

審議結果報告書

平成 20 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] インテレンス錠 100mg
[一 般 名] エトラビリン
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 10 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 11 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

本剤については、下記の 3 点を承認条件とした。

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

審査報告書

平成 20 年 11 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] インテレンス錠 100mg

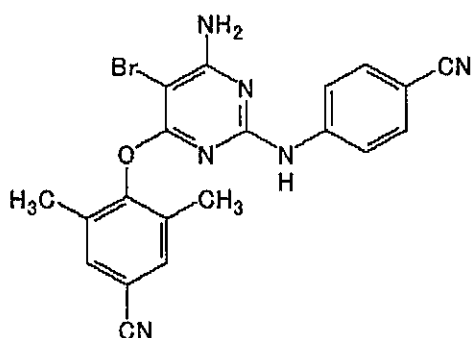
[一 般 名] エトラビリン

[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 10 月 21 日 (製造販売承認申請)

[申請区分] 1- (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式] エトラビリン



分子式 : $C_{20}H_{15}BrN_6O$
分子量 : 435.28

英名 : 4-[6-amino-5-bromo-2-(4-cyanoanilino)pyrimidin-4-yloxy]-3,5-dimethylbenzonitrile

日本名 : 4-[6-アミノ-5-ブロモ-2-(4-シアノアニリノ)ピリミジン-4-イルオキシ]-3,5-ジメチルベンゾニトリル

[特記事項] ・本剤は平成10年11月12日医薬審第1015号に基づく事前評価対象品目である。
・希少疾病用医薬品（指定日：平成20年8月4日）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 11 月 11 日作成

[販 売 名] インテレンス錠 100mg

[一 般 名] エトラビリン

[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 10 月 21 日

- [審査結果] (1) 提出された資料より、既存の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) に耐性を有する HIV-1 感染患者に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。
- (2) 提出された資料より、本剤の安全性については、忍容性には特段の問題はないと考える。しかしながら、日本人における情報は得られていないこと、海外においても承認されて間もないことから、安全性に関する情報が限られており、製造販売後に注意深く情報収集する必要があると考える。
- (3) 日本人における本剤の薬物動態については、製造販売後に臨床試験を行い、情報が得られ次第、適切に評価を行い、情報提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目は効能・効果及び用法・用量を下記の通りとし、また、下記の承認条件を付帯した上で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] HIV-1 感染症

[用法・用量] 通常、成人にはエトラビリンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

[承認条件]

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、

終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること

3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること

事前評価レポート（その1）

平成 20 年 10 月 8 日

[予定の販売名]	インテレンス錠 100mg
[事前評価依頼者]	ヤンセン ファーマ株式会社
[一般名]	エトラビリン
[剤型・含量]	1錠中にエトラビリン 100mg を含有する錠剤
[予定の効能・効果]	HIV-1 感染症
[予定の用法・用量]	通常、成人にはエトラビリンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
[事前評価準備会開催日]	平成 20 年 6 月 20 日
[特記事項]	希少疾病用医薬品（指定日：平成 20 年 8 月 4 日） 本剤は、平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である。 米国での承認年月日：平成 20 年 1 月 18 日 EU での承認年月日：平成 20 年 8 月 28 日 今回の事前評価は、米国での申請資料によるものである。

I. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における事前評価準備会での事前評価依頼者に対する指摘事項及びその評価結果

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エトラビリン（以下、本薬）は、Tibotec Pharmaceuticals Ltd.（以下、Tibotec 社）により開発された、ジアリルピリミジン誘導体であり、野生株ヒト免疫不全ウイルス（以下、HIV）及び既存の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（以下、NNRTI）に耐性を示す臨床分離株に対して強力な抗ウイルス活性を示すとされている。

今日の HIV 感染症治療において、抗 HIV 薬の治療歴があり多剤耐性を示す HIV 感染症患者への治療選択肢は少なく、新しい抗 HIV 薬の開発は極めて重要かつ緊急を要している。

Tibotec 社は、インテレンス錠 100mg（以下、本剤）の臨床開発計画について米国 FDA 及び欧州 EMEA と協議を重ねた結果、本剤の投与対象を「既存の NNRTI に耐性を示し、現行の治療選択肢ではウイルス学的効果が不十分である患者」とした。各々 20 年 月及び 20 年 月より、上記患者を対象とし、48 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験が開始され、現在も継続中である。本試験の投与 24 週までの中間解析結果から、プラセボ群に比し本剤群において、優れた効果（ウイルス学的効果及び免疫学的効果）、安全性及び忍容性が確認されたことから、米国及び欧州では 2007 年 7 月に承認申請が

なされ、米国においては2008年1月に、欧州では2008年8月に承認されている。

本邦においては、Tibotec社が帰属するJohnson & Johnsonグループ企業であるヤンセンファーマ株式会社が本剤の事前評価を依頼するに至っている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

- ・ 本剤は1錠中にエトラピリン100mgを含有する錠剤である。添加物としてヒプロメロース、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸を含有する。
- ・ 原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル(IR)、核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトルにより確認されている。
- ・ 原薬の物理的・化学的性質として、性状、融点、溶解性、解離定数、分配係数、結晶多形について検討されている。
- ・ 原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(IR、液体クロマトグラフィー)、純度試験(重金属、類縁物質、残留溶媒)、水分、強熱残分、定量法(液体クロマトグラフィー)が規定されている。
- ・ 提出された安定性試験成績から、本薬は二重の低密度ポリエチレン(LDPE)袋で室温保存するとき、リテスト期間を36カ月とすることは妥当であると判断した。
- ・ 製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(IR、液体クロマトグラフィー)、純度試験、水分、製剤均一性(含量均一性)、溶出性、定量法(液体クロマトグラフィー)が規定されている。

機構は、製剤の規格及び試験方法に微生物限度を追加設定するよう、事前評価依頼者に求めたところ、微生物限度が設定された。

- ・ 機構は、製剤の溶出試験に関して、2液を混合して実施する試験条件(試験液Aで[]を[]させ、[]分後に試験液Bを加え試験開始する)を設定した経緯について、事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

原薬はあらゆるpHの水溶液にほとんど溶けないことから、原薬の溶解性の向上を目的に、試験液に[]として[]([])を加えた。しかし、[]を添加すると、錠剤の[]時間が長くなり、その結果、溶出が[]

の を示したことから、2段階の溶出試験条件を開発するに至った。第1段階では、 が に する を想定した酸性の試験液を使用し、第2段階では、 を するために を した試験液を加えた。

機構は、上記の事前評価依頼者の説明を踏まえ、品質管理の観点から、溶出試験が適切に設定されていることを確認した。

- ・ 機構は、提出された安定性試験成績から、製剤は、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトルで室温保存するとき、有効期間を 24 カ月とすることは妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理作用に関する資料

- ・ 効力に関する薬理試験として、HIV-1 逆転写酵素阻害作用、*in vitro* での HIV-1、HIV-2 実験室株及び臨床分離 HIV-1 株に対する本薬の抗ウイルス活性、耐性発現、他の抗ウイルス薬との相互作用等が検討されている。
- ・ *In vitro* における組換え HIV-1 逆転写酵素を用いて、本薬及びエファビレンツ (EFV) による逆転写酵素阻害作用が検討され、本薬及び EFV の 50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) は各々 38.40nM 及び 11.15nM (中央値) であった。また、ヒト DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 γ に対して、本薬濃度 100 μ M までにおいて、阻害作用を示さなかった。
- ・ 作用機序：本薬の化学構造として 4 つのねじれ角を有し、複数の異なる立体配座を取り得る分子構造であることから、HIV-1 野生株のみならず、NNRTI 耐性 HIV-1 株の逆転写酵素 (RT) の結合ポケットに対して適応することが可能とされている。
- ・ *In vitro* における実験室分離 HIV-1 株 (III B、MN、NL4-3、HXB2D、BaL、U455、ROD 株) を感染させた MT4 細胞における、本薬の抗ウイルス活性が検討され、50%有効濃度 (EC₅₀ 値) は、0.87~4.05nM (中央値) であった。また、実験室分離 HIV-2 株 (ROD) に対する本薬の EC₅₀ 値は、5673.10~7190.27nM (中央値) であった。また、HIV-1 感染初代培養細胞における本薬、EFV、ネビラピン (NVP) の抗ウイルス活性は以下の通りであった。

NNRTI	ヒト末梢血単核球 (PBMC)				ヒト単球/マクロファージ
	HIV-1/III B		HIV-1/SF2		HIV-1/BAL
	EC ₅₀ (nM)	EC ₉₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	EC ₉₀ (nM)	Median EC ₅₀ (nM)
本薬	1.59	6.49	5.46	10.67	2.00
EFV	1.18	3.44	4.02	9.11	2.00
NVP	21.49	94.13	126.69	311.98	45.00

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell

また、初代臨床分離 HIV-1 株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G を含む) 及びグループ O] に対する本薬の抗ウイルス活性 (EC₅₀) は、0.71~21.7nM (中央値) であった。[Bovine diarrhea virus (BDV)、HBV、HCV など他のウイルス種に対する抗ウイルス活性は認められていない]。

- In vitro* 耐性獲得試験：実験室分離 HIV-1 株 (III B、NL4-3、HXB2D 株) 及び 12 の野生型組み替え HIV-1 株を MT4 細胞に感染させ [高い感染多重度¹ (MOI、0.1-1)]、本薬、EFV 又は NVP を一定濃度にして連続継代培養したところ、本薬は EFV 及び NVP ではウイルス出現を抑制しない濃度において、ウイルス出現を遅延又は抑制した。また、実験室分離 HIV-1 株 (III B、NL4-3) 及び 8 の野生型組み替え HIV-1 株を細胞に感染させ [低い MOI (0.001-0.01)]、本薬、EFV 及び NVP の濃度を上昇させながら連続継代培養がなされた。その結果、III B 株感染細胞を、6~36 回継代後には、本薬の EC₅₀ は 4.01~10000nM に上昇した (開始時の EC₅₀ : 0.75-1.60nM)。NL4-3 株及び 8 の野生型組換え HIV-1 株感染細胞を 19~88 回継代後には、本薬の EC₅₀ は 4.31~1662.80nM に上昇した (開始時の EC₅₀ : 0.30-2.33nM)。
- HIV-1 野生株を高い MOI 又は低い MOI において連続継代培養した際に選択された主な RT アミノ酸変異は、L100I、E138K、V179I、Y181C 及び M230I であった。また、突発変異誘発 HIV-1 株及び組み替え HIV-1 株を、高い MOI 又は低い MOI において連続継代培養した際に選択された主な RT アミノ酸変異は、L100I、E138K、V179I、Y181C であった。
- In vitro* において、少なくとも 1 つの既存の NNRTI に耐性を有する臨床分離 HIV-1 株 (6171 株) における本薬の抗ウイルス活性 EC₅₀ 及び fold change (FC) は、各々 1.99nM (中央値) (うち、83.2%の株で EC₅₀ ≤ 10nM) 及び 2.1 (中央値) [うち、62.7%の株で FC ≤ Biological cut off (Tibotec 社は 3.4 と定義)] であった。なお、DLV、EFV 及び NVP の抗ウイルス活性 EC₅₀ は各々 >1250.00nM、38.50nM、>1250.00nM であり、FC は、各々 173.3、65.3、>202.3 であった。

¹ 1 つの細胞に対する感染ウイルス粒子数

- RTに単一の変異を有する臨床分離 HIV-1 株 (65 株) のうち、56 株が本薬に感受性を有した (本薬の FC<3.4)。薬剤感受性に影響する RT の主な単一のアミノ酸変異は、K101、K101P、K101Q、E138G、E138Q、Y181C、Y181I、Y181T、Y181V、M230L であり、本薬の FC が最も高値 (本薬の FC<887.6) を示した変異は、V179F+Y181C+F227C であった。また、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (以下、NRTI) 及びプロテアーゼ阻害剤 (以下、PI) 関連突然変異を有する組換え臨床分離 HIV-1 株 (39 株) に対する本薬の抗ウイルス作用は、野生型 HIV-1 株と同程度であった。
- 副次薬理試験として、種々のレセプター結合及び神経伝達物質の取り込み阻害、ニコチン及びムスカリン作動性筋収縮に対する作用が検討された。また、安全性薬理試験として、主要器官系 (心血管系、中枢神経系及び呼吸器系) に対する本薬の影響が検討された。本薬は、ニコチン作動性筋収縮作用に影響を及ぼすこと及びグリシン-1 トランスポーター結合部位に弱い相互作用すること以外に、意味のある影響は認められなかった。
- In vitro* における本薬と他のクラスの抗 HIV 薬との相互作用: 本薬と 21 種類の他抗ウイルス薬 [NRTI (ジドブジン (AZT)、ザルシタビン (ddC)、スタブジン (d4T)、アバカビル (ABC)、テノホビル (TFV)、ジダノシン (ddI)、ラミブジン (3TC)、エムトリシタビン (FTC)) 及び NNRTI (EFV、NVP、デラビルジン (DLV))、PI (インジナビル (IDV)、サキナビル (SQV)、リトナビル (RTV)、アンブレナビル (APV)、ロピナビル (LPV)、ネルフィナビル (NFV)、アタザナビル (ATV)、チプラナビル (TPV)、ダルナビル (DRV)) 又は融合阻害剤 (エンフビルチド²、ENF)] を併用したところ、相加又は相乗的に抗 HIV 活性が認められた。
- 機構は、*in vitro* の検討において、HIV-1 の EC₅₀ は 0.87~4.05nM、及び HIV-2 の EC₅₀ は 5673~7190.27nM とされており、HIV-1 に比べて HIV-2 に対する本薬の感受性が低い理由について、本薬の作用機序 (RT への結合部位) などにに基づき説明するよう事前評価依頼者に求めた。事前評価依頼者は以下のように回答した。

NNRTI が RT 内の NNRTI 結合部位へアロステリックに結合することは詳細に研究されており、また HIV-1 と HIV-2 の RT の構造及び機能は全般的に類似していることも報告されている。しかしながら、HIV-2 の RT の NNRTI 結合部位には 138A、179T、181I、188L 及び 190A というアミノ酸配列が元々含まれており (AIDS.1999;13:1477-1483)、これらのアミノ酸配列は HIV-1 の RT 内の NNRTI 結合部位にあるアミノ酸配列の中で NNRTI 耐性変異に関連するアミノ酸変異 (例:

² 国内未承認

E138A、V179T、Y181I、Y188L及びG190A)と同一である。そのため、HIV-2はほとんどのNNRTIに対して耐性を示すものと考えられる。実際に *in vitro* 試験でいくつかのNNRTIについて感受性を調べた結果でも、HIV-2に対する抗ウイルス活性は HIV-1 に対するよりも少なくとも 210 倍以上低い結果が報告されている (AIDS.1999;13:1477-1483)。本薬の耐性関連変異として報告されている変異のうち、上記のNNRTI結合部位にありNNRTI耐性変異に関連するアミノ酸変異の4種 (E138A、V179T、Y181I及びG190A)は、HIV-2のRTに元々存在するアミノ酸配列 (138A、179T、181I及び190A)と同一である。従って、本薬の抗ウイルス活性も HIV-1 に対する EC₅₀ 値 (中央値: 0.87~4.05nmol/L) に比較して HIV-2 に対する EC₅₀ 値はマイクロモルの範囲 (中央値: 5673~7190.27nmol/L) を示し、HIV-1 の感受性が 1000 倍以上高い結果となったものと考えられる。抗ウイルス活性が 1000 倍以上も異なっているため、当該申請予定の用法・用量 (200mg を 1 日 2 回 経口投与) では HIV-2 に対して効果を期待できないと考えられる。

これらの知見から、本薬を HIV-2 感染症患者に投与しても臨床的ベネフィットは得られないと考えられる。従って、HIV-2 感染症患者を対象とした本薬の臨床試験は計画していない。

機構は、提出された資料から HIV-1 に対する本薬の抗ウイルス活性は期待出来ると考える。また、上記の回答から、本薬の HIV-2 に対する臨床的な有効性は期待出来ないとする事前評価依頼者の見解を了承した。

- 機構は、本薬の耐性に関する海外の製造販売後の情報及び国内での製造販売後調査計画について、事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

米国での上市後、本剤に関連する多くの学会発表 (抄録) 及び論文が報告されている (合計 22 報)。また、現在までに得られている主な知見は以下の通りである。

- ① DUET 試験 (第Ⅲ相試験) において、13 個の本薬耐性関連変異 (本薬 resistance-associated mutation; 以下、本薬 RAM)、V90I、A98G、L100I、K101E/P、V106I、V179D/F、Y181C/I/V、G190A/S は、他の NNRTI 耐性関連変異が存在する場合に発現し、既存の NNRTI に対する耐性関連変異を有する患者集団では、3 個以上の本薬 RAM を有することは稀であることが示唆された。
- ② DUET 試験のウイルス学的効果と本剤に対する EC₅₀ の FC の増加に関連するベースライン時の耐性変異を探索した結果、上記の 13 の変異に加えて 4 個の本薬 RAM (E138A、K101H、V179T、M230L) が確認された。また、本剤のウイルス学的効果の低下には、ベースライン時に複数の本薬 RAM の存在が必要であることが示された。

- ③ Monogram Biosciences 社（米国、カリフォルニア州）が、本薬 RAM 及び対応する weight factor を同定し、最も大きな weight factor を示す耐性変異は L100I、K101P 及び Y181C/I/V であった。
- ④ DUET 試験併合解析において、Antivirogram®（Virco 社）によるベースライン時の表現型耐性の臨床カットオフ（CCO）を検討し、低 CCO と定義した本剤の FC が 3 以下の患者群で最大のウイルス学的効果が示された。また、中間 CCO として定義した FC が 13 を超える患者群においても多数に強力なウイルス学的効果が認められ、高 CCO と定義した患者群は、患者数が少ないため検討されていない。

