2.5 臨床に関する概括評価

目次

略号等一覧 3
1. 製品開発の根拠 5
1.1. HBV 持続感染の特性 5
1.2. HBV 持続感染の既存治療と本剤の位置づけ 6
1.3. 本申請における効能又は効果、用法及び用量 8
1.4. 臨床試験 8
1.4.1. 主要な第 3 相 B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の概略 9
1.5. 規制当局によるガイダンス・助言 10
1.6. 治験の倫理的実施・GCP 遵守 10
2. 生物薬剤学に関する概括評価 10
3. 臨床薬理に関する概括評価 11
3.1. 緒言 11
3.2. ベピロビルセンの PK 11
3.3. 内因性及び外因性要因 13
3.4. 作用機序 14
3.5. PK-PD 関係及び用量調整 15
3.5.1. PopPK-PD 解析 15
3.5.2. QTc への影響 15
3.5.3. 用量調整 16
3.6. 臨床薬理の結論 16
4. 有効性の概括評価 17
4.1. FC 評価（B-Well 試験） 17
4.1.1. 有効性評価項目及び統計学的考察 17
4.2. B-Well 試験の有効性結果 18
4.2.1. 有効性解析対象集団 18
4.2.2. 人口統計学的特性及びベースラインの特性（B-Well 試験） 18
4.2.3. FC 19
4.2.4. 持続的な HBV DNA の抑制 21
4.2.5. FC に関連するベースライン変数 21
4.2.6. ALT 増加と FC との関連 22

4.2.7. HBs 抗原量減少及び FC 達成との関係 24
4.2.8. ウイルス学的バイオマーカーに対するベピロビルセン投与の影響 25
4.2.9. FC 未達例における HBs 抗原の有益な変化 26
4.2.10. ウイルス耐性評価 26
4.3. 奏効の長期持続性評価 27
4.3.1. FC の持続性評価における人口統計学的特性及びベースラインの特性 27
4.3.2. FC の長期持続性評価の結果 27
4.4. 日本人集団の結果 30
4.5. 有効性の結果の考察 30
5. 安全性の概括評価 33
5.1. ヒトにおける安全性に関する非臨床データ 33
5.2. 安全性解析対象集団 33
5.3. 安全性データの記載方法 34
5.4. 外部委員会 35
5.5. 治験薬曝露 35
5.6. 有害事象 35
5.6.1. 有害事象の概要 35
5.7. その他の重要な有害事象 36
5.7.1. 特に注目すべき有害事象 36
5.7.2. 重篤な有害事象 45
5.7.3. 妊娠 45
5.8. その他の臨床検査所見 45
5.9. ベピロビルセン投与期間終了後の安全性 46
5.10. 副作用の予防、軽減及び管理の方法 46
5.11. 日本人集団の結果 46
5.11.1. 自己投与時の安全性 47
5.12. 安全性の結果の考察 47
6. ベネフィットとリスクに関する結論 51
7. 参考文献 53
8. 付録 58

略号等一覧

略号	定義（英語）	定義（日本語）
2'-MOE	2'-*O*-methoxy ethyl	2'-*O*-メトキシエチル
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASO	Antisense oligonucleotide	アンチセンスオリゴヌクレオチド
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC(0-tau)	Area under the concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
C3	Complement factor C3	補体因子 C3
CDE	China Centre for Drug Evaluation	中国医薬品評価センター
CHB	Chronic hepatitis B	B 型肝炎ウイルス持続感染
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CMC	Chemistry, manufacturing, and control	化学、製造及び管理
C-QTcF	Concentration-QTcF	濃度-QTcF
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAIDS	Division of AIDS	－
DIKI	Drug-induced kidney injury	薬剤性腎障害
DILI	Drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
DIVI	Drug-induced vascular injury	薬剤性血管損傷
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DUREFF	Long-term durability of efficacy analysis set	－
EC50	Half maximal effective concentration	最大作用の 50%に達する濃度
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FC	Functional cure	機能的治癒
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GSK	GlaxoSmithKline	グラクソ・スミスクライン
HBcrAg	HBV core related antigen	HBV コア関連抗原／HBcr 抗原
HBeAg	HBV e-antigen	HBV e 抗原／HBe 抗原
HBsAg	HBV surface antigen	HBV 表面抗原／HBs 抗原
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HBx	HBV x protein	HBV X タンパク質
HCC	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議

略号	定義（英語）	定義（日本語）
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IgA	Immunoglobin A	免疫グロブリン A
INR	International normalized ratio	国際標準比
ISS	Integrated safety summary	－
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Affairs	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NA	Nucleos(t)ide analogue	核酸アナログ
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PegIFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PDAP	Project data analysis plan	－
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PopPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia’s QT correction formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RNase H	Ribonuclease H	リボヌクレアーゼ H
ROC	Receiver operating characteristic	－
SNP	Single nucleotide polymorphisms	一塩基多型
SOC	System organ class	器官別大分類
SSD	Safety syringe device	安全装置付シリンジ
t1/2	Terminal elimination half-life period	終末相の消失半減期
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
TLR	Toll like receptor	Toll 様受容体
tmax	Time of maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TND	Target not detected	標的不検出
uACR	Urine albumin to creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VSR	virology study report	臨床ウイルス学的解析報告書

1. 製品開発の根拠

本剤であるベピロビルセンナトリウム（以下、ベピロビルセン又はGSK3228836と略す）は、キメラ型2'-MOE修飾ホスホロチオエートASOであり、プレゲノムRNAを含むすべてのHBV mRNAを標的とし、RNase Hによる分解を介して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。HBs抗原等のHBVウイルス抗原は、宿主の免疫機能を抑制し、HBV特異的な獲得免疫における免疫不応答及びT細胞の免疫疲労を促進する[Thimme, 2024]。ベピロビルセンは抗ウイルス作用に加えて、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NA治療とは異なり、あらかじめ定められた治療期間で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（<LLOQ）が24週間持続した状態と定義されている[Ghany, 2023]。

本m2.5では、NAによる治療中でベースラインのHBs抗原量≤3000 IU/mLの肝硬変のないHBV持続感染患者において、治療目標（持続的なFC）を達成したベピロビルセンの良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けるエビデンスを示す。

1.1. HBV持続感染の特性

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持続感染は、有効な予防ワクチンが存在するにもかかわらず、全世界では毎年120万人が新たに感染していると推定される[WHO, 2024]。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]。

1.2. HBV 持続感染の既存治療と本剤の位置づけ

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。

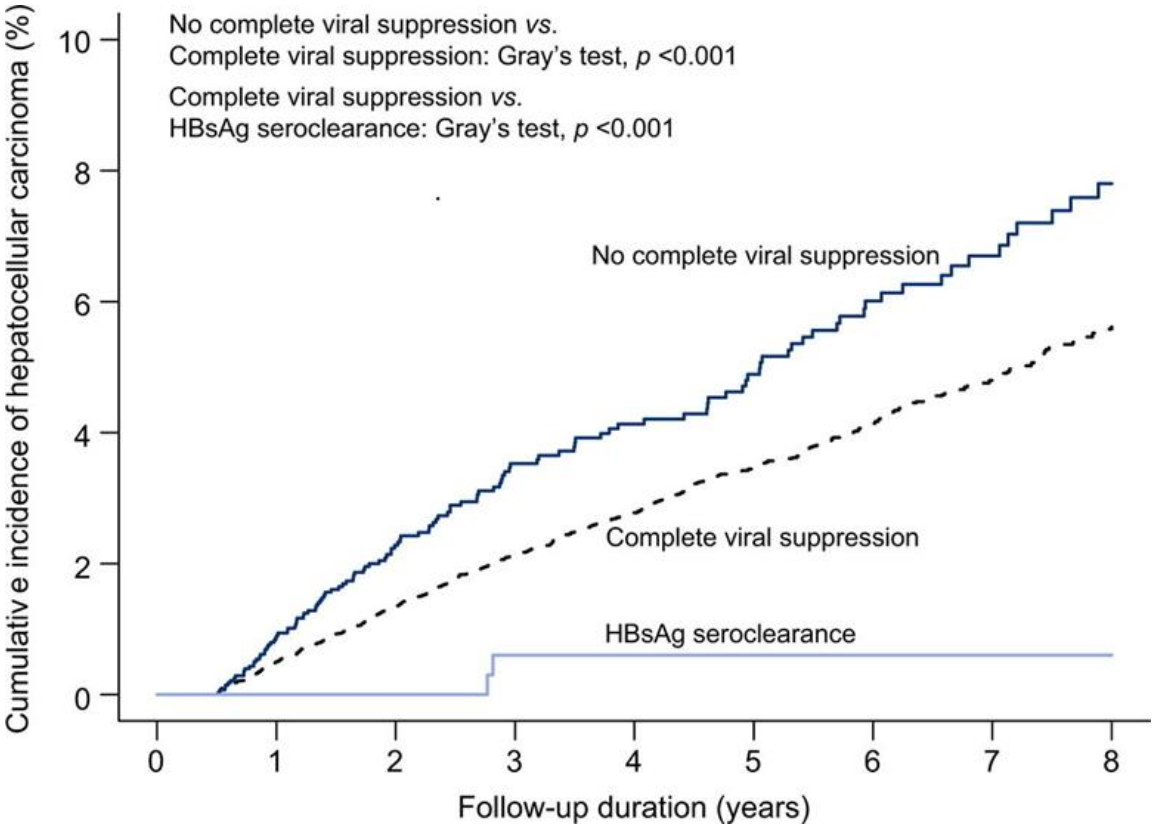
現在、NA 治療が HBV 持続感染の標準治療とされている[EASL, 2017; Shiha, 2017; Terrault, 2018]。日本では現在 4 種類の NA 治療が可能であり、第一選択はエンテカビル水和物、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 3 種類である[JSH, 2026]。NA 治療は HBV 複製サイクルを阻害することにより感染性ウイルスの産生を効果的に抑制するが、長期投与が必要であり、投与中止後に再発することが多い[Papatheodoridis, 2016; JSH, 2022; Gish, 2025]。PegIFN は HBV 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。

NA 治療は HBV の複製を効果的に阻害するものの、ウイルスタンパク質（HBs 抗原等）の産生は継続しており、これが免疫機能不全及び HBV 感染の慢性化に寄与していると考えられている[Zhao, 2021]。具体的には、HBs 抗原が自然免疫経路を抑制し[Ouaguia, 2019]、T 細胞及び B 細胞の獲得免疫応答を疲弊に導き[Thimme, 2024; Yu, 2007]、免疫寛容を促進する調節性免疫応答を助長することで[Iannacone, 2022]、免疫機能不全及び HBV 感染の持続に寄与するとされている。

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]（図 1）。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。

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]。

図 1　　NA 治療を受けた HBV 持続感染患者での HCC 発症割合



Source: [Yip, 2019]

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]。

FC は限られた治療期間の新規治療法開発の評価項目として推奨されており、HBs 抗原の陰性化（検出下限 0.05 IU/mL の従来の HBs 抗原検出法に基づく）及び HBV DNA の抑制（<LLOQ）がすべての HBV 持続感染治療薬投与終了後 6 ヵ月以上持続することと定義される[Lok, 2020; Wong, 2021; FDA, 2022; Ghany, 2023]。より高い FC 達成割合を得るには、免疫刺激作用の有無を問わず、HBV DNA 複製阻害及び HBs 抗原量減少が必要であると考えられる[Wong, 2021]。

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]。

1.3. 本申請における効能又は効果、用法及び用量

主要な第 3 相試験の有効性の結果を精査し、ベピロビルセン治療のベネフィット・リスクを検討した結果、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とおりである。

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。

ベピロビルセンは、安全装置付プレフィルドシリンジ（PFS SSD）に装着した皮下注射剤として投与する。本申請で推奨する用法及び用量を用い主要な第 3 相試験を実施した。なお、特に記載のない限り、臨床試験ではベピロビルセンナトリウムとして投与した。投与量及び分析対象物質の濃度は親化合物のベピロビルセンを示す。

1.4. 臨床試験

本申請は、完了した 9 つの臨床試験及び実施中の 4 つの臨床試験データから妥当性が裏付けられた。このうち日本からは 6 試験に参加した。本申請で用いた臨床試験を表 7 に示す。

ベピロビルセンのリスク・ベネフィットプロファイルは、主に 2 つの主要な第 3 相 202009 試験（B-Well 1）（N=981）及び 219288 試験（B-Well 2）（N=857）から得られた。B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の試験デザインを Section 1.4.1 に、主な有効性評価項目を Section 4.1.1.1 に示す。また、B-Well 試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）及び長期追跡調査試験である 206882 試験（B-Sure）から得られた FC の持続性データからも本申請は支持される。B-Sure 試験の試験デザインは m2.7.3, Section 1.5.1 に示す。

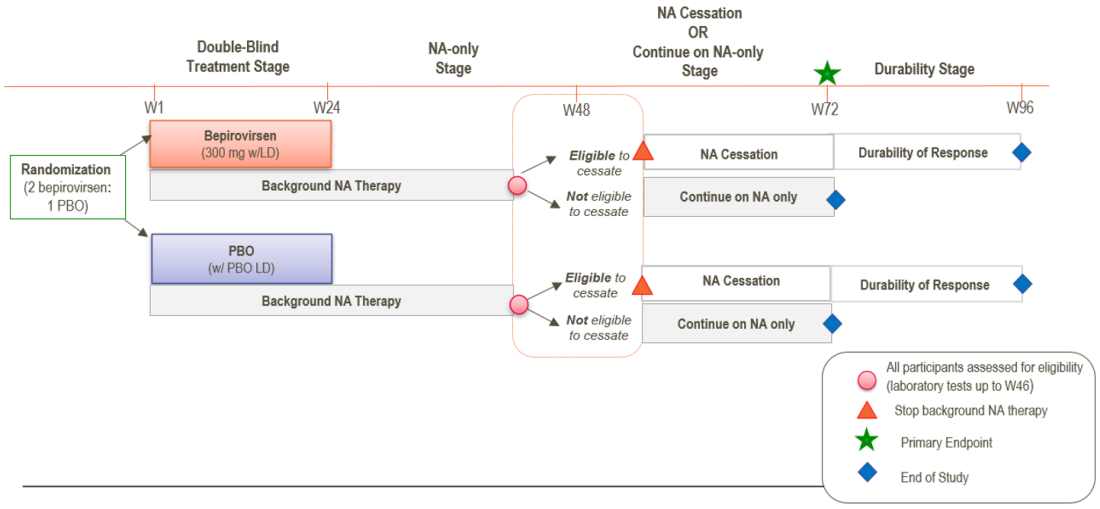
日本人集団での有効性及び安全性結果は、それぞれ m2.7.3 補遺及び m2.7.4 補遺に示す。

1.4.1. 主要な第 3 相 B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の概略

B-Well 試験は、試験登録まで 6 ヵ月以上安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象にベピロビルセンを 24 週間投与した時の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本試験の主要目的は、NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の肝硬変のない 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（負荷投与を含む）した時の治療効果（FC 達成）を評価することであった。

試験デザインを図 2 に示す。

図 2 治験デザインの概要：B-Well 試験



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

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 Protocol Amendment 3, Figure 1, m5.3.5.1, B-Well 2 Protocol Amendment 3, Figure 1.
Note: To be eligible for NA cessation, participants must have met several pre-defined criteria including HBsAg loss (not detected) and HBV DNA <LLOQ from the end of bepirovirsen/placebo treatment and sustained until Week 46 in the absence of rescue medication. Randomization in the B-Well studies was stratified based on HBsAg level (HBsAg >100 IU/mL to ≤1000 IU/mL or >1000 IU/mL to ≤3000 IU/mL) at Screening.

1.4.1.1. B-Well 試験の患者集団

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の組入れ基準は同一であった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR 及び m5.3.5.1, B-Well 2 CSR）。B-Well 1 試験では 26 ヵ国 159 施設で 981 例が、B-Well 2 試験

では 26 ヵ国 156 施設で 857 例が組み入れられた。主要な選択基準及び除外基準を m2.7.3, Section 1.4.2 に示す。

組入れ基準（HBs 抗原）の設定根拠

第 2b 相 B-Clear 試験及び PopPK／PD モデルに基づくシミュレーション（Section 3.5）により、ベースラインの HBs 抗原量が低いほど良好な治療効果が予測され、ROC 解析の結果、ベースラインの HBs 抗原量約 3000 IU/mL（3.5 log10 IU/mL）が奏効を予測するための最適なカットポイントであると考えられた（m5.3.5.1, B-Clear, CSR）。自然経過で HBs 抗原が陰性化する可能性のある被験者を B-Well 試験から確実に除外するために HBs 抗原量のカットオフ値を 100 IU/mL 以上とした。

1.5. 規制当局によるガイダンス・助言

ベピロビルセンの開発計画は、各規制当局（FDA、EMA、CDE、PMDA）と協議し、第 3 相試験のデザイン及び解析内容について合意を得ている。

以下に、主な試験デザインに関する規制当局からの助言を示す。

- 対象集団：FDA は[redacted]を推奨したため、主要な第 3 相試験では[redacted]実施した。
- 安全性データベース：FDA は[redacted]するよう強く推奨した。そのため、[redacted]実施した。

PMDA とは医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を実施した上で、第 3 相試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）に日本からも参画することとした。

また、米国では Fast track（2024 年 2 月）及び Breakthrough Therapy（202[redacted] 年 [redacted] 月）、中国では Breakthrough Therapy（2021 年 8 月）、日本では先駆的医薬品（2024 年 8 月）に指定されている。

1.6. 治験の倫理的実施・GCP 遵守

すべての臨床試験は GCP に適合する標準手順書に従い、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもとに実施された。また、各被験者からインフォームド・コンセントを得て、試験実施時のヘルシンキ宣言に従い実施された。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学試験 1 試験（219239 試験）から得られた PK データは、CMC 及び生体試料中薬物濃度分析法のデータとともに、本申請におけるベピロビルセンの生物薬剤学的評価及び

以下の結論の根拠となっている。製剤開発の詳細を m3.2.P.2 に、本試験の詳細を m2.7.1 に示す。

主要な第 3 相試験に用いたベピロビルセン 150 mg/mL 注射液は、ベピロビルセン 150 mg/mL を含む注射用水を酸及び／又は塩基で [redacted] に調整した無菌製剤である。ベピロビルセンの臨床用量は 300 mg であるため、本注射液製剤（1 mL）を 2 回投与する必要がある。

市販予定製剤は形態が異なるが、処方は第 3 相試験用製剤と同一である。第 3 相試験用製剤はバイアル製剤だが、市販予定製剤は注射針保護装置付き SSD に PFS を組み込んだコンビネーション製品（PFS SSD）である。

相対的バイオアベイラビリティ試験の結果に基づき、ベピロビルセンの曝露量及び安全性プロファイルはバイアル投与と PFS SSD 投与で同程度であることが示された（m2.7.1, Section 2.2 及び m2.7.4, Section 1.1.1.1.7 の 219239 試験の結果を参照）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1. 緒言

