ヒブサーゴ皮下注 150mgシリンジ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ベピロビルセンナトリウム（ベピロビルセン）は、Isis Pharmaceuticals 社（現 Ionis Pharmaceuticals 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）であり、プレゲノム RNA を含むすべての B 型肝炎ウイルス（HBV）mRNA を標的とし、リボヌクレアーゼ H（RNase H）による分解を介して B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）を含むウイルスタンパク質（HBV ウイルス抗原等）及び HBV DNA を減少させる作用を有する。更に、ベピロビルセンは、自然免疫刺激作用も有しており、これが治療効果に寄与すると考えられている[Singh, 2021; You, 2022]。

ベピロビルセンは、HBV DNA 複製を抑制し長期治療を必要とする核酸アナログ（NA）治療とは異なり、あらかじめ定められた治療期間で機能的治癒（FC）を達成することを治療目標とする HBV 持続感染の治療薬として開発された。FC は、HBV 持続感染に対するすべての治療（NA 治療を含む）を中止後、HBs 抗原の陰性化及び HBV DNA の抑制［定量下限未満（<LLOQ）］が 24 週間持続した状態と定義されている[Ghany, 2023]。

HBV 持続感染は重篤な疾患で、全世界の罹患患者数は 2 億 5400 万人（2022 年時点）と推定され、世界的に重大な健康問題である。日本での HBV 感染率は全人口の約 1%であり、罹患患者数は約 120 万人（2015 年時点）と推定される[Tanaka, 2022; JSH, 2026]。

HBV に感染した患者の約 90%は非活動性キャリアとなり病態は安定化する。しかし、残りの約 10%では慢性肝炎の状態が続き、B 型慢性肝炎は年率約 2%で肝硬変に進行する。更に、肝硬変まで病期が進行した場合、年率 5%～8%で肝細胞癌（HCC）が発生する[JSH, 2026]。重度の肝硬変や HCC に進行した患者では、度重なる入院が必要となる等の疾病負担が増大する[Umemura, 2023; Ju, 2025]。

肝硬変や HCC 等の HBV 合併症による死亡（HBV 関連死）者数は、全世界で毎年 110 万人と推定される[WHO, 2024]。日本では、2023 年の肝がん死亡者数は 22,908 人と報告されており[厚生労働省, 2025]、肝がんの約 90%は HCC である[JSH, 2022]。HCC の主な原因の一つとして HBV 感染があげられ、全体の約 13%を占めることから[飯島, 2023]、HBV 感染に起因する HCC 死亡者数は年間約 3,000 人と推定される。更に、日本での肝硬変や HCC 等を含む HBV 関連死は年間 4,430 人（2022 年時点）と報告されている[Hiebert-Suwondo, 2025]。近年、抗ウイルス療法の進歩により、ウイルス性肝炎に起因する HCC の発症は減少傾向にある。しかしながら、HBV 感染患者では NA 治療により肝機能が改善した場合でも、HCC 発症の顕著な減少はみられていない[JSH, 2022]。

更に、HBV 感染患者は病気の進行や他者への感染の恐れ、差別や偏見を受ける可能性があるため、心理社会的負担が大きい[Tu, 2020]。

HBV 持続感染の治療目標は、肝硬変、非代償性肝疾患、末期肝疾患、HCC 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。

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

現在、NA 治療が HBV 持続感染の標準治療とされている[EASL, 2017; Shiha, 2017; Terrault, 2018]。NA 治療は HBV 複製サイクルを阻害することにより感染性ウイルスの産生を効果的に抑制するが、長期投与が必要であり、投与中止後に再発することが多い[Papatheodoridis, 2016; JSH, 2022; Gish, 2025]。ペグインターフェロン（PegIFN）は HBV 感染に対する限られた治療期間の治療法として承認されているが、NA 治療と比較して忍容性が低いため広く使用されていない。

HBV 複製の抑制と比較して、HBs 抗原の陰性化（セロクリアランス）が HCC 等の好ましくない臨床転帰の発症リスクを低下させるというエビデンスが得られている[Yip, 2019]。FC の指標である HBs 抗原の陰性化は、肝硬変、肝代償不全、肝移植、肝関連死亡等の発症リスクを低下させることにより、患者の健康アウトカムも有意に改善することが示されている[Yip, 2019; Anderson, 2021; Morais, 2023]。また、差別や偏見による心理社会的負担の軽減が期待される。

しかし、HBV 感染に対する現在の標準治療で HBs 抗原が陰性化することはまれである。HBs 抗原陰性化率（HBs 抗原不検出）は、48 週間の NA 治療で 1%未満、24～48 週間の PegIFN 療法で 2%～8%と報告されている[EASL, 2017; Lok, 2017; Ren, 2019; Yip, 2019; Loglio, 2020; Lok, 2020; Slaets, 2020]。また、PegIFN の治療反応性は genotype の影響を受けることが知られている[Raimondi, 2010; Marcellin, 2016a; Marcellin, 2016b; JSH, 2026]。アジアでは genotype C が多くみられるが、日本でも genotype C が大部分を占めており[JSH, 2026]、国内臨床成績では PegIFN による HBs 抗原の陰性化は更に限定的である。Genotype C が 80%以上を占める PegIFN の国内第 2/3 相試験での HBs 抗原陰性化率は、投与終了後 6 ヵ月時点で 0%～2.4%であった[林, 2012]。

HBs 抗原の陰性化は、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[JSH, 2026]。厚生労働省は 2022 年に策定された肝炎研究推進戦略の中で、B 型肝炎の戦略目標として「NA 治療による累積 5 年 HBs 抗原陰性化率を現状の約 3%から 5%まで改善する」と設定している[厚生労働省, 2022]。現在の標準治療では HBs 抗原の陰性化に関する効果は限定的であることから、新たな治療薬が強く望まれている。

また、NA 治療は HBs 抗原の陰性化に関する効果が限定的であるため、患者は生涯にわたり NA を服薬する必要がある。一方、HBs 抗原の陰性化を達成した場合、NA 治療中止を検討することが可能となる。NA 治療を中止できれば、生涯にわたる服薬という患者負担の解消が期待される。

更に、HBs 抗原の陰性化に加え、HBs 抗原量を低下させることは有益な臨床ベネフィットをもたらすことが期待される。HBs 抗原量の低値は、HBV 持続感染患者での良好な長期アウトカムに重要とされ、HBs 抗原量が HCC や肝硬変発症リスクに関連することが国内外で報告されている[Tseng, 2012; Lee, 2013; Okada, 2024]。日本の後ろ向きコホート研究では、HBs 抗原量低値（<100 IU/mL）の患者では HBs 抗原量高値（≥100 IU/mL）の患者に比べて HCC 及び肝硬変発症リスクが低いことが示されている[Okada, 2024]。

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

FC は、HBV 持続感染治療の望ましい評価項目と考えられている[Yip, 2019; Cornberg, 2020; Anderson, 2021; FDA, 2022; Ghany, 2023; Morais, 2023; You, 2023; EASL, 2025]。ベピロビルセンは FC 達成割合を向上させることを目的として開発された治療薬であり、HBs 抗原量を低下させ、HBV DNA 複製を阻害するとともに、宿主免疫を刺激することで FC 達成を目指す新しい位置づけの治療薬である[Yuen, 2021; Yuen, 2022]。

今般、グラクソ・スミスクライン株式会社は、NA 治療を受けている HBs 抗原量 ≤3000 IU/mL の肝硬変のない HBV 持続感染患者を対象とした第 3 相試験において、ベピロビルセンの有効性及び安全性が確認されたことから、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。予定される効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

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。

なお、ベピロビルセンは 2024 年 8 月 27 日に先駆的医薬品に指定されている。

ベピロビルセンの開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

NA 治療中の肝硬変のない HBV 持続感染患者を対象として、daplusiran/tomligisiran を 24 週間投与した後にベピロビルセンを 24 週間投与する後期第 2 相試験（218309 試験）において、ベピロビルセン投与期間中の Week 29 から Week 48 における自己投与時の安全性が評価されたことから、当該試験を本申請の臨床データパッケージに含めた。

なお、起原又は発見の経緯及び開発の経緯等のうち、当該内容が第 2 部に記載できる場合には、第 2 部での当該内容の記載箇所を表 1.5-1 に示し、第 1 部（5）における記載を省略した。

表 1.5-1 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部（5）に記載する内容	第 2 部の記載場所
製剤開発	2.3.P.2. 製剤開発の経緯
非臨床試験	2.4. 非臨床試験の概括評価
臨床開発計画、本申請における臨床データパッケージ	2.5.1.4. 臨床試験
規制当局からの助言	2.5.1.5. 規制当局によるガイダンス・助言
ベピロビルセンの有効性、安全性に基づく有用性	2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

図 1.5-1 開発の経緯図

試験の種類/試験番号			国内	海外	実施年
品質に関する資料				○	[redacted]
非臨床試験	薬理試験			○	
	薬物動態試験			○	
	毒性試験	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		○	
		その他の毒性試験		○	
第 1 相試験	213725			○	
	205871 (B-Assured)			○	
	205873			○	
	219239			○	
第 2 相試験	205695			○	
	209668 (B-Clear)		○	○	
	209348 (B-Together)		○	○	
	206882 (B-Sure)		○	○	
	212602 (B-Fine)			○	
	217023 (TH HBV ASO-001)			○	
	218309 (B-United)		○	○	
第 3 相試験	202009 (B-Well 1)		○	○	
	219288 (B-Well 2)		○	○	

1. 中間解析のデータカットオフ日：2025 年 9 月 23 日
2. 中間解析のデータカットオフ日：2026 年 2 月 3 日
3. 主要解析のデータカットオフ日：2025 年 11 月 11 日
4. 主要解析のデータカットオフ日：2025 年 11 月 3 日

1.5.2. 申請製剤、申請効能以外の開発

1.5.2.1. 申請製剤以外の開発

本申請における申請製剤である安全装置付プレフィルドシリンジ製剤[redacted]である。

1.5.2.2. 申請効能以外の開発

ベピロビルセンは現在、海外において HBV／ヒト免疫不全ウイルス（HIV）重複感染患者を対象とした後期第 2 相試験を実施している。また、日本及び海外において HBV 持続感染患者を対象とした、低分子干渉 RNA（siRNA）である daplusiran/tomligisiran との逐次療法による後期第 2 相試験を実施中である。更に、海外において、HBV 持続感染患者を対象として、ベピロビルセンとの併用及び／又は逐次療法での使用を目的としたポリ A ポリメラーゼ関連ドメイン含有タンパク質 5/7（PAPD 5/7）阻害薬である GSK3965193 が、第 1 相試験の開発段階にある。

参考文献

Anderson RT, Choi HSJ, Lenz O, et al. Association Between Seroclearance of Hepatitis B Surface Antigen and Long-term Clinical Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(3):463-72.

Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, et al. 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference‡. J Hepatol. 2020 Mar;72(3):539-557.

EASL. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.

EASL. EASL 2025 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2025.

FDA. Guidance for Industry: Chronic Hepatitis B Virus Infection: Developing Drug for Treatment. April 2022.

Ghany MG, Buti M, Lampertico P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. J Hepatol. 2023;79(5):1254-69.

Gish R, Agarwal K, Mahajan A, et al. Nucleos(t)ide Analog Treatment Discontinuation in Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Literature Review. Gastro Hep Adv. 2025;4(1):100536.

Hiebert-Suwondo L, Manning J, Tohme RA, et al. A 2024 global report on national policy, programmes, and progress towards hepatitis B elimination: findings from 33 hepatitis elimination profiles. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(7):671-84.

Ju S, Katsumata M, Mizukami A, et al. Chronic Hepatitis B Costs and Healthcare Resource Utilization in a Japanese Patient Population: A Retrospective Cross-Sectional Analysis. Dig Dis. 2025;43(1):63-74.

Lee MH, Yang HI, Liu J, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. Hepatology. 2013;58(2):546-54.

Loglio A, Lampertico P. How Durable Is Functional Cure (Hepatitis B Surface Antigen Loss) in Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Current Antivirals? Hepatol Commun. 2020;4(1):5-7.

Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. Hepatology. 2017;66(4):1296-313.

Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Durability of Hepatitis B Surface Antigen Loss With Nucleotide Analogue and Peginterferon Therapy in Patients With Chronic Hepatitis B. Hepatol Commun. 2020;4(1):8-20.

Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alpha-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. Gastroenterology. 2016a;150(1):134-44.

Marcellin P, Ahn SH, Chuang WL, et al. Predictors of response to tenofovir disoproxil fumarate plus peginterferon alfa-2a combination therapy for chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2016b;44(9):957-66.

Morais E, Mason L, Dever J, et al. Clinical Consequences of Hepatitis B Surface Antigen Loss in Chronic Hepatitis B Infection: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Gastro Hep Adv. 2023;2(7):992-1004.

Okada K, Nakayama Y, Xu J, et al. A nation-wide medical record database study: Value of hepatitis B surface antigen loss in chronic hepatitis B patients in Japan. Hepatol Res. 2024;54(11):1004-15.

Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. Hepatology. 2016;63(5):1481-92.

Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, et al. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? J Hepatol. 2010;52(3):441-9.

Ren H. On the way towards the eradication of chronic hepatitis B. J Viral Hepat. 2019;26 Suppl 1:3-4.

Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. Hepatol Int. 2017;11(1):1-30.

Singh J, You S, Jordan W, et al. Treatment with bepirovirsen leads to hepatitis B surface antigen (HBsAg) reduction and cytokine/chemokine responses linked to innate and adaptive immunity in a Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Hepatology. 2021;74:157-1288.

Slaets L, De Ridder F, Lenz O, et al. Systematic review with meta-analysis: hepatitis B surface antigen decline and seroclearance in chronic hepatitis B patients on nucleos(t)ide analogues or pegylated interferon therapy. GastroHep. 2020;2(3):106-16.

Tanaka J, Kurisu A, Ohara M, et al. Burden of chronic hepatitis B and C infections in 2015 and future trends in Japan: A simulation study. Lancet Reg Health West Pac. 2022;22:100428.

Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-99.

Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. Gastroenterology. 2012;142(5):1140-9.

Tu T, Block JM, Wang S, et al. The Lived Experience of Chronic Hepatitis B: A Broader View of Its Impacts and Why We Need a Cure. Viruses. 2020;12(5).

Umemura T, Wattanakamolkul K, Nakayama Y, et al. Real-World Epidemiology, Clinical and Economic Burden of Chronic Hepatitis B in Japan: A Retrospective Study Using JMDC Claims Database. Infect Dis Ther. 2023;12(5):1337-49.

WHO. Webpage Facts Sheet: Hepatitis B. World Health Oraganization. 09 April 2024, 2024. Accessed 20 May 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b.

Yip TC, Wong GL, Chan HL, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. J Hepatol. 2019;70(3):361-70.

You H, Wang F, Li T, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). J Clin Transl Hepatol. 2023;11(6):1425-42.

You S, Delahaye J, Ermler M, et al. Bepirovirsen, antisense oligonucleotide (ASO) against hepatitis B virus (HBV), harbors intrinsic immunostimulatory activity via Toll-like receptor 8 (TLR8) preclinically, correlating with clinical efficacy from the Phase 2a study. Journal of Hepatology. 2022;77:S873-S4.

Yuen MF, Heo J, Jang JW, et al. Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsen in patients with chronic hepatitis B: a phase 2 randomized controlled trial. Nat Med. 2021;27(10):1725-34.

Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, et al. Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection. N Engl J Med. 2022;387(21):1957-68.

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

飯島 尋子, 工藤 正俊, 久保 正二ら. 第 23 回全国原発性肝癌追跡調査報告（2014～2015）. 肝臓. 2023;64(8):333-81.

厚生労働省. 肝炎研究推進戦略. Accessed 3 Jun. 2025: https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/senryaku-r40520.pdf. 2022.

厚生労働省. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）. Accessed 3 Jun. 2025: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/8_liver.html. 2025.

日本肝臓学会（JSH）. B 型肝炎治療ガイドライン（第 5 版）. Accessed 17 Jun. 2026: https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html. 2026.

日本肝臓学会（JSH）. 肝がん白書 令和 4 年度. 2022.