また、HIV 感染患者及び医師に本薬の遺伝子型及び表現型耐性、並びに感受性に関する情報を提供するため、Tibotec 社は耐性検査実施業者より情報を入手している。また、海外の大学、研究機関等の遺伝子型耐性解析のアルゴリズムから得られた情報を入手し、これらを有効に活用することにより、今後の治験から得られるデータにより本薬の耐性ウイルスを更に検討し、本薬の耐性変異プロファイルの精度を高める臨床研究を継続していく。

国内での製造販売後における本薬の耐性に関する情報については、国内外を問わず研究論文等の文献検索により、継続的に収集する。また、Tibotec 社は、実施中及び計画中の臨床試験における耐性に関する追加情報を収集することとしており、この情報を含めて全世界から収集された耐性発現の情報について PSUR（定期的安全性最新報告）にまとめる。よって、事前評価依頼者は定期的にこれらの情報を入手・評価する予定である。

機構は、非臨床試験及び臨床試験において本薬の耐性にかかる検討がなされてはいるものの、本薬の耐性変異プロファイルは十分に把握されていないと考えることから、製造販売後も引き続き、本薬に対する耐性に関する情報を広く収集し、適切に情報提供する必要があると考える。

（ii）薬物動態に関する資料

- ・ 非臨床薬物動態に関する資料においては、マウス、ラット、ウサギ、イヌに対する本薬の静脈内投与時又は経口投与時の薬物動態が検討されている。
- ・ ヒト結腸癌由来の Caco-2 細胞を用いた透過性に関する検討結果から、本薬の透過は主に受動的な経細胞的拡散により生じること、また、本薬は P-glycoprotein（P-gp）及びその他の排泄トランスポーターの基質ではないことが確認された。また、P-gp の基質であるパクリタキセルを用いた両方向輸送実験において、本薬は P-gp 阻害作用（見かけの IC₅₀ 値：24.2µM）を有することが示された。

- いずれの動物種においても、本薬単回経口投与後の血漿中濃度は、概ね投与後 4 時間以内に C_{max} に到達し、検討された用量範囲（特に高用量）で用量比例性から予測されるよりも低値を示したとされている。また、本薬は消化管からの吸収率が低く、イヌにおける本薬の絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は本薬の臭化水素酸塩（以下、本薬 HBr）で 8～12%、本薬の噴霧乾燥製剤（以下、本薬噴霧乾燥製剤）で 33～34%と推定された。
- 雌性ラットにおける本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC）は、単回及び反復経口投与のいずれにおいても、雄性ラットに比べて高値を示した³。本薬の反復経口投与後の C_{max} 及び AUC は、単回経口投与後よりも低値であり、その要因として反復投与による肝代謝酵素の誘導が挙げられている。
- ラットに対する本薬の ^{14}C 標識体の単回経口投与において、本薬の ^{14}C 標識体及びその代謝物の速やかな組織移行性が確認された。最も高濃度の放射能が検出された組織は消化管（胃、小腸及び盲腸の粘膜）、肝臓及び副腎であった。放射能の組織への過度の貯留や蓄積性は認められず、投与 96 時間後に眼において検出された低濃度（0.150 μ g eq./g）の放射能は、投与 336 時間後には検出されなかったことから、メラニンに対する放射能の結合は可逆的であると考察されている。妊娠ラットでは、本薬の ^{14}C 標識体の胎盤及び胎児への分布が認められ、これらの組織の総放射能濃度は、母体血中濃度に比べて約 2 倍高値であった。
- いずれの動物種においても、本薬の血漿タンパク結合率は 99.8～99.9%と高値を示し、ヒト血清アルブミン（4.3%の生理的濃度で結合率は 99.6%）及び $\alpha 1$ 酸性糖タンパク質（0.10～0.20%の生理的濃度で結合率は 97.7～99.0%）に結合した。本薬（0.1 μ g/mL）の血球への移行割合は、マウス、イヌ及びヒトで 30%未満であったのに対し、ラット及びウサギでは血漿タンパクと血球にほぼ均等に分布した。
- ヒト肝ミクロソームにおいて、本薬は CYP3A4 の他に CYP2C によっても代謝されることが明らかとなった。本薬はヒト肝ミクロソームの CYP2C9 阻害作用を有しているが、その阻害定数（ K_i ）は低値（0.58 μ M ; 0.25 μ g/mL）であり、ヒトにおける本薬の平均血漿中濃度（0.451 μ g/mL、TMC125-C228 試験）を考慮すると、予想される CYP2C9 の阻害は臨床的にも重要であると考えられた。また、本薬はヒト肝細胞において CYP3A4 の mRNA 発現レベル及び酵素活性の誘導作用、及び Caco-2 細胞において P-gp の阻害作用（ IC_{50} : 10.5 μ g/mL）を有することが確認された。

³ イヌにおいても単回投与時の曝露量には性差が認められている

- げっ歯類を用いて酵素誘導を検討した *ex vivo* 試験の結果から、本薬は CYP3A 及び CYP2B アイソザイムを誘導するほか、程度は低いものの細胞質のグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) 活性及び肝ミクロソームのチロキシシン UDP-GT 活性を誘導することが明らかとなった。イヌにおいては、げっ歯類よりも CYP の誘導作用は明らかに小さく、CYP1A、CYP2E 及び UDP-GT 活性は誘導されなかった。
- いずれの動物種においても、本薬は単回経口投与後、主に未変化体として血漿中を循環した後、大部分は糞便中に速やかに排泄された。投与 24 時間後の投与放射能の糞中排泄率は、マウスで 78~87%、ラットで 84~93%、イヌで 90%であり、総放射能の大部分は未変化体として排泄された。投与 48 時間後には、各々の動物種で投与量の約 60%、85%、82%が糞中に未変化体として排泄された。一方、本薬の腎排泄は、いずれの動物種とも投与放射能の 0.2~0.6%と極めて少なかった。雄 Sprague-Dawley ラットを用いた胆汁排泄試験の結果、投与後 24 時間以内に胆汁中に排泄された放射能及び本薬の未変化体の割合はわずかであり、糞中に排泄された本薬の大半は吸収されずに体外に排泄されることが示唆された。ヒトにおいては、投与量の 81~86%が糞中に未変化体として排泄され、排泄は投与 168 時間後にほぼ完了した。
- 機構は、ラット及びイヌに対する本薬高用量投与時の薬物動態パラメータ (AUC、 C_{max}) において、雄性に比べ雌性で高値を示す結果が得られていることから、本薬の薬物動態の性差に関する事前評価依頼者の見解を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、本薬は主に CYP3A4 により代謝されることが明らかとなったが、ラットの肝臓には CYP3A4 が発現しておらず、主要な CYP3A 系分子種は CYP3A1、CYP3A2、CYP3A9、CYP3A18 及び CYP3A23 であることが報告されている (Arch Biochem Biophys. 1997; 337: 62-68)。また、ラットの肝臓における CYP 発現量には性差があり、CYP3A1、CYP3A2 及び CYP3A23 は雄性で多く、CYP3A9 は雌性で多いことが報告されている (Biol Pharm Bull. 2005; 28: 311-315)。したがって、ラットでは、雄性で発現量の多い CYP3A 系分子種が本薬の代謝に主に関与し、雄性において本薬がより速やかに代謝されることより、雌性に比べて曝露量が低値を示した可能性が考えられる。一方、イヌに本薬 160mg/kg 単回経口投与した際の薬物動態において、 C_{max} は雄性及び雌性で各々 1.84 μ g/mL 及び 2.43 μ g/mL、AUC は各々 28.5 μ g \cdot h/mL 及び 42.1 μ g \cdot h/mL と雌性で高値を示す傾向があったが、本検討で用いた動物数は雌雄

各 1 例のみと限られていたことから、本結果から性差について評価するのは適切ではないと考える。一方、本薬の反復投与試験 [6 カ月 (n=3) 及び 12 カ月 (n=4 又は 7)] における曝露量は、単回 (Day1) 及び反復投与にかかわらず、検討したいずれの用量においても雌雄で同程度であった。以上より、本薬の曝露量について、イヌでは顕著な性差はないものの、ラットでは性差 (雄性 < 雌性) があり、その要因として CYP3A 系分子種の発現量の性差が考えられる。

機構は、本薬の薬物動態の性差には種差があると理解しているが、ヒトにおける本薬の薬物動態の性差について、実施された各多変量解析によって得られた結果に相違⁴が見られた要因について考察し、性差に関する事前評価依頼者の見解を示すよう求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

本薬の薬物動態に年齢及び人種による明確な影響は認められておらず、体重が軽い被験者で曝露量が高くなる傾向があったが有意な影響ではなかったことから、本薬の薬物動態の性差に関する多変量解析結果の相違について、これらの要因を考慮した検討を行っていない。しかし、TMC125-C227 試験における女性被験者と男性被験者の数は、各々 59 例及び 57 例とほぼ同程度であったが、他の試験では女性被験者の割合は 6.4~13.3%と男性被験者に比べて非常に低いことが明らかとなり、本薬の薬物動態の大きな個体内及び個体間変動を考え合わせると、多変量解析対象となった女性被験者数が男性被験者数と比較して少なかったことが、解析の結果に影響を与えた可能性が考えられる。なお、海外で現在実施中のダルナビルの市販後臨床試験 (TMC114-HIV3004 試験 : GRACE) では一部の被験者に本剤を併用投与しており、その被験者データを用いて本薬の薬物動態に対する性差の影響を追加検討する予定である。

機構は、試験における組入れ例数の性別の偏りが解析結果にどのように影響するののかも含めて、本薬の薬物動態に対する性差の影響については、今後も引き続き情報を収集し検討しておく必要があると考える。

(iii) 毒性に関する資料

- ・ 毒性試験としては、マウス、ラット及びビーグル犬を用いた単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、受胎能から出生後の発生までを対象とする一連の生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び皮膚感作性試験、並びにその他の毒性試験が行われた。毒性試験では、本薬のフリー体 (以下、本薬)、本薬の臭化水素酸塩化合物 (以下、本薬 HBr)、及び本薬の噴霧乾燥製剤 (以下、本薬噴霧乾燥製剤) が使用された。

⁴ 女性における本薬の AUC_{12h} 及び C_{max} は、男性と比較して高くなる傾向もあれば、同程度又は低くなる傾向も認められている

- ・ 単回投与試験は、マウス及びラットを用いて以下の試験が行われた。
 - ① マウス単回経口投与毒性試験（TMC125-NC131 試験）では、本薬 HBr 0、500 及び 1000mg/kg が雌雄に投与された。1000mg/kg 群の雌に軽度体重減少が認められた以外、本薬投与による影響は認められず、概略の致死量は 1000mg/kg 超と判断された。
 - ② ラット単回経口投与毒性試験（TMC125-NC132 試験）では、本薬 HBr 0、500 及び 1000mg/kg が雌雄に投与された。本薬投与による影響は認められず、概略の致死量は 1000mg/kg 超と判断された。

- ・ 反復投与試験は、ラット及びイヌを用いて以下の試験が行われた。
 - ① ラット 1 カ月経口投与毒性試験（TMC125-NC113 試験）では、本薬 HBr 0、20、80 及び 320mg/kg/日が雌雄に投与された。尿電解質（ナトリウム及びカリウム）にわずかな変化がみられた以外、本薬投与による影響は認められず、無毒性量は 320mg/kg/日と判断された。
 - ② ラット 3 カ月経口投与毒性試験（TMC125-NC129 試験）では、本薬 HBr 0、70、200 及び 600mg/kg/日が雌雄に投与された。600mg/kg/日群で血清カリウム及び総タンパクの軽度増加、尿電解質（ナトリウム及びカルシウム）の増加が認められた。600mg/kg/日群の雌で肝細胞質の好塩基性斑点、200mg/kg/日群以上で甲状腺肥大及び濾胞細胞過形成の発現率増加、600mg/kg/日群の雄で下垂体前葉の肥大/空胞化細胞の重症度における軽度上昇、200mg/kg/日群以上の雄及び 600mg/kg/日群の雌で好塩基性尿細管の発現率上昇が認められ、無毒性量は 70mg/kg/日と判断された。
 - ③ ラット 6 カ月経口投与毒性試験（TMC125-NC133 試験）では、本薬 HBr 0、70、200 及び 600mg/kg/日が雌雄に投与された。600mg/kg/日群の雌 1 例が化膿性肉芽腫皮膚病変により死亡した。200 及び 600mg/kg/日群の雌では、総タンパクの用量依存的増加が認められた。また 600mg/kg/日群雌で肝重量の軽度増加、雄で甲状腺重量増加、200mg/kg/日群以上で甲状腺濾胞細胞肥大の発現率及び重症度の増加が認められた。無毒性量は 70mg/kg/日と判断された。
 - ④ イヌ 1 カ月経口投与毒性試験（TMC125-NC107 試験）では、本薬 0、40、80 及び 160mg/kg/日が 2 等分割され 7 時間間隔で 1 日 2 回投与された。80 及び 160mg/kg/日の雌では体重増加抑制が認められたが、本薬投与による機能障害及び形態学的変化は認められず、無毒性量は 160mg/kg/日と判断された。
 - ⑤ イヌ 1 カ月経口噴霧乾燥製剤投与毒性試験（TMC125-NC242 試験）では、本薬噴霧乾燥製剤 0、40、160 及び 500mg/kg/日が 2 等分割され 5 時間間隔で 1 日 2 回投与された。40mg/kg/日群以上で摂餌量減少、体重の用量依存的減少が認められ、500mg/kg/日群では、胸腺重量の減少または一部の雌で、膝窩リンパ節重

量の中等度減少並びに胸骨の骨髄萎縮が認められ、無毒性量は判断できなかった。

- ⑥ イヌ 3 カ月経口投与毒性試験 (TMC125-NC116 試験) では、本薬 HBr 0、20、40 及び 80mg/kg/日が 2 等分割され 7 時間間隔で 1 日 2 回投与された。40mg/kg/日群の雌 1 例及び 80mg/kg/日群の雌雄各 1 例に紅斑、立毛及び脱毛が認められたが、毒性と判断せず、無毒性量は 80mg/kg/日とされた。
- ⑦ イヌ 6 カ月経口投与毒性試験 (TMC125-NC117 試験) では、本薬 HBr 0、20、40 及び 80mg/kg/日を試験 72 日目まで 2 等分割で 1 日 2 回投与 (7 時間間隔) され、その後は 1 日 1 回投与された。40 及び 80mg/kg/日群の各 1 例に紅斑及び脱毛症が認められたが毒性と判断せず、無毒性量は 80mg/kg/日と判断された。
- ⑧ イヌ 6 カ月経口投与毒性試験 (TMC125-NC321 試験) では、本薬噴霧乾燥製剤 0、160 及び 500mg/kg/日が 2 等分割され 5 時間間隔で 1 日 2 回投与された。500mg/kg/日群の雌に摂餌量減少、体重減少及び体重増加抑制が認められ、雄で総ビリルビン、ALP 及び ALT が増加した。また、全投与群の雄でトリグリセリドが減少し、肝臓に微少な肉芽腫が認められたことより無毒性量は判断できなかった。
- ⑨ イヌ 12 カ月経口投与毒性試験 (TMC125-NC134 試験) では、本薬 HBr 0、30、80 及び 240mg/kg/日が投与された。雌 80mg/kg/日群及び雄 240mg/kg/日群の各 1 例で死亡がみられ、胃管誤挿入の可能性によるものと判断され、無毒性量は 240mg/kg/日と判断された。

・ 遺伝毒性試験に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験 (TMC125-Exp5081 試験、TMC125-NC130 試験)、*in vitro* マウスリンフォーマ TK 試験 (TMC125-Exp5091 試験)、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (TMC125-NC122 試験)、*in vivo* マウス小核試験 (TMC125-NC120 試験) が実施された。いずれの試験においても、遺伝毒性は認められなかった。

・ がん原性試験では、ラット及びマウスを用いて 24 カ月経口投与がん原性試験が実施された。

- ① ラット 24 カ月経口投与がん原性試験 (TMC125-NC147) では、本薬 HBr 0、70、200 及び 600mg/kg/日の投与群が設定されたが、試験期間中に死亡が高頻度に認められたため、雄のみ 70mg/kg/日群を 50mg/kg/日に、雄の 200mg/kg/日群を 150mg/kg/日に減量後、さらに最終的に 100mg/kg/日まで減量し、雌では 200mg/kg/日を 150mg/kg/日に減量して投与された。また、雄の 600mg/kg/日群は 200mg/kg/日に減量して、さらに 100mg/kg/日、雌では 200mg/kg/日に減量して、さらに 150mg/kg/日に減量して投与された。雄では低用量、雌では中間用量から死亡率

が上昇したため、雄の MTD(最大耐量)は 50mg/kg/日未満、雌の MTD は 70mg/kg/日と判断された。病理組織学的検査において、いずれの用量でも腫瘍性変化はみられず、がん原性は認められなかった。

- ② マウス 24 カ月経口投与がん原性試験 (TMC125-NC148) では、本薬 HBr 0、50、200 及び 400mg/kg/日群が設定されたが、試験期間中に死亡が高頻度に認められたため、400mg/kg/日群は 200mg/kg/日に減量後、さらに 100mg/kg/日に、200mg/kg/日群は 100mg/kg/日に減量され投与された。雌雄のすべての投薬群で死亡率の増加が認められたことから、最低用量の 50mg/kg/日が MTD に近いと考えられた。病理組織学的検査において、全投薬群の雌雄で肝重量増加、肝細胞肥大、及び肝細胞変性/壊死が認められた。また、雌で肝腫瘍の発現率増加が認められ、肝細胞腺腫は 50mg/kg/日群で 5/83 例、200/100mg/kg/日群で 10/82 例、400/200/100mg/kg/日群で 9/80 例、肝細胞癌が各々 12/83 例、18/82 例、4/80 例認められた。肝腫瘍の発現については、酵素誘導によるものと判断された。

