薬と TDF 又は ETV の併用処置により、本薬単独処置の場合と比較して、細胞内 HBV DNA の発現量は低下した (表 8)。

表 8 本薬、本薬+TDF 併用又は本薬+ETV 併用による細胞内 HBV DNA 量

本薬濃度 (nmol/L)	細胞内 HBV DNA 量の比 ^{a)}					
	ETV 0 nmol/L	ETV 250 nmol/L	ETV 500 nmol/L	TDF 0 nmol/L	TDF 1 nmol/L	TDF 3 nmol/L
0	1.28	0.62	0.46	1.07	0.58	0.54
63	0.62	0.37	0.41	0.77	0.51	0.40
125	0.30	0.22	0.22	0.38	0.26	0.26

a) 本薬と TDF 又は ETV 併用処置群における HBV DNA 量/無処置群における HBV DNA 量

3.1.3 耐性プロファイリング

3.1.3.1 本薬の結合部位に変異を有する HBV に対する抗ウイルス活性 (CTD 5.3.5.4-14)

ヒト初代肝細胞を野生型 HBV 又は本薬の結合部位に変異¹²⁾を有する HBV と共培養し、7 日後に本薬を処置したときの、本薬処置後 15 日時点の培養上清中 HBs 抗原量及び HBe 抗原量が ELISA により検討され、その結果は表 9 のとおりであった。

¹⁰⁾ 野生型 HBV ゲノムが遺伝子に組み込まれているヒト肝癌由来 (HepG2) 細胞株¹¹⁾ HBV ポリメラーゼ、preS1 及び preS2 のコード領域を含むよう設計したプライマー/プローブセットを使用した。¹²⁾ B-Clear 試験 (7.1.1 参照) で認められた SNP から選択した。

表9 変異を有する HBV 株に対する抗ウイルス活性

変異 ^{a)}	HBs 抗原		HBe 抗原	
	EC ₅₀ (nmol/L)	平均変化率 ^{b)}	EC ₅₀ (nmol/L)	平均変化率 ^{b)}
野生型	47.6、46.6	—	27.8、31.8	—
G1588A	124.4、141.9	2.8	48.5、67.2	1.9
C1589A	211.0、176.7	4.1	102.8、110.2	3.6
T1590A	79.9、90.8	1.8	45.2、60.2	1.8
T1590G	154.6、131.3	3.0	69.6、86.6	2.6
C1595T	101.6、111.5	2.3	53.7、58.1	1.9
C1600T	63.0、53.4	1.2	46.5、47.0	1.6

a) HBV 参照配列 (X02763) に基づく変異

b) 変異を有する HBV での EC₅₀/野生型 HBV での EC₅₀

3.1.4 *in vivo* 抗ウイルス活性 (CTD 5.3.5.4-9、CTD 5.3.5.4-10)

HBV トランスジェニックマウス (各群雄 8 例) に本薬 (0~50 mg/kg) を 4 週間皮下投与 (1 週目は週 2 回投与、2~4 週目は週 1 回投与) したときの、血清中 HBs 抗原量及び HBe 抗原量が ELISA、並びに血清中 HBV DNA 量が qRT-PCR により検討された。その結果、本薬投与により血清中 HBs 抗原及び HBe 抗原、並びに血清中 HBV DNA 量の経時的な減少が認められた。また、本薬投与終了後 3 日時点における肝臓中の HBV RNA 量及び DNA 量が qRT-PCR、並びに HBe 抗原量が免疫組織化学染色により検討され、いずれも濃度依存的な減少が認められた。

HBV トランスジェニックマウス (各群雌雄 8 例) に本薬 (0~50 mg/kg) を単独又は ETV (1 mg/kg) との併用で 4 週間投与 (本薬: 1 週目は週 2 回皮下投与、2~4 週目は週 1 回皮下投与、ETV: 3 及び 4 週目に 1 日 1 回経口投与) したときの、肝臓中 HBV DNA 量が qRT-PCR により検討された。その結果、投与終了 6 日後の肝臓中の HBV DNA 量は表 10 のとおりであり、本薬単独投与及び ETV との併用投与のいずれにおいても肝臓中 HBV DNA 量の用量依存的な減少が認められた。

表 10 本薬又は本薬+ETV 併用による肝臓中 HBV DNA 量

本薬濃度 (mg/kg)	肝臓中 HBV DNA 量 ^{a)} の比 ^{b)}	
	本薬	本薬+ETV (1 mg/kg)
0	1	0.03~0.159
6	0.174~0.206	—
12	0.077~0.094	0.037~0.063
25	0.047~0.064	0.031~0.045
50	0.008~0.009	0.010~0.019

—: 実施なし

a) HBV ポリメラーゼ、X、preS1 及び preS2 のコード領域を複数含むよう設計した異なる 4 種類のプライマー/プローブセットを用いた。

b) 本薬又は本薬+ETV 投与群における HBV DNA 量/溶媒 (生理食塩液) 投与群における HBV DNA 量

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 免疫活性化作用

申請者は、以下の試験結果を踏まえ、ヒト TLR8 を介した本薬のサイトカイン及びケモカインの誘導促進が、本薬の抗ウイルス活性に寄与する可能性があるとして説明している。

3.2.1.1 *in vitro* 免疫活性化作用

本薬の免疫活性化作用が検討され、その結果は表 11 のとおりであった。

表 11 本薬の免疫活性化作用の概要

検討細胞	処置薬物 (処置濃度)	測定項目 (測定法)	評価結果	CTD
ヒト PBMC	本薬 (0~200 $\mu\text{mol/L}$) ISIS120704 ^{a)} (0 ~ 0.32 $\mu\text{mol/L}$)	IL-6、IL-10 (電気化学発光法)	本薬処置により、未処置群と比較して IL-6 は最大 18.5 倍又は 22.7 倍、IL-10 は最大 2.6 倍又は 3 倍の増加が認められた。一方、ISIS120704 処置により、未処置群と比較して IL-6 は最大 161.1 倍又は 196.5 倍、IL-10 は最大 11.1 倍又は 38.5 倍の増加が認められた。	4.2.1.2-1
ヒト PBMC	本薬 (50 $\mu\text{mol/L}$) 本薬+DOTAP ^{b)} (本薬 : 0.2 ~ 0.4 μg)	IFN- γ 、IFN- β 、IL-18、IL-1 β 、IL-6、IP-10、TNF- α 、IL-12p40 (電気化学発光法)	本薬処置により、未処置群と比較して IFN- γ 、IL-18、IL-1 β 、IL-6、IP-10、TNF- α 及び IL-12p40 は、それぞれ 1.84 倍、1.10 倍、1.30 倍、3.63 倍、2.17 倍、3.21 倍及び 4.22 倍の増加が認められた。また、本薬+DOTAP 処置により、DOTAP 単独処置群と比較して、IL-18、IL-1 β 、IL-6、IP-10 及び TNF- α は、それぞれ 1.38 倍、3.24 倍、2.34 倍、1.08 倍及び 2.30 倍の増加が認められた。なお、本薬又は本薬+DOTAP 処置によって細胞生存率に影響を及ぼさなかった。	4.2.1.2-5
HEK293XL-hTLR9A 細胞	本薬 (0~200 $\mu\text{mol/L}$) ISIS120704 ^{a)} (0 ~ 1.6 $\mu\text{mol/L}$)	IL-8、IP-10 (電気化学発光法)	本薬処置により、未処置群と比較して IL-8 は最大 1.2 倍、IP-10 は最大 2.1 倍の増加が認められた。一方、ISIS120704 処置により、未処置群と比較して、IL-6 は最大 18.5 倍、IP-10 は最大 479.3 倍の増加が認められた。	4.2.1.2-2
HEK293 細胞 (hTLR2~5、7~9、RIG-I 又は MDA5 過剰発現) THP1 細胞 (STING 過剰発現)	本薬 (TLR 受容体発現細胞株では 100 ~ 300 ng、STING、RIG-I 又は MDA5 発現細胞株では 20 $\mu\text{mol/L}$) 本薬+lipofectamine2000 ^{b)} 本薬+DOTAP ^{b)}	NF- κB 活性化 (SEAP アッセイ) IRF3 活性化 (ルシフェラーゼアッセイ)	本薬+DOTAP 処置により、hTLR8 の過剰発現細胞において、未処置群と比較して最大 1.8 倍の NF- κB 活性化が認められた。一方、RIG-I、MDA5、STING 並びに hTLR2、3、4、5、7 及び 9 の過剰発現細胞においては、NF- κB 又は IRF3 の活性化は認められなかった。	4.2.1.2-4

a) CpG モチーフを介して TLR9 を活性化し、免疫応答を誘導する ASO

b) トランスフェクション試薬

3.2.1.2 *in vivo* 免疫活性化作用 (CTD 4.2.1.2-3、4.2.1.2-7)

野生型 C57BL/6 マウス (各群雄 8 例) 及びヒト TLR8 を発現させた C57BL/6 マウス (ヒト TLR8 マウス、各群雄 8 例) に、本薬 (10 又は 40 mg/kg 皮下)、GalNAc を結合させた本薬 (10 又は 40 mg/kg 皮下)、selgantolimod¹³⁾ (3 mg/kg 経口)、スクランブル ASO¹⁴⁾ (40 mg/kg 皮下) 又は溶媒 (PBS) を単回投与し、投与 4 時間後又は 24 時間後に採取した血漿及び組織中における各種サイトカイン及びケモカインの発現量について、イムノアッセイ又は qRT-PCR により検討された。野生型 C57BL/6 マウスでは、いずれの被験薬でも血漿中又は肝臓中のサイトカイン等の誘導はほとんど認められなかった。ヒト TLR8 マウスにおいて、本薬投与 4 時間後に血漿中 (IL-12p40、IL-6 等) 及び肝臓中 (IP10、Tnf 等) の各種サイトカイン等の発現量増加が認められた。なお、selgantolimod 投与 4 時間後に本薬と同様な血漿中サイトカイン等の発現量増加が認められたが、肝臓中のサイトカイン等の発現量増加は本薬投与と比較して軽微であった。一方、スクランブル ASO 投与における血漿中又は組織中のサイトカイン等の誘導はほとんど認められなかった。

また、アデノ随伴ウイルス (AAV) に HBV ゲノムを導入した AAV-HBV を感染させたマウスを用いて、本薬投与によるサイトカイン等の発現の検討を行った結果、本薬投与後のサイトカイン等の誘導は、AAV-HBV 感染の有無に影響しなかった。

13) TLR8 アゴニスト

14) 本薬の塩基配列を並び替えた ASO

3.2.2 オフターゲット遺伝子解析 (CTD 4.2.1.2-9)

3.2.2.1 *in silico* 解析

本薬のヒト遺伝子転写産物に対するオフターゲット解析を 2014 年 9 月 4 日に実施した。解析には、Bowtie¹⁵⁾のアルゴリズムを用い、ヒトゲノム参照配列 (hg19/GRCh37) 及びゲノムアノテーション (NCBI Refseq) から構築したヒト mRNA 配列セット及び pre-mRNA 配列セットを使用した。その結果、本薬の相補配列について、ミスマッチの総数が 2 塩基以内の配列を含むオフターゲット候補遺伝子として *SLC41A2* が抽出された。

3.2.2.2 *in vitro* 解析

in silico 解析で抽出されたオフターゲット候補遺伝子である *SLC41A2* について、本薬 (20 µmol/L) を HepG2 細胞及び A431 細胞に導入したときの、*SLC41A2* mRNA 発現量に対する影響が qPCR により検討され、その結果、本薬処置による *SLC41A2* mRNA の発現量低下は認められなかった。

3.2.3 血小板への影響 (CTD 4.2.1.2-8)

他の 2'-MOE 修飾 ASO 製剤において、GPVI 受容体への結合に起因する血小板減少が認められていること¹⁶⁾を踏まえ、本薬のヒト GPVI 受容体への結合活性が蛍光偏光法により検討された。その結果、本薬のヒト GPVI に対する解離定数 (K_D) は 0.89 µmol/L であり、軽度～中等度の血小板減少を誘発することが知られている他の 2'-MOE 修飾 ASO と同程度¹⁷⁾であった。

3.3 安全性薬理

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討され、その結果は表 12 のとおりであった。

表 12 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量・濃度 (投与経路)	所見	CTD
中枢神経系	CD-1 マウス (各群雄 6 例)	一般症状・行動観察 (Irwin 法)、体温	0 ^{a)} 、40、100、300 mg/kg (単回皮下投与)	異常所見なし	4.2.1.3-2
心血管系	HEK293 細胞	hERG 電流 (パッチクランプ法)	190 µmol/L	影響なし	4.2.1.3-3
心血管系 呼吸系	カニクイザル (雄 4 例)	血圧、呼吸数、心電図、心拍数、体温、動脈血ガス (テレメトリー法)	0 ^{a)} 、12、40 mg/kg (静脈内投与又は皮下投与 ^{b)})	異常所見なし	4.2.1.3-1

a) 生理食塩液

b) 溶媒皮下投与後、最低 2 日間の休薬後に本薬 12 mg/kg が静脈内投与され、その後 1 週間の休薬後に本薬 40 mg/kg が皮下投与された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序及び抗ウイルス活性について

申請者は、HBV に対する本薬の作用機序及び抗ウイルス活性について、以下のように説明している。

本薬は、HBV のすべての mRNA 及びプレゲノム RNA を標的としたキメラ型 2'-MOE 修飾ホスホロチオエート型 ASO であり、HBV DNA 及び HBs 抗原等を含むタンパク質を減少させることで抗ウイルス活性を示すことが期待される (3.1.1.1、3.1.2 参照)。また、本薬は、TLR8 を介した自然免疫刺激作用を有し (3.2.1 参照)、当該作用が抗ウイルス活性に寄与している可能性がある。本薬を用いた *in vitro* 試

¹⁵⁾ Genome Biol 2009; 10: R25

¹⁶⁾ Nucleic Acid Therapeutics 2017; 27: 121-9

¹⁷⁾ Haematologica 2022; 107: 519-31

験において、HepG2.2.15 細胞に本薬を導入することで HBV DNA 量等の減少が認められ（3.1.2 参照）、また、*in vivo* 試験において、本薬投与によりモデル動物での肝臓中 HBV DNA 量等の減少が認められた（3.1.4 参照）。したがって、本薬は HBV 持続感染に対して有効性を示すことが期待される。

機構は、提出された試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本薬の HBV に対する抗ウイルス活性は期待できると考える。

3.R.2 本薬結合部位の配列保存性及び本薬に対する耐性プロファイルについて

申請者は、本薬に対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬の結合部位に変異を有する HBV を用いた *in vitro* での検討において、国際共同第 II b 相試験（B-Clear 試験）（7.1.1 参照）で認められた G1588A、C1589A、T1590A、T1590G、C1595T 及び C1600T 変異は、本薬に対する感受性が野生型と比較して 1.2 倍～4.1 倍低下することが認められた（3.1.3.1 参照）。HBV データベース¹⁸⁾に登録されている HBV 株のうち、日本人 HBV 患者で保有率の高い¹⁸⁾ジェノタイプ B 及び C の HBV 株における当該変異の発現頻度は 0.36%以下であり、本薬結合部位の保存性は高いと考えられる。また、ベースラインで HBV の塩基配列情報が得られ、当該変異が認められた治験参加者の割合は B-Clear 試験で 3%未満、B-Well 1 試験で約 3%、B-Well 2 試験で 3%未満と低かった。当該変異が本剤の臨床効果に及ぼす影響は不明である（7.R.2.3 参照）。

機構は、本薬の抗ウイルス活性が低下する変異の有無は、本剤の有効性に関する重要な情報となり得ることから、本薬に対する耐性に関する情報は製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合、医療現場に適切に情報提供することが必要と考える。なお、HBV 感染患者における本剤投与時の有効性及び変異の発現状況については、7.R.2.3 に記載する。

3.R.3 本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用について

機構は、以下のとおり、本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用の検討が不十分と考えることから、追加の *in silico* 解析及び *in vitro* 試験を実施するよう申請者に求めた。

以下の点を踏まえると、実施された *in silico* 解析（3.2.2.1 参照）では本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用の評価として不十分と考える。

- 申請時から 10 年以上も前の 2014 年時点の配列データベースが利用されており、最新のデータセットを用いた解析が必要と考えること。
- 2 塩基挿入及び欠失を含む配列が解析対象に含まれていないこと。また、塩基の挿入又は欠失を解析に含む場合には、Bowtie を単独で用いたアルゴリズムでは検索漏れのリスクが高くなると考えられること。

また、以下の点を踏まえると、ASO である本薬においても、*in silico* 解析で抽出されたオフターゲット候補遺伝子に限定せず、より広範な遺伝子転写産物について本薬投与による発現レベルの変動を *in vitro* 試験により確認すべきと考える。

- オリゴヌクレオチド製剤において、*in silico* 解析で抽出されたオフターゲット候補遺伝子以外の遺伝子転写産物の発現抑制が *in vitro* 試験で認められており（令和 4 年 8 月 4 日付け「アムヴトラ皮

¹⁸⁾ ジェノタイプ A が 4.0%、B が 16.2%、C が 79.1%、D が 0.7%（J Gastroenterol 2022; 57: 971-80）

下注 25 mg シリンジ」 審査報告書、Nucleic Acid Ther 2025; 35: 16-33 等）、*in silico* 解析のみでオフターゲット遺伝子を予測することは困難であること。

- ヒトにおけるハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用による事象について、臨床試験から検出することには限界があること。

申請者は、以下のように説明した。

本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用を検討する *in silico* 解析について、アルゴリズムとして GGGenome を用い、最新のヒト mRNA 及び pre-mRNA 配列セットをデータセットとして、2 塩基以上のミスマッチ、挿入及び欠失を考慮した解析を追加実施する。また、適切なヒト細胞を用いて RNA-seq により網羅的な *in vitro* 遺伝子解析を実施する。

機構は、本来、新たな試験の実施が必要となることがないよう、最新の知見に基づき網羅的な解析を承認申請前に実施しておくべきであったと考える。しかしながら、新たな *in silico* 解析及び網羅的な *in vitro* 遺伝子解析を実施した上で、本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用を再検討する申請者の方針は受入れ可能と考える。得られた試験成績に関しては、審査報告（2）において引き続き議論する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、サル及びウサギを用いた静脈内又は皮下投与時の試験成績が提出された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いた血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に係る成績が提出された。

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS（定量下限：0.01 µg/mL）又は ELISA（定量下限：0.001 µg/mL）、肝臓又は腎臓試料中本薬濃度は HPLC-UV（定量下限：10 µg/g）又は LC-MS/MS（定量下限：0.05 µg/g）により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与

4.1.2.1 マウス 13 週間反復投与（CTD 4.2.3.2-4）

雌雄マウスに本薬 4、12 又は 40 mg/kg/回を 1、3、5 及び 7 日目、その後は QW 反復皮下投与したときの血漿中本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。検討された用量範囲で PK パラメータに性差は認められず、概ね用量に比例して増加し、反復投与による蓄積は認められなかった。

表 13 マウスに本薬を反復皮下投与後の血漿中本薬の PK パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	測定日 (日)	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0-t} (µg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
4	雌雄各 3	1	4.65	4.82	0.500	0.500	6.31	4.73
		91	3.70	5.06	0.500	0.500	7.68	6.86
12	雌雄各 3	1	18.1	13.9	0.500	0.500	24.2	20.6
		91	15.2	12.7	0.500	0.500	29.4	25.8
40	雌雄各 3	1	54.4	51.3	0.500	0.500	91.5	82.9
		91	47.2	40.7	0.500	1.00	132	102

平均値、t_{max} は中央値

4.1.2.2 サル 39 週間反復投与 (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄サルに本薬 3、6、10 又は 20 mg/kg/回を 1、5、10 及び 14 日目、その後は QW 反復皮下投与したときの血漿中本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった。検討された用量範囲で C_{max} は概ね用量に比例して増加したが、 AUC_{last} は用量比を上回って増加した。反復投与後の C_{max} は 1 日目と概ね一致していたが、反復投与後の AUC_{last} は 1 日目より概ね高値を示した。

表 14 サルに本薬を反復皮下投与後の血漿中本薬の PK パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	測定日 (日)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		t_{max} (h)		AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
3	雌雄各 4	1	10.4 $\pm$ 6.70	7.19 $\pm$ 1.66	2.0 [1.0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0]	45.5 $\pm$ 23.2	29.4 $\pm$ 3.18
	雌 3 雄 4	273	8.64 $\pm$ 3.86	6.47 $\pm$ 3.25	2.0 [1.0, 4.0]	2.0 [1.0, 4.0]	97.9 $\pm$ 54.6	64.1 $\pm$ 50.3
6	雌雄各 4	1	27.3 $\pm$ 10.5	20.3 $\pm$ 2.17	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	130 $\pm$ 31.0	97.5 $\pm$ 9.09
		273	22.8 $\pm$ 7.13	22.3 $\pm$ 13.8	2.0 [2.0, 4.0]	2.0 [2.0, 4.0]	204 $\pm$ 51.0	190 $\pm$ 116
10	雌雄各 7	1	29.3 $\pm$ 8.03	28.5 $\pm$ 4.51	2.0 [2.0, 4.0]	2.0 [2.0, 4.0]	220 $\pm$ 39.4	196 $\pm$ 22.1
		273	24.6 $\pm$ 17.5	37.6 $\pm$ 21.8	4.0 [2.0, 10]	4.0 [2.0, 6.0]	470 $\pm$ 444	491 $\pm$ 365
20	雌雄各 7	1	51.1 $\pm$ 6.78	54.2 $\pm$ 4.26	2.0 [2.0, 4.0]	2.0 [2.0, 2.0]	516 $\pm$ 85.6	434 $\pm$ 65.4
	雌雄各 4	273	79.7 $\pm$ 17.9	46.1 $\pm$ 5.20	4.0 [4.0, 10]	4.0 [2.0, 4.0]	1,860 $\pm$ 858	626 $\pm$ 191

平均値 $\pm$ 標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-3、4.2.3.2-2、4.2.3.2-5)

雌雄マウス又はサルに本薬を反復投与したときの肝臓及び腎臓における組織内本薬濃度は表 15 のとおりであった。また、雌雄サルに本薬 12 mg/kg/回を反復皮下投与し、92 日目に採取した肝臓及び腎臓組織検体を用いて組織内分布を検討した結果は、以下のとおりであった。

- 肝臓では、本薬の約 85%が非実質細胞（クッパー細胞、星細胞及び肝内皮類洞内）、残りの約 15%は肝細胞に分布することが示唆された。
- 腎臓では、近位曲尿細管上皮及びボーマン囊の壁領域に高濃度の分布が認められた。また、遠位尿細管、集合管及び糸球体係蹄内にも分布が認められたが、その分布は他の部位よりも少なかった。

なお、腎臓及び肝臓以外の本薬の組織分布は検討していないものの、以下の点から、公表文献において示されている他の 2'-MOE ASO の定量的全身オートラジオグラフィの結果 (Adv Drug Deliv Rev 2015; 87: 46-51) と同様に、本薬は腎皮質及び肝臓で高い組織濃度を示し、骨髓、脂肪細胞、リンパ節等の臓器へわずかに分布することが考えられると申請者は説明している。

- マウス及び非ヒト霊長類における 2'-MOE ASO の組織分布は、公表文献において広く特徴付けられており、ホスホロチオアート骨格の荷電特性によって決定されるため、配列には依存せず、種間で類似していること (Drug Metab Dispos 2007; 35: 460-8、Drug Metab Dispos 2019; 47: 1164-73 等)。
- サルに本薬 12 mg/kg/回を QW で 13 週間反復皮下投与したときの腎及び肝臓中本薬濃度（腎：1,060 $\mu\text{g/g}$ (雄) 及び 986 $\mu\text{g/g}$ (雌)、肝：603 $\mu\text{g/g}$ (雄) 及び 559 $\mu\text{g/g}$ (雌)）は、同クラスの 2'-MOE ASO である ISIS301012 12 mg/kg/回を QW で 13 週間反復静脈内投与したときの腎及び肝臓組織中 ISIS301012 濃度（腎：1,304 $\mu\text{g/g}$ 、肝：584 $\mu\text{g/g}$ ）と同程度であり、このクラスの 2'-MOE ASO の体内分布プロファイルの類似性を示していると考ええる。なお、これら 2 剤の投与経路は異なるが、本薬は皮下投与で高いバイオアベイラビリティを示すため、定常状態における組織濃度を比較することが可能と考える。