林 紀夫, 清澤 研道, 坪内 博仁ら. B 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン α-2a の有効性及び安全性の検討. 肝臓. 2012;53(3);135-46.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

ベピロビルセンナトリウムは、海外において 2026 年 6 月時点で承認を取得していない。

以下に、企業中核データシート（COMPANY CORE DATA SHEET）の原文を添付する。

GLOBAL DATASHEET

Bepirovirsen

P2～48まで削除

1.7. 同種同効品一覧表

該当なし

1.8. 添付文書（案）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

＊新薬承認情報提供時に記載

202X 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87625

貯　　法： 2～8℃で保存
有効期間： 36 ヵ月

B 型肝炎治療用アンチセンス核酸医薬
ベピロビルセンナトリウム製剤

ヒブサーゴ皮下注 150mg シリンジ

HIBSAGO Syringes for S.C. injection

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意―医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 肝硬変（Child-Pugh 分類 A、B 又は C）のある患者［8.4、9.3.1 参照］
2.3 本剤の投与開始前の血小板数が 100,000/μL 未満の患者［8.5 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ヒブサーゴ皮下注 150mg シリンジ
有効成分	1 シリンジ（1mL）中 ベピロビルセンナトリウム　158.5mg （ベピロビルセンとして 150mg）
添加剤	pH 調節剤　適量

3.2 製剤の性状

販売名	ヒブサーゴ皮下注 150mg シリンジ
剤形・性状	無色～黄色の澄明な液
pH	7.5～8.5
浸透圧比	約 1

4. 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

5. 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 ヵ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 3000IU/mL 以下かつ HBV DNA 量が 90IU/mL（1.95logIU/mL）未満の B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者に使用すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

6. 用法及び用量
通常、成人にはベピロビルセンとして 1 回 300mg を投与 1 週目及び 2 週目は 3～4 日毎に週 2 回、投与 3 週目以降は 24 週目まで週 1 回、皮下注射する。投与に際しては、必ず核酸アナログと併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は投与 1 週目及び 2 週目は週 2 回、投与 3 週目以降は 24 週目まで週 1 回投与する薬剤であり、それぞれ同一曜日に投与することが望ましい。

7.2 投与を忘れた場合は、可能な限り速やかに投与すること。気づいた時点で次回の投与予定日までの期間が 3 日間未満である場合は投与せず、次回の投与を予定通りに行うこと。

7.3 早期の治療反応（本剤投与開始時の HBs 抗原量 1000IU/mL 以下の患者は 12 週時点で HBs 抗原量 1IU/mL 未満、本剤投与開始時の HBs 抗原量 1000IU/mL 超の患者は 12 週時点で HBs 抗原量 0.05IU/mL 未満の達成）が得られない場合は、本剤の投与中止を検討すること。［8.2、17.1.3 参照］

7.4 本剤の 24 週間投与が完了した後も、核酸アナログの投与を更に 24 週間継続すること。その後、HBe 抗原が陰性であり、HBV DNA 量が定量下限未満（20IU/mL 未満）かつ HBs 抗原が不検出（0.05IU/mL 未満）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準値上限の 2 倍以下を示す患者では、核酸アナログの投与中止を検討することができる。ただし核酸アナログを投与中止する際は、国内のガイドライン等の最新情報も併せて確認すること。加えて、併用薬剤の電子添文も参照すること。［8.2、9.1.3、17.1.1、17.1.2 参照］

7.5 本剤投与中に血液学的検査及び尿検査で異常が認められた場合は、下表を参考に本剤を休薬又は永続的に投与中止すること。なお、24 週間を超えて本剤を投与したときの安全性は確認されていない。［8.3、8.5、8.7、11.1.4、11.1.5 参照］

表 1 肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止基準

ALT 値及び 総ビリルビン値	対応
ALT 値が基準値上限の 12 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍未満の場合	休薬する。休薬後、ALT 値が基準値上限の 10 倍未満に回復した場合、150mg 週 1 回で投与を再開する。その後 ALT 値が低下した場合、300mg 週 1 回の投与に変更する。
ALT 値が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5～2 倍未満の場合	休薬する。休薬後、ALT 値が基準値上限の 10 倍未満であり、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合、150mg 週 1 回で投与を再開する。その後 ALT 値が低下傾向にある場合、300mg 週 1 回の投与に変更する。
ALT 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の場合、又は ALT 値が基準値上限の 10 倍以上のまま 4 週間以上継続する場合	永続的に投与中止する。

表 2 血小板数による本剤の休薬又は投与中止基準

血小板数	対応
50,000/μL 以上 100,000/μL 未満	休薬する。100,000/μL 以上へ回復した場合、300mg 週 1 回の投与を再開する。
50,000/μL 未満	永続的に投与中止する。

表 3 腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止基準

検査値	基準	対応
推算糸球体濾過量（eGFR）値	本剤投与前の値から 30%超の低下が 2 回以上連続して確認される	休薬する。投与開始前の 15%以内まで eGFR 値が上昇した場合、300mg 週 1 回の投与を再開する。
尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）	500mg/g 以上 2000mg/g 未満	休薬する。UACR が 500mg/g 未満に回復した場合、又は別の原因が特定された場合は、300mg 週 1 回の投与を再開する。
	2000mg/g 以上	休薬する。別の原因が特定された場合、300mg 週 1 回の投与を再開する。特定されなかった場合は、永続的に投与中止する。

7.6 本剤とインターフェロンとの併用に対する有効性及び安全性のデータはない。［10.2 参照］

7.7 本剤単独投与時の機能的治癒の達成を評価した臨床試験は実施していない。併用する核酸アナログの用法及び用量、使用上の注意等は、併用する核酸アナログの電子添文に従うこと。［17.1.1、17.1.2 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤による治療は、HBV 持続感染に対する十分な知識と治療経験を有する医師のもとで行うこと。

8.2 HBs 抗原量の経時的変化を踏まえて本剤の治療反応を適切に評価するため、本剤投与中及び本剤投与終了後も定期的に HBs 抗原定量検査を行うこと。［7.3、7.4 参照］

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

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

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

表 1 血小板数に基づく検査頻度

血小板数	処置
100,000/μL 以上かつ連続する測定で 30%以上減少した場合	次回の投与前に血小板数を測定すること。
75,000/μL 以上 140,000/μL 未満	血小板数を毎週測定すること。
25,000/μL 以上 75,000/μL 未満	3 回連続して 75,000/μL 以上へ回復するまで血小板数を 2～3 日に 1 回測定すること。 50,000/μL 未満の場合は、コルチコステロイドを投与するなどの適切な処置を行うこと。
25,000/μL 未満	2 回連続して 25,000/μL 以上へ回復するまで血小板数を毎日測定すること。コルチコステロイドを投与するなどの適切な処置を行うこと。

8.6 異常な出血の徴候や脳出血が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［8.5、10.2 参照］

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

8.8 がん原性試験（マウス）において、本剤に関連すると考えられる悪性腫瘍が認められている。悪性腫瘍の発現に注意すること。［15.2 参照］

8.9 本剤による治療により他者への HBV 感染が避けられることは証明されていないことから、他者への感染を防ぐために必要な措置を講じるよう患者を指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 炎症及び免疫関連反応があらわれやすい以下の患者

・臓器移植を受けた患者
・自己免疫性肝炎患者
・血管炎の既往歴又は血管炎に関連する疾患（全身性エリテマトーデス、クリオグロブリン血症、関節リウマチ等）のある患者
・HBV への免疫応答に関連する肝外合併症（ネフローゼ症候群、糸球体腎炎等）が疑われる患者又はその既往歴のある患者

投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。本剤の投与により炎症及び免疫関連反応のリスクが高まるおそれがある。［11.1.1 参照］

9.1.2 出血のリスクのある以下の患者

・高齢者
・出血傾向又は凝固障害のある患者
・出血性素因による重篤な出血の既往歴のある患者
・抗血小板薬、抗凝固薬又は血小板数を減少させる薬剤を投与中の患者

投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。本剤の投与により出血リスクが高まるおそれがある。［8.5、9.8、10.2 参照］

9.1.3 ヒト免疫不全ウイルス（HIV）/HBV 重複感染患者

HIV/HBV 重複感染患者を対象とした臨床試験成績は得られておらず、当該患者は免疫が抑制されている可能性があること等から、当該患者への投与に当たっては HIV 感染症の担当医と相談し、投与の適否を検討すること。また、HIV/HBV 重複感染患者に対して継続している治療の変更等の検討に当たっては、HIV 感染症の担当医と相談すること。［7.4 参照］

9.1.4 HBV/D 型肝炎ウイルス重複感染患者

投与は推奨しない。ALT 値が上昇するリスクが増大する可能性がある。臨床試験では D 型肝炎ウイルスに重複感染している患者は除外されていた。

9.1.5 HBV/C 型肝炎ウイルス重複感染患者

投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。HBV 単独感染患者と比較して ALT 値が高い可能性がある。臨床試験では C 型肝炎ウイルスに重複感染している患者は除外されていた。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全患者［eGFR 15 未満（mL/min/1.73m^2）］を含む中等度以上の腎機能障害［eGFR 60 未満（mL/min/1.73m^2）］のある患者

投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。本剤投与により腎機能が低下するおそれがある。中等度以上の腎機能障害患者は臨床試験から除外されていた。［8.7、10.2 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変（Child-Pugh 分類 A、B 又は C）のある患者

投与しないこと。本剤投与により ALT 値の上昇が認められており、非代償性肝硬変のリスクが増加する可能性がある。［2.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（マウス及びウサギ）において胎盤への移行が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性に関するデータはないが、動物実験（マウス）で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

［9.1.2 参照］

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤、抗血小板剤及び血小板減少作用のある薬剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、ワルファリン、アピキサバン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、ヘパリン等 ［8.5、8.6、9.1.2 参照］	出血があらわれるおそれがあるため、併用する際は患者の状態を十分に観察すること。	本剤により血小板減少があらわれることがあり、併用により出血のリスクを増加させる可能性がある。
腎機能低下作用のある薬剤 アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、利尿剤、アンジオテンシン変	腎機能障害を起こすおそれがあるため、腎機能を十分に観察すること。	本剤により eGFR 値の低下があらわれることがあり、併用により腎機能障害のリスクを増加

換酵素阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤、バンコマイシン塩酸塩、アミノグリコシド系薬剤、βラクタム系薬剤、フルオロキノロン系薬剤、アシクロビル、ガンシクロビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩等 ［8.7、9.2.1参照］		させる可能性がある。
インターフェロン ［7.6参照］	ALT 値の上昇、血小板減少及び免疫関連反応があらわれるおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	本剤により ALT 値の上昇、血小板減少又は免疫関連反応があらわれることがあり、併用によりこれらのリスクを増加させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管炎（0.2%）**、皮膚血管炎**（0.2%）

血管炎／皮膚血管炎の徴候又は症状があらわれ、他の要因が特定されない場合は本剤の投与を中止すること。［9.1.1参照］

11.1.2 IgA 腎症（0.1%）

血尿、腎機能低下等の IgA 腎症が疑われる異常があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 自己免疫性溶血性貧血（0.1%）

倦怠感、息切れ、動悸、黄疸、褐色尿等の自己免疫性溶血性貧血が疑われる症状があらわれた場合は、血液検査等を実施し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.4 肝障害

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（21.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14.8%）があらわれることがある。本剤の投与開始後24週間までに基準値上限の3倍以上のALT値の上昇が認められており、総ビリルビン値の上昇を伴う例も報告されている。肝機能検査値の著しい悪化が認められた場合には、本剤の休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［7.5参照］

11.1.5 血小板減少症

血小板減少症（7.7%）及び血小板数減少（14.5%）が報告されている。本剤の投与開始後24週目までに血小板数が100,000/μL未満に減少した例が報告されている。血小板数が100,000/μL未満に減少した場合は本剤を休薬する、また、50,000/μL未満に減少した場合は本剤の投与を中止し、コルチコステロイドを投与するなど適切な処置を行うこと。［7.5、8.5参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		白血球数減少、好中球数減少	好中球減少症、白血球減少症
免疫系障害			過敏症
胃腸障害		悪心	嘔吐
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、発疹	
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	
腎および尿路障害		糸球体濾過率減少	

一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応（54.0%）、発熱	注射部位変色、疲労、無力症、悪寒、倦怠感	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 使用するシリンジを投与30分以上前に冷蔵庫から取り出し、暗所で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合には使用しないこと。

14.1.3 外箱から取り出したシリンジは、6時間以内に投与すること。6時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

14.2.2 1回300mgを投与する場合、150mgシリンジ2本を1本ずつ速やかに皮下投与すること。

14.2.3 注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、本剤 2 本はそれぞれ別の部位に投与すること。同じ部位に投与する場合は各注射部位を5cm以上離すこと。

14.2.4 注射部位反応があらわれることがあるので、投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、内出血、発赤又は硬結のある部位には注射しないこと。

14.2.5 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.6 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の国際共同第Ⅲ相試験（202009試験及び219288試験）において、特定の集団（65歳以上、HBe抗原陽性、HBs抗原量>1000IU/mLかつ≦3000IU/mL、又はHBV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週間にわたる機能的治癒の達成割合が低い傾向が認められた。

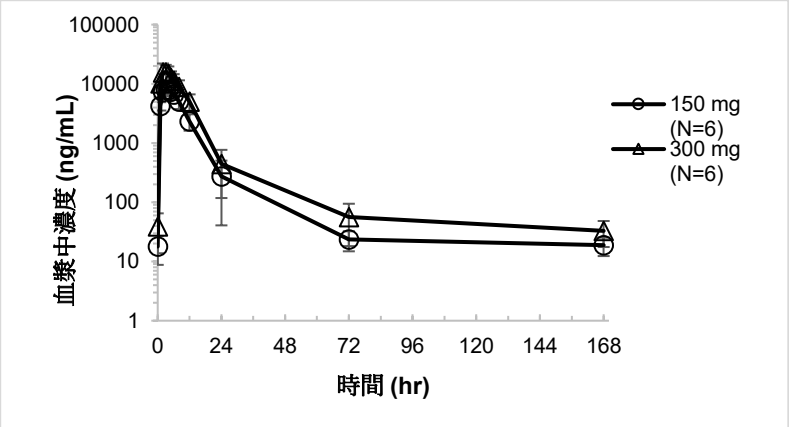
15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスにベピロビルセン3、10、30mg/kg/回を104週間（1、4、8、11日、その後、15日から週1回）皮下投与したがん原性試験において、3mg/kg/回以上（体表面積換算で臨床用量の0.05倍以上）で血管肉腫／血管腫、10mg/kg/回以上（体表面積換算で臨床用量の0.16倍以上）で肝細胞癌／肝細胞腺腫及び投与部位における線維肉腫の発現頻度の増加が認められている。［8.8参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人HBV持続感染者（各6例）に本剤150mg[注]又は300mgを週1回皮下投与（投与4日目及び11日目には同量を負荷投与）した時、定常状態における血漿中ベピロビルセン濃度推移は図1、薬物動態パラメータは表1のとおりであった。なお、本剤の週1回皮下投与に加え、4日目及び11日目に負荷投与した時、血漿中ベピロビルセン濃度は約2週目までに定常状態に達した。



定量下限：1ng/mL

図1 日本人HBV持続感染者に本剤150mg又は300mgを週1回皮下投与した時の定常状態の血漿中ベピロビルセン濃度推移（平均値±標準偏差）

表1 日本人HBV持続感染者に本剤150mg又は300mgを週1回皮下投与した時の定常状態の薬物動態パラメータ

用量	例数	Cmax (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	tmax (hr)
150mg	6	8.17±1.29	79.6±12.3	3.12 [3.00, 4.02]
300mg	6	16.3±6.21	155±42.5	3.01 [2.00, 3.80]

平均値±標準偏差、tmaxは中央値［最小値, 最大値］

16.3 分布

ベピロビルセンのヒト血漿タンパク結合率は、5μg/mLで99.0%、150μg/mLで94.9%であった（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は組織中でエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによる加水分解を介して代謝される。

16.5 排泄

本剤は組織中で代謝され短鎖化代謝物となり、腎排泄を介して消失すると想定される。

HBV持続感染者（日本人を含む）における本剤300mg皮下投与後の血漿中ベピロビルセンの消失半減期（ノンコンパートメント解析）は約29日であった。

本剤300mg皮下投与後24時間以内の未変化体の尿中排泄率は、投与量の2%未満であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者

母集団薬物動態解析の結果、軽度の腎機能低下者［eGFR：60以上90未満（mL/min/1.73m^2）］でのベピロビルセンの薬物動態は、正常な腎機能の患者［eGFR：90以上（mL/min/1.73m^2）］と比べて特段の差は認められなかった。

16.6.2 肝機能低下者

HBV感染のない中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類B）に本剤300mgを単回皮下投与した時のCmax及びAUC_{0-inf}は、肝機能正常者に比べて、約33%及び31%低値であった（外国人データ）。軽度（Child-Pugh分類A）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能低下者を対象とした薬物動態試験は実施していない。