・ その他、長期投与試験として以下の試験が実施されている。

- ① マウス 3 カ月経口投与用量設定試験 (TMC125-NC146 試験) では、本薬 HBr 0、10、50、200 及び 800mg/kg/日が投与された。全ての投与群の雄で用量依存性ではない体重増加抑制が認められた。200mg/kg/日群以上で ALP、AST、ALT、トリグリセリド及びコレステロールの増加が用量依存的に認められた。50mg/kg/日群以上で肝重量の増加、800mg/kg/日群で肝臓の淡色化、腫脹及び顕著な分葉構造が認められ、病理組織検査では単細胞壊死、空胞変性を伴う用量依存性の肝細胞肥大が、電子顕微鏡検査により 800mg/kg/日群の 2 例に、肝細胞の脂肪小滴の蓄積が認められた。雄で用量依存性のない副腎重量の増加が認められている。
- ② マウス 3 カ月間混餌投与用量設定試験 (TMC125-NC195 試験) では、本薬噴霧乾燥製剤 0、450、1620 及び 2320mg/kg/日が投与された。死亡を含む顕著な毒性のため 2320mg/kg/日群の動物は 7 週間の投与後に屠殺され、1620mg/kg/日群は 50 日目に 800mg/kg/日に減量された。9 週目より 200mg/kg/日群が新たに設けられ、13 週目まで投与された。投与に関連する死亡は、雄マウスのみで発生し、剖検の結果、450mg/kg/日群の 1/30 例、1620mg/kg/日群の 6/20 例、2320mg/kg/日群の 11/24 例の死因は血胸を伴う出血を伴った心筋の炎症が考えられた。また、トキシコネティクス解析のために設定されたサテライト群の雄のみで、450mg/kg/日群 1/36 例、1620/800mg/kg/日群 3/36 例、及び 2320mg/kg/日群 7/36 例の死亡例が認められた。投与 1 カ月の中間屠殺では、1620mg/kg/日群及び 2320mg/kg/日群の数例の雄に心筋炎を認め、2320mg/kg/日群の雄では精巣、あるいは胸腺等に散発性肉眼的出血を認めた。雌では死亡や出血及び心臓の変化は

認められなかったが、本薬の曝露量は雌雄とも同等であった。200mg/kg/日群では心臓の変化は認められなかった。13 週投与後に、1620/800mg/kg/日群で雄の血小板数が増加した。全ての投与群で ALP、ALT、AST 及びトリグリセリドの増加が認められた。中間及び終了時剖検での肉眼的検査及び臓器重量は、200mg/kg/日群において肝重量の増加（最大 2.4 倍）が認められた。病理組織検査では、変性/壊死性変化を伴う、小葉中心性肝細胞肥大が認められている。

- ③ ラット 3 カ月経口投与用量設定試験（TMC125-NC140 試験）では、本薬 HBr 0、70、200 及び 600mg/kg/日が投与された。70mg/kg/日群の雌で好中球および単球の増加が、200mg/kg/日群以上の雄で、好中球の増加が認められ、600mg/kg/日群の雄では好酸球の減少が認められた。白血球のこれらの変化に用量依存性は認められなかった。甲状腺刺激ホルモン（TSH）、トリヨードチロニン（T3）及びチロキシン（T4）濃度の測定により、甲状腺恒常性に変化が認められ、投与群で T4 及び T3 の減少、TSH の増加が用量依存的に認められた。剖検では 600mg/kg/日群に肝重量増加が認められ、病理学的検査で 200mg/kg/日群の雌及び 600mg/kg/日群の雌雄で肝細胞の脂肪と思われる空胞変性、雌雄各 1 例で肝細胞の肥大が認められた。甲状腺では、200mg/kg/日群より濾胞上皮肥大及び小濾胞の増加が認められた。肝及び甲状腺の変化は、本薬の毒性作用ではなく、肝酵素誘導に起因する適応反応と考察されている。
- ④ ラット 3 カ月混餌経口投与用量設定試験（TMC125-NC196 試験）では、本薬噴霧乾燥製剤 0、330、990 及び 1300mg/kg/日が投与された。全ての投与群の雄でプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長が認められ、全ての投与群の雌での PT 短縮及び 990mg/kg/日群の雌で APTT 延長が認められた。剖検では、330mg/kg/日群以上で肝重量増加、全ての投与群で甲状腺濾胞上皮肥大及び小濾胞の増加、900mg/kg/日群以上で甲状腺重量増加が認められ、甲状腺ホルモン消失による機能亢進像と考えられた。

- ・ トランスジェニックマウス 1 カ月経口投与用量設定試験（TMC125-NC197 試験）が実施され、本薬 HBr 0、50、200、400 及び 800mg/kg/日が投与された。400mg/kg/日群以上の雌で血小板の増加、800mg/kg/日群の雄で APTT の延長、400mg/kg/日群以上の雌で ALT 及びコレステロールの増加、400mg/kg/日群以上の雌雄でトリグリセリド増加が認められた。剖検では、200mg/kg/日群以上で肝重量の増加、病理学的検査で肝細胞の空胞化及び雌での壊死を伴う用量依存性肝細胞肥大が認められた。無毒性量は 50mg/kg/日と判断された。
- ・ 生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、及びラットの出

生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が行われた。

- ① ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（TMC125-NC125 試験）では、本薬 HBr 0、127、253 及び 506mg/kg/日 が経口投与された。雌雄とも受胎能への影響は認められず、無毒性量は 506mg/kg/日 と判断された。
- ② ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（TMC125-NC337 試験）では、本薬噴霧乾燥製剤 0、125、250 及び 500mg/kg/日 が同居前から雄は同居終了、雌は GD7（GD0 は交尾を確認した日）まで経口投与された。受胎能に影響は認められず、無毒性量は 500mg/kg と判断された。
- ③ ラット胚・胎児発生に関する試験（TMC125-NC123 試験）では、本薬 HBr 0、250、500 及び 1000mg/kg/日 が GD6～GD16 の間、妊娠雌に経口投与された。高用量で胎児の骨格変異の発現率がやや増加したが、本薬の毒性とは判断されず、母体及び胚・胎児の無毒性量は 1000mg/kg/日 と判断された。
- ④ ウサギ胚・胎児発生に関する試験（TMC125-NC124 試験）では、本薬 HBr 0、50、200 及び 750mg/kg/日 が GD6～GD18 日の間、妊娠雌に経口投与された。母体及び胎児に対する影響は認められず、無毒性量は 750mg/kg/日 と判断された。
- ⑤ ウサギ胚・胎児発生に関する試験（TMC125-NC150 試験）では、本薬噴霧乾燥製剤 0、125、250 及び 375mg/kg/日 が GD6～GD19 日の間、妊娠雌に経口投与された。250mg/kg/日 群以上で GD9 まで体重減少が認められたため、母体での無毒性量は 125mg/kg/日 と判断された。胎児に対する影響は認められず、胎児の無毒性量は 375mg/kg/日 と判断された。
- ⑥ ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験（TMC125-NC236 試験）では、本薬噴霧乾燥製剤 0、125、250 及び 500mg/kg/日 が妊娠 7 日目から授乳 7 日目まで経口投与された。投与による影響は認められず、母体及び出生児に対する無毒性量は 500mg/kg と判断された。
- ⑦ ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（TMC125-NC145 試験）では、本薬噴霧乾燥製剤 0、125、250 及び 500mg/kg/日 が妊娠 7 日目から授乳 21 日目まで経口投与された。母体及び出生児に対する影響は認められず、無毒性量は 500mg/kg/日 と判断された。

・ 皮膚感作性及び刺激性は *in vivo* モデルを用いて評価され、眼刺激性及び光毒性は *in vitro* モデルを用いて評価された。

- ① 皮膚感作性試験（TMC125-NC324 試験）では、局所リンパ節試験（LLNA）が行われ、本薬を用いて T リンパ球の増殖レベルが測定された。本アッセイにおいて本薬は陰性を示し、皮膚感作及び遅発性過敏症を引き起こす可能性は低いと判断された。
- ② 皮膚感作性試験（CIT20822TSG 試験）では、本薬が遅延型過敏症を誘発する可

能性について、Magnusson and Kligman の maximization test によりモルモットを用いて評価された。顕著な臨床所見及び体重への影響は認められず、投与群の2例で、24時間後にグレード1の紅斑が認められただけであった。本薬はモルモットに遅延型接触過敏症を誘発しなかった。

- ③ 皮膚刺激性試験 (TMC125-NC160 試験) では、ウサギを用いて本薬の皮膚刺激性が評価された。顕著な臨床所見、体重への影響、皮膚反応、皮膚の着色及び腐食作用は認められず、皮膚に対して「非刺激性」と判断された。

- ・ 免疫毒性試験として、ラットを用いた4週間経口投与試験 (TMC125-NC180 試験) が実施され、本薬 HBr 0、70、200 及び 600 mg/kg/日 が雌雄ラットに投与された。重篤な臨床徴候はなく、摂餌量への影響も認められなかった。血液学的検査、ミエログラム及び免疫反応 (IgM 産生を測定) は投与の影響を受けなかった。臓器重量を含む肉眼的検査及び病理学的検査により、投与に関連する変化は認められなかった。本薬 HBr に対する免疫応答は認められず、無毒性量は 600mg/kg/日 と判断された。
- ・ 原薬不純物 (不純物 A* 及び 不純物 B*) に関して、細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験 (Ames 試験)、マウスリンフォーマ TK 試験、及びイヌ3カ月経口投与試験が行われた。
 - ① 細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験 (Ames 試験)、マウスリンフォーマ TK 試験では、変異原性は認められなかった。
 - ② イヌ3カ月经口投与試験では、本薬 HBr 0、10 及び 20mg/kg/日、及び両不純物の各々について、本薬 HBr 用量の2%である 0.2 及び 0.4mg/kg/日 がビーグル犬に投与された。臨床徴候、体重及び摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、剖検時の肉眼的検査、臓器重量及び病理組織学的検査で投与に起因する変化は認められず、無毒性量は原薬不純物 (不純物 C* 及び 不純物 B*) を各 0.4mg/kg 併用した本薬 HBr 20mg/kg/日 と判断された。
- ・ 中間体 (中間体 A* 及び 中間体 B*) に関して、細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験 (Ames 試験)、*in vitro* 哺乳類染色体異常試験、及び中間体 (中間体 B*) に関してマウスを用いた *in vivo* 小核試験が行われ、変異原性は認められなかった。
- ・ バッチ品質検査として、本薬のバッチ番号 A* 及び、本薬のバッチ番号 B* の臨床試験製剤の圧縮カプセル内容に関する、細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験 (Ames 試験) が行われ、変異原性は認められなかった。

- ・ 本薬 HBr のバッチ番号 A*と、バッチ番号 C*の毒性を比較するために、イヌ 2 週間反復投与毒性試験が行われ、本薬 HBr 0、20 (C*)、240 (C*)、20 (A*) 及び 240 (A*) mg/kg/日が投与された。重要な臨床徴候、体重、摂餌量、検眼鏡検査及び ECG への影響は認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学検査、剖検時の肉眼的検査、臓器重量及び病理組織学的検査においても、投与に起因する重要な変化は認められなかったことから、被験 2 バッチの全般的な毒性学的プロファイルは同様であると判断された。

- ・ 機構は、ラットを用いた反復投与試験で認められた、本薬の甲状腺に対する影響及び T4 に比較して T3 の減少が顕著であることについて、事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下の通り回答した。

T4 から T3 への代謝酵素 deiodinase 活性に関する検討は実施していないことから、本薬の deiodinase 活性阻害の可能性を否定することはできないが、肝臓ミクロソームでの代謝酵素活性測定において T4 の UDP-GT のわずかな誘導が認められたことから、甲状腺でみられた所見は、肝臓での酵素誘導による甲状腺ホルモンの分解促進に関連した所見であることが推察され、フィードバック機構を介した視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 分泌の促進が下垂体前葉からの TSH 分泌を促進したものと考えられる。ラットで認められた甲状腺の所見は、マウス及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験では認められていない。ラットは他の動物種に比較して甲状腺ホルモンの半減期が短いため代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン分解促進の影響を受けやすいことが報告 (Capen CC. Thyroid and Parathyroid Toxicology, Mechanisms of Toxicity: Thyroid Follicular Cells. In:Endocrine and Hormonal Toxicology, New York: John Wiley & Sons; 1999: 42-47.) されており、甲状腺でみられた所見は甲状腺ホルモンの分解促進に対するラットにおいて特異的な適応反応であると考えられ、本薬の臨床使用において、甲状腺に対する有害事象が発現する可能性は低いと考えられると回答した。

機構は、上記の回答を了承した。

- ・ 機構は、マウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験で、ともに肝臓に影響が認められていることから、本薬の肝臓への影響について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下の通り回答した。

本薬の肝臓への影響における作用機序は不明であるが、一般的に CYP の誘導剤では適応反応として滑面小胞体の増加をきたし、組織学的に小葉中心性の好酸化を伴った肝細胞腫脹が生じることが知られている (伊東信行編著 II. 標的器官の毒性病理 (1). 最新毒性病理学 p158, 東京: 株式会社中山書店; 1994)。また、肝障害の誘発には、代謝酵素誘導が関与している (Greaves P. Hepatocellular hypertrophy and

hyperplasia. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2000:445-448.) ことが知られており、いずれの試験においても、用量依存的な酵素誘導が見られたことから、肝臓への影響は肝酵素誘導に対する適応反応を反映したものと考えられる。また、DUET 試験（第Ⅲ相試験）において本薬投与群及びプラセボ群の肝臓関連事象の発現率（5.3%及び 5.1%）が同様であったことから、臨床使用時に肝臓に対して重篤な影響を及ぼす可能性は少ないと考える。

機構は、上記の回答について概ね理解できるものとする。肝臓での所見が全て酵素誘導に起因するか否か不明であるが、ラットがん原性試験結果が陰性であることより、ヒトで重篤な影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかし、本剤の投与対象を考慮して肝機能の変動には十分な注意が必要である。また、マウス肝腫瘍誘発作用、ラット甲状腺ホルモン低下作用が認められていることを添付文書の「9.その他の注意」の項等に記載することが適切と考える。

- ・ 機構は、類薬 EFV ではヒトの出生児で神経管欠損が発生し、また、カニクイザルの生殖発生毒性試験で先天異常が報告されていることから、妊婦あるいは妊娠の可能性のある女性への投与は注意喚起が必要と考える。なお、現時点で本薬を用いたサルでの催奇形性試験の実施については、①本薬は EFV の構造と大きく異なること、②実施された生殖発生毒性試験で兆候が認められていないこと、③ FDA での妊婦に対するカテゴリーが B であること、④本剤の投与対象が NNRTI に耐性を示す HIV-1 感染患者であることから、必須とは判断しなかった。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料

- ・ 臨床薬物動態に関する資料として、健康成人を対象とした試験が 12 試験、HIV-1 感染患者を対象とした試験が 11 試験、生物薬剤学的試験として、本薬の BA 試験が 20 試験（食事の影響試験を 6 試験含む）実施されており、これらの試験成績が提出された。
- ・ 本薬の第Ⅲ相試験用製剤の開発においては、薬物含有量、物理学的安定性、溶出性及び BA の向上を目的とした検討が実施されている。第Ⅰ相及び第Ⅱa 相試験では、主に PEG 4000 ベースのカプセル剤（製剤 T*）が使用されたが、薬物含有量が 50mg と比較的少なかったことから、その後実施された第Ⅰ相試験及び第Ⅱb 相試験では、XXXXXXXXXX法により製造したヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）ベースの錠剤 [製剤 S* (100mg) 及び製剤 F* (200mg)] に

変更された。しかし、製剤 S*及び製剤 F*はいずれも製剤 T*と BA が同等であったことから、その後の製剤開発では、安定性プロファイルの頑健性を保ちながら、BA の向上と薬物含有量の増量を図ることを念頭に置いた開発が進められた。その結果、XXXXXXXXXX法により製造された HPMC ベースのカプセル剤（製剤 M*）に比べて、XXXXXXXXXX法により製造された HPMC ベースの錠剤（製剤 J*及び製剤 K*）の方が相対的 BA が高かったこと、XXXXXXXXXX法により製造された HPMC ベースの錠剤（製剤 O*）の相対的 BA は XXXXXXXXXX法により製造された HPMC ベースの錠剤（製剤 N*）より優れていることが確認されたことから、固体分散体の製造方法として、XXXXXXXXXX法が選択された。さらに、本薬と HPMC の比率を 1:1（製剤 J*、製剤 O*、製剤 P*）及び 1:2（製剤 K*、製剤 Q*）から 1:3（製剤 G*）に増加させることで、本薬の固体分散体の物理学的安定性、溶解性、BA が全体的に改善されたことから、第Ⅲ相試験での使用と市販化を目的として、本薬と HPMC の比率を 1:3 とした錠剤（製剤 A*）が選択された。

