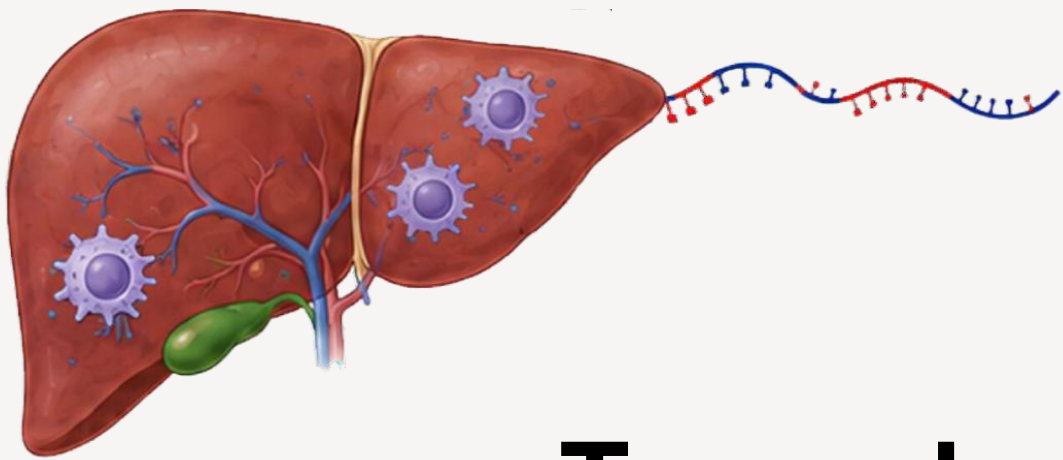


B型慢性肝炎の機能的治癒に向けて (田中参考人発表スライド)



Toward a Functional Cure for Chronic Hepatitis B

Yasuhito Tanaka MD, PhD

Chief Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology,
Kumamoto University



COI Disclosure 2026

All Presenters : Yasuhito Tanaka

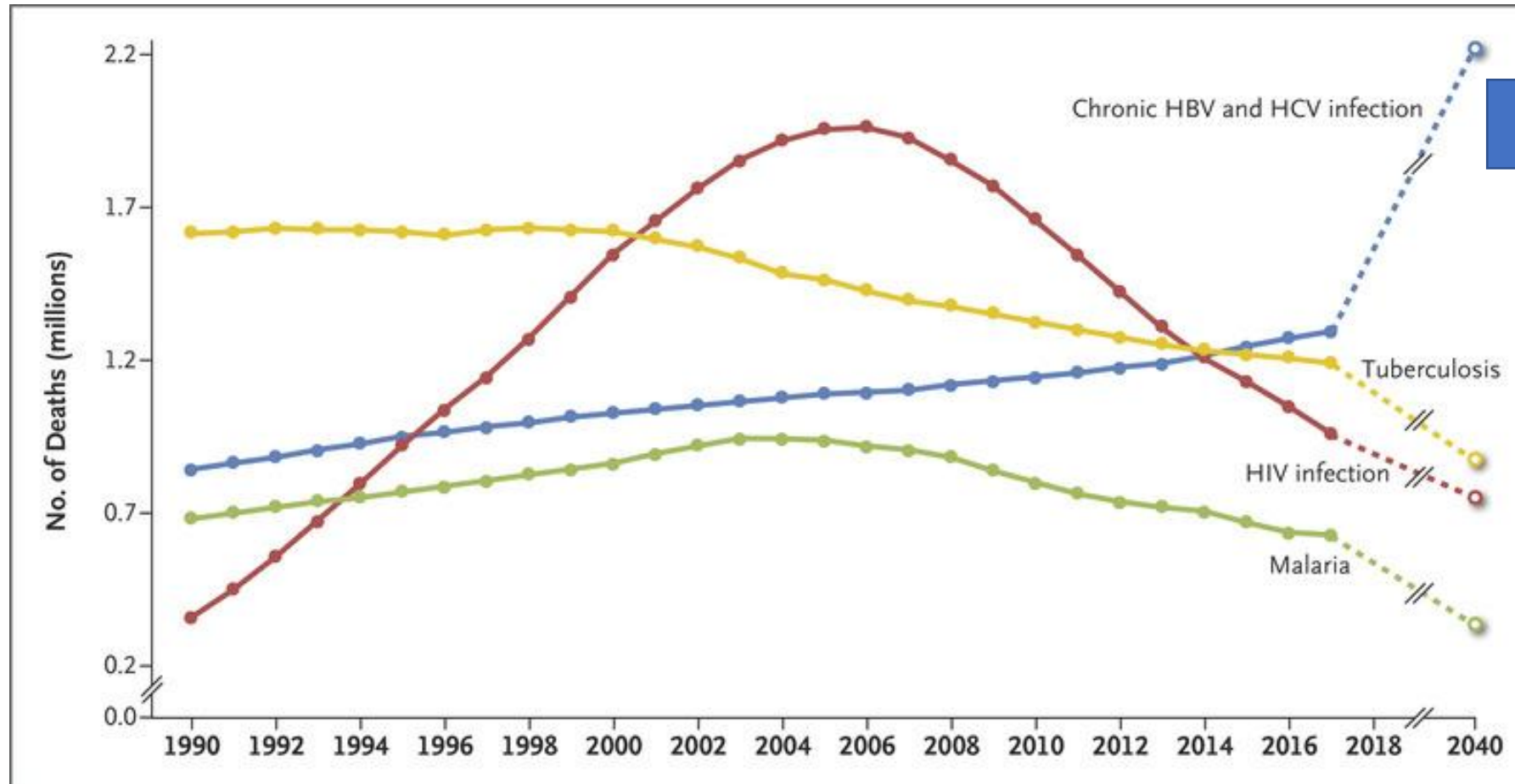
***Affiliated Organizations : Department of Gastroenterology
and Hepatology, Kumamoto University***

COI Related to This Presentation

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ① Advisor : | Yes (GlaxoSmithKline) |
| ② Stock Ownership/Profits : | None |
| ③ Royalties : | None |
| ④ Lecture Fees : | Yes (Gilead Sciences, AbbVie, ASKA , GlaxoSmithKline, Chugai Pharmaceutical, AstraZeneca, Eisai, HU frontier) |
| ⑤ Manuscript Fees : | None |
| ⑥ Consigned/Joint Research Expenses : | Yes (Gilead Sciences, Fujirebio Inc, GlaxoSmithKline, Sysmex, AstraZeneca, FUSHIMI Pharmaceutical Co., Ltd) |
| ⑦ Scholarship Donations : | Yes (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd) |
| ⑧ Course Affiliation : | None |
| ⑨ Gifts & Other Remuneration : | None |

Trends in Deaths from Infectious Diseases

Worldwide Deaths from Chronic Viral Hepatitis as Compared with Deaths from Tuberculosis, Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection, and Malaria.



HBV increase

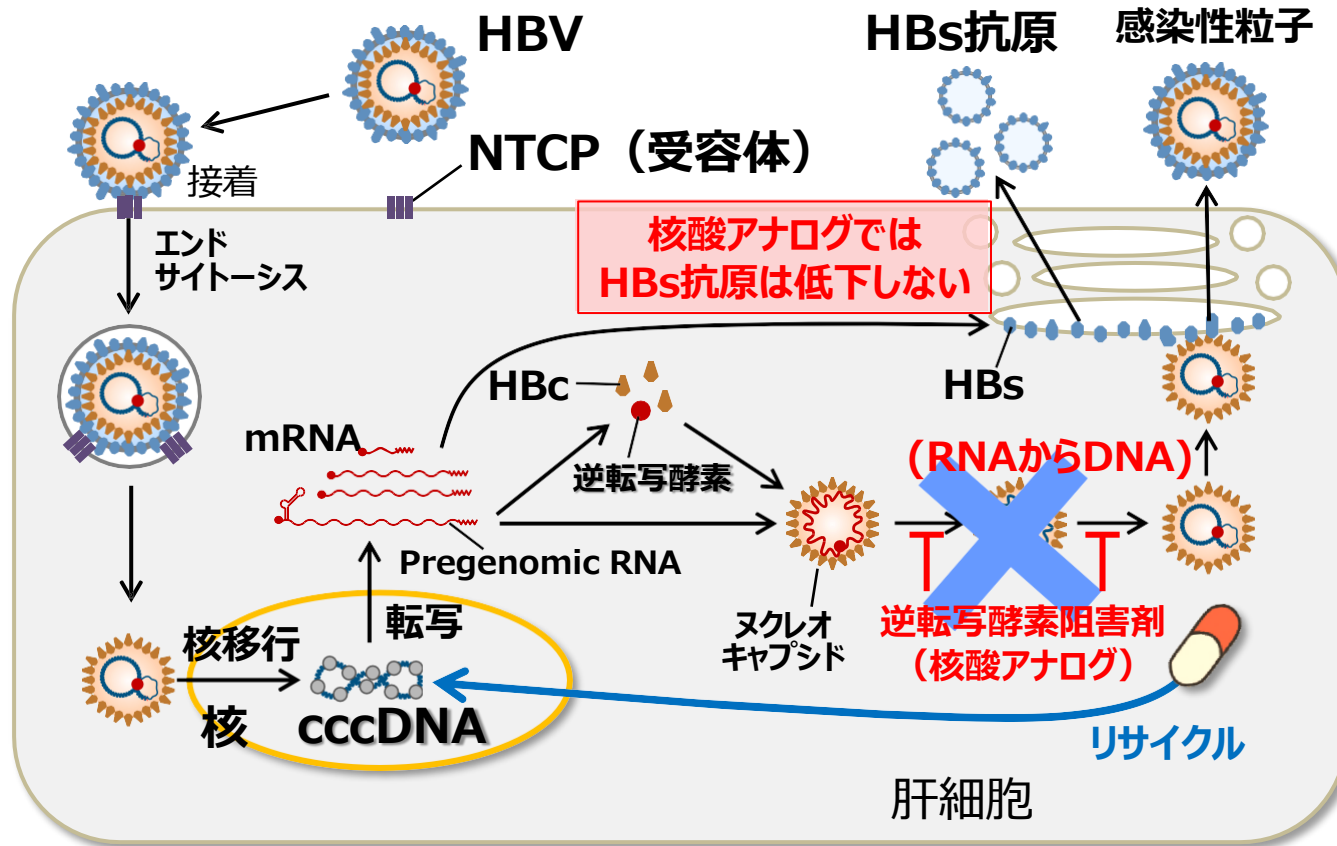
Thomas DL
N Engl J Med. 2019

WHO,
Global Hepatitis Report
2024

The number of death due to viral hepatitis is increasing.

核酸アナログ製剤の作用点とアンメットニーズ

現在の第1選択薬の
核酸アナログ製剤
のみでは
“Functional Cure”
の達成は難しい



2000

LAM ラミブジン

開発 GSK 販売 GSK

2004

ADV アデホビル^{*1}

開発 Gilead 販売 GSK

2006

ETV エンテカビル

開発 BMS 販売 BMS

2014

TDF テノホビル^{*2}

開発 Gilead 販売 GSK

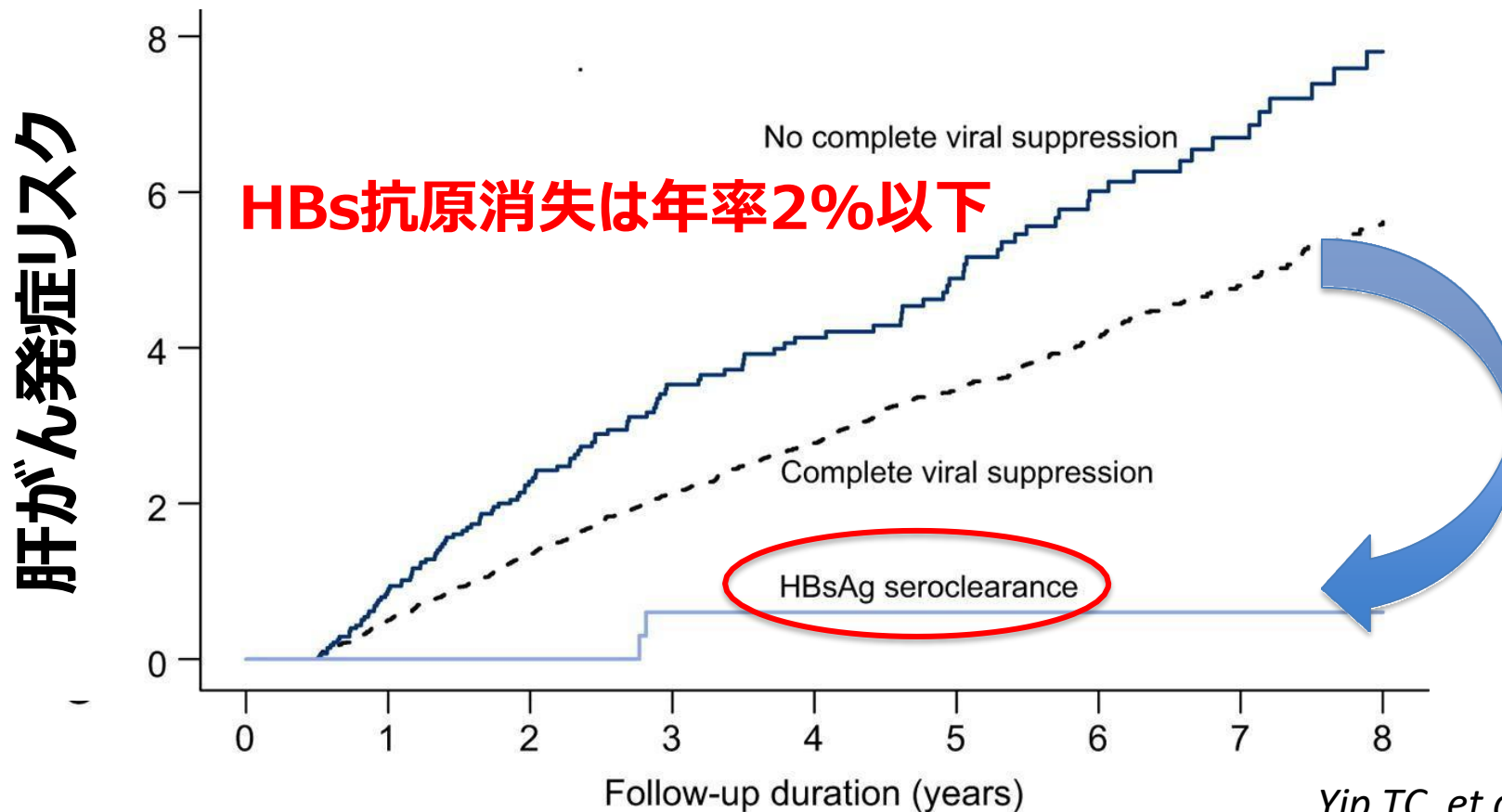
2016

TAF テノホビル^{*3}

開発 Gilead 販売 Gilead

HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues (海外データ)

