

審議結果報告書

平成 24 年 4 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エジュラント錠25mg
[一 般 名] リルピピリン塩酸塩
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成24年2月3日

[審 議 結 果]

平成 24 年 4 月 19 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。

[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

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
31	下 5	<u>また、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性 T リンパ球数別の投与 48 週後における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった患者割合は下表のとおりであり、ベースラインの CD4 陽性 T リンパ球数と HIV-1 RNA 量との間には相関が見られ、CD4 陽性 T リンパ球数が 50cell/μL 未満の患者の 84%において、ベースラインの HIV-1 RNA 量が 100,000copies/mL を超えていたことを説明した。その上で事前評価依頼者は、下表のとおり、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）及び併合解析により、本剤群において、ベースラインの HIV-1 RNA 量が多い患者（>100,000copies/mL）では、HIV-1 RNA 量が少ない患者（≤100,000copies/mL）よりもウイルス学的失敗例の割合が高い傾向が認められたことを重視し、添付文書の「2. 重要な基本的注意」の項においてその旨を注意喚起することを説明した。</u>	<u>その上で事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性 T リンパ球数別の投与 48 週後における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった患者割合は下表のとおりであり、ベースラインの CD4 陽性 T リンパ球数と HIV-1 RNA 量との間には相関が見られ、CD4 陽性 T リンパ球数が 50cell/μL 未満の患者の 84%において、ベースラインの HIV-1 RNA 量が 100,000copies/mL を超えていたことから、添付文書の「2. 重要な基本的注意」の項において、ベースラインの HIV-1 RNA 量が多い患者（>100,000copies/mL）では、HIV-1 RNA 量が少ない患者（≤100,000copies/mL）よりもウイルス学的失敗例の割合が高いことを注意喚起することを説明した。</u>

（下線部変更）

また、審査報告書 32 頁の表の下に下表を追記する。

表 第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）におけるベースラインの HIV-1 RNA 量別の治療開始 48 週時のウイルス学的失敗例*の割合

ベースライン HIV-1 RNA 量 (copies/mL)	C209 試験		C215 試験		併合解析	
	本剤群	EFV 群	本剤群	EFV 群	本剤群	EFV 群
≤100,000	5.0 (9/181)	3.1 (5/163)	2.7 (5/187)	3.6 (6/167)	3.8 (14/368)	3.3 (11/330)
>100,000	17.6 (29/165)	5.5 (10/181)	12.4 (19/121)	7.0 (12/171)	15.1 (48/318)	6.3 (22/352)

% (n/N)

*: ウイルス学的再燃例（2 回連続で HIV-1 RNA 量<50 copies/mL が認められ、その後 48 週までに 2 回連続で HIV-1 RNA 量≥50 copies/mL が認められた患者）又はウイルス学的非抑制例（48 週までに 2 回連続した HIV-1 RNA 量<50 copies/mL が認められなかった患者）を含む。

審査報告書

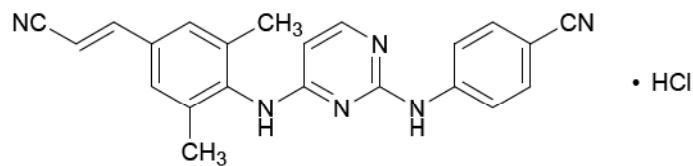
平成 24 年 3 月 30 日

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] エジュラント錠 25mg
[一 般 名] リルピピリン塩酸塩
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 3 日
[剤形・含量] 1 錠中にリルピピリン塩酸塩 27.5mg（リルピピリンとして 25mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 1-（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式：C₂₂H₁₈N₆·HCl

分子量：402.88

化学名：

（日 本 名）4-{{4-({4-[(1*E*)-2-シアノエチニル]-2,6-ジメチルフェニル}アミノ)ピリミジン-2-イル}アミノ}ベンゾニトリル 一塩酸塩

（英 名）4-{{4-({4-[(1*E*)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl} amino)pyrimidin-2-yl} amino} benzonitrile monohydrochloride

[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（平成 23 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 3 月 30 日

[販 売 名] エジュラント錠 25mg
[一 般 名] リルピビリン塩酸塩
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 3 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の未治療 HIV-1 感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、日本人 HIV-1 感染症における本剤の安全性については、製造販売後に注意深く情報収集する必要がある、また、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、適切な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、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] HIV-1 感染症
[用法・用量] 通常、成人にはリルピビリンとして 1 回 25mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。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 24 年 1 月 13 日

I. 事前評価品目

〔予 定 の 販 売 名〕	エドラント錠 25mg
〔事前評価依頼者〕	ヤンセン ファーマ株式会社
〔一 般 名〕	リルピビリン塩酸塩
〔剤 型 ・ 含 量〕	1 錠中にリルピビリン塩酸塩 27.5mg（リルピビリンとして 25mg）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、成人にはリルピビリンとして 1 回 25mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。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 23 年 9 月 5 日
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品（指定日：平成 23 年 11 月 16 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 23 年 5 月 20 日 EU での承認年月日：平成 23 年 11 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。

II. 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

リルピビリン塩酸塩（本薬）は、Tibotec Pharmaceuticals Ltd（Tibotec 社）により開発された新規の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI）であり、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（human immunodeficiency virus (HIV) type 1: HIV-1）の野生型株及び既存の NNRTI に耐性を示す臨床分離株に対して抗ウイルス活性を示すとされている。

国内及び欧米において、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症の初回治療に用いる NNRTI として、既にエファビレンツ（EFV）、ネビラピン（NVP）及びデラビルジンメシル酸塩（DLV）が承認されているが、主として肝障害、中枢症状及び発疹等の忍容性上の問題があるとされている¹⁾。また、これら NNRTI に対する耐性ウイルスに効果を示し、治療経験のある HIV 感染症患者に対する NNRTI として、エトラビリン（ETR）が承認されている。

このような状況の中、Tibotec 社は、20 年 月より臨床開発を開始した。海外第Ⅲ相試験〔TMC278-TiDP6-C209 試験（C209 試験）及び TMC278-TiDP6-C215 試験（C215 試験）〕の 48 週投与

¹⁾ DHHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Department of Health and Human Services (DHHS). 2011.

時では、本剤のウイルス学的効果²⁾はEFVと比較して劣らず、本剤の安全性が確認されたこと、また、海外第Ⅱb相試験[TMC278-C204試験(C204試験)]の192週投与時では、本剤のウイルス学的効果と免疫学的ベネフィット³⁾が持続することが示された。これら試験結果を踏まえ、本剤はHIV-1感染症に対する新たな治療選択肢として有益であると考えられ、2010年7月に米国において承認申請がなされ、2011年5月に承認された。また、EUでは2011年11月に承認され、2011年12月現在、海外32カ国で承認されている。

なお、本邦においては、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

(i) 原薬

- 原薬であるリルピビリン塩酸塩(本薬)の物理的・化学的性質として、性状(外観)、溶解性、解離定数(pKa)、分配係数、結晶多形及び粒子径について検討されている。
- 原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR、¹³C-NMR)及び質量スペクトルにより確認されている。
- 原薬の製造は、Step 1 ()の合成)、Step 2 ()の合成)、Step 3 ()の合成)、Step 4 ()の合成)、Step 5 (リルピビリン塩酸塩の)及び)からなる。Step 、 、 及び が重要工程とされている。また、Step で得られる中間体が重要中間体とされ、管理値及び管理項目が設定されている。
- 原薬の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(赤外吸収(IR)スペクトル、塩化物の定性反応)、純度試験(重金属、類縁物質、残留溶媒)、強熱残分、粒度分布及び含量(定量法)が設定されている。類縁物質については、類縁物質A*及び類縁物質B* %以下、類縁物質C* %以下、その他個々の類縁物質 %以下及び類縁物質総量 %以下と設定されている。
- 原薬の安定性試験の概略は、下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に対して不安定であった。

表 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋(二重)	36カ月
中間的保存試験	実生産 3ロット	30℃	75%RH		36カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

- 機構は、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日医薬審発第0603004号、ICH Q1Eガイドライン)に基づき、二重の 入り低密度ポリエチレン袋に詰め遮光容器に入れて室温保存するとき、原薬のリテスト期間を48カ月と設定することは適切であると判断した。なお、長期保存試験は カ月まで継続して実施することとされている。

²⁾ HIV RNA 量が50copies/mL未満の被験者の割合

³⁾ CD4陽性細胞数の増加

(ii) 標準品

- 標準物質の規格及び試験方法として、上述の原薬の規格及び試験方法に加えて純度⁴⁾が設定されている。

(iii) 製剤

- 製剤は、1錠中に本薬 27.5mg [リルピビリン (RPV) として 25mg] を含有するフィルムコーティング錠である。添加物として、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ポリソルベート 20、ケイ酸化結晶セルロース、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、XXXXXXXXXX (ヒプロメロース、乳糖水和物、マクロゴール 4000、トリアセチン、酸化チタンからなるコーティング剤) を含有する。
- 製剤の製造工程は、第 1 工程 (XXXXXXXXXX)、第 2 工程 (XXXXXXXXXX の XXXXXX)、第 3 工程 (XXXXXXXXXX 及び XXXXXX)、第 4 工程 (XXXXXX 及び XXXXXX)、第 5 工程 (XXXXXX)、第 6 工程 (XXXXXXXXXX)、第 7 工程 (XXXXXX) 及び第 8 工程 (XXXXXX) からなり、第 XXXXXX 工程及び第 XXXXXX 工程が重要工程とされ管理項目及び管理値が設定されている。
- 規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR スペクトル)、純度試験 (類縁物質)、製剤均一性 (含量均一性)、溶出性及び含量 (定量法) が設定されている。類縁物質については、個々の類縁物質 XXXXXX%以下、類縁物質総量 XXXXXX%以下と設定されている。
- 製剤の安定性試験の概略は、下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に対して不安定であった。

表 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレンボトル	24 カ月
中間的保存試験	実生産 3 ロット	30℃	75%RH		24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

- 機構は、追加で提出された 30 カ月までの安定性試験成績及び ICH Q1E ガイドラインに基づき、本剤を高密度ポリエチレンボトル (遮光) に入れて室温保存するとき、製剤の有効期間を 36 カ月と設定することは適切であると判断した。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続して実施することとされている。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理作用に関する資料

- 本項では、リルピビリン塩酸塩 (本薬) 及びリルピビリン (RPV、本薬の遊離塩基) の投与量はすべて RPV 換算で示す。

(1) 効力を裏付ける試験

- ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 逆転写酵素 (HIV-1RT) に対する阻害作用、RPV と HIV-1RT との複合体の結合部位の結晶構造解析、*in vitro* における HIV-1、ヒト免疫不全ウ

⁴⁾ 純度は、次式により求めるとされている。

純度 = (100 - XXXXXX の XXXXXX (%) - XXXXXX (%) - XXXXXX (%)) / 100

イルス 2 型 (HIV-2) 実験室株及び HIV-1 臨床分離株に対する抗ウイルス作用、*in vitro* 抗ウイルス作用に対する血清タンパク質の影響、耐性発現及び他の抗 HIV-1 薬との相互作用等が検討されている。

- RPV の HIV-1RT 阻害作用が酵素アッセイ⁵⁾ により測定され、50%阻害濃度 (IC₅₀) は 42nM (中央値) であった。
- RPV と HIV-1RT との複合体の結晶構造解析により、RPV が非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) 結合ポケットに結合することが確認された。また、K103N 及び Y181C 又は L100I 及び K103N の 2 重変異⁶⁾ を導入した逆転写酵素 (RT) と RPV の複合体の結晶構造解析から、RPV が RT の変異により結合ポケットに変化が生じて、結合することが確認されたことから、他のジアリルピリミジン系阻害薬と同様に、NNRTI 結合ポケットの構造変化に対応して HIV-1RT と結合することが示された。
- MT4 細胞に感染させた実験室株 HIV-1/IIIB、HIV-2ROD 及び SIV/mac に対する RPV の抗ウイルス作用が検討され、50%有効濃度 (EC₅₀) は、それぞれ 0.73nM、5.22μM 及び 8.55μM (中央値) であった。
- 単球由来マクロファージに感染させた HIV-1/BaL における RPV、エファビレンツ (EFV)、エトラビルン (ETR) 及び対照薬 [ジドブジン (AZT)] に対する抗ウイルス作用 (EC₅₀) はそれぞれ 0.18nM、1.15nM、0.65nM 及び 2.44nM であった。
- 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 及び G を含む) 及びグループ O] に対する RPV の抗ウイルス作用 (EC₅₀) は、0.07~1.01nM (グループ M)、2.88~8.45nM (グループ O) であった。
- HIV 以外のウイルス種 (ヒト B 型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス 2 型、ヒトコロナウイルス、A 型インフルエンザウイルス、ワクシニアウイルス) に対する抗ウイルス作用 (EC₅₀) が検討されたが、RPV は HIV 以外のウイルス種に対して、抗ウイルス作用は認められなかった (EC₅₀ > 10μM)。
- HIV-1/IIIB に対する抗ウイルス作用が 3 種類の多重感染度 (MOI) において検討された。RPV の抗ウイルス作用 (EC₅₀) は MOI が 0.00025、0.0025 及び 0.25 において、それぞれ 0.18nM、0.42nM 及び 1.40nM (中央値) であった。
- *in vitro* 抗ウイルス作用に及ぼす血清タンパク質の影響が検討された。本薬の 1mg/mL α1-酸性タンパク質、45mg/mL ヒト血清アルブミン及び 50%ヒト血清の存在下における血清タンパク質非存在下との EC₅₀ の比は、それぞれ 1.8、39.2 及び 18.5 (中央値) であった。
- *in vitro* における細胞増殖と生存性に対する RPV の影響が HeLa (子宮頸部上皮腺がん)、Hep G2 (肝上皮、肝芽腫)、HEp-2 (子宮頸部上皮腺がん)、MRC-5 (正常胎児肺線維芽細胞) 及び A549 (上皮肺がん) を用いて検討された。RPV の 3 及び 5 日目の 50%細胞増殖阻害濃度 (CC₅₀) は、それぞれ 17.34~34.51μM 及び 16.90~35.59μM、50%細胞生存性阻害濃度 (TC₅₀) は、それぞれ 33.94μM 以上及び 31.93μM 以上であった。
- *in vitro* において、EFV 及びネビラピン (NVP) のうち少なくとも 1 つの NNRTI に耐性⁷⁾

⁵⁾ Cook ND, *Drug Discov Today*, 1: 287-294, 1996

⁶⁾ アミノ酸配列番号をはさんで変異前のアミノ酸を左に、変異後のアミノ酸を右に、それぞれ一文字略号で示した。

⁷⁾ fold change (FC) > biological cut-offs (BCO) の時、耐性とされた。BCO は EFV=3.3、ETR=3.2、NVP=6.0、RPV=3.7 とされた。

を有する HIV-1 組換え型臨床分離株（4786 株）における感受性が検討された。RPV は既存の少なくとも 1 つの NNRTI に耐性を有する HIV-1 組換え型臨床分離株の 62%（2984/4786 株）に対し感受性を有していた。

- HIV-1 野生株及び変異株を高 MOI 又は低 MOI において連続継代培養した際に選択された RT アミノ酸変異が検討された。高 MOI で選択された RT アミノ酸変異は、L100I、K101E、V106I、Y181C、Y181I 及び/又は M230I の組合せを有していた。低 MOI で選択された RT アミノ酸変異は、V90I、L100I、K101E、V106A/I、V108I、E138G/K/Q/R、V179F/I、Y181C/I、V189I、G190E、H221Y、F227C 及び M230I/L であった。
- RT に 1、2、3 及び 4 個の変異⁸⁾を導入した HIV-1/HXB2 SDM に対する RPV、EFV、ETR 及び NVP に対する感受性は下表のとおりであった。

