2.7.3 臨床的有効性

目次

略号等一覧 3
1. 背景及び概観 4
1.1. 緒言 4
1.2. 臨床開発計画の概要 4
1.2.1. 主要な有効性評価試験 5
1.2.2. B-Sure 試験 5
1.3. 薬剤の組成及び投与方法 6
1.4. FC を裏付ける主要な試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験） 6
1.4.1. 試験デザイン 6
1.4.2. 試験対象集団 9
1.4.3. 有効性評価項目 9
1.5. FC の持続性を裏付ける臨床データ 12
1.5.1. B-Sure 試験の試験デザイン 12
1.5.2. B-Sure 試験の試験対象集団 14
1.6. HBs 抗原及び HBV DNA の評価方法 14
1.7. 統計学的評価 14
1.7.1. 解析対象集団 15
1.7.2. 統計手法 18
2. 個々の試験結果の要約 23
2.1. 主要な試験：B-Well 1 試験 23
2.1.1. 試験対象集団 23
2.1.2. 有効性の結果 24
2.2. 主要な試験：B-Well 2 試験 24
2.2.1. 試験対象集団 25
2.2.2. 有効性の結果 25
2.3. B-Sure 試験 26
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 26
3.1. 試験対象集団 26
3.1.1. B-Well 試験 26
3.1.2. FC の長期持続性 30
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 30

3.2.1. B-Well 試験 30
3.2.2. FC の長期持続性評価 61
3.3. サブグループ解析結果の比較 68
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 69
4.1. 日本人集団における推奨用法・用量の設定根拠 70
5. 効果の持続、耐薬性 70
参考文献一覧 71

略号等一覧

略号	名称・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
AIC	Akaike Information Criterion	赤池情報量規準
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
BHM	Bayesian Hierarchical Models	階層ベイズモデル
BMI	Body mass index	ボディ・マス・インデックス
CI	Confidence Interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CSR	Clinical study reports	治験総括報告書
DAIDS	Division of AIDS	－
DUREFF	Long-term durability of efficacy analysis set	－
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	－
FC	Functional cure	機能的治癒
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
HCC	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HDV	Hepatitis D virus	D 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ISE	Integrated summary of efficacy	－
ISI	Integrated summary of immunogenicity	－
ISS	Integrated safety summary	－
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LOD	Limit of detection	検出限界
LOQ	limit of quantification	定量限界
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
Not-on-NA	Not-on- Nucleos(t)ide analogue	NA 治療を受けていない
On-NA	On- Nucleos(t)ide analogue	NA 治療を受けている
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDAP	Project data analysis plan	－
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RNase H	Ribonuclease H	リボヌクレアーゼ H
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SNP	Single nucleotide polymorphism	一塩基多型
SSD	Safety syringe device	安全装置付シリンジ
TND	Target not detected	標的不検出
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

1. 背景及び概観

1.1. 緒言

B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染は重篤な疾患であり、世界的に重大な健康問題となっている。2022 年の HBV 持続感染患者数は 2 億 5400 万人と推定され、HBV の合併症による死亡者数は毎年 110 万人と推定されている。有効な予防ワクチンが存在するにもかかわらず、全世界で毎年 120 万人が新たに感染していると推定されている[WHO, 2024a; WHO, 2024b]。

ベピロビルセンナトリウム（ベピロビルセン又は GSK3228836）は、キメラ型 2'-MOE 修飾ホスホロチオエート型の ASO であり、すべての HBV mRNA 及びプレゲノム RNA を標的とし、RNase H による分解を介して HBV DNA 及び HBV 表面抗原（HBs 抗原）を含むウイルスタンパク質を減少させる。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]。更に、ベピロビルセンには自然免疫刺激作用があり、これが治療効果に寄与している可能性がある[Singh, 2021; You, 2022]。

本 2.7.3 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 持続感染患者に対する治療期間があらかじめ定められた治療薬として、ベピロビルセンの承認申請を支持するための有効性の併合データの要約を示す。更に、本 2.7.3 にベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団の併合データの要約も示す。

1.2. 臨床開発計画の概要

完了した臨床試験 9 試験及び実施中の臨床試験 3 試験のデータから、本申請の妥当性が裏付けられた。日本からは 5 試験に参加した。本申請で用いた試験を m5.2 に示す。

本 2.7.3 では、以下の実施中の 3 つの臨床試験（表 1）から得られた有効性データを主に示す。

- B-Well 試験［202009 試験（B-Well 1）及び 219288 試験（B-Well 2）］：ランダム化、二重盲検、第 3 相試験では、NA 治療を受けている HBV 持続感染患者でベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の患者を対象に、ベピロビルセンの有効性及び安全性をプラセボ対照で評価した（2 試験は基本的に同一のデザイン）。
- 206882 試験（B-Sure）：第 2b 相前向き長期追跡調査試験では、親試験［B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、並びに 209668 試験（B-Clear）を含む複数の第 2 相試験等］から得られた奏効の持続性を評価した。B-Sure 試験中ベピロビルセンの投与は受けないが、NA 治療中に B-Sure 試験に参加し、事前規定した NA 治療中止基準を満たす場合、NA 治療を中止した。

奏効の持続性解析のデータには B-Sure 試験のサブセットのデータが含まれる。更なる詳細は Section 1.7.1 及び図 3 に示す。

なお、日本人集団での主な有効性の結果は m2.7.3 補遺に示す。

1.2.1. 主要な有効性評価試験

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、並びに併合解析の結果から、ベピロビルセン投与による有効性（FC 達成）を評価した。主要評価項目である FC は、限定された期間の治療を実施し、すべての HBV 治療を中止してから HBs 抗原が不検出（HBs 抗体の有無を問わない）、かつ HBV DNA が定量下限値未満（<LLOQ）である状態が持続（24 週間以上）することと定義する。B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験は、基本的に同一の試験デザインであった。したがって、これらの試験から得られた有効性データを併合し、より大規模なデータセットを用いて有効性を評価し、治療効果に対するサブグループ及びベースライン特性の影響についても評価した。

B-Well 試験のデザインの詳細は Section 1.4.1 に示す。

1.2.2. B-Sure 試験

B-Sure 試験から FC の持続性に関する長期追跡データが得られた。本試験ではベピロビルセンの投与はしないが、本試験の治験実施計画書で規定された基準を満たした被験者は NA 治療を中止した。

B-Sure 試験の FC の持続性の解析に含まれるデータの詳細は Section 1.7.1 に示す。B-Sure 試験の試験デザインの詳細を Section 1.5.1 に示す。

表 1 有効性評価に用いた試験の概要

Study Identifier	Study Design and Objective(s)	Study Intervention Duration	Study Intervention Details	Analysis population (#participants)	Study Status
Placebo-controlled – Chronic hepatitis B on stable NA therapy					
202009 (B-Well 1)	DB, R, PC to assess efficacy and safety of bepirovirsen with LD in participants with baseline HBsAg ≤ 3000 IU/mL. Phase 3	24 weeks	300 mg; SC, multiple (once weekly, up to 24 weeks plus loading doses on Days 4 and 11). Placebo.	Total randomized: 653 in bepirovirsen and 328 in placebo (2:1 bepirovirsen: placebo) Target across B-Well 1 and 2 combined was 1200 participants in bepirovirsen and 600 participants in placebo	Primary endpoint milestone (Week 72) complete. The study is ongoing until completion of the durability stage (Week 72 to 96).
219288 (B-Well 2)	DB, R, PC to assess efficacy and safety of bepirovirsen with LD in participants with baseline HBsAg ≤ 3000 IU/mL. Phase 3	24 weeks	300 mg; SC, multiple (once weekly, up to 168 days plus loading doses on Days 4 and 11). Placebo.	Total randomized: 571 in bepirovirsen and 286 in placebo (2:1 bepirovirsen: placebo) Target across B-Well 1 and 2 combined was 1200 participants in bepirovirsen and 600 participants in placebo	Primary endpoint milestone (Week 72) complete. The study is ongoing until completion of the durability stage (Week 72 to 96).
Chronic hepatitis B– Long-term follow up					

2.7.3. 臨床的有効性

Study Identifier	Study Design and Objective(s)	Study Intervention Duration	Study Intervention Details	Analysis population (#participants)	Study Status
206882 (B-Sure)	NR Long-term follow-up to monitor durability of response	No intervention, follow-up up to 3 years	No treatment was administered.	Planned: 300-450	Ongoing

Source: m5.3.5.1, 202009 (B-Well 1) CSR, Figure 2, m5.3.5.1, 219288 (B Well 2) CSR, Figure 2 and m5.3.5.2, 206882 (B Sure) CSR, Synopsis.
DB = Double-blind, HBsAg = Hepatitis B surface antigen, LD = Loading dose, NR = Non-randomized, NA= Nucleos(t)ide analogue PC = Placebo-controlled, R = Randomized, SC = Subcutaneous

1.3. 薬剤の組成及び投与方法

ベピロビルセン 150 mg/mL 注射液は、ベピロビルセン 150 mg/mL を注射用水に溶解し、酸又は塩基で pH 8 に調整した無菌溶液である。主要な第 3 相試験では、300 mg（150 mg × 2 回）を週 1 回 24 週間皮下投与した（Day 4 及び Day 11 に負荷投与）（表 2）。

用法及び用量の設定根拠としたデータを m 2.7.2 に示す。なお、ベピロビルセンをバイアル及びシリンジで投与した時の相対的バイオアベイラビリティは、PFS SSD と比較して差はなかった。

表 2　治験薬の投与

Product Name	Bepirovirsen
Formulation Description	Clear colorless to yellow solution
Dosage Form	Solution for injection
Unit Dose Strength(s)/Dosage Level(s)	150 mg/mL; 1.0 mL nominal volume per vial (minimal overfill per vial)
Route/Administration/Duration	SC, multiple (twice weekly for the first 2 weeks [loading doses] then once weekly, up to 168 days)
Dosing Instructions	Administered 2 SC injections of bepirovirsen for 300 mg dose
Manufacturer/Source of Procurement	Vial: [redacted], [redacted] (Italy)
Method for Individualizing Dosage	Dispensed into syringes

各試験で使用したロット番号については、m5.3.5.1 の対応する CSR の Section 3.4 参照。

1.4. FC を裏付ける主要な試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）

1.4.1. 試験デザイン

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験は、組入れ時に安定した 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多施設共同、ランダム化、二重盲検、第 3 相試験であった。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を 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。被験

者は FC を達成するために各試験の Week 48 に NA 治療を中止する必要があり、その後、NA 治療なしで 24 週間追跡調査された。

スクリーニングの HBs 抗原量（>100～≤1000 IU/mL 又は>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL）に基づき層別化し、各治療群にランダム化した。

両試験のデザインは、B-well 1 試験での任意の Exit インタビューを除き同一であり、以下の 4 つの期間で構成した（図 1）。

1. 二重盲検投与期（Week 1～24）：被験者をベピロビルセン群又はプラセボ群に 2 対 1 の比でランダムに割り付け、NA 治療は継続した。
2. NA 単独治療期（Week 25～48）：NA 治療による基礎治療を継続しながら、被験者を更に 24 週間観察した。24 週間の観察期間にはベピロビルセンのウォッシュアウトが含まれた。NA 単独治療期の終了時（Week 48）には、Week 46 来院時までの臨床検査の結果を用いて、NA 治療中止基準の適格性に加えウイルスの状態を評価した。
3. NA 治療中止期又は NA 治療継続期（Week 48～72）：事前に規定した NA 治療中止基準に基づき、被験者は NA 治療を中止又は Week 48 後も継続した。
   - NA 治療中止：適格な被験者は NA 治療を中止し、すべての HBV 治療を中止して更に 24 週間（Week 72 まで）観察した。
   - NA 治療継続：不適格な被験者は NA 治療を継続し、Week 72 まで観察した。
4. 持続性評価期（Week 72～96）：Week 48 で NA 治療を中止した被験者は Week 96 までモニタリングし、治療効果の持続性を評価した。

NA 治療中止基準

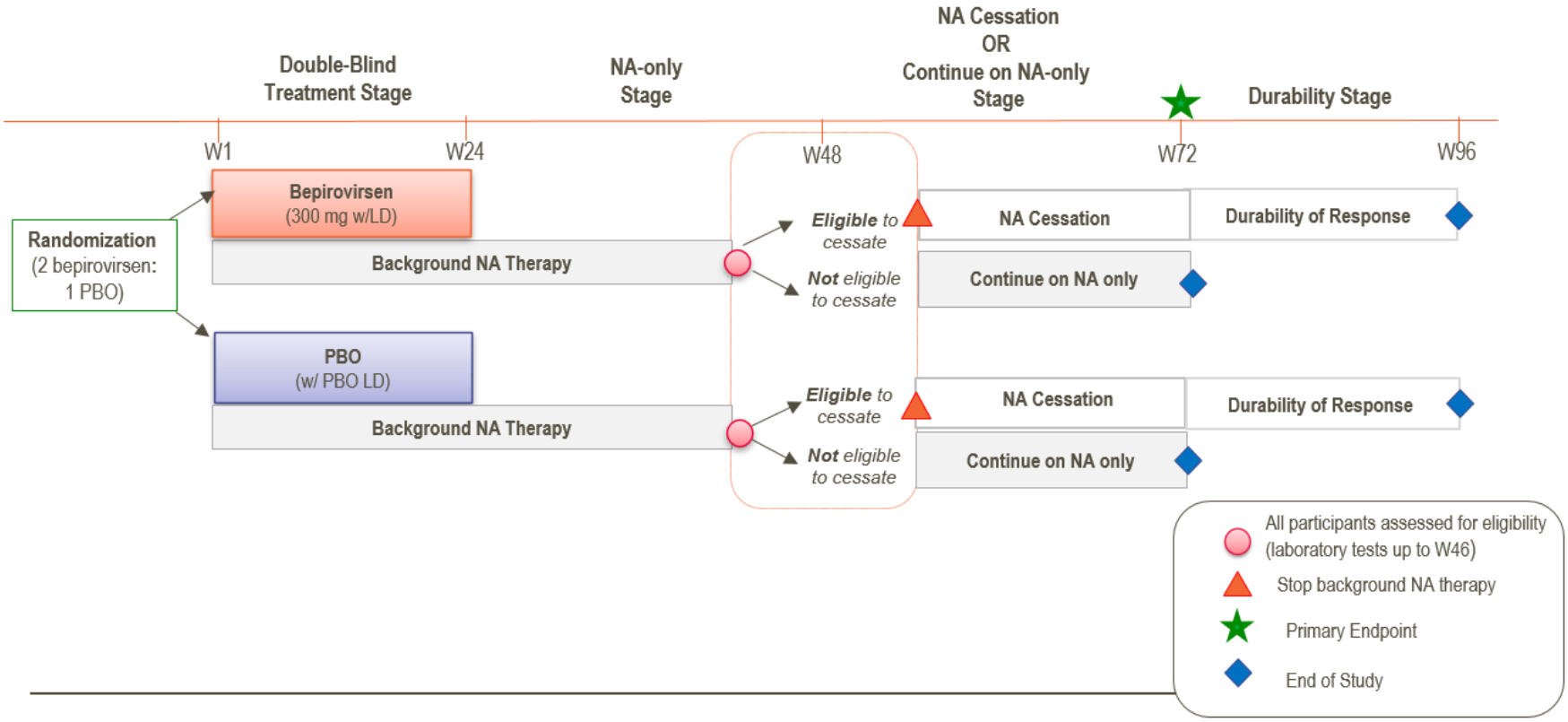
Week 48 の来院時までに得られたデータを用い、NA 治療中止の適格性評価を行った。NA 治療中止に適格となるためには、被験者は以下の基準を満たす必要があった。

a. ベピロビルセン又はプラセボ投与終了時の HBs 抗原の不検出かつ HBV DNA 量<LLOQ が、レスキュー薬なしで Week 46 まで持続
b. Week 48 の来院まで安定した NA 治療を継続
c. Week 46 の来院で ALT 値≤2×ULN
d. Week 46 の来院で HBVe 抗原（HBe 抗原）陰性
e. Week 36 で肝硬変が認められない

治験責任（分担）医師は、臨床評価又は各国の臨床ガイダンスに基づき、NA 治療を中止しない選択も可能であった。

2.7.3. 臨床的有効性

図 1　　B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験デザイン



Source: m5.3.5.1, 202009 (B-Well 1) Protocol Amendment 3, Figure 1, and m5.3.5.1, 219288 (B-Well 2) Protocol Amendment 3, Figure 1

1.4.2. 試験対象集団

2 つの B-Well 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）。

主な選択除外基準は以下の通りであった。

主な選択基準

- 6 ヵ月以上の HBV 持続感染が確認されている成人（18 歳以上）
- 現在、安定した NA 治療を受けている（スクリーニングの 6 ヵ月以上前から NA 治療のレジメンの変更がなく、試験期間中も変更する予定がない）
- 血漿又は血清 HBs 抗原量>100 IU/mL かつ≤3000 IU/mL
- 血漿又は血清 HBV DNA が十分に抑制されている（HBV DNA 量<90 IU/mL）
- ALT ≤2×ULN

なお、治験実施計画書の改訂第 1 版により、組入れ時の HBe 抗原は陽性又は陰性いずれも可能とした。

主な除外基準

- C 型肝炎ウイルス（治癒後 12 ヵ月未満含む）、HIV、又は D 型肝炎ウイルス（HDV 抗体陽性で定義）の重複感染
- 肝硬変の既往歴又はその疑い、及び／又は肝硬変のエビデンス

1.4.3. 有効性評価項目

B-Well 試験の有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及び探索的評価項目について本項に示す。また、有効性評価に用いた用語の定義を

表 3 に示す。

表 3 有効性評価に用いた用語の定義

	用語	定義
主要評価項目、重要な副次評価項目	機能的治癒（FC）	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（ベピロビルセン又はプラセボ、及び NA 治療）を中止した後に HBV DNA の抑制（<LLOQ）及び HBs 抗原不検出*（HBs 抗体の有無を問わない）が持続（24 週間以上）すること
重要な副次評価項目	治療中止後の HBV DNA の抑制	すべての HBV 治療（ベピロビルセン又はプラセボ、及び NA 治療）中止後に HBV DNA の抑制（<LLOQ）が持続（24 週間以上）すること
HBe 抗原	HBe 抗原の陰性化	連続する 2 回の来院で HBe 抗原陰性
	HBe 抗原の陽転	HBe 抗原陰性化後、連続する 2 回の来院で HBe 抗原陽性

2.7.3. 臨床的有効性

	用語	定義
HBs 抗原	HBs 抗原の陰性化	HBs 抗原が不検出
	HBs 抗原の「blip」	HBs 抗原が陽性となるが、その前後は HBs 抗原が不検出
	HBs 抗原の陽転	HBs 抗原の陰性化後、連続する 2 回の来院で HBs 抗原陽性
	未確定の HBs 抗原の陽転	1 回の来院で HBs 抗原が検出され、それ以上のデータは得られていない
HBV DNA	HBV DNA の「blip」	HBV DNA 量≥LLOQ となるが、その前後は HBV DNA 量<LLOQ 又は TND
	ウイルスの再発（HBV DNA）又は HBV DNA の陽転	HBV DNA 量<LLOQ 又は TND の確定後、連続する 2 回の来院で HBV DNA 量≥LLOQ
	未確定のウイルスの再発（HBV DNA）又は HBV DNA の陽転	1 回の来院で HBV DNA 量≥LLOQ であり、それ以上のデータが得られていない
	ウイルスの複製	HBV DNA の陰性化後、その後連続する 2 回の来院で HBV DNA 量 20 IU/mL～<2000 IU/mL
その他の用語	ノンレスポンダー	Week 48 で NA 治療中止基準を満たさない、及び／又は Week 72 までに FC 達成に至らなかった被験者
	ウイルス学的効果	HBs 抗原が不検出かつ HBV DNA 量<LLOQ
	ウイルス学的ブレイクスルー（HBV DNA）	治療中の連続する 2 回の来院で、HBV DNA 量<LLOQ の状態から定量できるレベルへの上昇
	NA 治療中止後のウイルス学的再発	ウイルス学的効果を達成後かつ NA 治療中止後に、連続する 2 回の来院で HBV DNA 量 >2000 IU/mL［1 週間（±3 日）以内に 2 回確認］
	NA 治療中止後の臨床的再発	ウイルス学的効果を達成後かつ NA 治療中止後に、連続する 2 回の来院で HBV DNA 量 >2000 IU/mL［1 週間（±3 日）以内に 2 回確認］、かつ ALT>2×ULN

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR, Table 3 and m5.3.5.1, B Well 2 CSR, Table 3
* HBs 抗原の陰性化（HBs 抗原の不検出）、NA 治療中止及び FC の評価を目的として、HBs 抗原定性結果を Week 24 以降に用いる。
HBV DNA LLOQ は 20 IU/mL 未満と定義した。

1.4.3.1. 主要評価項目：FC

NA 治療による 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]。FC の指標である HBs 抗原の陰性化は、HCC や肝硬変、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。

現在、FC は HBV 持続感染の新規治療における望ましい評価項目として受け入れられている[Yip, 2019; Cornberg, 2020; Anderson, 2021; FDA, 2022; Ghany, 2023; Morais, 2023; You, 2023; EASL, 2025]。

規制当局と合意のもと、FC（持続した HBs 抗原不検出かつ HBV DNA<LLOQ）を B-Well 試験の主要評価項目として用いた。本試験ではベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の肝硬変のない被験者においてレスキュー薬なしで、すべての HBV 治療（ベピロビルセン／プラセボ及び NA）を中止後 24 週時点で FC を評価した。また、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL の被験者でも評価した（Section 1.4.3.2）。FC は、Week 48 時点で NA 治療を中止した被験者のみ達成可能とした。NA 治療の中止後（Week 48 以降）は、目的にかかわらず抗 HBV 活性薬による治療をレスキュー薬とみなした。レスキュー薬には HIV 予防のための PrEP（HBV に活性を示す薬剤を含む場合がある）の使用が含まれた。

NA 治療中止（Week 48）前は、HBV コントロール（HBV 再発）のために新たに開始した抗 HBV 活性薬による治療をレスキュー薬とみなした。

1.4.3.2. 重要な副次評価項目：ベースライン HBs 抗原量 1000 IU/mL 以下集団における FC

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 の被験者を対象としてベピロビルセンの治療効果（FC 達成）を評価した。

1.4.3.3. 重要な副次評価項目：NA 治療中止後 24 週間にわたる持続的な HBV DNA の抑制

その他に重要な副次評価項目は、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 及び≤1000 IU/mL の被験者における持続的な HBV DNA の抑制であった。持続的な HBV DNA の抑制は、レスキュー薬なしで、すべての HBV 治療（NA 治療を含む）を中止してから 24 週間時点の HBV DNA 量<LLOQ（<20 IU/mL）であることと定義した。Week 72（及びその前後の来院）から得られた HBV DNA 量を用いて評価した。

1.4.3.4. 探索的評価項目

探索的目的として、ベピロビルセン投与によるバイオマーカー及びウイルス特異的抗体反応への影響を評価した。NA 治療中止後に FC を達成しなかった被験者の未達要因を検証するために、以下の探索的評価項目を設定した。探索的評価項目の解析は併合データで実施し、その定義を m5.3.5.3, PDAP Section 3 に示す。B-Well 試験から得られたより大規模な 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）により、ベピロビルセンの治療効果に関連するベースライン因子及び治療因子をさらに検討した。

1.4.3.4.1. バイオマーカー及びウイルス特異的抗体反応への影響

バイオマーカー及びウイルス特異的抗体反応への影響について以下を評価した。

- Week 24、48、72、96 に HBs 抗原不検出及び HBV DNA 量＜LLOQ を達成した被験者

- Week 72 に HBs 抗原が不検出又は陽性別に、NA 治療を中止した被験者での Week 48～72 の HBV DNA 及び ALT の状態
- ウイルス学的再発、臨床的再発又はレスキュー薬使用のいずれかによる NA 治療中止後の FC 未達
- NA 治療を中止した被験者の Week 96 での奏効の持続性
- ベースライン、Week 12、24、48、72、96 の HBe 抗原及び HBe 抗体の状態（陽性、陰性、Missing）
- HBs 抗原、HBV DNA 及び HBs 抗体の実測値及びベースラインからの経時的変化
- ベースラインの HBs 抗原量と FC の関係
- 24 週間のベピロビルセン／プラセボ投与期間中の HBs 抗原の最低値への減少と ALT の最大値との関係
- ベピロビルセン投与中の HBs 抗原量の減少と FC 達成との関係

1.4.3.4.2. 探索的ウイルスバイオマーカーに対するベピロビルセンの薬力学的作用

HBcr 抗原及び HBV RNA の経時的変化を評価した。

1.4.3.4.3. FC 達成のベースライン予測因子

FC 達成のベースライン予測因子を検討した。ベースラインのカテゴリー変数及び連続変数は m5.3.5.3, PDAP Section 6.3.5 に示す。

1.4.3.4.4. ベースライン及び試験治療下の遺伝子多型の治療効果への影響

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、ベースライン及び試験治療下で発現したベピロビルセン結合部位の多型と、それらが有効性に及ぼす影響を評価した（m5.3.5.3, PDAP Section 6.3.6）。

1.5. FC の持続性を裏付ける臨床データ

B-Well 試験で Week 72～96 に FC を維持した被験者におけるデータ、及び B-Well 試験並びに B-Clear 試験から移行した B-Sure 試験の被験者データを FC の長期持続性評価の併合解析に含めた。FC の長期持続性評価に用いた解析対象集団は Section 1.7.1 に示す。

B-Together 試験及び TH HBV ASO-001（217023）試験から移行した被験者は、他の治験薬や市販薬との逐次レジメンの一部としてベピロビルセンの投与を受けたため、併合解析には含めなかった。また、B-Sure 試験に移行した被験者が 1 例のみであったため B-Fine 試験は併合解析には含めなかった。

B-Sure 試験の試験デザイン及び試験対象集団の詳細は、それぞれ Section 1.5.1 及び Section 1.5.2 に示す。

1.5.1. B-Sure 試験の試験デザイン

B-Sure 試験は、第 2b 相、国際多施設共同、長期追跡調査試験であり、先行試験で得られたベピロビルセンの治療効果の持続性を評価した。本試験ではベピロビルセン投与はしていない。本試験では、最長 5 年間の追跡調査を実施した（B-Well 試験の被験者では最長 3 年間の追跡調査）。肝硬変のない、安定した NA 治療を受けている適格な被験者で、B-Sure 試験に移行した被験者及び治験実施計画書に規定された NA 治療中止基準を満たした場合は本試験への移行後 3 ヵ月に NA 治療を中止した。

B-Sure 試験は 6 つの親試験［B-Clear 試験、B-Together（209348）試験、B-Fine（212602）試験、B-Well 1 試験、B-Well 2 試験及び TH HBV ASO-001 試験］から移行した被験者を組み入れた。

本 2.7.3 で提示した親試験（B-Well 1 試験、B-Well 2 試験及び B-Clear 試験）の試験デザインの概要を以下に示す。

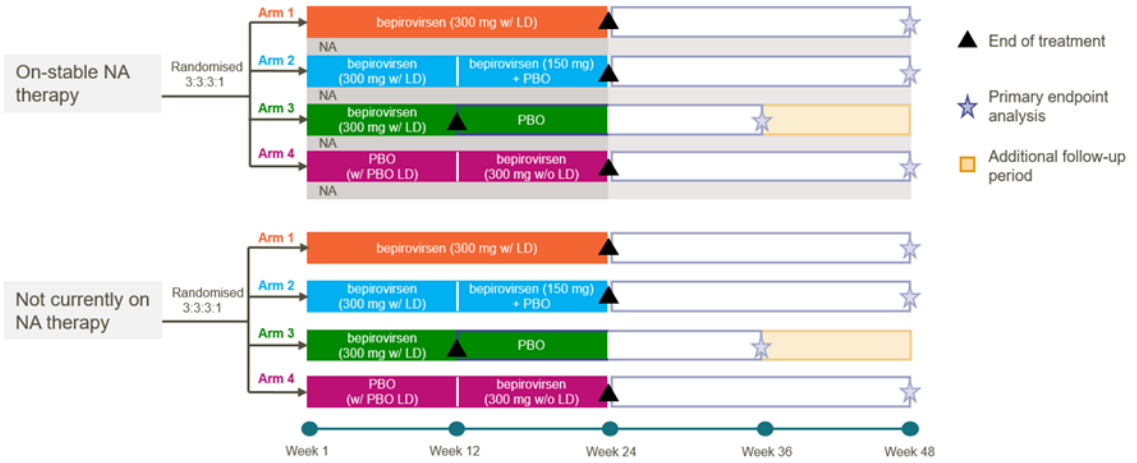
B-Well 試験

本試験の概要は Section 1.4.1 及び各 CSR（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR 及び m5.3.5.1, B-Well 2 CSR）に示す。

B-Clear 試験

本試験は、安定した NA 治療を受けている（On-NA）又は NA 治療を受けていない（Not-on-NA）HBV 持続感染患者を対象に、ベピロビルセンを 12 週間及び 24 週間投与した時の有効性及び安全性を検討する第 2b 相、多施設共同、ランダム化、部分盲検試験であった（図 2）。

図 2 B-Clear 試験デザイン



Source: m5.3.5.1, 209668 (B-Clear) CSR, Figure 1

本試験の主要評価項目は、レスキュー薬なしで、規定のベピロビルセン投与終了後 24 週間にわたり持続的なウイルス学的効果を達成した被験者の割合であった。持続的なウイルス学的効果は、ベピロビルセン投与終了後 24 週間の analysis windows で HBs 抗原量<LLOQ

（<0.05 IU/mL）及び HBV DNA 量<LLOQ が認められた場合と定義した。レスキュー薬は、抗ウイルス抑制を目的として開始されるあらゆる薬剤と定義した。被験者を 4 つの治療群に 3：3：3：1 の比でランダムに割り付けた（図 2）。24 週間の投与期間後、24 週間の追跡調査を行った。本試験の概要は m5.3.5.1, B-Clear CSR に示す。

1.5.2. B-Sure 試験の試験対象集団

親試験で治験薬の投与を 1 回以上受け、ベピロビルセンの治療効果が認められた被験者が、B-Sure 試験に移行できることとした。B-Clear 試験及び B-Well 試験から移行する際の被験者の主な選択基準及び除外基準を m 5.3.5.2, B-Sure CSR に示す。

1.6. HBs 抗原及び HBV DNA の評価方法

B-Well 試験及び B-Sure 試験で、主要評価項目に用いた臨床検査を表 4 に示す。臨床検査の詳細は各 CSR（m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR、m 5.3.5.1, B-Well 2 CSR 及び m 5.3.5.2, B-Sure CSR）に示す。

表 4 HBs 抗原及び HBV DNA 評価のための臨床検査

Viral Marker	Assay name	Assay description	Key performance characteristics	Study Use
HBsAg	Roche Elecsys HBsAg II	Immunoassay for the in vitro qualitative detection of HBsAg in human adult and pediatric serum and plasma	LOD=0.01-0.033 IU/mL	B-Well and B-Sure Primary endpoint[1]
HBsAg	Roche Elecsys HBsAg II quant II	Immunoassay for the in vitro quantitative detection of HBsAg in confirmed HBsAg positive human serum and plasma	LOD=0.05 IU/mL	B-Well Exploratory. B-Sure Primary endpoint[1]
HBV DNA	Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV Test v2.0	In vitro nucleic acid amplification test for the quantitation of HBV DNA in human plasma or serum of HBV-infected individuals	LOQ=20 IU/mL	B-Well and B-Sure Primary endpoint
HBV DNA	Roche COBAS HBV	In vitro nucleic acid amplification test for the quantitation of HBV DNA in human plasma or serum of HBV-infected individuals	LOQ=10 IU/mL[2]	B-Well and B-Sure Primary endpoint

1. In B-Sure study, the HBsAg assay measuring the primary endpoint was changed from quantitative to qualitative following rollover of B-Well participants.
2. Roche COBAS Ampliprep/Taqman HBV test v2.0 was retired in 2024 and replaced with Roche COBAS HBV. For B-Well in-study consistency HBV DNA LLOQ was set to 20 IU/mL. In B-Sure study, the HBV DNA LLOQ was switched with the assay used.

1.7. 統計学的評価

B-Well 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目は、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験のデータを併合解析し評価した。

奏効の長期持続性評価は、B-Well 試験及び B-Sure 試験のデータを併合解析し評価した。これには、以下の被験者が含まれる（m5.3.5.3, PDAP Table 3）。

- B-Well 試験で Week 72 に FC を達成した被験者
- B-Clear 試験（Not-on-NA）から移行し B-Sure 試験の Month 3 で FC を達成した被験者
- B-Clear 試験（on-NA）から移行し B-Sure 試験の Month 9 で FC を達成した被験者

併合解析に用いた試験のデータカットオフ時点を表 5 に示す。

表 5 併合解析に用いた試験及びデータカットオフ

Study Identifier	Data Cut-off / Availability
B-Well 1 and B-Well 2	Primary analysis cut-off: Week 72[1]
B-Sure	All data available at time of data integration[2]

1 The main analysis (Week 72 database lock) was conducted after all participants had completed all assessments necessary to evaluate the primary endpoint and used all data available at that time, including partial data for participants yet to complete the Week 73 to 96 period.
2 Refer to Section 1.7.1 for more information

1.7.1. 解析対象集団

B-Well 試験の主要評価及び重要な副次評価は FAS 集団を、B-Sure 試験の奏効の長期持続性評価は Long-Term Durability of Efficacy Analysis Set（DUREFF 集団）を用いて評価した。FAS 集団及び DUREFF 集団の定義を表 6 に、DUREFF 集団に含まれる B-Sure 試験の被験者のフローチャートを図 3 に示す。

表 6 有効性の解析に用いた解析対象集団

Analysis Set	Definition / Criteria	Analyses Evaluated
Enrolled 集団	本試験に組み入れられたすべての被験者（ランダム化された、治験薬を投与された、又はスクリーニング後の手順に従った被験者）。 なお、スクリーニングで不適格であった被験者（再スクリーニングを受けても適格とならなかった被験者）及びスクリーニングを受けたが本試験に組み入れられなかった被験者（適格性基準を満たしたがランダム化されなかった被験者）は、本試験に組み入れられなかったため、本集団から除外した。 本集団は、ランダム化された投与群に基づく（ランダム化された場合）。	B-Well 1, B-Well 2 and pooled Study Population
Full Analysis Set (FAS 集団)	ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。 本集団は、ランダム化された投与群に基づく。 治験薬のランダム化番号が付与された被験者は、ランダム化されたとみなす。	Efficacy (B-Well 1 , B-Well 2 and pooled Study Population and

Analysis Set	Definition / Criteria	Analyses Evaluated
		Primary Efficacy)
LongTerm Durability of Efficacy Analysis Set (DUREFF 集団)	B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験：ベピロビルセンを 1 回以上投与し、Week 72 に FC を達成した被験者。 B-Clear 試験（On-NA）：B-Clear 試験から B-Sure 試験に移行した被験者のうち、B-Sure 試験（Month 3 来院）で NA 治療を中止し、その 24 週間後（Month 9 来院）に FC を達成した被験者。 B-Clear 試験（Not-on-NA）：B-Clear から B-Sure に移行し、B-Sure 試験の Month 3 来院で FC を達成した被験者。	Pooled Study Population, and Long Term Durability of Efficacy

Source: m5.3.5.3, PDAP, Section 3

1.7.1.1. FC の長期持続性

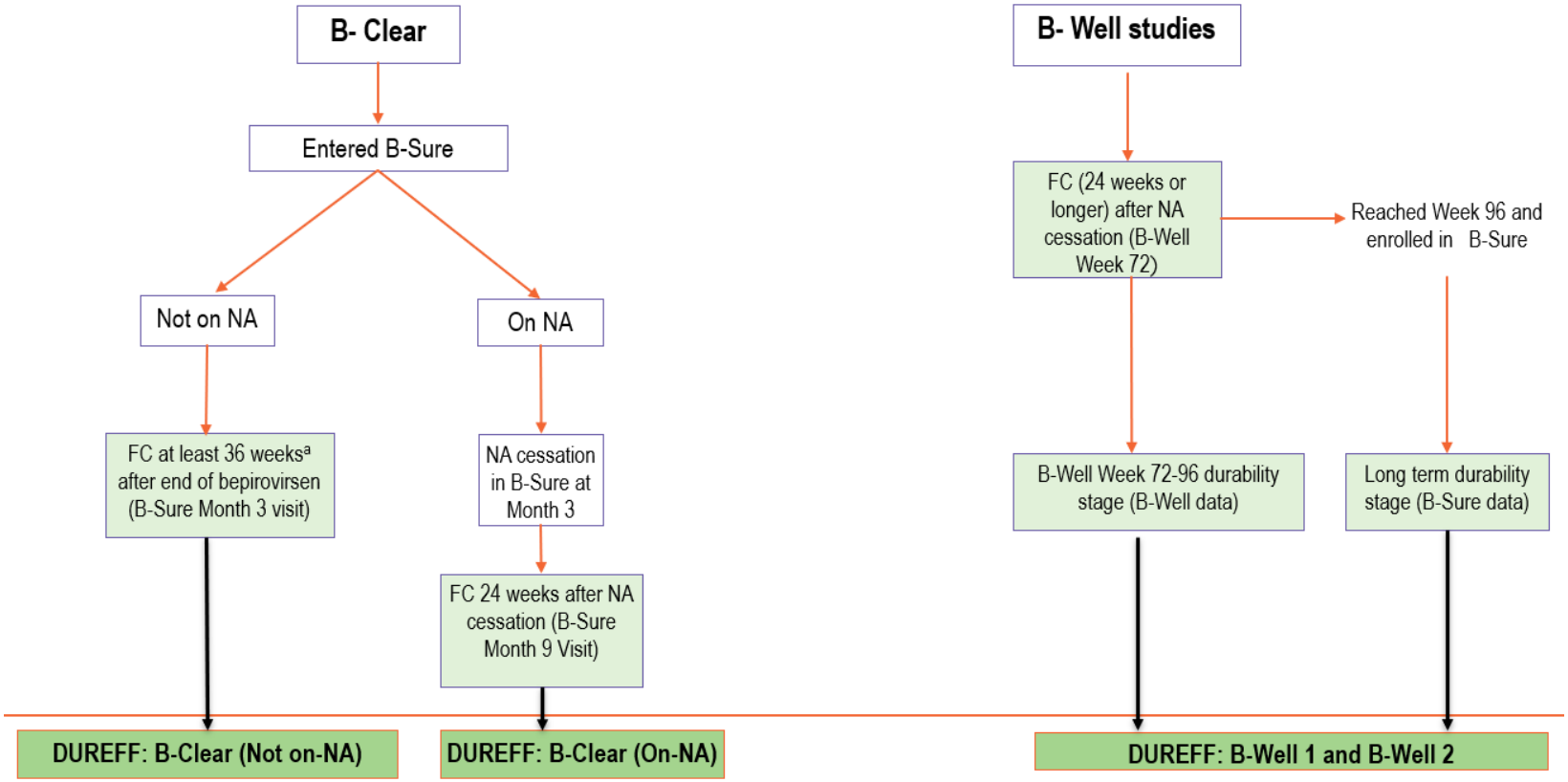
奏効の長期持続性データは以下のとおりグループ化した。

- B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の被験者
  - Week 72 に FC を達成した被験者から得られた Week 72 から Week 96（B-Well 試験の持続性評価期）のすべてのデータ。B-Well 試験は持続性評価期間中であり、Week 72 で FC を達成した一部の被験者は Week 96 に達していない。
  - 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 試験から移行した B-Sure 試験の被験者
  - On-NA コホート：B-Clear 試験の期間中に安定した NA 治療を受け、B-Sure 試験に移行後の Month 3 に NA を中止し、その 24 週間後の Month 9 に FC を達成した被験者のデータ。
  - Not-on-NA コホート：B-Clear 試験開始時及び試験期間中に NA 非治療の被験者で、B-Sure 試験に移行後の Month 3（B-Clear 試験でのベピロビルセンの投与終了後 36 週間超）以降に FC を達成した被験者のデータ。

B-Sure 試験は進行中であり、親試験からの移行時期によって到達した来院（Month 3、Month 9 等）が異なる。データカットオフ時点では、B-Well 試験で FC を達成した被験者全例が Week 96 に達してはおらず、また B-Well 試験で Week 96 に達した被験者全例が B-Sure 試験に移行してはいなかった。B-Well 試験の 105/233 例（45%）は B-Sure 試験に移行していなかった（図 17、Section 3.2.2.2）。

2.7.3. 臨床的有効性

図 3　　フローチャート：奏効の長期持続性の有効性解析対象集団



Source: m5.3.5.3, PDAP, Section 9.1.1
DUREFF is Long-Term Durability of Efficacy Analysis Set
a　　36 weeks includes a bepirovirsen washout period and 24 weeks off treatment period

1.7.2. 統計手法

特に明記しない限り、主要な有効性解析はすべて個々の試験及び併合データで示す。奏効の長期持続性評価の解析は親試験及びNA治療の状況別に示す。個々のB-Well試験では、ファミリーワイズエラー率を厳密に制御するため、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順に以下のとおり行った（m5.3.5.1, B-Well 1 SAP及びm5.3.5.1, B-Well 2 SAP）。

- HBs抗原量≤3000 IU/mL集団におけるFC達成割合
- HBs抗原量≤1000 IU/mL集団におけるFC達成割合
- HBs抗原量≤3000 IU/mL集団における持続的なHBV DNAの抑制の達成割合
- HBs抗原量≤1000 IU/mL集団における持続的なHBV DNAの抑制の達成割合

詳細は、個々の試験のSAP（m5.3.5.1, B-Well 1 SAP及びm5.3.5.1, B-Well 2 SAP）を参照。有効性の併合解析の要約では、個々の試験の結果を提示したが、併合解析の結果については多重性の調整は行わなかった。

1.7.2.1. FC

1.7.2.1.1. ベースラインのHBs抗原量3000 IU/mL以下の被験者でのFC

1.7.2.1.2. 主解析

主要Estimandは、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、24週間のベピロビルセン投与及びNA治療後に更に24週間のNA治療のみ実施した場合を、24週間のプラセボ投与及びNA治療後24週間のNA治療のみ実施した場合と比較して、レスキュー薬なしでFCを増加させるか否かを評価することであった（表7）。この場合、ベピロビルセン又はNA治療の中止／中断／不遵守は問わず、またウイルスの再発（HBV DNA）の管理以外を目的とした抗HBV活性が確認されている薬剤の服用を含め、非レスキュー治療であるかを問わない。

表 7　主要Estimand

対象集団	NA治療中のHBV持続感染を有し、ベースラインのHBs抗原量≤3000 IU/mLである主要有効性評価試験の被験者
治療	• ベピロビルセン300 mgの週1回投与（負荷投与含む）＋NA治療を24週間行った後、NA治療のみを24週間行う • プラセボの週1回投与（負荷投与を含む）＋NA治療を24週間行った後、NA治療のみを24週間行う
評価項目	レスキュー薬なしで達成した、HBV持続感染に対する全治療（ベピロビルセン／プラセボ及びNA治療）中止後24週間にわたるFC
中間事象	• FCはレスキュー薬未使用の場合にのみ達成できるため、レスキュー薬使用の有無を考慮して評価した（複合ストラテジー） • ベピロビルセン又はNA治療の中止／中断／不遵守の中間事象は考慮しない（治療方針ストラテジー）

	• ウイルスの再発（HBV DNA）の管理以外を目的とした抗 HBV 活性が確認されている薬剤の服用の中間事象は考慮しない（治療方針ストラテジー）
対象集団の要約	ベピロビルセン群とプラセボ群で FC を達成した被験者の割合の共通リスク差

併合解析では、以下の 4 つの層を設定した。

1. ≤1000 IU/mL*B-Well 1
2. ≤1000 IU/mL*B-Well 2
3. >1000 IU/mL～≤3000 IU/mL*B-Well 1
4. >1000 IU/mL～≤3000 IU/mL*B-Well 2

層別解析に基づく各投与群のレスポンダーの割合、点推定値、正確な CMH 検定の p 値、及び 95% Miettinen Nurminen 信頼区間を、各試験の個別解析及び併合解析について示した（m5.3.5.3, PDAP Section 6.1）。

HBs 抗原及び HBV DNA の検査結果における「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と定義した。また、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 抗原の陰性化及び HBV DNA の抑制（＜LLOQ）が持続している被験者は、「blip」は無視し、レスポンダーとみなした。

1.7.2.1.3. 感度分析

主要評価項目について 2 つの感度分析を実施し、すべての HBV 治療を中止後 24 週間（Week 48～72）において複数の来院時に HBs 抗原の陰性化（HBs 抗原不検出）及び HBV DNA<LLOQ 又は TND が確認されることを必要とする条件の影響、及び blip を FC 未達例と分類することの影響を評価した。

いずれの感度分析でもより保守的な FC の定義を用い、NA 治療中止期全体（すなわち、すべての HBV 治療中止後 24 週間）を用いた 4 つの analysis windows のいずれにおいても HBs 抗原の陰性化及び HBV DNA 量<LLOQ 又は TND が確認されている必要がある代替アルゴリズムを用いて実施した。1 つ目の感度分析では「blip」を許容した（blip を失敗例とみなさない）（m5.3.5.1, B-Well 1 SAP Section 4.2.3.1 及び B-Well 2 SAP Section 4.2.3.1）。2 つ目の感度分析では、「blip」を許容しなかった（blip を失敗例とみなす）m5.3.5.1, B Well 1 SAP Section 4.2.3.2 及び m5.3.5.1, B-Well 2 SAP Section 4.2.3.2）。

1.7.2.1.4. サブグループ解析

サブグループ解析を実施し、主要 estimand で定義した FC の治療効果の一貫性及びサブグループ間での治療効果の一貫性を評価した。なお、サブグループ間の統計学的比較は行わず、記述的に要約した。サブグループには、ベースラインの年齢、性別、人種、BMI、民

族、国/地域グループ、HBs 抗原量及びその状態、ウイルス遺伝子型、ALT 値、eGFR 値、NA 治療の期間、B 型慢性肝炎の初回診断からの期間、HBV RNA 量、HBcr 抗原量、結合部位 SNP、ベースライン後の ADA の状態が含まれた（m5.3.5.3, PDAP Section 5.1.2）。

治療効果はこれらのサブグループ間でおおむね同様であるという前提のもと、BHM を用いて、ベースラインの HBs 抗原を除くすべてのサブグループ別の FC 達成割合の縮小推定値を算出した（m5.3.5.3, PDAP Section 6.1.4）。

1.7.2.1.5. ベースラインの HBs 抗原量 1000 IU/mL 以下の被験者での FC

FC 達成割合の差は各試験で Boschloo 検定[Boschloo, 1970]を用いて評価した。

併合解析では、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者を対象とした（1）B-Well 1 試験、（2）B-Well 2 試験の 2 つに層別した。統合解析では、層別解析に基づく各投与群のレスポンダーの割合、点推定値、正確 CMH 検定の p 値及び 95% Miettinen-Nurminen CI を示した。中間事象及び欠測データの取扱い規定は m 5.3.5.3, PDAP Section 6.1.2.2 に示す。

1.7.2.2. NA 治療終了後 24 週間にわたる HBV DNA の抑制

1.7.2.2.1. 主解析

ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 及び≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者での HBV DNA の持続的な抑制効果の群間差について、それぞれ主要評価項目（Section 1.7.2.1.1）及び副次評価項目（Section 1.7.2.1.5）と同様の方法で解析を行った。

中間事象及び欠測データの取扱い規定は m5.3.5.3, PDAP Section 6.1.2.2 に、投与終了後の HBV DNA の抑制の解析に関する詳細は m5.3.5.3, PDAP Section 6.2.2 に示す。

1.7.2.2.2. 感度分析

副次評価項目については、 Section 1.7.2.1.3 に示す代替となる定義の感度分析を行った。

1.7.2.2.3. サブグループ解析

副次評価項目について、m 5.3.5.3 PDAP Section 5.1.2 で定義したサブグループ解析を実施した。ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL の被験者のみを対象とした評価項目については、ベースラインの HBs 抗原サブグループ 1（≤1000 IU/mL 及び>1000 IU/mL）を除外した。

1.7.2.3. 探索的評価項目

探索的評価項目は、統計学的検定は行わず、特に明記しない限り、記述統計量を用いて要約した。

すべての探索的有効性評価項目の解析は、m 5.3.5.3, PDAP Section 6.3 の記載通りに実施した。

Section 3.2.1.3.3 及び Section 3.2.1.3.3 の結果の解釈を裏付けるため、FC 未達の被験者における HBs 抗原量及び HBV DNA 量の有益な変化を評価する解析の詳細を以下に示す。

1.7.2.3.1. Week 48 に NA 治療を中止し、FC を達成しなかった場合の HBs 抗原及び HBV DNA における有益な変化

持続的な HBs 抗原の減少

HBs 抗原量の持続的な減少の有無又はベースライン値まで戻ったかどうかを判断するために、Week 48 に NA 治療を中止した被験者において、Week 72 及び Week 96 の HBs 抗原量を評価した。

Week 48 に NA 治療中止後、Week 72 に FC 未達であった被験者での HBs 抗原量の持続的な減少を定義するために、以下の規定を用いた。

- ベースライン、Week 72 及び Week 96 に HBs 抗原量の検査結果が得られていること。すべての時点でデータが得られなかった被験者は解析から除外した。
- 下記の減少の閾値を満たした被験者を「ベネフィットあり」に分類し、HBs 抗原量がベースラインから 1 log10 IU/mL 以上減少したことを保証した。
  - Week 72 及び Week 96 の HBs 抗原量がベースライン未満で維持されていること。
  - HBs 抗原量が Week 72 から Week 96 まで同一カテゴリーを維持又は 1 カテゴリー以上減少していること。
  - ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL の被験者：HBs 抗原量が Week 72 に≤500 IU/mL、Week 96 で≤100 IU/mL に減少していること。
  - ベースラインの HB 抗原量≤1000 IU/mL の被験者：HBs 抗原量が Week 72 に≤100 IU/mL、Week 96 で≤10 IU/mL に減少していること。
- Week 72 及び Week 96 の HBs 抗原量がベースラインを下回ったものの、Week 72 の HBs 抗原量が<0.05 IU/mL、Week 96 の HBs 抗原量が 0.05～≤1 IU/mL であった被験者を「潜在的ベネフィットあり」に分類した。
- HBs 抗原量が上記のベネフィット又は潜在的ベネフィットのカテゴリーのいずれにも該当しない場合、被験者を「ベネフィットなし」に分類した。

Week 72 から Week 96 の HBs 抗原量の上昇傾向（カテゴリー評価に基づく）は許容しない。上昇傾向（すなわち再発）を示していない経時的な HBs 抗原量の自然変動は許容するため、Week 72 では Week 96 よりも高い HBs 抗原量のカテゴリーに分類される可能性がある。例えば、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL のある被験者が、Week 48 に HBs 抗原不検出を達成し、NA 治療を中止したとする。Week 72 に HBs 抗原量が 16 IU/mL であった場合、HBs 抗原量 10 IU/mL～<100 IU/mL のカテゴリーに分類される。その後、当該被験者の HBs 抗原量が Week 96 に 8 IU/mL に減少した場合、<10 IU/mL のカテゴリーに分類される。当該被験者は、全体としてベースラインから持続的に HBs 抗原量が減少したとみなされる。

持続的な HBs 抗原量減少の解析に用いたベースラインの HBs 抗原量のシフトカテゴリーは、m5.3.5.3, PDAP Section 6.3.1.3.1 に記載した。

NA 治療中止後の持続的な HBs 抗原量の減少の解析の詳細については、m5.3.5.3, PDAP Section 6.3.1.3.1 を参照のこと。

1.7.2.3.2. Week 48 に NA 治療を中止しなかった場合の HBs 抗原における有益な変化

持続的な HBs 抗原の減少

ベピロビルセンの治療効果として、ベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少の有無を評価するため、Week 24、48 及び 72 の HBs 抗原量を分類した。これらの時点での HBs 抗原量の傾向を評価し、Week 72 に HBs 抗原の持続的かつ大幅な減少が認められた被験者と認められなかった被験者を、それぞれベネフィットあり及びベネフィットなしに分類した。

Week 48 に NA 治療を中止しなかった被験者におけるベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少を定義するため、以下の規定を用いた。

- ベースライン、Week 24、48 及び 72 に HBs 抗原量の検査結果が得られていること。すべての時点でのデータが得られなかった被験者は、解析から除外した。
- 下記の減少の閾値を満たした被験者を「ベネフィットあり」に分類し、HBs 抗原量がベースラインから 1 log10 IU/mL 以上減少したことを保証した。
  - Week 24、48 及び 72 の HBs 抗原量がベースライン未満で維持されていること。
  - HBs 抗原量は Week 48 から Week 72 まで同一カテゴリーを維持又は 1 カテゴリー以上減少していること。
  - ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL の被験者：HBs 抗原量が Week 24 及び Week 48 に≤500 IU/mL、Week 72 に≤100 IU/mL に減少していること。
  - ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL の被験者：HBs 抗原量が Week 24 及び 48 に≤100 IU/mL、Week 72 に≤10 IU/mL に減少していること。
- Week 24、48 及び 72 に HBs 抗原量がベースラインを下回っていたが、以下の場合に「潜在的ベネフィットあり」に分類した。
  - ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL の被験者：HBs 抗原量が Week 24 に 500 IU/mL 以下、Week 48 に<0.05 IU/mL、Week 72 に 0.05～≤1 IU/mL に減少した。
  - ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL の被験者：HBs 抗原量が Week 24 に 100 ≤IU/mL、Week 48 に<0.05 IU/mL、Week 72 に 0.05～≤1 IU/mL に減少した。
- HBs 抗原量が上記のベネフィット又は潜在的ベネフィットのカテゴリーのいずれにも該当しない場合、被験者を「ベネフィットなし」に分類した。

持続的な HBs 抗原量減少の解析に用いたベースラインの HBs 抗原量のシフトカテゴリーの詳細は、m5.3.5.3, PDAP Section 6.3.1.3.1 に記載した。

持続的な HBs 抗原量の減少（NA 治療を中止しなかった被験者）の解析の詳細については、m 5.3.5.3, PDAP Section 6.3.1.3.1 を参照のこと。

1.7.2.4. HBs 抗原量減少及び FC 達成との関係

本解析の目的は、投与開始後早期のベピロビルセン投与に対する 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を特定することであった。本解析では、投与の早期段階で得られる HBs 抗原量の値が FC 達成可能性の検討に有用であるかを重視した。

2.7.3. 臨床的有効性

臨床的有用性が最も高く、様々な治療環境での有用性と実用性のバランスを取る HBs 抗原量のカットオフ値を決定するために、いくつかの指標を用い、複数のアプローチを検討した。解析手法の詳細は m 5.3.5.3, PDAP Section 6.3.3 に記載した。

1.7.2.5. FC の長期持続性評価

DUREFF 集団のグループの構成及び FC の持続性評価を Section 1.7.1 に示す。FC の持続性評価は、以下の 2 つの異なる解析方法で行った。

主要な方法：

利用可能なすべてのデータを検討した。FC の消失は、HBs 抗原の陽転（確定又は未確定）又は HBV DNA の陽転（確定又は未確定）、又はレスキュー薬の使用のいずれかと定義した。したがって、この FC 定義は、以下の代替法よりも保守的である。この FC の定義を用いた FC 状態の要約を来院ごとに作成し、FC 消失までの期間、HBs 抗原の陽転、HBV DNA の陽転、ウイルス学的再発、臨床的再発及びレスキュー薬の使用を評価した。

代替法：

効果を評価するのに十分なデータが得られた各被験者の最終来院のデータに基づいて FC の状態を判定した。FC の消失は、最終来院時の HBs 抗原の陽転又は HBV DNA の陽転、又は FC 達成後の任意の時点でのレスキュー薬の使用のいずれかと定義した。この定義では 1 時点でのみ FC を評価し、それ以外の HBs 抗原及び HBV DNA の結果は、FC の状態判定では考慮しなかった。FC の状態は、各被験者の利用可能な最終来院時のデータで要約した。

Kaplan-Meier 法を用いて、FC 達成からレスキュー治療までの時間を推定した。イベントが認められない被験者、試験を中止した被験者、追跡不能となった被験者、又は死亡した被験者のデータは、最終追跡調査日で右側打ち切りとした。ウイルス学的再発、臨床的再発、HBV DNA の陽転及び HBs 抗原の陽転の定義を

表 3 に示す。

奏効の長期持続性評価の解析の詳細は m5.3.5.3, PDAP Section 9.1 に示す。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 主要な試験：B-Well 1 試験

B-Well 試験デザインの概要を Section 1.4 に示す。

B-Well 1 試験では計 981 例の被験者が組み入れられ、被験者の大部分（978 例、>99%）が FAS 集団に含まれた（m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 1.07）。

2.1.1. 試験対象集団

全体として、人口統計学的特性及びベースラインの特性は投与群間でおおむね同様であった（表 11 及び m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 1.08, Table 1.09）。

2.1.2. 有効性の結果

本試験は、事前に規定した検定の階層に従って実施した統計学的検定を実施した結果（m5.3.5.1, B-Well 1 SAP Section 2）、主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した（表8）。

FAS 集団では、FC 達成割合及び持続的な HBV DNA の抑制のいずれについても、ベースラインの HBs 抗原量の各層の間で顕著な不均一性が認められたため（均一性検定の p 値はいずれも<0.001、m 5.3.5.1, B Well 1 CSR Post-hoc Table 2.47, Post-hoc Table 2.48）、結果は層別で示す。

表 8　有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果（B-Well 1 試験、FAS 集団）

Endpoint [1]	Baseline HBsAg (IU/mL)	Response Placebo n/N (%)	Response Bepirovirsen (300 mg+LD) n/N (%)	Risk difference (95% CI) [2], [3]	Two-sided p-value [2], [3]
Primary					
Functional cure	≤3000	0/328	127/650 (20)	17.5% (14.6%, 20.3%)	<0.001
Stratum 1	≤1000	0/214	105/426 (25)	24.6% (20.8%, 29.0%)	
Stratum 2	>1000 to ≤3000	0/114	22/224 (10)	9.8% (6.4%, 14.4%)	
Key Secondary					
Functional cure	≤1000	0/214	105/426 (25)	24.6% (20.8%, 29.0%)	<0.001
Sustained suppression of HBV DNA	≤3000	0/328	151/650 (23)	21.0% (17.9%, 24.0%)	<0.001
Stratum 1	≤1000	0/214	124/426 (29)	29.1% (25.0%, 33.6%)	
Stratum 2	>1000 to ≤3000	0/114	27/224 (12)	12.1% (8.4%, 17.0%)	
Sustained suppression of HBV DNA	≤1000	0/214	124/426 (29)	29.1% (25.0%, 33.6%)	<0.001

Source: m5.3.5.1, B Well 1 CSR, Section 5.1.1, Table 16
[1] Assessed at 24 weeks after discontinuation of chronic HBV treatment.
[2] For participants with Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the common risk difference, the exact CMH test p-value, and 95% Miettinen-Nurminen CI.
[3] For participants with Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the risk difference, the exact Boschloo's test p-value, and 95% Miettinen-Nurminen CI.
Note: The endpoint of FC is based on the qualitative HBsAg assay. HBV DNA <LLOQ was based on the LLOQ value of <20 IU/mL and includes the result of TND.