HBV DNAを抑えても、肝発癌リスクはゼロにならない
— 残された課題はHBs抗原消失・機能的治癒 —



【B型肝炎治療目標】

肝硬変・肝癌への進展阻止

	Partial Cure 部分的治癒(従来の治療)	Functional Cure 機能的治癒
HBV DNA	<2,000 IU/mL	undetectable
HBeAg	seroconversion (SC)	
AST/ALT	normalization	
HBsAg	detectable	undetectable (Serological cure)

機能的治癒の定義

B型慢性肝炎治療に関するAASLD・IDSA診療ガイドライン¹⁾、HBV感染症の管理に関するEASL臨床診療ガイドライン²⁾、B型慢性肝炎感染症の管理に関するAPASL診療ガイドライン³⁾において、機能的治癒は以下のように定義されている。

ガイドラインにおける機能的治癒の定義

< B型慢性肝炎治療に関するAASLD・IDSA診療ガイドライン¹⁾ >

治療中止後少なくとも6ヵ月間、HBs抗原陰性かつHBV DNAが検出限界以下（±HBs抗体）

< HBV感染症の管理に関するEASL臨床診療ガイドライン²⁾ >

HBs抗体の出現の有無は問わず、治療後にHBs抗原の消失（6ヵ月の間隔をおいた2回の測定で確認されるもの）の達成が確認され、HBV DNAが検出限界以下となることは、機能的治癒を意味する

< B型慢性肝炎感染症の管理に関するAPASL診療ガイドライン 2026年版³⁾ >

機能的治癒は、治療中止後24週時点においてHBV DNAが持続的に検出限界以下の状態を伴う、持続的なHBs抗原消失（抗HBs抗体のセロコンバージョンの有無を問わない）と定義されるべきである

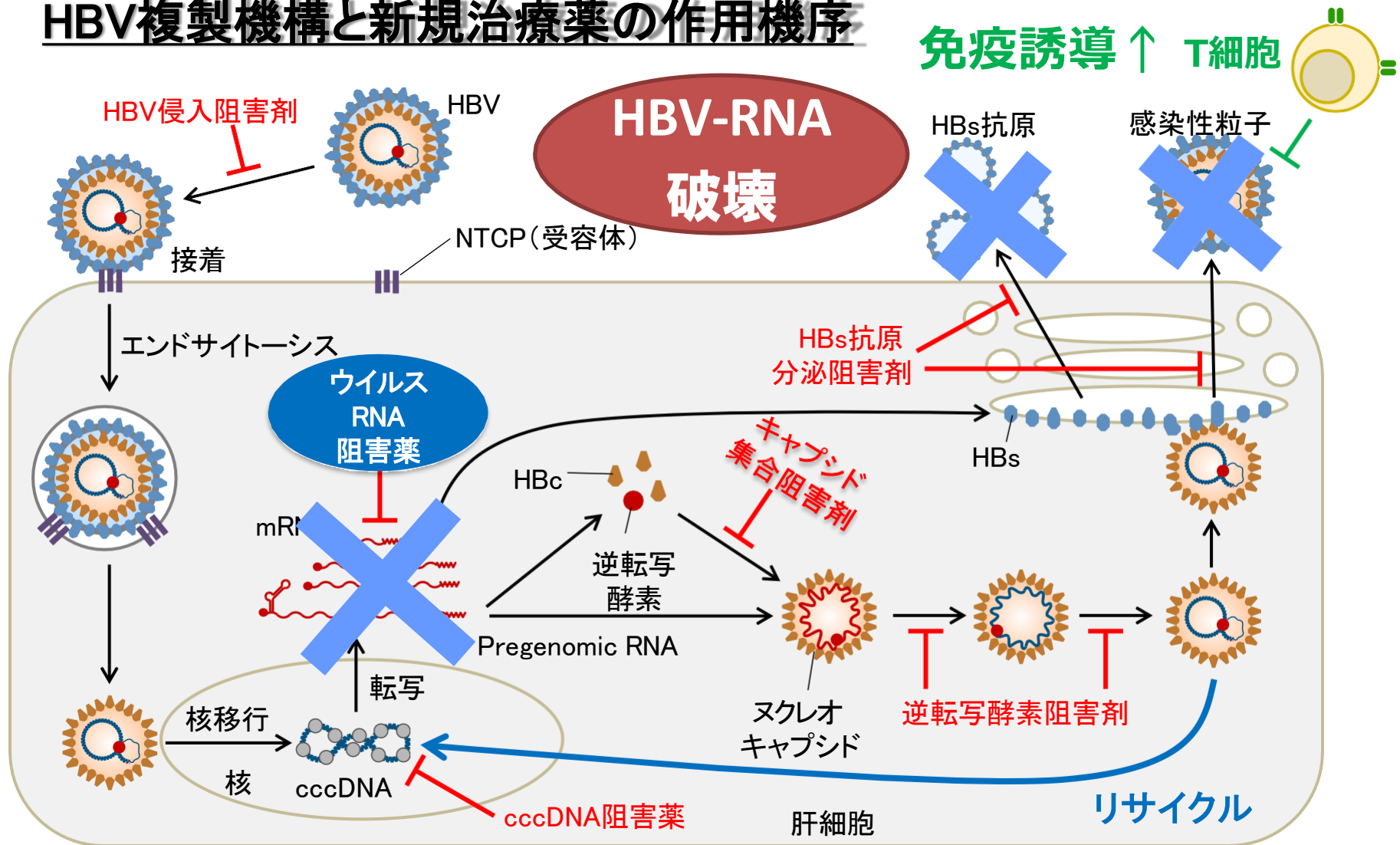
1 Ghany MG, et al.: Hepatology 2026; 83: 974-997 利益相反：著者には、グラクソ・スミスクライン（株）のコンサルタント、データ安全性モニタリング委員会の委員を務めた者が含まれる。

2 EASL: J Hepatol 2025; 83: 502-583 利益相反：著者には、グラクソ・スミスクライン（株）が助成金・コンサルト料等を支払った者、同社の講演者、諮問委員会の委員を務めた者が含まれる。

3 You H, et al.: Hepatol Int 2026; doi: 10.1007/s12072-026-11108-1. Epub ahead of print. 利益相反：著者には、グラクソ・スミスクライン（株）のコンサルタント、諮問委員会の委員、講演者を務めた者が含まれる。

HBV RNA 阻害剤の開発

HBV複製機構と新規治療薬の作用機序

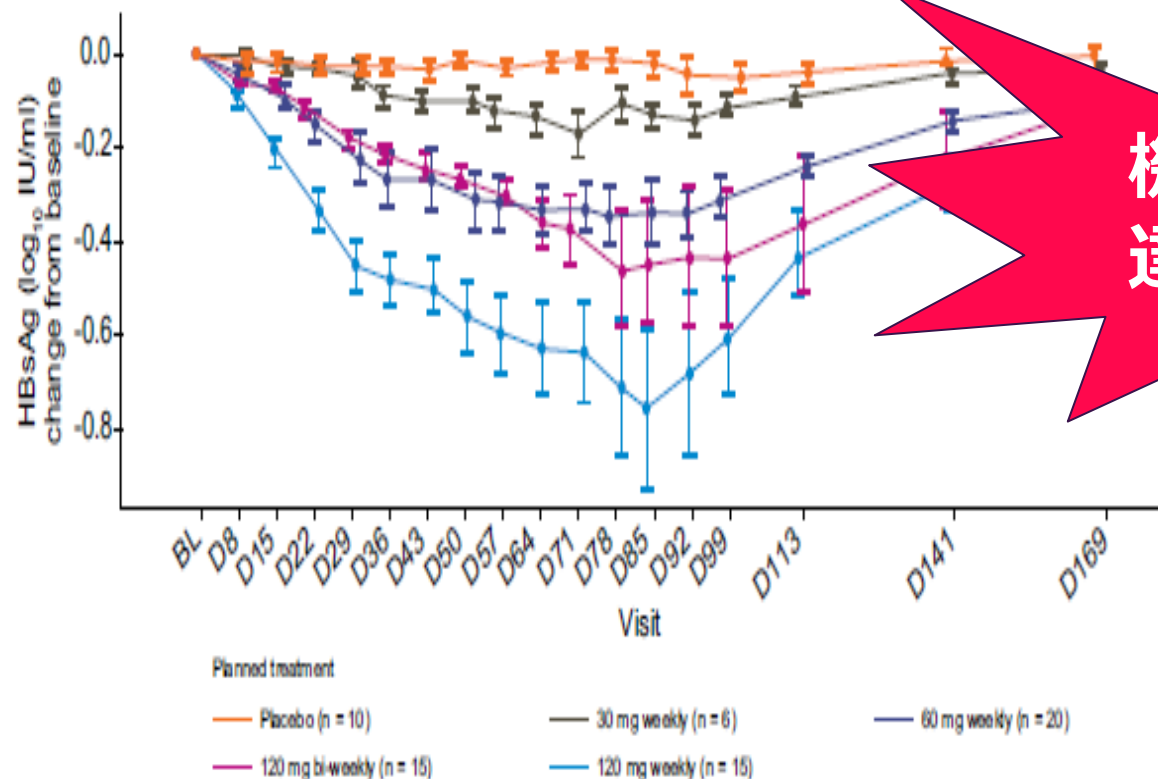


(演者作成)

GalNAc-conjugated ASO & siRNA

80%以上 肝細胞に局在

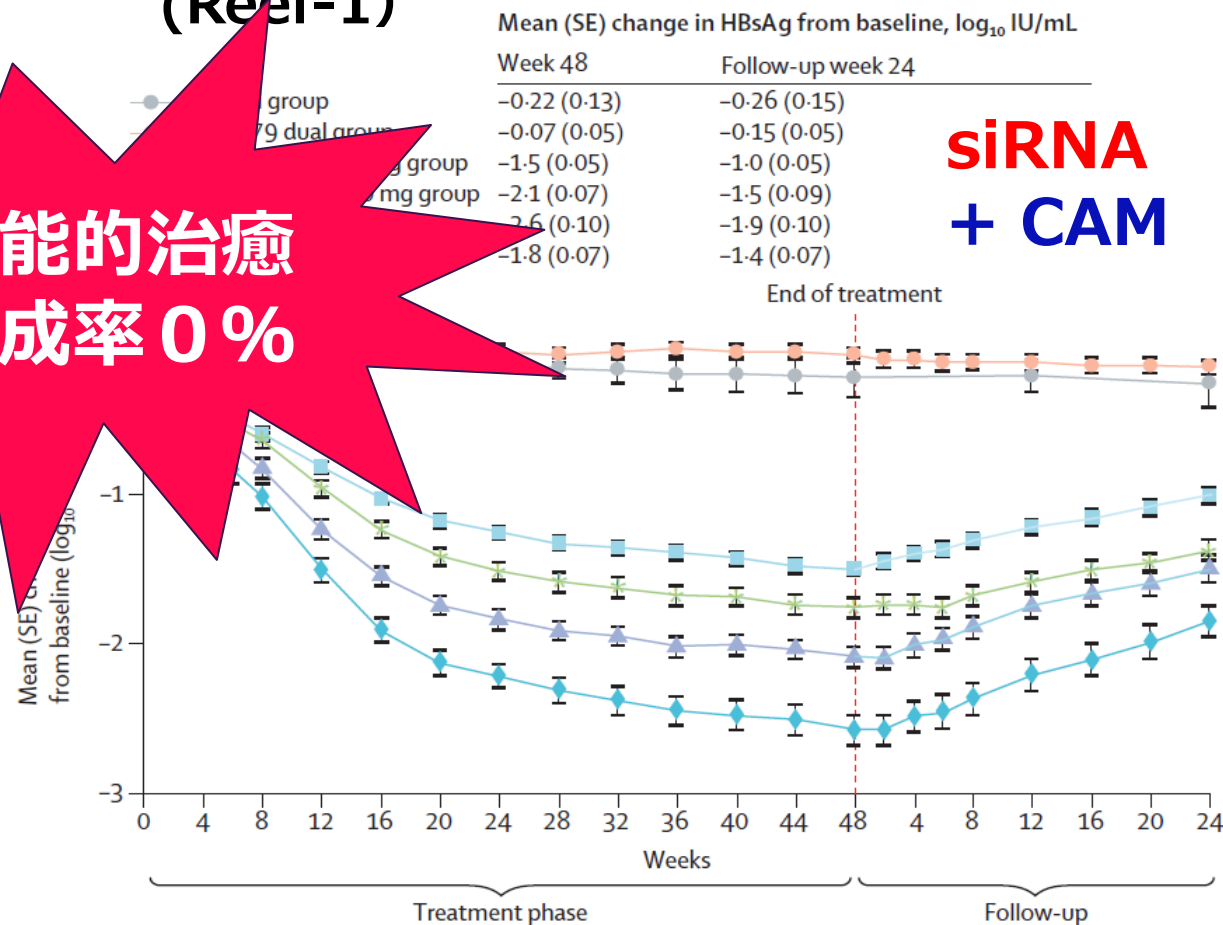
GalNAc-conjugated antisense oligonucleotide (ASO): GSK3389404



