2.7.5 参考文献

Module 2.7 で引用した参考文献は各 Module にそれぞれ一覧として示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of the Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
Reports of Biopharmaceutics Studies								
219239 （参考）	United States	Estimate relative bioavailability of vial and PFS SSD	Phase 1 OL, R, PK	Healthy participants	Single 300 mg SC (2 injections of 150 mg each) of bepirovirsen Group 1: vial administered by HCP Group 2: PFS SSD administered by HCP Group 3: PFS SSD self-administered with training from HCP Group 4: PFS SSD self-administered with no training from HCP Follow-up off bepirovirsen: 64 days	Group 1: 46 enrolled/ 46 completed Group 2: 49 enrolled/ 49 completed Group 3: 32 enrolled/ 30 completed Group 4: 33 enrolled/ 30 completed	Completed (Full CSR)	5.3.1.2
Reports of Human Pharmacokinetics (PK) Studies								
213725 (formerly ISIS 505358-CS1) （参考）	Canada	Safety, tolerability, and PK of single and multiple doses of bepirovirsen	Phase 1 R, DB, PC, RD, PK	Healthy participants	Bepirovirsen 75, 150, 300 or 450 mg or placebo; SC; Single dose. Bepirovirsen 150, 300 or 450 mg or placebo; SC; Multiple dose. Follow-up period off bepirovirsen: Single dose cohort: 30 days Multiple dose cohort: 90 days	Single Dose: 16 enrolled/ 16 completed Multiple Dose: 12 enrolled/ 12 completed	Completed (Full CSR)	5.3.3.1

2.7.6. 個々の試験のまとめ

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

2.7.6. 個々の試験のまとめ

Study Identifier (Identifier of Study Report)（評価／参考）	**Countries**	**Study Objective(s)**	**Phase of the Study and Study Design**	**Healthy Participants or Diagnosis of Participants**	**Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)**	**Total No. of Participants by Group Entered/ Completed**	**Study Reporting Status (Type of Report)**	**Location**
202009 (B-Well 1) （評価）	Argentina, Brazil, Bulgaria, Canada, China, France, Germany, Greece, Hong Kong, Hungary, India, Italy, Japan, Republic of Korea, Malaysia, Mexico, Panama, Poland, Romania, Singapore, Spain, Taiwan, Thailand, Turkiye, United Kingdom, United States	Efficacy and safety of bepirovirsen	Phase 3 R, DB, PC	Participants with CHB on stable NA therapy with baseline HBsAg levels >100 and ≤3000 IU/mL	Treatment Period: Arm 1: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; multiple dose; 24 weeks. Arm 2: placebo; SC; multiple dose; 24 weeks. Both arms follow-up period off bepirovirsen/placebo: up to 72 weeks	Arm 1: 653 enrolled/ 550 completed Arm 2: 328 enrolled/ 291 completed	Enrollment completed; Study ongoing (Primary Analysis CSR, data cut-off: 11 November 2025)	5.3.5.1
219288 (B-Well 2) （評価）	Argentina, Australia, Brazil, Bulgaria, Canada, China, France, Germany, Greece, Hungary, India, Italy, Japan, Republic of	Efficacy and safety of bepirovirsen	Phase 3 R, DB, PC	Participants with CHB on stable NA therapy with baseline HBsAg levels >100 and ≤3000 IU/mL	Treatment Period: Arm 1: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; multiple dose; 24 weeks. Arm 2: placebo; SC; multiple dose; 24 weeks. Both arms follow-up period off bepirovirsen/placebo: up to 72 weeks	Arm 1: 571 enrolled/513 completed Arm 2: 286 enrolled/253 completed	Enrollment completed; Study ongoing (Primary Analysis CSR, data cut-off: 03 November 2025)	5.3.5.1

2.7.6. 個々の試験のまとめ

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of the Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
	Korea, Malaysia, New Zealand, Panama, Philippines, Poland, Romania, Spain, Taiwan, Thailand, Turkiye, United Kingdom, United States							

2.7.6. 個々の試験のまとめ

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of the Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
209668 (B-Clear) （評価）	Argentina, Bulgaria, Canada, China, France, Germany, Hong Kong, Italy, Japan, Malaysia, Philippines, Republic of Korea, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russian Federation, Singapore, South Africa, Spain, Taiwan, Thailand, United Kingdom, United States	Efficacy, safety, PK of bepirovirsen	Phase 2b R, PB	Participants with CHB: Population 1 on stable NA therapy Population 2 not currently on NA therapy	Treatment Period: Arm 1: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; Multiple dose; 24 weeks. Arm 2: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses) SC; Multiple dose; 12 weeks followed by bepirovirsen 150 mg; SC; Multiple dose; 12 weeks. Arm 3: Bepirovirsen 300 mg (with 2 loading doses); SC; Multiple dose; 12 weeks followed by placebo; SC; Multiple dose; 12 weeks. Arm 4: placebo (with 2 loading doses); SC; Multiple dose; 12 weeks followed by bepirovirsen 300 mg; SC; Multiple dose; 12 weeks. Follow-up period off bepirovirsen: Arms 1-4: 24 weeks.	Population 1: Arm 1: 68 enrolled/ 65 completed Arm 2: 68 enrolled/ 65 completed Arm 3: 68 enrolled/ 66 completed Arm 4: 23 enrolled/ 22 completed Population 2: Arm 1: 70 enrolled/ 64 completed Arm 2: 68 enrolled/ 66 completed Arm 3: 68 enrolled/ 63 completed Arm 4: 24 enrolled/ 24 completed	Completed (Full CSR)	5.3.5.1

2.7.6. 個々の試験のまとめ

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

2.7.6. 個々の試験のまとめ

Study Identifier (Identifier of Study Report) （評価／参考）	Countries	Study Objective(s)	Phase of the Study and Study Design	Healthy Participants or Diagnosis of Participants	Treatment Details (Test Product(s); Dosage Regimen; Route; Duration)	Total No. of Participants by Group Entered/ Completed	Study Reporting Status (Type of Report)	Location
206882 (B-Sure) （評価）	Argentina, Australia, Brazil, Bulgaria, Canada, China, France, Germany; Hong Kong, India, Italy, Japan, Republic of Korea, New Zealand, Philippines, Poland, Romania, Russian Federation, Singapore, South Africa, Spain, Taiwan, Thailand, United Kingdom, United States	Long-term follow-up to monitor durability of treatment response	Phase 2b NR	Enrolled from Studies 209668 (B-Clear), 209348 (B-Together), 212602 (B-Fine), 202009 (B-Well 1), 219288 (B-Well 2), and 217023 (TH HBV ASO-001). Participants who demonstrated a complete or partial response to prior bepirovirsen treatment.	No treatment to be administered. Follow-up will be over a period of up to 5 years to monitor durability of treatment response. Note: Participants from B-Well studies will be followed for up to 3 years	On-NA: 93 enrolled/ 29 completed Not-On-NA: 17 enrolled/ 6 completed NA-Cessated: 115 enrolled/ 0 completed	Enrollment ongoing (Interim CSR; data cut-off: 23 September 2025)	5.3.5.2 Note: Data from participants enrolled from B Together and TH HBV ASO 001 parent studies were not included in the integrated efficacy analyses presented in this submission (long-term durability), as they received bepirovirsen as part of a sequential regimen. Only one participant

2.7.6. 個々の試験のまとめ

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

2.7.6. 個々の試験のまとめ

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

2.7.6. 個々の試験のまとめ

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

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

CHB = chronic hepatitis B
CSR = clinical study report
DB = double-blind
HBV = hepatitis B virus
HBsAg = hepatitis B surface antigen
HCP = healthcare professional
NA = nucleos(t)ide analogue
NR = non-randomized
OL = open label
PB = partial-blind
PC = placebo-controlled
PegIFN = pegylated interferon
PFS = pre-filled syringe
PG = parallel group
PK = pharmacokinetics
R = randomized
RD = rising dose
SB = single-blind
SC = subcutaneous
SSD = safety syringe device

219239 試験

治験の標題

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

実施医療機関

多施設共同試験（米国 2 施設）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2023 年 10 月 4 日
- 治験終了日（最終解析に含める最後の被験者の最終来院日）：2024 年 5 月 3 日
- データベースロック日：2024 年 6 月 21 日

開発のフェーズ

第 1 相試験

目的

目的	Estimand 及び評価項目
主要	
健康被験者を対象に、医療従事者（HCP）がベピロビルセンをバイアル及び安全装置付きシリンジ（SSD）を備えたプレフィルドシリンジ（PFS）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。	評価項目： • ベピロビルセンの最高血漿中濃度（Cmax）及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-∞)］ Estimand 薬物動態（PK）の主要な Estimand を以下のとおり定義した。 • 対象集団：18～55 歳の健康な男性及び女性 • 投与：ベピロビルセンをバイアルで単回皮下投与、及び PFS SSD で単回皮下投与 • 変数：AUC(0-∞)及び Cmax • 要約指標：バイアル投与に対する PFS SSD 投与の AUC(0-∞)及び Cmax の幾何平均値の比（GMR） • 中間事象： • 併用禁止薬の使用。本中間事象はベピロビルセンの PK に影響を及ぼさないと考えられるため、治療方針ストラテジーで対応した。したがって、中間事象発生後の個々の被験者の PK 濃度も PK 解析に含めた。

目的	Estimand 及び評価項目
	• 治験薬を投与されなかった被験者、及び治験薬の不完全な、又は誤った投与を受けた被験者。関心のある層は、割り付けられた治験薬の投与を完了した被験者の集団であるため、主要層ストラテジーで対応した。 補足的 Estimand も主要 Estimand に従って解析したが、治験薬の不完全な投与の中間事象に対しては治療方針ストラテジーで対応した。
副次	

健康被験者を対象に、HCP がベピロビルセンを単回皮下投与した時と、被験者が HCP からトレーニングを受けた後に自己投与（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。
 	
健康被験者を対象に、HCP がベピロビルセンを単回皮下投与した時と、被験者が HCP からトレーニングを受けずに自己投与（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。
	評価項目：
	• 血漿中ベピロビルセンの Cmax 及び AUC(0-∞)
	
	Estimand：
	副次的な Estimand を以下のとおり定義した。
	• 対象集団：18～55 歳の健康な男性及び女性
	• 投与：
	  • HCP がベピロビルセンを PFS SSD で単回皮下投与、及び被験者が HCP からトレーニングを受けた後に PFS SSD で自己投与（単回皮下投与）
	  • HCP がベピロビルセンを PFS SSD で単回皮下投与、及び被験者が HCP からトレーニングを受けずに PFS SSD で自己投与（単回皮下投与）
	• 変数：AUC(0-∞)及び Cmax
	• 要約指標：HCP による投与に対する、被験者の自己投与（HCP のトレーニングあり及びなし）の AUC(0-∞)及び Cmax の GMR
	• 中間事象：
	  • 併用禁止薬の使用。本中間事象はベピロビルセンの PK に影響を及ぼさないと考えられるため、治療方針ストラテジーで対応した。したがって、中間事象発生後の個々の被験者の PK 濃度も PK 解析に含めた。
	  • 治験薬を投与されなかった被験者、及び治験薬の不完全な、又は誤った投与を受けた被験者。関心のある層は、割り付けられた治験薬の投与を完了した被験者の集団であるため、主要層ストラテジーで対応した。
	補足的 Estimand も副次的な Estimand に従って解析したが、治験薬の不完全な投与の中間事象に対しては治療方針ストラテジーで対応した。

安全性	
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。	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現 • 各測定時点での臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化
探索的	
PFS SSD で自己投与した時の操作性を評価する。	• 自己投与する投与群での、操作性に関する質問への HCP（被験者の自己投与中に評価）及び被験者（自己投与後に評価）の回答

目的	Estimand 及び評価項目
ベピロビルセン単回投与時の免疫原性を評価する。	• 規定した評価時点での抗薬物抗体（ADA）の発現割合
ベピロビルセンが免疫学的及び他の可溶性バイオマーカーに及ぼす薬力学（PD）効果を評価する。	• サイトカイン、ケモカイン及び可溶性線維化マーカー等の免疫学的バイオマーカー

統計手法

ベピロビルセンの AUC(0-∞)及び Cmax を、個々の被験者の濃度-測定時間データに基づくノンコンパートメント PK 解析で推定した。

PK Parameter 集団を対象に、主要な PK 評価項目を解析した。PK 解析から、健康被験者に HCP がベピロビルセンをバイアルで単回皮下投与した時と 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した。AUC(0-∞)及び Cmax の自然対数に対して、固定効果モデルを用いた解析を実施した。固定効果には、カテゴリー共変量としてランダム化した投与群（第 1 投与群及び第 2 投与群）及び注射部位（腕、腹部又は大腿部）、連続共変量としてベースラインの体重を用いた。

AUC(0-∞)及び Cmax について、PFS SSD 投与とバイアル投与の GMR の点推定値及び対応する両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

また、AUC(0-∞)及び Cmax の GMR の 90% CI を、標準的な生物学的同等性の判定基準（0.8～1.25）を用いて評価した。

各投与群について、AUC(0-∞)及び Cmax の要約統計量として算術平均値、幾何平均値、中央値、算術及び幾何平均値の 95% CI、算術及び対数スケールでの標準偏差、最小値、最大値、並びに幾何平均値に対する変動係数（CV）を算出した。

治験方法

本試験は、健康被験者を対象に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評価する、第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間試験であった。本試験ではベピロビルセンの安全性及び忍容性に加え、被験者が PFS SSD で自己投与した時の操作性も評価した。

被験者を以下のいずれかの投与群に 3:3:2:2 の比率でランダム化した。Day 1 に、各投与群の被験者にベピロビルセン 300 mg（150 mg を 2 回）を単回皮下投与した。

- 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［被験者に PFS SSD の取扱説明書（IFU）を提供］
- 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（被験者に PFS SSD の IFU のみを提供）

第 3 及び第 4 投与群の被験者は、HCP の監視下で自己投与した。

被験者数

予定被験者数

健康被験者 160 例を、第 1～4 投与群に 3:3:2:2 の比率でランダム化することとした。副次目的（第 2 投与群に対する第 3 及び第 4 投与群の相対的バイオアベイラビリティを評価）のため、第 3 及び第 4 投与群に各約 32 例、合計約 64 例を組み入れる予定とした。

解析被験者数

スクリーニングした被験者数は 359 例であり、このうち 160 例を以下のとおりランダム化した。

- 第 1 投与群（HCP がバイアルで投与）：46 例
- 第 2 投与群（HCP が PFS SSD で投与）：49 例
- 第 3 投与群（トレーニングを受けた後、被験者が PFS SSD で自己投与）：32 例
- 第 4 投与群（トレーニングを受けず、被験者が PFS SSD で自己投与）：33 例

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

以下に該当する被験者を本試験の組入れ対象とした。

- 18～55 歳の男性又は女性で、病歴、理学的検査、臨床検査、心電図（ECG）及びバイタルサイン等の医学的評価から、明らかに健康であると判断された者
- 体重 50 kg 以上及びボディマス指数（BMI）19～29.9 kg/m^2 である者

主な除外基準

以下が認められる被験者を本試験から除外した。

- 薬剤の吸収、代謝又は排泄に著しい影響を及ぼす可能性のある心血管、呼吸器、肝臓、腎臓、消化器、内分泌、血液及び神経系障害の既往歴又は合併症（治験薬投与又はデータの解釈に影響を及ぼすリスクとなるため）
- 切除後 3 年間転移が認められていない皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く、過去 5 年以内のリンパ腫、白血病又はその他の悪性腫瘍の既往
- 血小板数<140×10^9/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）>1.5×基準値上限（ULN）、総ビリルビン>1.5×ULN（ビリルビン分画で直接ビリルビン<35%である場合は適格）、又は Fridericia 式により補正した QT 間隔>450 msec
- 肝疾患の合併もしくは慢性肝疾患の既往、又は既知の肝臓もしくは胆管の異常（ジルベール症候群及び無症候性の胆石を除く）
- 治験薬投与前 12 ヵ月以内のオリゴヌクレオチド又は低分子干渉リボ核酸による治療歴

治験薬の投与

バイアル又は PFS SSD に充填したベピロビルセン 150 mg/mL 注射液を 2 回皮下投与し、臨床用量 300 mg を投与した。

HCP による投与にはバイアル又は PFS SSD を用いた。被験者の自己投与には PFS SSD を用いた。

バイアル投与には、25G（レギュラーウォール）の注射針を使用した。

試験期間

ベピロビルセン投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。被験者は投与前日（Day -1）に治験実施医療機関に来院し、Day 1 にベピロビルセンを単回投与された。その後、投与後 2 日間（Day 3 まで）入院し、Day 4、8、15、29、43 及び 64 に来院した。

人口統計学的及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性はいずれの投与群でもおおむね同様であった。全被験者の女性と男性の被験者数は均衡していた。平均年齢［標準偏差（SD）］は 36.5（9.35）歳、BMI の平均値（SD）は 25.68（2.746）kg/m^2 であった。被験者の多くは体重 50 kg 以上 70 kg 未満又は体重 70 kg 以上 80 kg 未満のカテゴリーであった。

被験者のベースライン特性はいずれの投与群でもおおむね同様であった。多くの被験者で、血圧、血清クレアチニン、尿中アルブミン／クレアチニン比、好中球絶対数、C 反応性蛋白、補体因子 C3 及び補体因子 C4 が基準範囲内であった。

治験薬の曝露

第 1 及び第 2 投与群のすべての被験者が、規定のベピロビルセンの全用量（1 mL を 2 回）を投与された。被験者が PFS SSD で自己投与する第 3 及び第 4 投与群では、治験実施計画書に規定されたベピロビルセンの全用量を投与しなかった被験者が各 3 例認められた。

安全性の結果

有害事象の概要

有害事象の概要を表 1 に示す。

表 1　有害事象の概要（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	45 (98%)	43 (88%)	32 (100%)	30 (94%)	150 (94%)
Any AESI*	43 (93%)	43 (88%)	32 (100%)	30 (94%)	148 (93%)
AEs related to study treatment	43 (93%)	43 (88%)	32 (100%)	30 (94%)	148 (93%)
Any SAE	0	0	0	0	0
Fatal SAEs	0	0	0	0	0
AE leading to study withdrawal	0	0	0	0	0

*The number and proportion of participants with AESIs are included within the any AE category.
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; HCP=healthcare professional; PFS=prefilled syringe; SAE= serious adverse event; SSD=safety syringe device.

- 有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。多くの有害事象は治験薬と関連ありと判断された。
- 重篤な有害事象、又は死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。
- 試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- いずれの投与群でも、最もよくみられた有害事象の器官別大分類（SOC）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、それらは主に注射部位反応に関連する有害事象であった。
- 有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 4、5 及び Grade 不明の有害事象は認められなかった。Grade 3 の有害事象の発現割合は 10%未満であった。

注目すべき有害事象

- 本試験で認められた有害事象の多くは注目すべき有害事象に該当した。入院及び試験中止に至った注目すべき有害事象はなかった。
  - ALT 上昇：ALT 上昇に該当する注目すべき有害事象として、ALT 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が、第 2 及び第 3 投与群の各 1 例に認められた。いずれの有害事象も治験薬と関連ありと判断された。
  - 血小板減少症：血小板減少症に該当する注目すべき有害事象のうち、2 例以上に認められた有害事象は注射部位出血［11 例（7%）］、注射部位内出血［10 例（6%）］、挫傷［4 例（3%）］、血小板減少症［3 例（2%）］及び鼻出血［2 例（1%）］であった。第 1 投与群及び第 4 投与群の血小板減少症（それぞれ Grade 1 及び 3）各 1 件を除き、いずれの有害事象も治験薬と関連なし判断された。第 4 投

与群の 1 例では、ベースライン後に Division of Acquired Immune Deficiency Syndrome 分類に基づく重症度が Grade 3 以上へ悪化した血小板数減少が認められた。本事象は、治験薬と関連のある Grade 3 の有害事象（血小板減少症）として報告された。

- 腎損傷：いずれの投与群にも腎損傷に該当する注目すべき有害事象は認められなかった。
- 血管炎症及び補体活性化：血管炎症及び補体活性化に該当する注目すべき有害事象のうち、2 例以上に認められた有害事象はそう痒症、医療機器使用部位皮膚炎及び薬物過敏症［各 2 例（1%）］であった。Grade 2 の薬疹（1 件）を除き、いずれの有害事象も重症度が Grade 1 であった。
- 注射部位反応：注目すべき有害事象のうち、注射部位反応に該当する注目すべき有害事象が最も多く認められた［148 例（93%）］。
    - 注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は、ベピロビルセンをバイアルで投与した第 1 投与群（93%）及び PFS SSD で投与した第 2～4 投与群（93%）で同程度であった。
        - 一部の有害事象について、投与群間の発現割合に以下に示す差が認められた。注射部位疼痛は、被験者の自己投与と比較して HCP の投与（バイアル又は PFS SSD）で多く認められた。注射部位紅斑は、HCP の投与（バイアル又は PFS SSD）と比較して被験者の自己投与で多く認められた。
        - 被験者が PFS SSD で自己投与した第 3 投与群（トレーニングあり）及び第 4 投与群（トレーニングなし）の注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は同程度であった。

臨床検査の結果

- 血液学的検査及び血液生化学検査から、投与群間の差を示唆する結果は認められなかった。
- 尿検査から、臨床的に重要な有害事象に関連する異常は認められなかった。
- いずれの投与群でも、試験期間中にバイタルサイン及び ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

薬物動態の結果

バイアル投与と PFS SSD 投与（いずれも HCP が皮下投与）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。Cmax 及び AUC(0-∞)の GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、Cmax の GMR（90% CI）は 1.02（0.91、1.14）、AUC(0-∞)の GMR（90% CI）は 1.05（0.96、1.15）であった。

PFS SSD を用いた HCP による投与と被験者の自己投与（トレーニングあり・なし）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。Cmax 及び AUC(0-∞)の GMR の

90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。HCP の投与に対する被験者の自己投与（トレーニングあり）の Cmax の GMR（90% CI）は 1.02（0.88、1.18）、AUC(0-∞)の GMR（90% CI）は 0.98（0.88、1.09）であった。HCP の投与に対する被験者の自己投与（トレーニングなし）の Cmax の GMR（90% CI）は 0.99（0.87、1.13）、AUC(0-∞)の GMR（90% CI）は 0.97（0.87、1.08）であった。

ベピロビルセンの Cmax は、上腕部及び腹部に投与した時と比較して大腿部に投与した時で小さかった。この差は第 3 及び第 4 投与群でより顕著であり、Cmax の幾何平均値は腹部投与後と比較して大腿部投与後で小さく、95% CI は重ならなかった。ベピロビルセンを大腿部に投与した時の AUC(0-∞)は、被験者が自己投与した第 3 及び第 4 投与群（トレーニングの有無を問わない）でのみ、他の部位と比較して小さかった。

ベピロビルセンの Cmax 及び AUC(0-∞)は、体重の増加に伴い減少した。

免疫原性の結果

ベピロビルセン投与後に ADA が認められた被験者は 11 例（7%）であった。

結論

本試験の結果、以下の皮下投与の方法の間で、ベピロビルセンの PK は生物学的に同等であった。

- HCP によるバイアル投与及び PFS SSD 投与
- PFS SSD を用いた HCP による投与及び被験者の自己投与

また、本試験の有害事象データが示す安全性プロファイルから、ベピロビルセンに関する新たな安全性の懸念は認められなかった。

<u>薬物動態の結論</u>

- バイアル投与と PFS SSD 投与（いずれも HCP が皮下投与）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。
- PFS SSD を用いた HCP による投与と被験者の自己投与（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。
- いずれの投与群でも、ベピロビルセンの Cmax は他の部位と比較して大腿部に投与した時で小さかった。一方で、ベピロビルセンを大腿部に投与した時の AUC(0-∞)は、被験者が自己投与した第 3 及び第 4 投与群（トレーニングの有無を問わない）でのみ、他の部位と比較して小さかった。過去に示された PK/PD 関係のデータから、注射部位が PK に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられる。
- ベピロビルセンの Cmax 及び AUC(0-∞)は、体重の増加に伴い減少した。体重は、母集団 PK モデルで重要な共変量として特定されているが、PK/PD 関係から、臨床的に重要な曝露量の減少ではないと考えられる。

安全性の結論

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。本試験の安全性データから、ベピロビルセンに関する新たな安全性の懸念は認められなかった。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。

操作性に関する質問票の結論

HCP からトレーニングを受けた後にベピロビルセンを PFS SSD で自己投与した被験者（第 3 投与群）は、トレーニングを受けずに PFS SSD で自己投与した被験者（第 4 投与群）と比較して、PFS SSD 使用時の過誤及び困難と感じる割合が少なかった。

免疫原性の結論

ベピロビルセン投与後に ADA が認められた被験者は少なく、投与群間で同程度であった。

報告書の日付

2024 年 10 月 2 日

213725 試験（ISIS 505358-CS1 試験）

治験の標題

A Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of ISIS 505358 (an Inhibitor of Hepatitis B Virus Surface Antigen) in Healthy Volunteers

実施医療機関

単施設試験（カナダ 1 施設）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日（最初の被験者の登録日）：2013 年 11 月 12 日
- 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2014 年 8 月 25 日

開発のフェーズ

第 1 相試験

目的

- ベピロビルセン（ISIS 505358）を単回及び反復投与した時の安全性及び忍容性を評価する。
- ベピロビルセンを単回及び反復投与した時の薬物動態（PK）を評価する。

治験方法

単回投与コホート

本コホートはコホート A から開始し、次いでコホート B、C 及び D の順に連続する 4 コホートから構成された。各コホートの被験者数は 4 例であった。ベピロビルセンの用量は、コホート A～D でそれぞれ 75 mg、150 mg、300 mg 及び 450 mg であった。被験者をベピロビルセン群又はプラセボ群のいずれかに 3：1 の比率でランダム化し、Day 1 に治験薬を単回皮下投与した。治験薬投与終了後の後観察評価を Day 2、4、8、15 及び 30 に実施した。

コホート A では、4 例中 2 例に先に治験薬を投与し、翌日以降に残りの 2 例に投与した。コホート B～D では、各コホートのすべての被験者に同日に治験薬を投与した。

反復投与コホート

単回投与コホートのコホート D でベピロビルセン 450 mg を投与した被験者が Day 4 を完了し、許容可能な安全性プロファイルが認められた後に本コホートを開始した。本コホート

はコホート M1 から開始し、次いでコホート M2 及び M3 の順に連続する 3 コホートから構成された。各コホートの被験者数は 4 例であった。ベピロビルセンの用量は、コホート M1～M3 でそれぞれ 150 mg、300 mg 及び 450 mg であった。被験者をベピロビルセン群又はプラセボ群のいずれかに 3：1 の比率でランダム化し、Day 1、4、8、11、15 及び 22 に治験薬を投与した。治験薬投与終了後の後観察評価を Day 23、29、36、50、71、92 及び 113 に実施した。

全コホート

被験者、治験実施医療機関の担当者（非盲検薬剤師を除く）及び治験の実施に直接関与する治験依頼者に対して、ベピロビルセン及びプラセボの割付けを盲検化した。治験の実施に直接関与しない治験依頼者（すなわち、治験実施医療機関の担当者と直接接触しない治験依頼者）については、規制当局への提出資料の準備のため、治験薬の最終投与から約 1.5 ヵ月後に非盲検データへのアクセスを可能とした。

安全性及び忍容性を、治験責任（分担）医師及び Isis Pharmaceuticals 社のメディカルモニターがモニタリングした。試験を通じて、両者は試験中に発生したすべての安全性に関する所見を定期的に協議した。

被験者数

- 予定被験者数：28 例（単回投与コホート 16 例、反復投与コホート 12 例）
- 解析被験者数：28 例（単回投与コホート 16 例、反復投与コホート 12 例）

診断及び主要な組入れ基準

選択基準

以下に該当する被験者を本試験の組入れ対象とした。

1. 署名及び日付を記載した同意説明文書、並びに試験実施地域の法令のすべての規定事項に対する承認が得られており、かつすべての試験手順を遵守できる者
2. 健康な男性又は女性
3. 同意取得時の年齢が 18～65 歳である者
4. 女性の場合、妊娠及び授乳しておらず、外科的に不妊（例：卵管閉塞、子宮摘出、両側卵管切除及び両側卵巣摘出）又は閉経後である者
   男性の場合、外科的に不妊又は禁欲が可能な者。妊娠可能な性行為を行う場合、被験者及びパートナーは治験薬投与中及び最終投与後 30 日以上（単回投与コホート）又は 13 週間以上（反復投与コホート）にわたり、適切な避妊方法を使用しなければならない。
5. ボディマス指数≤32.0 kg/m^2 である者

除外基準

以下が認められる被験者を本試験から除外した。

1. 臨床的に重大な病歴（例：スクリーニング前 6 ヵ月以内の急性冠症候群、スクリーニング前 3 ヵ月以内の大手術）又は身体検査での臨床的に重大な異常
2. 以下に該当するスクリーニング検査結果、又は試験への組入れを不適格とするその他の臨床的に重大なスクリーニング検査値の異常
   a. アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、又はアルカリホスファターゼ>基準値上限（ULN）
   b. 血清クレアチニン又は血中尿素窒素>ULN
   c. 血小板数<基準値下限
   d. 尿蛋白／クレアチニン（P/C）比≥0.2 mg/mg。P/C 比がこの閾値を超える場合、24 時間蓄尿での総蛋白質量<150 mg が確認されたら適格とする。
   e. 尿潜血の定性検査結果が微量以上。陽性の場合、尿顕微鏡検査で高倍率視野あたり赤血球<5 個が確認されたら適格とする。
   f. ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルス陽性
3. 出血性素因又は血液凝固障害の既往
4. 活動性の感染症（全身性の抗ウイルス治療又は抗菌治療を必要とし、これらが Day 1 前に完了しない）
5. 治療に成功した皮膚の基底細胞癌もしくは扁平上皮癌又は子宮頸部の上皮内癌を除く、過去 5 年以内の悪性腫瘍の既往
6. スクリーニング前 4 週間、又は該当する薬剤の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内での、他の治験中の薬剤、生物学的製剤又は医療機器による治療歴
7. Isis Pharmaceuticals 社製以外のオリゴヌクレオチド［低分子干渉リボ核酸（siRNA）を含む］による治療歴
8. スクリーニング前 9 ヵ月以内の Isis Pharmaceuticals 社製のオリゴヌクレオチド又は siRNA による治療歴（治験の一環として Isis Pharmaceuticals 社製のオリゴヌクレオチドの単回投与のみを受けた被験者は、投与から 4 ヵ月以上経過していれば適格とする）
9. スクリーニング前 30 日以内の 50～499 mL の献血、又はスクリーニング前 60 日以内の 499 mL 超の献血
10. スクリーニング前 6 ヵ月以内の定期的な飲酒［女性の飲酒量>7 杯／週、男性の飲酒量>14 杯／週。1 杯の定義はワイン 5 オンス（150 mL）、ビール 12 オンス（360 mL）及び蒸留酒 1.5 オンス］
11. スクリーニング前 3 ヵ月以内のソフトドラッグ（例：マリファナ）の使用、スクリーニング前 1 年以内のハードドラッグ［例：コカイン、フェンシクリジン］の使用、又はスクリーニング時の尿薬物検査陽性
12. 慢性又は急性疾患に対する処方薬の使用（Isis Pharmaceuticals 社のメディカルモニターが使用を認める場合を除く）

13. 治験実施計画書で規定された試験手順（後観察を含む）を遵守する意思がない、又は治験責任（分担）医師に全面的に協力する意思がない。
14. 治験責任（分担）医師により組入れに適さないと判断された、又は治験への参加又は完了を妨げる可能性がある医学的、社会的もしくはその他の状態にあると判断された。

治験薬の投与

Isis Pharmaceuticals 社が提供したベピロビルセン（150 mg/mL、1.0 mL）を 75 mg（0.5 mL）、150 mg（1.0 mL）、300 mg（2.0 mL）及び 450 mg（3.0 mL）の用量で皮下投与した。300 mg 及び 450 mg については、各用量を均等に 2 分割し、それぞれ異なる部位に投与した。

プラセボは 0.9%滅菌生理食塩水であり、治験実施医療機関で調製し、ベピロビルセンと同量を皮下投与した。

投与期間

- 単回投与コホート：単回投与日
- 反復投与コホート：4 週間（Day 1～22）

評価項目

<u>薬物動態</u>

ベピロビルセンの単回及び反復投与後の血漿中 PK を評価した。ベピロビルセンの尿中排泄量を、治験実施計画書の規定に従い、単回及び反復投与後に 24 時間畜尿で測定した。

<u>安全性</u>

治験下で発現した有害事象、臨床検査の結果、心電図（ECG）測定値、バイタルサイン測定値、身体検査及び併用薬の使用状況

統計手法

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 Safety 集団に含めた。本集団を被験者背景、被験者の内訳及び安全性の解析に用いた。

ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与され、PK データを 1 つ以上有するすべての被験者を PK 集団に含めた。

薬物動態解析

すべての PK 検体が収集された個々の被験者のデータセットを用いてベピロビルセンのノンコンパートメント解析を実施し、血漿中 PK パラメータを算出した。

算出した血漿中 PK パラメータを、コホート、規定用量及び規定日別に要約統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、変動係数（%CV）、標準誤差（SE）、幾何平均値、幾何平均値に対する%CV、中央値、最小値及び最大値］で示した。単回及び反復投与コホートでの、実際の検体採取時間に対する各被験者の血漿中ベピロビルセン濃度の推移（単回投与

後 336 時間まで及び反復投与後 2184 時間まで）、及び規定時間に対する血漿中ベピロビルセン濃度の平均値（±SE）の推移を、線形及び片対数スケールで図示した。

ベピロビルセンの尿中排泄を、投与方法（単回／反復）、コホート、規定用量及び規定日別に要約統計量（被験者数、平均値、SD、%CV、幾何平均値、幾何平均値に対する%CV、中央値、最小値及び最大値）で示した。

安全性解析

各投与群の治験薬の投与期間及び投与量を要約した。すべての有害事象の発現割合を医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。

死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象含む重要な有害事象を表に示すこととした。

すべての有害事象、治験薬と関連する可能性のある（関連あり）有害事象、すべての重篤な有害事象、及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を要約した。

各投与群の血液生化学検査、白血球分画を含む全血球計算、血液凝固検査及び補体検査等の被験者の安全性確保のための臨床検査結果を、規定来院別に要約した。必要に応じて、これらの安全性検査項目のベースラインから治験薬投与後の変化量及び変化率を経時的に示した。

各投与群のバイタルサイン及び ECG の結果を表に示した。また、各投与群の ECG 異常が認められた被験者数を要約した。併用薬を世界保健機関 Drug Dictionary を用いてコード化し、解剖治療化学分類及び一般名別に要約した。

被験者の内訳

ランダム化された健康被験者は 28 例（単回投与コホート 16 例及び反復投与コホート 12 例）であった。ベピロビルセン群にランダム化された全被験者が規定どおりベピロビルセンを投与され、投与終了後の後観察期間を完了した。

薬物動態の結果

- ベピロビルセンは皮下投与後、全身循環に速やかに吸収された。各用量の最高血漿中濃度到達時間（tmax）の中央値は 3〜8 時間であった。
- ベピロビルセンの最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量増加に伴って増加した。曝露量が低かった最小用量の 75 mg を除き、150〜450 mg の用量では同程度のクリアランスが認められ、AUC は用量比例性を示した。血漿中ベピロビルセン濃度の平均値は Cmax に到達した後、時間経過に伴い二相性の低下を示した。すなわち、血漿クリアランスの多くを占めた初期の比較的速やかな分布相（0 時間から 24 時間までの平均滞留時間が約 8 時間と短い）と、それに続く緩徐な消失相が認められた。

Day 22（最終投与日）後の終末消失相の特性評価から、終末相の消失半減期（t1/2）の平均値の範囲は 22.4～24.2 日であった。

- ベピロビルセンの血漿中 PK は単回及び反復投与コホートでおおむね同程度であった。6 回の反復皮下投与後の Cmax 又は AUC の平均値に対するベピロビルセンの蓄積はほとんど又は全く認められず、ベピロビルセンの PK が投与期間に依存しないことが示唆された。
- いずれの用量でも、Day 22 及び 29 の血漿中ベピロビルセンのトラフ濃度は同程度であり、Week 1 及び 2 の負荷投与で Day 22 より前に速やかに定常状態に達したことが示唆された。
- 尿中排泄されるベピロビルセン未変化体は少なく、単回及び反復投与後 24 時間に尿中排泄される割合はそれぞれ用量の<0.5%及び<2%であった。投与後 24 時間に顕著な腎クリアランスが認められないことは、初期の血漿クリアランスが主に組織への分布によるものであり、排泄によるものではないことと一貫している。ただし、ベピロビルセンの短鎖の代謝物である short-mer の主な消失経路は、最終的には尿中排泄であると考えられる。

安全性の結果

本試験では、ベピロビルセンを単回及び反復皮下投与した時の忍容性は良好であった。健康被験者にベピロビルセンを投与した時の安全性プロファイルは全体的に良好であった。

- 有害事象の多く（99%）の重症度は軽度であった。単回投与コホートで認められた 42 件の有害事象の重症度の内訳は、軽度 40 件、中等度 2 件であった。反復投与コホートで認められた 156 件の有害事象の重症度はすべて軽度であった。重度の有害事象は認められなかった。
- Local cutaneous reactions at injection sites（LCRIS）（投与当日に発現し、2 日間以上持続した紅斑、疼痛、圧痛、腫脹、及びそう痒症と定義）の発現割合は低く、単回投与コホートで 8%、反復投与コホートで 26%であった。いずれの LCRIS の重症度も軽度であり、自然に消失した。進行性の事象はなく、全身の後遺症に至る事象もなかった。
- 本試験中に死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 血液学的検査、尿検査、ECG 及びバイタルサインの結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- ベピロビルセンを投与された 21 例中 12 例に、初回（単回）投与後の一過性の C 反応性蛋白（CRP）上昇が認められた。本事象に関連する症状は認められず、慢性的な CRP 上昇も認められなかった。
- 治験薬の投与中止基準に合致した被験者はいなかった。

結論

健康被験者にベピロビルセンを投与した時の PK 及び安全性の結果は、2'-メトキシエチル（MOE）アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を用いた他の同様の試験での結果と一貫していた。ベピロビルセンは全身循環に速やかに吸収された。皮下投与後のベピロビルセンの Cmax 及び AUC は、用量依存的であった。血漿中 t1/2 の平均値の範囲は 22.4～24.2 日と長く、このことはベピロビルセンの組織からの消失が緩徐であるという予測と一貫していた。

他の 2'-MOE ASO を皮下投与した時と同様に、局所的な注射部位反応（例：紅斑、一過性の筋線維束収縮、及び一過性の疼痛）が、ベピロビルセン投与後に最もよくみられた。しかし、LCRIS の発現割合は低く、反復投与コホートで 26%であった。いずれの LCRIS の重症度も軽度であり、自然に消失した。進行性の事象はなく、全身の後遺症に至る事象もなかった。

初回（単回）投与後の一過性の CRP 上昇が、ベピロビルセン投与後に 2 番目によくみられた。本事象に関連する症状は認められず、慢性的な CRP 上昇も認められなかった。本事象は他の一部の 2'-MOE ASO で認められている。本事象は臨床症状／転帰を伴わないため、臨床的重要性は不明である。

報告書の日付

2015 年 8 月 21 日

205871 試験（B-Assured 試験）

治験の標題

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)

実施医療機関

多施設共同試験（米国 2 施設）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

2021 年 9 月 7 日～2022 年 5 月 12 日

開発のフェーズ

第 1 相試験

目的

目的	評価項目
主要	
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（GSK3228836）の主要な薬物動態（PK）パラメータに及ぼす影響を評価する。	ベピロビルセンを単回皮下投与した時の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-∞)］及び最高血漿中濃度（Cmax）
副次	
肝機能低下が血漿中ベピロビルセンのその他の PK パラメータに及ぼす影響を評価する。	ベピロビルセンを単回皮下投与した時の 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-24)］、0 時間から投与後 168 時間（Day 8）までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-168)］、Day 8 の血漿中ベピロビルセン濃度（C168）、終末相の消失半減期（t1/2）、見かけのクリアランス（CL/F）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）及び見かけの分布容積（Vz/F）

安全性	
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。	有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇、血管炎症及び補体活性化、血小板減少症、腎損傷、並びに注射部位反応］の発現割合 臨床検査、心電図（ECG）及びバイタルサインで臨床的に意味のある変化が認められた被験者の割合

治験方法

本試験は、肝機能低下者及び肝機能正常被験者にベピロビルセン 300 mg（150 mg を 2 回）を単回皮下投与した時の PK を評価する、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。肝機能が正常な健康被験者を、肝機能低下者の性別、年齢（±10 歳）、人種及び合計体重（±25%）とマッチングした。

本試験では Part 1 及び 2 を計画し、Part 1 の終了後に中間解析を実施する予定とした。Part 1 では中等度肝機能低下者を対象とし、Part 2 では軽度肝機能低下者を対象とすることとし、中間解析結果に基づき Part 2 の実施可否を判断した。

米国食品医薬品局（FDA）のガイダンスに基づき、中間解析で Part 1 の中等度肝機能低下者と健康被験者の PK を比較した時に事前に設定（又は定義）した差が認められなかった場合、Part 1 の結果を Part 2 の軽度肝機能低下者に適用し、Part 2 を実施しないこととした。

中等度（Part 1）及び軽度（Part 2）肝機能低下者の性別、年齢、人種及び合計体重を健康被験者と 1:1 の比率でマッチングした。各被験者群には男性及び女性をそれぞれ 1 例以上含めた。すべての被験者が Part 1 を完了した後、clinical study team が Part 2 開始前に Part 1 の PK データ及び安全性データをレビューし、事前に定義した PK 基準に合致するかを判断することとした。

被験者数

本試験の予定組入れ被験者数は 24 例以上であり、Part 2 を実施する場合は約 48 例とした。PK 評価が可能な中等度及び軽度肝機能低下者を 12 例ずつ組み入れ、各肝機能低下者とマッチングした健康被験者を組み入れることとした。解析に利用できる PK データを十分に得るため、治験実施計画書では各 Part の予定被験者数の合計の 10%まで、被験者を追加で組み入れることを可とした。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

以下に該当する被験者を本試験の組入れ対象とした。

全被験者の選択基準

1. 同意説明文書への署名時点で 18 歳以上、体重>50 kg、ボディマス指数が 19～40 kg/m^2 の範囲内である男性又は妊娠していない女性
2. 治験実施国の規制当局が承認した分子検査（ポリメラーゼ連鎖反応検査又は抗原検査）から、治験入院前に活動性新型コロナウイルス感染症陰性が確認された者

肝機能低下者の選択基準

医学的状態

1. Child-Pugh 分類 B（中等度肝機能低下、Part 1）又は Child-Pugh 分類 A（軽度肝機能低下、Part 2）の病因を問わない肝硬変を有し、スクリーニングの 1 ヵ月以上前から臨床的に安定している者。以下に該当する場合、肝硬変を有する者とした。
• Child-Pugh スコアが 7～9（Child-Pugh 分類 B／中等度）又は 5～6（Child-Pugh 分類 A／軽度）
かつ
• 既往歴データから、以下のいずれか又は両方によって肝硬変の既往が確認できる。
  • 肝生検（例：Metavir スコア 4）
  • 画像検査（腹腔鏡検査、コンピュータ断層撮影スキャン、磁気共鳴画像及び超音波検査等）による肝硬変の確定診断
2. Part 2 では、Child-Pugh 分類 A の被験者を対象にスクリーニングで非侵襲的に肝臓を評価し、肝硬変（Fibroscan 値>14 kPa 及び／又は Fibrotest スコア>0.7）を確認することとした。
3. 慢性的（>6 ヵ月）かつ安定（スクリーニング前 1 ヵ月以内に肝機能の悪化による急性疾患のエピソードがない）した、病因を問わない肝機能低下

健康被験者の選択基準（Part 2）

1. 肝機能低下者と性別、年齢（±10 歳）、人種及び合計体重（±25%、最低体重 50 kg）をマッチングした健康被験者

主な除外基準

以下が認められる被験者を本試験から除外した。

全被験者の除外基準

1. 組入れ前 12 週間以内の心筋梗塞もしくは急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作
2. 肝細胞癌の診断又は疑い
3. 外科的切除により治癒した特定のがん（例：皮膚癌）を除く、過去 5 年以内の悪性腫瘍の既往（悪性腫瘍の可能性について評価中の被験者は適格としない。）
4. 血管炎の既往、血管炎の可能性がある症状及び徴候（例：血管炎性皮疹、皮膚潰瘍形成、原因が特定されない複数回の尿中血陽性）、又は血管炎を伴うことがある他の疾患