表 15 マウス又はサルに本薬を反復投与したときの肝臓及び腎臓における組織中本薬濃度

動物種	試験名	用量 (mg/kg)	性別	測定時点	評価組織			
					腎臓		肝臓	
					例数	組織中濃度 (µg/g)	例数	組織中濃度 (µg/g)
マウス	2019N419097	3 ^{a)}	雄	184 日目	6	31.7±11	6	9.50±7.64
			雌		6	38.1±19.3	6	9.33±7.4
		10 ^{a)}	雄	184 日目	6	58.4±16.3	6	68.3±9.69
			雌		6	131±92.7	6	40.1±15.2
		30 ^{a)}	雄	184 日目	6	89.9±23.3	6	183±17.0
				273 日目	6	BLQ	6	BLQ
			雌	184 日目	6	215±88.6	6	113±39
				273 日目	5	BLQ	5	BLQ
		60 ^{a)}	雄	184 日目	6	134±30.2	6	315±49.6
				273 日目	6	BLQ	6	9.02±7.13
			雌	184 日目	6	470±357	6	221±20.7
				273 日目	6	BLQ	6	BLQ
サル	2019N417078	4 ^{b)}	雄	93 日目	3	371±106	3	217±59.6
			雌		3	468±153	3	265±36.7
		8 ^{b)}	雄	93 日目	3	633±63.4	3	453±54.0
			雌		3	614±66.7	3	481±43.9
		12 ^{b)}	雄	93 日目	3	1,060±401	3	603±103
				182 日目	1	17.1	1	54.9
			雌	93 日目	3	986±287	3	559±259
				182 日目	2	14.6, 14.6	2	BLQ, 23.4
		40 ^{c)}	雄	93 日目	3	2,260±656	3	982±425
				182 日目	2	16.2, 96.9	2	58.5, 79.6
			雌	93 日目	3	2,210±712	3	1,100±141
				182 日目	2	24.0, 39.3	2	14.0, 15.9

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個別値、BLQ：定量下限未満

a) 1、5、10 及び 14 日目、その後は 182 日目まで週 1 回反復皮下投与

b) 1、3 及び 5 日目に静脈内投与し、7 日目から 91 日目まで週 1 回反復皮下投与

c) 1、3 及び 5 日目、その後は 7 日目から 91 日目まで週 1 回反復皮下投与

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス、サル及びヒトの血漿に本薬 5 又は 150 µg/mL を添加したときの血漿タンパク結合率¹⁹⁾は、それぞれ 91.6～96.4%、98.3～99.4%及び 94.9～99.0%であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-2)

雌性マウス（各群 6 例²⁰⁾）に本薬 3、15 又は 25 mg/kg/回を交配前 2 週間から妊娠 14 又は 15 日目まで隔日反復皮下投与したとき、妊娠 18 日目における胎児の肝臓中本薬濃度は定量下限未満であった。妊娠 18 日目における母動物の胎盤中本薬濃度は、3 mg/kg 群では定量下限未満であり、15 及び 25 mg/kg 群では、それぞれ母動物肝臓中の本薬濃度の 1.9%以下及び 5.4%以下であった。

妊娠ウサギ（各群 3 例²¹⁾）に本薬 6、12.6 及び 25.5 mg/kg を妊娠 6～18 日目まで隔日反復皮下投与したとき、妊娠 20 日目における胎児の肝臓中本薬濃度は定量下限未満であった。妊娠 20 日目における母動物の胎盤中本薬濃度は、いずれの群においても母動物肝臓中の本薬濃度の 7%未満であった。

¹⁹⁾ 限外ろ過法及びヌクレアーゼ依存的ハイブリダイゼーション ELISA を組み合わせて評価した。

²⁰⁾ 3 mg/kg 群では妊娠していなかった 1 例及び試験早期に死亡した 1 例の計 2 例、15 mg/kg 群では妊娠していなかった 1 例、並びに 25 mg/kg 群では妊娠していなかった 2 例がトキシコキネティクスの解析対象から除外された。

²¹⁾ 各群 1 例ずつが妊娠していなかったため、トキシコキネティクスの解析対象から除外された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-4)

マウス、ウサギ、サル及びヒトの肝 S9 画分に本薬 18.2 µmol/L を添加し、補因子存在下で、37°C で 24 時間インキュベートしたとき、いずれの試料においても 24 時間のインキュベート後には本薬未変化体のみが認められ、本薬の代謝物は認められなかった。

4.3.2 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-5)

雌雄マウスに本薬 100 mg/kg/回を 1、3、5 及び 7 日目、その後は 91 日目まで QW 反復皮下投与したときの肝臓及び腎臓試料における本薬及びその代謝物が評価された。93 日目の肝臓及び腎臓試料（それぞれ雌雄各 6 例）において、それぞれ 12 種類（N-1、N-5～N-15）及び 11 種類（N-1、N-6～N-15）の代謝物が認められ、確認された代謝物は、いずれも HPLC-UV で測定した総ピーク面積の 5.85% 以下及び 5.01% 以下であった。肝臓及び腎臓試料中で最も多く検出された分子種は本薬未変化体であり、総本薬由来ピーク面積に対する割合は、それぞれ 62.1% 及び 76.7% であった。

雌雄サルに本薬 40 mg/kg/回を 1、3、5 及び 7 日目、その後は 91 日目まで QW 反復皮下投与したときの肝臓及び腎臓試料における本薬及びその代謝物が評価された。93 日目の肝臓及び腎皮質試料（それぞれ雌雄各 3 例）において、それぞれ 12 種類（N-1、N-5～N-15）及び 8 種類（N-1、N-8～N-14）の代謝物が認められ、確認された代謝物は、いずれも HPLC-UV で測定した総本薬由来ピーク面積の 3.63% 以下及び 3.33% 以下であった。肝臓及び腎皮質試料中で最も多く検出された分子種は本薬未変化体であり、総ピーク面積に対する割合は、それぞれ 79.1% 及び 89.3% であった。

以上の検討結果を踏まえ、本薬の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

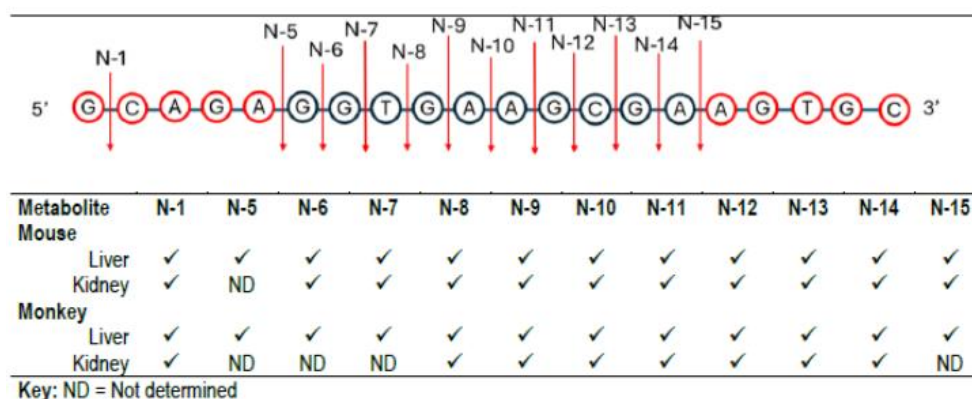


図 1 本薬の推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄

本薬の尿中及び糞中排泄については検討されていない。本薬と同じ骨格を有する 2'-MOE 修飾 ASO はエンドヌクレアーゼ並びに 3' 及び 5' エキソヌクレアーゼによる加水分解を受けた後、主に尿中に排泄されることが示されており、糞中への排泄は限られているとの報告 (Adv Drug Deliv Rev 2015; 87: 46-51) があることから、本薬も同様にエンドヌクレアーゼ並びに 3' 及び 5' エキソヌクレアーゼによる加水分解を受けた後、腎排泄されると申請者は考察している。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3-1)

雌性マウス（各群 6 例）に本薬 3、15 及び 25 mg/kg/回を妊娠 6 日目から授乳 10 日目まで隔日反復皮下投与したとき、本薬 15 及び 25 mg/kg 群で授乳 10 日目の乳汁中に本薬が検出され、授乳 10 日目における乳汁中本薬濃度は母動物の肝臓中本薬濃度の 0.0025～0.0031%であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.4-1)

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A 並びに UGT の基質²²⁾を用いて、ヒト肝細胞中のシトクロム P450 の各分子種及び UGT に対する本薬 (0.1～100 µmol/L) の阻害活性を検討した結果、本薬はいずれの代謝酵素に対しても明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.4-2)

ヒト初代肝細胞に本薬 (0.01～200 µmol/L) を添加し、mRNA 発現量を指標として CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用を検討した結果、本薬は検討された CYP 分子種に対して明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 薬物トランスポーターの基質性及び阻害作用 (CTD 4.2.2.3-4)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK-II 細胞を用いて本薬 (10 及び 100 µmol/L) の輸送を検討²³⁾した結果、 $P_{app\ A \rightarrow B}$ 及び $P_{app\ B \rightarrow A}$ はそれぞれ 0.479×10^{-6} cm/秒以下及び 0.379×10^{-6} cm/秒以下であり、明らかな排出傾向は示さなかったことから、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないと申請者は説明している。

MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて本薬 (0.1～10 µmol/L) の輸送を検討²⁴⁾した結果、本薬はいずれのトランスポーターの基質でもないことが示された。

ヒト MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞、並びに P-gp、BCRP 及び MRP2 を発現させた膜小胞に本薬²⁵⁾及び各トランスポーターに対する基質²⁶⁾を添加し、本薬によるトランスポーター阻害作用を検討した結果、本薬は MRP2 を介した基質の輸送を阻害した (IC_{50} : 8.49 µmol/L) が、その他のトランスポーターに対しては阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の薬物動態特性について一定の把握は可能と判断した。

²²⁾ 検討に用いられた基質は、以下のとおり。

CYP1A2 : Phenacetin、CYP2B6 : Bupropion、CYP2C8 : Amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : *S*-Mephenytoin、CYP2D6 : デキストロメトルフアン、CYP3A : ミダゾラム及びテストステロン、UGT : 4-Methylumbelliferone

²³⁾ 検討に用いられた阻害剤 (濃度) は、P-gp : Valspodar (10 µmol/L)、BCRP : Ko 143 (1 µmol/L)

²⁴⁾ 検討に用いられた阻害剤 (濃度) は、MATE1 及び MATE2-K : Pyrimethamine (5 µmol/L)、OAT1 及び OAT3 : プロベネシド (300 及び 500 µmol/L)、OATP1B1 及び OATP1B3 : リファンピシン (50 µmol/L)、OCT1 及び OCT2 : ベラパミル (300 µmol/L)

²⁵⁾ 検討された本薬濃度は、OAT1 及び OCT1 では 0.023～50.0 µmol/L、それ以外のトランスポーター阻害では 0.046～100 µmol/L。

²⁶⁾ P-gp : N-methyl quinidine、BCRP 及び OAT3 : Estrone-3-sulfate、MRP2 及び OATP1B1 : Estradiol-17-β-glucuronide、MATE1、MATE2-K 及び OCT2 : メトホルミン、OCT1 : スマトリプタン、OAT1 : テノホビル、OATP1B3 : Cholecystokinin octapeptide

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光毒性評価及び不純物に関する試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒として生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の独立した単回投与毒性試験は実施されていない。本薬の急性毒性は、マウスを用いた骨髓小核試験（CTD 4.2.3.3.2-1）並びにカニクイザルを用いた心血管系及び呼吸系に係る安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3-1）における単回皮下投与時、並びにカニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-5）の静脈内投与による初回投与時において評価された。その結果、いずれの試験においても急性毒性及び死亡は認められず、皮下投与時の概略の致死量はマウスで 2,000 mg/kg 超、カニクイザルで 40 mg/kg 超、静脈内投与時の概略の致死量はカニクイザルで 12 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

マウス（13 週間及び 26 週間）及びカニクイザル（13 週間及び 39 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 16 及び表 17）。各反復投与毒性試験で認められた変化は、それら動物種に 2'-MOE ASO を反復投与したときに認められる変化と概ね一致した²⁷⁾。両動物種に共通して、複数の組織にオリゴヌクレオチド関連物質の蓄積を示唆するマクロファージ好塩基性顆粒蓄積が認められた。その他、マウスでは、肝毒性（細胞肥大、細胞質変化、単細胞壊死等）及びそれに関連する細胞増殖／再生性の変化、赤血球系パラメータの低値等、カニクイザルでは、血小板減少、持続的な補体活性化による低アルブミン血症、血管炎、糸球体腎炎等の変化が認められた。

マウスを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量は 10 mg/kg/回（雌雄）と判断された。げっ歯類は、霊長類（ヒトを含む）と比較して、ASO のクラスエフェクトである炎症反応に対する感受性が高く²⁷⁾、2'-MOE ASO の全身曝露量に基づく安全域の算出に適切な動物種ではないと判断されたため、本試験では本薬の血漿中濃度は測定されず、マウスにおいて本薬の血漿中曝露量に基づく安全域は算出されなかった。なお、雌雄マウスの無毒性量（10 mg/kg/回）の体表面積換算後のヒト等価用量（約 0.813 mg/kg/回）は、ヒト（体重 60 kg を想定）における臨床用量（5 mg/kg/回）の約 0.16 倍であった。

²⁷⁾ Antisense Drug Technology 2nd Edition 2008: 327-64.

表 16 マウス反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	皮下	13 週間 (1 回/週) ^{a)} + 回復 13 週間	0、4、12、40、 100	≥4：肝臓の単核細胞浸潤、投与部位の真皮・皮下組織におけるマクロファージ好塩基性顆粒蓄積、投与部位の単核細胞浸潤 ≥12：肝臓クッパー細胞での好塩基性顆粒蓄積、肝細胞肥大（びまん性又は小葉中心性）、腎臓尿細管上皮細胞での好塩基性顆粒蓄積 ≥40：血色素量・ヘマトクリット値低値、血中 AST・ALT 高値、血中トリグリセリド低値、脾臓重量の増加、肝細胞変性・壊死・有糸分裂増加、糸球体腎症、髄外造血 100：肝重量高値、胸腺重量の低値、肝臓クッパー細胞空胞化、肝細胞巨大核、腎臓間質マクロファージでの塩基性顆粒蓄積、胸腺皮質リンパ球減少 回復性：腎重量高値^{b)}、肝細胞肥大・巨大核、腎糸球体腎症、胸腺皮質リンパ球減少を除き、回復性有り	12 ^{c)}	4.2.3.2-1
雌雄 マウス (CbyB6F 1、野生 型)	皮下	13 週間 (1 回/週) ^{a)}	0、4、12、40	【死亡例】 12：1/12 例（雌）^{d)} 【生存例】 ≥4：赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット低値、肝臓の単核細胞浸潤、髄外造血、大腿骨・前立腺・顎下腺・耳下腺・精囊・心臓・肺・腓腹筋、坐骨神経・投与部位・胃・膀胱・膣でのマクロファージ好塩基性顆粒蓄積 ≥12：血中総コレステロール高値、肝重量の高値、脾臓重量高値、小葉中心性肝細胞肥大、腎臓尿細管上皮細胞での好塩基性顆粒蓄積、肝臓・大動脈・精巣上体・盲腸・腋窩リンパ節・顎下リンパ節・腸間膜リンパ節・ヒラメ筋・皮膚マクロファージ好塩基性顆粒蓄積 40：赤血球分布幅の高値、網赤血球数・平均赤血球ヘモグロビン量・白血球数の低値、血中総タンパク・アルブミン・AST・ALT・グルタミン酸デヒドロゲナーゼの高値、血中グルコース・トリグリセリドの低値、胸腺重量の低値、肝細胞変性・単細胞壊死、有糸分裂像の増加、好塩基性顆粒蓄積、胸腺リンパ組織での細胞密度の低値、脾臓・膵臓、精巣マクロファージ好塩基性顆粒蓄積	40 ^{e)}	4.2.3.2-4
雌雄 マウス (CD-1)	皮下	13 週間 (1 回/週) ^{a)}	0、12	12：赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット・リンパ球数・白血球数低値、脾臓重量高値、心臓・下顎リンパ節・投与部位・皮膚・膀胱マクロファージ好塩基性顆粒蓄積、腎臓尿細管・肝臓クッパー細胞好塩基性顆粒蓄積	12 ^{e)}	4.2.3.2-7
雌雄 マウス (CD-1)	皮下	26 週間 (1 回/週) ^{b)} + 回復 13 週間	0、3、10、30、 60	≥3：脾臓赤脾髄細胞密度増加、胸腺皮質リンパ球減少、胸腺マクロファージ好塩基性顆粒蓄積 ≥10：赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット低値、肝臓重量高値、脾臓重量高値、肝臓クッパー細胞好塩基性顆粒蓄積、肝細胞有糸分裂像増加、腎臓尿細管上皮塩基性顆粒蓄積、心臓・投与部位・皮膚・腎臓間質マクロファージ好塩基性顆粒蓄積 ≥30：びまん性肝細胞肥大、肝細胞空胞化、肝細胞単細胞壊死、大腿骨・骨髄・胸骨・骨髄・精巣上体・膀胱・脛骨大腿関節・盲腸・結腸・外眼窩涙腺・顎下リンパ節・腸間膜リンパ節・乳腺・卵管・膵臓・前立腺・直腸・耳下腺・坐骨神経・精囊・大腿二頭筋・腺胃・非腺胃・精巣・舌・膀胱・子宮（子宮頸部含む）・膣・脾臓マクロファージ好塩基性顆粒蓄積 60：血中 AST・ALT 高値、血中トリグリセリド低値、胸腺重量低値、肝細胞巨大核、腎臓糸球体細胞外マトリックス増加、腎臓近位尿細管上皮空胞化、胸骨・脳・喉頭・肺・前立腺・直腸・下垂体・舌下腺・顎下腺・胸腺・甲状腺・気管マクロファージ好塩基性顆粒蓄積 回復性：肝臓重量高値、精巣上体・投与部位・肝臓・皮膚・精巣マクロファージ塩基性顆粒蓄積を除き、回復性有り	10 ^{e)}	4.2.3.2-2

a) 投与 1、3、5 及び 7 日にそれぞれ 1 回、その後、投与 91 日まで週 1 回の頻度で皮下投与された。

b) 投与 1、5、10 及び 14 日にそれぞれ 1 回、その後、投与 182 日まで週 1 回の頻度で皮下投与された。

c) 休薬期間終了後に 12 及び 100 mg/kg/回群の雄で腎重量の高値が認められたが、本薬投与との関連性は不明であった。

d) 死因は明らかでなかったが、一般状態、体重及び摂餌量に影響は認められず、病理組織学的変化は他のマウスと同様/同程度であったこと、用量反応性は認められず 40 mg/kg/回群で死亡動物は認められなかったことから、投与処置による可能性も考えられた。

e) 無毒性量以下で認められた変化は、オリゴヌクレオチド関連物質の蓄積を示唆する病理組織学的変化であり、変性又は壊死に関連する病理組織学的変化が認めなかったこと、並びに認められた所見の重症度に鑑み、毒性学的意義はないと判断された。

カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量は 6 mg/kg (雌雄) と判断され、当該用量を反復皮下投与したときの、投与 275 日目における本薬の C_{max} は 22.5 µg/mL (雌雄平均)、AUC₀₋

48h は 197 µg・h/mL (雌雄平均) であり、ヒトにおける臨床曝露量²⁸⁾と比較して、それぞれ 2.68 倍及び 2.01 倍であった。

表 17 カニクイザル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内 及び 皮下	13 週間 (1 回/週) ^{a)} + 回復 13 週間	0、4、8、12、 40	≥4：投与部位真皮・血管周囲単核細胞浸潤、投与部位浮腫・出血、腎臓近位尿細管好塩基性顆粒蓄積、肝臓好塩基性顆粒蓄積、肝臓クッパー細胞肥大、顎下リンパ節好塩基性顆粒、顎下リンパ節類洞組織球肥大、顎下リンパ節胚中心細胞密度増加、腸間膜リンパ節好塩基性顆粒、腸間膜リンパ節胚中心細胞密度増加、脾臓胚中心増加 ≥8：網赤血球数低値、投与部位線維化 12：血小板数低値^{e)} ≥12：血中 CRP 高値、血中ビリルビン高値、血中 C3 低値、脾臓重量高値 40：APTT 延長、血中アルブミン・A/G 比低値、血中グロブリン高値、血中 MCP-1 高値、肝臓重量高値 回復性：真皮／血管周囲単核細胞浸潤、腎臓近位尿細管・顎下リンパ節・腸間膜リンパ節好塩基性顆粒蓄積の以外、回復性あり	8 ^{e)}	4.2.3.2-5
雌雄 カニクイザル	静脈内 及び 皮下	39 週間 (1 回/週) ^{b)} + 回復 26 週間	0、3、6、10、20	【死亡・安楽死】^{d)} 試験群 3：1/5 例 (雌)、20：3/5 例 (雄)、3/5 例 (雌)^{e)} 休薬群 10：1/2 例 (雄) 血小板低値、補体活性化、血中アルブミン低値、腎障害、多臓器血管炎、全身性炎症等 【生存例】 ≥3：KLH IgM 抗体産生低値、MCP-1・MCP-1β・IFN-γ 高値、腎臓近位尿細管上皮・肝臓クッパー細胞・腸間膜リンパ節・下顎リンパ節マクロファージ内好塩基性顆粒蓄積 ≥6：血中グロブリン高値、血中アルブミン低値、血中 A/G 比低値、CRP 高値、IgG 高値、尿中 C3 低値、動脈内膜肥厚、動脈中膜肥厚、動脈単核細胞／混合炎症細胞血管／血管周囲浸潤 ≥10：血小板数低値、赤血球分布幅高値 20：血中 IL-6 高値 回復性：あり	6 ^{e)}	4.2.3.2-3

- a) 投与 1、3 及び 5 日に静脈内持続投与し、投与 14～91 日まで週 1 回の頻度で皮下投与された。
- b) 投与 1、5、10 及び 14 日にそれぞれ 1 回、それ以降、投与 39 週まで週 1 回の頻度で皮下投与された。
- c) 12 mg/kg/回群の雄 1 例で認められ、投与 65 及び 73 日の検査で著しい低下が認められたが、休薬後に回復した。本所見は本薬投与による悪影響と判断されたが、12 mg/kg/回群以上の他の個体には同様の反応は認められず、用量反応性が認められなかったことから、本薬に対する特異体質反応と判断された。
- d) 本薬投与により死亡、安楽死又は投与中止例が認められた。これら個体では血小板低値、補体活性化、血中アルブミン低値等の変化の他、病理学的に多臓器の血管炎、全身性炎症等の変化が認められ、これらの変化が状態悪化の原因であると考えられた。なお、3 mg/kg/回の雌 1 例 (安楽死) では、自然発生性の糸球体硬化症及び続発性腎盂腎炎に加え、他の個体では認められない心臓右心室線維化が認められ、10 mg/kg/回の休薬群の雄 1 例 (安楽死) では、尾部損傷及び複数回の外科的処置も行われていたことから、当該個体ではそれら要因又は変化が状態悪化に関与した可能性も考えられた。
- e) 3 mg/kg/回群の雌 1 例 (安楽死) で認められた変化は、上記 d)に記載した理由に加え、心臓右心室線維化の所見は 2'-MOE ASO のクラスエフェクトとして報告されていないことから、自然発生性の変化であり、本薬投与に関連しない変化と考えられた。また、無毒性量以下で認められた変化は、オリゴヌクレオチド関連物質の蓄積を示唆する病理組織学的変化であり変性又は壊死に関連する病理組織学的変化が認められなかったこと、及び当該変化に係る所見の重症度に鑑み、毒性学的意義はないと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄小核試験が実施された (表 18)。いずれの試験においても結果が陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

²⁸⁾ HBV 持続感染者に本薬 300 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態の C_{max} (8.39 µg/mL) 及び AUC_{0-48h} (98.2 µg・hr/mL)

表 18 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌 (TA98、 TA100、TA1535、TA1537 株) 大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i> 株)	S9+/+	0 ^{a)} 、78.1、156.3、312.5、625、 1,250、2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
	哺乳類培養細胞 を用いた染色体 異常試験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞	S9+/+ (6 時間)	0 ^{a)} 、62.5、125、250、500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9- (22 時間)	0 ^{a)} 、62.5、125、250、500 µg/mL	陰性	
in vivo	げっ歯類を用い た小核試験	雌雄マウス (CD-1) 骨髄	/	0、500、1,000、2,000 mg/kg (単回皮下)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 溶媒：蒸留水

5.4 がん原性試験

本薬のマウスを用いた 2 年間がん原性試験が実施された (表 19)。その結果、肝細胞癌 (雄の 10 mg/kg/回以上の群及び雌の 30 mg/kg/回群)、肝細胞腺腫 (雌雄の 30 mg/kg/回群)、肝血管肉腫 (雄の 3 mg/kg/回以上の群及び雌の 30 mg/kg/回群)、肝血管腫 (雄の 30 mg/kg/回群)、肝血管肉腫・血管腫 (合算、雄の 3 mg/kg/回以上の群及び雌の 30 mg/kg/回群)、投与部位の線維肉腫 (雄の 10 mg/kg/回以上の群)、投与部位に近接した皮膚の線維肉腫 (雄の 30 mg/kg/回群)、全身性血管肉腫 (雌の 10 mg/kg/回以上の群及び雄の 30 mg/kg/回群) 及び全身性血管肉腫・血管腫 (合算、雌雄の 30 mg/kg/回群) の発生率の増加が認められた。非発がん量は雄マウスで 3 mg/kg/回未満、雌マウスで 10 mg/kg/回と判断された。雌雄マウスの非発がん用量を体表面積換算したヒト等価用量 (雄マウス：0.243 mg/kg/回、雌マウス：0.813 mg/kg/回) は、ヒト (体重 60 kg を想定) の臨床用量 (5 mg/kg/回) に対し、それぞれ雄マウスで約 0.05 倍未満、雌マウスで約 0.16 倍であった。