ベピロビルセンの臨床薬理を計 10 試験の臨床試験のデータ、並びに試験を併合した PopPK 及び PopPK-PD 解析に基づいて特徴づける。臨床試験 10 試験の内訳は以下の通りである。これらの試験の詳細を表 7 に示す。

- 第 1 相試験 4 試験：単回及び反復投与試験（213725 試験）、相対的バイオアベイラビリティ試験（219239 試験）、肝機能低下者の PK 試験（B-Assured 試験）及び QTcF 評価試験（205873 試験）
- 第 2 相試験 4 試験：HBV 持続感染患者を対象とした試験（205695 試験、B-Fine 試験、B-Clear 試験及び B-Together 試験）
- 第 3 相試験 2 試験：HBV 持続感染患者を対象とした試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）

ベピロビルセンの臨床薬理の概要を以下に示し、実施した試験の重要な所見について考察する。詳細は m2.7.2 に記載する。

3.2. ベピロビルセンの PK

ベピロビルセンの PK プロファイルは、同クラスの他の ASO と一貫している[Geary, 2009]。皮下投与後、血漿中濃度は多相的に速やかに低下し、ベピロビルセンが血漿から組織へ移行する速やかな分布相と、その後の組織内のエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによって代謝される緩徐な終末消失相を特徴とする。緩徐な終末消失相は、血漿中濃度及び組織中濃度が平衡状態にあることを反映するものである[Geary, 2015]。ベピロビルセンの主な PK 特性を表 1 に要約し、詳細は m2.7.2, Section 3.1 に示す。

表 1　ベピロビルセンの PK 特性の要約

パラメータ／特性		ベピロビルセンの PK 特性
全般的な PK 特性	ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間皮下投与した時の曝露量（平均値）	Cmax,ss: 9.14 µg/mL AUC(0-tau),ss: 102 h*µg/mL Ctrough,ss: 0.0222 µg/mL （m5.3.3.5, Ph3 PopPK Report）
	HBV 持続感染患者と健康被験者の PK の比較	PopPK 解析において HBV 持続感染は有意な共変量として特定されなかった（m5.3.3.5, Ph3 PopPK Report）。
	用量比例性	ベピロビルセンを反復投与した時、ベピロビルセンの Cmax 及び AUC(0-tau)は用量 150～300 mg の範囲で用量比例的に増加した。Day 22 の Cmax 及び AUC(0-tau)と用量との関係を評価した結果、傾きの推定値（90% CI）は、Cmax で 1.216（0.743, 1.689）、AUC(0-tau)で 1.296（0.996, 1.596）であった（m5.3.4.2, 205695 試験 CSR）。
	蓄積	Cmax 及び AUC(0-24)の幾何平均値の、6 回反復投与後の初回投与後に対する比率はそれぞれ 0.91 及び 0.89 であった（m5.3.4.2, 205695 試験 CSR）。Cmax 及び AUC の値から、負荷投与後に血漿中ベピロビルセンの蓄積が認められないことが示唆された。
	時間依存性	時間依存的な PK は認められなかった。ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与した時の各来院時点の Ctrough の平均値は、0.020～0.032 µg/mL の範囲であった（m5.3.5.1, B-Clear 試験 CSR）
	定常状態到達時間	ベピロビルセン 300 mg の週 1 回投与に加え、Day 4 及び 11 に負荷投与を実施した時、血漿中ベピロビルセン濃度は Day 8 までに定常状態に達した（m5.3.5.1, B-Clear 試験 CSR Figure 104.4; m5.3.5.2, B-Fine 試験 CSR Figure 4.3）。
吸収	絶対的バイオアベイラビリティ	ベピロビルセンの絶対的バイオアベイラビリティは評価されていない。
	tmax（中央値、範囲）	3 時間（2～5 時間）［B-Clear 試験の On-NA コホート第 1 治療群（300 mg を週 1 回 24 週間皮下投与）の NCA］
	食事の影響	皮下投与されるため、該当しない。
分布	分布容積	70.9 L（m5.3.3.5, Ph3 PopPK Report）
	血漿蛋白結合率	ヒトでの血漿蛋白結合率は≥95%であった（m2.6.4, Section 3.2.1）。
	組織分布	ホスホロチオエート ASO は、中枢神経系を除くほとんどの組織に広く分布し、肝臓及び腎臓で高濃度になることが知られている[Yu, 2007; Geary, 2015]。細胞への取り込みは主にエンドサイトーシスを介して行われる。マウス及びカニクイザルを用いて肝臓及び腎臓中ベピロビルセン濃度を定量した試験から、ベピロビルセンは他の ASO と同様に広範な組織分布を示すことが確認された（m2.6.4, Section 3.3）。
代謝	代謝経路	非臨床試験から、ベピロビルセンの代謝経路は、同じ構造を有する他の ASO の代謝プロファイルと一致することが示された[Geary, 2015]。
排泄	排泄経路	他の ASO を対象とした試験、並びにカニクイザルを用いて肝臓及び腎皮質組織でのベピロビルセン代謝物を定量した試験から、ベピロビルセンは組織内で代謝され、短鎖オリゴヌクレオ

パラメータ／特性		ベピロビルセンの PK 特性
		チドとなって腎臓から排泄されると考えられる[Geary, 2015]（m2.6.4, Section 5）。投与後 24 時間以内のベピロビルセン未変化体の尿中排泄率は、投与量の 2%未満であった（m5.3.3.1, 213725 試験 CSR）。
	血漿中 t1/2（中央値）	29 日（m5.3.5.1, B-Clear 試験 CSR）
	総クリアランス（CL/F）	CL/F の代表値は 2.99 L/hr である（m5.3.3.5, Ph3 PopPK Report）。

3.3. 内因性及び外因性要因

内因性及び外因性要因に基づく PK 特性の要約をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

表 2　内因性要因に基づくベピロビルセンの PK 特性

内因性要因	ベピロビルセンの PK 特性
年齢 (m2.7.2, Section 3.3.1)	• PopPK 及び PopPK-PD 解析の結果、年齢は臨床的に意味のある共変量ではなかったため、年齢に基づく用量調整は不要である。 • 18 歳未満の患者に対するベピロビルセンの安全性及び有効性は評価されていない。
体重 (m2.7.2, Section 3.3.2)	• 体重は、CL/F 及び V2/F に対する有意な共変量であった。 • PopPK-PD 解析の結果、体重に応じたベピロビルセンの曝露量の変動は、臨床的に意味があるものではないと考えられる。 • 患者の体重に基づく用量調整は不要である。
人種／民族 (m2.7.2, Section 3.3.4)	• PopPK 解析の結果、人種及び民族は、ベピロビルセンの曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼす共変量ではなかった。 • いずれの人種又は民族の部分集団に対しても用量調整は不要である。
性別 (m2.7.2, Section 3.3.5)	• 性別はベピロビルセンの PK に影響を及ぼさず、性別に基づく用量調整は不要である。
腎機能障害 (m2.7.2, Section 3.3.6)	• PopPK 解析の結果、軽度腎機能低下は共変量として特定されなかった。したがって、軽度腎機能障害を有する HBV 持続感染患者での用量調整は不要である。 • 中等度又は重度腎機能低下者（eGFR が 15～60 未満 mL/min/1.73m^2）のデータは限られている。
肝機能障害 (m2.7.2, Section 3.3.7)	• HBV 持続感染を有さない中等度肝機能低下者の血漿中ベピロビルセンの Cmax 及び AUC は、肝機能正常者と比較して約 30%小さかった。 • 肝硬変（Child-Pugh 分類 A、B 又は C）を有する HBV 持続感染患者にベピロビルセンを投与した試験はなく、これらの患者へのベピロビルセンの投与は禁忌である。
免疫原性 (m2.7.2, Section 3.3.3, Section 4.1.A, m5.3.5.3, ISI, Section 4.2.5, Section 4.2.6)	• PopPK 解析において、ADA の有無は CL/F に影響を及ぼす共変量であった。 • [redacted]。 • ベピロビルセン投与後の ADA の発現は、ベピロビルセンの有効性又は安全性プロファイルに影響を与えなかった。

表 3　外因性要因に基づくベピロビルセンの PK 特性

外因性要因	ベピロビルセンの PK 特性
薬物相互作用 (m2.7.2, Section 3.2.1, Section 3.2.2)	• 代謝経路、in vitro 試験及び PopPK 解析から、ベピロビルセンにより臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。
注射部位 (m2.7.2, Section 3.4.1)	• ベピロビルセン皮下投与の注射部位を腹部、大腿部又は上腕部とすることが支持された。 • 注射部位の影響は、ベピロビルセンの PK に影響を及ぼす共変量ではなかった。

3.4. 作用機序

ベピロビルセンはキメラ型 2'-MOE ASO であり、全種類の HBV mRNA 及びウイルスにより産生されるプレゲノム RNA に存在する、高度に保存された 20 ヌクレオチドの配列を標的とする[Billioud, 2016]。ベピロビルセンの結合部位は表面抗原（pre-S1、pre-S2、S）をコードする配列の下流、並びにポリメラーゼ及び X 蛋白質をコードする配列内に存在する。公開されている HBV 配列（9139 配列）を用いてベピロビルセンの結合部位解析を実施した結果、既知の配列の 97.6%でベピロビルセンに相補的な配列が保存されていた（m2.7.2.4, Section 4.2.3.B）。

ベピロビルセンが HBV mRNA にハイブリダイゼーション（結合）すると、RNase H を介した mRNA の分解が誘導され、それによって mRNA から翻訳されるウイルス蛋白質の産生が阻害される（m2.7.2.4, Section 4.1.B）。HepG2.2.15 及びヒト初代肝細胞におけるベピロビルセンの活性を in vitro で評価したところ、ベピロビルセンは分泌された HBV RNA、HBs 抗原、HBe 抗原及び HBV DNA 等のすべての HBV マーカーを減少させ、HBx 産生阻害のサロゲートマーカーの回復が示された（m2.7.2.4, Section 4.2.1.B）。HBV トランスジェニックマウスを用いたベピロビルセンの抗ウイルス活性の in vivo 評価では、ベピロビルセンの投与により血清中 HBs 抗原及び HBe 抗原濃度の用量依存的かつ持続的な低下がみられた（m2.7.2.4, Section 4.2.2.B）。臨床では、ベピロビルセン投与中に、HBs 抗原及び HBe 抗原を含む HBV 蛋白質の血清中濃度が低下する。また、プレゲノム RNA の阻害及びウイルス蛋白質量の低下により、HBV DNA 量が低下する[Yuen, 2021; Yuen, 2022]。

更に、ベピロビルセンにはこの抗ウイルス効果に加えて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]。臨床試験では、ベピロビルセンの投与により、サイトカイン及びケモカイン等の自然免疫に関連するマーカーが一時的に上昇し、免疫グロブリン M の総量が持続的に上昇したことから、B 細胞に対する作用が示された。ベピロビルセン投与により、末梢血 B 細胞及び T 細胞サブセットの表現型も変化した。非臨床 in vitro 及び in vivo 試験では、ベピロビルセンが TLR8 経路を活性化することが示された。ヒト TLR8 ノックインマウスを用いた検討では、ベピロビルセンを投与すると肝臓でサイトカインの発現が誘導され、それらのサイトカインは肝実質細胞よりも肝非実質細胞で産生されることが示された。（m2.7.2.4, Section 4.4.B、m2.6.2, Section 3.1, 3.2）。

3.5. PK-PD 関係及び用量調整

3.5.1. PopPK-PD 解析

第 3 相試験［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）］の用法及び用量は、B-Clear 試験の結果（m5.3.5.1, B-Clear CSR）及び第 2 相試験のデータを用いた PopPK-PD モデルに基づくシミュレーション（m5.3.4.2, Ph2 PopPK-PD Report）により設定した。

第 2 及び第 3 相試験で認められたベピロビルセンの PK の経時的推移及び HBs 抗原の変化を同時に表現することを目的に、mechanistic PK-PD モデルを構築した（m2.7.2, Section 3.6.1）。このモデルでは、[redacted]として特定された。ベピロビルセンでは、全 HBV genotype 群で標準治療に比べて Week 72 で高い治療反応（HBs 抗原不検出と定義）を示すことが示唆された。モデルに基づくシミュレーションの結果、[redacted]は、それぞれ単独で Week 72 のより[redacted]な治療反応と関連すると予測された。[redacted]は、Week 72 の治療反応の[redacted]に関連すると予測された。共変量の影響についてのモデルに基づくシミュレーションにより、[redacted]でベピロビルセンの良好な治療反応が示された。また、試験対象集団におけるベピロビルセンの推奨用量の適切性が示され、いずれの部分集団でも用量調整は不要であることが示された。

また、ベピロビルセンが血小板数に及ぼす影響及びベピロビルセン投与中止後の血小板数の経時推移の特性を評価するために、PopPK-血小板モデルを構築した。最終モデルでは、[redacted]が血小板数に対するベピロビルセンの影響の有意な予測因子であることが確認された。モデルシミュレーションにより、[redacted]の被験者では血小板減少症の発現割合が[redacted]と予測されたが、これらの影響は主に[redacted]及び[redacted]であり、ベピロビルセンの投与終了後における[redacted]であった。また、[redacted]被験者の[redacted]は、[redacted]被験者と[redacted]であると予測された。以上より、いずれの部分集団でも血小板減少症に関連した用量調整は不要であることが支持された（m5.3.4.2, Ph3 PopPK-PD Report、m2.7.2, Section 3.6.3）。

3.5.2. QTc への影響

健康被験者を対象に、臨床用量よりも高用量のベピロビルセン（450 mg 又は 600 mg）を単回投与した時の QT 間隔への影響を評価する第 1 相プラセボ対照試験を実施した。本試験の主要評価項目は曝露-反応解析（C-QTcF）である。臨床用量よりも高用量のベピロビルセンを投与した時の Cmax における QT 間隔（QTcF）を推定した。C-QTcF 解析の結果、HBV 持続感染患者に治療用量又は治療用量を上回る用量でベピロビルセンを投与しても、QTcF 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（m2.7.2, Sectio 2.4.2）。

3.5.3. 用量調整

本申請におけるベピロビルセンの用法及び用量の妥当性は、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、以下の結果により更に確認された。

- 用法及び用量（案）は、PopPK-PD モデルに基づくシミュレーションからサポートされ、ベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の被験者集団での用量の適切性が確認された。
- 体重及び ADA の有無はベピロビルセンの PK に対する有意な共変量として特定された。[redacted]。
- PopPK-PD モデルによる共変量の影響に関する追加の評価から、ADA の有無、年齢、性別、体重、人種、民族、性別、軽度腎機能低下、HBe 抗原の有無、HBV genotype、又は NA を含む併用薬投与に基づく用量調整は不要であると考えられた（m2.7.2, Section 3.7）。

3.6. 臨床薬理の結論

- 臨床薬理評価により、ベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者の治療において、ベピロビルセンの推奨用量を 300 mg の週 1 回 24 週間投与（Day 4 及び 11 に負荷投与を実施）とすることの適切性が支持された。
- 患者の体重、年齢、人種及び民族集団（中国人及び日本人等）、性別、軽度腎機能障害、注射部位、ADA の有無、HBV genotype 又はベースラインの HBe 抗原の有無に基づく用量調整は不要である。
- [redacted]、[redacted] は、ベピロビルセンの治療反応の共変量として特定された。
- 中等度又は重度の腎機能低下者（eGFR が 15～60 未満 mL/min/1.73 m^2）に関するデータは限られている。
- NA 又は CYP 酵素の基質、誘導剤もしくは阻害剤、又は薬物トランスポーターであるその他の薬剤等、患者集団で一般的に投与される薬剤とベピロビルセンを併用投与する際の用量調整は不要である。
- ベピロビルセン 600 mg までの用量を検討した C-QTcF 解析の結果、臨床推奨用量（300 mg）において、QT 延長リスクがないことが支持された。
- 相対的バイオアベイラビリティ試験では、PFS SSD 投与とバイアル投与の曝露量は同程度であることが示され、PFS SSD を用いたベピロビルセンの自己投与の選択肢がサポートされた。
- 肝機能を悪化させるリスクがあるため、肝硬変又は肝機能障害を有する HBV 持続感染患者へのベピロビルセンの投与は禁忌である。
- 18 歳未満の患者に対するベピロビルセンの安全性及び有効性は評価されていない。

4. 有効性の概括評価

主要な第 3 相試験である B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験ともに、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団の FC 達成割合は、プラセボ群（両試験ともに 0%）と比較してベピロビルセン群（20%及び 19%）で統計学的に有意に高かった。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（Section 4.2.3.1）。

重要な副次評価項目であるベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団の FC 達成割合は、より顕著な治療ベネフィットを示した（25%及び 28%）。

全体として、ベピロビルセン投与により達成した FC は被験者の 91%で Week 96 まで維持され（Section 4.2.3.1 及び Section 4.2.3.2）、また、追跡調査試験である 206882（B-Sure）試験では長期的に持続していた（Section 4.3）。

ベピロビルセンの臨床開発プログラムで実施した有効性及び安全性に関する臨床試験の概要を表 7 に、有効性の結果の詳細は、臨床的有効性の概要（m2.7.3）に示す。

4.1. FC 評価（B-Well 試験）

4.1.1. 有効性評価項目及び統計学的考察

4.1.1.1. 主要評価項目及び重要な副次評価項目

B-Well 試験の主要目的は、NA 治療中でベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の被験者を対象に、FC 達成を目的にベピロビルセンを投与した時のプラセボに対するベピロビルセンの有効性の優越性を検証することであった。

主要有効性評価項目は FC であり、あらかじめ治療期間を定めた治療を実施しすべての HBV 治療中止後（レスキュー治療なしで）、HBs 抗体の有無に関わらず HBs 抗原不検出（<0.05 IU/mL）及び HBV DNA の抑制［<LLOQ（<20 IU/mL）］が 24 週間以上持続した状態と定義した（m5.3.5.3, PDAP Section 6.1.1）。

主要評価項目では、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団における、Week 72（NA 治療中止から 24 週間後）での FC 達成割合を評価した。

重要な副次評価項目では、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団のサブグループを対象に、Week 72 でのプラセボに対するベピロビルセンの優越性を評価した。

その他の 2 つの重要な副次評価項目では、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及びサブグループであるベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団を対象に、Week 72 での持続的な HBV DNA の抑制（HBs 抗原量を問わない）を評価し、ベピロビルセンの治療効果をプラセボと比較した。

治療中止後の持続的な HBV DNA の抑制（HBs 抗原量を問わない）は、臨床上かつ規制上認められた代替評価項目である[FDA 2022]。欧州肝臓学会（EASL）も、FC の代替評価項目として治療中止後の持続的な HBV DNA の抑制かつ HBs 抗原量<100 IU/mL を提案している[EASL, 2025]。有効性の評価項目の詳細は m2.7.3, Section 1.4.3 を参照のこと。