（例：全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、再発性多発性軟骨炎又は多発性単神経炎）の既往もしくは合併
5. 不安定な心機能及び糖尿病

肝機能低下者の除外基準

1. 肝硬変の病因と関連する可能性がある肝外疾患の既往（例：ネフローゼ症候群、種類を問わない糸球体腎炎、結節性多発動脈炎又はコントロール不良の高血圧）
2. クリオグロブリン血症の既往
3. Grade 3 の腹水（著しい腹部膨満を伴う大量又は顕著な腹水）又は難治性腹水（薬物治療でコントロールできない、又は早期再発を十分に予防できない腹水）
4. 血小板数<100×10^9 /L、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内の大量出血の既往
5. ALT 値>3×基準値上限
6. スクリーニングで抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性（この場合、ANCA ミエロペルオキシダーゼ及び ANCA プロテイナーゼ 3 検査を実施し、本試験への組入れ前に血管炎性、炎症性及び自己免疫性疾患の既往又は合併がないことを確認するためメディカルモニターと協議することとした）

健康被験者の除外基準（Part 2）

1. 肝疾患（B 型又は C 型急性／慢性肝炎等）の合併もしくは既往、又は既知の肝臓もしくは胆道の異常（ジルベール症候群及び無症候性の胆石を除く）
2. 活動性感染症の徴候
3. 血小板数<140×10^9 /L、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内の大量出血の既往

治験薬の投与

治験実施計画書に準拠した被験者への使用を目的とした治験薬、市販薬、プラセボ及び医療機器を、本試験での処置と定義した。

薬剤名	ベピロビルセン（GSK3228836）
製剤	無色からわずかに黄色の透明の液体
剤形	注射剤
有効成分含量／規格	150 mg/mL；表示量 1.0 mL/バイアル（1 バイアルの最低充填量）
投与経路／投与方法／期間	皮下投与、単回
投与指示	ベピロビルセン 150 mg（1.0 mL）2 本、合計 300 mg（2.0 mL）を皮下投与
製造者／調達先	[redacted]、[redacted]（イタリア）
調製方法	シリンジに充填

統計手法

解析対象集団

解析対象集団	説明
Screened 集団	適格性確認のためスクリーニングを受けたすべての被験者
Enrolled 集団	スクリーニング適格となり試験に登録されたすべての被験者 注：スクリーニング不適格例（再度スクリーニングを行っ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試験に登録されなかった被験者は、試験に参加しなかったため、Enrolled 集団から除外した。
Safety 集団	ベピロビルセン投与を 1 回以上受けたすべての被験者
PK 集団	ベピロビルセン投与を 1 回以上受け、欠測でない血漿中濃度データを 1 つ以上有するすべての被験者 注：定量不能は欠測値とみなさなかった。

主要評価項目の解析

本試験の主要評価項目はベピロビルセンの AUC(0-∞)及び Cmax であった。

ベピロビルセン 300 mg 単回皮下投与後の血漿中ベピロビルセン濃度の PK をノンコンパートメント法で解析した。対数変換した AUC(0-∞)及び Cmax について、それぞれ混合効果共分散分析（ANCOVA）モデルを構築した。本モデルには以下の 4 つの固定効果（いずれの二項変数も連続共変量に含めた）及びランダム効果を含めた。

<u>固定効果</u>

- Part 1 で、健康被験者か否かを示す二項変数（0/1）
- Part 2 で、健康被験者か否かを示す二項変数（0/1）。Part 2 を実施しない場合は、本固定効果をモデルに含めなかった。
  注：Part 1 及び Part 2 の両方で肝機能低下者とマッチングした健康被験者は、いずれの Part でも二項変数の値が 1 となる。
- 中等度肝機能低下者か否かを示す二項変数（0/1）
- 軽度肝機能低下者か否かを示す二項変数（0/1）。Part 2 を実施しない場合は、本固定効果をモデルに含めなかった。

<u>ランダム効果</u>

- 各中等度又は軽度肝機能低下者に対して、マッチングした健康被験者数をマッチング変数として示した。
  本変数は 1, …, k の値を取るカテゴリー変数であり、k はマッチングした被験者のセットの合計である。中等度肝機能低下者とマッチングしたすべての健康被験者（12 例）が、軽度肝機能低下者（12 例）と再度マッチングした場合、k=12 となり、それ以外の場合は k>12 となる。
  例えば、健康被験者 1 例が Part 1 で中等度肝機能低下者 1 例とマッチングし、Part 2 で軽度肝機能低下者 1 例とマッチングした場合、全 3 例のマッチング変数は同じ値になる。

被験者群間の比較（Part 1 では中等度肝機能低下者と健康被験者、Part 2 を実施した場合は軽度肝機能低下者と健康被験者）のため、個々の被験者の濃度-時間データに基づき PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を推定した。また、被験者間の変動係数（CVb）（%）を以下の式で算出した。

CVb(%)=SQRT (exp (MSE)-1)×100
MSE は残差平均二乗誤差を示す。

解析前に PK パラメータを対数変換し、被験者群間の比較を元のスケールでの比率で示した。主要解析には PK 集団を用いた。
2 つの主要な PK パラメータの要約統計量を示した。

副次評価項目の解析

血漿中ベピロビルセン濃度を標準的なノンコンパートメント法で算出した。個々の被験者の濃度-時間データに基づき、以下の副次的な PK パラメータを推定し、要約した。

- AUC(0-24)、AUC(0-168)、C168、t1/2、CL/F、tmax、Vz/F

各副次的評価項目について混合効果 ANCOVA モデルを構築した。
PK 集団を対象とし、これらの PK パラメータの要約統計量を算出した。

安全性解析

特に記載のない限り、安全性の解析には Safety 集団を用いた。
治験下で発現した有害事象の発現割合を、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて表に示した。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象を含むその他の重要な有害事象についても表に示した。
すべての有害事象、治験薬と関連する可能性のある（関連あり）有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を要約した。
各被験者群の血液学的検査、血液生化学検査、白血球分画を含む全血球計算、血液凝固検査及び補体検査等の臨床検査値及び免疫学的パラメータを来院別に要約した。必要に応じて、これらの安全性検査項目のベースラインから治験薬投与後の変化量及び変化率を経時的に示した。また、各被験者群の臨床検査値異常が認められた被験者数を要約した。
各被験者群のバイタルサイン及び ECG の測定値を表に示した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験でスクリーニングされた被験者は 30 例であった。このうち 24 例がベピロビルセン 300 mg を単回皮下投与され、計画に従い試験を完了した。被験者の平均年齢（範囲）は 60.4（48～75）歳であった。人口統計学的特性は被験者群間で同様であった（表 1）。

表 1　Part 1 の人口統計学的特性（Enrolled 集団）

Demographics	Moderate Hepatic Impairment (N = 12)	Matched Healthy Controls (N = 12)
Age in Years[1] [Mean (SD)]	59.9 (7.10)	60.9 (8.49)
Sex [n (%)]		
Female:	5 (42)	5 (42)
Male:	7 (58)	7 (58)
Height (cm) [Mean (SD)]	169.04 (6.549)	173.00 (9.561)
Weight (kg) [Mean (SD)]	88.55 (14.144)	84.90 (8.335)
Ethnicity [n (%)]		
Hispanic or Latino:	[redacted]	[redacted]
Not Hispanic or Latino:		
Race [n (%)]		
White/Caucasian/ European Heritage	[redacted]	[redacted]
White		

1. Age is imputed when full date of birth is not provided.
SD = standard deviation.

薬物動態の結果

表 2　主要及び副次評価項目の血漿 PK パラメータ（PK 集団）

Parameter	Group	N	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means	90% CI of the Ratio	CVb%
AUC(0-∞) (h*ug/mL)	Moderate Hepatic Impairment	12	75.07	ModHI /Healthy	0.69	(0.59, 0.82)	22.2
	Matched Healthy Controls	12	108.1				
Cmax (µg/mL)	Moderate Hepatic Impairment	12	6.570	ModHI /Healthy	0.67	(0.52, 0.85)	34.1
	Matched Healthy Controls	12	9.828				
AUC(0-24) (h*µg/mL)	Moderate Hepatic Impairment	12	65.95	ModHI /Healthy	0.64	(0.54, 0.76)	23.4
	Matched Healthy Controls	12	102.7				
AUC(0-168) (h*µg/mL)	Moderate Hepatic Impairment	12	72.60	ModHI /Healthy	0.68	(0.58, 0.80)	21.7
	Matched Healthy Controls	12	106.7				

Parameter	Group	N	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means	90% CI of the Ratio	CVb%
C168 (µg/mL)	Moderate Hepatic Impairment	12	0.007672	ModHI /Healthy	1.11	(0.90, 1.37)	28.7
	Matched Healthy Controls	12	0.006897				
t1/2 (h)	Moderate Hepatic Impairment	12	232.2	ModHI /Healthy	1.13	(0.90, 1.42)	32.6
	Matched Healthy Controls	12	204.9				
CL/F (L/h)	Moderate Hepatic Impairment	12	3.996	ModHI /Healthy	1.44	(1.22, 1.70)	22.2
	Matched Healthy Controls	12	2.775				
Vz/F (L)	Moderate Hepatic Impairment	12	1338	ModHI /Healthy	1.64	(1.24, 2.19)	41.4
	Matched Healthy Controls	12	814.2				

An ANCOVA model was created with group as fixed effect and matched participant as random effect.
PK parameters were log-transformed prior to analysis and estimates back transformed onto original scale.
CI = confidence interval; LS = least square; ModHI = Moderate Hepatic Impairment; N = number of participants in the group.

中等度肝機能低下者にベピロビルセンを単回投与した時の AUC の平均値は、マッチングした健康被験者と比較して小さかった。健康被験者に対する中等度肝機能低下者の AUC(0-∞)の幾何最小二乗平均値の比は 0.69、AUC(0-24)は 0.64、AUC(0-168)は 0.68 であった（表 2）。

中等度肝機能低下者の Cmax の平均値はマッチングした健康被験者と比較して小さかった。Cmax の幾何最小二乗平均値の比は 0.67 であった。

C168 及び t1/2 の推定値は被験者群間で同程度であった。C168 及び t1/2 の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 1.11 及び 1.13 であった。

CL/F 及び Vz/F の推定値は中等度肝機能低下者で大きかった。CL/F 及び Vz/F の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 1.44 及び 1.64 であった。

マッチングした健康被験者に対する中等度肝機能低下者のベピロビルセンの AUC(0-∞)及び Cmax の幾何最小二乗平均値の比は 0.5 以上 1.5 以下の範囲内であった。このため、Part 2 を実施しなかった。

安全性の結果

有害事象の概要

有害事象は各被験者群の 3 例、合計 6 例（25%）に認められた（表 3）。

表 3　被験者群別の有害事象の概要（Safety 集団）

	Moderate Hepatic Impairment (N=12) n (%)	Matched Healthy Controls (N=12) n (%)	Total (N=24) n (%)
Any AE	3 (25)	3 (25)	6 (25)
Any SAE	0	0	0
Drug-related AEs	2 (17)	3 (25)	5 (21)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event.

最もよくみられた有害事象は注射部位紅斑であり、4 例（中等度肝機能低下者 1 例、健康被験者 3 例）に認められた。その他の有害事象はいずれも中等度肝機能低下者の各 1 例に認められた。いずれの有害事象も非重篤であり、重症度は軽度（Grade 1）であった。

治験薬と関連のある有害事象は 5 例（21%）に認められた（表 4）。いずれも注射部位反応に該当する事象であり、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類された。

中等度肝機能低下者で注射部位紅斑及び注射部位内出血が各 1 例（8%）に認められ、マッチングした健康被験者で注射部位紅斑が 3 例（25%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象の重症度はいずれも Grade 1（軽度）であり、処置することなく消失した。

表 4　SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象の要約（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Moderate Hepatic Impairment (N = 12) n (%)	Matched Healthy Controls (N = 12) n (%)	Total (N=24) n (%)
Any adverse event	2 (17)	3 (25)	5 (21)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (17)	3 (25)	5 (21)
注射部位紅斑	1 (8)	3 (25)	4 (17)
注射部位内出血	1 (8)	0	1 (4)

MedDRA J ver. 25.0

死亡

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象

中等度肝機能低下者 1 例に、血小板減少症に該当する注目すべき有害事象として注射部位内出血が認められた。本事象の重症度は Grade 1（軽度）であり、処置することなく消失した。また、注射部位反応に該当する注目すべき有害事象が 5 例（21%）に認められた。

ALT 上昇、血管炎症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。

臨床検査、ECG 及びバイタルサインの結果

血液生化学検査、尿検査及び血液学的検査の平均値に、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。血液学的異常、臨床検査の評価及び尿検査に関連する有害事象は認められなかった。

ECG 及びバイタルサインの異常は有害事象として報告されなかった。

妊娠

妊娠は認められなかった。

免疫原性

ベピロビルセン投与後の抗薬物抗体（ADA）の発現割合は 8%（2/24 例）であった。ADA 陽性被験者に、PK 及び安全性の懸念は認められなかった。

結論

- 健康被験者に対する中等度肝機能低下者の AUC(0-∞)及び Cmax の幾何最小二乗平均値の比は、治験実施計画書で規定した範囲内（0.5 以上 1.5 以下）であった。FDA のガイダンスに基づき、中間解析で Part 1 の中等度肝機能低下者と健康被験者の PK を比較した時に事前に設定（又は定義）した差が認められなかったため、Part 1 の結果を Part 2 の軽度肝機能低下者に適用し、Part 2 を実施しなかった。
- 有害事象の発現はわずかであり、発現割合は被験者群間で同程度であった。最もよくみられた有害事象は、注目すべき有害事象の注射部位反応に該当した。
- 重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。
- 臨床検査値、ECG 及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

報告書の日付

2023 年 1 月 20 日

205695 試験（ISIS 505358-CS3 試験）

治験の標題

A Phase 2, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ISIS 505358 in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection

実施医療機関

多施設共同試験（韓国 6 施設、香港 1 施設）

公表文献

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.

治験期間

2017 年 2 月 22 日～2019 年 12 月 19 日

開発のフェーズ

第 2 相試験

目的

目的	評価項目
主要	
• 未治療の B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染患者を対象に、ベピロビルセン（GSK3228836）を投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	• 有害事象 • 臨床検査（例：血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、血液凝固検査、補体検査、抗体検査及び妊娠可能な女性を対象とする妊娠検査） • バイタルサイン及び体重 • 理学的診察・検査 • 心電図（ECG） • 併用薬の使用
副次	
• ベピロビルセン投与が血漿中 HBV デオキシリボ核酸（DNA）量に及ぼす影響を検討する。	• 血漿中 HBV DNA 量のベースラインから Day 29 までの変化 • 血漿中 HBV DNA 量のベースラインから Week 31 までの変化
• ベピロビルセン投与が血清中 B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原量に及ぼす影響を検討する。	• 血清中 HBs 抗原量のベースラインから Day 29 までの変化 • 血清中 HBs 抗原量のベースラインから Week 31 までの変化

目的	評価項目
	• Day 29 及び Week 31 に、HBs 抗原が消失した被験者の割合
• ベースラインで B 型肝炎ウイルス e（HBe）抗原陽性であった被験者を対象に、ベピロビルセン投与が血清中 HBe 抗原量に及ぼす影響を検討する。	• ベースラインで HBe 抗原陽性であった被験者での血清中 HBe 抗原量のベースラインから Day 29 及び Week 31 までの変化 • Day 29 及び Week 31 に HBe 抗原が消失した被験者の割合
• HBV 持続感染患者を対象に、ベピロビルセンの血漿中薬物動態（PK）を評価する。	• ベピロビルセンの血漿中 PK
• ベピロビルセン投与完了後にテノホビル（又はエンテカビル）を投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	• Day 29 以降の有害事象
探索	
• ベピロビルセン投与期間、及びその後のテノホビル（又はエンテカビル）投与期間に HBs 抗体陽性にセロコンバージョンした被験者の割合を検討する。	• Day 29 及び Week 31 に HBs 抗体陽性にセロコンバージョンした被験者の割合
• HBe 抗原陽性の被験者を対象に、ベピロビルセン投与期間、及びその後のテノホビル（又はエンテカビル）投与期間での HBe 抗体陽性へのセロコンバージョンを検討する。	• ベースラインで HBe 抗原陽性であった被験者のうち、Day 29 及び Week 31 に、HBe 抗体陽性にセロコンバージョンした被験者の割合
• ベピロビルセン投与完了後にテノホビル（又はエンテカビル）を投与した時、ベピロビルセンの事前曝露が血漿中テノホビル（又はエンテカビル）濃度に及ぼす影響を探索する。	• 血漿中テノホビル（又はエンテカビル）濃度
• ベピロビルセンと核酸アナログ（NA）製剤（テノホビル又はエンテカビル）を併用投与した時の抗ウイルス効果、安全性、忍容性及び PK を探索する。	• ベースラインから Week 31 までの、上記のすべての主要、副次及び探索的評価項目

治験方法

本試験は、未治療の HBV 持続感染患者を対象としたコホートと、安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象とした追加の探索的コホートから構成された。当初は、3 用量（150 mg、300 mg 及び 450 mg）のベピロビルセンを 3 つの連続したコホートで評価する計画であった。しかし、ベピロビルセン 300 mg を投与したコホート 2 で許容可能な安全性及び忍容性が認められ、実質的な抗ウイルス効果が得られた。このため、300 mg 投与での抗ウイルス効果の程度を更に明らかにする目的で、コホート 3 でも 450 mg ではなく 300 mg を投与することとした。

コホート 1～3 では、被験者に治験薬（ベピロビルセン又はプラセボ）を Week 1 及び Week 2 に週 2 回（Day 1、Day 4、Day 8 及び Day 11）、Week 3 及び Week 4 に週 1 回（Day 15 及び Day 22）投与した。Day 29 に治験薬の効果を評価した後、被験者又は治験責

任（分担）医師が適切と判断した場合、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（テノホビル）又はエンテカビルを 1 日 1 回、6 ヵ月間（Week 31 まで）投与した。

コホート 4 では、組入れ時の NA 治療を継続しながらコホート 1～3 と同じ投与スケジュールで、被験者に治験薬を投与した。Day 22 以降も NA 治療を継続し、Day 211（Week 31）まで追跡した。治験薬の効果は Day 29 に評価した。

被験者数

各コホートの予定組入れ被験者数は約 8 例であり、ベピロビルセン投与に 6 例、プラセボ投与に 2 例をランダム化することとした。

コホート 1～3 では 24 例をランダム化し、ベピロビルセン 150 mg を 6 例、ベピロビルセン 300 mg を 12 例、プラセボを 6 例に投与した。

コホート 4 では 7 例をランダム化し、ベピロビルセン 300 mg を 5 例、プラセボを 2 例に投与した。

診断及び主要な組入れ基準

以下の疾患特性を有する 18～70 歳の男性及び妊娠中でない女性を本試験の組入れ対象とした。

コホート 1～4：

- 6 ヵ月間以上の HBV 持続感染（すなわち、血清中 HBs 抗原陽性が 6 ヵ月間以上）及び血清中 HBs 抗原量>50 IU/mL が確認されている患者

コホート 1～3：

- 血漿中 HBV DNA 量≥2×10^3 IU/mL が確認されている患者

コホート 4：

- HBV DNA 量が適切に抑制されている［すなわち、血漿又は血清中 HBV DNA 量<定量下限（LLOQ）］患者
- 12 ヵ月間以上、テノホビル又はエンテカビルを用量及び投与頻度を変更せず服薬しており、試験終了までの約 8 ヵ月間も変更せずに継続することが予測できる患者

治療及び投与

治験薬	ベピロビルセン	プラセボ
有効成分含量	150 mg/mL	該当せず
規格	1 mL/バイアル	1 mL/バイアル
投与経路	皮下投与	皮下投与
製造者	[redacted]	

評価基準

血漿中 HBV DNA、血清中 HBs 抗原、血清中 HBe 抗原（該当する場合）、HBs 抗体及び HBe 抗体を定量測定し、有効性を評価した。

すべての治療群の被験者から血液検体を採取し、バリデートされた分析法でベピロビルセン、テノホビル及びエンテカビル濃度を測定した。

有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び体重、理学的診察・検査、ECG、並びに併用薬の使用から安全性を評価した。

統計手法

解析対象集団

- Enrolled 集団：同意説明文書に署名し、本試験に登録されたすべての被験者
- Safety 集団：ランダム化され、ベピロビルセン又はプラセボを 1 回以上投与されたすべての被験者。有害事象、併用薬の使用、臨床検査、バイタルサイン及び ECG を含むすべての安全性に関連する解析に Safety 集団を用いた。
- Full Analysis Set（FAS）：Safety 集団のうち、血漿中 HBV DNA 量のベースライン値及びベースライン後の 1 つ以上の測定値を有する被験者。FAS は実臨床で実現可能な intent-to-treat 集団である。すべての有効性評価項目の解析に FAS を用いた。
- Per Protocol Set（PPS）：FAS のうち、以下を満たす被験者。すべての有効性評価項目の解析に PPS を用いた。
  - 4 週間の治療期間中にベピロビルセン又はプラセボを 5 回以上投与された被験者
  - Day 29 に血漿中 HBV DNA 量を測定された被験者
  - 有効性評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者
- PK 集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与され、有効な PK 指標を 1 つ以上有する被験者。被験者が実際に受けた投与に基づき PK を解析した。

統計解析

連続変数の要約統計量として被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、四分位範囲（25%点、75%点）及び範囲（最小値、最大値）を示した。カテゴリー変数を被験者数及び割合で要約した。必要に応じて p 値を示した。すべての検定は、両側有意水準 5%で行った。

- 有効性：本試験では正式な仮説を設定しなかった。したがって、すべての有効性評価項目を要約統計量で示した。ベピロビルセン群及び併合したプラセボ群の有効性を探索的に比較した。
- PK：各評価時点の血漿中薬物濃度の要約統計量［被験者数、算術平均値、SD、中央値、幾何平均値、変動係数、四分位範囲（25%点、75%点）及び範囲（最小値、最大値）］を示した。個々の血漿中ベピロビルセン濃度及び実際の測定時間のデータを用いたノンコンパートメント解析から、PK パラメータを算出した。
- 安全性：治験下で発現したすべての有害事象、治験薬と関連する可能性のある（関連あり）有害事象、すべての重篤な有害事象、及びすべての治験薬と関連のある重篤な有害事象を要約した。各治療群の血液学的検査、血液生化学検査、白血球分画を含む全血球計算、血液凝固検査及び補体検査を含む臨床検査値を来院別に要約した。必要に応じ

て、これらの安全性の変数についてベースラインから治験薬投与後の各評価時点までの変化量及び変化率を示した。また、臨床検査値異常が認められた被験者数を治療群別に要約した。バイタルサイン及び ECG の測定値を治療群別に表で示した。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

コホート 1～3 の 3 つの治療群及びコホート 4 の 2 つの治療群で人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった。ベースライン特性を表 1 に示す。

表 1　ベースライン特性

	Cohorts 1 to 3			Cohort 4	
	GSK3228836 150 mg (N=6) n (%)	GSK3228836 300 mg (N=12) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	GSK3228836 300 mg (N=5) n (%)	Placebo (N=2) n (%)
HBsAg (Log_{10} IU/mL)					
Mean (SD)	3.565 (1.2440)	3.894 (1.0564)	3.208 (1.3041)	2.780 (0.3628)	3.771 (1.0178)
Median	3.847	4.337	3.078	2.802	3.771
Minimum, Maximum	1.75, 4.78	2.03, 5.04	1.82, 5.25	2.24, 3.20	3.05, 4.49
HBsAg Genotype					
Type B	2 (33.3)	4 (33.3)	2 (33.3)	0	0
Type C	4 (66.7)	8 (66.7)	4 (66.7)	0	0
Indeterminate	0	0	0	5 (100.0)[a]	2 (100.0)[a]
HBV DNA (Log_{10} IU/mL)[b]					
Mean (SD)	7.410 (1.3960)	6.773 (1.8919)	5.572 (2.1208)	1.299 (0.0000)	1.299 (0.0000)
Median	7.294	7.197	5.144	1.299	1.299
Minimum, Maximum	5.98, 9.11	3.93, 8.74	3.67, 9.29	1.30, 1.30	1.30, 1.30
HBeAg Status (n)					
Positive	5 (83.3)	6 (50.0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)
Negative	1 (16.7)	6 (50.0)	4 (66.7)	5 (100.0)	2 (100.0)
HBeAg (Log_{10} IU/mL)					
Mean (SD)	1.965 (1.3589)	2.963 (0.2818)	2.132 (0.6642)	NA	NA
Median	2.544	2.863	2.132	NA	NA
Minimum, Maximum	-0.41, 2.89	2.64, 3.32	1.66, 2.60	NA	NA
Anti-HBs Antibody Presence	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0
Anti-HBe Antibody Presence	1 (16.7)	6 (50.0)	4 (66.7)	4 (80.0)	2 (100.0)

	Cohorts 1 to 3			Cohort 4	
	GSK3228836 150 mg (N=6) n (%)	GSK3228836 300 mg (N=12) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	GSK3228836 300 mg (N=5) n (%)	Placebo (N=2) n (%)
HBV Drug Binding Sites DNA Sequence					
GCACTTCGCTTC ACCTCTGC	6 (100.0)	11 (91.7)	6 (100.0)	2 (40.0)[c]	0
Not determined	0	1 (8.3)	0	3 (60.0)	2 (100.0)
Alpha-Fetoprotein (IU/mL)					
Mean (SD)	1.58 (0.560)	1.85 (0.790)	3.45 (1.537)	2.10 (0.316)	1.55 (0.212)
Minimum, Maximum	1.1, 2.3	1.2, 4.1	1.7, 6.0	1.6, 2.4	1.4, 1.7
ALT (U/L)					
Mean (SD)	53.2 (35.52)	42.9 (31.77)	35.8 (13.29)	20.8 (9.31)	15.0 (7.07)
Minimum, Maximum	24, 107	11, 103	22, 51	12, 34	10, 20
AST (U/L)					
Mean (SD)	35.5 (19.56)	33.3 (16.42)	29.8 (13.06)	21.4 (5.64)	17.0 (8.49)
Minimum, Maximum	17, 64	15, 65	18, 55	16, 28	11, 23
Total Bilirubin (μmol/L)					
Mean (SD)	7.60 (2.391)	8.35 (4.052)	11.70 (5.469)	10.32 (3.454)	5.80 (0.283)
Minimum, Maximum	3.9, 10.4	3.8, 18.3	6.7, 21.2	7.0, 15.2	5.6, 6.0
Platelets (10^9/L)					
Mean (SD)	189.2 (39.07)	213.3 (45.42)	187.3 (33.18)	207.8 (35.56)	247.0 (5.66)
Minimum, Maximum	140, 231	146, 282	145, 222	167, 236	243, 251

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; Anti-HBe antibody, antibody to HBV e antigen; Anti-HBs, antibody to HBV surface antigen; AST, aspartate aminotransferase; HBeAg, hepatitis B virus e antigen; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; HBV, hepatitis B virus; LLOQ, lower limit of quantitation; RNA, ribonucleic acid; SD, standard deviation; TND, target not detected.
Baseline was the last non-missing measurement prior to the first dose of study drug.
For laboratory source data values containing “>” or “<”, the values were derived as the numeric part of source values plus (for “>”) or minus (for “<”) a small number, which was determined as the unit of one more decimal place than the original scale of source data, for calculation purposes.
HBV DNA results reported as <20 IU/mL or TND were imputed as 19.9 IU/mL for calculation purposes.
HBV drug binding sites DNA sequence was represented under International Union of Pure and Applied Chemistry system.
a. Historical data not available and HBV DNA levels were <LLOQ to establish genotyping.
b. As all participants in Cohort 4 were stably maintained on nucleos(t)ide treatment, they had undetectable HBV DNA levels at baseline. The values presented in this table are log10 values of either <20 IU/mL or TND.
c. These were from HBV RNA, where evaluable.

有効性の結果

ベースラインから Day 29 及び Week 31（コホート 1～3）までの血清中 HBs 抗原、血漿中 HBV DNA 及び血清中 HBe 抗原の変化量を表 2 に示す。

表 2　ベースラインから Day 29 及び Week 31（コホート 1～3）までの血清中 HBs 抗原、血漿中 HBV DNA 及び血清中 HBe 抗原の変化量（FAS）

Change from Baseline at	GSK3228836 150 mg (N=6)	GSK3228836 300 mg (N=12)	Placebo (N=6)
HBsAg			
Day 29, n	6	12	6
Mean (SD)	-0.504 (0.5656)	-1.556 (1.3787)	0.000 (0.1116)
Median (Minimum, Maximum)	-0.241 (-1.24, -0.03)	-1.059 (-3.80, -0.12)	-0.037 (-0.08, 0.22)
p-value	0.245	0.001	
Week 31, n	6	12	6
Mean (SD)	-0.523 (0.9299)	-0.547 (0.6109)	0.059 (0.3859)
Median (Minimum, Maximum)	-0.198 (-2.41, -0.02)	-0.434 (-2.07, 0.04)	0.030 (-0.52, 0.68)
p-value	0.141	0.081	
HBV DNA[a]			
Day 29, n	6	12	6
Mean (SD)	-0.384 (0.4199)	-1.655 (1.4791)	-0.001 (0.4710)
Median (Minimum, Maximum)	-0.189 (-1.04, -0.03)	-1.351 (-3.59, 0.05)	-0.034 (-0.77, 0.64)
p-value	0.116	<0.001	
Week 31, n	5	12	5
Mean (SD)	-4.754 (0.8344)	-4.770 (1.2823)	-3.547 (1.2798)
Median (Minimum, Maximum)	-4.596 (-6.09, -3.83)	-4.977 (-6.59, -2.63)	-2.934 (-5.36, -2.37)
p-value	0.609	0.141	
HBeAg			
HBeAg Positive at Baseline, n	5	6	2
Day 29, n	5	6	2
Mean (SD)	-0.004 (0.3967)	-0.052 (0.6741)	0.133 (0.2884)
Median (Minimum, Maximum)	-0.082 (-0.51, 0.58)	-0.149 (-0.98, 0.77)	0.133 (-0.07, 0.34)
p-value	0.763	0.804	
Week 31, n	5	6	2
Mean (SD)	-0.577 (1.3711)	-0.195 (0.5047)	0.131 (0.7477)
Median (Minimum, Maximum)	-0.097 (-2.97, 0.53)	-0.202 (-0.80, 0.43)	0.131 (-0.40, 0.66)
p-value	0.372	0.954	

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; HBeAg, hepatitis B virus e antigen; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; HBV, hepatitis B virus; SD, standard deviation; TND, target not detected.
Baseline was the last non-missing measurement prior to the first dose of study drug.
P-values were obtained based on the ANCOVA model with baseline as covariate and treatment group as a factor for the comparison between GSK3228836 and pooled placebo group at each dose level.
Actual value, change from baseline, and ANCOVA model were based on logarithmic transformed concentration with base 10.
a. Results which were reported as <20 IU/mL or TND were imputed as 19.9 IU/mL for calculation purposes.

血清 HBs 抗原

<u>コホート 1～3</u>

- ベピロビルセン 150 mg が 6 例、ベピロビルセン 300 mg が 12 例、プラセボが 6 例に投与され、FAS に含まれた。
- 治験薬（ベピロビルセン又はプラセボ）の投与期間中（Day 1～22）に、HBs 抗原量の用量依存的な低下が認められた。ベピロビルセン 300 mg 群では、HBs 抗原量の平均値が Day 29 にかけて低下（平均変化量±SD：-1.556±1.3787 $\log_{10}$ IU/mL、プラセボと比較した時の p 値：0.001）し、Day 36 まで安定した後、ベースライン値に戻る傾向が認め

られた。ベピロビルセン 150 mg 群では、HBs 抗原量の平均値が Day 57 にかけて低下した後、Week 31/Day 211 にかけて上昇した。

- Day 29 に血清中 HBs 抗原量が 2 $\log_{10}$ 以上低下した被験者は、ベピロビルセン 150 mg 群で 0 例、ベピロビルセン 300 mg 群で 4 例（33.3%）、プラセボ群で 0 例であった。HBs 抗原が消失［HBs 抗原量<LLOQ（0.05 IU/mL）］した被験者はそれぞれ 0 例、2 例（16.7%）及び 0 例であった。
- Week 31 に血清中 HBs 抗原量が 2 $\log_{10}$ 以上低下した被験者は、ベピロビルセン 150 mg 群で 1 例（16.7%）、ベピロビルセン 300 mg 群で 1 例（8.3%）、プラセボ群で 0 例であった。いずれの治療群にも、HBs 抗原が消失した被験者は認められなかった。

コホート 4

- ベピロビルセン 300 mg が 5 例、プラセボが 2 例に投与され、FAS に含まれた。
- ベピロビルセン 300 mg 群では、血清中 HBs 抗原量のベースラインから Day 29 までの平均変化量±SD は-1.986±1.7986 $\log_{10}$ IU/mL であった（Last Observation Carried Forward 法で欠測値を補完し、プラセボと比較した時の p 値：0.762）。
- ベピロビルセン 300 mg 群では、血清中 HBs 抗原量のベースラインから Week 31 までの平均変化量±SD は-1.519±1.4821 $\log_{10}$ IU/mL であった（プラセボと比較した時の p 値：0.616）。
- Day 29 に血清中 HBs 抗原量が 2 $\log_{10}$ 以上低下した被験者はベピロビルセン 300 mg 群で 3 例（60.0%）であった。HBs 抗原が消失した被験者は 1 例（20.0%）であった。
- Week 31 に血清中 HBs 抗原量が 2 $\log_{10}$ 以上低下した被験者はベピロビルセン 300 mg 群で 1 例（20.0%）であった。HBs 抗原が消失した被験者は認められなかった。

血漿 HBV DNA

コホート 1～3

- ベピロビルセンの投与期間中（Day 29 まで）に、HBV DNA 量の用量依存的な低下が認められた。ベピロビルセン 300 mg 群では、HBV DNA 量のベースラインから Day 29 までの平均変化量±SD は-1.655±1.4791 $\log_{10}$ IU/mL であった（プラセボと比較した時の p 値：<0.001）。Day 29 以降、NA 治療を開始したことから予測されるとおり、HBV DNA 量は低下した。
- Day 29 に血漿中 HBV DNA 量が 2 $\log_{10}$ 以上低下した被験者はベピロビルセン 150 mg 群で 0 例、ベピロビルセン 300 mg 群で 5 例（41.7%）、プラセボ群で 0 例であった。HBV DNA 量<LLOQ となった被験者はベピロビルセン 300 mg 群の 1 例であった。
- Week 31 に血漿中 HBV DNA 量が 2 $\log_{10}$ 以上低下した被験者はベピロビルセン 150 mg 群で 5 例（83.3%）、ベピロビルセン 300 mg 群で 12 例（100%）、プラセボ群で 5 例（83.3%）であった。

コホート 4

- コホート 4 では、すべての被験者が安定した NA 治療を受けていたため、ベースラインの HBV DNA 量<LLOQ であり、ベースライン後も<LLOQ 又は<100 IU/mL が持続した。ベピロビルセン 300 mg 群及びプラセボ群のいずれの評価時点でも、血漿中 HBV DNA 量が 0.5 log_{10} 以上低下した被験者は認められなかった。

血清 HBe 抗原

コホート 1～3

- ベースラインで HBe 抗原陽性であった被験者は、ベピロビルセン 150 mg 群で 5 例（83.3%）、ベピロビルセン 300 mg 群で 6 例（50.0%）、プラセボ群で 2 例（33.3%）であった。
- ベースラインで HBe 抗原陽性であった被験者では、血清中 HBe 抗原量のベースラインから Day 29 までの低下の程度は小さかった。HBe 抗原量のベースラインから Week 31 までの平均変化量±SD は、ベピロビルセン 150 mg 群で-0.577±1.3711 log_{10} IU/mL、ベピロビルセン 300 mg 群で-0.195±0.5047 log_{10} IU/mL であった。

コホート 4

- コホート 4 では、ベースラインで HBe 抗原陽性であった被験者は認められなかった。

HBs 抗体陽性発現の経時的な変化

- コホート 1～3：HBs 抗体量≥11.5 mIU/mL をカットオフ値とした定性分析の結果、Day 29 に HBs 抗体陽性であった被験者はベピロビルセン 150 mg 群で 0 例、ベピロビルセン 300 mg 群で 5 例（41.7%）、プラセボ群で 0 例であった。HBs 抗体陽性の発現は一過性であった。Week 31 に HBs 抗体陽性であった被験者はベピロビルセン 150 mg 群で 1 例（16.7%）、ベピロビルセン 300 mg 群及びプラセボ群でいずれも 0 例であった。
- コホート 4：ベピロビルセン 300 mg 群で、一過性の HBs 抗体陽性が認められた被験者は Day 29 に 1 例（20.0%）、Week 31 に 0 例であった。

HBe 抗体陽性発現の経時的な変化

- コホート 1～3：HBe 抗体量≥11.5 mIU/mL をカットオフ値とした定性分析の結果、ベースラインで HBe 抗原陽性で Day 29 に HBe 抗体陽性であった被験者は認められなかった。ベースラインで HBe 抗原陽性で Week 31 に HBe 抗体陽性であった被験者はベピロビルセン 150 mg 群で 1 例（20.0%）、ベピロビルセン 300 mg 群及びプラセボ群でいずれも 0 例であった。
- コホート 4：ベースラインで HBe 抗原陽性であった被験者は認められなかった。

薬物動態の結果

ベピロビルセンは、皮下投与後速やかに体循環に吸収され、各治療群及び評価時点での最高血漿中濃度到達時間（tmax）の平均値は投与後 3～5 時間の範囲であった。その後、血漿中ベピロビルセン濃度は多重指数関数的に低下し、終末相の消失半減期（t1/2 λz）の平均値は、コホート 1（150 mg）で 13.8 日、コホート 2 及び 3（300 mg）で 16.1 日、コホート 4（300 mg）で 9.9 日であった。

ベピロビルセンの 6 回反復投与後の血漿中ベピロビルセン濃度、最高血漿中濃度（Cmax）、及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）から、ベピロビルセンの蓄積はほとんど又はまったく認められなかった。Day 22 及び Day 29 の血漿中ベピロビルセンのトラフ濃度はいずれの用量でも同程度であり、Week 1 及び Week 2 の負荷投与によって、Day 22 より前に速やかに定常状態に達したことが示唆された。

コホート 1～3 では、血漿中ベピロビルセン曝露量［Cmax、0 時間から投与後 24 時間までの AUC［AUC(0-24)］及び投与間隔の AUC（AUCτ）］は Day 22 に 150 mg から 300 mg まで用量比例的に増加した。しかし、Day 1 の Cmax 及び AUC(0-24)には用量比例性を超えた増加が認められた。

Day 36～Day 211 の血漿中テノホビル濃度は、ベピロビルセン 150 mg 群、ベピロビルセン 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。Day 1～Day 211 の血漿中エンテカビル濃度もベピロビルセン 300 mg 群とプラセボ群で同程度であった。この結果から、ベピロビルセンの事前投与又は併用は血漿中テノホビル又はエンテカビル濃度に影響しないことが示唆された。収集したデータが限られているため、更なる検討が必要である。

ベピロビルセン 300 mg 皮下投与後のベピロビルセンの血漿中 PK パラメータ及び血漿中濃度-時間プロファイルは、Day 1 及び Day 22 ともに、エンテカビルを併用した場合（コホート 4）と併用しない場合（コホート 2 及び 3）で同程度であった。この結果から、エンテカビルの併用は血漿中ベピロビルセン濃度に影響しないことが示唆された。

安全性の結果

<u>コホート 1～3</u>

- 本試験中に有害事象が認められた被験者は、ベピロビルセン 150 mg 群で 5 例（83.3%）、ベピロビルセン 300 mg 群で 6 例（50.0%）、プラセボ群で 3 例（50.0%）であった。ベピロビルセンを投与された被験者の 2 例以上に認められ、かつ発現割合がプラセボ群と比較して高かった有害事象は、発熱（22.2%）、注射部位紅斑（16.7%）、注射部位そう痒感（16.7%）、注射部位疼痛（11.1%）、注射部位腫脹（11.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（11.1%）、貧血（11.1%）及び筋肉痛（11.1%）であった。
- 治験薬投与中止に至った有害事象は認められず、治験実施計画書で規定した中止基準に該当した被験者も認められなかった。ベピロビルセン 300 mg 群で重篤な有害事象が 1 件（ALT 増加）認められた。本事象は投与終了時に認められたため、治験薬投与中止に至った有害事象ではなかった。死亡は認められなかった。

- Local cutaneous reactions at injection sites（LCRIS）は、ベピロビルセン 150 mg 群で 3 例（50.0%）、ベピロビルセン 300 mg 群で 3 例（25.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの LCRIS も重症度は軽度又は中等度であった。LCRIS のため治験薬投与を中止した被験者は認められなかった。

コホート 4

- 本試験中に有害事象が認められた被験者は、ベピロビルセン 300 mg 群で 3 例（60.0%）、プラセボ群で 1 例（50.0%）であった。コホート 4 で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。ベピロビルセン 300 mg 群で認められた治験薬と関連のある有害事象は注射部位内出血、注射部位腫脹、注射部位紅斑及び発熱（いずれも 1 例、20.0%）であった。
- ベピロビルセン 300 mg 群の 1 例（20.0%）に、ベピロビルセン 300 mg の 2 回目投与後に発熱（Grade 1）が認められた。本被験者は治験薬投与を中止した。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。
- LCRIS は、ベピロビルセン 300 mg 群で 2 例（40.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの LCRIS も重症度は軽度又は中等度であった。LCRIS のため治験薬投与を中止した被験者は認められなかった。

コホート 1～3 及びコホート 4 の血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び血液凝固検査の評価から、特定の傾向は認められなかった。

- コホート 1～3 のベピロビルセンを投与された被験者で ALT 上昇が認められた。ただし、ベピロビルセン 300 mg 群の ALT 上昇の程度には、重篤な有害事象（ALT 増加）が発現した被験者の ALT 上昇の影響が認められた。コホート 4 のベピロビルセン 300 mg を投与された被験者で ALT 上昇が認められた。いずれの ALT 上昇も無症候性であり、総ビリルビンの変化を伴わなかった。
- コホート 1～3 の 8 例及びコホート 4 の 3 例で、HBs 抗原量低下と ALT 上昇に時間的関連性が認められた。HBs 抗原量は ALT 上昇の前に低下するか、ALT フレア（ALT≥2×基準値上限）と同時に低下した。
- コホート 1～3 及びコホート 4 で、腎機能に関連する有害事象は認められなかった。いずれの治療群でも治療期間中に血清中クレアチニンの顕著な上昇は認められなかった。
- コホート 1～3 で、Day 1 及び Day 22 のベピロビルセン投与 3 時間後及び 5 時間後に活性化部分トロンボプラスチン時間の一過性のわずかな延長が認められたが、臨床的に懸念されるものではなかった。
- いずれの治療群でも血小板数の結果に顕著な異常は認められなかった。ベピロビルセンを投与された 23 例中 3 例（13%）及びプラセボを投与された 8 例中 1 例（13%）で、血小板数が基準範囲未満であった。血小板数の最低値は 97×10^9 /L であった（プラセボ投与例）。

- コホート 1～3 及びコホート 4 の一部の被験者で一過性の C 反応性蛋白（CRP）上昇が認められた。これらの CRP 上昇は、おおむね Day 1 の治験薬投与後から Day 4 にかけて上昇し、Day 8 に速やかにベースライン値に戻った。
- コホート 1～3 及びコホート 4 で、補体データに一貫した傾向及び明確な用量反応関係は認められなかった。
- コホート 1～3 及びコホート 4 で、バイタルサイン及び ECG のパラメータに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