なお、申請者は、各腫瘍の発生要因について、以下のように説明している。

- 肝細胞癌及び肝細胞腺腫については、本薬を投与したマウスで認められる慢性的な肝障害及びそれに伴う肝細胞の増殖／再生の亢進に起因する変化と考えられる。
- 肝及び全身性の血管肉腫・血管腫については、ASO 投与による免疫促進作用で引き起こされる慢性的なマクロファージ活性化 (Toxicol Pathol 2015; 43: 78-9) 及び赤血球系パラメータの減少に伴う低酸素 (Toxicol Sci 2009; 111: 4-18) に関連する変化と考えられる。
- 線維肉腫については、ASO の皮下投与により生じる慢性的な局所刺激／炎症及びサイトカイン放出に起因する変化 (Cancers 2010; 2: 436-82) と考えられる。

表 19 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	匹	用量 (mg/kg/回) ^{a)}				非発がん量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD	
					溶媒	本薬					
					0	3	10	30			
					雌雄各 70	雌雄各 70	雌雄各 70	雌雄各 70			
雌雄マウス (CD-1)	皮下	104週間	生存率 (%)	雄	50	47	50	21	3 未満	4.2.3.4.1-1	
			雌	30	34	23	27				
			腫瘍性病変								
			肝細胞腺腫	雄	12	11	14	27			
				雌	1	3	0	10			
			肝細胞癌	雄	6	13	21	26			
				雌	0	0	0	2			
			肝細胞腺腫・癌 (合算)	雄	16	20	28	40			
				雌	1	3	0	12			
			肝血管腫	雄	0	1	1	3			
				雌	0	0	1	1			
			肝血管肉腫	雄	3	7	7	14			
				雌	0	4	2	5			
			肝血管腫・血管肉腫 (合算)	雄	3	8	7	17			
				雌	0	4	3	6			
			投与部位 線維肉腫	雄	0	0	2	7			
				雌	0	0	0	0			
			皮膚 線維肉腫	雄	1	0	1	6			
				雌	1	4	0	1			
			全身性血管肉腫	雄	8	7	12	20			
				雌	5	13	12	17			
			全身性血管腫・血管肉腫 (合算)	雄	11	8	13	23			
				雌	7	15	14	21			
			非腫瘍性病変								
			≧3：肝臓巨大核、肝細胞細胞質変化、肝細胞肥大、クッパー細胞好塩基性顆粒蓄積、腎臓尿細管上皮好塩基性顆粒、全身性組織のマクロファージ好塩基性顆粒蓄積								
≧10：肝臓有糸分裂像・単核細胞浸潤増加、投与部位線維化											
30：肝細胞単細胞壊死、変異肝細胞巢発現頻度・程度増加、乳腺異型過形成・小葉腺細胞過形成・乳管拡張 (雌)											

a) 投与 1、4、8、11 日までは 3 又は 4 日に 1 回皮下投与、投与 15 日以降は週 1 回皮下投与

5.5 生殖発生毒性試験

マウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験が実施され、親動物（雌雄）の生殖能及び一般状態並びに胚・胎児発生に影響は認められなかった（表 20）。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され、胚・胎児発生に影響は認められなかった（表 20）。マウス及びウサギにおける胚・胎児発生に対する無毒性量は、それぞれ 25 mg/kg/回（87.5 mg/kg/週）及び 25 mg/kg/回（88.2 mg/kg/週）と判断され、当該用量の体表面積換算後のヒト等価用量（マウス：7.113 mg/kg/週、ウサギ：28.452 mg/kg/週）は、ヒト（体重 60 kg を想定）の臨床用量（5 mg/kg/週）と比較して、それぞれマウスで 1.4 倍、ウサギで 5.7 倍であった。

マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、分娩、授乳及び出生児の発生に影響は認められなかった（表 20）。出生児の発生に対する無毒性量は 25 mg/kg/日（87.5 mg/kg/週）と判断され、当該用量の体表面積換算後のヒト等価用量（7.113 mg/kg/週）はヒトの最大推奨臨床用量（5 mg/kg/週）と比較して 1.4 倍であった。

表 20 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
受胎能 及び 胚・胎児 発生試験	雌雄 マウス (CD-1)	皮下	雄： 交配 4 週間前 ～ 試験 71 日 (1 回/2 日) 雌： 交配 2 週間前 ～ 妊娠 14 又は 15 日 (1 回/2 日)	0、3、15、25	親動物（雄）の一般毒性 ≥ 3：ヘモグロビン量・ヘマトクリット値 低値 ≥ 15：単球数高値、平均赤血球容積低値、 血中 ALP・ALT・AST 高値、肝臓重量・ 脾臓重量高値 ≥ 25：平均赤血球ヘモグロビン量低値、平 均赤血球ヘモグロビン濃度高値、血小板 数低値 親動物（雌）の一般毒性 ≥ 3：体重・体重増加量高値 ≥ 15：脾臓重量高値 25：肝臓重量高値 受胎能・胚・胎児発生 25：胎児体重高値	親動物（雄）：3 ^{a)} 親動物（雌）：25 ^{a)} 受胎能・胚・胎児発 生：25 ^{a)}	4.2.3.5.1-1
胚・胎児 発生試験	雌 ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 6 日 ～ 妊娠 18 日 (1 回/2 日)	0、6、12.6、 25.5	親動物の一般毒性 ≥ 6：赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマト クリット値低値 ≥ 12.6：腎臓・肝臓退色 25.5：体重増加量・摂餌量低値、赤血球分 布幅・網赤血球比高値、好塩基球数低値 胚・胎児発生 25.5：平均胎児体重低値 ^{b)}	母動物：12.6 ^{a)} 胚・胎児発生：25	4.2.3.5.2-2
出生前及び 出生後の 発生並びに 母体の 機能試験	雌 マウス (CD-1)	皮下	妊娠 6 日 ～ 授乳 21 日 (1 回/2 日)	0、3、15、25	親動物の一般毒性 【安楽死】 25：1/24 例 ^{c)} 母動物の生殖能 影響なし F ₁ 及びF ₂ 世代の出生前及び出生後の成長 及び発達 影響なし	親動物の一般毒性： 25 母動物の生殖能：25 F ₁ 及びF ₂ 世代の出生 前及び出生後の成長 及び発達：25	4.2.3.5.3-1

a) 無毒性量以下で認められた変化は、変化の程度、関連変化の有無等から、毒性とは判断されなかった。

b) 胎児体重低値は母動物の体重増加量及び摂餌量低値によるものであり、胚・胎児死亡又は発生に係る変化は認められなかった。

c) ケージ内出血のため安楽殺された。剖検の結果、胎盤の肥大及び暗色化がみられたが、同群他動物で同質の変化は認められなかったことから、投与に関連しない変化であり、毒性とは判断されなかった。

5.6 局所刺激性試験

本薬の独立した局所刺激性試験は実施されていない。本薬の皮下投与時の局所刺激性は、マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価された。マウスを用いた反復皮下投与毒性試験では、すべての本薬投与群で投与部位のマクロファージ内における好塩基性顆粒の蓄積並びに空胞化マクロファージ及び単核細胞浸潤が認められたが、これらの所見は ASO 関連物質の蓄積を示唆する変化、ASO 投与による TLR を含む自然免疫活性化等²⁷⁾と考えられた。カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験では、浮腫、線維化、炎症細胞等が投与部位に認められたが、投与処置に関連する変化であり、重症度が重度／悪影響と判断される変化は認められなかった。

申請者は、上記の非臨床試験成績に加え、臨床試験でも注射部位反応が認められたが、その重症度は大部分が軽度又は中等度であり、概ね忍容可能な事象であったこと（7.R.3.6 参照）から、本薬投与時の皮下局所における局所刺激性は忍容可能と説明している。

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

本薬の最大吸収波長は 256 nm であり、290～300 nm の波長まで光吸収が認められたが、本薬は ICH S10 ガイドラインの対象外と考えられるオリゴヌクレオチド製剤であるため、本薬では光安全性試験は実施されていない。なお、皮膚又は眼に対する本薬の分布はわずかと考えられること（4.2.1 参照）、臨床試験において、本薬の光安全性に懸念を生じる有害事象は認められなかったこと²⁹⁾から、本薬の光安全性に特段の懸念はないと申請者は説明している。

5.7.2 不純物の毒性評価

本薬市販予定製剤の製造工程に用いられる出発原料及び合成試薬（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX）について、復帰突然変異試験（Ames 試験）が実施され、変異原性は認められなかった（CTD 4.2.3.7.6-1～9）。また、原薬に含まれるオリゴヌクレオチド類縁物質³⁰⁾の規格値上限の安全性が、マウス 13 週間反復皮下投与試験（5.2 参照）における無毒性量の本薬投与時に含まれる類縁物質含有量に基づき評価され、当該不純物の規格値上限までの安全性が確認された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 血管炎について

申請者は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた血管炎について、以下のように説明している。

カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験で認められた血管炎は、複数の個体で多臓器に認められた変化であるものの、サルでの早期死亡／安楽死の要因ではない。また、以下のとおり、サルに特有の要因が関与すると考えられることから、ヒトへの外挿性は乏しいと考える。

- サルは Factor H による補体系の副経路抑制が弱く、2'-MOE ASO による補体系副経路の活性化が生じやすいこと（J Pharmacol Exp Ther. 2014; 351: 709-17）。
- サルでは、ASO による持続性の補体活性化が血漿補体因子の枯渇や補体介在性の血管損傷を引き起こすこと（Nucleic Acid Ther. 2016; 26: 236-49）。

機構は、サルで認められた血管炎に関する毒性についてヒトへの外挿性は乏しいとの申請者の説明は受入れ可能と考えるが、血管炎に関するヒトでの安全性については、臨床試験における血管炎等の有害事象の発現状況を踏まえ、7.R.3.4 で議論する。

5.R.2 血小板減少について

機構は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた血小板減少について、以下のように考える。

本薬を含む 2'-MOE ASO では、急速に進行し、かつ予測困難な免疫介在型の出血を引き起こす可能性がある血小板減少と、緩徐に進行する血小板減少の 2 種類の血小板減少が発生する可能性があり、ヒト

²⁹⁾ 本薬の第 II 相試験（TH-HBV-ASO-001 試験及び B-Clear 試験）で日光皮膚炎（各試験 1 例ずつ、重症度：中等度）が認められたが、本薬投与期ではなく GSK3528869A 投与期に発現した有害事象であった。

³⁰⁾ オリゴヌクレオチド類縁物質として、不純物 A*、不純物 D*、不純物 B*、不純物 C*、不純物 E*、不純物 F*、不純物 G* について検討された。

よりもサルで高頻度に認められる旨が報告されている（Nucleic Acid Ther 2017; 27: 197-208）。実際に、本薬のカニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験では、最高 20 mg/kg/回の 39 週間の投与期間中に早期死亡／安楽死が認められ、血小板減少が当該要因の一つと考えられており、本薬は、潜在的に血小板減少を誘発する懸念があると考えられることから、ヒトでの忍容性については、臨床試験における血小板減少に関連する有害事象の発現状況を踏まえ、7.R.3.3 で議論する。

5.R.3 がん原性について

申請者は、本薬のマウスを用いたがん原性試験で認められた肝臓腫瘍（肝細胞癌、肝細胞腺腫、肝血管肉腫及び肝血管腫）、全身性の血管肉腫・血管腫及び投与部位の線維肉腫について、以下のように説明している。

上記腫瘍は、本薬と類似の構造を有する海外既承認の 2'-MOE ASO（Mipomersen、Volanesorsen）におけるマウスを用いたがん原性試験でも報告されている³¹⁾が、マウスを用いた本薬のがん原性試験で認められたこれら腫瘍の発現頻度は、海外既承認の 2'-MOE ASO よりも本薬投与で高く、また、海外既承認の 2'-MOE-PS ASO では認められなかった肝細胞癌が本薬投与により顕著に認められた。しかしながら、以下に述べる各腫瘍に係る考察に加え、これらの腫瘍は、マウスを用いた 2 年間がん原性試験でのみ認められたが、マウスを用いた 26 週間反復投与毒性試験では認められなかったこと、HBV 持続感染者への本剤の投与期間は 24 週間であることを踏まえると、本薬のマウスを用いた 2 年間がん原性試験で認められた肝臓腫瘍、全身性の血管肉腫・血管腫及び投与部位の線維肉腫のヒトへの外挿性は乏しく、安全性上の懸念は低いと考える。

<肝細胞腫瘍について>

マウスでは、26 週間の本薬投与期間終了時に、投与に関連した ALT 上昇が認められ、病理組織学的に肝細胞の肥大、細胞質変化、単細胞壊死、有糸分裂像増加等の変化が認められた。当該事象は、ASO の炎症反応に起因した慢性的な肝障害及びそれに伴う肝細胞の増殖／再生の亢進によるものと考えられ、それら一連の変化が、肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現の原因になったものと考えられた。しかしながら、以下の点から、マウスの肝細胞癌及び肝細胞腺腫の HBV 持続感染者への外挿性は低いと考えられる。

- マウスでは肝臓での増殖性変化に対する感受性が高いために肝細胞腫瘍を発症しやすいこと³²⁾。
- 本薬の反復投与毒性試験において、サルでは肝細胞への影響が認められていないこと（5.2 参照）。
- 臨床試験では、本薬投与により ALT 増加が認められたものの、大半が感染肝細胞の除去を伴う免疫系の活性化による一過性の変化であり、薬物性肝障害を示唆するものではないと考えられたこと（7.R.3.2 参照）。

<血管肉腫・血管腫について>

以下の点から、マウスで認められた肝又は全身性の血管肉腫・血管腫について、ヒトへの外挿性は乏しく、安全性上の懸念は低いと考える。

- マウスでは、マクロファージの活性化及び赤血球系パラメータの減少に伴う低酸素により血管肉腫の形成を促進させる可能性があることが示唆されており、ヒトを含む他の動物種と比較して、マウスでは遺伝学的に血管肉腫・血管腫を生じやすいこと（Toxicol Sci 2009 ; 111: 4-18）。

³¹⁾ Mipomersen では肝細胞腺腫、血管肉腫、線維肉腫、Volanesorsen では肝細胞腺腫、組織球肉腫、下垂体腺腫等の発生が報告されている。（Kynamro (mipomersen) US Summary of Pharmacology Review. January 2013.、Volanesorsen FDA Advisory Committee Meeting briefing document, 2018.）

³²⁾ Greaves P, Liver and Pancreas. IN: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, third Edition(2007). (P Greaves, editor). Elsevier, Amsterdam, p. 468-75.

- 本薬のマウスを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、肝臓でのマクロファージの活性化を示唆するクッパー細胞の細胞質空胞化・肥大を伴う好塩基性顆粒の増加、慢性的な低酸素負荷状態を示唆する赤血球系パラメータの減少、及び全身組織に好塩基性顆粒を含有するマクロファージの集積が認められていること（5.2 参照）。
- 臨床試験では本薬投与により過剰なマクロファージの活性化及び赤血球系パラメータの減少に伴う低酸素を示唆する所見は認められていないこと（7.R.3 参照）。

＜皮膚／皮下線維肉腫について＞

以下の点から、マウスで認められた線維肉腫のヒトへの外挿性は乏しく、安全性上の懸念は低いと考える。

- げっ歯類では、ASO を慢性的に皮下投与することにより、ASO に関連した免疫系の持続的刺激により線維芽細胞の増殖性変化が生じ、その結果、皮下肉腫が生じる可能性があること³⁶⁾。
- 皮下肉腫の発現機序は、げっ歯類への持続的な刺激・炎症及びサイトカイン放出に関連したものであり、ヒトへの外挿性は低いと考えられること（Cancers 2010; 2, 436-82）。

また、ICH S1 ガイドラインに基づく、2 種類のげっ歯類を用いたがん原性試験の実施が求められるが、申請者は、以下の知見等より、仮に本薬のラットがん原性試験を実施したとしても、既存の 2'-MOE ASO と同質の非腫瘍性及び腫瘍性変化の発現が想定され、それらの変化に起因した影響により忍容性が低下し、ヒトと比較して十分な全身曝露量が得られる投与量での試験の実施が難しいと考えられたことから、ラットを用いたがん原性試験は実施していない。

- 本薬と同一の配列及び化学組成を有する GalNAc を結合させた 2'-MOE ASO を用いた、ラットを用いた 6 カ月反復皮下投与毒性試験では、慢性進行性腎症、皮下投与部位における単核細胞浸潤、マクロファージの空胞化等の発現頻度の増加が認められ、これらの所見は、2'-MOE ASO に認められる典型的な病理組織学的所見であったこと。
- 2'-MOE ASO のラットを用いたがん原性試験では、自然発生性の慢性進行性腎症の発現の増悪、皮下投与により皮膚又は投与部位の線維肉腫及び線維性組織球腫の発現増加が報告されていること³³⁾。

機構は、本薬のマウスを用いたがん原性試験で認められた肝臓腫瘍（肝細胞癌、肝細胞腺腫、肝血管肉腫及び肝血管腫）、全身性の血管肉腫・血管腫及び投与部位の線維肉腫のヒトへの外挿性に関する申請者の考察、並びにラットを用いたがん原性試験を実施しなかった理由について、非臨床の観点から、概ね受け入れ可能と考える。ただし、肝炎が再燃した場合には本薬が再投与される可能性は否定できず、その場合、累積投与期間が 24 週間を超える可能性があること、また、HBV 持続感染者では、その病態ゆえに肝細胞癌を発症するリスクが著しく高いことから、本薬のマウスを用いたがん原性試験成績について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、本薬投与による臨床での発がんリスクについては、引き続き、7.R.3.7 で議論する。

³³⁾ Regul Toxicol Pharmacol 2025; 155: 105743、Kynamro (mipomersen) US Summary of Pharmacology Review. January 2013、Volanesorsen FDA Advisory Committee Meeting briefing document, 2018

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床開発において、本薬 150 mg/mL の溶液を含む同一処方のバイアル製剤及び PFS 製剤が使用され、PFS 製剤が市販予定製剤とされた。各製剤を用いた臨床試験は表 21 のとおりであった。

表 21 臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類	臨床試験
バイアル製剤	海外第 I 相試験 (219239 試験、213725 試験、B-Assured 試験、205873 試験)
	海外第 II 相試験 (205695 試験)
	国際共同第 II 相試験 (B-Clear 試験)
	国際共同第 III 相試験 (B-Well 1 試験、B-Well 2 試験)
PFS 製剤 ^{a)}	海外第 I 相試験 (219239 試験)

a) 市販予定製剤

ヒト血漿中本薬濃度は ELISA (定量下限: 1.00 ng/mL) 又は LC-MS/MS (定量下限: 1.00 ng/mL)、尿中本薬濃度は ELISA (定量下限: 2.00 ng/mL)、血清中 ADA は ELISA (検出下限: 100 ng/mL³⁴⁾) により測定された。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験 (参考 CTD 5.3.1.2-1: 219239 試験<2023 年 10 月~2024 年 5 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数: 153 例) を対象に、本薬のバイアル製剤又は PFS 製剤を用いて本薬 300 mg を医療従事者又は治験参加者が上腕、大腿部又は腹部に単回皮下投与したときの PK が検討され、結果は表 22 のとおりであった。投与部位に関わらず、医療従事者が投与した場合のバイアル製剤に対する PFS 製剤投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比とその 90%CI は、それぞれ 1.02 [0.91, 1.14] 及び 1.05 [0.96, 1.15] であった。

投与部位 (上腕、大腿部又は腹部)、投与者 (医療従事者が投与又は自己投与) 及び自己投与時のトレーニングの有無で C_{max} 及び AUC_{inf} に大きな違いは認められなかった。

表 22 外国人健康成人に本薬を単回皮下投与したときの血漿中本薬の PK パラメータ

群	製剤	投与方法	投与部位	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg・h/mL)
第 1 群	バイアル	医療従事者が投与	全体	46	9.87 (41.0)	111.84 (32.9)
			上腕	17	10.63 (33.9)	121.02 (27.6)
			大腿部	15	9.02 (42.7)	109.82 (35.9)
			腹部	14	9.94 (47.8)	103.64 (35.8)
第 2 群	PFS	医療従事者が投与	全体	49	10.24 (39.5)	119.27 (29.7)
			上腕	16	10.67 (29.5)	119.17 (22.8)
			大腿部	16	8.96 (31.6)	115.84 (20.4)
			腹部	17	11.18 (52.1)	122.70 (42.6)
第 3 群		自己投与 (医療従事者による トレーニングあり)	全体	29	10.39 (42.7)	119.08 (26.3)
			大腿部	15	8.36 (38.6)	109.29 (21.4)
			腹部	14	13.11 (32.2)	130.55 (28.5)
第 4 群		自己投与 (医療従事者による トレーニングなし)	全体	29	9.52 (47.4)	112.34 (35.0)
			大腿部	15	7.42 (44.2)	93.75 (29.8)
			腹部	14	12.43 (31.8)	136.36 (28.8)

幾何平均値 (CV%)

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康成人を対象とした PK 試験及び QT/QTc 評価試験、肝機能低下者を対象とした PK 試験、HBV 持続感染者を対象とした臨床試験、PPK 解析等の成績が提出された。

³⁴⁾ 中国の検体のみ、検出下限は 15.6 ng/mL。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第Ⅰ相試験（参考CTD 5.3.3.1-1：213725 試験＜2013年11月～2014年8月＞）

外国人健康成人（PK 評価例数：21 例）を対象に、本薬 75、150、300 若しくは 450 mg を単回皮下投与、又は本薬 150、300 若しくは 450 mg を 1、4、8、11、15 及び 22 日目に計 6 回、反復皮下投与したときの PK が検討された。血漿中本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであり、検討された用量の範囲で C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加し、反復投与による蓄積は認められなかった。

表 23 本薬を単回又は反復皮下投与したときの血漿中本薬の PK パラメータ

用法	用量 (mg)	測定日 (日)	例数	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	AUC_{0-168h} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL/F (L/h)
単回投与	75	—	3	1.42±0.81	4 [3, 6]	6.69, 31.6 ^{a)}	8.21, 34.9 ^{a)}	—	2.13, 8.87 ^{a)}
	150	—	3	4.67±1.69	8 [6, 8]	58.3±25.3	63.1±25.3	—	2.58±0.85
	300	—	3	9.47±0.34	8 [6, 8]	112±5.71	119±6.21	—	2.50±0.13
	450	—	3	15.8±4.01	3 [3, 8]	194±21.4	209±21.2	—	2.15±0.22
反復投与	150	1	3	2.91±1.24	4 [4, 8]	31.8±13.0	—	—	—
		22	3	3.69±0.40	8 [4, 8]	37.2±2.88	45.3±7.04	22.4±8.56	3.37±0.57
	300	1	3	9.25±2.13	6 [4, 8]	123±3.04	—	—	—
		22	3	7.93±2.23	6 [4, 8]	103±19.4	148±14.6	24.2±6.06	2.03±0.21
	450	1	3	11.2±3.89	3 [3, 12]	139±21.2	—	—	—
		22	3	11.0±4.06	3 [2, 4]	121±33.3	174±51.4	24.0±2.35	2.75±0.86

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値〔範囲〕、2 例以下は個別値、—：未検討

a) 1 例では投与 12 時間以降の血漿中本薬濃度が定量下限未満であったため、AUC 及び CL/F が算出できなかった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.4.2-1：205695 試験＜2017年2月～2019年12月＞）

外国人 HBV 持続感染者（PK 評価例数：23 例）を対象に、NA（エンテカビル又はテノホビル）併用又は非併用で本薬 150 又は 300 mg を 1、4、8、11、15 及び 22 日目に計 6 回、反復皮下投与したときの PK が検討され、結果は表 24 のとおりであった。検討された用量の範囲で C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加し、反復投与による蓄積は認められなかった。また、NA（エンテカビル又はテノホビル）併用の有無で本薬の曝露量に大きな違いは認められなかった。

表 24 本薬を反復皮下投与したときの血漿中本薬の PK パラメータ

NA 併用の有無	用量 (mg)	測定日 (日)	例数	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
NA 非併用	150	1	6	3.61±1.54	4.43 [3.00, 5.87]	44.0±14.8	—
		22	5 ^{a)}	4.26±1.94	3.02 [2.85, 4.85]	47.2±15.4	331±48.6
	300	1	12	10.6±3.35	3.84 [1.95, 6.00]	134±44.2	—
		22	12	9.46±3.14	3.44 [2.00, 5.08]	117±34.8	386±86.1
NA 併用 ^{b)}	300	1	5	9.69±2.16	3.97 [3.85, 4.83]	123±33.1	—
		22	4	8.78±4.71	3.89 [3.00, 5.83]	111±54.3	238±90.8

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値〔範囲〕、—：未検討

a) 1 例では有害事象のため 22 日目に本剤の投与を受けず、PK が評価されなかった。

b) NA として 4 例にエンテカビル、1 例にテノホビルが併用された。なお、テノホビルが併用された 1 例は、本剤 2 回目投与後に発生した有害事象のため試験中止となった。

6.2.2.2 国際共同第Ⅱb 相試験（CTD 5.3.5.1-3：B-Clear 試験（コホート 1）＜2020年7月～2022年3月＞）

NA 治療を受けている日本人又は外国人 HBV 持続感染者（PK 評価例数：24 例）を対象に、本薬 150 又は 300 mg を 1、4、8 及び 15 日目、その後は週 1 回、計 24 週間反復皮下投与したときの定常状態における PK パラメータは表 25 のとおりであった。