表 RT に変異を導入した HIV-1/HXB2 SDM における各 NNRTI に対する感受性

	感受性株数 (%)			
	RPV	EFV	ETR	NVP
1 RT mutation	64/67 (95.5%)	50/67 (74.6%)	60/67 (89.6%)	41/63 (65.1%)
2 RT mutations	49/79 (62.0%)	30/77 (39.0%)	40/79 (50.6%)	15/71 (21.1%)
3 RT mutations	21/62 (33.9%)	14/60 (23.3%)	21/62 (33.9%)	12/57 (21.1%)
4 RT mutations	2/8 (25.0%)	3/8 (37.5%)	3/7 (42.9%)	4/8 (50.0%)
Total	136/216 (63.0%)	97/212 (45.8%)	124/215 (57.7%)	72/199 (36.2%)

- 他の HIV-1 阻害薬と併用したときの RPV の *in vitro* 抗ウイルス作用が検討された。22 種類の抗 HIV 薬⁹⁾ との相互作用¹⁰⁾ が検討され、ラミブジン (3TC)、AZT 及びラルテグラビル (RAL) を除く抗 HIV 薬との併用は相加作用を示し、3TC、AZT 及び RAL との併用は弱い相乗作用を示した。

(2) 副次薬理試験

- 本薬の種々の受容体¹¹⁾ 及びヒト DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ に対する阻害作用、胃の ATPase 及び胃酸分泌に対する作用が検討され、いずれの試験においても有意な作用は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

- 主要器官系（心血管系、呼吸器系及び中枢神経系）に対する RPV の影響が検討された。
- 呼吸器系及び中枢神経系に対して本剤の申請予定用法・用量（本剤 25mg 1 日 1 回投与）での暴露を大きく上回る暴露量まで RPV の影響は認められなかった。
- 心血管系について、hERG チャネルを導入した CHO 細胞における急速活性型遅延整流カリ

⁸⁾ ETR に対する耐性、海外第 II b 相試験（C204 試験）及び海外第 III 相試験（C209 試験及び C215 試験）において本剤群でウイルス学的失敗であった患者から検出された RT 変異の情報に基づきデザインされた。

⁹⁾ スクレオシド/スクレオチド系逆転写酵素阻害剤（NRTI/N(t)RTI）：AZT、3TC、エムトリシタビン（FTC）、ジダノシン（ddI）、スタブジン（d4T）、アバカビル（ABC）及びテノホビル（TFV）

NNRTI：EFV、ETR 及び NVP

プロテアーゼ阻害剤（PI）：アンブレナビル（APV）、アタザナビル（ATV）、ダルナビル（DRV）、インジナビル（IDV）、ロピナビル（LPV）、ネルフィナビル（NFV）、リトナビル（RTV）、サキナビル（SQV）及び tipranavir（TPV）

インテグラーゼ阻害剤：RAL

融合阻害剤：enfuvirtide（ENF）

CCR5 阻害剤：マラビロク（MVC）

¹⁰⁾ 次のように Combination Index（CI）が算出された。CI=薬物 A 単剤の EC₅₀/薬物 A の併用時の EC₅₀+薬物 B 単剤の EC₅₀/薬物 B の併用時の EC₅₀。CI<0.8 の時、相乗作用と判断され、0.8≤CI<1.2 の時、相加作用と判断された。

¹¹⁾ α 及び β -アドレナリン、ドパミン、ムスカリン、セロトニン、オピオイド、インターロイキン及びケモカイン受容体

ウム電流 (I_{Kr}) に対して RPV は $0.3\mu\text{M}$ ($0.11\mu\text{g/mL}$) で 33%、 $3\mu\text{M}$ ($1.1\mu\text{g/mL}$) で 80%の阻害を示した。

- ・ モルモット右心房を用いた *in vitro* 試験、麻酔モルモットに RPV $0.16\sim 5\text{mg/kg}$ 及び麻酔イヌに RPV 5mg/kg を単回静脈内投与した *in vivo* 試験、並びに計測器又はテレメトリーを装着した覚醒イヌに RPV (それぞれ 20mg/kg 又は $20, 80$ 及び 160mg/kg) を単回経口投与した *in vivo* 試験において、心血管及び心電図パラメータに対する RPV の影響は認められなかった。
- ・ 心活動電位の脱分極及び再分極相に関与するイオンチャネルに対する作用が単極ホールセルパッチクランプ法で検討された。緩徐活性化型遅延整流カリウム電流 (I_{Ks}) では、RPV $1\mu\text{M}$ ($0.37\mu\text{g/mL}$) で 17%、 $10\mu\text{M}$ ($3.7\mu\text{g/mL}$) で 73%の阻害が認められ、 IC_{50} は $3.1\mu\text{M}$ ($1.15\mu\text{g/mL}$) であった。さらに、一過性外向きカリウム電流 (I_{to}) は $0.3\mu\text{M}$ ($0.11\mu\text{g/mL}$) で 14%、 $1\mu\text{M}$ ($0.37\mu\text{g/mL}$) での 36%の抑制が認められた。しかし、内向き整流カリウム電流 (I_{K1})、電位依存性ナトリウム電流 (I_{Na}) 及び高閾値 L 型カルシウム電流 ($I_{Ca, L}$) に対する影響は認められなかった。
- ・ 摘出ウサギ動脈灌流心室筋切片において、RPV 1 及び $10\mu\text{M}$ (0.37 及び $3.7\mu\text{g/mL}$) は、QT 間隔をベースラインからそれぞれ 6 及び 9%延長させた。また、*torsade de pointes* (TdP) 誘発作用は $10\mu\text{M}$ ($3.7\mu\text{g/mL}$) において 0.5 を示した。その他のパラメータでは、生理学的に意味のある変化は認められなかった。
- ・ 機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、HIV-1 に対する RPV の抗ウイルス作用は期待できると考える。RPV の臨床的な有効性については「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料、(2) 有効性の評価について」の項で議論したい。
- ・ 機構は、提出された安全性薬理試験成績から、RPV は QT 間隔を延長させる作用があることから、QT 延長作用等の心血管系の有害事象を引き起こす懸念は否定できないと考える。なお、ヒトにおける RPV の心血管系に影響する可能性については「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料、(3) 安全性の評価について」の項で議論したい。
- ・ 機構は、海外における本剤の製造販売後の耐性に関する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。

事前評価依頼者は、現時点では本剤における海外製造販売後の耐性（遺伝子型耐性及び表現型耐性）に関する情報は得られていないが、耐性ウイルスの情報は、世界各地で共同プログラム（EuroSIDA、CDC プロジェクト等）として収集されており、抗 HIV-1 薬に対する耐性情報も、NNRTI を含むすべてのクラスの抗 HIV 薬に関して収集されていることを説明した。また事前評価依頼者は、RPV の耐性ウイルスに関する情報は、これまでに実施した成人患者を対象とした長期投与臨床試験（TMC278-C204 試験、TMC278-TiDP6-C209 試験、TMC278-TiDP6-C215 試験及び C222-Roll over 試験¹²⁾）において収集されており、今後も、現在進行中である小児を対象とした臨床試験（TMC278-TiDP38-C213 試験及び TMC278-TiDP38-C220 試験）において収集する予定であることを説明した。さらに事前評価依頼者は、海外では、本剤の使用実態調査が計画中であり、製造販売後の RPV に対する耐性情報を収集する予定であること、他の抗 HIV 薬から本剤に変更した患者における薬剤耐

¹²⁾ 第Ⅱb 相試験（C204 試験）及び第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）に参加した被験者の継続投与試験。

性の情報は、女性患者を対象としたコホート試験において収集する予定であること、国内外を問わず研究論文等の文献検索を実施し、耐性に関する情報を継続的に収集する予定であることを説明した。

機構は、非臨床試験及び臨床試験において RPV の耐性に関する検討がなされてはいるものの、現時点では RPV 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、RPV に対する耐性に関する情報を国内外から広く収集し、適切に臨床現場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

- ・ マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに本薬及び RPV（本薬の遊離塩基）を経口投与した時の薬物動態が検討されている。なお、本項では、本薬及び RPV の投与量はすべて RPV 換算で示す。

(1) 吸収

- ・ ヒト結腸がん由来細胞（Caco-2 細胞）単層膜を用いた *in vitro* 試験において、P 糖タンパク質（P-gp）阻害作用を有するベラパミルと RPV を併用した結果、RPV の細胞移行性に影響は認められなかったことから、RPV は P-gp の基質ではないことが示された。また、RPV が P-gp の基質であるパクリタキセルの細胞移行性に及ぼす影響を検討した結果、P-gp 阻害作用を有することが示され、みかけの IC_{50} 値は $9.2\mu M$ ($3.4\mu g/mL$) であった。しかしながら、事前評価依頼者は、未治療の HIV-1 感染患者に対して臨床推奨用量である本剤 25mg 1 日 1 回（QD）投与した際の平均最高血漿中濃度（ C_{max} ）が $0.13\mu g/mL$ （4～8 週目）であったことから、RPV による P-gp 阻害作用の影響は臨床上大きな問題にはならないと考察している。
- ・ ラット、ウサギ、イヌ及びサルに RPV（それぞれ 40、5、5 及び 5mg/kg）を経口投与した時の絶対的経口バイオアベイラビリティ（BA）は、それぞれ 32、54、31 及び 24% であった。また、ラット及びイヌにクエン酸（CA）を添加して RPV を同量投与した際に暴露量の増加が認められたことから、RPV が pH 依存的に吸収されることが示唆された。
- ・ マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおいて、RPV 又は本薬（それぞれ 20～400、10～2000、5～1000、5～80 及び 10～500mg/kg）を経口投与後、速やかに C_{max} に達した後、低用量では低下したが、高用量では血漿中濃度が 8 時間以上プラトーに推移した。検討したすべての動物種において、RPV の血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇したが、多くの場合は用量比を下回り、これは RPV の溶解性の低さによるものと考えられている。RPV を反復投与したときの暴露量について、ウサギでは 14 日目も 1 日目と同等であったが、イヌの 7 日目及びサルの 14 日目では 1 日目と比較して増加が認められた。反復投与による暴露量増加の要因について、イヌでは RPV の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が 31 時間と長いことが考えられているが、サルでは個体差が大きく明確にはなっていない。
- ・ マウスの低用量群及びイヌでは薬物動態に大きな性差は認められなかったが、マウスの高用量群及びラットでは、雄よりも雌で暴露量が大きかった（マウス：最大 2 倍、ラット：2～4 倍）。また、マウスに本薬を反復投与したときの反復投与後（14 日間～6 カ月）の暴露量は、雌の 20mg/kg/日投与群及び雄の 20～160mg/kg/日投与群では 1 日目と同程度であったが、

雌の 60～320mg/kg/日投与群では 1 日目と比較して最大 2.2 倍増加し、雄の 320mg/kg/日投与群では 1 日目と比較して最大 34%減少した。ラットに RPV を反復投与後（14 日間～6 カ月）の全身暴露量は、雌では 1 日目と比較してわずかに増加したのに対し（最大 1.6 倍）、雄では、高用量群で暴露量がわずかに減少した（最大 40%）。

(2) 分布

- ・ マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、サル及びヒトにおける RPV の血漿タンパク結合率は、99.08～99.97%とすべての動物種で高く、血漿タンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。また、ラット、イヌ及びサルにおける血球への RPV の移行率は 5.8～37.6%であった。
- ・ 雄性ラット及び妊娠ラットに RPV の ^{14}C 標識体 40mg/kg を単回経口投与した時の組織分布が検討され、投与 4 時間後には、ほとんどの組織において最高放射能濃度が認められ、広範な組織へ速やかに分布することが示唆された。特に肝臓、副腎、褐色脂肪及び腎臓で高い放射能濃度が検出された。また、妊娠ラットにおける胎盤及び胎児全身の放射能濃度は、母動物における血中濃度のそれぞれ 0.95 倍及び 0.64 倍であった。

(3) 代謝

- ・ *in vivo* 試験において、RPV は、芳香族及び脂肪族の水酸化、グルタチオン抱合、N-グルクロン酸抱合、脱ニトリル後の還元及び酸化等により代謝され、グルクロン酸抱合、脱水及びグルタチオン抱合体の代謝等の二次反応を伴う反応も起こることが示された。RPV の主要代謝経路は、マウスでは酸化及びグルタチオン抱合、ラットではグルタチオン抱合、イヌでは酸化であることが示唆された。また、各種動物の血漿中では、RPV の未変化体が大部分であった。以上より、本薬の代謝経路は下図のように推定されている。

ンニリン酸-グルクロノシル転移酵素 (UDP-GT) の活性を誘導したが、イヌでは酵素誘導は認められなかった。また、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験では、RPV が CYP3A4 及び CYP2C19 に対しては中等度、CYP1A2 及び CYP2B6 に対しては非常に弱い誘導剤であることが示唆された。

- ・ ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ヒト CYP450 の特異的基質の代謝に対する RPV の阻害作用 (0.03~400 μ M) が検討され、CYP2C19 活性は、0.06 μ M (0.02 μ g/mL) で 70%、CYP2E1 活性は、0.03 μ M (0.01 μ g/mL) で 86%と強く阻害されたが、その他の試験では確認されなかったことから、本薬は CYP2C19 及び CYP2E1 を阻害しないと考察されている。また、CYP3A4 では IC_{50} >4.2 μ M (1.5 μ g/mL) であり、CYP2C8 及び CYP2C9 については、阻害定数 (K_i) の値がそれぞれ 10 μ M (3.7 μ g/mL) 及び 1.7 μ M (0.62 μ g/mL) であったものの、事前評価依頼者は、未治療の HIV-1 感染患者に対して臨床推奨用量である本剤 25mg QD 投与した際の C_{max} が 0.13 μ g/mL (4~8 週目) であったことを考慮すると、RPV の CYP 阻害作用において临床上の大きな問題はないと考察している。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において本薬と他の薬物の代謝との相互作用が検討され、本薬はクラリスロマイシン (主要代謝酵素 (以下、同様) :CYP3A4)、シルデナフィル (CYP3A4)、S-メフェニトイン (CYP2C19) 及びノルエチンドロン (種々の分子種) の代謝に強い阻害作用を示し、セルトラリン (種々の CYP 分子種、モノアミンオキシダーゼ及び UDP-GT)、パロキセチン (CYP2D6) 及び 17- α エチニルエストラジオール (第 II 相代謝反応) の代謝に対しては中等度の阻害作用を示した (なお、ヒトにおける薬物相互作用の検討結果は、「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、(5) 薬物相互作用試験」の項を参照)。

(4) 排泄

- ・ マウス、ラット、イヌ及びヒトに対し、RPV の ^{14}C 標識体を単回経口投与した際の投与放射能の糞中排泄率は、それぞれ 87~96%、93%、95%及び 85%であり、RPV は主に糞中排泄されることが明らかとなった。大部分が RPV の未変化体として糞中排泄され、投与 48 時間後までの排泄率は、マウス (320mg/kg 群) で 33~34%、ラットで 43~47%、イヌで 43%であった。放射能の尿中排泄率は、マウス、ラット及びイヌでは 4.2%未満、ヒトでは 6.1%であり、ヒトを含めたすべての動物種で RPV の未変化体はほとんど認められなかった。ラットにおいて、胆汁中における RPV の未変化体は微量であったことから (24 時間以内で約 0.2%)、糞中に排泄された RPV の未変化体の大部分が吸収されないことが示唆された。
- ・ 妊娠~授乳期の母ラットに本薬 40、120 及び 400mg/kg/日を妊娠 6 日目から授乳 7 日目まで経口投与した後、授乳 7 日目における新生児の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24h}) は、雌ではそれぞれ 0.74、0.91 及び 1.8 μ g $\cdot$ h/mL、雄ではそれぞれ 0.62、0.94 及び 1.9 μ g $\cdot$ h/mL であった。
- ・ 機構は、本薬が高い血漿タンパク結合率を示したことから、他剤との併用投与においてタンパク結合を介した薬物相互作用を生じる可能性について、事前評価依頼者に説明を求めた。事前評価依頼者は、本薬はヒトにおいても血漿タンパク結合率が 99.67%と高値を示した

ものの、タンパク結合率に濃度依存性が認められておらず、血漿タンパク結合の飽和が認められていないこと、本薬は主にアルブミンと結合することを踏まえると、本剤を他剤と併用した場合においても併用による非結合形濃度の急激な増加が生じる可能性は低く、タンパク結合を介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、事前評価依頼者の説明を了承した。