結論

- 未治療又は安定した NA 治療（テノホビル又はエンテカビル）を受けている HBV 持続感染患者にベピロビルセン 150 mg 又は 300 mg を Week 1 及び Week 2 に週 2 回（Day 1、Day 4、Day 8 及び Day 11）、Week 3 及び Week 4 に週 1 回（Day 15 及び Day 22）投与した時の忍容性は良好であった。
- 未治療の HBV 持続感染患者にベピロビルセン（150 mg 又は 300 mg）を投与した時、HBs 抗原量及び HBV DNA 量の用量依存的な低下が認められた。また、被験者数が限られているものの、ベピロビルセン 300 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な HBs 抗原量及び HBV DNA 量の低下が認められた。ベピロビルセン 300 mg 群の 1 例は Day 29 に HBs 抗原量<LLOQ 及び HBV DNA 量<LLOQ に低下し、別の 1 例は Day 29 に HBs 抗原量<LLOQ に低下した。
- 安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者でも、ベピロビルセン 300 mg 投与により HBs 抗原量が低下した。
- コホート 1～3 では、ALT フレア（≥2×基準値上限）を示した 8 例中 5 例が HBs 抗原量の 1.1～3.8 log 低下を達成し、3 例が 0.4～0.5 log 低下を達成した。全 8 例で、HBs 抗原量の低下と ALT 上昇の時間的関連性が認められ、HBs 抗原量は ALT 上昇より前又は ALT フレアと同時に低下した。
- コホート 4 では、ALT フレアを示した 3 例（60.0%）のいずれも HBs 抗原量の 3 log 以上の低下が認められた。
- ベースラインで HBe 抗原陽性であった被験者が少なく結果の解釈が困難であった。ベピロビルセン 150 mg 群の 1 例で HBe 抗原量がベースラインから 3.0 log_{10} IU/mL 低下した。本被験者では、HBs 抗原量もベースラインから 2.0 log_{10} IU/mL 低下し、持続的な HBe 抗体の発現も認められた。ベースラインからの最大の変化がベピロビルセン投与完了及びテノホビル投与開始後に認められたが、両製剤の影響は不明である。
- ベピロビルセンは、皮下投与後速やかに体循環に吸収され、各治療群及び評価時点での tmax の平均値は投与後 3～5 時間の範囲であった。t1/2 λz は、150 mg 及び 300 mg の用量で 9.9～16.1 日であった。反復投与後の血漿中ベピロビルセン濃度から、ベピロビルセンの蓄積はほとんど又はまったく認められなかった。Week 1 及び Week 2 の負荷投与によって、Day 22 より前に速やかに定常状態に達した。これらの結果は健康被験者を対象とした試験（ISIS 505358-CS1）の結果と一貫していた。

- ベピロビルセンの Cmax 及び AUC は、Day 22 には 150 mg 及び 300 mg で用量比例的に増加した。しかし、Day 1 には用量比例性を超えた増加が認められた。
- エンテカビルの併用はベピロビルセンの血漿中濃度に影響しないことが示唆された。

報告書の日付

2020 年 8 月 25 日

202009 試験（B-Well 1 試験）

治験の標題

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)

実施医療機関

多施設共同試験（26 ヵ国 159 施設）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

2022 年 12 月 7 日～2025 年 11 月 11 日（主要評価項目の完了日）

開発のフェーズ

第 3 相試験

実施根拠

本試験の目的は、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）した時の有効性、安全性、薬物動態（PK）プロファイル及び B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原抑制の持続性をプラセボと比較して確認することであった。

本試験から得られるデータを用いて、B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染患者におけるベピロビルセンの有効性を確認し、安全性プロファイルを確立するとともに、製造販売承認を裏付けるベネフィット・リスク関係を評価するための十分な根拠を得ることを目的とした。

目的

目的	評価項目
主要	
有効性：核酸アナログ（NA）治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の 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）した時の機能的治癒（FC）の達成における治療効果を評価する	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る FC
重要な副次	
有効性：NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者	レスキュー治療を実施せずに達成した、HBV 持続感染に対する全治療（ベピロビル

目的	評価項目
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 FC の達成における治療効果を評価する	セン／プラセボ及び NA）中止後 24 週間に渡る FC
有効性：NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の 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）した場合に、限定された期間の治療後に HBV に対する全治療を中止した後の HBV DNA 抑制における治療効果を評価する	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る HBV DNA 抑制［<定量下限（LLOQ）］の持続
有効性：NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の 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）した場合に、限定された期間の治療後に HBV に対する全治療を中止した後の HBV DNA 抑制における治療効果を評価する	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る HBV DNA 抑制（<LLOQ）の持続
安全性	
安全性：NA 治療中の 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	有害事象及び重篤な有害事象の発現 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量

柱：HBV DNA<LLOQ は 20 IU/mL 未満と定義した。

Estimand

主要な Estimand

関心のある主要な臨床的課題は、NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者において、24 週間のベピロビルセン投与及び NA 治療後に 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 治療後に 24 週間の NA 治療のみ実施した場合と比較して、レスキュー治療を実施せずに FC を増加させるかどうかを評価することであった。この場合、ランダム化された治療の中止／中断／不遵守は問わず、また HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 HBV 活性が確認されている薬剤の服用を含む非レスキュー治療の使用の有無を問わない。

対象集団	NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者。
治療	• ベピロビルセン 300 mg 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。 • 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	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る FC
中間事象	• FC はレスキュー治療を実施しない場合においてのみ達成されるため、レスキュー治療実施の有無を考慮して評価する（複合ストラテジー）。 • ランダム化された治療の中止／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）。 • HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 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）。
集団の要約	ベピロビルセン群とプラセボ群における FC を達成した被験者の割合の共通リスク差

副次 Estimand

副次 estimand における治療、中間事象及び変数の定義は、主要な estimand と同様であった。

重要な有効性副次目的：関心のある臨床的課題は、NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者において、24 週間のベピロビルセン投与及び NA 治療後に 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 治療後に 24 週間の NA 治療のみ実施した場合と比較して、レスキュー治療を実施せずに FC を増加させるかどうかを評価することであった。この場合、ランダム化された治療の中止／中断／不遵守は問わず、また HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 HBV 活性を確認されている薬剤の服用を含む非レスキュー治療の使用の有無を問わない。

対象集団	NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者
評価項目	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る FC
集団の要約	対象集団のベピロビルセン群とプラセボ群における FC を達成した被験者の割合の差

重要な有効性副次目的：関心のある臨床的課題は、NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者において、24 週間のベピロビルセン投与及び NA 治療後に 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 治療後に 24 週間の NA 治療のみ実施した場合と比較して、レスキュー治療を実施せずに HBV DNA 抑制を持続させるかどうかを評価することであった。この場合、ランダム化された治療の中止／中断／不遵守は問わず、また HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 HBV 活性を確認されている薬剤の服用を含む非レスキュー治療の使用の有無を問わない。

対象集団	NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者
評価項目	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後の HBV DNA 抑制（＜LLOQ）の持続（24 週間以上）
集団の要約	ベピロビルセン群とプラセボ群における、NA 治療中止を達成し、投与終了後に HBV DNA の抑制（＜LLOQ）が持続された被験者の割合の共通リスク差

重要な有効性副次目的：関心のある臨床的課題は、NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者において、24 週間のベピロビルセン投与及び NA 治療後に 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 治療後に 24 週間の NA 治療のみ実施した場合と比較して、レスキュー治療を実施せずに HBV DNA 抑制を持続させるかどうかを評価することである。この場合、ランダム化された治療の中止／中断／不遵守は問わず、また HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 HBV 活性を確認されている薬剤の服用を含む非レスキュー治療の使用の有無を問わない。

対象集団	NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者
評価項目	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後の HBV DNA 抑制（＜LLOQ）の持続（24 週間以上）
集団の要約	ベピロビルセン群とプラセボ群における、NA 治療中止を達成し、HBV DNA の抑制（＜LLOQ）が持続された被験者の割合の差

統計手法

対象集団であるベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者を、ベースラインの HBs 抗原量に応じて（1）≤1000 IU/mL 又は（2）>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL に層別化し統計解析を行った。

有効性の解析は Full Analysis Set（FAS 集団）を対象に実施した。有効性の主要評価項目である FC は、Week 48 以降に NA 治療中止基準を満たした被験者のみ達成できることとした。Week 72 の解析許容期間内の HBs 抗原量及び HBV DNA 量を用いて、ベピロビルセン群及びプラセボ群の主要評価項目を評価した。ベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の被験者を対象に FC における治療効果を、ベピロビルセン群とプラセボ群の間の共通リスク差を用いて要約した。各投与群におけるレスポンダーの数及び割合は、各層及び併合集団について示した。各層について、投与群間差の点推定値及び Miettinen-Nurminen の 95%信頼区間（CI）を示した。ベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の併合集団における FC 達成の共通リスク差については、点推定値及び 95%CI、並びに正確な Cochran-Mantel Haenszel

（CMH）検定の p 値を示した。この共通リスク差の点推定値及び 95%CI は、各層で算出した Miettinen-Nurminen のリスク差及び 95%CI を、各層のリスク差分散の逆数を重みとして重み付けして結合することによって算出した。

副次評価項目は、ベピロビルセン群とプラセボ群の割合の差を用いて要約した。要約統計量として、点推定値及び Miettinen-Nurminen の 95%CI、並びに Boschloo の正確検定の p 値（ベースライン時の HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の部分集団に関する FC 及び HBV DNA の持続的抑制の評価項目）又は CMH の正確検定の p 値（ベースライン時の HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の集団における HBV DNA の持続的抑制の評価項目）を含めた。すべての CI は両側とした。

有害事象を報告した被験者の割合及び有害事象の重症度を、各期間の投与群別に表で示した。被験者が各期間に治療を終了したかどうかに関わらず、これらの期間中に報告されたすべての事象を含めた。臨床検査データ及びバイタルサイン（絶対値及びベースラインからの変化量）を来院及び投与群別に要約した。また、ベースライン後の最大の毒性グレード（Division of AIDS 分類に基づく）を投与群別に表に示した。

治験方法

本試験は、NA による基礎治療を受けており、ベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者に、ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（負荷投与を 2 回実施）した時の有効性、安全性、薬物動態（PK）プロファイル及び HBs 抗原の陰性化の持続性をプラセボと比較して評価する第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であった。

治験期間には以下の期間が含まれた。

- スクリーニング期（最長 60 日間）
- 二重盲検投与期（24 週間）
- NA 単独治療期（24 週間）：治験薬は投与しない。NA による基礎治療を継続する。
- NA 治療中止期（24 週間）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の奏効の持続性評価及び後観察（更に 24 週間）

適格な被験者をスクリーニングの HBs 抗原量（>100～≤1000 IU/mL 又は>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL）に基づき層別化し、ベピロビルセン 300 mg 又はプラセボを週 1 回 24 週間投与する群に 2：1 の比でランダム化した。最初の 2 週間は週 2 回（負荷投与）、その後は週 1 回皮下投与した。

被験者数

約 750～1050 例の被験者を治験薬投与にランダムに割り付ける計画であった。

全体で 981 例が登録され、978 例（ベピロビルセン群 650 例、プラセボ群 328 例）が二重盲検投与期に進み、FAS 集団に含まれた。

データカットオフ時点で 899 例（92%）［ベピロビルセン群 608 例（93%）及びプラセボ群 291 例（89%）］が Week 72 を完了した。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択除外基準は以下の通りであった。

主な選択基準

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前から HBV 持続感染が確認されており NA 治療を受けている成人（18 歳以上）
- ベースラインの血漿又は血清 HBs 抗原量>100 IU/mL かつ≤3000 IU/mL
- 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 HBV DNA が十分に抑制されている（HBV DNA 量<90 IU/mL）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≤2×基準値上限（ULN）

主な除外基準

- C 型肝炎ウイルス、HIV、又は D 型肝炎ウイルスの重複感染
- 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

治療及び投与

治験薬		
薬剤名：	**ベピロビルセン**	**プラセボ**
製剤	無色～黄色の液	無色の液
剤形	注射剤	注射剤
力価／用法・用量	150 mg/mL；表示量 1.0 mL/バイアル（1 バイアルの最低充填量）	バイアル：各実施医療機関で調達した生理食塩液
投与経路／投与方法／期間	皮下投与、反復（週 1 回、最大 168 日間、Week 1 及び 2 に負荷投与）	皮下投与、反復（週 1 回、最大 168 日間、Week 1 及び 2 に負荷投与）
投与指示	ベピロビルセン 300 mg を 2 回に分けて皮下投与する	プラセボを 2 回皮下投与する
製造者／調達先	バイアル：[redacted]、[redacted]（イタリア）	バイアル；各実施医療機関で調達した生理食塩液
調整方法	シリンジに充填	シリンジに充填

治験薬投与期間：

治験薬投与期間は最大 24 週間であった。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

治験対象集団の結果

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった。被験者の大半は、HBe 抗原陰性（92%）、男性（70%）、アジア人（68%）及びベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL（65%）であった。

ベースラインに最も多く使用されていた NA 治療はエンテカビル（41%）であり、次いでテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（34%）、及びテノホビルアラフェナミド（25%）であった。また、3 年以上の NA 治療歴は 63%であった。

治験薬の曝露

週あたりの注射量及び治験薬投与期間に基づく治験薬の曝露量は、投与群間で同程度であった。週あたりの平均注射量は両群とも 2.3 mL/週であった。治験薬の平均投与期間は、ベピロビルセン群 153.2 日、プラセボ群 156.0 日であった。

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統計学的検定を実施した結果、主要評価項目及びすべての副次評価項目を達成した（表 1）。

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（均一性の検定の p 値 <0.001）、結果は層別で示す。

表 1　主要評価項目及び副次評価項目の結果（FAS 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]	Two-sided p-value[b, c]
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	0/114	22/224 (10)	9.8% (6.4%, 14.4%)	
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	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

a. Assessed at Week 72, 24 weeks after discontinuation of all chronic HBV treatment
b. For participants with Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the summary Miettinen-Nurminen (score) common risk difference and 95% CI, and the exact CMH test p-value.
c. For participants with Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the risk difference and 95% Miettinen-Nurminen CI, and the exact Boschloo's test p-value.
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.
Note: CI = Confidence Interval using Miettinen-Nurminen method; CMH = Cochran-Mantel Haenszel.

Week 72 に FC 達成し、データカットオフ日までに Week 96 来院を完了したベピロビルセン群の 76 例を対象に、FC の持続性を評価した。このうち 69 例（91%）では、Week 96 の時点で FC の奏効が持続していた。

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と比較してベピロビルセン群で高かった（表 2）。治験薬と関連のある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量又は投与中断／延期に至った有害事象、重篤な有害事象、及び特に注目すべき有害事象についても同様の傾向が認められた。死亡に至った重篤な有害事象は、投与終了後の Week 37～Week 48 にベピロビルセン群の 1 例で認められ、治験薬と関連なしと判断された。報告された有害事象の大部分は特に注目すべき有害事象のカテゴリーに分類された。特定の安全性の懸念について被験者をモニタリングし、臨床検査基準又は臨床徴候もしくは症状に従って用量を調節した。治験薬の投与中断から投与中止に至った事象はほとんどなかった。バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2　　二重盲検投与期の有害事象の概要（Safety 集団）

	Placebo (N=326) n (%)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=652) n (%)	Total (N=978) n (%)
Any AE	210 (64)	575 (88)	785 (80)
AEs related to study treatment	111 (34)	512 (79)	623 (64)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	0	26 (4)	26 (3)
AEs leading to dose reduction	0	13 (2)	13 (1)
AEs leading to dose interruption/delay	10 (3)	100 (15)	110 (11)
Any SAE	5 (2)	25 (4)	30 (3)
SAEs related to study treatment	0	12 (2)	12 (1)
Fatal SAEs	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0
AESI			
ALT increase	20 (6)	183 (28)	203 (21)
Thrombocytopenia	43 (13)	274 (42)	317 (32)
Renal injury	29 (9)	90 (14)	119 (12)
Vascular inflammation, complement activation and Other immune associated effects	40 (12)	207 (32)	247 (25)
Injection site reaction	39 (12)	330 (51)	369 (38)

Note: On-treatment AEs are AEs reported during the Double-Blind Treatment Stage (Weeks 1-24).
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.
Note: The percentages of SAEs and AESIs are a subgroup of all AEs. Additionally, PTs within each AESI category are not mutually exclusive.

結論

B-Well 1 試験では、主要評価項目及びすべての副次評価項目が達成された。ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の被験者にベピロビルセンを投与した時に、主要評価項目である Week 72（すべての HBV 治療中止後 24 週間）の FC 達成割合及び持続的な HBs 抗原及び HBV DNA の陰性化について、継続的な NA 療法（標準治療）と比較して有意なベネフィットを示した。適切なモニタリングに従って使用した場合、ベピロビルセンの安全性プロファイルは許容可能であった。

報告書の日付

2026 年 1 月 22 日

219288 試験（B-Well 2 試験）

治験の標題

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)

実施医療機関

多施設共同試験（26 ヵ国 156 施設）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

2022 年 12 月 6 日～2025 年 11 月 3 日（主要評価項目の完了日）

開発のフェーズ

第 3 相試験

実施根拠

本試験の目的は、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）した時の有効性、安全性、薬物動態（PK）プロファイル及び B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原抑制の持続性をプラセボと比較して確認することであった。

本試験から得られるデータを用いて、B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染患者におけるベピロビルセンの有効性を確認し、安全性プロファイルを確立するとともに、製造販売承認を裏付けるベネフィット・リスク関係を評価するための十分な根拠を得ることを目的とした。

目的

目的	評価項目
主要	
有効性：核酸アナログ（NA）治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の 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）した時の機能的治癒（FC）の達成における治療効果を評価する	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る FC
重要な副次	
有効性：NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者	レスキュー治療を実施せずに達成した、HBV 持続感染に対する全治療（ベピロビル

目的	評価項目
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 FC の達成における治療効果を評価する	セン／プラセボ及び NA）中止後 24 週間に渡る FC
有効性：NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の 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）した場合に、限定された期間の治療後に HBV に対する全治療を中止した後の HBV DNA 抑制における治療効果を評価する	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る HBV DNA 抑制［<定量下限（LLOQ）］の持続
有効性：NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の 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）した場合に、限定された期間の治療後に HBV に対する全治療を中止した後の HBV DNA 抑制における治療効果を評価する	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る HBV DNA 抑制（<LLOQ）の持続
安全性	
安全性：NA 治療中の 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	有害事象及び重篤な有害事象の発現 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量

注：HBV DNA<LLOQ は 20 IU/mL 未満と定義した。

Estimand

主要な Estimand

関心のある主要な臨床的課題は、NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者において、24 週間のベピロビルセン投与及び NA 治療後に 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 治療後に 24 週間の NA 治療のみ実施した場合と比較して、レスキュー治療を実施せずに FC を増加させるかどうかを評価することであった。この場合、ランダム化された治療の中止／中断／不遵守は問わず、また HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 HBV 活性が確認されている薬剤の服用を含む非レスキュー治療の使用の有無を問わない。

対象集団	NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者。
治療	• ベピロビルセン 300 mg 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。 • 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	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る FC
中間事象	• FC はレスキュー治療を実施しない場合においてのみ達成されるため、レスキュー治療実施の有無を考慮して評価する（複合ストラテジー）。 • ランダム化された治療の中止／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）。 • HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 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）。
集団の要約	ベピロビルセン群とプラセボ群における FC を達成した被験者の割合の共通リスク差

副次 Estimand

副次 estimand における治療、中間事象及び変数の定義は、主要な estimand と同様であった。

重要な有効性副次目的：関心のある臨床的課題は、NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者において、24 週間のベピロビルセン投与及び NA 治療後に 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 治療後に 24 週間の NA 治療のみ実施した場合と比較して、レスキュー治療を実施せずに FC を増加させるかどうかを評価することであった。この場合、ランダム化された治療の中止／中断／不遵守は問わず、また HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 HBV 活性を確認されている薬剤の服用を含む非レスキュー治療の使用の有無を問わない。

対象集団	NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者
評価項目	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後 24 週間に渡る FC
集団の要約	対象集団のベピロビルセン群とプラセボ群における FC を達成した被験者の割合の差

重要な有効性副次目的：関心のある臨床的課題は、NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者において、24 週間のベピロビルセン投与及び NA 治療後に 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 治療後に 24 週間の NA 治療のみ実施した場合と比較して、レスキュー治療を実施せずに HBV DNA 抑制を持続させるかどうかを評価することであった。この場合、ランダム化された治療の中止／中断／不遵守は問わず、また HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 HBV 活性を確認されている薬剤の服用を含む非レスキュー治療の使用の有無を問わない。

対象集団	NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者
評価項目	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後の HBV DNA 抑制（＜LLOQ）の持続（24 週間以上）
集団の要約	ベピロビルセン群とプラセボ群における、NA 治療中止を達成し、投与終了後に HBV DNA の抑制（＜LLOQ）が持続された被験者の割合の共通リスク差

重要な有効性副次目的：関心のある臨床的課題は、NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者において、24 週間のベピロビルセン投与及び NA 治療後に 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 治療後に 24 週間の NA 治療のみ実施した場合と比較して、レスキュー治療を実施せずに HBV DNA 抑制を持続させるかどうかを評価することである。この場合、ランダム化された治療の中止／中断／不遵守は問わず、また HBV 管理（HBV の再発）以外のために新たに開始した抗 HBV 活性を確認されている薬剤の服用を含む非レスキュー治療の使用の有無を問わない。

対象集団	NA 治療中かつベースラインの HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の HBV 持続感染患者
評価項目	レスキュー治療を実施せずに達成した、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）中止後の HBV DNA 抑制（＜LLOQ）の持続（24 週間以上）
集団の要約	ベピロビルセン群とプラセボ群における、NA 治療中止を達成し、HBV DNA の抑制（＜LLOQ）が持続された被験者の割合の差

統計手法

対象集団であるベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者を、ベースラインの HBs 抗原量に応じて（1）≤1000 IU/mL 又は（2）>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL に層別化し統計解析を行った。

有効性の解析は Full Analysis Set（FAS 集団）を対象に実施した。有効性の主要評価項目である FC は、Week 48 以降に NA 治療中止基準を満たした被験者のみ達成できることとした。Week 72 の解析許容期間内の HBs 抗原量及び HBV DNA 量を用いて、ベピロビルセン群及びプラセボ群の主要評価項目を評価した。ベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の被験者を対象に FC における治療効果を、ベピロビルセン群とプラセボ群の間の共通リスク差を用いて要約した。各投与群におけるレスポンダーの数及び割合は、各層及び併合集団について示した。各層について、投与群間差の点推定値及び Miettinen-Nurminen の 95%信頼区間（CI）を示した。ベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の併合集団における FC 達成の共通リスク差については、点推定値及び 95%CI、並びに正確な Cochran-Mantel Haenszel

（CMH）検定の p 値を示した。この共通リスク差の点推定値及び 95%CI は、各層で算出した Miettinen-Nurminen のリスク差及び 95%CI を、各層のリスク差分散の逆数を重みとして重み付けして結合することによって算出した。

副次評価項目は、ベピロビルセン群とプラセボ群の割合の差を用いて要約した。要約統計量として、点推定値及び Miettinen-Nurminen の 95%CI、並びに Boschloo の正確検定の p 値（ベースライン時の HBs 抗原量が≤1000 IU/mL の部分集団に関する FC 及び HBV DNA の持続的抑制の評価項目）又は CMH の正確検定の p 値（ベースライン時の HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の集団における HBV DNA の持続的抑制の評価項目）を含めた。すべての CI は両側とした。

有害事象を報告した被験者の割合及び有害事象の重症度を、各期間の投与群別に表で示した。被験者が各期間に治療を終了したかどうかに関わらず、これらの期間中に報告されたすべての事象を含めた。臨床検査データ及びバイタルサイン（絶対値及びベースラインからの変化量）を来院及び投与群別に要約した。また、ベースライン後の最大の毒性グレード（Division of AIDS 分類に基づく）を投与群別に表に示した。

治験方法

本試験は、NA による基礎治療を受けており、ベースラインの HBs 抗原量が≤3000 IU/mL の HBV 持続感染患者に、ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（負荷投与を 2 回実施）した時の有効性、安全性、薬物動態（PK）プロファイル及び HBs 抗原の陰性化の持続性をプラセボと比較して評価する第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であった。

治験期間には以下の期間が含まれた。

- スクリーニング期（最長 60 日間）
- 二重盲検投与期（24 週間）
- NA 単独治療期（24 週間）：治験薬は投与しない。NA による基礎治療を継続する。
- NA 治療中止期（24 週間）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の奏効の持続性評価及び後観察（更に 24 週間）

適格な被験者をスクリーニングの HBs 抗原量（>100～≤1000 IU/mL 又は>1000 IU/mL～≤3000 IU/mL）に基づき層別化し、ベピロビルセン 300 mg 又はプラセボを週 1 回 24 週間投与する群に 2：1 の比でランダム化した。最初の 2 週間は週 2 回（負荷投与）、その後は週 1 回皮下投与した。

被験者数

約 750～1050 例の被験者を治験薬投与にランダムに割り付ける計画であった。

全体で 857 例が登録され、856 例（ベピロビルセン群 570 例、プラセボ群 286 例）が二重盲検投与期に進み、FAS 集団に含まれた。

データカットオフ時点でベピロビルセン群の 539 例（94%）及びプラセボ群の 253 例（88%）が Week 72 を完了した。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択除外基準は以下の通りであった。

主な選択基準

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前から HBV 持続感染が確認されており NA 治療を受けている成人（18 歳以上）
- ベースラインの血漿又は血清 HBs 抗原量>100 IU/mL かつ≤3000 IU/mL
- 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 HBV DNA が十分に抑制されている（HBV DNA 量<90 IU/mL）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≤2×基準値上限（ULN）

主な除外基準

- C 型肝炎ウイルス、HIV、又は D 型肝炎ウイルスの重複感染
- 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

治療及び投与

治験薬		
薬剤名：	**ベピロビルセン**	**プラセボ**
製剤	無色～黄色の液	無色の液
剤形	注射剤	注射剤
力価／用法・用量	150 mg/mL；表示量 1.0 mL/バイアル（1 バイアルの最低充填量）	バイアル：各実施医療機関で調達した生理食塩液
投与経路／投与方法／期間	皮下投与、反復（週 1 回、最大 168 日間、Week 1 及び 2 に負荷投与）	皮下投与、反復（週 1 回、最大 168 日間、Week 1 及び 2 に負荷投与）
投与指示	ベピロビルセン 300 mg を 2 回に分けて皮下投与する	プラセボを 2 回皮下投与する
製造者／調達先	バイアル：[redacted]、[redacted]（イタリア）	バイアル；各実施医療機関で調達した生理食塩液
調整方法	シリンジに充填	シリンジに充填

治験薬投与期間：

治験薬投与期間は最大 24 週間であった。

治験対象集団の結果

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった。被験者の大半は HBe 抗原陰性（92%）、男性（72%）、アジア人（68%）、及びベースラインの HBs 抗原量≤1000 IU/mL（61%）であった。

ベースラインに最も多く使用された NA 治療はエンテカビル（43%）であり、次いでテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（30%）、及びテノホビルアラフェナミド（25%）であった。また、3 年以上の NA 治療歴は 67%であった。

治験薬の曝露

週あたりの注射量及び治験薬投与期間に基づく治験薬の曝露量は、投与群間で同程度であった。週あたりの平均注射量は両投与群とも 2.4 mL/週であった。治験薬の平均投与期間は、ベピロビルセン群 154.1 日、プラセボ群 152.6 日であった。

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統計学的検定を実施した結果、主要評価項目及び副次評価項目を達成した（表 1）。

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（均一性の検定の p 値 <0.001）、結果は層別で示す。

表 1　主要評価項目及び副次評価項目（FAS 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]	Two-sided p-value[b, c]
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	0/107	11/228 (5)	4.8% (1.3%, 8.4%)	
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	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

a. Assessed at Week 72, 24 weeks after discontinuation of all chronic HBV treatment.
b. For participants with Baseline HBsAg ≤3000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the summary Miettinen-Nurminen (score) common risk difference and 95% CI, and the exact CMH test p-value.
c. For participants with Baseline HBsAg ≤1000 IU/mL, the treatment effect was summarized by the risk difference and 95% Miettinen-Nurminen CI, and the exact Boschloo's test p-value.
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.
Note: CI = Confidence Interval using Miettinen-Nurminen method; CMH = Cochran-Mantel Haenszel.

Week 72 に FC 達成し、データカットオフ日までに Week 96 来院を完了したベピロビルセン群の 86 例を対象に、FC の持続性を評価した。このうち 79 例（92%）では、Week 96 の時点で FC の奏効が持続していた。

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と比較してベピロビルセン群で高かった（表 2）。治験薬と関連のある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量又は投与中断／延期に至った有害事象、重篤な有害事象、及び特に注目すべき有害事象についても同様の傾向が認められた。死亡に至った重篤な有害事象はベピロビルセン群の 1 例で認められ、治験薬と関連なしと判断された。報告された有害事象の大部分は特に注目すべき有害事象のカテゴリーに分類された。特定の安全性の懸念について被験者をモニタリングし、臨床検査基準又は臨床徴候もしくは症状に従って用量を調節した。治験薬の投与中断から投与中止に至った事象はほとんどなかった。バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2　二重盲検投与期の有害事象の概要（Safety 集団）

	Placebo (N=285) n (%)	Bepirovirsen (300 mg+LD) (N=571) n (%)	Total (N=856) n (%)
Any AE	189 (66)	512 (90)	701 (82)
AEs related to study treatment	104 (36)	469 (82)	573 (67)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	2 (<1)	15 (3)	17 (2)
AEs leading to dose reduction	0	11 (2)	11 (1)
AEs leading to dose interruption/delay	3 (1)	93 (16)	96 (11)
Any SAE	3 (1)	23 (4)	26 (3)
SAEs related to study treatment	0	11 (2)	11 (1)
Fatal SAEs	0	1 (<1)	1 (<1)
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0
AESIs			
ALT increase	14 (5)	160 (28)	174 (20)
Thrombocytopenia	41 (14)	235 (41)	276 (32)
Renal injury	28 (10)	106 (19)	134 (16)
Vascular inflammation, complement activation and Other immune associated effects	32 (11)	194 (34)	226 (26)
Injection site reaction	45 (16)	318 (56)	363 (42)

Note: On-treatment AEs are AEs reported during the Double-Blind Treatment Stage (Weeks 1-24).
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.
Note: The percentages of SAEs and AESIs are a subgroup of all AEs. Additionally, PTs within each AESI category are not mutually exclusive.

結論

B-Well 2 試験では、主要評価項目及びすべての副次評価項目が達成された。ベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL の被験者にベピロビルセンを投与した時に、主要評価項目である Week 72（すべての HBV 治療中止後 24 週間）の FC 達成割合及び持続的な HBs 抗原及び HBV DNA の陰性化について、継続的な NA 療法（標準治療）と比較して有意なベネフィットを示した。適切なモニタリングに従って使用した場合、ベピロビルセンの安全性プロファイルは許容可能であった。

報告書の日付

2026 年 1 月 22 日

209668 試験（B-Clear 試験）

治験の標題

Phase 2b multi-center, randomised, partial-blind parallel cohort study to assess the efficacy and safety of treatment with GSK3228836 in participants with chronic hepatitis B virus (B-clear)

実施医療機関

多施設共同試験（アルゼンチン 2 施設、ブルガリア 5 施設、カナダ 7 施設、中国 8 施設、フランス 6 施設、ドイツ 5 施設、香港 1 施設、イタリア 4 施設、日本 14 施設、韓国 9 施設、マレーシア 1 施設、フィリピン 2 施設、ポーランド 4 施設、ルーマニア 8 施設、ロシア 11 施設、シンガポール 3 施設、南アフリカ 6 施設、スペイン 8 施設、台湾 2 施設、タイ 6 施設、英国 3 施設、米国 8 施設）

公表文献

Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, et al. Efficacy and safety of bepirovirsen in chronic hepatitis B infection. N Engl J Med. 2022;387(21):1957-68.

治験期間

2020 年 7 月 27 日～2022 年 3 月 18 日

開発のフェーズ

第 2b 相試験

目的

目的	Estimand 及び評価項目
主要	

有効性：B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染患者を対象に、ベピロビルセンを 3 つの用法・用量で投与した時の有効性を評価する。	主要目的のための主要な Estimand を以下のとおり定義した。
	• 対象集団：以下の集団別に評価した。
	  • 安定した核酸アナログ（NA）治療を受けている HBV 持続感染患者
	  • 現在 NA 治療を受けていない HBV 持続感染患者
	• 変数：レスキュー治療を実施せずに、規定のベピロビルセン投与期間終了後 24 週間にわたり持続的なウイルス学的効果（SVR）を達成した被験者（「有効性解析」の項を参照）
	• 治療：第 1～3 治療群。治療群内の推定有効率
	• 中間事象：レスキュー治療の実施及び治験薬投与の中止／中断／遵守を中間事象とした。レスキュー治療の実施を考慮した（複合ストラテジー）。治験薬

目的	Estimand 及び評価項目
	投与の中止／中断／遵守を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。ベピロビルセンの中止／中断／不遵守に至る大規模な有事［新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染拡大等］については、それらが発生しなかったと仮定した（仮想ストラテジー）。 • 対象集団の要約：各治療群の SVR を達成した被験者の割合 各部分集団の主要な Estimand は、第 1～3 治療群の各群で、治験薬投与の完了／中断／遵守（大規模な有事によらない）に関わらず、レスキュー治療を実施せずに、規定のベピロビルセン投与期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合であった。 主要目的のための補足的 Estimand を以下のとおり定義した。 • 補足的 Estimand は主要な Estimand と同様に定義されたが、SVR を達成した被験者の評価期間を、実際の投与終了後 24 週間とした。したがって、投与中止の中間事象には治療下ストラテジーで対応した。主要目的のための補足的 Estimand は、第 1～3 治療群の各治療群で安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者及び現在 NA 治療を受けていない HBV 持続感染患者を対象とし、治験薬投与の完了／中断／遵守（大規模な有事によらない）に関わらず、レスキュー治療を実施せずに、実際のベピロビルセン投与終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合であった。
副次	

有効性：バイオマーカー及びウイルス特異的抗体反応に対するベピロビルセンの有効性を評価する。	副次目的のための Estimand を以下のとおり定義した。
	• 対象集団：以下の集団別に評価した。
	  • 安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者
	  • 現在 NA 治療を受けていない HBV 持続感染患者
	• 治療：第 1～4 治療群。各治療群内の推定
	• 中間事象：レスキュー治療の実施及び治験薬投与の中止／中断／遵守。レスキュー治療の実施を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。治験薬投与の中止／中断／遵守を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。
	1. カテゴリー変数：
	  • 投与終了時の B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原量<定量下限（LLOQ）及び HBV デオキシリボ核酸（DNA）量<LLOQ の達成
	  • HBs 抗原量（例：<0.5、≥0.5、≥1、≥1.5、≥3 $\log_{10}$ IU/mL）及び HBV DNA 量（例：<1、

目的	Estimand 及び評価項目
	≥1、≥2、≥3 $\log_{10}$ IU/mL）のベースラインからのカテゴリー変化 • ベースラインでアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）>基準値上限（ULN）であった被験者のうち、レスキュー治療を実施せずに ALT 正常化（ALT≤ULN）を達成した被験者の推移 • B 型肝炎ウイルス e（HBe）抗体量 • 対象集団の要約：各治療群のカテゴリー毎の被験者の割合 2. 連続変数：HBs 抗原量及び HBV DNA 量の測定値並びにベースラインからの変化量の推移、HBe 抗原量の測定値及びベースラインからの変化量、HBs 抗体量 • 対象集団の要約：各治療群の変数毎の平均値及びベースラインからの平均変化量 3. ALT 正常化までの時間：ベースラインで ALT>ULN であった被験者が、レスキュー治療を実施せずに達成した ALT 正常化までの時間 • 対象集団の要約：各治療群での ALT 正常化までの時間の Turnbull の推定量（ノンパラメトリック推定） 各部分集団での本目的のための Estimand は、治験薬投与の完了／中断／遵守及びレスキュー治療の実施（ALT 正常化がレスキュー治療を実施しない場合にのみ達成されることを除く）を問わない、各治療群（第 1～4 治療群）の対象集団の変数毎の要約であった。
有効性：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、及び 24 週間投与した時の有効性を比較する。	以下の治療及び対象集団の要約を除き、主要な Estimand と同じ定義を用いた。 • 治療：第 1～3 治療群。3 つの治療群間の比較（第 1 治療群と第 2 治療群、第 1 治療群と第 3 治療群、及び第 2 治療群と第 3 治療群） • 対象集団の要約：SVR を達成した被験者の割合の治療群間の差 各部分集団での本目的のための Estimand は、治験薬投与の完了／中断／遵守（大規模な有事によらない）に関わらず、レスキュー治療を実施せずに、規定のベピロビルセン投与期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合を各治療群間で比較した時の群間差であった。
薬物動態（PK）：HBV 持続感染患者でのベピロビルセン及び NA 製剤の PK 特性を明らかにする。	• 経時的な PK 検体を採取した被験者：ベピロビルセン及び NA 製剤の血漿 PK パラメータには、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）、血漿中トラフ濃度（Cτ）、最高血漿中濃度（Cmax）、Cmax 到達時間（tmax）を含むが、これらに限定されない。

目的	Estimand 及び評価項目
	• 全被験者：ベピロビルセンの Cτ 及び終末相の消失半減期（t1/2）
安全性：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、及び 24 週間投与した時の安全性及び忍容性を評価する。	• 臨床評価はバイタルサイン、臨床検査値、及び有害事象を含むが、これらに限定されない。

治験方法

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（On-NA コホート）、（2）現在 NA 治療を受けていない被験者（Not-on-NA コホート）］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（治験依頼者及び被験者盲検）、並行群間試験であった。

2 つの HBV 持続感染患者集団別に、被験者を以下の並行する 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（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）
- 第 2 治療群：ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 12 週間投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）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（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）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［Day 4 及び Day 11 にマッチングプラセボを投与（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合計 24 週間投与した後、24 週間の後観察期間を設けた。

被験者を HBs 抗原量（≤3 $\log_{10}$ IU/mL、>3 $\log_{10}$ IU/mL）及び HBe 抗原陽性又は陰性で層別化して割り付けた。

被験者数

On-NA コホートでは、登録された被験者全例がランダム化され、Enrolled 集団及び Intent-to-Treat（ITT）集団はいずれも 227 例であった。このうち、226 例が Safety 集団及び PK 集団に含まれた。1 例はランダム化エラーのため治験薬を投与されず、第 2 治療群から除外された。

Not-on-NA コホートでは、登録された被験者全例がランダム化され、Enrolled 集団及び ITT 集団はいずれも 230 例であった。このうち、229 例が Safety 集団及び PK 集団に含まれた。1 例は被験者の判断により治験薬が投与されず、第 2 治療群から除外された。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

以下の疾患特性を有する 18 歳以上の患者を本試験の組入れ対象とした。

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に HBV 持続感染が確認されており、以下のいずれかを満たす患者
  - NA 治療を受けていない患者：HBV 治療を受けたことがない、又はスクリーニングの 6 ヵ月以上前に NA 治療を終了した患者と定義
  - 安定した NA 治療を受けている患者：スクリーニングの 6 ヵ月以上前から用法・用量に変更がなく、試験期間中も用法・用量に変更の予定がない患者と定義
- HBs 抗原量>100 IU/mL
- HBV DNA 量>2000 IU/mL（NA 治療を受けていない患者）、又は HBV DNA 量 <90 IU/mL（NA 治療を受けている患者）
- ALT<3×ULN（NA 治療を受けていない患者）、又は ALT≤2×ULN（NA 治療を受けている患者）

主な除外基準

以下が認められる患者を本試験から除外した。

- 病歴又は理学的検査上の臨床的に重要な異常（HBV 持続感染を除く）
- C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス又は D 型肝炎ウイルスの同時感染
- 肝硬変の既往又は疑い、及び／又は肝硬変の所見
- 肝細胞癌の診断又は疑い
- 悪性腫瘍の既往
- 血管炎の既往又は血管炎の可能性がある症状
- HBV 免疫状態に関連する可能性がある肝外疾患の既往
- スクリーニング前 3 ヵ月以内の免疫抑制薬の投与
- スクリーニング前 1 年以内のインターフェロンを含む製剤による治療歴

治療及び投与

	治験薬	
	ベピロビルセン	プラセボ
有効成分含量／規格	150 mg/mL; 表示量 1.0 mL/バイアル （1 バイアルの最低充填量）	プラセボ
投与経路／投与方法／期間	皮下投与、反復 （週 1 回、最大 168 日間；負荷投与を実施）	皮下投与、反復 （週 1 回、最大 168 日間；負荷投与を実施）
投与指示	300 mg の場合は 150 mg を 2 回、150 mg の場合は 150 mg を 1 回（更に、盲検維持のためプラセボを 1 回）、皮下投与	プラセボを 2 回、皮下投与

統計手法

本項では主要評価項目及び重要な副次評価項目を含め、重要な評価項目の統計解析計画の要約を記載した。

本試験では約 440 例をランダムに割り付ける計画であった。HBV 持続感染患者集団別に、第 1～第 3 治療群にそれぞれ約 66 例、第 4 治療群に約 22 例を割り付ける計画とした。

すべての解析を、On-NA コホート及び Not-on-NA コホートに分けて実施した。

解析対象集団

解析対象集団	説明／基準	解析対象
Screened 集団	• 適格性確認のためスクリーニングを受けたすべての被験者	試験集団
Enrolled 集団	• スクリーニング適格となり試験に登録されたすべての被験者 注：スクリーニング不適格例（再度スクリーニングを行っ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試験に登録されなかった被験者は、試験に参加しなかったため、Enrolled 集団から除外した。	試験集団
ITT 集団	• ランダム化されたすべての被験者 • 本集団はランダム化された治療群に基づくものとした。 • 投与のランダム化番号が割り当てられた被験者はランダム化されたものとした。 • データはランダム化された治療群に基づいて報告された。	有効性 患者報告アウトカム（PRO）
Safety 集団	• ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 • 本集団は被験者が受けた投与に基づくものとした。	安全性 ウイルス学
PK 集団	• Safety 集団の被験者のうち、実薬の投与を受け、欠測でない PK 評価を 1 回以上受けたすべ	PK

解析対象集団	説明／基準	解析対象
	ての被験者（定量不能は欠測とみなさなかった）	
薬力学（PD）集団	• Safety 集団の被験者のうち、PD 解析用検体を採取し、分析したすべての被験者	PD

有効性解析

最後の被験者が Week 48 の来院を終了し、データベースの固定が完了した後に、主要評価項目の主要解析を実施した。

有効性主要評価項目を、レスキュー治療を実施せずに、ベピロビルセン投与終了後 24 週間にわたり HBs 抗原量<LLOQ 及び HBV DNA 量<LLOQ を達成すること（SVR）と規定した。

主要目的に対し、仮説検定を行わない推定手法を用いた。関心のある主要評価は、SVR を達成した被験者の割合の点推定値及び 95%信用区間であった。更に、各治療群の SVR を達成した被験者の真の割合が、臨床的に意義のある有効率の範囲を上回る事後確率を示した。SVR を達成した被験者の割合の点推定値及び 95%信用区間を、ベイズ流モデルを用いて算出した。

関心のある有効性副次評価の比較には、主要評価項目の有効率の治療群間の差（第 1 治療群と第 2 治療群、第 1 治療群と第 3 治療群及び第 2 治療群と第 3 治療群の比較）を含めた。確率推測手法を用いて治療群間の比較を評価した。

薬物動態解析

PK 集団の全被験者を対象に、ベピロビルセンの Cτ 及び t1/2 を推定した。経時的な PK 検体を採取した被験者では、ベピロビルセン及び NA の PK パラメータとして AUC、Cτ、Cmax、及び tmax（これらに限定されない）を算出した。

薬物濃度及び PK パラメータについて、統計解析計画書の記載に従い、一覧、要約及び図を作成した。

安全性解析

有害事象の概要に加え、有害事象の要約を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、及び最も重い重症度別に示した。また、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、及び試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象を示した。

安全性を、実薬とプラセボ及び負荷投与の実施ありと実施なしで比較するため、一部の安全性データを Week 1～12、Week 13～24 及び Week 25～48 毎に示した。

すべての注目すべき有害事象を SOC、PT 及び最も重い重症度別に要約し、注目すべき重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。すべての注目すべき有害事象を一覧に示した。

曝露状況を要約統計量で示した。

臨床検査データ（絶対値及びベースラインからの変化量）を来院及び治療群毎に要約した。また、臨床検査パラメータ（血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ）について、

ベースラインの毒性からベースライン後の最大の毒性への推移を、毒性グレード毎に表に示した。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性（Enrolled 集団）

- On-NA コホート：

  Enrolled 集団及び ITT 集団はいずれも 227 例であった。全治療群で試験を完了した被験者の割合は 96%であった。9 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、被験者の判断が 5 例、有害事象が 2 例、追跡不能が 1 例、治験実施計画書からの逸脱が 1 例であった。被験者の多くは男性（73%）であり、約半数はアジア人（52%）であった。平均年齢は 47.7 歳であった。被験者の多くは、ベースラインの ALT が基準範囲内（91%）、ベースラインの FibroTest スコアは線維化ステージ F2 以下（89%）であった。On-NA コホートであることから予測されるとおり、ベースラインの HBV DNA 量の中央値 <LLOQ であった。
- Not-on-NA コホート：

  Enrolled 集団及び ITT 集団はいずれも 230 例であった。全治療群で試験を完了した被験者の割合は 94%であった。13 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、被験者の判断が 10 例、有害事象が 2 例、治験責任（分担）医師の判断が 1 例であった。被験者の約半数は男性（54%）であり、またアジア人（57%）であった。平均年齢は 42.9 歳であった。被験者の多くは、ベースラインの ALT が基準範囲内（70%）、ベースラインの FibroTest スコアは線維化ステージ F2 以下（96%）であった。ベースラインの HBV DNA 量の平均値は約 5.00 $\log_{10}$ IU/mL であった。

有効性主要評価項目及び副次評価項目の結果

On-NA コホート及び Not-on-NA コホートのいずれも、複数の治療群で有効性の主要評価項目を達成した被験者が認められ、本試験の有効性に関する主要目的を達成した。

主要評価項目の解析（On-NA コホート）

評価対象としたすべての治療群（第 1～3 治療群）で主要評価項目を達成した被験者が認められた。主要評価項目を達成した被験者の割合が最も高かったのは、第 1 及び第 2 治療群でいずれも 9%（6 例）であった（表 1）。

Conservative definition 及び Modified definition を用いた解析いずれにおいても、ベースラインの HBe 抗原が陽性及び陰性の両方で主要評価項目を達成した被験者が認められた（表 1 及び表 2）。

- Conservative definition：ベピロビルセン投与終了後 24 週間で HBs 抗原量≥LLOQ 又は HBV DNA 量≥LLOQ が 1 回でも認められた場合、ウイルス学的失敗とした。
- Modified definition：ベピロビルセン投与終了後 24 週間で HBs 抗原量≥LLOQ 又は HBV DNA 量≥LLOQ が連続した 2 回の来院時に認められた場合、ウイルス学的失敗とした。

主要評価項目を達成した被験者の割合は、ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL の被験者と比較して HBs 抗原量≤1000 IU/mL（≤3 $\log_{10}$ IU/mL）の被験者で高かった。ベースラインの HBs 抗原量が低値（≤1000 IU/mL）の被験者の割合は、HBe 抗原陽性の被験者（13/69 例、18.8%）と比較して HBe 抗原陰性の被験者（51/157 例、32.5%）で高かった。

表 1　ベピロビルセン投与終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合－Conservative definition（ITT 集団／On-NA コホート）

Result	Arm 1 (300 mg+LD)×24W (N=68)	Arm 2 (300mg+LD)×12W +150 mg×12W (N=68)	Arm 3 (300mg+LD)×12W +Placebo×12W (N=68)	Arm 4 Placebo×12W +300 mg×12W (N=23)
Overall				
n: number of subjects [1]	68	67	68	23
r: number (%) of pts with SVR success	6 (9)	6 (9)	2 (3)	0
Point estimate of SVR rate (95% CI)	9 (0,31)	9 (0,43)	3 (0,16)	NE
Stratum 1: HBsAg ≤3 log IU/mL and negative HBeAg				
n1: number of subjects	16	18	14	3
r1: number (%) of pts with SVR success	3 (19)	3 (17)	1 (7)	0
Stratum 2: HBsAg >3 log IU/mL and negative HBeAg				
n2: number of subjects	34	29	30	13
r2: number (%) of pts with SVR success	2 (6)	1 (3)	0	0
Stratum 3: HBsAg ≤3 log IU/mL and positive HBeAg				
n3: number of subjects	3	5	5	0
r3: number (%) of pts with SVR success	0	2 (40)	0	0
Stratum 4: HBsAg >3 log IU/mL and positive HBeAg				
n4: number of subjects	15	15	19	7
r4: number (%) of pts with SVR success	1 (7)	0	1 (5)	0
Posterior probability P (true SVR rate ≥15% | data)	0.1698	0.2328	0.0268	NE
Posterior probability P (true SVR rate ≥20% | data)	0.0920	0.1588	0.0128	NE
Posterior probability P (true SVR rate ≥30% | data)	0.0300	0.0638	0.0040	NE

CI = Credible Interval; HBeAg = hepatitis B e antigen; HBsAg = hepatitis B surface antigen; LD = loading dose; NE = Not Estimable due to convergence issue; pts = participants; SVR = Sustained Virologic Response; W = week.
Notes: Primary endpoint is referred to as SVR.
Success with complete data is defined as the posterior probability P (True SVR rate ≥20% | data) >75%.
The point estimate of SVR and its 95% CI are estimated from a Bayesian hierarchical model that incorporates the analysis stratification factors. The posterior distribution of the SVR rate for each arm is derived using a mixture of the posterior distributions of the SVR rate for each stratum with weight proportional to the sample size of each stratum.
[1] Subject [redacted] in Arm 2 has no baseline HBsAg or HBeAg and is therefore excluded from this analysis.