Yuen MF et al. J Hepatol 2022

GalNAc-conjugated siRNA: JNJ-3989 (Reef-1)

機能的治癒
達成率 0%



Yuen MF et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023

臨床試験一覽^{1,2)}

第 1 相

海外

健康被験者における相対的 バイオアベイラビリティ

219239試験 (n=160)

肝機能低下者における薬物動態

B-Assured試験（205871試験）（n=24※）
※肝機能低下者12例、性別、年齢、人種、合計体重をマッチング健康被験者12例

健康被験者における
安全性・忍容性・薬物動態

213725試験 (n=28)

健康被験者におけるOT間隔

205873試験 (n=46)

第 11 相

未治療HBV持続感染者における安全性・忍容性・薬物動態・有効性

205695試験 (n=31※)

※コホート1～3 [いずれも未治療] 各8例、コホート4 [NA治療中] 7例

NA治療中のHBV持続感染者における有効性・安全性・薬物動態（第IIa相試験）

B-Fine試験 (212602試験) (n=12)

NA治療中のHBV持続感染者におけるSequential療法※の安全性・有効性・免疫原性

217023試験 (n=174)

※ヒブサーゴ投与後に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

第三相

B-Well 2022年12月に開始

国際共同（日本を含む）

B-Clear 2020年7月27日に開始

HBV持続感染者における有効性・安全性・薬物動態（第Ⅱb相試験）

B-Clear試験 (209668試験) (n=457※ [日本人含む])

※On-NAコホート「安定したNA治療を受けている」227例、Not-on-NAコホート「NA治療を受けていない」230例

NA治療中のHBV持続感染者における有効性・安全性（第IIb相試験）

B-Together試験 (209348試験) (n=108 [日本人含む])

先行試験でヒブサーゴ投与後に完全奏効または部分奏効を達成した
HBV持続感染者における有効性・安全性・ウイルス学（第IIb相試験）

B-Sure試験 (206882試験) (n=225※「日本人含む」)

※On-NAコホート [安定したNA治療を受けている] 93例、Not-on-NAコホート [NA治療を受けていない] 17例、NA-Cessated [NA治療を中止した] コホート115例

NA治療中のHBV持続感染者におけるGSK3389404※1の有効性・安全性・薬物動態²⁾（第IIa相試験）

205670試験 (パート1: n=12※2、パート2: n=66※3 [日本人25例])

※1 GSK3389404は、肝細胞へ送達されるよう、ヒプサーゴにN-アセチルガラクトサミン (GalNAc) が3つ共有結合した構造を有する
※2 GSK3389404群9例、プラセボ群3例 ※3 GSK3389404群56例、プラセボ群10例

NA治療中でベースラインのHBs抗原量 $\leq 3,000$ IU/mLのHBV持続感染者における有効性・安全性

B-Well 1試験（202009試験）、n=981※（日本人72例） ※ヒブサーゴ群653例、プラセボ群328例

NA治療中でベースラインのHBs抗原量 $\leq 3,000$ IU/mLのHBV持続感染者における有効性・安全性

B-Well 2試験 (219288試験)、n=857※ (日本人77例) ※ヒブサーゴ群571例、プラセボ群286例

2) Yuen MF, et al.: J Hepatol 2022; 77 (4) : 967-977. 利益相反：本研究はグラクソ・スミスクライン（株）の支援により行われた。著者には同社の社員、株主等が含まれる。

🕒 07 January 2026

Issued: London, UK

For media and investors only

P2b (B-Clear) 試験のためのPMDA相談 (GSK Global members, 2020年2月)

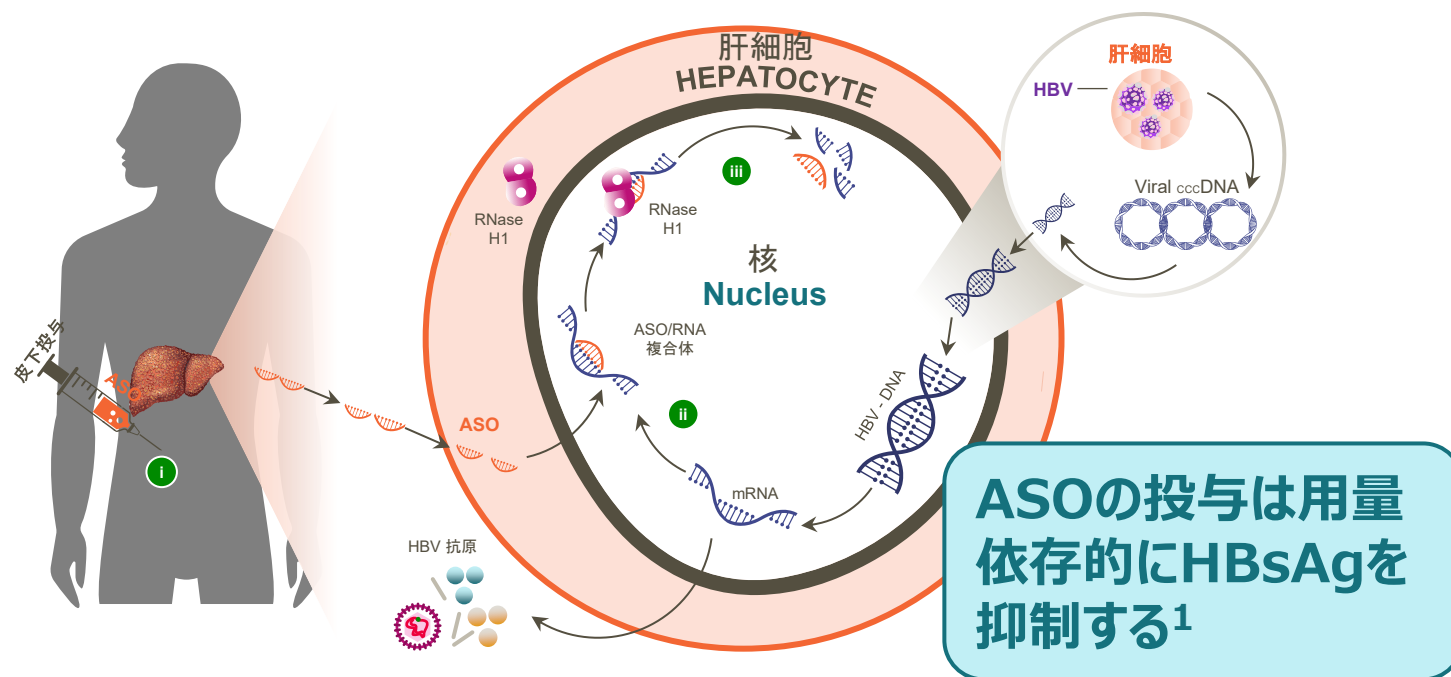
GSK announces positive results from B-Well 1 and B-Well 2 phase III trials for bepirovirsen, a potential first-in-class treatment for chronic hepatitis B

GSKのヒブサーゴ（ベピロビルセン）、B型肝炎ウイルス持続感染における機能的治癒を適応として、世界で初めて承認を取得（2026.8.24）

Unconjugated ASO: Bepirovirsen (HIBSAGO®) 作用機序



GSK836 : B型肝炎ウイルス (HBV) 由来の全てのHBV mRNAに共通して存在する配列を標的とする 20 merの第二世代2'-メトキシエチル化**アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)**



肝臓内でのBepirovirsenの分布

- 肝非実質細胞 (NPC) 87.1%
- 肝細胞 (Hepatocytes) 12.9%

- ✓ ASOは皮下投与により肝細胞に取り込まれる¹
- ✓ ASOは、核内でHBV由来のmRNAに相補的に結合し、ASO/RNA複合体を形成する²
- ✓ RNase HがASO/RNA複合体に接近し、HBV mRNAにニック(切れ目)を入れる。これによりHBV mRNAはヌクレアーゼによる分解を受けやすくなり転写が途中で停止する³

国際共同第Ⅲ相試験：B-Well 1試験/B-Well 2試験

1. 試験概要

試験デザイン	多施設、国際共同、第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
目的	18歳以上の核酸アナログ（NA）治療中でHBs抗原量>100かつ$\leq 3,000$ IU/mLおよびHBV DNA<90 IU/mLのB型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者（肝硬変を除く）を対象に、ヒブサーゴを24週間投与（負荷投与を含む）した時の有効性および安全性を評価する。
対象	HBV持続感染者（肝硬変を除く）で、以下の選択基準を満たし除外基準に該当しない者 試験組み入れ集団（スクリーニングで適格となり試験に組み入れられたすべての患者） • B-Well 1試験：981例 [うち日本人集団（日本で組み入れられた日本人患者）72例] （NA+ヒブサーゴ群653例、NA+プラセボ群328例） • B-Well 2試験：857例 [うち日本人集団（日本で組み入れられた日本人患者）77例] （NA+ヒブサーゴ群571例、NA+プラセボ群286例）

1) ヒブサーゴ承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（検証試験） [B-Well 1試験（202009試験）]

2) ヒブサーゴ承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（検証試験） [B-Well 2試験（219288試験）]

3) Hou J, et al.: N Engl J Med 2026; 394: 2395-2406 利益相反：本研究はグラクソ・スミスクライン（株）の支援により行われた。著者には同社の社員、株主が含まれる。

2. 主な選択基準・除外基準

主な選択基準

- 18歳以上の成人
- 6か月以上前からHBV持続感染が確認
- 6か月以上レジメン変更のないNA治療中
- HBs抗原 >100 かつ $\leq 3,000$ IU/mL
- HBV DNA <90 IU/mL
- ALT $\leq 2 \times$ 基準値上限

主な除外基準

- HCV・HIV・HDVの重複感染
- 肝硬変の既往・疑い・エビデンス
- 血小板数 $<140 \times 10^9/L$
- eGFR ≤ 60 mL/min/1.73m²

ALT基準値上限：男性40 IU/L、女性33 IU/L。
除外基準は発表用に簡略化。

3. プロトコル (B-Well 1/2試験)

投与方法

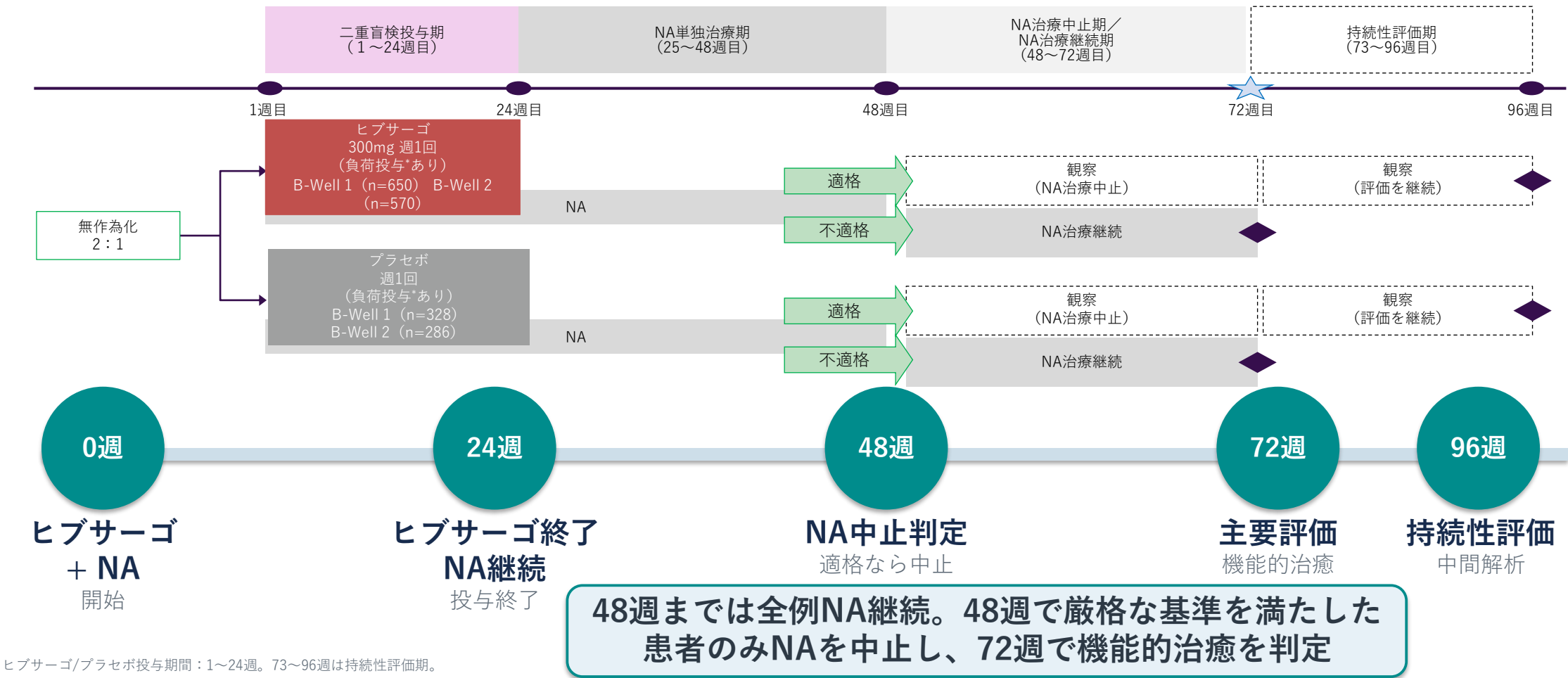
毎週 300 mg皮下注 24週間

最初の2週間は4日目・11日目に負荷投与

解析対象

成人HBV持続感染者／安定NA治療中

HBs抗原 100～3,000 IU/mL、HBV DNA <90 IU/mL



HBSARGO/Placebo treatment period: 1-24 weeks. 73-96 weeks is the sustained evaluation period.