150 mg 群では、外国人と比較して日本人では曝露量が高い傾向が認められたが、これは体重分布³⁵⁾の違いによる影響と考えられ、体重で標準化した $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ (幾何平均値) は、日本人集団でそれぞれ 3.06 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{kg}$ 及び 30.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}\cdot\text{kg}$ 、外国人集団でそれぞれ 2.41 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{kg}$ 及び 27.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}\cdot\text{kg}$ であり、日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。

表 25 日本人又は外国人 HBV 持続感染者に本薬 150 又は 300 mg を週 1 回反復皮下投与時の定常状態における PK パラメータ

用量 (mg)	人種	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
150	日本人	6	8.07 (17.5)	78.8 (16.0)
	外国人	6	3.51 (65.0)	40.0 (44.1)
300	日本人	6	15.0 (51.9)	148 (37.1)
	外国人	6	12.9 (36.8)	146 (27.4)

幾何平均値 (CV%)

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能の影響 (CTD 5.3.3.3-1 : B-Assured 試験<2021 年 9 月~2022 年 5 月>)

外国人の中等度肝機能低下者 (Child-Pugh 分類クラス B) 及び肝機能正常者³⁶⁾ (PK 評価例数 : 24 例) を対象に、本薬 300 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータは表 26 のとおりであった。

なお、申請者は、肝機能低下 (Child-Pugh 分類クラス A、B 又は C) を有する HBV 持続感染者における本剤の有効性及び安全性の成績は得られていないこと、並びに本薬による免疫介在性の感染肝細胞の除去に伴う一過性の ALT 増加の副作用が認められており (7.R.3.2 参照)、非代償性肝硬変のリスクが増加する可能性があることから、肝機能低下者への本剤の投与は禁忌と設定すると説明している。

表 26 中等度肝機能低下者及び肝機能正常者における本薬単回投与時の PK パラメータ

肝機能の程度	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能低下者/肝機能正常者)	
				$C_{\max}$	AUC_{inf}
正常	12	9.83 (44.1)	108.9 (36.5)	—	—
中等度	12	6.57 (57.4)	75.1 (33.0)	0.67 [0.52, 0.85]	0.69 [0.59, 0.82]

幾何平均値 (CV%)、— : 該当せず

6.2.3.2 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 205873 試験<2024 年 6 月~2025 年 4 月>)

外国人健康成人 (QT/QTc 評価例数 46 例) を対象に、本薬 450 若しくは 600 mg、又はプラセボを単回皮下投与したときの本薬の血漿中濃度及び心電図データに基づき、線形混合効果モデルを用いて、本薬の血漿中濃度と Fridericia 式による QTc 間隔の変化量 (ΔQTcF) の関係が検討された。

本薬 450 及び 600 mg 単回投与時の、QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) [90%CI] は、それぞれ 2.02 [−0.541, 4.59] ms 及び 2.36 [−0.249, 4.97] ms と推定され、90%CI の上限は 10 ms を下回った。本薬 450 及び 600 mg 単回投与時の $C_{\max}$ (幾何平均値) は、それぞれ 15.8 及び 16.9 $\mu\text{g/mL}$ であった。

なお、本薬投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は本薬投与後 30~33 時間に最大となり、本薬の $t_{\max}$ (本薬投与後 4 時間) よりも遅れて認められたため、RR 間隔で個別に補正した QTc 間隔 (QTcI) を用いて追加解析を実施したところ、本薬 450 及び 600 mg 単回投与時の QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 ($\Delta\Delta\text{QTcI}$) [90%CI] は、それぞれ 0.27 [−2.24, 2.78] ms 及び 0.45 [−2.11, 3.01] ms と推定され、90%CI の上限は 10 ms を下回った。

³⁵⁾ 150 mg 群の体重 (中央値 [範囲]) は、日本人集団で 60.6 [49.1, 73.6] kg、外国人集団で 82.0 [66.0, 99.1] kg であった。

³⁶⁾ 中等度肝機能障害を有する集団と、性別、年齢、人種及び合計体重がマッチング因子とされた。

6.2.4 薬物動態解析

6.2.4.1 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1)

本薬が投与された 9 試験³⁷⁾から得られた PK データ (1,966 例、22,927 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM ver 7.4.4) が実施された。本薬の血漿中濃度推移は、ラグタイムを伴う一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 3-コンパートメントモデルで記述され、見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して体重及び ADA、見かけの中心コンパートメントの分布容積 (V_d/F) に対して体重が共変量として選択された³⁸⁾。

PPK モデルに含まれた共変量が本薬の曝露量に及ぼす影響は、以下のとおりと推定された。

- 体重: PPK モデルに含まれるデータセットの体重中央値 (71 kg) の者に対する、体重 10 パーセンタイル値 (54 kg) 及び 90 パーセンタイル値 (89 kg) の者における PK パラメータの比は、 C_{max} でそれぞれ 1.22 及び 0.83、 $AUC_{0-\infty}$ でそれぞれ 1.11 及び 0.92 であった。
- ADA: ADA 陰性者に対する ADA 陽性者における PK パラメータの比は、 C_{max} で 1.15、 $AUC_{0-\infty}$ で 1.36 であった。

PPK モデルを用いて推定した、国際共同第Ⅲ相試験 (B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験) における HBV 持続感染者に対して本薬 300 mg を 1、4、8 及び 15 日目、その後は週 1 回、計 24 週間反復皮下投与したときの、定常状態における血漿中本薬の PK パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27 PPK モデルにより推定した、HBV 持続感染者における定常状態での血漿中本薬の PK パラメータ

	例数	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
日本人	106	108 ± 28.7	10.0 ± 2.20	0.0236 ± 0.0157
外国人	1,097	101 ± 34.7	9.05 ± 2.17	0.0221 ± 0.0468

平均値 ± 標準偏差

6.2.4.2 曝露-有効性解析 (参考 CTD 5.3.4.2-3)

HBV 持続感染者を対象とした 4 つの臨床試験³⁹⁾から得られた血清中 HBs 抗原量データ (2,052 例、69,304 測定点) 及び PPK 解析 (6.2.4.1 参照) を用いて PPK-HBs 抗原モデル⁴⁰⁾が構築され、
[redacted]
[redacted]、
[redacted]として選択された⁴¹⁾。

上記モデルを用いて、[redacted]
[redacted]が HBs 抗原反応割合に及ぼす影響を予測⁴²⁾した結果は表 28 のとおりであり、特に、[redacted]。

³⁷⁾ 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (213725 試験、205871 試験及び 219239 試験)、HBV 持続感染者を対象とした臨床試験 (205695 試験、B-Fine 試験、B-Clear 試験、B-Together 試験、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験)

³⁸⁾ 年齢、体重、人種、民族、性別、軽度腎機能障害、血中クレアチニン、クレアチニン・クリアランス、eGFR、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、HBs 抗原量、HBe 抗原の有無、METAVIR 線維化スコア、Fibro Test スコア、HBV 持続感染の有無、NA 治療の有無及び注射部位が共変量候補として検討された。

³⁹⁾ 205695 試験、B-Clear 試験、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験

⁴⁰⁾ [redacted]

⁴¹⁾ [redacted]

⁴²⁾ 国際共同第Ⅲ相試験 (B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験) の治験参加者から、1 回のシミュレーション当たり 600 例の PK 及び PD パラメータを抽出し、申請用法・用量投与時の血清中 HBs 抗原量の経時推移を計 100 回シミュレーションすることで HBs 抗原量が定量下限未満の者の割合を予測した。

表 28 PPK-HBs 抗原モデルにより予測した、有効性の結果

例数	HBV 持続感染に対する全治療中止 24 週後における HBs 抗原量が定量下限未満の割合
[Redacted Data]	
平均値 [90%CI]	

また、PPK モデル（6.2.4.1 参照）に基づく本薬の PK パラメータ（ C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ 、 C_{trough} ）の個別推定値及び国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 及び B-Well 2 試験）データを用いて、本薬の PK パラメータの四分位値で群分けしたときの FC 達成割合の結果は、図 2 のとおりであり、検討された曝露量範囲において、本薬の PK パラメータと全治療中止後 24 週にわたる FC 達成割合に明確な相関は認められなかった。

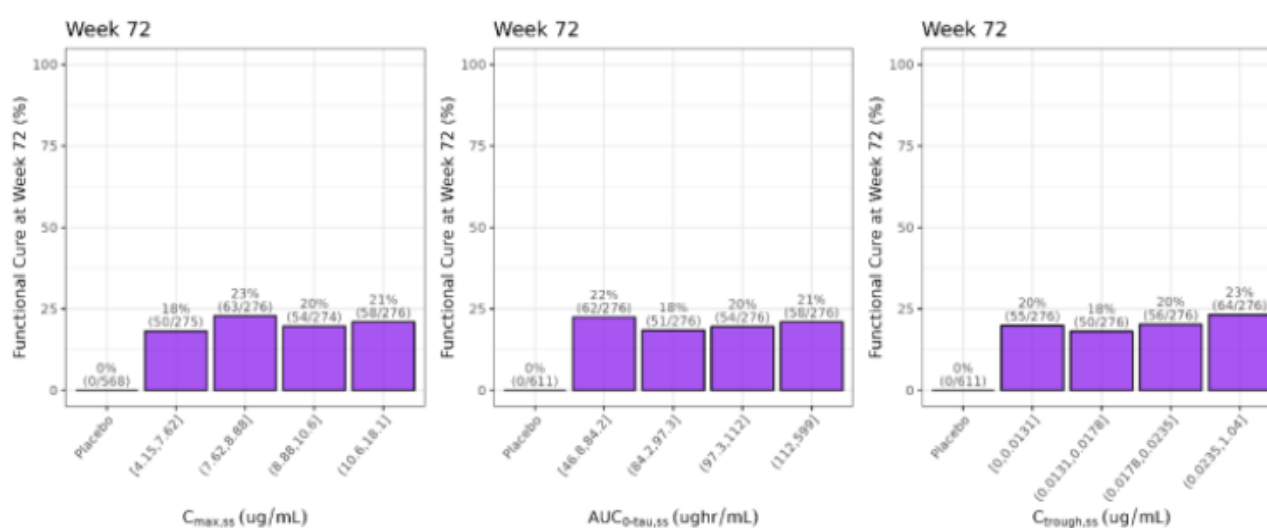


図 2 B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験における本薬の PK パラメータ別の、全治療中止後 24 週にわたる FC 達成割合

6.2.4.3 曝露－安全性解析（参考 CTD 5.3.4.2-3）

PPK モデル（6.2.4.1 参照）に基づく本薬の PK パラメータ（ C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ 、 C_{trough} ）の個別推定値及び国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 及び B-Well 2 試験）データを用いて、安全性に関する曝露－安全性解析が実施された。本薬の PK パラメータの四分位値で群分けしたときの、24 週間の本剤投与終了時まで、Grade 1 以上の血小板減少（血小板数が $125 \times 10^9/L$ 未満）が認められた者の割合及び ALT のベースラインからの最大変化率は、それぞれ図 3 及び図 4 のとおりであり、本薬の PK パラメータとの明確な相関は認められなかった。

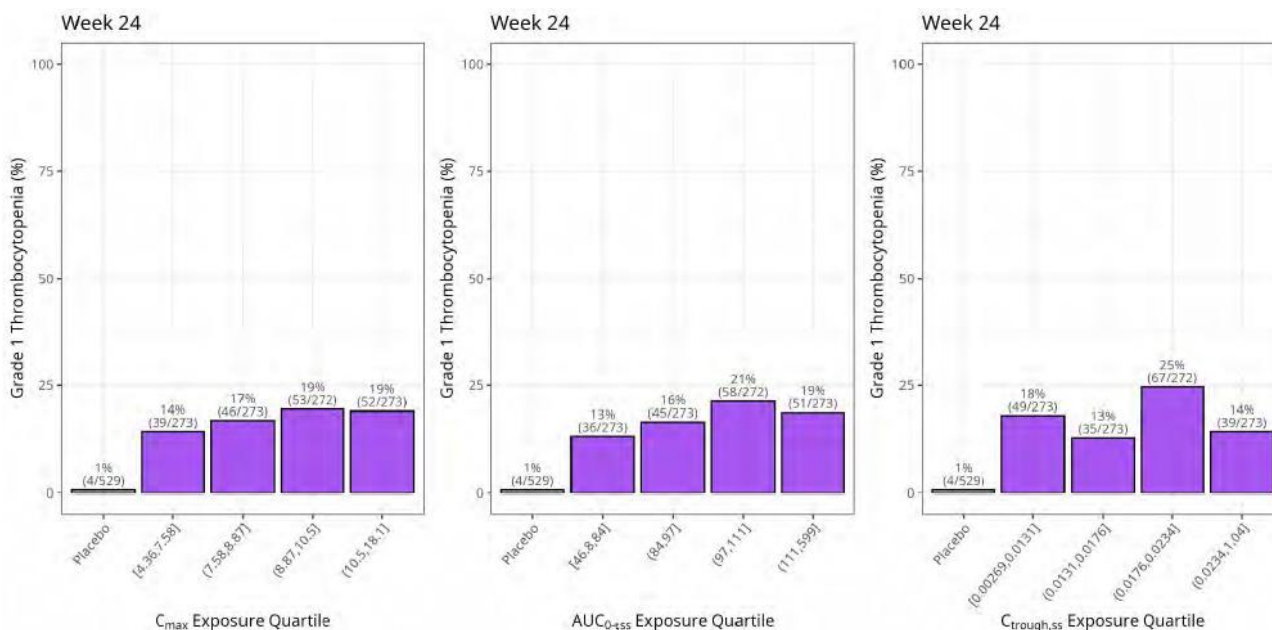


図3 B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験における本薬の PK パラメータ別の、Grade 1 以上の血小板減少が認められた者の割合

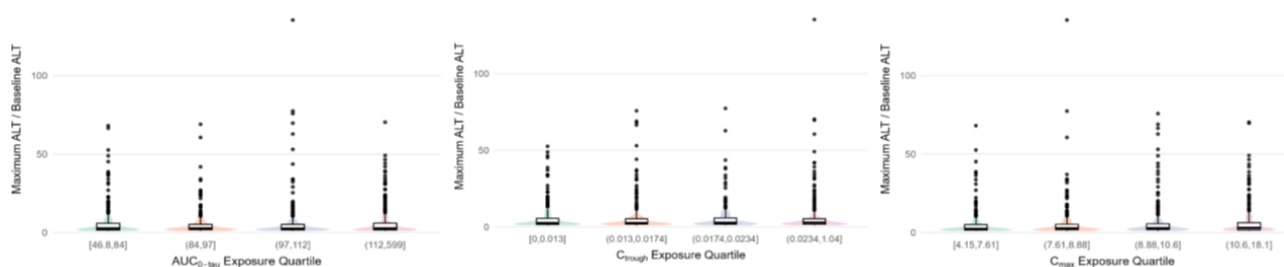


図4 B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験における本薬の PK パラメータ別の、ALT のベースラインからの最大変化率

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK の民族差について

申請者は、以下の点を踏まえると、日本人と外国人 HBV 持続感染者において本薬の PK に明らかな差異はないと説明している。

- 国際共同第Ⅱb 相試験（B-Clear 試験）において、本薬 150 又は 300 mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の PK パラメータは日本人と外国人で類似していた（6.2.2.2 参照）。
- PPK モデルを用いて推定した、国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）の HBV 持続感染者に対して申請用法・用量投与時の本薬の PK パラメータは、日本人集団と外国人集団で類似していた（6.2.4.1 参照）。

機構は、日本人と外国人 HBV 持続感染者で本薬の PK に明らかな差異はないとの申請者の説明を了承した。

6.R.2 腎機能低下者における本薬の PK について

申請者は、腎機能低下者における本薬の PK について、以下のように説明している。

本薬の PPK モデル(6.2.4.1 参照)における共変量探索の結果、軽度の腎機能低下(eGFR (mL/分/1.73 m²) 60 以上 90 未満)は、本薬の PK に大きな影響を及ぼす共変量と特定されなかった。中等度以上の腎機能低下者(eGFR (mL/分/1.73 m²) 60 未満)における本薬の PK データは極めて限られているものの、以下の点を踏まえると、腎機能によって血漿中の本薬曝露量が大きく変動する可能性は低いと考えられる。

- 本薬は、皮下投与後に組織に広範に分布し、主に組織中でヌクレアーゼを介した代謝により分解されるため、本薬の消失に関する腎排泄の寄与は小さいと考えられる(4.3 及び 4.4.1 参照)。
- 他の 2'-MOE ASO である Inotersen 及び Volanesorsen について、臨床試験で検討された腎機能の範囲(それぞれ、eGFR (mL/分/1.73 m²) 41.3~127 及び 49.5~227)では、腎機能はこれらの化合物のクリアランスに対する共変量ではなく、腎機能に応じた用量調整は不要とされている⁴³⁾。

ただし、本剤は腎機能障害の副作用が認められていること(7.R.3.5 参照)及び中等度以上の腎機能低下者への投与経験が極めて限られていることから、中等度以上の腎機能低下者に対しては、リスクとベネフィットを十分考慮の上で投与可否を検討するよう添付文書で注意喚起する。

機構は、腎機能低下者における本薬の PK に関する申請者の説明を了承した。

6.R.3 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本薬の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

HBV 持続感染者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験)の本剤投与群において、本剤投与後の ADA 陽性例(TE-ADA 陽性)はそれぞれ 41% (265/642 例) 及び 44% (249/561 例) であり、最大抗体価の中央値[範囲]は、それぞれ 400 [25, 51,200] 及び 400 [25, 25,600] であった。ADA 発現区分別での血漿中本薬濃度推移は表 29、有効性評価項目の成績は表 30、有害事象の発現状況は表 31 のとおりであり、TE-ADA の有無で本薬の PK、有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。以上を踏まえ、本剤投与時の ADA の発現が本薬の PK、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 29 ADA 発現区分別の血漿中本薬濃度

	ADA 発現区分	1 日目	4 週目	18 週目	28 週目	36 週目
B-Well 1 試験	TE-ADA 陽性	0±0 (267)	19.5±12.1 (266)	23.8±17.7 (266)	9.79±13.5 (260)	3.53±8.72 (261)
	TE-ADA 陰性	0.0658±0.823 (375)	18.2±8.0 (370)	18.2±10.1 (355)	4.70±2.98 (353)	0.694±1.17 (352)
B-Well 2 試験	TE-ADA 陽性	0.0234±0.274 (249)	16.7±7.43 (249)	20.5±10.7 (246)	7.60±4.97 (249)	2.57±2.90 (248)
	TE-ADA 陰性	0.478±7.01 (311)	17.7±9.68 (303)	19.4±46.3 (293)	4.44±2.69 (292)	0.624±1.05 (292)

上段：平均値±標準偏差、下段：例数

⁴³⁾ Nucleic Acid Ther 2020; 30: 153-63, US Food and Drug Administration. Volanesorsen Akcea: Briefing Information for the May 10, 2018 Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee

表 30 ADA 発現区分別の本剤の有効性 (FC 達成^{a)}割合)

ADA 発現区分	B-Well 1 試験	B-Well 2 試験	併合
TE-ADA 陽性	17.6 (47/267)	21.6 (54/250)	19.5 (101/517)
TE-ADA 陰性	21.3 (80/375)	16.7 (52/311)	19.2 (132/686)

% (例数)

a) FC 達成は、HBV 治療中止後に HBs 抗原の陰性化及び HBV DNA 抑制が 24 週間以上持続する状態と定義された。

表 31 ADA 発現区分別の本剤の安全性 (投与 1-24 週)

	TE-ADA 陽性 (517 例)	TE-ADA 陰性 (686 例)
全有害事象	455 (88.0)	620 (90.4)
副作用	412 (79.7)	560 (81.6)
重篤な有害事象	13 (2.51)	34 (4.96)
投与中止に至った有害事象	9 (1.74)	27 (3.94)
死亡に至った有害事象	5 (0.97)	17 (2.48)

例数 (%)

機構は、提示された臨床試験成績から本剤投与時の ADA の発現が本薬の PK、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明を了承し、ADA の発現が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する主な資料として表 32 に示す臨床試験成績が提出された。本項では、本申請に当たっての主要な根拠となる 4 試験 (B-Clear 試験、B-Well 1 試験、B-Well 2 試験、B-Sure 試験) の成績について記載する。

表 32 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

資料 区分	実施 地域	試験番号 (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
参考	海外	217023 試験 (NCT05276297)	II	NA 治療中の HBV 持 続感染者	①60 例 ②18 例 ③56 例 ④19 例	①本剤 300 mg を 12 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} 後、GSK3528869A を 筋肉内投与 ②本剤 300 mg を 12 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} 後、プラセボを筋肉内 投与 ③本剤 300 mg を 24 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} 後、GSK3528869A を 筋肉内投与 ④本剤 300 mg を 24 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} 後、プラセボを筋肉内 投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	B-Fine 試験 (NCT04544956)	II a	NA 治療中の HBV 持 続感染者	12 例	本剤 300 mg を 12 週間 QW 皮下 投与 ^{a)}	有効性 安全性 PK
評価	国際 共同	B-Clear 試験 (jRCT2080225311)	II b	HBV 持続感染者 コホート 1 : NA 治療 中 コホート 2 : NA 治療 なし	コホート 1 ①68 例 ②68 例 ③68 例 ④23 例 コホート 2 ①70 例 ②68 例 ③68 例 ④24 例	①本剤 300 mg を 24 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} ②本剤 300 mg を 12 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} 後、本剤 150 mg を 12 週間 QW 皮下投与 ③本剤 300 mg を 12 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} 後、プラセボを 12 週 間 QW 皮下投与 ④プラセボを 12 週間 QW 皮下投 与 ^{a)} 後、本剤 300 mg を 12 週間 QW 皮下投与	有効性 安全性 PK
評価	国際 共同	B-Together 試験 (jRCT2041200101)	II b	NA 治療中の HBV 持 続感染者	①55 例 ②53 例	①本剤 300 mg を 24 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} 後、PegIFN 180 µg を 最大 24 週間 QW 皮下投与 ②本剤 300 mg を 12 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} 後、PegIFN 180 µg を 最大 24 週間 QW 皮下投与	有効性 安全性 PK
参考	国際 共同	B-United 試験 (jRCT2011240042)	II b	NA 治療中の HBV 持 続感染者 コホート 1 : HBs 抗原 量 3000 IU/mL 超 コホート 2 : HBs 抗原 量 3000 IU/mL 以下	コホート 1 (予定) ①60 例 ②40 例 コホート 2 (予定) ①90 例 ②60 例 ③30 例	①daplusiran/tomligisiran 200 mg を 24 週間 Q4W 皮下投与後、本剤 300 mg を 24 週間 QW 皮下投 与 ^{a)} ②daplusiran/tomligisiran 50 mg を 24 週間 Q4W 皮下投与後、本剤 300 mg を 24 週間 QW 皮下投 与 ^{a)} ③プラセボを 24 週間 Q4W 皮下 投与後、本剤 300 mg を 24 週間 QW 皮下投与 ^{a)}	有効性 安全性
評価	国際 共同	B-Sure 試験 (jRCT2031210493)	II b	本剤の先行試験 ^{b)} で本 剤治療により完全奏 効又は部分奏効を達 成した者	300-450 例 (予定)	試験薬投与なし	有効性
評価	国際 共同	B-Well 1 試験 (jRCT2071220078)	III	NA 治療で HBs 抗原が 100 IU/mL 超 かつ 3,000 IU/mL 以下の HBV 持続感染者	①653 例 ②328 例	①本剤 300 mg を 24 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} ②プラセボを 24 週間 QW 皮下投 与 ^{a)}	有効性 安全性
評価	国際 共同	B-Well 2 試験 (jRCT2061220074)	III	NA 治療で HBs 抗原が 100 IU/mL 超 かつ 3,000 IU/mL 以下の HBV 持続感染者	①571 例 ②286 例	①本剤 300 mg を 24 週間 QW 皮 下投与 ^{a)} ②プラセボを 24 週間 QW 皮下投 与 ^{a)}	有効性 安全性

a) 本剤投与 4 日目及び 11 日目に負荷投与を行った。

b) B-Clear 試験、B-Together 試験、B-Fine 試験、B-Well 1 試験、B-Well 2 試験及び 217023 試験

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅱb相試験（CTD 5.3.5.1-3：B-Clear 試験＜2020年7月～2022年3月＞）

安定したNA治療を受けている（NA併用コホート）又は受けていない（NA非併用コホート）HBV持続感染者（目標例数：各コホート220例（第1～3治療群各66例、第4治療群22例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化部分盲検⁴⁴⁾並行群間比較試験が日本、ロシア、韓国等の22の国又は地域で実施された。本試験は、24週間の盲検投与期及び24週間の追跡調査期から構成された（図5）。