(iii) 毒性に関する資料

- ・ 毒性試験として、反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ及び幼若サル）、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（免疫毒性試験、毒性の機序に関する試験及び不純物に関する試験）が実施された。また、単回投与毒性については、マウスの骨髄小核試験、ラット及びイヌの用量設定試験の一部として検討された。なお、本項では、本薬及び RPV の投与量及び濃度はすべて RPV 換算で示す。

(1) 単回投与毒性試験

- ・ 概略の致死量はマウスで 1600mg/kg 超（TMC278-Exp5538 試験）、ラットで 800mg/kg 超（TMC278-Exp5559 試験）及びイヌで 80mg/kg 超（TMC278-Exp5461 試験）と判断されており、いずれの動物種においても死亡は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

- ・ 主な試験としてマウス（3 カ月）、ラット（1 及び 6 カ月）、イヌ（1、3、6 及び 12 カ月）並びに幼若カンクイザル（8 週間）における経口投与試験が実施された。ラット及びイヌにおける試験では回復性についても検討された。なお、ラット及びイヌの試験は RPV（遊離塩基）を用いて実施されたが、最終的な市販用原薬として本薬（RPV 塩酸塩）が選択されたことから、ラット及びイヌの 1 カ月間ブリッジング試験により RPV 及び本薬の薬物動態及び毒性について比較検討された。マウス及びカンクイザルの試験は本薬を用いて実施された。

1) マウス 3 カ月間経口投与毒性試験（TMC278-NC119 試験）

- ・ 雌雄マウスにおいて、本薬 0（溶媒）、20、80 及び 320mg/kg/日 QD にて 3 カ月間反復経口投与した結果、死亡例は認められず、80mg/kg/日以上でコレステロールの増加（雌）、トリグリセリド（TG）の低下（雌）、総タンパク及びアルブミンの増加（雌）、肝臓重量の増加、肝細胞肥大の出現率増加及び重症度の増大が認められ、320mg/kg/日で腹部膨満、体重及び体重増加量の増加、摂餌量の増加、赤血球数、ヘモグロビン（Hb）及びヘマトクリット（Ht）の減少、網状赤血球の増加（雌）、白血球数の減少（雄）、血清アルカリホスファターゼ（ALP）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加、尿素の増加、カルシウム（Ca）及び無機リンの増加、髄外造血と関連する脾臓重量の増加及び脾臓の腫脹（雌）、肝細胞空胞化、単細胞壊死、クッパー細胞の色素沈着及び増生、ペルオキシソーム増殖、腎症、副腎索状帯に濃染細胞質又は細胞腫脹の出現率増加（雄）、副腎索状帯の褐色変性の増加及び副腎皮質 X 帯の減少（雌）、卵巣の黄体数及び黄体生成の減少、子宮内膜の顆粒球浸潤の減少、肝臓及び脾臓における髄外造血並びに骨髄における

顆粒球系細胞/赤芽球系細胞（M/E 比）の増加等が認められた。以上より、無毒性量（No Observed Adverse Effect Level : NOAEL）は 20mg/kg/日と判断されている。

2) ラット RPV 及び本薬の 1 カ月間経口投与毒性試験（TMC278-NC117 試験）

- ・ 雌雄ラットにおいて、RPV 又は本薬 0（溶媒）、10 及び 400mg/kg/日 QD にて 4 週間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。10mg/kg/日では投与の影響は認められず、400mg/kg/日では RPV 群と本薬群における毒性所見に毒性学的に意義のある差は認められなかった。なお、本試験では NOAEL は求められていない。

3) ラット 1 カ月間経口投与毒性試験（TMC278-EXP5692 試験）

- ・ 雌雄ラットにおいて、RPV 0（水及び溶媒）、10、40 及び 160mg/kg/日 QD にて 4 週間反復経口投与した結果、死亡例は認められなかった。40mg/kg/日以上で甲状腺及び肝臓重量の増加、甲状腺における濾胞肥大が認められ、160mg/kg/日で血清グルコースの減少（雌）、下垂体重量の増加が認められた。以上より、NOAEL は 10mg/kg/日と判断されている。なお、一部の動物でヒツジ赤血球を 4 日間連続で静脈内投与し、屠殺後に採取した脾臓細胞を用いたプラーク形成細胞（PFC）測定も実施されたが、本薬投与により免疫毒性は認められなかった。

4) ラット 6 カ月間経口投与毒性試験（TMC278-NC101 試験）

- ・ 雌雄ラットにおいて、RPV 0（溶媒）、40、120 及び 400mg/kg/日 QD にて 6 カ月間反復経口投与した結果、投与開始後 2 カ月から対照群を含めたすべての投与群で状態悪化及び死亡が認められ、その要因として投与液が比較的多量で粘性が高く、強制経口投与に長時間を要したためと考えられたことから、84 日目以降は投与方法が QD から 1 日 2 回（BID）に変更された。40mg/kg/日以上で流涎及び好酸球数の減少（雌）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）及びプロトロンビン時間（PT）延長（雄）、TG 及び総ビリルビンの減少、無機リンの増加、血清クレアチニン（Cr）の増加（雄）、甲状腺重量の増加、甲状腺におけるびまん性濾胞肥大の増加、片側性の限局性濾胞過形成、下垂体前葉における腫脹細胞及び空胞化細胞数の増加が認められた。その他に 40mg/kg/日以上で血清甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度の増加及び血清中チロキシン（T₄）濃度の減少が認められたが、血清中トリヨードチロニン（T₃）濃度は雄では 40mg/kg/日で減少したが 400mg/kg/日では増加した。120mg/kg/日以上でアルブミンの増加、ALP の増加（雄）、尿素の増加（雄）、コルチコステロン濃度の減少傾向、プロゲステロン濃度の増加傾向、肝臓重量の増加、肝細胞壊死及び出血の減少を伴う肝細胞肥大の増加等が認められ、400mg/kg/日では赤血球数、Hb 及び Ht の減少（雄）、総タンパクの増加（雌）、肝臓の分葉異常、腸間膜リンパ節におけるマクロファージの腫大及び空胞化、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の増加（雌）等が認められた。回復期間（1 カ月間）後では甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞肥大及び小濾胞の程度及び出現率が投与終了時と比較して低下したものの認められており、T₄濃度が増加していたことから、甲状腺ホメオスタシスが完全には回復していないことが示唆された。また、腸間膜リンパ節のマクロファージの所見を除くその他の所見は、いずれも回復性が認められた。本試験では 40mg/kg/日で凝固系、甲状腺及び下垂体への影響が認められたため、NOAEL は求められなかった。

5) イヌ RPV 及び本薬の 1 カ月間経口投与毒性試験 (TMC278-NC116 試験)

- ・ 雌雄イヌにおいて、RPV 又は本薬 0 (溶媒)、5 及び 40mg/kg/日 QD にて 1 カ月間反復経口投与した結果、死亡例は認められなかった。RPV 群と本薬群における毒性所見に毒性学的に意義のある差は認められなかった。なお、本試験では NOAEL は求められていない。

6) イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験 (TMC278-EXP5650 試験)

- ・ 雌雄イヌにおいて、RPV 0 (水及び溶媒)、5、10 及び 40mg/kg/日 QD にて 1 カ月間反復経口投与した結果、死亡例は認められなかった。5mg/kg/日以上で卵巣の重量増加及び投与期間終了時点で排卵していなかった動物における三次卵胞の明瞭化が認められ、10mg/kg/日以上でアルブミン、総タンパク及び TG の減少、コルチゾールの減少、プロゲステロン濃度の増加、雌生殖器官 (子宮頸部、卵巣、子宮及び膣) 及び乳腺の腫脹、雌生殖器官の活性化、副腎皮質の濃染細胞質を伴う腫脹細胞数の増加及び中性脂肪低下を示唆する Oil Red O 染色性の減少、肝臓の小葉中心性の血管周囲の炎症反応及び淡明肝細胞の増加、MPS 細胞の凝集の増加、小葉中心性肝細胞の単細胞壊死及び多発性血管周囲線維化、並びに多発性胆管増生等が認められた。40mg/kg/日で体重減少 (雄)、摂餌量減少、赤血球数、Hb 及び Ht の減少、白血球数の増加、コレステロール、総ビリルビン、ALP 及び ALT の増加、副腎の内分泌細胞の細胞質内脂質空胞数の減少、索状帯の大小多数の脂質空胞及び二次リソソーム (脂肪及び層板状物質を含む) を内包するマクロファージ様細胞の増加が認められ、本薬が索状帯に対して軽度の変性作用を有する可能性が示唆された。40mg/kg/日では 1 カ月間の回復期間後に、ALP の増加及び肝臓の変化は回復の兆候が認められ、その他の変化は完全に回復した。本試験では 5mg/kg/日で内分泌系及び卵巣重量に影響が認められたため、NOAEL は求められなかった。

7) イヌ 6 カ月間経口投与毒性試験 (3 カ月間中間評価を含む) (TMC278-NC115 試験)

- ・ 雌雄イヌにおいて、RPV 0 (溶媒)、5、10 及び 40mg/kg/日 QD にて 6 カ月間反復経口投与した結果、死亡例は認められなかった。40mg/kg/日では投与開始から 4 週間にわたり摂餌量の減少及び体重減少が認められたが、4 週以降の体重増加は対照群と有意差はなかった。投与 3 カ月後には 5mg/kg/日以上で ALP の増加、17 α -ヒドロキシプロゲステロンの増加 (雄)、コルチゾールの減少 (雄)、ACTH の増加 (雌)、卵巣重量の増加及び三次卵胞数の増加が、10mg/kg/日以上で総ビリルビンの増加、コルチゾールの減少 (雌)、ACTH の増加 (雄)、副腎皮質の索状帯及び網状帯に腫脹細胞の増加及び Oil Red O 染色性の脂肪滴数の減少、精巣のライディッヒ細胞の肥大及び卵巣の閉鎖卵胞の増加が認められた。40mg/kg/日でコレステロールの増加、胸腺の退縮の徴候、脂質生成によるものと考えられている肝臓の血管周囲における色素沈着 (Perl 染色陰性) マクロファージ及び卵巣の退行黄体数の増加が認められた。投与 6 カ月後には、5mg/kg/日で総ビリルビン及び ALP の増加、コルチゾールの減少 (雄)、ACTH の増加 (雄) 及び卵巣の三次卵胞数の増加が、10mg/kg/日以上でコルチゾールの減少 (雌)、プロゲステロン濃度の増加、副腎皮質の索状帯及び網状帯における腫脹細胞の増加及び Oil Red O 染色性の脂肪滴数の減少、脂質生成による肝臓の血管周囲における色素沈着 (Perl 染色陰性) マクロファージ、胆嚢上皮の褐色色素沈着、卵巣の重量増加及び閉鎖卵胞数の増加、40mg/kg/日でコレステロールの増加、精巣のライディッヒ細胞の肥大、卵巣、子宮及び膣の腫脹並びに卵巣の退行黄体数の増加が認

められた。本試験では 5mg/kg/日 で副腎及び卵巣に影響が認められたため、NOAEL は求められなかった。

8) イヌ 12 カ月間経口投与毒性試験 (TMC278-NC107 試験)

- 雌雄イヌにおいて、RPV 0 (溶媒)、5、10 及び 40mg/kg/日 QD にて 12 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。5mg/kg/日以上で体重増加抑制 (雄)、最終体重の減少 (雄)、副腎皮質の索状帯及び網状帯における細胞内に中性脂肪沈着の減少を伴う濃染細胞質を有する細胞の増加 (雌) 及び投与期間全体を通して、プロゲステロン及び 17 α -ヒドロキシプロゲステロンの増加 (雄) 及び増加傾向 (雌) が認められた。10mg/kg/日以上で摂餌量減少 (雌)、体重増加抑制 (雌)、コルチゾールの減少 (雌)、副腎皮質の索状帯及び網状帯における細胞内に中性脂肪沈着の減少を伴う濃染細胞質を有する細胞の増加 (雄)、卵巣重量の増加、三次卵胞数の増加、黄体の明確化、肝細胞及び毛細胆管の黄色色素沈着が認められた。40mg/kg/日 で赤血球数、Hb 及び Ht の減少 (雄)、血清 Ca の減少、無機リンの増加 (雌)、Cr の増加 (雄)、総ビリルビン及び ALP の増加、尿量の増加 (雄)、ACTH の増加¹³⁾、副腎重量の増加、副腎皮質の索状帯の領域の増大、両側性の限局性細胞肥大、副腎皮質の色素沈着、腎臓の皮髄境界部の鉍質沈着 (雌)、胆嚢上皮の褐色色素沈着、精巣のライディッヒ細胞の肥大¹⁴⁾、急性間質性腎炎 (雄) が認められた。本試験では 5mg/kg/日 で副腎に影響が認められたため、NOAEL は求められなかった。

9) 雌幼若サル 8 週間経口投与毒性試験 (TMC278-NC248 試験)

- 雌性サルにおいて、本薬 0 (溶媒)、200 及び 500mg/kg/日 BID にて 8 週間反復経口投与した結果、死亡例は認められなかった。200mg/kg/日以上で投与期間全体を通して、プロゲステロン及び 17 α -ヒドロキシプロゲステロンの増加及びアンドロステンジオンの低下が、ACTH 刺激後にプロゲステロン及び 17 α -ヒドロキシプロゲステロンの増加が認められ、また甲状腺の濾胞細胞肥大の発現頻度の増加が認められた。500mg/kg/日 で DHEA 濃度の低下 (投与 4 及び 6 週後) が、ACTH 刺激後にアンドロステンジオン及び DHEA の低下が認められた。膣出血は偶発的に認められたが、月経を示唆するものではなく、病理組織学的評価では卵巣の活性化の徴候は認められなかった。本試験では 200mg/kg/日 でホルモンへの影響が認められたため、NOAEL は求められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

- 細菌を用いた復帰突然変異 (Ames 試験) (TMC278-Exp5540 試験、TMC278-Exp5693 試験、TMC278-NC279 試験 及び TMC278-NC335 試験)、マウスリンフォーマ TK 試験 (TMC278-Exp5539 試験 及び TMC278-NC336 試験) 及び *in vivo* マウス骨髄小核試験 (TMC278-Exp5538 試験) が実施され、いずれの試験も陰性であった。

¹³⁾ 偶発的と判断されている。

¹⁴⁾ 精子形成周期の各段階の評価では変化が認められなかったことから、セルトリ細胞の機能への影響はないと判断されている。

(4) がん原性試験

1) CD-1 マウス 2 年間経口投与がん原性試験 (TMC278-NC120 試験)

- 雌雄マウスにおいて、本薬 0 (溶媒)、20、60 及び 160mg/kg/日 QD にて 24 カ月間反復経口投与した結果、20mg/kg/日以上で肝腫瘍の発現率の増加、肝細胞腫瘍 (肝細胞性腺腫及び癌の合計) の発現率の有意な増加 (雄) が、60mg/kg/日以上で摂餌量の増加 (雌)、体重増加の亢進、肝細胞腫瘍 (肝細胞性腺腫及び癌の合計) の発現率の有意な増加 (雌) 及び肝細胞性腺腫の発現率の有意な増加 (雌雄) 並びにこれらの腫瘍性病変に関連した所見等が、160mg/kg/日で摂餌量の増加 (雄)、腎症及び糸球体腎炎の発現率及び重症度におおきな増加又は増大 (雌) が認められた。本試験では 20mg/kg/日から肝細胞腫瘍の発現率の増加が認められたため、NOAEL は求められなかった。

2) SD ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (TMC278-NC123 試験)