4. 48週でのNA中止基準

NA中止基準は、HBs抗原陰性化だけでなくHBV DNA抑制・ALT・HBeAg・肝硬変評価を組み合わせで判定。

① ウイルス学的条件

24～46週で

HBs抗原不検出 (<0.05 IU/mL)

かつ HBV DNA <20 IU/mL 持続

② 治療継続

48週来院まで
安定したNA治療を継続

③ 肝機能

46週時点で
ALT $\leq 2 \times$ 基準値上限

④ HBe抗原

46週時点で
HBe抗原陰性

⑤ 肝硬変評価

36週時点で肝硬変なし

上記をすべて満たした患者のみ48週でNAを中止 → 72週で機能的治癒を評価

5. 治療成績：主要評価項目・副次評価項目および

推定されるメカニズム

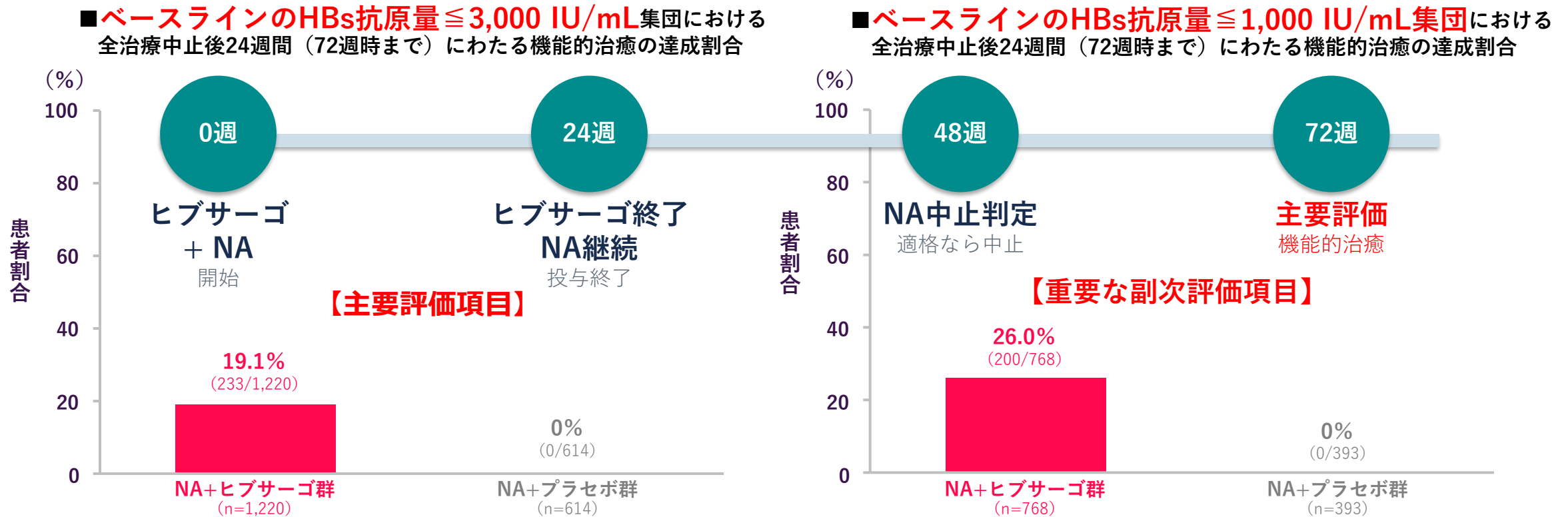
機能的治療目標
自己注射可能

全治療中止後24週間（72週時まで）にわたる機能的治癒の達成割合

【FAS集団／主要評価項目・重要な副次評価項目】

ベースラインのHBs抗原量 $\leq 3,000$ IU/mL集団における全治療中止後24週間（72週時まで）にわたる機能的治癒の達成割合は、NA+ヒブサーゴ群19.1%（233/1,220例）、NA+プラセボ群0%（0/614例）であった。

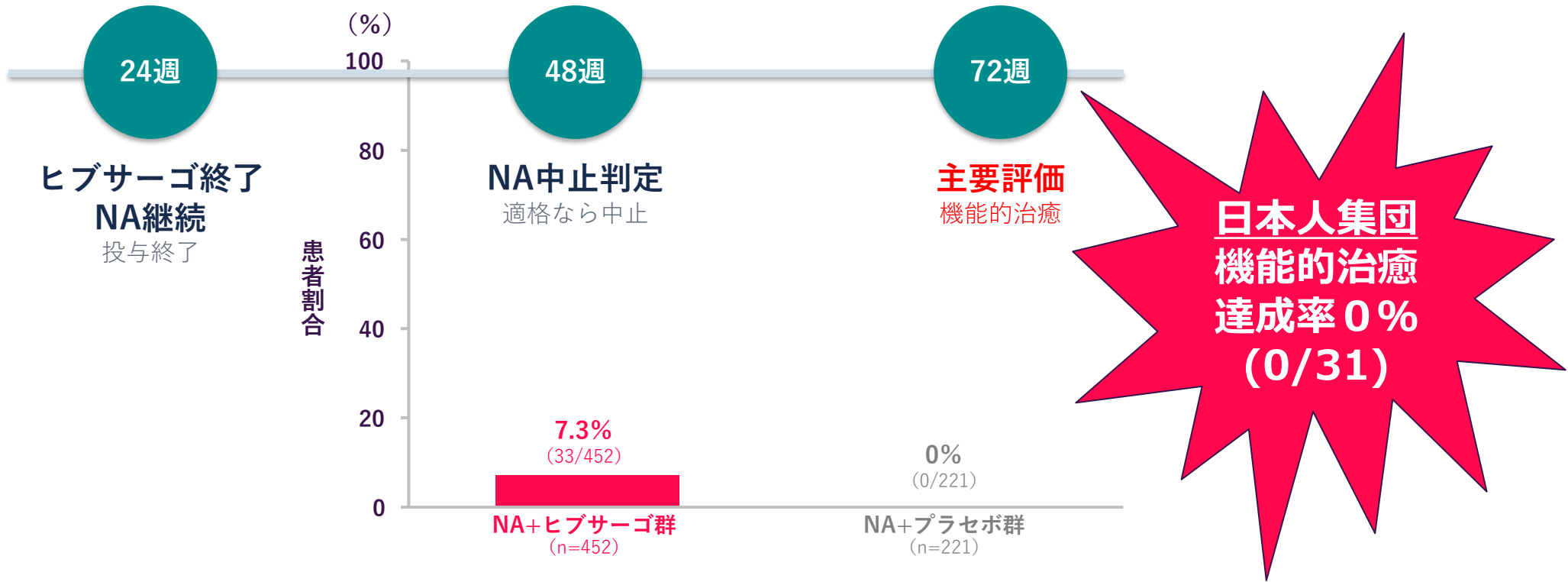
ベースラインのHBs抗原量 $\leq 1,000$ IU/mL集団（部分集団）における全治療中止後24週間（72週時まで）にわたる機能的治癒の達成割合は、NA+ヒブサーゴ群26.0%（200/768例）、NA+プラセボ群0%（0/393例）であった。



機能的治癒：あらかじめ治療期間を定めた治療を実施し、すべてのHBV治療（ヒブサーゴ／プラセボ、およびNA治療）中止後にレスキュー薬なしで、HBs抗体の有無を問わずHBs抗原の不検出（ < 0.05 IU/mL）およびHBV DNA量の定量下限未満（ < 20 IU/mL）が24週間以上持続した状態

ベースラインのHBs抗原量>1,000 IU/mL~≤3,000 IU/mL集団(部分集団)における
全治療中止後24週間(72週時まで)にわたる機能的治癒の達成割合【FAS集団／探索的評価項目】

ベースラインのHBs抗原量>1,000~≤3,000 IU/mL集団における全治療中止後24週間（72週時まで）にわたる機能的治癒の達成割合は、NA+ヒブサーゴ群7.3%（33/452例）、NA+プラセボ群0%（0/221例）であった。



機能的治癒：あらかじめ治療期間を定めた治療を実施し、すべてのHBV治療（ヒブサーゴ／プラセボ、およびNA治療）中止後にレスキュー薬なしで、HBs抗体の有無を問わずHBs抗原の不検出（<0.05 IU/mL）およびHBV DNA量の定量下限未満（<20 IU/mL）が24週間以上持続した状態

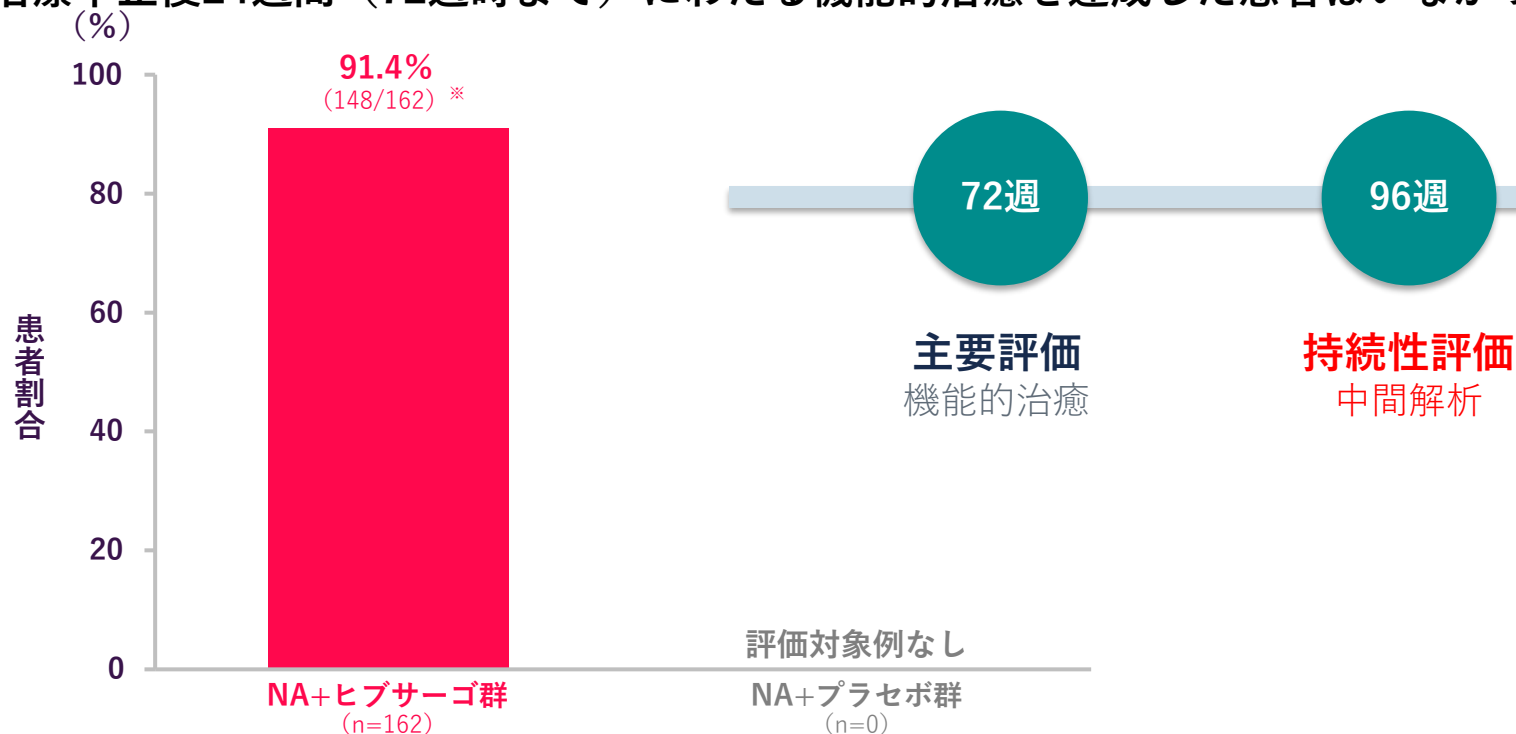
15. その他の注意（一部抜粋）
15.1 臨床使用に基づく情報
本剤の国際共同第Ⅲ相試験（202009試験及び219288試験）において、特定の集団（65歳以上、HBe抗原陽性、HBs抗原量>1000IU/mLかつ≤3000IU/mL、又はHBVジェノタイプCの集団）では、全体集団と比較して全治療中止後24週間にわたる機能的治癒の達成割合が低い傾向が認められた。