表 2　ベピロビルセン投与終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合－Modified definition（ITT 集団／On-NA コホート）

Result	Arm 1 (300 mg+LD)×24W (N=68)	Arm 2 (300 mg+LD)×12W +150 mg×12W (N=68)	Arm 3 (300 mg+LD)×12W +Placebo×12W (N=68)	Arm 4 Placebo×12W +300 mg×12W (N=23)
Overall				
n: number of subjects [1]	68	67	68	23
r: number (%) of pts with SVR success	7 (10)	6 (9)	3 (4)	0
Point estimate of SVR rate (95% CI)	11 (0,36)	9 (0,43)	4 (0,22)	NE
Stratum 1: HBsAg ≤3 log IU/mL and negative HBeAg				
n1: number of subjects	16	18	14	3
r1: number (%) of pts with SVR success	4 (25)	3 (17)	2 (14)	0
Stratum 2: HBsAg >3 log IU/mL and negative HBeAg				
n2: number of subjects	34	29	30	13
r2: number (%) of pts with SVR success	2 (6)	1 (3)	0	0
Stratum 3: HBsAg ≤3 log IU/mL and positive HBeAg				
n3: number of subjects	3	5	5	0
r3: number (%) of pts with SVR success	0	2 (40)	0	0
Stratum 4: HBsAg >3 log IU/mL and positive HBeAg				
n4: number of subjects	15	15	19	7
r4: number (%) of pts with SVR success	1 (7)	0	1 (5)	0
Posterior probability P (true SVR rate ≥15% | data)	0.2428	0.2328	0.0695	NE
Posterior probability P (true SVR rate ≥20% | data)	0.1623	0.1588	0.0375	NE
Posterior probability P (true SVR rate ≥30% | data)	0.0585	0.0638	0.0093	NE

CI = Credible Interval; HBeAg = hepatitis B e antigen; HBsAg = hepatitis B surface antigen; LD = loading dose; NE = Not Estimable due to convergence issue; pts = participants; SVR = Sustained Virologic Response; W = week.
Notes: Primary endpoint is referred to as SVR.
Success with complete data is defined as the posterior probability P (True SVR rate ≥20% | data) >75%.
The point estimate of SVR and its 95% CI are estimated from a Bayesian hierarchical model that incorporates the analysis stratification factors. The posterior distribution of the SVR rate for each arm is derived using a mixture of the posterior distributions of the SVR rate for each stratum with weight proportional to the sample size of each stratum.
[1] Subject [redacted] in Arm 2 with no baseline HBsAg and HBeAg is excluded from this analysis.

副次評価項目の解析（On-NA コホート）

- HBs 抗原：On-NA コホートの被験者の多く（162 例、72%）が、ベースラインの HBs 抗原量が高値（>1000 IU/mL）の層であった。いずれの治療群でも HBs 抗原量の平均値は低下し、早くも Week 5 の時点で HBs 抗原量<LLOQ となった被験者が認められた。ベピロビルセン投与終了時までに HBs 抗原量<LLOQ となった被験者の割合は、ベースラインに HBe 抗原陰性であった被験者で高かった。ただし、ベースラインの HBs 抗原量は HBe 抗原陰性の被験者で低く、ベースラインの HBs 抗原量が低い被験者ほど主要評価項目を達成しやすいため、解釈には注意が必要である。
- HBV DNA：On-NA コホートの被験者は、NA を併用することから、HBV DNA 量 <90 IU/mL であることを本試験の選択基準とした。
- レスキュー治療：試験期間中にレスキュー治療として NA 治療を開始した被験者は 4 例であった。このうち 3 例は治療期間中、1 例は後観察期間中に開始した。
- HBe 抗原及び HBe 抗体：ベースラインで HBe 抗原陽性及び HBe 抗体陰性であった被験者は 63 例（28%）であった。このうち 10 例は、ベピロビルセン投与期間終了から 24 週間後に HBe 抗原陰性となった。
  - 上記の 10 例中 4 例が、Conservative definition 及び Modified definition のいずれを用いた解析でも主要評価項目を達成した。
  - 上記の 10 例中 7 例が、ベピロビルセン投与期間終了から 24 週間後に HBe 抗原のセロコンバージョン（HBe 抗原陰性及び HBe 抗体発現と定義）を示した。また、7 例中 2 例は主要評価項目を達成した。
- HBs 抗体：ベースラインで HBs 抗体陰性であった被験者のうち、ベピロビルセン投与期間終了から 24 週間後に HBs 抗体陽性となった被験者は 35 例（16%）であった。ただし、これは主要評価項目の達成条件ではない。主要評価項目を達成した 14 例（Conservative definition で解析）のうち、7 例（50%）で HBs 抗体が認められた。
- ALT 上昇：ベースラインで ALT>ULN であった被験者は 21 例（9%）であった（第 1～4 治療群でそれぞれ 6 例、7 例、6 例、2 例）。試験期間中、39 例で ALT≥3×ULN に上昇した。治療期間中の ALT 上昇（>3×ULN）の多くは、先に又は同時に認められた HBs 抗原量の低下（ベースラインから>0.4 $\log_{10}$ IU/mL の低下）と関連した。

主要評価項目の解析（Not-on-NA コホート）

評価対象としたすべての治療群（第 1～3 治療群）で主要評価項目を達成した被験者が認められた（表 3 及び表 4）。主要評価項目を達成した被験者は全治療群を通じて 12 例（5%）であった。主要評価項目を達成した被験者の割合が最も高かったのは第 1 治療群で 10%（7 例）であった。

Conservative definition を用いた解析では、ベースラインの HBe 抗原が陰性の被験者でのみ主要評価項目を達成した被験者が認められた（表 3）。Modified definition を用いた解析では、ベースラインの HBe 抗原が陽性及び陰性の両方で主要評価項目を達成した被験者が認められた（表 4）。ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL の被験者と比較して、HBs 抗原

量≤1000 IU/mL（≤3 $\log_{10}$ IU/mL）の被験者で主要評価項目を達成する割合が高かった。ベースラインの HBs 抗原量が低値（≤1000 IU/mL）の被験者の割合は、HBe 抗原陽性の被験者（2/60 例、3.3%）と比較して HBe 抗原陰性の被験者（41/170 例、24.1%）で高かった。

表 3　ベピロビルセン投与終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合－Conservative definition（ITT 集団／Not-on-NA コホート）

Result	Arm 1 (300 mg+LD)×24W (N=70)	Arm 2 (300 mg+LD)×12W +150 mg×12W (N=68)	Arm 3 (300 mg+LD)×12W +Placebo×12W (N=68)	Arm 4 Placebo×12W +300 mg×12W (N=24)
Overall				
n: number of subjects	70	68	68	24
r: number (%) of pts with SVR success	7 (10)	4 (6)	1 (1)	0
Point estimate of SVR rate (95% CI)	10 (0,38)	6 (0,25)	NE	NE
Stratum 1: HBsAg ≤3 log IU/mL and negative HBeAg				
n1: number of subjects	12	14	10	5
r1: number (%) of pts with SVR success	3 (25)	2 (14)	1 (10)	0
Stratum 2: HBsAg >3 log IU/mL and negative HBeAg				
n2: number of subjects	37	38	42	12
r2: number (%) of pts with SVR success	4 (11)	2 (5)	0	0
Stratum 3: HBsAg ≤3 log IU/mL and positive HBeAg				
n3: number of subjects	0	1	1	0
r3: number (%) of pts with SVR success	0	0	0	0
Stratum 4: HBsAg >3 log IU/mL and positive HBeAg				
n4: number of subjects	21	15	15	7
r4: number (%) of pts with SVR success	0	0	0	0
Posterior probability P (true SVR rate ≥15% | data)	0.2420	0.1018	NE	NE
Posterior probability P (true SVR rate ≥20% | data)	0.1370	0.0530	NE	NE
Posterior probability P (true SVR rate ≥30% | data)	0.0553	0.0130	NE	NE

CI = Credible Interval; HBeAg = hepatitis B e antigen; HBsAg = hepatitis B surface antigen; LD = loading dose; NE = Not Estimable due to convergence issue; pts = participants; SVR = Sustained Virologic Response; W = week.
Success with complete data is defined as the posterior probability P (True SVR rate ≥20% | data) >75%.
Notes: Primary endpoint is referred to as SVR.
The point estimate of SVR and its 95% CI are estimated from a Bayesian hierarchical model that incorporates the analysis stratification factors. The posterior distribution of the SVR rate for each arm is derived using a mixture of the posterior distributions of the SVR rate for each stratum with weight proportional to the sample size of each stratum.

表 4　ベピロビルセン投与終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合－Modified definition（ITT 集団／Not-on-NA コホート）

Result	Arm 1 (300 mg+LD)×24W (N=70)	Arm 2 (300 mg+LD)×12W +150 mg×12W (N=68)	Arm 3 (300 mg+LD)×12W +Placebo×12W (N=68)	Arm 4 Placebo×12W +300 mg×12W (N=24)
Overall				
n: number of subjects	70	68	68	24
r: number (%) of pts with SVR success	10 (14)	4 (6)	1 (1)	1 (4)
Point estimate of SVR rate (95% CI)	NE	6 (0,25)	NE	4 (0,33)
Stratum 1: HBsAg ≤3 log IU/mL and negative HBeAg				
n1: number of subjects	12	14	10	5
r1: number (%) of pts with SVR success	6 (50)	2 (14)	1 (10)	0
Stratum 2: HBsAg >3 log IU/mL and negative HBeAg				
n2: number of subjects	37	38	42	12
r2: number (%) of pts with SVR success	4 (11)	2 (5)	0	0
Stratum 3: HBsAg ≤3 log IU/mL and positive HBeAg				
n3: number of subjects	0	1	1	0
r3: number (%) of pts with SVR success	0	0	0	0
Stratum 4: HBsAg >3 log IU/mL and positive HBeAg				
n4: number of subjects	21	15	15	7
r4: number (%) of pts with SVR success	0	0	0	1 (14)
Posterior probability P (true SVR rate ≥15% | data)	NE	0.1018	NE	0.1030
Posterior probability P (true SVR rate ≥20% | data)	NE	0.0530	NE	0.0695
Posterior probability P (true SVR rate ≥30% | data)	NE	0.0130	NE	0.0315

CI = Credible Interval; HBeAg = hepatitis B e antigen; HBsAg = hepatitis B surface antigen; LD = loading dose; NE = Not Estimable due to convergence issue; pts = participants; SVR = Sustained Virologic Response; W = week.
Notes: Primary endpoint is referred to as SVR.
Success with complete data is defined as the posterior probability P (True SVR rate ≥20% | data) >75%.
The point estimate of SVR and its 95% CI are estimated from a Bayesian hierarchical model that incorporates the analysis stratification factors. The posterior distribution of the SVR rate for each arm is derived using a mixture of the posterior distributions of the SVR rate for each stratum with weight proportional to the sample size of each stratum.

副次評価項目の解析（Not-on-NA コホート）

- HBs 抗原：Not-on-NA コホートの被験者の多く（187 例、81%）が、ベースラインの HBs 抗原量が高値（>1000 IU/mL）の層であった。いずれの治療群でも HBs 抗原量の平均値は低下し、早くも Week 3 の時点で HBs 抗原量<LLOQ となった被験者が認められた。ベピロビルセン投与終了時までに HBs 抗原量<LLOQ となった被験者の割合は、ベースラインに HBe 抗原陰性であった被験者で高かった。ただし、ベースラインの HBs 抗原量は HBe 抗原陰性の被験者で低く、ベースラインの HBs 抗原量が低い被験者ほど主要評価項目を達成しやすいため、解釈には注意が必要である。
- HBV DNA：いずれの治療群でも、ベピロビルセン投与期間中に HBV DNA 量の平均値が低下した。すべての治療群が、HBV DNA 量<LLOQ を達成した。
  試験中に NA 治療を開始した被験者の結果を除外した場合、ベピロビルセン投与終了時に HBV DNA 量<LLOQ を達成した被験者の割合は、第 1～4 治療群でそれぞれ 34%（24 例）、22%（15 例）、24%［16 例（Week 12）］及び 8%（2 例）であった。
  試験中に NA 治療を開始した被験者の結果を除外した場合、ベピロビルセン投与終了後 24 週時に HBV DNA 量<LLOQ を達成した被験者の割合は、第 1～4 治療群でそれぞれ 19%（13 例）、12%（8 例）、6%［4 例（Week 12）］及び 8%（2 例）であった。
- レスキュー治療（NA 治療）：試験期間中にレスキュー治療として NA 治療を開始した被験者は 44 例であった。このうち 15 例は治療期間中、29 例は後観察期間中に開始した。治療期間中に開始した 15 例のうち 6 例は、Day 1 に NA の投与を開始したため、治験実施計画書からの逸脱とした。
- HBe 抗原及び HBe 抗体：ベースラインで HBe 抗原陽性及び HBe 抗体陰性であった被験者は 41 例（18%）であった。
  - 上記の 41 例中 8 例は、ベピロビルセン投与期間終了から 24 週間後に HBe 抗原陰性となった。
  - 上記の 41 例中 8 例は、ベピロビルセン投与期間終了から 24 週間後に HBe 抗原のセロコンバージョン（HBe 抗原陰性及び HBe 抗体発現と定義）を示した。

  ベースラインで HBe 抗原陽性であった被験者について、Conservative definition を用いた解析では主要評価項目を達成した被験者はおらず、Modified definition を用いた解析でも主要評価項目を達成した被験者は 1 例のみであった。主要評価項目を達成した被験者の割合は、HBs 抗原量が低値（≤1000 IU/mL）の被験者で高かった。ベースラインで HBs 抗原量が低値（≤1000 IU/mL）であった被験者は、HBe 抗原陽性被験者では 60 例中 2 例（3.3%）であったのに対し、HBe 抗原陰性被験者では 170 例中 41 例（24.1%）であった。
- HBs 抗体：ベースラインで HBs 抗体陰性であった被験者のうち、ベピロビルセン投与期間終了から 24 週間後に HBs 抗体陽性となった被験者は 33 例（16%）であった。ただし、これは主要評価項目の達成条件ではない。主要評価項目を達成した 12 例（Conservative definition で解析）のうち、6 例（50%）が試験終了時に HBs 抗体陽性となった。

- ALT 上昇：ベースラインで ALT>ULN であった被験者は 70 例（30%）であった。試験期間中に ALT≥3×ULN に上昇した被験者は 93 例（41%）であり、この割合は治療群間でおおむね同様であった。治療期間中の ALT 上昇（>3×ULN）の多くは HBs 抗原量低下と併発したが、少数の被験者（10 例）では ALT 上昇（>3×ULN）と HBs 抗原量低下が併発しなかった。総ビリルビン上昇（≥2×ULN）と ALT 上昇（≥3×ULN）が併発した被験者が 2 例認められた。いずれの ALT 上昇も薬物性肝障害に起因するものと判断されなかった。

  重篤な肝障害に関連する有害事象は認められなかった。上記以外の被験者では、ALT が上昇した時点のビリルビン及びアルカリホスファターゼは基準範囲内であった。これらの被験者のうち、治療期間中に治験薬投与を中断した被験者はいなかった。

安全性の結果

有害事象の概要（On-NA コホート）

表 5　有害事象の概要（Safety 集団／On-NA コホート）

	(300 mg+LD) ×24W (N=68)	(300 mg+LD) ×12W +150 mg×12W (N=67)	(300 mg+LD) ×12W +Placebo×12W (N=68)	Placebo×12W +300 mg×12W (N=23)	Total (N=226)
Any AE	56 (82)	59 (88)	53 (78)	16 (70)	184 (81)
AEs related to study treatment	48 (71)	53 (79)	51 (75)	15 (65)	167 (74)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	2 (3)	3 (4)	3 (4)	0	8 (4)
AE leading to dose reduction	0	0	0	0	0
AE leading to dose interruption/delay	6 (9)	6 (9)	10 (15)	2 (9)	24 (11)
Any SAE	1 (1)	1 (1)	4 (6)	0	6 (3)
SAEs related to study treatment	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
Fatal SAEs	0	0	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0

AE = adverse event; LD = loading dose; SAE = serious adverse event; W = week.

有害事象の発現割合はいずれの治療群でも同程度であり、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（表 5）。治療群間で臨床的に懸念される差異は認められなかった。最もよくみられた有害事象は注射部位反応であった。第 1～3 治療群で、重症度が Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は 10%～16%であった。

死亡は認められなかった。On-NA コホートの Safety 集団で、重篤な有害事象が 6 例（3%）に 6 件認められた。第 1 治療群で認められた重篤な有害事象 1 件（クリオグロブリ

ン血症）は治験薬と関連ありと判断された。治験薬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。

注目すべき有害事象（On-NA コホート）

ベピロビルセンに特有な注目すべき有害事象を、科学的及び医学的な懸念に基づき事前に定義した。これらは 2'-メトキシエチル（MOE）アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）に関連する安全性の懸念に基づくものである。

- ALT 上昇：ALT 上昇に該当する注目すべき有害事象は全治療群の 29 例（13%）に認められた。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなく、多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった。すべての事象が治験薬と関連ありと判断された。
- 血小板減少症：血小板減少症に該当する注目すべき有害事象は全治療群の 53 例（23%）に認められた。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなかった。治験薬と関連ありと判断された事象が認められた被験者の割合は 96%であった。本事象の多くは重症度が Grade 1 であった。治験薬投与中止基準に該当した被験者はなく、血小板数 $<50\times10^9$ /L に減少した被験者もいなかった。
- 腎損傷：腎損傷に該当する注目すべき有害事象は全治療群の 21 例（9%）に認められた。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなかった。治験薬と関連ありと判断された事象が認められた被験者の割合は 71%であった。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であった。
- 血管炎症及び補体活性化：血管炎症及び補体活性化に該当する注目すべき有害事象は全治療群の 105 例（46%）に認められた。第 1 治療群の 1 例で重篤な有害事象としてクリオグロブリン血症が認められた。本事象は治験薬と関連ありと判断され、治験薬投与中止に至った。また、第 3 治療群の 1 例で重篤な有害事象として間質性肺疾患が認められた。本事象は COVID-19 による肺炎に起因し、治験薬投与中止に至った。治験薬と関連ありと判断された事象が認められた被験者の割合は 84%であった。本事象の多くは重症度が Grade 1 であった。炎症バイオマーカーである補体因子 C3 及び C4 はベピロビルセン投与開始後にいずれの治療群でも減少したが、後観察期間終了時には、ベースラインの値に戻った。
- 注射部位反応：注射部位反応に関連する有害事象は全治療群の 144 例（64%）に認められた。いずれも非重篤であった。第 2 治療群の 1 例が、Grade 2 の注射部位紅斑のため、試験を中止した。治験薬と関連ありと判断された事象が認められた被験者の割合は 96%であった。本事象の多くは重症度が Grade 1 であった。本事象が認められた被験者の 73%で 3 回以上の注射部位反応が認められた。

有害事象の概要（Not-on-NA コホート）

表 6　有害事象の概要（Safety 集団／Not-on-NA コホート）

	(300 mg+LD) ×24W (N=70)	(300 mg+LD) ×12W +150 mg ×12W (N=67)	(300 mg+LD) ×12W +Placebo× 12W (N=68)	Placebo ×12W +300 mg ×12W (N=24)	Total (N=229)
Any AE	65 (93)	60 (90)	62 (91)	19 (79)	206 (90)
AEs related to study treatment	64 (91)	53 (79)	57 (84)	17 (71)	191 (83)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	3 (4)	1 (1)	5 (7)	0	9 (4)
AE leading to dose reduction	0	0	0	0	0
AE leading to dose interruption/delay	23 (33)	13 (19)	10 (15)	1 (4)	47 (21)
Any SAE	6 (9)	2 (3)	3 (4)	0	11 (5)
SAEs related to study treatment	3 (4)	0	0	0	3 (1)
Fatal SAEs	0	0	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0

AE = adverse event; LD = loading dose; SAE = serious adverse event; W = week.

有害事象の発現割合はいずれの治療群でも同程度であり、多くの有害事象は治験薬と関連ありと判断された（表 6）。治療群間で臨床的に懸念すべき違いは認められなかった。最もよくみられた有害事象は注射部位反応であった。重症度が Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は 17%～23%であった。

死亡は認められなかった。Not-on-NA コホートの Safety 集団で、重篤な有害事象が 11 例（5%）に 12 件認められた（第 1 治療群 6 例、第 2 治療群 2 例及び第 3 治療群 3 例）。第 1 治療群の 3 件の重篤な有害事象（全身性炎症反応症候群、B 型肝炎及び肝機能異常）は、治験薬と関連ありと判断された。これらのうち、肝臓に関連する 2 件の重篤な有害事象は、治験薬とおそらく関連ありと判断され、ベピロビルセンの治療効果とも関連していると考えられた。治験薬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［第 1 治療群で 3 例（4%）、第 2 治療群で 1 例（1%）、第 3 治療群で 5 例（7%）、第 4 治療群で 0 例（0%）］。

注目すべき有害事象（Not-on-NA コホート）

ベピロビルセンに特有な注目すべき有害事象を、科学的及び医学的な懸念に基づき事前に定義した。これらは 2'-MOE ASO に関連する安全性の懸念に基づくものである。

- ALT 上昇：ALT 上昇に該当する注目すべき有害事象は全治療群の 60 例（26%）に認められた。24 週間のベピロビルセン投与期間中に全治療群で ALT 上昇が認められ、その

多くはベピロビルセン投与開始後の最初の 12 週間（第 1～3 治療群では Week 1～12、及び第 4 治療群では Week 13～24）に認められた。治験薬と関連ありと判断された事象が認められた被験者の割合は 85%であった。本事象の多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった。重篤な有害事象は 2 件認められた。ALT の上昇（≥3×ULN）及び総ビリルビンの上昇（≥2×ULN）の併発が 2 例に認められた。

- 血小板減少症：血小板減少症に該当する注目すべき有害事象は全治療群の 80 例（35%）に認められた。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなかった。本事象の多くは重症度が Grade 1 であった。治験薬と関連ありと判断された事象が認められた被験者の割合は 88%であった。治験薬投与中止基準に該当した被験者はなく、血小板数 $<50\times10^9$/L に減少した被験者もいなかった。
- 腎損傷：腎損傷に該当する注目すべき有害事象は全治療群の 25 例（11%）で認められた。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなかった。治験薬と関連ありと判断された事象が認められた被験者の割合は 68%であった。本事象の多くは重症度が Grade 1 であった。
- 血管炎症及び補体活性化：血管炎症及び補体活性化に該当する注目すべき有害事象は全治療群の 147 例（64%）で認められた。いずれの事象も非重篤であった。治験薬と関連ありと判断された事象が認められた被験者の割合は 86%であった。本事象の多くは重症度が Grade 1 であった。第 3 治療群の 1 例が、注射部位そう痒感及び頭痛（いずれも Grade 2、初回投与日の Day 1 に発現）により試験を中止した。
- 注射部位反応：注射部位反応に関連する有害事象は全治療群の 154 例（67%）で認められた。いずれの事象も非重篤であった。第 3 治療群の 1 例が、Grade 2 の注射部位そう痒感のため試験を中止した。治験薬と関連ありと判断された事象が認められた被験者の割合は 99%であった。本事象が認められた被験者の 71%で 3 回以上の注射部位反応が認められた。本事象の多くは重症度が Grade 1 であった。

薬物動態の結果

ベピロビルセンの薬物動態

ベピロビルセンを週 1 回投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）した時、Cτ の平均値はいずれの週でも同程度であり、Week 2 より前に速やかに定常状態に達したことが示唆された。第 2 治療群の Cτ の平均値は、ベピロビルセンの投与量を 300 mg 週 1 回から 150 mg に減量すると減少した。

ベピロビルセンを皮下投与した時の tmax の中央値は約 3 時間であった（表 7）。0 時間から投与後 24 時間までの AUC［AUC(0-24)］、投与間隔の AUC（AUCτ）及び Cmax はベピロビルセンの投与量と相関して増加した。ベピロビルセンを皮下投与した時の t1/2 の中央値は、On-NA コホートの第 1 治療群（ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与）で 28.9 日であった。On-NA コホート及び Not-on-NA コホートの全治療群で、t1/2 の中央値の範囲は 15.7～38.2 日であった。

表 7　投与量別のベピロビルセンの血漿中 PK パラメータの要約（経時的に検体を採取した PK 集団／On-NA コホート）

	AUC0-24 (hr*μg/mL)	AUCτ (hr*μg/mL)	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)
Bepirovirsen 150 mg weekly (N=12)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	55.214 (22.9901)	61.297 (23.8819)	6.112 (2.8112)	2.936 (0.6708)
Median (Minimum, Maximum)	59.098 (19.19, 87.91)	62.936 (22.93, 93.25)	6.945 (1.73, 9.48)	3.008 (2.00, 4.02)
Geo-mean (CV% geo-mean)	49.815 (54.19)	56.142 (49.35)	5.321 (66.14)	2.863 (24.26)
Bepirovirsen 300 mg weekly (N=12)				
n	12	12	12	12
Mean (SD)	140.312 (37.3548)	152.701 (39.9564)	14.956 (5.6592)	3.158 (0.8007)
Median (Minimum, Maximum)	146.206 (66.16, 201.49)	156.306 (72.46, 216.23)	15.300 (5.95, 25.00)	3.017 (2.00, 5.00)
Geo-mean (CV% geo-mean)	134.985 (31.31)	147.042 (30.97)	13.897 (43.36)	3.071 (24.91)

CV = coefficient of variation; SD = standard deviation.

核酸アナログ製剤の薬物動態

エンテカビル及びテノホビル（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩及びテノホビルアラフェナミド）の PK は米国添付文書で報告されている値と一貫していた（表 8）。

表 8　エンテカビル及びテノホビルの血漿中 PK パラメータの要約（経時的に検体を採取した PK 集団／On-NA コホート）

	AUC0-24 (hr*ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Cτ (ng/mL)	tmax (hr)
Entecavir 0.5 mg once daily				
n	12	16	12	16
Mean (SD)	24.430 (6.7610)	6.526 (2.2700)	0.478 (0.1055)	0.977 (0.5000)
Median (Minimum, Maximum)	24.000 (13.94, 42.03)	5.820 (3.43, 12.60)	0.459 (0.33, 0.71)	0.983 (0.48, 2.02)
Tenofovir (administered as tenofovir disoproxil fumarate) 245 mg or 300 mg once daily				
n	5	7	5	7
Mean (SD)	2753.908 (661.3392)	318.857 (95.94)	57.040 (17.0787)	1.000 (0.2757)
Median (Minimum, Maximum)	2491.292 (2212.28, 3864.42)	297.000 (204.00, 498.00)	56.200 (37.30, 83.60)	1.000 (0.52, 1.47)
Tenofovir (administered as tenofovir alafenamide) 25 mg once daily or every 2 days				
n	4	5	4	5
Mean (SD)	308.167 (104.8297)	19.36 (5.8500)	10.310 (3.4802)	1.277 (0.2810)
Median (Minimum, Maximum)	329.756 (179.31, 393.84)	17.200 (12.00, 25.70)	11.010 (5.92, 13.30)	1.417 (0.93, 1.55)

SD = standard deviation.

結論

有効性

- ベピロビルセン投与終了後 24 週間にわたり HBs 抗原及び HBV DNA の消失を達成した被験者の割合は、第 1 治療群（ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与）で最も高く、On-NA コホートで 9%（6 例）、Not-on-NA コホートで 10%（7 例）であった。
- 主要評価項目を達成した被験者の割合は、ベースラインの HBs 抗原量が高値（>3 $\log_{10}$ IU/mL）の被験者と比較して低値（≤3 $\log_{10}$ IU/mL）の被験者で高かった。
  - 第 1 治療群では、ベースラインの HBs 抗原量が低値で主要評価項目を達成した被験者の割合（Conservative definition で解析）は、On-NA コホートで 16%、Not-on-NA コホートで 25%であった。これに対して、ベースラインの HBs 抗原量が高値であった被験者では、それぞれ 6%及び 7%であった。
- On-NA コホート及び Not-on-NA コホートの HBe 抗原陰性被験者、並びに On-NA コホートの HBe 抗原陽性被験者に、主要評価項目を達成した被験者が認められた。ただし、Not-on-NA コホートの HBe 抗原陽性被験者でベースラインの HBs 抗原量が高く、ベースラインで HBe 抗原陽性かつ HBs 抗原量が低かった（≤3 $\log_{10}$ IU/mL）被験者は 2 例のみであったことに注意が必要である。

安全性

- On-NA コホート及び Not-on-NA コホートの安全性プロファイルは同様であった。ただし、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 Not-on-NA コホートでわずかに高かった。On-NA コホート及び Not-on-NA コホートのいずれにおいても、第 1 治療群（ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与）と他の治療群の安全性プロファイルに顕著な差異は認められなかった。
- 重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が認められた被験者は少なかった。これらの事象に共通点はなく、懸念すべきシグナルは認められなかった。
- 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 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。注射部位反応のため治験薬投与を中止した被験者は非常に少なかった。注射部位反応はいずれも非重篤であった。
- 本試験で認められた有害事象は、ALT 上昇や血小板減少症等の ASO 薬剤に特有のクラスエフェクトと関連していた。ALT 上昇の発現割合は、Not-on-NA コホートで高かった。いずれの集団でも、ALT 上昇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 上昇に関連する重篤な有害事象は少なく、薬物性肝障害と考えられる事象はなかった。
- 血小板は 24 週間の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戻った。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。
- 腎毒性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戻った。この作用機序はまだ解明されていない。
- 本試験の結果から、新たな安全性のシグナルは認められなかった。既知の安全性の懸念を適切にモニタリングすることで、ベピロビルセンの安全性プロファイルは許容可能である。

薬物動態

- ベピロビルセンを週 1 回投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）した時、Week 2 より前に速やかに定常状態に達した。
- ベピロビルセンの tmax の中央値は約 3 時間であった。On-NA コホート及び Not-on-NA コホートの全治療群で、t1/2 の中央値の範囲は 15.7～38.2 日であった。ベピロビルセンの投与量増加に伴い、ベピロビルセンの血漿中 AUCτ、Cmax 及び Cτ は増加した。

全体的な結論

- ベピロビルセン 300 mg を 24 週間投与した結果、NA 治療の有無に関わらず、ベピロビルセン投与終了後 24 週間にわたり HBs 抗原及び HBV DNA の消失が持続した。この効果は、患者のベースライン特性（特に HBs 抗原量の低値）によって予測できる可能性がある。
- 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 300 mg を週 1 回 24 週間投与した時の安全性プロファイル及び忍容性は、他の用法・用量と同様であった。多くの有害事象は、他の 2'-MOE ASO 薬剤で注目すべき有害事象として既に報告されている事象であった。本剤の今後の開発計画に影響を及ぼすような、新たな安全性のシグナルは認められなかった。

報告書の日付

2023 年 1 月 3 日

209348 試験（B-Together 試験）

治験の標題

A Phase IIb Multi-Center, Randomised, Open Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sequential Treatment with GSK3228836 followed by Pegylated Interferon Alpha 2a in Participants with Chronic Hepatitis B Virus (B-Together)

実施医療機関

多施設共同試験（カナダ 2 施設、中国 5 施設、イタリア 3 施設、日本 7 施設、韓国 4 施設、ポーランド 3 施設、ロシア 7 施設、南アフリカ 1 施設、スペイン 5 施設、英国 2 施設、米国 4 施設）

公表文献

Buti M, Heo J, Tanaka Y, et al. Sequential Peg-IFN after bepirovirsen may reduce post-treatment relapse in chronic hepatitis B, J Hepatol. 2025;82(2):222-34.

治験期間

2021 年 1 月 28 日～2023 年 2 月 17 日

開発のフェーズ

第 2b 相試験

目的

目的	Estimand 及び評価項目
主要	
有効性：安定した核酸アナログ（NA）治療を受けている B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染患者を対象に、ベピロビルセンを 2 つの異なる期間で投与し、その後ペグインターフェロン（PegIFN）を最大 24 週間投与した時の有効性を検討する。	主要目的のための主要な Estimand を以下のとおり定義した。 • 対象集団：安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者 • 治療：安定した NA 治療を行いながら、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間又は 24 週間投与した後に PegIFN を最大 24 週間投与 • カテゴリー変数：レスキュー治療を実施せずに、規定の治療期間終了後 24 週間にわたり持続的なウイルス学的効果（SVR）［B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原量<定量下限（LLOQ）及び HBV デオキシリボ核酸（DNA）量<LLOQ］を達成した被験者 • 中間事象： • 大規模な有事［新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染拡大等］に関連しないベピ

目的	Estimand 及び評価項目
	ロビルセン及び PegIFN の中止／中断／不遵守を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。 • PegIFN 治療不適格を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。 • レスキュー治療の実施を考慮した（複合ストラテジー）。 • ベピロビルセン及び PegIFN の中止／中断／不遵守に至る大規模な有事（COVID-19 感染拡大等）については、それらが発生しなかったと仮定した（仮想ストラテジー）。 • 対象集団の要約：レスキュー治療を実施せずに SVR を達成した各治療群の被験者の割合 主要目的のための主要な Estimand は、各治療群で安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象とし、PegIFN 治療不適格並びにベピロビルセン及び PegIFN の中止／中断／不遵守（大規模な有事によらない）に関わらず、レスキュー治療を実施せずに、規定の治療期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合であった。 主要目的のための 3 つの補足的 Estimand を定義した。 • 第 1 の補足的 Estimand は主要な Estimand と同様に定義されたが、SVR を達成した被験者の評価期間を実際の治療期間終了後 24 週間とした。したがって、投与中止の中間事象には治療下ストラテジーで対応した。主要目的のための第 1 の補足的 Estimand は、各治療群で安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象とし、PegIFN 治療不適格並びにベピロビルセン及び PegIFN の中止／中断／不遵守（大規模な有事によらない）に関わらず、レスキュー治療を実施せずに、実際の治療期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合であった。 • 第 2 の補足的 Estimand の目的は、実際の治療期間終了後 24 週間にわたり達成された SVR と、PegIFN 投与期間との関係を理解することであった。定義を以下に示す。 • 対象集団：安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者 • 治療：安定した NA 治療を行いながら、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間又は 24 週間投与した後に PegIFN を 24 週間投与した。 • 変数：実際の治療期間終了後 24 週間にわたり達成された SVR と PegIFN 投与期間との関係 • 中間事象： • 実際の PegIFN 投与開始から終了までの期間を反映するため、PegIFN の中止／投与

目的	Estimand 及び評価項目
	開始の遅延を考慮した（治療下ストラテジー）。 • PegIFN の中断／他の不遵守を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。 • ベピロビルセンの中止／中断／不遵守を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。 • レスキュー治療の実施を考慮した（複合ストラテジー）。 • PegIFN の中止／投与開始の遅延に至る大規模な有事（COVID-19 感染拡大等）を、治療下ストラテジーで取り扱った。 PegIFN の中断／他の不遵守に至る大規模な有事を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。ベピロビルセンの中止／中断／不遵守に至る大規模な有事を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。 • 対象集団の要約：実際の治療期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した各治療群の被験者の割合を、PegIFN 投与期間のカテゴリー毎に算出した。 主要目的のための第 2 の補足的 Estimand は、各治療群で安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象とし、PegIFN の中止／投与開始の遅延を考慮する一方で PegIFN の中断／他の不遵守及びベピロビルセンの中止／中断／不遵守を考慮しない、実際の治療期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合（PegIFN 投与期間のカテゴリー毎に算出）であった。 • 第 3 の補足的 Estimand は主要な Estimand と同様に定義されたが、12 週間超の PegIFN 治療不適格及び／又は 12 回超の PegIFN 未投与という中間事象に対するストラテジーを主要な層とした。この主要目的のための補足的 Estimand は、各治療群で安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者のうち PegIFN を 12 回以上投与された被験者を対象とし、ベピロビルセンの中止／中断／不遵守（大規模な有事によらない）に関わらず、レスキュー治療を実施せずに、規定の治療期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合であった。

目的	Estimand 及び評価項目
副次	

有効性：バイオマーカー及びウイルス特異的抗体反応に対するベピロビルセン及び PegIFN の Sequential 療法の有効性を評価する。	本目的のための Estimand を以下のとおり定義した。
	• 対象集団：安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）正常化までの時間の変数については、上記のうちベースラインの ALT>基準値上限（ULN）であった被験者を対象集団とした。
	• 治療：安定した NA 治療を行いながら、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間又は 24 週間投与した後に PegIFN を最大 24 週間投与した。
	• カテゴリー変数
	  • 以下の 2 時点での HBs 抗原量<LLOQ 及び HBV DNA 量<LLOQ の達成：（1）規定の治療期間終了時、（2）24 週間の後観察期間終了時
	  • 規定来院時又は解析対象期間の HBs 抗原量カテゴリー（例：<0.5、≥0.5、≥1、≥1.5、≥3 $\log_{10}$ IU/mL）のベースラインからの変化
	  • ベースラインで ALT>ULN であった被験者のうち、レスキュー治療を実施せずに ALT 正常化（ALT≤ULN）を達成した被験者の推移
	  対象集団の要約を、各治療群のカテゴリー毎の被験者の割合とした。
	  • B 型肝炎ウイルス e（HBe）抗体量
	
	• 連続変数
	  • HBs 抗原量、HBV DNA 量並びに HBe 抗原量の測定値及びベースラインからの変化量の推移
	  • HBs 抗体量の測定値及びベースラインからの変化量の推移
	  • ALT の測定値及びベースラインからの変化量の推移
	  対象集団の要約：各治療群の変数毎の平均値及びベースラインからの平均変化量
	
	• ALT 正常化までの時間
	  • ベースラインで ALT>ULN であった被験者が、レスキュー治療を実施せずに達成した ALT 正常化までの時間
	  対象集団の要約：各治療群での ALT 正常化までの時間の Turnbull の推定量（ノンパラメトリック推定）
	• 中間事象：ベピロビルセン及び PegIFN の中止／中断／不遵守、PegIFN 治療不適格、並びにレスキュー治療の実施を考慮しなかった（いずれも治療方針ストラテジー）。ただし、ALT 正常化はレスキュー治療が実施されない場合にのみ達成されることとした。ベピロビルセン及び PegIFN の中止／中断／不遵守に至る大規模な有事（COVID-19 感染拡大等）には治療方針ストラテジーで対応した。

目的	Estimand 及び評価項目
	• 本目的のための Estimand は、ベピロビルセン及び PegIFN の中止／中断／不遵守、レスキュー治療の実施（ALT 正常化がレスキュー治療を実施しない場合にのみ達成されることを除く）、又は PegIFN 治療不適格を問わない、各治療群の対象集団の変数毎の要約であった。
有効性：安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象に、Sequential 療法（ベピロビルセンを 12 週間投与した後に PegIFN を 24 週間投与）終了後最大 36 週間までのウイルス学的効果の持続性を検討する。	上記の副次目的のための Estimand と同じ定義を用いたが、安定した NA 治療を行いながらベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与した後に PegIFN を最大 24 週間投与する治療群の、治療期間終了後 24 週間の時点に焦点を当てた。
有効性：ベピロビルセンを 12 週間又は 24 週間投与した後に PegIFN を 24 週間投与した時の有効性を、ベピロビルセン投与期間の間で比較する。	以下の治療及び対象集団の要約を除き、主要な Estimand と同じ定義を用いた。 • 治療：第 1 治療群及び第 2 治療群。治療期間終了後最大 24 週間での、第 1 治療群と第 2 治療群の比較 • 対象集団の要約：SVR を達成した被験者の割合の治療群間の差 本目的のための Estimand は、安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象とし、PegIFN 治療不適格並びにベピロビルセン及び PegIFN の中止／中断／不遵守（大規模な有事によらない）に関わらず、レスキュー治療を実施せずに、規定の治療期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合の治療群間の差（第 1 治療群及び第 2 治療群）であった。