16.7 薬物相互作用

核酸アナログの併用により本剤の薬物動態は影響を受けず、本剤は併用により核酸アナログの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベピロビルセンとして1回300mgを投与1週目及び2週目は3～4日毎に週2回、投与3週目以降は24週目まで週1回、皮下注射する。投与に際しては、必ず核酸アナログと併用すること。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（202009試験）（jRCT2071220078）

18歳以上の肝硬変のないHBV持続感染者（6ヵ月以上安定した核酸アナログ治療を受けており、HBs抗原量が>100かつ≦3000IU/mL及びHBV DNA量<90IU/mL）を対象に、核酸アナログと併用で本剤300mg又はプラセボを週1回24週間投与（4日目及び11日目に負荷投与）するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（日本人患者72例を含む981例）を実施した。適格な患者は、48週時点で核酸アナログを投与中止した[注1)]。主要評価項目であるベースラインHBs抗原量≦3000IU/mL集団における72週時の機能的治癒（FC）[注2)]の達成割合は、本剤群19.5%（127/650例）及びプラセボ群0%（0/328例）であり、本剤群はプラセボ群と比較して、FC達成割合について統計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）。副次評価項目であるベースラインHBs抗原量≦1000IU/mL集団での72週時のFC達成割合は、本剤群24.6%（105/426例）及びプラセボ群0%（0/214例）、ベースラインHBs抗原量>1000IU/mLかつ≦3000IU/mL集団での72週時のFC達成割合は、本剤群9.8%（22/224例）及びプラセボ群0%（0/114例）であった。［5.、7.4、7.7参照］

副作用は本剤群で79%（514/652例）に認められた。主な副作用は、注射部位紅斑30%（193/652例）、注射部位疼痛20%（128/652例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加22%（146/652例）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（219288試験）（jRCT2061220074）

18歳以上の肝硬変のないHBV持続感染者（6ヵ月以上安定した核酸アナログ治療を受けており、HBs抗原量が>100かつ≦3000IU/mL及びHBV DNA量<90IU/mL）を対象に、核酸アナログと併用で本剤300mg又はプラセボを週1回24週間投与（4日目及び11日目に負荷投与）するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（日本人患者77例を含む857例）を実施した。適格な患者は、48週時点で核酸アナログを投与中止した[注1)]。主要評価項目であるベースラインHBs抗原量≦3000IU/mL集団における72週時のFC[注2)]の達成割合は、本剤群18.6%（106/570例）及びプラセボ群0%（0/286例）であり、本剤群はプラセボ群と比較して、FC達成割合について統計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）。副次評価項目であるベースラインHBs抗原量≦1000IU/mL集団での72週時のFC達成割合は、本剤群27.8%（95/342例）及びプラセボ群0%（0/179例）、ベースラインHBs抗原量>1000IU/mLかつ≦3000IU/mL集団での72週時のFC達成割合は、本剤群4.8%（11/228例）及びプラセボ群0%（0/107例）であった。［5.、7.4、7.7参照］

副作用は本剤群で82%（470/571例）に認められた。主な副作用は、注射部位紅斑33%（187/571例）、注射部位疼痛26%（146/571例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加21%（118/571例）であった。

注1) 核酸アナログ投与中止基準は以下のとおりである。

・36週で肝硬変が認められていない
・HBs抗原の不検出かつHBV DNA量<定量下限が24週から46週まで持続している
・46週でALT値が基準値上限の2倍以下かつHBe抗原陰性
・48週まで安定した核酸アナログ治療が継続されている

注2) FCの定義は、すべてのHBV治療中止後、レスキュー薬なしで、HBs抗体の有無を問わずHBs抗原の不検出（<0.05IU/mL）及びHBV DNA量の定量下限未満（<20IU/mL）が24週間以上持続した状態とした。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験の併合解析（202009試験及び219288試験）

早期の治療反応を特定するため、202009試験及び219288試験の併合解析を実施した。ベースラインHBs抗原量≦1000IU/mLの集団では本剤投与開始後12週のHBs抗原量<1IU/mL、ベースラインHBs抗原量>1000IU/mLの集団では本剤投与開始後12週のHBs抗原量<0.05IU/mLを達成した場合、72週時点のFC達成割合は、それぞれ42%（179/426例）及び20.8%（22/106例）、達成しなかった場合、72週時点のFC達成割合は、それぞれ2.5%（7/280例）及び1.4%（4/287例）であった。［7.3参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベピロビルセンは、HBVが産生するプレゲノムRNAを含むすべてのmRNAに共通して存在する配列（20塩基）に相補的な2′-*O*-(2-メトキシエチル)修飾ホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、抗ウイルス作用を有する。ベピロビルセンが標的mRNAに結合すると生体内のRNase Hによって標的mRNAの切断がおこり、HBV DNA及びHBs抗原等のウイルス蛋白質量が減少する。

18.2 複製阻害作用

18.2.1 *In vitro*試験

(1) HBVゲノムを組み込んだヒト肝癌由来細胞株HepG2.2.15をベピロビルセンで処理することにより、細胞内HBV mRNAの発現量は濃度依存的に減少した（EC_{50}は122nM）。

(2) HBVを感染させた初代ヒト肝細胞をベピロビルセンで処理すると、培養上清中に分泌されるHBs抗原及びHBe抗原量が濃度依存的に減少した（EC_{50}はそれぞれ47.1及び29.8nM）。

(3) HBVゲノムを組み込んだHepG2.2.15細胞株において、ベピロビルセンをエンテカビル又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用すると、HBV DNA量に対する減少作用が増強した。

18.2.2 *In vivo*試験

HBVトランスジェニックマウスにベピロビルセンを皮下投与することにより、肝臓中HBV mRNA及びDNA量、並びに血清中ウイルスマーカー（HBV DNA、HBs抗原及びHBe抗原量）が減少した。

18.3 耐性

18.3.1 非臨床試験成績

臨床試験で本剤結合部位に同定された変異（G1588A、C1589A、T1590A、T1590G、C1595T又はC1600T）を導入したHBV感染初代ヒト肝細胞におけるベピロビルセンのEC_{50}（HBs抗原量減少作用）は、野生型HBV感染時の1.2～4.1倍であった。これらの変異体でみられたベピロビルセンに対する感受性低下の臨床的な影響は不明である。

18.3.2 臨床試験成績

202009試験及び219288試験の本剤投与患者における本剤投与後に発現した本剤結合部位の塩基多型の頻度は表1のとおりであった。これら塩基多型が臨床的有効性に及ぼす影響は不明である。

表1 本剤投与後に発現した本剤結合部位の塩基多型を有する患者割合

	本剤投与後に発現した塩基多型[注1)]	割合% (n/N) [注2)]
HBs抗原量3000IU/mL以下		
202009試験	C1589A、A1593C	5% (2/42)
219288試験	T1586G、A1593C	6% (2/31)
HBs抗原量1000IU/mL以下		
202009試験	C1589A	5% (1/22)

219288 試験	検出無し	0% (0/10)

注1) アレル頻度 5%超で検出された塩基多型

注2) N=ベースライン及びベースライン後の HBV 配列情報を有する患者数

19. 有効成分に関する理化学的知見

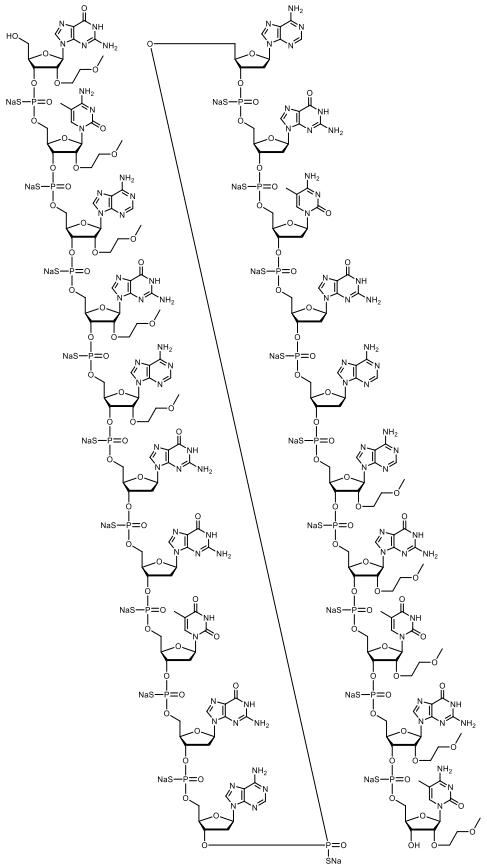
一般的名称： ベピロビルセンナトリウム (Bepirovirsen Sodium)

本　　質： ベピロビルセンナトリウムは、B 型肝炎ウイルス（HBV）によって産生されるプレゲノム RNA を含むすべての mRNA に共通して存在する領域に相補的な配列を有する RNA 分解型（ギャップマー型）アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、部分的に化学修飾された 20 個のヌクレオチド残基からなる。

分 子 式： $C_{230}H_{290}N_{88}Na_{19}O_{115}P_{19}S_{19}$

分 子 量： 7761.83

化学構造式：



性　　状： 白色～黄色の固体

20. 取扱い上の注意

20.1 遮光を保つため外箱に入れた状態で保管すること。凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）で保管すること。

20.2 本剤を振とうしないこと。

21. 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。

22. 包装

1mL［1 シリンジ］×2

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ･スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1
メディカル・インフォメーション
TEL：0120-561-007（9:00～17:45／土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1

1.8.2. 効能又は効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 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

1.8.2.2. 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 ヵ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 3000IU/mL 以下かつ HBV DNA 量が 90IU/mL（1.95logIU/mL）未満の B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者に使用すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

1.8.2.3. 設定根拠

本申請では、第 3 相試験である 202009 試験（B-Well 1）及び 219288 試験（B-Well 2）を含む、日本が参加した国際共同試験を中心に臨床データパッケージを構築した（m2.5, Section 1.4）。ベピロビルセンの効能又は効果（案）は、ベースラインの B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）量≤3000 IU/mL で肝硬変のない核酸アナログ（NA）治療を受けている B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染患者を対象とした B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験（B-Well 試験）より得られた有効性及び安全性成績に基づき、設定した（m1.8.2, Section 2.1）。B-Well 試験での有効性及び安全性を総合的に評価した結果、ベピロビルセンのベネフィット・リスクバランスは良好であることが示されている（m2.5, Section 6）。

日本人集団での有効性及び安全性は、日本人が含まれる第 3 相試験である B-Well 試験を用いて評価した。B-Well 試験いずれも、日本人集団の有効性結果は全体集団と同様の傾向を示し、主要評価項目、重要な副次評価項目で一貫した有効性を示した。日本人集団の安全性も全体集団と同様の安全性プロファイルを示した（m2.7.3 補遺、m2.7.4 補遺）。また、全体集団のサブグループ解析の結果、機能的治癒（FC）達成割合を指標としたベピロビルセンの治療効果は、ベースラインの HBe 抗原状態、HBV genotype、性別、年齢、人種、民族及び国/地域のいずれのサブグループでも良好であった（m2.7.3, Section 3.2.1.3.6）。したがって、ベピロビルセンは日本人集団でも全体集団と同様に良好なベネフィット・リスクバランスを示すと考えられる（m2.5, Section 6）。

HBV 持続感染に対する既存治療薬である NA 及びペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）（PegIFN）の本邦における効能又は効果は、それぞれ「B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制」及び「B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」である。NA の第 3 相試験では、主要評価項目として投与 48 週時の HBV DNA 陰性化率が評価された。PegIFN の第 2/3 相試験では、主要評価項目として B 型肝炎ウイルス e（HBe）抗原陽性患者では投与終了後 24 週時の HBe セロコンバージョン、HBV DNA 量<5.0 log copies/mL の達成及び ALT≤40 IU/L 以下の達成の複合評価有効率、HBe 抗原陰性患者では投与終了 24 週時の HBV DNA 量<4.3 log copies/mL の達成率並びに ALT≤40 IU/L 以下の達成率が評価された[バラクルード錠 0.5mg 添付文書, 2022; ゼフィックス錠 100mg 添付文書, 2026; ベムリディ錠 25mg 添

付文書, 2024; テノゼット錠 300mg 添付文書, 2025; ペガシス皮下注 90μg/ペガシス皮下注 180μg 添付文書, 2025]。これらの既存治療薬では FC 達成に必要な HBs 抗原の陰性化は稀である。更に、NA は効果的なウイルス抑制を示すものの、生涯にわたる長期服用が必要とされている（m2.5, Section 1.2）。

一方、ベピロビルセンの第 3 相試験である B-Well 試験では FC を主要評価項目として評価した。2016 年、2019 年及び 2022 年に米国肝臓学会（AASLD）及び欧州肝臓学会（EASL）主導で開催された会議において、患者団体、アカデミア、規制当局（FDA 及び EMA）の代表者により治癒を目指した新規 HBV 治療薬の臨床試験におけるエンドポイントが議論され、FC を第 2 相及び第 3 相試験の主要評価項目とすることで合意が得られている。本会議において、FC は「HBs 抗原の陰性化及び HBV DNA 量が定量下限（LLOQ）未満の状態がすべての HBV 治療中止後 24 週間持続すること」と定義された[Cornberg, 2020; Ghany, 2023; EASL, 2025]。また、HBV 持続感染に対する医薬品開発に関する業界向け FDA ガイダンス及び B 型肝炎治療を目的とした医薬品の臨床評価に関する EMA ガイドライン改定案においても FC が臨床試験の主要評価項目として推奨されている[FDA, 2022; EMA, 2025]。

ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL で肝硬変のない NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象に実施した B-Well 試験における FC 達成割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で統計学的に有意に高く、主要評価項目を達成した。B-Well 試験で FC 達成を評価したこと、また、対象患者集団において FC 達成を目指すための薬剤であり、既存治療薬である NA 及び PegIFN とは異なるベピロビルセンの臨床的位置づけを明確にするため、ベピロビルセンの効能又は効果（案）に「機能的治癒」を含め、本 m1.8.2 の Section 1 に示すとおり「B 型肝炎ウイルス持続感染における機能的治癒」と設定した。

B-Well 試験は、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL で NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象としていた。適格基準には、スクリーニングの 6 ヵ月以上前から NA 治療を受けていること及び HBV DNA 量<90 IU/mL が含まれていた。B-Well 試験でベピロビルセンの有効性（FC 達成）を評価した対象患者を踏まえ、効能又は効果に関連する注意（案）を「本剤は、本剤投与開始前の 6 ヵ月間以上にわたって核酸アナログ治療を受けており、本剤投与開始時の HBs 抗原量が 3000IU/mL 以下かつ HBV DNA 量が 90IU/mL（1.95logIU/mL）未満の B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者に使用すること。」と設定した。なお HBV DNA 量は実臨床での測定値の表示を考慮し log IU/mL 単位を併記した。

1.8.2.3.1. 効能又は効果の設定根拠となった主な臨床試験成績

有効性

＜主要評価項目＞

- B-Well 試験では、両試験ともに Week 72（ベピロビルセン投与終了後 48 週、並びに NA 治療終了後 24 週）での FC 達成割合を評価した主要評価項目を達成した。両試験ともに、FC を達成した被験者はすべてベピロビルセン群であり、プラセボ群では認められなかった。また、Week 72 での FC 達成割合は、いずれもプラセボ群と比較してベピロビルセン群で統計学的に有意に高かった（m2.7.3, Section 2）。B-Well 試験の併合解

析においても、HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団で、FC 達成割合はプラセボ群と比較してベピロビルセン群で高く、臨床的に意義のある差が認められ、ベピロビルセンによる治療が支持された（m2.7.3, Section 3.2.1.1.1）。

＜重要な副次評価項目＞

- B-Well 試験では、両試験ともにベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団で、Week 72 での FC 達成割合はプラセボ群と比較してベピロビルセン群で統計学的に有意に高く、重要な副次評価項目を達成した（m2.7.3, Section2）。B-Well 試験の併合解析においても、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団で、FC 達成割合はプラセボ群と比較してベピロビルセン群で高く、臨床的に意義のある差が認められ、ベピロビルセンによる治療が支持された（m2.7.3, Section 3.2.1.1.2）。
- B-Well 試験では、両試験ともにベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及び HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団において、FC 達成の有無にかかわらず、Week 72（すべての HBV 治療終了後 24 週）での持続的な HBV DNA の抑制（<LLOQ）の達成割合が、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で統計学的に有意に高いことが示された。プラセボ群には NA 治療を中止した被験者はいなかった（m2.7.3, Section2）。B-Well 試験の併合解析においても、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及び HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団で、持続的な HBV DNA の抑制の達成割合はプラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった（m2.7.3, Section 3.2.1.2.1 及び 3.2.1.2.2）。

安全性

- B-Well 試験の併合解析では、ベピロビルセンの忍容性はおおむね良好であり、有害事象の大部分は二重盲検投与期に発現した（m2.5, Section 5.6 及び Section 5.12）。
- 報告された有害事象は、ALT 増加、血小板減少症、血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用、腎損傷、注射部位反応等、概して事前に規定したベピロビルセンの安全性懸念事項の範囲内であった（m2.5, Section 5.7.1 及び Section 5.12）。
- ベピロビルセンの安全性プロファイルは、NA による治療中で HBs 抗原量≤3000 IU/mL の肝硬変のない HBV 持続感染患者に対し、ベピロビルセンを投与することを支持するものであった（m2.5, Section 5）。

参考文献

Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, et al. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference(‡). J Hepatol. 2020;72(3):539-57.