1) ヒブサーゴ承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（検証試験） [B-Well 1試験（202009試験）]
2) ヒブサーゴ承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（検証試験） [B-Well 2試験（219288試験）]
3) Hou J, et al.: N Engl J Med 2026; 394: 2395-2406 利益相反：本研究はグラクソ・スミスクライン（株）の支援により行われた。

全治療中止後24週間（72週時まで）にわたり達成された機能的治癒が96週時に持続していた割合【FAS集団／探索的評価項目】

NA+ヒブサーゴ群で全治療中止後24週間（72週時まで）にわたる機能的治癒を達成した233例のうち、96週までの追跡調査を完了した162例において、96週時に機能的治癒が持続していた割合は91.4%（148/162例）※であった。

NA+プラセボ群では、全治療中止後24週間（72週時まで）にわたる機能的治癒を達成した患者はいなかった。



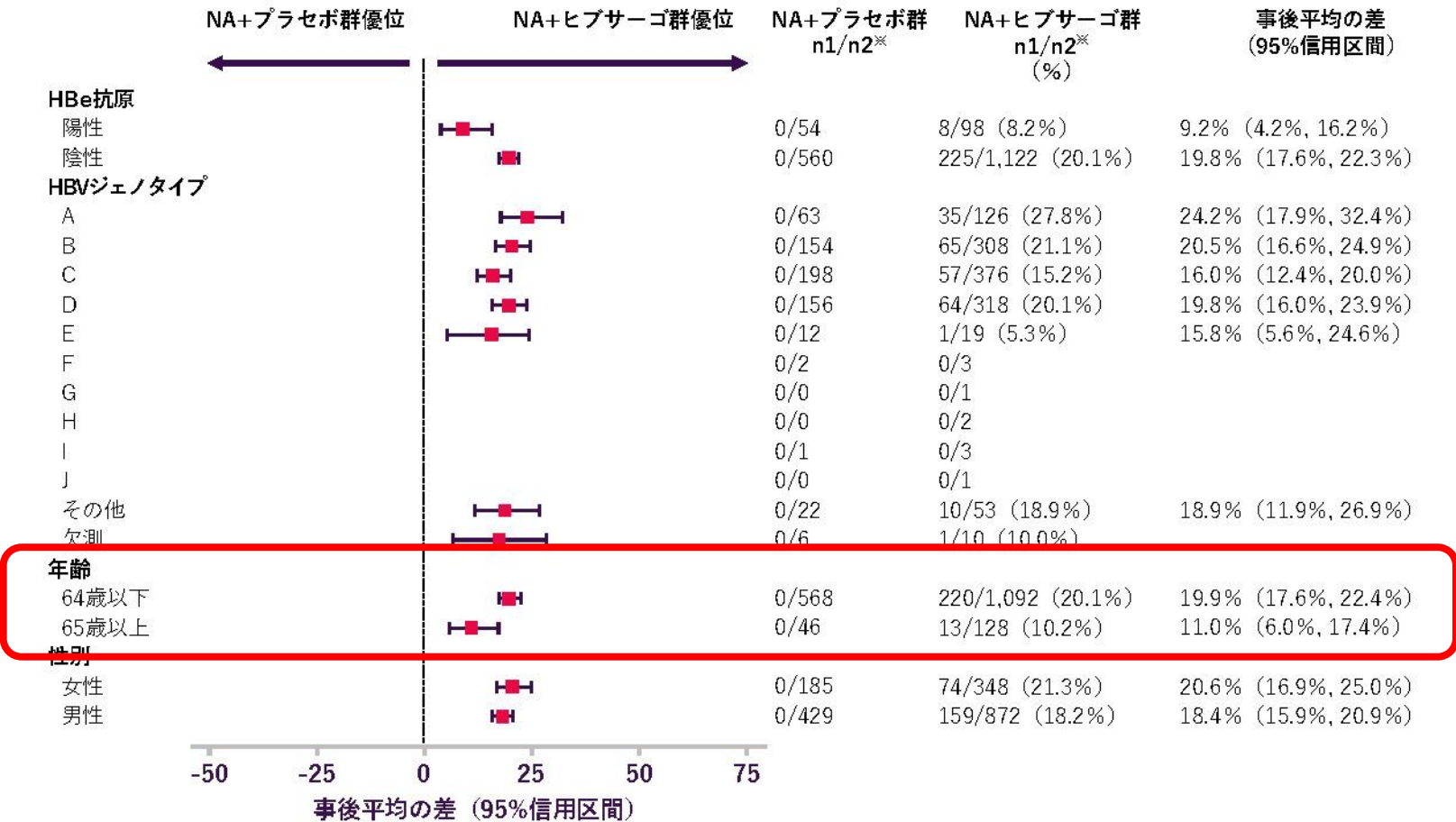
B-Well 1/2試験の併合解析において72週時に機能的治癒を達成し、96週までの追跡調査を完了した症例における結果

※：HBs抗原量またはHBV DNA量の結果が欠測していた7例については、機能的治癒未達として取扱った。

機能的治癒：あらかじめ治療期間を定めた治療を実施し、すべてのHBV治療（ヒブサーゴ／プラセボ、およびNA治療）中止後にレスキュー薬なしで、HBs抗体の有無を問わずHBs抗原の不検出（<0.05 IU/mL）およびHBV DNA量の定量下限未満（<20 IU/mL）が24週間以上持続した状態

ベースラインの患者背景別にみた全治療中止後24週間（72週時まで）にわたる機能的治癒の達成割合〈サブグループ解析〉【FAS集団／探索的評価項目】

主要評価項目である全治療中止後24週間（72週時まで）にわたる機能的治癒の達成割合について、ベースラインの患者背景別にNA+ヒブサーゴ群とNA+プラセボ群を比較し、各サブグループにおける群間差を事後平均の差として推定した結果は、以下のとおりであった。



- HBeAg陰性
 - Genotype A
 - 64歳以下
- 機能的治癒達成率高い

階層ベイズモデルによる縮小推定。解析対象は各群5例以上のサブグループのみとし、2つ以上の階層で各群5例以上の対象が存在する場合に事後平均の差を推定した。

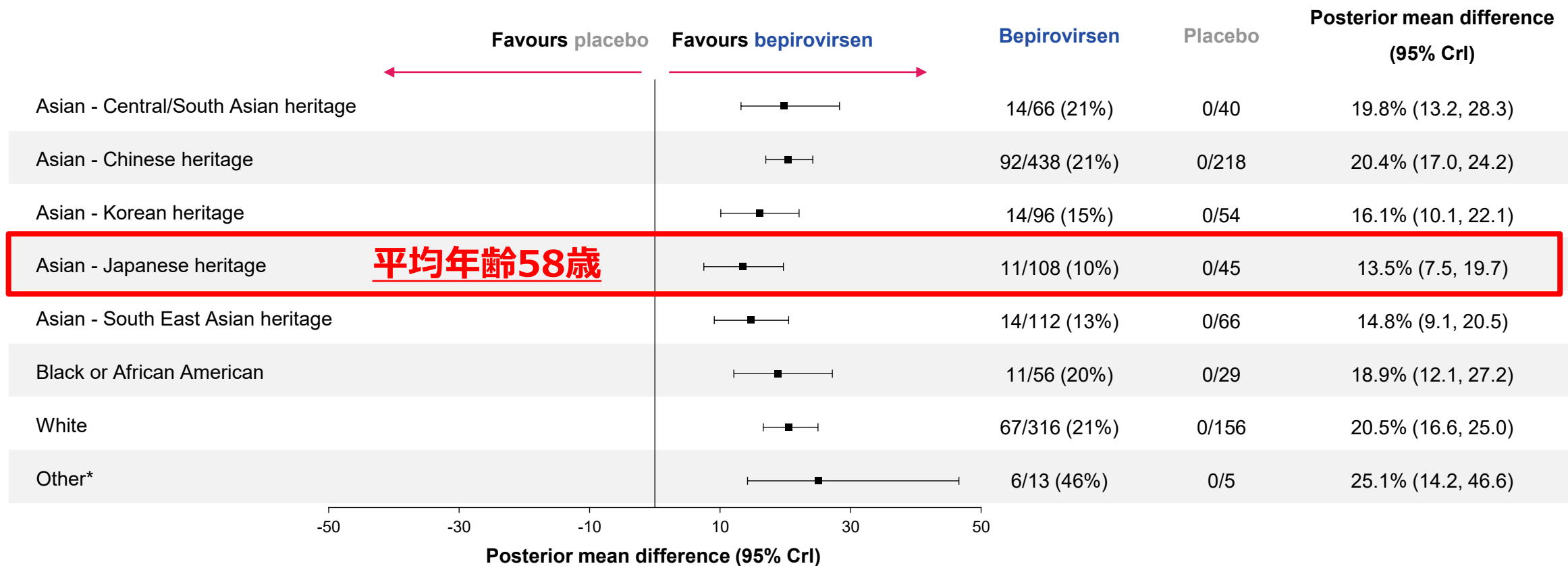
機能的治癒：あらかじめ治療期間を定めた治療を実施し、すべてのHBV治療（ヒブサーゴ／プラセボ、およびNA治療）中止後にレスキュー薬なしで、HBs抗体の有無を問わずHBs抗原の不検出（<0.05 IU/mL）およびHBV DNA量の定量下限未満（<20 IU/mL）が24週間以上持続した状態

※：n1は機能的治癒を達成した例数、n2はサブグループに含まれる例数

A treatment benefit was seen for all race groups

日本人の機能的治癒達成率は低い！

Proportion of participants with functional cure at Week 72 by race subgroup



A Bayesian hierarchical model was used to estimate the proportion of participants with functional cure in each race subgroup. *Not reported for American or Alaskan First Nations and Native Hawaiian or Pacific Islander race or more participants within each treatment arm.

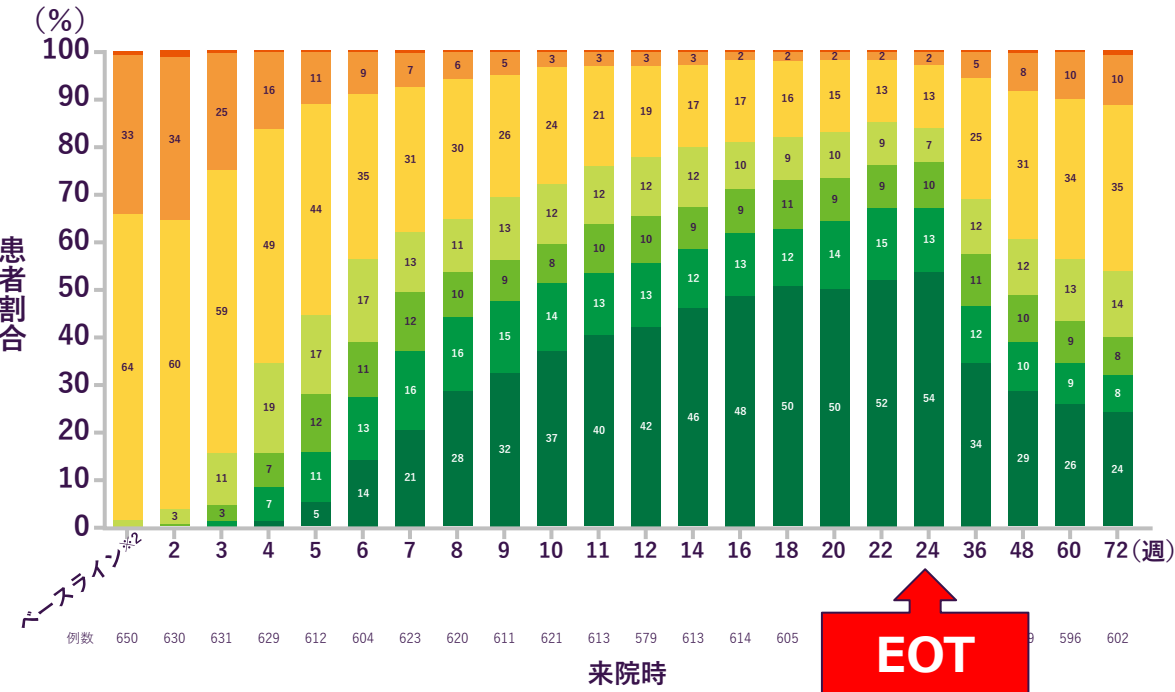
- 機能的治癒達成率
- Genotype A 27.8% (35/126) vs. Geno C 15.2% (57/376)
- 64歳以下 20.1% (220/1092) vs. 65歳以上 10.2% (13/128)

American or Alaskan First Nations and Native Hawaiian or Pacific Islander race or more participants within each treatment arm.