- 雌雄ラットにおいて、本薬 0 (溶媒)、40、200、500 及び 1500mg/kg/日 QD にて 24 カ月間反復経口投与した結果、40mg/kg/日以上で肝細胞性腺腫の発現率の増加 (雌)、甲状腺の濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞癌の発現率の増加が、200mg/kg/日以上で肝細胞性腺腫の発現率の増加 (雄) が認められた。肝細胞性腺腫の発現率の増加に関しては本薬投与の影響であると判断されているが、雌では背景データの範囲を超えていたのに対し、雄では背景データの最大発現率と同程度であり、雌雄ともに統計学的に有意な変化ではなかった。腫瘍性病変に関連した所見以外の所見としては、200mg/kg/日以上で肺における肺胞上皮過形成を伴う泡沫状マクロファージの発現率の増加が雌に認められ、1500mg/kg/日では鼻道に鼻粘膜の変化 (呼吸上皮の過形成又は炎症細胞浸潤並びに嗅上皮の呼吸上皮化生等) を伴う炎症性滲出液及び肝臓における類洞拡張の発現率の増加 (雌) が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

- ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験並びにラットにおける周産期及び出生後の発生に関する試験が実施されている。なお、胚・胎児発生に関する試験は RPV を用いて、その他の試験は本薬を用いてそれぞれ実施されている。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄ラット受胎能に関する試験 (TMC278-NC124 試験)

- 雄性ラットにおいて、本薬 0 (溶媒)、100、400 及び 1600mg/kg/日 QD にて交配 10 週間前から交配期間後 3~4 週後まで反復経口投与した結果、100mg/kg/日以上で肝臓及び甲状腺の重量に増加が認められたが、受胎能への影響は認められなかったことから、雄の受胎能に関する NOAEL は 1600mg/kg/日以上と判断されている。

② 雌ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験 (TMC278-NC125 試験)

- 雌性ラットにおいて、本薬 0 (溶媒)、40、120 及び 400mg/kg/日 QD にて交配 2 週間前から妊娠 7 日まで反復経口投与した結果、雌受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかったことから、雌の受胎能及び初期胚発生に関する NOAEL は 400mg/kg/日以上と判断されている。

2) 胚及び胎児発生に関する試験

① ラット胚・胎児に関する試験 (TMC278-NC105 試験)

- ・ 妊娠ラットにおいて、RPV 0 (溶媒)、40、120 及び 400mg/kg/日 QD にて妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した結果、120mg/kg/日以上で母動物の摂餌量減少、体重増加抑制及び甲状腺重量増加が認められた。胎児では 120mg/kg/日以上で腎盂拡張の増加が認められ、400mg/kg/日の 2 例に外表検査でそれぞれ異なる種類の奇形が認められたが、散発的で性状も異なること等から本薬投与との関連性はないと判断されている。以上より、母動物及び胚・胎児に対する NOAEL は 40mg/kg/日と判断されている。

② ウサギ胚・胎児に関する試験 (TMC278-NC130 試験)

- ・ 妊娠ウサギにおいて、RPV 0 (溶媒)、5、10 及び 20mg/kg/日 QD にて妊娠 6 日から 19 日まで反復経口投与した結果、母動物には影響は認められず、胎児には 20mg/kg/日で大動脈を起始部とする左鎖骨下動脈の分枝及び頭頂間骨低形成の出現頻度のわずかな増加が認められたが、大動脈弓及び肺動脈幹とそれぞれの分枝は胎児において可塑性が高く、ウサギでは変異しやすいこと並びに頭頂間骨低形成については用量相関性が認められなかったことから、本薬の催奇形性を示唆する所見ではないと判断されている。以上より、母動物に対する NOAEL は 20mg/kg/日以上、胎児に対する NOAEL は 10mg/kg/日と判断されている。なお、予備試験¹⁵⁾では 60mg/kg/日以上で生存胎児数の減少及び着床後死亡が、75mg/kg/日以上で全胚吸収が認められている。

3) 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

① ラット周産期及び出生後の発生に関する試験の用量設定試験 (新生児への直接投与を含む) (TMC278-NC168 試験)

- ・ 妊娠ラットにおいて、本薬 0 (溶媒)、40、120 及び 400mg/kg/日 QD にて妊娠 6 日から授乳 7 日まで反復経口投与し、また各群の一部の新生児に授乳 12～25 日の間、母動物と同じ投与量で強制経口投与も実施されたが、母動物に影響は認められず、新生児は 400mg/kg 投与群の 2/16 例が活動性低下等により屠殺された。母動物に対する NOAEL は 400mg/kg/日、新生児に対する NOAEL は 120mg/kg/日と判断されている。

② ラット周産期及び出生後の発生に関する試験 (TMC278-NC131 試験)

- ・ 妊娠ラットにおいて、本薬 0 (溶媒)、40、120 及び 400mg/kg/日 QD にて妊娠 6 日から授乳 20 日まで反復経口投与した結果、母動物及び出生児への影響は認められず、母動物及び F1 世代に対する NOAEL は 400mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

- ・ ウシ角膜混濁度及び透過性測定試験 (BCOP 試験) (TMC278-NC202 試験) により本薬 (20% 生理食塩水懸濁液) の眼刺激性が評価され、角膜混濁度の増加が認められたが透過性への影響は認められず、本薬は中等度の眼刺激性物質に分類されている。
- ・ BALB/C マウス 3T3 線維芽細胞試験 (TMC278-NC188 試験) により本薬 (0.001～2.16mg/L) の光毒性が評価され、本薬の光毒性は陰性と判断されている。
- ・ ウサギにおける皮膚刺激性試験 (TMC278-NC159 試験) 及びマウス局所リンパ節試験

¹⁵⁾ TMC278-NC128 試験及び TMC278-NC129 試験

(TMC278-NC199 試験) が実施され、本薬の皮膚刺激性及び皮膚感作性はないと判断されている。

(7) その他の毒性試験

1) 毒性発現の機序に関する試験

- ・ ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験で認められた副腎皮質ホルモンの生合成に対する影響及び下垂体－副腎皮質系の機能に対する影響に関して、作用機序を検討するための試験としてイヌ単回投与試験並びに *in vitro* 試験が実施された。
- ① イヌに RPV 0、20 及び 80mg/kg を単回経口投与した結果、血漿コルチゾール、アルドステロン及び ACTH 並びに CRF 刺激による血漿コルチゾール濃度に本薬投与の影響は認められなかった (TMC278-EXP5627 試験)。
- ② モルモット副腎初代培養細胞への ACTH 刺激によるコルチゾール生合成の阻害を検討するために、本薬の濃度 1nM～10μM の範囲で試験が実施された (TMC278-EXP5653 試験)。最初の試験では本薬のコルチゾール生合成の阻害に関する IC₅₀ が 6μM であったが、2 回目の試験では阻害作用は認められなかった。
- ③ イヌ副腎皮質の粗細胞分画でのコルチゾール生合成に対する RPV の影響が本薬 0.03～75μM の濃度で検討された (TMC278-FK4790 試験)。本薬は濃度 75μM でプレグネノロンの代謝を 39%阻害し、プロゲステロン及び 17α-ヒドロキシプロゲステロン濃度の増加並びに 11-デオキシコルチコステロン、11-デオキシコルチゾール及びコルチコステロンの減少が認められた。

2) 不純物の毒性試験

- ・ 原薬の規格値が 0.15%以上に設定されている 3 種類の不純物 類縁物質B*、類縁物質C* 及び類縁物質A*の安全性について、考察されている。類縁物質B*及び類縁物質C*の安全性を検討するために、規格値を上回る濃度で類縁物質B*及び類縁物質C*が添加された原薬を用いた遺伝毒性試験 [Ames 試験 (TMC278-NC309 試験及び TMC278-NC308 試験) 及びマウスリンフォーマ TK 試験 (TMC278-NC311 試験及び TMC278-NC312 試験)] 並びにラット 1 カ月間経口投与毒性試験 (TMC278-NC314 試験) が実施され、遺伝毒性は陰性であったこと及びラット試験では影響が認められなかったことから、これらの不純物の安全性が確認されたと判断されている。類縁物質A*については、本薬の ■ 異性体であり本薬と構造が類似していること及び非臨床試験の主な試験に用いられたすべての原薬に 0.61%以上の濃度で含まれており、非臨床試験で用いられた最低用量 5mg/kg/日と臨床用量 25mg/日の差を考慮すると、臨床の本薬 1 日投与量に含有される類縁物質A*が 7.44%以下であればヒトへのリスクは示唆されないと判断されており、製剤の類縁物質A*の規格値を考慮すると本剤の臨床使用におけるリスクはないものと考えられている。
- ・ 不純物 類縁物質D* は化学構造から遺伝毒性の懸念があったため、類縁物質D* の塩酸塩である類縁物質E*を被験物質とした Ames 試験 (TMC278-NC179 試験、TMC278-NC165 試験及び TMC278-1646_0016315 試験) 並びにヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (TMC278-NC184 試験) が実施され、いずれも陽性であった。本薬 1 日量 25mg に含有される類縁物質D*の実際の量 (■ ppm) は、投与期間が QD 12 カ月を超える場合の毒性学的閾

値 (TTC)¹⁶⁾ に基づく最大許容量 (本薬の 1 日量 25mg あたり 60ppm) より低いことから、類縁物質D*によるヒトでの遺伝毒性のリスクは示唆されないと判断されている。なお、その他に類縁物質D*と化学構造が類似しており[REDACTED]基を有する不純物類縁物質F*及び類縁物質G*についても Ames 試験 (TMC278-1646_0015298 試験及び TMC278-1646_0015299 試験) が実施されたが、いずれも遺伝毒性は陰性と判断されている。

- ・ 機構は、ラット及び幼若サル反復投与毒性試験において認められた甲状腺への影響について、その作用機序及びヒトへの外挿性を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、以下のように説明した。

ラットの甲状腺への影響は、甲状腺重量の増加、濾胞上皮の肥大及び血清 T₄ の低下を特徴とし、長期投与では血清 TSH の増加及び T₃ への影響が認められた。甲状腺に対する影響が認められた要因として、肝臓における UDP-GT が誘導されることにより T₄ のクリアランスが亢進することが知られており¹⁷⁾、ラット肝ミクロソームを用いた肝酵素活性の検討の結果、本薬の経口投与により、CYP4A、CYP3A 及び UDP-GT の活性が誘導されている (「(ii) 薬物動態に関する資料、(3) 代謝」の項参照) こと、甲状腺肥大又は腫瘍については、T₄ の代謝回転の亢進がフィードバック制御に影響を及ぼし、視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) の分泌が増加し、下垂体前葉からの TSH 分泌が増加することにより、甲状腺への持続的な刺激が生じ、甲状腺肥大又は過形成が誘発されること、本薬の甲状腺組織に対する高い親和性は示唆されていないことを踏まえると、本薬投与により認められた甲状腺への影響は、肝酵素誘導に起因した影響と考えられる。また、ラットで認められた甲状腺への影響は、ラットとヒトでは、甲状腺ホルモンの血漿中半減期と輸送タンパク質への結合に差異があり、ラットの血漿中 T₄ の半減期 (12～24 時間) は、ヒト (5～9 日) と比べて著しく短いこと、ヒトの T₄ はアルブミン、プレアルブミン及び T₄ 結合グロブリン (TBG) と結合し、TBG との結合親和性はプレアルブミンよりも 1000 倍以上高く¹⁸⁾、ヒト以外の霊長類もヒトと同様に TBG との結合親和性が高い¹⁹⁾、ラットでは TBG が欠損している¹⁸⁾、¹⁹⁾ ことから、ラット特異的な変化であると考えられる。

また、未成熟の雌性カニクイザルを用いた 8 週間反復経口投与毒性試験 (TMC278-NC248 試験) では、肝臓重量及び肝臓の病理組織学的検査に影響は認められず、また甲状腺の肉眼的検査においても影響は認められておらず、甲状腺で認められた軽微な濾胞細胞肥大は、試験開始時点で若齢であったことに関連していると考えられる。対照群と比較して本薬投与群で高い頻度で認められており、本薬による影響を否定することはできないが、第 II b 相臨床試験 (C204 試験) において、甲状腺パラメータをモニタリングし、甲状腺機能を評価した結果、TMC278 の 150mg を QD、96 週間投与しても血漿

¹⁶⁾ Committee for medicinal product for human use (CHMP), *Guideline on the limits of genotoxic impurities*, CPMP/SWP/5199/ 02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006, 28 June 2006

¹⁷⁾ Liu J et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 273(2): 977-985, 1995, Capen CC, *Toxicol Pathol*, 25(1), 39-48, 1997, Klaassen CD et al, *Toxicol Pathol*, 29(1): 34-40, 2001, Klaassen CD 編, 仮家公夫ら総監訳, キヤサレット&ドール トキシコロジー 第 6 版, サイエントリスト社, 827-839, 2004, 日本トキシコロジー学会教育委員会 編, [新版]トキシコロジー, 朝倉書店, 309-312, 2009

¹⁸⁾ Capen CC. *Thyroid and Parathyroid Toxicology, Mechanisms of Toxicity: thyroid follicular cells*. Endocrine and Hormonal Toxicology. New York: John Wiley & Sons; 1999. p. 42-47.

¹⁹⁾ ASSESSMENT OF THYROID FOLLICULAR CELL TUMORS, EPA/630/R-97/002 (1998).

T₄の減少は認められなかったことから、臨床使用において甲状腺への影響が発現する可能性は低いと考える。

機構は、非臨床試験で認められた甲状腺への影響について、臨床試験（C204 試験）では甲状腺への影響が認められていないことも踏まえると、現時点では、臨床使用における甲状腺への影響のリスクは低いと判断するが、甲状腺への影響については、製造販売後の調査で引き続き検討することが必要と考える。

- ・ 機構は、マウス及びラットにおけるがん原性試験で認められた肝臓の腫瘍の発現率の増加について、作用機序及び臨床での発現リスクに関して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、以下のように説明した。

ラットを用いたがん原性試験において、肝細胞腺腫の発現が認められたが、明確な用量相関性は認められず、対照群との間に統計学的有意差は認められなかったこと、当該腫瘍の発生率は本薬投与群の雌で試験施設における対照群の背景データの範囲（1990～2000年：0.0～4.6%）を越えたが、雄では背景データの範囲内であった（1990～2000年：0.0～5.0%）こと、ラット1カ月及び6カ月間反復投与毒性試験において、本薬による酵素誘導と関連すると考えられる肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大が認められたことから、雌ラットにおける肝細胞腺腫の発現は、肝の酵素誘導と関連していると考えられる。一方で、CYP4A 及び CYP3A の誘導は、ラット肝臓における発がん作用と関連しているが、ヒトでは肝酵素誘導と発がん性の関連性はないとされている²⁰⁾ こと、ペルオキシゾーム増殖薬は、ラット及びマウスの CYP4A を誘導することが知られており、本薬のマウス3カ月間反復投与毒性試験においても電子顕微鏡検査で肝臓にペルオキシゾームの増殖が確認されたこと、また CYP4A 誘導剤は、げっ歯類の肝臓で DNA の複製を刺激することが示されているが、ヒトの肝細胞ではこの作用は認められていない²¹⁾ ことから、この肝腫瘍誘導の機序は、げっ歯類に特異的であり、ヒトへの外挿性はないと考えられている²²⁾。したがって、本薬のマウス及びラットのがん原性試験で認められた肝細胞腺腫は、ヒトへの外挿性はないと考える。

機構は、事前評価依頼者の説明を了承した。

- ・ 機構は、ラット2年間がん原性試験で認められた肺胞上皮過形成について、ヒトへの外挿性を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、以下のように説明した。

雌ラットにおいて増加が認められた肺胞マクロファージ及び関連する肺胞上皮過形成については、① これらの所見は、ラットにおける自然発生的病変の発現率が軽微に増加したものであり、ラットの加齢によっても影響を受け、自然発生的な所見は通常加齢とともに増加することが知られている²³⁾ こと、② マウスがん原性試験において、本薬投与に

²⁰⁾ Parkinson A, *Toxicol Pathol*, 24(1): 48-57, 1996, Holsapple MP et al, *Toxicol Sci*, 89(1): 51-56, 2006

²¹⁾ Lake BG, *Xenobiotica*, 39(8): 582-596, 2009

²²⁾ Parkinson A, *Toxicol Pathol*, 24(1): 48-57, 1996, Ashby J et al, *Hum Exp Toxicol*, 13(Suppl 2): S1-117, 1994

²³⁾ Pathobiology of the aging rat. Washington, D.C.: International Life Sciences Institute. 143-160.