主要目的、重要な副次目的及び探索的目的に関する試験結果の詳細は、m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR Section 5.1 に示す。

安全性については、m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR Section 5.2 及び m2.7.4 に記載した。

2.2. 主要な試験：B-Well 2 試験

B-Well 試験デザインの概要を Section 1.4 に示す。

2.7.3. 臨床的有効性

B-Well 2 試験では計 857 例の被験者が組み入れられ、被験者の大部分（856 例、>99%）が FAS 集団に含まれた（CTD 5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 1.07）。

2.2.1. 試験対象集団

全体として、人口統計学的特性及びベースラインの特性は投与群間で同様であった（表 11 及び m 5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 1.08, Table 1.09）。

2.2.2. 有効性の結果

本試験は、事前に規定した検定の階層に従って実施した統計学的検定を実施した結果（m5.3.5.1, B-Well 2 SAP Section 2）、主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した（表 9）。

FAS 集団では、FC 達成割合及び持続的な HBV DNA の抑制のいずれについても、ベースラインの HBs 抗原量の各層の間で顕著な不均一性が認められたため（均一性検定の p 値はいずれも<0.001、m 5.3.5.1, B Well 2 CSR Post-hoc Table 2.47, Post-hoc Table 2.48）、結果は層別で示す。

表 9　有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果（B-Well 2 試験、FAS 集団）

Endpoint [1]	Baseline HBsAg (IU/mL)	Response Placebo n/N (%)	Response Bepirovirsen (300 mg+LD) n/N (%)	Risk difference (95% CI) [2], [3]	Two-sided p-value [2], [3]
Primary					
Functional cure	≤3000	0/286	106/570 (19)	13.3% (10.4%, 16.1%)	<0.001
Stratum 1	≤1000	0/179	95/342 (28)	27.8% (23.3%, 32.8%)	
Stratum 2	>1000 to ≤3000	0/107	11/228 (5)	4.8% (1.3%, 8.4%)	
Key Secondary					
Functional cure	≤1000	0/179	95/342 (28)	27.8% (23.3%, 32.8%)	<0.001
Sustained suppression of HBV DNA	≤3000	0/286	132/570 (23)	18.2% (15.1%, 21.3%)	<0.001
Stratum 1	≤1000	0/179	113/342 (33)	33.0% (28.3%, 38.2%)	
Stratum 2	>1000 to ≤3000	0/107	19/228 (8)	8.3% (4.8%, 12.7%)	
Sustained suppression of HBV DNA	≤1000	0/179	113/342 (33)	33.0% (28.3%, 38.2%)	<0.001

Source: m5.3.5.1, B-Well 2 CSR, Section 5.1.1, Table 16
[1] Assessed at 24 weeks after discontinuation of chronic HBV treatment.
[2] For participants with Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the common risk difference, the exact CMH test p-value, and 95% Miettinen-Nurminen CI.
[3] For participants with Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the risk difference, the exact Boschloo's test p-value, and 95% Miettinen-Nurminen CI.
Note: The endpoint of FC is based on the qualitative HBsAg assay. HBV DNA <LLOQ was based on the LLOQ value of <20 IU/mL and includes the result of TND.

2.7.3. 臨床的有効性

主要目的、重要な副次目的及び探索的目的に関する試験結果の詳細は、m 5.3.5.1, B-Well 2 CSR Section 5.1 に示す。

安全性については、m 5.3.5.1, B-Well 2 CSR Section 5.2 及び m2.7.4 に記載した。

2.3. B-Sure 試験

B-Sure 試験のデザインの概要を Section 1.5.1 に示す。主要及び副次目的に関するすべての結果は m5.3.5.2, B-Sure CSR に記載した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

有効性の結果は 2 つの解析対象集団を用いて評価した。まず、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の併合データからなる FAS 集団を用いて有効性を評価した。更に、奏効の長期持続性解析対象集団（DUREFF 集団）（Section 1.7.1）を用いて、FC を達成した被験者における奏効の持続性を判定した。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. B-Well 試験

3.1.1.1. 解析対象集団

主要有効性併合解析は FAS 集団を対象に評価した（ベピロビルセン群：1220 例、プラセボ群：614 例）（表 10）。

表 10 試験対象集団の要約（各 B-Well 試験及び B-Well 併合解析、Enrolled 集団）

	--Study 202009--		--Study 219288--		Pooled Phase III Studies (202009 and 219288)	
	Placebo (N=328)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=653)	Placebo (N=286)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=571)	Placebo (N=614)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1224)
Enrolled [1]	328 (100%)	653 (100%)	286 (100%)	571 (100%)	614 (100%)	1224 (100%)
Full Analysis Set (FAS) [2]	328 (100%)	650 (>99%)	286 (100%)	570 (>99%)	614 (100%)	1220 (>99%)

Source: m5.3.5.3, ISE Table 1.1001
[1] All participants who entered the study (who were randomized or received study intervention or underwent a post-screening procedure).
[2] All participants who were randomized and received at least 1 dose of study treatment. This population will be based on the treatment the participant was randomized to.

3.1.1.2. 被験者の内訳

B-Well 併合解析集団の被験者のほとんどが Week 24（二重盲検投与期）［ベピロビルセン群：1171/1224 例（96%）、プラセボ群：569/614 例（93%）］を完了し、Week 25～48（NA 単独治療期）［ベピロビルセン群：1160/1224 例（95%）、プラセボ群：552/614 例（90%）］を継続した（m 5.3.5.3, ISE Table 1.1002）。

2.7.3. 臨床的有効性

Week 48 にベピロビルセン群の 295/1220 例（24%）が NA 治療を中止し、プラセボ群では NA 治療の中止例はいなかった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1030）。

ベピロビルセン群（1147/1224 例、94%）及びプラセボ群（544/614 例、89%）の被験者のほとんどが Week 72 に到達した。Week 72 より前に試験を中止した被験者は、ベピロビルセン群［72/1224 例（6%）］よりプラセボ群［70/614 例（11%）］の方が多かった。その試験中止の主な理由は、いずれの群でも被験者による中止［ベピロビルセン群：44/1224 例（4%）、プラセボ群：61/614 例（10%）］であった（m 5.3.5.3, ISE Table 1.1002）。

3.1.1.3. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

B-Well 併合解析集団の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で同様であった（表 11）。

全体として、Enrolled 集団は関心のある集団及び B-Well 試験に含まれる国を代表していた（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 1.05, B-Well 2 CSR Table 1.05）。

B-Well 併合解析集団の被験者の大部分は、HBs 抗原量が 1000 IU/mL 以下であった（ベピロビルセン群：63%、プラセボ群：64%）（表 11）。

表 11 人口統計学的特性及びベースラインの特性の要約（各 B-Well 試験及び B-Well 併合解析、FAS 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)
Sex						
Female	101 (31%)	192 (30%)	84 (29%)	156 (27%)	185 (30%)	348 (29%)
Male	227 (69%)	458 (70%)	202 (71%)	414 (73%)	429 (70%)	872 (71%)
Age (YEARS) at Informed Consent [1]						
Mean	49.2	50.2	49.2	48.7	49.2	49.5
SD	10.55	11.79	11.41	10.41	10.95	11.19
Min.	22	21	22	24	22	21
Max.	77	87	79	77	79	87
Ethnicity						
HISPANIC OR LATINO	25 (8%)	81 (12%)	20 (7%)	27 (5%)	45 (7%)	108 (9%)
NOT HISPANIC OR LATINO	296 (90%)	558 (86%)	264 (92%)	541 (95%)	560 (91%)	1099 (90%)
NOT REPORTED	[redacted]					
UNKNOWN						
High Level Race						
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	[redacted]					

2.7.3. 臨床的有効性

	--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)
ASIAN	229 (70%)	438 (67%)	195 (68%)	387 (68%)	424 (69%)	825 (68%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	18 (5%)	31 (5%)	11 (4%)	25 (4%)	29 (5%)	56 (5%)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	[redacted]					
WHITE	78 (24%)	167 (26%)	78 (27%)	149 (26%)	156 (25%)	316 (26%)
MULTIPLE [2]	[redacted]					
BMI (kg/m^2) at Baseline						
n	328	650	285	569	613	1219
Mean	25.14	24.80	24.59	24.96	24.88	24.88
SD	4.536	3.793	3.692	4.166	4.170	3.971
Baseline ALT (IU/L)						
≤ULN	296 (90%)	596 (92%)	263 (92%)	534 (94%)	559 (91%)	1130 (93%)
>ULN	32 (10%)	54 (8%)	23 (8%)	36 (6%)	55 (9%)	90 (7%)
Time on Current Nucleos(t)ide analogue (YEARS)						
<3	114 (35%)	247 (38%)	96 (34%)	188 (33%)	210 (34%)	435 (36%)
≥3	214 (65%)	403 (62%)	190 (66%)	382 (67%)	404 (66%)	785 (64%)
Duration of Hep B Infection (YEARS)						
n	328	650	285	567	613	1217
<5	33 (10%)	77 (12%)	28 (10%)	62 (11%)	61 (10%)	139 (11%)
≥5 - <10	47 (14%)	97 (15%)	37 (13%)	97 (17%)	84 (14%)	194 (16%)
≥10 - <20	112 (34%)	210 (32%)	101 (35%)	170 (30%)	213 (35%)	380 (31%)
≥20	136 (41%)	266 (41%)	119 (42%)	238 (42%)	255 (42%)	504 (41%)
Baseline HBeAg						
Positive	28 (9%)	55 (8%)	26 (9%)	43 (8%)	54 (9%)	98 (8%)
Negative	300 (91%)	595 (92%)	260 (91%)	527 (92%)	560 (91%)	1122 (92%)
Baseline HBsAg Category (IU/mL)						
≤1000	214 (65%)	426 (66%)	179 (63%)	342 (60%)	393 (64%)	768 (63%)
>1000	114 (35%)	224 (34%)	107 (37%)	228 (40%)	221 (36%)	452 (37%)

2.7.3. 臨床的有効性

	--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)
Country Group						
Europe & Turkey	89 (27%)	151 (23%)	78 (27%)	157 (28%)	167 (27%)	308 (25%)
China	68 (21%)	141 (22%)	64 (22%)	144 (25%)	132 (21%)	285 (23%)
South Korea	26 (8%)	39 (6%)	29 (10%)	53 (9%)	55 (9%)	92 (8%)
Japan	18 (5%)	54 (8%)	25 (9%)	52 (9%)	43 (7%)	106 (9%)
Taiwan	23 (7%)	54 (8%)	24 (8%)	33 (6%)	47 (8%)	87 (7%)
India	29 (9%)	51 (8%)	15 (5%)	36 (6%)	44 (7%)	87 (7%)
US & Canada	25 (8%)	44 (7%)	18 (6%)	30 (5%)	43 (7%)	74 (6%)
Latin America	23 (7%)	77 (12%)	16 (6%)	20 (4%)	39 (6%)	97 (8%)
Australia & New Zealand	0	0	7 (2%)	27 (5%)	7 (1%)	27 (2%)
Southeast Asia	14 (4%)	20 (3%)	10 (3%)	18 (3%)	24 (4%)	38 (3%)
Hong Kong	13 (4%)	19 (3%)	0	0	13 (2%)	19 (2%)
HBV Genotype						
A	24 (7%)	70 (11%)	39 (14%)	56 (10%)	63 (10%)	126 (10%)
B	80 (24%)	164 (25%)	74 (26%)	144 (25%)	154 (25%)	308 (25%)
C	105 (32%)	195 (30%)	93 (33%)	181 (32%)	198 (32%)	376 (31%)
D	94 (29%)	163 (25%)	62 (22%)	155 (27%)	156 (25%)	318 (26%)
E	6 (2%)	13 (2%)	6 (2%)	6 (1%)	12 (2%)	19 (2%)
F	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	3 (<1%)
G	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
H	0	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
I	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	1 (<1%)	3 (<1%)
J	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Other [3]	16 (5%)	33 (5%)	6 (2%)	20 (4%)	22 (4%)	53 (4%)
Missing [4]	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (2%)	8 (1%)	6 (<1%)	10 (<1%)

Source: m5.3.5.3, ISE Table 1.1004 and Table 1.1005
Note: 'n' is presented for demographics and baseline characteristics if it is different from the total 'N'.
HBV Genotype data source included data collected in the eCRF, HBV whole genome DNA sequencing, HBV partial RNA sequencing, and serology. See m5.3.5.1, B-Well 1 SAP, Section 4.4.4.1 and m5.3.5.1, B-Well 2 SAP Section 4.4.4.1 HBV Genotype for precedence when genotype data is available in more than one data source.
[1] Age is imputed from year of birth.
[2] More than one race is imputed
[3] Other = undetermined/unclassified and mixed genotypes
[4] Missing = genotype not evaluated/results not available from investigator/sequencing/serology

3.1.1.4. 治験薬の曝露及び遵守状況

B-Well 併合解析集団の週間投与量及び治験薬投与期間は、両群間で同程度であった（m 5.3.5.3, ISS Table 3.3001）。

2.7.3. 臨床的有効性

治験薬投与期間中（Week 1～24）、ベピロビルセン群及びプラセボ群の大部分の被験者［それぞれ 1080/1220 例（89%）及び 569/614 例（93%）］が予定された治験薬投与の 80%以上を完了した（m5.3.5.3, ISE Table 1.1009）。

3.1.2. FC の長期持続性

DUREFF 集団の被験者数、並びにその人口統計学的特性及びベースライン特性を Section 3.2.2.1 に示した。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. B-Well 試験

3.2.1.1. FC

FC は、あらかじめ治療期間を定めた治療を実施し、すべての HBV 治療を中止してから HBs 抗原が不検出（HBs 抗体の有無を問わない）、かつ HBV DNA が定量下限値未満（<LLOQ）である状態が持続（24 週間以上）することと定義した。B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の FC 達成割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で統計学的に有意に高かった（Section 3.2.1.1.1）。ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団での FC が主要評価項目であり、プラセボ群よりもベピロビルセン群の方が優れていたが、重要な副次評価項目である HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団の FC ではより顕著な治療ベネフィットが示された（詳細については Section 3.2.1.1.2 を参照）。

ベピロビルセン投与による FC は持続的であり、詳細は Section 3.2.2 に記載した。

3.2.1.1.1. 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

B-Well 試験のいずれも主要評価項目を達成した。FC レスポンダー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。両試験ともに、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（表 12）。

B-Well 併合解析集団では、FC 達成割合がプラセボ群（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 12）。

FC 達成割合は、B-Well 1 試験の stratum 2（ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL）が B-Well 2 試験の stratum 2 に比べて高かったことを除き、B-Well 試験間でおおむね同様であった。試験間の均一性の検定を m 5.3.5.3, ISE Table 2.1004 に示す。

共通リスク差の推定値（15.4%、95%CI: 13.4%, 17.4%）は、層間のリスク差が均一であると仮定し、summary Miettinen-Nurminen（score）法を用いて算出した。この方法では、逆分散に比例してリスク差が 0 に近い層に、サブグループの大きさのみに基づく重み付けよりも高い重みが与えられる。個々の試験で層間の均質性が認められなかったため、結果は各層別に示した。Stratum 1（ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL）では、試験で加重したリスク差は 26.2%（95%CI: 23.1%, 29.3%）であり、Stratum 2（ベースラインの HBs 抗原量

>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL）では、試験で加重したリスク差は 7.3%（95%CI: 4.7%, 10.0%）であった。

表 12　FC 達成割合－ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団－（各 B-Well 試験及び B-Well 併合解析、FAS 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 Participants	328	650	286	570	614	1220
Stratum 1: Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL	214	426	179	342	393	768
Stratum 2: Baseline HBsAg >1000 to ≤3000 IU/mL	114	224	107	228	221	452
Number (%) of Functional Cure Responders	0	127 (20%)	0	106 (19%)	0	233 (19%)
Stratum 1: Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL	0	105 (25%)	0	95 (28%)	0	200 (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 (10%)	0	11 (5%)	0	33 (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: CI = Confidence Interval using Miettinen-Nurminen method; CMH = Cochran-Mantel Haenszel

FC の代替アルゴリズム

NA 治療中止期間全体、すなわちすべての HBV 治療を中止後 24 週間の間に設定した全 4 つの analysis windows で、確定された HBs 抗原不検出及び HBV DNA 量<LLOQ であることを必要とする代替アルゴリズムを用いて、より保守的な FC の定義を採用した 2 つの感度分析を実施した。1 つ目の感度分析では blip は許容され、失敗例とはみなされなかった（m 5.3.5.3, PDAP Section 6.1.3.1）。2 つ目の感度分析では、blip は許容されず、blip は失敗例とみなされた（m 5.3.5.3, PDAP Section 6.1.3.2）。

2 つの感度分析で、ベピロビルセン群の FC 達成割合はそれぞれ 18%（225/1220 例）及び 17%（206/1220 例）であり、プラセボ群の FC 達成割合はいずれも 0%であった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1002, Table 2.1003, 表 12）。したがって、24 週間の NA 治療中止期間中に HBs 抗原量及び HBV DNA 量の反復評価を含む、より保守的な FC アルゴリズムの結果は、blip

考慮の有無を問わず FC 達成割合に関して互いに一貫した結果を示し、主要解析の結果とも一致していた。

Week 96 で FC 維持

FC を達成した後、大部分の被験者で Week 72 から Week 96 まで FC を維持した（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1017）。

- FC を達成した 233 例中 162 例が Week 96 に達し、148/162 例（91%）が FC を維持した。
- FC を達成したが Week 96 に達していない 71 例中 62 例（87%）は最終来院時に FC を維持していた。

FC の長期持続性に関する詳細は、Section 3.2.2.2 を参照のこと。

Week 96 での FC 維持を評価するため、より保守的な FC の定義を用いた 2 つの感度分析を適用した。各感度分析で Week 96 に FC を維持していた被験者の割合は、それぞれ 92%（148/161 例）及び 93%（139/149 例）であったのに対し、主要な解析では 91%（148/162 例）であった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1020）。

したがって、FC 維持に関するより保守的な感度分析の結果は、主解析の結果と一致していた。

FC の持続性に対する試験終了の影響

主要試験である B-Well 試験の解析に基づく結果では、Week 96 に HBs 抗原量又は HBV DNA 量の結果が欠測している被験者は、持続的な FC を達成したとみなすことができない。一方、補助的な B-Sure 試験は、Week 96 を超えて被験者を追跡調査し、長期の FC 持続性を解析することができる（Section 3.2.2.2）。そのため Week 96 で結果が欠測している場合は別の臨床検査で異なる所見が得られるまで、FC の持続性があるとみなした。その結果、Section 3.2.2.2 に記載された Week 72 から 96 まで FC を維持した被験者の割合［155/162 例（96%）、m 5.3.5.3, ISE Table 2.2003］は、上記記載の結果［148/162 例（91%）、m 5.3.5.3, ISE Table 2.1017］よりも高かった。

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

B-Well 試験いずれも、この重要な主要評価項目を達成した。FC レスポンダー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。両試験ともにベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団では、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 併合解析集団では、FC 達成割合がプラセボ群（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（リスク差 26.2%、95%CI: 23.1%, 29.3%）、ベピロビルセンによる治療が支持された（表 13）。

表 13　FC 達成割合－ベースライン HBs 抗原量 1000 IU/mL 以下集団－（各 B-Well 試験及び B-Well 併合解析、FAS 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 Participants	214	426	179	342	393	768
Number (%) of Participants with Functional Cure	0	105 (25%)	0	95 (28%)	0	200 (26%)
Risk Difference in Functional Cure Response (95% CI)		24.6% (20.8%, 29.0%)		27.8% (23.3%, 32.8%)		26.2% (23.1%, 29.3%)
Two-sided p-value (Boschloo's test)		<0.001		<0.001		<0.001

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.1005
Note: CI = Confidence Interval using Miettinen-Nurminen method.

FC の代替アルゴリズム

NA 治療中止期間全体、すなわちすべての HBV 治療を中止後 24 週間の間に設定した全 4 つの analysis windows で、確定した HBs 抗原不検出及び HBV DNA 量<LLOQ であることを必要とする代替アルゴリズムを用いて、より保守的な FC の定義を採用した 2 つの感度分析を実施した。1 つ目の感度分析では blip は許容され、失敗例とはみなされなかった（m 5.3.5.3, PDAP Section 6.1.3.1）。2 つ目の感度分析では、blip は許容されず、失敗例とみなされた（m 5.3.5.3, PDAP Section 6.1.3.2）。

2 つの感度分析で、ベピロビルセン群の FC 達成割合はそれぞれ 25%（192/768 例）及び 23%（176/768 例）であり、プラセボ群の FC 達成割合はいずれも 0%であった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1006, Table 2.1007）。したがって、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、より保守的な FC アルゴリズムの結果は、blip 考慮の有無を問わず FC 達成割合に関して互いに一貫した結果を示し、主要解析の結果とも一致していた。

Week 96 での FC 維持

FC を達成した後、大部分の被験者で Week 72 から Week 96 まで FC を維持していた（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1017）。

- FC を達成した 200 例中 144 例が Week 96 に達し、131 例（91%）が FC を維持した。
- FC を達成したが Week 96 に達していない 56 例中 50 例（89%）が最終来院時に FC を維持していた。

FC の長期持続性に関する詳細は、Section 3.2.2.2 を参照のこと。

Week 96 での FC 維持を評価するため、より保守的な FC の定義を用いた 2 つの感度分析を適用した。Week 96 に FC を維持していた被験者の割合は、各感度分析でいずれも 92%

（131/143 例及び 123/133 例）であった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1020）。したがって、FC 維持に関するより保守的な感度分析の結果は、主解析の結果と一致しており、blip は FC 消失を予測するものではないと考えられた。

3.2.1.2. Week 72（NA 治療中止後 24 週）の持続的な HBV DNA の抑制

ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団では、ベースラインの HBs 抗原量 >1000 IU/mL～≤3000 IU/mL 集団と比較して HBV DNA の抑制（<LLOQ）の達成割合が高かった。

3.2.1.2.1. 重要な副次評価項目：ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団における HBV DNA の抑制

B-Well 試験いずれも、FC 達成の有無にかかわらず、すべての HBV 治療中止後 24 週間の HBV DNA の抑制（<LLOQ）（持続的な HBV DNA 抑制）の達成割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で統計学的に有意に高かった。プラセボ群では NA 治療を中止した被験者はいなかった（表 14、m 5.3.5.3, ISE Table 2.1030）。

B-Well 併合解析集団において、持続的な HBV DNA の抑制の達成割合は、プラセボ群で認められなかったのに対してベピロビルセン群（23%）で高く、両試験間でおおむね一貫していた（表 14）。

共通リスク差の推定値（19.6%、95%CI: 17.4%, 21.8%）は、層間のリスク差が均一であると仮定し、summary Miettinen-Nurminen（score）法を用いて算出した。この方法では、逆分散に比例してリスク差が 0 に近い層に、サブグループの大きさのみに基づく重み付けよりも高い重みが与えられる。個々の試験で層間の均質性が認められなかったため、結果は各層別に示した。試験で重み付けしたリスク差は、stratum 1 では 31.0%（95%CI: 27.7%, 34.2%）、stratum 2 では 10.5%（95%CI: 7.6%, 13.4%）であった（表 14）。

表 14 Week 72（NA 治療中止後 24 週）の持続的な HBV DNA の抑制（<LLOQ）－ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団－（各 B-Well 試験及び B-Well 併合解析、FAS 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 Participants	328	650	286	570	614	1220
Stratum 1: Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL	214	426	179	342	393	768
Stratum 2: Baseline HBsAg >1000 to ≤3000 IU/mL	114	224	107	228	221	452

2.7.3. 臨床的有効性

	--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 Participants with Sustained Suppression of HBV DNA	0	151 (23%)	0	132 (23%)	0	283 (23%)
Stratum 1: Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL	0	124 (29%)	0	113 (33%)	0	237 (31%)
Risk Difference within Stratum 1 (95% CI)		29.1% (25.0%, 33.6%)		33.0% (28.3%, 38.2%)		31.0% (27.7%, 34.2%)
Stratum 2: Baseline HBsAg >1000 to ≤3000 IU/mL	0	27 (12%)	0	19 (8%)	0	46 (10%)
Risk Difference within Stratum 2 (95% CI)		12.1% (8.4%, 17.0%)		8.3% (4.8%, 12.7%)		10.5% (7.6%, 13.4%)
Common Risk Difference in Sustained Suppression of HBV DNA (95% CI)		21.0% (17.9%, 24.0%)		18.2% (15.1%, 21.3%)		19.6% (17.4%, 21.8%)
Two-sided p-value (exact CMH)		<0.001		<0.001		<0.001

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.1008
Note: CI = Confidence Interval using Miettinen-Nurminen method; CMH = Cochran-Mantel Haenszel.

NA 治療中止後 FC 未達での Week72 の持続的な HBV DNA の抑制

295 例が Week 48 で NA 治療を中止した（m5.3.5.3, ISE Table 2.1017）。持続的な HBV DNA の抑制を達成した 283 例のうち、大部分（233/283 例、82%）が FC を達成した（Section 3.2.1.1.1, m5.3.5.3, ISE Table 2.1001, Table 2.1008）。したがって、NA 治療を中止した被験者の 17%（50/295 例）では、HBs 抗原の陰性化が維持されなかったにもかかわらず、NA 治療の再投与なしに HBV DNA の抑制が維持された（表 15）。

持続的な HBV DNA の抑制が認められなかった被験者 12 例のうち、5 例に Week 72 の HBV DNA 量の増加が確認されたが、Week 48～72 に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、レスキュー薬が投与された被験者もいなかった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1030, Table 2.1039）。HBV DNA の複製が検出（Week 72～96）された 5 例中 1 例は、Week 72 以降にウイルス学的再発が認められ、レスキュー薬が必要となった（m 5.3.5.3, ISE Table 1.1007）。早期中止や、HBV DNA は抑制されていたものの NA 治療が再投与された等の理由で、7 例は HBV DNA 量を評価できなかった （m5.3.5.3, ISE Table 1.1007, m5.3.5.1, B Well 1 CSR Figure 2.22)。

表 15　NA 治療中止 24 週後における HBV DNA の抑制（<LLOQ）の持続状況（各 B-Well 試験及び B-Well 併合解析、FAS 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 participants who discontinued NA	0	159	0	136	0	295
Number of participants with sustained suppression of HBV DNA with Functional Cure after NA cessation	0	127 (80%)	0	106 (78%)	0	233 (79%)
Number of participants with suppression of HBV DNA in absence of Functional Cure after NA cessation	0	24 (15%)	0	26 (19%)	0	50 (17%)
Number of participants that did not have sustained suppression of HBV DNA	0	8 (5%)	0	4 (3%)	0	12 (4%)

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.1047
Note: Percentages are based on Number of participants who discontinued NA.

Week 96 での持続的な HBV DNA の抑制の維持

Week 72 に持続的な HBV DNA の抑制を達成した後、Week 96 では大部分の被験者が持続的な HBV DNA の抑制を維持していた（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1017, ISE Table 2.1008）。

- Week 72 に持続的な HBV DNA の抑制を達成した 283 例中 199 例が Week 96 に達し、199 例中 192 例（96%）が Week 96 で持続的な HBV DNA の抑制を維持していた。
  - Week 96 に持続的な HBV DNA の抑制を維持していた被験者の大部分（148/192 例、77%）が FC を維持していた。
  - Week 96 に持続的な HBV DNA の抑制を達成しなかった被験者 7 例のうち、4 例が Week 96 で HBV DNA 増加が認められたが（m5.3.5.3, ISE Table 2.1068）、ウイルス学的再発又は臨床的再発は認められず、レスキュー薬は不要であった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1040）。残りの 3 例は Week 96 で HBV DNA の結果が欠測であった（m5.3.5.1, B Well 1 CSR Figure 2.22, B Well 2 CSR, Figure 2.22）。
- Week 72 に持続的な HBV DNA 抑制を達成したが Week 96 に達していない 84 例のうち、73 例（87%）が最終来院時に HBV DNA の抑制を維持していた。
  - 最終来院時点で持続的な HBV DNA 抑制を維持していた被験者の大部分（62/73 例、85%）で FC も維持されていた。

3.2.1.2.2. 重要な副次評価項目：ベースライン HBs 抗原量 1000 IU/mL 以下集団における HBV DNA の抑制

B-Well 試験いずれも、Week 72 の持続的な HBV DNA の抑制の達成割合は、FC 達成の有無にかかわらず、プラセボ群で認められなかったのに対してベピロビルセン群で統計学的に有意に高かった。プラセボ群で NA 治療を中止した被験者はいなかった（表 14、m 5.3.5.3, ISE Table 2.1011）。

B-Well 併合解析集団において、持続的な HBV DNA の抑制の達成割合は、プラセボ群で認められなかったのに対してベピロビルセン群（237/768 例、31%）で高く、リスク差は 31.0%（95% CI: 27.7%, 34.2%）であった（表 14、m5.3.5.3, ISE Table 2.1011）。

NA 治療中止後 FC 未達者における Week72 の持続的な HBV DNA の抑制

245 例が Week 48 で NA 治療を中止した（m5.3.5.3, ISE Table 2.1017）。持続的な HBV DNA の抑制を達成した 237 例のうち、大部分（200/237 例、84%）が FC を達成した（Section 3.2.1.1.1, m5.3.5.3, ISE Table 2.1005 及び Table 2.1011）。したがって、NA 治療を中止した被験者の 15%（37/245 例）では、HBs 抗原の陰性化が維持されなかったにもかかわらず、NA 治療の再投与なしに Week 72 の時点で HBV DNA の抑制が維持された。

Week 96 での持続的な HBV DNA の抑制の維持

Week 72 に持続的な HBV DNA の抑制を達成した後、Week 96 では大部分の被験者が HBV DNA の抑制を維持していた（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1011, Table 2.1017）。

- Week 72 に持続的な HBV DNA の抑制を達成した 237 例中 172 例が Week 96 を達成し、172 例中 166 例（97%）が Week 96 に HBV DNA の抑制を維持していた。
  - Week 96 に持続的な HBV DNA の抑制を維持していた被験者の大部分（131/166 例、79%）が FC を維持していた。
- Week 72 に持続的な HBV DNA 抑制を達成したが Week 96 に達しなかった 65 例のうち、57 例（88%）が最終来院時に HBV DNA の抑制を持続していた。
  - 最終来院時点で持続的な HBV DNA 抑制を維持していた被験者の大部分（50/57 例、88%）で FC も維持されていた。

3.2.1.3. 探索的評価項目

本項では、B-Well 試験の探索的評価項目の併合解析の結果を以下の通り要約する。

- 二重盲検投与期終了時（Week 24）及び NA 単独治療期（Week 48）の経時的な有効性（Section 3.2.1.3.1）
- Week 48 に NA 治療を中止したが、Week 72 に FC を達成しなかった被験者の有効性（Section 3.2.1.3.2）
- Week 48 に NA 治療を中止しなかった被験者における有効性（Section 3.2.1.3.3）
- Week 48 に NA 治療を中止した被験者における Week 72 及び Week 96 の再発状況（Section 3.2.1.3.4）
- 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（Section 3.2.1.3.5）

- 治療効果（FC 及び HBs 抗原量の減少）と関連するベースライン及びその他の因子（Section 3.2.1.3.6 及び Section 3.2.1.3.7）

3.2.1.3.1. 経時的な有効性（Week 24 及び Week 48）

ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団では、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が、ベースラインの HBs 抗原量 >1000 IU/mL～≤3000 IU/mL 集団より Week 24（52%vs 29%）及び Week 48（34%vs 12%）で高かった。これは FC 達成割合及び HBV DNA の抑制の達成割合がベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団で高かったことと一致していた。

二重盲検投与期終了時（Week 24）の高いウイルス学的効果

ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及び≤1000 IU/mL 集団では、Week 24 にウイルス学的効果を達成した被験者の割合はベピロビルセン群（44%及び 52%）で高く、プラセボ群では Week 24 にウイルス学的効果を達成した被験者は認められなかった（表 16）。

表 16 Week 24 に HBs 抗原不検出及び HBV DNA 量 LLOQ 未満に達した被験者の割合（各 B-Well 試験及び B-Well 併合解析、FAS 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)
Baseline HBsAg: ≤3000 IU/mL						
n	307	622	264	547	571	1169
Number (%) of participants with HBsAg not detected and HBV DNA <LLOQ	0	281 (45%)	0	229 (42%)	0	510 (44%)
Baseline HBsAg: ≤1000 IU/mL						
n	200	406	163	332	363	738
Number (%) of participants with HBsAg not detected and HBV DNA <LLOQ	0	219 (54%)	0	164 (49%)	0	383 (52%)

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.1014
Note: n represents the number of participants who have reached that visit.
For each %, the denominator is the corresponding n.

NA 単独治療期終了時（Week 48）の高いウイルス学的効果

ベピロビルセン又はプラセボの投与終了から 24 週間後の Week 48 までに、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及び≤1000 IU/mL 集団でのウイルス学的効果（HBs 抗原不検出及び HBV DNA<LLOQ）の達成割合は、ベピロビルセン群の方が高く（26%及び 34%）、プラセボ群ではそれぞれ 1%未満であった（表 17）。B-Well 2 試験では、プラセボ群の 1 例

が Week 48 に自然経過で HBs 抗原が陰性化し、HBs 抗原不検出及び HBV DNA 量＜LLOQ を達成した（m5.3.5.1, B Well 2 CSR Section 5.1.6）。

表 17　Week 48 に HBs 抗原不検出及び HBV DNA 量 LLOQ 未満に達した被験者の割合（各 B-Well 試験及び B-Well 併合解析、FAS 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)
Baseline HBsAg: ≤ 3000 IU/mL						
n	294	616	259	544	553	1160
Number (%) of participants with HBsAg not detected and HBV DNA <LLOQ	0	166 (27%)	1 (<1%)	130 (24%)	1 (<1%)	296 (26%)
Baseline HBsAg: ≤1000 IU/mL						
n	191	401	162	330	353	731
Number (%) of participants with HBsAg not detected and HBV DNA <LLOQ	0	139 (35%)	1 (<1%)	107 (32%)	1 (<1%)	246 (34%)

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.1014
Note: n represents the number of participants who have reached that visit.
For each %, the denominator is the corresponding n.

Week 48 で NA 治療中止基準に適格であった被験者の割合は、ベピロビルセン群で高かった。

- Week 48 では、NA 治療中止基準に適格かつ Week 48 に NA 治療を中止した被験者の割合が、プラセボ群では当該被験者が認められなかったのに対し、ベピロビルセン群（295/1220 例、24%）で高かった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1030）。
- ベピロビルセン群では、治験実施計画書に従って Week 48 で NA 治療中止基準に適格であったものの、主に被験者の希望又は治験責任医師の判断により NA 治療を中止しなかった被験者が更に 1%（16/1220 例）認められた（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1030, m5.3.5.1, B Well 1 CSR Table 22, m5.3.5.1, B-Well 2 CSR, Table 22）。

3.2.1.3.2.　Week 48 で NA 治療を中止し Week 72 で FC を達成しなかった被験者における有効性

ベピロビルセン群の 24%（295/1220 例）が NA 治療の中止基準に適格であり、Week 48 に NA 治療を中止したが、プラセボ群では NA 治療の中止例はいなかった（m5.3.5.3, ISE Table 2.1030）。

NA 治療を中止したベピロビルセン群のほとんどの被験者（79%、233/295 例）がその後 FC を達成した（表 15）。NA 治療を中止したが FC を達成しなかった残りの 62 例はベース

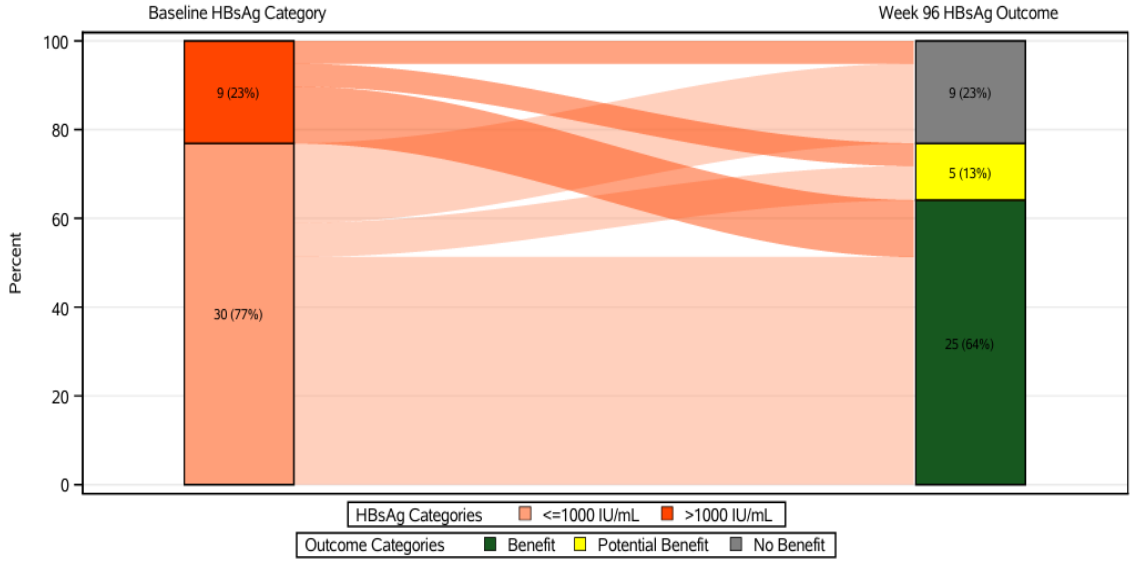
ラインから Week 96 における持続的な HBs 抗原量の減少からベネフィットを得る可能性があった（m5.3.5.3, ISE Table 2.1030）。その 62 例のうち、39 例で必要な HBs 抗原量データが得られ、ベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少を評価した（m5.3.5.3, ISE Table 2.1070）。

ベピロビルセン投与による持続的な HBs 抗原量の減少の達成

ベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少というベネフィットは、ベピロビルセン群の被験者 64%（25/39 例）で認められた。ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団（20/30 例、67%）では、>1000 IU/mL 集団（5/9 例、56%）と比較して、持続的な HBs 抗原量の減少を達成した被験者が多かった（図 4、m5.3.5.3, ISE Table 2.1070 ）。

図 4　サンキー図：ベースラインの HBs 抗原量（IU/mL）カテゴリー及び Week 72 及び Week 96 での持続的な HBs 抗原量減少（Week 48 に NA 治療中止、FC 未達例、NA 治療の再開なし、FAS 集団）

Treatment: Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1220, n=39)



Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1023
Note: Only participants with data at Baseline and an evaluable outcome at Week 96 are included in the figure.
n= Number of participants that discontinued NA, did not achieve FC, did not start NA and have HBsAg data available at Week 72 and Week 96
Note: Benefit, potential benefit, no benefit are defined in Section 1.7.2.3 and m5.3.5.3, PDAP, Section 6.3.1.3.1.

3.2.1.3.3.　Week 48 に NA 治療を中止しなかった被験者における有効性

ベピロビルセン群の 925 例は Week 48 に NA 治療を中止せず、主要評価項目の基準に基づき FC を達成しなかったが（m 5.3.5.3,ISE Table 2.1036）、ベピロビルセン投与により以下のベネフィットのいずれかを得られた可能性が考えられる。

- Week 72 までの持続的な HBs 抗原の陰性化
- ベースラインから Week 72 までの持続的な HBs 抗原量の減少

これら 925 例のうち 801 例で必要な HBs 抗原量データが得られ、NA 治療中止後の HBs 抗原量の陰性化又はベースラインからの持続的な減少を評価した（表 18）。

ベピロビルセン投与による持続的な HBs 抗原の陰性化の達成

持続的な HBs 抗原の陰性化のベネフィットは、NA 治療を継続した 16 例で認められた。

- ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL 集団で、NA 治療を継続して FC を達成せず、Week24、Week 48 及び Week72 に HBs 抗原量データを有していた被験者は 350 例であった。350 例のうち、6 例が Week 24、Week 48 及び Week 72 に HBs 抗原が不検出（<0.05 IU/mL）であった（m5.3.5.3, ISE Table 2.1064）。
- ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団で、NA 治療を継続して FC を達成せず、Week24、Week 48 及び Week72 に HBs 抗原量データを有していた被験者は 451 例であった。451 例のうち、10 例が Week 24、Week 48 及び Week 72 に HBs 抗原が不検出（<0.05 IU/mL）であった（m5.3.5.3, ISE Table 2.1065）。

これらの被験者のうち数例は NA 治療中止基準に該当したが NA 治療を中止しなかった可能性があった（Section 3.2.1.3.1）。HBV DNA 量が<LLOQ で推移したのは NA 治療の継続のためと推測される。

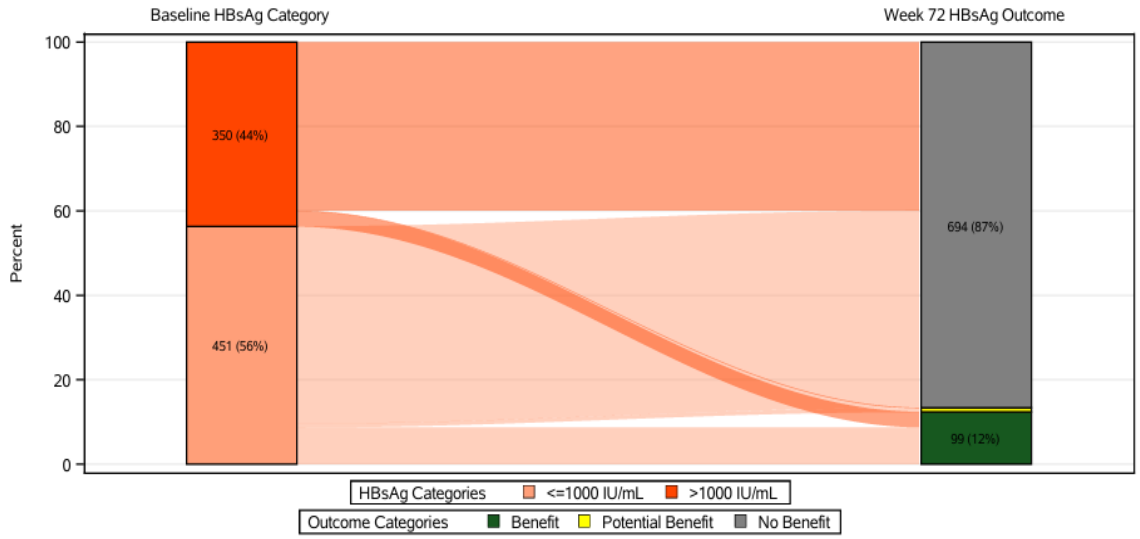
ベピロビルセン投与によるベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少

ベピロビルセン群では 12%の被験者でベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少のベネフィットが認められた。ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL 集団（8%）に比べ、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団（16%）でより多くの被験者がベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少を達成した（表 18 及び図 5）。

プラセボ群の 517 例で必要な HBs 抗原量データを有しており、ベースラインからの持続的な HBs 抗原量の減少を評価したが、持続的な HBs 抗原量の減少を示した被験者はわずか（<1%）であった（表 18）。

図 5　サンキー図： HBs 抗原量（IU/mL）における Week 24、48 及び 72 のベースラインから持続的な減少（Week 48 に NA 治療を中止せず、FC 未達例、FAS 集団）

Treatment: Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1220, n=801)



Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1022
Note: Only participants with data at Baseline and an evaluable outcome at Week 72 are included in the figure.
n = Number of participants that remained On-NA and did not achieve FC with HBsAg data available at Week 24, Week 48 and Week 72.
Note: Benefit, potential benefit, no benefit are defined in Section 1.7.2.3 and m5.3.5.3, PDAP, Section 6.3.1.3.1.

表 18　Week 48 に NA 治療中止せず FC 未達の被験者の HBs 抗原におけるベネフィット（B-Well 併合解析、FAS 集団）

	Benefit	Potential Benefit	No Benefit
Treatment: Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1220)			
Overall (n^1=1220)			
HBsAg Outcome (n^2= 801)	99 (12%)	8 (<1%)	694 (87%)
Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL (n^1= 768)			
HBsAg Outcome (n^2=451)	70 (16%)	7 (2%)	374 (83%)
Baseline HBsAg >1000 IU/mL (n^1= 452)			
HBsAg Outcome (n^2= 350)	29 (8%)	1 (<1%)	320 (91%)
Treatment: Placebo (N= 614)			
Overall (n^1= 614)			
HBsAg Outcome (n^2= 517)	2 (<1%)	0	515 (>99%)
Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL (n^1= 393)			
HBsAg Outcome (n^2= 330)	2 (<1%)	0	328 (>99%)
Baseline HBsAg >1000 IU/mL (n^1= 221)			
HBsAg Outcome (n^2= 187)	0	0	187 (100%)

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.1069
Note: N = Number of participants on treatment.
Note: n^1 = Number of participants in baseline HBsAg category.
Note: n^2 = Number of participants that did not NA cessate at Week 48, and have data available at Week 24, 48 and 72.
Note: For each %, the denominator is the corresponding n^2.
Note: Benefit, potential benefit, no benefit are defined in Section 1.7.2.3 and m5.3.5.3, PDAP, Section 6.3.1.3.1.

3.2.1.3.4. Week 48 に NA 治療を中止した被験者における Week 72 及び Week 96 での再発状況

Week 72 で 5 例にウイルスの複製が認められたが、いずれもレスキュー薬を必要としなかった。また、ウイルス学的再発及び臨床的再発は認められなかった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1030, Table 2.1039）。Week 96 までに、5 例のうち 1 例でレスキュー薬を必要とするウイルス学的再発（Week 72 から 96 の間に発現）が認められた（m 5.3.5.3, ISE Table 1.1007）。

Week 72 に持続的な HBV DNA の抑制を達成したものの、Week 96 でウイルスの複製が認められた被験者は 4 例だった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1068）。しかし、いずれもウイルス学的再発又は臨床的再発は認められず、レスキュー薬を必要としなかった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1040）。

3.2.1.3.5. 治療効果のベースラインの予測因子に関するロジスティック回帰分析

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）のロジスティック回帰分析を実施した。評価項目は赤池情報量規準（AIC）（m 5.3.5.3, PDAP Section 6.3.5）に基づいて選択した。FC に関する潜在的に臨床的に重要なベースライン変数及び各 FC 達成割合を m5.3.5.3, ISE Table 2.1043 に示す。

最終的なロジスティック回帰分析には、治験薬、HBs 抗原量（log10 IU/mL）、HBs 抗原量 strata（≤1000 IU/mL 又は>1000 IU/mL）、HBV DNA 量、年齢、BMI、性別、基礎治療の NA の種類、HBe 抗原状態（陽性又は陰性）及び HBV genotype を含めた（表 19）。

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、性別、HBe 抗原状態及び HBV genotype であった。人種は FC と関連する独立因子として特定されなかった（表 19）。

表 19 FC と関連する変数の統計解析－ロジスティック回帰分析（FAS 集団）

Baseline Variable		n	Number of FC Successes	%	Odds Ratio	95% Confidence Interval	Overall p-value
Study ID	202009 (reference)	944	123	13.0%			0.9867
	219288	832	104	12.5%	1.00	(0.730, 1.377)	
Treatment	Bepirovirsen 300 mg w/LD (reference) (N=1220)	1182	227	19.2%			0.0002
	Placebo (N=614)	594	0		0.00	(0.000, 0.028)	
HBsAg Strata	≤1000 IU/mL (reference)	1127	195	17.3%			0.0990
	>1000 IU/mL	649	32	4.9%	0.63	(0.363, 1.091)	
Age (years)		1776	NA		0.95	(0.931, 0.962)	<0.0001
BMI (kg/m^2)		1776	NA		0.96	(0.922, 1.002)	0.0625
HBsAg		1776	NA		0.12	(0.067, 0.218)	<0.0001

Baseline Variable		n	Number of FC Successes	%	Odds Ratio	95% Confidence Interval	Overall p-value
(Log10 IU/mL)							
HBV DNA (Log10 IU/mL)		1776	NA		0.66	(0.412, 1.044)	0.0753
Sex	Male (reference)	1258	155	12.3%			0.0067
	Female	518	72	13.9%	1.63	(1.144, 2.314)	
Baseline NA Type	Adefovir and TDF (reference)	574	94	16.4%			0.0745
	Entecavir and Other	750	90	12.0%	0.71	(0.494, 1.024)	
	TAF	452	43	9.5%	0.63	(0.402, 0.983)	
HBeAg Status	Negative (reference)	1628	219	13.5%			0.0323
	Positive	148	8	5.4%	0.42	(0.193, 0.930)	
HBV Genotype	A (reference)	178	35	19.7%			0.0013
	B	451	64	14.2%	0.38	(0.214, 0.669)	
	C	564	56	9.9%	0.32	(0.182, 0.565)	
	D	462	63	13.6%	0.51	(0.299, 0.867)	
	Missing	12	1	8.3%	0.59	(0.074, 4.742)	
	Other	109	8	7.3%	0.20	(0.079, 0.518)	

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.1044
n = Number of participants with non-missing baseline value (after model selection). NA = Not Applicable.
Estimates are calculated using a logistic regression model adjusting for Age (years), BMI (Kg/m^2), HBsAg (log10 IU/mL), HBV DNA (log10 IU/mL), Sex, Nucleos(t)ide type at Baseline, HBeAg Status and HBV Genotype.
The final model was constructed by selecting from the following variables using a backward elimination approach, based on the model with the lowest AIC: Age (years), BMI (Kg/m^2), HBsAg (log10 IU/mL), HBV DNA (log10 IU/mL), HBcrAg (log10 U/mL), HBV RNA (copies/mL), ALT (U/L), Platelet Count (10^9/L), AST to Platelet Ratio Index, eGFR (mL/min/1.73m^2), Sex (Male, Female), Race (Asian, Black or African American, White, Other), HBeAg Status (Positive, Negative), HBV Genotype (A, B, C, D, Other, Missing), Nucleos(t)ide type at Baseline (Adefovir and TDF, TAF, Entecavir and Other) and Time on current NA at Baseline (<3 years, ≥3 years). Study,
Treatment and HBsAg Strata (≤1000 IU/mL, >1000 IU/mL) are included in the model regardless of their impact on AIC.
TAF= Tenofovir alafenamide/ Tenofovir Alafenamide Fumarate
TDF= Tenofovir Disoproxil/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Tenofovir Disoproxil Orotate/ Tenofovir Disoproxil Succinate

3.2.1.3.6. ベースライン因子と FC 達成との関連

m 5.3.5.3, PDAP Section 5.1.2 で定義したサブグループ間で FC 達成割合を比較したところ、FC 達成割合に対するベピロビルセンの治療効果は良好であり、様々なサブグループ間でおおむね一貫していた。

FAS 集団におけるすべての結果（表及び図）を m 5.3.5.3, ISE に示し、BHM の分散及び頻度論的推定に異なる事前分布を用いた感度分析から得られたサブグループ別の FC 達成割合のフォレストプロットを m 5.3.5.3, ISE Figure 2.1012, Figure 2.1014, Figure 2.1013, Figure 2.1015 に示す。

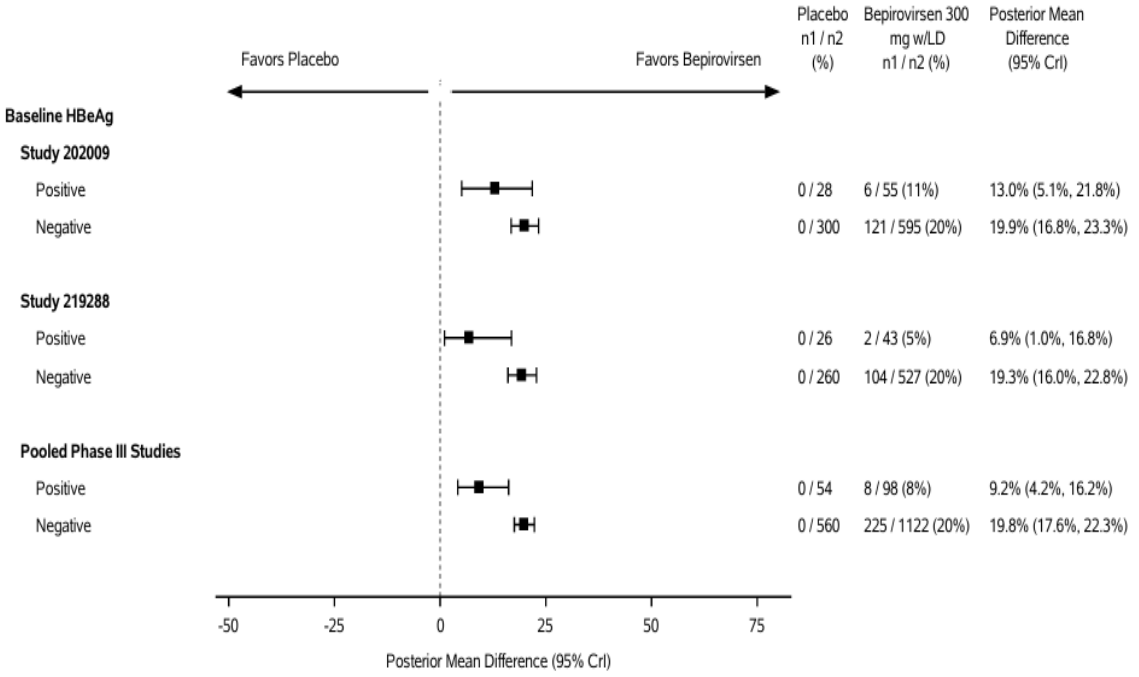
ベースラインの HBe 抗原状態、ベースラインの HBV genotype、年齢、性別、人種、民族及び国別の FC 達成との関連性を以下に詳述する。

ベースラインの HBe 抗原の状態

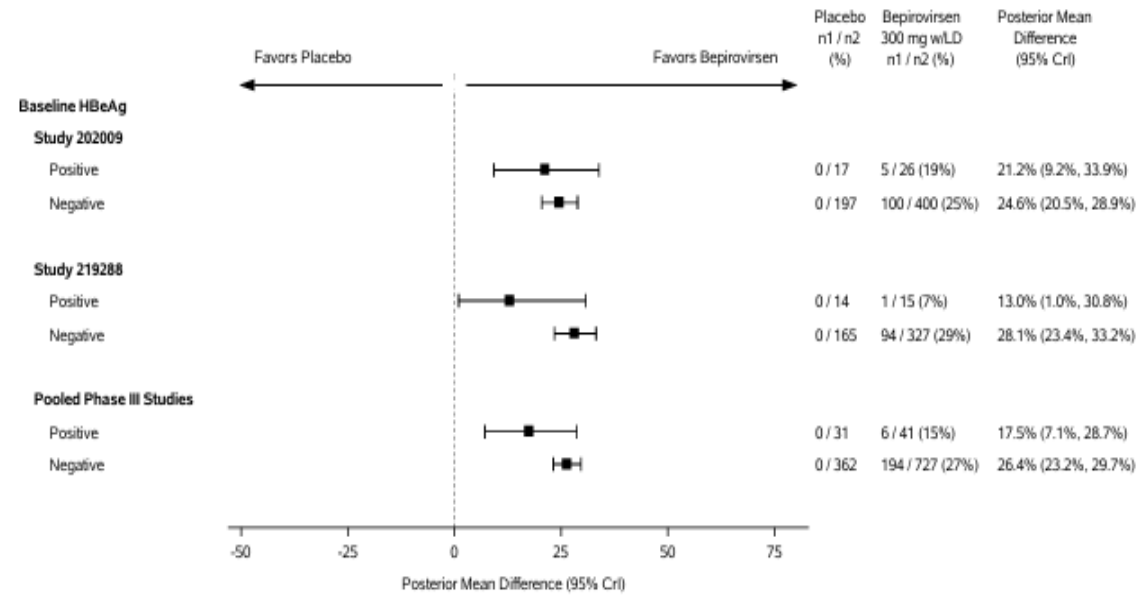
- ベースラインで HBe 抗原陽性の被験者は、ベピロビルセン群で 98/1220 例（8%）、プラセボ群で 54/614 例（9%）であった（表 11）。Week 72 までに、ベピロビルセン群では 27/95 例（28%）が、プラセボ群では 5/46 例（11%）が HBe 抗原陰性となった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1021）。
- ベピロビルセン群のベースラインで HBe 抗原陽性の被験者のうち、93/98 例（95%）はベースラインで HBe 抗体陰性であった。Week 72 までに 10/95 例（11%）で HBe 抗体が検出された（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1021）。
- ベピロビルセン群でベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL かつベースラインで HBe 抗原陽性の被験者の FC 達成割合（8/98 例、8%）は、HBe 抗原陰性の被験者（225/1122 例、20%）と比較して低かった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1043）。
- ベピロビルセン群でベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL かつベースラインで HBe 抗原陽性の被験者の FC 達成割合（6/41 例、15%）は、HBe 抗原陰性の被験者（194/727 例、27%）と比較して低かった（m 5.3.5.3, ISE Figure 2.1002）。
- FC 達成割合に対するベピロビルセンの治療効果は、ベースラインの HBe 抗原の状態によらずおおむね良好であり、ベースラインに HBe 抗原陰性であった被験者でより高かった（図 6）。

図 6　フォレストプロット：ベースラインの HBe 抗原の状態別ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団及び 1000 IU/mL 以下集団における FC 達成割合（FAS 集団）（FAS 集団）

Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL



Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL



Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1001 and Figure 2.1002
Note: n1 = Number of responders. n2 = Number of participants in subgroup. CrI = Credible Interval
Note: A Bayesian Hierarchical Model (BHM) has been used for shrinkage estimation. Only subgroup levels with 5 or more participants within each treatment arm are included in the analyses. Posterior mean differences are estimated if at least 2 sublevels in a subgroup have 5 or more participants within each treatment arm

2.7.3. 臨床的有効性

ベースラインの HBV genotype

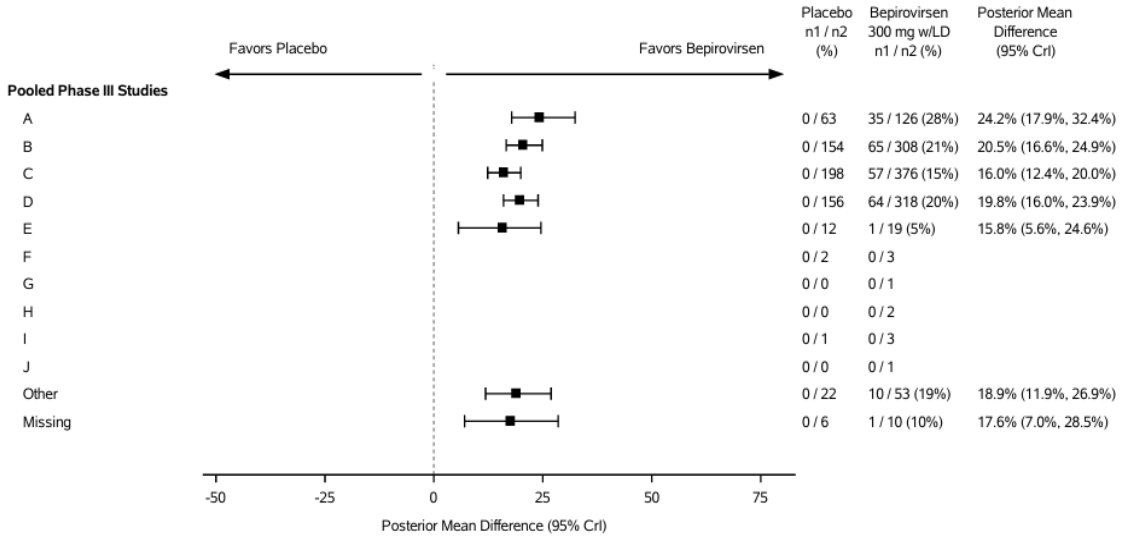
B-Well 試験の被験者は試験登録時点で NA 治療により HBV DNA が抑制されていた。したがって、genotype は病歴、部分的な HBV RNA 配列解析及び HBs 抗原血清型判定から収集されたデータを用いて決定した。治験責任医師による genotype の報告がない場合は部分的 HBV RNA 配列から genotype を決定し、RNA 配列がない場合は HBs 抗原血清型から決定した（m5.3.5.4, B Well 1 VSR 及び m5.3.5.4, B-Well 2 VSR）。

FC 達成割合は genotype によって異なっていた。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≤3000 IU/mL 集団では、これらの genotype の FC 達成割合は 15%以上であり、ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団では 23%以上であった。FC 達成割合は、ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL 集団で低く、genotype C の被験者で著しく低かった（2%、3/146 例）。A、B、C 及び D 以外の genotype を有する被験者は少なく、意味のある FC 達成割合を観察できなかった（図 7、m 5.3.5.3, ISE Table 2.1043）。

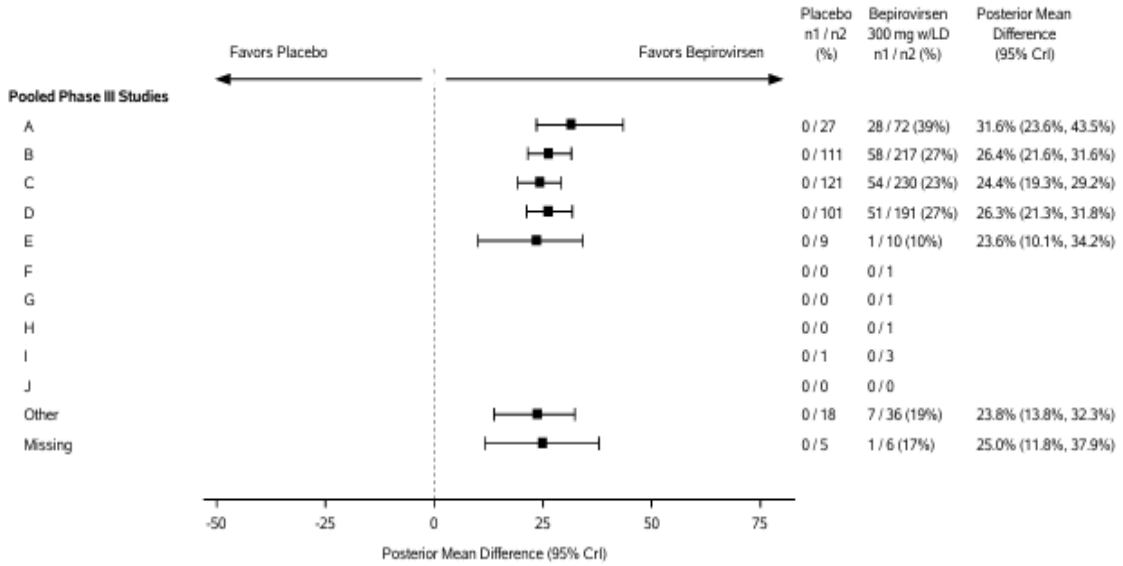
2.7.3. 臨床的有効性

図 7　フォレストプロット：HBV genotype 別ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団及び 1000 IU/mL 以下集団における FC 達成割合（FAS 集団）

Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL



Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL



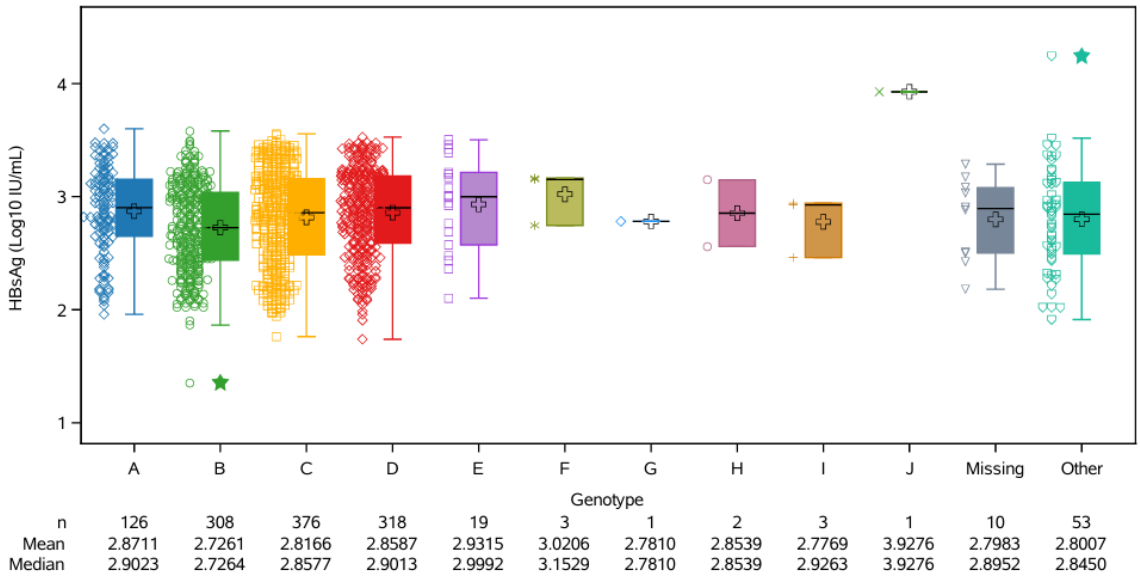
Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1001 and Figure 2.1002
Note: n1 = Number of responders. n2 = Number of participants in subgroup. CrI = Credible Interval
Note: A BHM has been used for shrinkage estimation. Only subgroup levels with 5 or more participants within each treatment arm are included in the analyses. Posterior mean differences are estimated if at least 2 sublevels in a subgroup have 5 or more participants within each treatment arm.