EASL. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2025.

EMA. Draft guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for the treatment of chronic hepatitis B (CHB) - Revision 1. 2025. Accessed 2 February 2026.

1.8. 添付文書（案）

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-intended-treatment-chronic-hepatitis-b-chb-revision-1_en.pdf

FDA. Guidance for Industry: Chronic Hepatitis B Virus Infection: Developing Drug for Treatment. 2022.

Ghany MG, Buti M, Lampertico P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. J Hepatol. 2023;79(5):1254-69.

ゼフィックス錠 100mg 添付文書（ラミブジン）2026 年 2 月改訂（第 3 版） Accessed 23 June 2026.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340278_6250020F1023_1_18

テノゼット錠 300mg 添付文書（テノホビル　ジソプロキシルフマル酸塩）2025 年 6 月改訂（第 2 版）. Accessed 2 February 2026.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340278_6250024F1030_1_09

バラクルード錠 0.5mg 添付文書（エンテカビル水和物）2022 年 7 月改訂（第 1 版）. Accessed 2 February 2026.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670605_6250029F1024_1_18

ベムリディ錠 25mg 添付文書（テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩）2024 年 9 月改訂（第 3 版）. Accessed 2 February 2026.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/230867_6250045F1023_1_09

ペガシス皮下注 90μg/ペガシス皮下注 180μg 添付文書（ペグインターフェロンα-2a）2025 年 10 月改訂（第 3 版）. Accessed 2 February 2026.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_6399419A1022_1_29

1.8.3. 用法及び用量並びにその設定根拠

1.8.3.1. 用法及び用量

通常、成人にはベピロビルセンとして 1 回 300mg を投与 1 週目及び 2 週目は 3～4 日毎に週 2 回、投与 3 週目以降は 24 週目まで週 1 回、皮下注射する。投与に際しては、必ず核酸アナログと併用すること。

1.8.3.2. 用法及び用量の設定根拠

第 2b 相試験である B-Clear 試験で認められた以下の有効性及び安全性プロファイル、並びに popPK-PD モデルに基づくシミュレーションによって、第 3 相試験である B-Well 試験におけるベピロビルセンの用法及び用量として、ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与）が選択された（m2.7.3, Section 4）。

- B-Clear 試験の On-NA コホート（安定した NA 治療を受けている被験者）で、主要評価項目を達成した被験者の割合は第 1 治療群及び第 2 治療群（24 週間の投与期間）で第 3 治療群及び第 4 治療群（12 週間の投与期間）と比べて高く、投与終了時の奏効を達成した被験者の割合は第 1 治療群（300 mg の用量レベルで 24 週間の投与期間）で第 2 治療群、第 3 治療群及び第 4 治療群［低用量レベル又は短い投与期間（12 週間）］と比べて高い傾向が認められた。
- ベピロビルセンの安全性プロファイルは許容可能であり、投与群間で有害事象及び重篤な有害事象に臨床的に意味のある差は認められなかった。

選択された用法及び用量にて、NA 治療を受けているベースラインの HBs 抗原量 ≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者を対象とした第 3 相試験である B-Well 試験を実施し、以下の有効性及び安全性が確認された。

- B-Well 試験では、両試験ともに、主要評価項目である FC 達成割合が、プラセボ群に比べてベピロビルセン群で統計学的に有意に高く、臨床的に意義のある達成割合を示した（m2.7.3, Section 2.1、Section 2.2 及び Section 3.2.1）。また、B-Well 試験の利用可能な Week 96 までのデータ及び長期追跡調査試験である 206882 試験（B-Sure）のデータから、ベピロビルセン投与による FC の持続性も確認された（m2.7.3, Section 3.2.2）。
- ベピロビルセンの忍容性はおおむね良好であり、有害事象の大部分は二重盲検投与期（24 週間）に発現した。報告された有害事象は、ALT 増加、血小板減少症、血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用、腎損傷、注射部位反応等、概して事前に規定したベピロビルセンの安全性懸念事項の範囲内であった。第 3 相試験を含む主な臨床試験成績を踏まえ、ベピロビルセンの安全性懸念事項は、適切な投与管理、モニタリング及び注意喚起を添付文書に記載し、更に医師及び患者向け教育資材も活用することにより管理可能であると考えられる（m2.5, Section 5）。

更に、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者に、ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（Day 4 及び 11 に負荷投与を実施）すること、及び部分集団での用量調節が不要であることの妥当性は、B-Well 試験で観察された臨床的有効性及び安全

性の結果に加え、popPK-PD モデルに基づくシミュレーションから支持された（m2.5, Section 3.5）。

日本人の用法及び用量について、B-Clear 試験で日本人集団と全体集団でベピロビルセンの PK に集団間の顕著な差はみられず（m2.7.2, Section 3.3）、有効性及び安全性について日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められたことから（m2.7.3 補遺、m2.7.4 補遺）、NA 治療を受けている日本人 HBV 持続感染患者においても、同様の用法及び用量が適用できると考え、国際共同第 3 相試験である B-Well 試験に参加した。B-Well 試験いずれも、日本人集団の有効性結果は全体集団と同様の傾向を示し、主要評価項目、重要な副次評価項目で一貫した有効性を示した（m2.7.3 補遺）。また、日本人集団は全体集団と同様の安全性プロファイルを示し、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった（m2.7.4 補遺）。更に、B-Well 試験データを含む popPK 解析の結果、人種及び民族は統計学的に有意な共変量として特定されなかった（m2.7.2, Section 3.3.4）。これらの結果に基づき、日本人集団で全体集団とおおむね一貫した有効性、安全性及び PK の結果が得られていることから、B-Well 試験で用いた用法及び用量を日本人においても適用することは妥当と考える。

また、ベピロビルセンは NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象としており、ベピロビルセン投与の際には NA との併用が必須である。

以上より、用法及び用量（案）を「通常、成人にはベピロビルセンとして 1 回 300mg を投与 1 週目及び 2 週目は 3～4 日毎に週 2 回、投与 3 週目以降は 24 週目まで週 1 回、皮下注射する。投与に際しては、必ず核酸アナログと併用すること。」と設定した。

1.8.3.3. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は投与 1 週目及び 2 週目は週 2 回、投与 3 週目以降は 24 週目まで週 1 回投与する薬剤であり、それぞれ同一曜日に投与することが望ましい。

7.2 投与を忘れた場合は、可能な限り速やかに投与すること。気づいた時点で次回の投与予定日までの期間が 3 日間未満である場合は投与せず、次回の投与を予定通りに行うこと。

7.3 早期の治療反応（本剤投与開始時の HBs 抗原量 1000IU/mL 以下の患者は 12 週時点で HBs 抗原量 1IU/mL 未満、本剤投与開始時の HBs 抗原量 1000IU/mL 超の患者は 12 週時点で HBs 抗原量 0.05IU/mL 未満の達成）が得られない場合は、本剤の投与中止を検討すること。[8.2、17.1.3 参照]

7.4 本剤の 24 週間投与が完了した後も、核酸アナログの投与を更に 24 週間継続すること。その後、HBe 抗原が陰性であり、HBV DNA 量が定量下限未満（20IU/mL 未満）かつ HBs 抗原が不検出（0.05IU/mL 未満）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準値上限の 2 倍以下を示す患者では、核酸アナログの投与中止を検討することができる。ただし核酸アナログを投与中止する際は、国内のガイドライン等の最新情報も併せて確認すること。加えて、併用薬剤の電子添文も参照すること。[8.2、9.1.3、17.1.1、17.1.2 参照]

7.5 本剤投与中に血液学的検査及び尿検査で異常が認められた場合は、下表を参考に本剤を休薬又は永続的に投与中止すること。なお、24 週間を超えて本剤を投与したときの安全性は確認されていない。[8.3、8.5、8.7、11.1.4、11.1.5 参照]

表 1 肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止基準

ALT 値及び総ビリルビン値	対応
ALT 値が基準値上限の 12 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍未満の場合	休薬する。休薬後、ALT 値が基準値上限の 10 倍未満に回復した場合、150mg 週 1 回で投与を再開する。その後 ALT 値が低下した場合、300mg 週 1 回の投与に変更する。
ALT 値が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5～2 倍未満の場合	休薬する。休薬後、ALT 値が基準値上限の 10 倍未満であり、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合、150mg 週 1 回で投与を再開する。その後 ALT 値が低下傾向にある場合、300mg 週 1 回の投与に変更する。
ALT 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の場合、又は ALT 値が基準値上限の 10 倍以上のまま 4 週間以上継続する場合	永続的に投与中止する。

表 2 血小板数による本剤の休薬又は投与中止基準

血小板数	対応
50,000/μL 以上 100,000/μL 未満	休薬する。100,000/μL 以上へ回復した場合、300mg 週 1 回の投与を再開する。
50,000/μL 未満	永続的に投与中止する。

表 3 腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止基準

検査値	基準	対応
推算糸球体濾過量（eGFR）値	本剤投与前の値から 30%超の低下が 2 回以上連続して確認される	休薬する。投与開始前の 15%以内まで eGFR 値が上昇した場合、300mg 週 1 回の投与を再開する。

尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）	500mg/g 以上 2000mg/g 未満	休薬する。UACR が 500mg/g 未満に回復した場合、又は別の原因が特定された場合は、300mg 週 1 回の投与を再開する。
	2000mg/g 以上	休薬する。別の原因が特定された場合、300mg 週 1 回の投与を再開する。特定されなかった場合は、永続的に投与中止する。

7.6. 本剤とインターフェロンとの併用に対する有効性及び安全性のデータはない。[10.2 参照]

7.7 本剤単独投与時の機能的治癒の達成を評価した臨床試験は実施していない。併用する核酸アナログの用法及び用量、使用上の注意等は、併用する核酸アナログの電子添文に従うこと。[17.1.1、17.1.2 **参照**]

1.8.3.4. 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠は以下のとおりである。

7.1 及び 7.2 本 m1.8.3 の Section 2 の内容に基づき、ベピロビルセンの週 1 回投与（負荷投与あり）における投与間隔の注意として設定した。また、205873 試験において、ベピロビルセン 600 mg 投与時の忍容性が低用量と比較して不良である可能性が示唆されたことから（m2.7.4, Section 5.5）、過量投与のリスクを避けるため、次回の投与予定日までの期間が 3 日間未満である場合は投与せず、次回の投与を予定通り行うことと 7.2 項に設定した。

7.3 B-Well 試験の解析結果（m2.7.3, Section 3.2.1.3.7、m2.5, Section 4.2.7）に基づき、投与開始後早期に FC 達成の可能性が極めて低いベピロビルセン投与患者を特定し、ベネフィット・リスクを踏まえてベピロビルセンの投与中止を検討できるよう設定した。

7.4 第 3 相試験である B-Well 試験の NA 治療中止基準に基づき設定した。更に、NA 治療中止を検討する際に、NA 治療中止後の安全性リスクを最小化するため併用薬剤の電子添文及び国内のガイドライン等の最新情報を確認するよう併せて注意喚起を設定した。

7.5 第 3 相試験である B-Well 試験で規定したベピロビルセン投与の中断又は中止基準に基づき、投与による安全性リスクを最小化するため設定した。また B-Well 試験では 24 週間を超えてベピロビルセンを投与した際の安全性は確認されていないため、注意喚起として設定した。

7.6 ベピロビルセンは、HBV 持続感染患者への治療薬であるペグインターフェロン アルファを含むインターフェロン製剤との併用療法の有効性及び安全性データを有していないため、添付文書（案）10.2 項「併用注意」と併せて記載した（m2.5, Section 5.12）。

7.7 ベピロビルセン単独投与時の機能的治癒の達成を評価した臨床試験は実施していないことを明記した。また、併用する NA の用法及び用量、使用上の注意等については併用する NA の電子添文に従うよう、注意喚起として設定した。

1.8.4.　使用上の注意（案）及びその設定根拠

ベピロビルセンナトリウム（ベピロビルセン）の使用上の注意（案）は、企業中核データシート（CCDS）を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） **2.1** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 **2.2** 肝硬変（Child-Pugh 分類 A、B 又は C）のある患者［8.4、9.3.1 参照］ **2.3** 本剤の投与開始前の血小板数が 100,000/μL 未満の患者［8.5 参照］	**2.1**　医薬品の一般的注意事項として記載した。 **2.2**　肝硬変患者では肝予備能が低下しており、ベピロビルセンの投与に伴う ALT 増加によって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設定した。 **2.3**　ベピロビルセンの投与期間中に血小板数の減少が認められており、投与開始時の血小板数が低値の患者では出血のリスクが増加する可能性があることから設定した。
5. 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 ヵ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 3000IU/mL 以下かつ HBV DNA 量が 90IU/mL（1.95logIU/mL）未満の B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者に使用すること。［17.1.1、17.1.2 参照］	**5.**　ベピロビルセンの有効性及び安全性を評価した主要な国際共同第 3 相試験である B-Well 試験［202009 試験（B-Well 1）及び 219288 試験（B-Well 2）］での対象患者の適格基準に基づいて設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 **7.1** 本剤は投与 1 週目及び 2 週目は週 2 回、投与 3 週目以降は 24 週目まで週 1 回投与する薬剤であり、それぞれ同一曜日に投与することが望ましい。 **7.2** 投与を忘れた場合は、可能な限り速やかに投与すること。気づいた時点で次回の投与予定日までの期間が 3 日間未満である場合は投与せず、次回の投与を予定通りに行うこと。 **7.3** 早期の治療反応（本剤投与開始時の HBs 抗原量 1000IU/mL 以下の患者は 12 週時点で HBs 抗原量 1IU/mL 未満、本剤投与開始時の HBs 抗原量 1000IU/mL 超の患者は 12 週時点で HBs 抗原量 0.05IU/mL 未満の達成）が得られない	**7.1**　B-Well 試験で評価された投与方法に基づき設定した。 **7.2**　B-Well 試験で実施した投与方法により忍容可能な安全性プロファイルが認められたことから、上記の方法に基づいて設定した。 **7.3**　B-Well 試験で実施した解析の結果に基づき、機能的治癒を達成する可能性が極めて低いベピロビルセン投与患

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>場合は、本剤の投与中止を検討すること。［8.2、17.1.3 参照］
7.4 本剤の 24 週間投与が完了した後も、核酸アナログの投与を更に 24 週間継続すること。その後、HBe 抗原が陰性であり、HBV DNA 量が定量下限未満（20IU/mL 未満）かつ HBs 抗原が不検出（0.05IU/mL 未満）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準値上限の 2 倍以下を示す患者では、核酸アナログの投与中止を検討することができる。ただし核酸アナログを投与中止する際は、国内のガイドライン等の最新情報も併せて確認すること。加えて、併用薬剤の電子添文も参照すること。［8.2、9.1.3、17.1.1、17.1.2 参照］
7.5 本剤投与中に血液学的検査及び尿検査で異常が認められた場合は、下表を参考に本剤を休薬又は永続的に投与中止すること。なお、24 週間を超えて本剤を投与したときの安全性は確認されていない。［8.3、8.5、8.7、11.1.4、11.1.5 参照］