治験方法

本試験は、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（300 mg を週 1 回、12 又は 24 週間）投与後に PegIFN（180 μg を週 1 回、最大 24 週間）を投与する Sequential 療法を実施した時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、非盲検試験であった。ベピロビルセン投与期間中、Day 4 及び Day 11 に 300 mg を負荷投与した。試験期間中、被験者は NA 治療を継続した。対照群の設定はなかった。

被験者を 2 つの並行群のいずれかに 1:1 の比率でランダム化した。

1. 第 1 治療群：ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）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）。
2. 第 2 治療群：ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 12 週間投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）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）。

規定のベピロビルセン投与期間は、第 1 治療群及び第 2 治療群でそれぞれ 24 週間及び 12 週間であった。被験者がベピロビルセンの投与を早期に中止した場合、その被験者は規定のベピロビルセン投与期間に従って治験実施スケジュールを完了することが推奨された。規定のベピロビルセン投与期間終了時に、被験者の PegIFN 投与開始の適格性を、各国で承認された添付文書に基づき再評価した。

1. PegIFN 投与適格と判断された被験者は直ちに投与を開始した。
2. 適格と判断されなかった被験者は適格性を再評価することとし、PegIFN 投与開始を最大 12 週間延期した。
3. PegIFN Eligibility Week 13 までに PegIFN の適格性基準を満たさなかった（すなわち PegIFN 投与を 12 週間以上受けることができなかった）被験者には、PegIFN を投与しなかった。

なお、PegIFN 投与は投与開始時期に関わらずすべての被験者が同じ時点で終了することとした（第 1 治療群では全被験者が Week 48、第 2 治療群では全被験者が Week 36 に投与を完了することとした）。

被験者を HBs 抗原量（≤3 $\log_{10}$ IU/mL、>3 $\log_{10}$ IU/mL）及び HBe 抗原陽性又は陰性で層別化して割り付けた。

被験者数

Enrolled 集団、Intent-to-Treat（ITT）集団、Safety 集団及び薬物動態（PK）集団はいずれも 108 例であった。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

以下の疾患特性を有する 18～75 歳の患者を本試験の組入れ対象とした。

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に HBV 持続感染が確認されている患者
- PegIFN 投与の対象として適格な患者
- 安定した NA 治療（telbivudine を除く）を受けている患者（スクリーニングの 6 ヵ月以上前から用法・用量に変更がなく、試験期間中も用法・用量に変更の予定がない患者と定義）
- 血漿又は血清中の HBs 抗原量>100 IU/mL、HBV DNA 量<90 IU/mL、かつ ALT≤2×ULN の患者

主な除外基準

以下が認められる患者を本試験から除外した。

- 病歴又は理学的検査上の臨床的に重要な異常（HBV 持続感染を除く）
- C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス又は D 型肝炎ウイルスの同時感染

- 肝硬変の既往又は疑い、及び／又は肝硬変の所見［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）対血小板比指数、FibroSure/FibroTest の結果、肝生検、又は肝弾性度により確認］
- 肝細胞癌の診断又は疑い
- 悪性腫瘍の既往
- 血管炎の既往又は血管炎の可能性がある症状
- HBV の免疫状態に関連する可能性がある肝外疾患の既往
- スクリーニング前 3 ヵ月以内の免疫抑制薬の投与
- PegIFN 又はインターフェロン製剤による治療歴
- 臨床検査の結果、血清アルブミン<3.5 g/dL、糸球体濾過率<60 mL/min/1.73m^2、国際標準比>1.25、血小板数<140×10^9/L、総ビリルビン>1.25×ULN、又は尿アルブミン／クレアチニン比≥0.03 mg/mg（又は≥30 mg/g）に該当
- 治験責任（分担）医師又はメディカルモニターが治験への参加が禁忌であると判断した薬剤投与歴又はアレルギーの既往

治療及び投与

治験薬		
薬剤名：	ベピロビルセン	PegIFN
製剤：	無色～わずかに黄色の透明の液	皮下注用 市販製品をそのまま使用するが、臨床試験での使用を示すラベルが貼付される
剤形：	注射剤	注射剤
有効成分含量／規格：	150 mg/mL；表示量 1.0 mL/バイアル（1 バイアルの最低充填量）	180 µg/0.5 mL、プレフィルドシリンジ
投与経路／投与方法／期間：	皮下投与、反復 （週 1 回、最大 24 週間；負荷投与を実施）	180 µg/週、皮下投与、最大 24 週間
投与指示：	300 mg を皮下投与（150 mg を 2 本投与）	皮下投与（添付文書参照）
製造者／調達先：	[redacted]（イタリア）	[redacted]（スイス）
調製方法：	シリンジに充填	180 µg、135 µg 及び 90 µg に相当する目盛が付いたプレフィルドシリンジ

統計手法

本項では主要評価項目及び重要な副次評価項目を含め、重要な評価項目の統計解析計画の要約を記載した。

本試験全体で約 100 例を組み入れ、各治療群に約 50 例をランダムに割り付ける計画であった。

解析対象集団

解析対象集団	説明
Screened 集団	• 適格性確認のためスクリーニングを受けたすべての被験者
Enrolled 集団	• スクリーニング適格となり試験に登録されたすべての被験者 注：スクリーニング不適格例（再度スクリーニングを行っ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試験に登録されなかった被験者は、試験に参加しなかったため、Enrolled 集団から除外した。
ITT 集団	• ランダム化されたすべての被験者 • 本集団はランダム化された治療群に基づくものとした。 • ランダム化番号が割り当てられた被験者は、治療群にランダム化されたものとした。
Safety 集団	• ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 • 本集団は被験者が受けた投与に基づくものとした。
PK 集団	• Safety 集団の被験者のうち、実薬の投与を受け、欠測でない PK 評価を 1 回以上受けたすべての被験者（定量不能は欠測値とみなさなかった） 注：治験実施計画書からの逸脱による影響を受けた可能性がある PK 解析用検体は、治験チームが検討し、その検体を解析から除外するか否かを決定した。
薬力学（PD）集団	• Safety 集団の被験者のうち、PD 解析用検体を採取し、分析したすべての被験者

有効性解析

最後の被験者が Week 72 の来院を終了し、データベースの固定が完了した後に、主要評価項目の主要解析を実施した。

有効性主要評価項目を、レスキュー治療を実施せずに、治療期間終了後 24 週間にわたり HBs 抗原量<LLOQ 及び HBV DNA 量<LLOQ を達成すること（SVR）と規定した。

主要目的に対し、仮説検定を行わない推定手法を用いた。関心のある主要評価は、SVR を達成した被験者の割合の点推定値及び 95%信用区間であった。更に、各治療群の SVR を達成した被験者の真の割合が、臨床的に意義のある有効率の範囲を上回る事後確率を示した。SVR を達成した被験者の割合の点推定値及び 95%信用区間を、ベイズ流モデルを用いて算出した。

関心のある有効性副次評価の比較には、主要評価項目の有効率の治療群間の差（第 1 治療群と第 2 治療群の比較）を含めた。確率推測手法を用いて治療群間の比較を評価した。

薬物動態解析

PK 集団の全被験者を対象に、ベピロビルセン及び PegIFN のトラフ濃度（Cτ）及び終末相の消失半減期（t1/2）を推定した。

薬物濃度及び PK パラメータについて、統計解析計画書の記載に従い、一覧、要約及び図を作成した。

安全性解析

有害事象の概要に加え、有害事象の要約を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、及び最も重い重症度別に示した。また、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、及び試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象を示した。

すべての注目すべき有害事象を SOC、PT 及び最も重い重症度別に要約し、注目すべき重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。すべての注目すべき有害事象を一覧に示した。

曝露状況を要約統計量で示した。

臨床検査データ（絶対値及びベースラインからの変化量）を来院及び治療群毎に要約した。また、臨床検査パラメータ（血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ）について、ベースラインの毒性からベースライン後の最大の毒性への推移を、毒性グレード毎に表に示した。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性（Enrolled 集団）

本試験では登録された被験者全例がランダム化され、Enrolled 集団及び ITT 集団はいずれも 108 例であった。試験を完了した被験者の割合は 92%であった。両治療群の合計 9 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、被験者の判断が 5 例、有害事象が 2 例、追跡不能が 1 例、治験責任（分担）医師の判断が 1 例であった。Enrolled 集団の被験者の多くは男性（71%）であり、約半数はアジア人（52%）であった。平均年齢は 45.5 歳であった。被験者の多くは、ベースラインの ALT が基準範囲内であった（87%）。ベースラインの FibroTest スコアを有するすべての被験者で、線維化ステージが F2 以下であった。

有効性主要評価項目及び主な副次評価項目の結果

主要評価項目の解析

有効性の主要評価項目の達成を、レスキュー治療を実施せずに、治療期間終了後 24 週間にわたり HBs 抗原量<LLOQ 及び HBV DNA 量<LLOQ を達成することと定義した。以下の 2 つの定義に基づく方法で主要評価項目を評価した（表 1 及び表 2）。

- Conservative definition：HBs 抗原量≥LLOQ 又は HBV DNA 量≥LLOQ が 1 回でも認められた場合、ウイルス学的失敗とした。
- Modified definition：HBs 抗原量≥LLOQ 又は HBV DNA 量≥LLOQ が連続した 2 回の来院時（規定外来院及び解析対象期間終了後の最初の来院を含む）に認められた場合、ウイルス学的失敗とした。

主要評価項目を達成した被験者は、第 1 治療群で 5 例（9%）、第 2 治療群で 8 例（15%）であった。いずれの治療群でも、ベースラインの HBs 抗原量>1000 IU/mL の被験者と比較して、HBs 抗原量≤1000 IU/mL（3 $\log_{10}$ IU/mL）の被験者で主要評価項目を達成する割合が高かった。また、ベースラインの層別因子及び治療群で調整したベイズ流モデルを用いて SVR

を達成した被験者の割合をモデル化した。このモデルでは、治験薬投与へ影響を及ぼす大規模な有事（COVID-19 感染拡大等）による交絡のため SVR 未達成となった被験者を考慮するために多重代入法を用いた。このモデルに基づく SVR を達成した被験者の割合の点推定値（95%信用区間）は、第 1 治療群で 12%（0%、46%）、第 2 治療群で 15%（0%、56%）であった。

表 1　規定の治療期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合－Conservative definition（ITT 集団）

Result	Arm 1 Bepirovirsen (300 mg + LD) × 24W + PegIFN 180 µg × 24W (N=55)	Arm 2 Bepirovirsen (300 mg + LD) × 12W + PegIFN 180 µg × 24W (N=53)
Overall		
N	55	53
No. (%) of pts with SVR success	5 (9%)	8 (15%)
Point estimate of SVR rate (95% CI)	12% (0%, 46%)	15% (0%, 56%)
Stratum 1: HBsAg ≤3 log IU/mL and negative HBeAg		
N	16	14
No. (%) of pts with SVR success	3 (19%)	7 (50%)
Stratum 2: HBsAg >3 log IU/mL and negative HBeAg		
N	25	25
No. (%) of pts with SVR success	1 (4%)	1 (4%)
Stratum 3: HBsAg ≤3 log IU/mL and positive HBeAg		
N	1	3
No. (%) of pts with SVR success	1 (100%)	0
Stratum 4: HBsAg >3 log IU/mL and positive HBeAg		
N	13	11
No. (%) of pts with SVR success	0	0
Posterior probability P (true SVR rate >30% | data)	0.1824	0.2419
Posterior probability P (true SVR rate >35% | data)	0.1366	0.2133
Posterior probability P (true SVR rate >40% | data)	0.0951	0.1763

CI = Credible Interval; FCS = fully conditional specification; HBeAg = hepatitis B virus e antigen; HBsAg = hepatitis B virus surface antigen; ITT = intent to treat; LD = loading dose; MAR = missing at random; PegIFN = pegylated interferon; pts = participants; SVR = Sustained Virologic Response; W = week; WDE = wide disruptive events.
Notes: Primary endpoint is referred to as SVR.
The point estimate of SVR and its 95% highest posterior density CI were estimated from a Bayesian model that incorporated the analysis stratification factors and treatment arm. The posterior distribution of the SVR rate for each arm was derived using a mixture of the posterior distributions of the SVR rate for each stratum with weight proportional to the sample size of each stratum. For 5 participants affected by WDEs, primary endpoint non-response was set to missing and imputed using estimates from the FCS logistic imputation model with treatment and strata covariates, assuming the data were MAR.

表 2　規定の治療期間終了後 24 週間にわたり SVR を達成した被験者の割合－Modified definition（ITT 集団）

Result	Arm 1 Bepirovirsen (300 mg + LD) × 24W + PegIFN 180 µg × 24W (N=55)	Arm 2 Bepirovirsen (300 mg + LD) × 12W + PegIFN 180 µg × 24W (N=53)
Overall		
N	55	53
No. (%) of pts with SVR success	7 (13%)	8 (15%)
Point estimate of SVR rate (95% CI)	15% (0%, 53%)	15% (0%, 51%)
Stratum 1: HBsAg ≤3 log IU/mL and negative HBeAg		
N	16	14
No. (%) of pts with SVR success	4 (25%)	7 (50%)
Stratum 2: HBsAg >3 log IU/mL and negative HBeAg		
N	25	25
No. (%) of pts with SVR success	1 (4%)	1 (4%)
Stratum 3: HBsAg ≤3 log IU/mL and positive HBeAg		
N	1	3
No. (%) of pts with SVR success	1 (100%)	0
Stratum 4: HBsAg >3 log IU/mL and positive HBeAg		
N	13	11
No. (%) of pts with SVR success	1 (8%)	0
Posterior probability P (true SVR rate >30% | data)	0.2359	0.2302
Posterior probability P (true SVR rate >35% | data)	0.1950	0.1883
Posterior probability P (true SVR rate >40% | data)	0.1508	0.1383

CI = credible interval; FCS = fully conditional specification; HBeAg = hepatitis B virus e antigen; HBsAg = hepatitis B virus surface antigen; ITT = intent to treat; LD = loading dose; MAR = missing at random; PegIFN = pegylated interferon; pts = participants; SVR = Sustained Virologic Response; W = week; WDE = wide disruptive event.
Notes: Primary endpoint is referred to as SVR.
The point estimate of SVR and its 95% highest posterior density CI were estimated from a Bayesian model that incorporated the analysis stratification factors and treatment arm. The posterior distribution of the SVR rate for each arm was derived using a mixture of the posterior distributions of the SVR rate for each stratum with weight proportional to the sample size of each stratum. For 5 participants affected by WDEs, primary endpoint non-response was set to missing and imputed using estimates from the FCS logistic imputation model with treatment and strata covariates, assuming the data were MAR.

副次評価項目の解析

- HBs 抗原：被験者の多く（74 例、69%）が、ベースラインの HBs 抗原量が高値（>1000 IU/mL）の層であった。いずれの治療群でも、HBs 抗原量の平均値はベピロビルセン投与期間中に減少し、早くも Week 4 の時点で HBs 抗原量<LLOQ となった被験者が認められた。ベピロビルセン投与期間中に HBs 抗原量<LLOQ となった被験者の割合は、ベースラインに HBe 抗原陰性であった被験者及び HBs 抗原量が低い（≤1000 IU/mL）層の被験者で高かった。
- HBV DNA：すべての被験者が NA 治療を併用しており、HBV DNA 量<90 IU/mL であることを本試験の選択基準とした。
- レスキュー治療：試験期間中にレスキュー治療として NA 治療を開始した被験者は 5 例であった。このうち 2 例は治療期間中、3 例は後観察期間に開始した。
- HBe 抗原及び HBe 抗体：ベースラインで HBe 抗原陽性であった被験者は 28 例（26%）であった。ベースラインで HBe 抗原陽性又は陰性であった被験者の割合は両治療群で同程度であった。HBe 抗原陽性であった被験者のうち、1 例が主要評価項目を達成した。HBe 抗体の状態（陽性又は陰性）と主要評価項目の達成状況との間に相関関係は認められなかった。
- HBs 抗体：HBs 抗体の状態（陽性又は陰性）と主要評価項目の達成状況との間に相関関係は認められなかった。主要評価項目を達成した第 1 治療群の 5 例中 3 例及び第 2 治療群の 8 例中 5 例が、治療期間終了後の Week 24 に HBs 抗体陽性であった。
- ALT 上昇：ベースラインで ALT>ULN であった被験者は 14 例（13%）であった（第 1 治療群 4 例、第 2 治療群 10 例）。試験期間中、第 1 治療群の 21 例（38%）及び第 2 治療群の 21 例（40%）で ALT≥3×ULN に上昇した。ベピロビルセン投与期間中の ALT 上昇（>3×ULN）の多くは、先に又は同時に認められた HBs 抗原量の低下と関連した。

安全性の結果

有害事象の概要

表 3　有害事象の概要（Safety 集団）

	Arm 1 Bepirovirsen (300 mg + LD) × 24W + PegIFN 180 µg ×24W (N=55)	Arm 2 Bepirovirsen (300 mg + LD) × 12W + PegIFN 180 µg ×24W (N=53)	Total (N=108)
Overall			
Any AE	52 (95%)	52 (98%)	104 (96%)
AEs related to study treatment	52 (95%)	48 (91%)	100 (93%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	2 (4%)	2 (4%)	4 (4%)
AEs leading to dose reduction	22 (40%)	17 (32%)	39 (36%)
AEs leading to dose interruption/delay	27 (49%)	14 (26%)	41 (38%)
Any SAE	6 (11%)	2 (4%)	8 (7%)

	Arm 1 Bepirovirsen (300 mg + LD) × 24W + PegIFN 180 µg ×24W (N=55)	Arm 2 Bepirovirsen (300 mg + LD) × 12W + PegIFN 180 µg ×24W (N=53)	Total (N=108)
SAEs related to study treatment	1 (2%)	0	1 (<1%)
Fatal SAEs	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0
On-Treatment/Bepirovirsen			
Any AE	48 (87%)	42 (79%)	90 (83%)
AEs related to study treatment	47 (85%)	39 (74%)	86 (80%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	1 (2%)	2 (4%)	3 (3%)
AEs leading to dose reduction	3 (5%)	3 (6%)	6 (6%)
AEs leading to dose interruption/delay	20 (36%)	6 (11%)	26 (24%)
Any SAE	4 (7%)	1 (2%)	5 (5%)
SAEs related to study treatment	1 (2%)	0	1 (<1%)
Fatal SAEs	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0
On-Treatment/PegIFN			
Any AE	46 (84%)	43 (81%)	89 (82%)
AEs related to study treatment	46 (84%)	42 (79%)	88 (81%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	1 (2%)	0	1 (<1%)
AEs leading to dose reduction	20 (36%)	16 (30%)	36 (33%)
AEs leading to dose interruption/delay	8 (15%)	8 (15%)	16 (15%)
Any SAE	0	0	0
SAEs related to study treatment	0	0	0
Fatal SAEs	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0
Post-Treatment			
Any AE	31 (56%)	31 (58%)	62 (57%)
AEs related to study treatment [a]	9 (16%)	9 (17%)	18 (17%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	0	0	0
AEs leading to dose reduction	0	0	0
AEs leading to dose interruption/delay	0	1 (2%)	1 (<1%)
Any SAE	2 (4%)	1 (2%)	3 (3%)
SAEs related to study treatment	0	0	0
Fatal SAEs	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0

AE = adverse event; LD = loading dose; PegIFN = pegylated interferon; SAE = serious adverse event; W = week.
Note: Overall Phase/Period includes On-treatment as well as Off-treatment data.
a. In the Post-Treatment Period, AEs related to treatment refers to prior study treatment.

有害事象の発現割合は両治療群で同程度であり、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（表 3）。治療群間で臨床的に懸念される差異は認められなかった。最もよくみられた有害事象は注射部位反応であった。

死亡は認められなかった。Safety 集団全体で、重篤な有害事象が 8 例（7%）に 9 件認められた。第 1 治療群で認められた重篤な有害事象 1 件（薬物性肝障害）は治験薬と関連ありと判断された。治験薬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。

注目すべき有害事象

ベピロビルセンに特有な注目すべき有害事象を、科学的及び医学的な懸念に基づき事前に定義した。これらは 2'-メトキシエチルアンチセンスオリゴヌクレオチドに関連する安全性の懸念に基づくものである。

- ALT 上昇：重篤な肝障害の報告はなかった。全被験者のうち、ALT 上昇に該当する注目すべき有害事象は 38 例（35%）に認められた。発現割合は、第 2 治療群（21%）と比較して第 1 治療群（49%）で高かった。これらの有害事象（PT）の多くは ALT 増加及び AST 増加であった。いずれの治療群でも、ALT 上昇に該当する注目すべき有害事象の発現割合は、ベピロビルセン投与期間（第 1 治療群 29%、第 2 治療群 15%）及び PegIFN 投与期間（第 1 治療群 29%、第 2 治療群 9%）で同程度であった。
- 血小板減少症：臨床的に重要な出血事象の報告はなかった。全被験者のうち、血小板減少症に該当する注目すべき有害事象は 48 例（44%）に認められた。多くみられた血小板減少症に該当する注目すべき有害事象（PT）は血小板減少症及び血小板数減少であった。血小板減少症及び血小板数減少が認められた被験者数は、ベピロビルセン投与期間では少なく、PegIFN 投与期間で多かった。
- 腎損傷：腎損傷（PT）を示す報告はなかった。全被験者のうち、腎損傷に該当する注目すべき有害事象は 17 例（16%）に認められた。発現割合は、第 2 治療群（13%）と比較して第 1 治療群（18%）で高かったが、当該事象が発現した被験者数は少なかった。主な有害事象（PT）は腎クレアチニン・クリアランス減少であった。腎損傷に該当する注目すべき有害事象の発現割合は、PegIFN 投与期間（6%）と比較してベピロビルセン投与期間（15%）で高かった。PegIFN 投与期間での発現割合は低く、両治療群で同程度であった。
- 血管炎症及び補体活性化：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。全被験者のうち、血管炎症及び補体活性化に該当する注目すべき有害事象は 30 例（28%）に認められた。発現割合は、第 2 治療群（21%）と比較して第 1 治療群（35%）で高かった。ベピロビルセン投与期間で多くみられた血管炎症及び補体活性化に該当する有害事象（PT）は補体成分 C4 減少、補体成分 C3 減少及びそう痒症であった。PegIFN 投与期間には、補体成分 C4 減少及び補体成分 C3 減少が認められた被験者は非常に少なく、最も多くみられた有害事象（PT）は発疹であった。PegIFN 投与期間での発疹の発現割合は 3%と低く、ベピロビルセン投与期間での発現割合と同程度であった。

薬物動態の結果

ベピロビルセンの薬物動態

ベピロビルセンを週 1 回投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）した時、Cτ の平均値はいずれの週でも同程度であり、Week 2 より前に速やかに定常状態に達したことが示唆された。各来院時点の Cτ の平均値の範囲は、ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与した第 1 治療群では 0.011～0.025 μg/mL であり、300 mg を週 1 回 12 週間投与した第 2 治療群では 0.012～0.027 μg/mL であった。

ベピロビルセンを皮下投与した時の t1/2 の中央値は、ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与した第 1 治療群では 20.5 日であり、300 mg を週 1 回 12 週間投与した第 2 治療群では 20.8 日であった。

ペグインターフェロンの薬物動態

PegIFN 180 μg を週 1 回投与した時の、各週の Cτ の平均値の範囲は 4.56～12.8 ng/mL であった。t1/2 の中央値は第 1 治療群で 5.83 日、第 2 治療群で 6.01 日であった。

結論

有効性

- 主要評価項目を達成した被験者の割合は 9%～15%であった。
- 主要評価項目を達成した全被験者でベースラインの HBs 抗原量≤3000 IU/mL であり、その多くが HBs 抗原量≤1000 IU/mL であった。
- 治療期間終了時に主要評価項目を達成した被験者のうち、第 1 治療群の 58%に後観察期間で再発が認められた。第 2 治療群で再発が認められた被験者はいなかった。
- 大規模な有事（COVID-19 感染拡大等）による影響が認められた被験者は第 1 治療群で 9 例であり、第 2 治療群にはいなかった。有効性の主要評価項目に及ぼす影響は不明である。
- 第 2 治療群のみで評価したウイルス学的効果の持続性については、主要評価項目を達成した被験者のうち 1 例を除く全被験者で後観察期間（12 週間）にわたりウイルス学的効果が持続した。
- 主要評価項目を達成した被験者の割合は、両治療群（ベピロビルセン 24 週間投与又は 12 週間投与）で同程度であった。

安全性

- ベピロビルセンを 12 又は 24 週間投与後に PegIFN を 24 週間投与した時の安全性プロファイルは、ベピロビルセンの投与期間に関わらず同様であった。
- 治験薬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。
- 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。血小板減少に関連する臨床的に重要な出血リスクは認められなかった。
- 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。
- ベピロビルセンに関する新たな安全性の懸念は認められなかった。

薬物動態

- ベピロビルセンを週 1 回投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）した時、Week 2 より前に速やかに定常状態に達した。
- ベピロビルセンの t1/2 の中央値の範囲は 20.5～20.8 日であった。

全体的な結論

- 安定した 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 12 又は 24 週間投与した後、PegIFN を投与する Sequential 療法によって、治療期間終了後 24 週間にわたり HBs 抗原量<LLOQ 及び HBV DNA 量<LLOQ が持続された。ベースラインの HBs 抗原量が低い（≤3000 IU/mL）被験者では、より大きな効果が認められた。PegIFN 投与によって、ベピロビルセン治療終了後の再発リスクが低減した。治療期間終了後 24 週間以降も効果は持続した。
- 主要評価項目を達成した被験者の割合は、両治療群（ベピロビルセン 24 週間投与又は 12 週間投与）で同程度であった。
- ベピロビルセンを 12 又は 24 週間投与後に PegIFN を 24 週間投与した時の安全性プロファイルは、ベピロビルセンの投与期間に関わらず同様であり、新たな又は累積的な安全性の懸念は認められなかった。

報告書の日付

2023 年 6 月 28 日

206882 試験（B-Sure 試験）

治験の標題

A prospective, multi-centre study (B-Sure) to evaluate long-term durability of treatment response in chronic hepatitis B participants with and without nucleos(t)ide therapy who have participated in a previous bepirovirsen treatment study

実施医療機関

多施設共同試験（25 ヵ国 110 施設）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日：2021 年 12 月 14 日
- 本文書で示す中間解析データのデータカットオフ日：2025 年 9 月 23 日
- データベースロック日：2025 年 10 月 21 日

開発のフェーズ

第 2b 相試験

目的

本試験の目的及び評価項目を表 1 に示す。

表 1　目的及び評価項目

目的	評価項目	要約尺度
主要		
有効性：親試験で完全奏効を達成した核酸アナログ（NA）治療を受けていない被験者を対象に、機能的治癒（FC）[1]の長期持続性を記述する。	対象集団：209668 試験（B-Clear 試験）の NA 治療を受けていない被験者 評価指標：FC を達成してから、B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原若しくは B 型肝炎ウイルス（HBV）デオキシリボ核酸（DNA）の陽転が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（1.1a）	• FC 消失がなかった（すなわち FC を維持した）被験者の割合及びその 95%信頼区間（CI）。親試験で FC を達成した時点から約 6 ヵ月毎に、Kaplan-Meier 曲線から推定した。 • FC 消失があった被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI（例：FC を達成した被験者のうち、10%が FC 消失に至るまでの時間）
有効性：親試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者を対象に、本試験での NA 治療中止後の FC の長期持続性を記述する。	対象集団：B-Clear 試験、209348 試験（B-Together 試験）、212602 試験（B-Fine 試験）、202009 試験及び 219288 試験（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験）、並びに 217023 試験（TH HBV ASO-001 試験）の NA 治療を受けている被験者 評価指標：NA 治療中止後 24 週に FC を達成してから、HBs 抗原若しくは HBV DNA の陽転が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（1.2a）	• FC 消失がなかった（すなわち FC を維持した）被験者の割合及びその 95% CI。FC を達成した時点から約 6 ヵ月毎に、Kaplan-Meier 曲線から推定した。 • FC 消失があった被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI（例：FC を達成した被験者のうち、10%が FC 消失に至るまでの時間）
有効性：親試験で NA 治療を中止し、FC（遅延 FC を含む）を達成した被験者を対象に、FC の長期持続性を記述する。	対象集団：B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で NA 治療を中止した被験者 評価指標：親試験で FC（遅延 FC を含む）を達成してから、HBs 抗原又は HBV DNA の陽転が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（1.3a）	• FC 消失がなかった（すなわち FC を維持した）被験者の割合及びその 95% CI。FC を達成した時点から約 6 ヵ月毎に、Kaplan-Meier 曲線から推定した。 • FC 消失があった被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI

目的	評価項目	要約尺度
		（例：FC を達成した被験者のうち、10%が FC 消失に至るまでの時間）
副次		
有効性：親試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者を対象に、NA 治療中止後の疾患状態の変化を、HBs 抗原の陽転までの時間、ウイルス学的再発までの時間、臨床的再発までの時間、及びレスキュー治療を最初に実施するまでの時間を用いて記述する。	対象集団：B-Clear 試験、B-Together 試験、B-Fine 試験及び TH HBV ASO-001 試験、並びに B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の NA 治療を受けている被験者 評価指標： • NA 治療中止から HBs 抗原の陽転が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.1a） • NA 治療中止からウイルス学的再発が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.1b） • NA 治療中止から臨床的再発が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.1c） • NA 治療中止からレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.1d）	• イベントが認められた被験者の割合及びその 95% CI。NA 治療を中止した時点から約 6 ヵ月毎に、Kaplan-Meier 曲線から推定した。 • イベントが認められた被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI
有効性：親試験で NA 治療を中止した被験者を対象に、NA 治療中止後の疾患状態の変化を、HBs 抗原の陽転までの時間、ウイルス学的再発までの時間、臨床的再発までの時間及びレスキュー治療を最初に実施するまでの時間を用いて記述する。	対象集団：B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で NA 治療を中止した被験者 評価指標： • NA 治療中止から HBs 抗原の陽転が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.2a） • NA 治療中止からウイルス学的再発が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.2b） • NA 治療中止から臨床的再発が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.2c）	• イベントが認められた被験者の割合及びその 95% CI。NA 治療を中止した時点から約 6 ヵ月毎に、Kaplan-Meier 曲線から推定した。 • イベントが認められた被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI

目的	評価項目	要約尺度
	• NA 治療中止からレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.2d）	
有効性：治療効果が認められ NA 治療を継続している被験者を対象に、治療効果の長期持続性を、治療効果消失までの時間を用いて記述する。	対象集団：B-Clear 試験、B-Together 試験及び B-Fine 試験の NA 治療を受けている被験者 評価指標： • 親試験で完全奏効を達成してから、HBs 抗原又は HBV DNA の陽転が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.3a） 対象集団：B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の NA 治療を受けている被験者、並びに TH HBV ASO-001 試験の NA 治療を受けている被験者 評価指標： • HBs 抗原不検出かつ HBV DNA 量<定量下限（LLOQ）を達成してから、HBs 抗原又は HBV DNA の陽転が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.3b）	• 治療効果消失がなかった（すなわち治療効果を維持した）被験者の割合及びその 95% CI。約 6 ヵ月毎に、Kaplan-Meier 曲線から推定した。 • 治療効果消失があった被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI
有効性： • 親試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けていない被験者を対象に、本試験での遅延 FC 達成を記述する。 • 遅延 FC を達成した被験者を対象に、FC 消失までの時間を記述する。	対象集団：B-Clear 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けていない被験者 評価指標： • 親試験での治療終了から遅延 FC を達成するまでの時間（2.4a） • 遅延 FC を達成した被験者：遅延 FC 達成から FC 消失までの時間（2.4b）	• 親試験での治療終了後、約 6 ヵ月毎の遅延 FC を達成した被験者の割合 • Kaplan-Meier 曲線、並びに FC 消失があった被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI
有効性： • 親試験で NA 治療を中止したが FC を達成しなかった被験者を対象に、本試験での遅延 FC 達成を記述する。	対象集団：B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で部分奏効を達成した、NA 治療を中止した被験者 評価指標： • NA 治療中止から遅延 FC を達成するまでの時間（2.5a）	• 約 6 ヵ月毎の遅延 FC を達成した被験者の割合 • Kaplan-Meier 曲線、並びに FC 消失があった被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI

目的	評価項目	要約尺度
• 遅延 FC を達成した被験者を対象に、FC 消失までの時間を記述する。	• 遅延 FC を達成した被験者：遅延 FC 達成から消失までの時間（2.5b）	
有効性： • 親試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者のうち、本試験で NA 治療を中止した被験者を対象に遅延 FC 達成を記述する。 • 遅延 FC を達成した被験者を対象に、FC 消失までの時間を記述する。	対象集団：B-Clear 試験、B-Together 試験、B-Fine 試験、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、並びに TH HBV ASO-001 試験の NA 治療を受けている被験者 評価指標： • 本試験での NA 治療中止から、本試験で遅延 FC を達成するまでの時間（2.6a） • 本試験で遅延 FC を達成した被験者：遅延 FC 達成から遅延 FC 消失までの時間（2.6b）	• NA 治療中止後、約 6 ヵ月毎の遅延 FC を達成した被験者の割合 • Kaplan-Meier 曲線、並びに FC 消失があった被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI
有効性： • 親試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者のうち、本試験で NA 治療を中止しなかった被験者を対象に遅延完全奏効の達成を記述する。 • 遅延完全奏効を達成した被験者を対象に、遅延完全奏効の消失までの時間を記述する。	対象集団：B-Clear 試験、B-Together 試験、B-Fine 試験及び TH HBV ASO-001 試験、並びに B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の NA 治療を受けている被験者 評価指標： • 親試験での治療終了から遅延完全奏効を達成するまでの時間（2.7a） • 遅延完全奏効を達成した被験者：遅延完全奏効達成から消失までの時間（2.7b）	• 親試験での治療終了後約 9 ヵ月の時点及びその後約 6 ヵ月毎の遅延完全奏効を達成した被験者の割合 • Kaplan-Meier 曲線、並びに遅延完全奏効の消失があった被験者の割合が規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI
有効性：親試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者のうち、本試験で NA 治療を中止した被験者を対象に、NA 治療中止後の疾患状態の変化を HBs 抗原消失までの時間、ウイルス学的再発までの時間、臨床的再発までの時間及びレスキュー治療を最初に実施するまでの時間を用いて記述する。	対象集団：B-Clear 試験、B-Together 試験、B-Fine 試験、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験、並びに TH HBV ASO-001 試験の NA 治療を受けている被験者 評価指標： • NA 治療中止からレスキュー治療を実施せずに HBs 抗原消失を達成するまでの時間（2.8a）	• イベントが認められた被験者の割合及びその 95% CI。NA 治療中止時点から約 6 ヵ月毎に、Kaplan-Meier 曲線から推定した。 • イベントが認められた被験者の割合が、規定の割合に達するまでの時間及びその 95% CI

目的	評価項目	要約尺度
	• NA 治療中止からウイルス学的再発が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.8b） • NA 治療中止から臨床的再発が最初に認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.8c） • NA 治療中止からレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.8d）	
ウイルス学：HBs 抗体の発現、B 型肝炎ウイルス e（HBe）抗体の発現、並びに HBs 抗原量、HBV DNA 量、HBe 抗原量、B 型肝炎コア関連（HBcr）抗原量及び HBV リボ核酸（RNA）量のベースラインからの経時的変化を用いて、長期のウイルス学的プロファイルを評価する。	対象集団：すべての親試験から移行した被験者 評価指標： • HBs 抗体（HBs 抗原に対する抗体）の発現（2.9a） • HBe 抗体（HBe 抗原に対する抗体）の発現（2.9b） • 各規定来院時の HBs 抗原量、HBV DNA 量、HBe 抗原量、HBcr 抗原量及び HBV RNA 量の実測値並びにベースライン（親試験の試験終了来院）からの変化量（2.9c）	• カテゴリー変数の評価項目：被験者の割合 • 連続変数の評価項目：平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値（該当する場合）
ウイルス学：ウイルス学的失敗が認められた被験者を対象に、B 型肝炎ゲノムのベピロビルセン結合部位内及びその他の部位での変異の出現を評価する。	対象集団：すべての親試験から移行した被験者 評価指標：親試験でのベピロビルセン投与前及びウイルス学的ブレイクスルー時点での変異の出現（2.10a）	データを一覧で示し、必要に応じて被験者の割合を示した。

1. FC の定義は、レスキュー治療を実施せずに HBs 抗原不検出及び HBV DNA 量<LLOQ がベピロビルセン投与終了後 36 週間以上、及びすべての治療（ベピロビルセン投与、治験薬の Sequential 療法及び NA 治療）終了後 24 週間持続することとした。

Estimand

本試験では、共通要素を有する主要な Estimand を用いて主要目的を評価した（表 2）。親試験、並びに NA 治療を受けている被験者、NA 治療を受けていない被験者及び NA 治療を中止した被験者毎に対象集団を規定した。NA 治療の状況は親試験終了時の状況とした。

表 2　主要な Estimand

目的	対象集団[1]	中間事象／ストラテジー	対象集団の要約尺度
FC 及び完全奏効を達成した NA 治療を受けていない被験者を対象に、FC の長期持続性を記述する（1.1a）。	親試験で完全奏効を達成した、NA 治療を受けていない HBV 持続感染を有する被験者。可能な場合、本試験の適格性基準を満たさなかった、又は適格性基準を満たしたが本試験に組み入れなかった、完全奏効を達成した被験者を含めることとした。	レスキュー治療の実施を評価指標の定義に含めた（複合ストラテジー）。 試験中止／追跡不能は、理由を問わず、それらが発生しなかったと仮定して取り扱った（仮想ストラテジー）。	FC 消失がなかった被験者の割合、及び FC 達成から FC 消失までの時間
完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者を対象に、本試験での NA 治療中止後の FC の長期持続性を記述する（1.2a）。	各親試験で完全奏効を達成した、NA 治療を受けている HBV 持続感染を有する被験者のうち、本試験の治験実施計画書に従い NA 治療を中止した被験者	レスキュー治療の実施を評価指標の定義に含めた（複合ストラテジー）。 試験中止／追跡不能は、理由を問わず、それらが発生しなかったと仮定して取り扱った（仮想ストラテジー）。	FC 消失がなかった被験者の割合、及び FC 達成から NA 治療中止後の FC 消失までの時間
親試験で FC（遅延 FC を含む）を達成し、NA 治療を中止した被験者を対象に、FC の長期持続性を記述する（1.3a）。	各親試験で FC を達成した、NA 治療を受けている HBV 持続感染を有する被験者	レスキュー治療の実施を評価指標の定義に含めた（複合ストラテジー）。 試験中止／追跡不能は、理由を問わず、それらが発生しなかったと仮定して取り扱った（仮想ストラテジー）。	FC 消失がなかった被験者の割合、及び FC 達成から FC 消失までの時間

1. 各評価項目の解析は親試験毎に個別に実施し、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験は併合して取り扱った。

統計手法

本試験には比較対照群がないため、統計学的比較又は仮説検定を実施しなかった。主要評価項目、副次評価項目、探索的評価項目及び安全性評価項目の要約統計量を示した。

主要評価項目については定期的な規定来院で追跡調査したため、陽転が生じた正確な時点、又はレスキュー治療を最初に実施した正確な時点は不明であった。規定の評価時点で治療効果を維持した被験者の割合を Kaplan-Meier 法（イベントが認められた時点をその発現時点と仮定）を用いて推定した。データの図示には、Kaplan-Meier 曲線を用いた。

親試験の盲検性を維持するため、本試験への組入れの適格性は、親試験の試験終了来院時点での奏効状況に基づき判定した。親試験の試験デザイン上、一部の被験者では、親試験の主要評価時点で完全奏効又は部分奏効を達成しても、その奏効が親試験の試験終了来院時点まで維持されない可能性があった。親試験の試験終了来院時点で完全奏効又は部分奏効の基準を満たさない被験者（奏効を達成しなかった被験者）は、本試験への組入れに不適格とした。試験終了時点の部分奏効（本試験への移行基準）の定義は、親試験の開発のフェーズによって異なり、第 2 相試験からの移行では HBs 抗原量<100 IU/mL、第 3 相試験からの移行では HBs 抗原量<1 IU/mL であった。

親試験での治療期間及び追跡調査期間の長さが異なるため、同じ親試験内であっても被験者の合計追跡調査期間にはばらつきがあった。

本試験は長期追跡調査試験であるため、被験者数を統計学的に算出しなかった。ベピロビルセンの安全性データベースから、24 週間の治療期間にランダム化された被験者数は、第 2 相及び第 3 相試験で約 1500 例と推定された。親試験で完全奏効又は部分奏効を達成する被験者の割合を 20%～30%と仮定すると、本試験には試験終了までに約 300～450 例が組み入れられると予測された。

探索的評価項目は、本中間解析の対象としなかった。

治験方法

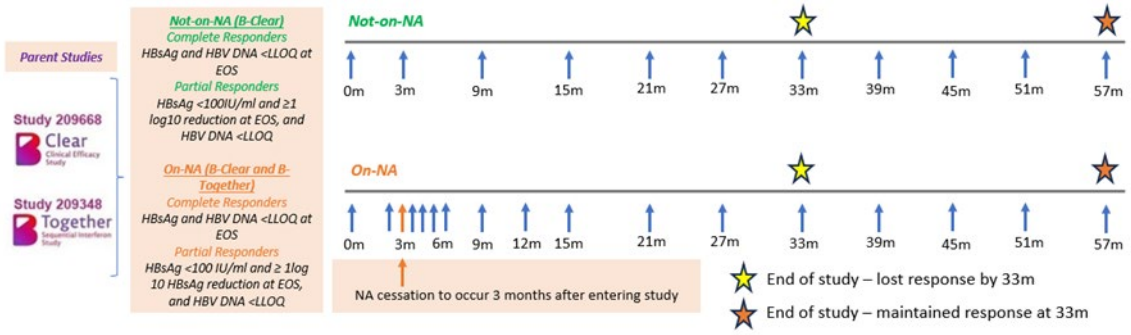
本試験は、先行試験でベピロビルセン投与後に完全奏効又は部分奏効を達成した被験者を対象に、FC の持続性を治療効果消失までの時間で評価する、第 2b 相、国際共同、多施設共同、長期追跡調査試験であった。被験者の追跡調査期間は最大 57 ヵ月間であった。本試験での合計追跡調査期間は、親試験の追跡調査期間及び本試験の 33 ヵ月時点で治療効果が維持されていたかによっても異なった。

本試験ではベピロビルセンを追加投与しなかった。本試験には、親試験で NA 治療を受けている、NA 治療を受けていない、又は NA 治療を中止した被験者のいずれかを組み入れた。肝硬変所見の病歴又は合併がなく、組入れ時に安定した NA 治療を受けている被験者が、治験実施計画書で規定した NA 治療中止基準に合致した場合、本試験の開始から 3 ヵ月後に NA 治療を中止することとした。

本試験ではランダム化及び盲検化を計画しなかった。本試験に被験者が組み入れられた親試験では、盲検化のレベルが試験毎に異なっていた。親試験の盲検は、各親試験の盲検解除計画に従って解除した。本試験ではデータモニタリング委員会等の委員会を設置しなかった。

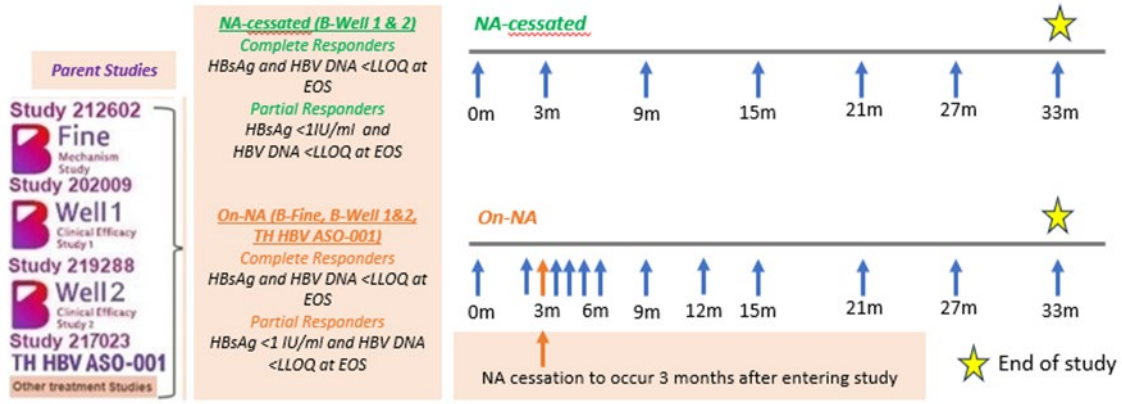
親試験が B-Clear 試験又は B-Together 試験であった場合の試験デザインを図 1 に、B-Fine 試験、B-Well 1 試験若しくは B-Well 2 試験又は TH HBV ASO-001 試験であった場合の試験デザインを図 2 に示す。

図 1　親試験が B-Clear 試験又は B-Together 試験であった場合の試験デザイン



EOS = end of study; HBsAg = hepatitis B surface antigen; Not-on-NA = Not-on-nucleos(t)ide analogue; On-NA = On-nucleos(t)ide analogue.