ベースラインの HBs 抗原量の平均値及び中央値は、genotype B で最も低かったが、genotype A～D の間で同様であった（図 8、m5.3.5.3, ISE Table 2.1051）。

2.7.3. 臨床的有効性

図 8　ボックスプロット：HBV genotype 別ベースライン HBs 抗原（Log10 IU/m）（FAS 集団）

Treatment: Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1220)



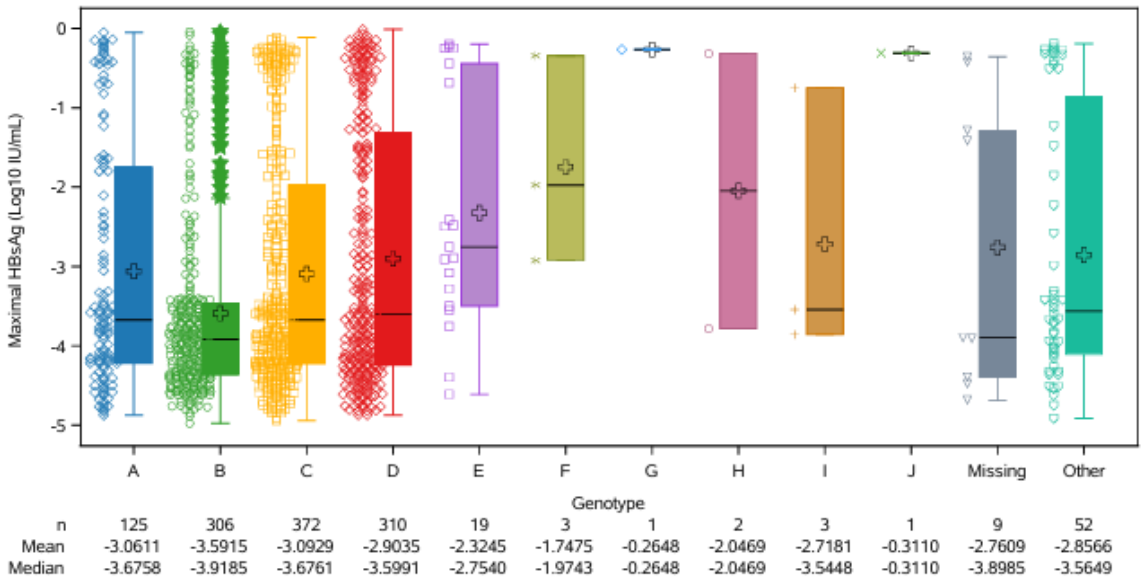
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Missing	Other
n	126	308	376	318	19	3	1	2	3	1	10	53
Mean	2.8711	2.7261	2.8166	2.8587	2.9315	3.0206	2.7810	2.8539	2.7769	3.9276	2.7983	2.8007
Median	2.9023	2.7264	2.8577	2.9013	2.9992	3.1529	2.7810	2.8539	2.9263	3.9276	2.8952	2.8450

Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1010
Note: The cross and star symbols are mean and outlier, respectively.

HBs 抗原量のベースラインから Week 24 までの対数減少最大値は、genotype B で最も大きかったが、genotype A～D で同様であった（図 9）。

図 9　ボックスプロット：HBV Genotype 別ベースラインから Week 24 までの最大の HBs 抗原減少（FAS 集団）

Treatment: Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1220)



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Missing	Other
n	125	306	372	310	19	3	1	2	3	1	9	52
Mean	-3.0611	-3.5915	-3.0929	-2.9035	-2.3245	-1.7475	-0.2648	-2.0469	-2.7181	-0.3110	-2.7609	-2.8566
Median	-3.6758	-3.9185	-3.6761	-3.5991	-2.7540	-1.9743	-0.2648	-2.0469	-3.5448	-0.3110	-3.8985	-3.5649

Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1011
Note: The cross and star symbols are mean and outlier, respectively.

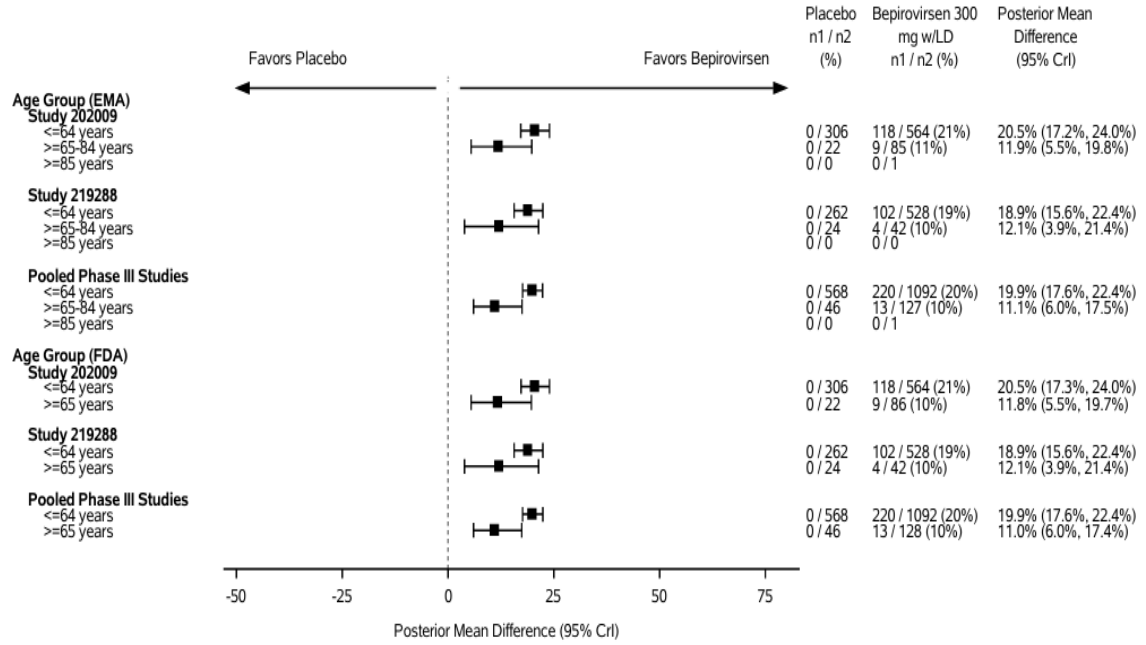
2.7.3. 臨床的有効性

年齢別

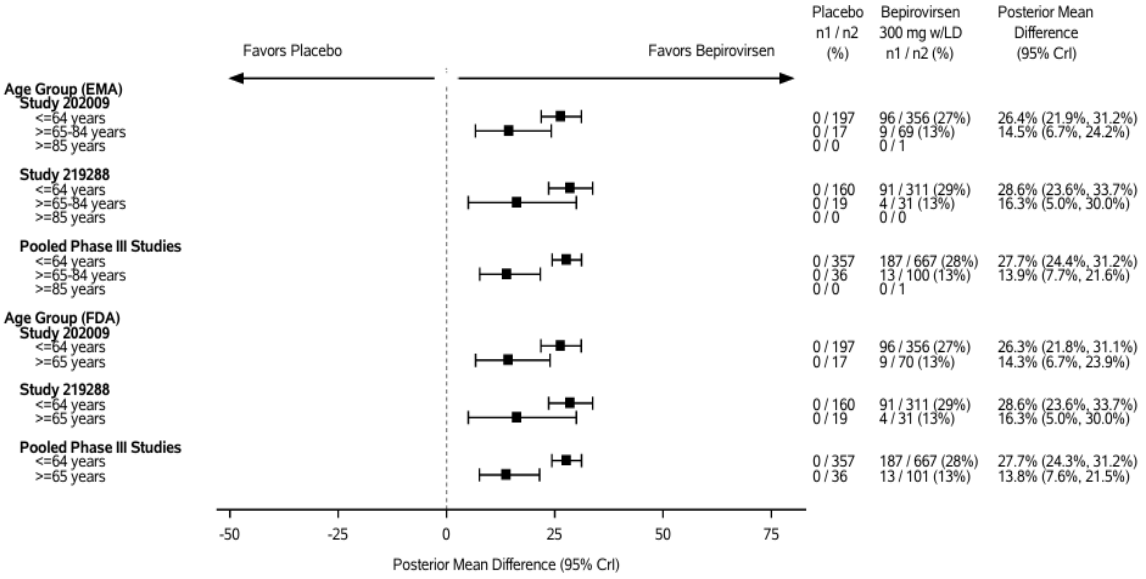
FC 達成割合に対するベピロビルセンの治療効果は、すべての年齢層で良好であった（図 10）。FC 達成割合は全体的に 65 歳以上よりも 64 歳以下の被験者で高かった。

図 10　フォレストプロット：年齢別ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団及び 1000 IU/mL 以下集団における FC 達成割合（FAS 集団）

Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL



Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL



Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1001 and Figure 2.1002
Note: n1 = Number of responders. n2 = Number of participants in subgroup. CrI = Credible Interval
Note: A BHM has been used for shrinkage estimation. Only subgroup levels with 5 or more participants within each treatment arm are included in the analyses. Posterior mean differences are estimated if at least 2 sublevels in a subgroup have 5 or more participants within each treatment arm.

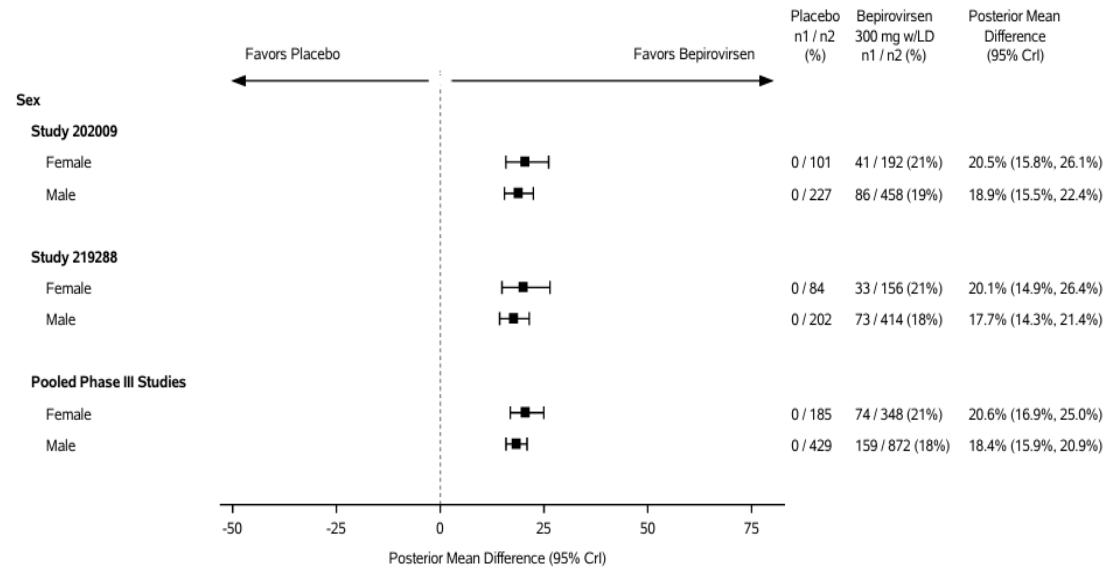
2.7.3. 臨床的有効性

性別

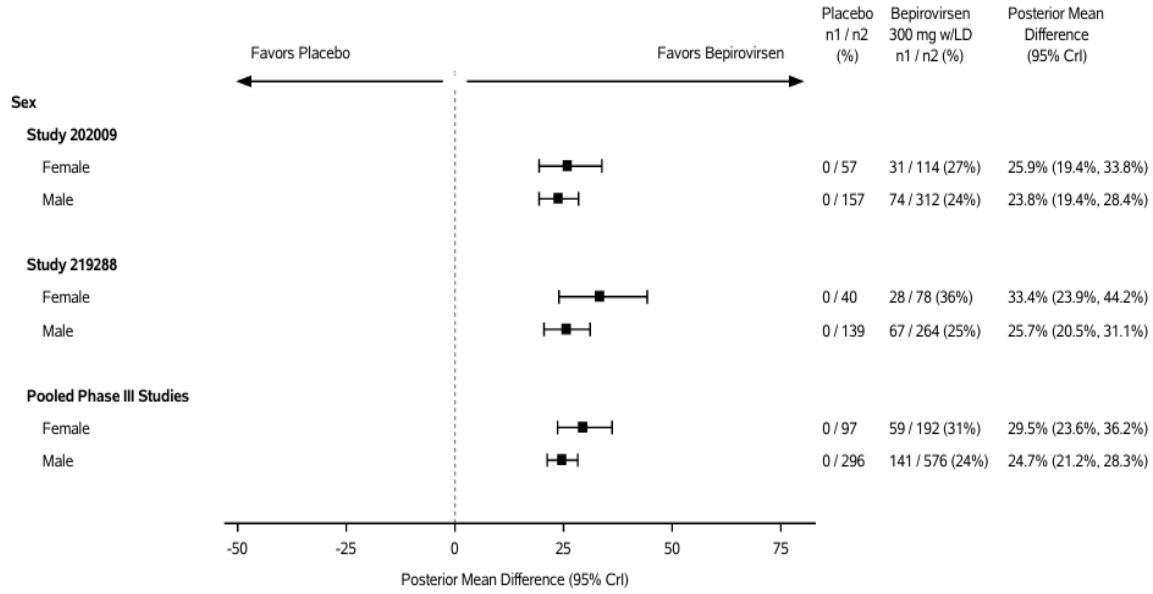
FC 達成割合に対するベピロビルセンの治療効果は、特にベースラインの HBs 抗原量 ≤1000 IU/mL 集団では女性でわずかに高い FC 達成割合が認められたが、男女ともに良好であった（図 11）。これは、FC 達成の強力な予測因子として性別が特定されたロジスティック回帰分析の結果（Section 3.2.1.3.5）を反映していた。

図 11　フォレストプロット：男女別ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団及び 1000 IU/mL 以下集団における FC 達成割合（FAS 集団）

Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL



Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL



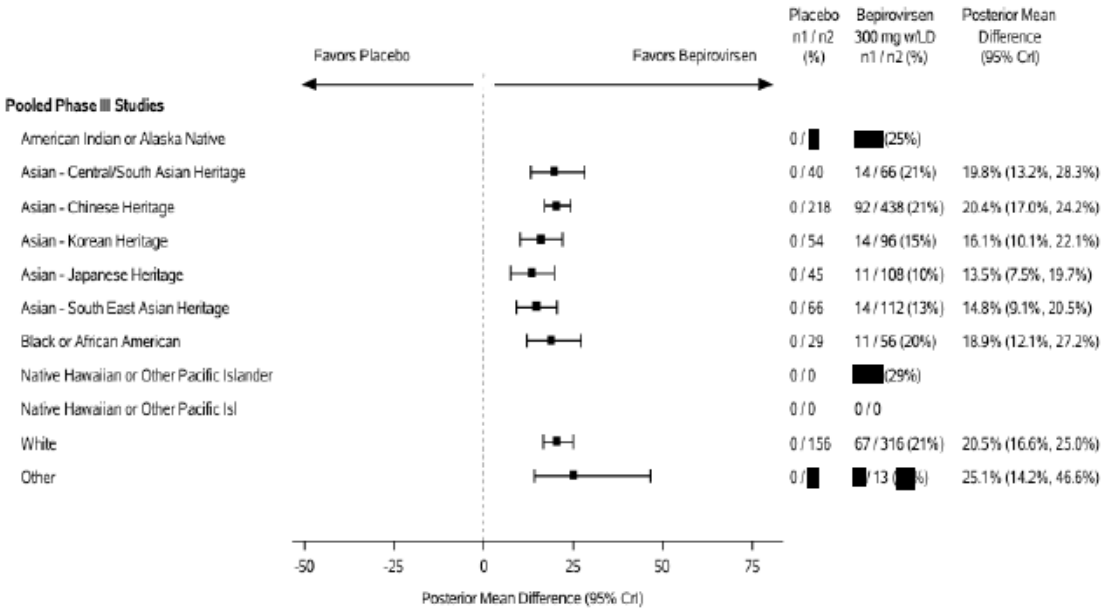
Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1001 and Figure 2.1002
Note: n1 = Number of responders. n2 = Number of participants in subgroup. CrI = Credible Interval
Note: A BHM has been used for shrinkage estimation. Only subgroup levels with 5 or more participants within each treatment arm are included in the analyses. Posterior mean differences are estimated if at least 2 sublevels in a subgroup have 5 or more participants within each treatment arm.

人種別

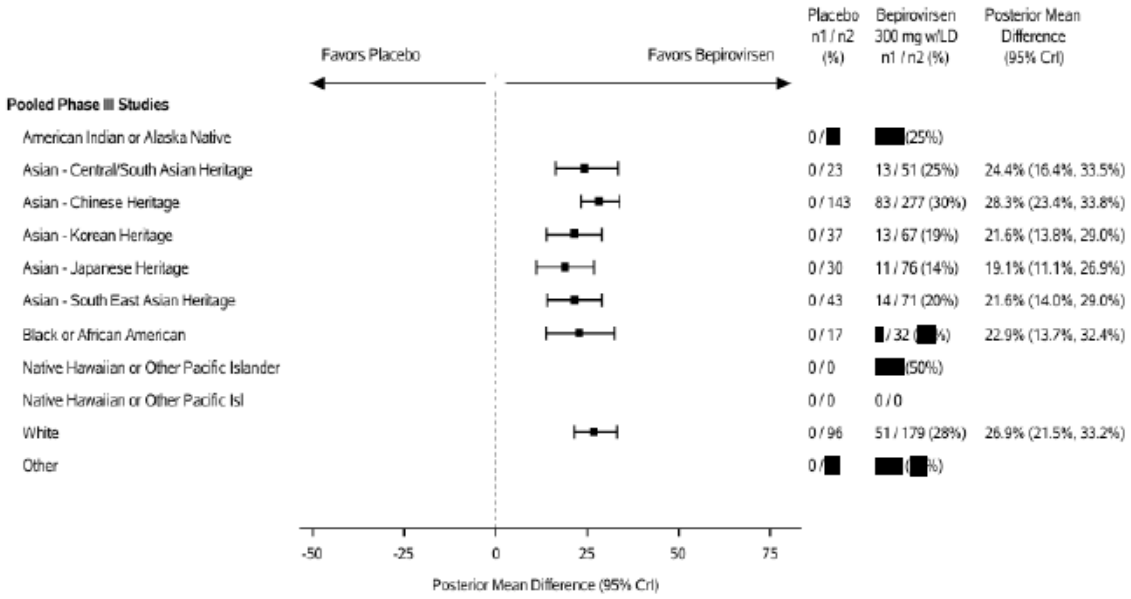
FC 達成割合に対するベピロビルセンの治療効果は、人種のすべてのサブグループで良好であり、おおむね一貫していた（図 12）。

図 12　フォレストプロット：人種別ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団及び 1000 IU/mL 以下集団における FC 達成割合（FAS 集団）

Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL



Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL



Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1001 and Figure 2.1002
Note: n1 = Number of responders. n2 = Number of participants in subgroup. CrI = Credible Interval
Note: A BHM has been used for shrinkage estimation. Only subgroup levels with 5 or more participants within each treatment arm are included in the analyses. Posterior mean differences are estimated if at least 2 sublevels in a subgroup have 5 or more participants within each treatment arm

民族別

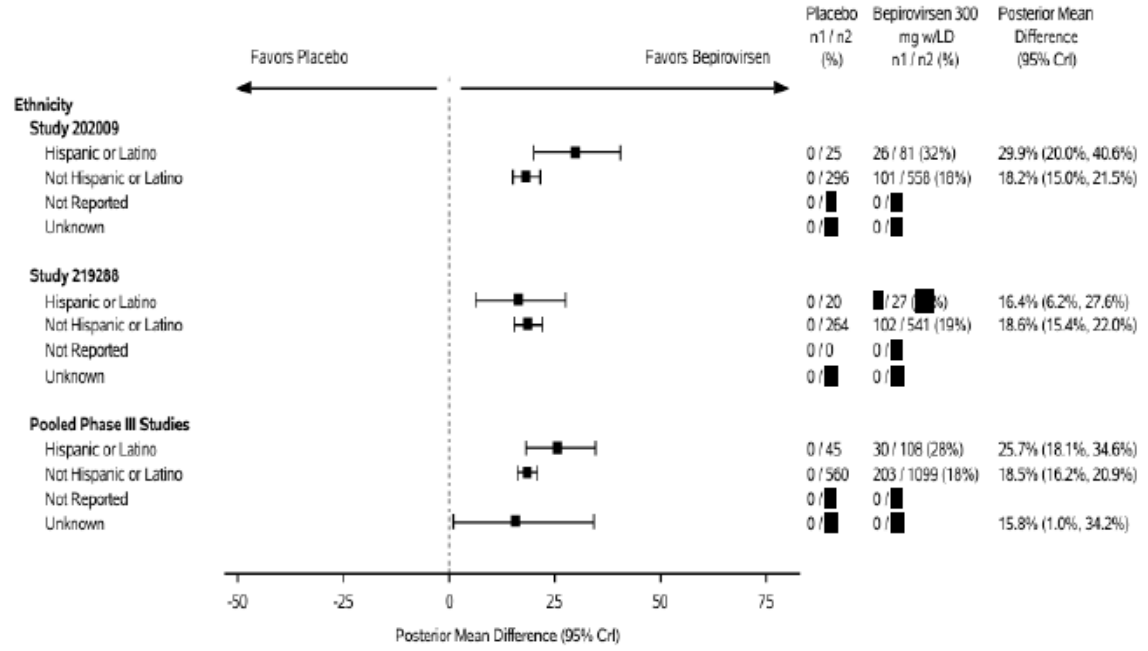
FC 達成割合に対するベピロビルセンの治療効果は、民族のすべてのサブグループで良好であった（図 13）。FC 達成割合は、ヒスパニック／ラテン民族の被験者で非ヒスパニック

2.7.3. 臨床的有効性

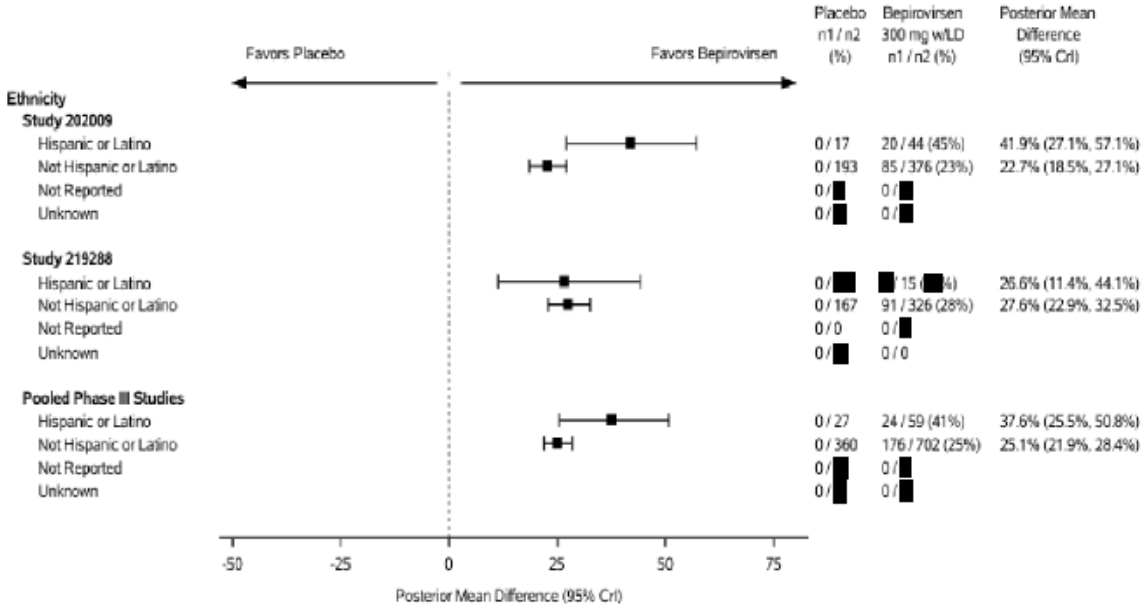
系又はラテン系の被験者よりも高かったが、治療効果は 2 つの試験間で一貫していなかった。

図 13　フォレストプロット：民族別ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団及び 1000 IU/mL 以下集団における FC 達成割合（FAS 集団）

Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL



Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL



Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1001 and Figure 2.1002
Note: n1 = Number of responders. n2 = Number of participants in subgroup. CrI = Credible Interval
Note: A BHM has been used for shrinkage estimation. Only subgroup levels with 5 or more participants within each treatment arm are included in the analyses. Posterior mean differences are estimated if at least 2 sublevels in a subgroup have 5 or more participants within each treatment arm.

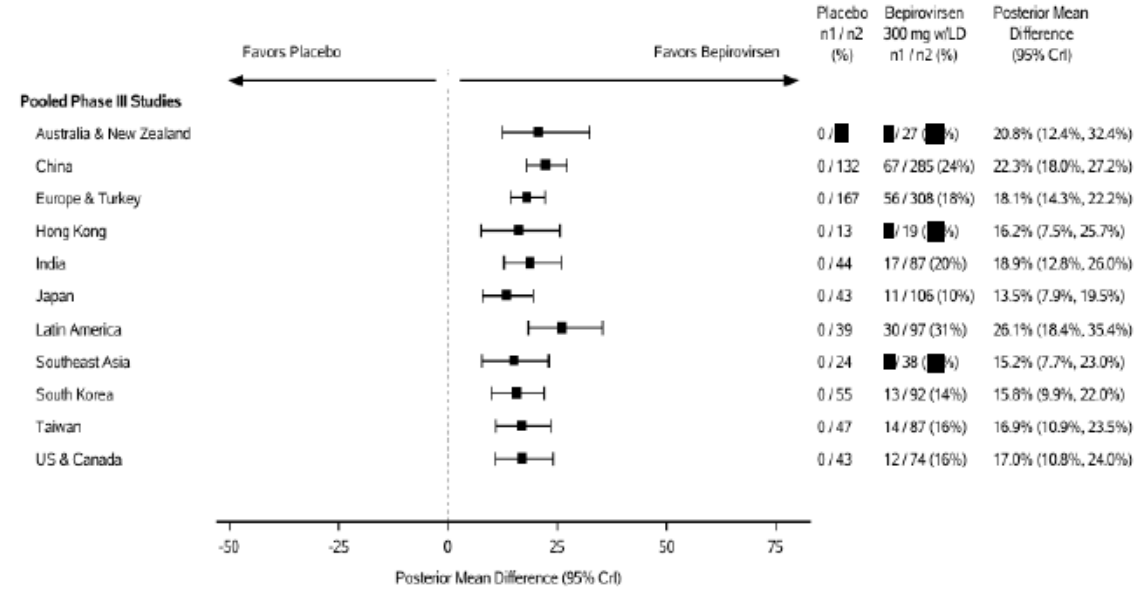
2.7.3. 臨床的有効性

国別

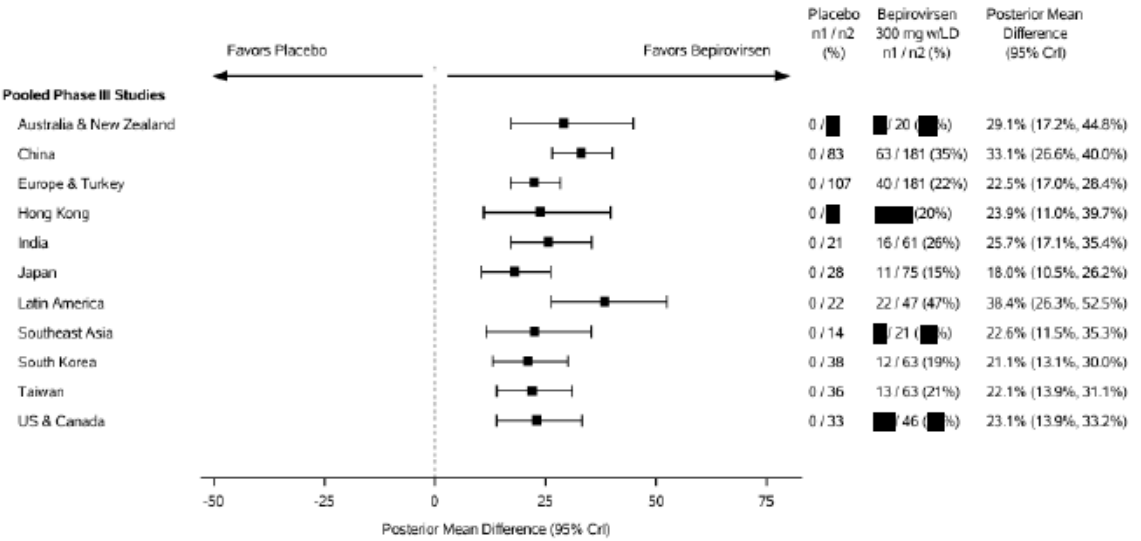
FC 達成割合に対するベピロビルセンの治療効果は、すべての国のサブグループで良好であった（図 14）。FC 達成割合が最も高かったラテンアメリカを除き、FC 達成割合はすべての国のサブグループでおおむね一貫していた。これはヒスパニック／ラテン民族のサブグループで認められた影響と一致していた。

図 14　フォレストプロット：国別ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団及び 1000 IU/mL 以下集団における FC 達成割合（FAS 集団）

Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL



Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL



Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1001 and Figure 2.1002
Note: n1 = Number of responders. n2 = Number of participants in subgroup. CrI = Credible Interval
Note: A BHM has been used for shrinkage estimation. Only subgroup levels with 5 or more participants within each treatment arm are included in the analyses. Posterior mean differences are estimated if at least 2 sublevels in a subgroup have 5 or more participants within each treatment arm.

3.2.1.3.7. その他の因子と FC 達成との関連

ALT 増加と奏効との関係

ベースラインの ALT 値は FC 達成の予測因子として特定されなかった（表 19、Section 3.2.1.3.5）。

しかし、ベピロビルセンを投与した被験者では、Week 5～10 頃に一過性の ALT 増加が認められ、これは HBs 抗原量の減少（Week 12～24 頃に最低値に達した）と一致していた。ALT 平均値の増加が大きいほど HBs 抗原量の減少も大きく、下記の通りベピロビルセンの有効性を反映していた。

1. FC を達成した被験者では、ALT 平均値の増加及び HBs 抗原量平均値の減少が最も大きく、HBs 抗原量の減少は Week 96 まで維持された（図 15）。
2. Week 24 にウイルス学的反応が認められたが FC を達成しなかった被験者は、ALT 平均値の増加及び HBs 抗原量平均値の減少が中程度であり、HBs 抗原量は Week 24 以降にリバウンドした（図 15）。
3. Week 24 にウイルス学的反応が認められず、FC を達成しなかった被験者では、ALT 平均値の増加及び HBs 抗原量平均値の減少が最も小さかった（図 15）。

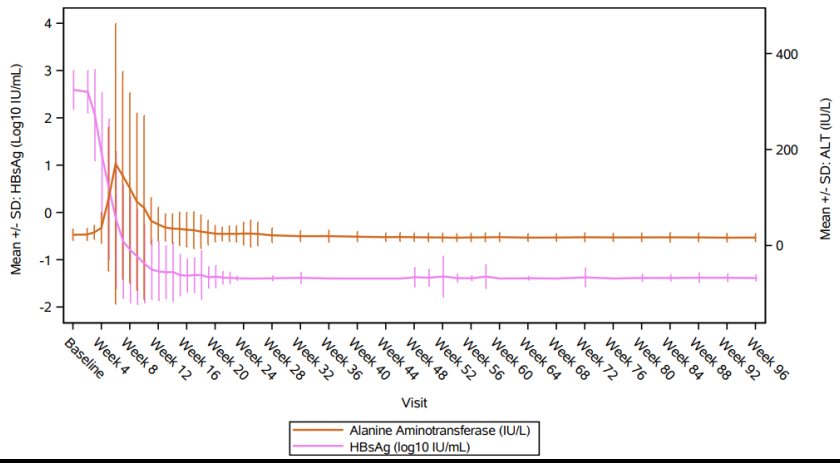
重要な点として、ALT 増加は一過性であり、ベピロビルセンの投与期間中又は投与終了後（NA 治療期、NA 治療中止期及び持続性評価期中を含む）に ALT 増加が持続又は再発することはなかった（図 15）。

上記の ALT 増加、HBs 抗原量の減少及び治療効果との関係は、ベピロビルセン群におけるベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及び≤1000 IU/mL 集団では同様に認められたが、プラセボ群では認められなかった（m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR Figure 2.25, m 5.3.5.1, B Well 2 CSR Figure 2.25）。

図 15　ベースライン HBs 抗原量 3000 IU/mL 以下集団のベピロビルセン投与被験者における反応状態別の ALT（IU/L）及び HBs 抗原量（Log 10 IU/mL）の平均値（SD）（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、FAS 集団）

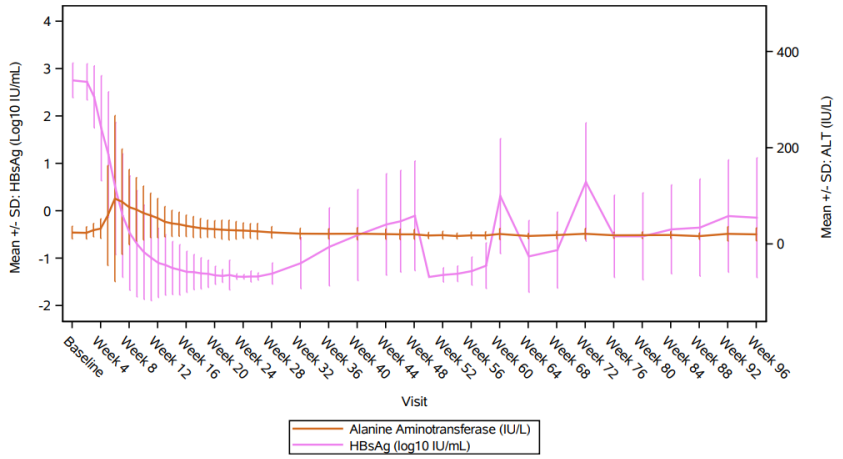
Study 202009

Virologic response at Week 24 = Yes; FC = Yes

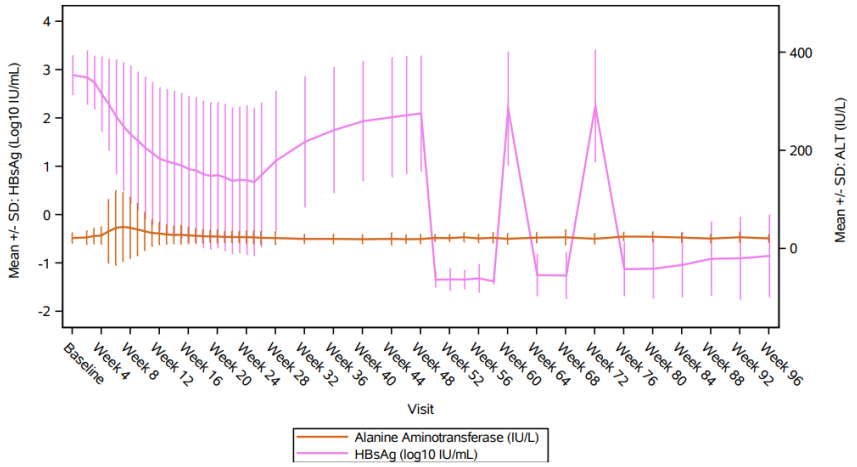


2.7.3. 臨床的有効性

Virologic response at Week 24 = Yes; FC = No

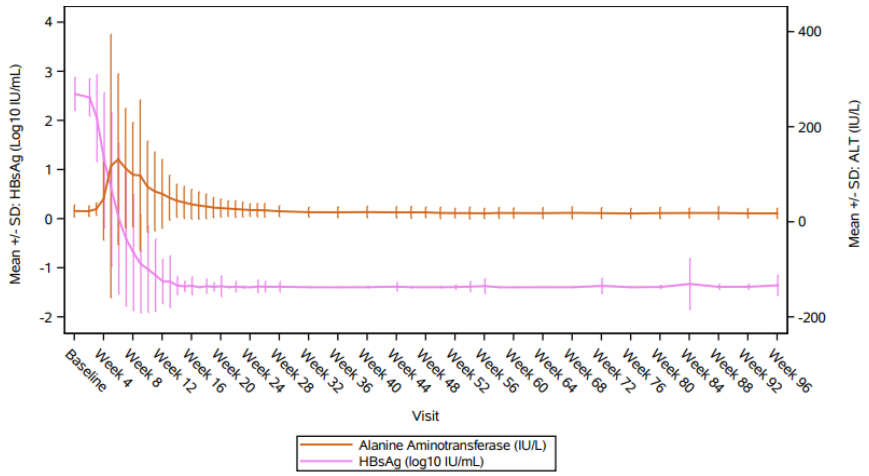


Virologic response at Week 24 = No



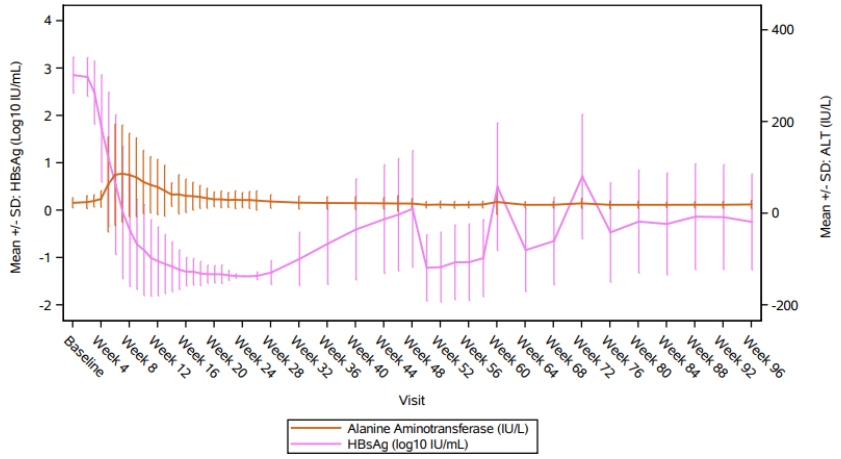
Study 219288

Virologic response at Week 24 = Yes; FC = Yes

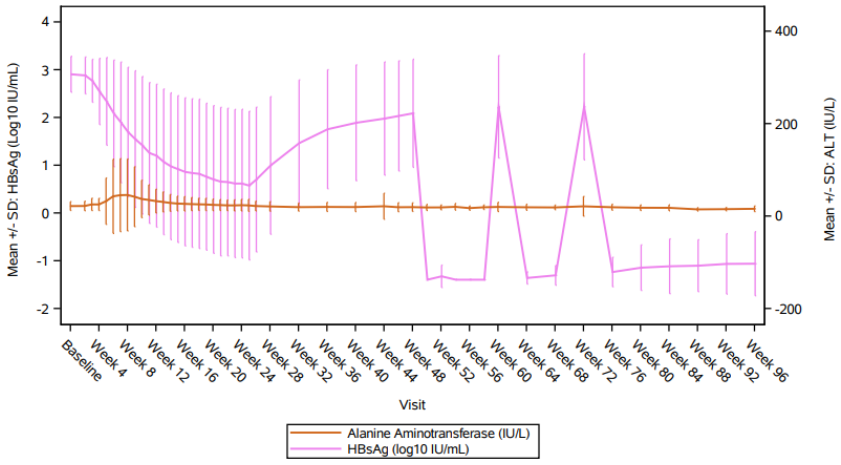


2.7.3. 臨床的有効性

Virologic response at Week 24 = Yes; FC = No



Virologic response at Week 24 = No



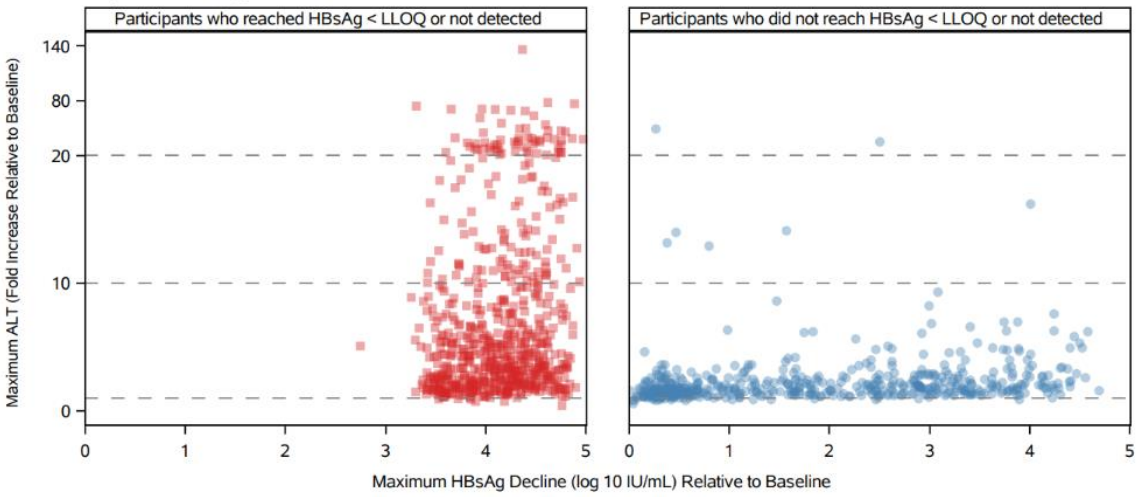
Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Figure 2.25 and m5.3.5.1, B-Well 2 CSR, Figure 2.25

ベピロビルセンを投与し、Week 1～24 に HBs 抗原量<LLOQ を達成した被験者では、HBs 抗原量<LLOQ を達成しなかった被験者と比較して、ALT の増加幅及び HBs 抗原量の減少幅が大きかった（図 16）。

ベピロビルセンに対して効果が認められなかった被験者（null response；HBs 抗原量減少 <0.5 log IU/mL）158 例のうち、ベースラインから 10 倍以上の ALT 増加を認めたのは 3 例のみであった（図 16、m 5.3.5.3, ISS Table 3.9101）。うち 2 例は交絡事象が認められた［エプスタイン・バーウイルス感染の 1 例（被験者 ID [redacted], m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR Figure 2.22, Listing 8）、アモキシシリン／クラブラン酸投与例 1 例（被験者 ID [redacted], m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Figure 2.22, Listing 13）］。残り 1 例はベピロビルセン投与で通常観察される ALT 増加とは異なる原因不明の単発の ALT「blip」を呈した症例であった（ALT 値：Week 10　19 IU/L、Week 11　224 IU/L、Week 12　26 IU/L）（被験者 ID [redacted], m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Figure 2.22, Listing 10a）。

図 16　散布図：HBs 抗原量最低値への減少に対する最大 ALT 値（FAS 集団）

Treatment: Bepirovirsen 300 mg w/LD



Source: m5.3.5.3, ISE Figure 2.1005
Note: Horizontal dashed lines represent 1, 10 and 20 fold maximum ALT increase relative to baseline.
Note: Values measured after any rescue medication was initiated are excluded.
Note: Data from Week 1 to Week 24 is included. Note: Maximum ALT Fold Increase Relative to Baseline is presented on the linear scale, but 20-140 has been shortened to prevent outliers from distorting the plot.

ベースラインからの ALT の最大増加倍率も FC 達成割合と正の相関を示した。FC 達成割合が最も高かった（32～55%）のはベピロビルセン投与を受けた ALT の最大増加倍率が 3～15 倍の被験者であった。FC 達成割合が最も低かった（9～10%）のは、ベピロビルセン投与を受けた、ALT の最大増加倍率が 3 倍未満の被験者であった（表 20）。

表 20　最大 ALT 増加倍率別の FC 及び HBs 抗原量の反応状態の要約（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、FAS 集団）

	n	Number of participants with HBsAg < LLOQ/not detected (%)	Number of participants with HBsAg loss (%)	Number of FC responders (%)
Study 202009				
Treatment: Bepirovirsen (300mg+LD) (N=650)				
Max ALT fold increase ≥15, n (%)	39	38 (97)	23 (59)	21 (54)
Max ALT fold increase ≥10, n (%)	80	78 (98)	46 (58)	44 (55)
Max ALT fold increase ≥5, n (%)	182	169 (93)	81 (45)	76 (42)
Max ALT fold increase ≥3, n (%)	294	253 (86)	107 (36)	93 (32)
Max ALT fold increase <3, n (%)	332	112 (34)	36 (11)	33 (10)
Treatment: Placebo (N=328)				
Max ALT fold increase ≥15, n (%)	1	0	0	0
Max ALT fold increase ≥10, n (%)	1	0	0	0
Max ALT fold increase ≥5, n (%)	3	0	0	0
Max ALT fold increase ≥3, n (%)	12	0	0	0
Max ALT fold increase <3, n (%)	273	5 (2)	0	0
Study 219288				

	n	Number of participants with HBsAg < LLOQ/not detected (%)	Number of participants with HBsAg loss (%)	Number of FC responders (%)
Treatment: Bepirovirsen (300mg+LD) (N=570)				
Max ALT fold increase ≥15, n (%)	54	53 (98)	29 (54)	25 (46)
Max ALT fold increase ≥10, n (%)	82	77 (94)	38 (46)	33 (40)
Max ALT fold increase ≥5, n (%)	152	138 (91)	72 (47)	63 (41)
Max ALT fold increase ≥3, n (%)	238	196 (82)	90 (38)	77 (32)
Max ALT fold increase <3, n (%)	305	113 (37)	32 (10)	28 (9)
Treatment: Placebo (N=286)				
Max ALT fold increase ≥15, n (%)	0	0	0	0
Max ALT fold increase ≥10, n (%)	0	0	0	0
Max ALT fold increase ≥5, n (%)	0	0	0	0
Max ALT fold increase ≥3, n (%)	3	1 (33)	0	0
Max ALT fold increase <3, n (%)	247	2 (<1)	0	0

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR, Table 2.39 and m5.3.5.1, B-Well 2 CSR, Table 2.39
Note: Maximum ALT fold increase means the maximum fold increase among data points from Weeks 1-24 (inclusive), excluding values measured after rescue medication.
Note: HBsAg < LLOQ/not detected: HBsAg <LLOQ by quantitative assay or not detected by qualitative assay at any post-Baseline point; HBsAg Loss: HBsAg not detected by qualitative assay at 2 sequential visits.