HBs抗原量カテゴリーの推移：NA+ヒブサーゴ群※1【FAS集団／探索的評価項目】

B-Well 1試験およびB-Well 2試験において、NA+ヒブサーゴ群におけるベースラインから72週時までのHBs抗原量カテゴリーの推移（患者割合）は以下のとおりであった。

B-Well 1試験

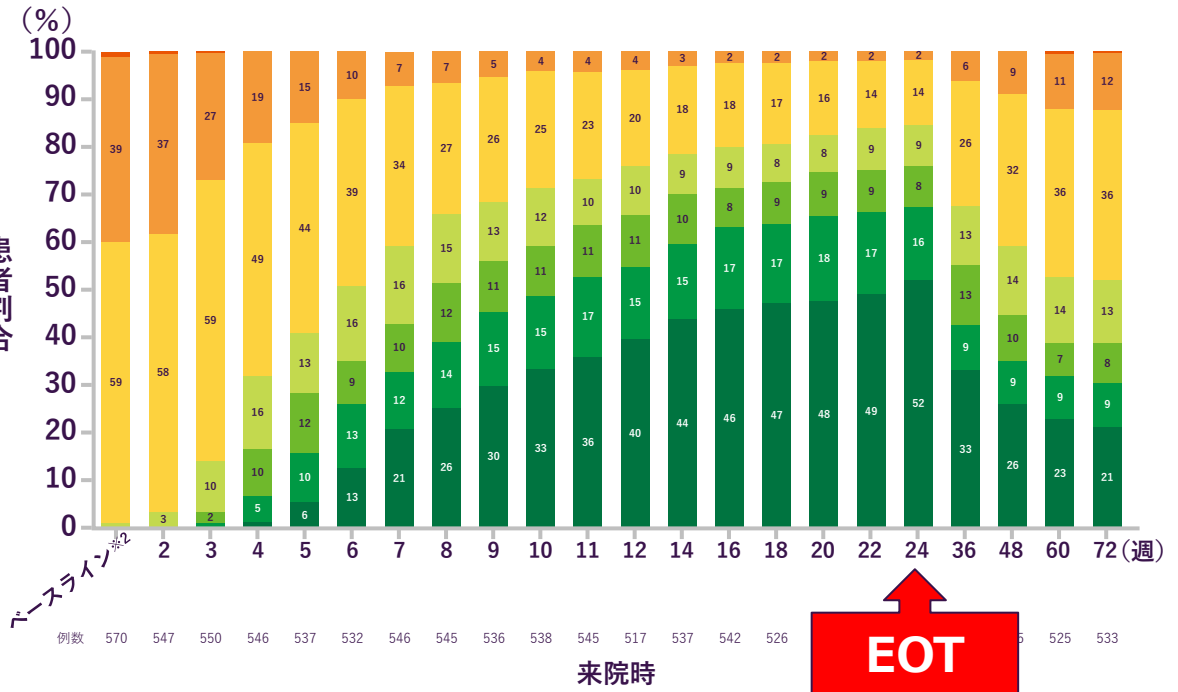


EOT

HBs抗原量カテゴリー (IU/mL)

0~<0.05	≥0.05~≤1	>1~≤10	>10~≤100	>100~≤1,000	>1,000~≤3,000	>3,000
---------	----------	--------	----------	-------------	---------------	--------

B-Well 2試験



EOT

HBs抗原量カテゴリー (IU/mL)

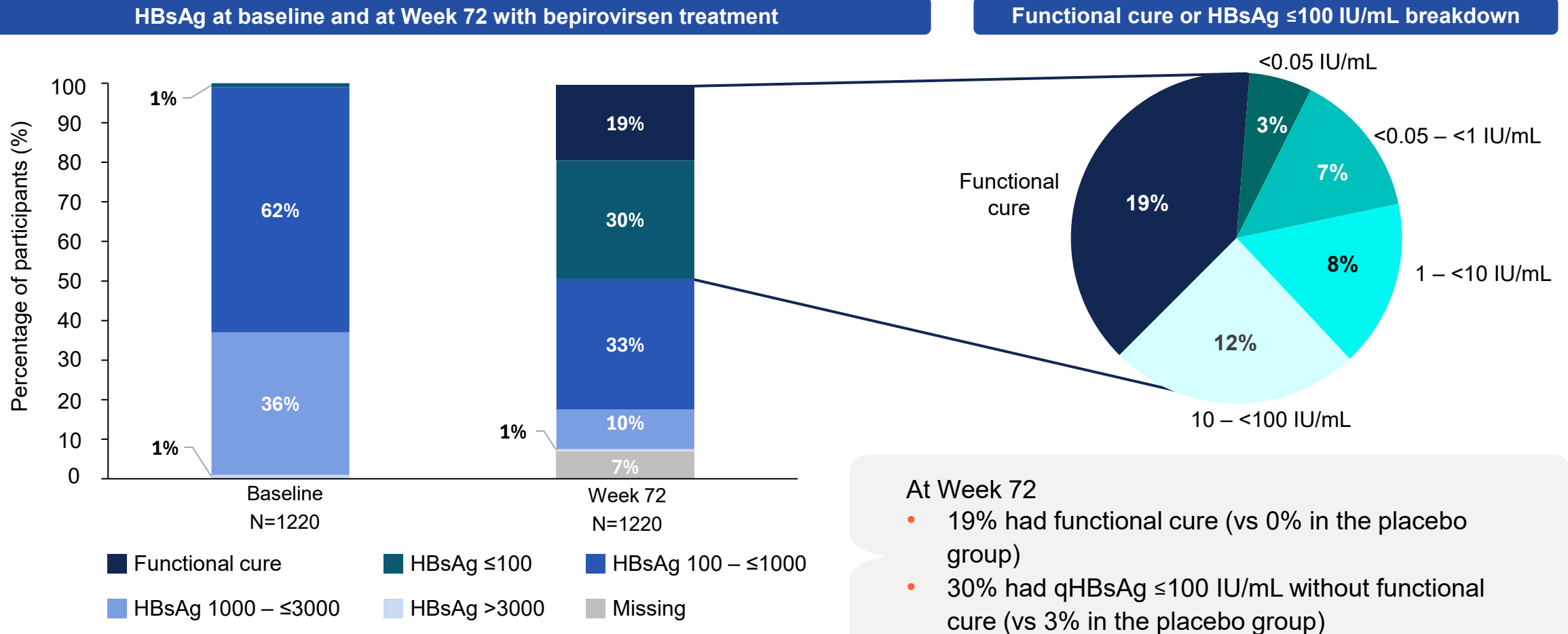
0~<0.05	≥0.05~≤1	>1~≤10	>10~≤100	>100~≤1,000	>1,000~≤3,000	>3,000
---------	----------	--------	----------	-------------	---------------	--------

※1：48週目にNA治療を中止した患者および中止しなかった患者の双方を含む
※2：スクリーニングからベースライン時までの期間における生物学的変動等により、スクリーニング時にはHBs抗原量≤3,000 IU/mLであったが、ベースライン時にHBs抗原量>3,000 IU/mLとなった患者が含まれる

※1：48週目にNA治療を中止した患者および中止しなかった患者の双方を含む
※2：スクリーニングからベースライン時までの期間における生物学的変動等により、スクリーニング時にはHBs抗原量≤3,000 IU/mLであったが、ベースライン時にHBs抗原量>3,000 IU/mLとなった患者が含まれる

1) ヒブサーゴ承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（検証試験） [B-Well 1試験（202009試験）]
2) ヒブサーゴ承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（検証試験） [B-Well 2試験（219288試験）]
3) Hou J, et al.: N Engl J Med 2026; 394: 2395-2406を改変 利益相反：本研究はグラクソ・スミスクライン（株）の支援により行われた。著者には同社の社員、株主が含まれる。

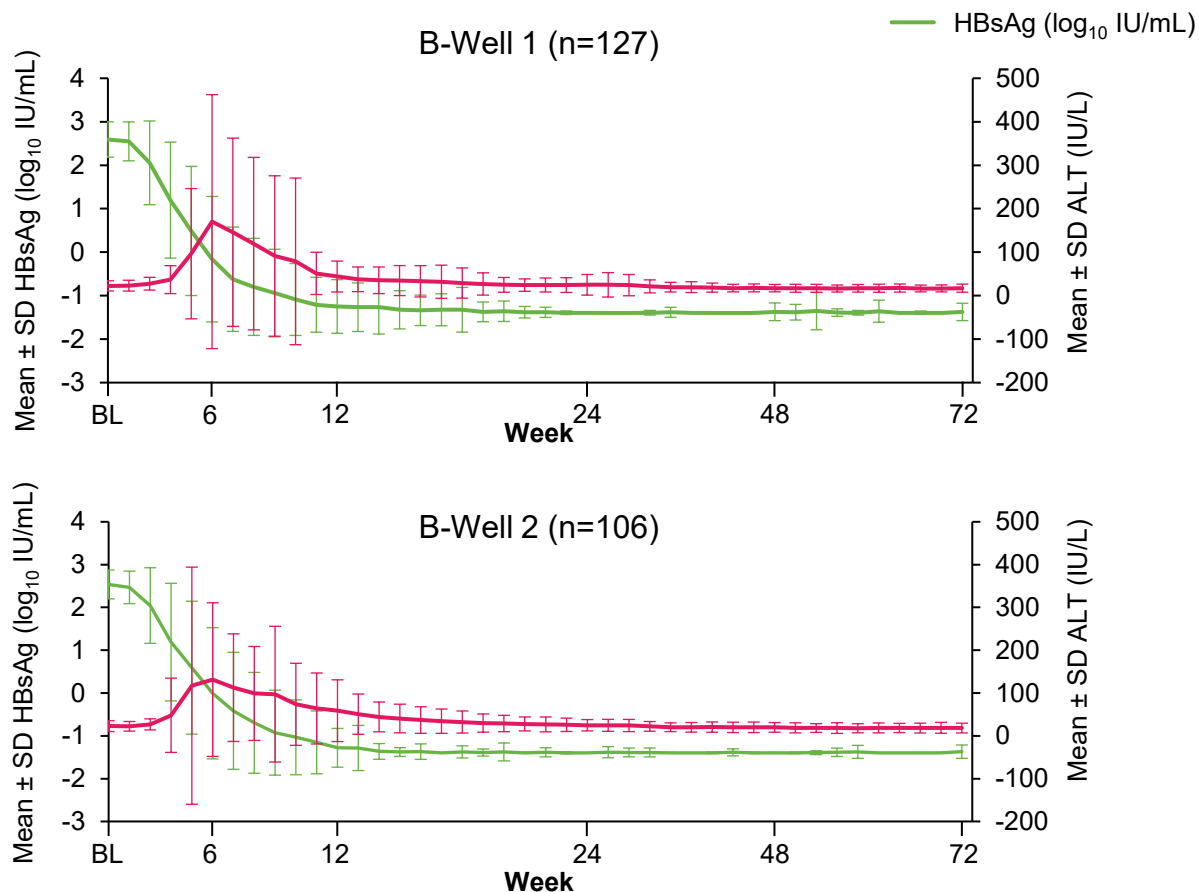
In addition to 19% achieving functional cure, 30% of bepirovirsen recipients had qHBsAg ≤ 100 IU/mL ~1 year after end of treatment



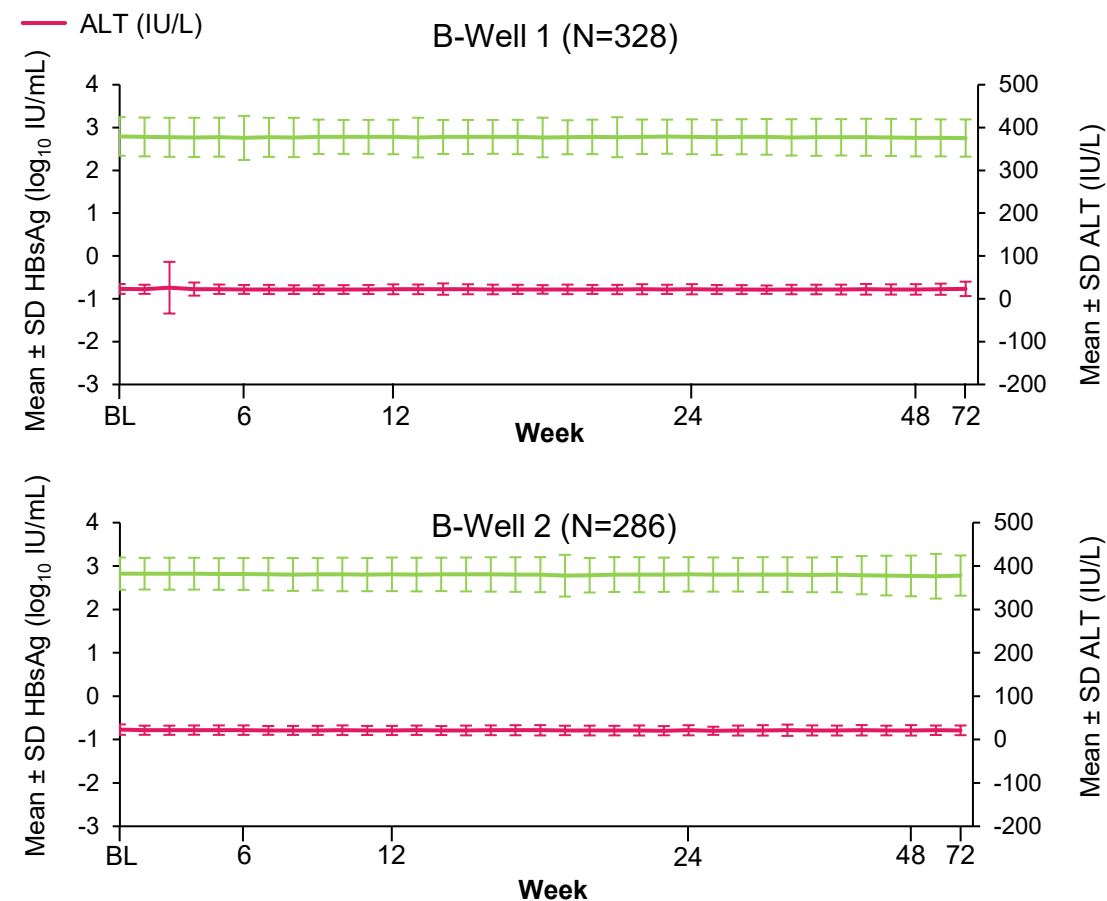
Immune-Related ALT Flare and Functional Cure: ALT increases occurred primarily in Weeks 5–10 and were temporally associated with HBsAg decline in functional cure responders