図 2　親試験が B-Fine 試験、B-Well 1 試験若しくは B-Well 2 試験又は TH HBV ASO-001 試験であった場合の試験デザイン



EOS = end of study; HBsAg = hepatitis B surface antigen; Not-on-NA = Not-on-nucleos(t)ide analogue; On-NA = On-nucleos(t)ide analogue.
Note: Participants enrolled into this study from 217023 (TH HBV ASO-001) are not included within this interim Clinical Study Report. The inclusion criteria for B-Fine partial responders was HBsAg <100 IU/ml.

被験者数

本試験には、親試験で奏効が認められ、かつ本試験の組入れ基準を満たすと予測される被験者数に基づき、約 300～450 例を組み入れる計画とした。最大被験者数を設定しなかったため、奏効率が予測よりも高い場合、本試験の被験者数は計画と比較して多くなる可能性があった。

NA 治療を受けている集団の概要［Full Analysis Set（FAS）］を表 3 に、NA 治療を受けていない集団又は NA 治療を中止した集団の概要（FAS）を表 4 に示す。

NA 治療を受けている集団の 99 例をスクリーニングし、このうち 93 例を試験に組み入れた（Enrolled On-NA 集団）。親試験別の内訳は、B-Clear 試験が 44 例、B-Together 試験が 23 例、B-Well 試験が 25 例、B-Fine 試験が 1 例であった。データカットオフ時点で試験を完了した被験者は 29 例（31%）であった。試験を中止した被験者は、親試験が B-Clear 試験の被験者が 2 例（5%）、B-Together 試験の被験者が 5 例（22%）であった。NA 治療を受けていない集団の 20 例、NA 治療を中止した集団の 116 例をスクリーニングし、このうちそれぞれ 17 例（Enrolled Not-on-NA 集団）及び 115 例（NA-cessated 集団）を試験に組み入れた。データカットオフ時点で試験を完了した Enrolled Not-on-NA 集団の被験者は 6 例（35%）であった。すべての NA 治療を受けていない被験者の親試験は B-Clear 試験であり、すべての NA 治療を中止した被験者の親試験は B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験であった。NA 治療を中止した被験者は、本試験への組入れ前に、親試験である B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で NA 治療を中止した。

表 3　NA 治療を受けている集団の概要（FAS）

Population, n (%)	B-Clear (N=56)	B-Together (N=24)	B-Well (N=68)	B-Fine (N=2)	Total (N=150)
Full analysis set	56 (100)	24 (100)	68 (100)	2 (100)	150 (100)
Enrolled	44 (79)	23 (96)	25 (37)	1 (50)	93 (62)
Parent study data population	12 (21)	1 (4)	43 (63)	1 (50)	57 (38)

表 4　NA 治療を受けていない集団及び NA 治療を中止した集団の概要（FAS）

Population, n (%)	B-Clear Not-on-NA (N=22)	B-Well NA-cessated (N=154)
Full analysis set	22 (100)	154 (100)
Enrolled	17 (77)	115 (75)
Parent study data population	5 (23)	39 (25)

Not-on-NA = Not-on-nucleos(t)ide analogue.

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

以下に該当する患者を本試験の組入れ対象とした。

一般的な選択基準（すべての親試験から移行した被験者に適用）：

- 本試験への組入れ時に安定した NA 治療を受けている場合、NA 治療中止スケジュールに従って NA 治療を中止する意思があり、中止可能である患者
- 同意説明文書への署名が得られた患者

親試験が B-Clear 試験、B-Together 試験及び B-Fine 試験である被験者：

過去にベピロビルセンを 1 回以上投与された、以下のいずれかに該当する患者：

- 親試験で完全奏効を達成し、かつレスキュー治療を実施せずに親試験の試験終了来院時点まで 24 週間にわたって奏効を維持した（親試験のベピロビルセンへの完全奏効と定義）、又は
- レスキュー治療を実施せずに、実際の治療レジメン終了後 24 週間にわたって HBs 抗原量が親試験のベースラインから≥1.0 $\log_{10}$ IU/mL 低下し、HBs 抗原量<100 IU/mL かつ HBV DNA 量<LLOQ が認められ、これらを親試験の試験終了来院時点まで維持した（親試験のベピロビルセンへの部分奏効と定義）

上記のいずれの基準も「blip」を許容した。HBs 抗原の「blip」の定義は、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した。HBV DNA の「blip」の定義は、HBV DNA 量≥LLOQ となるが、その前後は HBV DNA 量<LLOQ 又は標的不検出の状態とした。

親試験が B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の被験者（米国を除くすべての国）：

過去にベピロビルセン（又は該当する場合はプラセボ）を 1 回以上投与された、以下のいずれかに該当する患者：

- 親試験の Week 48 で NA 治療を中止し、レスキュー治療を実施せずに、親試験の試験終了来院（Week 96）時点で HBs 抗原量<1 IU/mL かつ HBV DNA 量<LLOQ を達成した、又は
- 親試験の Week 48 で NA 治療中止基準に該当したが NA 治療を中止せず、親試験の試験終了来院（Week 72）時点で HBs 抗原量<1 IU/mL かつ HBV DNA 量<LLOQ を維持した、又は
- 親試験で NA 治療中止基準に該当しなかったが、親試験の試験終了来院（Week 72）時点で HBs 抗原量<1 IU/mL かつ HBV DNA 量<LLOQ を達成した

親試験が B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の被験者（米国のみ）：

過去にベピロビルセン（又は該当する場合はプラセボ）を 1 回以上投与された、以下のいずれかに該当する患者：

- 親試験の Week 48 で NA 治療を中止し、レスキュー治療を実施せずに、親試験の試験終了来院（Week 96）時点で HBs 抗原不検出かつ HBV DNA 量<LLOQ を達成した、又は
- 親試験の Week 48 で NA 治療中止基準に該当したが NA 治療を中止せず、親試験の試験終了来院（Week 72）時点で HBs 抗原不検出かつ HBV DNA 量<LLOQ を維持した、又は
- 親試験で NA 治療中止基準に該当しなかったが、親試験の試験終了来院（Week 72）時点で HBs 抗原不検出かつ HBV DNA 量<LLOQ を達成した

上記のいずれの基準も「blip」を許容した。なお、親試験が B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の場合、ベピロビルセンへの完全奏効は親試験の試験終了来院時点で HBs 抗原不検出かつ HBV DNA 量<LLOQ（「blip」を許容）を達成することと定義し、部分奏効は親試験の試

験終了来院時点（NA 治療の中止状況によって Week 72 又は Week 96 のいずれか）で HBs 抗原量<1 IU/mL かつ HBV DNA 量<LLOQ を達成することと定義した。

主な除外基準

以下が認められる患者を本試験から除外した。

- ベピロビルセンの投与終了後に HBV 治療を研究するための他の介入的臨床試験に参加していた若しくは参加中である、又は
- 治験責任（分担）医師又はメディカルモニターが本試験への参加を禁忌と判断する状態

試験介入、用量及び投与経路

本試験では治験薬を投与しなかった。適格性基準を満たし、NA 治療を受けている肝硬変の所見がない被験者が Visit 3 で NA 治療を中止した場合、本試験での介入とみなした。

試験参加期間

本試験での各被験者の試験参加期間は、親試験が B-Clear 試験及び B-Together 試験の場合は最大 5 年間、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験並びに B-Fine 試験の場合は最大 3 年間であった。本試験の総期間は 8 年間であった。

人口統計学的及びベースラインの特性

NA 治療を受けている集団は、主に男性（74%）及びヒスパニック／ラテン民族ではない被験者で構成された。NA 治療を受けている集団で多く認められた人種は、アジア人及び白人であった。被験者の多くは 19～64 歳の年齢群（82%）に含まれた。被験者の年齢の中央値（範囲）は 53.0 歳（27～79 歳）であった。

NA 治療を受けている被験者のうち、データカットオフ時点で治験実施計画書に従って NA 治療を中止した被験者の割合は 70%であった。治験実施計画書の規定する Visit 3 での NA 治療中止基準に該当しなかった被験者の割合は 17%であった。個人的理由のため NA 治療中止来院前に試験を中止した被験者は、B-Clear 試験から移行した 1 例、B-Together 試験から移行した 3 例であった。NA 治療中止来院に達しなかった被験者の割合は 9%であり、いずれも B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験から移行した被験者であった。

完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験に組み入れられた被験者のうち、NA 治療中止来院に達して治療を中止した被験者は B-Clear 試験から移行した 14 例中 10 例、B-Together 試験から移行した 13 例中 12 例、並びに B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験から移行した 6 例中 6 例であった。部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者のうち、NA 治療中止来院に達して治療を中止した被験者は、B-Clear 試験から移行した 26 例中 22 例、B-Together 試験から移行した 8 例中 3 例、並びに B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験から移行した 18 例中 8 例であった。

NA 治療を受けていない集団及び NA 治療を中止した集団は、主に男性（それぞれ 65%及び 71%）、ヒスパニック／ラテン民族ではない被験者（それぞれ 100%及び 97%）及びアジ

ア人（それぞれ 47%及び 76%）で構成された。被験者の多くは 19～64 歳の年齢群に含まれた。年齢の中央値は、NA 治療を受けていない集団、及び NA 治療を中止した集団のいずれも 48.0 歳であった。

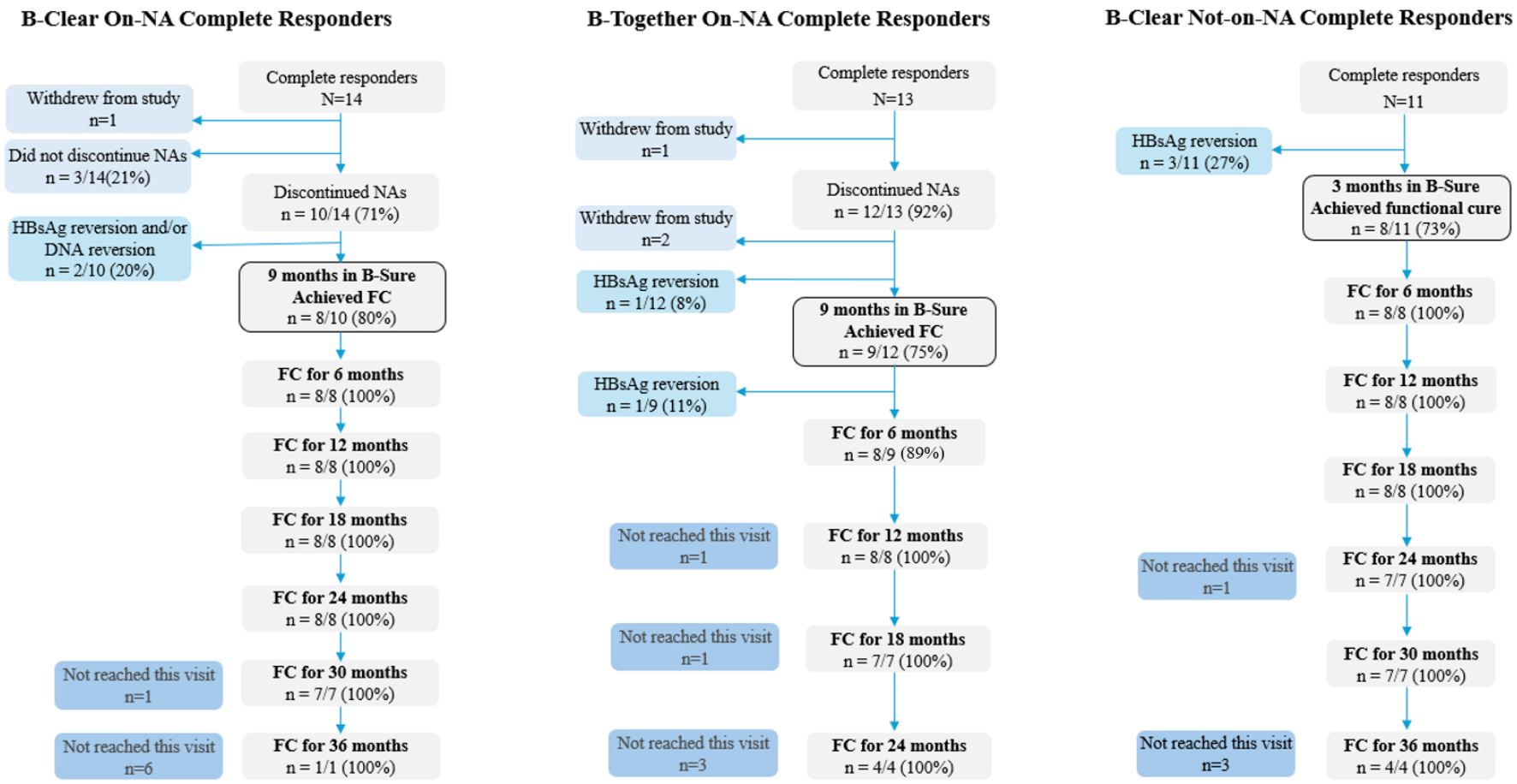
有効性の結果

本試験での FC 消失は、HBs 抗原又は HBV DNA の最初の陽転化、又はレスキュー治療の最初の実施と定義された。

有効性主要評価項目

有効性主要評価項目（B-Clear 試験で NA 治療を受けている被験者及び受けていない被験者、並びに B-Together 試験で NA 治療を受けている被験者での FC の長期持続性）の結果の概要（フローチャート）を図 3 に示す。

図 3　有効性主要評価項目の結果の概要



HBsAg = hepatitis B surface antigen; Not-on-NA = Not-on-nucleos(t)ide analogue; On-NA = On-nucleos(t)ide analogue.

完全奏効を達成したNA治療を受けている被験者が、本試験でNA治療を中止した後のFCの長期持続性（本試験でのFC達成からFC消失までの時間）（1.2a）

- B-Clear試験で完全奏効を達成したNA治療を受けている被験者で、本試験でFCを達成した8例のうち、FC消失があった被験者はいなかった。FCを達成した被験者のうち、36ヵ月時点でFCを維持した被験者の割合の推定値は100%であった（表 5）。
- B-Together試験で完全奏効を達成したNA治療を受けている被験者で、本試験でFCを達成した9例のうち、FC消失があった被験者は1例であった。本被験者にはFC達成から12ヵ月後までにHBs抗原の陽転が認められた。FCを達成した被験者のうち、24ヵ月時点でFCを維持した被験者の割合のKaplan-Meier推定値は89%（95% CI：71%～100%）であった。本試験でFCを達成した被験者のうち、10%がFC消失に至るまでの時間の推定値は6.4ヵ月［95% CI：6.4～推定不能（NE）］であった。

表 5　完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者が本試験で FC を達成してから消失に至るまでの時間の概要（Enrolled On-NA 集団）

	B-Clear (N=44)	B-Together (N=23)	B-Well (N=25)	B-Fine (N=1)	Total (N=93)
Number of participants, n (%)					
n	8	9	0	0	17
Endpoint (loss of FC)	0	1 (11)	0	0	1 (6)
Censored	8 (100)	8 (89)	0	0	16 (94)
Censored, follow-up ended	0	0	0	0	0
Censored, follow-up ongoing	8 (100)	8 (89)	0	0	16 (94)
Event summary, n (%)					
HBsAg reversion	0	1 (11)	0	0	1 (6)
Confirmed reversion	0	1 (11)	0	0	1 (6)
Unconfirmed reversion	0	0	0	0	0
HBV DNA reversion	0	0	0	0	0
Confirmed reversion	0	0	0	0	0
Unconfirmed reversion	0	0	0	0	0
HBsAg and HBV DNA reversion					
Both confirmed	0	0	0	0	0
HBsAg confirmed, HBV DNA unconfirmed	0	0	0	0	0
HBsAg unconfirmed, HBV DNA confirmed	0	0	0	0	0
Both unconfirmed	0	0	0	0	0
First use of rescue medication	0	0	0	0	0
Estimates (95% CI) for the percent of participants[1]					
Maintaining FC 3 months after achieving FC	100 (100, 100)	100 (100, 100)	NE	NE	
Maintaining FC 6 months after achieving FC	100 (100, 100)	100 (100, 100)	NE	NE	
Maintaining FC 12 months after achieving FC	100 (100, 100)	89 (71, 100)	NE	NE	
Maintaining FC 18 months after achieving FC	100 (100, 100)	89 (71, 100)	NE	NE	
Maintaining FC 24 months after achieving FC	100 (100, 100)	89 (71, 100)	NE	NE	
Maintaining FC 30 months after achieving FC	100 (100, 100)	NE	NE	NE	
Maintaining FC 36 months after achieving FC	100 (100, 100)	NE	NE	NE	
Maintaining FC 42 months after achieving FC	NE	NE	NE	NE	
Estimates (95% CI) for[1]					
Time until 10% of participants have lost FC (months)	NE	6.4 (6.4, NE)	NE	NE	
Time until 20% of participants have lost FC (months)	NE	NE	NE	NE	

HBsAg = hepatitis B surface antigen.
1. Estimated using the Kaplan-Meier method.
Note: n represents the number of complete responders who achieved FC in B-Sure. For each %, the denominator is the corresponding n. NE = Not Estimable. Participants are considered "censored" if information on time to event is not available due to loss of follow-up or non-occurrence of the event during the follow-up period. Time points are derived from the date of achieving FC. HBsAg reversion: "Confirmed" when HBsAg detected for 2 consecutive visits.

"Unconfirmed" when HBsAg detected at only 1 visit and no data is available for further visits. HBV DNA reversion: "Confirmed" when HBV DNA≥LLOQ for 2 consecutive visits. "Unconfirmed" when HBV DNA≥LLOQ at only 1 visit and no data is available for further visits.

完全奏効を達成した NA 治療を受けていない被験者での FC の長期持続性（本試験での FC 達成から FC 消失までの時間）（1.1a）

B-Clear 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けていない被験者で、本試験の Visit 3 で FC を達成した 8 例のうち、FC 消失があった被験者はいなかった（表 6）。FC を達成した被験者のうち、36 ヵ月時点で FC を維持した被験者の割合は 100%であった。

表 6　完全奏効を達成した NA 治療を受けていない被験者が本試験で FC を達成してから消失に至るまでの時間の概要（Enrolled Not-on-NA 集団）

	B-Clear (Not-On-NA) (N=17)
Number of participants, n (%)	
n	8
Endpoint (loss of FC)	0
Censored	8 (100)
Censored, follow-up ended	0
Censored, follow-up ongoing	8 (100)
Event summary, n (%)	
HBsAg reversion	0
Confirmed reversion	0
Unconfirmed reversion	0
HBV DNA reversion	0
Confirmed reversion	0
Unconfirmed reversion	0
HBsAg and HBV DNA reversion	
Both confirmed	0
HBsAg confirmed, HBV DNA unconfirmed	0
HBsAg unconfirmed, HBV DNA confirmed	0
Both unconfirmed	0
First use of rescue medication	0
Estimates (95% CI) for the percent of participants[1]	
Maintaining FC 3 months after achieving FC	100 (100, 100)
Maintaining FC 6 months after achieving FC	100 (100, 100)
Maintaining FC 12 months after achieving FC	100 (100, 100)
Maintaining FC 18 months after achieving FC	100 (100, 100)
Maintaining FC 24 months after achieving FC	100 (100, 100)
Maintaining FC 30 months after achieving FC	100 (100, 100)
Maintaining FC 36 months after achieving FC	100 (100, 100)
Estimates (95% CI) for[1]	
Time until 10% of participants have lost FC (months)	NE
Time until 20% of participants have lost FC (months)	NE

HBsAg = hepatitis B surface antigen; Not-On-NA = Not-on-nucleos(t)ide analogue.
1. Estimated using the Kaplan-Meier method.
Note: n represents the number of complete responders who achieved FC in B-Sure at Month 3. For each %, the denominator is the corresponding n. NE = Not Estimable. Participants are considered "censored" if information on time to event is not available due to loss of follow-up or non-occurrence of the event during the follow-up period. Time points are derived from the date of achieving FC. HBsAg reversion: "Confirmed" when HBsAg detected for 2 consecutive visits. "Unconfirmed" when HBsAg detected at only 1 visit and no data is available for further visits. HBV

DNA reversion: "Confirmed" when HBV DNA≥LLOQ for 2 consecutive visits. "Unconfirmed" when HBV DNA ≥LLOQ at only 1 visit and no data is available for further visits.

親試験でNA 治療を中止し、FC を達成した被験者でのFC の持続性（1.3a）

本試験の中間解析のデータカットオフ時点で、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験は実施中かつ盲検下であった。このため、両試験で NA 治療を中止した被験者での FC の持続性については、両試験の盲検解除後に別途実施した中間解析（データカットオフ日：2025 年 11 月 11 日）で評価した。本解析の結果を以下に示す。

2025 年 11 月 11 日のデータカットオフ時点で、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で NA 治療を中止し、FC を達成した 95 例が本試験に組み入れられた。このうち、両試験の Week 96 の前に FC 消失があった被験者は 5 例であった。

- 本試験の Month 3 来院に達した被験者は 39 例であった。このうち、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験の実施中に FC 消失があった被験者は 2 例であった。
- 残りの全 37 例（100%）は本試験の Month 3 来院まで FC を維持した。
- 本試験の Month 9 来院に達した被験者は 4 例であり、全 4 例（100%）が FC を維持した。

B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で NA 治療を中止した被験者（本試験に組み入れられた被験者を含む）のうち、FC を 9 ヵ月間（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験での 6 ヵ月間に加え、本試験の 3 ヵ月間の追跡調査）維持した被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は 95.5%（95% CI：92.6%～98.4%）であった（表 7）。

表 7　B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で FC を達成した被験者（ベースラインの HBs 抗原≤3000 IU/mL）での奏効の長期持続性

Baseline HBsAg: ≤3000 IU/mL	B-Well 1 & 2 and B-Sure (from B-Well) (N=233)
Achieved functional cure at Week 72 visit in B-Well, n	233
Loss of FC (event), n (%)	9 (4)
Censored, follow-up ended, n (%)	32 (14)
Censored, follow-up ongoing, n (%)	192 (82)
Event summary, n (%)	
HBsAg reversion	8 (89)
HBV DNA reversion	1 (11)
Use of rescue medication	0
Estimates for the proportion of participants[1]	
Without loss of FC for 1 month (95% CI)	99.1% (97.9, 100)
Without loss of FC for 2 months (95% CI)	97.2% (95.0, 99.4)
Without loss of FC for 3 months (95% CI)	96.7% (94.3, 99.1)
Without loss of FC for 4 months (95% CI)	96.1% (93.4, 98.8)
Without loss of FC for 5 months (95% CI)	95.5% (92.6, 98.4)
Without loss of FC for 6 months (95% CI)	95.5% (92.6, 98.4)
Without loss of FC for 9 months (95% CI)	95.5% (92.6, 98.4)
Estimates for time to loss of FC (Months)[1]	
90th percentile (95% CI)	NE (-,-)

HBsAg = hepatitis B surface antigen; NE = Not Estimable.
1. Estimated using the Kaplan-Meier method.

Note: Time to loss of FC is defined as time from achieving FC to loss of FC. Loss of FC is defined as the first occurrence of either HBsAg reversion (confirmed or unconfirmed) or HBV DNA reversion (confirmed or unconfirmed), or first use of any rescue medication.

なお、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験は実施中であり、FC を達成した全被験者が Week 96 に達したわけではない。また、Week 96 に達した全被験者のデータが、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験のための中間解析のデータカットオフ時点のデータとして報告されたものではない。データカットオフ時点が異なるため、本項で示す NA 治療を中止した被験者数は、本文書の他の解析で示した被験者数と異なる。

有効性副次評価項目

完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者での NA 治療中止後の疾患状態の変化

NA 治療中止から HBs 抗原の陽転が認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.1a）：

- B-Clear 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した被験者は 10 例であった。このうち HBs 抗原の陽転が認められた被験者は 2 例（20%）であり、陽転が認められた被験者の割合の推定値は 12 ヵ月時点で 10%（95% CI：0%～27%）、42 ヵ月時点で 20%（95% CI：0%～41%）であった。本試験での NA 治療中止後、被験者の 10%及び 20%に HBs 抗原の陽転又はレスキュー治療の最初の実施が認められるまでの時間の推定値は、それぞれ 9.8 ヵ月（95% CI：1.9 ヵ月～NE）及び 29.9 ヵ月（95% CI：1.9 ヵ月～NE）であった。
- B-Together 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した被験者は 12 例であった。このうち HBs 抗原の陽転が認められた被験者は 2 例（17%）であり、陽転が認められた被験者の割合の推定値は 12 ヵ月時点で 9%（95% CI：0%～25%）、30 ヵ月時点で 19%（95% CI：0%～40%）であった。本試験での NA 治療中止後、被験者の 10%に HBs 抗原の陽転又はレスキュー治療の最初の実施が認められるまでの時間の推定値は 12.4 ヵ月（95% CI：0.5 ヵ月～NE）であった。
- B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した被験者は 6 例であった。このうち HBs 抗原の陽転が認められた被験者は 1 例（17%）であり、陽転が認められた被験者の割合の推定値は 3 ヵ月時点で 20%（95% CI：0%～48%）であった。本試験での NA 治療中止後、被験者の 10%及び 20%に HBs 抗原の陽転又はレスキュー治療の最初の実施が認められるまでの時間の推定値は、それぞれ 0.5 ヵ月（95% CI：0.5 ヵ月～NE）及び 2.3 ヵ月（95% CI：0.5 ヵ月～NE）であった。

NA 治療中止からウイルス学的再発が認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.1b）：

- B-Clear 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 10 例のうち、ウイルス学的再発又はレスキュー治療の実施が認められた被験者は 1 例（10%）であった。これらが認められる被験者の割合の推定値は、42 ヵ月時点で 10%（95% CI：0%～27%）であった。
- B-Together 試験並びに B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 12 例及び 6 例には、ウイルス学的再発又はレスキュー治療の実施が認められなかった。

NA 治療中止から臨床的再発が認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.1c）、及びNA 治療中止からレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.1d）：

臨床的再発が認められなかったため、2.1c 及び 2.1d の結果は同一であった。

- B-Clear 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 10 例のうち、レスキュー治療の実施が認められた被験者は 1 例（10%）であった。レスキュー治療の実施が認められる被験者の割合の推定値は、本試験での NA 治療中止から 42 ヵ月後の時点で 10%（95% CI：0%～27%）であった。
- B-Together 試験並びに B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 12 例及び 6 例には、臨床的再発又はレスキュー治療の実施が認められなかった。

完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者が、本試験で NA 治療を継続した場合の治療効果の長期持続性

親試験で完全奏効を達成してから本試験で完全奏効消失に至るまでの時間（2.3a）：

- B-Clear 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を継続した被験者は 3 例であった。このうち HBs 抗原の陽転が認められ、完全奏効消失があった被験者は 2 例（67%）であった。完全奏効を維持した被験者の割合の推定値は 36 ヵ月時点で 33%（95% CI：7%～100%）であった。親試験で完全奏効を達成した後、被験者の 10%が完全奏効消失に至るまでの時間の推定値は 3.4 ヵ月（95% CI：3.4 ヵ月～NE）であった。

なお、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験のデータは本試験のデータカットオフ時点で盲検下にあり、被験者が完全奏効を達成した時点が不明であった。このため、本解析には両試験の被験者を含めなかった。

部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した被験者での遅延 FC の持続性

本試験での NA 治療中止から遅延 FC 達成までの時間（2.6a）：

- B-Clear 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した被験者は 22 例であった。各被験者を 30 ヵ月以上追跡調査したところ、22

例中 2 例が遅延 FC を達成した。NA 治療中止から遅延 FC を達成するまでの時間の中央値は 7.5 ヵ月であった。

- B-Together 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した被験者は 3 例であった。各被験者を 24 ヵ月以上追跡調査したところ、3 例中 1 例が遅延 FC を達成した。NA 治療中止から遅延 FC を達成するまでの時間の中央値は 18 ヵ月であった。
- B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した被験者は 8 例であった。このうち 3 例を 6 ヵ月以上追跡調査した。8 例のうち、Month 9 来院で遅延 FC を達成した被験者はいなかった。

遅延 FC 達成から遅延 FC 消失までの時間（2.6b）：

- B-Clear 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止し遅延 FC を達成した被験者は 2 例であった。本被験者に 30 ヵ月後までの遅延 FC 消失はなかった。
- B-Together 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止し遅延 FC を達成した被験者は 1 例であった。本被験者に 6 ヵ月後までの遅延 FC 消失はなかった。

部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を継続した被験者での遅延完全奏効の持続性

親試験での治療終了から遅延完全奏効を達成するまでの時間（2.7a）、及び遅延完全奏効達成から消失までの時間（2.7b）：

B-Clear 試験、B-Together 試験及び B-Fine 試験で部分奏効を達成し、本試験で NA 治療を継続した被験者に遅延完全奏効達成は認められなかった。

なお、B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験のデータは本試験のデータカットオフ時点で盲検下にあったため、両試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者の結果は得られなかった。

部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した被験者での NA 治療中止後の疾患状態の変化

NA 治療中止からレスキュー治療を実施せずに HBs 抗原消失を達成するまでの時間（2.8a）：

- B-Clear 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 22 例のうち、2 例（9%）がレスキュー治療を実施せずに HBs 抗原消失を達成した。本イベントが認められる被験者の割合の推定値は、本試験での NA 治療中止後 36 ヵ月時点で 9%（95% CI：0%～20%）であった。
- B-Together 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 3 例のうち、1 例（33%）がレスキュー治療を実施せずに HBs 抗原消失を達成した。本イベントが認められる被験者の割合の推定値は、本試験での NA 治療中止後 24 ヵ月時点で 33%（95% CI：0%～70%）であった。本試験での NA 治療中止後、被

験者の 10%がレスキュー治療を実施せずに HBs 抗原消失を達成するまでの時間の推定値は 1.9 ヵ月（95% CI：1.9 ヵ月～NE）であった。

- B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 8 例のうち、2 例（25%）がレスキュー治療を実施せずに HBs 抗原消失を達成した。本試験での NA 治療中止後、被験者の 10%がレスキュー治療を実施せずに HBs 抗原消失を達成するまでの時間の推定値は 4.2 ヵ月（95% CI：4.2 ヵ月～NE）であった。

NA 治療中止からウイルス学的再発が認められるまでの時間、又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.8b）：

- B-Clear 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 22 例のうち、ウイルス学的再発又はレスキュー治療の最初の実施が認められた被験者は 13 例（59%）であった。本イベントが認められた被験者の割合の推定値は、本試験での NA 治療中止後 12 ヵ月時点で 50%（95% CI：24%～67%）、36 ヵ月時点で 59%（95% CI：32%～75%）であった。本試験での NA 治療中止後、被験者の 10%及び 20%にウイルス学的再発又はレスキュー治療の最初の実施が認められるまでの時間の推定値は、それぞれ 1.0 ヵ月（95% CI：0.9～5.1 ヵ月）及び 2.3 ヵ月（95% CI：1.0～8.7 ヵ月）であった。
- B-Together 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 3 例のうち、ウイルス学的再発が 1 例（33%）に認められた。本イベントが認められた被験者の割合の推定値は、本試験での NA 治療中止後 24 ヵ月時点で 33%（95% CI：0%～70%）であった。本試験での NA 治療中止後、被験者の 10%にウイルス学的再発又はレスキュー治療の最初の実施が認められるまでの時間の推定値は 6.4 ヵ月（95% CI：6.4 ヵ月～NE）であった。
- B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 8 例にはウイルス学的再発又はレスキュー治療の最初の実施は認められなかった。

NA 治療中止から臨床的再発が最初に認められるまでの時間又はレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.8c）、及び本試験での NA 治療中止からレスキュー治療を最初に実施するまでの時間（2.8d）：

臨床的再発が認められなかったため、2.8c 及び 2.8d の結果は同一であった。

- B-Clear 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 22 例のうち、臨床的再発又はレスキュー治療の最初の実施が 13 例（59%）に認められた。本イベントが認められた被験者の割合の推定値は、本試験での NA 治療中止後 36 ヵ月時点で 59%（95% CI：32%～75%）であった。本試験での NA 治療中止後、被験者の 10%及び 20%に臨床的再発又はレスキュー治療の最初の実施が認められるまでの時間の推定値は、それぞれ 2.3 ヵ月（95% CI：1.3～5.1 ヵ月）及び 3.0 ヵ月（95% CI：2.2～10.8 ヵ月）であった。

- B-Together 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 3 例のうち、臨床的再発又はレスキュー治療の最初の実施が 1 例（33%）に認められた。本イベントが認められた被験者の割合の推定値は、本試験での NA 治療中止後 24 ヵ月時点で 33%（95% CI：0%～70%）であった。本試験での NA 治療中止後、被験者の 10%及び 20%に臨床的再発又はレスキュー治療の最初の実施が認められるまでの時間の推定値は、いずれも 7.4 ヵ月（95% CI：7.4 ヵ月～NE）であった。
- B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した 8 例には臨床的再発又はレスキュー治療の最初の実施は認められなかった。

部分奏効を達成した NA 治療を受けていない被験者での遅延 FC の持続性

親試験での治療終了から遅延 FC を達成するまでの時間（2.4a）、及び遅延 FC 達成から FC 消失までの時間（2.4b）：

B-Clear 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けていない被験者で、本試験に組み入れられた 5 例のうち、データカットオフ時点までに本試験で遅延 FC を達成した被験者はいなかった。

安全性の結果

NA 治療を受けている集団

NA 治療を受けている集団での有害事象の概要を表 8 に示す。

NA 治療を受けている集団での有害事象の発現割合は 37%であった。重症度が重度の有害事象は 1 例に 2 件認められた。全被験者の重篤な有害事象の発現割合は低く、2%であった。致死的な重篤な有害事象は認められなかった。過去の治療に関連する有害事象、又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。B-Together 試験から移行した 1 例に、試験方法（NA 治療中止）に関連する軽度の有害事象が認められた。

表 8　有害事象の概要（Enrolled On-NA 集団）

n (%)	B-Clear (N=44)	B-Together (N=23)	B-Well (N=25)	B-Fine (N=1)	Total (N=93)
Phase: Overall					
Any AE	22 (50)	7 (30)	5 (20)	0	34 (37)
Grade					
Mild	21 (48)	7 (30)	2 (8)	0	30 (32)
Moderate	7 (16)	2 (9)	3 (12)	0	12 (13)
Severe	1 (2)	0	0	0	1 (1)
AEs related to previous treatment in the parent study	0	0	0	0	0
AEs related to study procedure (NA cessation)	0	1 (4)	0	0	1 (1)
AEs leading to withdrawal from the study	0	0	0	0	0
Any SAE	2 (5)	0	0	0	2 (2)
SAEs related to previous treatment	0	0	0	0	0
SAEs related to study procedure	0	0	0	0	0
Fatal SAEs	0	0	0	0	0

AE = adverse event; SAE = serious adverse event.
Note: Discontinuation of NA treatment in B-Sure is at Visit 3 (Month 3) per protocol.

最も多くみられた器官別大分類（SOC）別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（17%）であり、次いで「胃腸障害」（11%）であった。その他の SOC の発現割合はいずれも 10%未満であった。いずれかの親試験から移行した NA 治療を受けている集団の 5%以上で認められた有害事象は COVID-19、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、下痢及び上咽頭炎であった。

NA 治療を受けている全被験者のうち、軽度の有害事象は 21 例（23%）、中等度の有害事象は 12 例（13%）、重度の有害事象は 1 例（1%）に認められた。NA 治療中止来院後、重度の急性膵炎及び急性胆嚢炎が 1 例に認められた。重度の有害事象はいずれも重篤な有害事象であった。

NA 治療を受けている集団に死亡は認められなかった。NA 治療を受けている集団での、重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 2%であった。重篤な有害事象の内訳は、痔核、急性膵炎及び急性胆嚢炎であった。

NA 治療を受けている集団で、注目すべき有害事象が認められた被験者の割合は 5%であった。2 例以上で認められた注目すべき有害事象は、ALT 増加及び B 型肝炎であった。ALT>10×ULN かつ HBV DNA 量>2000 IU/mL が認められた被験者はいなかった。ALT>5×ULN が 1 例に認められた。

NA 治療を受けている集団でのバイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化の平均値は小さかった。

NA 治療を受けている集団のうち、NA 治療を中止した被験者での肝胆道系異常の発現割合は 19%（12/63 例）であった。NA 治療中止後に再開した被験者は 15 例であり、このうち 11 例（73%）に肝胆道系異常が認められた。NA 治療を受けている集団で多く認められた異常は HBV DNA 量>2000 IU/mL の上昇であり、NA 治療再開の理由となった。

NA 治療を受けていない集団及び NA 治療を中止した集団

NA 治療を受けていない集団及び NA 治療を中止した集団での有害事象の概要を表 9 に示す。

NA 治療を受けていない集団及び NA 治療を中止した集団での有害事象の発現割合は、それぞれ 71%及び 10%であった。重症度が重度の有害事象は 1 件のみ認められた。重篤な有害事象が認められた被験者は全被験者で 2 例と少なく、NA 治療を受けていない被験者での発現割合は 12%であった。致死的な重篤な有害事象は認められなかった。過去の治療に関連する有害事象、試験方法に関連する有害事象、及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 9　有害事象の概要（Enrolled Not-on-NA 集団及び NA-cessated 集団）

n (%)	B-Clear (Not-On-NA) (N=17)	B-Well (NA-Cessated) (N=115)
Any AE	12 (71)	11 (10)
Grade		
Mild	10 (59)	10 (9)
Moderate	4 (24)	1 (<1)
Severe	1 (6)	0
AEs related to previous treatment in the parent study	0	0
AEs leading to withdrawal from the study	0	0
Any SAE	2 (12)	0
SAEs related to previous treatment	0	0
SAEs related to study procedure	0	0
Fatal SAEs	0	0

AE = adverse event; Not-on-NA = Not-on-nucleos(t)ide analogue; SAE = serious adverse event.