全体として、これらの所見によりベピロビルセン投与により認められた早期かつ一過性の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示す治療シグナルである可能性が支持された。

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。本解析は、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に実施した。方法については m5.3.5.3, PDAP Section 6.3.3、結果については m5.3.5.3, ISE Figures 2.1025 及び Figure 2.1026 を参照。

24 週間のベピロビルセン投与を受けた全被験者について、Week 72 の既知の治療反応を用いてネットベネフィットによる解析を行った。早期治療反応に関する基準について、治療期間の各来院時点と HBs 抗原量に基づく様々な基準（詳細は Section 1.7.2.4 を参照）と、Week 72 での治療反応が認められた被験者割合を考慮した。

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 426 例中 179 例（42.0%）が FC を達成した（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1071）。

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 106 例中 22 例（20.8%）が FC を達成した（m5.3.5.3, ISE Table 2.1071）。

ベースラインのベピロビルセン結合部位多型

ベースラインにベピロビルセン結合部位に遺伝子多型を有していた被験者数は、プラセボ群（15/120 例、13%）及びベピロビルセン群（14/227 例、6%）で低かった（m5.3.5.3, ISE Table 2.1053）。ベースラインにベピロビルセン結合部位に遺伝子多型を有していたにも関わらず、被験者の 14%（2/14 例）が FC を達成した（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1060, m5.3.5.3, ISE Figure 2.1001）。特異的結合部位の多型性及び反応の詳細な解析については、m2.7.2.4, Section 4.3.3.4.B に記載した。

試験治療下で発現した結合部位多型

併合解析において、試験治療下で結合部位多型が発現した被験者数は、ベースライン及びベースライン後の HBV 配列を有しているプラセボ群（3/92 例、3%）及びベピロビルセン群（4/73 例、5%）の被験者間で同様であり、少なかった（m5.3.5.3, ISE Table 2.1053）。ベピロビルセン群及びプラセボ群における試験治療下で発現したベピロビルセン結合部位多型の結果は m2.7.2.4, Section 4.3.3.5.B に記載した。

HBs 抗体価

HBs 抗体価の平均値は、ベピロビルセン群で経時的に増加したが、HBs 抗体価の増加は FC を達成した被験者でより大きかった（m 5.3.5.3, ISE Figure 2.1021）。

FC を達成した被験者では、HBs 抗体価が>10 IU/L に達した割合（161/227 例、71%）が FC 未達の被験者（277/899 例、31%）と比較して高かった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.1046）。

免疫原性

FC 達成割合は、試験治療下で ADA が発現した被験者（101/517 例、20%）と ADA 陰性であった被験者（132/686 例、19%）で同様であったことから、試験治療下での ADA の発現による FC 達成割合への意味のある影響は認められなかった（m 5.3.5.3, ISE Figure 2.1001）。詳細な情報は、m 5.3.5.3, ISI Section 4.2.5 参照のこと。

服薬遵守状況

ベピロビルセン群の FC 達成割合は、予定された投与レジメンの完了（80～100%又は <80%）にかかわらず同程度であった。80～100%の被験者では 208/1080 例（19.3%）が、<80%の被験者では 25/140 例（17.9%）が FC を達成した（m5.3.5.3, ISE Table 1.1009）。

3.2.2. FC の長期持続性評価

Section 1.7 に記載した通り、DUREFF 集団を対象に FC の長期持続性を評価した。DUREFF 集団では FC を達成した被験者の 90%超で FC が維持された（以降の Section で記述）。FC の持続性は、B-Well 試験の被験者では最長 15 ヵ月間、B-Clear 試験の被験者では最長 30 ヵ月間認められた。

サブグループ（ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL の被験者、ベースラインに HBe 抗原陽性の被験者、及び追跡期間が限られた被験者等の被験者数が限られた

サブグループを含む）を通して FC は持続していた（m 5.3.5.3, ISE Table 2.2005, Table 2.2007, Table 2.2008）。

3.2.2.1. 試験対象集団

3.2.2.1.1. 解析対象集団

解析対象集団（DUREFF 集団、Section 1.7.1）は、以下の通り構成された。

- B-Well 試験で FC を達成した被験者：233 例（B-Sure 試験に移行した 95 例を含む）
- B-Clear 試験（On-NA コホート）で NA 治療を中止し、B-Sure 試験で FC を達成した被験者：8 例
- B-Clear 試験（Not-on-NA コホート）から B-Sure 試験に移行し、B-Sure 試験で FC を達成した被験者：8 例（m 5.3.5.3, ISE Table 1.3001）

3.2.2.1.2. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

DUREFF 集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 21 に示す。

B-Sure 試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性は、親試験［B-Well 試験及び B-Clear 試験（On-NA 及び Not-on-NA コホート）］のベースライン記録をそれぞれ示した。

DUREFF 集団を含む全てのコホートを通して半数以上の被験者（63～93%）はベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL であった（表 21、m5.3.5.3, ISE Table 1.3001）。

表 21　人口統計学的特性及びベースラインの特性の要約（DUREFF 集団）

	B-Well 1&2* (N=233)	B-Sure (from B-Well) (N=95)	B-Sure (from B-Clear, on-NA) (N=8)	B-Sure (from B-Clear, Not on-NA) (N=8)
Sex				
Female	74 (32%)	30 (32%)	2 (25%)	3 (38%)
Male	159 (68%)	65 (68%)	6 (75%)	5 (63%)
Age (YEARS) at Informed Consent [1]				
Mean	47.1	47.6	53.8	41.3
SD	10.05	9.64	9.94	11.35
Min	23	25	40	24
Max.	75	75	67	55
Ethnicity				
HISPANIC OR LATINO	30 (13%)			
NOT HISPANIC OR LATINO	203 (87%)			
NOT REPORTED	0	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0	0
High Level Race				
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE		0	0	0
ASIAN	148 (64%)	78 (82%)		
BLACK OR AFRICAN AMERICAN		0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER		0	0	0

2.7.3. 臨床的有効性

	B-Well 1&2* (N=233)	B-Sure (from B-Well) (N=95)	B-Sure (from B-Clear, on-NA) (N=8)	B-Sure (from B-Clear, Not on-NA) (N=8)
WHITE	67 (29%)	17 (18%)		
MULTIPLE		0	0	0
Time on Current Nucleos(t)ide analogue (YEARS)				
n	233	95	8	NA
<3	86 (37%)	42 (44%)	4 (50%)	NA
≥3	147 (63%)	53 (56%)	4 (50%)	NA
Baseline HBeAg				
Positive	8 (3%)	0	2 (25%)	0
Negative	225 (97%)	95 (100%)	6 (75%)	8 (100%)
Baseline HBsAg Category (IU/mL)				
≤1000	200 (86%)	88 (93%)	5 (63%)	5 (63%)
>1000	33 (14%)	7 (7%)	3 (38%)	3 (38%)
Baseline Genotype				
A	35 (15%)	4 (4%)	1 (13%)	0
B	65 (28%)	42 (44%)	2 (25%)	3 (38%)
C	57 (24%)	34 (36%)	3 (38%)	0
D	64 (27%)	14 (15%)	0	4 (50%)
E	1 (<1%)	0	0	1 (13%)
Missing	1 (<1%)	0	0	0
Undetermined [2]	0	0	2 (25%)	0
Other [2]	10 (4%)	1 (1%)	0	0

Source: m5.3.5.3, ISE Table 1.3001
NA: Not Applicable
Note: 'n' is presented for demographics and baseline characteristics if it is different from the total 'N'.
Note: Characteristics are collected at parent study baseline.
[1] Age is imputed when full date of birth is not provided.
[2] unclassified and mixed genotypes
* Participants from B-Well 1 & 2 who achieved FC at Week 72.

3.2.2.2. B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、並びに B-Well 試験から B-Sure 試験へ移行した被験者における FC の持続性

Week 96 の FC の持続性

データカットオフ時点で、B-Well 試験で Week 72 に FC を達成した被験者は 233 例であった。

- 162/233 例（70%）が Week 96（B-Well 試験の持続性評価期の終了）に達した（図 17）。
  - これらのうち多くの被験者（155/162 例、96%）が Week 72 から 96 まで FC を維持しており、6 ヵ月間 FC が持続していることが示された。Week 96 に HBs 抗原量又は HBV DNA 量の結果が欠測していた 7 例について、FC を維持していないと判断される結果が得られるまで FC を維持しているとみなした（Section 3.2.1.1.1）。
- 233 例中 70 例（30%）の被験者は試験を継続中であり Week 96 にまだ達していないが、多くの被験者（68/70 例、97%、Week 72 にデータがない 6 例を含む）が FC を維持していた（表 22）。Section 3.2.1.1.1 を参照のこと。

表 22　ベースラインの HBs 抗原量が 3000 IU/mL 以下の FC レスポンダーの経時的な奏効状態（B-Well 1 試験、B-Well 2 試験及び B-Sure 試験の B-Well 試験からの移行例、DUREFF 集団）

	B-Well 1 & 2 and B-Sure (from B-Well) (N=233)
B-Well: Week 96	
Number of participants that completed week 96 [1]	162 (70%)
Number maintaining FC up the previous visit [2]	155 (96%)
Maintained FC at this visit [3]	155 (100%)
Number of participants ongoing with data not yet observed [1]	70 (30%)
Maintained FC up to last observed data point	68 (97%)

Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.2003
Note
[1] Percentage calculated using N as the denominator
[2] Percentage calculated using the number of participants that completed visit as the denominator.
[3] Percentage calculated using the number of participants maintaining FC up to the previous visit as the denominator.

Week 96 以降の FC の長期持続性

B-Well 試験中に FC を達成した被験者の大部分が経時的に FC を維持しており、B-Well 試験からの移行例では FC の長期持続性が最長 15 ヵ月間認められた。

FC を達成し Week 96 まで FC を維持した B-Well 試験の被験者を、FC の長期持続性を評価する進行中の B-Sure 試験への登録に適格とした。

図 17 では、以下を示した。

1. Week 72 で FC を達成し、Week 96（B-Well 試験の持続性評価期の終了時点）まで達した B-Well 試験の被験者数
2. Week 96 まで FC を維持し、その後、FC の長期持続性を評価するために B-Sure 試験に移行した B-Well 試験の被験者数
3. B-Well 試験から B-Sure 試験に移行し、Month 3 及び Month 9 来院（それぞれ FC が 9 ヵ月及び最大 15 ヵ月間、長期持続したことを示す）に達した被験者数

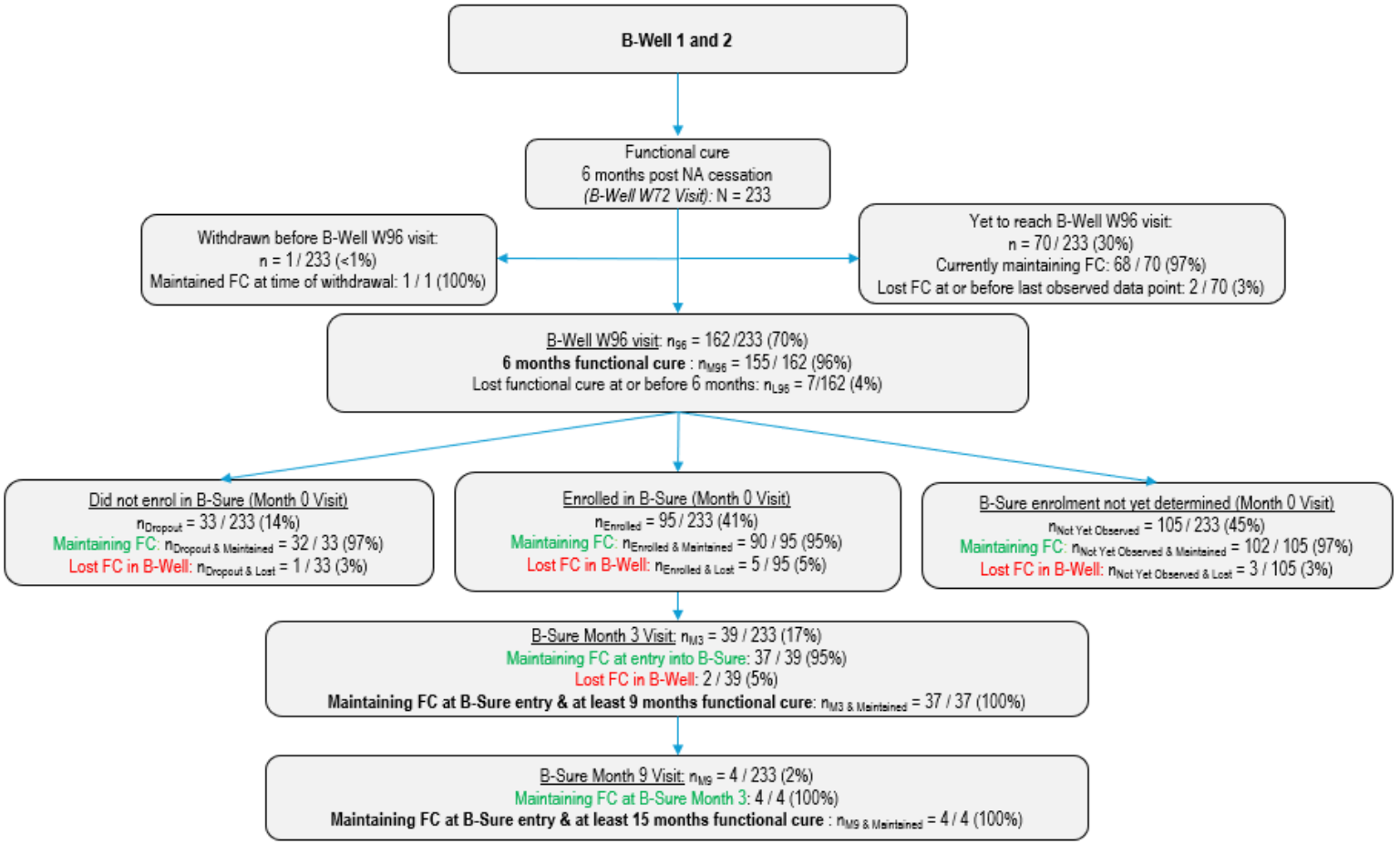
FC を達成した B-Well 試験の被験者のうち、90/233 例（39%）が B-Sure 試験に移行した（m 5.3.5.3, ISE Table 2.2003）。

- 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 ヵ月後まで 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%）は、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、その後の各来院に達する被験者数は減少することが予想されるが（m 5.3.5.3, ISE Figure 2.2003）、大部分の被験者が経時的に FC を維持していた。

2.7.3. 臨床的有効性

図 17　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.

3.2.2.2.1. 利用可能な最終データ時点に基づく FC の維持

FC の維持については、Section 1.7.2.5 に記載の通り利用可能な最終データのみを使用して解析を実施した。この解析では、被験者は FC 達成後に HBs 抗原量及び HBV DNA 量が増加したとしても、最終的に利用可能な最終データ時点で HBs 抗原不検出（<0.05 IU/mL）かつ HBV DNA 量<LLOQ へ戻った場合には FC 維持とみなした。

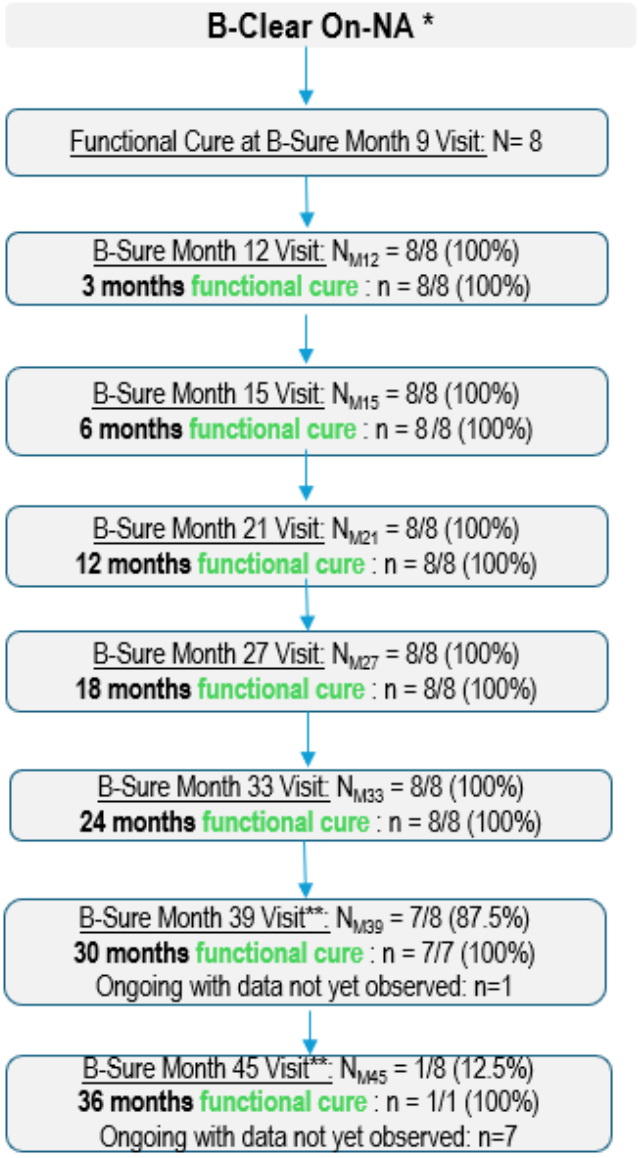
利用可能な最終データ時点で FC を維持していた被験者の割合（218/226 例、96%）は、FC 達成後に HBs 抗原量及び／又は HBV DNA 量の増加を許容しない主解析を用いた場合の結果と同程度であった（m 5.3.5.3, ISE Table 2.2011, Table 2.2023）。

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

B-Sure 試験中に FC を達成した B-Clear（On-NA）被験者の大部分は、経時的に FC を維持した。

B-Sure 試験の Month 9 来院（NA 治療中止後 6 ヵ月以上）に FC を達成した被験者 8 例のうち全例（100%）が Month 33 来院時に 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（図 18、m5.3.5.3, ISE Figure 2.2035, Table 2.2002）。

図 18　FC の持続性［B-Clear 試験（On-NA コホート）から B-Sure 試験への移行例、DUREFF 集団］



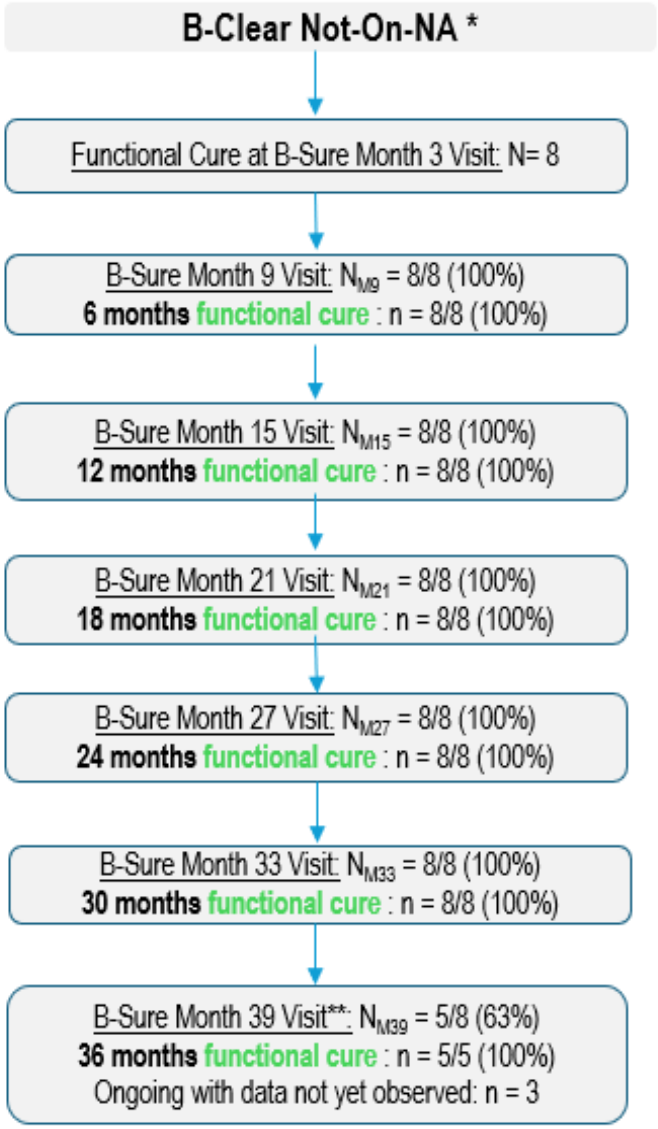
Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.2002
*B-Clear On-NA cohort: Participants discontinued NA during the B-Sure study at Month 3 and FC was evaluated at Month 9
**Not all participants who were enrolled in the B-Sure study have reached the Month 39 (1 participant) and Month 45 visits (7 participants), therefore, the total number of participants at these visits is low.

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

B-Sure 試験中に FC を達成した B-Clear（Not-on-NA）被験者の大部分は、経時的に FC を維持した。

B-Sure 試験の Month 3 来院（ベピロビルセンの最終投与から 36 週以上）に FC を達成した被験者 8 例のうち全例（100%）が Month 33 来院時に 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（図 19、m5.3.5.3, ISE Figure 2.2034, Table 2.2001）。

図 19　FC の持続性［B-Clear 試験（Not-on-NA コホート）から B-Sure 試験への移行例、DUREFF 集団］



Source: m5.3.5.3, ISE Table 2.2001
*B-Clear Not-on-NA cohort: Participants did not receive background NA during B-Clear and hence FC was evaluated at Month 3 (>36 weeks after the end of bepirovirsen treatment in B-Clear)
** Not all participants who were enrolled in the B-Sure study have reached Month 39 visit (3 participants), therefore, the total number of participants at this visit is low.

3.3.　サブグループ解析結果の比較

年齢、性別、人種、民族及び国別の結果の比較は、ベースラインの HBV 疾患因子（すなわち、HBe 抗原の状態及び HBV genotype）とともに Section 3.2.1.3.6 に記載し、提示した。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

全体集団

第 3 相試験のベピロビルセンの用量選択は、B-Clear 試験で認められた安全性及び有効性プロファイル、並びに popPK-PD モデルに基づくシミュレーション結果によって裏付けられている。

B-Clear 試験の試験デザインについては、Section 1.5.1 に記載した。

B-Clear 試験の On-NA コホートで、主要評価項目を達成した被験者の割合は第 1 治療群及び第 2 治療群（24 週間の投与期間）の方が第 3 治療群及び第 4 治療群（12 週間の投与期間）より高く、投与終了時の奏効を達成した被験者の割合は第 1 治療群（300 mg の用量レベルで 24 週間の投与期間）の方が第 2 治療群、第 3 治療群及び第 4 治療群［低用量レベル又は短い投与期間（12 週間）］より高い傾向が認められた（表 23）。ベピロビルセンの安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であり、投与群間で有害事象及び重篤な有害事象に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 23　投与終了時の奏効及び試験終了時の主要評価項目を達成した被験者の割合（B-Clear 試験 On-NA 集団）

	第 1 治療群	第 2 治療群	第 3 治療群	第 4 治療群
	300 mg weekly + LD x 24 weeks	**300 mg weekly + LD x 12 weeks, then 150 mg weekly x 12 weeks**	**300 mg weekly + LD x 12 weeks, then placebo weekly x 12 weeks**	**placebo weekly x 12 weeks, then 300 mg weekly x 12 weeks**
End of bepirovirsen treatment				
Overall	**16/68 (24%)**	**9/67 (13%)**	**8/68 (12%)**	**4/23 (17%)**
HBsAg ≤1000 IU/mL and HBeAg negative	8/16 (50%)	6/18 (33%)	3/14 (21%)	3/3 (100%)
HBsAg >1000 IU/mL and HBeAg negative	7/34 (21%)	1/29 (3%)	2/30 (7%)	1/13 (8%)
HBsAg ≤1000 IU/mL and HBeAg positive	0/3 (0)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	0/0 (0)
HBsAg >1000 IU/mL and HBeAg positive	1/15 (7%)	0/15 (0)	1/19 (5%)	0/7 (0)
End of Study				
Overall	**6/68 (9%)**	**6/67 (9%)**	**2/68 (3%)**	**0/23 (0)**
HBsAg ≤1000 IU/mL and HBeAg negative	3/16 (19%)	3/18 (17%)	1/14 (7%)	0/3 (0)
HBsAg >1000 IU/mL and HBeAg negative	2/34 (6%)	1/29 (3%)	0/30 (0)	0/13 (0)
HBsAg ≤1000 IU/mL and HBeAg positive	0/3 (0)	2/5 (40%)	0/5 (0)	0/0 (0)
HBsAg >1000 IU/mL and HBeAg positive	1/15 (7%)	0/15 (0)	1/19 (5%)	0/7 (0)

EoT = end of treatment response at EoT visit (wide window) as presented at EoS (i.e., last assessment in window)
EoS = end of study primary endpoint (conservative definition)
Source: m5.3.5.1, 202009 (B-Well 1) Protocol Amendment 3, Table 9.

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、ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の患者における HBV 持続感染治療として、ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与）する（いずれのサブグループでも用量調節は行わない）ことの妥当性は、以下の所見によっても裏付けられた。

- B-Well 試験データを追加して popPK-PD モデルを更新した。モデルに基づくシミュレーションにより、第 3 相試験の用量選択が支持された。
- モデルに基づくシミュレーションから、300 mg を週 1 回 24 週間投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与）した場合、ベピロビルセン投与終了時の予測される血小板減少症の発現割合は Grade 1、Grade 2、Grade 3 及び Grade 4（DAIDS v2.1 基準に基づく）でそれぞれ [redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び [redacted]%と低く、B-Well 試験終了時の Grade 2～4 の血小板減少症の発現割合は 0%と予測された。
- 共変量評価により、ADA の有無、年齢、体重、人種／民族、性別、軽度の腎機能障害、注射部位又は HBV genotype に基づく用量調節は不要であることが確認された。同様に、NA 等の併用薬との併用時に用量調節は不要であることが支持された。

PopPK 解析及び PK-PD 解析の詳細は m2.7.2, Section 3.6 に示す。

4.1. 日本人集団における推奨用法・用量の設定根拠

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

5. 効果の持続、耐薬性

FC を達成した被験者の大部分で、持続的な FC の維持が認められた。FC の長期持続性は、B-Well 試験の被験者では最長 15 ヵ月間、B-Clear 試験の被験者では最長 30 ヵ月間認められた（Section 3.2.2）。これらのことから、ベピロビルセンの投与により FC が持続すると考えられる。

参考文献一覧

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.

Boschloo RD. Raised conditional level of significance for the 2x2-table when testing the equality of two probabilities. Statistica Neerlandica. 1970; 24: 1–9.

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

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

Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Chronic Hepatitis B Virus Infection: Developing Drug for Treatment. April 2022.

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

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.

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):775-76.

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.

WHO. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization. 9 April 2024, 2024a. Accessed 20 May 2025. https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672

WHO. Webpage Facts Sheet: Hepatitis B, 9 April 2024, 2024b. Accessed 20 May 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b.

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

You H, Wang F, Li T, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B

(version 2022). J Clin Transl Hepatol. 2023;11(6):1425-42.

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

2.7.3 臨床的有効性

目次

略号等一覧 2
1. B-Well 試験 3
1.1. 試験対象集団 3
1.2. 人口統計学的特性及びベースラインの特性 4
1.3. 有効性結果 5
1.3.1. FC 5
1.3.2. NA 治療中止後 24 週間にわたる持続的な HBV DNA の抑制 6
1.3.3. 経時的な有効性（Week 24 及び Week 48） 6
1.3.4. Week 72 の部分奏効例 7
1.3.5. HBs 抗原量、HBs 抗体価、HBcr 抗原量及び HBV RNA 量のベースラインからの変化 7
1.3.6. 奏効の長期持続性評価（併合解析） 14
2. B-Clear 試験（On-NA コホート） 17
2.1. 試験対象集団 17
2.2. 人口統計学的特性及びベースラインの被験者背景 17
2.3. 有効性結果 17

略号等一覧

略号（略称）	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
CSR	Clinical study reports	治験総括報告書
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	－
FC	Functional cure	機能的治癒
HBcrAg	HBV core related antigen	HBV コア関連抗原／HBcr 抗原
HBeAg	HBV e-antigen	HBVe 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
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
NA	Nucleos(t)ide analogue	核酸アナログ
On-NA	On- Nucleos(t)ide analogue	NA 治療を受けている
SD	Standard Deviation	標準偏差
SNP	Single nucleotide polymorphism	一塩基多型
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

日本人でのベピロビルセンの有効性について、主要な第 3 相試験の B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験（長期追跡調査 B-Sure 試験に移行した被験者データ含む）、並びに第 2b 相試験の B-Clear 試験の日本人集団の結果を示す。なお、各試験の「日本人集団」は、日本の実施医療機関で組み入れられた日本人被験者（Japanese Heritage）と定義した。

1. B-Well 試験

1.1. 試験対象集団

試験対象集団の内訳は、B-Well 試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）両試験ともに日本人集団と全体集団でおおむね同様であった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 1.01, Table 1.07, Table 201.01, Table 201.07 及び m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 1.01, Table 1.07, Table 201.01, Table 201.07）。

B-Well 1 試験

日本人は計 72 例（ベピロビルセン群 54 例、プラセボ群 18 例）が組み入れられ、72 例全例を有効性解析対象集団とした。

データカットオフ時点で試験完了及び中止した被験者の割合は両投与群で同様であった。試験を完了した被験者はベピロビルセン群で 47 例（87%）、プラセボ群で 17 例（94%）であり、試験継続中の被験者はいなかった。試験中止例は計 8 例であり、主な試験中止理由は、有害事象（ベピロビルセン群 4 例、プラセボ群 1 例）、死亡（ベピロビルセン群のみ 1 例）、被験者が中止基準に合致（ベピロビルセン群のみ 1 例）及び被験者による中止（ベピロビルセン群のみ 1 例）であった。死亡の詳細は m2.7.4 補遺に示す。

Week 48 で、ベピロビルセン群 6 例（11%）及びプラセボ群 0 例が NA 治療を中止し、NA 治療中止期に移行した（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 202.19）。

B-Well 2 試験

日本人は計 77 例（ベピロビルセン群 52 例、プラセボ群 25 例）が組み入れられ、77 例全例を有効性解析対象集団とした。

データカットオフ時点で試験完了及び中止した被験者の割合は両投与群で同様であった。試験を完了した被験者は、ベピロビルセン群で 50 例（96%）、プラセボ群で 24 例（96%）であり、ベピロビルセン群の 1 例（2%）のみが持続性評価期にて試験継続中であった。試験中止例は計 2 例であり、試験中止理由は、被験者が中止基準に合致（ベピロビルセン群のみ 1 例）及び被験者による中止（プラセボ群のみ 1 例）であった。

Week 48 で、ベピロビルセン群 7 例（13%）及びプラセボ群 0 例が NA 治療を中止し、NA 治療中止期に移行した（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 202.19）。

1.2.　人口統計学的特性及びベースラインの特性

日本人集団と全体集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性は、両試験ともに以下の点を除き、おおむね同様であった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 1.08, Table 201.08, Table 201.09, B-Well 2 CSR Table 1.08, Table 201.08, Table 201.09, m2.7.3, 表 11）。

人口統計学的特性

性別は、全体集団と比較して女性の割合が高い傾向が認められた。

- B-Well 1 試験：女性 40%（29/72 例）
- B-Well 2 試験：女性 56%（43/77 例）

年齢は、全体集団と比較して平均年齢が高い傾向が認められた。

- B-Well 1 試験：平均年齢（SD）：58.7（10.91）歳、65 歳以上の被験者：32%（23/72 例）
- B-Well 2 試験：平均年齢（SD）：56.6（10.38）歳、65 歳以上の被験者：26%（20/77 例）

体重は、全体集団と比較して平均体重が低い傾向が認められた。

- B-Well 1 試験：平均体重（SD）：62.44（10.849）kg
- B-Well 2 試験：平均体重（SD）：62.20（12.279）kg

ベースラインの eGFR 値≥60 かつ<90 mL/min/1.73m^2 の割合は全体集団と比較して高く、日本人集団でベースラインの eGFR 値がより低い傾向であることが認められた。

- B-Well 1 試験：71%（51/72 例）
- B-Well 2 試験：68%（52/77 例）

NA 治療歴 3 年以上の割合は全体集団と比較して高かった。

- B-Well 1 試験：74%（53/72 例）
- B-Well 2 試験：81%（62/77 例）

ベースラインの特性

HBV genotype は、両試験ともに全体集団と比較して、genotype C の割合が高かった。

- B-Well 1 試験（N=72）：genotype C　79%（57 例）、genotype B　10%（7 例）、genotype A　4%（3 例）、genotype I 及びその他　各 3%（各 2 例）、genotype E　1%（1 例）
- B-Well 2 試験（N=77）：genotype C　88%（68 例）、genotype B　8%（6 例）、genotype D　4%（3 例）

ベースラインに SNP が有った割合は、B-Well 2 試験ではおおむね同様であり、B-Well 1 試験のみ全体集団と比較して高かった。

- B-Well 1 試験：SNP 有り　18%（4/72 例）

ベースラインの HBe 抗原状態は、B-Well 2 試験の日本人集団では陽性被験者がベピロビルセン群のみで認められた。

- B-Well 2 試験：HBe 抗原陽性割合　ベピロビルセン群 12%（6/52 例）、プラセボ群 0%（0/25 例）

1.3. 有効性結果

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。

1.3.1. FC

FC 達成割合は、両試験ともにベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及び≤1000 IU/mL 集団で、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高く、全体集団と一貫した結果が認められた。また、FC 達成はベピロビルセン群のみに認められた（表 1 及び表 2）。

表 1　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（B-Well 1 試験、FAS 集団、日本人集団）

Endpoint[a]	Baseline HBsAg (IU/mL)	Response Placebo n/N (%)	Response Bepirovirsen (300 mg+LD) n/N (%)	Risk difference (95% CI)[b, c]
Primary				
Functional cure	≤3000	0/18 (0)	5/54 (9)	2.4% (-14.3%, 19.0%)
Stratum 1	≤1000	0/12 (0)	5/41 (12)	12.2% (-13.2%, 25.7%)
Stratum 2	>1000 to ≤3000	0/6 (0)	0/13 (0)	0.0%
Secondary				
Functional cure	≤1000	0/12 (0)	5/41 (12)	12.2% (-13.2%, 25.7%)
Sustained suppression of HBV DNA	≤3000	0/18 (0)	5/54 (9)	2.4% (-14.3%, 19.0%)
Stratum 1	≤1000	0/12 (0)	5/41 (12)	12.2% (-13.2%, 25.7%)
Stratum 2	>1000 to ≤3000	0/6 (0)	0/13 (0)	0.0%
Sustained suppression of HBV DNA	≤1000	0/12 (0)	5/41 (12)	12.2% (-13.2%, 25.7%)

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 202.01, Table 202.08, Table 202.16, Table 202.17
a. Assessed at Week 72, 24 weeks after discontinuation of chronic HBV treatment
b. For participants with Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the common risk difference and 95% Miettinen-Nurminen CI.
c. For participants with Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the risk difference and 95% Miettinen-Nurminen CI.
Note: The endpoint of FC is based on the qualitative HBsAg assay. HBV DNA <LLOQ was based on the LLOQ value of <20 IU/mL and includes the result of target not detected (TND).
CI=Confidence interval, LD=Loading dose

表 2　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（B-Well 2 試験、FAS 集団、日本人集団）

Endpoint[a]	Baseline HBsAg (IU/mL)	Response Placebo n/N (%)	Response Bepirovirsen (300 mg+LD) n/N (%)	Risk difference (95% CI) [b, c]
Primary				
Functional cure	≤3000	0/25 (0)	6/52 (12)	7.4% (-7.3%, 22.2%)
Stratum 1	≤1000	0/16 (0)	6/34 (18)	17.6% (-3.2%, 33.7%)
Stratum 2	>1000 to ≤3000	0/9 (0)	0/18 (0)	0.0%
Secondary				
Functional cure	≤1000	0/16 (0)	6/34 (18)	17.6% (-3.2%, 33.7%)
Sustained suppression of HBV DNA	≤3000	0/25 (0)	7/52 (13)	9.2% (-5.6%, 24.1%)
Stratum 1	≤1000	0/16 (0)	7/34 (21)	20.6% (-0.4%, 37.0%)
Stratum 2	>1000 to ≤3000	0/9 (0)	0/18 (0)	0.0%
Sustained suppression of HBV DNA	≤1000	0/16 (0)	7/34 (21)	20.6% (-0.4%, 37.0%)

Source: m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 202.01, Table 202.08, Table 202.16, Table 202.17
a. Assessed at Week 72, 24 weeks after discontinuation of chronic HBV treatment
b. For participants with Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the common risk difference and 95% Miettinen-Nurminen CI.
c. For participants with Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the risk difference and 95% Miettinen-Nurminen CI.
Note: The endpoint of FC is based on the qualitative HBsAg assay. HBV DNA <LLOQ was based on the LLOQ value of <20 IU/mL and includes the result of TND.
CI=Confidence interval, LD=Loading dose

1.3.2.　NA 治療中止後 24 週間にわたる持続的な HBV DNA の抑制

NA 治療中止後 24 週間にわたる持続的な HBV DNA の抑制の達成割合は、両試験ともにベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及び≤1000 IU/mL 集団で、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高く、全体集団と一貫した結果が認められた。また、NA 治療中止後の持続的な HBV DNA の抑制もベピロビルセン群のみに認められた（表 1 及び表 2）。

1.3.3.　経時的な有効性（Week 24 及び Week 48）

ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及び≤1000 IU/mL 集団で Week 24 にウイルス学的効果（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、両試験ともにプラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった（表 3, m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 202.18, B-Well 2 CSR Table 202.18）。Week 24 から Week 48（ベピロビルセン投与完了から 24 週間後）までに、ベピロビルセン群でのウイルス学的効果の達成割合は低下した。B-Well 1 試験で Week 48 にウイルス学的効果を達成した 6 例のうち、1 例は Week 48 に NA 治療を中止したが、Week 72 より前（Day 344）に有害事象（前立腺癌、治験薬と関連なし）のために試験を中止した（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Figure 2.22, Listing 1, Listing 7）。

表 3　Week 24 及び Week 48 に HBs 抗原不検出及び HBV DNA 量 LLOQ 未満に達した被験者の割合（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、FAS 集団、日本人集団）

	B-Well 1		B-Well 2	
	Placebo (N=18)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=54)	Placebo (N=25)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=52)
Week 24				
Baseline HBsAg: ≤3000 IU/mL				
n	18	50	25	51
Number (%) of subjects with HBsAg not detected and HBV DNA <LLOQ	0	17 (34%)	0	14 (27%)
Baseline HBsAg: ≤1000 IU/mL				
n	12	37	16	34
Number (%) of subjects with HBsAg not detected and HBV DNA <LLOQ	0	17 (46%)	0	10 (29%)
Week 48				
Baseline HBsAg: ≤3000 IU/mL				
n	17	49	24	51
Number (%) of subjects with HBsAg not detected and HBV DNA <LLOQ	0	6 (12%)	0	7 (14%)
Baseline HBsAg: ≤1000 IU/mL				
n	11	36	15	34
Number (%) of subjects with HBsAg not detected and HBV DNA <LLOQ	0	6 (17%)	0	7 (21%)

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 202.18, B-Well 2 CSR Table 202.18
Note: n represents the number of participants who have reached that visit.
Note: For each %, the denominator is the corresponding n.
LD=Loading dose

1.3.4. Week 72 の部分奏効例

日本人での有効性を補足するために、Week 72 の部分奏効例を以下に示す。

ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団及び≤1000 IU/mL 集団において、部分奏効（NA 治療を中止せず Week 72 に HBs 抗原量<1 IU/mL かつ HBV DNA 量<LLOQ、m5.3.5.1 B-Well 1 SAP Section 4.6.2.3 及び B-Well 2 SAP Section 4.6.2.3）を達成した被験者は、B-Well 1 試験のベピロビルセン群で 1 例（HBs 抗原量≤1000 IU/mL 集団）認められた（m 5.3.5.3, ISE Table 202.36）。当該症例の HBs 抗原量（ベースライン、Week 24、48 及び 72）は、それぞれ 95.34、0.04、0.2 及び 0.38 IU/mL であった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Listing 14）。

1.3.5. HBs 抗原量、HBs 抗体価、HBcr 抗原量及び HBV RNA 量のベースラインからの変化

HBs 抗原量、HBs 抗体価、HBcr 抗原量及び HBV RNA 量のベースラインからの変化は、全体集団と同様の傾向がみられた（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Section 5.1, B-Well 2 CSR Section 5.1）。

ベースラインからの HBs 抗原量の変化

両試験ともにプラセボ群と比較してベピロビルセン群で HBs 抗原量は経時的に大きく変化した（表 4、表 5 及び図 1）。

表 4　ベースラインからの HBs 抗原量の変化（B-Well 1 試験、FAS 集団、日本人集団）

	全体集団		日本人集団	
	Placebo (N=328)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=650)	Placebo (N=18)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=54)
Baseline HBsAg: ≤3000 IU/mL				
HBsAg at Baseline				
n Mean (SD), log10 IU/mL	328 2.7924 (0.45095)	650 2.7985 (0.41110)	18 2.8697 (0.32019)	54 2.6613 (0.40750)
Mean change from Baseline (SD) in HBsAg (log10 IU/mL) at				
n Week 24	298 -0.0276 (0.12006)	601 -3.0610 (1.49112)	17 -0.0160 (0.06658)	46 -2.5263 (1.41430)
n Week 48	291 -0.0446 (0.17690)	609 -1.9424 (1.64799)	17 -0.0046 (0.06319)	49 -1.2233 (1.19441)
n Week 72	288 -0.0500 (0.17220)	602 -1.6676 (1.63131)	17 -0.0332 (0.06787)	47 -0.9120 (1.09178)
Baseline HBsAg: ≤1000 IU/mL				
HBsAg at Baseline				
n Mean (SD), log10 IU/mL	214 2.5581 (0.37872)	426 2.5665 (0.29579)	12 2.7007 (0.22916)	41 2.4992 (0.32535)
Mean change from Baseline (SD) in HBsAg (log10 IU/mL) at				
n Week 24	193 -0.0309 (0.13966)	394 -3.0675 (1.40642)	11 -0.0197 (0.07248)	36 -2.6464 (1.41812)
n Week 48	190 -0.0531 (0.20772)	399 -2.1822 (1.60606)	11 0.0097 (0.06637)	36 -1.4750 (1.27873)
n Week 72	189 -0.0596 (0.19253)	392 -1.8969 (1.60411)	11 -0.0356 (0.07202)	34 -1.1350 (1.20108)

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 2.22, Table 202.22
Note: 'n' represents the number of participants in subgroup.
CI=Confidence interval, LD=Loading dose

表 5　ベースラインからの HBs 抗原量の変化（B-Well 2 試験、FAS 集団、日本人集団）

	全体集団		日本人集団	
	Placebo (N=286)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=570)	Placebo (N=25)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=52)
Baseline HBsAg: ≤3000 IU/mL				
HBsAg at Baseline				
n	286	570	25	52
Mean (SD), log10 IU/mL	2.8237 (0.37169)	2.8288 (0.39286)	2.8614 (0.34164)	2.7861 (0.38028)
Mean change from Baseline (SD) in HBsAg (log10 IU/mL) at				
n	249	520	23	47
Week 24	-0.0219 (0.13013)	-3.0837 (1.49448)	0.0176 (0.06156)	-2.4934 (1.57920)
n	259	535	24	51
Week 48	-0.0531 (0.25520)	-1.8606 (1.61333)	0.0068 (0.05986)	-1.1418 (1.28311)
n	252	533	24	51
Week 72	-0.0463 (0.24883)	-1.6168 (1.58400)	-0.0041 (0.06039)	-0.9655 (1.27752)
Baseline HBsAg: ≤1000 IU/mL				
HBsAg at Baseline				
n	179	342	16	34
Mean (SD), log10 IU/mL	2.5967 (0.26986)	2.5752 (0.28967)	2.6659 (0.25390)	2.5713 (0.27959)
Mean change from Baseline (SD) in HBsAg (log10 IU/mL) at				
n	153	315	15	30
Week 24	-0.0212 (0.15618)	-3.0568 (1.35728)	0.0106 (0.05449)	-2.4432 (1.57323)
n	162	324	15	34
Week 48	-0.0572 (0.29965)	-2.1315 (1.59345)	-0.0084 (0.06489)	-1.4005 (1.38634)
n	157	323	15	34
Week 72	-0.0551 (0.30910)	-1.9278 (1.59121)	-0.0222 (0.05452)	-1.2327 (1.42109)

Source: m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 2.22, Table 202.22
Note: 'n' represents the number of participants in subgroup.
CI=Confidence interval, LD=Loading dose

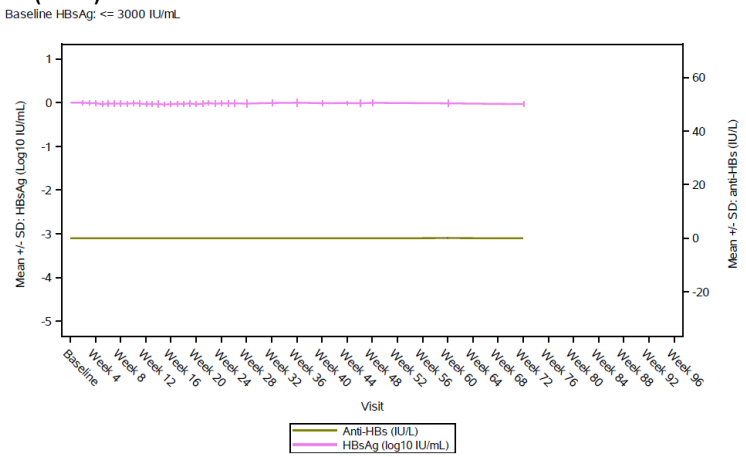
ベースラインからの HBs 抗体価の変化

HBs 抗体価は、両試験ともに全体集団と同様の推移を示した。ベピロビルセン群では Week 72 でベースラインからの増加が認められた（図 1、m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 202.22, B-Well 2 CSR Table 202.22）。NA 治療を中止した被験者（B-Well 1 試験 5 例、B-Well 2 試験 6 例）のみが含まれる Week 52 及び Week 56 では HBs 抗体価の顕著な上昇が認められた。

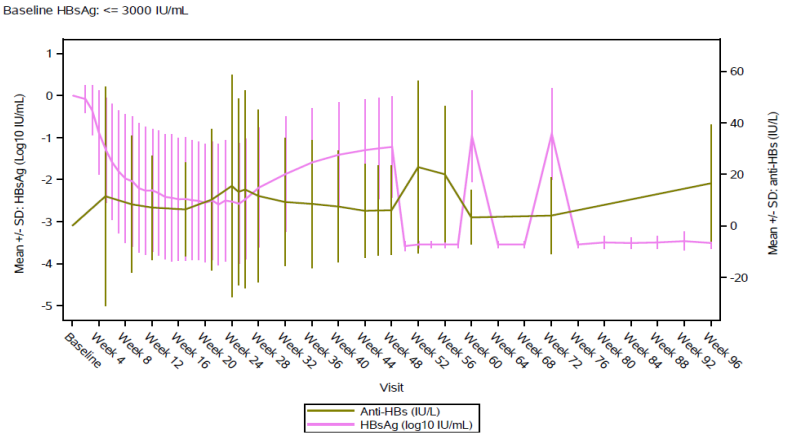
図 1　　ベースラインからの HBs 抗原量及び HBs 抗体価の変化（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、FAS 集団、日本人集団）

B-Well 1, FAS (Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL)

Placebo (N=18)

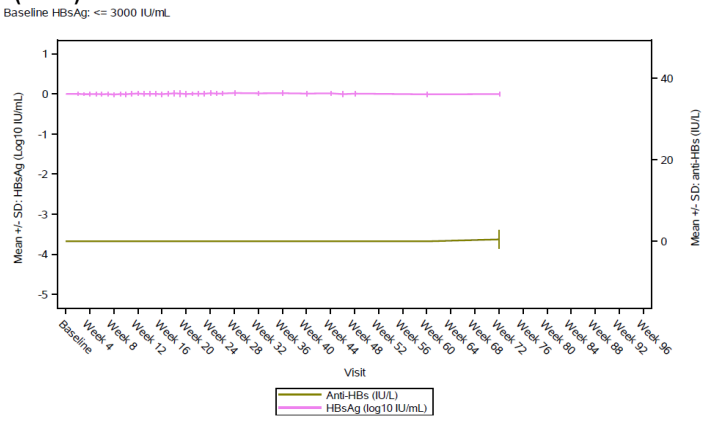


Bepirovirsen (300mg+LD) (N=54)

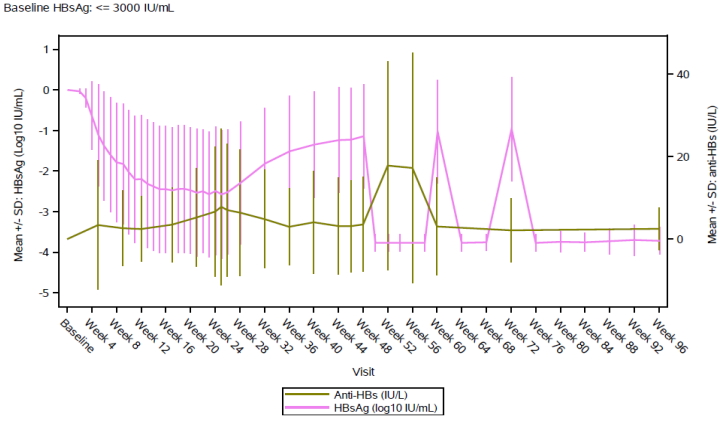


B-Well 2, FAS (Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL)

Placebo (N=25)



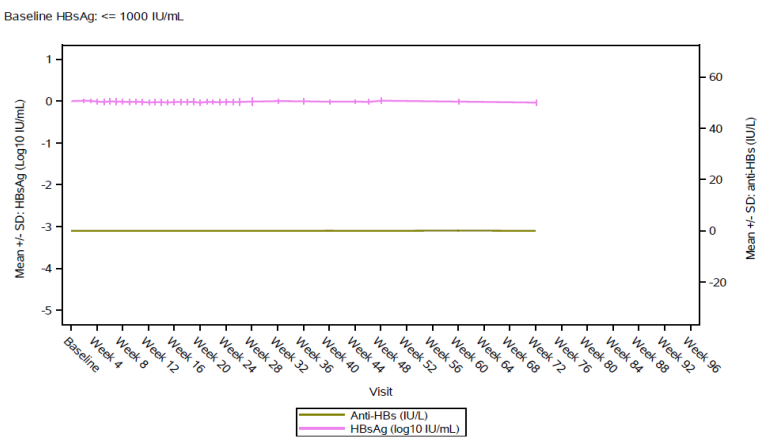
Bepirovirsen (300mg+LD) (N=52)



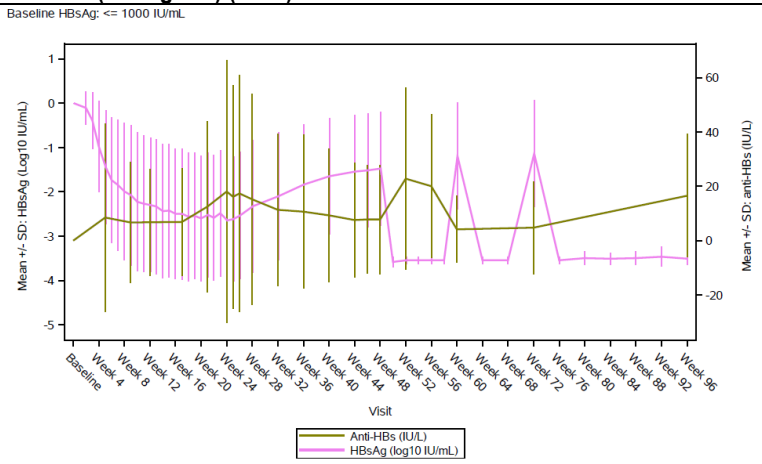
2.7.3. 臨床的有効性　補遺

B-Well 1, FAS (Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL)

Placebo (n=12)

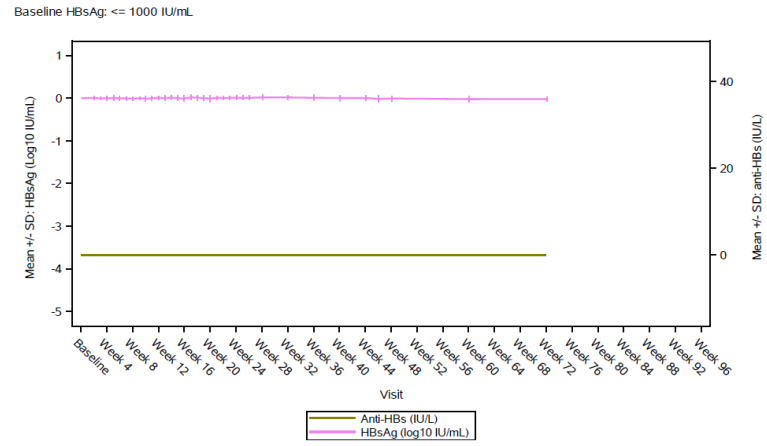


Bepirovirsen (300mg+LD) (n=41)

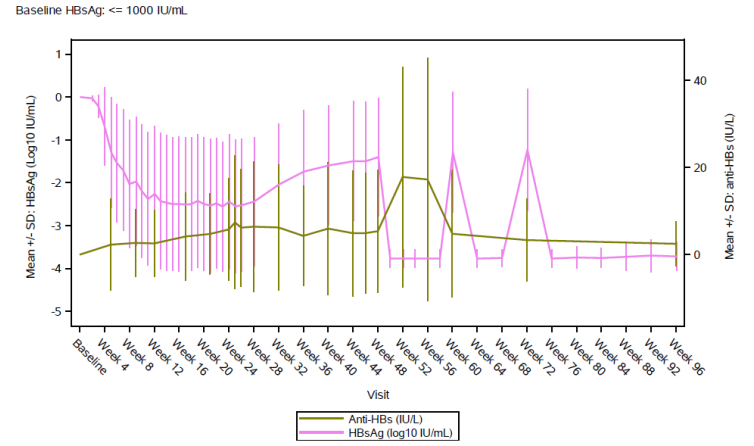


B-Well 2, FAS (Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL)

Placebo (n=16)



Bepirovirsen (300mg+LD) (n=34)



Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Figure 202.03, B-Well 2 CSR Figure 202.03

ベースラインからの HBcr 抗原量及び HBV RNA 量の変化

ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL 集団における HBcr 抗原量及び HBV RNA 量のベースラインからの変化を表 6 及び表 7 にそれぞれ示す。

表 6　ベースラインからの HBcr 抗原量の変化（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、FAS 集団、日本人集団）

	B-Well 1		B-Well 2	
	Placebo (N=18)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=54)	Placebo (N=25)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=52)
Baseline HBsAg: ≤3000 IU/mL				
HBcrAg (log10 U/mL) at Baseline				
n	18	54	25	52
Mean (SD)	3.387 (1.0933)	3.262 (1.0995)	3.270 (0.9483)	3.163 (1.3569)
Median (Min, Max)	3.350 (1.99, 5.50)	3.150 (1.99, 6.30)	3.300 (1.99, 4.80)	3.000 (1.99, 7.30)
Mean change from Baseline at				
Week 12				
n	18	51	23	51
Mean (SD)	-0.072 (0.1965)	-0.266 (0.3251)	-0.048 (0.1201)	-0.159 (0.2396)
Median (Min, Max)	-0.100 (-0.51, 0.51)	-0.200 (-1.70, 0.10)	0.000 (-0.50, 0.10)	-0.100 (-0.60, 0.51)
Week 24				
n	18	48	23	51
Mean (SD)	-0.073 (0.1424)	-0.303 (0.3509)	0.022 (0.1460)	-0.101 (0.4055)
Median (Min, Max)	0.000 (-0.51, 0.10)	-0.300 (-1.70, 0.51)	0.000 (-0.30, 0.51)	0.000 (-1.50, 1.01)
Week 48				
n	17	49	24	51
Mean (SD)	-0.101 (0.1388)	-0.218 (0.4599)	0.026 (0.1823)	-0.060 (0.4176)
Median (Min, Max)	-0.100 (-0.51, 0.00)	-0.200 (-1.60, 2.10)	0.000 (-0.30, 0.51)	0.000 (-1.00, 1.20)
Baseline HBsAg: ≤1000 IU/mL				
HBcrAg (log10 U/mL) at Baseline				
n	12	41	16	34
Mean (SD)	3.332 (1.1070)	3.083 (0.9891)	2.947 (0.8601)	3.117 (1.2529)
Median (Min, Max)	3.300 (1.99, 5.50)	3.000 (1.99, 5.80)	3.000 (1.99, 4.40)	3.000 (1.99, 7.30)
Mean change from Baseline at				
Week 12				
n	12	38	14	34
Mean (SD)	-0.101 (0.1440)	-0.288 (0.3643)	-0.064 (0.1336)	-0.191 (0.2383)
Median (Min, Max)	-0.100	-0.200	0.000	-0.200

	(-0.51, 0.00)	(-1.70, 0.10)	(-0.50, 0.00)	(-0.60, 0.51)
Week 24				
n	12	36	15	34
Mean (SD)	-0.076 (0.1682)	-0.318 (0.3871)	0.034 (0.1471)	-0.108 (0.4443)
Median (Min, Max)	0.000 (-0.51, 0.10)	-0.300 (-1.70, 0.51)	0.000 (-0.10, 0.51)	0.000 (-1.50, 1.01)
Week 48				
n	11	36	15	34
Mean (SD)	-0.119 (0.1625)	-0.249 (0.5257)	0.048 (0.2028)	-0.106 (0.4145)
Median (Min, Max)	-0.100 (-0.51, 0.00)	-0.250 (-1.60, 2.10)	0.000 (-0.20, 0.51)	0.000 (-0.90, 1.20)

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 202.22, B-Well 2 CSR Table 202.22
Note: 'n' represents the number of participants in subgroup.

表 7　ベースラインからの HBV RNA 量の変化（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、FAS 集団、日本人集団）

	B-Well 1		B-Well 2	
	Placebo (N=18)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=54)	Placebo (N=25)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=52)
Baseline HBsAg: ≤3000 IU/mL				
HBV RNA (log10 copies/mL) at Baseline				
n	18	54	25	52
Mean (SD)	2.7136 (0.47400)	2.6378 (0.36044)	2.5516 (0.21320)	2.6850 (0.58213)
Median (Min, Max)	2.4900 (2.490, 4.205)	2.4900 (2.490, 4.313)	2.4900 (2.490, 3.260)	2.4900 (2.490, 5.732)
Mean change from Baseline at				
Week 24				
n	18	49	24	50
Mean (SD)	-0.1808 (0.45619)	-0.0686 (0.33737)	0.0000 (0.00000)	-0.0918 (0.39730)
Median (Min, Max)	0.0000 (-1.715, 0.000)	0.0000 (-1.823, 0.770)	0.0000 (0.000, 0.000)	0.0000 (-2.278, 0.770)
Week 48				
n	17	49	23	49
Mean (SD)	-0.0556 (0.54007)	-0.0058 (0.29123)	0.0335 (0.16056)	-0.1094 (0.31138)
Median (Min, Max)	0.0000 (-1.715, 0.770)	0.0000 (-1.053, 0.770)	0.0000 (0.000, 0.770)	0.0000 (-1.508, 0.000)
Week 72				
n	-	-	-	1
Mean (SD)	-	-	-	0.0000 (-)
Median (Min, Max)	-	-	-	0.0000 (0.000, 0.000)
Baseline HBsAg: ≤1000 IU/mL				
HBV RNA (log10 copies/mL) at Baseline				

n	12	41	16	34
Mean (SD)	2.7612 (0.54303)	2.6096 (0.35734)	2.5381 (0.19250)	2.6250 (0.43868)
Median (Min, Max)	2.4900 (2.490, 4.205)	2.4900 (2.490, 4.313)	2.4900 (2.490, 3.260)	2.4900 (2.490, 4.768)
Mean change from Baseline at				
Week 24				
n	12	37	15	34
Mean (SD)	-0.2712 (0.54303)	-0.0493 (0.35033)	0.0000 (0.00000)	-0.0670 (0.43430)
Median (Min, Max)	0.0000 (-1.715, 0.000)	0.0000 (-1.823, 0.770)	0.0000 (0.000, 0.000)	0.0000 (-2.278, 0.770)
Week 48				
n	11	36	15	32
Mean (SD)	-0.0859 (0.68105)	-0.0506 (0.28257)	0.0513 (0.19881)	-0.0953 (0.31981)
Median (Min, Max)	0.0000 (-1.715, 0.770)	0.0000 (-1.053, 0.770)	0.0000 (0.000, 0.770)	0.0000 (-1.508, 0.000)
Week 72				
n	-	-	-	-
Mean (SD)	-	-	-	-
Median (Min, Max)	-	-	-	-

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 202.22, B-Well 2 CSR Table 202.22
Note: 'n' represents the number of participants in subgroup.