- ・ 本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響試験として 6 試験が行われ、そのうち 2 試験（TMC125-C147 試験及び TMC125-C116 試験）で製剤 A*を用いた検討が行われている。TMC125-C147 試験では、健康被験者を対象に、4 種類の朝食（標準的な朝食、軽食、高繊維質の朝食、高脂肪の朝食）のいずれかを摂取後 10 分以内に、又は絶食下に製剤 A* 100mg 単回投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬の曝露量は、標準的な朝食を摂取後に投与した場合と比較し、絶食下及び高繊維質の朝食摂取後に投与した時の方が著しく低く、平均曝露量（ C_{max} 及び AUC_{last} ）は、絶食下投与で各々 44%及び 51%低下し、高繊維質の朝食摂取後投与で各々 38%及び 25%低値を示した。本薬を高脂肪の朝食、標準的な朝食、軽食とともに投与した際には臨床的に重要と考えられる程の曝露量の差は認められなかったとされている。TMC125-C116 試験においても標準的な朝食摂取による薬物動態への影響が検討されており、本薬の平均曝露量（ C_{max} 及び AUC_{last} ）は、朝食後に投与した時よりも、朝食前に投与した時の方が各々 23%及び 17%低値であったとされている。TMC125-C147 試験及び TMC125-C116 試験の結果を踏まえ、製剤 A*は食後投与が推奨されている。
- ・ 健康被験者を対象とした本薬単回投与及び反復投与試験として、様々なカプセル剤及び錠剤を用いた試験が実施されているが、使用頻度の高かった処方は、初期の第Ⅰ相及び第Ⅱb 相試験で使用された 50mg カプセル剤（製剤 T*）、その後の第Ⅰ相及び第Ⅱb 相試験で使用された 200mg 錠剤（製剤 F*）及びその他の第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験で使用された 100mg 錠剤（製剤 A*）であった。市販予定の製剤 A*を用いた単回投与及び反復投与試験として、TMC125-C168 試験（100mg BID

及び 200mg QD) 及び TMC125-C178 試験 (200mg BID 及び 400mg QD) の 2 試験が実施されており、検討された用量範囲における単回投与時の本薬の薬物動態の線形性が確認された。終末相の平均消失半減期は約 25~60 時間であった。一方、製剤 T*及び製剤 F*を用いた高用量 (製剤 T* : 600~1200mg、製剤 F* : 800~1600mg) の単回投与の検討において、本薬の曝露量は用量比例性から予測されるよりも低値を示す結果であった⁵。製剤 A*の 8 日間反復投与において、投与 8 日目の平均曝露量 (AUC) は投与 1 日目より約 3~4 倍高値であり、1 日用量が同一であれば、QD と BID で同様であったとされている。

- ・ HIV-1 感染患者を対象とした本薬単回及び反復投与試験として、健康被験者と同様に、様々なカプセル剤及び錠剤を用いた試験が実施されており、製剤処方として、第 II a 相試験で使用された 50mg カプセル剤 (製剤 T*) 及び 100mg 錠剤 (製剤 S*)、第 II b 相試験で使用された 200mg 錠剤 (製剤 F*)、及び第 III 相試験で使用された 100mg 錠剤 (製剤 A*) がある。製剤 A*を用いた単回投与試験として、抗ウイルス剤 (ART) 使用経験のある HIV-1 感染患者を対象とした TMC125-C141 試験 (100mg、200mg、300mg) が実施されており、本薬の曝露量は用量比例性から予測されるよりも高値を示し、終末相の平均消失半減期は、用量増加に伴い 7.9 時間から 21.6 時間に延長した。なお、TMC125-C141 試験では製剤 F*を 800mg、1600mg 及び 2400mg の用量で単回投与した際の薬物動態も検討されており、製剤 F* 800mg 単回投与時の曝露量は、製剤 A* 100mg 単回投与時と同等であったとされている。製剤 A*を用いた反復投与試験として、NNRTI 使用経験のある HIV-1 感染患者を対象とした TMC125-C228 試験 (100mg BID、200mg BID) が実施されており、製剤 A* 200mg BID 群における C_{max} 及び AUC は、製剤 A* 100mg BID 群と比較して各々 2.6 倍及び 2.9 倍高値を示した。当該試験における定常状態の曝露量は、製剤 F* 800mg BID (TMC125-C141 試験) に比べて、製剤 A* 200mg BID で 1.67 倍高値を示したが、薬物動態の個体間変動を考慮し、製剤 A* 200mg BID 投与時の曝露量の範囲は、製剤 F* 800mg BID 投与時の曝露量の範囲と同等と判断されている。なお、HIV-1 感染患者を対象とした TMC125-C229 試験の薬物動態試験 (サブスタディ) においても、製剤 F* 800mg BID 投与時に比べて、製剤 A* 200mg BID 投与時の曝露量は 1.28~1.32 倍高値を示したものの、その範囲は両製剤で同等であるとの結果が得られている。
- ・ HIV-1 感染患者における母集団薬物動態解析として、製剤 F*投与の第 II b 相試験 (TMC125-C203 試験、TMC125-C223 試験、TMC125-C227 試験) 及び製剤 A*投

⁵ 本薬の薬物動態が非線形性を示す要因の一つとして、製剤の崩壊性及び本薬の溶解性の低下に伴う本薬の吸収飽和が挙げられている

与の第Ⅲ相試験（TMC125-C206 試験、TMC125-C216 試験）のデータを用いて、ベイズ法による母集団薬物動態パラメータの推定が行われた（なお、第Ⅱb 相試験ではデータの統合解析は行われていない）。本薬の薬物動態に及ぼす共変量の影響については、第Ⅲ相試験（TMC125-C206 試験及び TMC125-C216 試験）の統合データを用いて推定された母集団薬物動態パラメータに影響を及ぼす内因性要因（年齢、体重、Cockcroft-Gault によるクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）、性別、人種、B 型又は C 型肝炎の同時感染、基礎抗レトロウイルス薬（ART）における ENF 又は TDF の併用）の共変量解析において検討されている。本解析では、統計学的な有意性に加えて、臨床的な有意性の基準として、クリアランス（CL）に 50%を超える変化をもたらした共変量のみをモデルに保持することとされた。その結果、年齢⁶、性別、人種⁷及び基礎 ART における ENF の併用は、ベイズ法による薬物動態パラメータの推定値に明らかな影響を及ぼさなかったものの、体重の少ない患者において AUC_{12h} 及び C_{0h} が高くなる傾向が認められた。一方、基礎 ART における TDF の併用は、AUC_{12h} 及び C_{0h} の低下と関連しており、TDF 未投与の 61 例の AUC_{12h}（中央値）及び C_{0h} は、各々 5781ng・h/mL 及び 407.7ng/mL であったのに対し、TDF 投与の 233 例では各々 4331ng・h/mL 及び 290.8ng/mL であった。また、B 型又は C 型肝炎ウイルスの同時感染は AUC_{12h} 及び C_{0h} の増加と関連があった。しかし、検討されたいずれの共変量も本薬の CL に強い影響を与えることはないと考えられ、モデルには保持されなかった。

- ・ HIV-1 感染患者に製剤 A* 200mg BID 投与した際の本薬の曝露量は、健康被験者と比較して低い傾向が認められている。その他の製剤処方（製剤 T*、製剤 S*、製剤 F*）においても健康被験者と HIV-1 感染患者で薬物動態に同様の違いが認められたことから、その原因を検討する目的で、製剤 T*又は製剤 S*投与時の本薬の血漿中濃度データ（TMC125-C106 試験、TMC125-C133 試験、TMC125-C201 試験、TMC125-208 試験）を用いて、共変量モデリングを含む探索的な母集団薬物動態解析が行われた。その結果、HIV-1 感染患者の相対的 BA は、経口処方又は食事状況にかかわらず、同一処方及び同一用量を投与した場合、健康被験者と比べて約 25%低値であることが推定された。しかし、年齢及び体重のいずれの因子も薬物動態パラメータに影響を与えないことが明らかとなり、HIV-1 感染患者の曝露量が低くなった原因は特定されていない。
- ・ 本薬は CYP3A4 の誘導薬であり、CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害薬でもある。本剤の開発に際して、薬物相互作用試験が 26 試験（NRTI との併用試験が 3 試験、

⁶ 高齢者が少ないため、検討された年齢範囲に限る。

⁷ Oriental/Asian (TMC-C206 試験、TMC-C216 試験) は他の人種に比べて低値を示す傾向があり、最大 45%まで低下している。

PIとの併用試験が12試験、インテグラーゼ鎖転移阻害剤との併用試験が1試験、NNRTIとの併用試験が1試験、ART以外の薬剤との併用試験が7試験、その他の併用試験として2試験)が実施されており、主な結果は、以下に示す通りである。

本薬の薬物動態に対する他剤の影響

併用薬	投与量/投与期間		例数	併用薬投与時と非投与時の本薬の薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間: 下限、上限)		
	併用薬	本薬 (処方)		C _{max}	AUC	C _{min}
PI						
ATV (TMC125-C151)	400mg QD 7日間	800mg BID 14日間 (製剤 F*)	14	1.47 (1.36, 1.59)	1.50 (1.41, 1.59)	1.58 (1.46, 1.70)
IDV (TMC125-C111)	800mg TID 6日間	1600mg BID 14日間 (製剤 B*)	10	1.51 (1.16, 1.97)	1.51 (1.20, 1.90)	1.52 (1.20, 1.91)
TPV/RTV (TMC125-C161)	500/200mg BID 16日間	800mg BID 8日間 (製剤 F*)	19	0.29 (0.22, 0.40)	0.24 (0.18, 0.33)	0.18 (0.13, 0.25)
RTV (TMC125-C105)	300mg BID 1日間 400mg BI 1日間 500mg BID 1日間 600mg BID 6日間	400mg 単回 (Day 4) (製剤 T*)	11	0.68 (0.55, 0.85)	0.54 (0.41, 0.73)	-
他の NNRTI						
EFV (TMC125-C109)	600mg QD 18日間	900mg 単回 (Day 14) (製剤 T*)	12	0.83 (0.73, 0.93)	0.59 (0.52, 0.68)	-
NVP (TMC125-C109)	200mg QD 7日間 +200mg BID 11日間	900mg 単回 (Day 14) (製剤 T*)	5	0.64 ^a	0.45 ^a	-
ART 以外の薬剤						
CAM (TMC125-C171)	500mg BID 13日間	200mg BID 8日間 (製剤 A*)	15	1.46 (1.38, 1.56)	1.42 (1.34, 1.50)	1.46 (1.36, 1.58)
RFB (TMC125-C156)	300mg QD 14日間	800mg BID 21日間 (製剤 F*)	12	0.63 (0.53, 0.74)	0.63 (0.54, 0.74)	0.65 (0.56, 0.74)

a: サンプルサイズが小さいため、統計学的解析は行われていない。CAM: クラリスロマイシン、RFB: リファブチン

他剤の薬物動態に対する本薬の影響

併用薬	投与量/投与期間		例数	併用薬投与時と非投与時の本薬の薬物動態パラメータの比 (90%信頼区間: 下限、上限)		
	併用薬	本薬 (処方)		C _{max}	AUC	C _{min}
PI						
ATV (TMC125-C151)	400mg QD 7日間	800mg BID 14日間 (製剤 F*)	14	0.97 (0.73, 1.29)	0.83 (0.63, 1.09)	0.53 (0.38, 0.73)
IDV (TMC125-C111)	800mg TID 6日間	1600mg BID 14日間 (製剤 B*)	10	0.72 (0.58, 0.89)	0.54 (0.46, 0.62)	0.24 (0.17, 0.34)
SQV (TMC125-C106)	1200mg 単回 (Day14)	900mg BID 14日間 (製剤 T*)	12	0.54 (0.34, 0.86)	0.48 (0.29, 0.80)	-
FPV/RTV (TMC125-C117)	700/100mg BID ^a	800mg BID 14日間 (製剤 F*)	8	1.62 (1.47, 1.79)	1.69 (1.53, 1.86)	1.77 (1.39, 2.25)
ART 以外の薬剤						
AVS (TMC125-C164) 2位水酸化体	40mg QD 4日間	800mg BID 13日間 (製剤 F*)	16	1.04 (0.84, 1.30) 1.76 (1.60, 1.94)	0.63 (0.58, 0.68) 1.27 (1.19, 1.36)	- -
CAM (TMC125-C171) 14位水酸化体	500mg BID 13日間	200mg BID 8日間 (製剤 A*)	15	0.66 (0.57, 0.77) 1.33 (1.13, 1.56)	0.61 (0.53, 0.69) 1.21 (1.05, 1.39)	0.47 (0.38, 0.57) 1.05 (0.90, 1.22)

a : ongoing regimen FPV : ホスホアンブレナビル AVS : アトルバスタチン

- ・ 機構は、海外第Ⅲ相試験 (TMC-C206 試験及び TMC-C216 試験) の統合データを用いた共変量解析結果より、Oriental/Asian における CL 値が最大 45%まで低下したことについて、その原因を考察するとともに、本薬の薬物動態の人種差 (特に、東アジア人とその他の人種の相違) 及び曝露量依存性の副作用に関して説明するよう求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

海外第Ⅲ相試験 (TMC125-C206 試験及び TMC125-C216 試験) の併合解析に用いたデータセット中 Oriental/Asian は 7 例と少数であったことから、Oriental/Asian における CL 値が他の人種に比べて異なる値 (最大 45%まで低下) を示した原因について特定することはできなかった。しかし、共変量解析 (TMC125-C929 試験) の結果、Oriental/Asian とその他の人種における CL 値に統計学的な有意差は認められておらず、また、Oriental/Asian 7 例における CL 値の個別値はその他の人種における CL 値の分布の範囲内にあった。更に、Oriental/Asian とその他の人種の AUC₀₋₁₂ 及び C₀ の分布を比較した結果、その他の人種でも Oriental/Asian と同様に曝露量が高値を示す被験者が認められており、Oriental/Asian で特異的に AUC₀₋₁₂ 及び C₀ が高値を示したのではないと考える。また、本薬は主に CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 で代謝される薬物であり、日本人を含むアジア系人種で CYP2C9 及び CYP2C19 の poor metabolizer (PM) の発現頻度が高いことから、日本人への本剤投与時の本薬曝露量がその他の人種に比べて高値を示す頻度が高くなる可能性があるものの、上述のように、本薬の AUC₀₋₁₂ 及び C₀ の分布は Oriental/Asian とその他の人種の間で明らかに異なる傾向は認められなかった。また、本薬の薬物動態と有害事象及び臨床検査値異常との間に関連性は認められず、Oriental/Asian に特異的な有害事象はみられなかった (下表参照)。以上より、本

剤投与時の本薬の曝露量及び安全性プロファイルについて、日本人とその他の人種の間には顕著な差異はないものとする。

海外第Ⅲ相試験（TMC125-C206 試験及び TMC125-C216 試験）の Oriental/Asian に発現した grade3 以上の有害事象

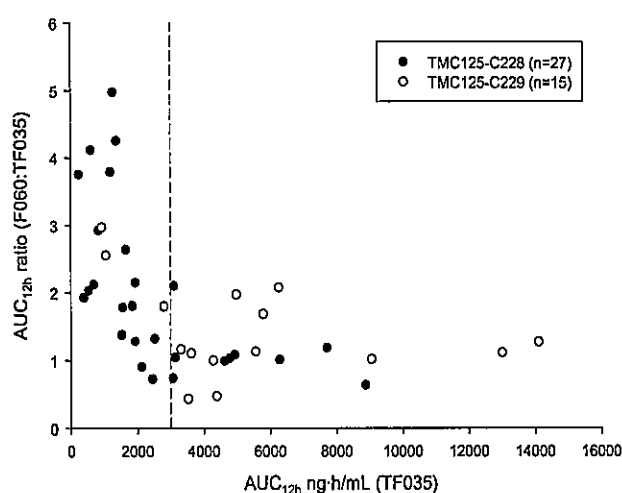
被験者	有害事象	本剤との因果関係	grade
1	—	—	—
2	糖尿病	多分なし	3
3	注射部位反応	多分なし	3
4	—	—	—
5	—	—	—
6	血中ブドウ糖増加 血中トリグリセリド増加	多分なし 可能性小	3 4
7	—	—	—

—：本剤との因果関係が「多分なし」以上でありかつ Grade3 以上の有害事象なし

- ・ 機構は、Oriental/Asian における CL 値が他の人種に比べて最大 45%まで低下した原因は特定されていないものの、現時点、CL 値の低下が本薬の曝露量の増加及び副作用の発現に影響を与える明らかな傾向は認められていないと考える。しかしながら、海外第Ⅲ相試験（TMC-C206 試験及び TMC-C216 試験）では、CYP2C9 及び CYP2C19 のアレル解析が行われておらず、現時点、AUC₀₋₁₂ 及び C₀ が比較的高値を示した被験者が PM か否かについて確認できていない。よって、CYP2C9 及び CYP2C19 の PM の発現頻度が高いとされる日本人において本薬の曝露量が他の人種に比べて高くなる可能性も否定できないため、安全性プロファイルに注意しつつ、製造販売後調査を実施する必要があると考える。
- ・ 機構は、TMC125-C141 試験及び TMC125-C228 試験における製剤 A*と製剤 F*の単回投与時の曝露量の比較において、両試験で得られた結果に相違が見られた原因について考察するとともに、製剤 A*と製剤 F*の間の生物学的同等性に関する事前評価依頼者の見解を示すよう求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。
製剤 F*及び製剤 A*の薬物動態には中等度の個体間及び個体内変動が認められている。TMC125-C228 試験は、製剤 F*群 32 例、製剤 A*群 33 例を薬物動態の評価対象としていたのに対し、TMC125-C141 試験ではいずれの群も最小被験者数（28 例⁸）を下回る 15 例について評価を行った。また、TMC125-C141 試験では AUC_{0-t} 及び AUC（投与 96 時間後まで採血）、TMC125-C228 試験では AUC₀₋₁₂（投与 12 時間後までの採血）しており、TMC125-C141 試験と TMC125-C228 試験における単回投与時の結果の相違には、評価対象被験者数及び評価に用いた AUC 値の違いが関与している可能性がある。製剤 A*と製剤 F*剤の生物学的同等