表 1 肝機能検査値による本剤の休薬又は投与中止基準
<table><tr><th>ALT 値及び
総ビリルビン値</th><th>対応</th></tr><tr><td>ALT 値が基準値上限の 12 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍未満の場合</td><td>休薬する。休薬後、ALT 値が基準値上限の 10 倍未満に回復した場合、150mg 週 1 回で投与を再開する。その後 ALT 値が低下した場合、300mg 週 1 回の投与に変更する。</td></tr><tr><td>ALT 値が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5～2 倍未満の場合</td><td>休薬する。休薬後、ALT 値が基準値上限の 10 倍未満であり、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合、150mg 週 1 回で投与を再開する。その後 ALT 値が低下傾向にある場合、300mg 週 1 回の投与に変更する。</td></tr></table></td><td>者を投与開始後早期に特定し、ベネフィット・リスク判断を踏まえてベピロビルセンの投与中止を検討できるよう設定した。
7.4　B-Well 試験で定義した核酸アナログ治療中止の適格性基準に基づき設定した。
7.5　B-Well 試験でベピロビルセンの投与中に肝機能検査値、血小板数及び腎機能検査値の異常が認められた際に、ベピロビルセン投与の中断又は中止基準に従うことで忍容可能な安全性プロファイルが認められたことから、上記基準に基づいて設定した。
7.6　ベピロビルセンはインターフェロン製剤との併用療法の有効性及び安全性データを有していないことから、注意喚起を促すために設定した。
7.7　ベピロビルセンを単独投与した時の機能的治癒の達成を評価した臨床試験は実施していないことから、注意喚起を促すために設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

ALT 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の場合、又は ALT 値が基準値上限の 10 倍以上のまま 4 週間以上継続する場合	永続的に投与中止する。

表 2 血小板数による本剤の休薬又は投与中止基準

血小板数	対応
50,000/μL 以上 100,000/μL 未満	休薬する。100,000/μL 以上へ回復した場合、300mg 週 1 回の投与を再開する。
50,000/μL 未満	永続的に投与中止する。

表 3 腎機能検査値による本剤の休薬又は投与中止基準

検査値	基準	対応
推算糸球体濾過量（eGFR）値	本剤投与前の値から 30%超の低下が 2 回以上連続して確認される	休薬する。投与開始前の 15%以内まで eGFR 値が上昇した場合、300mg 週 1 回の投与を再開する。
尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）	500mg/g 以上 2000mg/g 未満	休薬する。UACR が 500mg/g 未満に回復した場合、又は別の原因が特定された場合は、300mg 週 1 回の投与を再開する。
	2000mg/g 以上	休薬する。別の原因が特定された場合、300mg 週 1 回の投与を再開する。特定されなかった場合は、永続的に投与中止する。

7.6 本剤とインターフェロンとの併用に対する有効性及び安全性のデータはない。［10.2 参照］

7.7 本剤単独投与時の機能的治癒の達成を評価した臨床試験は実施していない。併用する核酸アナログの用法及び用量、

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>使用上の注意等は、併用する核酸アナログの電子添文に従うこと。［17.1.1、17.1.2 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意
8.1 本剤による治療は、HBV 持続感染に対する十分な知識と治療経験を有する医師のもとで行うこと。
8.2 HBs 抗原量の経時的変化を踏まえて本剤の治療反応を適切に評価するため、本剤投与中及び本剤投与終了後も定期的に HBs 抗原定量検査を行うこと。［7.3、7.4 参照］
8.3 本剤の投与により ALT 値が上昇することがあるので、生化学的検査（ALT 及び総ビリルビン）を本剤の投与開始前に行い、投与開始後 12 週間までは毎週、投与開始後 24 週間までは 2 週間に 1 回、その後は投与開始後 28、36 及び 48 週目に定期的に行うこと。肝機能検査値の異常により本剤の用量を調節した場合、及び ALT 値が基準値上限の 10～12 倍未満かつ総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍未満の場合は、ALT 値の低下傾向が認められるまで生化学的検査を週 2 回行うこと。ALT 値の上昇は HBs 抗原量の低下と関連する可能性があるため、ALT 値の上昇の原因を特定する必要がある場合には HBs 抗原定量検査の実施を検討すること。［7.5 参照］
8.4 本剤の投与開始前の血小板数が正常下限値未満の場合は、特に注意して肝硬変がないことを確認すること。［2.2 参照］
8.5 本剤の投与により血小板減少があらわれることがあるので、血小板数を本剤の投与開始前に測定し、投与開始後 24 週間までは 2 週間に 1 回、その後は投与開始後 28 週目に定期的に測定し、患者の状態を観察すること。血小板数に基づいて、表 1 を参考に適切な処置を行うこと。血小板減少症の徴候や症状があらわれた場合は、本剤を休薬し、速やかに血小板数を測定すること。［2.3、7.5、8.6、9.1.2、10.2、11.1.5 参照］

表 1 血小板数に基づく検査頻度
<table><tr><th>血小板数</th><th>処置</th></tr><tr><td>100,000/μL 以上かつ連続する測定で 30%以上減少した場合</td><td>次回の投与前に血小板数を測定すること。</td></tr></table></td><td>8.1　HBV 持続感染を治療する際の一般的な注意喚起として設定した。
8.2　B-Well 試験の結果を踏まえ、ベピロビルセンの治療反応を評価する際の注意事項として設定した。
8.3　B-Well 試験で肝機能検査を定期的に実施し、その結果に基づいて肝機能検査の頻度を変更して適切な処置を行うことで肝機能障害リスクの管理が可能であったことから、上記試験での基準に基づいて設定した。また、ALT 値の上昇の原因を特定する際の注意事項を設定した。
8.4　一般的に肝硬変患者では血小板数が減少することがあり、投与開始前の血小板数が正常下限値未満の患者は肝硬変を有している可能性があることから、適応患者を選択する際の注意事項として設定した。
8.5　B-Well 試験で血小板数測定を定期的に実施し、その結果に基づいて血小板数測定の頻度を変更して適切な処置を行うことで出血リスクの管理が可能であったことから、上記試験での基準に基づいて設定した。
8.6　ベピロビルセンの投与により血小板減少があらわれる</td></tr>
</table>

1.8　添付文書案

使用上の注意（案）		設定根拠
75,000/μL 以上 140,000/μL 未満	血小板数を毎週測定すること。	ことがあり、出血が発現する可能性があることから、注意喚起を促すために設定した。 **8.7**　B-Well 試験で腎機能検査を定期的に実施し、その結果に基づいて腎機能検査の頻度を変更して適切な処置を行うことで腎機能障害リスクの管理が可能であったことから、上記試験での基準に基づいて設定した。 **8.8**　非臨床試験の結果に基づき設定した。 **8.9**　ベピロビルセンによる治療により他者への HBV 感染が避けられることは証明されていないことから、注意喚起を促すために設定した。
25,000/μL 以上 75,000/μL 未満	3 回連続して 75,000/μL 以上へ回復するまで血小板数を 2～3 日に 1 回測定すること。 50,000/μL 未満の場合は、コルチコステロイドを投与するなどの適切な処置を行うこと。	
25,000/μL 未満	2 回連続して 25,000/μL 以上へ回復するまで血小板数を毎日測定すること。コルチコステロイドを投与するなどの適切な処置を行うこと。	
8.6 異常な出血の徴候や脳出血が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［8.5、10.2 参照］ **8.7** 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の投与後に腎毒性が報告されている。本剤の投与により eGFR 値が低下することがあるので、投与開始前に生化学的検査（eGFR 及び尿中アルブミン／クレアチニン比）を行うこと。本剤の投与開始後 24 週間までは eGFR 値の測定を 2 週間に 1 回、尿検査（尿蛋白）を 4 週間に 1 回定期的に行い、その後は eGFR 値の測定及び尿検査を投与開始後 28 及び 36 週目に行うこと。尿検査で異常が認められた場合は、尿中アルブミン／クレアチニン比を測定すること。糸球体腎炎が疑われる又は確定診断された場合は、免疫抑制療法の早期開始を考慮すること。生化学的検査値の異常により本剤の用量を調節した場合は、eGFR 値及び尿中アルブミン／クレアチニン比が安定化するか投与前のレベルに回復するまで生化学的検査を毎週行うこと。［7.5、9.2.1、10.2 参照］ **8.8** がん原性試験（マウス）において、本剤に関連すると考えられる悪性腫瘍が認められている。悪性腫瘍の発現に注意すること。［15.2 参照］		

使用上の注意（案）	設定根拠
8.9 本剤による治療により他者へのHBV感染が避けられることは証明されていないことから、他者への感染を防ぐために必要な措置を講じるよう患者を指導すること。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 炎症及び免疫関連反応があらわれやすい以下の患者** ・臓器移植を受けた患者 ・自己免疫性肝炎患者 ・血管炎の既往歴又は血管炎に関連する疾患（全身性エリテマトーデス、クリオグロブリン血症、関節リウマチ等）のある患者 ・HBVへの免疫応答に関連する肝外合併症（ネフローゼ症候群、糸球体腎炎等）が疑われる患者又はその既往歴のある患者 投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。本剤の投与により炎症及び免疫関連反応のリスクが高まるおそれがある。［11.1.1参照］ **9.1.2 出血のリスクのある以下の患者** ・高齢者 ・出血傾向又は凝固障害のある患者 ・出血性素因による重篤な出血の既往歴のある患者 ・抗血小板薬、抗凝固薬又は血小板数を減少させる薬剤を投与中の患者 投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。本剤の投与により出血リスクが高まるおそれがある。［8.5、9.8、10.2参照］ **9.1.3 ヒト免疫不全ウイルス（HIV）/HBV重複感染患者** HIV/HBV重複感染患者を対象とした臨床試験成績は得られておらず、当該患者は免疫が抑制されている可能性があること等から、当該患者への投与に当たってはHIV感染症の担当医と相談し、投与の適否を検討すること。また、HIV/HBV重複感染患者に対して継続している治療の変更等の検討に当たっては、HIV感染症の担当医と相談すること。［7.4参照］ **9.1.4 HBV/D型肝炎ウイルス重複感染患者**	**9.1.1**　ベピロビルセンの臨床試験で重篤な炎症及び免疫関連反応の発現が認められており、左記の患者では重篤な炎症及び免疫関連反応のリスクが増加する可能性があることから、注意喚起を促すために設定した。 **9.1.2**　ベピロビルセンの投与により血小板減少があらわれることがあり、左記の患者では出血のリスクが増加する可能性があることから、注意喚起を促すために設定した。 **9.1.3**　左記の患者を対象とした臨床試験成績は得られていないことから、注意喚起を促すために設定した。 **9.1.4**　左記の患者ではALT値が上昇するリスクが増大する可能性があることから、注意喚起を促すために設定した。 **9.1.5**　左記の患者はベピロビルセンの臨床試験から除外したことから設定した。 **9.2.1**　中等度以上の腎機能障害患者はベピロビルセンの臨床試験から除外したことから設定した。 **9.3.1**　肝硬変患者では肝予備能が低下しており、ベピロビルセンの投与に伴うALT増

使用上の注意（案）	設定根拠
投与は推奨しない。ALT 値が上昇するリスクが増大する可能性がある。臨床試験ではD 型肝炎ウイルスに重複感染している患者は除外されていた。 **9.1.5 HBV/C 型肝炎ウイルス重複感染患者** 投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。HBV 単独感染患者と比較して ALT 値が高い可能性がある。臨床試験ではC 型肝炎ウイルスに重複感染している患者は除外されていた。 **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 末期腎不全患者［eGFR 15 未満（mL/min/1.73m^2）］を含む中等度以上の腎機能障害［eGFR 60 未満（mL/min/1.73m^2）］のある患者** 投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。本剤投与により腎機能が低下するおそれがある。中等度以上の腎機能障害患者は臨床試験から除外されていた。［8.7、10.2 参照］ **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 肝硬変（Child-Pugh 分類 A、B 又は C）のある患者** 投与しないこと。本剤投与により ALT 値の上昇が認められており、非代償性肝硬変のリスクが増加する可能性がある。［2.2 参照］ **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（マウス及びウサギ）において胎盤への移行が認められている。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性に関するデータはないが、動物実験（マウス）で乳汁中への移行が認められている。 **9.7 小児等** 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** ［9.1.2 参照］	加によって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、注意喚起を促すために設定した。 **9.5～9.6**　非臨床試験でベピロビルセンがヒトに対して遺伝毒性及び生殖毒性を示さないことが示唆されているが、妊婦又は授乳中の被験者はベピロビルセンの臨床試験から除外したことから設定した。また、参考情報としてベピロビルセンの動物試験の結果を記載した。 **9.7**　18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。 **9.8**　一般に、高齢者は血小板減少や出血があらわれやすい傾向があることから設定した。
10.相互作用 **10.2 併用注意（併用に注意すること）**	**10.2**

1.8　添付文書案

使用上の注意（案）			設定根拠
薬剤名等	**臨床症状・措置方法**	**機序・危険因子**	ベピロビルセンの投与により血小板減少があらわれることがあり、抗凝固剤、抗血小板剤及び血小板減少作用のある薬剤とベピロビルセンとの併用により出血のリスクを増加させる可能性があることから設定した。 ベピロビルセンの投与によりeGFR値の低下があらわれることがあり、腎機能低下作用のある薬剤とベピロビルセンとの併用により腎機能障害のリスクを増加させる可能性があることから設定した。 ベピロビルセンの投与によりALT値の上昇、血小板減少又は免疫関連反応があらわれることがあり、インターフェロン製剤とベピロビルセンとの併用によりこれらのリスクを増加させる可能性があることから設定した。
抗凝固剤、抗血小板剤及び血小板減少作用のある薬剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、ワルファリン、アピキサバン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、ヘパリン等 ［8.5、8.6、9.1.2参照］	出血があらわれるおそれがあるため、併用する際は患者の状態を十分に観察すること。	本剤により血小板減少があらわれることがあり、併用により出血のリスクを増加させる可能性がある。	
腎機能低下作用のある薬剤 アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、バンコマイシン塩酸塩、アミノグリコシド系薬剤、βラクタム系薬剤、フルオロキノロン系薬剤、アシクロビル、ガンシクロビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩等 ［8.7、9.2.1参照］	腎機能障害を起こすおそれがあるため、腎機能を十分に観察すること。	本剤によりeGFR値の低下があらわれることがあり、併用により腎機能障害のリスクを増加させる可能性がある。	
インターフェロン ［7.6参照］	ALT値の上昇、血小板減少及び免疫関連反応があらわれるおそれがあるため、	本剤によりALT値の上昇、血小板減少又は免疫関連反応があらわれることがあり、併用により	

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td>併用は避けることが望ましい。</td><td>これらのリスクを増加させる可能性がある。</td></tr></table>	
11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 血管炎**（0.2%）**、皮膚血管炎**（0.2%） 血管炎／皮膚血管炎の徴候又は症状があらわれ、他の要因が特定されない場合は本剤の投与を中止すること。［9.1.1 参照］ **11.1.2 IgA 腎症**（0.1%） 血尿、腎機能低下等の IgA 腎症が疑われる異常があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1.3 自己免疫性溶血性貧血**（0.1%） 倦怠感、息切れ、動悸、黄疸、褐色尿等の自己免疫性溶血性貧血が疑われる症状があらわれた場合は、血液検査等を実施し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1.4 肝障害** アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（21.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14.8%）があらわれることがある。本剤の投与開始後 24 週間までに基準値上限の 3 倍以上の ALT 値の上昇が認められており、総ビリルビン値の上昇を伴う例も報告されている。肝機能検査値の著しい悪化が認められた場合には、本剤の休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［7.5 参照］ **11.1.5 血小板減少症** 血小板減少症（7.7%）及び血小板数減少（14.5%）が報告されている。本剤の投与開始後 24 週目までに血小板数が 100,000/μL 未満に減少した例が報告されている。血小板数が 100,000/μL 未満に減少した場合は本剤を休薬する、また、50,000/μL 未満に減少した場合は本剤の投与を中止し、コルチコステロイドを投与するなど適切な処置を行うこと。［7.5、8.5 参照］ **11.2 その他の副作用** <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th></tr></table>	**11.** B-Well 試験の安全性解析対象集団（Primary Safety 集団）での主要な解析の結果に基づき、CCDS を参考に設定した。副作用発現頻度は、Primary Safety 集団の二重盲検投与期及びウォッシュアウト期間（Week 1～36）における各副作用の発現割合に基づき記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>白血球数減少、好中球数減少</td><td>好中球減少症、白血球減少症</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>過敏症</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心</td><td>嘔吐</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>そう痒症、発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>筋肉痛</td><td></td></tr>
<tr><td>腎および尿路障害</td><td></td><td>糸球体濾過率減少</td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>注射部位反応（54.0%）、発熱</td><td>注射部位変色、疲労、無力症、悪寒、倦怠感</td><td></td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>14.適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 使用するシリンジを投与 30 分以上前に冷蔵庫から取り出し、暗所で室温に戻してから投与すること。
14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合には使用しないこと。
14.1.3 外箱から取り出したシリンジは、6 時間以内に投与すること。6 時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。
14.2.2 1 回 300mg を投与する場合、150mg シリンジ 2 本を 1 本ずつ速やかに皮下投与すること。
14.2.3 注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、本剤 2 本はそれぞれ別の部位に投与すること。同じ部位に投与する場合は各注射部位を 5cm 以上離すこと。
14.2.4 注射部位反応があらわれることがあるので、投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、内出血、発赤又は硬結のある部位には注射しないこと。
14.2.5 他の薬剤と混合しないこと。</td><td>14.1～14.2　ベピロビルセンの臨床試験及び CCDS を参考に、ベピロビルセンの投与前及び投与時の注意事項を記載した。</td></tr>
</table>