1.3.6.　FC の長期持続性評価（併合解析）

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で FC を達成した被験者 5 例及び 6 例のうち、データカットオフ時点で各 5 例が Week 96 に達し（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 202.19, B-Well 2 CSR Table 202.19）、全 10 例が B-Sure 試験に移行した（表 8、m5.3.5.2, B-Sure CSR Lising 207）。

B-Well 試験

FC 達成後に Week 96 に達した被験者 10 例中 9 例（B-Well 1 試験 4/5 例、B-Well 2 試験 5/5 例）で、Week 96 で FC 維持が認められ（FC 達成後 6 ヵ月以上）、Week 72 以降の FC の長期持続性が確認された（m5.3.5.3, ISE Table 202.17）。Week 96 で FC 維持が認められなかった B-Well 1 試験の被験者 1 例の詳細を以下に示す（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 202.19, Listing 14）。

- Week 80 で HBs 抗原が陽転化した（0.07 IU/mL）が、その後 HBs 抗原量は低値で維持され Week 96 時点では 0.06 IU/mL を示した。Week 96 まで HBV DNA 量<LLOQ 及び ALT<ULN を維持し、NA の再投与はなかった。

Week 96 に達しなかった被験者（B-Well 2 試験 1 例）では、データカットオフ時点の最終来院時（Week 84）まで FC が維持されていた（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 202.19, Listing 14）。

B-Sure 試験（B-Well 試験からの移行例）

B-Well 試験で Week 72 に FC を達成し Week 96 まで FC 維持が認められた被験者 9 例のうち、6 例が B-Sure 試験の Month 3 来院に達した。各検査値の状況は表 8 に示す。

これら 6 例中 2 例が B-Sure 試験の Month 9 来院に達した。2 例ともに Month 9 来院時点で HBs 抗原不検出かつ HBV DNA 量<LLOQ を示した。

B-Well 1 試験で Week 96 に FC 維持が認められなかった 1 例は Month 3 来院に達した。データカットオフ時点で NA の再投与はなかった（m5.3.5.2, B-Sure CSR, Listing 218）。

表 8　B-Well 試験で FC 達成後に B-Sure 試験へ移行した被験者の一覧（B-Sure 試験、Enrolled 集団、日本人集団）

	B-Well 試験		B-Sure 試験 Month 3 Visit				B-Sure 試験 Month 9 Visit			
Parent Study	FC 達成（Week 72）	FC 維持（Week 96）	Visit の有無	HBs 抗原 positive/negative	HBs 抗原量（IU/mL）	HBV DNA 量（IU/mL）	Visit の有無	HBs 抗原 positive/negative	HBs 抗原量（IU/mL）	HBV DNA 量（IU/mL）
B-Well 2	Yes	Yes	Yes	Negative	<0.05	TND	No	-	-	-
B-Well 1	Yes	Yes	Yes	利用可能なデータなし	<0.05	TND	Yes	Negative	<0.05	TND
B-Well 2	Yes	Yes	No	-	-	-	No	-	-	-
B-Well 1	Yes	Yes	Yes	Negative	<0.05	TND	No	-	-	-
B-Well 1	Yes	Yes	Yes	Not done	<0.05	TND	No	-	-	-
B-Well 1	Yes	Yes	No	-	-	-	No	-	-	-
B-Well 2	Yes	Yes	Yes	利用可能なデータなし	<0.05	TND	No	-	-	-
B-Well 2	Yes	Yes	Yes	Negative	<0.05	Not done［規定外来院時（Day117）：<10］	Yes	Negative	<0.05	<10
B-Well 2	Yes	Yes	No	-	-	-	No	-	-	-
B-Well 1	Yes	No	Yes	Positive［規定外来院時（Day107）：positive］	0.06［規定外来院時（Day107）：0.08］	20.2［規定外来院時（Day107）：15.9］	No	-	-	-

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Listing 14, B-Well 2 Listing 14, m5.3.5.2, B-Sure CSR Listing 223, ISE: Responders Analysis Dataset [ADRESP] Data
TND=Target not detected

2. B-Clear 試験（On-NA コホート）

B-Clear 試験では、On-NA コホートの日本人集団の結果の概要を以下に示す。全体集団の結果は m5.3.5.1, B-Clear CSR を参照。

2.1. 試験対象集団

- On-NA コホートの日本人集団は計 39 例（第 1～4 治療群にそれぞれ 12 例、8 例、15 例及び 4 例）であった（m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 101.11）。被験者の判断により中止した第 1 治療群の 1 例を除き、38 例が試験を完了した（m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 101.4, Listing 101）。

2.2. 人口統計学的特性及びベースラインの被験者背景

- 人口統計学的特性は、女性の割合が日本人集団で全体集団と比較してやや高かった（日本人集団：41%、全体集団：27%）ことを除き、おおむね全体集団と同様であった（m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 101.14, Table 101.15）。
- 日本人集団の HBV genotype は、C 及び B がそれぞれ 90%及び 5%であった（m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 101.19）。
- その他のベースライン特性は、HBe 抗原陰性の割合が日本人集団で全体集団と比較してやや高く（日本人集団：85%、全体集団：69%）、NA 治療歴が 3 年以上の被験者の割合が日本人集団でやや低かった（日本人集団：59%、全体集団：69%）。その他は全体集団とおおむね同様であった（m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 101.18 及び Table 101.19）。

2.3. 有効性結果

- 投与終了 24 週間後、HBs 抗原量<LLOQ かつ HBV DNA 量<LLOQ に達した被験者の割合は、第 1 治療群では、日本人集団及び全体集団で 8%及び 12%といずれも同程度であった。その他の治療群においても、各集団の結果はおおむね同程度であった（第 2 治療群：13%及び 9%、第 3 治療群：0%及び 4%、第 4 治療群：各 0%）（表 9）。
- 投与終了時の HBs 抗原の平均変化量は、第 1～4 治療群でそれぞれ-3.28、-2.00、-1.76 及び-2.23 $\log_{10}$ IU/mL であり、全体集団と同様に第 1 治療群で最も大きな HBs 抗原の減少が認められた（表 10 及び図 2）。
- なお、ベースラインの HBV DNA は、On-NA コホートの日本人被験者いずれも LLOQ 未満であった（m5.3.5.1, B-Clear CSR Listing 127）。

表 9　投与終了 24 週後に HBs 抗原量<LLOQ かつ HBV DNA 量<LLOQ に達した被験者の割合

（B-Clear 試験 On-NA コホート：日本人集団及び全体集団）

	第 1 治療群		第 2 治療群		第 3 治療群		第 4 治療群	
	(300 mg+ld) x24w		(300 mg+ld)x12w +150mgx12w		(300 mg+ld)x12w +placebox12w		Placebox12w +300mgx12w	
	Japan (N=12)	Overall (N=68)	Japan (N=8)	Overall (N=68)	Japan (N=15)	Overall (N=68)	Japan (N=4)	Overall (N=23)
24 Weeks after last bepirovirsen dose[a]								
n	11	65	8	64	14[a]	65[a]	4	22
n (%) with HBsAg <LLOQ and HBV DNA<LLOQ	1 (8)	8 (12)	1 (13)	6 (9)	0	3 (4)	0	0

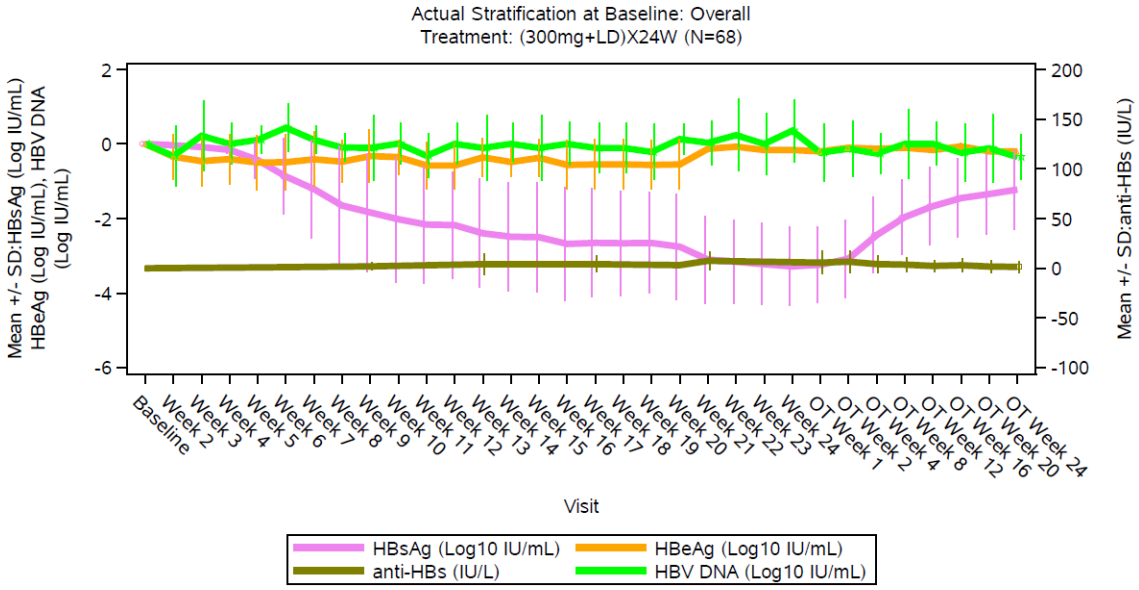
Source: m5.3.5.1, B-Clear CSR Table102.7, Table102.8
a. End of Treatment: For Arms 1, 2 and 4 it is at planned visit Week 24 Day 162 and for Arm 3 at planned visit Week 12 Day 78.

表 10　HBs 抗原のベースラインからの変化量（B-Clear 試験 On-NA コホート：日本人集団及び全体集団）

Time Point	第 1 治療群		第 2 治療群		第 3 治療群		第 4 治療群	
	(300 mg+ld) x24w		(300 mg+ld)x12w +150mgx12w		(300 mg+ld)x12w +placebox12w		Placebox12w +300mgx12w	
	Japan (N=12)	Overall (N=68)	Japan (N=8)	Overall (N=68)	Japan (N=15)	Overall (N=68)	Japan (N=4)	Overall (N=23)
Baseline								
n	12	68	8	67	15	68	4	23
Mean (SD)	3.07 (0.551)	3.29 (0.623)	3.08 (0.370)	3.26 (0.608)	3.29 (0.528)	3.33 (0.588)	3.06 (0.230)	3.43 (0.435)
Week 12 on treatment								
n	12	65	8	65	15	65	4	22
Mean (SD)	-2.18 (1.434)	-2.09 (1.649)	-2.33 (1.647)	-2.23 (1.597)	-1.76 (1.175)	-1.59 (1.474)	0.02 (0.030)	-0.03 (0.089)
Week 24 on treatment								
n	11	64	8	63	15	63	4	22
Mean (SD)	-3.28 (1.059)	-2.62 (1.653)	-2.00 (1.554)	-1.81 (1.488)	-0.56 (0.554)	-0.83 (1.248)	-2.23 (2.373)	-2.57 (1.671)
24 weeks after last bepirovirsen dose[a]								
n	11	65	8	64	14	65	4	22
Mean (SD)	-1.23 (1.064)	-1.38 (1.545)	-1.20 (1.587)	-0.99 (1.374)	-0.33 (0.320)	-0.61 (1.089)	-1.11 (2.003)	-0.94 (1.162)

Source: m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 102.19, Table 102.21
a. End of Treatment: For Arms 1, 2 and 4 it is at planned visit Week 24 Day 162 and for Arm 3 at planned visit Week 12 Day 78.
Note: Baseline results represent actual values while other visit based results summarize change from Baseline values. Hepatitis B Virus Surface Antigen (log10 IU/mL)

図 2　　HBe 抗原、HBs 抗原、HBV DNA 及び HBs 抗体の
ベースラインからの平均変化量の推移
（B-Clear 試験 On-NA コホート：日本人集団、第 1 治療群）



Source: m5.3.5.1, B-Clear CSR Figure 102.7

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 の略号等一覧 3
1. 医薬品への曝露 5
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
1.1.1. ベピロビルセンの臨床開発計画 5
1.1.2. 用語の定義及び安全性評価 15
1.1.3. 外部委員会 20
1.1.4. 統計解析 21
1.2. 全般的な曝露状況 22
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
1.3.1. 人口統計学的特性 23
1.3.2. ベースラインの B 型肝炎の疾患特性 26
1.3.3. 核酸アナログ製剤及びインターフェロン製剤 26
2. 有害事象 26
2.1. 有害事象の解析 26
2.1.1. 有害事象の概要 26
2.1.2. 比較的よくみられる有害事象 27
2.1.3. 死亡 33
2.1.4. その他の重篤な有害事象 34
2.1.5. その他の重要な有害事象 42
2.1.6. 器官別又は症候群別有害事象の解析 84
2.1.7. 免疫原性 84
2.2. 個別有害事象の文章による説明（Narrative） 84
2.3. 医療機器又は医療機器/薬剤の組み合わせに関連する安全性所見 85
3. 臨床検査値の評価 86
3.1. 血液生化学検査 86
3.2. 血液学的検査 86
3.3. 尿検査 87
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 87
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 87
5.1. 内因性要因 87

5.1.1. サブグループ別の有害事象の概要 87
5.1.2. 人種別の ALT 増加 87
5.1.3. 中国人集団での ALT 増加 88
5.1.4. ブラジルの被験者の DIVI 症例 88
5.1.5. 日本人集団のベースラインの eGFR 88
5.1.6. 国別の注射部位反応の発現割合 88
5.2. 外因性要因 88
5.3. 薬物相互作用 88
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 88
5.5. 過量投与 89
5.6. 薬物乱用 89
5.7. 離脱症状及び反跳現象 89
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 89
6. 市販後データ 89
7. 付録 90
7.1. 付録 1：特に注目すべき有害事象のカテゴリーに含まれる用語グループ（MedDRA SMQ、高位語又は PT） 90

2.7.4 の略号等一覧

略号（略称）	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AIC	Akaike's Information Criterion	赤池情報量規準
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALT	Alanine Transaminase	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
Bb	Complement factor Bb	補体因子 Bb
C3	Complement factor C3	補体因子 C3
C4	Complement factor C4	補体因子 C4
C5a	Complement factor C5a	補体因子 C5a
CHB	Chronic hepatitis B	B 型肝炎ウイルス持続感染
CHB-TI	CHB targeted immunotherapy	CHB 標的免疫療法
CI	Confidence Interval	信頼区間
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
Cmax	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DAIDS	Division of AIDS	－
DAP/TOM	daplusiran/tomligisiran	－
DBL	Database lock	データベースロック
DIKI	Drug-induced kidney injury	薬剤性腎損傷
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
ECG	Electrocardiogram	心電図
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
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
GSK	GlaxoSmithKline	グラクソ・スミスクライン
HAC	Hepatic Adjudication Committee	肝判定委員会
HBeAg	Hepatitis B e antigen	B 型肝炎 e 抗原
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	Health care provider	医療従事者
HLT	High level term	高位語
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
ISI	Integrated summary of immunogenicity	－
ISS	Integrated safety summary	－
JSN-CKDI	Japanese Society of Nephrology Chronic Kidney Disease Initiative	日本腎臓学会－慢性腎臓病対策部会
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

略号（略称）	英語	日本語
2’-MOE	2’-*O*-methoxy ethyl	2’-*O*-メトキシエチル
NA	Nucleos(t)ide analogue	核酸アナログ
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PDAP	Project data analysis plan	－
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
PT	Preferred term	基本語
QTcF	QT interval corrected with Fridericia’s formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SSD	Safety syringe device	安全装置付シリンジ
TAF	Tenofovir alafenamide fumarate	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
TE-ADA	Treatment emergent anti-drug antibodies	試験治療下で発現した抗薬物抗体
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

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ベピロビルセンナトリウム（ベピロビルセン又はGSK3228836）は、キメラ型2’-MOE修飾ホスホロチオエートASOの抗ウイルス薬であり、すべてのHBV mRNA及びプレゲノムRNAを標的とし、リボヌクレアーゼHによる分解を介してHBV DNA及びHBs抗原を含むウイルスタンパク質を減少させる。本2.7.4では、ベピロビルセンの安全性プロファイルの評価を支持する安全性データの併合解析の要約を示す。

1.1.1. ベピロビルセンの臨床開発計画

ベピロビルセンの安全性プロファイルは、推奨する用法・用量（ベピロビルセン300 mgを週1回24週間投与）を含む試験及び申請する適応症を支持する単回投与試験（肝機能低下への影響、PFS SSDの安全性及び忍容性、QTc間隔への影響）を含め、本申請を支持する試験のデータに基づき評価した。安全性評価の対象とした試験は以下のとおりである。

- 主要な国際共同第3相試験
  - 202009（B-Well 1）試験
  - 219288（B-Well 2）試験
- 推奨する用法・用量（ベピロビルセン300 mgを週1回24週間投与）を支持する第2相試験
  - 209668（B-Clear）試験
  - 209348（B-Together）試験（ベピロビルセン投与後にPegIFNを投与）
  - 217023（TH-HBV-ASO-001）試験（ベピロビルセン投与後にCHB-TIを投与）
- 追加の第1相及び第2相試験
  - 205871（B-Assured）試験（肝機能低下者における評価）
  - 205873試験（QTcへの影響の評価）
  - 219239試験（PFS SSDによる投与時の評価）
  - 218309（B-United）試験（日本人被験者の自己投与時の安全性の評価）

上記に該当しないその他の試験［213725（旧ISIS 505358 CS1）試験、205695（旧ISIS 505358 CS3）試験、206882（B-Sure）試験、212602（B-Fine）試験］は、本安全性評価に含めない。ただし、これらすべての試験のCSRはm5に含まれる。

本2.7.4に含まれる試験の詳細をm5.2に示す。各試験の結果の要約をSection 1.1.1.1に示す。

安全性の併合解析に含めた試験をSection 1.1.1.2に示す。

日本人集団の安全性の結果はm2.7.4補遺に示す。

1.1.1.1. 個々の試験の結果

1.1.1.1.1. B-Well 1試験及びB-Well 2試験

試験の標題：

2.7.4. 臨床的安全性

Phase 3 Multicenter, Randomized, Double Blind, Study to Assess the Efficacy and Safety of Treatment with Bepirovirsen in Nucleos(t)ide Analogue treated Participants with Chronic Hepatitis B Virus (B-Well 1)（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR）
Phase 3 Multicenter, Randomized, Double Blind, Study to Assess the Efficacy and Safety of Treatment with Bepirovirsen in Nucleos(t)ide Analogue treated Participants with Chronic Hepatitis B Virus (B-Well 2)（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR）

目的：両試験の主要目的は、NA 治療を受けており、ベースラインの HBs 抗原量 ≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者を対象に、ベピロビルセンを 24 週間投与（負荷投与を含む）した時の機能的治癒の達成における治療効果を評価することであった。両試験の安全性の目的は、NA 治療を受けている HBV 持続感染患者にベピロビルセンを 24 週間投与（負荷投与を含む）した時の安全性及び忍容性を評価することであった。

試験デザイン：B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験は、4 つの期間から成る第 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った。

- 二重盲検投与期（24 週間）
- NA 単独治療期（24 週間）
- NA 中止期（24 週間の後観察期）又は NA 治療継続期（24 週間）
- Week 48 に NA 治療を中止した被験者における効果の持続性評価及び後観察期（更に 24 週間）

二重盲検投与期に、被験者を以下のいずれかに 2：1 の比でランダム化した。

- 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）
- プラセボを週 1 回 24 週間投与（負荷投与を含む）

B-Well 1 試験の安全性の結果：

- 二重盲検投与期の有害事象の発現割合は、プラセボ群（64%）と比較してベピロビルセン群（88%）で高く、これは主に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が高かったためであった（ベピロビルセン群 51%、プラセボ群 12%）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、ベピロビルセン群（4%）のみで報告され、プラセボ群では報告されなかった。報告された事象の病因は異なっていた。
- 二重盲検投与期に重篤な有害事象はベピロビルセン群 4%及びプラセボ群 2%に報告された。ベピロビルセン群で治験薬と関連のない 1 件の死亡が投与終了後に報告された。
- 更に、治験薬の投与中止に至った、治験薬と関連のない死亡に至った重篤な有害事象がベピロビルセン群の 1 例に報告された。死亡は被験者が試験を中止した後に報告された。
- 特に注目すべき有害事象の大部分は、ベピロビルセンに関連する 2’-MOE ASO の既知のクラスエフェクトと関連していた。
    - 最もよくみられた有害事象は、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であった。二重盲検投与期において、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重症度は、両投与群の大部分が Grade 1（ベピロビルセ

ン群 77%、プラセボ群 87%）又は Grade 2（ベピロビルセン群 22%、プラセボ群 13%）であり、投与期間中に発現割合が低下した。

- 二重盲検投与期の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ベピロビルセン群 28%及びプラセボ群 6%であり、ほとんどが最初の 12 週間に発現した。ALT 増加は HBs 抗原量減少と相関しており、ベピロビルセンの治療機序の結果である可能性が高い。
- 二重盲検投与期に平均血小板数の減少が認められたが、投与終了後（Week 48 後）に投与前の値に回復した。ベピロビルセンに関連する臨床的に重要な出血は報告されなかった。
- 二重盲検投与期に平均 eGFR の低下が認められた。大部分の被験者は投与終了後の Week 72 に eGFR がベースラインの 15%以内に戻った。事象の評価に基づき、臨床的に重要な腎損傷のエビデンスは特定されなかった。
- 二重盲検投与期の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の発現割合はベピロビルセン群で 32%及びプラセボ群で 12%であった。5 例が DIVI の基準を満たすと判定され、投与中止後に回復した。

詳細については m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Section 5.2 に示す。

B-Well 2 試験の安全性の結果：

- 二重盲検投与期の有害事象の発現割合は、プラセボ群（66%）と比較してベピロビルセン群（90%）で高く、これは主に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が高かったためであった（ベピロビルセン群 56%、プラセボ群 16%）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、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。報告された事象の病因は異なっていた。
- 二重盲検投与期に重篤な有害事象はベピロビルセン群 4%及びプラセボ群 1%に報告された。ベピロビルセン群で治験薬と関連のない 1 件の死亡が報告された。
- 特に注目すべき有害事象の大部分は、ベピロビルセンに関連する 2'-MOE ASO の既知のクラスエフェクトと関連していた。
  - 最もよくみられた有害事象は、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であった。二重盲検投与期において、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重症度は、両投与群の大部分が Grade 1（ベピロビルセン群 78%、プラセボ群 96%）又は Grade 2（ベピロビルセン群 20%、プラセボ群 4%）であり、投与期間中に発現割合が低下した。
  - 二重盲検投与期の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ベピロビルセン群 28%及びプラセボ群 5%であり、ほとんどが最初の 12 週間に発現した。ALT 増加は HBs 抗原量減少と相関しており、ベピロビルセンの治療機序の結果である可能性が高い。

- 二重盲検投与期に平均血小板数の減少が認められたが、投与終了後（Week 48 後）に投与前の値に回復した。ベピロビルセンに関連する臨床的に重要な出血は報告されなかった。
- 二重盲検投与期に平均 eGFR の低下が認められた。大部分の被験者は投与終了後の Week 72 に eGFR がベースラインの 15%以内に戻った。事象の評価に基づき、臨床的に重要な腎損傷のエビデンスは特定されなかった。
- 二重盲検投与期の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の発現割合はベピロビルセン群で 34%及びプラセボ群で 11%であった。3 例が DIVI の基準を満たすと判定され、投与中止後に回復した。

詳細については m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Section 5.2 に示す。

1.1.1.1.2. B-Clear 試験

試験の標題：Phase 2b multi-center, randomized, partial-blind parallel cohort study to assess the efficacy and safety of treatment with bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus (B-Clear)（m5.3.5.1, B-Clear CSR）

目的：本試験の主要目的は、HBV 持続感染患者にベピロビルセンの 3 つの用法・用量を投与した時の有効性を評価することであった。安全性の目的は、HBV 持続感染患者にベピロビルセンを 12 週間投与、12 週間＋12 週間ステップダウン投与、又は 24 週間投与した時の安全性及び忍容性を評価することであった。

試験デザイン：本試験は、2 つの HBV 持続感染患者集団［（1）安定した NA 治療を受けている被験者、（2）現在 NA 治療を受けていない被験者］を対象に、ベピロビルセンの有効性及び安全性を評価する、第 2b 相、多施設共同、ランダム化、部分盲検、並行群間試験であった。

2 つの HBV 持続感染患者集団別に、被験者を以下の 4 群のいずれかにランダム化した。

- 第 1 治療群：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）
- 第 2 治療群：ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 12 週間投与（負荷投与を含む）した後、ベピロビルセン 150 mg 及び被験者の盲検維持のためマッチングプラセボを週 1 回 12 週間投与（ステップダウン）
- 第 3 治療群：ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 12 週間投与（負荷投与を含む）した後、プラセボを週 1 回 12 週間投与
- 第 4 治療群：プラセボを週 1 回 12 週間投与した後、ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 12 週間投与（マッチングプラセボの負荷投与を含む、ベピロビルセンの負荷投与はなし）

ベピロビルセン又はプラセボを 24 週間投与した後、24 週間の後観察期間を設けた。

安全性の結果：NA 治療を受けている集団（On-NA コホート）及び受けていない集団（Not-on-NA コホート）の安全性プロファイルは同様であった。重症度に差は認められなか

ったものの、有害事象の発現割合は On-NA コホート（81%）より Not-on-NA コホート（90%）でわずかに高かった。

最もよくみられた有害事象は注射部位反応であった。注射部位反応の多くは重症度が Grade 1（On-NA コホート：53%、Not-on-NA コホート：55%）で、治験薬投与の継続に伴って発現割合は低下し、自然治癒した。注射部位反応はいずれも非重篤であった。

いずれの集団でも、ALT 増加は主にベピロビルセン投与開始後 12 週間以内に認められ、先に又は同時に認められた HBs 抗原量低下と関連した。ALT 増加の発現割合は、On-NA コホート（13%）より Not-on-NA コホート（26%）で高かった。ALT 増加に関連する重篤な有害事象（On-NA コホート：0 例、Not-on-NA コホート：2 例）は少なく、薬剤性肝障害に該当すると考えられる事象はなかった。

血小板数は、ベピロビルセン投与期間にわたり徐々に減少したが、後観察期間にはベースラインの値に回復した。血小板減少症に関連する臨床的に重要な出血イベントは認められず、血小板数<50×10^9/L に減少した被験者はいなかった。

eGFR は、ベピロビルセン投与期間にわたり徐々に減少したが、後観察期間にはベースラインの値に回復した。eGFR の低下に伴う他の腎機能異常の指標や臨床所見は認められなかった。

補体因子 C3 及び C4 の減少はベピロビルセン投与初期に認められたが、臨床的イベントとの関連はなかった。これらの補体因子は後観察期間にはベースラインの値に回復した。

全体として、On-NA コホート及び Not-on-NA コホートで、安全性プロファイルは同様であった。ベピロビルセンで報告された有害事象の多くは、他の 2'-MOE ASO 薬剤で既に報告されている事象であった。

詳細については、m5.3.5.1, B-Clear CSR Section 7 に示す。

1.1.1.1.3. B-Together 試験

試験の標題：A Phase 2b multi-center, randomized, open-label study to assess the efficacy and safety of sequential treatment with bepirovirsen followed by pegylated interferon alpha 2a in participants with chronic hepatitis B virus (B-Together)（m5.3.5.1, B-Together CSR）

目的：主要目的は、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 2 つの異なる期間で投与し、その後 PegIFN を最大 24 週間投与した時の有効性を検討することであった。安全性の目的は、ベピロビルセン（最大 24 週間）投与後に PegIFN（最大 24 週間）を投与する Sequential 療法を実施した時の安全性プロファイルを検討することであった。

試験デザイン：本試験は、第 2b 相、多施設共同、ランダム化、非盲検試験であった。被験者を以下の 2 群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。

- 第 1 治療群：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）した後、PegIFN 180 µg を週 1 回、最大 24 週間投与する。PegIFN の投与終了後、被験者を更に 24 週間追跡する（治療期間終了後の後観察期間）。

- 第 2 治療群：ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 12 週間投与（負荷投与を含む）した後、PegIFN 180 μg を週 1 回、最大 24 週間投与する。PegIFN の投与終了後、被験者を更に 36 週間追跡する（治療期間終了後の後観察期間）。

試験期間中、被験者は NA 治療を継続した。

安全性の結果：第 1 治療群及び第 2 治療群の被験者の安全性プロファイルは同様であった。有害事象の発現割合は両治療群で同程度であり（第 1 治療群：95%、第 2 治療群：98%）、多くの有害事象は治験責任（分担）医師によって治験薬と関連ありと判断された（第 1 治療群：95%、第 2 治療群：91%）。最もよくみられた有害事象は注射部位反応であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれの治療群でも低かった（各 4%）。ベピロビルセンの投与は、その後の PegIFN 治療の安全性プロファイルに悪影響を及ぼさなかった。重篤な肝障害及び臨床的に重要な出血事象は報告されず、腎損傷及び代替補体経路の活性化に関連する血管損傷を示す報告はなかった。治療期間中に血小板数が減少する傾向がみられたものの、後観察期間にベースライン値まで回復した。PegIFN 投与期間中に発現した有害事象は、おおむね PegIFN の承認された製品情報に記載されている副作用と同様であった。

以上より、ベピロビルセンを 12 又は 24 週間投与後に PegIFN を投与した時の安全性プロファイルは同様であり、新たな又は累積的な安全性の懸念は認められなかった。

詳細については、m5.3.5.1, B-Together CSR Section 7 に示す。

1.1.1.1.4. TH-HBV-ASO-001 試験

試験の標題：A Phase 2, single-blinded, randomised, controlled multi-country study to evaluate the safety, reactogenicity, efficacy and immune response following sequential treatment with an anti-sense oligonucleotide (ASO) against chronic Hepatitis B (CHB) followed by chronic Hepatitis B targeted immunotherapy (CHB-TI) in CHB patients receiving nucleos(t)ide analogue (NA) therapy（m5.3.5.4, TH-HBV-ASO-001 CSR）

目的：安全性の主要目的は、安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象に、ベピロビルセン及び CHB-TI の Sequential 療法の安全性を評価することであった。

試験デザイン：本試験は、ベピロビルセン及び CHB-TI を Sequential 療法で初めて投与した第 2 相、単盲検、ランダム化試験である。本試験は以下の 4 群で構成された。

- 第 1 投与群：ベピロビルセン 300 mg を 24 週間投与+CHB-TI 投与（ASO24-TI）
- 第 2 投与群：ベピロビルセン 300 mg を 24 週間投与+プラセボ投与（ASO24-プラセボ）
- 第 3 投与群：ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与+CHB-TI 投与（ASO12-TI）
- 第 4 投与群：ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与+プラセボ投与（ASO12-プラセボ）

本試験は、治療期 1（すべての投与群でベピロビルセンを 12 週間又は 24 週間投与）は非盲検、治療期 2（各投与群で CHB-TI 又はプラセボを投与）は単盲検で実施した。

安全性の結果及び結論：ASO12 群及び ASO24 群にそれぞれ 87 名が無作為化され、治療期 1 でベピロビルセンを投与された。治療期 1 で報告された有害事象のほとんどは非重篤であり、ベピロビルセンの特に注目すべき有害事象のカテゴリーの事象が報告された。9 例で 13 件の重篤な有害事象が報告され、このうち 5 件は治療期 1 で、残りの 8 件は治療期 2 で報告された。また、1 例で DBL 後に 1 件の重篤な有害事象が報告された。死亡は報告されなかった。HAC の評価による DILI の基準を満たす事象は認められなかった。治療期 1 で報告された特に注目すべき有害事象の大部分は注射部位反応であった。治療期 2 では、血液学に関する特に注目すべき有害事象が 7 件報告され、ASO12-TI 群で 3 件、ASO12-プラセボ群で 1 件、ASO24-TI 群で 2 件、ASO24-プラセボ群で 1 件であった。肝疾患に関する特に注目すべき有害事象は報告されなかった。特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象に治療期 1 と治療期 2 で不均衡は認められなかった。

総じて、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

詳細については、m5.3.5.4, TH-TBV-ASO-001 試験 CSR Section 5.2 に記載した。

1.1.1.1.5. B-Assured 試験

試験の標題：A Phase 1, open-label, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics of GSK3228836 in adults with hepatic impairment and healthy matched control participants (B-Assured)（m5.3.3.3, B-Assured CSR）

目的：主要目的は、肝機能低下者と、性別、年齢、人種及び合計体重をマッチングした健康被験者を比較し、肝機能低下が血漿中ベピロビルセンの主要な PK パラメータに及ぼす影響を評価することであった。安全性の目的は、ベピロビルセン 300 mg を単回皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価することであった。

試験デザイン：本治験は、Child-Pugh 分類 B（中等度肝機能低下、Part 1）及び Child-Pugh 分類 A［軽度肝機能低下、Part 2（実施した場合）］の肝硬変を有する成人被験者並びに肝機能正常被験者（健康被験者）を対象とした、第 1 相、非ランダム化、非盲検、並行群間、単回投与試験であった。すべての被験者にベピロビルセン 300 mg を単回投与し、その後最長 50 日間 PK 検体を採取した。PK 解析の結果に基づき、本試験では Part 2 を実施しなかった。

安全性の結果：有害事象の発現割合は低く、2 つの被験者群で同程度（各 3 例）であった。最もよくみられた有害事象は、特に注目すべき有害事象（Section 1.1.2.2）の注射部位反応（中等度肝機能低下者：2 例、対照の健康被験者：3 例）に該当した。ALT 増加、血管炎及び補体活性化、並びに腎損傷に該当する有害事象は認められなかった。血小板減少症に該当する特に注目すべき有害事象として注射部位内出血が 1 例に認められた。

全体として、安全性プロファイルは 2 つの被験者群で類似していた。新たな安全性の懸念は認められなかった。

詳細については、m5.3.3.3, B-Assured CSR Section 7 に示す。

1.1.1.1.6. 205873 試験

試験の標題：A Phase 1, randomized, double-blinded, placebo controlled, parallel group study to evaluate the effect of bepirovirsen on cardiac conduction as assessed by 12-lead electrocardiogram in healthy volunteers.（m5.3.5.4, 205873 CSR）

目的：主要目的は、曝露-反応モデルを用いて Cmax 時点の健康被験者の QTcF に対するベピロビルセンの曝露量（推奨用量を上回る用量）の影響を明らかにすることであった。安全性の目的は、健康被験者にベピロビルセン（600 mg 又は 450 mg）を単回投与した時の安全性及び忍容性を評価することであった。

試験デザイン：本試験は、第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であった。被験者を以下のいずれかの投与群に 1：1 の比でランダム化した。

- ベピロビルセン（治験実施計画書改訂前は 600 mg、改訂後は 450 mg）
- プラセボ

本試験は、第 1 コホート（2 例）及び第 2 コホート（8 例）で構成され、ベピロビルセン 600 mg 又はプラセボに 1：1 の比でランダム化された。盲検下での安全性評価は各コホート後に実施され、投与から評価までの期間は 7 日以上とした。10 例中ベピロビルセン 600 mg を投与された 2 例に軽度及び中等度の全身性有害事象が発現したため、その後のすべての被験者で用量を 450 mg に減量した。残りの被験者は、ベピロビルセン 450 mg 又はプラセボに 1：1 の比でランダム化した。

安全性の結果：有害事象の発現割合及び／又は重症度はプラセボ群（1 mL×4：20%、1 mL×3：11%）と比較してベピロビルセン群（600 mg：100%、450 mg：83%）で高かった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された有害事象の発現割合も、プラセボ群（1 mL×4：0%、1 mL×3：6%）と比較してベピロビルセン群（600 mg：100%、450 mg：83%）で高かった。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が 15%［ベピロビルセン群（450 mg）5 例、ベピロビルセン群（600 mg）1 例及びプラセボ群 1 例］で報告された。ベピロビルセン群で報告された事象はすべて注射部位内出血であり、血小板減少症の PT は報告されなかった。血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用に該当する事象が 11%［ベピロビルセン群（450 mg）3 例、ベピロビルセン群（600 mg）1 例及びプラセボ群 1 例の合計 5 例］で報告された。ベピロビルセン群で報告された事象は医療機器使用部位皮膚炎、季節性アレルギー、蕁麻疹及びそう痒症であり、DIVI 基準を満たす被験者はいなかった。最も多く報告された特に注目すべき有害事象は注射部位反応であり、ベピロビルセン群のみで報告された。特に注目すべき有害事象である ALT 増加又は腎損傷に該当する事象は報告されなかった。

詳細については、m5.3.5.4, 205873 CSR Section 5.1 に示す。

1.1.1.1.7. 219239 試験

試験の標題：A Phase 1, randomized, open-label, parallel group study to evaluate the relative bioavailability of subcutaneous bepirovirsen when delivered from a vial or prefilled syringe fitted with a safety syringe device in healthy adult participants（m5.3.1.2, 219239 CSR）

目的：主要目的は、健康被験者を対象に HCP がベピロビルセンをバイアル及び PFS SSD で単回皮下投与した時の相対的バイオアベイラビリティを推定することであった。安全性の目的は、ベピロビルセン 300 mg を単回投与した時の安全性及び忍容性を投与群間で比較することであった。本試験では、PFS SSD で自己投与した時の操作性も評価した。

試験デザイン：本試験は、第 1 相、ランダム化、非盲検試験であった。被験者を以下のいずれかの投与群に 3：3：2：2 の比でランダム化した。

- 第 1 投与群：HCP がバイアルで投与
- 第 2 投与群：HCP が PFS SSD で投与
- 第 3 投与群：被験者が HCP からトレーニングを受けた後、PFS SSD で自己投与
- 第 4 投与群：被験者が HCP からトレーニングを受けず、PFS SSD で自己投与

安全性の結果：有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり（第 1 投与群：98%、第 2 投与群：88%、第 3 投与群：100%、第 4 投与群：94%）、多くの有害事象は治験薬と関連ありと判断された。いずれの投与群でも有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象の発現割合は 10%未満であった。注射部位反応に関連する有害事象が最も多く認められた。注射部位反応に関連する有害事象の発現割合及び重症度は、バイアル投与と PFS SSD 投与でおおむね同程度であった。被験者は PFS SSD で安全に自己投与することができ、HCP による投与及び被験者の自己投与（トレーニングの有無を問わない）の安全性プロファイルは同様であった。

全体として、安全性プロファイルは 4 つの投与群間で類似していた。新たな安全性の懸念は認められなかった。

詳細については、m5.3.1.2, 219239 CSR Section 5 に示す。

1.1.1.1.8. B-United 試験

試験の標題：A Phase 2b, multi-centre, randomized, partially placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety and efficacy of sequential therapy with daplusiran/tomligisiran followed by bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus on background nucleos(t)ide analogue therapy (B-United)

目的：主要目的は、NA 治療中の HBV 持続感染患者（全体集団）に daplusiran/tomligisiran（DAP/TOM）を 2 つの異なる用量で 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（負荷投与を含む）した時の FC 達成における治療効果を評価することであった。安全性の目的は、異なる用量の DAP/TOM（又はプラセボ）を 24 週間投与した後、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）した時の安全性及び忍容性を

評価する（全体集団、HBs 抗原量>3000 IU/mL の部分集団、及び HBs 抗原量≤3000 IU/mL の部分集団）ことであった。

試験デザイン：5 つの期間で構成され、2 つの治験薬［DAP/TOM（又はプラセボ）及びベピロビルセン］を使用する第 2b 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、部分プラセボ対照試験であった。

- スクリーニング（最大 60 日間）
- DAP/TOM 又はプラセボ投与期（24 週間）
- ベピロビルセン投与期（24 週間）
- NA 単独治療期（24 週間）
- NA 中止期又は NA 治療継続期（後観察期）（24 週間）

日本人被験者は、ベピロビルセン投与期間中の Week 29 から Week 48 のうち 1 回以上の来院時に治験実施医療機関において、治験責任（分担）医師又は委任された実施医療機関スタッフの医学的監督の下、ベピロビルセンの自己投与を行うことができた。治験責任（分担）医師又は委任された実施医療機関スタッフは、被験者がベピロビルセンの取扱い及び投与方法について適切なトレーニングを受けた後、自己投与を行う能力があるか評価し、能力があると判断された被験者のみが医学的監督下でベピロビルセンの自己投与を行うことができた。

本申請には、本試験の日本人被験者における自己投与時の安全性の評価のみを含めた。

安全性の結果：全体として、自己投与実施集団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。

詳細については m5.3.5.4, B-United Synoptic CSR に示す。

1.1.1.2. 安全性解析対象集団

ベピロビルセンの安全性は、HBV 持続感染患者を対象に実施した 5 つの試験データに基づき評価した（表 1）。

安全性の主要な評価は、ベースラインに安定した NA 治療を受けていた HBV 持続感染患者を対象に実施した主要な第 3 相試験の B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の被験者から得られた併合データ（Primary Safety 集団）に基づいている。B-Well 試験にはプラセボ群の設定があり、投与期間及び追跡調査期間のデータが含まれる。これらの試験は同一の試験デザインであるため（B-Well 1 試験でのみ Exit インタビューを実施したことを除く）、統合することにより、推奨投与スケジュールで投与された対象集団における安全性を包括的に評価することができる。

On-treatment Safety 集団として、第 3 相試験の投与期間中のデータに加えて、第 2 相の 3 試験（B-Clear 試験、B-Together 試験及び TH-HBV-ASO-001 試験）でベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与した群のデータを併合し、ベピロビルセンの安全性を評価した。なお、第 3 相試験とは異なり、これらの第 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。

表 1　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）。	B-Well 1 試験 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］。	B-Well 1 試験 B-Well 2 試験 B-Clear 試験 [1] B-Together 試験 TH-HBV-ASO-001 試験

1. B-Clear 試験では NA 治療を受けていない被験者も組み入れた。

本 2.7.4 では、主に Primary Safety 集団の結果を示し、全 5 試験の On-treatment Safety 集団のデータにより補完する。On-treatment Safety 集団の詳細な結果は ISS（m5.3.5.3, ISS Section 2）に示す。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。更に、On-treatment Safety 集団に含まれていない投与群（例：12 週間）で顕著な安全性イベントが発現した場合は、必要に応じて個々の CSR を参照した。

更に、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。

- 肝機能低下者におけるベピロビルセンの血漿中 PK パラメータへの影響を健康被験者と比較し評価した試験（B-Assured 試験）
- 健康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試験（219239 試験）
- 健康被験者に推奨用量を超える用量のベピロビルセンを単回投与した時の補正 QT 間隔に対する影響を評価した試験（205873 試験）

また、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 DAP/TOM 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（B-United 試験）

1.1.2.　用語の定義及び安全性評価

すべての試験の安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG、身体検査及び妊娠検査の結果に基づき評価した。

1.1.2.1. 有害事象

有害事象の発現又は悪化（初回発現が投与開始日より前の場合）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。有害事象の発現日が不明で、消失日が投与開始日以降の場合、試験治療下で発現した有害事象とみなした。有害事象が以下の条件のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・出生異常を来すもの

ALT≥3×ULN かつビリルビン≥2×ULN（直接ビリルビン＞35%）、又は ALT≥3×ULN かつ INR を測定した場合は INR＞1.5（Hy's Law 基準に基づく重度の肝障害に該当する可能性を示唆する）の事象は、すべて重篤な有害事象として報告することとした（肝機能障害又は肝硬変患者を対象とした試験を除く）。

1.1.2.2. 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（重篤又は非重篤）は、臨床的に重要である可能性があるため、慎重にモニタリング及び調査される特定の有害事象である。これらの事象には、これまでの知見に基づき既知又は予測される事象や、臨床試験中に新たに特定される事象も含まれる。

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。ただし、これらの事象がすべてベピロビルセンと関連があることを意味するものではない。因果関係を判定するために追加評価を実施した。

ベピロビルセンの臨床開発プログラムの特に注目すべき有害事象は以下のとおりであった。

- ALT 増加
- 血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用
- 血小板減少症
- 腎損傷
- 注射部位反応

特に注目すべき有害事象の設定根拠を表 2 に示す。また、重要な事象として好中球減少症が特定された。ベピロビルセンの先行した試験で好中球減少症が報告されていることを考慮し、安全性評価に用いた臨床試験では好中球減少症をモニタリングした。

表 2　特に注目すべき有害事象の設定根拠

特に注目すべき有害事象	設定根拠
ALT 増加	肝臓は ASO の集積部位であり、ASO は肝臓関連疾患の治療に使用されている。ALT 増加は、特に免疫療法実施中又は HBs 抗原の自然消失時に認められた場合、感染肝細胞の除去を伴う肝臓の免疫系の再活性化の徴候であると考えられている。治療による ALT 増加は、血中抗ウイルス作用（HBs 抗原量又は HBV DNA 量の減少）と相関することが示されている[Chang, 2014]。
血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用	炎症性及び免疫性変化は ASO のクラスエフェクトであることが認められている。サルにおいてベピロビルセンで認められた血管周囲の炎症及び補体副経路の活性化のヒトへの外挿の可能性は低いと考えられたが、安全性評価に用い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て含めた。
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作用である。報告されているほとんどの ASO 関連の血小板減少症は、投与継続に伴い血小板数が徐々に減少するものであるが、重篤な出血を伴う予測不能かつ急速な重度の血小板減少症の発症も報告されている[Benson, 2018]。
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おり、ASO の炎症誘発作用に起因すると考えられている。腎近位尿細管細胞中の ASO の集積により、時に尿細管性蛋白尿の上昇に至る場合があると考えられる（非臨床試験で報告されている）[Wu, 2022]。
注射部位反応	ベピロビルセンの先行した試験で最も多く報告された有害事象は注射部位反応であった。また、他の 2'-MOE ASO でも報告されている。

1.1.2.3.　肝機能検査値に基づく中止基準

Primary Safety 集団及び On-treatment Safety 集団に含まれるすべての試験で、被験者の安全性を確保し、肝事象の病因を評価するために、肝機能検査値に基づく中止基準及び投与期間中の追加モニタリング基準を用いた（表 3）。また、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の Week 49 から Week 72 までの試験期間中、NA 治療を中止した被験者の HBV DNA 又は ALT 増加の再発を慎重にモニタリングした（m5.3.5.1, B-Well 1 及び B-Well 2 CSR）。

表 3　試験の投与期間中の肝機能検査値のモニタリング及び中止基準

ALT 値	モニタリング計画	中止
10×ULN≤ALT<12×ULN かつ ビリルビン≤1.5×ULN かつ、入手可能な場合 INR≤1.5	週 2 回のモニタリング 追加の臨床検査	4 週間を超えて ALT≥10×ULN となった場合、治験薬の投与を永続的に中止した。
ALT≥12×ULN かつ ビリルビン≤1.5×ULN かつ、入手可能な場合 INR≤1.5	治験薬投与を中断 週 2 回のモニタリング 追加の臨床検査（未実施の場合） 治験薬の投与再開：ALT<10×ULN に回復した場合、150 mg を週 1 回皮下投与とし、300 mg への増量	以下のいずれかに該当した場合、治験薬の投与を永続的に中止した。 • 4 週間を超えて ALT≥10×ULN • 治験薬の投与再開後に ALT≥12×ULN

ALT 値	モニタリング計画	中止
	（該当する場合）についてはメディカルモニターと合意した。	
ALT≥3×ULN かつ 1.5×ULN<ビリルビン≤2×ULN（直接ビリルビン>35%） かつ、入手可能な場合 INR≤1.5	治験薬投与を中断 週 2 回のモニタリング 追加の臨床検査（未実施の場合） 治験薬の投与再開：ビリルビン<1.5×ULN に回復した場合、150 mg を週 1 回皮下投与とし、300 mg への増量（該当する場合）についてはメディカルモニターと合意した。 B-Clear 試験のみ：ベースラインに NA 治療を受けていなかった被験者については、NA 治療を開始した[1]。	治験薬の投与再開後に再度以下に該当した場合、治験薬の投与を永続的に中止した。 1.5×ULN<ビリルビン≤2×ULN（直接ビリルビン>35%）
ALT≥3×ULN かつ以下のいずれかに該当する場合： • ビリルビン>2×ULN（直接ビリルビン>35%） • 肝炎症状の発現又は悪化に関連 • かつ、入手可能な場合、INR>1.5		治験薬投与を永続的に中止した。 ALT が安定するまで週 2 回のモニタリング 追加の臨床検査（未実施の場合） B-Clear 試験のみ：ベースラインに NA 治療を受けていなかった被験者については、NA 治療を開始した[1]。

注：INR は、治験実施スケジュールの一環として、中央検査機関で定期的に検査されていなかった。ALT≥3×ULN であった場合、INR を測定し、アミノトランスフェラーゼ値が低下傾向を示し、安定、及び／又はベースライン値に回復するまで、各肝機能検査値の評価時に再度確認した。INR の結果が得られていない場合は、明記された他の評価に基づいてモニタリング／中断／中止の決定を行った。

1. その他の検査（例：HBV DNA、HBs 抗原）で B 型肝炎再燃が否定された場合は、NA 治療を中止することができた。

1.1.2.4. 薬剤性血管損傷及び補体に関連する中止基準

第 2 相試験では、DIVI の安全性モニタリング基準を、有害事象と臨床検査値の関連性にかかわらず、事前に規定した臨床検査値に基づき設定した。

バイオマーカー（C3、C4、Bb、C5a）の使用は DIVI の検出に非特異的であることが証明されたため、FDA との合意（IND122685 End of Phase 2 Type B meeting）に基づき、第 3 相試験及びその他の試験から削除した。

第 3 相試験では、血管損傷のリスクを投与中の臨床徴候及び症状の発現に基づきモニタリングした。補体活性化又は DIVI の可能性がある徴候又は症状が発現した場合、治験薬の投与を中断した。これには、鎮痛薬のみで回復しない持続性関節痛、末梢性ニューロパチー、血管炎性／紫斑性皮疹又は腎障害の徴候の新規発現等が含まれる。バイオマーカーの変化又は持続性にかかわらず、補体活性化、DIVI、血管炎又は自己免疫疾患の臨床的後遺症が疑われる場合は、治験薬の投与を永続的に中止した。血管損傷が疑われる場合は、その診断を裏付けるために追加検査を実施した（m 5.3.5.1, B-Well 1 及び B-Well 2 CSR）。

1.1.2.5. 血液学的検査に関連する中止基準

第 3 相試験で血小板のモニタリング基準が一部変更された。重要な変更点の一つは、血小板数の中央検査機関での測定が、第 2 相試験の週 1 回実施から第 3 相試験では 2 週に 1 回に変更されたことである。第 2 相及び第 3 相試験のいずれも、実施医療機関では血小板数を週 1 回測定した。第 3 相試験で遵守されている標準的な血液学的モニタリング及び中止基準を表 4 に要約する。

表 4 第 3 相試験の血液学的検査に関連するモニタリング及び中止基準

血小板数[1] (/mm³ 又は×10⁹/L)	モニタリング頻度	措置
≥100×10⁹/L	2 週に 1 回（中央検査機関） 週 1 回（実施医療機関）	治験薬の投与を継続した。 治験責任（分担）医師は、週 1 回投与を行う前に血小板数（以前の測定時のデータ）を確認し、被験者への投与可否を臨床的に判断した。ある測定時から次の測定時までに血小板数が 30%以上減少した場合、100×10⁹/L 超であっても、治験責任（分担）医師は投与前に実施医療機関で血小板数を測定し、投与前に結果を確認することとした。
75×10⁹/L～<100×10⁹/L	週 1 回（中央検査機関及び実施医療機関）、投与前に実施医療機関で血小板数を測定して結果を入手した。	治験薬の投与を中断した。 血小板数が 100×10⁹/L 以上となった場合は治験薬の投与を再開した。
≥50×10⁹/L～<75×10⁹/L	3 回連続して 75×10⁹/L 以上になるまで 2～3 日に 1 回（中央検査機関及び実施医療機関）、その後 100×10⁹/L 以上になるまで週 1 回モニタリングした。 抗血小板抗体を評価した。	治験薬の投与を中断した。血小板数が 100×10⁹/L 以上となった場合は治験薬の投与を再開した。 抗血小板抗体が陽性の場合（50×10⁹/L≤血小板数<75×10⁹/L の場合、評価が必要）、治験薬の投与を永続的に中止した。
<50×10⁹/L	25×10⁹/L 超になるまで毎日（中央検査機関及び実施医療機関）、3 回連続して 75×10⁹/L 超になるまで 2～3 日に 1 回モニタリングし、その後 100×10⁹/L 超になるまで週 1 回、モニタリングした。 抗血小板抗体を評価した。	治験薬の投与を永続的に中止した。グルココルチコイド投与が推奨され（グルココルチコイド投与が医学的禁忌の被験者を除く）、更に抗血小板薬、NSAID 又は抗凝固薬を使用している場合は中止した。

1. 実施医療機関と中央検査機関の血小板値の間に投与量の決定に影響を及ぼすような相違がある場合、最も保守的な推定値（前週に記録された値を含む）を用いて、用量調節の必要性を検討した。必要に応じて、投与前に実施医療機関で追加の血小板数測定を行った。

1.1.2.6. 薬剤性腎障害に関連する（腎関連）中止基準

第 2 相試験に関する IDMC からのフィードバックに基づき、第 3 相試験における尿検査及び血清クレアチニンの評価、並びに薬剤性腎障害に関連する（腎関連）中止基準を以下のように変更した。

評価スケジュール：尿検査及び血清クレアチニンの評価は、第 2 相試験では週 1 回実施していたのに対し、第 3 相試験では 2 週に 1 回実施した。

モニタリング基準：uACR の閾値を第 2 相試験の uACR≥0.03 mg/mg（≥30 mg/g）から第 3 相試験では uACR>0.3 mg/mg（>300 mg/g）に引き上げた。血清クレアチニンをモニタリング基準から削除した。第 3 相試験では、eGFR のベースラインからの緩徐かつ持続的な低下が確認された場合、メディカルモニターと協議することを追加した。

治験薬の投与中断又は中止の基準：eGFR の投与中断の基準を、第 2 相試験では 1 回でもベースラインから>25%低下した場合であったが、第 3 相試験では 2 週間以上連続してベースラインから>30%低下した場合に引き上げた。そのため、第 3 相試験では、被験者に以下のいずれかが発現した場合、治験薬の投与を中断した。

- uACR≥0.5 mg/mg（500 mg/g）
- eGFR が 2 週間以上連続して投与前の範囲（スクリーニング時及びベースラインの値の平均と定義）から>30%低下した場合は、蛋白尿／血尿の所見の有無にかかわらず、治験薬投与を中断し、メディカルモニターと協議し、原因について更に評価した。
- uACR≥2 mg/mg（2000 mg/g）、臨床的に必要であれば、更に急性糸球体腎炎の評価を行った。

急性糸球体腎炎が確認された又はその可能性が高い（すなわち、生検が実施できない場合、急速進行性糸球体腎炎の臨床的定義に該当する）場合、治験薬の投与を永続的に中止した。

1.1.3. 外部委員会

安全性データをモニタリングするため、臨床開発プログラム中に IDMC 及び HAC の 2 つの委員会を設置した。

独立データモニタリング委員会（IDMC）：

IDMC は、臨床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、並びに試験の科学的妥当性を確保するため、第 2 相及び第 3 相試験のデータの評価を監督するために設置された。少なくとも医師 2 名及び統計家 1 名で構成された。本委員会は、定期的に開催し、試験の治療レジメンのベネフィット・リスクを評価し、試験参加中及び今後登録される被験者の安全性に関する勧告を行った。また、委員会のメンバーは DIVI が疑われる症例の評価及び判定も行った。

肝判定委員会（HAC）：

HAC は、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の開始前に FDA によって示された勧告[FDA, 2022]に従って設置された。本委員会の責務は、判定対象となる肝事象について、最も可能性の高い原因を随時専門的に評価することであった。HAC は、肝臓学の専門家であり、HBV 持続感染の治療経験があり、過去の DILI 評価に参加したメンバーで構成された。

以下の症例を判定の対象とした。

- 肝機能検査値の変化に関連する重篤な有害事象（Hy's Law に該当する可能性がある場合を含む）

- 治験実施計画書に規定された肝事象の安全性モニタリング基準に基づき、被験者が治験薬投与の中止基準に該当した場合（有害事象との関連の有無を問わない）
- 治験依頼者による判定を必要とする可能性がある肝機能検査値の変化に関連するその他の症例

1.1.4. 統計解析

全般的に、ベースラインの定義、治療期の定義、曝露量で調整した発現率の算出、欠測データの取扱い等のデータの取扱い方法は、各試験の SAP の記載内容のとおりであった。安全性データの併合解析計画については PDAP に示す（m5.3.5.3, PDAP Section 9.2）。

1.1.4.1. 曝露状況

ベピロビルセン及びプラセボの週当たりの注射量（mL/week）を Week 1、Week 2 及び Week 3～24 で要約した。治験薬投与期間（日）を全投与期間（Week 1～24）について要約した。10 パーセンタイル及び 90 パーセンタイルの統計量を含め、投与期間全体（Week 1～24）のベピロビルセンの累積用量（mg）を要約した。

1.1.4.2. 有害事象

Primary Safety 集団の解析では、ベピロビルセン群とプラセボ群を比較した。On-treatment Safety 集団の解析に含めたすべての試験からプラセボのデータが得られたわけではなかったため、On-treatment Safety 集団ではプラセボ群との比較は行わなかった。

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

On-treatment Safety 集団の解析については、必要に応じて以下の試験期別に結果を示す。

- Week 1～12
- Week 13～24
- 全体（Week 1～24）

すべての有害事象、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。すべての事象を、投与期間内の各期間、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された有害事象（治験薬と関連のある有害事象）、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象、重症度及び死亡に分類した。更に、特に注目すべき有害事象を被験者あたりの事象数、重篤度、転帰及び講じられた措置別に要約した。また、注射部位反応を 4 週間毎に要約し、人種（高レベルカテゴリー）及び民族別に示した。TE-ADA の陽性及び陰性の被験者を、全体的な有害事象及び特定の特に注目すべき有害事象のカテゴリーについて評価した。

なお、日本人集団の安全性の解析では試験期間全体を Week1～96 として評価した。

1.1.4.3. 臨床検査値

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査パラメータのベースラインからの変化量の要約統計量を示した。Division of AIDS grading system Version 2.1[National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2017]により Grade 分類可能な臨床検査について、ベースライン後の臨床検査値異常及びベースラインからの Grade 上昇を示した。Grade 分類不能の臨床検査については、ベースライン後に基準範囲外となった臨床検査値を要約した。また、臨床検査値のベースラインからベースライン後の最大値への推移をシフトテーブルで Grade 別に作成した。

1.2. 全般的な曝露状況

Primary Safety 集団にはベピロビルセン群 1223 例及びプラセボ群 611 例が含まれた（m5.3.5.3, ISS Table 1.1001）。Enrolled 集団のうち、107 例（9%）がベピロビルセンの投与を中止し（理由を問わない）、1113 例（91%）が 24 週間のベピロビルセンの投与を完了した（m5.3.5.3, ISS Table 1.1003）。なお、B-Well 1 試験では 31 例が治験実施計画書に規定した治験薬の中止基準に該当したと報告されたが、実際に治験実施計画書に規定された治験薬の中止基準に該当した被験者は 11 例のみであった。20 例の不一致は、Week 24 で治験薬の中断基準に該当した事象が継続中であった被験者又は Week 24 に事象が発現した被験者のデータ入力に基づいて生じた。詳細は m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Section 8 を参照のこと。

On-treatment Safety 集団にはベピロビルセン群 1503 例が含まれた（m5.3.5.3, ISS Table 1.4001）。合計で 141 例（9%）がベピロビルセンの投与を中止し（理由を問わない）、1362 例（91%）が 24 週間のベピロビルセンの投与を完了した（m5.3.5.3, ISS Table 1.4003）。

Primary Safety 集団では Week 1～24 の治験薬の平均投与期間及び 1 週間あたりの平均投与量は、両投与群間で同様であった（表 5）。

試験期間全体を通して、治験薬の投薬遵守状況は両投与群間で同様であった。予定された治験薬投与の 80%以上を完了した被験者の割合は、ベピロビルセン群で 89%（1080 例）、プラセボ群で 93%（569 例）であった。治験薬の投薬遵守割合の平均値は、ベピロビルセン群で 92.1%及びプラセボ群で 94.7%であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.1009）。

表 5　治験薬の曝露状況（Primary Safety 集団）

Week		Pooled Phase III Studies (202009 and 219288)	
		Placebo (N=611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)
Weekly Injected Volume (mL/wk)[1]			
Week 1	n	611	1223
	Mean	4.0	4.0
	SD	0.24	0.30
	Median	4.0	4.0
	Min.	2	2
	Max.	4	4
Week 2	n	606	1197
	Mean	4.0	4.0
	SD	0.25	0.29
	Median	4.0	4.0
	Min.	2	2
	Max.	4	4
Week 3-24	n	603	1198
	Mean	2.0	1.9
	SD	0.13	0.29
	Median	2.0	2.0
	Min.	0	0
	Max.	2	2
Time on study drug (days)[2]			
Overall (Week 1-24)	n	611	1223
	Mean	154.4	153.6
	SD	29.05	31.87
	Median	162.0	162.0
	Min.	1	1
	Max.	169	173
Cumulative dose (mg)			
Overall (Week 1-24)	n	611	1223
	Mean	0.0	7167.7
	SD	0.00	1522.08
	Median	0.0	7800.0
	Min.	0	300
	Max.	0	7800
	p10, p90	0, 0	6000, 7800

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3001
Note: Administered dose details are reported as collected on the Administered Dosing eCRF.
Planned dose = 2x1 mL syringe of 150 mg/mL bepirovirsen or matching placebo.
1. Weekly injected volume is the cumulative actual injected volume divided by the total number of actual treatment weeks.
2. The time on study drug does not exclude dose interruptions.
p10 = 10th percentile, p90 =90th percentile.