関連した肺の所見は、非常に高い暴露量(雌マウスに 160mg/kg/日投与時 28 週の AUC_{0-24h}: 766µg·h/mL)においても認められなかったことから、毒性学的な意義は低いと考える。

これらの変化が雌ラットだけで観察された要因として、これらの所見の雌ラットにおける無影響量 (No Effect Level : NOEL) である 40mg/kg/日における AUC_{0-24h} は 14µg·h/mL (試験 39 週) であり、最小作用量 (Lowest Observed Effect Level : LOEL) である 200mg/kg/日における AUC_{0-24h} は 41µg·h/mL (試験 39 週) であったが、雄ラットにおいては、がん原性試験に用いられた最高用量 (1500mg/kg/日) でも AUC_{0-24h} は 18µg·h/mL (試験 39 週) であり、雌ラットにおける LOEL より低く、雌ラットの NOEL と同程度であったことから、雄ラットと比較して、雌ラットの暴露量が高かったことが考えられた。ラットでこれらの肺の変化が認められなかった NOEL における AUC_{0-24h} (雄: 18µg·h/mL、雌: 14µg·h/mL) は、本薬の臨床推奨用量である 25mg をヒトに投与した時の AUC_{0-24h} (2.4µg·h/mL) の 6 倍及び 7.5 倍に相当したこと、がん原性試験において肺胞上皮過形成の増加・増悪が認められなかった用量 (200mg/kg/日) における AUC_{0-24h} (41µg·h/mL) は、臨床用量における AUC_{0-24h} (2.4µg·h/mL) の 17 倍に相当した。以上を踏まえると、これらの肺関連の所見は投与期間が延長したことによるものではなく、加齢に伴って発現したものと考えられ、本薬投与により増悪した可能性が考えられるが、ヒトにおける臨床用量での暴露量とは十分な安全域があることから、ヒトで発現するリスクは高くないものと推察する。

なお、肺胞上皮過形成は、刺激物を吸入又は経気管的投与されたラットにおいて、しばしば炎症を伴って認められることが報告²⁴⁾ されており、強制経口投与試験においては一般に粘性が高くなる高濃度の被験液投与時に誤嚥が生じやすくなり、誤嚥によって二次的に肺病変が認められることが知られている²⁵⁾。本薬のがん原性試験で使用した被験液は粘性を有する懸濁液であり、高用量群で pH が低かった (1500mg/kg 投与群では pH 2) ことも考慮すると、特に高濃度の 1500mg/kg/投与群では誤嚥が生じやすかったことが考えられ、肺胞上皮過形成は、二次的な変化として偶発的に発現した可能性も否定できないと考える。

機構は、本薬投与時に認められた肺胞上皮過形成について、十分な安全域があるという事前評価依頼者の見解は受け入れ難いものの、ラットにおける加齢性変化であると考えられること及び製剤は錠剤であり、投与時に誤嚥が生じる可能性は低いと考えられることから、本薬の臨床使用における肺胞上皮過形成のリスクは低いものと判断した。

- ・ 機構は、反復投与毒性試験で認められた性ホルモンへの影響のヒトへの外挿性について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、以下のように説明した。

副腎ステロイド合成に関与する主要な酵素として、CYP21 と CYP17 が存在し、CYP21 は、プロゲステロン及び 17α-ヒドロキシプロゲステロンの 11-デオキシコルチコステロン及び 11-デオキシコルチゾール (それぞれコルチコステロン及びコルチゾールの直接的な前駆物質) への変換をそれぞれ触媒しており、この経路が阻害されることにより、下流の

²⁴⁾ Mohr U 編, 高橋道人監訳, げっ歯類腫瘍の国際分類 [I] ラット-I, ソフトサイエンス社, 27-28, 1994

²⁵⁾ 前川昭彦, 林裕造責任編集, 毒性試験講座 5 毒性病理学, 地人書館, 245-252, 1991

コルチゾール及びコルチコステロン等のホルモン産生が減少し、CYP21 の基質となるプロゲステロン及び17 α -ヒドロキシプロゲステロンが増加する可能性があり、本薬の非臨床試験成績から、コルチゾール及びコルチコステロンの減少、プロゲステロン及び17 α -ヒドロキシプロゲステロンの増加が認められたことから、本薬によるCYP21 の阻害作用が示唆された。また、CYP21 の阻害により、副腎にアンドロゲン産生経路を有する動物では、プロゲステロン及び17 α -ヒドロキシプロゲステロンが蓄積し、アンドロゲン産生亢進が起る可能性があるが、サルを用いて検討した結果、プロゲステロン及び17 α -ヒドロキシプロゲステロンの増加が認められたものの、テストステロンの前駆体であるアンドロステンジオン及びデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）の血清中濃度は低下したことから、アンドロゲン産生亢進は示唆されなかった。一方、第Ⅲ相試験（C209 試験及びC215 試験）では、各種ホルモン及びその前駆体²⁶⁾ の測定を行った結果、いずれの検査値ともベースラインからの変動はわずかであり臨床的に重要な所見は認められず、アンドロゲン産生亢進は示唆されてなかったことから、ヒトにおける本剤の副腎への影響のリスクは低いと考える。

機構は、事前評価依頼者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

- ・ 本項では、本剤の投与量はすべてリルピビリン（RPV、本薬の遊離塩基）換算で示す。なお、ヒト生体試料を用いた試験については、非臨床薬物動態試験において記述した。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示されている。

（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料

- ・ 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 26 試験 [thorough QT（TQT）試験 2 試験を含む]、HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅱa 相試験 2 試験、第Ⅱb 相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 2 試験が、生物薬剤学的試験として、バイオアベイラビリティ（BA）試験 4 試験（食事の影響試験を 1 試験含む）が実施され、これらの試験成績が提出された。

（1）生物学的同等性及び食事の影響

- ・ 開発初期には本薬の内用液剤を用いていたものの、その後、投与の容易さを考慮し、硬ゼラチンカプセル剤（カプセル剤）及び²⁷⁾法による本薬の錠剤（第Ⅱb 相錠²⁷⁾）が開発され、さらに第Ⅲ相試験のため、形状を第Ⅱb 相錠のカプセル形から円形両凸に変更した錠剤（第Ⅲ相錠）が開発された。
- ・ R278474-C102 試験において、内用液剤（25mg/mL、4mL）、カプセル剤（50mg カプセル、2 カプセル）、第Ⅱb 相錠（100mg 錠、1 錠）を食後に単回投与したとき、内用液剤に対するカプセル剤の血漿中未変化体の最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与から最終測定時までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）の最小二乗平均値の比とその 90%信頼区間はそれぞれ

²⁶⁾ コルチゾール、17-OH プロゲステロン、アルドステロン、アンドロステンジオン、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）、プロゲステロン、テストステロン及び黄体形成ホルモン

²⁷⁾ 湿式造粒法による本薬の錠剤は、第Ⅱb 相試験（C204 試験）で用いられた。

1.03 [0.94, 1.14] 及び 0.89 [0.82, 0.98] であり、いずれも 90%信頼区間は生物学的同等性基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。また、内用液剤に対する第Ⅱb 相錠の血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の最小二乗平均値の比とその 90%信頼区間は 0.84 [0.74, 0.95] 及び 0.83 [0.73, 0.95] であり、生物学的同等性基準の範囲を逸脱したが、両製剤間に最高血漿中濃度到達時間 ($t_{\max}$) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) で差は認められず、逸脱の範囲も大きくはなかったことから、臨床的に問題となるものではないと考えられている。さらに、本試験では、カプセル剤及び第Ⅱb 相錠における食事の影響についても検討されており、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は、カプセル剤でそれぞれ 1.6 倍及び 1.5 倍、第Ⅱb 相錠でそれぞれ 1.7 倍、1.5 倍に上昇した。

- ・ TMC278-C117 試験では、第Ⅱb 相錠と第Ⅲ相錠の相対 BA について、100mg 用量群 [第Ⅲ相錠 (25mg 錠、4 錠) と第Ⅱb 相錠 (100mg 錠、1 錠)] 及び 150mg 用量群 [第Ⅲ相錠 (150mg 錠、1 錠) と第Ⅱb 相錠 (50mg 錠、3 錠)] を食後投与したとき、第Ⅱb 相錠に対する第Ⅲ相錠の血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の最小二乗平均値の比とその 90%信頼区間は 100mg 用量群でそれぞれ 0.85 [0.72, 1.02] 及び 0.99 [0.80, 1.22]、150mg 用量群でそれぞれ 0.96 [0.86, 1.08] 及び 0.98 [0.88, 1.10] であり、100mg 用量群の $C_{\max}$ の 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲を逸脱したが、150mg 用量群では生物学的同等性基準の範囲内であり、100mg 用量群での逸脱も大きくなかったことから、両製剤間に問題となるような差はないと考えられている。

(2) 健康成人における検討

- ・ 健康成人を対象として本剤 12.5~300mg を単回投与した第Ⅰ相試験 (R278474-CDE-101 試験及び R278474-CDE-103 試験) において、投与 4 時間後に $C_{\max}$ に到達し、その暴露量は 12.5~200mg の範囲では用量比例性を示したものの、200~300mg では用量比例性から予測されるほどの増加は認められなかった。また、健康成人を対象とした本剤 (内用液剤) 25、75 及び 150mg を 1 日 1 回 (QD) 14 日間反復投与した第Ⅰ相試験 (R278474-CDE-102 試験) において、投与 14 日後の $C_{\max}$ 及び投与後 24 時間までの AUC_{0-24h} は、初回投与時と比較してそれぞれ 2.1~2.4 倍及び 2.6~3.1 倍高値を示した。投与 14 日後の暴露量は、25、75 及び 150mg で $C_{\max}$ がそれぞれ 222、664 及び 1069ng/mL、 AUC_{0-24h} がそれぞれ 3626、11215 及び 17703ng·h/mL であり、25mg と 75mg の間では用量比例性を示したが、75mg と 150mg の間では用量比を下回った。

(3) 患者における検討

- ・ HIV-1 感染患者を対象として本剤 25、75 及び 150mg QD を 144 週間まで投与した第Ⅱb 相試験 (C204 試験) において、投与 4 週後の $C_{\max}$ はそれぞれ 171.8、426.2 及び 701.3ng/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 2808、6005 及び 9925ng·h/mL であり、48 週後の $C_{\max}$ はそれぞれ 209.1、438.3 及び 852.5ng/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 3407、6460 及び 12580ng·h/mL であり、用量の増加に伴い増加したが、増加の程度は用量比を下回っていた。
- ・ 第Ⅲ相試験 (C209 試験及び C215 試験) の 736 例 5945 点の血漿中濃度データを用いた母集

団薬物動態（PPK）解析²⁸⁾において、本剤の薬物動態に及ぼす内因性要因（年齢、性別、人種、体重、推定糸球体ろ過率及びB型又はC型肝炎ウイルスの同時感染状態）の影響を検討した結果、男性に比べ女性、非アジア人に比べてアジア人において暴露量が高くなる傾向が認められた。しかしながら、体重で補正した見かけの経口クリアランスに対する性別及び人種の影響は低下したことから、要因の1つとして女性及びアジア人の体重が軽いことが挙げられている。

(4) 肝機能の影響

- 軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害者を対象に、本剤 25mg QD を 11 日間投与した際の薬物動態が検討され（TMC278-C130 試験）、11 日間反復投与後の AUC_{0-24h} は健康成人と比較して軽度肝機能障害者では 47%、中等度肝機能障害者では 5%高値を示した。事前評価依頼者は、軽度肝機能障害者と中等度肝機能障害者とで健康成人との AUC_{0-24h} の差異について異なる傾向が認められた理由は明らかとなっておらず、肝機能障害により本剤の AUC_{0-24h} は上昇する可能性は否定できないものの、軽度肝機能障害者での平均 C_{max} は健康成人と比較して 27%の上昇であり、安全性の観点から許容できる範囲²⁹⁾ を超える可能性は低いと推測されることから、軽度及び中等度の肝機能障害患者では本剤の用量を調節する必要はないと説明した。

(5) 薬物相互作用試験

- 本剤を他の薬剤と併用投与した場合の影響を検討するための薬物相互作用試験が 17 試験実施され、主な結果は下表のとおりであった。

表 本剤の薬物動態に併用薬が与える影響

併用薬（用量・用量）	本剤の用法・用量	例数	併用薬投与時と非投与時の本剤の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
			C _{max}	AUC	C _{min}
TDF（300mg QD）	150mg QD	16	0.96 [0.81, 1.13]	1.01 [0.87, 1.18]	0.99 [0.83, 1.16]
ddI（400mg QD）	150mg QD	21	1.00 [0.90, 1.10]	1.00 [0.95, 1.06]	1.00 [0.92, 1.09]
LPV/rtv（400/100mg BID）	150mg QD	15	1.29 [1.18, 1.40]	1.52 [1.36, 1.70]	1.74 [1.46, 2.08]
DRV/rtv（800/100mg QD）	150mg QD	14	1.79 [1.56, 2.06]	2.30 [1.98, 2.67]	2.78 [2.39, 3.24]
リファンピシン（600mg QD）	150mg QD	16	0.31 [0.27, 0.36]	0.20 [0.18, 0.23]	0.11 [0.10, 0.13]
リファブチン（300mg QD）	150mg QD	16	0.65 [0.58, 0.74]	0.54 [0.50, 0.58]	0.51 [0.48, 0.54]
ケトコナゾール（400mg QD）	150mg QD	15	1.30 [1.13, 1.48]	1.49 [1.31, 1.70]	1.76 [1.57, 1.97]
シルデナフィル（50mg 単回）	75mg QD	16	0.92 [0.85, 0.99]	0.98 [0.92, 1.05]	1.04 [0.98, 1.09]
アトルバスタチン（40mg QD）	150mg QD	16	0.91 [0.79, 1.06]	0.90 [0.81, 0.99]	0.90 [0.84, 0.96]
オメプラゾール（20mg QD）	150mg QD	16	0.60 [0.48, 0.73]	0.60 [0.51, 0.71]	0.67 [0.58, 0.78]
ファモチジン（40mg 単回） 本剤投与 2 時間前 4 時間後 12 時間後	150mg 単回	23	0.15 [0.12, 0.19]	0.24 [0.20, 0.28]	—
		24	1.21 [1.06, 1.39]	1.13 [1.01, 1.27]	—
		24	0.99 [0.84, 1.16]	0.91 [0.78, 1.07]	—
パラセタモール（500mg 単回）	150mg QD	16	1.09 [1.01, 1.18]	1.16 [1.10, 1.22]	1.26 [1.16, 1.38]
クロルゾキサゾン（500mg 単回）	150mg QD	16	1.17 [1.08, 1.27]	1.25 [1.16, 1.35]	1.18 [1.09, 1.28]

TDF：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ddI：ジダノシン、LPV/rtv：ロピナビル/リトナビル、DRV/rtv：ダルナビル/リトナビル

²⁸⁾ NONMEM VI level 2.0 を用いた。

²⁹⁾ C131 試験及び C152 試験のデータを用いて 60 例/試験のデータを 1000 試験分発生させ、本剤の C_{max} と QTcF に及ぼす影響の関係を C152 試験での本剤 25mg QD 反復経口投与時の平均 C_{max} (238ng/mL) の 3 倍の濃度までシミュレーションして算出された、80%の割合で QTcF の平均変化量の 90%信頼区間の上限が 10ms 以下となる暴露量の範囲（健康成人の暴露量の 1.85 倍）