主要及び副次評価項目は、Week 48 に NA 治療を中止した被験者のみが達成可能である。NA 治療中止に適格となるには、事前に規定されたいくつかの基準を満たす必要があり、その基準には、ベピロビルセン又はプラセボ投与終了時点で HBs 抗原の陰性化（不検出）及

び HBV DNA 量<LLOQ であり、かつレスキュー薬なしで Week 46 まで持続することが含まれていた。NA 治療中止の適格基準は m5.3.5.1,B-Well 1 Protocol Amendment 3 Section 6.8 及び m5.3.5.1, B-Well 2 Protocol Amendment 3 Section 6.8 を参照のこと。

各 B-Well 試験で、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の統計学的比較を事前に規定した階層的な順序で実施した。そのため、上位の階層（主要変数、次に順序付けられた副次変数）でベピロビルセンにおいて統計学的に有意な結果が得られた場合にのみ、下位の階層で検定を行った（m2.7.3, Section 1.7.2, m5.3.5.3, PDAP Section 5.1.1）。

HBs 抗原及び HBV DNA の「blip」の取扱い

HBs 抗原の「blip」とは、HBs 抗原が検出可能となるが、その前後は HBs 抗原が不検出の状態、HBV DNA の「blip」とは、HBV DNA 量≥LLOQ となるが、その前後は HBV DNA 量<LLOQ 又は TND の状態と定義した。その他の時点で HBs 抗原の陰性化（不検出）及び HBV DNA の抑制（<LLOQ）が持続している被験者は、一過性の blip は無視し、FC を達成したとみなした。

4.1.1.2. FC の代替アルゴリズム（感度分析）

FC は新たな臨床評価項目であり、一過性の HBs 抗原及び HBV DNA 増加の影響は不明である。HBs 抗原量及び HBV DNA 量は、通常、臨床診療では頻繁に検査されないが、B-Well 試験では、Week 48 の NA 治療中止後から Week 72 までに 8 回評価した。より保守的な FC の定義を用いた 2 つの感度分析を実施し、すべての HBV 治療の 24 週間の休薬期間中（すなわち、Week 48～72）の複数回の来院時に確定した HBs 抗原の不検出（すなわち、<0.05 IU/mL）及び HBV DNA 量<LLOQ 又は TND である場合の影響を評価するとともに、blip を FC 未達例に分類することの影響を評価した（m2.7.3, Section 1.7.2.1.3 及び m5.3.5.3, PDAP Section 6.1.3）。

4.2. B-Well 試験の有効性結果

4.2.1. 有効性解析対象集団

本項に示す有効性結果は、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の結果、並びにこれらの併合解析の結果を示す。その他の試験（第 2 相試験等）は FC を評価していない又はプラセボ対照群を設定していないため、主要な有効性の併合解析から除外した。更なる詳細は m2.7.3, Section 1.2.1 に示す。

FC の持続性は、DUREFF 集団で評価した（Section 4.3）。

4.2.2. 人口統計学的特性及びベースラインの特性（B-Well 試験）

人口統計学的特性及びベースラインの特性は、ベピロビルセン群とプラセボ群間で同様であった（m2.7.3, Section 3.1.1.3 及び m5.3.5.1 各 CSR 参照）。全体として組み入れられた被験者集団は、対象集団及び B-Well 試験の参加国を代表するものであった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 1.05, m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 1.05）。

計 1838 例（B-Well 1 試験 981 例、B-Well 2 試験 857 例）が 2 試験にランダム化された。ベピロビルセン群は計 1224 例（B-Well 1 試験 653 例、B-Well 2 試験 571 例）、プラセボ群は計 614 例（B-Well 1 試験 328 例、B-Well 2 試験 286 例）であった。

B-Well 併合解析集団では、人種の大部分はアジア人（ベピロビルセン群及びプラセボ群でそれぞれ 68%、69%）であり、次いで白人（26%、25%）及び黒色人種／アフリカ系アメリカ人（5%、5%）であった。また、被験者の大部分は男性（71%、70%）、HBe 抗原陰性（92%、91%）、HBs 抗原量≤1000 IU/mL（63%、64%）であった（m2.7.3, Section 3.1.1.3）。

HBV genotype C が最も多く（31%、32%）、次いで D（26%、25%）、B（25%、25%）及び A（10%、10%）であった（m2.7.3, Section 3.1.1.3）。このデータセットにおける genotype C 及び B の割合が高いのは、これらの genotype が多いアジア人被験者が多く組み入れられていることと一致している[He, 2025]（m5.3.5.4, B-Together VSR 及び m5.3.5.4, B-Clear VSR）。

4.2.3. FC

4.2.3.1. 主要評価項目：ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団の FC 達成割合

両試験ともに Week 72（ベピロビルセン投与終了後 48 週、NA 治療中止後 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。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。いずれの試験においても、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かった。B-Well 併合解析集団（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の併合解析集団）の HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団において、FC 達成割合はプラセボ群（0%）と比較してベピロビルセン群（19%）で高く、臨床的に意義のある改善が認められ、ベピロビルセンによる治療が支持されたことから（表 4）、ベピロビルセンの投与は HBV 持続感染患者の治療に大きな変化をもたらす可能性があると考えられた（m2.7.3, Section 3.2.1.1.1）。

Week 96 における FC 維持

FC 達成後、多くの被験者［91%（Week 96 に達した 162 例中 148 例）］が Week 72 から Week 96 まで FC を維持していた（m2.7.3, Section 3.2.1.1.1）。FC の長期持続性については Section 4.3 を参照のこと。

4.2.3.2. 副次評価項目：ベースライン HBs 抗原量 1000 IU/mL 以下集団の FC 達成割合

両試験ともにベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団において、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も達成した（m2.7.3, Section 3.2.1.1.2）。B-Well 併合解析集団（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の併合解析集団）の HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団において、FC 達成割合はプラセボ群（0%）と比較してベピロビルセン群（26%）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（表 4）。

Week 96 における FC 維持

FC 達成後、多くの被験者［91%（Week 96 に達した 144 例中 131 例）］が Week 72 から Week 96 まで FC を維持していた（m2.7.3, Section 3.2.1.1.2）。FC の長期持続性の詳細については Section 4.3 を参照のこと。

表 4　FC 達成割合－ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団

	--Study 202009--		--Study 219288--		-Pooled Phase III Studies- (202009 and 219288)	
	Placebo (N=328)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=650)	Placebo (N=286)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=570)	Placebo (N=614)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1220)
Number (%) of Functional Cure Responders	0	127/650 (20%)	0	106/570 (19%)	0	233/1220 (19%)
Stratum 1: Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL	0	105/426 (25%)	0	95/342 (28%)	0	200/768 (26%)
Risk Difference within Stratum 1 (95% CI)		24.6% (20.8%, 29.0%)		27.8% (23.3%, 32.8%)		26.2% (23.1%, 29.3%)
Stratum 2: Baseline HBsAg >1000 to ≤3000 IU/mL	0	22/224 (10%)	0	11/228 (5%)	0	33/452 (7%)
Risk Difference within Stratum 2 (95% CI)		9.8% (6.4%, 14.4%)		4.8% (1.3%, 8.4%)		7.3% (4.7%, 10.0%)
Common Risk Difference in Functional Cure Response (95% CI)		17.5% (14.6%, 20.3%)		13.3% (10.4%, 16.1%)		15.4% (13.4%, 17.4%)
Two-sided p-value (exact CMH)		<0.001		<0.001		<0.001

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.1001
Note: There was significant heterogeneity in FC response rates between the baseline HBsAg strata (test of homogeneity p-value <0.001 in both studies). The estimate of the common risk difference assumes homogeneity of risk differences between strata, and were calculated using the Miettinen-Nurminen inverse variance method. This method gives higher weight to the stratum with risk differences closer to zero than would be the case with a weighting based solely on subgroup size.

4.2.3.3.　感度分析

24 週間の NA 治療中止期間中の HBs 抗原量及び HBV DNA 量の反復評価を含む代替の FC の定義（Section 4.1.1.2）を使用したところ、blip の考慮の有無によりベピロビルセン群の FC 達成割合に顕著な影響は認められず（それぞれ 18%及び 17%）、主解析の FC 達成割合（19%）と一致していた（m2.7.3, Section 3.2.1.1.1）。

4.2.4. 持続的な HBV DNA の抑制

4.2.4.1. 副次評価項目：ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団の持続的な HBV DNA の抑制

両試験ともに、FC 達成の有無にかかわらず、すべての HBV 治療終了後 24 週時点に HBV DNA の抑制（<LLOQ）が認められた被験者の割合は、プラセボ群（両試験ともに 0%）と比較してベピロビルセン群（両試験ともに 23%）で統計学的に有意に高かった。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, Section 3.2.1.2.1）。

Week 72 及び Week 96 における HBV DNA の再発

Week 72 に 5 例で確定された HBV DNA 量の増加が認められた（HBV DNA 量≤2000 IU/mL）。5 例のうち 1 例で、Week 72 から Week 96 までにウイルス学的再発（確定された HBV DNA 量>2000 IU/mL）及びレスキュー薬の使用が確認された（m2.7.3, Section 3.2.1.2.1）。

持続的な HBV DNA の抑制を Week 72 に達成した後、大部分の被験者（96%）が Week 96 に持続的な HBV DNA の抑制を維持していた（m2.7.3, Section 3.2.1.2.1）。Week 96 に更に 4 例でウイルスの複製が認められたが、ウイルス学的再発又は臨床的再発が認められた被験者はおらず、レスキュー薬の使用もなかった。

4.2.4.2. 副次評価項目：ベースライン HBs 抗原量 1000 IU/mL 以下集団の持続的な HBV DNA の抑制

両試験ともに、FC 達成によらず、すべての HBV 治療終了後 24 週時点に HBV DNA の抑制（<LLOQ）が認められた被験者の割合は、プラセボ群（両試験ともに 0%）と比較してベピロビルセン群（B-Well 1 試験：29%、B-Well 2 試験：33%）で統計学的に有意に高かった。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, Section 3.2.1.2.2）。

B-Well 併合解析集団では、持続的な HBV DNA の抑制を達成した被験者の割合は、プラセボ群で認められなかったのに対し、ベピロビルセン群（31%）で高かった。

4.2.5. FC に関連するベースライン変数

独立した FC 達成の予測因子を特定するため、FC と臨床的に関連する可能性があるベースライン変数（連続変数及びカテゴリー変数）を用いてロジスティック回帰分析を実施した。ロジスティック回帰分析ではベースラインの HBs 抗原量が FC 達成の最も強力な予測因子であった（オッズ比：0.12、95%CI：0.067, 0.218、p<0.0001）。FC 達成に関して統計学的に有意であったその他の予測因子は、年齢（若年）、性別（女性）、HBe 抗原陰性及び HBV genotype（genotype A で FC 達成割合が最も高い）であった（m2.7.3, Section 3.2.1.3.5）。

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、性別、年齢、人種、民族及び国のサブグループを問わず良好であった（表 5 及び m2.7.3, Section 3.2.1.3.6）。

- FC 達成割合は、女性でわずかに高く、特にベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団では高かった。
- FC 達成割合は 65 歳以上よりも 64 歳以下の被験者で高く、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団ではわずかに高かった。
- FC 達成割合は、ベースラインで HBe 抗原陰性の被験者で高かった。

表 5　ベースライン因子と FC 達成割合の関係

Baseline factor		FC response rates	
		Pooled population with baseline HBsAg ≤3000 IU/mL	Pooled population with baseline HBsAg ≤1000 IU/mL
Gender	Female	74/348 (21%)	59/192 (31%)
	Male	159/872 (18%)	141/576 (24%)
Age	≤64 years	220/1092 (20%)	187/667 (28%)
	≥65 years	13/128 (10%)	13/101 (13%)
HBeAg status at baseline	HBeAg positive	8/98 (8%)	6/41 (15%)
	HBeAg negative	225/1122 (20%)	194/727 (27%)

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.1043, Figure 2.1001, Figure 2.1002

Genotype A～D の FC 達成割合はベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団では 15%～28%であり、genotype A が最も高い FC 達成割合を示し、次いで genotype B、D、C の順であった。ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団ではより高い FC 達成割合を示した（23%～39%）（Section 3.5.1 及び m2.7.3, Section 3.2.1.3.6）。

4.2.6.　ALT 増加と FC との関連

ベピロビルセン投与に伴い一過性の ALT 増加が多く認められた。ベピロビルセンの臨床開発プログラムで認められた ALT 増加の頻度、時期及び安全性に関する留意事項については、Section 5.7.1.1.1 を参照のこと。ALT 増加が HBs 抗原量の減少に先行して、又は HBs 抗原量の減少と並行して通常認められたことから、ベピロビルセン投与中の ALT 増加は治療に伴うものであると考えられ、HBV 感染肝細胞に対する免疫反応を示している可能性があった（m2.7.2.4, Section 4.4.5.4.B）。

HBs 抗原量及び ALT の平均値プロファイル及び各被験者プロットで認められたように、一過性の ALT 増加は、ベピロビルセン投与による HBs 抗原量の減少と時間的に関連していた（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Figure 2.22, Figure 2.25 及び B-Well 2 CSR Figure 2.22, Figure 2.25）。

ベースラインから 10 倍の ALT 増加が認められた被験者の大部分で、ベピロビルセン投与中に HBs 抗原量の陰性化（不検出）を達成した（図 3）。例えば、ベースラインから 10 倍

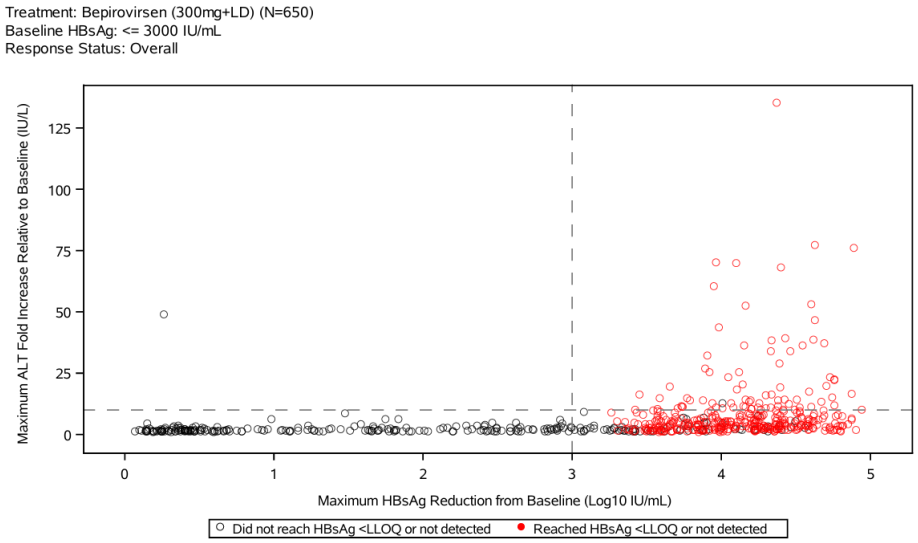
以上の ALT 増加が認められた被験者［B-Well 1 試験：55%（44/80 例）、B-Well 2 試験：40%（33/82 例）］は、3 倍未満の ALT 増加が認められた被験者［B-Well 1 試験：10%（33/332 例）、B-Well 2 試験：9%（28/305 例）］に比べ、より高い FC 達成割合を示した（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 2.22, Table 2.39 及び B-Well 2 CSR Table 2.22, Table 2.39）。

対照的に、ベピロビルセン投与に対して効果が認められなかった（null response、HBs 抗原量減少<0.5 log IU/mL）被験者 158 例のうち、ベースラインから 10 倍以上の ALT 増加が認められたのは 3 例のみであった（図 3 及び m5.3.5.3, ISS Table 3.9101）。2 例では交絡事象（エプスタイン・バー感染症の感染及びアモキシシリン／クラブラン酸の投与）があった。残り 1 例は原因不明の単発の ALT「blip」が認められ、ベピロビルセン投与により認められる ALT 増加とは異なるものであった（m2.7.3, Section 3.2.1.3.7）。

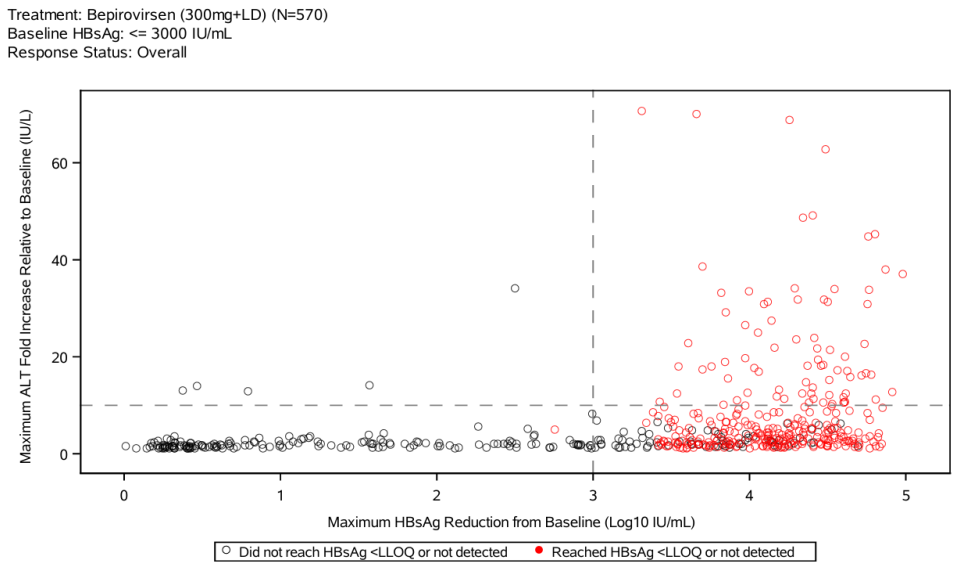
全体として、これらの知見により、ベピロビルセン投与時に認められる早期かつ一過性の ALT 増加が、HBs 抗原量減少におけるベピロビルセンの有効性を反映する治療的兆候であるという仮説が支持された。

図 3　　散布図：Week 1～24 の HBs 抗原量減少最低値に対する最大 ALT 値

B-Well 1



B-Well 2



Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR, Figure 2.26 and m5.3.5.1, B-Well 2 CSR, Figure 2.26
Note: Horizontal dashed line indicates 10-fold increase in ALT from baseline; vertical dashed line indicates 3-log maximum HBsAg decline from baseline,

4.2.7.　　HBs 抗原量減少及び FC 達成との関係

ベースラインの HBs 抗原量が最も強力な治療効果の予測因子であったことから、ベピロビルセン投与中の HBs 抗原量減少と FC 達成との関係を探索した。ベピロビルセン投与中の早期の HBs 抗原反応に基づき、FC を達成する可能性が極めて低い被験者の特定を支援するため、ネットベネフィット解析を実施した（m5.3.5.3, PDAP Section 6.3.3）。

ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団では、Week 12 で HBs 抗原量<1 IU/mL を早期の治療反応と定義した。この基準を用いると、早期に治療反応が認められない被験者では