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験では、安定した NA 治療を受けており HBV DNA が抑制されている、肝硬変のない HBV 持続感染患者を組み入れた。Primary Safety 集団の人口統計学

2.7.4. 臨床的安全性

的特性は、ベピロビルセン群とプラセボ群で均衡がとれていた（表 6、m5.3.5.3, ISS Table 1.1010）。被験者の大多数は以下のとおりであった。

- 男性
- 64 歳以下
- アジア人
- B 型肝炎の感染歴が 20 年以上
- HBe 抗原陰性
- ベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL
- ベースラインの ALT≤ULN
- ベースラインの eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2

表 6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（Primary Safety 集団）

	Placebo (N=611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)
Sex, n (%)		
n	611	1223
F	185 (30)	348 (28)
M	426 (70)	875 (72)
Age (YEARS) at Informed Consent[1]		
n	611	1223
Mean	49.2	49.5
SD	10.94	11.19
Median	49.0	49.0
Min.	22	21
Max.	79	87
Ethnicity, n (%)		
n	611	1223
Hispanic OR Latino	44 (7)	109 (9)
Not Hispanic OR Latino	558 (91)	1101 (90)
Not Reported		
Unknown		
High Level Race, n (%)		
n	611	1223
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE		
ASIAN, n (%)	422 (69)	827 (68)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	29 (5)	56 (5)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER		
WHITE	155 (25)	317 (26)
MULTIPLE		
BMI (kg/m^2) at Baseline		
n	610	1222
Mean	24.89	24.87
SD	4.177	3.968
Median	24.28	24.45

2.7.4. 臨床的安全性

	Placebo (N=611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)
Min.	16.9	16.6
Max.	53.5	48.8
Baseline ALT (IU/L), n (%)		
n	611	1223
≤ULN	556 (91)	1133 (93)
>ULN	55 (9)	90 (7)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2), n (%)		
n	611	1223
<60	0	1 (<1)
≥60 to <90	126 (21)	268 (22)
≥90	485 (79)	954 (78)
Time On Current NA (YEARS), n (%)		
n	611	1223
<3	210 (34)	435 (36)
≥3	401 (66)	788 (64)
Duration of Hep B Infection (YEARS), n (%)		
n	610	1220
<5	61 (10)	139 (11)
≥5 - <10	83 (14)	195 (16)
≥10 - <20	213 (35)	380 (31)
≥20	253 (41)	506 (41)
Baseline HBeAg, n (%)		
n	611	1223
Positive	53 (9)	99 (8)
Negative	558 (91)	1124 (92)
Hypertension at Baseline, n (%)		
n	611	1223
Yes	125 (20)	239 (20)
No	486 (80)	984 (80)
Diabetes at Baseline, n (%)		
n	611	1223
Yes	33 (5)	67 (5)
No	578 (95)	1156 (95)
Platelets (10^9/L) at Baseline		
n	608	1222
Mean	236.3	232.7
SD	59.18	55.42
Median	229.0	227.0
Min.	108	113
Max.	481	601

Source: m5.3.5.3, ISS Table 1.1010
1. Age is imputed when full date of birth is not provided.
Note: eGFR baseline is based on the average of all pre-dose assessments. Therefore eligible participants with eGFR >60 mL/min/1.73m^2 at screening might have lower values at Day 1, resulting in baseline eGFR <60 mL/min/1.73m^2.

1.3.2. ベースラインのB型肝炎の疾患特性

Enrolled集団のベースラインのB型肝炎の疾患特性（HBV genotype）は、ベピロビルセン群とプラセボ群で均衡がとれていた（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 1.09、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 1.09）。

1.3.3. 核酸アナログ製剤及びインターフェロン製剤

両投与群で最も多く使用されたNA治療はエンテカビル、TDF及びTAFであった（m5.3.5.3, ISS Table 1.1006）。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 有害事象の概要

有害事象の概要を 表 7 に示す。

Primary Safety集団の試験期間全体（Week 1からWeek 72）の有害事象の概要を以下に示す。

- 有害事象の発現割合は、プラセボ群［73%（444/611例）］と比較してベピロビルセン群［91%（1109/1223例）］で高かった。
- 両投与群の大部分の有害事象の重症度はGrade 1又はGrade 2であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3005）。
- 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%）で高く（表 7）、最も多く報告された治験薬と関連のある有害事象は特に注目すべき有害事象に該当した（m5.3.5.3, ISS Table 3.3007）。
- 治験薬の投与中止、減量、投与中断又は投与遅延に至った有害事象の発現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（表 7）。
- 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった（表 7）。ベピロビルセン群では、免疫介在性肝障害、肝機能異常及び肺の悪性新生物の重篤な有害事象（PT）がそれぞれ3例以上に認められた。その他の重篤な有害事象（PT）はいずれも2例以下の報告であった（表 10）。
- 死亡に至った重篤な有害事象が2件報告された（m5.3.5.3, ISS Table 3.3002）。これらの死亡に至った重篤な有害事象はいずれもベピロビルセン群の被験者に発現したが、治験責任（分担）医師及びGSKによって治験薬又は治験参加と関連なしと判断された。更に、治験薬の投与中止に至った、治験薬と関連のない死亡に至った重篤な有害事象がベピロビルセン群の1例に報告された。死亡は被験者が試験を中止した後に報告された。これらの事象のNarrativeは各試験のCSRに含めた（Section 2.2）。

ベピロビルセン群では、二重盲検投与期の有害事象の発現割合はそれ以降の試験期間と比較して高かった。Week 1からWeek 12の有害事象の発現割合が最も高く、その後減少した（m5.3.5.3, ISS Table 3.3002）。

2.7.4. 臨床的安全性

On-treatment Safety 集団の有害事象のプロファイルは、特に言及しない限り、Primary Safety 集団の Week 1 から Week 24 の有害事象のプロファイルと一致していた（m5.3.5.3, ISS Table 3.3002、Table 3.4002）。本 2.7.4 の Section 2 から Section 4 では、特に言及しない限り Primary Safety 集団の結果を示す。

表 7　有害事象の概要（Primary Safety 集団）

	Overall (Week 1-72)		Week 1-24	
	Placebo (N = 611)	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**
Number of participants, n	611	1223	611	1223
Any AE, n (%)	444 (73)	1109 (91)	399 (65)	1087 (89)
AEs related to study treatment	215 (35)	982 (80)	215 (35)	981 (80)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	2 (<1)	41 (3)	2 (<1)	41 (3)
AEs leading to dose reduction	0	24 (2)	0	24 (2)
AEs leading to dose interruption/delay	13 (2)	193 (16)	13 (2)	193 (16)
Grade ≥3 AEs, n (%)	35 (6)	231 (19)	16 (3)	197 (16)
Any SAE, n (%)	25 (4)	88 (7)	8 (1)	48 (4)
SAEs related to study treatment	0	24 (2)	0	23 (2)
Fatal SAEs[1]	0	2 (<1)	0	1 (<1)
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3002 and Table 3.3005
Note: Percentages are calculated based on the row number of participants (n).
1. An additional fatal unrelated SAE, leading to treatment withdrawal, was reported in the bepirovirsen group. The death was reported after the participant had withdrawn from the study and does not appear in m5.3.5.3, ISS Table 3.3002.

2.1.2.　比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1.　有害事象の発現割合

試験期間全体で最も多く報告された SOC は、ベピロビルセン群の一般・全身障害および投与部位の状態及びプラセボ群の感染症および寄生虫症であり（m5.3.5.3, ISS Table 3.3004）、これは主にベピロビルセン群で最も発現割合の高かった有害事象である注射部位紅斑、注射部位疼痛及び ALT 増加によるものであった（表 8）。

両投与群で有害事象の発現割合が最も高かったのは二重盲検投与期であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3004）。

二重盲検投与期のベピロビルセン群の有害事象の発現状況を以下に示す。

- 有害事象のうち最も多く報告された SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態であり、これは主に注射部位紅斑及び注射部位疼痛によるものであった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3004）。
- 発現割合が高かった PT は、特に注目すべき有害事象に該当する事象であった。

ベピロビルセン群で Week 1 から Week 12 の発現割合が Week 13 から Week 24 の発現割合より高かった有害事象は特に注目すべき有害事象である 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並びに注射部位反応に該当する事象であった（表

9、表 13、表 16、表 19、表 27）。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、Week 1 から Week 12 と Week 13 から Week 24 で同程度であった（表 22）。

特に注目すべき有害事象については Section 2.1.5.3 に記載した。

表 8　試験期間全体でよくみられた有害事象（いずれかの群で 1%以上）（Primary Safety 集団）

Preferred Term	Overall (Week 1-72)	
	Placebo (N=611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)
Number of participants (n)	611	1223
ANY EVENT, n (%)	397 (65)	1065 (87)
注射部位紅斑	12 (2)	384 (31)
注射部位疼痛	32 (5)	277 (23)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (4)	276 (23)
発熱	23 (4)	248 (20)
注射部位そう痒感	9 (1)	224 (18)
上気道感染	92 (15)	197 (16)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (2)	188 (15)
血小板数減少	7 (1)	187 (15)
頭痛	75 (12)	183 (15)
注射部位内出血	28 (5)	176 (14)
疲労	31 (5)	121 (10)
上咽頭炎	67 (11)	112 (9)
注射部位変色	3 (<1)	107 (9)
血小板減少症	10 (2)	101 (8)
筋肉痛	23 (4)	99 (8)
注射部位腫脹	2 (<1)	93 (8)
咳嗽	30 (5)	78 (6)
注射部位反応	2 (<1)	77 (6)
関節痛	25 (4)	73 (6)
糸球体濾過率減少	16 (3)	68 (6)
そう痒症	15 (2)	67 (5)
尿中蛋白陽性	21 (3)	63 (5)
紅斑	4 (<1)	63 (5)
背部痛	33 (5)	60 (5)
無力症	7 (1)	60 (5)
インフルエンザ	21 (3)	59 (5)
下痢	29 (5)	58 (5)
注射部位出血	7 (1)	58 (5)
浮動性めまい	22 (4)	57 (5)
ＣＯＶＩＤ－１９	27 (4)	54 (4)
インフルエンザ様疾患	13 (2)	54 (4)
悪心	12 (2)	48 (4)
注射部位血腫	8 (1)	46 (4)
発疹	8 (1)	46 (4)

2.7.4. 臨床的安全性

Preferred Term	Overall (Week 1-72)	
	Placebo (N=611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)
腎クレアチニン・クリアランス減少	6 (<1)	46 (4)
注射部位発疹	2 (<1)	46 (4)
口腔咽頭痛	15 (2)	42 (3)
高血圧	11 (2)	42 (3)
注射部位硬結	4 (<1)	43 (4)
尿路感染	26 (4)	39 (3)
挫傷	7 (1)	39 (3)
白血球数減少	4 (<1)	39 (3)
四肢痛	8 (1)	37 (3)
血中免疫グロブリンM増加	0	36 (3)
蛋白尿	12 (2)	35 (3)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	7 (1)	35 (3)
嘔吐	8 (1)	34 (3)
上腹部痛	9 (1)	32 (3)
倦怠感	9 (1)	32 (3)
尿中クレアチニン増加	11 (2)	31 (3)
好中球数減少	4 (<1)	31 (3)
悪寒	3 (<1)	30 (2)
不眠症	11 (2)	29 (2)
胃食道逆流性疾患	10 (2)	29 (2)
鼻漏	12 (2)	28 (2)
血尿	9 (1)	28 (2)
尿中アルブミン陽性	4 (<1)	27 (2)
胃腸炎	4 (<1)	27 (2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (<1)	26 (2)
蕁麻疹	4 (<1)	25 (2)
疼痛	5 (<1)	24 (2)
腹痛	19 (3)	23 (2)
食欲減退	5 (<1)	23 (2)
消化不良	8 (1)	22 (2)
脂肪肝	5 (<1)	22 (2)
便秘	7 (1)	21 (2)
血中カルシウム減少	6 (<1)	21 (2)
腹部膨満	8 (1)	20 (2)
貧血	5 (<1)	20 (2)
血中ブドウ糖増加	4 (<1)	18 (1)
好中球減少症	3 (<1)	18 (1)
胸部不快感	4 (<1)	17 (1)
血中クレアチニン増加	1 (<1)	17 (1)
気管支炎	10 (2)	16 (1)
感覚鈍麻	4 (<1)	16 (1)
気道感染	4 (<1)	16 (1)
白血球減少症	3 (<1)	16 (1)
回転性めまい	3 (<1)	16 (1)

Preferred Term	Overall (Week 1-72)	
	Placebo (N=611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)
注射部位浮腫	1 (<1)	16 (1)
鼻炎	6 (<1)	15 (1)
尿中クレアチニン減少	2 (<1)	15 (1)
注射部位斑	1 (<1)	15 (1)
肝機能異常	0	15 (1)
注射部位知覚低下	0	15 (1)
湿疹	7 (1)	14 (1)
尿中ブドウ糖陽性	6 (<1)	14 (1)
季節性アレルギー	4 (<1)	14 (1)
肝機能検査異常	3 (<1)	14 (1)
動悸	3 (<1)	14 (1)
アレルギー性鼻炎	11 (2)	13 (1)
結膜炎	9 (1)	13 (1)
胃炎	7 (1)	13 (1)
痔核	7 (1)	13 (1)
咽頭炎	7 (1)	13 (1)
腎結石症	6 (<1)	13 (1)
齲歯	5 (<1)	13 (1)
低カリウム血症	2 (<1)	13 (1)
帯状疱疹	1 (<1)	13 (1)
排尿困難	7 (1)	12 (<1)
歯痛	9 (1)	10 (<1)
胸痛	7 (1)	10 (<1)
皮膚炎	7 (1)	6 (<1)
四肢損傷	9 (1)	4 (<1)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3006
Note: Percentages are calculated based on the row number of participants (n).
MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

表 9　Week 1 から Week 12 及び Week 13 から Week 24 でよくみられた有害事象（いずれかの群で 1%以上）（Primary Safety 集団）

Preferred Term	Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Number of participants (n)	611	1223	586	1189
ANY EVENT, n(%)	302 (49)	989 (81)	222 (38)	729 (61)
注射部位紅斑	9 (1)	340 (28)	4 (<1)	150 (13)
注射部位疼痛	28 (5)	257 (21)	10 (2)	93 (8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (2)	260 (21)	8 (1)	46 (4)
発熱	13 (2)	216 (18)	6 (1)	31 (3)
頭痛	59 (10)	146 (12)	22 (4)	48 (4)
注射部位そう痒感	9 (1)	183 (15)	1 (<1)	88 (7)

2.7.4. 臨床的安全性

Preferred Term	Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (<1)	174 (14)	5 (<1)	28 (2)
注射部位内出血	19 (3)	154 (13)	15 (3)	79 (7)
上気道感染	38 (6)	85 (7)	44 (8)	87 (7)
疲労	26 (4)	95 (8)	6 (1)	26 (2)
血小板数減少	4 (<1)	99 (8)	1 (<1)	123 (10)
筋肉痛	13 (2)	83 (7)	6 (1)	16 (1)
注射部位腫脹	2 (<1)	81 (7)	0	29 (2)
上咽頭炎	25 (4)	45 (4)	27 (5)	33 (3)
注射部位変色	3 (<1)	60 (5)	1 (<1)	42 (4)
血小板減少症	8 (1)	55 (4)	2 (<1)	62 (5)
注射部位反応	2 (<1)	59 (5)	0	26 (2)
糸球体濾過率減少	11 (2)	49 (4)	6 (1)	40 (3)
紅斑	2 (<1)	57 (5)	1 (<1)	8 (<1)
浮動性めまい	18 (3)	37 (3)	7 (1)	7 (<1)
そう痒症	11 (2)	41 (3)	1 (<1)	20 (2)
無力症	4 (<1)	47 (4)	1 (<1)	14 (1)
インフルエンザ様疾患	7 (1)	43 (4)	3 (<1)	6 (<1)
関節痛	13 (2)	36 (3)	7 (1)	15 (1)
咳嗽	14 (2)	34 (3)	11 (2)	21 (2)
下痢	20 (3)	28 (2)	9 (2)	20 (2)
注射部位出血	4 (<1)	44 (4)	3 (<1)	26 (2)
注射部位血腫	5 (<1)	40 (3)	5 (<1)	19 (2)
悪心	7 (1)	36 (3)	3 (<1)	8 (<1)
背部痛	11 (2)	29 (2)	12 (2)	15 (1)
注射部位発疹	1 (<1)	39 (3)	1 (<1)	12 (1)
注射部位硬結	1 (<1)	34 (3)	4 (<1)	17 (1)
尿中蛋白陽性	6 (<1)	29 (2)	18 (3)	38 (3)
発疹	5 (<1)	30 (2)	0	11 (<1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	3 (<1)	31 (3)	5 (<1)	30 (3)
血中免疫グロブリンM増加	0	33 (3)	0	2 (<1)
悪寒	3 (<1)	29 (2)	1 (<1)	1 (<1)
挫傷	3 (<1)	29 (2)	2 (<1)	9 (<1)
尿路感染	10 (2)	22 (2)	9 (2)	14 (1)
倦怠感	6 (<1)	24 (2)	1 (<1)	6 (<1)
口腔咽頭痛	8 (1)	22 (2)	6 (1)	15 (1)
高血圧	5 (<1)	24 (2)	4 (<1)	4 (<1)
インフルエンザ	8 (1)	21 (2)	6 (1)	18 (2)
四肢痛	5 (<1)	24 (2)	2 (<1)	10 (<1)
血尿	7 (1)	21 (2)	7 (1)	9 (<1)
嘔吐	5 (<1)	20 (2)	2 (<1)	7 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (<1)	21 (2)	1 (<1)	8 (<1)
疼痛	3 (<1)	20 (2)	2 (<1)	3 (<1)

Preferred Term	Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
白血球数減少	2 (<1)	21 (2)	0	29 (2)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (<1)	18 (1)	6 (1)	17 (1)
不眠症	5 (<1)	17 (1)	4 (<1)	3 (<1)
鼻漏	5 (<1)	17 (1)	3 (<1)	8 (<1)
食欲減退	3 (<1)	18 (1)	2 (<1)	2 (<1)
好中球数減少	2 (<1)	19 (2)	0	24 (2)
尿中クレアチニン増加	6 (<1)	14 (1)	5 (<1)	15 (1)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	5 (<1)	15 (1)	4 (<1)	18 (2)
消化不良	2 (<1)	17 (1)	4 (<1)	2 (<1)
上腹部痛	3 (<1)	15 (1)	0	4 (<1)
尿中アルブミン陽性	2 (<1)	16 (1)	2 (<1)	18 (2)
蛋白尿	6 (<1)	12 (<1)	11 (2)	23 (2)
胸部不快感	3 (<1)	14 (1)	1 (<1)	3 (<1)
腹痛	10 (2)	6 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
蕁麻疹	2 (<1)	14 (1)	0	6 (<1)
肝機能異常	0	15 (1)	0	0
注射部位浮腫	1 (<1)	13 (1)	0	9 (<1)
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	12 (<1)	2 (<1)	12 (1)
アレルギー性鼻炎	7 (1)	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
血中カルシウム減少	2 (<1%)	8 (<1%)	6 (1)	13 (1)
白血球減少症	2 (<1)	6 (<1)	1 (<1)	13 (1)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3006
Note: Percentages are calculated based on the row number of participants (n).
MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

2.1.2.2. 重症度別の有害事象

試験期間全体の重症度別の有害事象の発現状況を以下に示す。

- 両投与群の被験者に発現した有害事象の大部分は Grade 1 又は Grade 2 であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3005）。
- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、プラセボ群［6%（35/611 例）］と比較してベピロビルセン群［19%（231/1223 例）］で高かった。

二重盲検投与期のベピロビルセン群の有害事象の発現状況を以下に示す。

- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、それ以降の試験期間と比較して高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3005）。
- 最も多く報告された Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加及び AST 増加であった。
- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、Week 13 から Week 24［4%（44/1189 例）］と比較して Week 1 から Week 12［13%（162/1223 例）］で高かった。

一部の事象（臨床検査値の異常等）に対する有害事象の重症度の Grade 分類は、治験責任（分担）医師による臨床的な重症度評価ではなく、DAIDS の Grade 分類を用いて評価した（Section 2.1.5.3）。

2.1.2.3. 治験薬と関連のある有害事象

試験期間全体の治験薬と関連のある有害事象の発現状況を以下に示す。

- ベピロビルセン群の被験者の大部分［ベピロビルセン群 80%（982/1223 例）、プラセボ群 35%（215/611 例）］に、治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上報告された（m5.3.5.3, ISS Table 3.3007）。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった。
- Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、プラセボ群［<1%（3/611 例）］と比較してベピロビルセン群［13%（158/1223 例）］で高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3008）。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、Week 37 以降では両投与群ともに<5%であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3007）。

二重盲検投与期のベピロビルセン群の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、その後の試験期間と比較して高かった。ベピロビルセン群で最も多く報告された治験薬と関連のある有害事象は注射部位紅斑、注射部位疼痛及び ALT 増加であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3007）。

2.1.3. 死亡

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（m5.3.5.3, ISS Table 3.3002）。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 により治験薬又は治験参加と関連なしと判断された（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Narrative Appendix）。

- B-Well 1 試験のベピロビルセン群の [redacted] 歳[redacted]性被験者が、直近の治験薬投与から 10 ヵ月超経過後に溺水が報告され、その後[redacted]で死亡した（m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR Section 5.2.3）。
- B-Well 2 試験のベピロビルセン群の [redacted] 歳[redacted]性被験者が、治験薬の初回投与から 25 日後、治験薬の最終投与から 5 日後に、大動脈解離破裂による心膜出血により[redacted]で死亡した。既往歴に心血管リスク因子の報告はなかったが、剖検の所見では重大な冠動脈疾患のエビデンスが示された（m 5.3.5.1, B-Well 2 CSR Section 5.2.3）。

B Well-1 試験のベピロビルセン群の被験者で治験参加から約 17 週間後に膵臓新生物の重篤な有害事象が報告され、投与中止に至った。この重篤な有害事象は死亡に至った有害事象であるが、被験者が試験を中止した後に死亡が報告されたため、m5.3.5.3, ISS Table 3.3002、

Table 3.3016 及び Table 3.3017 には提示されていない（m5.3.5.3 B-Well CSR Narrative Appendix、listing 1）。

On-treatment Safety 集団では、更なる死亡は報告されなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.4016）。

2.1.4. その他の重篤な有害事象

試験期間全体の重篤な有害事象の発現状況を以下に示す。

- 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高く（表 10）、発現割合の差は Week 1 から Week 12 で高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3013）。
- 治験薬と関連のある死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった（Section 2.1.3）。
- ベピロビルセン群では、免疫介在性肝障害（4 例）及び肝機能異常（3 例）を除き、治験薬と関連のあるほとんどの重篤な有害事象は 1 例で報告された（表 11）。
- ベピロビルセン群では、重篤な有害事象の大部分（62/88 例）は Grade 3 以上であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3015）。

これらの事象の Narrative は各試験の CSR に含めた（Section 2.2）。

表 10　重篤な有害事象（Primary Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Number of participants (n)	611	1223	611	1223	586	1189
ANY EVENT, n (%)	25 (4)	88 (7)	4 (<1)	34 (3)	5 (<1)	14 (1)
血管障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血管炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (<1)	12 (<1)	0	1 (<1)	0	3 (<1)
結腸癌	0	1 (<1)	0	0	0	0
濾胞性リンパ腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
胃腸管腺腫	0	1 (<1)	0	0	0	0
乳房外パジェット病	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胆管腺腫	0	1 (<1)	0	0	0	0
前立腺新生物	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肺の悪性新生物	1 (<1)	3 (<1)	0	0	0	0
消化管間質性腫瘍	1 (<1)	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (<1)	0	0	0	0	0
脳室上衣細胞腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
膵新生物	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
前立腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	0
肝癌	0	1 (<1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	4 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮頚部上皮異形成	0	2 (<1)	0	0	0	0
乳房障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮内膜増殖症	0	1 (<1)	0	0	0	0
精神障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
自殺企図	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0

2.7.4. 臨床的安全性

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
血液およびリンパ系障害	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血小板減少症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	3 (<1)	0	1 (<1)	0	0
冠動脈硬化症	0	1 (<1)	0	0	0	0
冠動脈疾患	1 (<1)	0	0	0	0	0
頻脈	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
耳および迷路障害	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
内リンパ水腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (<1)	0	0	0	0
眼障害	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
網膜上膜	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
白内障	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
視神経萎縮	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肝胆道系障害	0	13 (1)	0	8 (<1)	0	0
急性胆嚢炎	0	1 (<1)	0	0	0	0
胆管結石	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肝機能異常	0	3 (<1)	0	3 (<1)	0	0
薬物性肝障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
胆嚢炎	0	2 (<1)	0	0	0	0
免疫介在性肝障害	0	4 (<1)	0	4 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (<1)	16 (1)	0	6 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
尿路感染	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
四肢膿瘍	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
虫垂炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
慢性副鼻腔炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肺炎	1 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)

2.7.4. 臨床的安全性

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
細菌性肺炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
デング熱	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
帯状疱疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (<1)	0	0	0	0
マラリア	0	1 (<1)	0	0	0	0
心内膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肛門膿瘍	0	1 (<1)	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肺障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
喘息	1 (<1)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (<1)	8 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)
坐骨神経痛	0	1 (<1)	0	0	0	0
アルコール性痙攣	0	1 (<1)	0	0	0	0
片頭痛	0	1 (<1)	0	0	0	0
パーキンソン病	0	1 (<1)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (<1)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
一過性全健忘	0	1 (<1)	0	0	0	0
頚髄神経根障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
多発ニューロパチー	0	1 (<1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (<1)	0	0	0	0
ケトーシス	0	1 (<1)	0	0	0	0
低血糖	0	1 (<1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0

2.7.4. 臨床的安全性

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
皮膚血管炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
筋肉痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
椎間板突出	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
顎骨嚢胞	0	1 (<1)	0	0	0	0
関節痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
胃腸障害	2 (<1)	7 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
大網梗塞	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腹部ヘルニア	1 (<1)	0	0	0	0	0
血栓性痔核	0	1 (<1)	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
痔核	0	1 (<1)	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	2 (<1)	0	0	0	0
肛門直腸ポリープ	0	1 (<1)	0	0	0	0
単径ヘルニア	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
臨床検査	0	3 (<1)	0	3 (<1)	0	0
凝固因子減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血小板数減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腎および尿路障害	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)
ＩｇＡ腎症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腎仙痛	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腎機能障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
急性腎障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
尿管結石症	0	1 (<1)	0	0	0	0

2.7.4. 臨床的安全性

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
水腎症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	7 (1)	10 (<1)	0	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
頭蓋顔面骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
粉砕骨折	0	1 (<1)	0	0	0	0
上肢骨折	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
大腿骨骨折	1 (<1)	0	0	0	0	0
交通事故	1 (<1)	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	2 (<1)	0	0	0	0	0
創傷	1 (<1)	0	0	0	0	0
下肢骨折	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
四肢損傷	1 (<1)	0	0	0	0	0
溺水	0	1 (<1)	0	0	0	0
多発骨折	0	2 (<1)	0	0	0	0
第２度熱傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
転倒	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
軟骨損傷	0	1 (<1)	0	0	0	0
多発性外傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
硬膜下出血	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
歯牙破折	0	1 (<1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5 (<1)	0	4 (<1)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (<1)	0	0	0	0
無力症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
死亡	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
胸痛	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)	0	0	0	0	0
先天性耳瘻	1 (<1)	0	0	0	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3013
Note: Percentages are calculated based on the row number of participants (n).

表 11　治験薬と関連のある重篤な有害事象（Primary Safety 集団）

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
System Organ Class Preferred Term	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**
Number of Participants (n)	611	1223	611	1223	586	1189
ANY EVENT, n (%)	0	24 (2)	0	19 (2)	0	4 (<1)
腎および尿路障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
ＩｇＡ腎症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血管障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血管炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肺障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ミオクローヌス	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
失神寸前の状態	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
胸痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肝胆道系障害	0	8 (<1)	0	7 (<1)	0	0
免疫介在性肝障害	0	4 (<1)	0	4 (<1)	0	0
肝機能異常	0	3 (<1)	0	3 (<1)	0	0
薬物性肝障害	0	1 (<1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
胃腸炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚血管炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
胃腸障害	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
大網梗塞	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
嘔吐	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

2.7.4. 臨床的安全性

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
System Organ Class Preferred Term	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**
血液およびリンパ系障害	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血小板減少症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心臓障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
頻脈	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
臨床検査	0	3 (<1)	0	3 (<1)	0	0
凝固因子減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血小板数減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3016
Note: Percentages are calculated based on the row number of participants (n).
MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

2.1.5. その他の重要な有害事象

2.1.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

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、プラセボ群と比較して、ベピロビルセン群で高かった（表 12）。

ベピロビルセン群で最も多く報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、注射部位紅斑及び血小板減少症であった（表 12）。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分は、重症度が Grade 1（10/41 例）又は Grade 2（19/41 例）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3012）。

ベピロビルセン群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、Week 1 から Week 12 と Week 13 から Week 24 で同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3011）。

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。

表 12 二重盲検投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象（Primary Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Week 1-24	
	Placebo (N=611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)
Number of participants (n)	611	1223
ANY EVENT, n (%)	2 (<1)	41 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	11 (<1)
注射部位紅斑	0	5 (<1)
注射部位疼痛	1 (<1)	2 (<1)
注射部位そう痒感	0	2 (<1)
無力症	0	1 (<1)
胸部不快感	0	1 (<1)
注射部位発疹	0	1 (<1)
注射部位腫脹	0	1 (<1)
発熱	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	10 (<1)
皮膚血管炎	0	2 (<1)
蕁麻疹	0	2 (<1)
血管性浮腫	0	1 (<1)
薬疹	0	1 (<1)
湿疹	0	1 (<1)
点状出血	0	1 (<1)
中毒性皮疹	0	1 (<1)
血管性紫斑病	0	1 (<1)
神経系障害	1 (<1)	5 (<1)
頭痛	0	2 (<1)
浮動性めまい	1 (<1)	0
ミオクローヌス	0	1 (<1)
錯感覚	0	1 (<1)
失神寸前の状態	0	1 (<1)
臨床検査	0	5 (<1)
血小板数減少	0	2 (<1)

2.7.4. 臨床的安全性

System Organ Class Preferred Term	Week 1-24	
	Placebo (N=611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)
抗血小板抗体陽性	0	1 (<1)
心電図ＱＴ延長	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	4 (<1)
筋肉痛	1 (<1)	1 (<1)
関節痛	0	1 (<1)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (<1)
関節リウマチ	0	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	0	3 (<1)
血小板減少症	0	3 (<1)
胃腸障害	0	3 (<1)
嘔吐	0	2 (<1)
悪心	0	1 (<1)
免疫系障害	0	3 (<1)
過敏症	0	2 (<1)
薬物過敏症	0	1 (<1)
肝胆道系障害	0	2 (<1)
肝機能異常	0	1 (<1)
肝毒性	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	0	2 (<1)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (<1)
口腔ヘルペス	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	1 (<1)
肝癌	1 (<1)	0
膵新生物	0	1 (<1)
血管障害	0	2 (<1)
血管炎	0	2 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	0
食欲減退	1 (<1)	0
精神障害	1 (<1)	0
不安	1 (<1)	0
不眠症	1 (<1)	0
腎および尿路障害	0	1 (<1)
ＩｇＡ腎症	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)
呼吸困難	0	1 (<1)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3011
Note: Percentages are calculated based on the row number of participants (n). A participant could be discontinued from treatment and withdrawn from study so the participant can be counted in both withdrawal from study and permanent discontinuation of study treatment categories.
MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

2.1.5.2. 試験中止に至った有害事象

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%（19/1223 例）、プラセボ群<1%（3/611 例）］（m5.3.5.3, ISS Table 3.3009）。ベピロビルセン群で試験中止に至った有害事象の発現割合は、Week 1 から Week 12 が最も高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3009）。試験中止に至った有害事象の重症度は、Grade 1 が 4 例、Grade 2 が 8 例及び Grade 3 以上が 7 例であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3010）。

ベピロビルセン群では、各 2 例で報告された注射部位紅斑及び蕁麻疹を除き、すべての試験中止に至った有害事象は各 1 例で報告された（m5.3.5.3, ISS Table 3.3009）。

2.1.5.3. 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象に含まれる PT はそれぞれ Section 7.1（付録 1）に示す。特に注目すべき有害事象及び関連するモニタリング基準の詳細は Section 1.1.2 に記載した。

特に注目すべき有害事象のうちいくつかは、臨床検査データにより更に特徴づけることができる。特に注目すべき有害事象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（特に言及しない限り中央検査機関のデータに基づく）の説明は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、Section 3 には記載していない。関連する臨床検査データがある特に注目すべき有害事象の冒頭の「要約」の項は、有害事象及び臨床検査データに基づいている。

2.1.5.3.1. 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（m5.3.5.1, B-Clear CSR Section 7.1.2.3）。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、ベピロビルセンに関連する 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る（m2.7.2 Section 3.6.2）。

要約

Primary Safety 集団では、特に注目すべき有害事象である ALT 増加に該当する事象は、プラセボ群［二重盲検投与期：6%（34/611 例）、試験期間全体：8%（50/611 例）］と比較してベピロビルセン群［二重盲検投与期：28%（343/1223 例）、試験期間全体：29%（360/1223 例）］で極めて高頻度に認められた。これらの事象の多くは徴候及び症状、並びに肝機能障害の臨床検査所見を伴わず、重篤な事象の発現割合は低かった［二重盲検投与期：<1%（9/1223 例）、試験期間全体：<1%（11/1223 例）］。

臨床検査データに基づき、ベピロビルセン群の 25%の被験者に ALT≥3×ULN が認められ、多くは Week 1 から Week 12 に発現し、HBs 抗原量の減少と関連していた。ベピロビルセン群では、HBs 抗原の陰性化が認められなかった少数の被験者で、ベースラインの 10 倍以上の ALT 増加が認められた（m2.7.3 Section 3.2.1.3.7 図 16）。ALT 増加の大部分はベピロビルセンの投与中断及び投与中止を必要としなかった。

2.7.4. 臨床的安全性

ベピロビルセン群の 6%（76/1223 例）が治験実施計画書で規定する肝機能検査値に基づくモニタリング、投与中断又は投与中止に該当した。すべての事象は Week 1 から Week 12 に発現し、4%（53/1223 例）が ALT 増加のために一時的なベピロビルセンの投与中断が必要となった。3 例（<1%）は 4 週間を超えて持続する ALT≥10×ULN のためベピロビルセンの投与を中止した。更に 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。

事前に規定した HAC への提出基準を満たした事象のうち、DILI の基準に合致すると判定された事象はなかった（HAC による肝事象評価の詳細は Section 1.1.3 を参照のこと）。

NA 治療を継続した被験者と比較して、治験実施計画書で規定した Week 48 における NA 治療中止がその後の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の増加と関連することを示す所見は認められなかった。NA 中止期以降に ALT≥3×ULN が認められた被験者はいなかった。

特に注目すべき有害事象である ALT 増加に該当する有害事象

試験期間全体の ALT 増加の発現状況を以下に示す。

- ALT 増加の発現割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった（表 13）。
- 治験薬と関連のある ALT 増加の発現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。
- 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、治験薬の投与中断又は投与中止することなく試験終了までに回復又は消失した（m5.3.5.3, ISS Table 3.3023）。
- ベピロビルセン群で重篤な ALT 増加が認められた被験者は少なかった［<1%（11/1223 例）］（表 13）。
- ベピロビルセン群で ALT 増加により入院に至った被験者は少なかった［<1%（8/1223 例）］。

二重盲検投与期のベピロビルセン群での ALT 増加の発現状況を以下に示す。

- 二重盲検投与期の ALT 増加の発現割合は、その後の試験期間と比較して高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3021）。
- ALT 増加の発現割合は、Week 13 から Week 24 と比較して特に Week 1 から Week 12 で高かった。
- ALT 増加に該当する事象のうち最も多く報告された PT は、ALT 増加及び AST 増加であった。

Week 13 以降、ベピロビルセン群では ALT 増加の発現割合は経時的に減少した（m5.3.5.3, ISS Table 3.3021）。

2.7.4. 臨床的安全性

ベピロビルセン群で最も多く報告された Grade 3（4%）又は Grade 4（2%）の有害事象（PT）は ALT 増加であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3022）。ALT 増加はベピロビルセン投与から予測されたものであり、HBs 抗原量の減少と相関していた（m 2.7.3 Section 3.2.1.3.7）。なお、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 分類に基づき評価された可能性がある。例えば、≥10×ULN の ALT 増加は、治験実施計画書の投与中断基準に該当しない場合も Grade 4 として報告される可能性がある。

すべての肝機能検査値に基づく投与中断又は投与中止が有害事象として報告されたわけではないため、治験薬の投与を中止又は試験を中止した被験者数は、肝機能検査値に基づく投与中断又は投与中止が認められた被験者数とは異なる可能性がある。

表 13　ALT 増加の要約（Primary Safety 集団）

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD) (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**
Number of Participants (n)	611	1223	611	1223	586	1189
Number of Participants with the Event, n (%)	50 (8)	360 (29)	23 (4)	326 (27)	15 (3)	81 (7)
Number of Events	89	839	29	618	25	128
Event Characteristics (n[%]) (% based on all participants)[1]						
Serious	0	11 (<1)	0	9 (<1)	0	0
Resulting in Hospitalization	0	8 (<1)	0	8 (<1)	0	0
Related to study treatment	23 (4)	327 (27)	17 (3)	312 (26)	9 (2)	75 (6)
Withdrawal from study	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
Outcome (n[%]) (% based on all participants)[2]						
Recovered/resolved	36 (6)	307 (25)	21 (3)	315 (26)	11 (2)	72 (6)
Recovering/resolving	2 (<1)	9 (<1)	0	3 (<1)	0	1 (<1)
Recovered/resolved with sequelae	0	3 (<1)	0	3 (<1)	0	0
Not recovered/not resolved	12 (2)	41 (3)	2 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
Maximum Grade (n[%]) (% based on all participants)						
Grade 1	43 (7)	150 (12)	20 (3)	125 (10)	14 (2)	71 (6)
Grade 2	4 (<1)	108 (9)	1 (<1)	103 (8)	1 (<1)	9 (<1)
Grade 3	2 (<1)	62 (5)	1 (<1)	59 (5)	0	1 (<1)
Grade 4	1 (<1)	40 (3)	1 (<1)	39 (3)	0	0
Action Taken (n[%]) (% based on all participants)[3]						
Drug withdrawn	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
Dose reduced	0	4 (<1)	0	4 (<1)	0	0
Dose not changed	31 (5)	309 (25)	21 (3)	288 (24)	14 (2)	79 (7)
Drug interrupted	1 (<1)	35 (3)	1 (<1)	34 (3)	0	1 (<1)
Multiple	0	17 (1)	0	17 (1)	0	0
Not applicable	23 (4)	85 (7)	1 (<1)	7 (<1)	1 (<1)	5 (<1)

2.7.4. 臨床的安全性

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3023

1. Participants may be included in more than one category for 'Event Characteristics'.
2. Outcome worst case hierarchy: FATAL > NOT RECOVERED/NOT RESOLVED > RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE > RECOVERING/RESOLVING > RECOVERED/RESOLVED.
3. Participants are counted once under each action that was taken.

臨床検査所見に基づく ALT 増加

肝胆道系検査値異常

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%（282/1211 例）、プラセボ群で<1%（1/609 例）であった（図 1、m5.3.5.3, ISS Table 3.3056）。ベピロビルセン群で最も多く ALT≥3×ULN が認められた期間は Week 5 から Week 10 であり、Week 13 から Week 24 には 4%（50/1188 例）に減少し、Week 25 から Week 48 には<1%（11/1170 例）に更に減少した。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、Week 49 から Week 96 に ALT≥3×ULN が認められた被験者はいなかった。

Week 1 から Week 12 に ALT≥10×ULN が認められた被験者は、ベピロビルセン群で 6%（74/1211 例）、プラセボ群で<1%（1/609 例）であり、ALT≥20×ULN が認められた被験者は、ベピロビルセン群で 2%（25/1211 例）、プラセボ群で<1%（1/609 例）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3056）。

ベピロビルセン群で Week 13 から Week 24 に ALT≥10×ULN が認められた被験者は、Week 1 から Week 12 と比較して<1%（1/1188 例）に減少し、ALT≥20×ULN が認められた被験者はいなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3056）。

ベピロビルセン群で Week 25 から Week 48 に ALT≥10×ULN が認められた被験者の割合［<1%（1/1170 例）］は Week 13 から Week 24［<1%（1/1188 例）］と同様に低かった。ALT≥20×ULN が認められた被験者はいなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3056）。

Week 1 から Week 24 に DAIDS 分類に基づき ALT が正常又はベースラインから変化なしであった被験者の割合は、ベピロビルセン群で 49%（592/1211 例）、プラセボ群で 88%（538/609 例）であり、ALT 高値であった被験者の割合は、ベピロビルセン群で 50%（605/1211 例）、プラセボ群で 10%（58/609 例）であった（m 5.3.5.3, ISS Table 3.3045）。ALT 高値の被験者の割合は経時的に低下し、ベピロビルセン群では DAIDS 分類に基づき正常又はベースラインから変化なしであった被験者が増加した。Week 37 から Week 48 に ALT が正常又はベースラインから変化なしのカテゴリーであった被験者の割合は両投与群で同程度（>90%）であり、ベピロビルセン群で 93%（1082/1165 例）及びプラセボ群で 93%（517/558 例）であった。

ALT≥3×ULN が認められたほとんどの被験者（1209/1211 例）では、ビリルビン≥2×ULN を伴わなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3056）。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、ビリルビン≥2×ULN（直接ビリルビン>35%）を伴う ALT≥3×ULN が認められた。このうち、B-Well 2 試験の 1 例は、INR>ULN（ピーク時の INR は 1.5）も認められた（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Narrative Appendix、m 5.3.5.1, B-Clear CSR Section 12.5）。これらの被験者はベピロビルセンの投与を中止し、後遺症なく回復した。なお、B-Well 2 試験の 1 例は HAC による判定を受け、B-Clear 試験の 1 例は Hepatic Safety Panel による判定を受けた。また、B-Clear 試験の被験者の情報は、m5.3.5.1, B-Clear CSR の Source Table 及び Narrative に記載した。ビリルビン増加は ALT 増加後（被験者が治験薬の投与を中止した後）に発現したため、当該被験者は On-treatment Safety 集団の帳票には表示されていない。On-treatment Safety 集団の ISS のプログラミングルールに基づき、ビリルビン増加は投与期間中ではないと判断した。

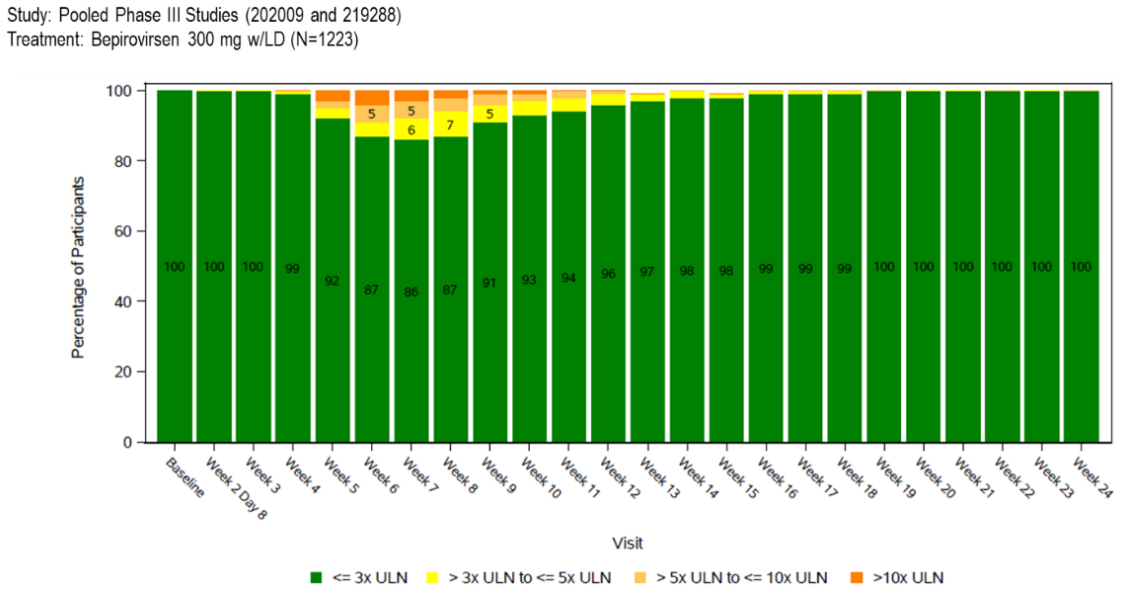
2.7.4. 臨床的安全性

Primary Safety 集団の 2 例では、NA 単独治療期に 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。いずれの事象も DILI の基準を満たすとは判定されなかった（表 15）。

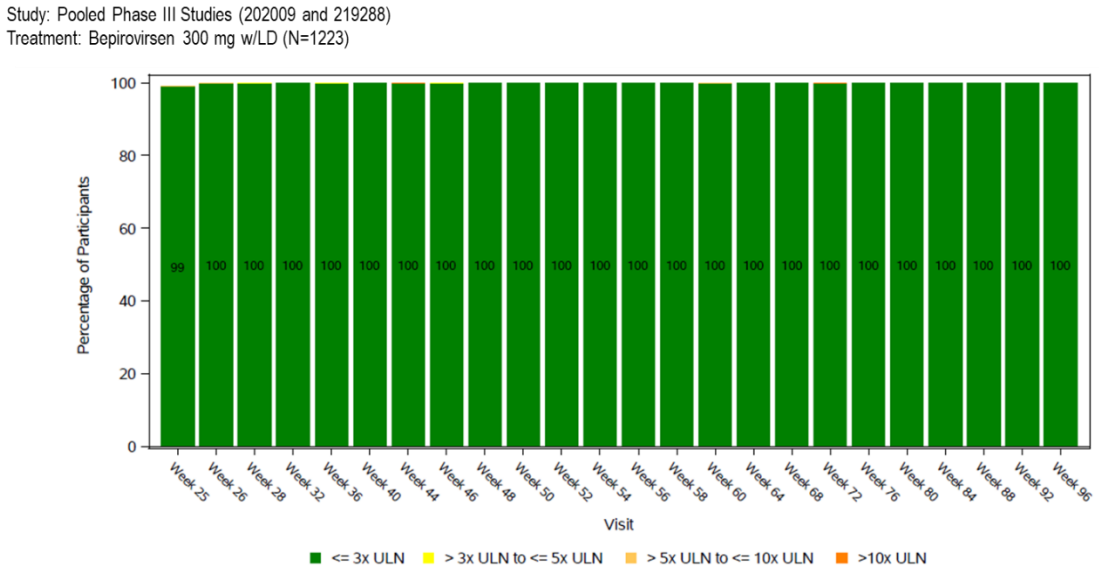
- B-Well 1 試験のベピロビルセン群の 1 例に総胆管結石症の事象が発現したが、治験薬と関連なしと判断され、直ちに介入することなく 13 日以内に自然に回復した。被験者は待機的胆嚢切除を勧められた（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix）。
- B-Well 2 試験のベピロビルセン群の 1 例は ALT≥3×ULN 及びビリルビン>2×ULN を発現し、遅発性の薬剤関連自己免疫性肝炎の可能性があるため治験責任（分担）医師は治験薬と関連ありと判断したが、肝生検は実施されず自己免疫性肝炎を示唆する臨床検査所見は報告されなかった（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Narrative Appendix）。なお、当該被験者の Week 25 から Week 48 の ALT≥3×ULN 及び総ビリルビン≥2×ULN（直接ビリルビン>35%）の基準を満たすデータは、治験実施医療機関での測定から得られたため、Primary Safety 集団の帳票には含まれていない。Primary Safety 集団の帳票には中央検査機関のデータのみを含めた。当該被験者のプロファイル（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Listing 27）及び Narrative には、中央検査機関及び治験実施医療機関の両方から得られた関連する臨床検査データを含めた。

いずれの投与群でもベースライン後の ALT 増加はベースライン値に依存しなかった（m5.3.5.3, ISS Figure 3.3003, Figure 3.3005）。

図 1　ベピロビルセン群の ALT カテゴリー毎の被験者の割合の推移（Primary Safety 集団）



2.7.4. 臨床的安全性



Source: m5.3.5.3, ISS Figure 3.3010
Note: Height of the bar represents the number of participants at each visit.

<u>肝機能検査値に基づくモニタリング／投与中断／投与中止</u>

ベピロビルセン群では、Week 1 から Week 24 に肝機能検査値に基づくモニタリング／投与中断／投与中止基準に該当する事象が 6%（76/1223 例）に認められ、すべて Week 1 から Week 12 に認められた（m5.3.5.3, ISS Table 3.3065）。

肝機能検査値に基づくモニタリング／投与中断／投与中止基準に該当した 76 例の内訳を以下に示す。

- 4 例［<1%（4/1223 例）］が投与中止基準に該当し、すべての事象が回復した（表 14）。なお、4 例のうち 1 例は、eCRF の肝事象のページで「回復」が選択されなかったが、関連する有害事象は回復したことが報告された。
- 53 例［4%（53/1223 例）］は投与中断基準に該当したが投与中止には至らず、すべての事象が回復した。
- 19 例［2%（19/1223 例）］はモニタリング基準に該当したが投与中断／投与中止には至らず、すべての事象が回復した。

プラセボ群では、Week 1 から Week 12 に 1 例［<1%（1/611 例）］が肝機能検査値に基づく投与中断基準に該当したが回復し、Week 13 から Week 24 には肝機能検査値に基づくモニタリング／投与中断／投与中止基準に該当した被験者は報告されなかった。

これらの事象の詳細は各試験 CSR の Narrative に記載した（Section 2.2）。

表 14　二重盲検投与期の肝機能検査値に基づくモニタリング／投与中断／投与中止基準に該当する事象報告の要約（Primary Safety 集団）

	Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Participants with Liver Monitoring/Holding/Stopping Event,[1] n (%)	1 (<1)	76 (6)	0	0
Participants with Liver Stopping Event, n (%)	0	4 (<1)	0	0
Resolved [2]				
Y	0	3 (75)	0	0
N	0	1 (25)	0	0
Participants with Liver Holding Event that Never Reached Stopping Criteria, n (%)	1 (<1)	53 (4)	0	0
Resolved [2]				
Y	1 (100)	53 (100)	0	0
N	0	0	0	0
Participants with Liver Monitoring Event that Never Reached Holding/Stopping Criteria, n (%)	0	19 (2)	0	0
Resolved [2]				
Y	0	19 (100)	0	0
N	0	0	0	0
Restart/Re-challenge, n (%)				
N	0	4 (100)	0	0
Y	0	0	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3065
1. Liver monitoring event is when participant meets predefined liver chemistry monitoring criteria that trigger increased monitoring of the participant's liver chemistries and may or may not include a temporary hold. Liver stopping event is when participant meets predefined liver chemistry stopping criteria that trigger discontinuation of study treatment and requirement of additional actions and follow up assessments to be performed. For participants with >1 stopping or monitoring event, only data related to the earliest most severe criteria event is included.
2. Resolved is defined as ALT <3xULN for 2 consecutive visits or <3xULN for one visit if participant discontinued and no data are available. Category "N" includes missing outcome. Post treatment records are included to evaluate resolution of the event.
Note: The table is populated based on the CRF where it was indicated that a participant was placed on hold/was permanently discontinued for liver event criteria.