最も多くみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は NA 治療を受けていない集団で 35%、NA 治療を中止した集団で 4%であった。NA 治療を受けていない集団で発現割合が 10%以上であった有害事象は ALT 増加、COVID-19 及び発熱であり、発現割合はいずれも 12%であった。

NA 治療を受けていない集団のうち、軽度の有害事象は 8 例（47%）、中等度の有害事象は 3 例（18%）に認められ、重度の有害事象としてヘモグロビン減少が 1 例（6%）に認められた。

NA 治療を中止した集団のうち、軽度の有害事象は 10 例（9%）、中等度の有害事象は 1 例（<1%）に認められ、重度の有害事象は認められなかった。

NA 治療を受けていない集団、及び NA 治療を中止した集団に死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、NA 治療を受けていない集団で 2 例（12%）に認められ、NA 治療を中止した集団には認められなかった。

注目すべき有害事象は、NA 治療を受けていない集団で 12%に認められた。2 例以上で認められた注目すべき有害事象は ALT 増加であった。NA 治療を受けていない集団で、ALT>10×ULN かつ HBV DNA 量>2000 IU/mL が認められた被験者はなく、ALT>5×ULN（HBV DNA 量を問わない）が 1 例に認められた。

NA 治療を受けていない集団及び NA 治療を中止した集団でのバイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化の平均値は小さかった。

NA 治療を受けていない集団での肝胆道系異常の発現割合は 41%（7/17 例）であった。ALT 上昇を伴わない HBV DNA 量>2000 IU/mL の上昇が被験者の 35%（6/17 例）に認められた。ALT>5×ULN、及び ALT≥2×ULN かつ≤5×ULN の上昇が各 1 例に認められた。

NA 治療を受けていない集団で、本試験で NA 治療を開始した被験者は 3 例であり、いずれの被験者にも ALT 上昇を伴わない HBV DNA 量>2000 IU/mL の上昇が認められた。ALT≥2×ULN かつ≤5×ULN の上昇が 1 例に認められた。

ウイルス学の結果

本試験には、親試験で HBV 遺伝子型 A、B、C、D、E 及び I と判定された被験者が組み入れられた。親試験の終了時、これらの被験者の奏効達成の維持（完全奏効、部分奏効及び遅延 FC の維持）を評価した。遺伝子型の結果が得られた被験者数は、いずれの奏効のカテゴリーでもわずかであったため、結果の解釈は困難であった。遺伝子型 A、B、C、D、E 及び I のいずれについても、データカットオフまでのいずれかの評価時点で奏効を維持した被験者が 1 例以上認められた。

結論

本試験の中間解析では、ベピロビルセンを投与する先行試験に組み入れられた HBV 持続感染を有する被験者を対象に、NA 治療を受けている集団、NA 治療を受けていない集団及び NA 治療を中止した集団での治療反応の長期持続性を評価した。

- 完全奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、FC の長期持続性が認められた。B-Clear 試験から移行し、FC を 36 ヵ月時点まで維持した被験者の割合の推定値は 100%であった。B-Together 試験から移行し、FC を 24 ヵ月時点まで維持した被験者の割合の推定値は 89%であった。
- B-Clear 試験で完全奏効を達成した NA 治療を受けていない被験者で、FC の長期持続性が認められた。FC を 36 ヵ月時点まで維持した被験者の割合の推定値は 100%であった。
- B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験で完全奏効を達成した NA 治療を中止した被験者（本試験に組み入れられた被験者を含む）で、FC の長期持続性が認められた。FC を 9 ヵ月時点（B-Well 1 試験及び B-Well 2 試験での 6 ヵ月間に加え、本試験の 3 ヵ月間の追跡調査）まで維持した被験者の割合の推定値は 95.5%であった。
- B-Clear 試験及び B-Together 試験で部分奏効を達成した NA 治療を受けている被験者で、本試験で NA 治療を中止した被験者はそれぞれ 22 例及び 3 例であった。このうち遅延 FC を達成した被験者はそれぞれ 2 例及び 1 例であった。NA 治療中止から遅延 FC を達成するまでの時間の中央値は、B-Clear 試験から移行した被験者で 7.5 ヵ月、B-Together 試験から移行した被験者で 18 ヵ月であった。
- 有害事象の発現割合は、Enrolled On-NA 集団の全被験者で 37%、Enrolled Not-on-NA 集団の全被験者で 71%、及び NA-cessated 集団の全被験者で 10%であった。いずれの集団でも、有害事象の重症度は多くが軽度又は中等度であった。
- 過去の治療に関連すると判断された、並びに試験中止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。致死的な重篤な有害事象は認められなかった。本試験で NA 治療中止基準に合致し、NA 治療を中止した被験者のごく少数で、ALT 増加が認められた。

報告書の日付

2026 年 1 月 22 日

212602 試験（B-Fine 試験）

治験の標題

B-Fine: An open label, single arm study to mechanistically interrogate the therapeutic effect of GSK3228836 in patients with Chronic Hepatitis B via intrahepatic immunophenotyping

実施医療機関

多施設共同試験［カナダ、オランダ、英国、米国（各 1 施設）］

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2020 年 10 月 6 日
- 治験終了日（最終解析に含める最後の被験者の最終来院日）：2023 年 11 月 30 日
- データベースロック日：2023 年 12 月 18 日

開発のフェーズ

第 2a 相試験

目的

目的	Estimand 及び評価項目
主要	
有効性：B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染患者を対象に、ベピロビルセンを 12 週間投与した時の血清 B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原量への影響を評価する。	主要目的のための主要な Estimand を以下のとおり定義した。 • 対象集団：ベピロビルセンを 1 回以上投与された HBV 持続感染患者 • 治療：安定した核酸アナログ（NA）治療を行いながら、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与 • 変数：ペグインターフェロン（PegIFN）又はその他の免疫調節療法を使用せずに、Week 12 までのいずれかの時点で血清 HBs 抗原量<定量下限（LLOQ）を達成 • 対象集団の要約：血清 HBs 抗原量<LLOQ を達成した被験者の割合 • 中間事象：ベピロビルセンの中止／中断／不遵守を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。 主要な Estimand は、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与された HBV 持続感染患者（ベピロビルセンを 1 回以上投与された被験者）を対象とし、ベピロビルセンの中止／中断／不遵守に関わらず、PegIFN 又はその他の免疫調節療法を使用せずに、Week 12 までのいずれかの時点で血清 HBs 抗原量<LLOQ となった被験者の割合であった。

目的	Estimand 及び評価項目
副次	

有効性：ベピロビルセン投与終了後 24 週間までの持続的な血清 HBs 抗原消失を評価する。	副次目的のための Estimand を以下のとおり定義した。
	• 対象集団：ベピロビルセンを 1 回以上投与された HBV 持続感染患者
	• 治療：安定した NA 治療を行いながら、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与
	• 変数：
	  • 規定の治療期間終了後 24 週間にわたる持続的な HBs 抗原消失（HBs 抗原量<LLOQ）
	  • Week 13～36 の HBs 抗原量から、PegIFN 又はその他の免疫調節療法を使用せずに規定の治療期間を終了した後の持続的な HBs 抗原消失を評価した。
	  • 実際の治療期間終了後 24 週間にわたる持続的な HBs 抗原消失（HBs 抗原量<LLOQ）
	  • 治療期間が実際に終了した後 24 週間の HBs 抗原量から、PegIFN 又はその他の免疫調節療法を使用せずに治療期間を終了した後の持続的な HBs 抗原消失を評価した。
	• 中間事象：ベピロビルセンの中止／中断／不遵守を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。
	本目的のための Estimand は、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与された HBV 持続感染患者（ベピロビルセンを 1 回以上投与された被験者）を対象とし、ベピロビルセンの中止／中断／不遵守に関わらず、PegIFN 又はその他の免疫調節療法を使用せずに、各変数を達成した被験者の割合であった。

有効性：ベピロビルセン投与終了後 24 週間までの持続的な血清 HBs 抗原及び HBV デオキシリボ核酸（DNA）消失を評価する。	副次目的のための Estimand を以下のとおり定義した。
	• 対象集団：ベピロビルセンを 1 回以上投与された HBV 持続感染患者
	• 治療：安定した NA 治療を行いながら、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与
	• 変数：
	  • 規定の治療期間終了後 24 週間にわたる持続的なウイルス学的効果（SVR）（HBs 抗原量<LLOQ 及び HBV DNA 量<LLOQ）
	  • Week 13～36 の HBs 抗原量及び HBV DNA 量から、PegIFN 又はその他の免疫調節療法を使用せずに規定の治療期間を終了した後の SVR を評価した。
	  • 実際の治療期間終了後 24 週間にわたる SVR
	  • 治療期間が実際に終了した後 24 週間の HBs 抗原量及び HBV DNA 量から、PegIFN 又はその他の免疫調節療法を使用せずに治療期間を終了した後の SVR を評価した。
	• 中間事象：ベピロビルセンの中止／中断／不遵守を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。
	本目的のための Estimand は、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与された HBV 持続感染患者（ベピロビルセンを 1 回

目的	Estimand 及び評価項目
	以上投与された被験者）を対象とし、ベピロビルセンの中止／中断／不遵守に関わらず、PegIFN 又はその他の免疫調節療法を使用せずに、各変数を達成した被験者の割合であった。
有効性：ベピロビルセンを 12 週間投与した時の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する。	ベピロビルセンを 12 週間投与した時の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する副次目的のための Estimand を、以下のとおり定義した。 • 対象集団：ベピロビルセンを 1 回以上投与された HBV 持続感染患者 • 治療：安定した NA 治療を行いながら、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与 • 中間事象：ベピロビルセンの中止／中断／不遵守を考慮しなかった（治療方針ストラテジー）。PegIFN 又はその他の免疫調節療法の使用には仮想ストラテジーで対応した。 • 変数 1. カテゴリー変数： • 以下の達成： • HBs 抗原量<LLOQ の持続 • HBV DNA 量<LLOQ の持続 • HBs 抗原量及び HBV DNA 量<LLOQ の持続 • HBs 抗原量（例：<0.5、≥0.5、≥1、≥1.5、≥3 $\log_{10}$ IU/mL）のベースラインからのカテゴリー変化の推移 • アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）>3×基準値上限（ULN）の持続 • B 型肝炎ウイルス e（HBe）抗体量の推移 対象集団の要約：各カテゴリーの被験者の割合 2. 連続変数： • HBs 抗原量及び HBV DNA 量の測定値並びにベースラインからの変化量の推移 • HBs 抗体量の推移 • 治療期間（12 週間）、後観察期間（24 週間）並びに治療期間及び後観察期間（36 週間）の ALT の濃度-時間曲線下面積 対象集団の要約：各変数の平均値及び／又はベースラインからの平均変化量 3. ALT>3×ULN となるまでの時間 • 治療期間及び後観察期間（36 週間）に ALT が最大値（>3×ULN）となるまでの時間 対象集団の要約：ALT が最大値（>3×ULN）となるまでの時間の中央値に対する Turnbull の推定値 本目的のための Estimand は、ベピロビルセン 300 mg を 12 週間投与された HBV 持続感染患者（ベピロビルセンを 1 回以上投与された被験者）を対象とし、ベピロビルセンの中止／中断／不遵守を問わず、PegIFN 又はその他の免疫調節

目的	Estimand 及び評価項目
	療法を使用しなかった場合の、各変数の対象集団の要約であった。
安全性	
安全性：HBV 持続感染患者にベピロビルセンを 12 週間投与した時の安全性及び忍容性を評価する。	バイタルサイン、臨床検査値及び有害事象等の臨床評価（これらに限定されない）

統計手法

計画時の解析、比較、統計学的検定及び被験者数の決定方法を統計解析計画書（最終版：2023 年 6 月 28 日）に記載した。

治験方法

本試験は、安定した NA 治療を受けている HBe 抗原陰性の HBV 持続感染患者を対象に、肝臓の反復穿刺吸引細胞診による肝内免疫学的マーカー検査を行い、ベピロビルセンの治療メカニズムを検討する第 2a 相、多施設共同、非盲検、探索的試験であった。

被験者数

予定組入れ被験者数は 20 例であった。スクリーニングされた被験者は 17 例であり、このうちスクリーニング脱落した被験者は 5 例であった。スクリーニング脱落の理由は、選択基準／除外基準に合致しなかった（2 例）、被験者による離脱（2 例）及び治験責任（分担）医師の判断（1 例）であった。本試験に組み入れられ、ベピロビルセンを投与された被験者は 12 例であった。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

以下の疾患特性を有する 18 歳以上の患者を本試験の組入れ対象とした。

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に HBV 持続感染が確認されており、安定した NA 療法を受けている患者（スクリーニングの 6 ヵ月以上前から NA 療法の用法・用量に変更がなく、試験期間中も用法・用量に変更の予定がない患者と定義）
- 血漿又は血清 HBs 抗原量>100 IU/mL
- 血漿又は血清 HBV DNA 量<90 IU/mL
- HBe 抗原陰性
- ALT≤2×ULN

主な除外基準

以下が認められる患者を本試験から除外した。

- 病歴又は理学的検査上の臨床的に重要な異常（HBV 持続感染を除く）

- C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス又は D 型肝炎ウイルスの同時感染
- 肝硬変の既往又は疑い、及び／又は肝硬変の所見［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）対血小板比指数、FibroSure/Fibro Test の結果、過去の肝生検のデータ又は肝弾性度により確認］
- 肝細胞癌の診断又は疑い
- 悪性腫瘍の既往
- 血管炎の既往又は血管炎の可能性がある症状
- HBV 免疫状態に関連する可能性がある肝外疾患の既往
- スクリーニング前 3 ヵ月以内の免疫抑制薬の投与
- スクリーニング前 12 ヵ月以内のインターフェロンを含む製剤による治療歴
- 血清アルブミン<3.5 g/dL、糸球体濾過率<60 mL/min/1.73m^2、国際標準比>1.25、血小板数<140×10^9/L、総ビリルビン>1.25×ULN、又は尿アルブミン／クレアチニン比 ≥0.03 mg/mg（又は≥30 mg/g）に該当
- 治験責任（分担）医師又はメディカルモニターが治験への参加が禁忌であると判断する薬剤投与歴又はアレルギーの既往

治療及び投与

ベピロビルセン 300 mg/mL（150 mg/mL を 2 回）を週 1 回 12 週間皮下投与した（Week 1 及び Week 2 に負荷投与を実施）。

治験薬	ベピロビルセン 150 mg/mL（注射用溶液）

治療期間及び後観察期間

ベピロビルセンを投与する規定の治療期間は 12 週間であり、治療期間後の後観察期間は 24 週間であった。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

Enrolled 集団は、男性が多く（8 例、67%）、アジア人が多かった（[redacted] 例、[redacted]%）。平均年齢は 48.8 歳であり、すべての被験者（100%）が 18 歳以上 64 歳以下であった。

被験者のベースラインの疾患特性は選択基準を反映していた。ベースラインの ALT が基準範囲内の被験者が多く（11 例、92%）、FibroTest スコアで F1～F2 の被験者は半数（50%）であった。本試験では NA 治療を受けている被験者を組み入れたことから予測されるとおり、1 例を除くすべての被験者で、HBV DNA 量<LLOQ（20 IU/mL）であった。試験開始時に NA 治療を 3 年以上継続していた被験者が多かった（7 例、58%）。ベースラインの HBs 抗原量≥3 $\log_{10}$ IU/mL の被験者が多かった（9 例、75%）。

治験薬の曝露

治験薬の遵守率が 80%以上の被験者が多く（10 例、83%）、80%未満の被験者は 2 例（17%）であった。2 例中 1 例は ALT 上昇（>12×ULN）により、治験実施計画書に従い Week 8～11 までベピロビルセン投与を中断し、Week 12 にベピロビルセン 150 mg の投与を再開した。もう 1 例は、Week 2 の後にベピロビルセンの投与を中止し、Week 5 の後に試験を中止した。

有効性の結果

- 有効性の主要評価項目を達成した被験者は、ベピロビルセンを投与された 12 例中 3 例（25%）であった。主要評価項目を達成した 3 例中 2 例はベースラインの HBs 抗原量 >3 $\log_{10}$ IU/mL であり、1 例は HBs 抗原量≤3 $\log_{10}$ IU/mL であった。
- 主要評価項目を達成した 3 例のうち、治療期間終了後 24 週間にわたり持続的な HBs 抗原消失を達成した被験者は 1 例（8%）のみであった。本被験者は治療期間終了後 24 週間にわたる SVR（HBs 抗原量<LLOQ 及び HBV DNA 量<LLOQ）も達成した。
- 1 例では、HBs 抗原量低下の開始が遅く、Week 11 から認められた。本被験者は、後観察期間の Week 4 から試験終了の間のみ HBs 抗原量<LLOQ となったため、主要評価項目を達成しなかった。
- HBs 抗原量のベースラインからの最大の変化は Week 11 及び Week 12 に認められた。Week 11 及び Week 12 に 3 $\log_{10}$ IU/mL 以上の低下を達成した被験者の割合は 42%であり、1.5～3 $\log_{10}$ IU/mL の低下を達成した被験者の割合は 25%であった。多くの被験者で、ベピロビルセン投与終了後に HBs 抗原量が上昇した。
- 安定した NA 治療を受けている被験者を組み入れたことから予測されるとおり、1 例（408 IU/mL）を除くすべての被験者で、ベースラインの HBV DNA 量<LLOQ であった。いずれの被験者も、ベースライン後のいずれかの評価時点で HBV DNA 量<LLOQ であった。
- いずれの被験者も、ベースラインで HBs 抗体陰性であった。試験期間中の 1 つ以上の評価時点で HBs 抗体陽性が認められた被験者は 6 例であった。6 例中 2 例は治療期間、4 例は治療期間終了後 24 週間に陽性が認められた。SVR を達成した 1 例は、治療期間の Week 5 に HBs 抗体陽性であり、治療期間終了後 24 週間にわたっても陽性であった。
- ALT 上昇（>3×ULN）は、主要評価項目を達成した 3 例中 2 例に認められた。本被験者（2 例）の ALT 上昇は、おおむね Week 6 及び Week 7 に認められ、治療期間中の HBs 抗原量低下と強い時間的相関関係が認められた。主要評価項目を達成した 3 例中 1 例では ALT 上昇（>3×ULN）は認められなかった。上述した 3 例とは別の 1 例では、HBs 抗原量低下の開始が遅く、Week 11 から認められ、Week 12 に ALT 上昇（<3×ULN）が認められた。

安全性の結果

本試験では、ベピロビルセンに関する新たな安全性の懸念は認められなかった。

- 死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 最もよくみられた有害事象の器官別大分類（SOC）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、次いで「胃腸障害」、「神経系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「臨床検査」であった。
- 3 例以上で認められた有害事象のうち、最もよくみられた有害事象［基本語（PT）］は注射部位紅斑であり、次いで注射部位そう痒感、疲労及び処置による疼痛であった。
- 有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の有害事象は 2 例（17%）に認められた。Grade 4、Grade 5 及び Grade が不明の有害事象は認められなかった。
- 治験薬と関連ありと判断された有害事象は 10 例（83%）に認められた。3 例以上で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感であった。
- 試験中止に至った有害事象が 1 例（8%）に 3 件認められた。3 件とも、治験薬と関連ありと判断された。
- 注目すべき有害事象：
  - ALT 上昇：ALT 上昇に該当する注目すべき有害事象は 2 例（17%）に認められた。本事象の PT は、Grade 1 の高トランスアミナーゼ血症及び Grade 2 の ALT 増加であった。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなかった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。
  - 血管炎症及び補体活性化：血管炎症及び補体活性化に該当する注目すべき有害事象は 2 例（17%）に認められた。本事象の PT は、Grade 1 の季節性アレルギー（1 例）及び Grade 1 のそう痒症（1 例、2 件）であった。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなかった。季節性アレルギーは治験薬と関連なしと判断された。そう痒症は 2 件とも治験薬と関連ありと判断された。
  - 腎損傷：腎損傷に該当する注目すべき有害事象が 1 例（8%）に認められた。本事象の PT は Grade 2 の腎クレアチニン・クリアランス減少であった。本事象は非重篤で試験中止に至らなかった。治験薬と関連ありと判断された。
  - 血小板減少症：血小板減少症に該当する注目すべき有害事象が 3 例（25%）に認められた。本事象の PT は注射部位内出血（2 例）並びに挫傷及び血小板数減少（各 1 例）であり、いずれも重症度は Grade 1 であった。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなかった。注射部位内出血は 2 例とも治験薬と関連ありと判断された。挫傷及び血小板数減少は治験薬と関連なしと判断された。
  - 注射部位反応：注射部位反応に該当する注目すべき有害事象は、最もよくみられた注目すべき有害事象であり、8 例（67%）に認められた。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなかった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。本事象の多くは重症度が Grade 1 であった（88%、8 例中 7 例）。

- 新型コロナウイルス感染症に該当する有害事象が 2 例に認められた。2 例中 1 例の重症度は Grade 1、もう 1 例は Grade 3 と判断された。いずれの被験者も転帰は回復であった。いずれも非重篤で、試験中止に至った事象はなかった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
- 血液学的検査では、ベースライン後 Grade 3 以上に悪化した被験者は認められなかった。試験期間中に血小板数が基準範囲内から減少した被験者が 7 例（58%）認められた。血小板数<100×10^9 /L となった被験者は認められなかった。
- 生化学検査では、いずれの検査項目でもベースライン後 Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者の割合は 17%以下であった。Grade 3 への悪化の内訳は ALT が 2 例、AST、クレアチニン及び推定糸球体濾過率が各 1 例であった。Grade 4 への悪化の内訳は AST が 1 例であった。
- 尿検査では、尿潜血の悪化が 4 例（33%）に認められた。このうち 1 例（8%）で大幅な悪化が認められたが、臨床的に関連する有害事象は示されず、本検査結果も臨床的に重要とはみなされなかった。
- 試験期間中のバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 試験期間中の妊娠は認められなかった。

薬物動態の結果

ベピロビルセン 300 mg を週 1 回皮下投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）した時、ベピロビルセンのトラフ濃度（Cτ）の平均値は試験の各週を通して同程度であり、Week 2 前に定常状態に達したことが示唆された。各来院時のベピロビルセンの Cτ の平均値は、17.383～26.250 ng/mL（0.017～0.026 μg/mL）の範囲であった。

治療期間終了後の Week 1、2、4、8、12、16、20 及び 24 にベピロビルセン濃度測定のため検体を採取し、終末相の消失半減期（t1/2）を推定した。ベピロビルセン濃度は、後観察期間の Week 8～12 におおむね<LLOQ まで減少した。ベピロビルセンの t1/2 は 12 例中 5 例で推定可能であった。中央値は 16.738 日であった。

結論

本試験に組み入れた被験者のベースライン特性は、HBe 抗原陰性で安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者集団から予測されるものであった。

ベピロビルセン 300 mg を 12 週間皮下投与された 12 例のうち、血清 HBs 抗原量<LLOQ を達成した被験者は 3 例であった。3 例中 1 例は治療期間終了後（規定又は実際の治療期間終了後）24 週間にわたる持続的な HBs 抗原消失を達成した。本被験者は治療期間終了後 24 週間にわたる SVR も達成した。

安定した NA 治療を受けている被験者を組み入れたことから予測されるとおり、1 例（408 IU/mL）を除くすべての被験者で、HBV DNA 量<LLOQ であった。いずれの被験者も、ベースライン以外のいずれかの評価時点で HBV DNA 量<LLOQ であった。

いずれの被験者も、ベースラインで HBs 抗体陰性であった。試験期間中の 1 つ以上の評価時点で HBs 抗体陽性が認められた被験者は 6 例であった。6 例中 2 例は治療期間、4 例は治療期間終了後 24 週間に陽性が認められた。SVR を達成した 1 例は、治療期間の Week 5 に HBs 抗体陽性であり、治療期間終了後 24 週間にわたっても陽性であった。

ALT 上昇（>3×ULN）は、主要評価項目を達成した 3 例中 2 例に認められた。ALT 上昇には治療期間中の HBs 抗原量低下と強い時間的相関関係が認められた。

HBV 持続感染患者にベピロビルセン 300 mg を 12 週間皮下投与した時の安全性プロファイルは、過去の試験と一貫していた。本試験で新たな安全性の懸念は認められなかった。有害事象の多くは、注目すべき有害事象であった。

ベピロビルセン 300 mg を週 1 回皮下投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）した時、Cτ の平均値は試験の各週を通して同程度であり、Week 2 前に定常状態に達したことが示唆された。ベピロビルセンの t1/2 の中央値は 16.738 日であった。

以上より、安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者 12 例を対象とした小規模試験で、ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 12 週間皮下投与（Day 4 及び Day 11 に負荷投与を実施）した本試験の臨床的有効性の結果は、大規模な第 2 相試験の結果と一貫していた。したがって、本試験で得られたウイルス学的及び免疫学的バイオマーカー検体は、B 型慢性肝炎の多様な病態を網羅していると考えられる。

報告書の日付

2024 年 2 月 28 日

205873 試験

治験の標題

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

実施医療機関

単施設試験（米国 1 施設）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2024 年 7 月 18 日
- 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2025 年 4 月 28 日
- データベースロック日：2025 年 5 月 22 日

開発のフェーズ

第 1 相試験

目的

目的	評価項目
主要	
健康被験者に臨床用量よりも高用量のベピロビルセンを投与した時の Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）への影響を曝露-反応モデルを用いて最高血漿中濃度（Cmax）時点で評価する。	• 臨床用量よりも高用量のベピロビルセンを単回投与した時の QTcF のベースラインからの変化
副次	
臨床用量よりも高用量のベピロビルセンを投与した時のその他の心電図（ECG）パラメータへの影響を評価する。	• 評価時点ごとの解析（二次解析）による心拍数（HR）並びに QTcF、PR 及び QRS 間隔のベースラインからの変化（ΔHR、ΔQTcF、ΔPR 及び ΔQRS） • QTcF、HR、PR 及び QRS のカテゴリーからの外れ値の発現割合 • 治験薬投与後の T 波の形態変化及び U 波出現の発現割合
ベピロビルセン（600 mg 又は 450 mg）を単回投与した時の薬物動態（PK）を評価する。	• 血漿中ベピロビルセン濃度並びに PK パラメータである 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-∞)］、0 時間から投与後 24 時間までの

目的	評価項目
	AUC［AUC(0-24)］、Cmax 及び最高血漿中濃度到達時間（tmax）
安全性	
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。	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現 • 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化

Estimand

主要な Estimand

主要な関心のある臨床的疑問は、臨床用量よりも高用量のベピロビルセンを投与後に、心臓伝導（QTcF のベースラインからの変化で評価）に臨床的に重要かつ臨床的に関連する影響が認められるかどうかということであった。

Estimand の要素を以下に示す。

- 対象集団：健康被験者
- 投与：ベピロビルセン（600 mg 又は 450 mg）又はマッチングプラセボの単回投与
- 変数／評価項目：ΔQTcF
- 要約指標：臨床用量よりも高用量のベピロビルセン（600 mg）を単回投与後の Cmax の平均値時点で、濃度-QT モデルを用いて予測した QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の幾何平均値及び 90%信頼区間（CI）
- 中間事象：治験薬の不完全な投与に至ったすべての事象。本中間事象に対しては治療方針ストラテジーで対応した。
- Estimand の根拠：ベピロビルセンを投与した時の ΔQTcF とベピロビルセン濃度の全体的な関連性に関心を置いた。そのため、用量の変更がベピロビルセン濃度に影響を及ぼした場合も、得られたデータは解析に有用であると判断した。

副次的な Estimand

副次的な Estimand が対応する臨床的疑問を以下に示す。

1. 臨床用量よりも高用量のベピロビルセンを投与後の血漿中濃度での ECG の他のパラメータ（HR、QTcF、PR 及び QRS）に対する影響［ベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔHR、ΔΔQTcF、ΔΔPR 及び ΔΔQRS）で評価］
2. ベピロビルセン（600 mg 又は 450 mg）を単回投与した時の PK

副次目的に対する評価項目を用量別に要約した。

Estimand の要素を以下に示す。

- 対象集団：健康被験者
- 投与：ベピロビルセン（600 mg 又は 450 mg）又はマッチングプラセボの単回投与
- 変数／評価項目：
  1. 評価時点ごとに解析した ΔHR、ΔQTcF、ΔPR 及び ΔQRS
  2. QTcF、HR、PR 及び QRS の外れ値の発現割合

3. 治験薬投与後の T 波の形態変化及び U 波出現の発現割合
4. 血漿中ベピロビルセン濃度

- 要約指標：
  1. 評価時点ごとに解析した ΔΔHR、ΔΔQTcF、ΔΔPR 及び ΔΔQRS
  2. 事象及び被験者別に集計した QTcF、HR、PR 及び QRS のカテゴリーからの外れ値の件数及び割合
  3. 事象及び被験者別に集計した治験薬投与後の T 波の形態変化及び U 波出現の件数及び割合
  4. 血漿中ベピロビルセン濃度の要約統計量
  5. 血漿中ベピロビルセン PK パラメータの要約統計量。AUC(0-24)、AUC(0-∞)、Cmax については幾何平均値及び変動係数（%CV）を算出し、tmax については中央値及び範囲を算出した。
- 中間事象：治験薬の不完全な投与に至ったすべての事象。本中間事象に対しては主要層ストラテジーで対応した。
- Estimand の根拠：評価時点ごとに解析することで、ベピロビルセン（600 mg 又は 450 mg）を単回投与後の ECG パラメータ及び血漿中 PK への影響を評価することに関心を置いた。治験薬の投与が不完全な場合、ベピロビルセンが ECG 及び PK に及ぼす影響が弱まる可能性があると判断した。

統計手法

最新版の治験実施計画書（改訂第 2 版、2024 年 11 月 15 日）及び統計解析計画書（SAP）（改訂第 2 版、2025 年 5 月 16 日）に従って解析した。解析計画の概要を以下に示す。

統計的仮説

主要目的に対しては正式な仮説検定を実施した。主要な Estimand では、QTcF の血漿中濃度-QTc（C-QTc）解析を用いて、臨床用量よりも高用量のベピロビルセンを単回投与後の QT 延長の有無を評価するため、事前に閾値を 10 msec に設定し、以下の片側仮説検定を実施した。

帰無仮説：ΔΔQTcF≥10 msec

対立仮説：ΔΔQTcF<10 msec

ΔΔQTcF は、臨床用量よりも高用量のベピロビルセンを単回投与後の Cmax の平均値時点での QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差である。臨床的に懸念すべき QT 延長が認められないと判断する基準を、モデルで算出した ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限値が閾値（10 msec）未満である場合とした。

副次目的（ベピロビルセンが他の ECG パラメータへ及ぼす影響の評価）に対しては、正式な仮説検定を実施しなかった。

特に記載のない限り、すべての被験者集団の解析及び安全性解析には Safety 集団を用いた。QTc 解析には QTc 集団、PK 解析には PK 集団をそれぞれ用いた。被験者集団及び安全性のデータを、全被験者及び投与群別に表に示した。

主要評価項目の解析

臨床用量よりも高用量を投与後の血漿中ベピロビルセン濃度と QTcF の関係性を検討するため、曝露-反応解析（C-QTc 解析）を実施した。解析には、ベピロビルセン 450 mg 及び 600 mg を投与された被験者のデータを用いた。C-QTc モデルの開発及び実行には R（version 4.2.2）を用いた。データの探索的解析により、適切なモデルを選定した。本解析では、事前に規定した線形混合効果モデルを用いる手法を適用した。従属変数を ΔQTcF とし、固定効果パラメータを切片、傾き、ベースライン値が切片に及ぼす影響、治験薬（ベピロビルセン=1、プラセボ=0）、及び単回投与からの名目上の経過時間とした。被験者を切片及び傾きの項に対するランダム効果としてモデルに組み込んだ。残差誤差項についても検証した。収束が得られない場合は、固定効果及びランダム効果パラメータの両方についてモデルを簡略化した。

本モデルの推定には、パラメータ推定値の精度を含めた。過去の試験及び母集団 PK モデルからベピロビルセンの臨床用量（300 mg）を単回投与した時の Cmax を推定した。臨床用量よりも高用量（600 mg）を単回投与した時の Cmax については、本試験で得られたデータから個々の被験者の Cmax の幾何平均値を算出した。300 mg 投与時の Cmax の推定値及び 600 mg 投与時のデータから算出した Cmax の幾何平均値を推定したモデルに適用し、300 mg 及び 600 mg 投与時の ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限値を予測した。

なお、SAP で規定された QTcF では、ベピロビルセン投与後の HR の変化（ホルターECG データ）が QT 間隔へ及ぼす影響を十分に補正できなかった。このため、追加の事後解析で被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）の数式を適用し、評価した。モデルには、QTcF の C-QTc 解析と同一の事前に規定した線形混合効果モデルを用いて、各被験者に対して算出された QTcI 値から、関心のある曝露量での ΔΔQTcI を推定した。

副次評価項目の解析

QTcF の「評価時点ごとの解析」には線形混合効果モデルを適用した。従属変数を ΔQTcF、固定効果を用量、時間、治験薬及び治験薬と時間の交互作用、共変量をベースラインの QTcF とした。治験薬投与後の各時点での反復測定には、非構造化共分散行列を設定した。本モデルで収束が得られない場合は、自己回帰又は複合対称性等、他の共分散行列を検討した。モデルには被験者ごとのランダム効果も組み込んだ。本解析で、治験薬投与後の評価時点別に、ベピロビルセンとプラセボを比較した時の最小二乗（LS）平均値及び両側 90% CI を算出した。

HR、PR 及び QRS 間隔を、治験薬投与後のベースラインからの変化（ΔHR、ΔPR 及び ΔQRS）に基づき解析した。ベースラインからの変化量について、統計モデルから LS 平均値、標準誤差及び両側 90% CI を算出し、一覧を表に示すとともに、図で視覚的に示した。

薬物動態解析

血漿中ベピロビルセン濃度-時間データを、PKAnalix version 24.04 を用いたノンコンパートメント法で解析した。データの算出には、試験期間中に記録された実際の検体採取時間を用いた。

安全性解析

有害事象及び重篤な有害事象の発現、並びに臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化等の安全性パラメータを、用量（450 mg 及び 600 mg）別に要約統計量で示した。Safety 集団を用いて、すべての安全性解析を実施した。以下に示す有害事象の要約を示した。

- すべての有害事象の発現割合及び重症度
- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合及び重症度
- 注目すべき有害事象の発現割合及び重症度
- 重篤な有害事象の発現割合

治験方法

本試験は、健康被験者に臨床用量よりも高用量のベピロビルセンを投与した時の心臓伝導、PK、安全性及び忍容性への影響を評価する第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であった。予定組入れ被験者数は約 46 例であった。被験者を、臨床用量よりも高用量のベピロビルセン（治験実施計画書改訂第 2 版より前では 600 mg、改訂第 2 版以降は 450 mg）又はマッチングプラセボのいずれかの並行群に 1:1 の比率でランダム化し、単回投与した。

過去にベピロビルセン 600 mg をヒトへ投与した例がなかったため、最初にセンチネル被験者 2 例にベピロビルセン 600 mg 又はプラセボを投与した。これらのセンチネル被験者及び追加でベピロビルセン 600 mg 又はプラセボを投与した 8 例の安全性データをレビューした結果、忍容性の問題のため、ベピロビルセンの用量を 450 mg に減量した。残りの被験者には、ベピロビルセン 450 mg 又はプラセボを投与した。

過去のベピロビルセンの試験で、健康被験者への最大 450 mg までの投与が検討されている。そのため、本試験の残りの被験者に 450 mg を投与するにあたり、新たなセンチネルコホートでの投与を実施しなかった。

被験者数

予定被験者数

予定被験者数は約 46 例であった。

解析被験者数

スクリーニングした被験者数は 157 例であり、このうちスクリーニング不適格の被験者は 102 例であった。適格性基準を満たしたものの、組入れが不要となった被験者が 9 例認めら

れた。残りの被験者数は 46 例であり、ベピロビルセン 600 mg 群及びプラセボ（各 1 mL を 4 回投与）群に各 5 例、ベピロビルセン 450 mg 群及びプラセボ（各 1 mL を 3 回投与）群に各 18 例をランダム化した。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

以下に該当する被験者を本試験の組入れ対象とした。

1. 同意取得時の年齢が 18～55 歳である者
2. 病歴、理学的検査、臨床検査、ECG 及びバイタルサイン等の医学的評価から、明らかに健康であると判断された者
3. 体重 50 kg 以上及びボディマス指数（BMI）19～32 kg/m^2 である者

主な除外基準

以下が認められる被験者を本試験から除外した。

1. スクリーニング時又は Check-in 来院（Day -2）での仰臥位の収縮期血圧が 150 mmHg 超もしくは 90 mmHg 未満、又は仰臥位の拡張期血圧が 95 mmHg 超もしくは 50 mmHg 未満。仰臥位での血圧の 1 回の再測定を可とした。収縮期又は拡張期血圧のいずれかが、2 回の測定で上述の基準範囲外であった場合は異常が持続していると判断し、当該被験者のランダム化を不可とした。
2. 仰臥位の HR の平均値が 50～100 bpm の範囲外。HR が 100～110 bpm の場合は、スクリーニング時の ECG での HR の平均値を用いるか、2 時間以内にバイタルサインを再測定し、適格性を判定した。
3. 血小板数<140×10^9/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）>1.5×基準値上限（ULN）、又は総ビリルビン>1.5×ULN（ジルベール症候群の場合は総ビリルビン >1.5×ULN かつ直接ビリルビン≤1.5×ULN であれば組入れ可）
4. スクリーニング時の ECG での QTcF>450 msec、QRS 間隔>120 msec もしくは PR 間隔>210 msec、不明瞭な ECG、又は被験者の安全性を損なうと治験責任（分担）医師もしくは治験依頼者のメディカルモニターが判断した重大な不整脈もしくは伝導障害
5. スクリーニング時又は治験薬単回投与前 3 ヵ月以内の検査で、B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎抗体又は C 型肝炎リボ核酸（RNA）が陽性
6. 虚血性心疾患、心筋症、臨床的に重大な心調律異常、臨床的に重大な弁膜症又は高血圧性心疾患等の心疾患の既知の病歴
7. 治験薬投与前 12 ヵ月以内のオリゴヌクレオチド又は低分子干渉 RNA による治療歴

治験薬の投与

Day 1 に、被験者の腹部象限、大腿部又は上腕外側部に治験薬を単回皮下投与した。

- センチネルコホート及び第 2 コホートの 10 例には、ベピロビルセン 600 mg（150 mg を 4 回）を単回投与、又はプラセボを 4 回に分けて単回投与した。
- その他のすべてのコホートの残り 36 例には、ベピロビルセン 450 mg（150 mg を 3 回）を単回投与、又はプラセボを 3 回に分けて単回投与した。

薬剤ラベル	ベピロビルセン	プラセボ
薬剤名	ベピロビルセン（GSK3228836）	プラセボ
製剤	無色から黄色の透明の液体	無色透明の液体
種類	薬剤	薬剤
剤形	注射剤	注射剤
有効成分含量／規格	150 mg/mL；表示量 1.0 mL/バイアル（1 バイアルの最低充填量）	バイアル（治験実施国で調達した生理食塩水）
用量	センチネルコホート及び第 2 コホート： 600 mg（150 mg を 4 回）を単回投与 その他のすべてのコホート： 450 mg（150 mg を 3 回）を単回投与	センチネルコホート及び第 2 コホート： 4 回に分けて単回投与 その他のすべてのコホート： 3 回に分けて単回投与
投与経路	皮下投与	皮下投与
用途	被験薬	プラセボ
調達先	治験依頼者が一元的に提供	治験実施国で生理食塩水を調達
包装及びラベル	治験薬はバイアルで提供され、治験実施国の規制要件に従ったラベルを貼付	治験薬は容器で提供され、治験実施国の規制要件に従ったラベルを貼付

試験期間

試験期間は 12 週間（Day -1 前の 28 日間のスクリーニングを含む）であった。Day 1 に治験薬を投与した。

人口統計学的及びその他のベースライン特性

本試験に組み入れられた健康被験者は 46 例であり、すべての被験者（100%）が試験を完了した。試験を中止した被験者は認められなかった。人口統計学的特性は投与群間で同様であった。男性は 27 例（59%）、女性は 19 例（41%）であった。全被験者の年齢の中央値は 36.5 歳であった。多くの被験者［28 例（61%）］は白人であった。

ベースライン特性は投与群間で同様であった。多くの被験者で、ベースライン値は基準範囲内であった。

治験薬の曝露

本試験でランダム化された被験者は 46 例であった。ランダム化したすべての被験者に、ベピロビルセン 600 mg、プラセボ 1 mL×4 回、ベピロビルセン 450 mg 又はプラセボ 1 mL×3 回のいずれかを単回投与した。

安全性の結果

有害事象の概要

有害事象の概要を表 1 に示す。

表 1　有害事象の概要（Safety 集団）

n (%)	Bepi 600 mg (N=5)	PBO 4×1 ml (N=5)	Bepi 450 mg (N=18)	PBO 3×1 ml (N=18)	PBO Total (N=23)	Total (N=46)
Any AE	5 (100)	1 (20)	15 (83)	2 (11)	3 (13)	23 (50)
AEs related to study treatment	5 (100)	0	15 (83)	1 (6)	1 (4)	21 (46)
Any SAE	0	0	0	0	0	0
SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0	0
Fatal SAEs	0	0	0	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event; Bepi = bepirovirsen; PBO = placebo; SAE = serious adverse event.

- 有害事象の発現割合及び／又は重症度は、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった。有害事象が発現した被験者数及び発現割合の用量別の内訳は、ベピロビルセン 600 mg 群で 5 例（100%）、450 mg 群で 15 例（83%）であった。治験責任（分担）医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象の発現割合も、プラセボ群と比較してベピロビルセン群で高かった。
- 最もよくみられた有害事象は注射部位紅斑であり、ベピロビルセン群のみに認められた［ベピロビルセン 600 mg 群で 5 例（100%）、ベピロビルセン 450 mg 群で 14 例（78%）］。
- いずれの投与群でも、有害事象の重症度の多くは Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 又は Grade 不明の有害事象は認められなかった。
- Grade 3 の有害事象（注射部位腫脹）がベピロビルセン 450 mg 群の 4 例に認められた。
- 試験中止に至った有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は全被験者の 21 例（46%）に認められた。投与群別の内訳は、ベピロビルセン 600 mg 群で 5 例（100%）、ベピロビルセン 450 mg 群で 14 例（78%）、プラセボ群で合計 2 例（9%）であった。

ALT 上昇又は腎損傷に該当する注目すべき有害事象は認められなかった。血小板減少症に該当する注目すべき有害事象が認められた被験者の割合は 15%であった。血管炎症、補体

活性化及びその他の免疫関連の影響に該当する有害事象が認められた被験者の割合は 11%であった。

最もよくみられた注目すべき有害事象は注射部位反応に該当する有害事象であり、ベピロビルセン群のみで 19 例（41%）に認められた。

臨床検査の結果

本試験で新たな安全性シグナルは認められなかった。

- 被験者数が少ないため、血液学的検査及び血清生化学検査の結果から、投与群間の明らかな差は示唆されなかった。
- 臨床的に意味があると判断された尿検査結果の異常は認められなかった。

バイタルサイン及び ECG の結果

- 発熱が 3 例に認められた。その他に、試験期間中に臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。
- 試験期間中の安全性評価のための ECG では、臨床的に重要な所見又はベースラインからの変化は認められなかった。

薬物動態の結果

血漿中ベピロビルセン濃度の平均値は、Day 1 のベピロビルセン単回投与から約 4 時間後に Cmax に到達し、その後 72 時間の検体採取時間を通じて速やかに減少した。血漿中ベピロビルセン濃度は 450 mg 投与時と比較して 600 mg 投与時で高かったが、濃度の上昇は用量比を下回った。

薬力学の結果

本項で示すデータは、連続ホルターECG 記録から、デジタル 12 誘導 ECG の結果を複数回抽出することで得たものである。

ベースラインのデータが得られた被験者は、ベピロビルセン 600 mg 群及びプラセボ 1 mL×4 回投与群で各 5 例、ベピロビルセン 450 mg 群及びプラセボ 1 mL×3 回投与群で各 18 例であった。ベースラインの ECG パラメータは、健康な集団から予想される範囲内であった。

探索的解析から、ベピロビルセン投与と HR に関連性が認められるとともに、ベピロビルセン投与と RR 間隔及び QTcF の間に特定の傾向が認められた。ベピロビルセンのいずれの用量でも、投与後の HR には>10 bpm の変化が認められた。このため、QT 間隔と HR の間の潜在的な交絡をより適切に補正する目的で、QTcI を用いた追加の事後解析を実施した。主要評価項目に従い QTcF を用いた C-QTc 解析を実施し、更に QTcI を用いた追加の事後解析の結果も報告した。

QTcF 及び QTcI の両方を用いた C-QTc 解析の結果、ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限値は、ベピロビルセンのいずれの用量でも<10 msec であった。これらの結果から、ベピロビルセンが QT 間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが確認された。

連続ホルターECG 記録から、ECG の間隔に関するパラメータ、及び試験期間中に認められた複雑な形態の波形に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

- C-QTc 解析から、臨床用量又は臨床用量よりも高用量のベピロビルセンの投与は ΔΔQTcF に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。
- ベピロビルセンのいずれの用量でも、投与後の HR が>10 bpm 増加した。そのため、ΔΔQTcI を用いた事後解析を実施した結果、ΔΔQTcF を用いた解析と一貫した結果が得られた。
- ベピロビルセン 600 mg 及び 450 mg のいずれの用量も、PR 及び QRS 間隔で評価する心臓伝導に影響を及ぼさなかった。
- 治験薬投与後の T 波の形態変化に、ベピロビルセン投与に関連するパターンは認められなかった。U 波はいずれの被験者にも認められなかった。
- 血漿中ベピロビルセン濃度は 450 mg 投与時と比較して 600 mg 投与時で高かったが、濃度の上昇は用量比を下回った。
- ベピロビルセン 600 mg を投与した時の忍容性は、本試験及び過去の試験で検討した 450 mg と比較して低かった。
- ベピロビルセン 450 mg を投与した時、新たな安全性シグナルは認められなかった。

報告書の日付

2025 年 8 月 14 日（最終報告書）

217023 試験

治験の標題

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.