2.5%（7/280 例）が FC を達成した。早期に治療反応が認められた被験者では 42.0%（179/426 例）が FC を達成した。

ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL 集団では、Week 12 で HBs 抗原量<0.05 IU/mL を早期の治療反応と定義した。この基準を用いると、早期に治療反応が認められない被験者では 1.4%（4/287 例）が FC を達成した。早期に治療反応が認められた被験者では 20.8%（22/106 例）が FC を達成した（m2.7.3, Section 3.2.1.3.7）。

4.2.8. ウイルス学的バイオマーカーに対するベピロビルセン投与の影響

有効性の探索的目的は、HBV 持続感染患者を対象に、バイオマーカー及びウイルス特異的抗体反応に対するベピロビルセンの治療効果を評価することであった。

Week 24 及び Week 48 の HBs 抗原及び HBV DNA に対するベピロビルセンの影響

NA 治療中の Week 24 及び Week 48 では、ウイルス学的効果（HBs 抗原が不検出かつ HBV DNA 量<LLOQ）を達成した被験者の割合は、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 集団ともに、プラセボ群と比較してベピロビルセン群の方が高かった（m2.7.3, Section 3.2.1.3.1）。

HBe 抗原及び HBe 抗体に対するベピロビルセンの影響

ベースラインで HBe 抗原陽性の被験者のうち、Week 72 で HBe 抗原陰性であった被験者の割合は、プラセボ群では 11%であったのに対し、ベピロビルセン群では 28%であった（m2.7.3, Section 3.2.1.3.6）。

ベピロビルセン群において、ベースラインで HBe 抗原陽性の被験者のうち、95%はベースラインで HBe 抗体陰性であったが、Week 72 までに 11%で HBe 抗体が検出された（m2.7.3, Section 3.2.1.3.6）。

HBs 抗体価に対するベピロビルセンの影響

両試験ともに、HBs 抗体価が>10 IU/L に達した被験者の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（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR, Section 5.1.9, m5.3.5.1, B-Well 2 CSR, Section 5.1.9, m5.3.5.3, ISE Table 2.1023）。

HBs 抗体価の平均値は、ベピロビルセン群では経時的に上昇したが、FC 達成した被験者では上昇の程度が大きかった（m2.7.3, Section 3.2.1.3.7）。

HBs 抗体価が>10 IU/L に達した被験者の割合は、FC 達成をした被験者（71%）で FC 未達の被験者（31%）と比較して高かった。

HBcr 抗原及び HBV RNA に対するベピロビルセンの影響

HBcr 抗原量の平均値は、ベピロビルセン群では Week 12、Week 24 及び Week 48 でベースラインから減少した。被験者の大部分（各試験の各群で>72%）において HBV RNA はベースラインで検出されず、ベピロビルセン群では HBV RNA 不検出の被験者数は増加した。

NA 治療中止前である Week 12、Week 24 及び Week 48 の HBcr 抗原及び HBV RNA の不検出は、Week 72 での FC 達成と関連していた（m2.7.2.4, Section 4.3.3.8.B）。

4.2.9. FC 未達例における HBs 抗原の有益な変化

ベピロビルセンの治療効果として、FC 未達の被験者ではベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少が維持されるかを評価するため、探索的評価を行った（m5.3.5.3, PDAP Section 6.3.1.3.1 及び m2.7.3, Section 1.7.2.3）。

Week48 で NA 治療を中止し、Week 72 で FC を達成しなかった被験者

ベピロビルセン群の NA 治療を中止したほとんどの被験者は、その後 FC を達成したが、FC を達成しなかった被験者（62 例）でも、ベースラインから Week 96 までの持続的な HBs 抗原量の減少によるベネフィットが得られる可能性があった。プラセボ群では NA 治療の中止例はいなかった。

これら 62 例中 39 例でベースラインから Week 96 までの持続的な HBs 抗原量の減少の有無を評価するためのデータが得られた。ベースラインから Week 96 までの持続的な HBs 抗原量の減少によるベネフィットが得られた被験者は、ベピロビルセン群の 64%で認められた（m2.7.3, Section 3.2.1.3.2）。

Week 48 で NA 治療を中止しなかった被験者

NA 治療を中止しなかった被験者では、ベースラインから Week 72 までの持続的な HBs 抗原量の減少（m2.7.3, Section 1.7.2.3）がベピロビルセン群の 12%で認められた。このうち 16 例では持続的な HBs 抗原の陰性化が認められた。プラセボ群では、ベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少が認められた被験者はわずか［<1%（2/517 例）］であった（m2.7.3, Section 3.2.1.3.3）。

4.2.10. ウイルス耐性評価

増幅及び配列決定に十分な HBV DNA/RNA を有する被験者を対象に、次世代シーケンス解析を用いてベースライン及びベピロビルセン投与下で発現したベピロビルセン結合部位の一塩基多型（SNPs）、並びにそれらが有効性に及ぼす影響を評価した。結果は m2.7.2.4 に要約した。

B-Well 併合解析集団において、ベピロビルセン群の 6%（14/227 例）にベースラインのベピロビルセンの結合部位多型が認められた。注目すべきことに、ベピロビルセンの結合部位にベースラインの遺伝子多型が存在したにもかかわらず、ベピロビルセン群の 14%（2/14 例）で FC 達成が認められた（m2.7.2.4, Section 4.3.3.4.B）。

試験治療下で発現したベピロビルセンの結合部位多型の数は少なく、B-Well 併合解析集団においてベースラインとベースライン後の HBV 配列を有する被験者での割合はプラセボ群［3%（3/92 例）］とベピロビルセン群［5%（4/73 例）］で同程度であった（m2.7.2.4, Section 4.3.3.5.B）。

ベースライン及び試験治療下で最も多く発現した塩基多型はC1589Aであった（m2.7.2.4, Section 4.3.3.4.B及びSection 4.3.5.1.B）。C1589Aを導入したHBV変異株のin vitroにおける複製能は野生株と同程度であり、C1589Aを導入したHBV変異株を感染させたヒト肝細胞におけるベピロビルセンのEC50（HBs抗原に対する分泌抑制作用）は野生型HBVを感染させた時のEC50と比較して4.1倍と、検討したSNP導入変異株の中で最も高かった（m2.7.2.4, Section 4.2.3.2.2.B）。ただし、ウイルス抑制下のため利用可能なHBV配列数が限られていること、並びに試験治療下で発現したSNPの数が少なかったことから、SNPと治療効果との関連性を確認するための情報は限られていた。

ベピロビルセンの結合部位以外のベースライン及び試験治療下で発現したアミノ酸置換も解析したが、治療効果に影響を及ぼさないと考えられた（m2.7.2.4, Section 4.3.3.6.B）。

4.3. 奏効の長期持続性評価

FCの長期持続性の解析対象集団（DUREFF集団）

FCの長期持続性は以下のとおりグループ化したデータに基づき評価した。

- B-Well 1試験及びB-Well 2試験の被験者
  - Week 72にFCを達成し、Week 96までにB-Well試験の持続性評価期を完了し、B-Sure試験に移行した被験者から得られたすべてのデータ
- B-Clear試験（On-NAコホート）から移行したB-Sure試験の被験者
  - B-Clear試験からB-Sure試験に移行後、Month 3にNAを中止し、その24週間後のMonth 9にFCを達成した被験者
- B-Clear試験（Not-on-NAコホート）から移行したB-Sure試験の被験者
  - B-Clear試験からB-Sure試験に移行後、Month 3にFCを達成した被験者

DUREFF集団のグループ化の詳細については、m2.7.3, Section 1.7.1を参照のこと。

4.3.1. FCの持続性評価における人口統計学的特性及びベースラインの特性

DUREFF集団の各グループの人口統計学的特性及びベースラインの特性は、親試験のベースラインの記録を用いて評価しており、各試験の選択除外基準を反映していた（m2.7.3, Section 3.2.2.1.2）。

4.3.2. FCの長期持続性評価の結果

ベピロビルセン投与によるFCの持続性は長期追跡調査（B-Sure試験）で一貫して示されており、DUREFF集団ではFCを達成した被験者の90%超でFCの維持が認められた（m2.7.3, Section 3.2.2）。FCの持続性は、B-Well試験からB-Sure試験に移行した被験者では最長15ヵ月間認められた。更に、B-Clear試験からB-Sure試験に移行した被験者では最長30ヵ月間認められた。サブグループを通してFCは持続していた。FCの長期持続性の解析対象集団（DUREFF集団）は、B-Well試験の233例、B-Clear試験のOn-NAコホート8例、Not-on-NAコホート8例で構成された（m2.7.3, Section 3.2.2.1.1）。

4.3.2.1. B-Well 試験から B-Sure 試験に移行した被験者

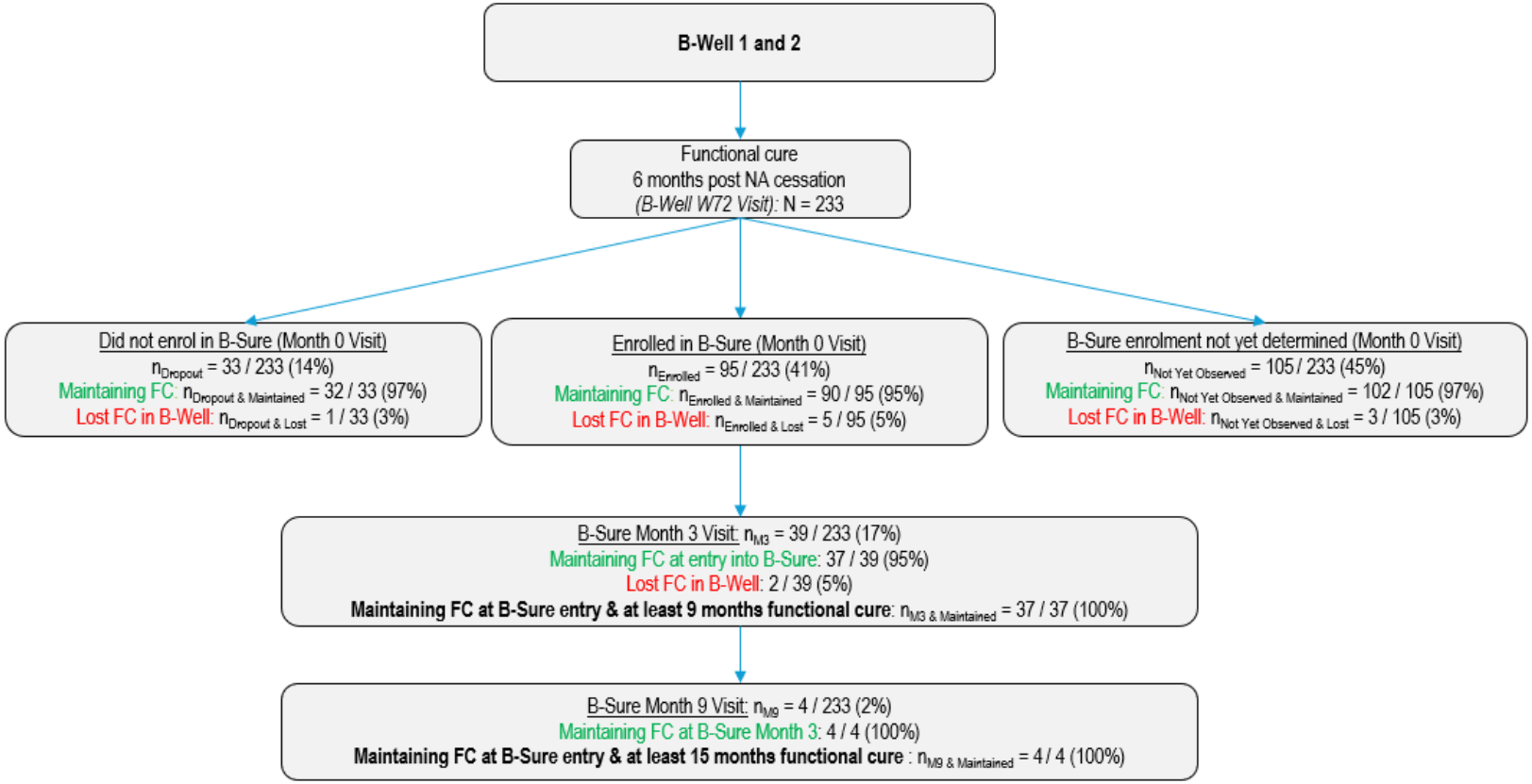
B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験から移行した被験者での FC の持続性の要約を図 4 に示す。

Week 96 まで FC を維持した B-Well の被験者のうち、90/233 例（39%）が B-Sure 試験に移行した（m2.7.3, Section 3.2.2.2）。

- B-Sure 試験移行後、Month 3 の来院に達した 37 例全例（100%）が最長 9 ヵ月間 FC を維持していた。
- B-Sure 試験の Month 9 の来院に達した被験者 4 例全例（100%）が最長 15 ヵ月間 FC を維持していた。

B-Well 試験及び B-Sure 試験は試験実施中であるため、すべての被験者がその後の各来院に達してはいないが、大部分の被験者が最終来院時に FC を維持していた（m2.7.3, Section 3.2.2.2）。

図 4　FC の長期持続性（B-Sure 試験に移行した B-Well 試験の被験者）



Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.2003
nDropout is the number of participants who did not enroll in the B-Sure study (Month 0 Visit).
nNot yet observed is the number of participants who have not yet enrolled into the B-Sure study

4.3.2.2. B-Clear 試験（On-NA コホート）から B-Sure 試験に移行した被験者

B-Sure 試験で Month 9（NA 治療中止後 6 ヵ月以上）に FC を達成した 8 例のうち、8 例全例（100%）が Month 33 に FC を維持しており、FC が 24 ヵ月持続していることが示された（m2.7.3, Section 3.2.2.3）。

4.3.2.3. B-Clear 試験（Not-on-NA コホート）から B-Sure 試験に移行した被験者

B-Sure 試験で Month 3（ベピロビルセンの予定最終投与から 36 週以上）に FC を達成した 8 例のうち、8 例全例（100%）が Month 33 に FC を維持しており、FC が 30 ヵ月持続していることが示された（m2.7.3, Section 3.2.2.4）。

4.4. 日本人集団の結果

日本人集団の有効性結果は、両試験ともに全体集団と同様の傾向を示し、主要評価項目及び重要な副次評価項目で一貫した有効性が示された（m2.7.3 補遺）。

日本人集団は被験者数が少ないため解釈には注意が必要であるが、全体集団との人口統計学的特性およびベースラインの特性の違いを踏まえると、日本人集団で認められた FC 達成割合は genotype C 及び年齢の影響を受けた可能性が考えられた。

- 日本人集団は全体集団に比べ、genotype C 及び 65 歳以上の割合がそれぞれ高かった（m2.7.3 補遺）。
- 併合解析において、全体集団における治療効果のベースライン予測因子に関するロジスティック回帰分析では、genotype 及び年齢は FC に関連する因子として特定された（m2.7.3, Section 3.2.1.3.5）。
- 併合解析において、全体集団の genotype 別のサブグループ解析では、FC 達成割合は genotype A で最も高く、次いで genotype B、D 及び C の順であった。また、全体集団の年齢別のサブグループ解析では、65 歳以上よりも 64 歳以下で高い FC 達成割合を示した（m2.7.3, Section 3.2.1.3.6）。

4.5. 有効性の結果の考察

B-Well 試験は適切かつ十分に管理された試験であり、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 集団における Week 72 での FC 達成割合を評価した主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した。

併合解析では、NA 治療による基礎治療を受け、肝硬変のない、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者において治療期間があらかじめ定められた治療薬としてベピロビルセンを投与した結果、臨床的に意義のある FC 達成割合（19%）が示された。また、HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団ではプラセボ群と比較してベピロビルセン群でより高い FC 達成割合（26%）が示された。プラセボ群はいずれも 0%であった。ベースラインの HBs 抗原量>1000～≤3000 IU/mL 集団ではより低い FC 達成割合（7%）であった。

Week 72 での持続的な HBV DNA の抑制（HBs 抗原量を問わない）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 集団における重要な副次評価項目であった。いずれの集団においても、プラセボ群（0%）と比較してベピロビルセン群では持続的な HBV DNA の抑制の達成割合が統計学的に有意に高かった（HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団：23%、HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団：31%）。持続的な HBV DNA の抑制が認められた被験者の大部分は FC を達成していたが、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団では更に 4%、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団では更に 5%の被験者で HBs 抗原の陰性化は維持されなかったものの、NA 治療を再開せず HBV DNA の抑制を維持していた。

要約すると、両試験ともにベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団で臨床的意義のある FC 達成割合及び持続的な HBV DNA の抑制の達成割合を示した。ベースラインの HBs 抗原量がより低い集団（ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL）ではより高い達成割合を示した。しかし、HBs 抗原量が高い集団（>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL）においても、プラセボ群では 0%であるのに対し、7%の被験者で FC を達成し、10%の被験者で持続的な HBV DNA の抑制を達成した。

ベピロビルセン投与による FC の持続性は長期追跡調査（B-Sure 試験）で一貫して示されており、被験者の 90%超で FC の維持が認められた。FC の持続性は、B-Well 試験から B-Sure 試験に移行した被験者では最長 15 ヵ月間認められた。更に、B-Clear 試験から B-Sure 試験に移行した被験者では最長 30 ヵ月間認められた。

B-Well 試験の強みの一つは、その試験規模と世界的な実施範囲であり、29 ヵ国から 1800 例超の被験者が登録された点である。この点は広範囲な HBV genotype を含むベースラインの人口統計学的特性にも反映されており、ベピロビルセンの治療効果を多くのベースライン因子のサブグループにわたって評価できることを保証している。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／地域のサブグループを問わず良好であった。Genotype A～D 以外の genotype や一部の個々の国など、代表性が不十分な一部なサブグループにおいては、治療効果を十分評価できなかった。

ベピロビルセンの投与を受けた被験者の 25%に一過性の ALT 増加（≥3×ULN）が認められ、同時に HBs 抗原量の減少が認められた。ALT 増加は高い FC 達成割合と関連していた。一方、ベピロビルセンの投与に対して効果が認められなかった被験者では、概して ALT 増加は認められなかった。これらの所見から、ベピロビルセンで認められた早期の一過性の ALT 増加がベピロビルセンの治療機序の結果という仮説が裏付けられた。

PegIFN 等のウイルス性肝炎の治療では、治療効果が期待できない患者を特定するため、治療中の効果予測因子が既に評価されている。ベピロビルセン投与により FC を達成する可能性が低い被験者を特定するため、ベピロビルセン投与中の早期の HBs 抗原反応に関してネットベネフィット解析を実施し、早期治療反応の基準を同定した。

主要及び副次評価項目の達成には、被験者は Week 48 に NA 治療を中止するための基準に適格である必要がある。HBe 抗原陰性で肝硬変のない、HBs 抗原陰性化が認められる患者において NA 治療を中止できる可能性があることは、世界的にコンセンサスが得られている。