⁸ AUC_{0-t}の個体間変動は対数スケールで 0.182 と推定され、平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性評価基準の 80~125%に含まれる値を得るために必要な被験者数は 28 例（最小被験者数）と算出された。

性については、TMC125-C228 試験及び TMC125-C229 試験の結果、製剤 A* 200mg BID 投与時と製剤 F* 800mg BID 投与時の薬物動態パラメータの平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の評価基準 (80~125%) を満たさないことが明らかとなった。TMC125-C228 試験及び TMC125-C229 試験における製剤 A*の相対的 BA の改善の程度 (製剤 A*と製剤 F*の AUC_{0-12} 比) は製剤 F*投与時の AUC_{0-12} が低い (3000ng·h/mL 以下) 患者で大きくなることが示唆されたが (下図参照)、製剤 A*投与時の AUC_{0-12} は製剤 F*投与時の AUC_{0-12} 分布の範囲内にあったことから、両製剤の曝露量 (AUC_{0-12}) の相違は临床上問題となる差異ではないと考えている。



機構は、得られた結果から、市販予定の製剤 A*と開発段階の製剤 F*を生物学的に同等と判断することはできないものの、両製剤の定常状態における被験者毎の曝露量 (AUC_{0-12}) の比較結果から、認められた相違が临床上問題となることはない判断した事前評価依頼者の見解は受け入れ可能と考える。

- ・ 機構は、食事の影響に関する検討試験 (TMC125-C147 試験) において、本薬を高繊維質の朝食摂取後に投与した場合、標準的な朝食摂取後の投与に比べ、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} は各々 38%及び 25%低下していることから、これらの結果についても添付文書等で情報提供することについて検討するよう求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

海外第III相試験 (TMC-C206 試験及び TMC-C216 試験) において、本薬の AUC_{0-12} と有効性 (Log_{10} Viral Load の変化量) との関係について検討を行ったところ、 AUC_{0-12} の第1四分位点以下 ($\leq 3091 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$) でも有効性は認められることが確認された。本薬の薬物動態と有効性の間に明確な相関関係は認められていないこ

とから、高繊維質の朝食摂取時に予想される C_{max} 及び AUC_{0-t} の変化は有効性に影響を及ぼすほどのものではないと考えられ、現時点では、本剤の添付文書での情報提供は不要と判断している。しかし、食事の影響試験 (TMC125-C147 試験) の結果 (食事の内容を含む) については、本剤の「使用上の注意解説書」及び「インタビューフォーム」に記載し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響について情報提供する予定である。

機構は、上記の事前評価依頼者の回答を了承した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料

(1) 提出された臨床試験成績について

- ・ 今回の事前評価に際して、第 II a 相試験 3 試験 (TMC125-C201、TMC125-C208 及び TMC125-C207 試験)、第 II b 相臨床試験 4 試験 (TMC125-C203、TMC125-C209、TMC125-C223 試験及び TMC125-C227 試験)、第 III 相試験 2 試験 [TMC125-C206 (DUET1) 及び TMC125-C216 (DUET2) 試験] 及び継続試験 3 試験 (TMC125-C211、TMC125-C229 及び TMC125-C217 試験) の資料が提出された。また、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験 51 試験 [単回投与試験 22 試験 (計 534 例)、反復投与試験 25 試験 (計 587 例)、及び放射性同位元素を用いたマスバランスに関する試験 (TMC125-C130 試験)、肝機能障害時の薬物動態、安全性及び忍容性に関する試験 (TMC125-C125 試験)、心臓に関連する安全性評価を目的とした試験 (TMC125-C178 及び TMC125-C153 試験)]、及び HIV-1 感染患者を対象とした第 I 相試験 3 試験 (新製剤の BA に関する TMC125-C141 試験、薬物相互作用に関する TMC125-C117 及び TMC125-C145 試験) が提出された。
- ・ 第 II b 相試験 4 試験の試験概要、第 III 相臨床試験 2 試験、及び継続試験 3 試験の概要は下表の通りである。

HIV-1 感染患者を対象とした第 II b 相試験、第 III 相試験、及び継続試験概要

試験名	試験方法	対象	用法・用量 (製剤)、(患者数)	投与期間	有効性の主な 評価項目	主な結果 (単位)
TMC125-C203	無作為化 プラセボ 対照用量 漸増試験	3 種類の抗 HIV 薬 の治療歴がある HIV-1 感染患者 (5000 copies/mL 以上)	(Stage 1) プラセボ (55)、 本剤 400mg BID (製剤 F*) (57)、 本剤 800mg BID (製剤 F*) (54) (Stage 2) プラセボ (44)、 本剤 800mg BID (製剤 F*) (43)、本剤 1200mg BID (製 剤 F*) (43)	48 週間 (計 2 回の 48 週間 の延長可)	24 週時、48 週 時のウイルス 量の変化量	(Stage 1) プラセボ: -0.91、-1.24 本剤 400mg BID: -0.95、-1.09 本剤 800mg BID: -0.95、-1.04、 (Stage 2) プラセボ: -0.59、-0.64 本剤 800mg BID: -1.70、-1.51 本剤 1200mg BID: -1.51、-1.39 (24 週時及び 48 週時、 log copies/ml)

TMC125-C209	非盲検試験	3種類の抗 HIV 薬治療歴がある HIV-1 感染患者 (1000 copies/mL 以上)	本剤 800mg BID (製剤 F*) (7)	48 週間 (計 2 回の 48 週間の延長可)	24 週時、48 週時のウイルス量の変化量	24 週時: -1.49、 48 週時: -1.18 (log copies/ml)
TMC125-C223	無作為割付による実薬対照部分盲検比較試験	1 つ以上の NNRTI 耐性及び 3 つ以上の PI 耐性 (一次変異) を示す治療歴がある HIV-1 感染患者 (1000 copies/mL 以上)	本剤 400mg BID (製剤 F*) (80)、 本剤 800mg BID (製剤 F*) (79)、 実薬 (40)	48 週間	24 週時、48 週時のウイルス量の変化量	本剤 400mg BID : -1.04、-0.88 本剤 800mg BID : -1.17、-1.01 実薬: -0.19、-0.14 (24 週時及び 48 週時、log copies/ml)
TMC125-C227	無作為割付による実薬対照非盲検比較試験	NNRTI 耐性を有する PI 未治療の患者 (1000 copies/mL 以上)	本剤 800mg BID (製剤 F*) (59)、 実薬 (57)	48 週間	ウイルス量の変化量	本剤 800mg BID : -151 実薬: -2.13 (24 週時、log copies/ml)
TMC125-C211	非盲検試験	TMC125-C203 試験のプラセボ群及び TMC125-C223 試験の対照群対象	本剤 800mg BID (製剤 F*)、 途中、剤型切替え、本剤 200mg BID (製剤 A*) (43)	48 週間、継続中	継続 24 週時、 48 週時のウイルス量の変化量	24 週時: -0.70、 48 週時: -0.49 (log copies/ml)
TMC125-C229	非盲検試験	TMC125-C203、 TMC125-C223、 TMC125-C207 及び TMC125-C211 試験の本剤投与群対象	本剤 800mg BID (製剤 F*)、 途中、剤型切替え、本剤 200mg BID (製剤 A*) (208)	販売時までの内服継続又は治療無効となるまで	個別解析は実施せず	
DEUT-1 (TMC125-C206)	無作為割付によるプラセボ対照二重盲検比較試験	1 つ以上の NNRTI 耐性及び 3 つ以上の PI 耐性 (一次変異) を示す治療歴がある HIV-1 感染患者	本剤 200mg BID (製剤 A*) (304)、 プラセボ (308)	48 週	24 週時のウイルス量 < 50copies/mL、n (%)	本剤群: 170/304 例 (55.9%)、 プラセボ群: 119/308 例 (38.6%)
DEUT-2 (TMC125-C216)			本剤 200mg BID (製剤 A*) (295)、 プラセボ (296)			本剤群: 183/295 例 (62.0%)、 プラセボ群: 129/296 例 (43.6%)
TMC125-C217	非盲検試験	DUET-1 及び DUET-2 試験における本剤又はプラセボ群のウイルス学的失敗例	本剤 200mg BID (製剤 A*) (76)	販売時までの内服継続又は治療無効となるまで	24 週時のベースラインからのウイルス量の変化量	本剤新規使用例: -0.31-、 本剤使用経験例: -0.21 (log copies/ml)

(2) 有効性の評価について

1) 主要評価項目について

- ・ DUET1 及び DUET2 試験の主要評価項目は、米国医薬食品局 (FDA) による” Food & Drug Administration (FDA) Guidance for industry ; Appendix B” の TLOVR (time to loss of virologic response) アルゴリズムに基づき、ウイルス量 (<50 HIV-1 RNA copies/mL、以下 copies/mL と表記) を確認した患者の割合とされている。また、評価時期は、Accelerated Approval が支持されるためには、少なくとも 24 週以上で適切な比較対照試験 2 試験の実施が必要であるとして、FDA と合意したことから、24 週と設定したと事前評価依頼者は説明した。
- ・ 機構は、設定された主要評価項目について、以下のように考える。米国 Department of Health and Human Services (DHHS) による「Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2008 年 1 月版」(以下、DHHS ガイドライン) においては、①統計学的に意味があるとされる最低限の血中 HIV RNA

量（ウイルス量）の変化は3倍又は $0.5\log_{10}$ copies/mLの減少とされていること、②ウイルス量の減少と臨床経過の改善の間に相関があり、ウイルス量の減少はサロゲートマーカーとして利用可能であることが報告されていること、③治療目的はウイルス量の測定限界値以下までの減少〔 <50 copies/mL（アンプリコア法）〕であり、かつ16～24週で達成されなければならないとされていること、④治療早期の効果の目安として、2～8週の時点で少なくとも $1.0\log_{10}$ copies/mLの減少が求められることと記載されている。また、ウイルス学的失敗については、24週時におけるウイルス量 >400 copies/mL、48週後のウイルス量 >50 copies/mL又はウイルス量が検出感度未満に低下した後の再検出と記載されている。以上を踏まえると、主要評価項目であるウイルス学的効果を、24週時のウイルス量（ <50 copies/mL）を確認した患者の割合とすることは適当であるものの、副次評価項目（「ウイルス量 <400 copies/mLの患者割合」、「ウイルス量 <50 copies/mLの患者割合（24週以外）」、「ウイルス量がベースラインから \log_{10} 以上減少した患者割合」、「CD4陽性細胞数の増加」）も含めて総合的に判断することが適切と判断した。

また、DHHSガイドラインにも記載されているように、耐性ウイルスの出現を遅らせてウイルス血症の抑制が可能な限り長期間にわたって維持されることが、抗ウイルス療法の最も重要な目標である（Maximal suppression of plasma viremia for as long as possible to delay the selection of drug resistance mutations, to preserve CD4 T-cell numbers, and to confer substantial clinical benefits are the most important goals of antiretroviral therapy）ことから、機構は、24週時のウイルス量のみならず、24週以後のウイルス学的効果及び免疫学的効果の推移についての評価も重要であると考え、以下の評価を行った。

2) 有効性について

- 1つ以上のNNRTI耐性及び3つ以上のPI耐性（一次変異）を示す治療歴があるHIV-1感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（DUET1試験及びDUET2試験）の主要評価項目である「24週時のウイルス量 <50 copies/mLの患者割合（TLOVRアルゴリズムに基づく）」の結果は以下の通りであった〔有効性の主要な解析対象はITT（Intent-To-Treat）とされた〕。

DUET1試験及びDUET2試験の24週時のウイルス量 <50 copies/mLの患者割合（TLOVR）

	DUET1試験		DUET2試験	
	プラセボ群	本剤	プラセボ群	本剤
ウイルス量 <50 copies/mL 症例数 (%)	119/308 (38.6)	170/304 (55.9)	129/296 (43.6)	183/295 (62.0)

DUET1試験及びDUET2試験ともに、事前に予測された通り、本剤とENF

使用歴の間に有意な交互作用が認められた（各々 $p=0.046$ 、 $p=0.0821$ 、Breslow-Day 検定、有意水準は 0.2）ことから、主要評価項目である「24 週時のウイルス量 < 50copies/mL の患者割合」について、ENF 使用歴（新規使用／非新規使用）別に解析された。

その結果、DUET1 試験、DUET2 試験ともに、ENF 非新規使用例（ENF 再使用又は不使用例）では、本剤群の方がプラセボ群よりも有意に高かったが、ENF 新規使用例では、本剤群とプラセボ群に統計学的に有意な差は認められなかった。

DUET1 試験及び DUET2 試験の ENF 使用歴別の 24 週時のウイルス量 < 50copies/mL の患者割合 (TLOVR)

ENF 使用歴	DUET1 試験			DUET2 試験		
	プラセボ群	本剤群	p 値 ^{1, 2}	プラセボ群	本剤群	p 値 ^{1, 3}
ENF 新規使用例 症例数 (%)	44/79 (55.7)	44/74 (59.5)	0.7935	55/81 (67.9)	58/79 (73.4)	0.3838
ENF 非新規使用例 (再 使用又は不使用例) 症例数 (%)	75/229 (32.8)	126/230 (54.8)	<0.0001	74/215 (34.4)	125/216 (57.9)	<0.0001

1. DRV の使用歴の有無、ベースラインの血中ウイルス量 (<30000、 ≥ 30000 copies/mL) で調整した

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (Hochberg 法により多重性を調整)

2. 有意水準は 0.04998 (中間解析を考慮して Lan-Demets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数により設定)

3. 有意水準は 0.04814 (中間解析を考慮して Lan-Demets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数により設定)

- DUET1 試験及び DUET2 試験における 24 週時の有効性の副次評価項目の結果は、下表の通りであり、主要評価項目の結果と同様の傾向がみられた。

DUET1 試験、DUET2 試験及び併合データの ENF 使用歴別の 24 週時における有効性の概要

	DUET1 試験		DUET2 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ENF 新規使用例				
ウイルス量 < 400 copies/ml ¹ 症例数 (%)	58/79 (73.4)	62/74 (83.8)	63/81 (77.8)	68/79 (86.1)
ウイルス量 > 1.0 log ₁₀ copies/ml 減少 ¹ 症例数 (%)	66/79 (83.5)	65/74 (87.8)	69/81 (85.2)	70/79 (88.6)
ウイルス量のベースラインからの変化量 ² 平均値 (標準誤差)	-2.47 (0.14)	-2.73 (0.13)	-2.49 (0.13)	-2.72 (0.13)
CD4 陽性 T リンパ球数のベースラインからの変化量 ² 平均値 (標準誤差)	86.7 (9.59)	126.8 (10.82)	95.0 (10.30)	97.1 (9.03)
ENF 再使用又は不使用例 (非新規使用例)				
ウイルス量 < 400 copies/ml ¹ 症例数 (%)	100/229 (43.7)	162/230 (70.4)	96/215 (44.7)	153/216 (70.8)
ウイルス量 > 1.0 log ₁₀ copies/ml 減少 ¹ 症例数 (%)	112/229 (48.9)	178/230 (77.4)	106/215 (49.3)	165/216 (76.4)
ウイルス量のベースラインからの変化量 ² 平均値 (標準誤差)	-1.44 (0.10)	-2.30 (0.09)	-1.37 (0.09)	-2.20 (0.09)
CD4 陽性 T リンパ球数のベースラインからの変化量 ² 平均値 (標準誤差)	59.4 (6.18)	80.1 (6.11)	56.8 (5.01)	73.1 (5.71)

1: TLOVR

2: 欠測値は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法で補完し、中止症例については NC=F (Non-Completer=Failure: 中止以降はベースライン値で補完) 法を用いた。

- ・現時点で得られている24週以後のウイルス学的効果の結果としては、投与48週までのウイルス学的効果(<50copies/mLの患者割合)があり、本剤群がプラセボ群に比し高いという結果が得られている(下表参照)。なお、DUET1及びDUET2試験は現在も実施中であり、48週を超えるデータは96週の試験終了時(20██年██月)に得られる予定である。

DUET1 及び DUET2 試験における長期使用時の有効性 (<50copies/mL以下の患者割合)

	12週時	24週時	32週時	40週時	48週時
本剤 200mg BID 群 (N=599)					
ウイルス量<50copies/ml 症例数 (%)	281 (46.9)	363 (60.6)	372 (62.1)	369 (61.6)	363 (60.6)
ウイルス量<400copies/ml 症例数 (%)	452 (75.5)	445 (74.3)	440 (73.5)	437 (73.0)	428 (71.5)
ウイルス量 $\geq 1.0 \log_{10}$ copies/ml 減少 症例数 (%)	507 (84.6)	475 (79.3)	466 (77.8)	456 (76.1)	445 (74.3)
ウイルス量のベースライン からの変化量 平均値 (標準誤差)	-2.4 (0.05)	-2.4 (0.05)	-2.3 (0.05)	-2.3 (0.06)	-2.3 (0.06)
CD4 陽性 T リンパ球数のベースライ ン からの変化量 平均値 (標準誤差)	71.4 (3.41)	83.5 (3.64)	86.5 (3.99)	93.3 (4.55)	98.2 (4.61)
プラセボ群 (N=604)					
ウイルス量<50copies/ml 症例数 (%)	211 (34.9)	246 (40.7)	247 (40.9)	244 (40.4)	240 (39.7)
ウイルス量<400copies/ml 症例数 (%)	322 (53.3)	313 (51.8)	301 (49.8)	290 (48.0)	286 (47.4)
ウイルス量 $\geq 1.0 \log_{10}$ copies/ml 減少 症例数 (%)	395 (65.4)	352 (58.3)	336 (55.6)	320 (53.0)	310 (51.3)
ウイルス量のベースライン からの変化量 平均値 (標準誤差)	-1.8 (0.05)	-1.7 (0.06)	-1.6 (0.06)	-1.5 (0.06)	-1.5 (0.06)
CD4 陽性 T リンパ球数のベースライ ン からの変化量 平均値 (標準誤差)	62.6 (3.23)	65 (3.52)	64.7 (3.78)	70.7 (4.01)	72.8 (4.51)

