2.2. 緒言

ベピロビルセンナトリウム（ベピロビルセン）は、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]。

機能的治癒（FC）は、HBV 持続感染に対するすべての治療［核酸アナログ（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]。

ベピロビルセンは、あらかじめ定められた治療期間で 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。

参考文献

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.

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.

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.