B-Well 試験の NA 治療中止基準では、Week 24（ベピロビルセン又はプラセボ投与終了時点）から Week 46 まで HBs 抗原陰性化の維持、及び HBe 抗原陰性かつ肝硬変がないことが要件として含まれている。B-Well 試験では、ベピロビルセン群の被験者 295 例が Week 48 に NA 治療を中止した。一方、プラセボ群では NA 治療を中止した被験者はいなかった。NA 治療を中止した 1 例で、中止後にウイルス学的再発（確定した HBV DNA 量>2000 IU/mL）が認められ、NA 治療を再開した。NA 治療中止後に臨床的再発（すなわち、確定した HBV DNA 量>2000 IU/mL かつ ALT>2×ULN）が認められた被験者はいなかった。NA 治療中止後のウイルス学的再発率は低く、特定のガイドラインで現在示されている NA 治療中止基準で観察される再発率に比べて良好であった[Hall, 2022]。ウイルス学的再発率は低いものの、ベピロビルセンの添付文書（案）においては、治療中止に関する詳細については NA 治療薬の添付文書を確認することを推奨した。

Week 48 に NA 治療を中止しなかった被験者では、ベースラインからの持続的な HBs 抗原量減少が、Week 72 にベピロビルセン群の被験者の 12%で認められた。一方、プラセボ群では<1%であった。この HBs 抗原量減少による長期的なベネフィットは不明であるものの、HBs 抗原量が低いことは HBs 抗原陰性化の可能性を高めることと関連している[Yeo, 2019]。

結論として、主要第 3 相試験である 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 集団で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある FC 達成割合が示され、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団でより高い達成割合が示された。ベピロビルセン投与による FC 達成割合は、サブグループを問わず良好であり、ベピロビルセン投与による FC は持続性を示した。

5. 安全性の概括評価

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。ベピロビルセンの安全性プロファイルは、主に主要な国際共同第 3 相の 2 試験［202009（B-Well 1）試験及び 219288（B-Well 2）試験］から得られたものであり、第 2 相の 3 試験［209668（B-Clear）試験、209348（B-Together）試験、217023（TH-HBV-ASO-001）試験］から得られた On-treatment データによって支持されている。ベピロビルセンに関連する副作用のいくつかは、他の 2'-MOE ホスホロチオエート ASO で既に報告されており、ベピロビルセン治療のリスクは、適切なモニタリング、投与中断及び中止基準により軽減することができる。安全性の結果の詳細は、臨床的安全性の概要（m2.7.4）に示す。

5.1. ヒトにおける安全性に関する非臨床データ

マウス及びサルにおける毒性所見は、他の 2'-MOE ASO を投与した動物で報告されている変化とおおむね一致していた（m2.4, Section 5）。サルでは、補体 C3 の減少（及びその分解産物、C 反応性蛋白及びサイトカインの増加）、血管炎及びその他の関連所見を伴う補体副経路の活性化が認められた。この動物種では、補体活性化とは無関係に、用量及び投与期間に依存した血小板減少症も認められた。

非臨床試験で特定された毒性は、そのほとんどが 2'-MOE ASO のクラスエフェクトとして知られており、臨床開発プログラムでは特に注目すべき有害事象として含めた。これらのリスクは、治験実施計画書の除外基準、安全性モニタリングの臨床検査の評価、並びに投与中断及び中止基準に関して、リスク軽減アプローチで検討した。

5.2. 安全性解析対象集団

本 2.5 には主に Primary Safety 集団の結果を示し、HBV 持続感染患者を対象に実施した全 5 試験の On-treatment Safety 集団のデータにより補完する（表 6）。これら 2 つの Safety 集団には、ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。本申請時に実施中の他の臨床試験のデータは安全性評価に含めなかった。

表 6　Primary Safety 集団及び On-treatment Safety 集団の解析対象試験

	内容	試験
Primary Safety 集団	NA 治療中でベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者を対象にベピロビルセン 300 mg の週 1 回 24 週間投与（負荷投与を含む）を評価するプラセボ対照試験（入手可能な Week 96 までの投与終了後の後観察期データを含む）。	202009（B-Well 1）試験 219288（B-Well 2）試験
On-treatment Safety 集団*	HBV 持続感染患者の治療として、ベピロビルセン 300 mg の週 1 回 24 週間投与（負荷投与を含む）を評価する治療	202009（B-Well 1）試験 219288（B-Well 2）試験 209668（B-Clear）試験

	内容	試験
	群。24 週間のベピロビルセン投与期間のみを含む［すなわち、投与終了後（ベピロビルセン）の後観察期データは含まない］。	209348（B-Together）試験 217023（TH-HBV-ASO-001）試験

*注意：On-treatment Safety 集団では、第 3 相試験とは異なり、第 2 相試験では 24 週間のプラセボ投与群がなく、B-Clear 試験では被験者の約半数は NA 治療を受けていなかった。

また、以下の第 1 相試験の安全性データも、ベピロビルセンの全般的な安全性を評価するために含めた。

- 健康成人被験者にバイアル又は PFS SSD を用いてベピロビルセンを皮下投与（単回投与）した時の相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を評価した第 1 相試験（219239 試験）（m2.7.4 Section 1.1.1.1.7）
- 健康被験者に推奨用量を超える用量のベピロビルセン（単回投与）が補正 QT 間隔に及ぼす影響を評価した第 1 相試験（205873 試験）（m2.7.4 Section 1.1.1.1.6）

更に、以下の第 2b 相試験の中間解析時点の安全性データ（Week 29～Week 48）も、日本人 HBV 持続感染患者におけるベピロビルセンの自己投与時の安全性を評価するために含めた。

- NA 治療中の HBV 持続感染患者を対象として、2 つの異なる用量の daplusiran/tomligisiran（以下、DAP/TOM と略す）を 24 週間投与した後にベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与する治療レジメンの安全性及び有効性を検討する第 2b 相試験［218309 試験（B-United）］（m2.7.4, Section 1.1.1.1.8、m2.7.4 addendum, Section 3）。

5.3. 安全性データの記載方法

Primary Safety 集団及び On-treatment Safety 集団の併合解析では、2 つの第 3 相試験の CSR で使用した MedDRA version 28.1 を用いて有害事象をコード化した。なお、第 2 相試験の CSR では、試験実施時点で有効な MedDRA version を使用した。

Primary Safety 集団の解析では、全被験者、全体（Week 1～Week 72）及び以下の試験期別に安全性を評価した。

- 二重盲検投与期：Week 1～Week 24（Week 1～Week 12 及び Week 13～Week 24 に分割）
- 二重盲検投与期及びウォッシュアウト期間：Week 1～Week 36
- NA 単独治療期：Week 25～Week 48（Week 25～Week 36 及び Week 37～Week 48 に分割）
- NA 中止期／NA 治療継続期：Week 49～Week 72（NA 治療継続例は NA 中止例とは別に解析）
- 持続性評価期：Week 73～Week 96（NA 治療を中止した被験者のみ）

本 2.5 では、特に言及しない限り Primary Safety 集団の試験期間全体（Week 1 から Week 72）の結果を示す。

試験治療下で発現した有害事象は、B-Well 試験の統計解析計画書（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR SAP Appendix, m5.3.5.1, B-Well 2 CSR SAP Appendix）の規定に従って特定する。有害事象、特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象の発現、並びに臨床検査データのベースラインからの変化を、Primary Safety 集団及び On-treatment Safety 集団の両方について、試験別及び全体で SOC 及び PT 別に要約した。詳細は m5.3.5.3, PDAP Section 7 に示す。

5.4. 外部委員会

安全性データをモニタリングするため、ベピロビルセンの臨床開発プログラム中に以下の委員会を設置した。

1. **独立データモニタリング委員会**：ベピロビルセンの第 2 相及び第 3 相試験に組み入れられた被験者の倫理的及び安全性を保護するために設置した。
2. **肝判定委員会**：FDA によって示された勧告[FDA, 2022]に従って第 3 相試験で設置した。

評価に関する構成及び範囲の詳細については、m2.7.4 Section 1.1.3 に示す。

5.5. 治験薬曝露

本申請の裏付けとなる Primary Safety 集団（2 つの主要な第 3 相 B-Well 試験）で、ベピロビルセンの投与を 1 回以上受けた被験者は 1223 例であった。On-treatment 期間（Week 24 まで）の補助的な安全性データは、ベピロビルセン群の 1503 例の被験者から得られている（m2.7.4, Section 1.2）。

5.6. 有害事象

5.6.1. 有害事象の概要

有害事象の発現又は悪化が投与開始日以降に認められた場合、試験治療下で発現した有害事象とみなした。

- ベピロビルセン群で最もよくみられた有害事象は、特に注目すべき有害事象のカテゴリーに分類された（m2.7.4 Section 2.1.2）。
- Primary Safety 集団において、試験期間全体の有害事象の発現割合は、プラセボ群（73%）と比較してベピロビルセン群（91%）で高かった（m2.7.4, Section 2.1.1）。
- 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群（4%）と比較してベピロビルセン群で（7%）高かった（Section 5.7.2.1、m2.7.4, Section 2.1.1）。
- Primary Safety 集団において、試験期間全体で両投与群ともによくみられた有害事象は、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び ALT 増加に関連する事象であった（m2.7.4, Section 2.1.2.1）。

- 有害事象の発現割合が最も高かったのは両投与群ともに二重盲検投与期であった（m2.7.4, Section 2.1.2.1）。ベピロビルセン群では、Week 1 から Week 12 の有害事象の発現割合がそれ以降の試験期間と比較して高かった。
- 有害事象の大部分は重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、プラセボ群（6%）と比較してベピロビルセン群（19%）で高かった（m2.7.4, Section 2.1.2.2）。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、プラセボ群（35%）と比較してベピロビルセン群（80%）で高かった（m2.7.4, Section 2.1.2.3）。
- 二重盲検投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（<1%）と比較して、ベピロビルセン群（3%）で高かった（m2.7.4, Section 2.1.5.1）。治験薬の投与中止に至った有害事象の種類及び重症度に特定の傾向は認められなかった。
- 試験期間全体で、試験中止に至った有害事象の発現割合は低かった（ベピロビルセン群 2%、プラセボ群<1%）（m2.7.4, Section 2.1.5.2）。
- On-treatment Safety 集団で報告された有害事象プロファイルは、Primary Safety 集団の二重盲検投与期の有害事象プロファイルと同様であった。

5.7. その他の重要な有害事象

5.7.1. 特に注目すべき有害事象

ベピロビルセンの特に注目すべき有害事象は、非臨床データ及び他の 2'-MOE ASO で認められた臨床作用、並びにベピロビルセンの開発プログラムから新たに得られたデータ（該当する場合）に基づき、各臨床試験のデータベースロック前に定義した。特に注目すべき有害事象は、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、腎損傷並びに注射部位反応であった（m2.7.4 Section 1.1.2.2）。また、第 2 相臨床試験で好中球数減少が認められたことから、好中球減少症を綿密なモニタリングを行う事象に含めた。これらの特に注目すべき有害事象の詳細を以下に示す。更なる詳細は m2.7.4 Section 2.1.5.3 を参照のこと。

これらの特に注目すべき有害事象カテゴリーに含まれるリスクのいくつかは、臨床検査データにより特徴づけられる。各リスクについて論理的かつ一貫した概要を示すため、関連する臨床検査データの説明は以下の該当する特に注目すべき有害事象の項（各カテゴリーで報告された有害事象に関する記載の後）に記載した。

5.7.1.1. ALT 増加

臨床開発プログラムでは、ベピロビルセン投与中に一過性の血清 ALT 値増加が非常に高い割合で認められ、HBs 抗原量の減少と関連していた（m2.7.4, Section 2.1.5.3.1）。ベピロビルセンの投与により、健康被験者及び治療反応（すなわち、HBs 抗原量の減少）が認められなかった HBV 持続感染患者では、一過性の ALT 増加は認められなかった[Yuen, 2021; Joshi,

2025]。したがって、ベピロビルセン投与に伴う ALT の増加は、ベピロビルセンの治療機序の結果であると考えられる（Section 4.2.6）。

ベピロビルセンのすべての臨床試験で、ALT 及びビリルビンに基づき、追加モニタリング基準、投与中断及び投与中止の基準を設定した。治験実施計画書に規定された肝機能検査値に基づく中止基準に該当した被験者については、追加情報を eCRF の liver event form に記録した（m2.7.4, Section 1.1.2.3）。

Primary Safety 集団では試験期間全体で、特に注目すべき有害事象である ALT 増加に該当する事象の発現割合は、プラセボ群（8%）と比較してベピロビルセン群（29%）で高かった。特に注目すべき有害事象である ALT 増加に該当する事象の大多数は、肝機能障害の徴候、症状又は臨床検査値の変化を伴わなかった。ベピロビルセン群のほとんどの ALT 増加（91%）は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.3, ISS Table 3.3023）。特に注目すべき有害事象である ALT 増加に該当する事象としてベピロビルセン群で最も多く報告された PT は ALT 増加及び AST 増加であり、大部分の事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。ALT 増加（PT）は、最も多く報告された Grade 3 又は Grade 4 の有害事象であった。ALT 増加の重症度は、治験責任（分担）医師による臨床的な重症度評価ではなく、DAIDS の Grade 分類に基づく評価が反映されている可能性がある。例えば、ALT 増加はベピロビルセンによる治療で予測されるものであり、治験実施計画書の規定では Grade 4 の ALT 増加（≥10×ULN）に該当する場合、投与中断又は投与中止を必須とはしなかった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.1）。

特に注目すべき有害事象である ALT 増加に該当する有害事象の発現割合は、Week 1 から Week 12 に最も高く、Week 13 以降は経時的に減少し、Week 25 以降は両投与群で同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3023）。

この特に注目すべき有害事象に関連する重篤な有害事象の発現割合は低かった。11 例に重篤な有害事象が報告され、すべての事象がベピロビルセン群で報告された。死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった。このうち 9 件の事象は中国の 8 例に報告された。中国の被験者で報告された ALT 関連の重篤な有害事象の発現割合の高さは、肝機能検査値異常の程度のみでは説明できないと考えられ（m5.3.5.3, ISS Table 3.3056）、入院に関する臨床的な判断基準の他の地域との違いを反映している可能性がある。

5.7.1.1.1. 臨床検査所見を特徴とする ALT 増加

臨床検査値に基づくすべての ALT 増加が治験責任（分担）医師により有害事象として報告されたわけではなかった。≥3×ULN の ALT 増加が認められたベピロビルセン群の被験者の多くで、血清 ALT 値の最高値は<10×ULN であった（図 5）。Week 1 から Week 12 に ALT≥3×ULN が認められた被験者は、ベピロビルセン群で 23%であり（m5.3.5.3, ISS Table 3.3056）、HBs 抗原量の減少と関連していた。ベピロビルセン群では、ベースラインの 10 倍以上の ALT 増加が認められた被験者の大部分が、HBs 抗原の陰性化を達成した（Section 4.2.6、m2.7.3, Section 3.2.1.3.7）。ALT≥3×ULN が認められた被験者の割合は、Week 13 から Week 24 には 4%（50/1188 例）に減少し、Week 25 から Week 48 では<1%

（11/1170 例）であった。ベピロビルセン群で Week 48 に NA 治療を中止した被験者では、NA 治療を中止した後に ALT≥3×ULN が認められた被験者はいなかった。

Primary Safety 集団において、試験期間全体で ALT≥10×ULN が認められたのはベピロビルセン群 6%（76/1211 例）及びプラセボ群<1%（1/609 例）であり、ALT≥20×ULN が認められたのはベピロビルセン群 2%（25/1211 例）及び<1%（1/611 例）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3056）。ベピロビルセン群で ALT≥10×ULN が認められた被験者の割合は、Week 1 から Week 12 では 6%（74/1211 例）であったが、Week 13 から Week 24 では<1%（1/1188 例）に減少した。Week 25 から Week 48 に ALT≥10×ULN が認められた被験者はベピロビルセン群の 1 例のみであり、ALT≥20×ULN が認められた被験者は両投与群ともに報告されなかった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.1）。

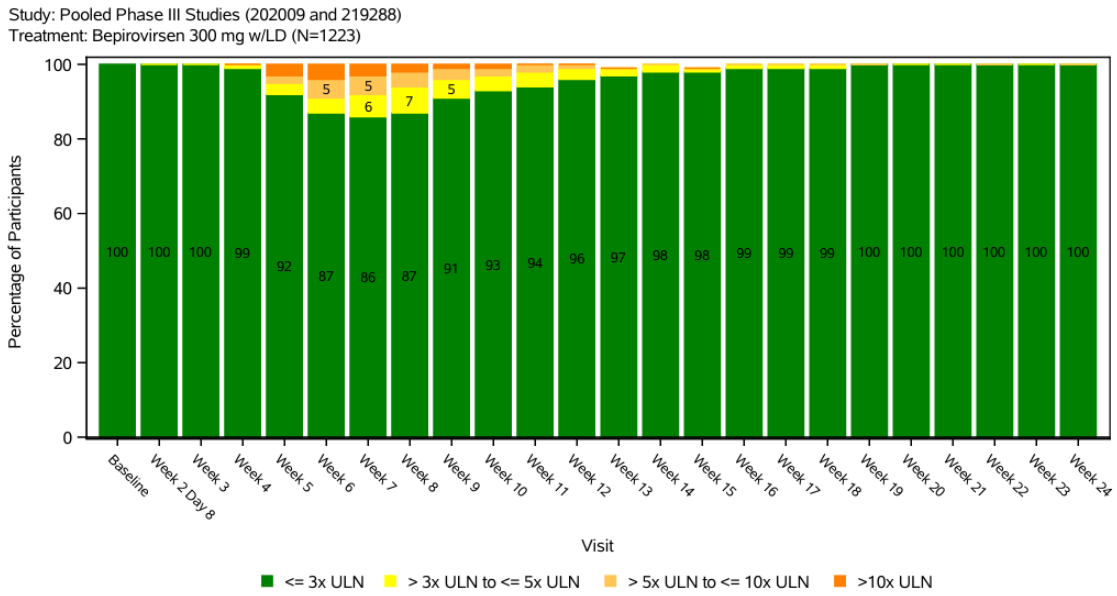
ALT 増加の大部分はベピロビルセン投与の最初の 12 週間、主に Week 5 から Week 10 に発現した（図 5）。ALT 増加は一過性であった。ALT 増加の大部分は投与中断又は投与中止を必要としなかった。4%が ALT 増加のためにベピロビルセンの投与を中断した。<1%が投与中止基準に該当し、すべて Week 1 から Week 12 に認められた（m5.3.5.3, ISS Table 3.3065）。<1%が 4 週間を超えて持続する ALT≥10×ULN のためにベピロビルセンの投与を中止した。また、1 例は ALT≥3×ULN かつビリルビン≥2×ULN（直接ビリルビン>35%）のためにベピロビルセンの投与を中止した。投与中断又は投与中止にかかわらず、すべての事象が試験終了までに回復した（m2.7.4, Section 2.1.5.3.1）。