Mean HBsAg and ALT levels over time

Participants on bepirovirsen with functional cure



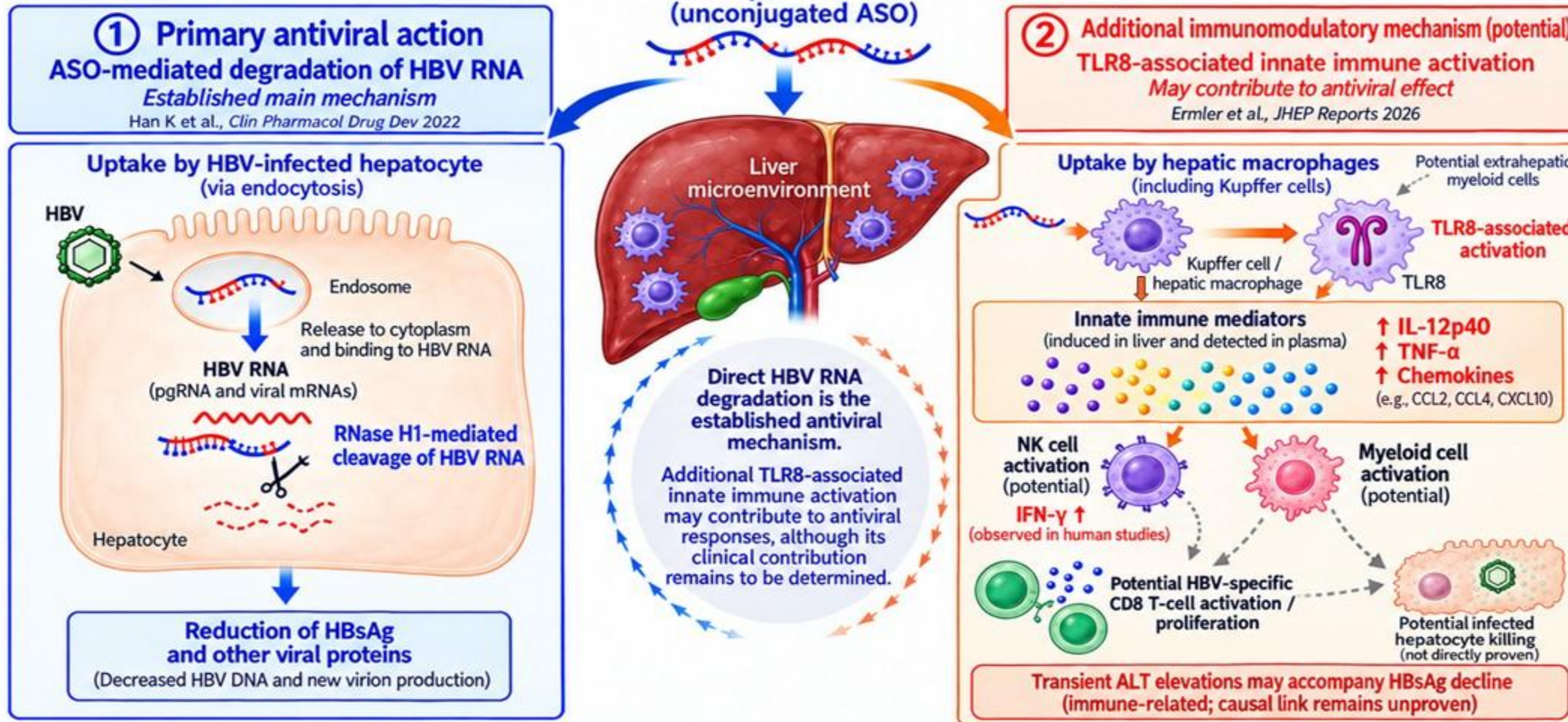
All participants on placebo



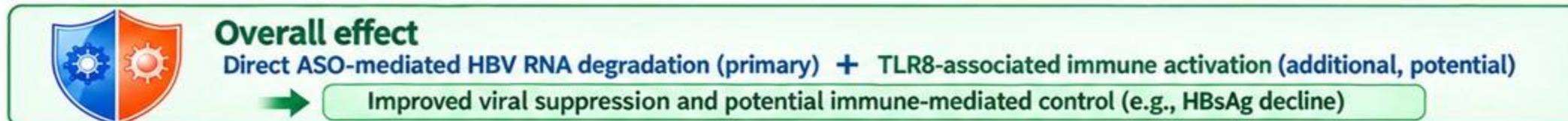
Mechanism of Bepirovirsen (Unconjugated ASO)

肝臓内でのBepirovirsenの分布

- 肝非実質細胞 (NPC) 87.1%
- 肝細胞 (Hepatocytes) 12.9%



ヒブサーゴは、TLR8を介した自然免疫刺激作用を有し、当該作用が抗ウイルス活性に寄与している可能性がある^{1,2)}。



Note: The primary antiviral pathway is supported by Han K et al. (2022). The TLR8-associated immune pathway is based on clinical and preclinical data from Ermler et al. (2026), including induction of IL-12p40, TNF-α, chemokines, and IFN-γ. Downstream NK-cell, HBV-specific CD8 T-cell, and infected-hepatocyte killing effects remain potential and are not fully established.

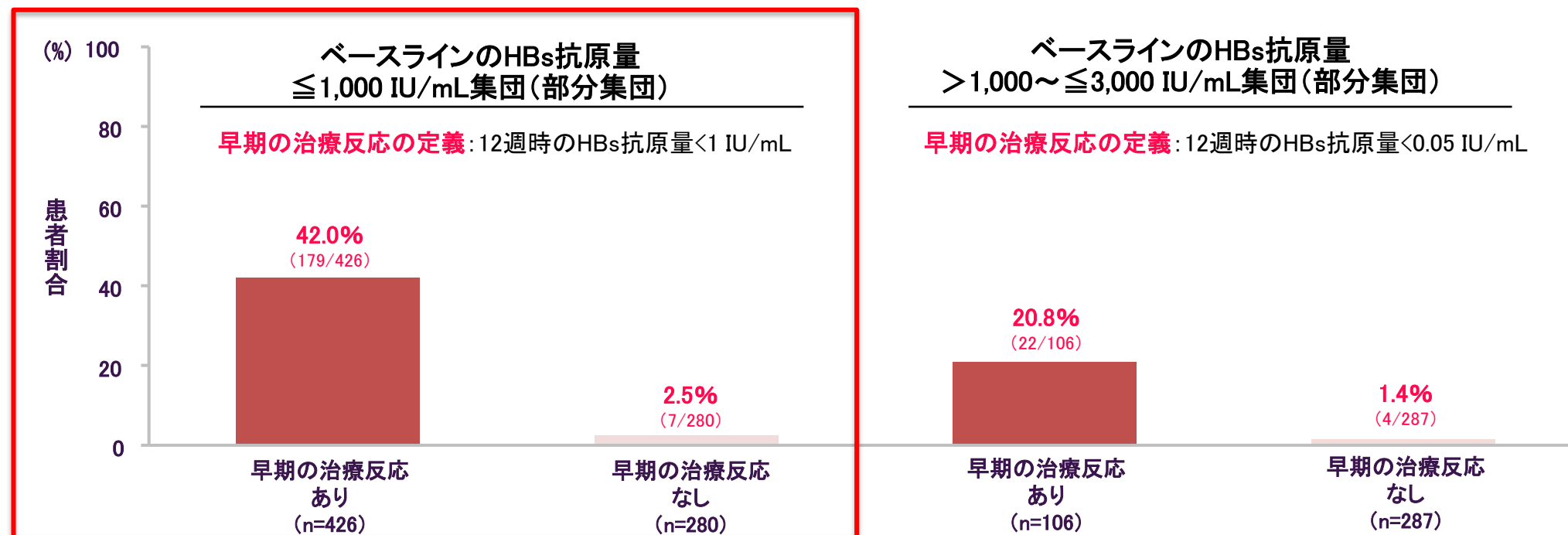
1) Ermler ME, et al.: JHEP Rep 2026; 8: 1019
2) Han K, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev 2022
Pharmacol Drug Dev 2022

HBs抗原量を指標としたヒブサーゴの早期反応性の有無に基づく 機能的治癒達成の可能性の探索【FAS集団／探索的評価項目】

NA+ヒブサーゴ群では、12週時に早期治療反応が得られた患者で機能的治癒率が高く、ベースラインHBs抗原量 $\leq 1,000$ IU/mLでは42.0% (179/426例)、 $>1,000 \sim \leq 3,000$ IU/mLでは20.8% (22/106例)であった。

一方、早期治療反応が得られなかった患者では、それぞれ2.5%、1.4%であった。

■ 12週時の早期反応性の有無でみた全治療中止後24週間(72週時まで)にわたる機能的治癒の達成割合：NA+ヒブサーゴ群



機能的治癒：あらかじめ治療期間を定めた治療を実施し、すべてのHBV治療(ヒブサーゴ／プラセボ、およびNA治療)中止後にレスキュー薬なしで、HBs抗体の有無を問わずHBs抗原の不検出(< 0.05 IU/mL)およびHBV DNA量の定量下限未満(< 20 IU/mL)が24週間以上持続した状態

早期の治療反応：ベースラインのHBs抗原量 $\leq 1,000$ IU/mL集団では12週時のHBs抗原量 < 1 IU/mL、ベースラインのHBs抗原量 $> 1,000 \sim \leq 3,000$ IU/mL集団では12週時のHBs抗原量 < 0.05 IU/mL

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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

6. 安全性：実臨床で注意すべきポイント

主な有害事象（B-Well 1 / B-Well 2）

注射部位紅斑 30.1% / 32.9%

ALT増加 23.2% / 22.1%

注射部位疼痛 19.9% / 25.7%

発熱 21.2% / 19.3%

血小板数減少 15.5% / 15.1%

臨床上のチェックポイント

肝機能

ALT・総ビリルビン
ALTは12週まで毎週

血小板

血小板減少に注意
定期的に血算

腎機能

eGFR・尿蛋白
異常時はUACRも評価

治験薬関連の重篤AE
1.8% / 2.1%

投与中止に至ったAE
4.0% / 2.6%

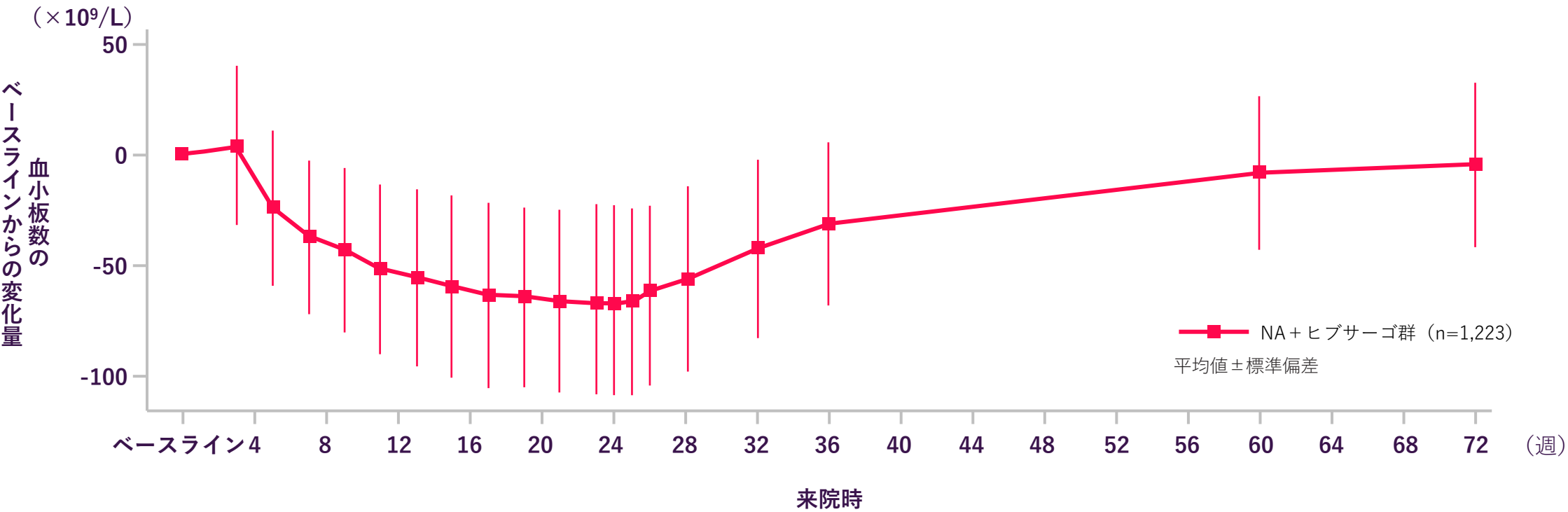
日本人
治験薬関連の重篤AEなし

特に注目すべき有害事象：血小板減少症※

【安全性主要解析対象集団】

NA+ヒブサーゴ群において血小板減少症を認めたのは1,223例中519例（42.4％）であった。このうち、投与中止に至ったのは7/519例（1.3％）、休薬に至ったのは83/519例（16.0％）であった。NA+ヒブサーゴ群における平均血小板数のベースライン（ $232.7 \times 10^9/L$ ）からの変化量の推移は、以下のとおりであった。