HAC による判定

ベピロビルセン群の 13 件の事象が事前に規定した HAC への提出基準を満たしたが、DILI の基準に合致すると判定された事象はなかった（表 15、m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Section 5.2.7.1.4、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Section 5.2.7.1.4）。

表 15　HAC 判定のために提出された事象の要約（Primary Safety 集団）

Study	Country	Treatment group	Reason for hepatic adjudication (SAE or permanent discontinuation)[1]	Met criteria for DILI (Yes/No)
B-Well 1	Brazil	Bepirovirsen	SAE[2]: ALT ≥3xULN and total bilirubin ≥2xULN, associated with choledocholithiasis that resolved spontaneously	No
	China	Bepirovirsen	SAE: ALT >12×ULN, not associated with total bilirubin ≥2xULN; or with signs and symptoms	No
	China	Bepirovirsen	SAE: ALT >12×ULN, not associated with total bilirubin ≥2xULN; participant felt weak, poor appetite, nausea, vomiting	No
	Germany	Bepirovirsen	Permanent discontinuation (ALT≥10×ULN for >4 weeks); not associated with total bilirubin ≥2×ULN; not considered an SAE; experienced fatigue and nausea	No
B-Well 2	China	Bepirovirsen	SAE: ALT >12×ULN, not associated with total bilirubin ≥2×ULN or with signs or symptoms	No
		Bepirovirsen	SAE: ALT >12×ULN, not associated with total bilirubin ≥2xULN or with signs or symptoms	No
		Bepirovirsen	SAE: ALT >12×ULN, not associated with total bilirubin ≥2xULN or with signs or symptoms	No
		Bepirovirsen	SAE: ALT >12×ULN, permanent discontinuation (ALT >3×ULN with total bilirubin >2×ULN) symptoms of nausea and vomiting, were reported at the time of the event	No
		Bepirovirsen	SAE: ALT >12×ULN, not associated with total bilirubin ≥2×ULN or with signs or symptoms	No
		Bepirovirsen	Permanent discontinuation (ALT >10×ULN for 4 weeks)	No
		Bepirovirsen	SAE: ALT >12×ULN, not associated with total bilirubin ≥2×ULN or with signs or symptoms	No
	Thailand	Bepirovirsen	SAE[2] ALT ≥3xULN with total bilirubin ≥2×ULN, reported with fatigue and loss of appetite 5 days prior to event and presence of dark urine.	No
	Greece	Bepirovirsen	Permanent discontinuation (ALT >10×ULN for 4 weeks); not associated with total bilirubin ≥2×ULN, no symptoms	No

Source: m5.3.5.1, 202009 (B-Well 1) CSR, Table 48, 219288 (B-Well 2) CSR, Table 48
Note: each row represents 1 event.
1. Based on central laboratory results.
2. Occurred in the off-treatment period (Week 25 to Week 48)

2.1.5.3.2. 血小板減少症

血小板数減少は、2'-MOE ASO に関連するよく知られた事象である[Chi, 2017]。報告されているほとんどの ASO 関連の血小板減少症の多くは、投与継続に伴い血小板数が徐々に減少するものであり、第 2 相試験のベピロビルセン投与でも認められた（m5.3.5.1, B-Clear CSR Section 7.1.2.3）。しかし、生命を脅かす出血を伴う急速な重度の血小板減少症の発症も報告されている[Benson,2018]。

要約

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（m5.3.5.3, ISS Section 2.1.5.3.2）。

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非常に高く、プラセボ群［二重盲検投与期：14%（84/611 例）、試験期間全体：15%（89/611 例）］と比較してベピロビルセン群［二重盲検投与期：42%（509/1223 例）、試験期間全体：42%（519/1223 例）］で高かった。しかし、特に注目すべき有害事象である血小板減少症には、広範な事象が含まれたため［Section 7.1（付録 1）］、この特に注目すべき有害事象に含まれる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（例：注射部位内出血）。

ベピロビルセン群では、二重盲検投与期に平均血小板数が徐々に減少し、Week 72 までにベースラインに戻った。

二重盲検投与期に、Primary Safety 集団で血小板数<100×10^9/L のために投与中断を必要とした被験者はベピロビルセン群で 9%（112/1223 例）であった。2 例は血小板数<50×10^9/L となり、うち 1 例は血小板数<25×10^9/L に減少した。いずれの被験者にも血小板減少症の徴候又は症状は認められず、血小板数は治療後に後遺症なく回復した。いずれの被験者も、治験実施計画書に従ってベピロビルセンの投与を中止した（m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix）。血液学的検査（血小板数）に関連する中止基準によりベピロビルセンの投与を中止した被験者の総数は少なかった［ベピロビルセン群<1%（8/1223 例）、プラセボ群<1%（1/611 例）］。

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有害事象

試験期間全体の血小板減少症の発現状況を以下に示す。

- 血小板減少症の発現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（表 16）。
- 治験薬と関連のある血小板減少症の発現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。
- ベピロビルセン群の多くの被験者で血小板減少症の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり、試験終了までに回復又は消失した（m5.3.5.3, ISS Table 3.3030）。
- ベピロビルセン群の 2 例に重篤な血小板減少症が発現した（表 16）（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix）。

2.7.4. 臨床的安全性

- ベピロビルセン群で血小板減少症により治験薬の投与中止に至った被験者はごく少数であった［<1%（7/1223 例）］。

二重盲検投与期のベピロビルセン群での血小板減少症の発現状況を以下に示す。

- 二重盲検投与期の血小板減少症の発現割合は、その後の試験期間と比較して高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3028）。
- 血小板減少症の発現割合は、Week 13 から Week 24 と比較して特に Week 1 から Week 12 で高かった。
- 血小板減少症に該当する事象のうち最も多く報告された 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。その他の PT の発現割合は 5%以下であった。

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、Week 37 から Week 48 までにプラセボ群と同程度となった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3028）。

すべての血液学的検査値に基づく投与中断又は投与中止が有害事象として記録されたわけではないため、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により治験薬の投与を中止又は試験を中止した被験者数は、血液学的検査値に基づく投与中断又は投与中止が認められた被験者数とは異なる可能性がある。

2.7.4. 臨床的安全性

表 16　血小板減少症の要約（Primary Safety 集団）

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Number of Participants, (n)	611	1223	611	1223	586	1189
Number of Participants with the Event, n (%)	89 (15)	519 (42)	60 (10)	387 (32)	40 (7)	306 (26)
Number of Events	134	1515	67	829	52	621
Event Characteristics (n[%]) (% based on all participants)[1]						
Serious	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
Resulting in hospitalization	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
Related to study treatment	63 (10)	470 (38)	39 (6)	356 (29)	30 (5)	281 (24)
Outcome (n[%]) (% based on all participants)[2]						
Recovered/resolved	80 (13)	474 (39)	58 (9)	361 (30)	36 (6)	294 (25)
Recovering/resolving	5 (<1)	9 (<1)	0	6 (<1)	3 (<1)	0
Recovered/resolved with sequelae	0	9 (<1)	0	7 (<1)	0	2 (<1)
Not recovered/not resolved	4 (<1)	27 (2)	2 (<1)	13 (1)	1 (<1)	10 (<1)
Maximum Grade (n[%]) (% based on all participants)						
Grade 1	81 (13)	373 (30)	58 (9)	300 (25)	34 (6)	240 (20)
Grade 2	8 (1)	140 (11)	2 (<1)	82 (7)	6 (1)	66 (6)
Grade 3	0	5 (<1)	0	4 (<1)	0	0
Grade 4	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
Action Taken (n[%]) (% based on all participants)[3]						
Drug withdrawn	0	7 (<1)	0	4 (<1)	0	3 (<1)
Dose not changed	81 (13)	459 (38)	58 (9)	361 (30)	38 (6)	254 (21)
Drug interrupted	3 (<1)	83 (7)	2 (<1)	35 (3)	1 (<1)	59 (5)
Multiple	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Not applicable	13 (2)	76 (6)	0	3 (<1)	1 (<1)	18 (2)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3030

1. Participants may be included in more than one category for 'Event Characteristics'.
2. Outcome worst case hierarchy: FATAL > NOT RECOVERED/NOT RESOLVED > RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE > RECOVERING/RESOLVING > RECOVERED/RESOLVED.
3. Participants are counted once under each action that was taken.

臨床検査所見に基づく血小板減少症及び血小板数減少

治験責任（分担）医師は、被験者の全般的な臨床症状に関連して臨床検査値の変化を評価し、臨床的に重要な場合は DAIDS の Grade 分類を用いて有害事象として報告した。したがって、すべての血小板数減少が有害事象として報告されたわけではなかった。

血小板数異常

ベピロビルセン群では平均血小板数の緩やかな減少が認められた。これに対して、プラセボ群では、平均血小板数は試験期間を通じて比較的安定していた（図 2）。ベピロビルセン群の平均血小板数のベースラインからの最大変化量は、Week 24 の-67.8×10^9/L（ベースラインの 232.7×10^9/L から 28.1%の相対的減少）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3046、Table 3.3047）。ベピロビルセン群では、平均血小板数は投与終了後、Week 72 までにベースラインに戻った。

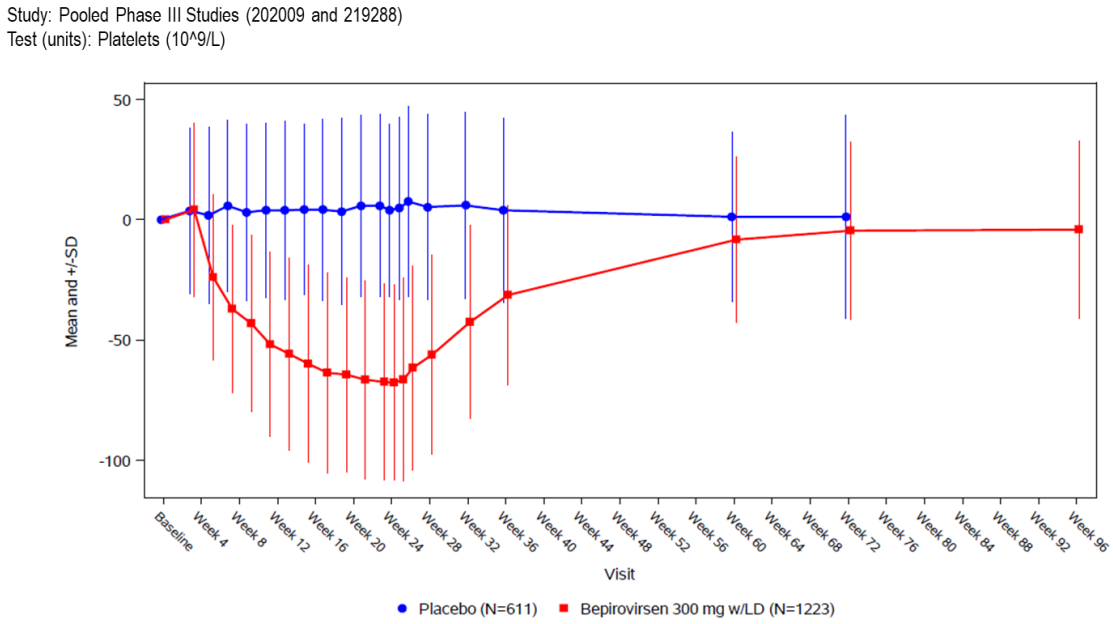
二重盲検投与期に血小板数が<100×10^9/L に減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3051）。血小板数が<75×10^9/L に減少した被験者は少なかったが、被験者の割合はプラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった。ベピロビルセン群の 2 例で、血小板数が<50×10^9/L に減少した。血小板数が<100×10^9/L に減少した被験者では、血小板数がこの閾値を下回る期間は短く、連続 2 回以上の治験来院で血小板数が<100×10^9/L であった被験者の割合［3%（33/1223 例）］はいずれかの治験来院で血小板数が<100×10^9/L であった被験者の割合［8%（100/1223 例）］よりも低かった。

ベピロビルセン群では、血小板数の<100×10^9/L への減少は Week 1 から Week 12 と比較して Week 13 から Week 24 で発現割合が高かった（表 17）。Week 37 以降に血小板数が<100×10^9/L に減少した被験者数は非常に少なかった［Week 37 から Week 48：0 例、NA 治療継続期（Week 49 から Week 72）：3 例、NA 中止期（Week 49 から Week 72）：1 例］。Week 49 から Week 72 の<100×10^9/L の血小板数減少は、100×10^9/L をわずかに下回る 1 回限りの減少であり、治験薬と関連している可能性は低い。

重篤な有害事象が発現した 1 例は、免疫介在性血小板減少症が原因であった可能性が高く、血小板数の最低値は 8×10^9/L であった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix）。血小板数は当初、血小板輸血後にわずかに増加したが、コルチコステロイドの投与開始後、数日で血小板数は速やかに回復した。重篤な有害事象を発現した別の 1 例は、血小板数の減少はそれほど顕著ではなく（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。

2.7.4. 臨床的安全性

図 2　　血小板数のベースラインからの経時的変化（Primary Safety 集団）



Source: m5.3.5.3, ISS Figure 3.3007
Note: The mean platelet count at baseline was 232.7×10^9/L in the bepirovirsen group and 236.3×10^9/L in the placebo group (m5.3.5.3, ISS Table 3.3046).

2.7.4. 臨床的安全性

表 17　ベースライン後の血小板数異常の要約（Primary Safety 集団）

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Hematology, n (%)						
At any visit						
Platelets < 100x10^9/L	3 (<1)	119 (10)	2 (<1)	15 (1)	2 (<1)	97 (8)
Platelets < 75x10^9/L	1 (<1)	22 (2)	1 (<1)	6 (<1)	1 (<1)	14 (1)
Platelets < 50x10^9/L	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
At ≥2 consecutive visits						
Platelets < 100x10^9/L	1 (<1)	44 (4)	1 (<1)	6 (<1)	1 (<1)	31 (3)
Platelets < 75x10^9/L	1 (<1)	5 (<1)	0	2 (<1)	0	4 (<1)
At >1 non-consecutive visits						
Platelets < 100x10^9/L	1 (<1)	51 (4)	0	2 (<1)	0	33 (3)
Platelets < 75x10^9/L	1 (<1)	4 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3051
Note: Criteria were based on central lab results; local labs could be used when making decisions regarding study intervention administration.
Note: A participant may be counted in more than one category for each lab parameter.

2.7.4. 臨床的安全性

抗血小板抗体との関連の評価

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、したがって予測因子とはみなされない。抗血小板抗体検査（血小板数<75×10^9/L の場合に治験実施計画書で実施が義務付けられている）を実施した被験者では、1 つ以上の抗血小板抗体が認められることが非常に多かったが、免疫性血小板減少症を示すと考えられる重度の血小板減少症の重篤な有害事象では、抗血小板抗体が特に認められなかった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix）。

血液学的検査（血小板数）に関連するモニタリング／投与中断／投与中止

ベピロビルセン群で投与中断又は投与中止基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群と比較して高かった（表 18）。ベピロビルセン群では、投与中断又は投与中止基準に該当した被験者の割合は、Week 1 から Week 12 と比較して Week 13 から Week 24 で高かった。

表 18　二重盲検投与期の血液学的検査に関連する投与中断／投与中止の要約（Primary Safety 集団）

	Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Participants with Hematological Holding/ Stopping Event,[1] n (%)	2 (<1)	29 (2)	2 (<1)	112 (9)
Participants with Hematological Stopping Event, n (%)	1 (<1)	2 (<1)	0	6 (<1)
Platelet Count 50x10^9/L to <75x10^9/L and positive for anti-platelet antibodies, n (%)	1 (100)	0	0	6 (100)
Platelet Count <50x10^9/L, n (%)	0	2 (100)	0	0
Participants with at Least One Hematological Treatment Hold Event that Never Reached Stopping Criteria, n (%)	1 (<1)	27 (2)	2 (<1)	106 (9)
Participants with Hematological Hold Event, n (%)	1 (<1)	27 (2)	2 (<1)	108 (9)
Platelet Count 75x10^9/L to <100x10^9/L, n (%)	1 (100)	26 (96)	2 (100)	99 (92)
Platelet Count 50x10^9/L to <75x10^9/L and negative for anti-platelet antibodies, n (%)	0	1 (4)	0	9 (8)
Number of Hold Events	1	35	2	161
Event Resolved at End of Study?,[2] n (%)				
n	2	29	2	112
Y	1 (50)	29 (100)	2 (100)	108 (96)
N	1 (50)	0	0	4 (4)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3067

1. Hold/Discontinuation events are derived from lab assessment. Hold event is defined as participant meeting predefined criteria that trigger treatment hold until resolution without triggering permanent discontinuation. Participants can have >1 on-hold event. For participants with >1 event, the earliest most severe criteria event is summarized. Discontinuation event is defined as when participant meets Predefined Hematologic criteria that trigger discontinuation of study treatment and additional actions and follow up assessments.

2. Resolved is determined by platelet count returning to ≥100 X 10^9/L. Category "N" includes missing outcome.

Note: The table is populated based on the CRF where it was indicated that a participant was placed on hold/was permanently discontinued for hematological protocol criteria. Local labs could be used when making decisions regarding study intervention administration (e.g. platelets)

2.1.5.3.3. 血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用

ベピロビルセンの臨床開発中、この特に注目すべき有害事象は当初、「免疫介在性事象」及び「血管炎及び補体活性化」として別のカテゴリーで評価していたが、第 3 相試験の実施中に薬剤性血管炎が疑われる症例の新たなパターン及び免疫介在性の病因が疑われる特定の重篤症例が認められたことから、これらを一つの特に注目すべき有害事象カテゴリーに分類した（Section 1.1.2.4）。

要約

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は、プラセボ群［二重盲検投与期：12%（72/611 例）、試験期間全体：17%（103/611 例）］と比較してベピロビルセン群［二重盲検投与期：33%（401/1223 例）、試験期間全体：37%（450/1223 例）］で多く認められた。しかし、このカテゴリーには広範な事象が含まれるため、このカテゴリーに含まれる事象のうち、DIVI が疑われたものはごく少数であり、ほとんどの事象は注射部位皮膚反応に起因するものであった。

治験責任（分担）医師が潜在的な DIVI であると判断し、治験薬の投与中断又は中止基準に該当した事象はまれであり［Primary Safety 集団のベピロビルセン群で<1%（10/1223 例）］、2 件が重篤であった。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なかった。皮膚生検を実施した 2 例では、組織学的検査により白血球破砕性血管炎の特徴が認められた。これらの事象は概して、免疫複合体を介した炎症と一致する臨床検査値異常を伴っていた。これらの事象はベピロビルセン投与開始直後（2～3 週間以内）に発現する傾向があり、多くは関節痛を伴う又は伴わない発疹であった。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。

潜在的な DIVI と判断された 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。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。独立した専門家の判定によると、これらの事象の大部分（8/9 例）は DIVI である可能性が高いと考えられた。

その他の免疫関連作用（自己免疫性溶血性貧血、IgA 腎症等）の発現例がベピロビルセン投与中に少数報告されたが、ベピロビルセン投与開始後の発現時期は様々であった。ベピロビルセンの免疫刺激作用を考慮すると、ベピロビルセンとの因果関係は除外できなかった。

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有害事象

試験期間全体の血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用の発現状況を以下に示す。

2.7.4. 臨床的安全性

- 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、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった（表 19）。
- 治験薬と関連のある血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用の発現割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった。
- 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、試験終了までに回復又は消失した（m5.3.5.3, ISS Table 3.3027）。
- ベピロビルセン群で血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用により入院［<1%（8/1223 例）］又は試験中止［<1%（5/1223 例）］に至った被験者は少なかった（表 19）。

二重盲検投与期のベピロビルセン群での血管炎、補体活性化及び免疫関連作用の発現状況を以下に示す。

- 二重盲検投与期の血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用の発現割合は、その後の試験期間と比較して高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3024）。
- 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、Week 13 から Week 24 と比較して特に Week 1 から Week 12 で高かった。
- 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 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 3.3024）。

表 19　血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用の要約（Primary Safety 集団）

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Number of Participants, (n)	611	1223	611	1223	586	1189
Number of Participants with the Event n (%)	103 (17)	450 (37)	56 (9)	309 (25)	25 (4)	165 (14)
Number of Events	153	929	67	570	31	239
Event Characteristics (n[%]) (% based on all participants)[1]						
Serious	1 (<1)	9 (<1)	0	8 (<1)	0	1 (<1)
Resulting in hospitalization	1 (<1)	8 (<1)	0	7 (<1)	0	1 (<1)
Related to study treatment	28 (5)	335 (27)	21 (3)	259 (21)	7 (1)	122 (10)
Withdrawal from study	0	5 (<1)	0	4 (<1)	0	1 (<1)
Outcome (n[%]) (% based on all participants)[2]						
Recovered/resolved	76 (12)	373 (30)	42 (7)	270 (22)	23 (4)	152 (13)
Recovering/resolving	8 (1)	21 (2)	3 (<1)	13 (1)	0	0
Recovered/resolved with sequelae	0	8 (<1)	0	7 (<1)	0	1 (<1)
Not recovered/not resolved	19 (3)	48 (4)	11 (2)	19 (2)	2 (<1)	12 (1)
Maximum Grade (n[%]) (% based on all participants)						
Grade 1	73 (12)	303 (25)	45 (7)	221 (18)	17 (3)	122 (10)
Grade 2	28 (5)	132 (11)	11 (2)	75 (16)	8 (1)	42 (4)
Grade 3	2 (<1)	9 (<1)	0	8 (<1)	0	1 (<1)
Grade 4	0	6 (<1)	0	5 (<1)	0	0
Action Taken (n[%]) (% based on all participants)[3]						
Drug withdrawn	0	20 (2)	0	15 (1)	0	5 (<1)
Dose not changed	69 (11)	346 (28)	55 (9)	274 (22)	23 (4)	128 (11)
Drug interrupted	3 (<1)	55 (4)	2 (<1)	31 (3)	1 (<1)	28 (2)
Multiple	0	3 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)
Not applicable	42 (7)	120 (10)	0	7 (<1)	1 (<1)	17 (1)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3027
1. Participants may be included in more than one category for 'Event Characteristics'.
2. Outcome worst case hierarchy: FATAL > NOT RECOVERED/NOT RESOLVED > RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE > RECOVERING/RESOLVING > RECOVERED/RESOLVED.
3. Participants are counted once under each action that was taken.

2.7.4. 臨床的安全性

DIVI 及び補体に関連する投与中断／投与中止

Week 1 から Week 12 に、DIVI 及び補体に関連する投与中断又は投与中止基準に該当した被験者は、ベピロビルセン群では<1%（8/1223 例）であり、いずれも投与を再開しなかったのに対し、プラセボ群での報告はなかった（表 20）。Week 13 から Week 24 に DIVI 及び補体に関連する投与中断／投与中止基準に該当した被験者は、ベピロビルセン群では Week 1 から Week 12 と比較して少なく［<1%（2/1223 例）］、プラセボ群での報告はなかった。すべての DIVI 事象は、ベピロビルセンの投与中止後に、介入（経口コルチコステロイド等）の有無にかかわらず回復した（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Narrative Appendix）。

DIVI 及び補体に関連する投与中断又は投与中止基準に該当した 10 例のうち、9 例が治験責任（分担）医師の見解に基づき治験実施計画書の DIVI による中止基準を満たした。9 例のうち 2 例が重篤であった（皮膚血管炎及び血管炎）（m 5.3.3.1, B-Well 1 CSR Section 5.2.7.4.2、m5.3.3.1, B-Well 2 CSR Section 5.2.7.4.2）。これら 2 例の詳細を以下に示す。

- 皮膚血管炎：ベピロビルセンの初回投与から 3 週間後に浮腫、関節痛、紫斑病変を含む血管炎の徴候及び症状が発現した（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix）。CRP 上昇、非常に低い C4 値、リウマトイド因子陽性が認められた。当初は非重篤な有害事象として報告されたが、その後、皮膚病変部位に下肢蜂巣炎の合併症が発現し、抗生剤による治療及び外科的デブリードマンのため入院に至った。症状はベピロビルセンの投与中止及びコルチコステロイドの投与開始により消失した。皮膚生検により白血球破砕性血管炎の特徴が示された。
- 血管炎：3 回目の治験薬投与後、呼吸困難、浮腫、そう痒、発熱、紅斑を含む症状が発現した。投与を中断し、経口プレドニゾンを投与した（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Narrative Appendix）。被験者は改善を示したが、原因は不明であった。CRP 上昇、C4 低下、リウマトイド因子陽性が認められた。本事象は医学的判断に基づき重篤と判断された。

DIVI 及び補体に関連する投与中断又は投与中止基準に該当した 10 例のうち 1 例が抗好中球細胞質抗体陽性のため投与を中断した（m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR listing 8）。その後の検討により、この結果は偽陽性と判定された。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。

表 20　二重盲検投与期の DIVI 及び補体に関連する投与中断／投与中止の要約（Primary Safety 集団）

	Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Participants with Drug Induced Vascular Injury and Treatment Holding/ Stopping Event,[1] n (%)	0	8 (<1)	0	2 (<1)

2.7.4. 臨床的安全性

	Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**
Participants with Drug Induced Vascular Injury and Treatment Stopping Event, n (%)	0	8 (<1)	0	1 (<1)
Suspected clinical sequelae of complement activation, drug induced vascular injury, vasculitis or auto immunity regardless of biomarkers changes or persistence	0	8 (100)	0	1 (100)
Participants with at Least One Drug Induced Vascular Injury and Treatment Hold Event that Never Reached Stopping Criteria, n (%)	0	0	0	1 (<1)
Participants with Drug Induced Vascular Injury and Treatment Hold Event, n (%)	0	0	0	1 (<1)
Developed signs/symptoms of potential complement activation/DIVI	0	0	0	1 (100)
Number of Hold Events	0	1	0	1
Event Resolved at End of Study?, n (%)				
n	0	8	0	2
Y	0	7 (88)	0	2 (100)
N	0	1 (13)	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3066

1. Hold/Discontinuation events are derived from lab assessment. Stopping event is defined as when participant meets predefined criteria that trigger treatment hold/discontinuation.

Note: Each event is counted only once in the time period it starts in. Participants can have more than 1 event so % may sum to >100. Criteria were based on central lab results; local labs could be used when making decisions regarding study intervention administration. The table is populated based on the CRF where it was indicated that a participant was placed on hold/was permanently discontinued for drug induced vascular injury protocol criteria.

Note: If an event has a missing resolution at the end of the study, then the event has been included in the "N" category.

DIVI 基準を満たす事象の判定

DIVI 及び補体に関連する投与中断又は投与中止基準に該当した 10 例のうち、9 例が DIVI の可能性があると判断された。この 9 例について、入手可能な臨床データ及び臨床検査データを腎臓専門医又は免疫専門医である 2 名の社内専門家及び 1 名の外部専門家が評価した結果、9 例のうち 8 例は DIVI であると判定された（表 21）。更なる詳細は m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Section 5.2.7.4.2 及び m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Section 5.2.7.4.2 を参照のこと。

表 21　DIVI 判定に提出された症例の概要

Study	Country	PT	Outcome	Serious	Related	TTO from first dose	Any interruption to dosing?	Adjudicated as vasculitis
B-Well 1	Japan	関節リウマチ	Not recovered	No	Yes	20 days	Study intervention withdrawn	No
	Romania	血管炎	Recovered	No	Yes	19 days	Study intervention withdrawn	Yes
	Brazil	皮膚血管炎	Recovered with sequelae	Yes	Yes	15 days	Study intervention withdrawn	Yes
	India	関節痛	Recovered	No	Yes	27 days	Study intervention withdrawn	Yes
	Brazil	点状出血	Recovered	No	Yes	15 days	Study intervention withdrawn	Yes
	Brazil	皮膚血管炎	Recovered	No	Yes	94 days	Study intervention withdrawn	Yes
B-Well 2	Japan	血管性紫斑病	Recovered	No	Yes	50 days	Study intervention withdrawn	Yes
	Brazil	血管炎	Resolved with sequelae	Yes	Yes	8 days	Study intervention withdrawn	Yes
	Brazil	血管損傷	Recovered	No	Yes	17 days	Study intervention withdrawn	Yes

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR, Table 59, m5.3.5.1, B-Well 2 CSR, Table 59
MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

免疫関連事象

重篤な免疫関連事象（免疫介在性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血及び IgA 腎症）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、他の因子による交絡があった可能性がある（m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix、m 5.3.5.1, B-Well 2 CSR Narrative Appendix）。免疫刺激作用のため、ベピロビルセンとの因果関係は除外できなかった。

2.1.5.3.4. 腎損傷

ASO は腎臓に広く分布し[Migliorati, 2022]、inotersen 等の特定の 2'-MOE ASO の臨床試験では、急性糸球体腎炎等の腎損傷の症例が報告されている[Benson, 2018]。

要約

Primary Safety 集団で、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［二重盲検投与期：9%（57/611 例）、試験期間全体：11%（65/611 例）］と比較してベピロビルセン群［二重盲検投与期：16%（196/1223 例）、試験期間全体：18%（218/1223 例）］で高く、主に糸球体濾過率減少、尿中蛋白陽性及び腎クレアチニン・クリアランス減少の PT によるものであった。急性糸球体腎炎は報告されず、2 例に報告された 2 件の重篤な有害事象（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）はいずれも治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix）。

Primary Safety 集団のベピロビルセン群では、臨床検査データからベピロビルセン投与中に平均 eGFR 値（クレアチニンに基づく）の緩徐な低下が認められたが、投与終了後にベースラインに戻った。投与中（ベピロビルセンのウォッシュアウト期間である Week 25 から Week 36 も考慮にいれる）の eGFR の変化にかかわらず、多くの被験者で Week 72 までにベースラインの 15%以内に戻った。

ベピロビルセン群のほとんどの被験者では eGFR 低下は軽度であり、治療の変更は不要であった。投与中断基準に該当した被験者の割合は、ベピロビルセン群 3%（35/1223 例）及びプラセボ群<1%（4/611 例）であった。投与中断基準（2 週間以上連続してベースラインから 30%超の減少）に該当する eGFR 低下のために治験薬の投与を中断した被験者はベピロビルセン群の 80%（28/35 例）に認められた。eGFR 低下のためにベピロビルセン投与を中断した被験者では、臨床的に重要な血尿、蛋白尿、高血圧又は浮腫に一貫したパターンは認められなかった。治験実施計画書に規定した DIKI に関連する投与中止基準に該当した被験者はいなかった。

混合線形モデルを用いて、二重盲検投与期から NA 単独治療期の Week 48 までの eGFR の低下に関連するベースライン特性を特定した。eGFR 低下の推移は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で、他国と比較して日本で、50 歳未満と比較して 50 歳以上でより急峻であった。ベースラインの eGFR が高いほど、eGFR のより急峻な低下が認められた。糖尿病や血管疾患等の腎疾患のその他の既知のベースラインのリスク因子は、投与中の eGFR 低下の推移がより急峻であることと関連していなかった。高血圧はモデルに組み込まれたが、Week 48 での効果の大きさは小さく、わずかに有意であった。

特に注目すべき有害事象である腎損傷に該当する有害事象

試験期間全体の腎損傷の発現状況を以下に示す。

- 腎損傷の発現割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった（表 22）。
- 治験薬と関連のある腎障害の発現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。
- ベピロビルセン群の被験者の多くで事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり、試験終了までに回復又は消失した（m5.3.5.3, ISS Table 3.3034）。
- ベピロビルセン群では治験薬の投与中止に至った腎損傷の報告はなかったが、1 例（<1%）に重篤な有害事象（急性腎障害）が発現し、入院に至った（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Narrative Appendix）。
- Section 2.1.5.3.3 で考察したように、重篤な IgA 腎症はベピロビルセン群で潜在的な免疫関連事象として報告された。この事象に関する Narrative は、Section 2.2 で規定したとおり B-Well 2 CSR に記載した。

二重盲検投与期のベピロビルセン群での腎損傷の発現状況を以下に示す。

- 二重盲検投与期の腎損傷の発現割合は、その後の試験期間と比較して高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3032）。
- 腎損傷の発現割合は、Week 1 から Week 12 と Week 13 から Week 24 で同程度であった。
- 腎損傷に該当する有害事象のうち最も多く報告された 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。

Week 37 以降、ベピロビルセン群では腎損傷の発現割合は低く、プラセボ群と同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3032）。

表 22　腎損傷の要約（Primary Safety 集団）

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Number of Participants, (n)	611	1223	611	1223	586	1189
Number of Participants with the Event, n (%)	65 (11)	218 (18)	35 (6)	134 (11)	44 (8)	151 (13)
Number of Events	151	664	49	207	58	262
Event Characteristics (n [%]) (% based on all participants)[1]						
Serious	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
Resulting in hospitalization	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
Related to study treatment	43 (7)	177 (14)	26 (4)	117 (10)	34 (6)	131 (11)
Outcome (n [%]) (% based on all participants)[2]						
Recovered/resolved	57 (9)	183 (15)	33 (5)	122 (10)	41 (7)	145 (12)
Recovering/resolving	3 (<1)	10 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Not recovered/not resolved	5 (<1)	25 (2)	1 (<1)	9 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
Maximum Grade (n [%]) (% based on all participants)						
Grade 1	40 (7)	106 (9)	20 (3)	54 (4)	30 (5)	84 (7)
Grade 2	20 (3)	90 (7)	12 (2)	73 (6)	11 (2)	50 (4)
Grade 3	5 (<1)	21 (2)	3 (<1)	7 (<1)	3 (<1)	16 (1)
Grade 4	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Action Taken (n [%]) (% based on all participants)[3]						
Dose not changed	53 (9)	179 (15)	32 (5)	127 (10)	42 (7)	135 (11)
Drug interrupted	3 (<1)	21 (2)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	17 (1)
Multiple	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
Not applicable	26 (4)	107 (9)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	10 (<1)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3034
1. Participants may be included in more than one category for 'Event Characteristics'.
2. Outcome worst case hierarchy: FATAL > NOT RECOVERED/NOT RESOLVED > RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE > RECOVERING/RESOLVING > RECOVERED/RESOLVED.
3. Participants are counted once under each action that was taken.

臨床検査所見に基づく腎機能の変化

すべての eGFR 低下が有害事象として報告されたわけではない。治験責任（分担）医師は、被験者の全般的な臨床症状に照らして臨床検査値の変化を評価し、必要に応じて有害事象を報告した。

腎機能検査値異常

ベピロビルセン群では 24 週間の投与期間中に平均 eGFR 値の低下が認められ、ベースラインからの平均変化量は Week 25（-10.0 mL/min/1.73m^2）に最大となった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3042、図 3）。平均 eGFR 値は Week 56 頃に徐々にベースラインまで回復した。プラセボ群の平均 eGFR 値は試験期間を通して比較的安定していた。

試験期間中のベースラインからの eGFR の相対変化量をカテゴリー別に示した棒グラフより、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）。これはベピロビルセン群の平均 eGFR 値の傾向と一致していた。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。注目すべきことに、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 の被験者よりもベースライン時の eGFR が<90 mL/min/1.73m^2 の被験者で顕著であった（m 5.3.5.3, ISS Figure 3.3012、m5.3.5.3, ISS Table 3.3060）。

プラセボ群では、各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（m5.3.5.3, ISS Figure 3.3011）。しかし、ベースラインの eGFR が<90 mL/min/1.73m^2 の被験者では eGFR のカテゴリー間の分布のばらつきが大きかった（m 5.3.5.3, ISS Figure 3.3012）。

日本と他国で異なる eGFR 算出式を使用したため、それぞれの結果を別に示す（m5.3.5.3, ISS Table 3.3058）。なお、治験実施計画書の組入れ基準に基づき、スクリーニング時の eGFR が>60 mL/min/1.73m^2 の被験者を組み入れた。

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≥60 mL/min/1.73m^2 から<90 mL/min/1.73m^2 の範囲内であった。

いずれの地域でも、ベースラインの eGFR が≥90 mL/min/1.73m^2 の被験者及び Week36 の eGFR が≥60 mL/min/1.73m^2 から<90 mL/min/1.73m^2 の範囲の被験者の割合は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった。

- 他国：ベピロビルセン群 13%（141/1052 例）、プラセボ群 6%（31/508 例）
- 日本：ベピロビルセン群 22%（22/101 例）、プラセボ群 7%（3/42 例）

Week 48 及び Week 72 の eGFR がベースラインから>15%低下した被験者の割合は、投与中及びウォッシュアウト期間の eGFR 低下の程度がより大きいカテゴリーで高かった（m 5.3.5.3, ISS Table 3.3059）。

2.7.4. 臨床的安全性

二重盲検投与期及びウォッシュアウト期間の eGFR の変化にかかわらず、両投与群の大部分の被験者が投与終了後に eGFR がベースラインの 15%以内まで回復した（m 5.3.5.3, ISS Table 3.3059）。

- Week 48：ベピロビルセン群 86.0%（1041/1211 例）、プラセボ群 85.7%（522/609 例）
- Week 72：ベピロビルセン群 85.0%（1029/1211 例）、プラセボ群 81.9%（499/609 例）

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 低下が認められたのは、ベピロビルセン群で 5%（61/1223 例）、プラセボ群で 1%（8/611 例）であった（表 23）。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%（16/1223 例）］及びプラセボ群［1%（8/611 例）］で同程度であり、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。eGFR 低下はおおむね緩徐であった。同様の傾向はベースラインから 0.3 mg/dL 超のクレアチニンの変化でも認められ、2 週間以上連続してベースラインから 0.3 mg/dL 超のクレアチニンの変化が認められ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。2 週間以上連続してベースラインから 0.5 mg/dL 超のクレアチニンの変化が認められた被験者の割合は両投与群で低く、同程度であった。

反復測定混合線形モデルを用いて、ベースラインから Week 24 又は Week 48 までの eGFR の推移に関連するベースライン特性を特定した。基本モデルには、割付け（ベピロビルセン又はプラセボ）、試験（B-Well 1 を基準として使用）、連続変数としてのベースラインの eGFR 及び試験日（自然三次スプラインを使用）を含めた（表 24、m5.3.5.3, ISS Figure 3.3015）。最終モデルは、変数減少法を用いて構築した。開始モデルには基本モデル変数及び確立された腎疾患のリスク因子（糖尿病、高血圧、血管疾患及び NA 治療の種類）に関する病歴変数、並びに追加の人口統計学的特性として年齢（50 歳未満、50 歳以上）及び国（日本、他国）を含めた。なお、日本の被験者では eGFR の算出に JSN-CKDI 式を使用し、他国では CKD-EPI 式を使用したため、国（日本、他国）を変数に含めた。モデル選択は AIC に基づいた。

最終モデルにおいて、Week 24 での eGFR 低下の推移と統計的に有意に関連していた変数は以下の通りであった。

- ベピロビルセン投与［プラセボ群と比較した推定差：-9.26 mL/min/1.73m^2 (95%CI: - 10.15, -8.37); p<0.0001］
- ベースラインの eGFR［ベースラインの eGFR の単位増加あたりの推定値：- 0.08 mL/min/1.73m^2 (95%CI: -0.10, -0.06); p<0.0001］
- 年齢群［50 歳以上の被験者と 50 歳未満の被験者との推定差：-0.99 mL/min/1.73m^2 (95%CI: -1.56, -0.42); p=0.0006］
- 国［他国と日本の推定差：2.40 mL/min/1.73m^2 (95%CI: 1.42, 3.38); p<0.0001］
- ベースラインの NA 治療［TDF 及びアデホビルと比較した推定差：TAF：0.91 (95%CI: 0.25, 1.58); p=0.0070、エンテカビル及びその他：0.10 (95%CI: -0.47, 0.66); p=0.7365］（表 24）

なお、参照カテゴリーとした TDF 及びアデホビルの内訳は主に TDF であり、ベースラインにアデホビルの投与を受けていた被験者はベピロビルセン群 2/1222 例及びプラセボ群 2/611 例であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.1006）。高血圧及びベースラインの体重は Week 24 モデルでも選択されたが、このモデルの推定値は小さく、統計的に有意ではなかった（表 24）。

Week 48 までの eGFR の推移モデルは Week 24 モデルと同じ変数を保持した。Week 48 での試験、年齢、ベースラインの NA 及び実施国の群間差の推定値は、Week 24 とおおむね同程度であった（表 25）。Week 48 のベピロビルセンと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。高血圧群と非高血圧群（参照カテゴリー）の推定差は-0.66 mL/min/1.73 m^2（95%CI: -1.28, -0.03; p=0.0402）であった。

表 23　ベースライン後に発現した腎機能検査値異常の要約（Primary Safety 集団）

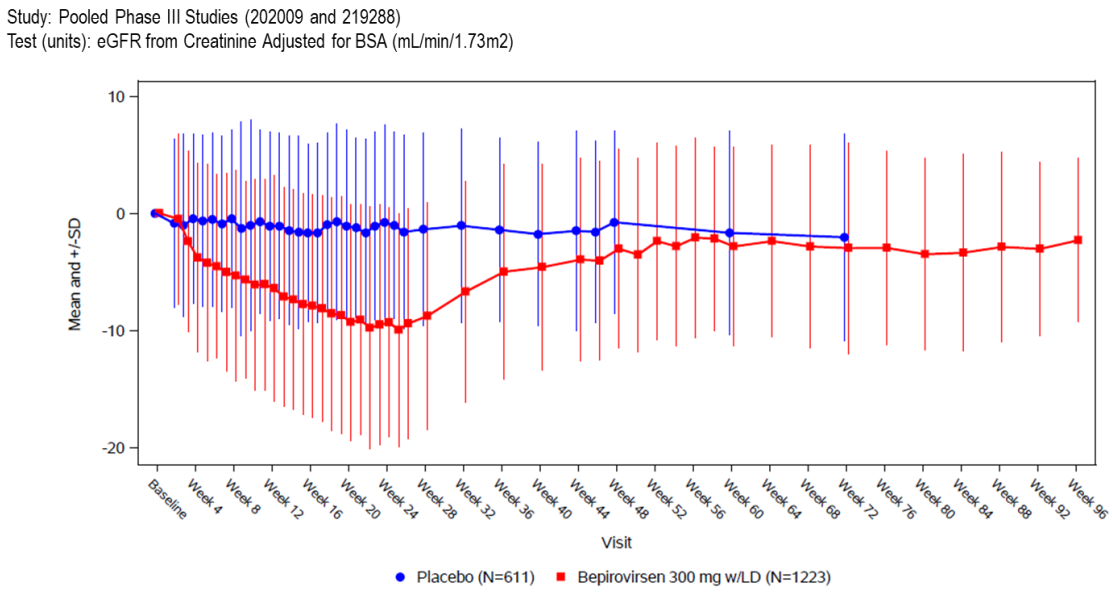
	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Renal, n (%)						
Participants with Serum Creatinine > 0.3 mg/dL change from baseline[1], n (%)						
At any visit	57 (9)	265 (22)	24 (4)	78 (6)	25 (4)	180 (15)
At ≥2 consecutive visits	12 (2)	63 (5)	5 (<1)	17 (1)	7 (1)	47 (4)
At >1 non-consecutive visits	20 (3)	113 (9)	2 (<1)	14 (1)	7 (1)	55 (4)
Participants with Serum Creatinine > 0.5 mg/dL change from baseline[1], n (%)						
At any visit	13 (2)	39 (3)	5 (<1)	10 (<1)	4 (<1)	25 (2)
At ≥2 consecutive visits	3 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	4 (<1)
At >1 non-consecutive visits	1 (<1)	8 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)
Participants with eGFR > 30% reduction from baseline[1], n (%)						
At any visit	48 (8)	236 (19)	17 (3)	75 (6)	24 (4)	162 (13)
At ≥2 consecutive visits	8 (1)	61 (5)	2 (<1)	13 (1)	5 (<1)	49 (4)
At >1 non-consecutive visits	11 (2)	106 (9)	0	16 (1)	3 (<1)	55 (4)
Participants with eGFR > 50% reduction from baseline[1], n (%)						
At any visit	8 (1)	16 (1)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	10 (<1)
At ≥2 consecutive visits	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)
At >1 non-consecutive visits	0	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Participants with urine ACR > 300 mg/g, n (%)						
At any visit	11 (2)	26 (2)	4 (<1)	10 (<1)	4 (<1)	12 (<1)
At ≥2 consecutive visits	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
At >1 non-consecutive visits	2 (<1)	5 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Participants with urine ACR > 500 mg/g, n (%)						
At any visit	7 (1)	15 (1)	3 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	9 (<1)
At ≥2 consecutive visits	0	4 (<1)	0	0	0	3 (<1)

2.7.4. 臨床的安全性

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**
At >1 non-consecutive visits	0	4 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Participants with urine ACR > 1000 mg/g, n (%)						
At any visit	3 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
At ≥2 consecutive visits	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
At >1 non-consecutive visits	0	3 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Participants with urine ACR > 2000 mg/g, n (%)						
At any visit	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
At >1 non-consecutive visits	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Participants with Urine sediment, n (%)						
At any visit	141 (23)	309 (25)	71 (12)	182 (15)	78 (13)	177 (14)
≥5 RBC/HPF	99 (16)	212 (17)	45 (7)	118 (10)	48 (8)	111 (9)
≥5 WBC/HPF	82 (13)	192 (16)	36 (6)	93 (8)	46 (8)	102 (8)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3055
1. Mean of pre-dose values during screening and enrollment.
Note: JSN-CKDI equation was used to calculate eGFR for Japanese participants.

図 3　BSA で補正したクレアチニンから算出した eGFR のベースラインからの経時的変化（Primary Safety 集団）



Source: m5.3.5.3, ISS Figure 3.3006
BSA = Body surface area
Note: eGFR values were generated using the CDK-EPI formula, except for Japan, which used JSN-CKDI. All values were indexed to body surface area.
Note: The mean value of eGFR from creatinine adjusted for BSA was 100.8 mL/min/1.73m^2 in the bepirovirsen group and 101.6 mL/min/1.73m^2 in the placebo group (m5.3.5.3, ISS Table 3.3042).

表 24　Week 24 の eGFR のベースラインからの変化量に関する変数の統計解析 MMRM-変数減少法（Primary Safety 集団）

Parameter	Categories	n (%)	Estimate (95% CI) (mL/min/1.73m^2)	Difference (95% CI)	Overall p-value
Study ID	202009 (reference)	971/1814 (53.5%)	-6.57 (-7.24, -5.90)		
	219288	843/1814 (46.5%)	-6.36 (-7.04, -5.68)	0.21 (-0.27, 0.70)	0.3832
Treatment	Placebo (reference) (N=611)	606/1814 (33.4%)	-1.83 (-2.69, -0.98)		
	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)	1208/1814 (66.6%)	-11.10 (-11.77, -10.42)	-9.26 (- 10.15, - 8.37)	<0.0001
Baseline eGFR[1]			-0.08 (-0.10, -0.06)		<0.0001
Age Group	<50 (reference)	942/1814 (51.9%)	-5.97 (-6.67, -5.27)		
	≥50	872/1814 (48.1%)	-6.96 (-7.64, -6.28)	-0.99 (-1.56, -0.42)	0.0006
Hypertension	No (reference)	1453/1814 (80.1%)	-6.18 (-6.80, -5.56)		
	Yes	361/1814 (19.9%)	-6.75 (-7.54, -5.96)	-0.57 (-1.21, 0.07)	0.0832
Country Group	Japan (reference)	149/1814 (8.2%)	-7.66 (-8.68, -6.65)		

Parameter	Categories	n (%)	Estimate (95% CI) (mL/min/1.73m^2)	Difference (95% CI)	Overall p-value
	Rest of the World	1665/1814 (91.8%)	-5.26 (-5.76, -4.77)	2.40 (1.42, 3.38)	<0.0001
Baseline NUC Type	Adefovir and TDF (reference)	595/1814 (32.8%)	-6.80 (-7.57, -6.03)		
	TAF	455/1814 (25.1%)	-5.89 (-6.60, -5.18)	0.91 (0.25, 1.58)	0.0070
	Entecavir and Other	764/1814 (42.1%)	-6.70 (-7.40, -6.01)	0.10 (-0.47, 0.66)	0.7365
Baseline Body Weight (kg)			-0.00 (-0.02, 0.02)		0.7715

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3061
Estimate = Least Squares Means Estimate at Week 24. Difference = Estimate difference from reference level at Week 24.
1. Estimate = Co-efficient estimate representing slope. p-value = for categorical variables, p-value of the Difference at Week 24, for continuous variables, p-value of the Estimate* at Week 24.
Percentages are based on n, the number of participants with a non-missing parameter value and at least one visit with a non-missing change from baseline in eGFR.
The final model was constructed by selecting from the following variables using a BE approach, based on the model with the lowest AIC: Age group (<50, ≥50 years), Country (Japan, Rest of the World), Nucleos(t)ide type at baseline (Adefovir and TDF, TAF, Entecavir and Other), Hypertension (Yes, No), Diabetes (Yes, No), Vascular Disease (Yes, No), Sex (Male, Female), and Body Weight (kg).
The base model is a Mixed Model with Repeated Measures and includes Study, treatment, study day (with natural cubic spline) and baseline eGFR. Other parameters were removed one at a time using a BE approach, based on AIC.
eGFR: JSN-CKDI equation for Japanese, CKD-EPI for all others; all values indexed to body surface area.

表 25　Week 48 の eGFR のベースラインからの変化量に関する変数の統計解析 MMRM-変数減少法（Primary Safety 集団）

Parameter	Categories	n (%)	Estimate (95% CI) (mL/min/1.73m^2)	Difference (95% CI)	Overall p-value
Study ID	202009 (reference)	971/1814 (53.5%)	-2.91 (-3.52, -2.30)		
	219288	843/1814 (46.5%)	-2.73 (-3.34, -2.11)	0.19 (-0.28, 0.66)	0.4335
Treatment	Placebo (reference) (N=611)	606/1814 (33.4%)	-2.47 (-3.21, -1.73)		
	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=1223)	1208/1814 (66.6%)	-3.17 (-3.77, -2.57)	-0.70 (-1.42, 0.03)	0.0603
Baseline eGFR[1]			-0.08 (-0.10, -0.06)		<0.0001
Age Group	<50 (reference)	942/1814 (51.9%)	-2.28 (-2.92, -1.64)		
	≥50	872/1814 (48.1%)	-3.36 (-3.98, -2.74)	-1.07 (-1.63, -0.52)	0.0001
Hypertension	No (reference)	1453/1814 (80.1%)	-2.49 (-3.05, -1.94)		
	Yes	361/1814 (19.9%)	-3.15 (-3.88, -2.42)	-0.66 (-1.28, -0.03)	0.0402
Country Group	Japan (reference)	149/1814 (8.2%)	-4.02 (-4.98, -3.06)		
	Rest of the World	1665/1814 (91.8%)	-1.62 (-2.04, -1.20)	2.39 (1.44, 3.35)	<0.0001
Baseline NUC Type	Adefovir and TDF (reference)	595/1814 (32.8%)	-3.24 (-3.95, -2.53)		

Parameter	Categories	n (%)	Estimate (95% CI) (mL/min/1.73m^2)	Difference (95% CI)	Overall p-value
	TAF	455/1814 (25.1%)	-2.19 (-2.83, -1.54)	1.05 (0.41, 1.70)	0.0014
	Entecavir and Other	764/1814 (42.1%)	-3.04 (-3.67, -2.41)	0.20 (-0.35, 0.75)	0.4826
Baseline Body Weight (kg)			0.00 (-0.02, 0.02)		0.8856

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3062
1. Estimate = Least Squares Means Estimate at Week 48. Difference = Estimate difference from reference level at Week 48. Estimate = Co-efficient estimate representing slope. p-value = for categorical variables, p-value of the Difference at Week 48, for continuous variables, p-value of the Estimate* at Week 48.
Percentages are based on n, the number of participants with a non-missing parameter value and at least one visit with a non-missing change from baseline in eGFR.
The final model was constructed by selecting from the following variables using a BE approach, based on the model with the lowest AIC: Age group (<50, ≥50 years), Country (Japan, Rest of the World), Nucleos(t)ide type at baseline (Adefovir and TDF, TAF, Entecavir and Other), Hypertension (Yes, No), Diabetes (Yes, No), Vascular Disease (Yes, No), Sex (Male, Female), and Body Weight (kg).
The base model is a Mixed Model with Repeated Measures and includes Study, treatment, study day (with natural cubic spline) and baseline eGFR. Other parameters were removed one at a time using a BE approach, based on AIC.
eGFR: JSN-CKDI equation for Japanese, CKD-EPI for all others; all values indexed to body surface area.

尿検査値の変化

両投与群とも平均 uACR は安定しており、試験期間中にベースラインから意味のある変化は認められず（m5.3.5.3, ISS Figure 3.3005）、ベースライン後に蛋白尿が認められた被験者数は経時的に一定であった（m 5.3.5.3, ISS Table 3.3053）。二重盲検投与期の尿潜血及び尿中赤血球について、ベースライン後の変化の最悪値のカテゴリーの割合に投与群間で意味のある差は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3054）。

DIKI に関連する投与中断／投与中止

Week 1 から Week 24 にベピロビルセン群の 3%（35/1223 例）が投与中断基準又は投与中止基準に該当した［プラセボ群では<1%（4/611 例）］（m5.3.5.3, ISS Table 3.3068）。詳細を以下に示す。

- ベピロビルセン群では 80%（28/35 例）が 2 週間以上連続してベースラインから>30%の eGFR 低下の基準に該当した［プラセボ群では 75%（3/4 例）］。この基準に該当した被験者の割合は Week 1 から Week 12 と比較して Week 13 から Week 24 で高かった（表 26、m5.3.5.3, ISS Table 3.3068）。
- ベピロビルセン群では 29%（10/35 例）が 2 週間以上連続して uACR≥0.5 mg/mg の基準に該当した［プラセボ群では 25%（1/4 例）］。この基準に該当した被験者の割合は Week 13 から Week 24 と比較して Week 1 から Week 12 で高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3068、表 26）。

二重盲検投与期に投与中止基準又は投与中断基準に該当した被験者のうち、uACR≥2 mg/mg の投与中断基準に該当した被験者の割合はベピロビルセン群で 9%（3/35 例）であり、プラセボ群では認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3068）。投与中断基準に該当した被験者のうち、ベピロビルセン群の大部分の被験者は回復した。いずれの被験者にも急性糸球体腎炎の事象は認められなかった。

2.7.4. 臨床的安全性

治験責任（分担）医師は、投与中断基準に該当したすべての被験者に対して DIKI 投与中断フォームを作成し投与を中断したわけではなかった。そのため、表 23 と表 26 では被験者数が異なる。

表 26　二重盲検投与期の DIKI に関連する投与中断／投与中止の要約（Primary Safety 集団）

	Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Participants with Drug Induced Kidney Injury Treatment Holding/ Stopping Event, n (%)	3 (<1)	9 (<1)	1 (<1)	29 (2)
Participants with at Least One Drug Induced Kidney Injury Hold Event that Never Reached Stopping Criteria, n (%)	3 (<1)	9 (<1)	1 (<1)	29 (2)
Participants with Drug Induced Kidney Injury Hold Event, n (%)	3 (<1)	9 (<1)	1 (<1)	29 (2)
uACR ≥0.5 mg/mg (≥500 mg/g) for 2 or more consecutive weeks, n (%)	1 (33)	4 (44)	0	6 (21)
eGFR >30% reduction from pre-dose range for 2 or more consecutive weeks, n (%)	2 (67)	5 (56)	1 (100)	25 (86)
uACR ≥2 mg/mg (2000 mg/g) and acute glomerulonephritis is not confirmed or probable, n (%)	0	2 (22)	0	1 (3)
Number of Hold Events	4	12	1	40
Event Resolved at End of Study? [1], n (%)				
n	3	9	1	29
Y, n (%)	3 (100)	8 (89)	1 (100)	29 (100)
N, n (%)	0	1 (11)	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3068
Note: Each event is counted only once in the time period it starts in. Participants can have more than 1 event so % may sum to >100.
Note: Treatment holding/stopping was at Investigator discretion and captured in event forms.
Note: If an event has a missing resolution at the end of the study, then the event has been included in the "N" category.
Note: The table is populated based on the CRF where it was indicated that a participant was placed on hold/was permanently discontinued for renal protocol criteria.
1. Events with a missing resolution at the end of the study are included in “N”

2.1.5.3.5.　　注射部位反応

紅斑、疼痛、腫脹及びそう痒症等の注射部位反応は他の ASO でも報告されており [Alhamadani, 2022]、ベピロビルセンの臨床試験でも報告されている（m5.3.5.1, B-Clear CSR Section 7.1.2.3）。

要約

Primary Safety 集団で、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は、プラセボ群［二重盲検投与期：14%（84/611 例）、試験期間全体：14%（84/611 例）］と比較してベピロビルセン群［二重盲検投与期：53%（648/1223 例）、試験期間全体：53%

（652/1223 例）］で非常に多く認められた。最も多くベピロビルセン投与と関連ありと判断された有害事象は注射部位反応であり、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として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。注射部位の皮膚変色に関する PT は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高い割合で報告された。注射部位反応はおおむね忍容可能であり、試験中止に至ることはまれ［<1%（3/1223 例）］であった。多くの被験者で重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤と判断された被験者はいなかった。特に注目すべき有害事象である注射部位反応の発現割合は、ベピロビルセン群では投与開始後 4 週間が最も高く、その後の投与期間中に減少する傾向がみられた。

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有害事象

試験期間全体の注射部位反応の発現状況を以下に示す。

- 注射部位反応の発現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（表 27）。
- ベピロビルセン群で Week 49 以降に報告された特に注目すべき有害事象である注射部位反応は、注射部位変色［<1%（3/1223 例）］のみであった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3035）。
- 治験薬と関連のある注射部位反応の発現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（表 27）。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%（4/1223 例）］のみで報告された（m5.3.5.3, ISS Table 3.3004）。
- 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%（3/611 例）］と比較してベピロビルセン群［9%（107/1223 例）］で高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3035）。
- 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、試験終了までに回復又は消失した（m5.3.5.3, Table 3.3038）。
- ベピロビルセン群で注射部位反応により試験中止［<1%（3/1223 例）］又は治験薬投与中断［<1%（3/1223 例）］に至った被験者は少なかった。重篤な事象は報告されなかった（表 27）。

二重盲検投与期のベピロビルセン群での注射部位反応の発現状況を以下に示す。

- 二重盲検投与期の注射部位反応の発現割合は、その後の試験期間と比較して高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3035）。
- 注射部位反応の発現割合は、Week 13 から Week 24 と比較して特に Week 1 から Week 12 で高かった（最初の 4 週間が最も高かった）（m5.3.5.3, ISS Table 3.3039）。
- 注射部位反応に該当する事象のうち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（m5.3.5.3, ISS Table 3.3035）。

Week 25 以降、ベピロビルセン群の注射部位反応の発現割合は低く、Week 37 以降はプラセボ群と同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3035）。

表 27　注射部位反応の要約（Primary Safety 集団）

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**	**Placebo (N = 611)**	**Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)**
Number of Participants (n)	611	1223	611	1223	586	1189
Number of Participants with the Event, n (%)	84 (14)	652 (53)	66 (11)	596 (49)	35 (6)	324 (27)
Number of Events	234	7005	162	4679	71	2248
Event Characteristics (n [%]) (% based on all participants)[1]						
Related to study treatment	79 (13)	640 (52)	61 (10)	585 (48)	34 (6)	314 (26)
Withdrawal from study	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
Outcome (n [%]) (% based on all participants)[2]						
Recovered/resolved	83 (14)	545 (45)	65 (11)	534 (44)	35 (6)	288 (24)
Recovering/resolving	1 (<1)	23 (2)	1 (<1)	14 (1)	0	6 (<1)
Recovered/resolved with sequelae	0	15 (1)	0	11 (<1)	0	5 (<1)
Not recovered/not resolved	0	69 (6)	0	37 (3)	0	25 (2)
Maximum Grade (n [%]) (% based on all participants)						
Grade 1	77 (13)	503 (41)	60 (10)	471 (39)	34 (6)	267 (22)
Grade 2	7 (1)	140 (11)	6 (<1)	118 (10)	1 (<1)	55 (5)
Grade 3	0	8 (<1)	0	6 (<1)	0	2 (<1)
Grade 4	0	1 <1)	0	1 (<1)	0	0
Action Taken (n [%]) (% based on all participants)[3]						
Drug withdrawn	1 (<1)	9 (<1)	1 (<1)	8 (<1)	0	1 (<1)
Dose not changed	83 (14)	639 (52)	65 (11)	589 (48)	35 (6)	318 (27)
Drug interrupted	0	3 (<1)	0	3 (<1)	0	0
Multiple	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
Not applicable	2 (<1)	81 (7)	0	7 (<1)	1 (<1)	31 (3)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3038

1. Participants may be included in more than one category for 'Event Characteristics'.
2. Outcome worst case hierarchy: FATAL > NOT RECOVERED/NOT RESOLVED > RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE > RECOVERING/RESOLVING > RECOVERED/RESOLVED.
3. Participants are counted once under each action that was taken.