独立した評価（HAC 及び Hepatic Safety Panel）の対象となった事象のうち、専門家により DILI の基準に合致すると判定された事象はなかった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.1）。

ALT 増加がビリルビン≥2×ULN の増加（直接ビリルビン>35%）と時間的に関連していた症例については以下に示す。中国の被験者では、他国の被験者と比較して、≥3×ULN 又は≥10×ULN のトランスアミナーゼ上昇が認められた被験者の割合が高かった（m2.7.4, Section 5.1.3）。

ベピロビルセンの臨床開発プログラムでは、On-treatment Safety 集団のベピロビルセン群の 2 例（B-Well 2 試験の 1 例及び B-Clear 試験の 1 例）に ALT≥3×ULN 及びビリルビン≥2×ULN（直接ビリルビン>35%）が認められた。これらの被験者は治験実施計画書に基づきベピロビルセンの投与を中止し、後遺症なく回復した。B-Well 試験のベピロビルセン群の別の 2 例では、ベピロビルセンのウォッシュアウト後の NA 単独治療期（Week 36 以降）に ALT≥3×ULN 及びビリルビン≥2×ULN（直接ビリルビン>35%）が認められた（m2.7.4, Section 2.1.5.3.1）。いずれの事象もベピロビルセンとの関連性は低いと考えられる。

図 5　ALT カテゴリー毎の被験者の割合の推移（Primary Safety 集団）



Note: Height of the bar represents the number of participants at each visit.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Figure 3.3010

5.7.1.2.　血小板減少症

血小板数の減少は、2'-MOE ASO に関連するよく知られた事象である。2'-MOE ASO の血小板数減少のリスクは ASO の配列の影響を受ける可能性があり、その影響は時間及び用量に依存すると考えられる[Chi, 2017]。報告されているほとんどの 2'-MOE ASO 関連の血小板減少症は、投与継続に伴い血小板数が徐々に減少するものである。重度の血小板減少症の急速な発現が報告されており、免疫介在性の機序が関与している可能性がある[Narayanan, 2020]。2'-MOE ASO の臨床試験において、重度の血小板減少症に関連する致死的な出血事象が報告されている[Benson, 2018]。

ベピロビルセンのすべての臨床試験で、血小板に関するモニタリングを実施した。主要な第 3 相試験では、二重盲検投与期間中は実施医療機関で週 1 回、中央検査機関で 2 週間に 1 回、血小板のモニタリングを実施した。血小板数に基づき、追加モニタリング、投与中断及び投与中止の基準を治験実施計画書に規定した。血小板数減少のために投与中断となった被験者については、追加の臨床情報を eCRF の hematologic event form に記録した。血小板減少症（血小板数<50×10^9/L、又は血小板数<75×10^9/L で抗血小板抗体が陽性）が確認された場合は、投与を中止することとした（m2.7.4, Section 1.1.2.5）。

Primary Safety 集団及び On-treatment Safety 集団でベピロビルセンと関連のある臨床的に重要な出血事象は報告されなかった。試験期間全体で、Primary Safety 集団では、特に注目すべき有害事象である血小板減少症に該当する事象の発現割合は高く、プラセボ群（15%）と比較してベピロビルセン群（42%）で高かった。特に注目すべき有害事象には広範な事象が含まれたため、すべての事象が必ずしも血小板数異常と関連していたわけではなかった。最も多く報告された有害事象（PT）は血小板数減少、注射部位内出血及び血小板減少症であった。

ベピロビルセン群で報告された特に注目すべき有害事象である血小板減少症のほとんど（91%）が治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。ベピロビルセン群では、血小板減少症のほとんどは二重盲検投与期に報告され、発現割合は Week 13 から Week 24（26%）と比較して特に Week 1 から Week 12（32%）で高かった。ベピロビルセン群では、Week 25 以降の血小板減少症の発現割合は低く［4%（42/1173 例）］、Week 37 から Week 48 ではプラセボ群と同程度となった［ベピロビルセン群<1%（9/1167 例）、プラセボ群<1%（3/560 例）］。試験期間全体で、特に注目すべき有害事象である血小板減少症のほとんどで重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。血小板減少症により治験薬の投与中止に至った被験者［ベピロビルセン群<1%、プラセボ群 0%］はごく少数であり、試験中止に至った被験者は両投与群で報告されなかった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.2）。

ベピロビルセン群では、血小板減少症の重篤な有害事象は 2 件報告され、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（m2.7.4, Section 2.1.5.3.2）。1 例の病因は免疫介在性血小板減少症である可能性が高く、血小板数の最低値は 8×10^9/L であった。別の 1 例では、血小板数の減少はそれほど深刻ではなく（最低値 42×10^9/L）、免疫介在性の血小板破壊に典型的な症状ではなかった。いずれの被験者も無症候性であり、出血の臨床徴候又は症状は認められず、回復した。これらの事象の文章による説明は m5.3.5.1 B-Well 1 CSR, Narrative Appendix に示す。

抗血小板抗体は血小板減少症の重症度と関連しないと考えられた。抗血小板抗体検査（治験実施計画書で血小板数<75×10^9/L の場合に検査の実施が義務付けられていた）を実施した被験者では、抗血小板抗体が一つ以上認められることが非常に多かったが、重度の血小板減少症の重篤な有害事象を発現した被験者では抗血小板抗体は特に認められなかった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR, Narrative Appendix）。

5.7.1.2.1. 臨床検査所見を特徴とする血小板減少症

臨床検査で認められたすべての血小板数減少が治験責任（分担）医師により有害事象として報告されたわけではなかった。ベピロビルセン群の平均血小板数は投与期間中に徐々に減少し、Week 72 にはベースラインまで回復した。30%を超える 1 週間での急速な血小板数の減少がまれに認められた（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR）。血小板減少症の重篤な有害事象が発現し、血小板数<50×10^9/L であった上記の 2 例のうち、1 例では血小板数が急速に減少した（m2.7.4, Section 2.1.5.3.2）。

ベピロビルセン群で投与中断又は投与中止基準を満たした被験者の割合は、Week 1 から Week 12（2%）と比較して Week 13 から Week 24（9%）で高かった。二重盲検投与期にプラセボ群で投与中断又は投与中止基準を満たした被験者の割合は<1%であった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.2）。

全体として、Primary Safety 集団では、ベピロビルセン群の 10%で血小板数が<100×10^9/L に減少した。血小板数<75×10^9/L となった被験者は少数（2%）であり、血小板数<50×10^9/L となった被験者は<1%（2 例）であった。ベピロビルセン群で血小板数<100×10^9/L となった

被験者の多くは二重盲検投与期に報告された（8%）（m5.3.5.3, ISS Table 3.3051、m2.7.4, Section 2.1.5.3.2）。

5.7.1.3. 血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用

サルにおいてベピロビルセンで認められた血管周囲炎症及び補体副経路の活性化のヒトへの外挿性は低いと考えられたが、Safety 集団に含めた臨床試験ではこれらの影響を特に注目すべき有害事象とした。B-Clear 試験（m5.3.5.1, B-Clear CSR）では、補体濃度の通常のモニタリングでは免疫関連有害事象を予測できなかったため、FDA との合意（IND122685 EOP2 Type B Meeting、2022 年 10 月 25 日実施）に従い、主要な第 3 相試験では徴候及び症状に基づいて血管炎及び補体活性化の事象をモニタリングした。第 2 相試験及び主要な第 3 相試験の治験実施計画書には、投与中断及び投与中止の基準を記載した（m2.7.4, Section 1.1.2.4）。血管炎又は補体活性化が疑われる症例については、追加の臨床情報を eCRF の DIVI event form に記録した。

シグナルの検証及び評価の結果に基づき、特に注目すべき有害事象である血管炎及び補体活性化の範囲を拡大し、免疫関連作用を含めた。免疫関連作用は、当初、免疫介在性事象の綿密なモニタリング下で別途評価されていたが、特に注目すべき有害事象に組み込んだ。特に注目すべき有害事象である血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用に該当する事象には、DIVI の可能性があるすべての有害事象を含めたが、ほとんどの事象は治験責任（分担）医師により臨床的に DIVI と疑われるものではないと評価され、投与中断又は投与中止には至らなかった。例えば、注射部位発疹に関連する事象もこの特に注目すべき有害事象に含めた。

Primary Safety 集団では、試験期間全体で、血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用の発現割合は高く、プラセボ群（17%）と比較してベピロビルセン群（37%）で高かった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.3）。これらの事象の多くは、重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。これらの事象は二重盲検投与期に最も多く発現し、ベピロビルセン群では Week 25 以降、血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用の発現割合は低く、プラセボ群と同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3027）。血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用に該当する事象のうち最も多く報告された PT は血小板減少症、そう痒症及び紅斑であった。ベピロビルセン群では、これらの事象の大部分（74%）は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断されたが、試験中止に至った事象は少なかった（1%）（m2.7.4, Section 2.1.5.3.3、m5.3.5.3, ISS Table 3.3027）。

治験責任（分担）医師が潜在的な DIVI であると判断し、投与中断又は投与中止に至った事象はまれであり（Primary Safety 集団で<1%）、2 件が重篤であった。いずれの事象もベピロビルセン群の被験者に発現し、治験薬と関連ありと判断された（m2.7.4, Section 2.1.5.3.3）。これらの事象のほとんどは血管炎の皮膚症状及びリウマチ症状であり、腎臓又は他の臓器への影響を示すエビデンスは認められず、ベピロビルセン投与開始後 2〜3 週間以内に発現する傾向があった。これらの事象には通常、免疫複合体を介した炎症と一致する臨床検査値異常が伴った。10 例のうち 9 例が治験責任（分担）医師の判断に基づき DIVI の

疑いのため投与を中止した。別の 1 例は、当初は抗好中球細胞質抗体が偽陽性であったが、臨床徴候及び症状は認められなかった。偽陽性の結果に基づき、被験者は DIVI の治験薬投与中止基準を満たさなかった。当該被験者は、DIVI による治験薬の投与中断と同時に腎事象のために治験薬の投与を中断した。ベピロビルセンの投与中止により、すべての DIVI 事象は経口コルチコステロイドの投与有無にかかわらず回復した（m2.7.4, Section 2.1.5.3.3）。

ベピロビルセン投与中に血管炎が発現する可能性は認識されていたが、B-Well 試験で皮膚生検により白血球破砕性血管炎の特徴が初めて認められ、完全なシグナル検証及び評価を実施した。ベピロビルセンの臨床開発プログラムでは、治験責任（分担）医師により DIVI 基準を満たす可能性があると判断された症例は 15 例（B-Well 試験の 9 例及び B-Clear 試験の 6 例）であり、2 名の社内専門家及び 1 名の外部専門家（腎臓専門医及び免疫専門医）による判定を受けた。外部専門家は IDMC の委員でもあった。判定された被験者のうち 11 例（B-Well 試験の 8 例及び B-Clear 試験の 3 例）は薬剤性血管炎であると判断された（m2.7.4, Section 2.1.5.3.3、m5.3.5.3, ISS Section 2.1.5.3.3）。

ベピロビルセン投与中の早期に主に発現したのは、臓器症状（腎血管炎等）ではなく、皮膚症状、リウマチ性症状及び全身性の血管炎症状であったが、この傾向は他の 2’-MOE ASO では報告されていない。血管炎が疑われた症例を検討した結果、B-Well 試験の 9 例中 5 例がブラジルの被験者であったことを除き、これらの被験者に共通するリスク因子は示唆されなかった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.3）。

DIVI の事象とは別に、その他の免疫関連の重篤な有害事象がベピロビルセン群の少数（3 例）の被験者で報告された。これらの免疫関連事象のベピロビルセン投与開始後の発現時期は様々で、潜在的に他の因子による交絡があった可能性がある。内訳は、自己免疫性溶血性貧血、免疫介在性血小板減少症及び IgA 腎症の各 1 例であった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.3）。

5.7.1.4. 腎損傷

他の 2’-MOE ASO の使用時に急性糸球体腎炎の症例が報告されている[Benson, 2018]。ベピロビルセンのすべての臨床試験で DIKI のモニタリングを実施した。治験実施計画書に規定された投与中断及び中止基準は、eGFR、uACR 及び尿検査に基づいていた（m2.7.4, Section 1.1.2.6）。

Primary Safety 集団では、試験期間全体で、特に注目すべき有害事象である腎損傷に該当する事象の発現割合は、プラセボ群（11%）と比較してベピロビルセン群（18%）で高かった。ベピロビルセン群では、Week 1 から Week 12（11%）及び Week 13 から Week 24（13%）で発現割合は同程度であった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。Week 37 から Week 48 の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（ベピロビルセン群 5%、プラセボ群 3%）（m5.3.5.3, ISS Table 3.3034）。ベピロビルセンの臨床開発プログラムでは急性糸球体腎炎は報告されなかった。よくみられた有害事象（PT）は糸球体濾過率減少、尿中蛋白陽性及び腎クレアチニン・クリアランス減少であった。ベピロビルセン群で発現した特に注目すべき有害事象である腎損傷の大部分（81%）は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連あり

と判断され、事象の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3034）。

Primary Safety 集団では、特に注目すべき有害事象である腎損傷の重篤な有害事象が 2 件［ベピロビルセン群の急性腎障害及びプラセボ群の腎機能障害（各 1 例）］報告されたが、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。なお、重篤な有害事象の IgA 腎症 1 件も報告されたが、これは特に注目すべき有害事象である血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用に含まれた（Section 5.7.1.3）。当該被験者は試験参加時に蛋白尿及び血尿を合併していた。試験期間中に腎生検により IgA 腎症と診断され、以前より合併していたことが示唆された（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR, Narrative Appendix）。

特に注目すべき有害事象である腎損傷のうち、治験薬の投与中止又は試験中止に至った事象は両投与群で報告されなかった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。

5.7.1.4.1. 臨床検査所見を特徴とする腎機能の変化

臨床検査で認められたすべての eGFR 低下が治験責任（分担）医師により有害事象として報告されたわけではなかった。Primary Safety 集団のベピロビルセン群では平均 eGFR 値の低下が認められた（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。平均 eGFR 値は Week 56 頃に徐々にベースラインまで回復した。

ベピロビルセン群のほとんどの被験者では、eGFR の低下はわずかであり、投与中断又は投与中止は不要であった。一過性の腎機能低下を示す臨床検査データを除き、腎機能低下を示す有害事象及び臨床的に重要な血尿、蛋白尿、高血圧又は浮腫等の腎損傷の可能性を示すその他の指標との間に関連性は認められなかった。

eGFR のベースラインからの相対低下量が 10%を超えるカテゴリーに含まれる被験者の割合が Week 2 から Week 22 に徐々に増加することが示された（m5.3.5.3, ISS Figure 3.3011）。eGFR の相対変化量カテゴリーの被験者分布は、Week 48 までに Week 2 時点と同様の分布に戻った。eGFR カテゴリーの変化は、ベースラインの eGFR が≥90 mL/min/1.73m^2 の被験者と比較しベースライン時の eGFR が<90 mL/min/1.73m^2 の被験者でより顕著であった。試験終了時までに、被験者の大部分はベースラインと同じ eGFR カテゴリーに戻った（m5.3.5.3, ISS Figure 3.3011）。プラセボ群では、各 eGFR カテゴリーの被験者割合に大きな変動はなく、試験期間中の eGFR の相対変化量に意味のあるパターンは認められなかった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。

試験期間全体で、2 週間以上連続してベースラインから 30%を超える eGFR 低下が認められた被験者の割合は、ベピロビルセン群で 5%、プラセボ群で 1%であった。いずれかの時点で 50%を超える eGFR 低下が認められた被験者の割合は低く、ベピロビルセン群（1%）及びプラセボ群（1%）で同程度であった。連続しない 2 回以上の来院でベースラインから 50%を超える eGFR 低下が認められた被験者はベピロビルセン群の 2 例のみであった。ベピロビルセン投与中に eGFR が低下した被験者のほとんどで、投与終了後に eGFR がベースラインの 15%以内に回復した（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。カットオフ値の 15%は、B-Clear 試

験のプラセボ群の被験者での 24 週間の eGFR の変動の臨床的評価に基づき選択し、IDMC により承認された。

日本から組み入れた被験者のベースラインの eGFR 絶対値は、他国から組み入れられた被験者よりも低かった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4、m5.3.5.3, ISS Table 3.3058）。これは主に、日本の被験者の eGFR の算出に用いた推算式が異なることに起因すると考えられ[日本腎臓学会, 2023; Japanese Society of Nephrology, 2024]、ベースラインからの eGFR の相対変化量に基づく安全性解析に影響はなかった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR）。他国では、被験者の大部分がベースラインの eGFR が≥90 mL/min/1.73m^2 であり、二重盲検投与期及びウォッシュアウト期間（Week 1 から Week 36）はこの範囲内に維持された。日本では、被験者の大部分がベースラインの eGFR が<90 mL/min/1.73m^2 であり、二重盲検投与期及びウォッシュアウト期間はこの範囲内に維持された（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。

Primary Safety 集団では、治験実施計画書で規定した DIKI に関連する投与中断基準に該当した事象のほとんどは、uACR 又は尿中 RBC に基づく基準ではなく eGFR が 2 回以上の連続した来院でベースラインから>30%低下の基準を満たしたことによるものであり、治験実施計画書で規定した治験薬の投与中止基準には合致しなかった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。Primary Safety 集団では、治験実施計画書で規定した DIKI に関連する投与中断基準に該当した被験者のうち試験終了までに回復した被験者は 97%（34/35 例）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3068）。

二重盲検投与期及び Week 48 までの期間におけるベピロビルセンに関連する eGFR 低下の潜在的なベースライン予測因子を特定するための混合線形モデルにより、eGFR の急速な低下に大きく関連する特性は、ベピロビルセン投与、ベースラインの eGFR、年齢群（50 歳以上）、国（日本）及びベースラインの NA 治療であることが特定された。ベースラインに使用していた NA 治療のうち、TAF は eGFR 低下に対する影響が最も小さかった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。

試験、年齢、ベースラインの NA 治療及び国別の Week 48 での eGFR の差は、Week 24 とおおむね同程度であった。Week 48 のベピロビルセン及びプラセボの推定差は- 0.70 mL/min/1.73m^2（95%CI: -1.42, 0.03; p=0.0603）であった。これは、ベピロビルセン群の推定平均 eGFR が Week 24 から Week 48 までに増加したことを反映しており、Week 48 までにプラセボ群との統計的有意差は認められなくなった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.4）。

5.7.1.5. 注射部位反応

他の 2’-MOE ASO の臨床経験[Alhamadani, 2022]から予想されたように、Primary Safety 集団で最もよくみられたベピロビルセン皮下投与に関連する有害事象は、皮膚の局所注射部位反応を示す有害事象であった（Section 5.6.1）。Primary Safety 集団において、試験期間全体の特に注目すべき有害事象である注射部位反応に該当する事象の発現割合はプラセボ群（14%）と比較してベピロビルセン群（53%）で高かった（m2.7.4, Section 2.1.5.3.5）。最も多く報告された PT は、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感であった。ベピロビルセン群では、ほとんどの事象（98%）が治験責任（分担）医師により治験薬と関連あ