1.8　添付文書案

使用上の注意（案）	設定根拠
14.2.6 本剤は 1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。	
15.その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 本剤の国際共同第Ⅲ相試験（202009 試験及び 219288 試験）において、特定の集団（65 歳以上、HBe 抗原陽性、HBs 抗原量>1000IU/mL かつ≦3000IU/mL、又は HBV 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 週間にわたる機能的治癒の達成割合が低い傾向が認められた。 **15.2 非臨床試験に基づく情報** マウスにベピロビルセン 3、10、30mg/kg/回を 104 週間（1、4、8、11 日、その後、15 日から週 1 回）皮下投与したがん原性試験において、3mg/kg/回以上（体表面積換算で臨床用量の 0.05 倍以上）で血管肉腫／血管腫、10mg/kg/回以上（体表面積換算で臨床用量の 0.16 倍以上）で肝細胞癌／肝細胞腺腫及び投与部位における線維肉腫の発現頻度の増加が認められている。［8.8 参照］	**15.1**　臨床試験の結果に基づき設定した。 **15.2**　非臨床試験の結果に基づき設定した。

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

令和 5 年 6 月 6 日付薬生薬審発 0606 第 3 号により通知された。

JAN（日本名）：ベピロビルセンナトリウム
JAN（英　名）：Bepirovirsen Sodium

1.9.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List85 (WHO Drug Information, Vol.35, No.1, 2021)に bepirovirsen として収載されている。

薬生薬審発 0606 第３号
令 和 ５ 年 ６ 月 ６ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

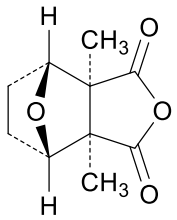
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　304-7-B4

JAN（日本名）：カンタリジン

JAN（英　名）：Cantharidin



$C_{10}H_{12}O_4$

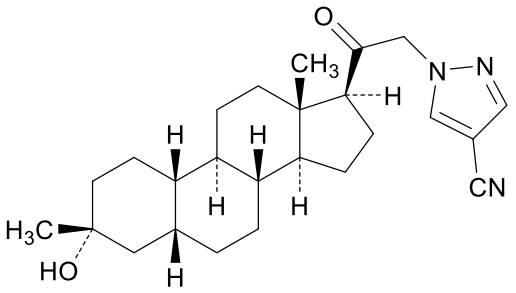
(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-ジメチルヘキサヒドロ-4,7-エピオキシ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン

(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-Dimethylhexahydro-4,7-epoxy-2-benzofuran-1,3-dione

登録番号　304-7-B5

JAN（日本名）：ズラノロン

JAN（英　名）：Zuranolone



$C_{25}H_{35}N_3O_2$

1-(3α-ヒドロキシ-3β-メチル-20-オキソ-19-ノル-5β-プレグナン-21-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボニトリル

1-(3α-Hydroxy-3β-methyl-20-oxo-19-nor-5β-pregnan-21-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile

登録番号　304-7-B6

JAN（日本名）：タファシタマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Tafasitamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAASGYTFT SYVMHWVRQA PGKGLEWIGY     50
INPYNDGTKY NEKFQGRVTI SSDKSISTAY MELSSLRSED TAMYYCARGT     100
YYYGTRVFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV     150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ     200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPDVFLFPPK     250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF     300
NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPEEKTI SKTKGQPREP     350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP     400
MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG     450
K                                                          451
```

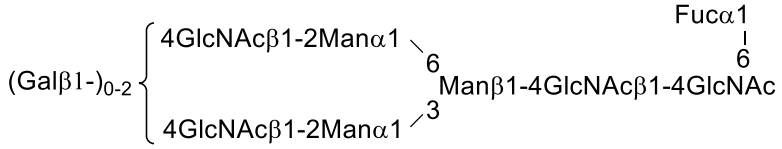
L 鎖

```
DIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRSSKSLQ NVNGNTYLYW FQQKPGQSPQ     50
LLIYRMSNLN SGVPDRFSGS GSGTEFTLTI SSLEPEDFAV YYCMQHLEYP     100
ITFGAGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK     150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE     200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                       219
```

H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

H 鎖 C224 – L 鎖 C219，H 鎖 C230 – H 鎖 C230，H 鎖 C233 – H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6550}H_{10092}N_{1724}O_{2048}S_{52}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2212}H_{3401}N_{579}O_{681}S_{18}$

L 鎖 $C_{1063}H_{1649}N_{283}O_{343}S_{8}$

タファシタマブは，遺伝子組換え抗 CD19 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウスに由来し，その他はヒト IgG1 及び IgG2 に由来する．H 鎖の 122～240 番目はヒト IgG1 の CH1 及び CH2 ドメインの一部，241～451 番目はヒト IgG2 の CH2 ドメインの残りの部分及び CH3 に相当し，3 個のアミノ酸残基が置換（S243D，G331A，I336E）されている．タファシタマブは，CHO 細胞により産生される．タファシタマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 及び γ2 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Tafasitamab is a recombinant anti-CD19 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and IgG2. In the H-chain, the amino acid residues at positions 122 – 240 correspond to CH1 and a part of CH2 domain of human IgG1, and 241 – 451 correspond to the rest of CH2 and CH3 domain of human IgG2, and amino acid residues are substituted at 3 positions (S243D, G331A, I336E). Tafasitamab is produced in CHO cells. Tafasitamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1 and γ2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号　304-7-B7

JAN（日本名）：テプロツムマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Teprotumumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

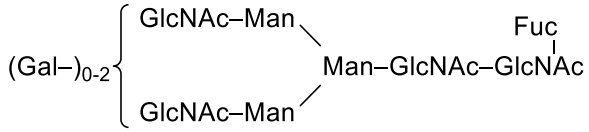
```
QVELVESGGG VVQPGRSQRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAI      50
IWFDGSSTYY ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYFCAREL      100
GRRYFDLWGR GTLVSVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY      150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI      200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD      250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST      300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY      350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD      400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK        448
```

L 鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD      50
ASKRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSKWPPWTFG      100
QGTKVESKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK      150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ      200
GLSSPVTKSF NRGEC                                            215
```

H 鎖 Q1，L 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング
H 鎖 C221 – L 鎖 C215，H 鎖 C227 – H 鎖 C227，H 鎖 C230 – H 鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6476}H_{10012}N_{1748}O_{2000}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2197}H_{3396}N_{592}O_{667}S_{15}$

L 鎖　$C_{1041}H_{1614}N_{282}O_{333}S_5$

テプロツムマブは, 遺伝子組換え抗インスリン様成長因子 1 受容体モノクローナル抗体であり, ヒト IgG1 に由来する．テプロツムマブは，CHO 細胞により産生される．テプロツムマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Teprotumumab is a recombinant anti-insulin-like growth factor 1 receptor monoclonal antibody derived from human IgG1. Teprotumumab is produced in CHO cells. Teprotumumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号　304-7-B8

JAN（日本名）：ガラダシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Garadacimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYIMQWVRQA PGKGLEWVSG     50

IDIPTKGTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAL    100

PRSGYLISPH YYYYALDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES    150

TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV    200

PSSSLGTKTY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF    250

LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP    300

REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG    350

QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY    400

KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL    450

SLSLGK                                                    456
```

L 鎖

```
QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG RNYVYWYQQL PGTAPKLLIY     50

SNNQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCA AWDASLRGVF    100

GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA    150

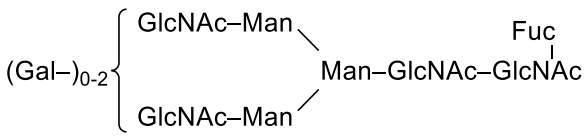
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH    200