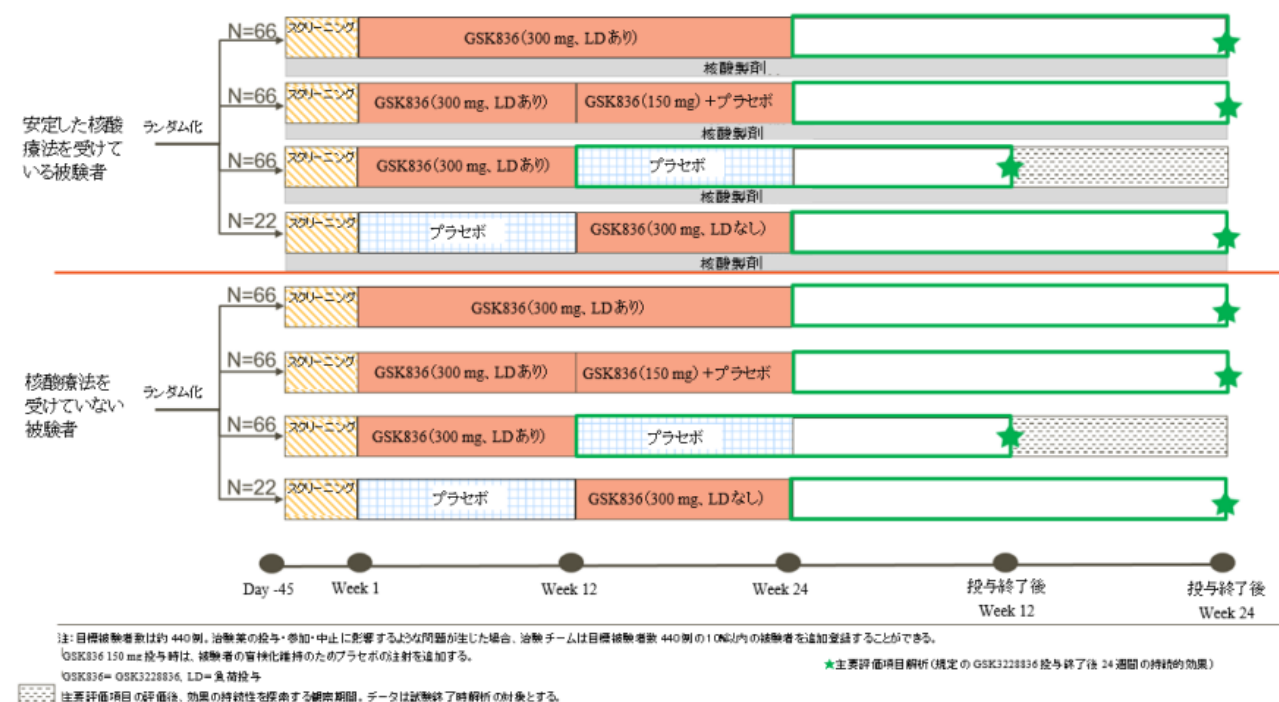


図5 B-Clear 試験デザイン

本試験の主な選択・除外基準は表33のとおりであった。

⁴⁴⁾ 治験参加者及び治験依頼者は盲検、治験責任医師及び各施設のスタッフは非盲検下で実施された。

表 33 主な選択・除外基準

選択基準	- スクリーニングの6カ月以上前にHBV持続感染が確認されており、以下のいずれかを満たす。 - NAによる治療歴がない又はスクリーニング来院の6カ月以上前にNA治療を終了している者 - NA治療のレジメンをスクリーニング来院の6カ月以上前から変更しておらず、試験期間中も変更する予定のない者 - 血漿又は血清HBs抗原量が100 IU/mL超 - 血漿又は血清HBV DNA量が以下の基準を満たす者 - NA治療を受けていない者：血漿又は血清HBV DNAが2,000 IU/mL超 - 安定したNA治療を受けている者：血漿又は血清HBV DNAが90 IU/mL未満 - ALTが以下の基準を満たす者 - NA治療を受けていない者：試験開始時はALTが基準値上限の3倍未満（独立データモニタリング委員会が安全性データのレビュー後に同意した場合、選択基準をALTが基準値上限の5倍未満に広げる） - 安定したNA治療を受けている者：ALTが基準値上限の2倍以下
除外基準	- HBV持続感染を除く、病歴又は理学的検査における臨床的に重要な異常が認められる者（例：HBV持続感染以外の中等度～重度の肝疾患、スクリーニング前6カ月以内の急性冠症候群、スクリーニング前3カ月以内の大手術、重大／不安定な心疾患、コントロール不良の糖尿病、出血性素因、凝固障害） - C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス又はD型肝炎ウイルスとの同時感染が確認されている者 - 肝硬変の既往又は疑い、及び／又は肝硬変が以下により確認されている者 - AST血小板比指数（APRI）＞2かつFibroSure／FibroTestスコア＞0.7（いずれかのパラメータ（APRI又はFibroSure／FibroTest）の1つにのみ該当する場合は、試験へ組み入れる前にメディカルモニターと協議する） - APRI及びFibroSure／FibroTestスコアに関わらず、治験参加者が以下の基準のいずれか1つに該当する場合 - 肝生検における、MetavirスコアがF4 - 肝弾性度＞12 kPa

用法・用量は、NA併用コホート及びNA非併用コホートのそれぞれにおいて、各治療群で以下のとおり設定された。なお、NA併用コホートでは、試験期間中にわたり、各国又は地域の承認用法・用量に従い、NAの投与が行われた。

- 第1治療群：本剤300 mgを1、4、8、11及び15日目、その後は週1回計24週間反復皮下投与。
- 第2治療群：本剤300 mgを1、4、8、11及び15日目、その後は週1回計12週間反復皮下投与。その後、本剤150 mg及びプラセボを週1回計12週間反復皮下投与。
- 第3治療群：本剤300 mgを1、4、8、11及び15日目、その後は週1回計12週間反復皮下投与。その後、プラセボを週1回計12週間反復皮下投与。
- 第4治療群：プラセボを1、4、8、11及び15日目、その後は週1回計12週間反復皮下投与。その後、本剤300 mgを週1回計12週間反復皮下投与。

)

NA併用コホートでは、無作為化⁴⁵⁾された227例（第1治療群68例、第2治療群68例、第3治療群68例、第4治療群23例）がITT集団とされ、このうち、誤って無作為化され治験薬を投与されなかった1例を除く226例（第1治療群68例、第2治療群67例、第3治療群68例、第4治療群23例）が安全性解析対象集団とされた。また、ITT集団のうち、ベースラインのHBs抗原及びHBe抗原に欠測のある1例を除く226例（第1治療群68例、第2治療群67例、第3治療群68例、第4治療群23例）が主要な有効性解析対象集団とされた。

NA非併用コホートでは、無作為化⁴⁵⁾された230例（第1治療群70例、第2治療群68例、第3治療群68例、第4治療群24例）がITT集団とされ、このうち、治験参加者の判断により治験薬が投与されなかった1例を除く229例（第1治療群70例、第2治療群67例、第3治療群68例、第4治療群24例）が安全性解析対象集団とされた。また、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。

⁴⁵⁾ スクリーニング時のHBs抗原量（1,000 IU/mL以下又は1,000 IU/mL超）及びHBe抗原（陰性又は陽性）が層別因子とされた。

有効性について、主要評価項目である、レスキュー治療⁴⁶⁾を実施せずに本剤投与終了後 24 週間にわたり持続的なウイルス学的効果⁴⁷⁾が認められた治験参加者の割合は、表 34 のとおりであった。

表 34 本剤投与終了後 24 週間にわたり持続的なウイルス学的効果が認められた治験参加者の割合 (ITT 集団)

	第 1 治療群	第 2 治療群	第 3 治療群	第 4 治療群
NA 併用コホート	8.8% (6/68 例)	9.0% (6/67 例)	2.9% (2/68 例)	0% (0/23 例)
NA 非併用コホート	10.0% (7/70 例)	5.9% (4/68 例)	1.5% (1/68 例)	0% (0/24 例)

NA 併用コホートでの安全性について、全有害事象及び副作用、並びにいずれかの群で発現割合が 5% 以上であった有害事象及び副作用は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用 (NA 併用コホート、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象				副作用			
	第 1 治療群 (68 例)	第 2 療群 (67 例)	第 3 治療群 (68 例)	第 4 治療群 (23 例)	第 1 治療群 (68 例)	第 2 療群 (67 例)	第 3 治療群 (68 例)	第 4 治療群 (23 例)
全体	56 (82.4)	59 (88.1)	53 (77.9)	16 (69.6)	48 (70.6)	53 (79.1)	51 (75.0)	15 (65.2)
注射部位紅斑	36 (52.9)	37 (55.2)	34 (50.0)	5 (21.7)	33 (48.5)	35 (52.2)	34 (50.0)	5 (21.7)
注射部位疼痛	11 (16.2)	15 (22.4)	21 (30.9)	6 (26.1)	10 (14.7)	15 (22.4)	21 (30.9)	5 (21.7)
注射部位そう痒感	14 (20.6)	17 (25.4)	15 (22.1)	2 (8.7)	14 (20.6)	17 (25.4)	15 (22.1)	2 (8.7)
注射部位変色	8 (11.8)	9 (13.4)	14 (20.6)	2 (8.7)	7 (10.3)	9 (13.4)	14 (20.6)	2 (8.7)
発熱	10 (14.7)	6 (9.0)	10 (14.7)	6 (26.1)	5 (7.4)	3 (4.5)	7 (10.3)	5 (21.7)
注射部位内出血	7 (10.3)	11 (16.4)	7 (10.3)	4 (17.4)	7 (10.3)	11 (16.4)	7 (10.3)	4 (17.4)
ALT 増加	7 (10.3)	8 (11.9)	4 (5.9)	5 (21.7)	7 (10.3)	8 (11.9)	4 (5.9)	5 (21.7)
頭痛	5 (7.4)	6 (9.0)	8 (11.8)	3 (13.0)	2 (2.9)	2 (3.0)	3 (4.4)	0
注射部位腫脹	4 (5.9)	4 (6.0)	13 (19.1)	1 (4.3)	4 (5.9)	4 (6.0)	13 (19.1)	1 (4.3)
注射部位不快感	2 (2.9)	9 (13.4)	9 (13.2)	1 (4.3)	2 (2.9)	9 (13.4)	9 (13.2)	1 (4.3)
疲労	5 (7.4)	4 (6.0)	7 (10.3)	1 (4.3)	2 (2.9)	3 (4.5)	3 (4.4)	1 (4.3)
COVID-19	2 (2.9)	8 (11.9)	5 (7.4)	1 (4.3)	0	0	0	0
背部痛	4 (5.9)	5 (7.5)	6 (8.8)	0	0	0	0	0
関節痛	3 (4.4)	3 (4.5)	6 (8.8)	1 (4.3)	0	1 (1.5)	2 (2.9)	0
筋肉痛	5 (7.4)	2 (3.0)	4 (5.9)	0	4 (5.9)	2 (3.0)	2 (2.9)	0
上咽頭炎	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (7.4)	4 (17.4)	0	0	0	1 (4.3)
AST 増加	3 (4.4)	1 (1.5)	3 (4.4)	3 (13.0)	3 (4.4)	1 (1.5)	3 (4.4)	3 (13.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (2.9)	6 (9.0)	1 (1.5)	1 (4.3)	2 (2.9)	5 (7.5)	1 (1.5)	1 (4.3)
注射部位血腫	5 (7.4)	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (4.3)	4 (5.9)	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (4.3)
注射部位硬結	3 (4.4)	3 (4.5)	4 (5.9)	0	3 (4.4)	3 (4.5)	4 (5.9)	0
下痢	6 (8.8)	2 (3.0)	0	1 (4.3)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
注射部位熱感	1 (1.5)	5 (7.5)	2 (2.9)	0	1 (1.5)	5 (7.5)	2 (2.9)	0
無力症	5 (7.4)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	4 (5.9)	1 (1.5)	0	0
悪寒	1 (1.5)	4 (6.0)	1 (1.5)	1 (4.3)	0	2 (3.0)	0	0
血小板数減少	4 (5.9)	0	2 (2.9)	1 (4.3)	4 (5.9)	0	2 (2.9)	1 (4.3)
血小板減少症	4 (5.9)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	4 (5.9)	2 (3.0)	1 (1.5)	0
発疹	4 (5.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0
倦怠感	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (8.7)	0	0	0	1 (4.3)
便秘	0	0	4 (5.9)	0	0	0	1 (1.5)	0

例数 (%)

MedDRA ver.24.1

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、第 1 治療群 1 例（クリオグロブリン血症）、第 2 治療群 1 例（筋損傷）、第 3 治療群 4 例（低血圧、痔核、脳梗塞、間質性肺炎患者各 1 例）に認められた。第 1 治療群 1 例（クリオグロブリン血症）の事象については治験薬との因果関係ありとされたが、転帰は回復であった。

⁴⁶⁾ HBV コントロールのために、新たに開始した抗ウイルス治療。

⁴⁷⁾ HBs 抗原量及び HBV DNA 量が定量下限未満である状態が持続することとされた

投与中止に至った有害事象は、第1治療群2例（クリオグロブリン血症、注射部位びらん各1例）、第2治療群3例（注射部位紅斑、貧血、血管浮腫各1例）、第3治療群3例（脳梗塞、間質性肺疾患、発熱、COVID-19、筋力低下各1例（重複あり））に認められた。

NA 非併用コホートの安全性について、全有害事象及び副作用、並びにいずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象及び副作用は表36のとおりであった。

表36 いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象及び副作用（NA 非併用コホート、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	第1治療群 (70例)	第2治療群 (67例)	第3治療群 (68例)	第4治療群 (24例)	第1治療群 (70例)	第2治療群 (67例)	第3治療群 (68例)	第4治療群 (24例)
全体	65 (92.9)	60 (89.6)	62 (91.2)	19 (79.2)	64 (91.4)	53 (79.1)	57 (83.8)	17 (70.8)
注射部位紅斑	34 (48.6)	30 (44.8)	37 (54.4)	10 (41.7)	33 (47.1)	30 (44.8)	37 (54.4)	10 (41.7)
注射部位そう痒感	23 (32.9)	16 (23.9)	19 (27.9)	2 (8.3)	23 (32.9)	16 (23.9)	19 (27.9)	2 (8.3)
注射部位疼痛	20 (28.6)	13 (19.4)	14 (20.6)	6 (25.0)	20 (28.6)	12 (17.9)	14 (20.6)	6 (25.0)
発熱	15 (21.4)	17 (25.4)	17 (25.0)	4 (16.7)	11 (15.7)	13 (19.4)	13 (19.1)	3 (12.5)
ALT 増加	17 (24.3)	15 (22.4)	12 (17.6)	4 (16.7)	16 (22.9)	11 (16.4)	9 (13.2)	3 (12.5)
頭痛	14 (20.0)	14 (20.9)	14 (20.6)	4 (16.7)	6 (8.6)	5 (7.5)	7 (10.3)	1 (4.2)
注射部位内出血	13 (18.6)	10 (14.9)	14 (20.6)	4 (16.7)	13 (18.6)	8 (11.9)	14 (20.6)	3 (12.5)
注射部位変色	13 (18.6)	11 (16.4)	6 (8.8)	2 (8.3)	13 (18.6)	10 (14.9)	6 (8.8)	2 (8.3)
疲労	13 (18.6)	7 (10.4)	8 (11.8)	0	11 (15.7)	5 (7.5)	4 (5.9)	0
AST 増加	8 (11.4)	9 (13.4)	7 (10.3)	2 (8.3)	8 (11.4)	5 (7.5)	6 (8.8)	1 (4.2)
注射部位腫脹	10 (14.3)	7 (10.4)	5 (7.4)	0	10 (14.3)	7 (10.4)	5 (7.4)	0
筋肉痛	10 (14.3)	7 (10.4)	2 (2.9)	3 (12.5)	6 (8.6)	4 (6.0)	0	1 (4.2)
補体成分 C3 減少	7 (10.0)	4 (6.0)	6 (8.8)	4 (16.7)	6 (8.6)	4 (6.0)	6 (8.8)	3 (12.5)
補体成分 C4 減少	5 (7.1)	4 (6.0)	4 (5.9)	3 (12.5)	5 (7.1)	4 (6.0)	4 (5.9)	3 (12.5)
注射部位不快感	4 (5.7)	6 (9.0)	4 (5.9)	2 (8.3)	4 (5.7)	6 (9.0)	4 (5.9)	2 (8.3)
注射部位硬結	6 (8.6)	7 (10.4)	2 (2.9)	1 (4.2)	6 (8.6)	7 (10.4)	2 (2.9)	1 (4.2)
注射部位血腫	8 (11.4)	4 (6.0)	2 (2.9)	1 (4.2)	8 (11.4)	4 (6.0)	2 (2.9)	1 (4.2)
COVID-19	3 (4.3)	6 (9.0)	4 (5.9)	1 (4.2)	0	0	0	0
血小板数減少	8 (11.4)	3 (4.5)	3 (4.4)	0	8 (11.4)	3 (4.5)	3 (4.4)	0
発疹	1 (1.4)	7 (10.4)	5 (7.4)	1 (4.2)	1 (1.4)	3 (4.5)	2 (2.9)	1 (4.2)
背部痛	4 (5.7)	4 (6.0)	3 (4.4)	2 (8.3)	0	0	0	0
悪心	7 (10.0)	4 (6.0)	2 (2.9)	0	3 (4.3)	1 (1.5)	0	0
そう痒症	5 (7.1)	4 (6.0)	3 (4.4)	1 (4.2)	1 (1.4)	2 (3.0)	2 (2.9)	0
無力症	3 (4.3)	1 (1.5)	7 (10.3)	0	2 (2.9)	1 (1.5)	5 (7.4)	0
補体因子増加	6 (8.6)	1 (1.5)	4 (5.9)	0	5 (7.1)	1 (1.5)	4 (5.9)	0
上咽頭炎	4 (5.7)	2 (3.0)	4 (5.9)	1 (4.2)	0	0	0	0
悪寒	5 (7.1)	2 (3.0)	3 (4.4)	0	4 (5.7)	1 (1.5)	3 (4.4)	0
浮動性めまい	3 (4.3)	4 (6.0)	2 (2.9)	1 (4.2)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0
四肢痛	4 (5.7)	3 (4.5)	2 (2.9)	1 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0
血小板減少症	5 (7.1)	2 (3.0)	3 (4.4)	0	5 (7.1)	2 (3.0)	2 (2.9)	0
関節痛	1 (1.4)	3 (4.5)	4 (5.9)	1 (4.2)	0	0	0	0
尿路感染	3 (4.3)	0	4 (5.9)	1 (4.2)	0	0	0	0
腹痛	4 (5.7)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0
抗好中球細胞質抗体陽性	1 (1.4)	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (8.3)	1 (1.4)	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (4.2)
注射部位熱感	2 (2.9)	1 (1.5)	4 (5.9)	0	2 (2.9)	1 (1.5)	4 (5.9)	0
好中球減少症	4 (5.7)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	4 (5.7)	2 (3.0)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (8.3)	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (4.2)
季節性アレルギー	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (8.3)	0	0	0	0

例数 (%)

MedDRA ver.24.1

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、第1治療群6例（全身性炎症反応症候群、B型肝炎、肝機能異常、胆管癌、胸痛、リンパ節症各1例）、第2治療群2例（COVID-19肺炎、脊柱損傷各1例）、第3治療群3例（肝細胞癌、浸潤性乳管癌、脳振盪、子宮頸部上皮異形成各1例（重複あり））に認められた。第1治療群3例

（全身性炎症反応症候群、B 型肝炎、肝機能異常）の事象については治験薬との因果関係ありとされたが、いずれの事象も転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、第 1 治療群 3 例（B 型肝炎、胸痛、血管炎各 1 例）、第 2 治療群 1 例（抗好中球細胞質抗体陽性、血尿各 1 例（重複あり））、第 3 治療群 5 例（注射部位紅斑 2 例、注射部位そう痒感 2 例、無力症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、紅斑、そう痒症、発疹、シェーグレン症候群、頭痛各 1 例（重複あり））に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：B-Well 1 試験＜2022 年 12 月～2025 年 12 月データカットオフ＞）

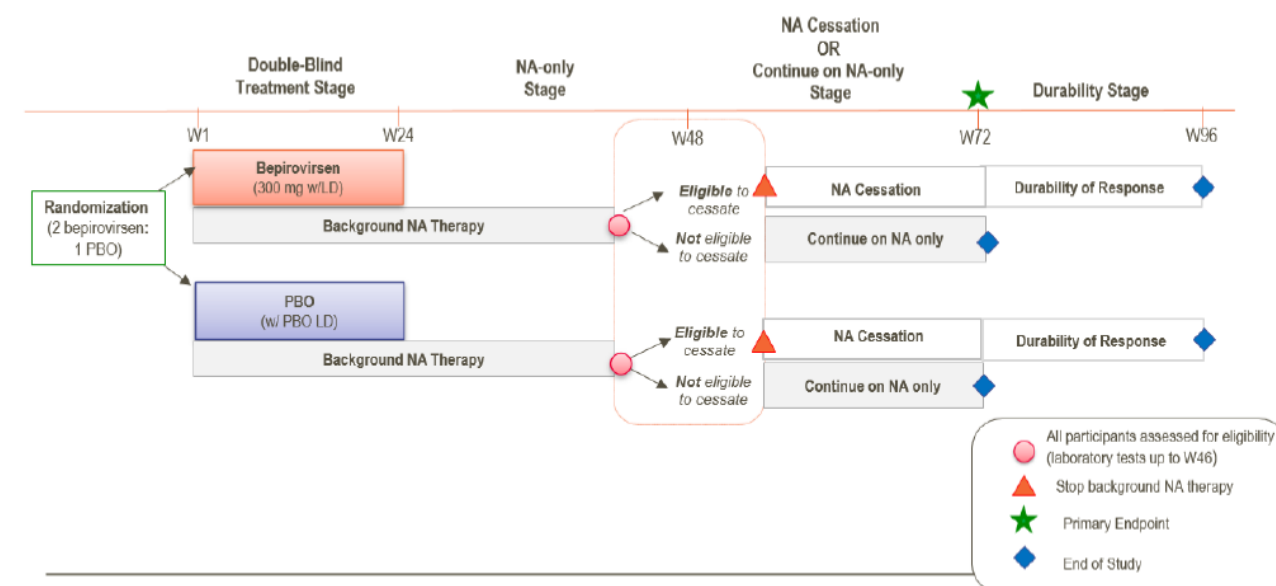
NA 治療を受けており HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下の HBV 持続感染者（目標例数：約 750～1,050 例（本剤群 500～700 例、プラセボ群 250～350 例）⁴⁸⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、中国、インド、台湾等 26 の国又は地域で実施された。

本試験は、本剤投与期（～24 週）、NA 単独投与期（～48 週）、NA 中止期又は NA 投与継続期（～72 週）及び NA 治療中止者における追加の奏効持続性評価期（～96 週）から構成され（図 6）、48 週時点で事前に規定した以下の中止基準をすべて満たす場合に、NA による治療が中止された。

- 本剤又はプラセボ治療終了時（24 週時）において、HBs 抗原が不検出かつ HBV DNA が定量下限未満、かつレスキュー治療なしで 46 週時まで持続すること。
- 46 週の来院時に ALT が基準値上限の 2 倍以下、かつ HBe 抗原陰性であること。
- 48 週の来院時まで安定した NA 治療を継続していること。
- 36 週の来院時において肝硬変の所見が認められないこと。

⁴⁸⁾ 主要評価項目である全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合について、以下の仮定において、本剤群とプラセボ群の割付比 2：1、有意水準 5%の下、最小の目標例数 750 例の場合、ベースライン時の HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下の集団では>99%の検出力が確保される。また、十分な安全性データベースを確保するため、最大 1,050 例まで無作為化を継続可能とした。

- 全集団の 50%がベースライン時の HBs 抗原量 1,000 IU/mL 以下
- ベースライン時の HBs 抗原量 3,000 IU/mL 以下の集団における本剤群及びプラセボ群の FC 達成割合を 10%及び 2%
- ベースライン時の HBs 抗原量が 1,000 IU/mL 以下の集団における本剤群及びプラセボ群の FC 達成割合を 15%及び 3%



LD = loading dose; NA = nucleos(t)ide analogue; PBO = placebo; W = Week

図 6 B-Well 1 試験デザイン

本試験の主な選択・除外基準は表 37 のとおりであった。

表 37 主な選択・除外基準

選択基準	- スクリーニングの 6 カ月以上前に HBV 持続感染が確認されており、以下のいずれかを満たす者 - NA 治療のレジメンをスクリーニング来院の 6 カ月以上前から変更しておらず、試験期間中にも変更する予定のない者 - ウイルス学的制御以外の理由で NA を変更した場合でも、スクリーニング前 6 カ月以上 NA 治療を受け、かつ現在の NA を 3 カ月以上継続し、試験期間中に変更予定がない者 - HBs 抗原量が 100 IU/mL 超かつ 3,000 IU/mL 以下 - 血漿又は血清 HBV DNA が 90 IU/mL 未満 - ALT が基準値上限の 2 倍以下
除外基準	- HBV 持続感染を除く、病歴又は理学的検査における臨床的に重要な異常が認められる者（例：HBV 持続感染以外の中等度～重度の肝疾患、スクリーニング前 6 カ月以内の急性冠症候群、スクリーニング前 3 カ月以内の大手術、重大／不安定な心疾患、コントロール不良の糖尿病、出血性素因、凝固障害） - C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス又は D 型肝炎ウイルスとの同時感染が確認された者 - 肝硬変の既往又は疑い、及び／又は肝硬変が以下により確認された者 - AST 血小板比指数 (APRI) >2 かつ FibroSure/FibroTest スコア >0.7 (いずれかのパラメータ (APRI 又は FibroSure/FibroTest) の 1 つにのみ該当する場合は、試験へ組み入れる前にメディカルモニターと協議する) - APRI 及び FibroSure/FibroTest スコアに関わらず、治験参加者が以下の基準のいずれか 1 つに該当する場合 - 肝生検における、Metavir スコアが F4 - 肝弾性度 >12 kPa