- ・機構は、ENF 非新規使用例⁹での ENF 再使用と非使用例別に有効性を説明するよう求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

ENF 非新規使用例は、①ENF 使用歴あり/ENF 非使用群 (ENF が併用されなかった群)、②ENF 使用歴あり/ENF 再使用群 (ENF の治療歴があり感受性を失っている群)、③ENF 使用歴なし/ENF 非使用群 (ENF が併用されなかった群) の3つの部分集団により構成されており、いずれの部分集団においても本剤群のウイルス学的効果はプラセボ群に比して優れていた。

⁹ 本試験開始に際し、新規に ENF 投与を開始した症例以外の症例

ENF の使用歴別の 24 週時のウイルス量<50copies/mL の患者割合 (TLOVR)
(DUET1 試験及び DUET2 試験の併合)

ENF 使用歴	プラセボ群	本剤群
ENF 新規使用例	99/160 (61.9)	102/153 (66.7)
ENF 非新規使用例 (再使用又は不使用例)	149/444 (33.6)	251/446 (56.3)

症例数 (%)

ENF 非新規使用部分集団の 24 週時のウイルス量<50copies/mL の患者割合 (TLOVR)
(DUET1 試験及び DUET2 試験の併合)

ENF 非新規使用例	プラセボ群	本剤群
ENF 使用歴あり/ENF 非使用群	28/130 (21.5)	57/117 (48.7)
ENF 使用歴あり/ENF 再使用群	34/123 (27.6)	62/120 (51.7)
ENF 使用歴なし/ENF 非使用群	187/191 (45.5)	132/209 (63.2)

症例数 (%)

機構は以下のように考える。

本剤は、ENF 非新規使用例においては、DUET1 試験及び DUET2 試験の結果から、24 週までのウイルス量抑制効果は示されたと考える。したがって、治療歴を有する HIV 感染患者のうち、前治療において ENF を使用している場合においても、ENF と本剤を併用することで、上乘せ効果が期待できる。一方で、ENF 新規使用例においては、ENF に本剤を併用することによる本剤の上乗せ効果は期待できないため、ENF と本剤の併用投与はせず、どちらか一方の使用とすることが必要であると考え。なお、本邦においては、現時点では ENF が未承認であるが、ENF 使用歴なし/ENF 非使用群の部分集団の結果において ENF 非新規使用例全体の結果と同様の傾向が認められていることから、本邦においても本剤の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

- 機構は、DUET1 及び DUET2 試験におけるアジア人 10 例 (DUET1 試験 5 例、DUET2 試験 5 例、投与群別では本剤群が 7 例、プラセボ群が 3 例) の有効性について、事前評価依頼者の見解を求めたところ、事前評価依頼者は、以下のように回答した。

アジア人では検討症例数が少ないが、本剤群では 24 週時に 7 例中 3 例の血中ウイルス量が<50copies/mL であり、6 例は<400copies/mL であった。また、その他のパラメータにおいても、アジア人で認められた有効性は DUET1 及び DUET2 試験の全集団と概ね同様であり、本剤投与によるウイルス学的効果及び免疫学的効果からアジア人においても有効性が期待できることが示された。

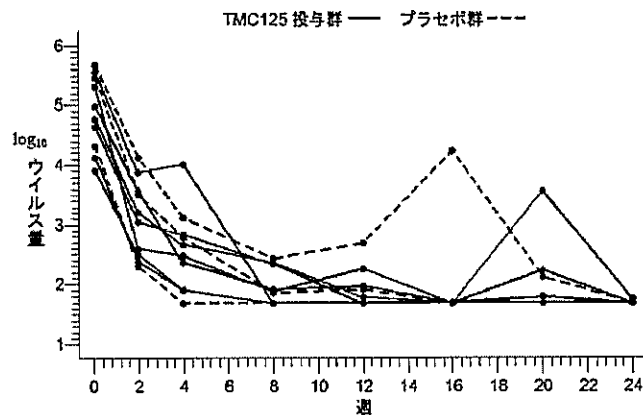
24週時における人種別の有効性の概要 (DUET1及びDUET2試験の併合)

	アジア人	黒人	白人	ヒスパニック	その他	不明※1	合計
本剤群	N=7	N=70	N=373	N=60	N=22	N=67	N=599
ウイルス量<50copies/mL 症例数 (%)	3 (42.9)	33(47.1)	227(60.9)	14(63.6)	35(58.3)	41(61.2)	353(58.9)
ウイルス量<400copies/mL 症例数 (%)	6 (85.7)	51(72.9)	282(75.6)	39(65.0)	16(72.7)	51(76.1)	445(74.3)
ウイルス量>1 log ₁₀ の減少 症例数 (%)	6 (85.7)	56(80.0)	303(81.2)	43(71.7)	18(81.8)	52(77.6)	478(79.8)
ウイルス量のベースラインから の変化量 (copies/mL) 平均値 (標準誤差)	-2.5 (0.46)	-2.3 (0.16)	-2.4 (0.07)	-2.1 (0.17)	-2.5 (0.29)	-2.3 (0.18)	-2.4 (0.05)
CD4 陽性 T リンパ球数のベース ラインからの変化量 (×10 ⁶ /L) 平均値 (標準誤差)	101.0 (45.41)	96.1 (9.60)	80.1 (4.74)	68.5 (9.27)	97.0 (20.42)	97.7 (11.02)	83.6 (3.64)
プラセボ群	N=3	N=70	N=376	N=66	N=24	N=65	N=604
ウイルス量<50copies/mL 症例数 (%)	3 (100.0)	22(31.4)	166 (44.1)	24 (36.4)	6 (25.0)	27 (41.5)	248 (41.1)
ウイルス量<400copies/mL 症例数 (%)	3 (100.0)	31(44.3)	213 (56.6)	32 (48.5)	8 (33.3)	30 (46.2)	317 (52.5)
ウイルス量>1 log ₁₀ の減少 症例数 (%)	3 (100.0)	38(54.3)	231 (61.4)	32 (48.5)	13 (54.2)	36 (55.4)	353 (58.4)
ウイルス量のベースラインから の変化量 (copies/mL) 平均値 (標準誤差)	-3.5 (0.42)	-1.5 (0.17)	-1.8 (0.07)	-1.5 (0.19)	-1.7 (0.31)	-1.6 (0.18)	-1.7 (0.06)
CD4 陽性 T リンパ球数のベース ラインからの変化量 (×10 ⁶ /L) 平均値 (標準誤差)	77.3 (0.88)	70.5 (9.85)	66.4 (4.60)	63.1 (10.46)	62.0 (13.73)	53.5 (10.66)	65.0 (3.52)

※1 民族に関する情報収集が禁止されている国又は地域で登録された患者

また、本剤群7例のベースライン時から24週時までの血中ウイルス量の推移 (下図参照) からは、アジア人の全7例において、血中ウイルス量の迅速かつ顕著な減少が認められた。

アジア人の血中 HIV RNA 量の経時的推移
(DUET1 及び DUET2 試験の併合: TMC125 (本剤) 投与群7例, プラセボ群3例)



以上から、機構は、DUET1 及び DUET2 試験におけるアジア人の症例数は限られているものの、アジア人に対する有効性は期待できるものと判断した。

3) その他の耐性ウイルスが有効性に与える影響について

- 提出された資料において、NNRTI のアミノ酸変位数 (NNRTI RAM) が有効性に与える影響は下表の通りであった。

NNRTI RAM 数別にみた本剤のウイルス学的反応性への効果

NNRTI RAM 数別ウイルス 学的反応	全体		ENF 非新規使用例	
	プラセボ群	本剤 200mg BID 群	プラセボ群	本剤 200mg BID 群
24 週時の VL<50copies/mL (TLOVR) の割合 (n/N)				
0	52.7% (39/74)	75.4% (52/69)	46.4% (26/56)	69.2% (36/52)
1	48.2% (52/108)	76.9% (83/108)	42.9% (30/70)	74.4% (61/82)
2	51.1% (69/135)	64.6% (84/130)	43.1% (44/102)	61.8% (63/102)
3	38.9% (44/113)	58.3% (67/115)	32.5% (27/83)	57.1% (44/77)
4	32.5% (26/80)	55.4% (31/56)	21.3% (13/61)	52.2% (24/46)
>4	30.5% (18/56)	51.4% (36/70)	21.4% (9/42)	50.0% (23/46)

事前評価依頼者は、本剤は、NNRTI RAM 数にかかわらずプラセボを上回る効果を示し、この結果は ENF 非新規使用患者においてももっとも明確であったと説明した。

機構は、以上より、既存の NNRTI に耐性を有する HIV 感染患者に対して本剤は有効であると判断した。

- 機構は、DUET1 及び DUET2 試験が、既存の NNRTI に耐性を示し 3 つ以上の PI 耐性 (一次 PI 関連変異) が認められた HIV-1 感染症患者を対象とされていることから、NNRTI だけでなく PI 耐性が本剤の有効性に与える影響についても説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

DUET1 及び DUET2 試験では、選択基準に PI 耐性を設定したが、ベースライン時の一次 PI 関連変異数別の部分集団解析から本剤のウイルス学的効果 (ウイルス量<50copies/mL の患者割合) を比較検討した結果は、下表の通りである。

本剤のウイルス学的効果は、ベースライン時の一次 PI 関連変異数の多寡に影響されず、PI 耐性は本剤投与によるベネフィットの予測因子 (predictor) ではなかった。したがって、本剤の投与対象に PI に対しても耐性が認められる場合という限定は加える必要は無いと考える。

ベースライン時の一次 PI 関連変異数別のウイルス学的効果 (<50copies/mL の患者割合)

一次 PI 関連変異数	全体 n/N (%)		ENF 新規使用例 n/N (%)		ENF 非新規使用例 n/N (%)	
	プラセボ群 N=569	本剤 200mg BID 群 N=549	プラセボ群 N=155	本剤 200mg BID 群 N=143	プラセボ群 N=414	本剤 200mg BID 群 N=406
2	10/16 (62.5%)	13/17 (76.5%)	2/2 (100.0%)	3/6 (50.0%)	8/14 (57.1%)	10/11 (90.9%)
3	113/194 (58.2%)	134/190 (70.5%)	48/63 (76.2%)	44/58 (75.9%)	65/131 (49.6%)	90/132 (68.2%)
4	75/188 (39.9%)	124/198 (62.6%)	30/47 (63.8%)	30/41 (73.2%)	45/141 (31.9%)	94/157 (59.9%)
5	40/116 (34.5%)	61/102 (59.8%)	16/33 (48.5%)	20/28 (71.4%)	24/83 (28.9%)	41/74 (55.4%)
6	6/43 (14.0%)	19/37 (51.4%)	2/5 (40.0%)	5/10 (50.0%)	4/38 (10.5%)	14/27 (51.9%)
7	0/6 (0.0%)	1/2 (50.0%)	0/3 (0.0%)	0 (0.0%)	0/3 (0.0%)	1/2 (50.0%)

機構は、一次 PI 関連変異数に対して緩やかな効果の低下があると考えられる。また、2 つ以下の一次 PI 関連変異を認める場合のウイルス学的効果については、DUET1 及び DUET2 試験のいずれにおいても対象とされておらず、有効性の根拠となる資料は提示されていないため、本剤の有効性については確認できていない。したがって、製造販売後には、PI 耐性の有無（一次 PI 関連変異数）と本剤の有効性の関係について、引き続き情報収集が必要と考える。

(3) 安全性について

1) 注目すべき有害事象について

- DUET1 及び DUET2 試験の本剤 200mg BID 群 599 例とプラセボ群 604 例の併合データにおける有害事象発現率は、本剤 200mg BID 群 92.5% (554/599 例)、プラセボ群 92.5% (559/604 例) であり、副作用¹⁰の発現率は、本剤 200mg BID 群 49.4% (296/599 例)、プラセボ群 42.7% (258/604 例) であった。主な有害事象については下表の通りである。

¹⁰ 本剤の開発においては、有害事象の因果関係は、Very likely、Probable、Possible、Doubtful、Not related の 5 段階で評価されており、事前評価依頼者は Possible 以上を副作用と区分している。

DUET1 試験及び DUET2 試験及び併合データによる 24 週時の安全性の概要

有害事象のまとめ	DUET1 試験		DUET2 試験		DUET1 及び DUET2 試験の併合	
	プラセボ群 308 例	本剤 200mg BID 群 304 例	プラセボ群 296 例	本剤 200mg BID 群 295 例	プラセボ群 604 例	本剤 200mg BID 群 599 例
治療週数 中央値 (範囲)	26.6 (3-55)	26.6 (1-60)	32.2 (3-56)	33.1 (2-56)	29.1 (3-55)	30.0 (1-60)
全ての有害事象	287 (93.2%)	282 (92.8%)	272 (91.9%)	272 (92.2%)	559 (92.5%)	554 (92.5%)
Grade						
Grade 1	243 (78.9%)	251 (82.6%)	240 (81.1%)	238 (80.7)	483 (80.0%)	489 (81.6%)
Grade 2	210 (68.2%)	189 (62.2%)	174 (58.8%)	197 (66.8%)	384 (63.6%)	386 (64.4%)
Grade 3	78 (25.3%)	56 (18.4%)	71 (24.0%)	73 (24.7%)	149 (24.7%)	129 (21.5%)
Grade 4	29 (9.4%)	19 (6.3%)	25 (8.4%)	24 (8.1%)	54 (8.9%)	43 (7.2%)
副作用	139 (45.1%)	144 (47.4%)	119 (40.2%)	152 (51.5%)	258 (42.7%)	296 (49.4%)
死亡	8 (2.6%)	4 (1.3%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	15 (2.5%)	8 (1.3%)
重篤な有害事象	62 (20.1%)	35 (11.5%)	51 (17.2%)	44 (14.9%)	113 (18.7%)	79 (13.2%)
中止に至った有害事象	16 (5.2%)	16 (5.3%)	11 (3.7%)	19 (6.4%)	27 (4.5%)	35 (5.8%)
休薬に至った有害事象	26 (8.4%)	23 (7.6%)	19 (6.4%)	25 (8.5%)	45 (7.5%)	48 (8.0%)

機構は、DUET1 試験及び DUET2 試験において、他の NNRTI で報告されている主な有害事象の出現頻度を確認したところ、皮膚関連有害事象以外の発現頻度については特段の問題がないものと判断した（皮膚関連有害事象については次項参照）。

DUET1 試験及び DUET2 試験及び併合データによる 24 週時の注目すべき有害事象

注目すべき ^(注) 有害事象	DUET1 試験		DUET2 試験		DUET1 及び DUET2 試験の併合	
	プラセボ群 308 例	本剤 200mg BID 群 304 例	プラセボ群 296 例	本剤 200mg BID 群 295 例	プラセボ群 604 例	本剤 200mg BID 群 599 例
皮膚関連有害事象	51 (16.6%)	78 (25.7%)	46 (15.5%)	56 (19.0%)	97 (16.1%)	134 (22.4%)
神経系関連有害事象	61 (19.8%)	46 (15.1%)	51 (17.2%)	43 (14.6%)	112 (18.5%)	89 (14.9%)
精神系関連有害事象	42 (13.6%)	31 (10.2%)	49 (16.6%)	46 (15.6%)	91 (15.1%)	77 (12.9%)
肝胆道系関連有害事象	20 (6.5%)	16 (5.3%)	11 (3.7%)	16 (5.4%)	31 (5.1%)	32 (5.3%)

注) 「注目すべき」とは下記に該当する事象である。皮膚関連事象；発疹、接触性皮膚炎、皮膚炎及び湿疹、浮腫、小水疱性皮膚疹、痒疹、毛包炎。神経系関連事象；頭痛、めまい、傾眠、健忘、記憶障害、精神系；不眠、抑鬱、不安、睡眠障害、異常な夢、リビドー減退、悪夢、パニック障害。肝胆道系障害及び臨床検査、感染症及び寄生虫、腎及び泌尿器系障害に分類される肝胆道系関連有害事象。

2) 皮膚関連有害事象について

- DUET1 及び DUET2 試験の皮膚関連有害事象の発現率は、本剤 200mg BID 群の方がプラセボ群よりも多く認められた（下表参照）。

DEUT1 及び DUET2 試験及び併合データの皮膚関連有害事象

	DUET1 試験		DUET2 試験		DUET1 及び DUET2 試験の併合	
	プラセボ群 308 例	本剤 200mg BID 群 304 例	プラセボ群 296 例	本剤 200mg BID 群 295 例	プラセボ群 604 例	本剤 200mg BID 群 599 例
注目すべき皮膚関連有害事象 中央値（範囲）	51 (16.6%)	78 (25.7%)	46 (15.5%)	56 (19.0%)	97 (16.1%)	134 (22.4%)
重篤な有害事象	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
中止に至った有害事象	0 (0.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	13 (2.2%)
休薬に至った有害事象	0 (0.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)	11 (1.8%)
発疹	30 (9.7%)	61 (20.1%)	27 (9.1%)	41 (13.9%)	57 (9.4%)	102 (17.0%)
皮膚炎	7 (2.3%)	10 (3.3%)	13 (4.4%)	10 (3.4%)	20 (3.3%)	20 (3.3%)
浮腫	4 (1.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	7 (1.2%)	5 (0.8%)
その他	13 (4.2%)	9 (3.0%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	18 (3.0%)	13 (2.2%)

機構は、本剤の皮膚関連有害事象の発現頻度、発現時期及び重症度について、説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