実施医療機関

多施設共同試験［ベルギー、ブルガリア、フランス、ドイツ、香港、イタリア、フィリピン、ポーランド、ルーマニア、シンガポール、スペイン、台湾、タイ、トルコ、英国（計63 施設）］

治験期間

- 治験開始日：2022 年 3 月 22 日
- 治験終了日：2025 年 8 月 5 日
- データベースロック日：2025 年 9 月 26 日

開発のフェーズ

第 2 相試験

目的

目的	評価項目
主要	
安全性 • 安定した核酸アナログ（NA）治療を受けている B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染患者を対象に、Sequential 療法［ベピロビルセン（GSK3228836）を投与した後に B 型慢性肝炎に対する標的ワクチン免疫療法として GSK3528869A を投与］の安全性を評価する。	安全性 • ベピロビルセンの初回投与から試験終了までの Grade 3 の有害事象の発現割合 • ベピロビルセンの初回投与から試験終了までの重篤な有害事象の発現割合 • ベピロビルセンの初回投与から試験終了までの Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現割合
有効性 • 安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象に、Sequential 療法（ベピロビルセンを投与した後に GSK3528869A を投与）の有効性を評価する。	有効性 • レスキュー治療[1]を実施せずに、規定の治療期間終了[2]後 24 週間にわたり、持続的なウイルス学的効果（SVR）［B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原量<定量下限（LLOQ）及び HBV デオキシリボ核酸（DNA）量<LLOQ］を達成した被験者の割合 • レスキュー治療[1]を実施せずに、規定の治療期間終了[2]後 24 週間にわたり、SVR（HBs 抗原量<LLOQ

目的	評価項目
• 安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象に、Sequential 療法（ベピロビルセンを投与した後に GSK3528869A を投与）の有効性をベピロビルセンの単独投与と比較する。	及び HBV DNA 量<LLOQ）を達成した被験者の割合を各治療群間[3]で比較した時の群間差
副次	
安全性 • 安定した NA 治療を受けている HBV 持続感染患者を対象に、Sequential 療法（ベピロビルセンを投与した後に GSK3528869A を投与）の安全性を評価する。	GSK3528869A 投与後の特定有害事象 • GSK3528869A の各投与後 7 日以内に認められた注射部位の特定有害事象（注射部位発赤、注射部位疼痛及び注射部位腫脹）の発現割合 • GSK3528869A の各投与後 7 日以内に認められた全身の特定有害事象の発現割合 特定外有害事象 • GSK3528869A の各投与後 30 日以内に認められたすべての特定外有害事象の発現割合 • ベピロビルセンの初回投与から試験終了までのすべての有害事象の発現割合 • ベピロビルセンの初回投与から試験終了までのすべての注目すべき有害事象の発現割合 免疫の関与が疑われる疾患（pIMD） • GSK3528869A の初回投与から試験終了までに認められたすべての pIMD の発現割合 臨床検査 • ベピロビルセンの初回投与から試験終了までに認められたすべての血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査の臨床検査値異常の発現割合

有効性
• NA 治療を受けており、HBV 抑制が認められる HBV 持続感染患者を対象に、Sequential 療法（ベピロビルセンを投与した後に GSK3528869A を投与）の有効性をベースラインと比較する。
• SVR の持続性を明らかにする。
	有効性
	• HBs 抗原量：HBs 抗原量がベースラインから≥0.5 log 低下した被験者数及び≥1 log 低下した被験者数、HBs 抗原が消失した被験者数、並びに HBs 抗原量のベースラインからの変化量（対数スケール）別の被験者数。解析は、全治療期間並びにベピロビルセン及び GSK3528869A の治療期間別に実施した。
	• HBs 抗原の消失及び HBs 抗体陽性へのセロコンバージョンが認められた被験者数
	• HBs 抗原量の平均値
	• SVR の持続期間
	  • HBs 抗原のリバージョンが認められるまでの時間
	  • HBV DNA のリバージョンが認められるまでの時間
	• ウイルス学的ブレイクスルー（HBV DNA 量が nadir から≥1 log の上昇、又は LLOQ 未満から定量可能に上昇）

目的	評価項目

免疫原性
• NA 療法を受けており、HBV 抑制が認められる HBV 持続感染患者を対象に、Sequential 療法（ベピロビルセンを投与した後に GSK3528869A を投与）を実施した時の HBs 抗原及び B 型肝炎ウイルスコア（HBc）抗原に特異的な液性免疫応答及び細胞性免疫応答を評価する。
	免疫原性
	• GSK3528869A の HBV 成分に対する、規定の評価時点での免疫原性
	  • HBc 抗体：responder 率及び HBc 抗体量
	  • HBs 抗体：セロコンバージョン、responder 率及び HBs 抗体量（≥10 mIU/mL、≥100 mIU/mL）
	  • HBc 及び HBs 特異的分化クラスター（CD）4+ T 細胞及び CD8+ T 細胞の発現頻度（CD4+ T 細胞 responder 数及び CD8+ T 細胞 responder 数）

1. レスキュー治療は、HBV DNA リバージョンの管理のため、抗 HBV 活性が証明されている薬剤［NA を含有するヒト免疫不全ウイルス（HIV）曝露前予防薬を含む］の投与を新たに開始することと定義した。
2. 規定の治療期間の終了は、ASO24-TI 群及び ASO12-TI 群では GSK3528869A 投与終了時、ASO24-Placebo 群及び ASO12-Placebo 群ではベピロビルセン投与終了時と定義した。
3. ASO12-TI 群と ASO12-Placebo 群、及び ASO24-TI 群と ASO24-Placebo 群

本試験では Estimand を設定しなかった。

治験方法

本試験は、第 2 相、国際共同、多施設共同、ランダム化、対照、4 群、単盲検試験であった。

治療群、治験薬及び盲検

治療期間 1

被験者を、ベピロビルセンを 12 週間又は 24 週間投与するいずれかの治療群（ASO12 群又は ASO24 群）にランダム化した。治療期間 1 では非盲検下で被験者にベピロビルセンを投与した。

治療期間 2

治療期間 1 を終了した ASO12 群及び ASO24 群の被験者を、それぞれ GSK3528869A 又はプラセボを投与するいずれかの治療群（ASO12-TI 群もしくは ASO12-Placebo 群、又は ASO24-TI 群もしくは ASO24-Placebo 群）にランダム化した。治療期間 2 では単盲検下で被験者に GSK3528869A 又はプラセボを投与した。治療期間 2 の治療群の概要を以下に示す。

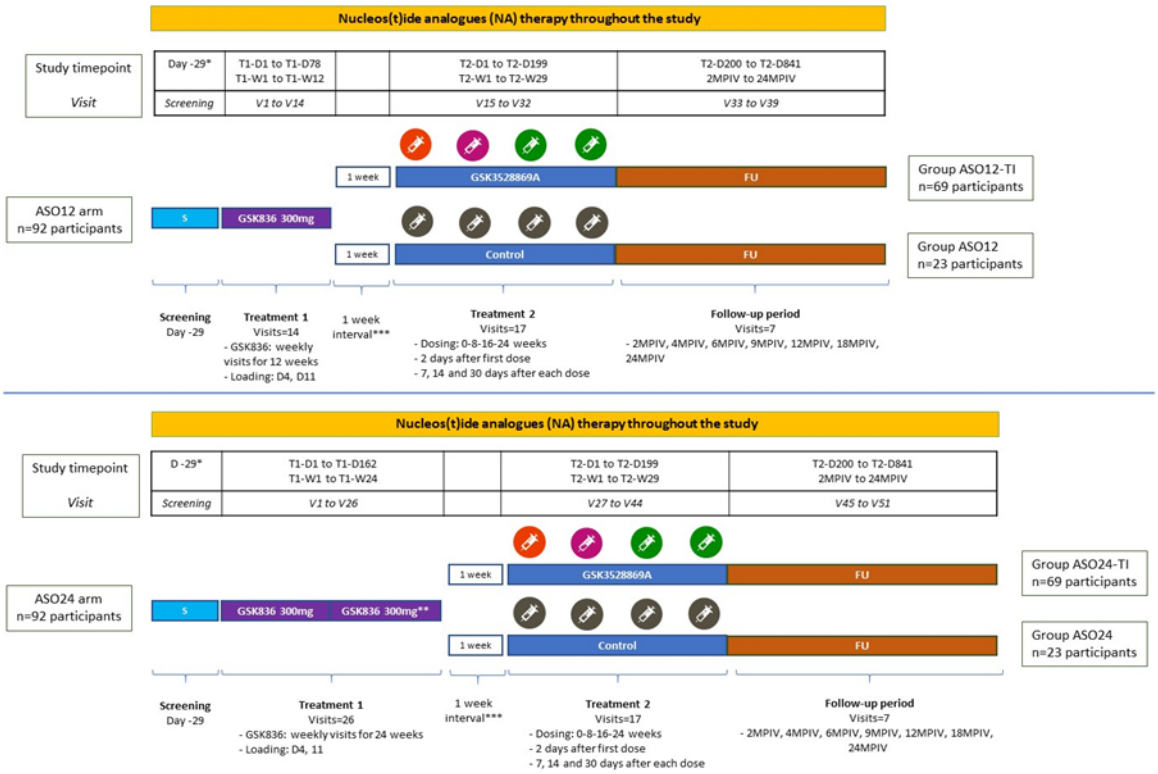
治療群	被験者数	年齢（最小～最大）	治験薬 [1]	盲検
ASO12-TI 群	69	18～65 歳	ベピロビルセン+ GSK3528869A	単盲検
ASO12-Placebo 群	23	18～65 歳	ベピロビルセン+ プラセボ	単盲検
ASO24-TI 群	69	18～65 歳	ベピロビルセン+ GSK3528869A	単盲検

2.7.6. 個々の試験のまとめ

治療群	被験者数	年齢（最小～最大）	治験薬 [1]	盲検
ASO24-Placebo 群	23	18～65 歳	ベピロビルセン+ プラセボ	単盲検

1. 治療期間 1 及び 2 で投与された治験薬

治験デザインの概要



Chimpanzee adenovirus HBV vaccine (ChAd155-hIi-HBV): 5×10^{10} vp;
Modified Vaccinia Ankara HBV vaccine (MVA-HBV): 2×10^{8} pfu;
HBc-HBs/AS01$_{B\text{-}4}$: 80-80 µg;
Control

D = Day; EudraCT = European Drug Regulatory Authorities Clinical Trial; FU = Follow-up; GSK836 = GSK3228836; MPIV = months post-dose 4 of Treatment 2; i.e. last dose as planned; pfu = plaque forming unit; S = Screening; T1 = Treatment 1; T2 = Treatment 2; V = visit; vp = virus particle; W = Week.
Note: for the groups ASO12 and ASO24, efficacy follow-up began at the end of Treatment 1.
* The screening period may be longer in case some tests were repeated and might have been extended to 90 days.
** Protocol Amendment 5 study schema describes that dose regimen for bepirovirsen (Treatment 1) might be adjusted based on when data from study B-Clear (EudraCT number 2020-001083-29) was available. After B-Clear study, the dosage regimen for bepirovirsen [Treatment 1] was not adjusted.
*** The interval between Treatment 1 and Treatment 2 was preferably 1 week, with the possibility to extend up to 12 weeks e.g., for participants who were ineligible to Treatment 2 following 1-week interval.

被験者数

予定被験者数は約 184 例であり、ASO24-TI 群及び ASO12-TI 群で各 69 例が Sequential 療法（治療期間 1 にベピロビルセン、治療期間 2 に GSK3528869A を投与）を受け、ASO24-Placebo 群及び ASO12-Placebo 群で各 23 例が治療期間 1 にベピロビルセン、治療期間 2 にプラセボを投与されることとした。

試験を中止した被験者の補充は実施しなかった。

スクリーニングされた被験者は 257 例であり、このうち Exposed ASO 集団（治療期間 1 に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者）に含まれ、ランダム化された被験者は 174 例（ASO12 群及び ASO24 群で各 87 例）であった。Exposed ASO 集団で本試験を完了した被験者は 160 例（92.0%）であり、試験を中止した被験者の割合は約 8.0%であった。更に、除外された被験者がいたため、Exposed ASO-TI 集団（治療期間 1 及び 2 のそれぞれで治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者）に含まれた被験者は 153 例であった。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

以下の疾患特性を有する 18～65 歳の HBV 持続感染患者を本試験の組入れ対象とした。

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前から HBV 耐性に対して高いバリアを有する抗ウイルス薬（例：エンテカビル又はテノホビル）を投与されており、試験期間中も用法・用量を変更する予定がない患者
- スクリーニングの約 6 ヵ月前からアラニンアミノトランスフェラーゼ≤2×基準値上限（ULN）の患者
- B 型肝炎ウイルス e（HBe）抗原陽性又は陰性
- 血漿中／血清中 HBs 抗原量>100 IU/mL
- HBV DNA 量<90 IU/mL

主な除外基準

以下が認められる患者を本試験から除外した。

- 中等度から重度の肝疾患、C 型肝炎ウイルス／HIV／D 型肝炎ウイルスの同時感染、肝硬変、肝細胞癌、血管炎、自己免疫疾患、肝代償不全、又は HBV に関連する肝外疾患
- 肝硬変の所見（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ対血小板比指数>2、FibroTest>0.7、FibroScan TE スコア>9.6 kPa、又は線維症／肝硬変の進行を示す肝生検の結果）
- 臨床検査の結果、血清アルブミン<3.5 g/dL、糸球体濾過率<60 mL/min/1.73m^2、国際標準比>1.25、血小板数<140×10^9/L、ヘモグロビン<10 g/dL、総ビリルビン>1.25×ULN（臨床的に重要でない場合を除く）、又は尿アルブミン／クレアチニン比≥0.03 mg/mg に該当
- 悪性腫瘍（治癒した皮膚癌を除く）、服薬遵守に影響を及ぼすアルコール／薬物乱用、Fridericia 式により補正した QT 間隔≥450 msec、肝移植の予定／既往、肝炎の原因となる合併症、又は治験責任医師がリスクであると判断するすべての状態

治療及び投与

治験薬	ベピロビルセン	GSK3528869A			プラセボ
薬剤名	ベピロビルセン	ChAd155-hIi-HBV	MVA-HBV	HBc-HBs/AS01$_{B-4}$	Buffer S9B
製剤	ベピロビルセン（150 mg）、注射用水適量（[redacted]）	ChAd155-hIi-HBV（[redacted]）、注射用水適量（[redacted]）	MVA-HBV（[redacted]）、注射用水適量（[redacted]）	HBc 抗原（[redacted]） HBs 抗原（[redacted]） AS01$_{B-4}$［QS-21（[redacted]）、MPL（[redacted]）、リポソーム］、注射用水適量（[redacted]）	賦形剤、注射用水適量（[redacted]）
剤形	バイアル 注射溶液	バイアル 注射用懸濁液	バイアル 注射用懸濁液	HBc-HBs： バイアル、注射用懸濁用粉末 AS01$_{B-4}$： バイアル、注射用懸濁液	バイアル 注射溶液 注射用懸濁液
種類	被験薬	被験薬	被験薬	被験薬	プラセボ
製剤カテゴリー	薬剤	生物学的製剤	生物学的製剤	生物学的製剤	薬剤
投与経路	皮下注射	筋肉内注射	筋肉内注射	筋肉内注射	筋肉内注射
投与回数	週 1 回 2 本投与、並びに Day 4 及び Day 11 に負荷投与を各 2 本実施	1 回	1 回	2 回	4 回
製造者	[redacted]				

ChAd155-hIi-HBV = Chimpanzee adenovirus HBV vaccine; GSK = GlaxoSmithKline; MVA-HBV = Modified Vaccinia Ankara HBV vaccine; pfu = plaque forming unit; QS-21: *Quillaja saponaria* Molina, fraction 21; vp = virus particle.

試験期間

治療期間 1（ベピロビルセンを投与）は 12 週間又は 24 週間であり、その後の治療期間 2（GSK3528869A 又はプラセボを投与）は最長 24 週間であった。

統計手法

安全性解析では、有害事象の発現割合及びその正確な 95%信頼区間（CI）を算出した。

有効性解析では、すべての有効性評価項目を記述的に評価したため、正式な仮説検定を計画しなかった。ベイズ流モデルを、マルコフ連鎖モンテカルロ法を用いて適合させ、各治療群の SVR の事後確率及びその 95%信用区間を推定するために用いた。

免疫原性の治療群内の評価の要約

治療群ごとに、各評価時点で GSK3528869A の HBV 成分に対する免疫原性評価のために採血し、特に指定のない限り、以下の解析を実施した。

1. 抗体解析

- HBs 抗体及び HBc 抗体の抗体価の幾何平均又は抗体量の幾何平均（GMC）、並びにその 95% CI を表に示した。
- HBs 抗体量が規定の閾値（≥10 mIU/mL 及び≥100 mIU/mL）を超えた被験者数及び割合、並びにその正確な 95% CI を各評価時点別に表に示した。HBc 抗体量に対しても同様に解析した。

2. 細胞性免疫

- Responder 解析：HBV 特異的及び Pol-peptide pool 抗原特異的 CD4+/CD8+ T 細胞の活性化が認められた被験者数及び割合、並びにその正確な 95% CI を示した。Responder の定義は、CD4+/CD8+ T 細胞の polypositive 反応について、ワクチン接種後／接種前の比が、ASO12-Placebo 群と ASO24-Placebo 群を併合した時に認められた最大の比を上回った被験者とした。

人口統計学的及びその他のベースライン特性

- 被験者の多くは男性であった。全被験者のうち、白人の割合は 49.7%であった。年齢の中央値は 46.0 歳であった。
- 人口統計学的特性に関して、治療群間で明らかな差は認められなかった。

治験薬の曝露

- 治療期間 1：治療期間 1 にベピロビルセンを 1 回以上投与された被験者は、ASO12 群及び ASO24 群でいずれも 87 例であった。治療期間 1 にすべての治験薬投与を完了した被験者は、ASO12 群で 49 例、ASO24 群で 39 例であった。
- 治療期間 2：治療期間 2 の GSK3528869A 初回投与を受けた被験者は、ASO12-TI 群で 60 例、ASO24-TI 群では 56 例であった。治療期間 2 に全 4 回の GSK3528869A 投与を完了した被験者は、ASO12-TI 群で 52 例、ASO24-TI 群で 51 例であった。

有効性の結果

- SVR を達成した被験者の割合は、ASO12-TI 群で 4%、ASO12-Placebo 群で 14%、ASO24-TI 群で 16%、ASO24-Placebo 群で 6%であった。
- SVR を達成した被験者の真の割合の差は、ASO24-TI 群と ASO24-Placebo 群の間で 0.09（95%信用区間：-0.075、0.247）、ASO12-TI 群と ASO12-Placebo 群の間で-0.095（95%信用区間：-0.276、0.058）であった。
- HBs 抗原量は治療期間 1 で低下し、治療期間 1 終了後に再び上昇した。
- 治療期間終了から HBs 抗原のリバージョンが認められるまでの期間の中央値は、ASO12-Placebo 群で 43 日、ASO24-TI 群で 113 日、ASO24-Placebo 群で 78 日であった。

ウイルス学的効果の持続期間を評価するための被験者数は限られており、この結果の解釈には注意が必要である。

- 治療期間 1 終了後のリバージョンの多くは、終了後 24 週間以内に認められた。
- 治療期間 1 終了時にウイルス学的効果を達成した被験者は、ASO12 群で 87 例中 14 例（17.9%）、ASO24 群で 87 例中 22 例（29.3%）であった。
- 本試験では、HBV DNA のリバージョンは認められなかった。
- 全体的に、HBs 抗原量≤1000 IU/mL かつ HBe 抗原陰性の被験者で、最も良好な SVR が認められた。

免疫原性の結果

- 治療期間 2 の Day 183（GSK3528869A の 4 回目投与から 2 週間後）に HBs 抗体反応（≥10 mIU/mL）を達成した被験者の割合は、ASO12-TI 群で 53.2%、ASO12-Placebo 群で 15.4%、ASO24-TI 群で 45.8%、ASO24-Placebo 群で 0%であった。
- HBc 抗体を評価したすべての被験者が、ベースラインで HBc 抗体陽性であった［ASO12-TI 群で 23 例（GMC 494.60 IU/mL）、ASO24-TI 群で 33 例（GMC 495.83 IU/mL）］。HBc 抗体量が最大値に達したのは、ASO12-TI 群で Day 183（GMC 855.34 IU/mL）、ASO24-TI 群で Day 127（GMC 1086.47 IU/mL）であった。
- 治療期間 2 の治験薬初回投与後の、HBc 及び HBs 特異的 CD4+ T 細胞及び CD8+ T 細胞 responder の割合を以下に示した。
  - Day 183 の HBc 特異的 CD4+ T 細胞 responder の割合は、ASO12-TI 群で 19.4%、ASO24-TI 群で 14.3%であった。
  - Day 71 の HBc 特異的 CD8+ T 細胞 responder の割合は、ASO12-TI 群で 41.9%、ASO24-TI 群で 43.3%であった。
  - Day 183 の HBs 特異的 CD4+ T 細胞 responder の割合は、ASO12-TI 群で 6.5%、ASO24-TI 群で 0%であった。
  - Day 71 の HBs 特異的 CD8+ T 細胞 responder の割合は、ASO12-TI 群で 16.1%、ASO24-TI 群で 0%であった。

安全性の結果

- 治療期間 1 で認められた有害事象の多くは非重篤であり、ベピロビルセンの注目すべき有害事象のカテゴリーに含まれた。
- 重篤な有害事象は 9 例（13 件）に認められた。このうち治療期間 1 に認められたものは 5 件であり、残りは治療期間 2 に認められた。また、データベースロック後に 1 例で重篤な有害事象が認められた。
- 試験期間全体を通じて死亡は認められなかった。
- 肝機能判定委員会による評価の結果、薬剤性肝障害の基準を満たす事象は認められなかった。
- 治療期間 1 で認められた注目すべき有害事象の多くは、注射部位反応であった。

- 治療期間 2 では、血液に関連する注目すべき有害事象が 7 例に認められた。治療群別の内訳は ASO12-TI 群 3 例、ASO12-Placebo 群 1 例、ASO24-TI 群 2 例、ASO24-Placebo 群 1 例であった。肝疾患に関連する注目すべき有害事象は認められなかった。
- 治療期間 2 の治験薬初回投与後から試験終了までに、pIMD が 2 例（いずれも治験薬と関連なし）に認められた。治療群別の内訳は ASO12-Placebo 群及び ASO24-TI 群で各 1 例であった。pIMD の発現に治療群間の不均衡は認められなかった。
- 治療期間 2 の注目すべき有害事象及び重篤な有害事象に、治療群間の不均衡は認められなかった。
- 注射部位及び全身の特定有害事象が認められた被験者の割合は、ASO12-Placebo 群及び ASO24-Placebo 群と比較して ASO12-TI 群及び ASO24-TI 群で高かった。
- よくみられた特定有害事象は、注射部位疼痛、疲労、頭痛及び筋肉痛であった。

結論

有効性の結論

- ベピロビルセン投与後に GSK3528869A を投与する Sequential 療法を実施した時の SVR を、ベピロビルセンの単独投与と比較した結果、SVR に明らかな差は認められなかった。
- HBs 抗原量は治療期間 1 で低下し、治療期間 1 終了後に再び上昇した。

免疫原性の結論

- GSK3528869A の最終投与（HBc-HBs/AS01$_{B\text{-}4}$ の 2 回目投与）後に HBs 抗体量が上昇し、軽度の液性免疫応答が認められた。
- GSK3528869A 投与終了後、HBc 抗体量の顕著な上昇は認められなかった。
- GSK3528869A により、軽度の HBc 特異的 CD8+ T 細胞応答が誘導された。HBc 特異的 CD4+ T 細胞応答及び HBs 特異的 CD4+/CD8+ T 細胞応答は低い、又は最小限であった。

安全性の結論

- ベピロビルセンの事前投与は、その後の GSK3528869A による標的ワクチン免疫療法の安全性プロファイルに有害な影響を及ぼさなかった。
- 本試験で死亡は認められなかった。
- 新たな安全性上の懸念は認められなかった。

報告書の日付

2025 年 11 月 25 日

218309 試験（B-United 試験）

治験の標題

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)

実施医療機関

多施設共同試験（19 ヵ国 82 施設）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2024 年 11 月 11 日
中間解析のデータベースロック日：2026 年 3 月 3 日

1 回目の中間解析のデータカットオフ日（2026 年 2 月 3 日）までに得られた Week 29 から Week 48 の安全性データ、及び安全装置付きシリンジ（SSD）を備えたプレフィルドシリンジ（PFS）を用いてベピロビルセンを自己投与した被験者の割合を示した。

開発のフェーズ

第 2b 相試験

目的

本試験の目的は、標準治療である核酸アナログ（NA）治療を受けている B 型肝炎ウイルス（HBV）持続感染患者を対象に、2 つの異なる用量の daplusiran/tomligisiran（DAP/TOM）（50 mg 又は 200 mg を 4 週に 1 回、計 6 回投与）を投与し、その後ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（負荷投与を含む）した時の有効性及び安全性を評価することであった。ベースライン時の B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原量≤3000 IU/mL の被験者については、部分プラセボ対照群（プラセボ投与後にベピロビルセンを投与）を設定し、Sequential 療法の投与レジメンでの DAP/TOM の寄与を評価した。

本試験に日本から参加した HBV 持続感染を有する日本人被験者に限り、PFS SSD を用いてベピロビルセンを自己投与した時のデータを収集した。解析では、自己投与に成功した被験者の割合及び自己投与に関連する安全性を評価した。

本試験の目的及び評価項目を表 1 に示す。

表 1　目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
有効性：NA 治療中の HBV 持続感染患者（全体集団）を対象に、DAP/TOM を 2 つの異なる用量で 24 週間投与し、その後ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（負荷投与を含む）した時の機能的治癒（FC）の達成における治療効果を評価する。	レスキュー治療を実施せずに達成した、HBV 持続感染に対する全治療（DAP/TOM、ベピロビルセン及び NA）の中止後 24 週間にわたる FC
副次	
有効性：NA 治療中の HBV 持続感染患者（HBs 抗原量>3000 IU/mL の部分集団）を対象に、DAP/TOM を 2 つの異なる用量で 24 週間投与し、その後ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（負荷投与を含む）した時の FC の達成における治療効果を評価する。	レスキュー治療を実施せずに達成した、HBV 持続感染に対する全治療（DAP/TOM、ベピロビルセン及び NA）の中止後 24 週間にわたる FC
有効性：NA 治療中の HBV 持続感染患者（HBs 抗原量≤3000 IU/mL の部分集団）を対象に、DAP/TOM の 2 つの異なる用量又はプラセボを 24 週間投与し、その後ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（負荷投与を含む）した時の FC の達成における治療効果を評価する。	レスキュー治療を実施せずに達成した、HBV 持続感染に対する全治療（DAP/TOM、プラセボ、ベピロビルセン及び NA）の中止後 24 週間にわたる FC
有効性：NA 治療中の HBV 持続感染患者（HBs 抗原量≤3000 IU/mL の部分集団）を対象に、FC の達成における DAP/TOM の寄与を評価する。	レスキュー治療を実施せずに達成した、HBV 持続感染に対する全治療（DAP/TOM、プラセボ、ベピロビルセン及び NA）の中止後 24 週間にわたる FC
有効性：各治療群で、ベピロビルセン投与終了時点までに HBs 抗原不検出かつ HBV デオキシリボ核酸（DNA）量<定量下限（LLOQ）を達成した被験者の割合を評価する（全体集団及び HBs 抗原量別の部分集団を対象に評価）。 • 1A/B 群（HBs 抗原量>3000 IU/mL の部分集団） • 2A/B/C 群（HBs 抗原量≤3000 IU/mL の部分集団）	レスキュー治療を実施せずに達成した、治療第 2 期（ベピロビルセン）終了時における HBs 抗原不検出かつ HBV DNA 量<LLOQ
安全性	
安全性：異なる用量の DAP/TOM（又はプラセボ）を 24 週間投与し、その後ベピロビルセン 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 の部分集団を対象に評価）。	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現 • 臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に意味のあるベースラインからの変化量

Estimand

主要な Estimand：NA 治療中の HBV 持続感染患者（全体集団）に DAP/TOM を 2 つの異なる用量で 24 週間投与し、その後ベピロビルセン 300 mg を週 1 回 24 週間投与（負荷投与を含む）した時の FC の達成における治療効果を評価する。

副次、安全性及び探索的な Estimand については、本試験の治験実施計画書改訂第 2 版の 3.2 項に示す。

統計手法

本文書ではすべての結果を記述的に示した。本試験の主要な統計解析の詳細を、治験実施計画書改訂第 2 版の 9.3 項に示す。

治験方法

本試験の試験デザインを図 1 に示す。

本試験は、肝臓を標的とした N-アセチルガラクトサミン結合型抗 HBV 低分子干渉リボ核酸（siRNA）を 2 つの異なる用量で投与し、その後ベピロビルセンを投与する Sequential 療法の安全性及び有効性を検討する、第 2b 相、用量設定、Proof of concept 試験であった。

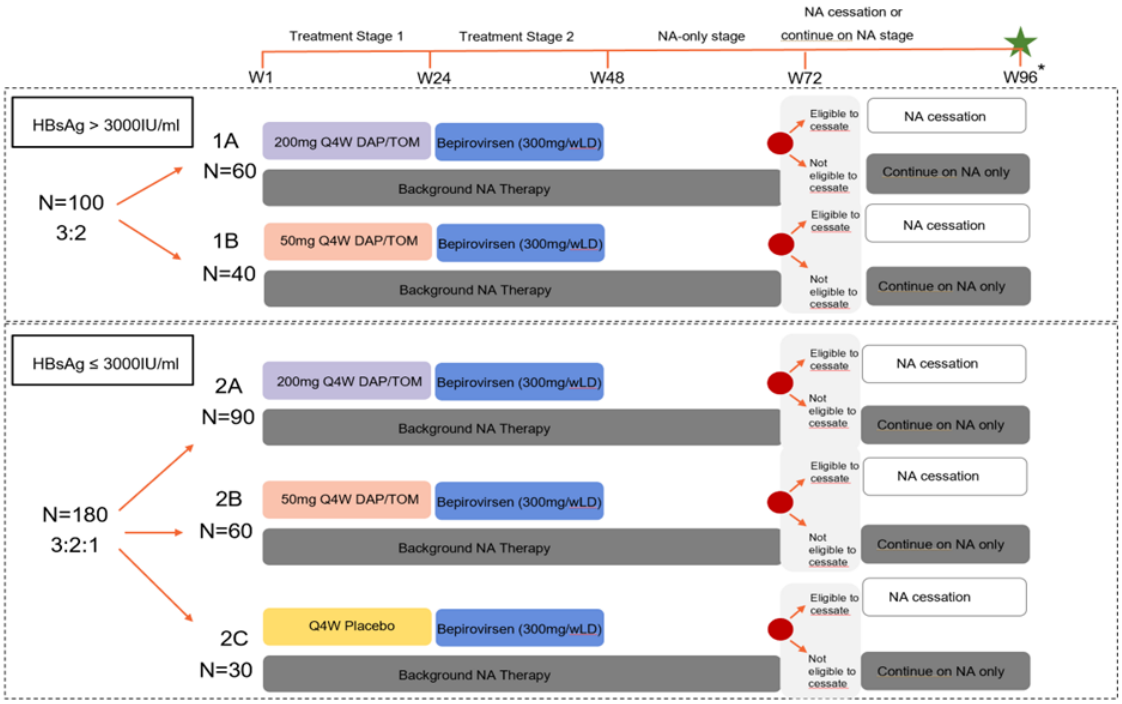
本試験は 5 つの期間で構成され、2 種類の治験薬［DAP/TOM（又はプラセボ）及びベピロビルセン］を使用した。本試験の各期間を以下に示す。

1. スクリーニング（最大 60 日間）
2. DAP/TOM（50 mg 又は 200 mg を 4 週に 1 回、計 6 回皮下投与）又はプラセボ投与期
3. ベピロビルセン投与期［300 mg を週 1 回 24 週間皮下投与（最初の 2 週間に負荷投与を実施）］
4. NA 単独治療期
5. NA 中止期又は NA 治療継続期（後観察期）

本試験の対象集団を、ベースラインの HBs 抗原量に基づき以下の 2 つの部分集団に分けた。

- HBs 抗原量>3000 IU/mL
- HBs 抗原量≤3000 IU/mL

図 1　本試験の試験デザイン



DAP/TOM = daplusiran/tomligisiran; HBsAg = hepatitis B surface antigen; NA = nucleos(t)ide analogue; Q4W = every 4 weeks; W = week; wLD = with loading doses.
* A confirmatory Week 100 visit may be required for some participants to confirm primary endpoint.

なお、日本から参加した被験者は、ベピロビルセン投与期の Week 29～Week 48 のうちの 1 回以上の規定来院で、治験責任（分担）医師又は委任された治験実施医療機関スタッフの監督の下、治験実施医療機関でベピロビルセンを自己投与することができた。被験者は適切なトレーニングを受けた後、ベピロビルセンの取扱い及び投与への適性を示す必要があった。治験責任（分担）医師又は委任された治験実施医療機関スタッフが適性を正式に評価し、実施可能と判断された被験者に限り、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。

被験者数

本試験は実施中である。解析のため、ベピロビルセン Safety 集団（Week 29～Week 48 にベピロビルセンの投与を 1 回以上受けた被験者と定義）267 例のうち、日本から参加し自己投与を 1 回以上試みた 23 例（2026 年 2 月 3 日時点）を自己投与実施集団と定義した。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

以下の疾患特性を有する 18 歳以上の患者を本試験の組入れ対象とした。

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に HBV 持続感染が確認されており、安定した NA 治療を受けている患者

- 血漿中又は血清中 HBs 抗原量>100 IU/mL、HBV DNA 量<90 IU/mL 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ≤2×基準値上限の患者
- 治験実施計画書に従い、NA 治療を中止する意思のある患者
- 男性の場合、治験薬投与期間中及び DAP/TOM の最終投与後 90 日間、コンドームを使用し、精子提供を控えることに同意する患者
- 女性の場合、妊娠中及び授乳中ではなく、妊娠可能な場合は治験実施計画書の要件に従った極めて有効な避妊方法を用いる患者
- 同意説明文書への署名が得られ、治験実施計画書の要件を遵守できる患者
- 日本では、日本在住の日本人（血縁上の祖父母までが全員日本人であると定義）である患者

主な除外基準

以下が認められる患者を本試験から除外した。

- HBV 持続感染を除く、臨床的に重要な異常
- C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス又は D 型肝炎ウイルスの同時感染
- 肝硬変
- 肝細胞癌
- 過去 5 年以内の悪性腫瘍の既往
- 血管炎、自己免疫状態、又は HBV 免疫状態に関連する肝外疾患の既往
- アルコール又は薬物の乱用
- 免疫抑制療法が禁忌
- インターフェロン製剤の直近の投与
- ベピロビルセン、DAP/TOM、他のオリゴヌクレオチド又は他の siRNA による治療歴
- Fridericia 式により補正した QT 間隔≥450 msec
- 血清アルブミン低値、腎機能低下、臨床検査値異常
- 治験薬に対する過敏症
- HBV 持続感染に対する NA 治療の中止を希望しない

試験介入、用量及び投与経路

本試験で投与した治験薬の概要を表 2 に示す。

DAP/TOM（又はプラセボ）及びベピロビルセンを、Sequential 療法のスケジュールに従い投与した。DAP/TOM 又はプラセボの投与スケジュールが完了し、被験者がベピロビルセンの投与開始に適格であることが確認されるまで、ベピロビルセンの投与を開始しなかった。

DAP/TOM は 4 週に 1 回、計 6 回皮下投与した。

ベピロビルセンは、最初の 2 週間は週 2 回皮下投与し（負荷投与）、以降は週 1 回皮下投与した。

DAP/TOM

DAP/TOM の注射部位は腹部の四半部とした。注射は、来院毎に四半部の異なる部位にローテーションで実施するよう推奨した。注射部位反応（ISR）が続いている場所への注射を避けた。

ベピロビルセン

ベピロビルセンの注射部位は優先度の高い順に、腹部の四半部、大腿部及び上腕伸側部とした。自己投与する場合の注射部位は、腹部の四半部及び大腿部とした。

注射は、来院毎に各部位内でローテーションするか、来院毎に異なる部位に実施するよう推奨した。ISR が続いている場所への注射を避けた。

表 2　治験薬の投与

治験薬	Daplusiran/Tomligisiran（GSK5637608）[redacted]（2:1 固定比）	ベピロビルセン（GSK3228836）[redacted]	プラセボ 0.9%塩化ナトリウム注射液
治験薬名	Daplusiran/Tomligisiran	ベピロビルセン	プラセボ
治験薬の内容	皮下投与	皮下投与	皮下投与
種類	医薬品	医薬品	対照薬
処方	注射剤	注射剤	注射剤
剤形	バイアル	PFS SSD*（1.0 mL）	バイアル（各実施医療機関で調達した生理食塩液）
力価	[redacted]（2:1 固定比）表示量 1.0 mL/バイアル	[redacted]	該当せず
用量	50 mg 又は 200 mg	300 mg	該当せず
投与量／投与経路	200 mg：[redacted] を単回皮下投与 50 mg：[redacted] を単回皮下投与	300 mg：[redacted] を[redacted]皮下投与	[redacted] を単回皮下投与
使用目的	治験薬	治験薬	プラセボ
被験薬以外の治験使用薬	該当せず	該当せず	被験薬以外の治験使用薬
承認された補助薬／未承認の補助薬	該当せず	該当せず	該当せず
供給元	治験依頼者による一括供給	治験依頼者による一括供給	各実施医療機関で調達
投与回数	6 回（4 週に 1 回）	26 回（週 1 回、最初の 2 週間は負荷投与を実施）	6 回（4 週に 1 回）

* This device incorporates safety features intended to minimize the risk of needlestick injury and administration errors during self-administration

自己投与に成功した被験者の割合

治験責任（分担）医師又は委任された治験実施医療機関スタッフが被験者の自己投与を直接観察し、自己投与の成否を評価した。正しい注射部位に全量が投与された場合を自己投与の成功と定義し、成功しなかった場合を失敗と定義した。

自己投与を実施した全 23 例（100%）が、失敗することなく自己投与に成功した［95%信頼区間（CI）：85.2%, 100%］。自己投与実施集団の被験者が自己投与を実施した規定来院数は計 34 回であり、全 34 回（100%）が成功であった（表 3）。2 回以上の規定来院で自己投与を試みた被験者は 4 例であった。この高い成功割合は、自己投与の実行性を示すものである。

表 3　ベピロビルセンの自己投与に成功した被験者の割合（ベピロビルセン Safety 集団）

	Total (N=267)
Number of subjects who tried self-injections	23
Number of subjects without any self-injection failures	23 (100)
95% CI	(85.2, 100)
Number of attempted injections	34
Number of successful injections	34 (100)

Denominator for number of subjects without any self-injection failures is Number of subjects who tried self-injection. Denominator for number of successful injections is the number of attempted injections. Successful self-administration is defined as use of a correct injection site and full dose administration. Failure is defined as self-administration that was not successful.

安全性の結果（Week 29～Week 48；ベピロビルセン Safety 集団）

有害事象の概要

全体集団

有害事象が認められた被験者は 267 例中 203 例（76%）であり、このうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は 267 例中 176 例（66%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 267 例中 5 例（2%）に認められ、治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象は認められなかった。医学的処置を要した有害事象は 267 例中 1 例（<1%）に認められた。重篤な有害事象は 267 例中 6 例（2%）に認められ、このうち治験薬と関連ありと判断された事象は 3 例（1%）に認められた。死亡は認められなかった。新たな安全性の懸念は特定されなかった。

自己投与実施集団

有害事象が認められた被験者は 23 例中 20 例（87%）であり、このうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は 23 例中 19 例（83%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象、医学的処置を要した有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

器官別大分類及び基本語別の有害事象

全体集団

最もよくみられた有害事象の器官別大分類（SOC）は「一般・全身障害および投与部位の状態」［267 例中 136 例（51%）］であり、次いで「臨床検査」［267 例中 82 例（31%）］であった。

最もよくみられた有害事象の基本語（PT）は注射部位紅斑［267 例中 82 例（31%）］であり、次いで注射部位そう痒感［267 例中 47 例（18%）］及び注射部位内出血［267 例中 34 例（13%）］であった。

有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の有害事象は 267 例中 15 例（6%）、Grade 4 の有害事象は 267 例中 7 例（3%）に認められた。

自己投与実施集団

最もよくみられた有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」［23 例中 14 例（61%）］であり、次いで「臨床検査」［23 例中 11 例（48%）］であった。

最もよくみられた有害事象の PT は注射部位そう痒感［23 例中 12 例（52%）］であり、次いで注射部位紅斑［23 例中 10 例（43%）］であった。

有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の有害事象は 23 例中 2 例（9%）に認められた。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象

全体集団

治験薬と関連ありと判断された有害事象は 267 例中 176 例（66%）に認められた。これらの有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の有害事象は 267 例中 12 例（4%）、Grade 4 の有害事象は 267 例中 5 例（2%）に認められた。

最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」［267 例中 131 例（49%）］であり、次いで「臨床検査」［267 例中 76 例（28%）］であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象の PT は注射部位紅斑［267 例中 82 例（31%）］であり、次いで注射部位そう痒感［267 例中 47 例（18%）］及び注射部位内出血［267 例中 34 例（13%）］であった。

自己投与実施集団

治験薬と関連ありと判断された SOC 及び PT 別の有害事象を表 4 に示す。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は 23 例中 19 例（83%）に認められ、その多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の有害事象は 23 例中 2 例（9%）に認められた。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」［23 例中 14 例（61%）］であり、次いで「臨床検査」［23 例中 10 例（43%）］であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象の PT は

注射部位そう痒感［23 例中 12 例（52%）］であり、次いで注射部位紅斑［23 例中 10 例（43%）］であった。

表 4　治験薬と関連ありと判断された SOC 及び PT 別並びに重症度別の有害事象（Week 29～Week 48；ベピロビルセン Safety 集団、自己投与実施集団）

自己投与実施集団（N=23）

System Organ Class Preferred Term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3+4+5 n (%)	Unknown n n (%)	Total n (%)
ANY EVENT	10 (43)	7 (30)	2 (9)	0	0	2 (9)	0	19 (83)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (30)	6 (26)	1 (4)	0	0	1 (4)	0	14 (61)
注射部位そう痒感	8 (35)	4 (17)	0	0	0	0	0	12 (52)
注射部位紅斑	6 (26)	3 (13)	1 (4)	0	0	1 (4)	0	10 (43)
注射部位内出血	3 (13)	3 (13)	0	0	0	0	0	6 (26)
注射部位腫脹	2 (9)	3 (13)	0	0	0	0	0	5 (22)
注射部位疼痛	3 (13)	1 (4)	0	0	0	0	0	4 (17)
注射部位変色	1 (4)	2 (9)	0	0	0	0	0	3 (13)
注射部位硬結	1 (4)	2 (9)	0	0	0	0	0	3 (13)
注射部位水疱 [a]	2 (9)	0	0	0	0	0	0	2 (9)
注射部位圧痛 [a]	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0	0	2 (9)
線維束性収縮 [a]	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (4)
注射部位血腫	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (4)
倦怠感	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (4)
しびれ感 [a]	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (4)
臨床検査	6 (26)	3 (13)	1 (4)	0	0	1 (4)	0	10 (43)
血小板数減少	5 (22)	2 (9)	0	0	0	0	0	7 (30)
白血球数減少	1 (4)	0	1 (4)	0	0	1 (4)	0	2 (9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	3 (13)	1 (4)	0	0	0	0	0	4 (17)
発疹	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0	0	2 (9)
そう痒症	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (4)
蕁麻疹	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (4)
神経系障害	2 (9)	0	0	0	0	0	0	2 (9)
頭痛	2 (9)	0	0	0	0	0	0	2 (9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (4)
血小板減少症	0	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (4)
腎および尿路障害	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (4)
腎機能障害	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (4)

LLT = lowest level terms; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA ver. 28.1/J ver. 28.1
a: LLT

Note: For each subject in the 'ANY EVENT' row at the top of the summary, the maximum grade across all adverse events is chosen. For each subject in the 'Any event' row within the System Organ Class, the maximum intensity or grade across the System Organ Class is chosen

治験薬の投与中止に至った有害事象

全体集団

治験薬の投与中止に至った有害事象は 267 例中 5 例（2%）に認められ、このうち重症度が Grade 3 以上の有害事象は 267 例中 4 例（1%）に認められた。

自己投与実施集団

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象

全体集団

重篤な有害事象は 267 例中 6 例（2%）に認められ、このうち治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は 3 例に認められた。重症度はいずれも Grade 3 又は Grade 4 であり、Grade 1 又は Grade 2 の重篤な有害事象は認められなかった。

自己投与実施集団

重篤な有害事象は認められなかった。

考察及び結論

- 本文書では、ベピロビルセンを自己投与した被験者と全体集団を比較した時の安全性の要約を示した。安全性の全体的な結果に加え、投与方法の影響を受ける可能性がある「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象に特に焦点を当てた。
- 全体的に、治験薬と関連ありと判断された「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象は、自己投与実施集団及び全体集団でおおむね同様であった。自己投与実施集団の被験者数が少ないことに注意が必要であるものの、両集団間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
    - 治験薬と関連ありと判断された「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象の発現割合は、全体集団［267 例中 131 例（49%）］と比較して自己投与実施集団［23 例中 14 例（61%）］で高かった。
    - 治験薬と関連ありと判断された「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象のうち、重症度が Grade 1 及び Grade 2 の有害事象の発現割合は、自己投与実施集団［23 例中 13 例（57%）］及び全体集団［267 例中 130 例（49%）］で同程度であった。Grade 3 の事象が認められた被験者は、いずれの集団でも 1 例のみ［自己投与実施集団で 23 例中 1 例（4%）、全体集団で 267 例中 1 例（<1%）］であった。

    - 全体集団と比較して自己投与実施集団では一部の PT の発現割合が高かったが、全体集団でよくみられた PT（>10%）は自己投与実施集団でもよくみられた。
    - 「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される PT の種類は、自己投与実施集団と比較して全体集団で多かった。
- 全体的に、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、自己投与に関連する明らかな安全性の懸念は特定されなかった。
    - 有害事象（Week 29～Week 48）の発現割合は自己投与実施集団と全体集団で同程度であり、いずれの集団でも多くの事象が治験薬と関連ありと判断された。
    - いずれの集団でも、有害事象の重症度は多くが Grade 1～Grade 2 であった。
    - 重篤な有害事象の発現割合は自己投与実施集団及び全体集団で同程度であった。
    - よくみられた有害事象は、自己投与実施集団では注射部位そう痒感及び注射部位紅斑であり、全体集団では注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び注射部位内出血であった。
- 本解析の限界を以下に示す。
    - 自己投与実施集団の被験者数が少ないこと
    - 自己投与した被験者は医療従事者による投与も受けていたため、自己投与実施集団で認められた有害事象には、医療従事者による投与後に発現した有害事象が含まれている可能性があること
    - 自己投与実施集団が全体集団に含まれていること
    - 本試験は進行中であり、かつ現時点で曝露量及び投与遵守のデータが不明であるため、ベピロビルセンの曝露期間に差が認められる可能性があることから、全体的な安全性データの解釈は限定的であること
- 結論として、自己投与実施集団の全体的な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。この結果は、被験者の安全性プロファイルを主に決定するものは投与方法ではなく治験薬自体であるという想定と一貫する。また、この結果から、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。

報告書の日付

2026 年 4 月 3 日