用法・用量は、本剤 300 mg 又はプラセボを 1、4、8、11 及び 15 日目、その後は週 1 回計 24 週間反復皮下投与とされ、NA に関しては、各国又は地域の承認用法・用量に従うこととされた。

無作為化⁴⁹⁾された 981 例（本剤群 653 例、プラセボ群 328 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 978 例（本剤群 650 例、プラセボ群 328 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化され治験薬が 1 回以上投与された症例のうち、プラセボ群に割り付けられたものの誤って本剤が投与され本剤群として集計された 2 例の投与群を是正した 978 例（本剤群 652 例、プラセボ群 326 例）が安全性解析対象集団とされた。

⁴⁹⁾ 層別因子は、スクリーニング時の HBs 抗原量（100 IU/mL 超 1,000 IU/mL 以下又は 1,000 IU/mL 超 3,000 IU/mL 以下）とされた。

有効性について、主要評価項目である全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成⁵⁰⁾割合は本剤群 19.5% (127/650 例) 及びプラセボ群 0% (0/328 例)、その群間差 [95%CI] は 17.5 [14.6, 20.3] %であり、統計学的な有意差が認められた (p<0.001、有意水準両側 5%、正確 CMH 検定)。なお、日本人部分集団における全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合は、本剤群 9.3% (5/54 例) 及びプラセボ群 0% (0/18 例) であった。

安全性について、データカットオフ時点における全試験期間の全有害事象及び副作用、並びにいずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用は表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団、全試験期間)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (652 例)	プラセボ群 (326 例)	本剤群 (652 例)	プラセボ群 (326 例)
全体	585 (89.7)	232 (71.2)	514 (78.8)	111 (34.0)
注射部位紅斑	196 (30.1)	6 (1.8)	193 (29.6)	6 (1.8)
ALT 増加	151 (23.2)	14 (4.3)	146 (22.4)	11 (3.4)
発熱	138 (21.2)	12 (3.7)	96 (14.7)	3 (0.9)
注射部位疼痛	130 (19.9)	13 (4.0)	128 (19.6)	13 (4.0)
注射部位そう痒感	107 (16.4)	6 (1.8)	104 (16.0)	5 (1.5)
上気道感染	105 (16.1)	49 (15.0)	13 (2.0)	11 (3.4)
血小板数減少	101 (15.5)	3 (0.9)	94 (14.4)	3 (0.9)
AST 増加	98 (15.0)	6 (1.8)	96 (14.7)	3 (0.9)
頭痛	97 (14.9)	37 (11.3)	55 (8.4)	20 (6.1)
注射部位内出血	81 (12.4)	12 (3.7)	80 (12.3)	11 (3.4)
上咽頭炎	66 (10.1)	41 (12.6)	1 (0.2)	0
疲労	66 (10.1)	18 (5.5)	52 (8.0)	14 (4.3)
血小板減少症	56 (8.6)	6 (1.8)	50 (7.7)	4 (1.2)
注射部位変色	55 (8.4)	2 (0.6)	51 (7.8)	2 (0.6)
筋肉痛	52 (8.0)	12 (3.7)	42 (6.4)	8 (2.5)
咳嗽	45 (6.9)	19 (5.8)	2 (0.3)	0
関節痛	41 (6.3)	15 (4.6)	15 (2.3)	3 (0.9)
そう痒症	41 (6.3)	8 (2.5)	31 (4.8)	3 (0.9)
注射部位反応	41 (6.3)	0	37 (5.7)	0
注射部位腫脹	40 (6.1)	1 (0.3)	36 (5.5)	1 (0.3)
注射部位出血	36 (5.5)	2 (0.6)	33 (5.1)	2 (0.6)
下痢	35 (5.4)	21 (6.4)	2 (0.3)	5 (1.5)
背部痛	32 (4.9)	18 (5.5)	4 (0.6)	1 (0.3)
尿路感染	23 (3.5)	17 (5.2)	2 (0.3)	1 (0.3)
COVID-19	22 (3.4)	17 (5.2)	1 (0.2)	1 (0.3)

例数 (%)

MedDRA ver.28.1

死亡は本剤群 1 例 (溺水) に認められたが、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象の発現状況は表 39 のとおりであり、本剤群 12 例 (肝機能異常 2 例、胸痛、失神寸前の状態、ミオクローヌス、自己免疫性溶血性貧血、血小板減少症、大網梗塞、嘔吐、凝固因子減少、血小板数減少、皮膚血管炎各 1 例) の事象については治験薬との因果関係ありとされ、1 例 (自己免疫性溶血性貧血: 未回復) を除き、転帰は回復 (うち皮膚血管炎の 1 例は回復したが後遺症あり) であった。

⁵⁰⁾ FC 達成は、HBV 治療中止後に HBs 抗原の陰性化及び HBV DNA 抑制が 24 週間以上持続する状態と定義された。

表 39 重篤な有害事象（死亡例含む）の発現状況（安全性解析対象集団、全試験期間）

本剤群	47 例（胸痛*、胆管結石、肝機能異常*、肺の悪性新生物、失神寸前の状態*、腎仙痛各 2 例、インフルエンザ様疾患、胆嚢炎、肺炎、尿路感染、COVID-19、慢性副鼻腔炎、胃腸炎、带状疱疹、マラリア、B 細胞性リンパ腫、胆管腺腫、結腸癌、乳房外パジェット病、胃腸管腺腫、前立腺新生物、膝新生物、前立腺癌、浮動性めまい、ミオクローヌス*、パーキンソン病、多発ニューロパチー、一過性全健忘、急性腎障害、尿管結石症、自己免疫性溶血性貧血*、血小板減少症*、内リンパ水腫、視神経萎縮、痔核、大網梗塞*、嘔吐*、軟骨損傷、多発骨折、多発性外傷、溺水、凝固因子減少*、血小板数減少*、筋肉痛、子宮頸部上皮異形成、子宮内膜増殖症、皮膚血管炎*各 1 例（重複あり））
プラセボ群	11 例（肺炎、尿路感染、副鼻腔炎、脳室上衣細胞腫、濾胞性リンパ腫、消化管間質性腫瘍、直腸癌、腎機能障害、鼠径ヘルニア、鎖骨骨折、転倒、交通事故、硬膜下出血、関節痛、肩回旋筋腱板症候群、喘息各 1 例（重複あり））

* 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

MedDRA ver.28.1

投与中止に至った有害事象は、本剤群 26 例（注射部位紅斑 3 例、嘔吐、皮膚血管炎各 2 例、注射部位そう痒感、注射部位発疹、発熱、湿疹、点状出血、中毒性皮疹、関節痛、腰部脊柱管狭窄症、筋肉痛、関節リウマチ、頭痛、ミオクローヌス、錯感覚、失神寸前の状態、抗血小板抗体陽性、心電図 QT 延長、血小板数減少、薬物過敏症、過敏症、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペス、血小板減少症、肝毒性、膝新生物、血管炎各 1 例（重複あり））に認められた。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：B-Well 2 試験＜2022 年 12 月～2025 年 12 月データカットオフ＞）

NA 治療を受けており HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下の HBV 持続感染者（目標例数：約 750～1,050 例（本剤群 500～700 例、プラセボ群 250～350 例）⁴⁸⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、中国、韓国等 26 の国又は地域で実施された。

本試験は B-Well 1 試験（7.2.1 参照）と同一の試験デザインで実施された。

無作為化⁴⁹⁾された 857 例（本剤群 571 例、プラセボ群 286 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 856 例（本剤群 570 例、プラセボ群 286 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化され治験薬が 1 回以上投与された症例のうち、プラセボ群に割り付けられたものの誤って本剤が投与され本剤群として集計された 1 例の投与群を是正した 856 例（本剤群 571 例、プラセボ群 285 例）が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成⁵⁰⁾割合は本剤群 18.6%（106/570 例）及びプラセボ群 0%（0/286 例）、その群間差 [95%CI] は 13.3 [10.4, 16.1] %であり、統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、有意水準両側 5%、正確 CMH 検定）。なお、日本人部分集団における全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合は、本剤群 11.5%（6/52 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）であった。

安全性について、データカットオフ時点における全試験期間の全有害事象及び副作用、並びにいずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用は表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団、全試験期間）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (571 例)	プラセボ群 (285 例)	本剤群 (571 例)	プラセボ群 (285 例)
全体	525 (91.9)	212 (74.4)	470 (82.3)	104 (36.5)
注射部位紅斑	188 (32.9)	6 (2.1)	187 (32.7)	6 (2.1)
注射部位疼痛	147 (25.7)	19 (6.7)	146 (25.6)	15 (5.3)
ALT 増加	126 (22.1)	8 (2.8)	118 (20.7)	4 (1.4)
注射部位そう痒感	117 (20.5)	3 (1.1)	117 (20.5)	3 (1.1)
発熱	110 (19.3)	11 (3.9)	76 (13.3)	4 (1.4)
上気道感染	96 (16.8)	43 (15.1)	20 (3.5)	8 (2.8)
注射部位内出血	95 (16.6)	16 (5.6)	94 (16.5)	16 (5.6)
AST 増加	91 (15.9)	6 (2.1)	85 (14.9)	3 (1.1)
頭痛	86 (15.1)	38 (13.3)	48 (8.4)	18 (6.3)
血小板数減少	86 (15.1)	4 (1.4)	83 (14.5)	3 (1.1)
疲労	57 (10.0)	13 (4.6)	41 (7.2)	9 (3.2)
注射部位腫脹	53 (9.3)	1 (0.4)	53 (9.3)	1 (0.4)
注射部位変色	52 (9.1)	1 (0.4)	52 (9.1)	1 (0.4)
上咽頭炎	47 (8.2)	26 (9.1)	1 (0.2)	0
筋肉痛	47 (8.2)	11 (3.9)	38 (6.7)	6 (2.1)
血小板減少症	45 (7.9)	4 (1.4)	44 (7.7)	2 (0.7)
糸球体濾過率減少	41 (7.2)	6 (2.1)	34 (6.0)	2 (0.7)
紅斑	36 (6.3)	2 (0.7)	33 (5.8)	2 (0.7)
注射部位反応	36 (6.3)	2 (0.7)	34 (6.0)	2 (0.7)
関節痛	35 (6.1)	10 (3.5)	8 (1.4)	1 (0.4)
咳嗽	34 (6.0)	11 (3.9)	2 (0.4)	1 (0.4)
インフルエンザ	33 (5.8)	13 (4.6)	1 (0.2)	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	32 (5.6)	11 (3.9)	29 (5.1)	10 (3.5)
COVID-19	32 (5.6)	10 (3.5)	0	0
背部痛	30 (5.3)	15 (5.3)	5 (0.9)	1 (0.4)
無力症	30 (5.3)	4 (1.4)	20 (3.5)	3 (1.1)
インフルエンザ様疾患	29 (5.1)	6 (2.1)	21 (3.7)	2 (0.7)

例数 (%)

MedDRA ver.28.1

死亡は本剤群 1 例（大動脈解離破裂による心嚢血腫）に認められたが、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象の発現状況は表 41 のとおりであり、本剤群 12 例（免疫介在性肝障害 4 例、頻脈、薬物性肝障害、肝機能異常、胃腸炎、ALT 増加、AST 増加、IgA 腎症、肺障害、血管炎各 1 例（重複あり））については治験薬との因果関係ありとされ、その転帰は全例回復（うち血管炎の 1 例は回復したが後遺症あり）であった。

表 41 重篤な有害事象（死亡例含む）の発現状況（安全性解析対象集団、全試験期間）

本剤群	45 例（免疫介在性肝障害*4 例、頻脈*、単径ヘルニア、大腸ポリープ、デング熱各 2 例、胆嚢炎、急性胆嚢炎、薬物性肝障害*、肝機能異常*、冠動脈硬化症、肛門直腸ポリープ、血栓性痔核、虫垂炎、四肢膿瘍、肛門膿瘍、心内膜炎、胃腸炎*、肺炎、腎盂腎炎、尿路感染、肩回旋筋腱板症候群、顎骨嚢胞、肺の悪性新生物、肝癌、頭位性回転性めまい、無力症、死亡、第 2 度熱傷、粉碎骨折、頭蓋顔面骨折、多発骨折、歯牙骨折、上肢骨折、ALT 増加*、AST 増加*、低血糖、ケトシス、アルコール性痙攣、片頭痛、坐骨神経痛、自殺企図、IgA 腎症*、水腎症、腎仙痛、乳房障害、子宮頸部上皮異形成、肺障害*、血管炎*各 1 例（重複あり））
プラセボ群	14 例（細菌性肺炎、鎖骨骨折、肩回旋筋腱板症候群、虫垂炎、冠動脈疾患、大腿骨骨折、四肢損傷、下肢骨折、創傷、腹部ヘルニア、椎間板突出、肺の悪性新生物、頸髄神経根障害、先天性耳瘻、白内障、網膜上膜各 1 例（重複あり））

* 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

MedDRA ver.28.1

投与中止に至った有害事象は、本剤群 15 例（注射部位疼痛、注射部位紅斑、蕁麻疹、血小板減少症各 2 例、無力症、胸部不快感、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、血管性浮腫、薬疹、血管性紫斑病、ALT 増加、血小板数減少、頭痛、悪心、肝機能異常、過敏症、IgA 腎症、呼吸困難、血管炎各 1 例（重複あり））、プラセボ群 2 例（注射部位疼痛、浮動性めまい、食欲減退、筋肉痛、肝癌、不安、不眠症各 1 例（重複あり））に認められた。

7.3 長期観察試験

7.3.1 国際共同第Ⅱb 相試験（CTD5.3.5.2-1：B-Sure 試験＜2021 年 12 月～2026 年 1 月データカットオフ＞）

先行試験⁵¹⁾において、本剤投与により完全奏効⁵²⁾又は部分奏効⁵³⁾が認められた者（目標例数：300～450 例）を対象に、奏効の持続性を検討することを目的とした長期観察試験が日本、韓国、ロシア等 25 の国又は地域で実施された。NA による治療を継続している者については、NA 治療の中止基準⁵⁴⁾を満たす場合に限り NA による治療を中止した。

B-Clear 試験（NA 併用コホート）において、レスキュー治療⁴⁶⁾を実施せずに本剤投与終了後 24 週間にわたり NA 治療のみで持続的なウイルス学的効果⁴⁷⁾を達成した 14 例全例が本試験に移行し、本試験への組入れ後 3 カ月時点において、NA 治療の中止基準を満たさなかった 3 例及び治験参加者の同意撤回により試験を中止した 1 例を除く 10 例が NA による治療を中止した。全治療中止後 6 カ月時点の FC 達成例数（データが得られた例数）は 8 例（10 例）であった。FC 達成後 3、6、12、18、24、30 及び 36 カ月時点における FC を維持していた例数（FC 達成後に各時点のデータが得られた例数）は、それぞれ 8 例（8 例）、8 例（8 例）、8 例（8 例）、8 例（8 例）、8 例（8 例）、7 例（7 例）及び 1 例（1 例）であった。

B-Clear 試験（NA 非併用コホート）において、レスキュー治療⁴⁶⁾を実施せずに本剤投与終了後 24 週間にわたり持続的なウイルス学的効果⁴⁷⁾を達成した 11 例が本試験に移行した。本試験への組入れ後 3 カ月時点における FC 達成例数（データが得られた例数）は 8 例（11 例）であった。FC 達成後 6、12、18、24、30 及び 36 カ月時点における FC を維持していた例数（各時点のデータが得られた例数）は、それぞれ 8 例（8 例）、8 例（8 例）、8 例（8 例）、7 例（7 例）、7 例（7 例）及び 4 例（4 例）であった。

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験において、全治療中止後 24 週間（48 週から 72 週まで、以下同様）にわたる FC を達成した 233 例のうち、162 例がデータカットオフ時点までに、さらに 24 週間のフォローアップ期間（96 週まで）を完了し、91.4%（148/162 例）⁵⁵⁾が全治療中止後 48 週間（96 週まで）にわたる FC を達成した。フォローアップ期間（96 週まで）を完了した者のうち、データカットオフ時点では 95 例が本試験に組み入れられ、全治療中止後少なくとも 15 及び 21 カ月が経過した時点における FC 達成例数（各時点のデータが得られた例数）は、それぞれ 37 例（39 例）及び 4 例（4 例）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発戦略及び臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

⁵¹⁾ B-Clear 試験、B-Together 試験、B-Fine 試験、B-Well 1 試験、B-Well 2 試験及び 217023（TH HBV ASO-001）試験。

⁵²⁾ レスキュー治療を実施せずに試験終了来院時まで HBV DNA 量及び HBs 抗原量が定量下限未満を維持することとされた。

⁵³⁾ B-Clear 試験、並びに B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験における部分奏効の定義は、以下のとおりとされた。

- ・ B-Clear 試験：レスキュー治療を実施せずに、本剤投与終了後 24 週間にわたって HBs 抗原量がベースラインから 1.0 log₁₀ IU/mL 以上低下し、HBs 抗原量が 100 IU/mL 未満かつ HBV DNA 量が定量下限未満の状態となり、試験終了来院時まで維持すること。
- ・ B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験：試験終了来院時において、HBs 抗原量が 1 IU/mL 未満かつ HBV DNA 量が定量下限未満。

⁵⁴⁾ 本試験 3 カ月時に完全奏効（一定用量の NA 治療により、レスキュー治療なしで HBs 抗原陰性かつ HBV DNA が定量下限未満の状態を持続し、2.5 カ月時に ALT が基準値上限の 1.25 倍未満）又は部分奏効（一定用量の NA 治療により、親試験のベースラインと比較して HBs 抗原量が 10 IU/mL 以上低下した上で 100 IU/mL 未満、かつ HBV DNA が定量下限未満の状態を維持し、2.5 カ月時に ALT が基準値上限の 1.25 倍未満）を達成し、現在又は過去の肝硬変所見を認めないこととされた。

⁵⁵⁾ 96 週目に HBs 抗原量又は HBV DNA 量の結果が欠測していた 7 例については、FC 未達として取扱った。

B 型慢性肝炎に対する標準治療である NA 治療は、HBV の複製を効率的に阻害するものの、ウイルスタンパク質である HBs 抗原の産生は継続しており、HBs 抗原が自然免疫経路を抑制することで、免疫不全及び HBV 感染の持続が認められる。そのため、NA 治療を中止した場合、肝炎が再燃することが多く、B 型慢性肝炎のコントロールには長期間にわたる NA の継続投与が必要である。本剤は、NA と併用することで、HBV DNA 複製の阻害に加え、HBs 抗原の低下も見込まれるため、一定期間の治療後、HBV に対する治療を中止後も HBV のコントロールが可能となることが期待され、HBV 持続感染に対する新たな治療選択肢として開発がなされた。

以下の検討結果から、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性・外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられ、国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）等の成績に基づき、日本人 HBV 持続感染者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

- B 型慢性肝炎に対する第一選択薬は国内外ともに NA であり、また、治療対象は国内外ともに組織学的進行度、HBV DNA 量及び ALT 値の基準に基づき検討され、国内外における B 型慢性肝炎の治療体系に明確な差異はないこと⁵⁶⁾。
- 日本人と外国人で本剤皮下投与時の本薬の PK に明確な差異は認められていないこと (6.R.1 参照)。
- HBV ジェノタイプの分布は国内外で差異が認められているものの、本薬の結合部位となる塩基配列を有するウイルス株の割合はジェノタイプごとに大きく異なること (3.1.1.1 参照)。

また、申請者は、本申請の臨床データパッケージにおける主たる臨床試験である B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の試験計画について、それぞれ以下のように説明している。

- 対象患者について：
国際共同第Ⅱb 相試験（B-Clear 試験）成績等から、ベースラインの HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下である場合に本剤による十分な奏効が期待され则认为られたため、本試験の対象患者の HBs 抗原量の閾値の上限を 3,000 IU/mL と設定した。また、ベースライン時の HBs 抗原量が十分に低い場合、自然経過で HBs 抗原が陰性化し、本剤の有効性評価に影響する可能性があることから、HBs 抗原量の閾値の下限を 100 IU/mL と設定した。また、肝硬変を有する者は、肝予備能が低下しているため本剤に関連した ALT 増加による非代償性肝硬変のリスクが高いと考えられること、慢性肝不全や肝癌への進展リスクが高く、NA 治療中止後の再燃は肝不全等を誘発するリスクがあること⁵⁷⁾等から、肝硬変を有する者は本試験の対象外とした。
- 主要評価項目について：
HBs 抗原の陰性化は、肝硬変、肝不全、肝移植、肝細胞癌、肝関連死亡等のリスクを低下させることが示されており（J Hepatol 2019; 70: 361-70）、日本肝臓学会の B 型肝炎治療ガイドラインで推奨されている長期治療目標である⁵⁸⁾。FC は、HBV 治療中止後に HBs 抗原の陰性化及び HBV DNA 抑制が 24 週間以上持続する状態と定義され、HBV 持続感染に対する新規治療法開発における、限られた治療期間での評価指標として推奨されていることから（J Hepatol 2020; 72:539-57、J Hepatol 2025; 83:502-83 等）、本試験の主要評価項目として設定した。

⁵⁶⁾ J Hepatol 2017; 67: 370-98、Hepatol Int 2017; 11: 1-30、B 型肝炎治療ガイドライン（第 5 版） 日本肝臓学会; 2026 等

⁵⁷⁾ B 型肝炎治療ガイドライン（第 5 版） 日本肝臓学会; 2026、J Hepatol 2025; 83:502-83

⁵⁸⁾ B 型肝炎治療ガイドライン（第 5 版） 日本肝臓学会; 2026

機構は申請者の説明を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）等の成績を中心に、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 核酸アナログによる治療中で HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下の HBV 持続感染者に対する有効性について

申請者は、NA による治療中で HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下の HBV 持続感染者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

NA による治療中で HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下の HBV 持続感染者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）における主要評価項目（HBV 持続感染に対する全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合）の結果は表 42 のとおりであった。いずれの試験においても、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表 42 HBV 持続感染者における全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合（FAS）

	B-Well 1 試験		B-Well 2 試験	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
FC 達成割合	19.5% (127/650 例)	0% (0/328 例)	18.6% (106/570 例)	0% (0/286 例)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{b)}	17.5% [14.6, 20.3] <0.001		13.3% [10.4, 16.1] <0.001	

a) Miettinen and Nurminen 法に基づき算出された。

b) 有意水準両側 5%、正確 CMH 検定

また、患者背景別の FC 達成割合は表 43 のとおりであり、65 歳以上、日本人、ベースラインの HBe 抗原陽性、ベースラインの HBs 抗原量が 1,000 IU/mL 超又はジェノタイプ C の集団では、全体集団と比較して全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合が低値であったものの、プラセボ群では認められていない FC は一定割合で達成されていることから、これらの集団に対しても一定の有効性が期待できると考える。なお、日本人部分集団において FC 達成割合が低値であった原因として、ジェノタイプ C 及び 65 歳以上の高齢者の割合が高かった⁵⁹⁾こと等が一因である可能性がある。

⁵⁹⁾ B-Well 1 試験では、本剤群でのジェノタイプ C の割合は全体集団 29.9%（195/653 例）及び日本人部分集団 77.8%（42/54 例）、65 歳以上の割合は全体集団 13.2%（86/653 例）及び日本人部分集団 37.0%（20/54 例）。B-Well 2 試験では、本剤群でのジェノタイプ C の割合は全体集団 31.7%（181/571 例）及び日本人部分集団 84.6%（44/52 例）、65 歳以上の割合は全体集団 7.4%（42/571 例）及び日本人部分集団 26.9%（14/52 例）。

表 43 患者背景別の HBV 持続感染者における全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合 (FAS)

		B-Well 1 試験		B-Well 2 試験	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
性別	男性	18.8 (86/458 例)	0 (0/227 例)	17.6 (73/414 例)	0 (0/202 例)
	女性	21.4 (41/192 例)	0 (0/101 例)	21.2 (33/156 例)	0 (0/84 例)
年齢	64 歳以下	20.9 (118/564 例)	0 (0/306 例)	19.3 (102/528 例)	0 (0/262 例)
	65 歳以上	10.5 (9/86 例)	0 (0/22 例)	9.5 (4/42 例)	0 (0/24 例)
人種	日本人 ^{a)}	9.3 (5/54 例)	0 (0/18 例)	11.5 (6/52 例)	0 (0/25 例)
	外国人	20.5 (122/596 例)	0 (0/310 例)	19.3 (100/518 例)	0 (0/261 例)
ベースラインの HBe 抗原の有無	陽性	10.9 (6/55 例)	0 (0/28 例)	4.7 (2/43 例)	0 (0/26 例)
	陰性	20.3 (121/595 例)	0 (0/300 例)	19.7 (104/527 例)	0 (0/260 例)
ベースラインの HBs 抗原量	1,000 IU/mL 以下	24.6 (105/426 例)	0 (0/214 例)	27.8 (95/342 例)	0 (0/179 例)
	1,000 IU/mL 超				
	3,000 IU/mL 以下	9.8 (22/224 例)	0 (0/114 例)	4.8 (11/228 例)	0 (0/107 例)
HBV ジェノタイプ	A	28.6 (20/70 例)	0 (0/24 例)	26.8 (15/56 例)	0 (0/39 例)
	B	17.7 (29/164 例)	0 (0/80 例)	25.0 (36/144 例)	0 (0/74 例)
	C	16.9 (33/195 例)	0 (0/105 例)	13.3 (24/181 例)	0 (0/93 例)
	D	24.5 (40/163 例)	0 (0/94 例)	15.5 (24/155 例)	0 (0/62 例)
	その他	8.6 (5/58 例)	0 (0/25 例)	20.6 (7/34 例)	0 (0/18 例)
NA の種類	Adefovir 又は TDF	25.6 (57/223 例)	0 (0/107 例)	22.2 (40/180 例)	0 (0/91 例)
	TAF	14.7 (24/163 例)	0 (0/83 例)	13.9 (19/137 例)	0 (0/78 例)
	エンテカビル又はその他	17.4 (46/264 例)	0 (0/138 例)	18.7 (47/252 例)	0 (0/117 例)