表 併用薬の薬物動態へ本剤が与える影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の 用法・用量	例 数	併用薬投与時と非投与時の併用薬の 薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
			C _{max}	AUC	C _{min}
TDF (300mg QD)	150mg QD	16	1.19 [1.06, 1.34]	1.23 [1.16, 1.31]	1.24 [1.10, 1.38]
ddI (400mg QD)	150mg QD	13	0.96 [0.80, 1.14]	1.12 [0.99, 1.27]	—
LPV (400mg BID)	150mg QD	15	0.96 [0.88, 1.05]	0.99 [0.89, 1.10]	0.89 [0.73, 1.08]
rtv (100mg BID)	150mg QD	15	0.89 [0.73, 1.08]	0.96 [0.84, 1.11]	1.07 [0.89, 1.28]
DRV (800mg QD)	150mg QD	15	0.90 [0.81, 1.00]	0.89 [0.81, 0.99]	0.89 [0.68, 1.16]
rtv (100mg QD)	150mg QD	15	0.83 [0.72, 0.95]	0.85 [0.78, 0.91]	0.78 [0.68, 0.90]
リファンピシン (600mg QD)	150mg QD	16	1.02 [0.93, 1.12]	0.99 [0.92, 1.07]	—
25-desacetyl rifampin		16	1.00 [0.87, 1.15]	0.91 [0.77, 1.07]	—
リファブチン (300mg QD)	150mg QD	17	1.03 [0.93, 1.14]	1.03 [0.97, 1.09]	1.01 [0.94, 1.09]
25-O-desacetyl-rifabutin		17	1.07 [0.98, 1.17]	1.07 [1.02, 1.11]	1.12 [1.03, 1.22]
ケトコナゾール (400mg QD)	150mg QD	14	0.85 [0.80, 0.90]	0.76 [0.70, 0.82]	0.34 [0.25, 0.46]
シルデナフィル (50mg 単回)	75mg QD	16	0.93 [0.80, 1.08]	0.97 [0.87, 1.08]	—
N-desmethyl sildenafil		16	0.90 [0.80, 1.02]	0.92 [0.85, 0.99]	—
アトルバスタチン (40mg QD)	150mg QD	16	1.35 [1.08, 1.68]	1.04 [0.97, 1.12]	0.85 [0.69, 1.03]
Atorvastatin lactone		16	0.93 [0.84, 1.03]	0.82 [0.77, 0.88]	0.74 [0.63, 0.86]
2-hydroxy-atorvastatin		16	1.58 [1.33, 1.87]	1.39 [1.29, 1.50]	1.32 [1.10, 1.58]
4-hydroxy-atorvastatin		16	1.28 [1.15, 1.43]	1.23 [1.13, 1.33]	—
Total HMG CoA reductase activity		16	1.39 [1.14, 1.70]	1.21 [1.12, 1.30]	1.13 [0.92, 1.39]
エチニルエストラジオール (35µg QD)	150mg QD	15	1.12 [1.01, 1.24]	0.99 [0.93, 1.06]	0.83 [0.75, 0.91]
ノルエチンドロン (1mg QD)	150mg QD	15	0.67 [0.60, 0.74]	0.59 [0.56, 0.61]	0.54 [0.49, 0.59]
エチニルエストラジオール (35µg QD)	25mg QD	17	1.17 [1.06, 1.30]	1.14 [1.10, 1.19]	1.09 [1.03, 1.16]
ノルエチンドロン (1mg QD)	25mg QD	17	0.94 [0.83, 1.06]	0.89 [0.84, 0.94]	0.99 [0.90, 1.08]
オメプラゾール (20mg QD)	150mg QD	15	0.86 [0.68, 1.09]	0.86 [0.76, 0.97]	—
5-hydroxy-omeprazole		15	1.07 [0.91, 1.25]	1.09 [1.02, 1.16]	—
Omeprazole sulfone		15	0.85 [0.69, 1.03]	0.76 [0.65, 0.88]	—
パラセタモール (500mg 単回)	150mg QD	16	0.97 [0.86, 1.10]	0.92 [0.85, 0.99]	—
Paracetamol glucuronide		16	0.96 [0.90, 1.03]	1.01 [0.95, 1.07]	—
Paracetamol sulfate		16	1.00 [0.94, 1.07]	0.95 [0.88, 1.02]	—
クロルゾキサゾン (500mg 単回)	150mg QD	16	0.98 [0.85, 1.13]	1.03 [0.95, 1.13]	—
6-hydroxy-chlorzoxazone		16	0.97 [0.90, 1.05]	0.97 [0.87, 1.07]	—

(6) 心室再分極に及ぼす影響

- モキシフロキサシンを対照に本剤 75 及び 300mg を QD で 11 日間反復投与し、TQT 試験 [TMC278-TiDP6-C131 試験 (C131 試験)] が実施された。投与 11 日目において、QTcF のベースライン (-1 日目) からの変化量のプラセボとの差の平均値とその 90%信頼区間は、75mg 投与群で投与 16 時間後に 10.7ms [6.1, 15.3]、300mg 群で投与 4.5 時間後に 23.3ms [18.1, 28.4] であり、「The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs」(ICH E14 ガイドライン) の基準である 10ms を 90%信頼区間の上限値が超えていたことから、本剤 75mg 及び 300mg 投与では QTc 間隔の延長作用を有すると判断され、また、用量依存的に延長することも示された。
- モキシフロキサシンを対照に本剤 25mg を QD で 11 日間反復投与し、TQT 試験 [TMC278-TiDP6-C152 試験 (C152 試験)] が追加で実施された。本剤投与 11 日目において、QTcF のベースライン (-1 日目) からの変化量のプラセボとの差の平均値とその 90%信頼区間は、投与 12 時間後に 2.0ms [-1.0, 5.0] であり、90%信頼区間の上限値は ICH E14 ガイドラインの基準である 10ms を超えなかったことから、本剤 25mg 投与では QT 間隔の延長作用はないと判断された。また、本剤 75 及び 300mg を投与した場合、QTcF のベースラインからの変化量は男性よりも女性の方が大きかったが、本剤 25mg 投与時では、QTc 間隔の変化に性差は認められなかった。

- 機構は、アジア人では他の人種と比較して本剤投与時の暴露量が高値を示しているが、CYP3A阻害作用を有するプロテアーゼ阻害剤（PI）と本剤を併用した場合、本剤の血漿中濃度が上昇することが考えられることから、CYP3A阻害作用を有する薬剤と本剤を併用する場合には用量を調節する必要はないか、事前評価依頼者に説明するよう求めた。

事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験（C215試験及びC209試験）及び第Ⅱb相試験（C204試験）の結果、本剤の暴露量と有害事象の発現率又は臨床的に意義のある臨床検査値の変動との間に明確な相関関係は認められなかったが、TQT試験（C131試験及びC152試験）成績を用いたシミュレーションから、安全性の観点から許容される範囲²⁹⁾の上限値は440ng/mLと推定されることを説明した。

また事前評価依頼者は、第Ⅱb相試験（C204試験）では、本剤75mg QD反復投与した被験者1例にQTcF間隔の延長（ベースラインからの変化、12週時：Δ61.01ms、72週時：Δ65.62ms）が認められ、当該被験者の4週時及び24週時のC_{max}はそれぞれ358ng/mL及び581ng/mLであったが、その他の被験者では、C_{max}が581ng/mLを超えてもQTcFの延長は認められなかったことを説明した。

さらに事前評価依頼者は、一般的にCYP3A活性に民族差はなく、本剤とDRV/rtvとの併用投与試験（TMC278-C112試験）において本剤のC_{max}は1.79倍に上昇しており、第Ⅲ相試験（C215試験及びC209試験）において、HIV-1感染患者に本剤25mg QD反復経口投与した時のすべてのHIV-1感染患者及びアジア人HIV-1感染患者のC_{max}はそれぞれ134ng/mL及び184ng/mLでありアジア人の方が高値を示したが、アジア人HIV-1感染患者に本剤をDRV/rtvと併用投与した時のC_{max}は約330ng/mL（184ng/mL×1.79）と考えられたことから、安全性の観点から許容される範囲²⁹⁾の上限値（440ng/mL）を超えないと考えられたことを説明した。

以上より事前評価依頼者は、アジア人HIV-1感染患者で本剤とDRV/rtvを併用したときに認められたC_{max}の上昇は、安全性の観点から許容される範囲²⁹⁾内であると考えことから、本剤とPIとの併用時に用量を調節する必要はないと考えることを説明した。

機構は、現時点で得られているデータからは、CYP3A阻害作用を有する薬剤との併用により、暴露量の増加が認められるものの、安全性の観点から許容される範囲を超えないと考えられたことから、これらの薬剤と併用する場合においても本剤の用量を調節する必要はないと考える。しかしながら、日本人における薬物動態データは、現時点では得られていないことから、承認後に引き続きデータの収集及び薬物動態について確認し、その情報を医療現場に提供する必要があると考える。

- 機構は、米国添付文書において併用禁忌とされている薬剤³⁰⁾について、国内添付文書においても併用禁忌とする必要はないか、事前評価依頼者に説明するよう求めた。

事前評価依頼者は、米国FDAでの審査において、本剤とこれらの薬剤との併用により、RPVの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性があること、本剤の効果減弱がウ

³⁰⁾ 「the anticonvulsants carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin」、「the antimycobacterials rifabutin, rifampin, rifapentine」、「proton pump inhibitors, such as esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole」、「the glucocorticoid systemic dexamethasone (more than a single dose)」及び「St John's wort (Hypericum perforatum)」

ウイルス学的治療失敗や本剤及びNNRTIに対する耐性発現につながる可能性があることから、本剤とCYP3A誘導作用を有する薬剤との併用を禁忌とするよう求められたことを説明した。このことを踏まえ事前評価依頼者は、これらの薬剤について、本邦においても米国と同様に併用禁忌とする必要があると考え、米国添付文書において併用禁忌とされている薬剤のうち、国内未発売の薬剤（oxcarbazepine、rifapentine、pantoprazole）を除き、リファブチン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、デキサメタゾン全身投与（単回投与を除く）、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、プロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール）を併用禁忌とすることを説明した。

機構は、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

- ・ HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅱa 相試験 2 試験 [R278474-C201 試験（C201 試験）及び R278474-C202 試験（C202 試験）]、第Ⅱb 相臨床試験 1 試験 [TMC278-C204 試験（C204 試験）]、第Ⅲ相試験 2 試験 [TMC278-TiDP6-C209 試験（C209 試験）及び TMC278-TiDP6-C215 試験（C215 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 29 試験 [単回投与試験 8 試験（計 205 例）、反復投与試験 19 試験（計 509 例）、追加の第Ⅰ相試験 2 試験（計 45 例）³¹⁾] 及び HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験（TMC278-C101 試験）の資料が提出された。なお、2011 年 11 月現在、C204 試験、C209 試験及び C215 試験は、総括報告書を纏めているところである。
- ・ 第Ⅱa 相試験 2 試験、第Ⅱb 相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験の概要は、下表のとおりである。

³¹⁾ 特別な被験者集団を対象として実施された（TMC278-TiDP6-C121 試験：安定した Methadone 維持療法を受けている被験者、TMC278-TiDP6-C130 試験：肝機能障害を有する被験者）。

表 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅱa相試験、第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験の概要

試験名 (相)	試験方法	対象	本剤 ^{a)} 又は対照薬の 用法・用量 (例数)	投与 期間	有効性の 主要評価項目	結果
C201 (Ⅱa)	無作為化二重 盲検プラセボ 対照試験	抗 HIV 薬による治療 経験のない HIV-1 感 染患者 ^{b)}	①本剤 25mg QD (9) ②本剤 50mg QD (9) ③本剤 100mg QD (9) ④本剤 150mg QD (9) ⑤プラセボ QD (11)	7 日	投与 8 日後における HIV-1 RNA 量 (log ₁₀ copies/mL) のベースラ インからの変化量 (中 央値)	①-1.287 ②-1.225 ③-1.067 ④-1.172 ⑤+0.002
C202 (Ⅱa)	無作為化非盲 検非対照試験	NNRTI による治療経 験がある、及び/又は NNRTI 耐性と判断さ れた HIV-1 感染患者 ^{c)}	①本剤 25mg QD (13) ②本剤 50mg QD (12) ③本剤 150mg QD (11) いずれの群も、+少なくとも 2 つの NRTIs±ENF	7 日	投与 8 日後における HIV-1 RNA 量 (log ₁₀ copies/mL) のベースラ インからの変化量 (中 央値)	①-0.87 ②-0.95 ③-0.66
C204 (Ⅱb)	無作為化部分 盲検実薬対照 試験 + 長期 非盲検非対照 試験	抗 HIV 薬による治療 経験のない HIV-1 感 染患者 ^{b)}	①本剤 25mg QD (93) ②本剤 75mg QD (95) ③本剤 150mg QD (91) ④EFV 600mg QD (89) いずれの群も+N(t)RTIs	96 週 + 144 週	48 週の HIV1-RNA 量 <50copies/ml の患者割 合	①79.6% ②80.0% ③76.9% ④80.9%
C209 (Ⅲ)	無作為化二重 盲検実薬対照 比較試験	抗 HIV 薬による治療 経験のない HIV-1 感 染患者 ^{b)}	①本剤 25mg QD (346) ②EFV 600mg QD (344) いずれの群も+N(t)RTIs	96 週	48 週時の HIV-1 RNA 量 <50copies/ml の患者割 合	①82.9% ②82.8%
C215 (Ⅲ)	無作為化二重 盲検実薬対照 比較試験	抗 HIV 薬による治療 経験のない HIV-1 感 染患者 ^{b)}	①本剤 25mg QD (340) ②EFV 600mg QD (338) いずれの群も+N(t)RTIs	96 週	48 週時の HIV-1 RNA 量 <50copies/ml の患者割 合	①85.6% ②81.7%

ENF : enfuvirtide、QD : 1 日 1 回投与

a) 本剤は、C201 試験及び C202 試験では内用液剤が用いられ、C204 試験、C209 試験及び C215 試験では錠剤が用いられた。

b) HIV-RNA 量 5,000 copies/ml 以上

c) HIV-RNA 量 1,000 copies/ml 以上

(2) 有効性の評価について

1) 有効性について

- 事前評価依頼者は、本剤の未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C209 試験及び C215 試験) の併合解析の結果、有効性の主要評価項目 (治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合) 及びウイルス学的失敗例の結果は、下表のとおりであり、C209 試験及び C215 試験並びに併合解析の結果、主要評価項目である治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合 [TLOVR (Time to loss of virologic response) algorithm による] において、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン (-12%) を上回り、本剤群の EFV 群に対する非劣性が示されたことから、本剤の未治療 HIV-1 感染患者における本剤 25mg QD 投与の有効性は示されているものと判断した。

表 第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合及びウイルス学的失敗例 [ITT (intention to treat)、TLOVR Algorithm]

	C209 試験		C215 試験		併合解析	
	本剤群 (346 例)	EFV 群 (344 例)	本剤群 (340 例)	EFV 群 (338 例)	本剤群 (686 例)	EFV 群 (682 例)
HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合	287 (82.9)	285 (82.8)	291 (85.6)	276 (81.7)	578 (84.3)	561 (82.3)
群間差 [95%信頼区間] *	0.1 [-5.5, 5.7]		3.9 [-1.6, 9.5]		2.0 [-2.0, 6.0]	
群間差 [95%信頼区間] **	-0.4 [-5.9, 5.2]		3.5 [-1.7, 8.8]		1.6 [-2.2, 5.3]	
ウイルス学的失敗例	38 (11.0)	15 (4.4)	24 (7.1)	18 (5.3)	62 (9.0)	33 (4.8)
ウイルス学的再燃 ^{a)}	16 (4.6)	8 (2.3)	8 (2.4)	7 (2.1)	24 (3.5)	15 (2.2)
ウイルス学的再抑制 ^{b)}	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.6)	5 (0.7)
ウイルス学的非抑制 ^{c)}	22 (6.4)	7 (2.0)	16 (4.7)	11 (3.3)	38 (5.5)	18 (2.6)
ウイルス学的無反応 ^{d)}	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.3)