■血小板数のベースラインからの変化量の推移



※：特に注目すべき有害事象については本解析の安全性に記載している有害事象よりも広範な事象〔MedDRA標準検索式（広域）「造血障害による血小板減少症」、MedDRA 標準検索式「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」〕を集計しているため、数値が異なる。なお、これらの事象が必ずしも血小板数異常と関連していたわけではない（例えば注射部位内出血もこれらの事象に含まれる）

8. 重要な基本的注意（一部抜粋）
8.5 本剤の投与により血小板減少があらわれることがあるので、血小板数を本剤の投与開始前に測定し、投与開始後24週間までは2週間に1回、その後は投与開始後28週目に定期的に測定し、患者の状態を観察すること。血小板数に基づいて、表1を参考に適切な処置を行うこと。血小板減少症の徴候や症状があらわれた場合は、本剤を休薬し、速やかに血小板数を測定すること。〔2.3、7.5、8.6、9.1.2、10.2、11.1.5参照〕

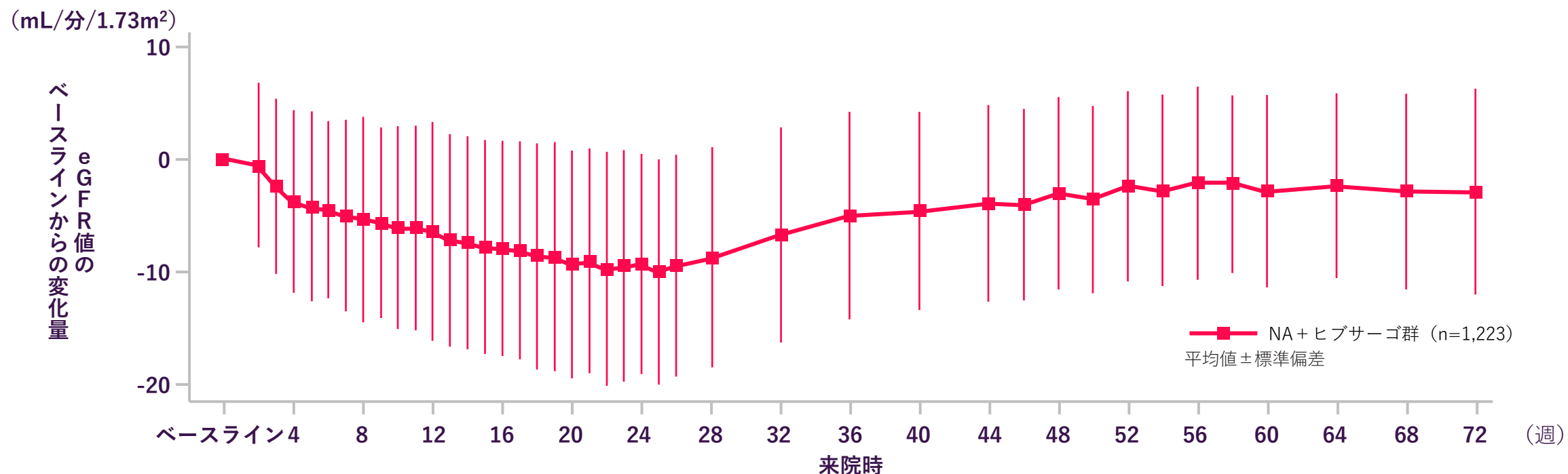
特に注目すべき有害事象：腎損傷※1

【安全性主要解析対象集団】

NA+ヒブサーゴ群において腎損傷を認めたのは1,223例中218例（17.8％）であった。このうち、腎損傷により休薬に至ったのは21/218例（9.6％）であった。腎損傷により投与中止に至った患者はいなかった。

腎機能指標の臨床検査値であるeGFR値※2（平均値±標準偏差）のベースライン（100.8±14.60mL/分/1.73m²）からの変化量の推移は、以下のとおりであった。

■eGFR値のベースラインからの変化量の推移



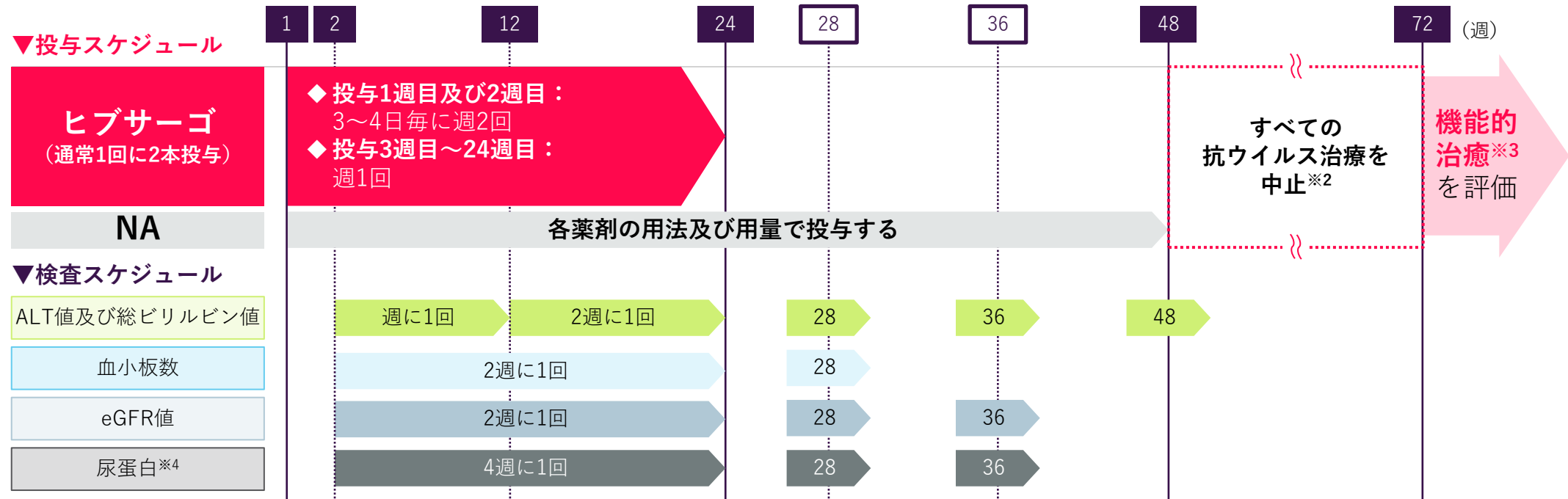
※1：特に注目すべき有害事象については本解析の安全性に記載している有害事象よりも広範な事象〔MedDRA標準検索式（広域）「急性腎不全」、MedDRA 基本語「尿中血」「尿中血陽性」「糸球体腎炎」「血尿」「尿中アルブミン／クレアチニン比異常」「尿中アルブミン／クレアチニン比増加」「巣状分節性糸球体硬化症」〕を集計しているため、数値が異なる。

※2：血清クレアチニンから算出〔Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式、日本はJapanese Society of Nephrology Chronic Kidney Disease Initiative（JSN-CKDI）〕し、体表面積で補正した値

8. 重要な基本的注意（一部抜粋）
8.7 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の投与後に腎毒性が報告されている。本剤の投与によりeGFR値が低下することがあるので、投与開始前に生化学的検査（eGFR及び尿中アルブミン／クレアチニン比）を行うこと。本剤の投与開始後24週間まではeGFR値の測定を2週間に1回、尿検査（尿蛋白）を4週間に1回定期的に行い、その後はeGFR値の測定及び尿検査を投与開始後28及び36週目に行うこと。尿検査で異常が認められた場合は、尿中アルブミン／クレアチニン比を測定すること。糸球体腎炎が疑われる又は確定診断された場合は、免疫抑制療法の早期開始を考慮すること。生化学的検査値の異常により本剤の用量を調節した場合は、eGFR値及び尿中アルブミン／クレアチニン比が安定化するか投与前のレベルに回復するまで生化学的検査を毎週行うこと。〔7.5、9.2.1、10.2参照〕

ヒブサーゴの投与・検査スケジュール

- ✓ ヒブサーゴは核酸アナログ（NA）を併用しながら、通常、成人にはベピロビルセンとして1回300mgを投与1週目及び2週目は3～4日毎に週2回、投与3週目以降は24週目まで週1回、皮下注射する。
- ✓ ヒブサーゴの24週間投与が完了した後も、NAをさらに24週間継続する。
- ✓ 12週時点で早期の治療反応※¹が得られない場合は、本剤の投与中止を検討する。
- ✓ 肝機能、血小板数、腎機能について、投与開始前及び開始後（以下のスケジュール）に定期的な検査を行う必要がある。



※¹ 本剤投与開始時のHBs抗原量1,000 IU/mL以下の患者は12週時点でHBs抗原量1 IU/mL未満、本剤投与開始時のHBs抗原量1,000 IU/mL超の患者は12週時点でHBs抗原量0.05 IU/mL未満の達成

※² 本剤の24週間投与完了後に、NAの投与をさらに24週間継続したのち、HBe抗原が陰性であり、HBV DNA量が定量下限未満（20 IU/mL未満）かつHBs抗原が不検出（0.05 IU/mL未満）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準値上限の2倍以下を示す患者では、NAの投与中止を検討することができる。ただしNAを投与中止する際は、国内のガイドライン等の最新情報も併せて確認すること。加えて、併用薬剤の電子添文も参照すること。

※³ すべてのHBV治療中止後、レスキュー薬なしで、HBs抗体の有無を問わずHBs抗原の不検出（<0.05 IU/mL）及びHBV DNA量の定量下限未満（<20 IU/mL）が24週間以上持続した状態

※⁴ UACRの測定は投与開始前に行い、投与開始後は尿検査で異常が認められたら測定する

8. 重要な基本的注意（一部抜粋）

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

ヒブサーゴ皮下注150mgシリンジの自己投与方法

- 通常、B型肝炎ウイルス持続感染の患者に対して1回300mg（150mgシリンジ2本）を投与する。
- 休薬後の用量調節により150mg（1本）で投与を再開する場合がある。この場合は、医療機関での投与・製剤管理への切り替えが推奨される。投与量、使用本数は医師の指示に従うよう指導すること。

1 ヒブサーゴ皮下注150mgシリンジを室温に戻す



2 未使用の製品かどうか、薬液を確認する



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒する



※：上腕への在宅自己注射は介護者による注射時のみ可

4 灰色の針キャップをはずす



5 注射を始める (斜め45度に針を刺す)



6 薬液を注入する



7 注射を終える (針が針ガードに隠れる)



8 注射部位を軽くおさえる



9 2本目を注射する



手順4から手順8を繰り返し、2本目の注射を速やかに完了させる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 使用するシリンジを投与30分以上前に冷蔵庫から取り出し、暗所で室温に戻してから投与すること。14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合には使用しないこと。14.1.3 外箱から取り出したシリンジは、6時間以内に投与すること。6時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。
14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。14.2.2 1回300mgを投与する場合、150mgシリンジ2本を1本ずつ速やかに皮下投与すること。14.2.3 注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、本剤2本はそれぞれ別の部位に投与すること。同じ部位に投与する場合は各注射部位を5cm以上離すこと。14.2.4 注射部位反応があらわれることがあるので、投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、内出血、発赤又は硬結のある部位には注射しないこと。14.2.5 他の薬剤と混合しないこと。14.2.6 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

まとめ：ヒブサーゴによる機能的治癒を目指した治療

① 新しい治療ゴール

- ✓ ヒブサーゴは、「**B型肝炎ウイルス持続感染における機能的治癒**」を効能又は効果とした初めてのB型肝炎治療薬。
- ✓ **HBVのpgRNAを含むmRNAを標的**とし、HBs抗原などのウイルスタンパク質産生およびHBV複製を抑制する。

② より高い治療効果が期待される患者像

- ✓ ベースライン HBs抗原量 $\leq 1,000$ IU/mL ; **26%**
- ✓ 若年 (≤ 64 歳) ; **20%**
- ✓ 投与5～10週頃のALT上昇（免疫応答を反映する可能性）

③ **12週時のHBs抗原反応が実臨床で重要**

- ✓ ベースラインHBs抗原量 $\leq 1,000$ IU/mLでは、12週時に**HBs抗原量 < 1 IU/mL**を達成した患者の機能的治癒達成割合は**42.0%**、未達成では**2.5%**。

④ **代表的な有害事象：注射部位反応、血小板減少、eGFR低下など**