本剤投与中に認められた発疹の多くは投与開始後 2 週目までに発現し、投与開始から発現までの期間の中央値は 12 日間、発現期間の中央値は 11 日間であり、本剤投与継続中に消失した。本剤投与中に発現した発疹は、一般に軽度又は中等度の斑状丘疹状であり、投与中止に至る発疹は少なかった [2.2% (13/599 例)]。また、Grade3 の発疹の発現率は 1.3% (8/599 例) であり、発疹と同時に認められた有害事象、臨床所見及び臨床検査値異常に一貫した傾向は認められなかった。粘膜潰瘍、疱疹や水疱を伴う重篤な皮膚反応（Stevens-Johnson 症候群を含む）は 0.1%未満（プラセボ群の 1/604 例のみ）と稀であった。しかしながら、発現頻度は低いものの本剤投与により、投与中止及び注意深いモニタリングを必要とする重度の発疹が発現する可能性があるため、発疹の兆候がみられた場合には、医療機関へ報告するよう患者に指導することが重要である。

機構は、現段階においては、上記回答を概ね了承するものの、製造販売後に引き続き情報収集をする必要があると考える。

- 機構は、DUET1 及び DUET2 試験を併合した解析において、プラセボ群には認められず、本剤 200mg BID 群にのみ認められた発疹の発現頻度の性差 [女性 33.3% (20/60 例)、男性 21.2% (114/539 例)] の原因について、非臨床薬物動態の結果、発現時期、重症度を踏まえて説明するよう求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

DUET1 試験及び DUET2 試験では発疹の発現率は男性よりも女性の方が高かったが、これより大規模な第 II b 試験及び第 III 相試験を併合した解析では性差は認められなかった。また、年齢、CD4 陽性細胞数、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 分類、肝炎の同時感染の有無、人種、体重、NNRTI に関

連する発疹の既往、及び本薬の曝露量のいずれにも、発疹の発現との関連性は認められていないことから、DUET1 試験及び DUET2 試験で性差が認められた原因は、現時点で不明であると考え。なお、これらの皮膚関連事象の発現については、添付文書（案）の使用上の注意（重要な基本的注意及び重大な副作用）に記載して注意喚起している。

機構は、本剤投与時の皮膚関連有害事象に関する性差の有無については、製造販売後も引き続き情報収集をする必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

3) 死亡例について

- DUET1 試験及び DUET2 試験における死亡例 33 例のうち、8 例はスクリーニング期間中に死亡（肺炎 6 例、敗血症 1 例、髄膜炎 1 例）し、2 例は追跡調査中に死亡（本剤 200mg BID 群：多臓器不全 1 例、プラセボ群：潰瘍性大腸炎 1 例）した。治験期間中の死亡は 23 例（本剤 200mg BID 群 8 例、プラセボ群 15 例）で下表の通りである。

機構は、本剤に特徴的な死亡に至った有害事象は認められておらず、現段階において、大きな問題は無いと判断した。

DUET1/2 試験における死亡例

年齢	性別	人種	用法・用量	ARV regimen	治験開始から死亡までの期間（日）	死亡原因	治験薬との因果関係
3□*	男	ヒスパニック	本剤 200mg BID	DRV/RTV、d4T、TDF、FTC	125	心原性ショック	なし
5□*	男	その他	本剤 200mg BID	DRV/RTV、3TC、TDF、ENF	150	腎障害、呼吸器感染症、呼吸不全	多分なし
5□*	男	白人	本剤 200mg BID	DRV/RTV、AZT、3TC、TDF、ENF	76	心不全、敗血症性ショック、中枢神経感染症	なし
5□*	男	黒人	本剤 200mg BID	DRV/RTV、TDF、ABC、3TC、ENF	151	突然死	なし
3□*	男	黒人	本剤 200mg BID	DRV/RTV、ABC、3TC、ENF	19	MAC 感染症、敗血症	多分なし
4□*	男	アジア人	本剤 200mg BID	DRV/RTV、ABC、AZT、3TC、ENF	74	消耗症候群	なし
7□*	男	ヒスパニック	本剤 200mg BID	DRV/RTV、TDF、FTC、AZT	58	心筋梗塞	多分なし
4□*	男	白人	本剤 200mg BID	DRV/RTV、TDF、FTC、ENF	180	進行性白質脳症	なし
4□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、ABC、TDF、d4T、ENF	63	食道カンジダ症、肺炎	なし
3□*	女	白人	プラセボ	DRV/RTV、TDF、FTC	92	AIDS 死	なし
3□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、TDF、3TC	116	非ホジキンリンパ腫、多臓器不全	多分なし
5□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、ABC、3TC、ENF	73	急性腎不全	多分あり

3□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、TDF、ABC、3TC、AZT、ENF	144	MAC感染症	なし
5□*	女	黒人	プラセボ	DRV/RTV、AZT、TDF	107	心停止、ショック	なし
4□*	男	その他	プラセボ	DRV/RTV、TDF、ABC、3TC	160	ニューモシスティス肺炎	なし
3□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、TDF、FTC、ENF	133	進行性白質脳症	なし
6□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、TDF、FTC、ENF	197	敗血症	なし
4□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、AZT、3TC、ENF	134	中枢神経リンパ種	なし
4□*	男	黒人	プラセボ	DRV/RTV、3TC、ENF	155	消化管穿孔、敗血症	なし
4□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、d4T、FTC	225	悪性新生物	なし
5□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、TDF、FTC、ENF	214	肺浸潤、高血糖、呼吸困難、貧血	なし
4□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、ddI、AZT、3TC	122	肺炎、敗血症	多分なし
4□*	男	白人	プラセボ	DRV/RTV、ddI、ABC、3TC	165	肺出血	なし

4) アジア人における安全性について

- 機構は、DUET1 及び DUET2 試験におけるアジア人 10 例 (C206 試験 5 例、C216 試験 5 例) の安全性について整理し、他の人種との相違について、事前評価依頼者の見解を求めたところ、事前評価依頼者は、以下のように回答した。

アジア人患者における本剤の使用経験は限られたものであるが、安全性プロファイルは他の人種又は全集団と同様であった。アジア人患者では投与中止を要する有害事象はみられず、最も高頻度の有害事象は下痢であった。また、他の人種と異なる点として、発疹の報告がなかったが、検討症例数が少ないため結果の解釈には注意を要する。以上から、アジア人患者における本剤投与時の安全性及び忍容性は概ね良好であり、検討症例数は少ないもののアジア人患者に特有な有害事象はみられておらず、アジア人集団の安全性プロファイルが他の集団と異なる点は示唆されなかった。

24週時における人種別の有害事象の概要 (DUET1及びDUET2試験の併合)

	アジア人	黒人	白人	ヒスパニック	その他	不明※1	合計
本剤群	N=7	N=70	N=373	N=60	N=22	N=67	N=599
有害事象発現例	7 (100.0%)	64 (91.4%)	342 (91.7%)	57 (95.0%)	20 (90.9%)	64 (95.5%)	554 (92.5%)
Grade1	5 (71.4%)	54 (77.1%)	300 (80.4%)	50 (83.3%)	18 (81.8%)	62 (92.5%)	489 (81.6%)
Grade2	7 (100.0%)	37 (52.9%)	251 (67.3%)	32 (53.3%)	14 (63.6%)	45 (67.2%)	386 (64.4%)
Grade3	3 (42.9%)	16 (22.9%)	77 (20.6%)	17 (28.3%)	2 (9.1%)	14 (20.9%)	129 (21.5%)
Grade4	1 (14.3%)	7 (10.0%)	20 (5.4%)	7 (11.7%)	1 (4.5%)	7 (10.4%)	43 (7.2%)
副作用	4 (57.1%)	38 (54.3%)	192 (51.5%)	20 (33.3%)	11 (50.0%)	31 (46.3%)	296 (49.4%)
重篤な有害事象発現例	2 (28.6%)	14 (20.0%)	39 (10.5%)	10 (16.7%)	2 (9.1%)	12 (17.9%)	79 (13.2%)
死亡例	1 (14.3%)	2 (2.9%)	2 (0.5%)	2 (3.3%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	8 (1.3%)

中止例	0 (0.0%)	4 (5.7%)	23 (6.2%)	5 (8.3%)	2 (9.1%)	1 (1.5%)	35 (5.8%)
治験中断例	1 (14.3)	4 (5.7)	28 (7.5)	9 (15.0)	0 (0.0)	6 (9.0)	48 (8.0)
プラセボ群	N=3	N=70	N=376	N=66	N=24	N=65	N=604
有害事象発現例	2 (66.7%)	66(94.3%)	343 (91.2%)	63 (95.5%)	23 (95.8%)	62 (95.4%)	559 (92.5%)
Grade1	2 (66.7%)	56(80.0%)	299 (79.5%)	54 (81.8%)	20 (83.3%)	52 (80.0%)	483 (80.0%)
Grade2	1 (33.3%)	46(65.7%)	237 (63.0%)	35 (53.0%)	16 (66.7%)	49 (75.4%)	384 (63.6%)
Grade3	0 (0.0%)	25(35.7%)	90 (23.9%)	9 (13.6%)	8 (33.3%)	17 (26.2%)	149 (24.7%)
Grade4	0 (0.0%)	12(17.1%)	31 (8.2%)	3 (4.5%)	6 (25.0%)	2 (3.1%)	54 (8.9%)
副作用	2 (66.7%)	33(47.1%)	160 (42.6%)	28 (42.4%)	14 (58.3%)	21 (32.3%)	258 (42.7%)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0%)	16(22.9%)	69 (18.4%)	7 (10.6%)	8 (33.3%)	13 (20.0%)	113 (18.7%)
死亡例	0 (0.0%)	2 (2.9%)	12 (3.2%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	15 (2.5%)
中止例	0 (0.0%)	7 (10.0%)	17 (4.5%)	0 (0.0%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)	27 (4.5%)
治験中断例	0 (0.0%)	9 (12.9%)	32 (8.5%)	1 (1.5%)	2 (8.3%)	1 (1.5%)	45 (7.5%)

※1 民族に関する情報収集が禁止されている国又は地域で登録された患者

機構は、提出された資料より、アジア人において異なる安全性プロファイルは確認されていないものの、情報量は極めて限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集が必要と考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

5) 長期の安全性について

- ・ 機構は、DUET1 試験及び DUET2 試験の 24 週を超える安全性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、以下のように回答した。

DUET 試験における 48 週の Data cut-off (全症例が 48 週に到達するか、それ以前に投与中止された時点) における安全性の結果から、投与 48 週時の本剤の安全性プロファイルは投与 24 週時の主要解析と同様であり、長期投与時の新たな有害事象や予測できない有害事象は示されておらず、本剤群の有害事象は、投与初期に発現する発疹 (11.1% (67/599) 投与 2 週間) を除きプラセボ群と同様であった (下表参照)。

表 24 週時及び 48 週時における有害事象の概要 (DUET1 及び DUET2 試験)

	24 週時における安全性の概要		48 週時における安全性の概要	
	プラセボ群 604 例	本剤 200mg BID 群 599 例	プラセボ群 604 例	本剤 200mg BID 群 599 例
全有害事象	559 (92.5%)	554 (92.5%)	580 (96.0%)	575 (96.0%)
Grade				
Grade 1	483 (80.0%)	489 (81.6%)	512 (84.8)	511 (85.3)
Grade 2	384 (63.6%)	386 (64.4%)	425 (70.4)	445 (74.3)
Grade 3	149 (24.7%)	129 (21.5%)	190 (31.5)	177 (29.5)
Grade 4	54 (8.9%)	43 (7.2%)	64 (10.6)	59 (9.8)
副作用	258 (42.7%)	296 (49.4%)	285 (47.2)	320 (53.4)
死亡	15 (2.5%)	8 (1.3%)	20 (3.3)	12 (2.0)
重篤な有害事象	113 (18.7%)	79 (13.2%)	141 (23.3)	118 (19.7)

中止に至った有害事象	27 (4.5%)	35 (5.8%)	34 (5.6)	43 (7.2)
中断に至った有害事象	45 (7.5%)	48 (8.0%)	57 (9.4)	64 (10.7)

機構は、提出された資料においては、24 週を超える投与期間においても、安全性プロファイルの大きな変化は認められていないと考えるものの、現在得られているデータは 48 週までのデータであること、及び投与症例数は限られていることから、製造販売後も引き続き情報を収集する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付けについて

米国 DHHS ガイドラインにおける本剤の臨床的位置付けとして、未治療患者における情報が不足していることを理由に初回治療には推奨されない旨が記載されていることを機構は確認した。

本剤は、DUET1 試験及び DUET2 試験の結果から、既存の NNRTI に耐性を有する HIV 感染患者における 24 週時のウイルス量 < 50copies/mL の患者割合について、ENF 新規使用例では本剤群とプラセボ群に有意な差は認められていないものの、本邦が該当すると想定される ENF 非新規使用例においては本剤群とプラセボ群に有意な差が認められており、また 48 週時まで同様の傾向を示していることを確認した。(4.臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性に関する資料 (2) 有効性の評価について 2) 有効性についての項、参照)。したがって、患者の治療歴及び耐性プロファイルから複数の感受性がある抗 HIV 薬を含むよう最適化する場合に、本剤は新たな治療選択肢を加えることになり、本邦においても有益であると考えられる。

(5) 効能・効果について

- ・ 事前評価依頼に際して提示された効能・効果は、「HIV-1 感染症」である。

機構は、臨床試験における投与対象はすべて HIV-1 感染患者であり、HIV-2 に対しては非臨床試験の成績から抗ウイルス活性は認められていない (3.非臨床に関する資料 (i) 薬理作用に関する資料の項、参照) ことから、効能・効果を「HIV-1 感染症」とすることは適切であると考えられる。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

- ・ DUET1 試験及び DUET2 試験が、既存の NNRTI に耐性を示し、3 つ以上の PI 耐性 (一次 PI 関連変異) が認められた HIV-1 感染症患者を対象とされている。機構は、本剤の適切な投与対象について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は、以下のように回答した。

DUET1 試験及び DUET2 試験では選択基準に PI 耐性を設定したが、ベースライ

ン時の一次 PI 関連変異数別の部分集団解析から本剤のウイルス学的効果 (<50copies/mL) を比較検討した結果、本剤のウイルス学的効果はベースライン時の一次 PI 関連変異数の多寡に影響されず、PI 耐性は本剤投与によるベネフィットの予測因子 (predictor) ではなかった (4.臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性に関する資料 (2) 有効性の評価について 3) その他の耐性ウイルスが有効性に与える影響についての項、参照)。したがって、本剤の投与対象に PI に対しても耐性が認められる場合という限定は加える必要は無いと考える。また、Highly active anti-retroviral therapy (HAART) に用いる抗 HIV 薬の組み合わせを変更する際には、ガイドライン等を参考に、患者の治療歴及び耐性プロファイルから2つ又は3つの感受性を有する抗 HIV 薬を含むように最適化が必要であると考える。さらに、本剤の添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意に「本剤の効能・効果は、3クラスの抗 HIV 薬の各々で1剤以上に耐性が証明されている患者を対象に実施された試験結果に基づいており、以下の点に注意すること」と記載して情報提供する。

機構は、以下のように考える。事前評価依頼者は、ウイルス学的効果はベースライン時の一次 PI 関連変異数の多寡に影響されていないと説明するものの、PI 変異数に対して緩やかな効果の低下があると考える。また、NNRTI 耐性を有する PI 未治療の患者を対象とした TMC125-C227 試験では、中間解析において、初期にウイルス量の実質的減少を示すものの、抗ウイルス反応は対照 PI 投与群を下回っていたことを踏まえると、本剤の使用にあたっては、PI 既治療例で、かつ、既に NNRTI に耐性を有する患者を対象とする必要があると考える。

なお、DUET1 試験及び DUET2 試験において、ENF 使用歴によって本剤の有効性に差異が認められた点については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

- 事前評価依頼者から提示された用法・用量は、「通常、成人にはエトラビリンとして1回 200mg を1日2回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。」である。事前評価依頼者はその設定根拠を以下のように説明している。

用法・用量は、健康成人を対象とした食事の影響の2試験 (TMC125-C147 試験及び TMC125-C116 試験)、用量漸増試験 (TMC125-C203 試験) の主解析及び、用量設定試験 (TMC125-C223 試験)、第II相試験までに用いられた製剤 F* と市販製剤である製剤 A* との BA 試験 2 試験 (TMC125-C141 試験及び TMC125-C228

試験)の成績より設定した(4.臨床に関する資料(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学の項、参照)。

TMC125-C203試験のステージ1では、①ベースライン時に一次PI関連変異が >2 である部分集団及び②背景治療に感受性PIが無い部分集団では、プラセボ群及び製剤F* 400mg BID群に比し、製剤F* 800mg BID群に本剤の併用効果が認められた。ステージ2ではCD4陽性細胞数の平均変化量は、投与24週時はプラセボ群が -27.9×10^6 個/L、製剤F* 800mg BID群及び1200mg BID群では、各々 117.6×10^6 個/L及び 103.7×10^6 個/Lであった。TMC125-C223試験では、投与12週時におけるウイルス量の平均変化は製剤F* 400mg BID群、製剤F* 800mg BID群及び実薬対照群で各々 -1.27 、 -1.36 、及び $-0.34 \log_{10}$ copies/mLであった。これらの試験成績から製剤F*の推奨用法・用量は800mg BIDが妥当であると判断した。

その後、第II相試験までに用いた製剤F*に比しバイオアベイラビリティが向上した製剤A*を開発し、製剤F*と製剤A*のBA試験の結果、製剤A*において相対的バイオアベイラビリティの増大が示されたことから、第III相試験は新規製剤を用いた用法・用量(200mg BID)で実施することとした。