例数 (%)

a) 2 回連続で HIV-1 RNA 量<50copies/mL が認められ、その後 48 週までに 2 回連続で HIV-1 RNA 量≥50copies/mL が認められた患者

b) ウイルス学的再燃後に 2 回連続で HIV-1 RNA 量<50copies/mL が認められた患者

c) 48 週までに 2 回連続した HIV-1 RNA 量<50copies/mL が認められなかった患者

d) ウイルス学的非抑制かつベースラインから 12 週までに 2 回連続した $1 \log_{10}$ を超える減少が認められなかった患者

*: 二項分布に基づく正規近似に基づく。

**: 主解析、ロジスティック回帰モデルにより推定した群間差、信頼区間はデルタ法で推定した標準誤差を利用した正規近似に基づく。モデルの共変量は、ベースライン HIV-1 RNA 量は 3 試験共通の共変量とし、C215 試験では背景治療 N(6)RTIs (ABC/3TC、AZT/3TC 又は TDF/FTC) を追加、併合解析ではさらに試験 ID を追加。

また事前評価依頼者は、本剤の長期投与時の有効性について、第Ⅱb 相試験（C204 試験）の治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合は下表のとおりであり、治療開始 96 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合は、本剤群と EFV 群で同様であり、その有効性は維持されると判断した。

表 第Ⅱb 相試験（C204 試験）における 48 週時及び 96 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合（TLOVR）

	本剤 25mg 群 (93 例)	本剤 75mg 群 (95 例)	本剤 150mg 群 (91 例)	EFV 群 (89 例)
治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量 <50copies/mL の患者割合	74 (79.6)	76 (80.0)	70 (76.9)	72 (80.9)
治療開始 96 週時の HIV-1 RNA 量 <50copies/mL の患者割合	71 (76.3)	68 (71.6)	65 (71.4)	63 (70.8)

例数 (%)

- 機構は、未治療 HIV-1 RNA 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（C209 試験及び C215 試験）では、主要評価項目である治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合において、本剤は EFV に対し非劣性が示されたことから、本剤の未治療 HIV-1 感染患者に対する有効性は示されていると考える。なお機構は、現在総括報告書を取り纏めている段階である第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における有効性情報については、情報がまとまり次第、適切に医療現場に提供する必要があると考える。

2) 背景因子が有効性に与える影響について

- 事前評価依頼者は、未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における患者背景別（性別、背景治療、HIV-1 RNA 量のベースライン、CD4 陽性 T リンパ球数のベースライン及び人種）の有効性（治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合）は、下表のとおりであり、性別、背景治療及び人種については、本剤の有効性への影響は特段認められず、EFV と同様の結果であったことを説明した。また事前評価依頼者は、ベースライン時の HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性 T リンパ球数については、ベースライン時の HIV-1 RNA 量が高い患者及びベースライン時に CD4 陽性 T リン

パ球数が低い患者で本剤群の有効性が減弱する傾向が認められたことを説明した。

表 第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における患者背景別の治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合（TLOVR）

背景因子	C209 試験		C215 試験		併合解析	
	本剤群	EFV 群	本剤群	EFV 群	本剤群	EFV 群
性別						
男性	84.0 (225/268)	84.7 (233/275)	85.2 (213/250)	78.7 (192/244)	84.6 (438/518)	81.9 (425/519)
女性	79.5 (62/78)	75.4 (52/69)	86.7 (78/90)	89.4 (84/94)	83.3 (140/168)	83.4 (136/163)
背景治療						
TDF/FTC	82.9 (287/346)	82.8 (285/344)	84.3 (172/204)	81.7 (165/202)	83.5 (459/550)	82.4 (450/546)
AZT/3TC	0	0	87.1 (88/101)	80.6 (83/103)	87.1 (88/101)	80.6 (83/103)
ABC/3TC	0	0	88.6 (31/35)	84.8 (28/33)	88.6 (31/35)	84.8 (28/33)
HIV-1 RNA 量のベースライン (copies/mL)						
≤100,000	89.5 (162/181)	83.4 (136/163)	90.9 (170/187)	83.8 (140/167)	90.2 (332/368)	83.6 (276/330)
>100,000 - ≤500,000	79.4 (104/131)	82.8 (111/134)	79.7 (94/118)	82.4 (112/136)	79.5 (198/249)	82.6 (223/270)
>500,000	61.8 (21/34)	80.9 (38/47)	77.1 (27/35)	68.6 (24/35)	69.6 (48/69)	75.6 (62/82)
CD4 陽性 T リンパ球数のベースライン (cells/μL)						
<50	46.7 (7/15)	78.9 (15/19)	68.4 (13/19)	82.4 (14/17)	58.8 (20/34)	80.6 (29/36)
≥50 - <200	78.2 (86/110)	83.3 (70/84)	83.3 (70/84)	80.2 (73/91)	80.4 (156/194)	81.7 (143/175)
≥200 - <350	86.4 (133/154)	81.5 (132/162)	87.4 (139/159)	83.4 (121/145)	86.9 (272/313)	82.4 (253/307)
≥350	91.0 (61/67)	86.1 (68/79)	89.6 (69/77)	80.0 (68/85)	90.3 (130/144)	82.9 (136/164)
人種						
白人	85.0 (182/214)	84.5 (174/206)	85.9 (177/206)	81.4 (166/204)	85.5 (359/420)	82.9 (340/410)
黒人/アフリカ系アメリカ人	73.0 (65/89)	75.0 (60/80)	77.6 (59/76)	73.7 (56/76)	75.2 (124/165)	74.4 (116/156)
アジア人	93.9 (31/33)	89.6 (43/48)	95.6 (43/45)	95.9 (47/49)	94.9 (74/78)	92.8 (90/97)
その他	100 (3/3)	100 (4/4)	90.9 (10/11)	87.5 (7/8)	92.9 (13/14)	91.7 (11/12)

% (n/N)

- ・ 機構は、本剤群においてベースラインの HIV-1 RNA 量の増加及び CD4 陽性 T リンパ球数の減少に伴い、治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合が EFV 群よりも大きく低下していることについて事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析（TLOVR）において、本剤群ではベースラインの HIV-1 RNA 量が多い（>500,000copies/mL）患者及び CD4 陽性 T リンパ球数が少ない（50cells/μL 未満）患者では、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった患者割合が低下しているが、これらの患者は少数例であり、その理由は明確にはならなかったことを説明した。一方で事前評価依頼者は、EFV 群ではこのような差は認められていないが、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析の結果を基に、ロジスティック回帰分析を実施した結果、ベースラインの HIV-1 RNA 量と投与群には交互作用が認められなかったこと、ベースラインの CD4 陽性 T リンパ球数と投与群との交互作用が認められ、ベースラインの CD4 陽性 T リンパ球数が 50cells/mm³ では EFV 群よりも劣っていることが示されたが、CD4 陽性 T リンパ球数が 200cells/mm³ では両投与群間で差が認められなかったことを説明した。その上で事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性 T リンパ球数別の投与 48 週後における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった患者割合は下表のとおりであり、ベースラインの CD4 陽性 T リンパ球数と HIV-1 RNA 量との間には相関が見られ、CD4 陽性 T リンパ球数が 50cell/μL 未満の患者の 84%において、ベースラインの HIV-1 RNA 量が

100,000copies/mL を超えていたことから、添付文書の「2. 重要な基本的注意」の項において、ベースラインの HIV-1 RNA 量が多い患者 (>100,000copies/mL) では、HIV-1 RNA 量が少ない患者 ($\leq 100,000$ copies/mL) よりもウイルス学的失敗例の割合が高いことを注意喚起することを説明した。

表 第Ⅲ相試験 (C209 試験及び C215 試験) の併合解析におけるベースラインの HIV-1 RNA 量別及び CD4 陽性 T リンパ球数別の 48 週のウイルス学的効果 (TLOVR)

ベースライン HIV-1 RNA 量 (copies/mL)	ベースライン CD4 陽性 T リンパ球数 (cells/ μ L)							
	本剤群				EFV 群			
	<50	≥ 50 -<200	≥ 200 -<350	≥ 350	<50	≥ 50 -<200	≥ 200 -<350	≥ 350
合計	58.8 (20/34)	80.4 (156/194)	86.9 (272/313)	90.3 (130/144)	80.6 (29/36)	81.7 (143/175)	82.4 (253/307)	82.9 (136/164)
$\leq 100,000$	50.0 (3/6)	91.0 (71/78)	90.2 (175/194)	92.2 (83/90)	80.0 (4/5)	90.9 (50/55)	82.4 (145/176)	81.9 (77/94)
>100,000	60.7 (17/28)	73.3 (85/116)	81.5 (97/119)	87.0 (47/54)	80.6 (25/31)	77.5 (93/120)	82.4 (108/131)	84.3 (59/70)

% (n/N)

機構は、第Ⅲ相試験 (C209 試験及び C215 試験) の併合解析結果から、ベースラインの HIV-1 RNA 量が 100,000copies/mL を超える高ウイルス量の患者では、本剤の治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合は EFV 群よりも顕著に低下する傾向があり、ウイルス学的失敗の割合についても低ウイルス量の患者よりも高い傾向が認められており、この事実を臨床現場に情報提供するとともに、本剤の有効性が期待できる HIV-1 感染患者に対して適切に投与されるよう注意喚起を行う必要があると考える。また機構は、CD4 陽性 T リンパ球数が減少した患者においても、本剤の治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合は EFV 群よりも低下する傾向があることから、この事実については臨床現場に適切に情報提供が必要があると考え。この点については、専門委員の意見を踏まえて、最終的に判断したいと考える。なお機構は、製造販売後において、本剤のベースラインの HIV-1 RNA 量別及び CD4 陽性 T リンパ球数別の有効性について引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。

3) 耐性変異の発現と有効性に与える影響について

- 事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験 (C209 試験及び C215 試験) における耐性変異発現状況について、ウイルス学的無効例のうち耐性データが入手できた 90 例 (本剤群 62 例及び EFV 群 28 例) のうち、耐性変異が認められた症例は 78 例 [本剤群 : 85.5% (53/62 例) 、EFV 群 : 89.3% (25/28 例)] であったこと、ウイルス学的失敗例における NRTI 耐性変異の出現率は、本剤群 67.7% (42/62 例) 、EFV 群 32.1% (9/28 例) であり、EFV 群と比較して本剤群の方が高かったことを説明した。
- また事前評価依頼者は、下図のとおり、本剤に対して表現型耐性を示す本剤群のウイルス学的失敗例は、概ねエトラビリン (ETR) 及び EFV に対して交差耐性を示したが、EFV に対して表現型耐性を示す EFV 群のウイルス学的失敗例は、ETR 及び本剤に対する感受性を保持していたことを説明した。

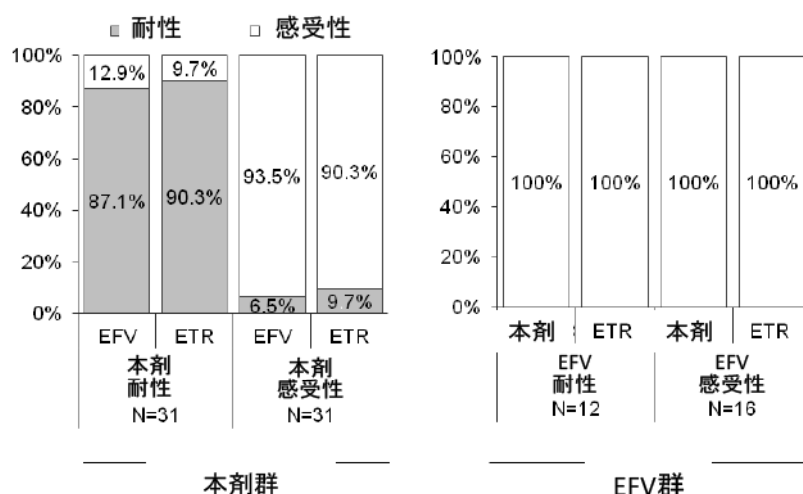


図 ウイルス学的失敗例で認められた他の NNRTI に対する交差耐性

- 機構は、ウイルス学的失敗例における NRTI 耐性変異の出現率が本剤群で高かったこと及び本剤群のウイルス学的失敗例の多くが ETR 及び EFV に対して交差耐性を示したことが、臨床現場に与える影響について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析の結果、ウイルス学的失敗例における NRTI 耐性変異の出現率は、EFV 群と比較して本剤群で高値を示したものの、以下の点から本剤投与によるデメリットにはならないと考えることを説明した。

- ① HIV-1 RNA 量のベースラインが 100,000copies/mL 以下のウイルス学的失敗例では、NRTI 耐性変異が出現した症例数は両投与群とも少数であり [本剤群:44% (7/16 例)、EFV 群: 17% (2/12 例)]、現在の診療では治療が早期に開始されることが多い³²⁾、³³⁾ こと
- ② 最も高頻度に発現した FTC/3TC 耐性変異の 1 つである M184V の変異が存在したとしても、3TC 又は FTC の投与を継続した場合、その後も抗ウイルス活性は維持され、臨床的ベネフィットが得られる場合がある³⁴⁾、³⁵⁾、³⁶⁾ との報告があり、抗 HIV 薬 [TDF、AZT、インテグラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤 (PI) 及び CCR5 阻害剤] のうちいくつかはウイルス学的失敗後にも利用できること

以上より事前評価依頼者は、本剤を投与してウイルス学的失敗となった場合、背景治療の NRTI に対する耐性出現率は比較的高いものの、本剤によるウイルス学的失敗例の発現は少なく、発現した場合にも他の治療選択肢はあると考えており、他の NNRTI に対する交差耐性は、PI + 2 種の NRTI 併用療法には影響しないため限定的と考えられることを説明した。また事前評価依頼者は、ETR は、NNRTI 耐性が認められた患者での使用が承認されている唯一の NNRTI であるが、本剤（又は他のいずれかの NNRTI）の投与によりウイルス学的失敗をきたした場合、ETR の添付文書において「NNRTI 及び NRTI を含む併

³²⁾ Sterne JA et al, *Lancet*, 373(9672): 1352-1363, 2009

³³⁾ Kitahata MM et al, *N Engl J Med*, 360(18): 1815-1826, 2009

³⁴⁾ Eron JJ et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 37(5): 1581-1583, 2004

³⁵⁾ Campbell TB et al, *Clinical infections diseases*, 41: 236-242, 2005

³⁶⁾ Castagna A et al, *AIDS*, 20(6): 795-803, 2006

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、ETR と NRTI のみの併用はしないこと」と記載されており、本剤によるウイルス学的失敗時に、ETR は次の治療の選択肢とはならないと考えられることを説明した。なお事前評価依頼者は、CCDS の改訂（平成 23 年 11 月 18 日改訂）に伴い、本邦における添付文書の「2. 重要な基本的注意」の項において、HIV RNA 量のベースラインが高い HIV-1 感染患者では NNRTI 耐性を示す割合が高いこと³⁷⁾、本剤によるウイルス学的失敗例では、EFV と比較し、3TC/FTC への耐性が発現しやすい旨の記載を追記することを説明した。

機構は、本剤の使用により NNRTI に加えて NRTI に対する耐性変異を生じる可能性並びに ETR 及び EFV との交差耐性を有する可能性が示唆されたことについて、耐性発現後には、他の NNRTI 及び一部の NRTI に対する治療選択肢の幅を狭めてしまう可能性があることから、この点については、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）で発現した耐性発現例の背景情報等を含めて臨床現場に情報提供するとともに、適切に注意喚起を行う必要があると考える。また機構は、製造販売後に引き続き、本剤による耐性変異の発現状況及び耐性変異の発現部位に関する情報収集を行い、得られた情報については、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(3) 安全性の評価について

- 機構は、本剤の安全性について、主に第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の成績に基づいて評価を行った。また、長期投与時の安全性については第Ⅱb 相試験（C204 試験）の成績に基づいて評価した。その結果、本剤の安全性について、概ね忍容可能ではあると考えられた。なお、現時点では、日本人において本剤を投与した臨床試験成績が得られていないことから、製造販売後においては、日本人の安全性について情報を収集すべきであると考ええる。

また、現在総括報告書を作成中である第Ⅱb 相試験（C204 試験）及び第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における安全性情報については、情報がまとまり次第、適切に医療現場に提供する必要があると考える。