りと判断された（m5.3.5.3, ISS Table 3.3038）。特に注目すべき有害事象である注射部位反応に該当する事象の発現割合は、それ以降の期間と比較して投与開始後 4 週間が最も高かった。ベピロビルセン群の多くの被験者で事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり、試験中止（<1%）又は治験薬投与中断（<1%）に至った被験者は少なかった。重篤な有害事象は報告されなかった。ベピロビルセン群では、これらの事象の大部分は、データカットオフ時点で回復、軽快又は回復したが後遺症ありであった。注射部位の皮膚変色を示す PT の発現割合は、プラセボ群（<1%）と比較してベピロビルセン群（9%）で高かった。注射部位の一過性の筋線維束性収縮を示す PT は、ベピロビルセン群（<1%）のみで報告された（m2.7.4, Section 2.1.5.3.5）。

5.7.2. 重篤な有害事象

5.7.2.1. 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、試験期間全体でプラセボ群（4%）と比較してベピロビルセン群（7%）で高かった。ベピロビルセン群で治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はほとんどなく（2%）、主に ALT 増加であった（m2.7.4, Section 2.1.4）。

5.7.2.2. 死亡に至った重篤な有害事象

Primary Safety 集団で 2 件の死亡に至った重篤な有害事象（PT：溺水及び死亡）が報告された。いずれもベピロビルセン群で報告されたが、治験責任（分担）医師及び GSK により治験薬と関連なしと判断された。B-Well 1 試験のベピロビルセン群の別の 1 例に治験薬と関連のない重篤な有害事象（PT：膵臓新生物）が報告されたが、死亡が報告されたのは被験者が試験を中止した後だった。On-treatment Safety 集団で他に死亡に至った重篤な有害事象の報告はなかった（m2.7.4, Section 2.1.3）。

5.7.3. 妊娠

申請データカットオフ日時点で、5 件の妊娠が報告された（ベピロビルセン群 4 件、プラセボ群 1 件）。2 件は二重盲検投与期に報告され、いずれも選択的に中絶された。3 件は投与終了後に報告された。1 件は選択的に中絶され、1 件はデータカットオフ時点で進行中であり、1 件は明らかな先天性異常のない出産が報告された（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Section 5.2.10.2、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Section 5.2.10.2）。妊婦へのベピロビルセンの使用又はベピロビルセンのヒト乳汁中への移行に関して十分なデータはない（m2.7.4, Section 5.4）。

5.8. その他の臨床検査所見

特定の安全性懸念事項に基づき特定した上述の肝機能検査値、血液学的検査値及び腎機能検査値に加えて、以下に好中球減少症及び AST 増加の臨床検査所見について考察する。

ベピロビルセンの臨床試験では、好中球数の減少を慎重にモニタリングした。Primary Safety 集団では、好中球減少症のカテゴリーに該当する有害事象の発現割合はプラセボ群（2%）と比較してベピロビルセン群（4%）で高かった。大部分の事象は重症度が Grade 1

又は Grade 2 であり、回復又は消失した（ベピロビルセン群 89%、プラセボ群 90%）（m2.7.4, Section 2.1.5.4、5.3.5.3, ISS Table 3.3020）。

ベピロビルセン群では、平均好中球数が投与期間中に徐々に減少したが、Week 25 以降に増加に転じた。ベピロビルセン群で 2 週以上連続して好中球数<0.5×10^9/L が認められた被験者は報告されなかった。好中球数減少を示す有害事象のうち、感染症又は発熱性好中球減少症を同時に発現した事象はなく、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は報告されなかった（m2.7.4, Section 2.1.5.4）。

AST 増加の傾向は ALT で認められた傾向と同様であり（Section 5.7.1.1）、肝細胞からのトランスアミナーゼ放出と一致する。Primary Safety 集団では、試験期間全体で AST がベースラインと比較して増加した被験者の割合はプラセボ群（18%）と比較してベピロビルセン群（47%）で高かった（m2.7.4, Section 3.1）。

その他に臨床的意義に基づき特記すべき臨床検査値の変化は認められなかった。

5.9. ベピロビルセン投与期間終了後の安全性

Primary Safety 集団の投与終了後のデータ及び長期持続性試験の情報から、投与終了後にベピロビルセンの遅発性の作用がないことが裏付けられた。これは全身循環からのベピロビルセンのウォッシュアウトの観察結果と一致した。

Primary Safety 集団では、ベピロビルセン群の有害事象の発現割合は Week 24 以降に低下し、二重盲検投与期間及びウォッシュアウト期間後の発現割合はプラセボ群と同程度であった。これらの結果は、NA 治療の有無を問わず、ベピロビルセンに反応した被験者を対象とした長期 B-Sure 試験の安全性データと一致していた（m5.3.5.3, B-Sure CSR）。

5.10. 副作用の予防、軽減及び管理の方法

ベピロビルセンの使用に伴う副作用は、適切な患者の選択、投与中に推奨される臨床検査モニタリングの実施、及び明確に定義された基準に基づく用量調節、投与中断又は投与中止により予防又は軽減することが可能である。したがって、主に添付文書並びに医師及び患者向けの教育資材によってリスクを軽減可能であると考える。個々のリスク管理については Section 5.12 に示す。

5.11. 日本人集団の結果

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、並びに B-Clear 試験の結果より、日本人集団での安全性プロファイルは、全体集団とおおむね同様であり、日本人集団に特有の懸念される事項は認められなかった。

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、並びに B-Clear 試験の日本人集団での結果、及び B-United 試験の日本人被験者での自己投与時の安全性の結果の詳細は m2.7.4 補遺に示す。

5.11.1. 自己投与時の安全性

健康成人被験者を対象とした単回投与試験である 219239 試験の結果及び日本人被験者での自己投与時の安全性を評価した B-United 試験の中間解析結果より、日本人 HBV 持続感染患者での自己投与時の安全性に特段の懸念される事項は認められなかった。

219239 試験ではベピロビルセンの新たな安全性上の懸念は特定されなかった。被験者は PFS SSD を安全に自己投与することができ、データから医療従事者による投与と被験者による投与（トレーニングの有無を問わない）で同様の安全性プロファイルが裏付けられた（m2.7.4, Section 1.1.1.1.7、Section 2.3）。

更に、B-United 試験においても自己投与を実施した日本人被験者（自己投与実施集団）における安全性プロファイルは、全体集団とおおむね同様であり、日本人被験者におけるベピロビルセンの自己投与に特異的かつ臨床的に意義のある懸念は特定されなかった。このことから、適切にトレーニングされた患者ではベピロビルセンの自己投与が許容されることが裏付けられた（m2.7.4 addendum, Section 3）。

5.12. 安全性の結果の考察

ベピロビルセンの安全性データベースは、24 週間のベピロビルセン投与にランダム化された On-treatment Safety 集団の 1503 例から構成されており、Primary Safety 集団の 1223 例が含まれた。

Primary Safety 集団及び On-treatment Safety 集団において、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認められた。また、日本人集団におけるベピロビルセンの安全性プロファイルは、全体集団とおおむね同様であった。

全身循環からのベピロビルセンの予想されるウォッシュアウト期間である Week 36 以降の有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。このことは、ベピロビルセンに遅発性の作用がないことを裏付けていた。

安全性データベースに報告された有害事象は、注射部位反応、ALT 増加、血小板減少症、腎損傷、血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用等、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。

- 注射部位反応：最もよくみられたベピロビルセンと関連のある有害事象は注射部位反応であった。これらはおおむね忍容可能であり、投与中止に至ることはまれであった。注射部位反応は対症療法により容易に管理可能である。添付文書（案）に記載のとおり、注射部位を変更することにより、注射部位反応の発現及び重症度を最小限に抑えることが可能である。
- ALT 増加：ALT≥3×ULN となる一過性の ALT 増加は、ベピロビルセン投与の最初の 12 週間に非常に高頻度で認められた。ベピロビルセンの PK 曝露量と ALT 変化の関連性の評価に基づき、ALT 増加はベピロビルセンの曝露量と直接的に関連しないことが明らかである（m2.7.2, Section 3.6.2）。ベピロビルセンによる ALT 増加と HBs 抗原の陰性化との関連性を考慮すると、ALT 増加はベピロビルセンの治療機序の結果であると考えられた。臨床開発プログラム中にベピロビルセンに関連する DILI の基準を満た

す肝障害が認められた症例はなかった。肝機能障害（ビリルビン増加又は INR 増加）を伴う ALT 増加はまれに認められ、いずれも回復した。
したがって、肝予備能が低下しているためベピロビルセンに関連した ALT 増加による肝代償不全のリスクが高いと考えられる肝硬変患者へのベピロビルセンの投与は禁忌とした。PegIFN 併用時の安全性及び有効性に関するデータはない。ベピロビルセンと PegIFN の併用は、ALT 増加[Flink, 2005]、並びに血小板数減少及び免疫介在性作用のリスクが増大する可能性があるため推奨されない。ベピロビルセン投与中の ALT 増加は、血清肝機能検査で容易に検出が可能である。添付文書（案）では、肝機能検査値のモニタリング頻度について詳細に示し、肝機能検査値に基づく投与中断、用量調節及び投与中止の措置を推奨した。医師及び患者向け教育資材により、肝機能検査値のモニタリングの遵守を強化する予定である。

- 血小板減少症：ベピロビルセンの投与期間中に血小板数の緩徐な減少がよく認められたが、重度の血小板減少症の急速な発現の割合は低く、ベピロビルセンの投与に関連した臨床的に重要な出血事象は報告されなかった。血小板数減少は投与中断、投与中止又は投与終了により回復した。
  ベピロビルセンの臨床開発プログラム全体で採用しているアプローチを反映して、添付文書（案）に記載のとおり、出血の潜在的リスクは、主に投与中断又は投与中止を含む血小板数のモニタリングによって軽減可能であると考える。
  投与前の血小板数<100×10^9/L の患者では、投与中に血小板数が減少した場合、既存の血小板減少症により重度の血小板減少症及び出血のリスクが高まる可能性があるため、ベピロビルセンの投与は禁忌とした。血小板数<140×10^9/L の肝硬変のない HBV 患者が存在することから、投与開始前の血小板数の閾値を 100×10^9/L と設定しているが、これはベピロビルセンの臨床試験の適格性基準よりも低い値である[Joo, 2017]。提案した血小板数に関する禁忌は、実臨床の患者集団におけるベピロビルセンの使用を裏付けるものであり、他の 2'-MOE ASO の添付文書と一致している[Tegsedi 欧州添付文書, 2023]。
  血小板数が正常範囲未満の HBV 患者では、診断されていない肝硬変が存在するリスクがあることを認識し、この患者集団で治療を開始する前に肝硬変がないことを確認することの重要性を強調するため、添付文書（案）に注意喚起を追加した。抗血小板薬、抗凝固薬、又は血小板数を減少させる可能性のあるその他の薬剤との薬力学的相互作用の可能性については、高齢者又は出血性素因のある患者等の出血しやすい患者ではベピロビルセン投与のリスク・ベネフィットを考慮することを推奨する注意喚起を添付文書（案）に記載した。2'-MOE ASO による重度の血小板減少症の急速な発現には免疫介在性の機序が関与している可能性があることを考慮し、添付文書（案）では血小板数が <50×10^9/L に減少した場合にコルチコステロイドの投与を検討するよう推奨している。
  主要な第 3 相試験において、抗血小板抗体検査による重度の血小板減少症の予測及び臨床管理の変更はできないと考えられたことから、市販後の抗血小板抗体検査は提案しない。これは、既承認の他の ASO 製剤の添付文書と一致している。医師及び患者向け教

育資材を用いて異常出血の徴候及び症状への注意を促し、血小板数のモニタリングの重要性を示す予定である。

- 腎損傷：Primary Safety 集団及び On-treatment Safety 集団では急性糸球体腎炎は認められなかったが、ベピロビルセンの投与は eGFR 低下に関連していた。大部分の被験者では、eGFR の低下は軽度であり、腎機能は投与終了後に投与前の値に回復した。DIKI に関連する投与中断基準（eGFR 低下）に該当した事象は、概して糸球体損傷を示す所見（蛋白尿又は血尿等）を伴わなかった。ベピロビルセン投与中に発現する eGFR 低下の機序は不明である。

  腎機能低下は、血液生化学検査及び蛋白尿確認のための尿検査を用いて容易にモニタリングすることができる。添付文書（案）では、腎機能モニタリングの頻度を記載し、血清及び尿検査結果に基づく投与中断を推奨した。医師及び患者向け教育資材により腎機能検査値のモニタリングの遵守を強化する予定である。

  また、腎毒性のリスクが高い患者に投与する場合は、ベピロビルセンと腎毒性を有する薬剤との併用のリスクを含め、注意が必要である。
- 血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用：免疫複合体を介した血管炎を示唆する事象が少数の被験者で、主にベピロビルセン投与期間の早期に認められた。これらの事象の多くは皮膚症状及びリウマチ症状であり、すべての症例で経口コルチコステロイドの投与の有無にかかわらず、ベピロビルセンの投与中止後に徴候及び症状が完全に消失した。血管炎以外の重篤な炎症性及び免疫関連事象の発現もまれであった。現時点では、これらの事象のリスク因子は不明であるため、添付文書（案）では血管炎又は血管炎のリスクを伴う免疫疾患の既往歴を有する患者にベピロビルセンを投与する場合は注意するよう推奨した。

  医師及び患者向け教育資材では、炎症性及び免疫関連事象の可能性のある特徴について理解を深め、患者が関連する徴候及び症状を担当の医療従事者に報告することを促す予定である。これらの事象を発現した症候性の患者は、速やかに受診し、更なる評価が行われるまでベピロビルセンの投与を中断することが期待される。添付文書（案）では、薬剤性血管炎が疑われる場合はベピロビルセンの投与中止を推奨した。

D 型肝炎と HIV の重複感染患者は、本申請の安全性解析対象集団に含まれる臨床試験から除外した。D 型肝炎重複感染患者では安全性データが不足しており、臨床的に重要な ALT 増加のリスクが上昇する可能性があるため、添付文書（案）では D 型肝炎重複感染患者へのベピロビルセンの使用を推奨していない。NA は HIV 治療に用いられる抗レトロウイルスレジメンに含まれる。したがって、添付文書（案）には、HIV 感染症に対する NA 療法を受けている患者には、HIV 感染症の担当医の指示がない限り、NA 療法を中止しない旨を記載した。

HBV 伝播に対するベピロビルセン投与の影響は、ベピロビルセンの臨床開発プログラム中のいずれの試験でも評価していない。添付文書（案）には、HBV 伝播を予防するための適切な措置を講じるよう患者を指導する必要がある旨の注意を記載した。

ベピロビルセンの妊婦での使用又はヒト乳汁中への移行に関して十分なデータはない。添付文書（案）では、妊娠中のベピロビルセンの使用は、母親に対する期待されるベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回る場合にのみ推奨される。

裏付けとなる第 1 相 QTc 試験（m2.7.4, Section 1.1.1.6）のデータに基づき、ベピロビルセンが心室再分極に対して臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低い。ベピロビルセンの市販後の投与を目的とした PFS SSD の安全性プロファイルは、バイアル製剤による投与と同程度であることが示されている（m2.7.4, Section 1.1.1.1.7）。

市販後の定期的なモニタリングの提案：

添付文書（案）では、B-Well 試験の結果に基づき、投与中の定期的なモニタリング要件を B-Well 試験から緩和した。

- ALT の通常の定期モニタリング：Week 1 から Week 12 に ALT 増加が認められたため、B-Well 試験では 24 週間にわたり週 1 回実施したのに対し、市販後は Week 12 までは週 1 回とし、Week 13 から Week 24 は 2 週間に 1 回実施することとした。
- 血小板数の通常の定期モニタリング：B-Well 試験の結果に基づき、2 週間に 1 回実施する（血小板数≥140×10^9/L）。
- 腎機能の通常の定期モニタリング：eGFR を 2 週間に 1 回、尿試験紙検査（尿蛋白）を 4 週間に 1 回実施する。B-Well 試験では、eGFR 及び uACR を 2 週間に 1 回測定したが、市販後は尿試験紙で異常所見が認められた場合にのみ uACR を測定する。

提案するモニタリング要件は、実用的でリスクに基づくアプローチを採用した。ベピロビルセンを安全に使用するための適切な定期的モニタリングを患者に提供し、モニタリング要件が患者、医療従事者及び医療システムに与える大きな負担も考慮した。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

ベネフィット

- 2 つの主要な第 3 相試験（B-Well 試験）では、NA 治療による基礎治療を受けている肝硬変のない HBV 持続感染患者において、ベピロビルセンの投与により、プラセボと比較して、すべての HBV 治療中止後 24 週での FC 達成割合において統計学的に有意な改善が認められた。ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団において、ベピロビルセン併用投与により、臨床的に意義のある 19%の FC 達成割合を示した。また、HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団ではより高い 26%の FC 達成割合が認められた。プラセボ群では FC を達成した被験者は認められなかった。
- NA 治療中止後、FC は達成されなかったものの、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団では更に 4%、HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団では更に 5%の被験者で NA 治療を再開することなく HBV DNA の抑制が維持された。
- ベピロビルセン投与による FC の持続性が示された。ベピロビルセン投与により FC を達成した被験者の 90%超で FC の維持が認められた。B-Sure 試験において、FC の持続性は、B-Well 試験から移行した被験者では最長 15 ヵ月間認められた。更に、B-Clear 試験から移行した被験者では最長 30 ヵ月間認められた。
- 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／地域のサブグループを問わず良好であった。
- ベピロビルセンの投与を受けた被験者の多くで一過性の ALT 増加が認められ、同時に HBs 抗原量の減少が認められた。ALT 増加は高い FC 達成割合と関連していた。一方、ベピロビルセンの投与に対して効果が認められなかった被験者（null response）では、概して ALT 増加は認められなかった。これらの知見により、ベピロビルセン投与時に認められる早期かつ一過性の ALT 増加が、治療的兆候であるという仮説が支持された。
- Week 12 で HBs 抗原量低値を達成しなかった被験者は、投与継続による FC 達成可能性が低いことが明らかになった。

リスク

- ベピロビルセン群の主な有害事象は、注射部位反応、血小板数減少、ALT 増加、AST 増加及び発熱であったが、概して忍容性があり、対症療法により管理可能であった。
- 以下の安全性懸念事項はベネフィット・リスクを考慮する上で重要であり、医師及び患者への教育、患者の適切な選択、及び投与中に推奨されるモニタリングを遵守することにより軽減することが可能である（Section 5.12）。これらの安全性懸念事項を更に軽減するため、ベピロビルセンによる治療は、HBV 持続感染に対する治療経験を有する医師のもとで行うことを推奨する旨を添付文書（案）に記載した。
    - ベピロビルセンに関連する ALT 増加のほとんどは自然治癒し、投与中断の有無にかかわらず回復したが、少数の被験者はビリルビン>ULN 及び／又は INR>ULN を

伴う ALT 増加を発現した。ベピロビルセンに関連する ALT 増加を伴う中等度又は重度の肝障害のリスクは重要な特定されたリスクである。

- DIVI を含む重篤な炎症反応及び免疫関連事象は、ベピロビルセンの重要な特定されたリスクと考えられる。これらの事象の発現割合は低く、投与中止後に回復した。
- 血小板数はベピロビルセン投与中に減少し、投与終了後に回復した。ベピロビルセン投与により重度の血小板減少症がまれに認められたが、ベピロビルセンに関連する臨床的に重要な出血事象は報告されなかった。しかし、血小板減少症に起因する臨床的に重要な出血は、ベピロビルセンの重要な潜在的リスクである。
- ベピロビルセン投与により eGFR 低下が認められた。ベピロビルセン投与に関連した急性糸球体腎炎は報告されなかったが、ASO のクラスエフェクトとしての腎障害は、ベピロビルセンの重要な潜在的リスクである。

- 有害事象の発現には時間的パターンが認められた。ALT 増加、注射部位反応及び DIVI に該当する事象は主に投与開始後 12 週間以内に発現し、eGFR 低下及び血小板数減少に該当する事象は主に投与開始後 13～24 週間に発現した。

ベネフィット・リスク評価

ベピロビルセンは、HBV 持続感染治療のために 20 年以上ぶりに開発された新規作用機序を有する新薬である。いずれの主要な第 3 相試験においても、HBs 抗原量≤3000 IU/mL の被験者ではベピロビルセン投与により臨床的に意義のある FC 達成割合が示され、また、HBs 抗原量≤1000 IU/mL の被験者ではより高い FC 達成割合が示された。重要な知見として、ベピロビルセン投与により達成された FC は持続することが示された。

したがって、ベピロビルセン投与により持続的な FC を達成する機会が得られることで、生涯にわたる治療が不要となり、かつ長期的に肝硬変及び肝癌の発現リスク低減につながる可能性がある。

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る。

有効性及び安全性の総合的評価の結果、ベピロビルセンのベネフィットはリスクを上回ると結論付けられた。ベピロビルセン投与により予期されるリスクは、HBs 抗原量≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者に期待されるベネフィットとのバランスにおいて許容されるものであった。

7. 参考文献

Note：GSK is not able to provide pdf copies in those cases where copyright clearance is still pending or permission has not yet been granted.