EGSTVEKTVA PTECS                                          215
```

H 鎖 E1，L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N306：糖鎖結合；H 鎖 K456：部分的プロセシング

H 鎖 C143 – L 鎖 C214，H 鎖 C235 – H 鎖 C235，H 鎖 C238 – H 鎖 C238：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6470}H_{10004}N_{1724}O_{2022}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2238}H_{3455}N_{589}O_{685}S_{16}$

L 鎖　$C_{997}H_{1551}N_{273}O_{326}S_{5}$

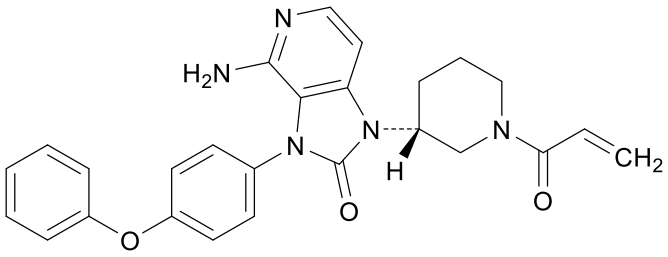
ガラダシマブは，遺伝子組換え抗活性型血液凝固第 XII 因子（FXIIa）モノクローナル抗体であり，ヒト IgG4 に由来し，H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S237P）されている．ガラダシマブは，CHO 細胞により産生される．ガラダシマブは，456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Garadacimab is a recombinant anti-activated blood coagulation factor XII (FXIIa) monoclonal antibody derived from human IgG4, whose amino acid residue in the H-chain is substituted at 1 position (S237P). Garadacimab is produced in CHO cells. Garadacimab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号　304-7-B9

JAN（日本名）：トレブルチニブ

JAN（英　名）：Tolebrutinib



$C_{26}H_{25}N_5O_3$

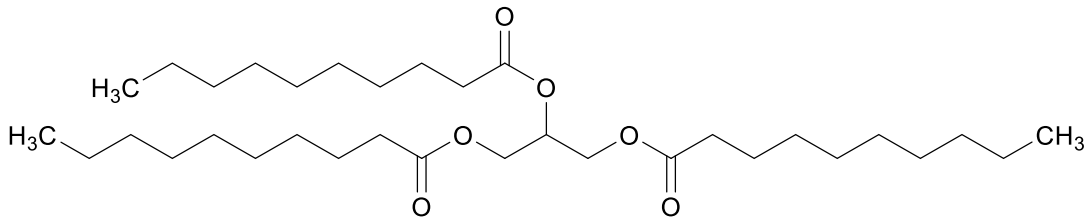
4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1-[(3*R*)-1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロ-2*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-2-オン

4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-[(3*R*)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-one

登録番号　304-7-B10

JAN（日本名）：トリスデカノイン

JAN（英　名）：Trisdecanoin



$C_{33}H_{62}O_6$

トリ(デカン酸)プロパン-1,2,3-トリイル

Propane-1,2,3-triyl tri(decanoate)

登録番号　304-7-B11

JAN（日本名）：ベピロビルセンナトリウム

JAN（英　名）：Bepirovirsen Sodium

$\left[(3'\text{-}5')\ \underline{G}=m\underline{C}=\underline{A}=\underline{G}=\underline{A}=d(G=G=T=G=A=A=G=mC=G=A)=\underline{A}=\underline{G}=m\underline{U}=\underline{G}=mC\right]^{19-}\ 19Na^{+}$

$\underline{X}$: 2'-*O*-(2-methoxyethyl)nucleotide

$m\underline{X}$: 2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylnucleotide

d(X): 2'-deoxynucleotide

d(mX): 2'-deoxy-5-methylnucleotide

mC: 2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidine

= 

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

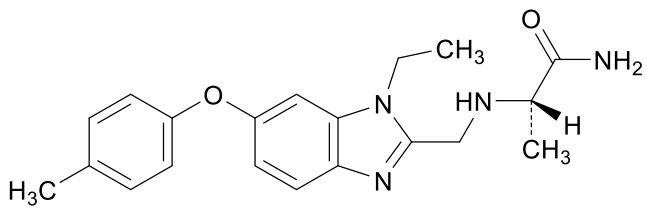
ベピロビルセンナトリウムは，B 型肝炎ウイルス（HBV）によって産生されるプレゲノム RNA を含むすべての mRNA に共通して存在する領域に相補的な配列を有する RNA 分解型（ギャップマー型）アンチセンスオリゴヌクレオチドであり，部分的に化学修飾された 20 個のヌクレオチド残基からなる．

Bepirovirsen Sodium is a sodium salt of a gapmer antisense oligonucleotide inducing target RNA degradation, whose sequence is complementary to a common region of all types of mRNA including the pregenomic RNA produced by hepatitis B virus (HBV). Bepirovirsen Sodium consists of partially chemically modified 20 nucleotide residues.

登録番号　304-7-B12

JAN（日本名）：ブリレトリギン

JAN（英　名）：Bliretrigine



$C_{20}H_{24}N_4O_2$

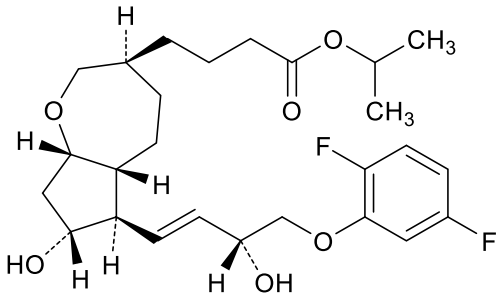
(2*S*)-2-({[1-エチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル]メチル}アミノ)プロパンアミド

(2*S*)-2-({[1-Ethyl-6-(4-methylphenoxy)-1*H*-benzimidazol-2-yl]methyl}amino)propanamide

登録番号　304-7-B14

JAN（日本名）：セペタプロスト

JAN（英　名）：Sepetaprost



$C_{26}H_{36}F_2O_6$

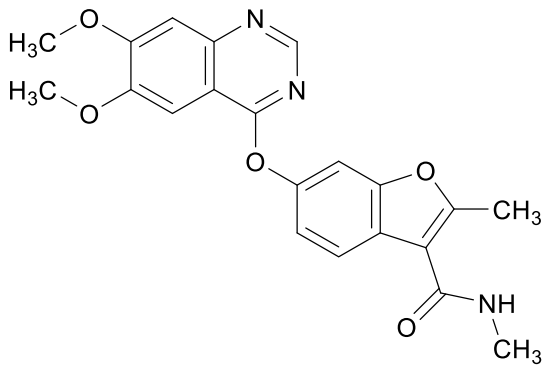
4-{(3*S*,5a*R*,6*R*,7*R*,8a*S*)-6-[(1*E*,3*R*)-4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシブタ-1-エン-1-イル]-7-ヒドロキシオクタヒドロ-2*H*-シクロペンタ[*b*]オキセピン-3-イル}ブタン酸プロパン-2-イル

Propan-2-yl 4-{(3*S*,5a*R*,6*R*,7*R*,8a*S*)-6-[(1*E*,3*R*)-4-(2,5-difluorophenoxy)-3-hydroxybut-1-en-1-yl]-7-hydroxyoctahydro-2*H*-cyclopenta[*b*]oxepin-3-yl}butanoate

登録番号　304-8-B1

JAN（日本名）：フルキンチニブ

JAN（英　名）：Fruquintinib



$C_{21}H_{19}N_3O_5$

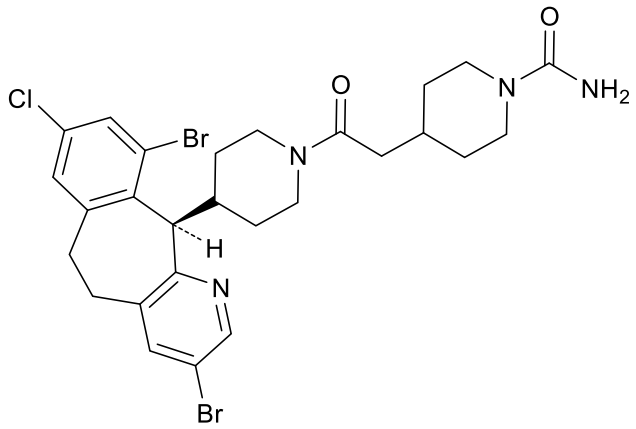
6-[(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ]-*N*,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド

6-[(6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy]-*N*,2-dimethyl-1-benzofuran-3-carboxamide

登録番号　304-8-B2

JAN（日本名）：ロナファルニブ

JAN（英　名）：Lonafarnib



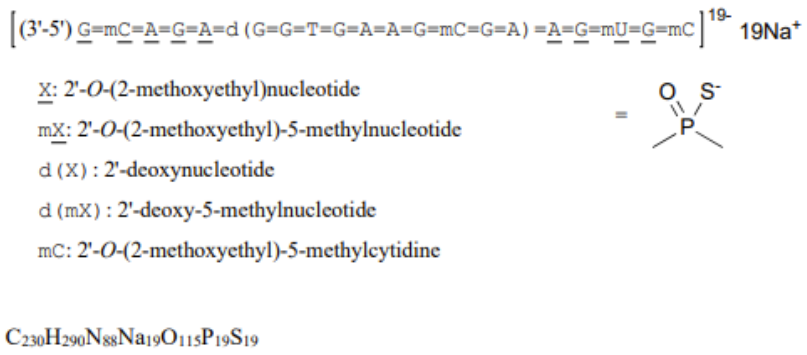
$C_{27}H_{31}Br_2ClN_4O_2$

4-(2-{4-[(11*R*)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン-11-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシアミド

4-(2-{4-[(11*R*)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl}-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ベピロビルセンナトリウムは、B 型肝炎ウイルス（HBV）によって産生されるプレゲノム RNA を含むすべての mRNA に共通して存在する領域に相補的な配列を有する RNA 分解型（ギャップマー型）アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、部分的に化学修飾された 20 個のヌクレオチド残基からなる。
別名：ベピロビルセンナトリウム及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>

$C_{230}H_{290}N_{88}Na_{19}O_{115}P_{19}S_{19}$</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>B 型肝炎ウイルス持続感染における機能的治癒</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ベピロビルセンナトリウム
製剤：ヒブサーゴ皮下注 150 mg シリンジ［1 シリンジ（1 mL）中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）含有）］</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>最大非致死量 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>マウス [1]</td><td>皮下</td><td>0, 500, 1000, 2000</td><td>雌雄：2000</td></tr>
<tr><td>サル [2]</td><td>静脈内 (1h infusion)
皮下</td><td>12
40</td><td>40</td></tr>
</table>
1. マウス小核試験
2. 安全性薬理試験

亜急性
<table>
<tr><th>動物種
(系統)</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス
(CD-1)</td><td>4 週間</td><td>皮下</td><td>0, 40</td><td>NA</td><td>肝臓：肝酵素上昇、クッパー細胞の細胞質肥大、細胞数増加、小クラスター形成、好塩基性顆粒蓄積、肝細胞の細胞質変化、肥大、単細胞壊死</td></tr>
<tr><td>マウス
(CD-1)</td><td>13 週間</td><td>皮下</td><td>0, 4, 12, 40, 100</td><td>12</td><td>肝臓：肝酵素上昇、重量増加、単核細胞浸潤、クッパー細胞の好塩基性顆粒蓄積、空胞化、肝細胞の肥大、壊死、変性、有糸分裂像増加</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

					腎臓：尿細管上皮・間質マクロファージの好塩基性顆粒蓄積、糸球体腎症 脾臓：重量増加、髄外造血増加 胸腺：重量減少、リンパ球減少 投与部位：顆粒含有マクロファージ集簇 赤血球系パラメータ低下
マウス (CD-1)	13 週間	皮下	0, 12	12	腎臓・肝臓：好塩基性顆粒蓄積 脾臓：重量増加 心臓、下顎リンパ節、投与部位、皮膚及び膀胱：顆粒含有マクロファージ集簇 赤血球系パラメータ低下
マウス (CByB6F1 WT)	13 週間	皮下	0, 4, 12, 40	40	肝臓：肝細胞の肥大、変性、単細胞壊死、肝酵素上昇、有糸分裂像増加、単核細胞浸潤、重量増加、好塩基性顆粒蓄積 腎臓：尿細管上皮の好塩基性顆粒蓄積 脾臓：髄外造血増加、重量増加、顆粒含有マクロファージ集簇 胸腺：リンパ球減少、重量減少 赤血球系パラメータ低下
カニクイザル	13 週間	皮下/静脈内	0, 4, 8, 12, 40	8	肝臓：好塩基性顆粒蓄積、クッパー細胞の肥大・空胞形成 腎臓：アルブミン減少、グロブリン増加、A/G 比減少、CRP 増加、好塩基性顆粒蓄積 リンパ節：好塩基性顆粒蓄積 血液学的所見：aPTT 延長、血小板減少、Bb 増加・C3 減少

慢性

動物種 (系統)	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
マウス (CD-1)	26 週間	皮下	0, 3, 10, 30, 60	10	肝臓：肝酵素上昇、重量増加、肝細胞の肥大・空胞化・細胞質変化、巨大核、有糸分裂像増加、単細胞壊死、クッパー細胞の好塩基性顆粒蓄積・空胞化 脾臓：重量増加、髄外造血 胸腺：重量減少、リンパ球減少 全身：好塩基性顆粒蓄積（時折、空胞化を伴う） 赤血球系パラメータ低下

	サル	39 週間	皮下	0, 3, 6, 10, 20	6	死亡・安楽死 肝臓：クッパー細胞の好塩基性顆粒蓄積、肥大、炎症細胞浸潤、色素沈着 腎臓：尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒蓄積、血清アルブミン減少、糸球体肥大、炎症細胞浸潤、尿中アルブミン・尿蛋白の増加 リンパ節：好塩基性顆粒蓄積 全身（腎臓、投与部位、肺、肝臓、脾臓等）：動脈炎、動脈内膜・中膜肥厚、血管/血管周囲への炎症細胞浸潤 血液学的所見：血小板減少、Bb 増加・C3 減少
副作用	国際共同第 3 相試験［202009（B-Well 1）試験］：本剤投与群 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：514/652 例=79% 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類： 注射部位紅斑　193 例 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　146 例 注射部位疼痛　128 例 注射部位そう痒感　104 例 発熱　96 例 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　96 例 等 国際共同第 3 相試験［219288（B-Well 2）試験］：本剤投与群 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：470/571 例=82% 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類： 注射部位紅斑　187 例 注射部位疼痛　146 例 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　118 例 注射部位そう痒感　117 例 注射部位内出血　94 例 等					
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入					

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）

添付資料番号		タイトル	試験実施期間	試験依頼者	実施場所（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2.S.1		General Information	20■年■月 ～ 進行中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
3.2.S.2		Manufacture					
3.2.S.3		Characterisation					
3.2.S.4	3.2.S.4.1	Control of Drug Substance - Specification					
	3.2.S.4.2	Control of Drug Substance - Analytical Procedures					
	3.2.S.4.3	Control of Drug Substance - Validation of Analytical Procedures					
	3.2.S.4.4	Control of Drug Substance - Batch Analyses					
	3.2.S.4.4	Control of Drug Substance - Batch Analysis Non-clinical and Clinical					参考
	3.2.S.4.5	Control of Drug Substance - Justification of Specification					評価
3.2.S.5		Reference Standards or Materials					
3.2.S.6		Container Closure System					
3.2.S.7	3.2.S.7.1	Stability - Stability Summary and Conclusions					
	3.2.S.7.2	Stability - Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment					
	3.2.S.7.3	Stability - Stability Method					
	3.2.S.7.3	Stability - Stability Report					評価：Batch ■、■、■ 参考：Batch ■、■、■、■、■、■、■、■、■、■
	3.2.S.7.3	Stability - Forced Degradation					参考

ベピロビルセン
1.12. 添付資料一覧

添付資料番号		タイトル	試験実施期間	試験依頼者	実施場所 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.P.1		Description and Composition of the Drug Product	20■年■月 ～ 進行中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
3.2.P.2		Pharmaceutical Development					
3.2.P.3		Manufacture					
3.2.P.4		Control of Excipients					
3.2.P.5	3.2.P.5.1	Control of Drug Product - Specification(s)					
	3.2.P.5.2	Control of Drug Product - Analytical Procedures					
	3.2.P.5.3	Control of Drug Product - Validation of Analytical Procedures					
	3.2.P.5.4	Control of Drug Product - Batch Analyses					評価
	3.2.P.5.4	Control of Drug Product - Batch Analysis Non-clinical and Clinical					参考
	3.2.P.5.5	Control of Drug Product - Characterisation of Impurities					評価
	3.2.P.5.6	Control of Drug Product - Justification of Specification(s)					
3.2.P.6		Reference Standards or Materials					
3.2.P.7		Container Closure System					
3.2.P.8	3.2.P.8.1	Stability - Stability Summary and Conclusion					
	3.2.P.8.2	Stability - Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment					
	3.2.P.8.3	Stability - Stability Method					
	3.2.P.8.3	Stability - Stability Method Validation					
	3.2.P.8.3	Stability - Stability Report Primary					
	3.2.P.8.3	Stability - Forced Degradation					参考
3.2.A		Appendices					評価

第4部（非臨床試験報告書）							
添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.2							
4.2.1.2-1	2019N419130_00	Treatment of Isolated Naive Human Peripheral Blood Monocytes with Isis 505358 and Analysis of Human Cytokines	2014年7月～2014年8月	Isis Pharmaceuticals（米国）（現Ionis Pharmaceuticals）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	2019N419133_00	Treatment of HEK293XL Cells Overexpressing Human TLR9 with ISIS-505358 and Analysis of Human Chemokines	2014年8月	Isis Pharmaceuticals（米国）（現Ionis Pharmaceuticals）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-3	2021N491084_00	Evaluation of immune activation by bepirovirsen in human TLR8 knock-in mice	2021年7月～2022年10月	[redacted]（中国）、GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-4	2021N491808_02	In vitro assessment of bepirovirsen for activation of signaling through pattern recognition receptors ([redacted])	2020年7月～2022年10月（2024年3月及び2025年6月改訂）	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-5	2021N491821_00	In Vitro Assessment of Bepirovirsen's Immunostimulatory Effect in PBMCs From Healthy Human Donors	2020年1月～2024年6月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-6	2024N549296_00	Evaluating the Differential Immune Responses Induced by Various Antisense Oligonucleotide (ASO) Sequences In Vivo	2022年11月～2024年9月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-7	2024N551134_00	Investigating bepirovirsen-responsive cells using RNAscope and examining the effects of HBV infection on bepirovirsen-mediated responses using AAV-HBV in hTLR8 and WT littermate mice	2022年4月～2024年7月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-8	2022N521527_00	GSK5209540A and GSK5209542A : Determination of the affinity of labelled antisense oligonucleotides for human glycoprotein 6 by fluorescence polarisation	2022年3月～2022年12月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-9	2015N239606_00	Off-Target Gene Analysis for ISIS 505358	2014年8月～2014年9月	Isis Pharmaceuticals（米国）（現Ionis Pharmaceuticals）	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.2-10	2026N571157_00	Assessment of hybridization-dependent off-targets for bepirovirsen HBV ASO	2026年1月～2026年6月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.3							
4.2.1.3-1	2019N418251_00	ISIS 505358: Cardiovascular, Respiratory Parameters, and Body Temperature Effects in Conscious, Telemetered, Cynomolgus Monkeys	2013年2月～2014年2月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	2019N419057_00	Effects on Gross Behavioral and Physiological Status in CD-1 Mice Using the Irwin Test	2013年3月～2014年2月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	2022N503330_00	GSK3228836A: Effects on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected Human Embryonic Kidney Cells	2022年1月～2022年5月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1							
4.2.2.1-1	2014N212900_00	Partial Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 505358 in Cynomolgus Plasma	2014年8月～2014年11月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	2015N264978_00	Partial Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 505358 in Cynomolgus K2EDTA Plasma	2015年5月～2015年11月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	2015N267536_00	Validation of a Method for the Determination of GSK3389404 and GSK3228836 in Mouse Plasma by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	2015年12月～2017年9月	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	2018N385070_00	Validation of a Method for the Determination of GSK3389404 and GSK3228836 in Mouse Plasma by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) -Addendum to Final Validation Report 1	2015年12月～2018年10月	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-5	2019N419216_00	Qualification of an HPLC Method for the Determination of ISIS 505358 in Cynomolgus Monkey Tissue	2013年5月～2013年10月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	2019N419492_00	Validation of an HPLC Method for the Determination of ISIS 505358 in Mouse Tissue	2013年4月～2014年2月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	2019N419585_00	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 505358 in Monkey Plasma	2013年5月～2013年12月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	2020N450119_00	Validation of a Method for the Determination of GSK3228836 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2020年7月～2020年9月	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-9	2019N418875_00	Qualification of an HPLC Method for the Determination of ISIS 505358 in Rabbit Tissue	2014年6月～2014年7月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3							
4.2.2.3-1	2019N419183_01	In Vitro Evaluation of the Extent of Plasma Protein Binding of ISIS 505358 in Human, Monkey and Mouse Plasma by Ultrafiltration	2013年10月報告(2014年4月改訂)	Isis Pharmaceuticals, Inc.（米国）(現Ionis Pharmaceuticals)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	2020N447096_00	Preliminary Estimates of Human Liver and Kidney Concentrations for GSK3228836 using Single Species (Cyno) Allometry	2020年10月報告	GSK（英国）	海外	社内資料	参考

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3-3	2021N494839_02	Investigation into the Spatial Distribution of GSK3228836A in Crl:CD1 (ICR) Mouse Kidney and Liver Following Administration for 13 Weeks by Subcutaneous Injection (Weekly)	2022年12月報告（2023年12月及び2025年6月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-4	2022N522434_00	In vitro Evaluation of GSK3228836 as Inhibitor and Substrate of the human BCRP, P-gp and MRP2 ABC and MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 SLC Transporters	2022年11月～2023年2月	[redacted]（ハンガリー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-5	2024N562088_01	Applications of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modelling in Prediction of GSK3228836 (Bepirovirsen) plasma and tissue (liver and kidney) concentration-time profiles and PK parameters	2025年2月報告（2025年4月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4							
4.2.2.4-1	2022N522533_00	In vitro Evaluation of GSK3228836A as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 and UDP- Glucuronosyltransferase Enzymes in Suspended Cryopreserved Human Hepatocytes	2022年12月～2023年2月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	2022N522535_01	An In Vitro Evaluation of the Effects of GSK3228836 on the Induction of Cytochrome P450 1A2, 2B6 and 3A4 Enzymes in Cryopreserved Human Hepatocytes	2022年11月～2023年3月(2024年9月改訂)	GSK（米国）、[redacted]（ハンガリー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	2023N526136_01	Mechanistic Static Model-Based Evaluation of GSK3228836 as a Perpetrator of Cytochrome P450 Enzyme and Transporter Drug-Drug Interactions	2023年3月報告(2024年10月改訂)	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	2024N562723_00	The In Vitro Metabolism of GSK3228836A (Bepiroversen) in Mouse, Rabbit, Cynomolgus Monkey and Human Liver S9 Fractions	2024年1月～2024年12月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	2025N567431_00	Metabolite Profiling and Identification of GSK3228836 in Human Plasma of Subjects from China, Japan, and Rest of World (ROW)	2025年5月～2025年6月(2025年7月改訂)	[redacted]（中国）	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2							
4.2.3.2-1	2019N417087_00	A 13-Week Repeat Dose Toxicity Study of ISIS 505358 in Mice with a 13-Week Recovery	2013年2月～2014年2月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	2019N419097_01	A 26-Week Repeat Dose Toxicity Study of ISIS 505358 in Mice with a l3-Week Recovery	2013年12月～2015年6月 (2015年8月改訂)	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	2019N419364_01	A 39-Week Repeat Dose Toxicity Study of ISIS 505358 in Cynomolgus Monkeys with a 26-Week Recovery	2013年12月～2015年11月 (2017年6月改訂)	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	2019N406770_01	GSK3228836: 13-Week (Once Weekly) Subcutaneous Injection Pre carcinogenicity and Toxicity Bridging Study in CByB6F1 (Wild Type) Mice	2019年8月～2020年5月 (2020年7月改訂)	[redacted]（カナダ）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	2019N417078_00	13-Week Repeat Dose Toxicity Study of Isis 505358 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery	2013年2月～2014年3月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	2023N535316_01	GSK4421747A: 4-Week Intermittent Subcutaneous Investigative Tolerability Study in Male CD-1 Mice.	2023年7月～2024年4月 (2025年1月改訂)	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	2021N488385_01	GSK3228836A: 13 Week by Subcutaneous Injection (Weekly) Study in Crl:CD1 (ICR) Mice	2021年8月～2022年4月 (2024年3月改訂)	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.1							
4.2.3.3.1-1	2019N419080_00	Evaluation of Isis 505358 in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells for Induction of Chromosome Aberrations	2013年3月～ 2013年8月	[redacted] （韓国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	2019N419124_00	Evaluation of Isis 505358 in Bacterial Reverse Mutation Assay	2013年3月～ 2013年8月	[redacted] （韓国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2							
4.2.3.3.2-1	2019N419174_00	ISIS 505358 (GSK3228836): Mammalian Micronucleus Assay in Bone Marrow Erythrocytes Following Subcutaneous Injection in ICR Mice	2016年10月～ 2017年1月	[redacted] （韓国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1							
4.2.3.4.1-1	2021N489170_00	GSK3228836A: A 2-Year (Once Weekly) Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study in CD-1 Mice	2021年10月～ 2024年8月	[redacted] （カナダ）	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1							
4.2.3.5.1-1	2017N337889_00	A Combined Fertility and Developmental Toxicity Study of ISIS 505358 Administered by Subcutaneous Injection in CD-l Mice	2014年1月～ 2015年8月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.2							