% (例数)

a) 日本で組み入れられた治験参加者のみ

また、本剤により FC 達成が期待されづらい者を本剤治療早期に予測することを目的に、本剤を一定期間投与したときの HBs 抗原量と全治療中止後 24 週間（72 週時点）にわたる FC 達成割合との関係を検討した⁶⁰⁾。その結果、ベースライン HBs 抗原量が 1,000 IU/mL 以下の集団では本剤投与 12 週時点での HBs 抗原量が 1 IU/mL、ベースライン HBs 抗原量が 1,000 IU/mL 超 3,000 IU/mL 以下の集団では本剤投与 12 週時点での HBs 抗原量が 0.05 IU/mL が、本剤の早期の投与中止基準となると考えられた。上記の閾値での全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合は、表 44 のとおりであった。当該結果を踏まえ、本剤投与 12 週時点での HBs 抗原量から良好な治療反応が見込まれない場合には、本剤の投与中止を検討するよう添付文書において注意喚起を行う予定である。

表 44 本剤投与後 12 週時点における HBs 抗原量別の全治療中止後 24 週間（72 週時点）の FC 達成割合 (B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験併合、本剤投与群)

ベースライン HBs 抗原量	1,000 IU/mL 以下		1,000 IU/mL 超 3,000 IU/mL 以下	
	1 IU/mL 未満	1 IU/mL 以上	0.05 IU/mL 未満	0.05 IU/mL 以上
本剤投与後 12 週時点における HBs 抗原量				
全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合	42.0 (179/426 例)	2.5 (7/280 例)	20.8 (22/106 例)	1.4 (4/287 例)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）の結果を踏まえ、NA による治療中で HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下の HBV 持続感染者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

また、特定の集団（65 歳以上の集団、ベースラインの HBe 抗原陽性の集団、ベースラインの HBs 抗原量 1,000 IU/mL 超 3,000 IU/mL 以下の集団、HBV ジェノタイプ C の集団等）では全体集団と比較して、本剤投与による FC 達成割合が低い傾向が認められたものの、プラセボ群においては FC 達成者が認め

⁶⁰⁾ 治療早期反応の検討においては、本剤を一定期間（8～14 週）投与後の、HBs 抗原量別（<2,500、<2,000、<1,500、<1,000、<500、<100、<10、<1 及び<0.05 IU/mL）の集団における、真陽性率（FC が達成できず、本剤を早期投与中止することが適切であった者の割合）と偽陽性率（FC が達成され、本剤を早期投与中止することが不適切であった者の割合）の重み付きの差として算出されるネットベネフィットを主たる指標とした。偽陽性率に適用される重みは最大許容偽陽性率 5%を反映した。

られなかったことを踏まえると、これらの集団に対しても本剤投与により一定の有効性は期待できると考える。ただし、これらの集団では FC 達成割合が低い傾向が認められたことについては、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

また、本剤投与 12 週時点における HBs 抗原量に基づき、良好な治療反応が期待されない場合には本剤投与中止を検討するよう注意喚起する方針は受入れ可能と考える。

7.R.2.2 長期有効性について

機構は、以下のように考える。

本剤投与時の長期有効性のデータは限定的であるものの、B-Sure 試験（7.3.1 参照）等のデータカットオフ時点における全治療中止後の FC の持続性に関する結果を踏まえると、本剤の長期有効性が期待できる可能性はある。ただし、本剤の長期有効性のデータは限定的であることから、製造販売後にも引き続き情報収集を行い、得られた情報は適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.2.3 ウイルス耐性変異について

申請者は、耐性変異を有するウイルスの発現状況及び耐性変異が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）において、NA 治療の中止を検討する 48 週時点までに HBV 耐性モニタリング基準⁶¹⁾を満たした治験参加者を対象に、ベースライン検体及びベースライン後に得られた検体を用いた HBV DNA 塩基配列の解析が実施された。

ベースライン時の検体から HBV DNA 塩基配列の解析結果が得られ⁶²⁾、本薬結合部位に遺伝子多型を有していた治験参加者は本剤群で 6.2% (14/227 例)⁶³⁾及びプラセボ群で 12.5% (15/120 例)⁶⁴⁾であった。本剤群のうち、ベースラインで本薬結合部位に遺伝子多型を有していた HBV 持続感染者の 14.3% (2/14 例) 及び野生型配列を有していた HBV 持続感染者の 10.4% (22/211 例) が全治療中止後 24 週間にわたる FC を達成し、遺伝子多型の有無で有効性に明確な差異は認められなかった。

また、ベースライン後の検体から HBV DNA 塩基配列の解析結果が得られ⁶⁵⁾、本剤治療下で本薬結合部位に遺伝子多型が発現した治験参加者は本剤群 5.5% (4/73 例)⁶⁶⁾及びプラセボ群 3.3% (3/92 例)⁶⁷⁾であった。本剤治療下で本薬結合部位に遺伝子多型が発現した治験参加者では、全治療中止後 24 週間にわたる FC を達成した治験参加者は認められなかった。なお、本剤治療下での HBV DNA 塩基配列の解析結果が得られたのは HBV DNA 又は RNA 量が定量可能な治験参加者に限られたこと及び本剤治療下で本薬結合部位に遺伝子多型が発現した治験参加者が少なかったことから、これら遺伝子多型と本剤による治療効果との関連性を明確に評価するための情報は限られていた。

⁶¹⁾ HBV DNA 量又は HBs 抗原量について、以下の①～④のいずれかに該当する臨床検査結果が 2 回連続して確認された場合とされた。
①最低値から 1 log₁₀ 以上の上昇、②定量下限未満からの定量可能な濃度への上昇、③一度も定量下限未満に達しない、④HBV DNA 量が 1,000 IU/mL 超

⁶²⁾ NA 治療によりウイルス量が抑制されていたため、ベースラインで HBV DNA 塩基配列の解析結果が得られた治験参加者は本剤群で 18.6% (227/1,223 例)、プラセボ群で 19.6% (120/611) 例であった。

⁶³⁾ C1589A 4 例、G1599A 2 例、A1583G、A1583T、C1587T、G1588T、A1593C、T1596C、T1597 欠失、T1598C、T1598 欠失、G1599 欠失、C1600T 各 1 例（重複あり）

⁶⁴⁾ C1587T、C1600T 各 3 例、T1590C 2 例、G1581A、C1584T、T1585C、G1588A、C1589A、A1593G、T1596A 各 1 例

⁶⁵⁾ NA 又は本剤治療によるウイルス抑制のため、ベースラインで HBV DNA 塩基配列の解析結果が得られた治験参加者は本剤群で 6.0% (73/1,223 例)、プラセボ群で 15.1% (92/611) 例であった。

⁶⁶⁾ A1593C 2 例、T1586G、C1589A 各 1 例

⁶⁷⁾ G1581A、A1583G、G1588T、T1591C 各 1 例（重複あり）

機構は、以下のように考える。

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験において、本薬結合部位における遺伝子多型の有無で、全治療中止後 24 週間にわたる FC 達成割合に明確な差異は認められていないことを確認した。ただし、現時点で得られている耐性変異に関する情報は限定的であることから、耐性変異の発現状況及び耐性変異が本剤の有効性に及ぼす影響については製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合は適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の有効性に係る機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）における、本剤投与期間である 24 週までの安全性の概要は表 45 のとおりであった。

表 45 安全性の概要（安全性解析対象集団、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験併合、24 週まで）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (1,223 例)	プラセボ群 (611 例)	本剤群 (106 例)	プラセボ群 (43 例)
安全性の概要				
全有害事象	1087 (88.9)	399 (65.3)	98 (92.5)	34 (79.1)
重篤な有害事象	48 (3.9)	8 (1.3)	1 (0.9)	1 (2.3)
Grade 3 以上の有害事象	197 (16.1)	16 (2.6)	15 (14.2)	1 (2.3)
死亡	1 (0.1)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	41 (3.4)	2 (0.3)	5 (4.7)	0
副作用	981 (80.2)	215 (35.2)	91 (85.8)	17 (39.5)
主な有害事象 ^{a)}				
注射部位紅斑	384 (31.4)	12 (2.0)	43 (40.6)	2 (4.7)
注射部位疼痛	277 (22.6)	31 (5.1)	8 (7.5)	1 (2.3)
ALT 増加	269 (22.0)	18 (2.9)	11 (10.4)	1 (2.3)
発熱	236 (19.3)	18 (2.9)	35 (33.0)	0
注射部位そう痒感	219 (17.9)	9 (1.5)	29 (27.4)	2 (4.7)
AST 増加	183 (15.0)	8 (1.3)	7 (6.6)	0
血小板数減少	180 (14.7)	5 (0.8)	14 (13.2)	0
注射部位内出血	176 (14.4)	28 (4.6)	3 (2.8)	3 (7.0)
頭痛	168 (13.7)	70 (11.5)	14 (13.2)	5 (11.6)
上気道感染	147 (12.0)	72 (11.8)	2 (1.9)	0
血小板減少症	100 (8.2)	10 (1.6)	15 (14.2)	0
上咽頭炎	71 (5.8)	48 (7.9)	13 (12.3)	11 (25.6)
注射部位出血	56 (4.6)	7 (1.1)	12 (11.3)	2 (4.7)
倦怠感	27 (2.2)	7 (1.1)	12 (11.3)	5 (11.6)

例数 (%)

a) 全体集団又は日本人部分集団でいずれかの群に 10%以上認められた有害事象。

MedDRA ver.28.1

全有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、その多くは本剤のクラスエフェクトに関連する事象（注射部位反応、肝酵素増加、血小板減少、炎症及び免疫関連反応（発熱を含む）等）であり、大部分の事象の重症度は軽度又は中等度かつ一過性のものであった。死亡例は本剤群 1 例（大動脈解離破裂による心嚢血腫）に認められたが、治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 48 例に認められ、そのうち 23 例は治験薬との因果関係ありとされたものの、1 例（自己免疫性溶血性貧血：未回復）を除き転帰は回復（うち皮膚血管炎及び血管炎の 2 例は回復したが後遺症あり）であった。また、日本人部分集団における安全性プロファイルについて、注射部位紅

斑、発熱、注射部位そう痒感等の事象の発現割合は全体集団と比較して高値傾向であったものの、大部分の事象の重症度は軽度又は中等度であり、全体集団と安全性プロファイルが明確に異なる傾向は認められなかった。

以上より、B 型慢性肝炎の知識と治療経験を有する医師の管理下で使用されることを前提とすれば、本剤の忍容性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）の安全性プロファイルを踏まえ、B 型慢性肝炎の知識と治療経験を有する医師の管理下において使用されることを前提とすれば、本剤の安全性は管理可能と判断した。また、日本人 HBV 持続感染者に対する本剤の投与経験は限られているものの、得られている安全性データからは全体集団と安全性プロファイルに明確な違いは認められていないことを確認した。

その上で、機構は、2'-MOE ASO のクラスエフェクト等も踏まえ、以下の 7.R.3.2～7 に示す事象について、追加の検討を行った。

7.R.3.2 肝障害

申請者は、本剤投与時の肝障害について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）の本剤投与期（24 週まで）において、肝障害⁶⁸⁾はプラセボ群（5.6%、34/611 例）と比較して本剤群（28.0%、343/1,223 例）で多く認められたが、事前に規定した肝判定委員会において薬剤性肝障害（DILI）と判定された事象はなく、本剤群で認められた重篤な事象は 9 例のみであり、転帰はいずれも回復であった。認められた主な事象は、ALT 増加、AST 増加等であった。

これらの試験では、試験期間全体で本剤群の 25%に基準値上限の 3 倍以上の ALT 増加が認められたが、その多くは本剤投与開始後 12 週までに発現し、一過性のものであった。なお、本剤投与開始後早期の ALT 増加は、本薬による HBs 抗原の低下に伴う免疫活性化による感染肝細胞の排除に由来するものと考えられ、本剤投与開始後早期の ALT 増加が認められた患者では HBs 抗原の減少量が大きく、良好な奏効が示唆された。

また、これらの試験では肝機能検査値に基づく本剤のモニタリング及び投与中断／中止基準（表 46）が設定され、当該基準に基づき、本剤群の 4.3%（53/1,223 例）では一時的に本剤が投与中断され、0.3%（4/1,223 例）では永続的に本剤が投与中止されることで治験参加者の安全性が管理された。

⁶⁸⁾ MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」及び PT の「B 型肝炎」で定義された。

表 46 肝機能検査値に基づくモニタリング及び投与中断／中止基準

検査値基準	対応
- ALT が基準値上限の 10 倍以上 12 倍未満、かつ - ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下、かつ - INR が 1.5 以下（検査可能な場合）	週 2 回のモニタリングを実施の上で、追加の臨床検査を実施する。 4 週間を超えて ALT が基準値上限の 10 倍以上となった場合は、治験薬投与を永続的に中止する。
- ALT が基準値上限の 12 倍以上、かつ - ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下、かつ - INR が 1.5 以下（検査可能な場合）	治験薬投与を中断し、週 2 回のモニタリングを実施の上で、追加の臨床検査を実施する。ALT が基準値上限の 10 倍未満に回復した場合は、150 mg 週 1 回の皮下投与から再開する。300 mg への増量は、メディカルモニターの同意が必要である。 以下のいずれかに該当する場合は、治験薬投与を永続的に中止する。 4 週間を超えて ALT が基準値上限の 10 倍以上 - 治験薬の投与再開後に ALT が基準値上限の 12 倍以上
- ALT が基準値上限の 3 倍以上、かつ - ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超 2 倍以下（直接ビリルビンが 35% 超）、かつ - INR が 1.5 以下（検査可能な場合）	治験薬投与を中断し、週 2 回のモニタリングを実施の上で、追加の臨床検査を実施する。ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、150 mg 週 1 回の皮下投与から再開する。300 mg への増量はメディカルモニターの同意が必要である。 治験薬投与再開後に以下に該当する場合は、永続的に中止する。 ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超 2 倍以下（直接ビリルビンが 35% 超）
- ALT が基準値上限の 3 倍以上、かつ - 以下のいずれかに該当 - ビリルビンが基準値上限の 2 倍超（直接ビリルビンが 35% 超） - 肝炎症状の発現又は悪化 - INR が 1.5 超（検査可能な場合）	治験薬投与を永続的に中止する。 ALT が安定するまで週 2 回のモニタリングを実施の上で、追加の臨床検査を実施する。

以上を踏まえ、添付文書において、肝硬変（Child-Pugh 分類クラス A～C）の者に対する本剤の投与を禁忌とすること、肝機能検査値を定期的に測定すること及び肝機能検査値に基づく適切な本剤の休薬／投与中止基準を設定し、ALT 増加等を「その他の副作用」として記載することで注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。

提示されたデータを踏まえ、添付文書において、肝硬変（Child-Pugh 分類クラス A～C）を有する者に対する本剤の投与を禁忌とすること、並びに肝機能の定期的なモニタリングを行うこと及び臨床検査値に基づく適切な本剤の休薬／投与中止基準の設定を注意喚起することで、安全性を管理する方針は受入れ可能と考える。ただし、本剤群で治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象が一定程度認められていることから、添付文書における重大な副作用として注意喚起することが適切と考える。

7.R.3.3 血小板減少症

申請者は、本剤投与時の血小板減少症について、以下のように説明している。

血小板減少は 2'-MOE ASO のクラスエフェクトとして知られており⁶⁹⁾、本剤の国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）の本剤投与期（24 週まで）において、血小板減少症⁷⁰⁾はプラセボ群（13.7%、84/611 例）と比較して本剤群（41.6%、509/1,223 例）で多く認められた。本剤群で認められた事象の大部分（99.0%、504/509 例）の重症度は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は 2 例に認められたが、いずれも転帰は回復であった。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）における血小板数のベースラインからの推移は図 7 のとおりであり、本剤群ではベースライン（平均値：232.7×10⁹ /L）と比較して 24 週時には平均 67.8×10⁹ /L 減少するものの、本剤投与終了後、血小板数の回復が認められた。

⁶⁹⁾ Drug Discov Today 2017; 22: 823-33

⁷⁰⁾ MedDRA SMQ の「造血障害による血小板減少症」及び「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」で定義された。

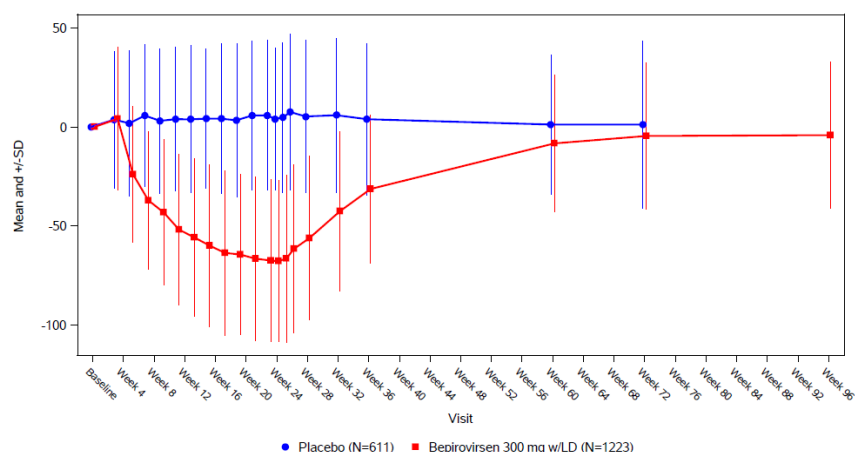


図7 血小板数のベースラインからの変化量の推移 (B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験併合、安全性解析対象集団)

また、これらの試験では血小板数に基づく本剤の投与中断／中止基準（表 47）が設定され、当該基準に基づき、本剤群の 9.2%（112/1,223 例）では一時的に本剤が投与中断され、0.7%（8/1,223 例）では永続的に本剤が投与中止されることで治験参加者の安全性が管理された。

表 47 血小板数に基づくモニタリング及び投与中断／中止基準

検査値基準	対応
血小板数が $100 \times 10^9 / L$ 以上	中央検査機関での測定を 2 週に 1 回、実施医療機関での測定を週 1 回実施する。治験責任（分担）医師は、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、治験参加者への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、血小板数が $100 \times 10^9 / L$ 超であっても、治験責任（分担）医師は週 1 回血小板数を測定し、投与前に確認する。
血小板数が $75 \times 10^9 / L$ 以上 $100 \times 10^9 / L$ 未満	治験薬投与を中断する。血小板数が $100 \times 10^9 / L$ 以上となった場合は投与を再開する。週 1 回のモニタリング（中央検査機関及び実施医療機関）を実施し、投与前に実施医療機関で血小板数を測定した結果を確認する必要がある。
血小板数が $50 \times 10^9 / L$ 以上 $75 \times 10^9 / L$ 未満	治験薬投与を中断する。血小板数が $100 \times 10^9 / L$ 以上となった場合は投与を再開する。ただし、抗血小板抗体陽性の場合、治験薬投与を永続的に中止する。3 回連続で血小板数が $75 \times 10^9 / L$ 以上になるまで 2～3 日に 1 回、その後は $100 \times 10^9 / L$ 以上になるまで週 1 回モニタリング（中央検査機関及び実施医療機関）する。また、抗血小板抗体を評価する。
血小板数が $50 \times 10^9 / L$ 未満	治験薬投与を永続的に中止する。 グルココルチコイド投与が推奨され（グルココルチコイドが医学的禁忌の治験参加者を除く）、さらに抗血小板薬／NSAIDs／抗凝固薬を使用している場合はこれを中止する。血小板数が $25 \times 10^9 / L$ 超になるまで毎日、3 回連続で $75 \times 10^9 / L$ 超になるまで 2～3 日に 1 回、 $100 \times 10^9 / L$ 超になるまで週 1 回、モニタリング（中央検査機関及び実施医療機関）する。また、抗血小板抗体を評価する。

以上を踏まえ、添付文書において、血小板数が $100 \times 10^9 / L$ 未満の者に対する本剤の投与を禁忌とすること、血小板数を定期的に測定すること及び血小板数に基づく適切な本剤の休薬／投与中止基準を設定し、血小板数減少及び血小板減少症を「その他の副作用」として記載することで注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。

提示されたデータを踏まえ、添付文書において、血小板数が $100,000 / \mu L$ 未満の者に対する本剤の投与を禁忌とすること、並びに血小板数の定期的なモニタリングを行うこと及び臨床検査値に基づく適切な本剤の休薬／投与中止基準の設定を注意喚起することで、安全性を管理する方針は受入れ可能と考える。ただし、本剤群で治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象が一定程度認められていることから、添付文書における重大な副作用として注意喚起することが適切と考える。

7.R.3.4 血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用

申請者は、本剤投与時の血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）の本剤投与期（24 週まで）において、血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用⁷¹⁾はプラセボ群（11.8%、72/611 例）と比較して本剤群（32.8%、401/1,223 例）で多く認められた。本剤群で認められた事象の大部分（96.5%、387/401 例）の重症度は軽度又は中等度であり、87.5%、351/401 例が試験終了までに回復又は消失した。認められた主な事象は、血小板減少症、そう痒症、紅斑等であった。

治験担当医師により薬剤性血管損傷に該当する可能性があると判断され、治験薬を投与中止した者が本剤群 9 例（皮膚血管炎、血管炎各 2 例、血管性紫斑病、血管損傷、点状出血、関節リウマチ、関節痛各 1 例）に認められ、関節リウマチの 1 例（未回復）を除き、転帰は回復（うち皮膚血管炎及び血管炎の 2 例は回復したが後遺症あり）であった。また、重篤な免疫関連事象は本剤群の 3 例（免疫介在性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、IgA 腎症各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありとされ、免疫介在性血小板減少症の転帰は回復であったが、自己免疫性溶血性貧血及び IgA 腎症の転帰は未回復であった。

以上を踏まえ、添付文書において、免疫関連反応を「重大な副作用」として記載することで注意喚起を行うこととする。

機構は、提示されたデータを踏まえ、申請者の方針は受入れ可能と考える。

7.R.3.5 腎障害

申請者は、本剤投与時の腎障害について、以下のように説明している。

ASO は腎臓に広く分布し、他の 2'-MOE ASO の臨床試験では急性糸球体腎炎等の腎損傷の症例が報告されている⁷²⁾。国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）の本剤投与期（24 週まで）において、腎障害⁷³⁾はプラセボ群（9.3%、57/611 例）と比較して本剤群（16.0%、196/1,223 例）で多く認められたが、本剤群で認められた事象の大部分（88.8%、174/196 例）の重症度は軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。本剤群で認められた主な事象は、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。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）における、体表面積で補正したクレアチニンから算出した eGFR のベースラインからの推移は図 8 のとおりであり、本剤群ではベースライン（平均値：100.9 mL/min/1.73 m²）と比較して 25 週時には平均 10.0 mL/min/1.73 m² 減少するものの、本剤投与終了後、回復が認められた。

⁷¹⁾ MedDRA SMQ の「血管炎」、「過敏症」及び「免疫介在性障害／自己免疫障害」、並びに HLT である「免疫反応蛋白検査 NEC」で定義された。

⁷²⁾ Drug Metab Dispos 2022; 50: 888-97、N Engl J Med 2018; 379: 22-31

⁷³⁾ MedDRA SMQ の「急性腎不全」、並びに PT の「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」及び「巣状分節性糸球体硬化症」で定義された。

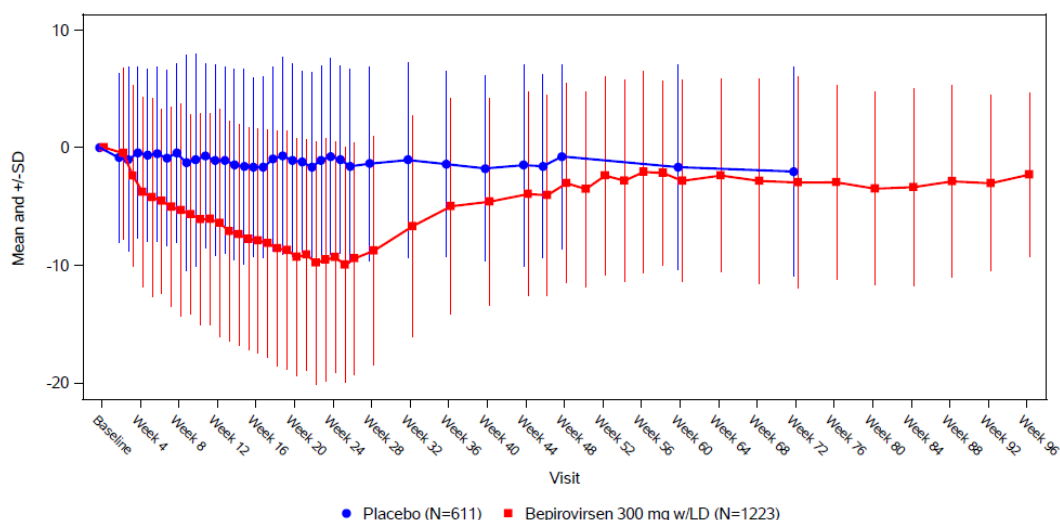


図8 体表面積で補正したクレアチニンから算出した eGFR のベースラインからの変化量の推移
(B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験併合、安全性解析対象集団)