2.1.5.4. その他の安全性上の懸念（好中球減少症）

好中球減少症は特に注目すべき有害事象とはみなされなかったが、ベピロビルセンの過去の試験で少数の被験者に好中球数減少が報告されているため、ベピロビルセンの開発プログラム中に綿密にモニタリングされた。なお、好中球減少症に含まれる PT を Section 7.1（付録 1）に添付した。特に注目すべき有害事象と同様に関連する臨床検査データの説明を本セクション内に記載する。

要約

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。好中球減少症の有害事象カテゴリーに該当する事象が報告された被験者は少数であった。試験中止に至った好中球減少症は報告されなかった。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、医学的介入も必要としなかった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR listing 8、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR listing 8）。

好中球減少症に該当する有害事象の発現割合

試験期間全体の好中球減少症の発現状況を以下に示す。

- 好中球減少症の発現割合は、ベピロビルセン群及びプラセボ群のすべての試験期で低かった（表 28、m5.3.5.3, ISS Table 3.3020）。
- 治験薬と関連のある好中球減少症の発現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。
- ベピロビルセン群の多くの被験者で好中球減少症の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり、試験終了までに回復又は消失した。
- ベピロビルセン群で好中球減少症により試験中止に至った被験者はいなかった。
- 好中球減少症に関連する重篤な感染症は認められなかった（m 5.3.5.1, B-Well 1 CSR listing 8、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR listing 8）。

2.7.4. 臨床的安全性

表 28　好中球減少症の要約（Primary Safety 集団）

	Overall (Week 1-72)		Week 1-12		Week 13-24	
	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)	Placebo (N = 611)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 1223)
Number of Participants (n)	611	1223	611	1223	586	1189
Number of Participants with the Event, n (%)	10 (2)	55 (4)	7 (1)	31 (3)	1 (<1)	39 (3)
Number of Events	11	138	8	45	1	77
Event Characteristics (n [%]) (% based on all participants)[1]						
Related to study treatment	3 (<1)	41 (3)	3 (<1)	25 (2)	0	29 (2)
Outcome (n [%]) (% based on all participants)[2]						
Recovered/resolved	9 (1)	49 (4)	6 (<1)	28 (2)	1 (<1)	36 (3)
Recovering/resolving	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Not recovered/not resolved	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	2 (<1)
Maximum Grade (n [%]) (% based on all participants)						
Grade 1	8 (1)	45 (4)	6 (<1)	25 (2)	1 (<1)	34 (3)
Grade 2	2 (<1)	7 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	0	4 (<1)
Grade 3	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Grade 4	0	1 (<1)	0	0	0	0
Action Taken (n [%]) (% based on all participants)[3]						
Dose not changed	8 (1)	52 (4)	7 (1)	31 (3)	1 (<1)	36 (3)
Drug interrupted	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Not applicable	2 (<1)	16 (1)	0	1 (<1)	0	3 (<1)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.3020

1. Participants may be included in more than one category for 'Event Characteristics'.
2. Outcome worst case hierarchy: FATAL > NOT RECOVERED/NOT RESOLVED > RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE > RECOVERING/RESOLVING > RECOVERED/RESOLVED.
3. Participants are counted once under each action that was taken.

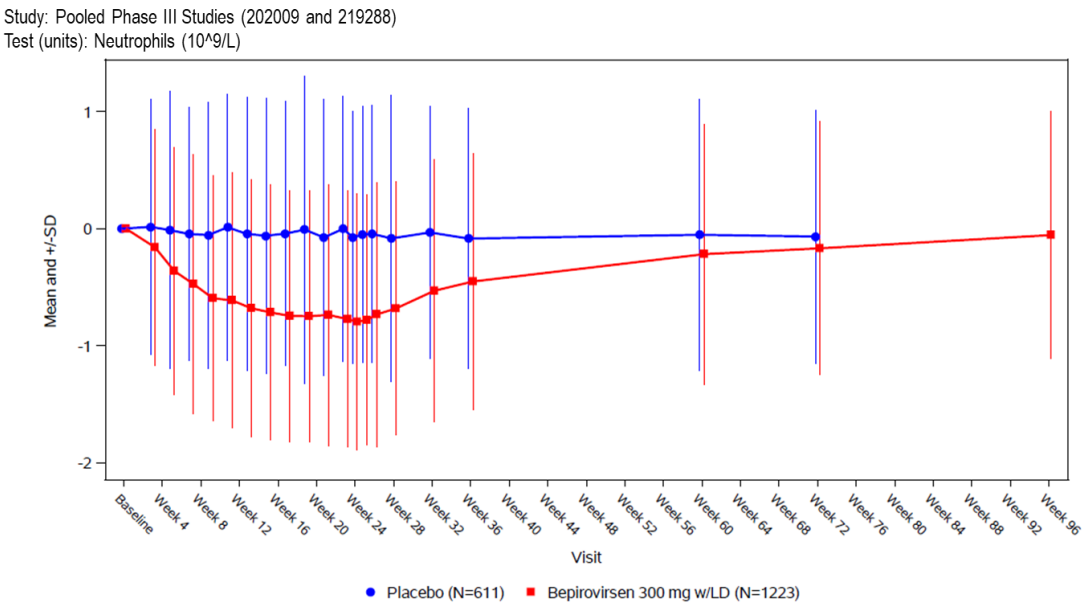
2.7.4. 臨床的安全性

臨床検査所見に基づく好中球減少症及び好中球数低値

ベピロビルセン群では平均好中球数の漸進的な減少が認められたが、最大減少量はプラセボ群-0.084×10^9/L に対してベピロビルセン群で-0.795×10^9/L であった（図 4、m5.3.5.3, ISS Table 3.3046）。ベピロビルセン群では白血球数の軽微な減少が認められた（図 5、m5.3.5.3, ISS Table 3.3046）。

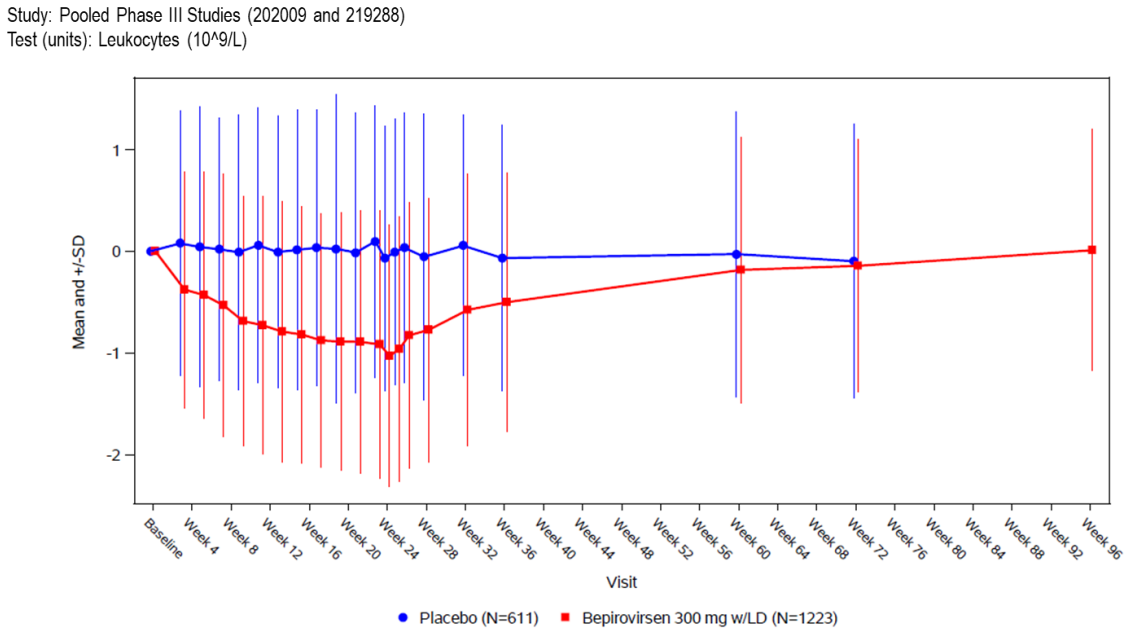
試験期間全体で、いずれかの時点で好中球数<1×10^9/L が認められた被験者の割合はプラセボ群 5%（28/611 例）と比較してベピロビルセン群 10%（123/1223 例）で高く、好中球数<0.5×10^9/L が認められた被験者の割合は、ベピロビルセン群 1%（18/1223 例）、プラセボ群<1%（5/611 例）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3051）。ベピロビルセン群では、好中球数の<1×10^9/L への減少は主に Week 1 から Week 24 に認められ、Week 25 以降に増加に転じた。ベピロビルセン群で連続 2 回以上の来院で好中球数が<0.5×10^9/L であった被験者は報告されなかった。好中球数<1×10^9/L が認められた被験者では、感染症又は発熱性好中球減少症の併発は認められなかった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR listing 8、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR listing 8）

図 4　　好中球数のベースラインからの経時的変化（Primary Safety 集団）



Source: m5.3.5.3, ISS Figure 3.3007
Note: The mean neutrophil count at baseline was 3.332×10^9/L in the bepirovirsen group and 3.322×10^9/L in the placebo group (m5.3.5.3, ISS Table 3.3046).

図 5　白血球数のベースラインからの経時的変化（Primary Safety 集団）



Source: m5.3.5.3, ISS Figure 3.3007
Note: The mean leukocyte count at baseline was 5.711×10^9/L in the bepirovirsen group and 5.741×10^9/L in the placebo group (m5.3.5.3, ISS Table 3.3046).

2.1.6.　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類毎の有害事象は Section 2.1.2 に記載した。

2.1.7.　免疫原性

試験期間全体を通じて、Primary Safety 集団では有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及びプロファイルは、TE-ADA 陽性被験者と TE-ADA 陰性被験者で類似していた（m5.3.5.3, ISS Table 3.3003）。詳細については、m5.3.5.3, ISI Section 4.2.6 に示す。

2.2.　個別有害事象の文章による説明（Narrative）

重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）、妊娠、治験薬の投与中止及び試験中止に至った非重篤な有害事象、安全性上の特定の懸念に関する治験実施計画書の基準への該当による投与中止、治験実施計画書の肝機能検査値に基づく基準への該当による投与中断、並びに投与期間終了後に ALT≥3×ULN 及び総ビリルビン≥2×ULN となった被験者について、Narrative を作成した。

更に、各 CSR には HAC 判定記録（判定の対象であった事象について、その事象の発現時の HAC 委員による判定報告書を含む）が含まれている。これらの Narrative の記載場所を表 29 に示す。

表 29　個別有害事象の Narrative の記載場所

Narrative の種類	B-Well 1 試験	B-Well 2 試験
重篤な有害事象、妊娠、死亡、治験薬の投与中止又は試験中止に至った非重篤な有害事象	m5.3.5.1, 202009 (B-Well 1) CSR	m5.3.5.1, 219288 (B-Well 2) CSR
治験実施計画書に規定された中止基準に該当した事象（肝機能検査値、血小板数、DIVI）	m5.3.5.1, 202009 (B-Well 1) CSR	m5.3.5.1, 219288 (B-Well 2) CSR
肝機能検査値に基づく投与中断に該当した事象	m5.3.5.1, 202009 (B-Well 1) CSR	m5.3.5.1, 219288 (B-Well 2) CSR
HAC による判定	m5.3.5.1, 202009 (B-Well 1) CSR	m5.3.5.1, 219288 (B-Well 2) CSR
投与終了後の ALT≥3×ULN 及び総ビリルビン≥2×ULN	m5.3.5.1, 202009 (B-Well 1) CSR	m5.3.5.1, 219288 (B-Well 2) CSR

Note　Narratives for permanent discontinuation due to meeting protocol defined criteria for platelet or DIVI events are included only if associated with an AE.

2.3.　医療機器又は医療機器/薬剤の組み合わせに関連する安全性所見

SSD の安全性及び忍容性を 219239 試験で評価した（Section 1.1.1.1.7）。この単回投与試験の有害事象のデータで示された安全性プロファイルから、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、HCP による投与と被験者による投与（事前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（表 30）。

表 30　有害事象の概要（219239 試験、Safety 集団）

	Vial by HCP (N=46)	**PFS SSD by HCP (N=49)**	**PFS SSD Self Admin Post-Training (N=32)**	**PFS SSD Self Admin Without Training (N=32)**	**Total (N=159)**
Any AE, n (%)	45 (98)	43 (88)	32 (100)	30 (94)	150 (94)
Any AESI[1]	43 (93)	43 (88)	32 (100)	30 (94)	148 (93)
AEs related to study treatment, n (%)	43 (93)	43 (88)	32 (100)	30 (94)	148 (93)
Any SAE, n (%)	0	0	0	0	0
Fatal SAEs, n (%)	0	0	0	0	0
AE leading to study withdrawal, n (%)	0	0	0	0	0

Source: m5.3.1.2, 219239 CSR Table 1.01, Table 3.01, Table 3.04, and Table 3.13
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; PFS=prefilled syringe: SAE=serious adverse event; SSD=safety syringe device
1.　The number and proportion of participants with AESIs are included within any AE category.

3. 臨床検査値の評価

3.1. 血液生化学検査

ALT 及び eGFR の変化については Section 2.1.5.3 で考察する。AST の変化を以下に要約する。その他のパラメータの変化は、臨床的意義に基づき特記すべきものではないと考えられた。AST 増加の傾向は ALT で認められた傾向と同様であり（Section 2.1.5.3.1）、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、試験期間全体を通じて AST がベースラインから増加した被験者［ベピロビルセン群 47%（575/1211 例）、プラセボ群 18%（111/609 例）］及び AST が Grade 3 又は Grade 4 に増加した被験者［ベピロビルセン群 6%（69/1211 例）、プラセボ群 <1%（3/609 例）］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（m5.3.5.3, ISS Table 3.3045、Table 3.3044）。

二重盲検投与期にベピロビルセン群で AST がベースラインより高値の被験者の割合は、それ以降の試験期間と比較して高かった。特に、Week 13 から Week 24［14%（168/1188 例）］と比較して、Week 1 から Week 12［31%（371/1211 例）］の発現割合が高かった。

Week 25 以降、ベピロビルセン群で AST がベースラインから増加した被験者の割合は低く、プラセボ群と同程度であった。

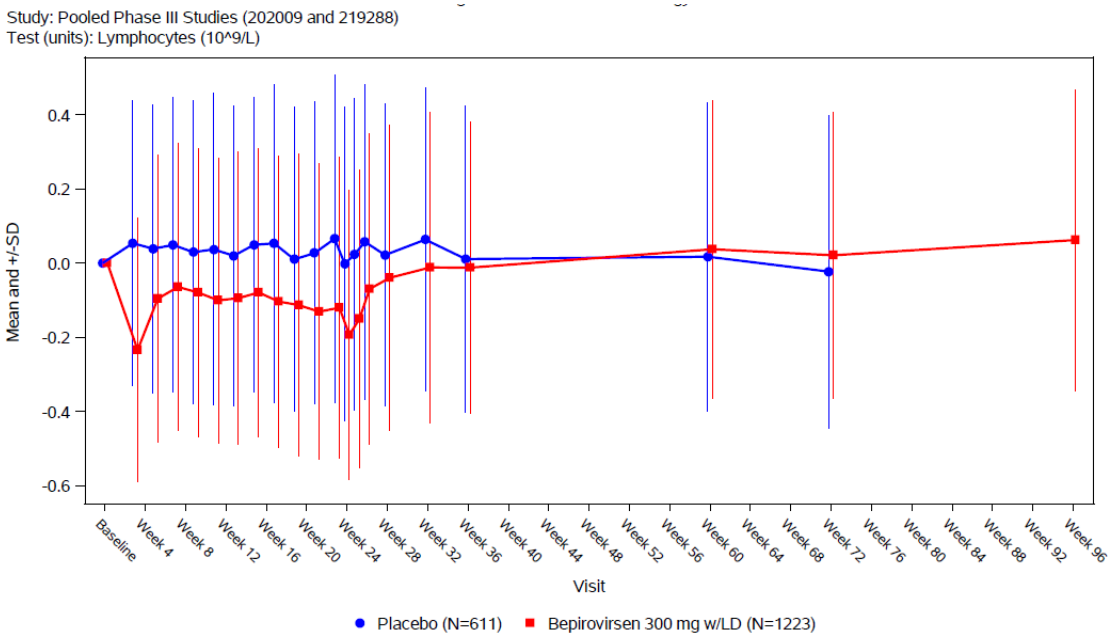
3.2. 血液学的検査

血小板数、好中球数及び白血球数の変化については、それぞれ Section 2.1.5.3.2 及び Section 2.1.5.4 に記載する。

ベピロビルセン群では、二重盲検投与期に平均リンパ球数のわずかな減少が認められた。この減少は可逆的であり、Week 28 までにベースライン付近まで回復した（図 6、m5.3.5.3, ISS Table 3.3046）。この所見の臨床的意義はごくわずかであると考えられ、ベピロビルセン群でリンパ球数減少に関連する有害事象が報告された被験者は少数であった。内訳は、リンパ球数減少［<1%（3/1223 例）］、リンパ球百分率減少［<1%（1/1223 例）］及びリンパ球減少症［<1%（2/1223 例）］であった（m 5.3.5.3, ISS Table 3.3004）。

その他の血液学的パラメータの変化は、臨床的意義に基づき特記すべきものではないと考えられた。

図 6　リンパ球数のベースラインからの経時的変化（Primary Safety 集団）



Source: m5.3.5.3, ISS Figure 3.3007
Note: The mean lymphocyte count at baseline was 1.778×10^9/L in the bepirovirsen group and 1.812×10^9/L in the placebo group (m5.3.5.3, ISS Table 3.3046).

3.3.　尿検査

eGFR 及び尿検査値の変化については Section 2.1.5.3.4 に記載した。その他のパラメータの変化は、臨床的意義に基づき特記すべきものではないと考えられた。

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

Primary Safety 集団及び On-treatment Safety 集団では、バイタルサインの解析は実施しなかった。個々の試験におけるバイタルサイン及び身体的所見の解析結果は、個々の CSR に報告する。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1.　内因性要因

5.1.1.　サブグループ別の有害事象の概要

ベースラインの HBs 抗原量（≤1000 IU/mL／>1000 IU/mL）、ベースラインの年齢（≤64 歳／≥65 歳）、性別、及び人種（ハイレベル）別の有害事象の概要を m5.3.5.3, ISS Table 3.9102 に示す。全体集団と比較してサブグループで意味のある差は認められなかった。

5.1.2.　人種別の ALT 増加

二重盲検投与期にベピロビルセン群で ULN を超える ALT 増加が認められた被験者の割合は中国人被験者で最も高かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3056）。

5.1.3. 中国人集団での ALT 増加

中国人集団では、特に注目すべき有害事象である ALT 増加に該当する重篤な事象が、全体集団よりも多く報告された（表 15）。中国人集団の重篤な有害事象の発現割合が高かったことは、肝機能検査値異常の程度のみでは完全に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。

5.1.4. ブラジルの被験者の DIVI 症例

DIVI の可能性があると判断された 9 例のうち、5 例がブラジルの被験者であった（表 21）。

5.1.5. 日本人集団のベースラインの eGFR

日本人集団のベースラインの eGFR 絶対値は、日本以外の国で組み入れられた被験者と比較して低かった（m5.3.5.3, ISS Table 3.3057）。これは主に、日本の被験者の eGFR 算出に用いた式（JSN-CKDI 式）が異なることに起因すると考えられ、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は影響を及ぼさなかった。

5.1.6. 国別の注射部位反応の発現割合

注射部位反応の発現割合及び持続期間は、国及び人種間でおおむね一致していた（m5.3.5.3, ISS Figure 3.3002、Table 3.3039）。

5.2. 外因性要因

該当なし。

5.3. 薬物相互作用

ベピロビルセンは主に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。ベピロビルセンは、臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす基質又は相互作用薬ではないと考えられる。また、ベピロビルセンの PK は併用薬の使用によって変化しないと予想される（m2.7.2 Section 2.1、Section 3.2）。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

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）（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）。妊娠に関する症例の Narrative の記載箇所を Section 2.2 に示した。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。

5.5. 過量投与

Safety 集団の対象試験では、24 時間以内のベピロビルセンの投与量が 300 mg を超えた場合を過量投与と定義した。しかし、心臓伝導及び安全性への影響を評価する試験（m5.3.5.4, 205873 CSR Section 3.4）では 5 例にベピロビルセン 600 mg を単回投与した。この臨床用量を上回る用量では新たな安全性の懸念は特定されなかったが、2 例が投与後に頭痛、悪心、嘔吐、筋肉痛及び浮動性めまいを含む症状を発現した。対症療法を実施したが、これらの症状は 24～48 時間持続した。このことから、ベピロビルセン 600 mg の忍容性は低用量と比較して不良である可能性が示唆される。支持療法以外にベピロビルセンの過量投与に対する特異的な治療法はない。

5.6. 薬物乱用

ベピロビルセンの乱用が生じたことを示すエビデンスはなく、また患者による乱用も想定されない。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は予測されない。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転又は機械操作の能力に対するベピロビルセンの影響を検討した試験は実施されていない。ベピロビルセンの薬理作用からは、このような活動に対する有害な影響は予想されない。特定の患者の行動により判断力、運動能力又は認知能力を必要とする作業を実施する場合は、患者の臨床状態（発熱、注射部位反応、筋肉痛等）を考慮する必要がある。

6. 市販後データ

ベピロビルセンはいずれの国でも承認されていないため、現時点で市販後安全性データは得られていない。

参考文献一覧

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.

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.

Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. Journal of hepatology. 2014 Dec 1;61(6):1407-17.

Chi X, Gatti P, Papoian T. Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics. *Drug Discov Today*. 2017;22(5):823-833. doi:10.1016/j.drudis.2017.01.013

Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Chronic Hepatitis B Virus Infection: Developing Drug for Treatment. April 2022.

Joshi S, Freudenberg JM, Singh JM, et al. Immunomodulation by bepirovirsen may induce killing of infected hepatocytes (B-Together study). Hepatol Int. Published online October 3, 2025.

Migliorati JM, Liu S, Liu A, Gogate A, Nair S, Bahal R, Rasmussen TP, Manautou JE, Zhong XB. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of US Food and Drug Administration-Approved Antisense Oligonucleotide Drugs. Drug Metab Dispos. 2022 Jun;50(6):888-897.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1, July 2017.

Wu H, Wahane A, Alhamadani F, et al. Nephrotoxicity of marketed antisense oligonucleotide drugs. Curr Opin Toxicol. 2022; 32, 100373.

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.

7. 付録

7.1. 付録 1：特に注目すべき有害事象のカテゴリーに含まれる用語グループ（MedDRA SMQ、高位語又は PT）

特に注目すべき有害事象名	用語グループ（MedDRA SMQ、HLT 又は個々の PT）	備考
2’-MOE ASO クラスの安全性の懸念に基づき、ベピロビルセンの特定された安全性の懸念又は潜在的な安全性の懸念として特定されたもの		
ALT 増加	薬剤に関連する肝障害-包括的検索（SMQ）（広域） PT：Ｂ型肝炎	薬剤に関連する肝障害は、肝障害 SMQ の下位 SMQ である。
血管炎、補体活性化及びその他の免疫関連作用	血管炎（SMQ）（広域） 過敏症（SMQ）（広域） 免疫反応蛋白検査ＮＥＣ（HLT） 免疫介在性障害／自己免疫障害（SMQ）	
腎損傷	急性腎不全（SMQ）（広域） PT： 尿中血 尿中血陽性 糸球体腎炎 血尿 尿中アルブミン／クレアチニン比異常 尿中アルブミン／クレアチニン比増加	中毒性腎症はこの SMQ に含まれる PT であり、LLT は薬剤性腎障害である。

特に注目すべき有害事象名	用語グループ（MedDRA SMQ、HLT 又は個々の PT）	備考
	巣状分節性糸球体硬化症	
血小板減少症	造血障害による血小板減少症（SMQ）（広域） 出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ）-これは出血（SMQ）の下位 SMQ である。	造血障害による血小板減少症（SMQ）は、造血障害による血球減少症の下位 SMQ である。 出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ）は出血（SMQ）の下位 SMQ である。
注射部位反応	PT： 注射部位蕁麻疹 注射部位血栓 注射部位溢出 注射部位びらん 注射部位紅斑 注射部位肉芽腫 注射部位硬結 注射部位炎症 注射部位刺激感 注射部位腫瘤 注射部位壊死 注射部位結節 注射部位浮腫 注射部位疼痛 注射部位腫脹 注射部位潰瘍 注射部位内出血 注射部位血腫 注射部位出血 注射直後反応 注射に伴う反応 注射部位皮膚炎 注射部位湿疹 注射部位過敏反応 注射部位発疹 注射部位リコール反応 注射部位血管炎 注射部位脂肪織炎 注射部位静脈炎 注射部位そう痒感 注射部位膿瘍 注射部位知覚消失 注射部位蜂巣炎 注射部位変色 注射部位不快感 注射部位熱感	
好中球減少症	PT：	

2.7.4. 臨床的安全性

特に注目すべき有害事象名	用語グループ（MedDRA SMQ、HLT 又は個々の PT）	備考
	好中球減少症 顆粒球減少症 好中球数減少 好中球数異常 好中球百分率減少 白血球減少症	

MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

2.7.4 臨床的安全性　補遺

目次

略号等一覧 2
1. B-Well 試験 3
1.1. 全般的な曝露状況 3
1.2. 試験対象集団及び人口統計学的特性 4
1.3. 安全性の結果 4
1.3.1. 有害事象の概要 4
1.3.2. 比較的よくみられる有害事象 6
1.3.3. 治験薬と関連のある有害事象 9
1.3.4. 死亡 9
1.3.5. その他の重篤な有害事象 9
1.3.6. その他の重要な有害事象 10
1.3.7. その他の安全性の懸念事項（好中球減少症） 12
2. B-clear 試験（On-NA コホート） 12
3. 自己投与時の安全性 13

略号等一覧

略号（略称）	英語	日本語
ALT	Alanine Transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CSR	Clinical study reports	治験総括報告書
DIVI	Drug-induced vascular injury	薬剤性血管損傷
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
NA	Nucleos(t)ide analogue	核酸アナログ
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PT	Preferred term	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類
SSD	Safety syringe device	安全装置付シリンジ

日本人 HBV 持続感染患者におけるベピロビルセンの安全性について、主要な第 3 相試験の B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、並びに第 2b 相試験の B-Clear 試験の日本人集団の結果、及び B-United 試験の日本人自己投与実施集団の結果を本補遺に示す。

1. B-Well 試験

B-Well 試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）では日本の実施医療機関で組み入れられた日本人被験者（Japanese Heritage）を日本人集団と定義し、結果を示す。

1.1. 全般的な曝露状況

B-Well 1 試験の日本人集団はベピロビルセン群 54 例、プラセボ群 18 例であった。B-Well 2 試験の日本人集団はベピロビルセン群 52 例、プラセボ群 25 例であった。

各試験の日本人集団では Week 1～24 の治験薬の 1 週間あたりの投与量は 2 群間でおおむね同様であり、各試験の全体集団ともおおむね同様であった（表 1、表 2、m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 3.01、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 3.01）。

表 1　治験薬の曝露状況（B-Well 1 試験、Safety 集団、日本人集団）

	Placebo (N=18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=54)
Cumulative Dose (mg)		
n	18	54
Mean	0.0	6877.8
SD	0.00	1680.82
Median	0.0	7800.0
Min.	0	900
Max.	0	7800
Weekly Injected Volume (ml/wk) [1]		
n	18	54
Mean	2.2	2.3
SD	0.03	0.67
Median	2.2	2.2
Min.	2	1
Max.	2	6

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 201.12
1. Weekly injected volume is the cumulative actual injected volume divided by the total number of actual treatment weeks.
Note: Administered dose details are reported as collected on the Administered Dosing eCRF.

表 2　治験薬の曝露状況（B-Well 2 試験、Safety 集団、日本人集団）

	Placebo (N=25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=52)
Cumulative Dose (mg)		
n	25	52
Mean	0.0	7047.1
SD	0.00	1383.57
Median	0.0	7500.0
Min.	0	900
Max.	0	7800
Weekly Injected Volume (ml/wk) [1]		

	Placebo (N=25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=52)
n	25	52
Mean	2.2	2.1
SD	0.06	0.43
Median	2.2	2.2
Min.	2	1
Max.	2	5

Source: m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 201.12
1. Weekly injected volume is the cumulative actual injected volume divided by the total number of actual treatment weeks.
Note: Administered dose details are reported as collected on the Administered Dosing eCRF.

1.2. 試験対象集団及び人口統計学的特性

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の試験対象集団並びに人口統計学的特性及びベースラインの特性については 2.7.3 補遺 Section 1.1 及び Section 1.2 に記載した。

1.3. 安全性の結果

1.3.1. 有害事象の概要

- B-Well 試験の二重盲検投与期（Week 1 から Week 24）のベピロビルセン群の有害事象の発現割合は、各試験の日本人集団と全体集団でおおむね同様であった（表 3、表 4、m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 3.01、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 3.01）。
- 二重盲検投与期の有害事象の発現割合は、それ以降の試験期間と比較して高かった（表 3、表 4）。
- 有害事象の発現割合は、二重盲検投与期ではプラセボ群と比較してベピロビルセン群で高く、それ以降の試験期間ではベピロビルセン群とプラセボ群で同様であった。
- ベピロビルセン群の NA 中止期の有害事象の発現割合は、NA 治療継続期と比較して高かった。ただし、日本人集団の NA 中止期の被験者数は非常に少ないため結果の解釈には注意が必要である。なお、治験実施計画書で規定する治験来院は NA 中止期で 9 回及び NA 治療継続期で 2 回あり、治験来院数に違いがあった。

表 3　試験期別の有害事象の発現状況（B-Well 1 試験、Safety 集団、日本人集団）

Participants with any AE, n (%)	Weeks	Placebo (N=18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=54)	Total (N = 72)
On-treatment				
Double-blind treatment	1-24	14/18 (78%)	51/54 (94%)	65/72 (90%)
Post-treatment				
On-NA only treatment	25-36	10/18 (56%)	22/50 (44%)	32/68 (47%)
On-NA only treatment	37-48	4/18 (22%)	10/50 (20%)	14/68 (21%)
NA cessation	49-72	0	3/6 (50%)	3/6 (50%)
Continue On-NA	49-72	4/17 (24%)	12/42 (29%)	16/59 (27%)
Durability (for NA cessation participants only)	73-96	0	1/5 (20%)	1/5 (20%)

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.01
Note: Percentages are calculated based on the row number of subjects (n).
Note: Study periods defined per SAP Amendment 5, Table 16.

表 4　試験期別の有害事象の発現状況（B-Well 2 試験、Safety 集団、日本人集団）

Participants with any AE, n (%)	Weeks	Placebo (N=25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=52)	Total (N = 77)
On-treatment				
Double-blind treatment	1-24	20/25 (80%)	47/52 (90%)	67/77 (87%)
Post-treatment				
On-NA only treatment	25-36	10/25 (40%)	24/51 (47%)	34/76 (45%)
On-NA only treatment	37-48	9/24 (38%)	23/51 (45%)	32/75 (43%)
NA cessation	49-72	0	5/7 (71%)	5/7 (71%)
Continue On-NA	49-72	7/24 (29%)	13/44 (30%)	20/68 (29%)
Durability (for NA cessation participant only)	73-96	0	4/7 (57%)	4/7 (57%)

Source: m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.01
Note: Percentages are calculated based on the row number of subjects (n).
Note: Study periods defined per SAP Amendment 5, Table 16.

表 5　有害事象の概要（B-Well 1 試験、Safety 集団、日本人集団）

	Overall (Week 1-96)		Week 1-24	
n (%)	Placebo (N=18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=54)	Placebo (N=18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=54)
Any AE	18 (100%)	51 (94%)	14 (78%)	51 (94%)
AEs related to study treatment	5 (28%)	46 (85%)	5 (28%)	46 (85%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	0	3 (6%)	0	3 (6%)
AEs leading to dose reduction	0	0	0	0
AEs leading to dose interruption/delay	1 (6%)	14 (26%)	1 (6%)	14 (26%)
Any SAE	0	7 (13%)	0	1 (2%)
SAEs related to study treatment	0	0	0	0
Fatal SAEs	0	1 (2%)	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.01
Note: Percentages are calculated based on the row number of subjects (n).
Note: The numbers of dose interruption/delay, reduction and permanent discontinuation of study treatment summarized in this table may not be consistent with those reported in other outputs, as it is at investigators' discretion to report these as AEs.

表 6　有害事象の概要（B-Well 2 試験、Safety 集団、日本人集団）

	Overall (Week 1-96)		Week 1-24	
n (%)	Placebo (N=25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=52)	Placebo (N=25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=52)
Any AE	22 (88%)	51 (98%)	20 (80%)	47 (90%)
AEs related to study treatment	12 (48%)	46 (88%)	12 (48%)	45 (87%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	0	2 (4%)	0	2 (4%)
AEs leading to dose reduction	0	1 (2%)	0	1 (2%)
AEs leading to dose interruption/delay	1 (4%)	18 (35%)	1 (4%)	18 (35%)
Any SAE	1 (4%)	3 (6%)	1 (4%)	0
SAEs related to study treatment	0	0	0	0
Fatal SAEs	0	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0

Source: m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.01
Note: Percentages are calculated based on the row number of subjects (n).
Note: The numbers of dose interruption/delay, reduction and permanent discontinuation of study treatment summarized in this table may not be consistent with those reported in other outputs, as it is at investigators' discretion to report these as AEs.

1.3.2.　比較的よくみられる有害事象

B-Well 試験の二重盲検投与期の日本人集団のベピロビルセン群でよくみられた有害事象の発現割合は、各試験の全体集団とおおむね同様であった。

二重盲検投与期にベピロビルセン群で最も多く報告された SOC は、両試験ともに一般・全身障害および投与部位の状態であり、これは主に注射部位紅斑及び発熱によるものであった。ベピロビルセン群で発現割合が高かった有害事象は、両試験ともに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であった（表 7、表 8）。

表 7　試験期間全体及び Week 1 から Week 24 でよくみられた有害事象（いずれかの群で 2 例以上）（B-Well 1 試験、Safety 集団、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-96)		Week 1-24	
	Placebo (N = 18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 54)	Placebo (N = 18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 54)
ANY EVENT	18 (100%)	51 (94%)	14 (78%)	51 (94%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (22%)	43 (80%)	4 (22%)	42 (78%)
注射部位紅斑	1 (6%)	18 (33%)	1 (6%)	18 (33%)
発熱	0	16 (30%)	0	15 (28%)
注射部位そう痒感	1 (6%)	13 (24%)	1 (6%)	13 (24%)
倦怠感	3 (17%)	8 (15%)	3 (17%)	7 (13%)
注射部位反応	0	6 (11%)	0	6 (11%)
注射部位出血	0	4 (7%)	0	4 (7%)
注射部位変色	0	3 (6%)	0	3 (6%)
注射部位疼痛	1 (6%)	2 (4%)	1 (6%)	2 (4%)
注射部位腫脹	0	3 (6%)	0	3 (6%)
悪寒	0	2 (4%)	0	2 (4%)
注射部位内出血	0	2 (4%)	0	2 (4%)
注射部位硬結	0	2 (4%)	0	2 (4%)
感染症および寄生虫症	12 (67%)	27 (50%)	6 (33%)	14 (26%)
上咽頭炎	6 (33%)	16 (30%)	3 (17%)	8 (15%)
コロナウイルス感染	1 (6%)	5 (9%)	0	1 (2%)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (11%)	2 (4%)	1 (6%)	0
インフルエンザ	0	4 (7%)	0	1 (2%)
上気道感染	2 (11%)	2 (4%)	0	2 (4%)
膀胱炎	1 (6%)	2 (4%)	0	1 (2%)
ヘリコバクター感染	0	2 (4%)	0	0
胃腸障害	5 (28%)	17 (31%)	5 (28%)	10 (19%)
便秘	1 (6%)	3 (6%)	1 (6%)	2 (4%)
齲歯	1 (6%)	3 (6%)	1 (6%)	2 (4%)
下痢	2 (11%)	2 (4%)	2 (11%)	2 (4%)
上腹部痛	0	3 (6%)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (4%)	0	2 (4%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (28%)	14 (26%)	3 (17%)	11 (20%)
関節痛	1 (6%)	6 (11%)	1 (6%)	6 (11%)
背部痛	2 (11%)	3 (6%)	1 (6%)	2 (4%)
筋肉痛	1 (6%)	3 (6%)	1 (6%)	3 (6%)
関節リウマチ	0	2 (4%)	0	1 (2%)

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-96)		Week 1-24	
	Placebo (N = 18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 54)	Placebo (N = 18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 54)
臨床検査	1 (6%)	16 (30%)	1 (6%)	16 (30%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (17%)	0	9 (17%)
血小板数減少	0	7 (13%)	0	7 (13%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (9%)	0	5 (9%)
糸球体濾過率減少	1 (6%)	2 (4%)	1 (6%)	2 (4%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (28%)	8 (15%)	3 (17%)	5 (9%)
挫傷	2 (11%)	2 (4%)	1 (6%)	2 (4%)
節足動物咬傷	0	2 (4%)	0	2 (4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (11%)	11 (20%)	2 (11%)	11 (20%)
そう痒症	0	3 (6%)	0	3 (6%)
蕁麻疹	0	3 (6%)	0	3 (6%)
皮下出血	0	2 (4%)	0	2 (4%)
紫斑	0	2 (4%)	0	2 (4%)
発疹	0	2 (4%)	0	2 (4%)
血液およびリンパ系障害	0	12 (22%)	0	11 (20%)
血小板減少症	0	10 (19%)	0	10 (19%)
神経系障害	5 (28%)	7 (13%)	3 (17%)	7 (13%)
頭痛	4 (22%)	6 (11%)	3 (17%)	6 (11%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17%)	3 (6%)	1 (6%)	3 (6%)
咳嗽	2 (11%)	1 (2%)	1 (6%)	1 (2%)
耳および迷路障害	1 (6%)	3 (6%)	1 (6%)	2 (4%)
回転性めまい	0	2 (4%)	0	2 (4%)

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.02
Note: Percentages are calculated based on the row number of subjects (n).
MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

表 8　試験期間全体及び Week 1 から Week 24 でよくみられた有害事象（いずれかの群で 2 例以上）（B-Well 2 試験、Safety 集団、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-96)		Week 1-24	
	Placebo (N = 25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 52)	Placebo (N = 25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 52)
ANY EVENT	22 (88%)	51 (98%)	20 (80%)	47 (90%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (56%)	40 (77%)	12 (48%)	39 (75%)
注射部位紅斑	1 (4%)	25 (48%)	1 (4%)	25 (48%)
発熱	1 (4%)	21 (40%)	0	20 (38%)
注射部位そう痒感	1 (4%)	16 (31%)	1 (4%)	16 (31%)
注射部位出血	2 (8%)	8 (15%)	2 (8%)	8 (15%)
倦怠感	4 (16%)	5 (10%)	2 (8%)	5 (10%)
注射部位腫脹	0	7 (13%)	0	7 (13%)
注射部位変色	1 (4%)	5 (10%)	1 (4%)	4 (8%)
注射部位疼痛	0	6 (12%)	0	6 (12%)
注射部位反応	1 (4%)	4 (8%)	1 (4%)	4 (8%)
注射部位内出血	3 (12%)	1 (2%)	3 (12%)	1 (2%)
注射部位硬結	2 (8%)	2 (4%)	2 (8%)	2 (4%)
注射部位発疹	0	3 (6%)	0	3 (6%)
注射部位蕁麻疹	0	3 (6%)	0	3 (6%)
注射部位熱感	0	3 (6%)	0	3 (6%)

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-96)		Week 1-24	
	Placebo (N = 25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 52)	Placebo (N = 25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 52)
投与部位紅斑	0	2 (4%)	0	2 (4%)
投与部位そう痒感	0	2 (4%)	0	2 (4%)
注射部位小水疱	0	2 (4%)	0	2 (4%)
感染症および寄生虫症	17 (68%)	35 (67%)	9 (36%)	20 (38%)
上咽頭炎	8 (32%)	17 (33%)	8 (32%)	5 (10%)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (20%)	14 (27%)	0	8 (15%)
インフルエンザ	2 (8%)	9 (17%)	0	4 (8%)
結膜炎	2 (8%)	0	1 (4%)	0
コロナウイルス感染	0	2 (4%)	0	0
膀胱炎	0	2 (4%)	0	2 (4%)
胃腸炎	0	2 (4%)	0	1 (2%)
咽頭炎	0	2 (4%)	0	1 (2%)
胃腸障害	7 (28%)	16 (31%)	4 (16%)	10 (19%)
齲歯	1 (4%)	5 (10%)	0	3 (6%)
上腹部痛	2 (8%)	2 (4%)	0	0
下痢	1 (4%)	3 (6%)	1 (4%)	2 (4%)
悪心	0	2 (4%)	0	2 (4%)
歯周病	0	2 (4%)	0	2 (4%)
嘔吐	0	2 (4%)	0	1 (2%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (20%)	14 (27%)	3 (12%)	5 (10%)
背部痛	2 (8%)	5 (10%)	1 (4%)	4 (8%)
関節痛	0	4 (8%)	0	1 (2%)
変形性関節症	2 (8%)	1 (2%)	1 (4%)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (16%)	15 (29%)	3 (12%)	11 (21%)
そう痒症	1 (4%)	4 (8%)	1 (4%)	3 (6%)
皮膚炎	2 (8%)	1 (2%)	1 (4%)	0
湿疹	0	2 (4%)	0	1 (2%)
紅斑	0	2 (4%)	0	2 (4%)
神経系障害	4 (16%)	12 (23%)	2 (8%)	12 (23%)
頭痛	3 (12%)	8 (15%)	2 (8%)	8 (15%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (20%)	9 (17%)	1 (4%)	7 (13%)
咳嗽	1 (4%)	5 (10%)	0	3 (6%)
喉頭痛	1 (4%)	2 (4%)	0	2 (4%)
口腔咽頭痛	1 (4%)	2 (4%)	0	1 (2%)
臨床検査	1 (4%)	12 (23%)	1 (4%)	11 (21%)
血小板数減少	0	7 (13%)	0	7 (13%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4%)	2 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
白血球数減少	0	3 (6%)	0	2 (4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (4%)	0	2 (4%)
血液およびリンパ系障害	1 (4%)	7 (13%)	0	5 (10%)
血小板減少症	0	5 (10%)	0	5 (10%)
貧血	0	2 (4%)	0	0
好中球減少症	0	2 (4%)	0	1 (2%)
肝胆道系障害	0	5 (10%)	0	4 (8%)
肝機能異常	0	4 (8%)	0	4 (8%)
血管障害	0	4 (8%)	0	2 (4%)
高血圧	0	4 (8%)	0	2 (4%)
精神障害	0	3 (6%)	0	3 (6%)

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-96)		Week 1-24	
	Placebo (N = 25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 52)	Placebo (N = 25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N = 52)
不眠症	0	2 (4%)	0	2 (4%)
腎および尿路障害	0	2 (4%)	0	2 (4%)
腎機能障害	0	2 (4%)	0	2 (4%)

Source: m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.02
Note: Percentages are calculated based on the row number of subjects (n).
MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

1.3.3. 治験薬と関連のある有害事象

B-Well 試験の二重盲検投与期の日本人集団の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有害事象の発現割合は、各試験の全体集団とおおむね同様であった。

両試験ともに二重盲検投与期のベピロビルセン群の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、その後の試験期間と比較して高かった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.04、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.04）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、二重盲検投与期はプラセボ群と比較してベピロビルセン群で高く、それ以降の試験期間はベピロビルセン群とプラセボ群で同様であった。

二重盲検投与期にベピロビルセン群で最も多く報告された治験薬と関連のある有害事象は、両試験ともに注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び発熱であった。

1.3.4. 死亡

B-Well 1 試験の日本人集団で NA 単独治療期にベピロビルセン群の 1 例に治験薬と関連のない死亡に至った重篤な有害事象（溺水）が報告された（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.01、Listing 8）。詳細は m2.7.4 Section 2.1.3 に記載した。B-Well 2 試験の日本人集団では死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.01）。

1.3.5. その他の重篤な有害事象

B-Well 試験の二重盲検投与期の日本人集団の重篤な有害事象の発現割合は、各試験の全体集団とおおむね同様であった。

B-Well 1 試験の重篤な有害事象は二重盲検投与期にベピロビルセン群の 2%（1/54 例）で報告され、プラセボ群では報告されなかった（表 9）。試験期間全体で治験責任（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報告されなかった（表 5）。

B-Well 2 試験の重篤な有害事象は二重盲検投与期にプラセボ群の 4%（1/25 例）で報告され、ベピロビルセン群では報告されなかった（表 10）。試験期間全体で治験責任（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報告されなかった（表 6）。

表 9　重篤な有害事象（B-Well 1 試験、Safety 集団、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-96)		Week 1-24	
	Placebo (N=18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=54)	Placebo (N=18)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=54)
ANY EVENT	0	7 (13%)	0	1 (2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (7%)	0	1 (2%)
結腸癌	0	1 (2%)	0	0
乳房外パジェット病	0	1 (2%)	0	1 (2%)
肺の悪性新生物	0	1 (2%)	0	0
前立腺癌	0	1 (2%)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (2%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2%)	0	0
溺水	0	1 (2%)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2%)	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (2%)	0	0

Source: m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.15
Note: Percentages are calculated based on the row number of subjects (n).
MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

表 10　重篤な有害事象（B-Well 2 試験、Safety 集団、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term	Overall (Week 1-96)		Week 1-24	
	Placebo (N=25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=52)	Placebo (N=25)	Bepirovirsen 300 mg w/LD (N=52)
ANY EVENT	1 (4%)	3 (6%)	1 (4%)	0
耳および迷路障害	0	1 (2%)	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (2%)	0	0
眼障害	1 (4%)	0	1 (4%)	0
白内障	1 (4%)	0	1 (4%)	0
網膜上膜	1 (4%)	0	1 (4%)	0
肝胆道系障害	0	1 (2%)	0	0
急性胆嚢炎	0	1 (2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2%)	0	0
歯牙破折	0	1 (2%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2%)	0	0
顎骨嚢胞	0	1 (2%)	0	0

Source: m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.15
Note: Percentages are calculated based on the row number of subjects (n).
MedDRA ver.28.1/J ver.28.1

1.3.6.　その他の重要な有害事象

1.3.6.1.　治験薬の投与中止に至った有害事象

B-Well 試験の二重盲検投与期の日本人集団のベピロビルセン群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、各試験の全体集団とおおむね同様であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は B-Well 1 試験のベピロビルセン群 6%（3/54 例）及び B-Well 2 試験のベピロビルセン群 4%（2/52 例）に報告され、いずれの試験でもプラセボ群では報告されなかった（表 5、表 6）。

1.3.6.2. 特に注目すべき有害事象

- B-Well 試験の二重盲検投与期の日本人集団の ALT 増加に該当する事象の発現割合は、全体集団と比較して低かった。二重盲検投与期の ALT 増加に該当する事象の発現割合はその後の試験期間と比較して高く、ベピロビルセン群で高かった［B-Well 1 試験 19%（10/54 例）、B-Well 2 試験 13%（7/52 例）］（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.24、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.24）。日本人集団において、NA 治療を中止した被験者を含め Week 49 以降に ALT 増加に該当する事象は報告されなかった。
- B-Well 試験の二重盲検投与期の日本人集団の血小板減少症に該当する事象の発現割合は、全体集団とおおむね同様であった。二重盲検投与期の血小板減少症に該当する事象の発現割合はその後の試験期間と比較して高く、ベピロビルセン群で高かった［B-Well 1 試験 43%（23/54 例）、B-Well 2 試験 35%（18/52 例）］（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.32、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.32）。ベピロビルセン群では、二重盲検投与期に平均血小板数が減少し、投与終了後に回復し Week 72 にベースラインに戻った。B-Well 2 試験のベピロビルセン群では Week 72 から Week 96 の間に平均血小板数が減少する傾向が認められたが、Week 73 以降は NA 治療を中止した被験者のみからデータを収集したことが影響した可能性があり、日本人集団で NA 治療を中止した被験者は非常に少ないことから解釈には注意が必要である（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Figure 203.06、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Figure 203.06）。
- B-Well 試験の二重盲検投与期の日本人集団の血管炎、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発現割合は、全体集団とおおむね同様であった。二重盲検投与期の血管炎、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発現割合はその後の試験期間と比較して概して高く、ベピロビルセン群で高かった［B-Well 1 試験 41%（22/54 例）、B-Well 2 試験 40%（21/52 例）］（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.28、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.28）。このカテゴリーには広範な事象が含まれており、二重盲検投与期のベピロビルセン群で 3 例以上に報告された PT は、B-Well 1 試験では血小板減少症、そう痒症及び蕁麻疹であり、B-Well 2 試験では血小板減少症、そう痒症、注射部位発疹及び注射部位蕁麻疹であった。DIVI の可能性があると判断され治験薬の投与を中止した B-Well 1 試験の 1 例及び B-Well 2 試験の 1 例が 2 名の社内専門家及び 1 名の外部専門家により評価され、B-Well 2 試験の 1 例（PT：血管性紫斑病）は DIVI と判定された（m2.7.4 表 21）。
- B-Well 試験の二重盲検投与期の日本人集団の腎損傷に該当する事象の発現割合は、全体集団と比較して低かった。二重盲検投与期の腎損傷に該当する事象の発現割合はその後の試験期間と比較して高く、ベピロビルセン群で高かった［B-Well 1 試験 6%（3/54 例）、B-Well 2 試験 8%（4/52 例）］（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.36、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.36）。ベピロビルセン群では二重盲検投与期に平均 eGFR の低下が認められ、投与終了後に徐々に回復し、Week 72 にベースラインに戻った。プラセボ

群の平均 eGFR は試験期間を通して比較的安定していた（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Figure 203.06、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Figure 203.06）。

- B-Well 試験の二重盲検投与期の日本人集団のベピロビルセン群の注射部位反応に該当する事象の発現割合は、全体集団とおおむね同様であった。二重盲検投与期の注射部位反応に該当する事象の発現割合はその後の試験期間と比較して高く、ベピロビルセン群で高かった［B-Well 1 試験 50%（27/54 例）、B-Well 2 試験 62%（32/52 例）］（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.40、m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.40）。

1.3.7.　その他の安全性の懸念事項（好中球減少症）

B-Well 1 試験では、試験期間全体で好中球減少症に該当する事象は報告されなかった（m5.3.5.1, B-Well 1 CSR Table 203.20）。B-Well 2 試験では、試験期間全体で好中球減少症に該当する事象はベピロビルセン群の 3 例（6%）で報告され、プラセボ群では報告されなかった（m5.3.5.1, B-Well 2 CSR Table 203.20）。

2. B-clear 試験（On-NA コホート）

B-Clear 試験では、On-NA コホートの日本人集団（日本の実施医療機関で組み入れられた日本人被験者）の結果の概要を以下に示す。

試験対象集団

- 日本人集団は計 39 例であり、第 1 治療群［ベピロビルセン 300 mg×24 週間（負荷投与を含む）］に 12 例、第 2 治療群［ベピロビルセン 300 mg×12 週間（負荷投与を含む）+ベピロビルセン 150 mg×12 週間］に 8 例、第 3 治療群［ベピロビルセン 300 mg×12 週間（負荷投与を含む）+プラセボ×12 週間］に 15 例、第 4 治療群（プラセボ×12 週間+ベピロビルセン 300 mg×12 週間）に 4 例であった。被験者の判断により中止した第 1 治療群の 1 例を除き、38 例が試験を完了した（m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 101.4, Listing 101）。

安全性結果

- On-NA コホートの日本人集団の有害事象の発現状況は On-NA コホートの全体集団とおおむね同様であった。
- 最もよくみられた有害事象は、いずれも注射部位反応［注射部位紅斑 26 例（67%）、注射部位そう痒感 18 例（46%）、及び注射部位疼痛 16 例（41%）］であった。注射部位反応以外で多く報告された事象は、発熱 11 例（28%）、上咽頭炎及び背部痛各 7 例（18%）、ワクチン接種合併症及び血小板数減少各 6 例（15%）であった（m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 103.6）。
- 治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた事象は、いずれも注射部位反応［注射部位紅斑 25 例（64%）、注射部位そう痒感 18 例（46%）、及び注射部位疼痛 15 例（38%）］であった。注射部位反応以外で多く報告された事象は、発熱 8 例

（21%）、血小板数減少 6 例（15%）、ALT 増加及び AST 増加各 4 例（10%）であった（m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 103.11）。

- 治験薬投与の永続的中止に至った有害事象、及び重篤な有害事象は報告されなかった。
- 治験薬投与の中断又は延期に至った有害事象を報告した被験者の割合は、On-NA コホートの全体集団（11%）と比較して日本人集団（21%）でやや高値であった（m5.3.5.1, B-Clear CSR Table 103.1, Table 103.2）。
- 治験薬投与の中断又は延期に至った有害事象を報告した日本人被験者 8 例のうち、2 例では治験責任（分担）医師によって当該有害事象（糸球体濾過率減少及び COVID-19）は治験薬と関連なしと判断された。残り 6 例では、Grade 2 の事象が認められた 1 例［注射部位紅斑、注射部位腫脹、発疹、蕁麻疹（いずれも Grade 2）及び注射部位そう痒感（Grade 1）］を除き、いずれの症例でも有害事象の重症度は Grade 1 であった（血小板数減少 2 例、中毒性腎症 1 例、血小板減少症 1 例、補体成分 C3 減少 1 例）。

3. 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 試験において、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）。PFS SSD を用いた医療従事者による投与と被験者による自己投与（トレーニングの有無を問わない）の比較で、ベピロビルセンの曝露量は生物学的に同等であった（m2.7.1, Section 2.2）。

更に、現在実施中の B-United 試験で日本人被験者を対象として、ベピロビルセンの PFS SSD を自己投与した際のデータを収集した。B-United 試験は、HBV 持続感染患者を対象として、DAP/TOM を 24 週間投与した後にベピロビルセンを 24 週間投与する治療レジメンの安全性及び有効性を検討する第 2b 相試験である。ベピロビルセンの本申請における用法及び用量での日本人患者における自己投与時の安全性の説明に B-United 試験の中間解析結果を用いることができると考えた理由を以下に示す。

- B-United 試験のベピロビルセンの用法及び用量は、ベピロビルセンの本申請における用法及び用量と同じである。
- 自己投与が可能であった期間は、ベピロビルセン投与期中の Week 29～Week 48 である。この期間の自己投与実施集団の安全性を同期間の全体集団の安全性と比較し、ベピロビルセンの自己投与時の安全性を評価した。両集団を同じ条件下で比較することで、自己投与による安全性への影響を評価することが可能と考える。
- B-United 試験の適格性基準は、ベースラインの HBs 抗原量を除き B-Well 試験と同様であった。B-United 試験では HBs 抗原量>3000 IU/mL の患者も組み入れたが、B-United 試験では DAP/TOM の投与により[redacted]と考えられることから、[redacted]と考える。DAP/TOM 及びベピロビルセンの母集団 PK/PD モデルにおいて、HBs 抗

原量[redacted]IU/mL の集団で DAP/TOM 200 mg 又は 50 mg を 4 週間ごとに 1 回の [redacted] 週間投与により HBs 抗原量[redacted] IU/mL となる患者の割合の予測値はそれぞれ [redacted]%及び [redacted]%であり、ベピロビルセン投与前における HBs 抗原量の中央値は約 [redacted] IU/mL と予測された。なお、B-United 試験のベピロビルセン投与の適格性基準（ALT、血小板数、eGFR）も B-Well 試験の適格性基準に準ずるものであった。

- B-United 試験の治験実施計画書では、注射部位反応が発現している場所への注射は避けるよう規定していることから、ベピロビルセンの注射部位反応の評価において DAP/TOM 又はプラセボ投与の影響はないと考える。
- DAP/TOM の組織中半減期は長く、DAP/TOM の最終投与から 28 日後（ベピロビルセンの投与開始時）の被験者の肝臓及び腎臓には測定可能なレベルの DAP/TOM が残存する可能性があるが、DAP/TOM は主に細胞内コンパートメントに隔離されており、DAP/TOM がベピロビルセンとの相互作用や相加作用を引き起こす可能性は極めて低いと考えられる。なお、ベピロビルセンの自己投与が可能であった期間は Week 29 以降のため、DAP/TOM の最終投与から自己投与までの期間はベピロビルセンの投与開始（Week 25）までの期間よりも長い。

B-United 試験において、中間解析のデータカットオフ時点までに得られた自己投与に成功した被験者の割合及び自己投与時の安全性を以下に示す。

本試験には 30 例の日本人被験者が組み入れられた。日本人被験者は、ベピロビルセン投与期間中の Week 29 から Week 48 のうち 1 回以上の来院時に治験実施医療機関において、治験責任（分担）医師又は委任された実施医療機関スタッフの医学的監督の下、ベピロビルセンの自己投与を行うことができた。治験責任（分担）医師又は委任された実施医療機関スタッフは、被験者がベピロビルセンの取扱い及び投与方法について適切なトレーニングを受けた後、自己投与を行う能力があるか評価し、能力があると判断された被験者のみが医学的監督下でベピロビルセンの自己投与を行うことができた。

ベピロビルセンの自己投与を 1 回以上試みた日本人被験者は、1 回目の中間解析のデータカットオフ時点で 23 例であった。そのうち、全例がすべての自己投与に成功した。

全体として、自己投与実施集団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。Week 29～Week 48 において、自己投与実施集団の治験薬と関連ありと判断された SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象の発現割合は 61%（14/23 例）であった。これらの有害事象の重症度はおおむね Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の有害事象が認められたのは 1 例のみであった。自己投与実施集団では治験薬の投与中止、減量、投与中断に至った有害事象、及び重篤な有害事象は認められなかった。自己投与実施集団でよくみられた有害事象は、注射部位そう痒感及び注射部位紅斑であった（m5.3.5.4, B-United Synoptic CSR）。