Alhamadani F, Zhang K, Parikh R, et al. Adverse Drug Reactions and Toxicity of the Food and Drug Administration-Approved Antisense Oligonucleotide Drugs. Drug Metab Dispos. 2022;50(6):879-87.

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.

Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):22-31.

Billioud G, Kruse RL, Carrillo M, et al. In vivo reduction of hepatitis B virus antigenemia and viremia by antisense oligonucleotides. J Hepatol. 2016;64(4):781-9.

Chi X, Gatti P, Papoian T. Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics. Drug Discovery Today. 2017;22(5):823-33.

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.

Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg-interferon {alpha}-2b therapy. Gut. 2005;54(11):1604-9.

Geary RS. Antisense oligonucleotide pharmacokinetics and metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(4):381-91.

Geary RS, Norris D, Yu R, et al. Pharmacokinetics, biodistribution and cell uptake of antisense oligonucleotides. Adv Drug Deliv Rev. 2015;87:46-51.

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.

Hall SAL, Vogrin S, Wawryk O, et al. Discontinuation of nucleot(s)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a meta-analysis. Gut. 2022;71(8):1629-41.

He L, Keeshan A, Georgi C, et al. Hepatitis B virus quantitative surface antigen levels differ by genotype. Canadian Liver Journal. 2025;8(3):460-71

Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. Nat Rev Immunol. 2022;22(1):19-32.

Tegsedi 欧州添付文書（Inotersen）2023 年 3 月改訂 2023.

Joo E-J, Chang Y, Yeom J-S, et al. Hepatitis B infection is associated with an increased incidence of thrombocytopenia in healthy adults without cirrhosis. Journal of Viral Hepatitis. 2017;24(3):253-8.

Joshi S, Freudenberg JM, Singh JM, et al. Immunomodulation by bepirovirsen may induce killing of infected hepatocytes (B-Together study). Hepatology International. 2025.

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. 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.

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

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.

Narayanan P, Curtis BR, Shen L, et al. Underlying Immune Disorder May Predispose Some Transthyretin Amyloidosis Subjects to Inotersen-Mediated Thrombocytopenia. Nucleic Acid Therapeutics. 2020;30(2):94-103.

Nephrology JSo. Essential points from evidence-based clinical practice guideline for chronic kidney disease 2023. Clin Exp Nephrol. 2024;28(6):473-95.

Ouaguia L, Leroy V, Dufeu-Duchesne T, et al. Circulating and Hepatic BDCA1+, BDCA2+, and BDCA3+ Dendritic Cells Are Differentially Subverted in Patients With Chronic HBV Infection. Front Immunol. 2019;10:112.

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.

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.

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.

Thimme R, Bertoletti A, Iannacone M. Beyond exhaustion: the unique characteristics of CD8(+) T cell dysfunction in chronic HBV infection. Nat Rev Immunol. 2024;24(11):775-6.

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).

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.

Wong GL-H, Wong VW-S, Hui VW-K, et al. Hepatitis Flare During Immunotherapy in Patients With Current or Past Hepatitis B Virus Infection. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2021;116(6):1274-83.

Yeo YH, Ho HJ, Yang H-I, et al. Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2019;156(3):635-46.e9.

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.

Yu RZ, Kim TW, Hong A, et al. Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. Drug Metab Dispos. 2007;35(3):460-8.

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.

Zhao F, Xie X, Tan X, et al. The Functions of Hepatitis B Virus Encoding Proteins: Viral Persistence and Liver Pathogenesis. Front Immunol. 2021;12:691766.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023. 東京: 東京医学社; Accessed 5 Dec 2025: https://cdn.jsn.or.jp/medic/guideline/pdf/guide/viewer.html?file=001-294.pdf 2023.

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.

8. 付録

表 7　臨床試験一覧表

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
Reports of Biopharmaceutics Studies								
219239 （参考）	United States	Estimate relative bioavailability of vial and PFS SSD	Phase 1 OL, R, PK	Healthy participants	Single 300 mg SC (2 injections of 150 mg each) of bepirovirsen Group 1: vial administered by HCP Group 2: PFS SSD administered by HCP Group 3: PFS SSD self-administered with training from HCP Group 4: PFS SSD self-administered with no training from HCP Follow-up off bepirovirsen: 64 days	Group 1: 46 enrolled/ 46 completed Group 2: 49 enrolled/ 49 completed Group 3: 32 enrolled/ 30 completed Group 4: 33 enrolled/ 30 completed	Completed (Full CSR)	5.3.1.2
Reports of Human Pharmacokinetics (PK) Studies								
213725 (formerly ISIS 505358-CS1) （参考）	Canada	Safety, tolerability, and PK of single and multiple doses of bepirovirsen	Phase 1 R, DB, PC, RD, PK	Healthy participants	Bepirovirsen 75, 150, 300 or 450 mg or placebo; SC; Single dose. Bepirovirsen 150, 300 or 450 mg or placebo; SC; Multiple dose.	Single Dose: 16 enrolled/ 16 completed Multiple Dose: 12 enrolled/	Completed (Full CSR)	5.3.3.1

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
					Follow-up period off bepirovirsen: Single dose cohort: 30 days Multiple dose cohort: 90 days	12 completed		
205871 (B-Assured) （評価）	United States	PK of bepirovirsen in hepatically impaired participants	Phase 1 OL, NR, PK	Heathy participants with moderate (or mild) hepatic impairment (Child-Pugh scale)	Single 300 mg SC dose (2 injections of 150 mg each) of bepirovirsen. Part 1: Participants with moderate hepatic impairment and healthy participants Part 2: Participants with mild hepatic impairment and healthy participants (not conducted) Follow-up period off bepirovirsen: 50 days	Hepatic impairment group: 12 enrolled/12 completed Healthy participants: 12 enrolled/12 completed	Completed (Full CSR)	5.3.3.3
Reports of Human Pharmacodynamics (PD) Studies								
205695 (formerly ISIS 505358-CS3) （評価）	Hong Kong, Republic of Korea	Safety, tolerability, PK and efficacy of bepirovirsen	Phase 2 R, DB, PC, RD	Participants with CHB Cohort 1-3: Treatment naïve Cohort 4: on NA	Cohort 1: 150 mg bepirovirsen or placebo (SC [with 2 loading doses], Multiple dose; 4 weeks) Cohort 2-4: 300 mg bepirovirsen or placebo (SC [with 2 loading doses], Multiple dose;4 weeks) Follow-up period off bepirovirsen: 26 weeks	Cohort 1: 8 enrolled/ 8 completed Cohort 2: 8 enrolled/ 8 completed Cohort 3: 8 enrolled/ 8 completed Cohort 4: 7 enrolled/ 6 completed	Completed (Full CSR)	5.3.4.2

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
Reports of Efficacy and Safety Studies								
202009 (B-Well 1) （評価）	Argentina, Brazil, Bulgaria, Canada, China, France, Germany, Greece, Hong Kong, Hungary, India, Italy, Japan, Republic of Korea, Malaysia, Mexico, Panama, Poland, Romania, Singapore, Spain, Taiwan, Thailand, Turkiye, United Kingdom,	Efficacy and safety of bepirovirsen	Phase 3 R, DB, PC	Participants with CHB on stable NA therapy with baseline HBsAg levels >100 and ≤3000 IU/mL	Treatment Period: Arm 1: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; multiple dose; 24 weeks. Arm 2: placebo; SC; multiple dose; 24 weeks. Both arms follow-up period off bepirovirsen/placebo: up to 72 weeks	Arm 1: 653 enrolled/ 550 completed Arm 2: 328 enrolled/ 291 completed	Enrollment completed; Study ongoing (Primary Analysis CSR, data cut-off: 11 November 2025)	5.3.5.1

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
	United States							
219288 (B-Well 2) （評価）	Argentina, Australia, Brazil, Bulgaria, Canada, China, France, Germany, Greece, Hungary, India, Italy, Japan, Republic of Korea, Malaysia, New Zealand, Panama, Philippines, Poland, Romania, Spain, Taiwan, Thailand, Turkiye, United	Efficacy and safety of bepirovirsen	Phase 3 R, DB, PC	Participants with CHB on stable NA therapy with baseline HBsAg levels >100 and ≤3000 IU/mL	Treatment Period: Arm 1: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; multiple dose; 24 weeks. Arm 2: placebo; SC; multiple dose; 24 weeks. Both arms follow-up period off bepirovirsen: 72 weeks	Arm 1: 571 enrolled/513 completed Arm 2: 286 enrolled/253 completed	Enrollment completed; Study ongoing (Primary Analysis CSR, data cut-off: 03 November 2025)	5.3.5.1

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
	Kingdom, United States							

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
209668 (B-Clear) （評価）	Argentina, Bulgaria, Canada, China, France, Germany, Hong Kong, Italy, Japan, Malaysia, Philippines, Republic of Korea, Poland, Romania, Russian Federation, Singapore, South Africa, Spain, Taiwan, Thailand, United Kingdom, United States	Efficacy, safety, PK of bepirovirsen	Phase 2b R, PB	Participants with CHB: Population 1 on stable NA therapy Population 2 not currently on NA therapy	Treatment Period: Arm 1: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; Multiple dose; 24 weeks. Arm 2: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses) SC; Multiple dose; 12 weeks followed by bepirovirsen 150 mg; SC; Multiple dose; 12 weeks. Arm 3: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; Multiple dose; 12 weeks followed by placebo; SC; Multiple dose; 12 weeks. Arm 4: placebo (with 2 loading doses); SC; Multiple dose; 12 weeks followed by bepirovirsen 300 mg; SC; Multiple dose; 12 weeks. Follow-up period off bepirovirsen: Arms 1-4: 24 weeks.	Population 1: Arm 1: 68 enrolled/ 65 completed Arm 2: 68 enrolled/ 65 completed Arm 3: 68 enrolled/ 66 completed Arm 4: 23 enrolled/ 22 completed Population 2: Arm 1: 70 enrolled/ 64 completed Arm 2: 68 enrolled/ 66 completed	Completed (Full CSR)	5.3.5.1

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
						Arm 3: 68 enrolled/ 63 completed Arm 4: 24 enrolled/ 24 completed		

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
209348 (B-Together) （評価）	Canada, China, Italy, Japan, Republic of Korea, Poland, Russian Federation, South Africa, Spain, United Kingdom, United States	Efficacy and safety of sequential bepirovirsen and PegIFN treatment	Phase 2b R, OL, PG	Participants with CHB on stable NA therapy	Treatment Period: Arm 1: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; multiple dose; 24 weeks followed by PegIFN, SC; multiple dose; 24 weeks. Follow-up period off bepirovirsen: 48 weeks. Arm 2: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; multiple dose; 12 weeks followed by PegIFN, SC; multiple dose; 24 weeks. Follow-up period off bepirovirsen: 60 weeks.	Arm 1: 55 enrolled/ 49 completed Arm 2: 53 enrolled/ 50 completed	Completed (Full CSR)	5.3.5.1 Note: Data from participants enrolled and randomized to the 24 week bepirovirsen arms from B-Together and TH HBV ASO 001 studies were included in the integrated 'on-treatment' safety analyses presented in this submission
206882 (B-Sure) （評価）	Argentina, Australia, Brazil,	Long-term follow-up to monitor durability of treatment response	Phase 2b NR	Enrolled from Studies 209668 (B-	No treatment to be administered. Follow-up will be over a period	On-NA: 93 enrolled/ 29 completed	Enrollment ongoing	5.3.5.2 Note: Data from

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
	Bulgaria, Canada, China, France, Germany; Hong Kong, India, Italy, Japan, Republic of Korea, New Zealand, Philippines, Poland, Romania, Russian Federation, Singapore, South Africa, Spain, Taiwan, Thailand, United Kingdom, United States			Clear), 209348 (B-Together), 212602 (B-Fine), 202009 (B-Well 1), 219288 (B-Well 2), and 217023 (TH HBV ASO-001). Participants who demonstrate a complete or partial response to prior bepirovirsen treatment.	of up to 5 years to monitor durability of treatment response. Note: Participants from B-Well studies will be followed for up to 3 years	Not-On-NA: 17 enrolled/ 6 completed NA-Cessated: 115 enrolled/ 0 completed	(Interim CSR; data cut-off: 23 September 2025)	participants enrolled from B Together and TH HBV ASO 001 parent studies were not included in the integrated efficacy analyses presented in this submission (long-term durability), as they received bepirovirsen as part of a sequential regimen. Only one participant entered B Sure study

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
								from B Fine study and hence this study was not included
212602 (B-Fine) （参考）	Canada, Netherlands, United Kingdom, United States	Efficacy, safety, PK of bepirovirsen	Phase 2a OL, NR	Participants with CHB on stable NA therapy	Bepirovirsen 300 mg; SC (with 2 loading doses); multiple dose; 12 weeks. Follow-up period off bepirovirsen: 24 weeks	12 enrolled/11 completed	Completed (Full CSR)	5.3.5.2
Other Study Reports								
205873 （評価）	United States	Effect of a supra-therapeutic dose of bepirovirsen on QTc interval	Phase 1 R, DB, PC, PK	Healthy participants	Single 600 mg SC dose (4 injections of 150 mg each) of bepirovirsen or matching placebo. Reduced to single 450 mg SC dose (3 injections of 150 mg each) of bepirovirsen or matching placebo per protocol amendment 2. Follow-up period off bepirovirsen: 50 days	46 enrolled/ 46 completed	Completed (Full CSR)	5.3.5.4

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	**Countries**	**Study Objective(s)**	**Phase of Study and Study Design**	**Healthy Participants or Diagnosis of Participants**	**Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)**	**Total No. of Participants by Group Entered/ Completed**	**Study Reporting Status (Type of Report)**	**Location**
217023[a] (TH HBV ASO-001) （参考）	Belgium, Bulgaria, France, Germany, Hong Kong, Italy, Philippines, Poland, Romania, Singapore, Spain, Taiwan, Thailand, Turkiye, United Kingdom	Safety, efficacy and immune response following sequential treatment with bepirovirsen and CHB targeted immunotherapy (CHB-TI)	Phase 2 R, SB/OL	Participants with CHB currently on NA therapy	Treatment 1: Bepirovirsen 300 mg SC weekly for 12 or 24 weeks Treatment 2: [a]GSK3528869A consisting of 4 doses/components: Day 1: ChAd155-hIi-HBV 5×10^{10} vp Day 57: MVA-HBV 2×10^{8} pfu Day 113 and Day 169: HBc-HBs/AS01$_{B-4}$ 80-80 µg or Day 1, Day 57, Day 113, and Day 169: Control (Buffer S9B) Follow-up period off bepirovirsen: 36 weeks	174 enrolled/ 160 completed	Completed (Full CSR)	5.3.5.4 Note: Data from participants enrolled and randomized to the 24 week bepirovirsen arms from B-Together and TH HBV ASO 001 studies were included in the integrated 'on-treatment' safety analyses presented in this submission

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
218309 (B-United) （参考）	Australia, Belgium, Brazil, Canada, China, France, Germany, Greece, Hong Kong, Italy, Japan, Republic of Korea, New Zealand, Singapore, South Africa, Spain, Taiwan, United Kingdom, United States	Efficacy and safety of daplusiran/tomligisiran followed by bepirovirsen	Phase 2b DB, R, PC, PK	Participants with CHB on stable NA therapy	Daplusiran/Tomligisiran or placebo Treatment Stage: Daplusiran/Tomligisiran 50 mg or 200 mg or placebo, SC, multiple dose (once every 4 weeks for 24 weeks) Bepirovirsen Treatment Stage: 300 mg, SC, multiple dose (once weekly for 24 weeks) Follow-up period off bepirovirsen: up to 52 weeks	283 enrolled/ 0 completed	Enrollment completed; Study ongoing (Interim Synoptic CSR for bepirovirsen self-administration safety, data cut-off: 03 February 2026)	5.3.5.4

a. GSK3528869A is a therapeutic HBV vaccine/CHB targeted immunotherapy, currently under development by GSK.

CHB = chronic hepatitis B
CSR = clinical study report
DB = double-blind
HBV = hepatitis B virus
HCP = healthcare professional
NR = non-randomized
OL = open label
PB = partial-blind
PC = placebo-controlled
PK = pharmacokinetics
R = randomized
RD = rising dose
SB = single-blind
SC = subcutaneous

2.5. 臨床に関する概括評価

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location

NA = nucleos(t)ide analogue
PegIFN = pegylated interferon
PFS = pre-filled syringe
PG = parallel group
SSD = safety syringe device