機構は、市販製剤製剤A*と製剤F*については同等と判断することはできないものの、両製剤の定常状態における被験者毎の曝露量(AUC_{0-12})の比較結果から、認められた相違が临床上問題となることはないと考え(4.臨床に関する資料(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料の項、参照)。なお、有効性及び安全性の観点から本剤200mg BIDの適切性について十分な説明がなされていないと考えるものの、本剤200mg BIDの有効性及び安全性は、DUET1試験及びDUET2試験において確認されていることから、本剤の用法・用量を200mg BIDとして差し支えないものと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

(8) 特殊な患者層について

1) 妊婦について

- 臨床試験(TMC125-C229試験)において女性患者1例で妊娠と稽留流産による胎児死亡が認められている。当該症例の詳細は以下の通りである。

HIV感染及び慢性C型肝炎を有する30歳代の女性。TMC125-C223試験にて48週間本剤を投与された後、TMC125-C229試験に移行し本剤800mg BID(製剤F*)と他のARV薬(LPV/RTV、TDF、ENF)との併用投与を受けた。その他にジメチコン、臭化水素酸シタロプラム、トラザドン、メサドン、ナプロキセンを併用投与されていた。20■■年■■月■■日妊娠検査は陰性であったと報告した。6日後*に自宅での妊娠検査及び血清HCG検査の陽性が判明し、同日すべての治験薬を中

止した。29 日後*、超音波検査により胎児の心拍の極度の低下が確認され、推定胎児齢 6 週間と 4 日と判定され、6 日後に再度超音波検査を実施した結果、胎児の拍動が確認できず、稽留流産による胎児死亡と診断された。妊娠中の薬剤曝露は非常に短い期間であったため、この胎児死亡は治験薬投与に関連しないと判定された。

機構は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験などの生殖毒性試験（3.非臨床に関する資料（iii）毒性に関する資料の項、参照）が行われているものの、妊婦に本剤を投与した際の情報は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 小児について

- ・ 現在、小児を対象とした試験（TMC125-C126 試験及び TMC125-C213 試験）が実施されていることから、機構は、その進捗状況及び今後の開発予定について説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

用量設定試験（TMC125-C126 試験）では、6 歳から 17 歳の患者を対象に、成人用 100mg 錠と 25mg 錠を用いて（5.2mg/kg BID）7 日間投与において実施され、2008 年第 3 期に総括報告書が完成する予定である。また、TMC125-C213 試験は 6 歳から 17 歳の患者を対象に TMC125-C126 試験で選択された小児用量（5.2mg/kg BID）を用いて 48 週間投与時の安全性、薬物動態及び有効性を検討する目的で実施されており、2010 年までに結果が得られる予定である。また、上記以外に、2 カ月齢から 6 歳までの幼小児を対象とした薬物動態及び安全性を確認する目的の臨床試験を別途計画中である。

機構は、現在実施中の小児を対象とした臨床試験について、結果が得られ次第、機構に提出するよう事前評価依頼者に指示した。

事前評価依頼者は、了解した。

(9) 第Ⅲ相臨床試験の進捗状況について

- ・ 機構は、現在進行中の臨床試験の概要及び進捗状況、今後の開発計画について確認したところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

現在計画中又は実施中の第 I 相試験は 10 試験ある。また、計画中又は実施中の治療歴のある HIV-1 患者を対象とした第 II b 相及び第Ⅲ相試験は下表の通りである。

HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅱb 相及び第Ⅲ相試験概要

試験名	試験方法	対象疾患	用法・用量（製剤）	投与期間、例数	状況
TMC125-C211 試験	オープン試験、 非対象、ロール オーバー試験	TMC125-C203 試験プラセボ群 及び TMC125-C223 試験対照群 患者対象	本剤 800mg BID (製剤 F*) 途中、剤型切替え 本剤 200mg BID (製剤 A*)	48 週、43 例	試験終了 報告書作成済
TMC125-C213 試験	オープン試験	抗 HIV 薬治療歴がある HIV-1 感染小児及び青年患者（6～17 歳まで）	OBR に加えて本剤 5.2mg/kg BID	48 週、100 例	試験実施中 20■年■期 終了予定
TMC125-C229 試験	オープン試験、 非対象、ロール オーバー試験	TMC125-C203 試験、 TMC125-C223 試験、 TMC125-C207 試験、 TMC125-C211 試験本剤投与群 対象	本剤 800mg BID (製剤 F*) 途中、剤型切替え 本剤 200mg BID (製剤 A*)	販売時までの内服継続 又は治療無効となるま で 128 例	20■年■月 試験終了予定
DEUT-1 試験	無作為割付に よるプラセボ 対照二重盲検 比較試験	1 つ以上の NNRTI 耐性及び 3 つ以上の PI 耐性（一次変異） を示す治療歴がある HIV-1 感染 患者	OBR に加えて 本剤 200mg BID プラセボ	48 週 48 週の延長 612 例	試験実施中 48 週目解析報 告書作成済 20■年■月 試験終了予定
DEUT-2 試験	無作為割付に よるプラセボ 対照二重盲検 比較試験	1 つ以上の NNRTI 耐性及び 3 つ以上の PI 耐性（一次変異） を示す治療歴がある HIV-1 感染 患者	OBR に加えて 本剤 200mg BID プラセボ	48 週 48 週の延長 591 例	試験実施中 48 週目解析報 告書作成済 20■年■月 試験終了予定
TMC125-C217 試験	オープン試験、 非対象、ロール オーバー試験	DUET-1 及び DUET-2 試験にお ける本剤又はプラセボ群対象。	OBR に加えて 本剤 200mg BID	販売時までの内服継続 又は治療無効となるま で	試験実施中 20■年■期 終了予定
TMC125-C237 試験	無作為割付に よる実薬対照 非盲検比較試 験	抗 HIV 薬治療歴があり NNRTI 耐性を有する HIV-1 患者 PI/rtv 併用 NRTI 温存療法	ATV/RTV 又は LPV/RTV に対照 群：NRTI2 剤、実 薬群：本剤 200mg BID	48 週、520 例	計画中 20■年■期 終了予定
TMC125-214 試験	オープン非対 照試験	2 種類以上の ARV 療法が無効 となり、治療選択肢が限られて いる HIV-1 患者対象	併用可能な ARV と 本剤 200mg BID	患者に利益がある限り 内服継続、9000 例	試験実施中 20■年■期 終了予定

機構は、該当試験結果が得られ次第、機構に提出するよう指示をした。

事前評価依頼者は、了解した。

- 機構は、未治療患者を対象とした本剤の開発計画について説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

現時点では、未治療患者を対象とした本剤の開発は計画していない。既存の NNRTI 耐性ウイルスへの効果が期待できる本剤の特徴を考えると、より医療上の必要性がある NNRTI 既治療例又は治療抵抗性である HIV-1 感染患者へ本剤を提供することが適切であると考えます。

機構は、未治療患者であっても既に NNRTI に耐性の HIV-1 ウイルスを有する可能性があることから、製造販売後において NNRTI 耐性ウイルスに関連する情報を収集した上で、未治療患者に対する開発を再検討する必要があると考える

総合評価

提出された事前評価資料に基づき、以上のような審査を実施した結果、本剤の有効性・安全性について確認できたと判断する。現時点において、本剤を日本人に投与した際の試験成績は得られていないものの、日本人を含むアジア系人種を含む海外の試験成績等を考えると、製造販売後に日本人における薬物動態を確認することで差し支えないと判断した。また、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

- ・ 本剤の有効性及び安全性について
- ・ 本剤の効能・効果について
- ・ 本剤の用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討内容について

審査報告 (1)

平成 20 年 11 月 11 日

I. 申請品目

[販売名]	インテレンス錠 100mg
[一般名]	エトラビリン
[申請者]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 10 月 21 日
[剤型・含量]	1 錠中にエトラビリン 100mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	HIV-1 感染症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはエトラビリンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は事前評価レポート(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性について

機構は、海外第Ⅲ相臨床試験（DUET1 試験及び DUET2 試験）成績において下記の点を確認したことから、本剤の有効性が示されていると判断した。

- 主要評価項目である 24 週時のウイルス学的効果において、本剤群がプラセボ群と比較して有意に高かったこと。
- 投与 48 週までのウイルス学的効果においても本剤群がプラセボ群と比較して高いこと。
- 本剤群において CD4 陽性 T リンパ球数の改善傾向が認められたこと。
- その他の副次評価項目において本剤群における有効性が示されていること。

なお、ENF（enfuvirtide）非新規使用例（再使用又は非使用例）においては、本剤の 24 週までのウイルス量抑制効果は示されているが、ENF 新規使用例では、本剤群とプ

ラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められていない¹¹。現時点において ENF は、本邦では未承認であることから、本邦の本剤投与対象患者は「ENF 使用歴なし/ENF 未投与群」に該当すると考えられが、海外第Ⅲ相試験におけるこの部分集団の結果においても ENF 非新規使用例全体と同様にプラセボ群を上回るウイルス学的効果が認められている。したがって、本邦においても本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2. 安全性について

機構は、本剤の安全性について特段の問題はないと考えるが、皮膚関連事象については、発現頻度は低いものの投与中止や注意深いモニタリングを必要とする重度の発疹が発現する可能性があるため、この旨を適切に情報提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、皮膚関連事象については、発疹は他の薬剤でもみられ、大きな問題はないとの意見が出された一方、皮膚関連事象がプラセボ群に比べて本剤群で多くみられることから、製造販売後も引き続き情報収集をする必要があるとの意見が出され、上記の機構の判断は支持された。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、添付文書等において皮膚関連事象について適切に情報提供するとともに、製造販売後に安全性情報（長期使用時の安全性情報を含む）を収集することを申請者に指示した。

申請者は、上記について適切に情報収集する旨を回答した。

3. 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえて、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を、以下のように記載することが適切であると判断した。

【効能・効果】

HIV-1 感染症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤は、抗 HIV 薬の使用経験があり、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤を含む他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合等に使用すること。
2. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）及びヌクレオシド/ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）を含む併用療法によりウイルス学的効果不十分となった患者には、本剤と NRTI のみの併用はしないこと。

¹¹ DUET 試験の併合解析における 48 週時のウイルス学的効果は、本剤群 71.2%、プラセボ群 58.5%（ENF 新規使用例）及び本剤群 57.0%、プラセボ群 33.0%（ENF 非新規使用例）であったと報告されている。

3. 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合は薬剤耐性検査（遺伝子型解析及び表現形解析）を参考にすること。
4. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症及び小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない。

以上の機構の判断について、専門委員から効能・効果については、機構の判断を支持するとの意見が出された。ただし、効能・効果に関連する使用上の注意については、各々の項目について以下のような意見が出された。

1. わが国でも、抗 HIV 薬未治療であっても既に耐性を獲得している例が少なからず（5%程度）観察されていることから、「抗 HIV 薬の使用経験があり」との制限を削除し、また「他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合」については、「非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に耐性が認められる場合」に制限するべきである。
3. 薬剤耐性検査は参考とするのではなく「実施すべき」とすることが望ましい、また、薬剤耐性検査は遺伝子型解析で予測可能な場合が少なからずあることから、遺伝子型解析あるいは表現型解析のいずれか一方とする方が望ましい。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、また、DUET1 試験及び DUET2 試験における有効性及び安全性の 48 週までの試験成績も考慮し、効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下の通り記載することが適切であると判断し、申請者に記載を改めるよう指示した。

申請者は、適切に記載を変更した。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤は、NNRTI を含む他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合等に使用すること。
2. NNRTI 及び NRTI を含む併用療法によりウイルス学的効果不十分となった患者には、本剤と NRTI のみの併用はしないこと（臨床成績の項参照）。
3. 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合は薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現形解析）を参考にすること。

なお、上記 2. を踏まえて臨床成績の項に、NNRTI 耐性を有する PI 未治療患者に対しては、本剤+2NRTI 投与群よりも PI+2NRTI 投与群のウイルス学的効果が高いことが報告されているとの旨を記載することで、より詳細な情報提供を行うこととする。

4. 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性の議論を踏まえて、本剤の用法・用量、及び用法・用量

に関連する使用上の注意として以下のように記載することが適切であると考えた。

【用法・用量】

通常、成人にはエトラビリンとして1回200mgを1日2回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること
2. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗HIV薬と併用すること
3. 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること

専門委員からは、用法・用量については、機構の判断を支持するとの意見が述べられた。

5. 製造販売後の検討内容について

申請者は、現時点で不足している情報として、①小児への投与、②妊産婦への投与、③高齢者への投与、④長期投与を挙げており、製造販売後に検討することとしている。機構は、上記に加えて、①PI耐性の有無と本剤の有効性の関係、②皮膚関連事象（発現頻度に関する性差を含む。）、③日本人における薬物動態については、製造販売後に情報を収集する必要があると判断した。

専門委員からは、申請者が述べる現時点で不足している情報の収集に加え、機構が追加した項目についても情報を収集する必要があるとの意見が出され、機構の判断は支持された。また、可能な限り海外での情報収集計画と同様の方法で調査されることが望ましいとの意見が加えられた。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、申請者が述べる現時点で不足している情報の収集とともに、①PI耐性の有無と本剤の有効性の関係、②皮膚関連事象（発現頻度に関する性差を含む）、③日本人における薬物動態についても情報収集すべきであるとして、これらを申請者に指示した。

申請者は、上記について適切に情報収集する旨を回答した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査の結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、既存の NNRTI に耐性を有する HIV-1 感染患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。提出された資料においては、安全性には特段の問題は認められていないものの、海外においても承認されてから間もないことから、安全性に関する情報が限られており、製造販売後に情報収集する必要がある。特に、日本人における本剤の薬物動態や安全性・有効性については、アジア人における投与経験も限られていることから製造販売後早期に検討を行う必要がある。

以上より、下記の指示事項及び承認条件を付帯した上で、下記の効能・効果及び用法・用量にて本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年とすることが妥当であると判断する。また、原体及び製剤はともに劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品に該当しないと判断する。

- [効能・効果] HIV-1 感染症
- [用法・用量] 通常、成人にはエトラビリンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
- [指示事項] 製造販売後に以下の点について情報収集すること。
- 日本人における薬物動態について
 - 皮膚関連事象について
 - 長期投与時の安全性について
 - 小児、妊産婦、高齢者への投与における安全性について
 - PI 耐性の有無と本剤の有効性の関係について
- [承認条件]
1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること
 2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告

するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること

3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること

V. 事前評価レポート（その1）の訂正

事前評価レポート（その1）の下表の点について、申請者の訂正及び機構の記載ミスが認められたが、機構は、事前評価レポート（その1）の結論に影響がないことを確認した。

事前評価レポート （その1）該当箇所	現行	訂正後
3. (ii) 薬物動態に関する資料、12頁、15行目	最も高濃度の放射能が検出された組織は消化管（胃、小腸及び盲腸の粘膜）、肝臓及び副腎であった。放射能の組織への過度の貯留や蓄積性は認められず、投与 96 時間後に眼において検出された低濃度（0.150µg eq./g）の放射能は、投与 336 時間後には検出されなかったことから、メラニンに対する放射能の結合は可逆的であると考察されている。	最も高濃度の放射能が検出された組織は消化管（胃、小腸及び盲腸の粘膜）、肝臓及び副腎であり、投与後時間経過とともに、各組織中濃度は低下した。なお、眼への分布はわずかであり、投与 336 時間後には検出されなかった。
3. (ii) 薬物動態に関する資料、12頁、30行目	その阻害定数 (Ki) は低値 (0.58µM ; 0.25µg/mL) であり、ヒトにおける本薬の平均血漿中濃度 (0.451µg/mL、TMC125-C228 試験) を考慮すると、予想される CYP2C9 の阻害は臨床的にも重要であると考えられた。また、本薬はヒト肝細胞において CYP3A4 の mRNA 発現レベル及び酵素活性の誘導作用、及び Caco-2 細胞において P-gp の阻害作用 (IC ₅₀ : 10.5µg/mL) を有することが確認された。	その阻害定数 (Ki) は 0.25µg/mL (0.58µM) とヒトにおける本薬の平均血漿中濃度 (0.451µg/mL、TMC125-C228 試験) よりも低濃度であり、予想される CYP2C9 の阻害は臨床的にも考慮すべきであると考えられた。また、本薬はヒト肝細胞において CYP3A4 の mRNA 発現レベル及び酵素活性の誘導作用を有することが確認された。
3. (ii) 薬物動態に関する資料、13頁、4行目	イヌにおいては、げっ歯類よりも CYP の誘導作用は明らかに小さく、CYP1A、CYP2E 及び UDP-GT 活性は誘導されなかった。	イヌにおいても CYP3A 及び CYP2B は誘導されるものの、その作用はげっ歯類よりも明らかに小さく、CYP1A、CYP2E 及び UDP-GT 活性は誘導されなかった。
3. (iii) 毒性に関する資料、21頁、下から 2 行目	また、肝障害の誘発には、	また、肝細胞肥大及び過形成の誘発には、
4. (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、25頁、7	共変量解析	多変量解析

事前評価レポート (その1) 該当箇所	現行	訂正後
行目		
4. (ii) (2) 2) 有効性について、35 頁、「ENF 非新規使用部分集団の 24 週時のウイルス量 < 50copies/mL の患者割合 (TLOVR)」の表中の「ENF 使用歴/ENF 非使用群」プラセボ群の数値	187/191 (45.5)	87/191 (45.5)
4. (ii) (2) 2) 有効性について、36 頁、「24 週時における人種別の有効性の概要 (DUET1 及び DUET2 試験の併合)」の表中の「ウイルス量 < 50copies/mL」ヒスパニック及びその他の数値	ヒスパニック <u>14 (63.6)</u> その他 <u>35 (58.3)</u>	ヒスパニック <u>35 (58.3)</u> その他 <u>14 (63.6)</u>