4.2.3.5.2-1	2017N337852_00	A Dose-Range Finding Toxicity Study of ISIS 505358 in Pregnant New Zealand White Rabbits	2014年1月～2015年6月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	2017N337736_00	An Assessment of Effects of ISIS 505358 on Embryo- Fetal Development in New Zealand White Rabbits	2014年5月～2015年8月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3							
4.2.3.5.3-1	2023N530614_00	GSK3228836A: A Subcutaneous Injection Pre and Postnatal Development Study in Mice	2023年3月～2024年4月	[redacted]（カナダ）	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6							
4.2.3.7.6-1	2017N333876_00	[redacted]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study)	2017年7月～2017年9月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-2	2017N333878_00	[redacted]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2017年7月～2017年10月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-3	2017N333905_00	[redacted]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2017年7月～2017年10月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-4	2017N333913_00	[redacted]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2017年7月～2017年10月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-5	2017N333922_00	[redacted]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2017年7月～2017年10月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.6-6	2017N333925_00	[redacted]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study)	2017年7月～2017年11月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-7	2017N333926_00	[redacted]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2017年7月～2017年10月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-8	2017N333944_00	[redacted]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study)	2017年7月～2017年10月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-9	2017N337273_00	[redacted]: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli (screening study).	2017年8月～2019年1月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7							
4.2.3.7.7-1	2023N532925_01	GSK4421747: Evaluation of Cytokine Release in an In Vitro Mouse Splenocyte assay (Immunological Toxicology Study)	2023年6月～2024年3月(2024年7月改訂)	GSK（英国）	海外	社内資料	参考

4.3. 参考文献

第5部（臨床試験報告書）								
添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.2								
5.3.1.2-1	219239	A Phase 1, randomized, open-label, parallel group study to evaluate the relative bioavailability of subcutaneous bepirovirsen when delivered from a vial or prefilled syringe fitted with a safety syringe device in healthy adult participants	2023年10月～2024年5月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4								
5.3.1.4-1	2018N354873_00	Validation of a Method for the Determination of GSK3389404 and GSK3228836 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (1-1000 ng/mL)	2016年10月～2017年12月	Covance Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd.（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	2018N354873_01	Validation of a Method for the Determination of GSK3389404 and GSK3228836 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2020年4月～2021年10月	Labcorp Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd.（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	2019N404947_00	Validation of a Method for the Determination of GSK3389404 and GSK3228836 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (1-1000 ng/mL)	2018年9月～2019年4月	Covance Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd.（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	2023N545218_00	Cross Validation between Labcorp-Shanghai and Labcorp-Harrogate of a Bioanalytical Method for the Determination GSK3228836 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2023年10月～2024年1月	Labcorp Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd.（中国）	海外	社内資料	評価	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-5	2023N544702_01	Cross Validation between Labcorp-Harrogate and Labcorp-Shanghai of a Bioanalytical Method for the Determination GSK3228836 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2023年6月～2023年6月	Labcorp Early Development Laboratories Limited（英国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	2022N520217_00	Validation of Methods for the Determination of Entecavir, Tenofovir, Lamivudine and GSK3228836 in Human Plasma by LC/MS/MS Detection-Combination Stability Evaluation	2021年3月～2022年9月	Labcorp Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd.（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	2019N418874_00	Qualification of a Hybridization ELISA Method for the Determination of ISIS 505358 in Human Urine	2014年9月～2014年10月	Tandem Labs（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-8	2019N419491_00	Validation of a Hybridization ELISA Method for the Determination of lSlS 505358 in Human K2EDTA Plasma	2014年1月～2014年2月	Tandem Labs（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-9	2024N560732_01	Validation of a Method for the Determination of GSK3228836 in Human Plasma by LC with MS/MS Detection-	2024年4月～2024年5月 2025年3月～2025年4月	Labcorp Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd.（中国）	海外	社内資料	評価	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-10	2023N531482_00	Method Transfer for the Determination of GSK3228836 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2023年3月～2023年3月	Labcorp Early Development Laboratories Limited（英国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-11	2023N531482_01	Method Transfer for the Determination of GSK3228836 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2024年9月～2025年3月	Labcorp Early Development Laboratories Limited（英国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-12	2022N497569_00	Validation of a Method for Determination PEGASYS in Human Serum using Electrochemiluminescence (ECL)	2021年9月～2021年12月	Labcorp Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd.（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-13	2023N532632_01	Validation of a Method for Determination PEGASYS in Human Serum using Electrochemiluminescence (ECL) (Addendum 01)	2022年12月～2023年3月	Labcorp Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd.（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-14	2022N502219_01	The Validation of a Method for the Determination of Anti-GSK3228836 Antibodies in Human Serum using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	2024年5月～2024年6月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-15	2025N565779_00	Validation of an Immunoassay for Detection, Confirmation and Titration of Anti-GSK3228836 Antibodies in Human serum using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	2025年2月～2025年4月	Labcorp Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd.（中国）	海外	社内資料	評価	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.1								
5.3.3.1-1	213725	A Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of ISIS 505358 (an Inhibitor of Hepatitis B Virus Surface Antigen) in Healthy Volunteers	2013年11月～2014年8月	Isis Pharmaceuticals（米国）（現Ionis Pharmaceuticals）	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.3								
5.3.3.3-1	205871	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GSK3228836 in Adults with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Participants (B- Assured)	2021年9月～2022年5月	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4								
5.3.3.4-1	TMF-14870467	Evaluation of the Effect of Bepirovirsen on the Pharmacokinetics of Entecavir and Tenofovir	－	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5								
5.3.3.5-1	TMF-22893862	Population Pharmacokinetic Analysis for Bepirovirsen (GSK3228836) in Healthy Participants and Participants with Chronic Hepatitis B Infection (Phase 1-3 Cross Study Analysis)	－	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-2	TMF-14928069	Population Pharmacokinetic Analyses for Bepirovirsen (GSK3228836) in Healthy Participants and Participants with Chronic Hepatitis B Infection (Phase 1 and Phase 2)	－	GSK	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.4.2								
5.3.4.2-1	205695	Clinical Study Report: A Phase 2, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ISIS 505358 in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection	2017年2月～2019年12月	Ionis Pharmaceuticals, Inc.（米国）	海外	社内資料	評価	有
5.3.4.2-2	TMF-14928609	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses for Bepirovirsen (GSK3228836) in Participants with Chronic Hepatitis B Virus Infection (Phase 2)	-	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2-3	TMF-22893867	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses for Bepirovirsen (GSK3228836) in Participants with Chronic Hepatitis B Virus Infection (Phase 2-3 cross-study analysis)	－	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.1								
5.3.5.1-1	202009	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study to Assess the Efficacy and Safety of Treatment with bepirovirsen in Nucleos(t)ide Analogue treated Participants with Chronic Hepatitis B Virus (B-Well 1)	2022年12月～実施中	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	219288	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study to Assess the Efficacy and Safety of Treatment with bepirovirsen in Nucleos(t)ide Analogue treated Participants with Chronic Hepatitis B Virus (B-Well 2)	2022年12月～実施中	GSK	海外	社内資料	評価	有

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-3	209668	Phase 2b multi-center, randomised, partial-blind parallel cohort study to assess the efficacy and safety of treatment with bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus (B-Clear)	2020年7月～2022年3月	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-4	209348	A Phase IIb Multi-Center, Randomised, Open Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sequential Treatment with GSK3228836 followed by Pegylated Interferon Alpha 2a in Participants with Chronic Hepatitis B Virus (B-Together)	2021年 1月～2023年 2月	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2								
5.3.5.2-1	206882	A prospective, multi-centre study (B-Sure) to evaluate long-term durability of treatment response in chronic hepatitis B participants with and without nucleos(t)ide therapy who have participated in a previous bepirovirsen treatment study	2021年12月～実施中	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	212602	B-Fine: An open label, single arm study to mechanistically interrogate the therapeutic effect of GSK3228836 in patients with Chronic Hepatitis B via intrahepatic immunophenotyping	2020年10月～2023年11月	GSK	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.3								
5.3.5.3-1	RPS-CLIN-187005	Integrated Summary of Safety	-	-	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3-2	RPS-CLIN-191978	Integrated Summary of Immunogencity		-	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3-3	-	Integrated Summary of Efficacy	-	-	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3-4	RPS-CLIN-184964	Project Data Analysis Plan for Integrated Analyses of Safety and Efficacy for Bepirovirsen in Nucleos(t)ide Analogue treated Participants with Chronic Hepatitis B Virus Infection	-	-	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.4								
5.3.5.4-1	205873	A Phase 1, Randomized, Double-Blinded, Placebo- Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Bepirovirsen on Cardiac Conduction as Assessed by 12-lead Electrocardiogram in Healthy Volunteers	2024年7月～2025年4月	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4-2	217023	A phase 2, single-blinded, randomised, controlled multi-country study to evaluate the safety, reactogenicity, efficacy and immune response following sequential treatment with an anti-sense oligonucleotide (ASO) against chronic Hepatitis B (CHB) followed by chronic Hepatitis B targeted immunotherapy (CHB-TI) in CHB patients receiving nucleos(t)ide analogue (NA) therapy	2022年3月～2025年8月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-3	RPS-CLIN-161745	PGx analysis for study 212602 (B-Fine): An open label, single arm study to mechanistically interrogate the therapeutic effect of bepirovirsen in patients with Chronic Hepatitis B via intrahepatic immunophenotyping	2020年10月～2023年11月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-4	RPS-CLIN-168313	Amendment to PGx analysis for study 205695: A Phase 2, Double- Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ISIS 505358 (GSK3228836) in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection	2017年2月～2019年12月	Ionis Pharmaceuticals, Inc.（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-5	RPS-CLIN-162440	Amendment to PGx analysis for study 209668: Phase IIb Multi-Center, Randomised, Partial-Blind Parallel Cohort Study to Assess the Efficacy and Safety of Treatment with bepirovirsen in Participants with Chronic Hepatitis B Virus (B-Clear)	2020年7月～2022年3月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-6	RPS-CLIN-154070	Pharmacogenomics analysis for study 209348: Phase IIb Multi-Center, Randomised, Open Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sequential Treatment with bepirovirsen followed by Pegylated Interferon Alpha 2a in Participants with Chronic Hepatitis B Virus (B-Together)	2021年 1月～2023年 2月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-7	RPS-CLIN-177449	PGx analysis for study 206882: A prospective, multi centre study (B-Sure) to evaluate long term durability of treatment response in chronic hepatitis B participants with and without nucleos(t)ide therapy who have participated in a previous bepirovirsen treatment study	2021年12月～実施中	GSK	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-8	2015N239571_00	HBV BINDING SITE ANALYSIS FOR ISIS 505358	2014年8月	Isis Pharmaceuticals（米国）（現Ionis Pharmaceuticals）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-9	2019N418516_00	IN VIVO DOSE RESPONSE EVALUATION OF ISIS 505358 AND CO-THERAPY WITH ENTECAVIR IN HBV TRANSGENIC MICE	2013年1月～2014年10月	Utah State University（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-10	2019N419019_00	IN VIVO REDUCTION OF SERUM HBV ANTIGENS BY ADMINISTRATION OF ISIS 505358 TO HBV TRANSGENIC MICE	2013年6月～2014年10月	Scripps Research Institute（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-11	2019N419724_00	IDENTIFICATION AND IN VITRO ANTI-HEPATITIS B VIRUS ACTIVITY OF ISIS 505358 IN HEPG2.2.15 CELLS	2010年8月～2015年1月	Isis Pharmaceuticals（米国）（現Ionis Pharmaceuticals）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-12	2019N419632_00	Combination Treatment of ISIS505358 with Entecavir and Tenofovir in HepG2.2.15 Cells	2014年10月～2015年1月	Isis Pharmaceuticals（米国）（現Ionis Pharmaceuticals）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-13	2021N491812_00	Studying the anti-HBV Activity of Bepirovirsen with the HBV RNA Launch System	2021年3月～2023年4月	The Rockefeller University（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-14	2023N540221_01	Nonclinical Phenotypic Evaluation of HBV Variants That Contain Single Nucleotide Polymorphisms in the Bepirovirsen Binding Site	2023年8月～2024年7月（2025年6月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-15	2024N561961_00	Updated sequence conservation analysis of the bepirovirsen binding site	2024年11月～2025年2月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-16	2025N565074_00	Antiviral Effect of Bepirovirsen on HBV HBx Function in HBV Infected Primary Human Hepatocytes	2025年1月～2025年5月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-17	RPS-CLIN-187210	PGx analysis for study 202009: Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study to Assess the Efficacy and Safety of Treatment with Bepirovirsen in Nucleos(t)ide Analogue treated Participants with Chronic Hepatitis B Virus Infection (B-Well 1)	2022年12月～実施中	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-18	RPS-CLIN-179759	PGx analysis for study 219288: Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study to Assess the Efficacy and Safety of Treatment with Bepirovirsen in Nucleos(t)ide Analogue treated Participants with Chronic Hepatitis B Virus Infection (B-Well 2)	2022年12月～実施中	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-19	RPS-CLIN-176449	Retrospective analysis of association between B-Clear clinical response and assessment of HBsAg and HBcrAg with iTACT assays	2020年7月～2022年3月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-20	RPS-CLIN-141639	A Phase IIb Multi-Center, Randomised, Open Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sequential Treatment with GSK3228836 followed by Pegylated Interferon Alpha 2a in Participants with Chronic Hepatitis B Virus (B-Together) (Biomarker Report)	2021年1月～2023年2月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-21	RPS-CLIN-168312	B-Clear Clinical Biomarker Report Amendment 1: Phase 2b multi center, randomised, partial blind parallel cohort study to assess the efficacy and safety of treatment with bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus (B-Clear)	2020年7月～2022年3月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-22	RPS-CLIN-159360	Clinical Biomarker Report: B-Fine: An open label, single arm study to mechanistically interrogate the therapeutic effect of GSK3228836 in patients with Chronic Hepatitis B via intrahepatic immunophenotyping	2020年10月～2023年11月	GSK	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-23	RPS-CLIN-168311	CS3 Clinical Biomarker Report Amendment 1: A Phase 2, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ISIS 505358 in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection (CS3) (GSK Study 205695, NCT02981602)	2017年2月～2019年12月	Ionis Pharmaceuticals, Inc.（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-24	RPS-CLIN-170217	Study 219239 Clinical Biomarker Report: A Phase 1, randomized, open-label, parallel group study to evaluate the relative bioavailability of subcutaneous bepirovirsen when delivered from a vial or prefilled syringe fitted with a safety syringe device in healthy adult participants (PFS SSD)	2023年10月～2024年5月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-25	RPS-CLIN-177251	Study 205873 Clinical Biomarker Report: A Phase 1 randomized trial that evaluates the effect of bepirovirsen on cardiac conduction (corrected QT interval, QTc) in healthy adult participants	2024年7月～2025年4月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-26	RPS-CLIN-159361	Exploratory biomarker analysis (cytokine and IgM) in participants meeting DIVI or eGFR criteria for hold or permanent discontinuation in the B-Clear study	2020年7月～2022年3月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-27	RPS-CLIN-171143	Pharmacogenetics assessment of TLR8 variants with respect to DIVI in 209668 (B-Clear): a Phase 2b multi center, randomised, partial blind parallel cohort study to assess the efficacy and safety of treatment with bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus	2020年7月～2022年3月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-28	218309	A Phase 2b, multi-centre, randomized, partially placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety and efficacy of sequential therapy with daplusiran/tomligisiran followed by bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus on background nucleos(t)ide analogue therapy (B-United) *An Interim Report (bepirovirsen self-administration safety) for Phase 2b study B-United.	2024年11月～実施中	GSK	海外	社内資料	参考	無

5.4. 参考文献

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第3部のうち、以下の項目
3.2.R 各極の要求資料

第4部のうち、以下の項目
4.2.1.1 効力を裏付ける試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.2 吸収
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性検査
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

第5部のうち、以下の項目
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書