また、これらの試験では腎機能検査値に基づく本剤の投与中断／中止基準（表 48）が設定され、当該基準に基づき、本剤群の 2.9%（35/1,223 例）では一時的に本剤が投与中断され、治験参加者の安全性が管理された。腎機能検査値に基づく本剤の投与中止基準に該当する治験参加者は認められなかった。

表 48 腎機能検査値に基づくモニタリング及び投与中断／中止基準

検査値基準	対応
uACR が 500 mg/g 以上、又は eGFR が 2 週間以上連続して投与前の範囲から 30% 超低下した場合	タンパク尿／血尿の所見の有無に関わらず、治験薬投与を中断し、メディカルモニターとの協議及び原因について更なる評価を行う。 投与を中断した場合、eGFR がベースラインまで上昇、uACR が 500 mg/g 未満に低下、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 回の投与を再開することができる。 uACR 又は eGFR の異常が消失、安定、又は投与前の範囲に回復するまで、治験参加者を週 1 回モニタリングする。
uACR が 2,000 mg/g 以上	治験薬の投与を中断し、臨床的に必要であれば、さらに急性糸球体腎炎の評価を行う。腎機能低下の原因が是正された後、メディカルモニターと協議の上、週 1 回の投与を再開することができる。急性糸球体腎炎が確認された又はその可能性が高い治験参加者には、本剤の投与を永続的に中止する。 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、治験参加者を週 1 回モニタリングする。

以上を踏まえ、添付文書において、腎機能を定期的に検査すること及び腎機能に基づく適切な本剤の休薬／投与中止基準を設定し、糸球体濾過率減少を「その他の副作用」として記載することで注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。

提示されたデータを踏まえ、添付文書において、糸球体濾過率減少を本剤の副作用として注意喚起すること、並びに腎機能の定期的なモニタリングを行うこと及び臨床検査値に基づく適切な本剤の休薬／投与中止基準の設定を注意喚起することで、安全性を管理する方針は受入れ可能と考える。

7.R.3.6 注射部位反応

申請者は、本剤投与時の注射部位反応について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）の本剤投与期（24 週まで）において、注射部位反応に該当する事象⁷⁴⁾は、プラセボ群（13.7%、84/611 例）と比較して本剤群（53.0%、648/1223 例）に多く認められたが、本剤群で認められた大部分の事象（98.6%、639/648 例）の重症度は軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。また、認められた注射部位反応に該当する事象の発現割合は投与開始後 4 週間以内が最も多く、主な事象は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感等であった。

以上を踏まえ、添付文書において、注射部位反応及び注射部位変色を「その他の副作用」として記載することで注意喚起を行うこととする。

機構は、提示されたデータを踏まえ、申請者の方針は受入れ可能と考える。

7.R.3.7 悪性腫瘍

マウスを用いたがん原性試験において、溶媒対照群と比較して、本剤投与群で腫瘍性病変の発生頻度が増加したことを踏まえ、申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）において、悪性腫瘍に該当する事象⁷⁵⁾は、本剤投与期（24 週まで）では本剤群 0.57%（7/1,223 例、うち重篤事象 4 例）及びプラセボ群 0.16%（1/611 例、非重篤）、NA 単独投与期（25～48 週まで）では本剤群 0.68%（8/1,173 例、うち重篤事象 6 例）及びプラセボ群 0.88%（5/566 例、うち重篤事象 3 例）に認められた。このうち、治験薬との因果関係ありとされた事象は、本剤群 1 例（皮膚の新生物）のみであった。

悪性腫瘍の発現割合は両群で低く、投与群間で明確な差異は認められていないことから、特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

マウスを用いたがん原性試験における成績及び国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）の本剤投与期（24 週まで）において、本剤群では対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高い傾向が認められていることを踏まえると、本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現について添付文書上で注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

以上の安全性に係る機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

HBV 持続感染の治療目標は、肝硬変、非代償性肝疾患、肝不全、肝細胞癌又は死亡への進行を予防することにより、生活の質を改善し、生存期間を延長することである⁵⁸⁾。現在、HBV 持続感染の標準治療

⁷⁴⁾ MedDRA PT の「注射部位蕁麻疹」、「注射部位血栓」、「注射部位溢出」、「注射部位びらん」、「注射部位紅斑」、「注射部位肉芽腫」、「注射部位硬結」、「注射部位炎症」、「注射部位刺激感」、「注射部位腫瘍」、「注射部位壊死」、「注射部位結節」、「注射部位浮腫」、「注射部位疼痛」、「注射部位腫脹」、「注射部位潰瘍」、「注射部位内出血」、「注射部位血腫」、「注射部位出血」、「注射直後反応」、「注射に伴う反応」、「注射部位皮膚炎」、「注射部位湿疹」、「注射部位過敏反応」、「注射部位発疹」、「注射部位リコール反応」、「注射部位血管炎」、「注射部位脂肪織炎」、「注射部位静脈炎」、「注射部位そう痒感」、「注射部位膿瘍」、「注射部位知覚消失」、「注射部位蜂巣炎」、「注射部位変色」、「注射部位不快感」及び「注射部位熱感」で定義された。

⁷⁵⁾ MedDRA 標準検索式（SMQ）の「悪性腫瘍」、「悪性度不明の腫瘍」及び「悪性疾患関連状態」で定義された。

は NA であり、HBV 複製サイクルを阻害することにより HBV の産生を効果的に抑制するが、HBs 抗原等のウイルスタンパク質の産生は継続しており、HBs 抗原が自然免疫経路を抑制することにより免疫不全及び HBV 感染の慢性化に寄与するため、HBV 抑制のためには、生涯にわたる NA の長期投与が必要である。また、HBV 感染に対する一定の治療期間に限定した治療薬として Peg-IFN が承認されているが、NA 治療と比較して忍容性が低く、HBs 抗原の陰性化も十分ではない上、本邦で多く認められる HBV ジェノタイプ C では治療反応性が更に低下することが示唆されている⁷⁶⁾。HBs 抗原の陰性化は、HBV 複製抑制と比較して肝細胞癌等の臨床転帰の発症リスクを低下させることが報告されており⁷⁷⁾、日本肝臓学会の B 型肝炎治療ガイドラインで B 型肝炎の長期治療目標に設定されている⁵⁸⁾。

本剤は、NA との併用により HBV DNA 及び HBs 抗原を含むウイルスタンパク質を低下させることで、HBV に対する治療中止後の持続的な HBV コントロールを目標に開発された ASO である。NA による治療中で HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下かつ HBV DNA 量が 90 IU/mL 未満の HBV 持続感染者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）において有効性及び安全性が認められたことから、本剤は NA による治療中で HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下かつ HBV DNA 量が 90 IU/mL 未満の HBV 持続感染者に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）に関する検討を踏まえると、本剤は、NA による治療中で HBs 抗原量が 3,000 IU/mL 以下の HBV 持続感染者に対する新たな治療選択肢となり得ると判断した。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.1～7.R.3 における検討の結果、HBV 持続感染者における FC を指標とした本剤の有効性は期待でき、安全性についても許容可能であると考え、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）を踏まえ、効能又は効果、及び効能又は効果に関連する注意を申請時の内容から以下のとおり整備することが適切と考える。

＜効能又は効果＞

~~核酸アナログによる治療中で HBs 抗原量が 3000 IU/mL 以下の B 型肝炎ウイルス持続感染患者（肝硬変を除く）~~における機能的治療

＜効能又は効果に関連する注意＞

本剤は、本剤投与開始前の 6 カ月間以上にわたって核酸アナログ治療を受けており、本剤投与開始時の HBs 抗原量が 3000 IU/mL 以下かつ HBV DNA 量が 90 IU/mL 未満の B 型肝炎ウイルス持続感染者に使用すること。

（下線部追加、取消線部削除）

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

⁷⁶⁾ B 型肝炎治療ガイドライン（第 5 版） 日本肝臓学会; 2026、肝臓 2012; 53; 135-46

⁷⁷⁾ J Hepatol 2019; 70: 361-70

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、本剤の用法・用量を、成人には本薬 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、皮下投与と設定することは妥当と考える。

また、国際共同第Ⅲ相試験における本剤の投与期間は、休薬期間も含めて 24 週間であったが、以下のとおり、肝機能検査値、血小板数及び腎機能検査値の基準に基づき本剤投与を中断した患者でも有効性が低下する傾向は認められなかったことから、本剤の投与期間は休薬期間を含めて 24 週間とする。

- 本剤群では 4.3% (53/1,223 例) が肝機能検査値の基準に基づき投与中断し、そのうち 52.8% (28/53 例) が全治療中止後 24 週間にわたる FC を達成し、全体集団 (19.1%、233/1,223 例) と比較して FC 達成割合は高かった。
- 本剤群では 9.3% (114/1,223 例) が血小板数の基準に基づき投与中断し、そのうち 18.4% (21/114 例) が全治療中止後 24 週間にわたる FC を達成し、FC 達成割合は全体集団 (19.1%、233/1,223 例) と同程度であった。
- 本剤群では 2.9% (35/1,223 例) が腎機能検査値の基準に基づき投与中断し、そのうち 20.0% (7/35 例) が全治療中止後 24 週間にわたる FC を達成し、FC 達成割合は全体集団 (19.1%、233/1,223 例) と同程度であった。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性及び安全性に関する検討 (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を踏まえ、本剤の用法・用量を、成人には本薬 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、皮下投与とすることは可能と判断した。ただし、本剤は NA との併用が必須であることから、本剤の用法及び用量は、申請時の内容から以下のとおり整備することが適切と考える。

<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。

(下線部追加)

また、国際共同第Ⅲ相試験における本剤の投与期間の設定及び本剤を休薬した患者における有効性の結果を踏まえ、本剤の投与期間は休薬期間を含めて 24 週間とすることに異論はない。

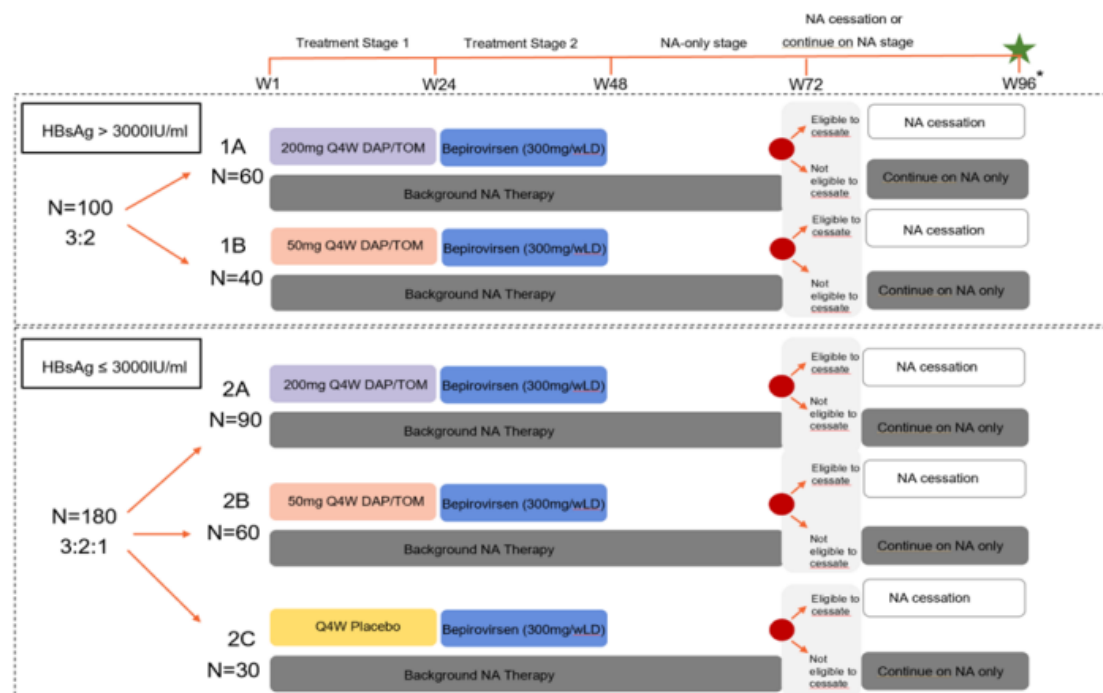
以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与について、以下のように説明した。

NA による治療中の HBV 持続感染者を対象に、siRNA (daplusiran/tomligisiran) 50 mg 若しくは 200 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回 24 週間皮下投与後、本剤 300 mg を週 1 回 24 週間皮下投与 (2 週目までは

負荷投与) したときの安全性及び有効性を検討する国際共同第Ⅱb 相試験 (B-United 試験、概要は図 9) において、日本人患者を対象に本剤を自己投与したときの安全性を評価した。



DAP/TOM = daplusiran/tomligisiran; HBsAg = hepatitis B surface antigen; NA = nucleos(t)ide analogue; Q4W = every 4 weeks; W = week; wLD = with loading doses.

* A confirmatory Week 100 visit may be required for some participants to confirm primary endpoint.

図 9 B-United 試験デザイン

B-United 試験では、適切なトレーニングを受け、自己投与を行う能力があると判断された者については医学的監督下で本剤の自己投与が行われた。本剤の自己投与を 1 回以上行った日本人患者は、中間解析のデータカットオフ時点で 23 例であり、全例が自己投与に成功⁷⁸⁾した。

本剤の自己投与を 1 回以上行った日本人患者集団 (日本人自己投与集団) において 5%以上で認められた有害事象及び副作用は表 49 のとおりであり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。日本人自己投与集団における本剤の安全性プロファイルは、全体集団⁷⁹⁾における本剤の安全性プロファイルと異なる傾向は認められず、自己投与に特異的かつ臨床的に意義のある懸念は特定されなかった。

⁷⁸⁾ 適切な注射部位に全量が投与された場合に、自己投与成功と定義した。

⁷⁹⁾ 全体集団で認められた主な有害事象は注射部位紅斑 (30.7%、82/267 例。すべて副作用)、注射部位そう痒感 (17.6%、47/267 例。すべて副作用)、注射部位内出血 (12.7%、34/267 例。すべて副作用) 等であった。

表 49 発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用（29 週～48 週、日本人自己投与集団）

	本剤群（23 例）	
	有害事象	副作用
全体	20(87.0)	19 (82.6)
注射部位そう痒感	12 (52.2)	12 (52.2)
注射部位紅斑	10 (43.5)	10 (43.5)
注射部位内出血	6 (26.1)	6 (26.1)
注射部位腫脹	5 (21.7)	5 (21.7)
注射部位疼痛	4 (17.4)	4 (17.4)
注射部位変色	3 (13.0)	3 (13.0)
注射部位硬結	3 (13.0)	3 (13.0)
注射部位水疱	2 (8.7)	2 (8.7)
注射部位圧痛	2 (8.7)	2 (8.7)
血小板数減少	7 (30.4)	7 (30.4)
白血球数減少	2 (8.7)	2 (8.7)
上咽頭炎	4 (17.4)	0
頭痛	3 (13.0)	2 (8.7)
発疹	2 (8.7)	2 (8.7)

例数 (%)

MedDRA ver.28.1

機構は、以下のように考える。

日本人 HBV 持続感染者における本剤の自己投与の経験は限られており、有効性への影響は評価されていないものの、B-United 試験において認められた自己投与時の安全性について、B-United 試験の全体集団や国際共同第Ⅲ相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）における本剤の安全性プロファイル（7.R.3.1 参照）と異なる傾向は認められず、現時点で特段の問題は示唆されていないと判断した。自己投与については、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施するとともに、患者が本剤投与によるリスクと対処法を理解し、確実に投与できると確認された場合に実施することが適切である。また、過敏症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止するとともに、医師の管理下で適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における本剤の安全性に関する情報収集を目的として、以下の特定使用成績調査を計画している。

- 調査目的：本剤の使用実態下における安全性に関する情報収集
- 目標例数：450 例
- 観察期間：本剤投与開始から 72 週間
- 調査期間：検討中
- 主な調査項目：有害事象、安全対策の実施状況（関連検査の頻度、本剤の用量調節、有害事象への治療等）、患者背景、HBV バイオマーカー（HBs 抗原、HBV DNA 等）

機構は、耐性関連変異が本剤の有効性に及ぼす影響及び本剤の長期有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後において、以下も実施すべきと考える。

- 耐性関連変異の発現状況及び耐性関連変異が本剤の有効性に及ぼす影響について、公表文献も含め、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供すること。

- 継続中の長期観察試験（B-Sure 試験）を製造販売後臨床試験として引き続き実施し、本剤の長期有効性の検討を行うこと。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HBV 持続感染に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は HBV 持続感染に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 14 日

申請品目

〔販 売 名〕	ヒブサーゴ皮下注 150 mg シリンジ
〔一 般 名〕	ベピロビルセンナトリウム
〔申 請 者〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	令和 8 年 2 月 26 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 用法・用量について」及び「7.R.8 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下のような意見が示された。

- 本剤による治療中止後の HBV 再活性化を速やかに判断するためには、本剤による治療中止後も定期的に HBs 抗原量等を評価することが必要であり、添付文書で注意喚起すべきである。
- 実臨床において HBV DNA 量は log IU/mL で結果が得られることを考慮し、添付文書の効能又は効果に関連する注意での患者選択の注意喚起において、「90 IU/mL (1.95 log IU/mL)」と併記すべきと考える。
- 本剤投与による ALT 増加は、HBs 抗原量の減少と関連する可能性があることは医療現場に適切に情報提供することは重要と考えられる。一方、ALT 増加を安易に HBs 抗原の減少の結果と判断するのではなく、薬剤性肝障害の可能性を疑い、総ビリルビンや HBs 抗原も含めて定期的に測定することが重要である。

機構は、上記の意見を踏まえ、適切に対応するよう申請者に対して指示し、申請者は、適切に対応する旨を説明した。

1.1 本剤のオフターゲット評価結果について

本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用について、申請者は、実施済みのオフターゲット評価（審査報告 (1) 3.2.2 参照）に加えて、新たに *in silico* 解析及び網羅的な *in vitro* 遺伝子解析

を実施した。申請者は以下に示す検討結果等から、本薬がヒトにおいてハイブリダイゼーションを介したオフターゲット作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと説明している。

- 最新のヒト mRNA 及び pre-mRNA 配列セットを用いて、ミスマッチ及び挿入／欠失を考慮した *in silico* 解析⁸⁰⁾を実施した結果、既知の *SLC41A2* に加え 15 遺伝子がオフターゲット候補遺伝子として抽出された。
- ヒト初代肝細胞を用いた RNA-seq 及び A431 細胞を用いた qRT-PCR により、当該 15 遺伝子のうち 9 遺伝子 (*ADGRL2*、*AKR1D1*、*CAMKK1*、*CNTN5*、*IK*、*IL32*、*OVOL1*、*PXDNL* 及び *TTL7*) の発現量への本薬の影響を評価した。その結果、本薬処置により一部の遺伝子 (*AKR1D1*、*OVOL1* 及び *PXDNL*) で発現量の変化が認められたものの、対照 ASO⁸¹⁾でも同様に発現量の低下が認められたことから、当該遺伝子における発現量の変化は本薬特異的なオフターゲット作用ではないと判断された。また、これらの細胞における発現が不十分又は欠如している 6 遺伝子 (*ALKAL1*、*KCNH5*、*LINC01861*、*LINC02326*、*NOX5* 及び *SPESP1-NOX5*) について off target safety review⁸²⁾を行った結果、安全性上問題となる可能性は示唆されなかった。
- また、RNA-seq による網羅的解析の結果、上記 15 遺伝子の他に、本薬処置により発現低下を示す遺伝子 (*HAMP*、*CDC20*、*KIF20A*、*MYBL2*、*RRM2*、*BIRC5* 及び *UBE2C*) が認められたが、複数の対照 ASO⁸¹⁾でも同様に発現量の変化が認められたことから、当該遺伝子における発現量の変化は本薬特異的なオフターゲット作用ではないと判断された。

機構は、本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用の評価結果について、提出資料及びその申請者の考察から、受入れ可能と判断した。なお、本剤のオフターゲット作用による影響については、製造販売後も引き続き情報収集し、安全性上懸念となる新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に提供するように申請者に対して指示し、申請者は適切に対応する旨を説明した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、上記の議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 50 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 51 及び表 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 - 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	なし
有効性に関する検討事項		
長期有効性		

⁸⁰⁾ ヒトゲノム参照配列及びゲノムアノテーションとして GRCh38 及び RefSeq (2024 年 8 月 27 日ダウンロード) が、配列検索プログラムとして GCGenome が使用された。

⁸¹⁾ 本薬と同様の特徴 (2'-MOE-ホスホロチオアート修飾を有する 20 塩基長のギャップマー構造) を有する 3 種の対照 ASO が用いられ、そのうち 1 種は標的遺伝子無し (陰性対照)、残りの 2 種は *ACTN1* 又は *APOB* が標的遺伝子であった。ただし、A431 細胞を用いた検討では、*APOB* を標的遺伝子とする ASO 以外の 2 種の対照 ASO が用いられた。

⁸²⁾ オフターゲット候補遺伝子の機能、発現分布、種差、関連疾患等の情報に基づき、当該遺伝子の抑制によるヒトでの安全性リスクを評価

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・製造販売後臨床試験 ^{a)}	・医療従事者向け資材の作成及び提供 ・患者向け資材の作成及び提供 ・市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に B-Sure 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて実施する。

表 52 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における HBV 持続感染者での安全性等に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与された HBV 持続感染者
観察期間	本剤投与開始から 72 週間
予定症例数	450 例
主な調査項目	患者背景、有害事象（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を含む）、安全対策実施状況、HBV バイオマーカー（HBs 抗原、HBV DNA 等）

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

[効能・効果]

~~核酸アナログによる治療中で HBs 抗原量が 3000 IU/mL 以下の B 型肝炎ウイルス持続感染患者（肝硬変を除く）~~における機能的治療

（申請時より取消線部削除）

[用法・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。

（申請時より下線部追加）

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	Adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASO	Antisense oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time 0 to t hours post-dose	時間 0 から投与 t 時間後までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	Area under the concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔あたりの濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve up to last observed concentration	投与開始時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time	投与開始時点から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BMI	Body mass index	体格指数
CC ₅₀	50% cytotoxicity concentration	50%細胞傷害濃度
CD	Circular dichroism	円偏光二色性分光法
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
DS	Design space	－
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
ETV	Entecavir	エンテカビル
FAS	Full analysis sets	最大の解析対象集団
FC	Functional cure	機能的治癒
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GPVI	Glycoprotein 6	糖タンパク質 6
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HBc 抗原	HBV core antigen	B 型肝炎コア抗原
HBe 抗原	HBV e antigen	－
HBs 抗原	HBV surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBx	HBV x protein	HBV X タンパク質

HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HLT	High level terms	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	High performance liquid chromatography-Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィーー質量分析
HPLC-UV	High performance liquid chromatography with ultraviolet detection	高速液体クロマトグラフィーー紫外検出
IC ₅₀	Concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ICH S1 ガイドライン	—	「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイドラインについて」（平成 9 年 4 月 14 日付け薬審第 315 号）
ICH S10 ガイドライン	—	「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」（平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査 発 0521 第 1 号）
ICP-OES	Induction coupled plasma optical emission spectrometer	誘導結合プラズマ発光分光分析法
IFN	Interferon	インターフェロン
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IL	Interleukin	インターロイキン
INR	International normalized ratio	プロトロンビン時間ー国際標準化比
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1	単球走化性蛋白質-1
MDA5	Anti-melanoma differentiation associated gene	—
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MOE	Methoxyethyl	メトキシエチル
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MS	Mass spectrometry	質量分析
MS/MS	Tandem Mass Spectrometry	タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NA	Nucleos(t)ide analogue	核酸アナログ
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数

$P_{app\ A\rightarrow B}$	Apical-to-basolateral P_{app}	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$P_{app\ B\rightarrow A}$	Basolateral -to- apical P_{app}	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
Peg-IFN	Peg-interferon	ペグインターフェロン
PFS	Pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
qRT-PCR	Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction	定量的逆転写 PCR
QTcF	Corrected QT interval by Fridericia	Fridericia の式で補正した QT 間隔
QTcI	Individual-corrected QT interval	個人ごとの補正係数を用いた心拍数補正後の QT 間隔
QW	quaque a week	1 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
RH	Relative humidity	相対湿度
RIG-I	Retinoic acid-inducible gene I	レチノイン酸誘導型遺伝子 I
siRNA	Small interfering RNA	低分子干渉 RNA
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SNP	Single nucleotide polymorphism	一塩基多型
STING	Stimulator of interferon genes	インターフェロン遺伝子刺激因子
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビル アラフェナミド
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
TE-ADA	Treatment-emergent anti-drug antibody	本剤投与開始後に発現した抗薬物抗体
TLR	Toll-like receptors	Toll 様受容体
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
uACR	Urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vd	Volume of distribution	分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ヒブサーゴ皮下注 150 mg シリンジ
本薬	—	ベピロビルセンナトリウム