1) 安全性の概要について

- 事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における 48 週時の本剤群及び EFV 群における有害事象の発現及び第Ⅱb 相（C204 試験）における 96 週時の本剤の有害事象の発現状況は、下表³⁸⁾のとおりであったことを説明した。

³⁷⁾ 第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析において、ベースラインの HIV-1 RNA 量>100,000copies/mL のウイルス学的失敗例のうち NNRTI 耐性を示す患者の割合は、本剤群で 71.7%（33/46 例）、EFV 群で 62.5%（10/16 例）であった。

³⁸⁾ 本剤群又は EFV 群において少なくとも 5%以上の発現が認められた事象について示した。

表 第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における 48 週時の本剤及び EFV の安全性の概要

	C209 試験		C215 試験		併合解析	
	本剤群 (346 例)	EFV 群 (344 例)	本剤群 (340 例)	EFV 群 (338 例)	本剤群 (686 例)	EFV 群 (682 例)
すべての有害事象	303 (87.6)	317 (92.2)	313 (92.1)	312 (92.3)	616 (89.8)	629 (92.2)
治験薬と関連のある有害事象	147 (42.5)	214 (62.2)	171 (50.3)	223 (66.0)	318 (46.4)	437 (64.1)
鼻咽頭炎	28 (8.1)	42 (12.2)	41 (12.1)	33 (9.8)	69 (10.1)	75 (11.0)
上気道感染	33 (9.5)	36 (10.5)	28 (8.2)	31 (9.2)	61 (8.9)	67 (9.8)
インフルエンザ	26 (7.5)	29 (8.4)	21 (6.2)	25 (7.4)	47 (6.9)	54 (7.9)
悪心	37 (10.7)	33 (9.6)	55 (16.2)	64 (18.9)	92 (13.4)	97 (14.2)
下痢	36 (10.4)	53 (15.4)	42 (12.4)	41 (12.1)	78 (11.4)	94 (13.8)
嘔吐	13 (3.8)	17 (4.9)	20 (5.9)	23 (6.8)	33 (4.8)	40 (5.9)
頭痛	43 (12.4)	38 (11.0)	52 (15.3)	54 (16.0)	95 (13.8)	92 (13.5)
浮動性めまい	26 (7.5)	88 (25.6)	42 (12.4)	106 (31.4)	68 (9.9)	194 (28.4)
傾眠	12 (3.5)	23 (6.7)	16 (4.7)	28 (8.3)	28 (4.1)	51 (7.5)
不眠症	23 (6.6)	32 (9.3)	31 (9.1)	20 (5.9)	54 (7.9)	52 (7.6)
異常な夢	28 (8.1)	41 (11.9)	18 (5.3)	25 (7.4)	46 (6.7)	66 (9.7)
うつ病	22 (6.4)	17 (4.9)	18 (5.3)	15 (4.4)	40 (5.8)	32 (4.7)
不安	4 (1.2)	21 (6.1)	12 (3.5)	14 (4.1)	16 (2.3)	35 (5.1)
発疹	24 (6.9)	41 (11.9)	12 (3.5)	49 (14.5)	36 (5.2)	90 (13.2)
背部痛	16 (4.6)	15 (4.4)	14 (4.1)	21 (6.2)	30 (4.4)	36 (5.3)
疲労	15 (4.3)	26 (7.6)	16 (4.7)	27 (8.0)	31 (4.5)	53 (7.8)
咳嗽	14 (4.0)	10 (2.9)	26 (7.6)	10 (3.0)	40 (5.8)	20 (2.9)

例数 (%)

表 第Ⅱb 相試験（C204 試験）における 96 週時の本剤及び EFV の有害事象の概要

	本剤 25mg 群 (93 例)	本剤 75mg 群 (95 例)	本剤 150mg 群 (91 例)	本剤全投与群 (279 例)	EFV 群 (89 例)
すべての有害事象	84 (90.3)	92 (96.8)	84 (92.3)	260 (93.2)	83 (93.3)
治験薬と関連のある有害事象	37 (39.8)	49 (51.6)	50 (54.9)	136 (48.7)	69 (77.5)
上気道感染	17 (18.3)	11 (11.6)	14 (15.4)	42 (15.1)	7 (7.9)
鼻咽頭炎	8 (8.6)	10 (10.5)	13 (14.3)	31 (11.1)	18 (20.2)
単純ヘルペス	10 (10.8)	8 (8.4)	4 (4.4)	22 (7.9)	5 (5.6)
インフルエンザ	3 (3.2)	7 (7.4)	8 (8.8)	18 (6.5)	7 (7.9)
带状疱疹	4 (4.3)	3 (3.2)	7 (7.7)	14 (5.0)	4 (4.5)
尿路感染	4 (4.3)	8 (8.4)	1 (1.1)	13 (4.7)	5 (5.6)
胃腸炎	3 (3.2)	3 (3.2)	2 (2.2)	8 (2.9)	5 (5.6)
体部白癬	2 (2.2)	0	1 (1.1)	3 (1.1)	5 (5.6)
悪心	31 (33.3)	39 (41.1)	30 (33.0)	100 (35.8)	26 (29.2)
嘔吐	8 (8.6)	15 (15.8)	9 (9.9)	32 (11.5)	11 (12.4)
消化不良	9 (9.7)	10 (10.5)	9 (9.9)	28 (10.0)	5 (5.6)
下痢	7 (7.5)	10 (10.5)	7 (7.7)	24 (8.6)	13 (14.6)
腹痛	3 (3.2)	6 (6.3)	7 (7.7)	16 (5.7)	4 (4.5)
痔核	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	6 (2.2)	7 (7.9)
頭痛	16 (17.2)	22 (23.2)	17 (18.7)	55 (19.7)	14 (15.7)
浮動性めまい	12 (12.9)	9 (9.5)	9 (9.9)	30 (10.8)	27 (30.3)
傾眠	3 (3.2)	3 (3.2)	4 (4.4)	10 (3.6)	10 (11.2)
そう痒症	6 (6.5)	7 (7.4)	3 (3.3)	16 (5.7)	4 (4.5)
発疹	0	2 (2.1)	2 (2.2)	4 (1.4)	7 (7.9)
ALT 増加	8 (8.6)	6 (6.3)	5 (5.5)	19 (6.8)	4 (4.5)
AST 増加	6 (6.5)	5 (5.3)	3 (3.3)	14 (5.0)	4 (4.5)
LDL 増加	3 (3.2)	5 (5.3)	3 (3.3)	11 (3.9)	8 (9.0)
血中コレステロール増加	3 (3.2)	5 (5.3)	2 (2.2)	10 (3.6)	7 (7.9)
関節痛	7 (7.5)	11 (11.6)	7 (7.7)	25 (9.0)	9 (10.1)
背部痛	9 (9.7)	7 (7.4)	9 (9.9)	25 (9.0)	4 (4.5)
咳嗽	9 (9.7)	8 (8.4)	7 (7.7)	24 (8.6)	6 (6.7)
貧血	7 (7.5)	11 (11.6)	10 (11.0)	28 (10.0)	1 (1.1)
食欲不振	7 (7.5)	10 (10.5)	2 (2.2)	19 (6.8)	6 (6.7)
不眠症	7 (7.5)	6 (6.3)	6 (6.6)	19 (6.8)	5 (5.6)
うつ病	6 (6.5)	6 (6.3)	3 (3.3)	15 (5.4)	6 (6.7)
異常な夢	1 (1.1)	5 (5.3)	0	6 (2.2)	5 (5.6)
悪夢	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	5 (5.6)
高血圧	3 (3.2)	9 (9.5)	2 (2.2)	14 (5.0)	2 (2.2)
回転性めまい	1 (1.1)	2 (2.1)	0	3 (1.1)	10 (11.2)

例数 (%)

- ・ 機構は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析の試験成績では、本剤の有害事象の発現状況は EFV と比較して大きな差異はないと考えることから、本剤の 48 週投与までの安全性に特段の問題はないと判断した。また、第Ⅱb 相試験成績（C204 試験）から、本剤の 96 週投与までの安全性についても、発現状況が EFV 群と大きく異なる有害事象は認められないと判断した。なお、① 皮膚関連事象、② 神経・精神系関連の有害事象、③ 腎機能関連の有害事象及び④ QT 間隔の延長については、以下の項で別途議論することとした。

① 皮膚関連の有害事象について

- ・ 機構は、類薬では皮膚障害が多く認められていることから、本剤投与時の皮膚関連の有害事象の発現状況について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、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析の結果において、48 週時における皮膚関連の有害事象³⁹⁾ は本剤群で 14.0%（96/686 例）、EFV 群で 26.0%（177/682 例）に認められ、主な事象は本剤群及び EFV 群とも発疹〔本剤群：5.2%（36/686 例）、EFV 群：13.2%（90/682 例）〕等であったこと、多くは投与 4 週間以内に認められていること、重篤な皮膚関連の有害事象は本剤群で 1 例、EFV 群で 2 例のみであったこと、投与中止に至った症例は本剤群で 1 例、EFV 群で 12 例であり、本剤群で少なかったことを説明した。以上を踏まえ事前評価依頼者は、本剤の皮膚障害の発現リスクは EFV よりも低いと考えられることを説明した。

機構は、皮膚関連の有害事象は類薬で比較的多く認められる事象であり、本剤においても 10%を超える高い頻度で発現が認められており、重篤な事象も認められていることから、その旨を臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本剤の使用による皮膚関連の有害事象の発現状況については、製造販売後において引き続き情報収集を行う必要があると考える。

② 神経・精神系関連有害事象について

- ・ 機構は、神経系有害事象の発現状況について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、第Ⅲ相（C209 試験及び C215 試験）の併合解析の結果、神経系有害事象⁴⁰⁾ の発現率は、本剤群で 26.8%（184/686 例）、EFV 群で 45.2%（308/682 例）であり本剤群で低かったこと、主な事象は頭痛〔本剤群 13.8%（95/686 例）、EFV 群 13.5%（92/682 例）〕、浮動性めまい〔本剤群 9.9%（68/686 例）、EFV 群 28.4%（194/682 例）〕及び傾眠〔本剤群 4.1%（28/686 例）、EFV 群 7.5%（51/682 例）〕等であり、多くは投与 4 週間以内に認められたこと、重篤な事象は本剤群 2 例及び EFV 群 1 例に認められた

³⁹⁾ MedDRA PT における以下の事象。

接触性皮膚炎、接触蕁麻疹、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、湿疹、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎、皮膚の炎症、血管浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、喉頭浮腫、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、アレルギー性皮膚炎、薬疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、紅斑、全身紅斑、硬結性紅斑、眼瞼紅斑、発疹、剥脱性発疹、性器紅斑、性器発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、蕁麻疹、皮膚反応、皮膚毒性、中毒性皮疹、慢性蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、水疱性皮膚炎、多形紅斑、小水疱性皮疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、水疱、肝斑、皮膚剥脱、好酸球性膿疱性毛包炎、結節性紅斑、口唇水疱、口唇潰瘍、神経皮膚炎、陰茎潰瘍形成、光線性皮膚症、光線過敏性反応、多形日光疹、痒疹、陰囊潰瘍、脂漏及び皮膚潰瘍

⁴⁰⁾ MedDRA PT における以下の事象

口の錯感覚、羞明、ブドウ膜炎、霧視、視覚障害、耳不快感、回転性めまい、アルコール中毒、健忘、自律神経失調、平衡障害、群発頭痛、認知障害、注意力障害、協調運動異常、脳ニューロパチー、意識レベルの低下、浮動性めまい、頭部不快感、頭痛、片側頭痛、運動過多、過眠症、嗜眠、記憶障害、精神的機能障害、単ニューロパチー、睡眠の質低下、精神運動亢進、下肢静止不能症候群、鎮静、睡眠期リズム障害、傾眠、易刺激性、苦悶感、不活発及び精神医学的検査

のみであったことを説明し、EFV 群と比較して本剤群で神経系障害の発現リスクは低いと考えられたことを説明した。

機構は、精神障害の発現状況について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における精神系有害事象⁴¹⁾の発現率は、本剤群で 23.9%（164/686 例）、EFV 群で 29.0%（198/682 例）でありほぼ同様であったこと、主な事象は不眠症〔本剤群 7.9%（54/686 例）、EFV 群 7.6%（52/682 例）〕、異常な夢〔本剤群 6.7%（46/686 例）、EFV 群 9.7%（66/682 例）〕、うつ病〔本剤群 5.8%（40/686 例）、EFV 群 4.7%（32/682 例）〕、不安〔本剤群 2.3%（16/686 例）、EFV 群 5.1%（35/682 例）〕等であったこと、これらの事象は主に投与 4 週間までに認められたこと、重篤な有害事象は本剤群 0.7%（5/686 例）、EFV 群 1.0%（7/682 例）であり、ほぼ同様であったことを説明した。なお事前評価依頼者は、本剤群及び EFV 群ともに、精神系有害事象の発現率は、精神疾患の既往がある被験者の方が既往のない被験者よりも高値を示したことを説明した（本剤群：既往があり 34.5%、既往なし 21.1%；EFV 群：既往あり 41.0%、既往なし 26.0%）。

機構は、本剤による神経・精神系有害事象は、多くの事象において EFV よりも発現頻度が低いことが示唆されているものの、対照薬である EFV は添付文書において精神神経系症状に対する注意喚起が行われており、本剤群では、EFV 群と同程度の発現頻度を示した事象（うつ病、不眠等）も認められていることから、この事実を臨床現場に情報提供する必要があると考える。また、神経・精神系有害事象の発現状況については、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。

③ 肝機能障害について

- 機構は、本剤投与時の肝機能障害に関連する有害事象の発現状況について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、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）における肝障害に関連する有害事象⁴²⁾の発現率は、本剤群 5.5%（38/686 例）、EFV 群 6.6%（45/682 例）であったこと、主な事象は AST 増加〔本剤群 2.3%（16/686 例）、EFV 群 2.8%（19/682 例）〕及び ALT 増加〔本剤群 1.9%（13/686 例）、EFV 群 2.8%（19/682 例）〕等であったこと、重篤な事象は本剤群 0.4%（3/686 例）、EFV 群 0.7%（5/682 例）であったことから、本剤及び EFV の発現率は低く、認められた事象も特に問題ないと考えられることを説明した。

機構は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）で認められた肝障害に関連する有害事象の発現状況は、本剤と EFV ではほぼ同様であったことから、現時点では特に大きな問題は無いと考えるが、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。なお、肝炎ウイルスとの重複感染患者における肝機能障害のリスクについては、「2）肝炎ウイ

⁴¹⁾ 精神障害 SOC

⁴²⁾ MedDRA PT における以下の事象

急性肝不全、ALT 異常、ALT 増加、AST 異常、AST 増加、抱合ビリルビン増加、ビリルビン尿、肝生検、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、胆石症、肝細胞融解性肝炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝硬変、肝酵素異常、肝酵素上昇、肝不全、肝機能異常、脂肪肝、肝炎、急性肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、肝胆道系疾患、肝腫大、肝脾腫大、肝毒性、水腫性胆嚢炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、黄疸、肝障害、肝機能検査異常、季肋下肝触知、トランスアミナーゼ上昇、尿中ビリルビン増加及び黄色皮膚

ルスに重複感染している患者における肝臓関連有害事象の発現について」の項参照。

④ QT 間隔延長を含む心臓障害に関する安全性について

- ・ 事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）において、QTc 間隔延長に関連する可能性がある事象⁴³⁾の発現率は、本剤群で 0.4% (3/686 例)（心電図 QT 延長、意識消失及び失神各 1 例）、EFV 群で 1.2% (8/682 例)（心電図 QT 延長及び失神各 4 例）であり、心臓障害⁴⁴⁾は本剤群で 5.8% (40/686 例)、EFV 群で 6.9% (47/682 例)に認められたことを説明した。また事前評価依頼者は、第Ⅱb 相試験（C204 試験）の 96 週時の解析において、用量の増加に伴い QTc 間隔延長に関連する可能性がある事象の発現率が増加する傾向は認められず [本剤 25mg 群 2.2% (2/93 例)、本剤 75mg 群 0% (0/95 例)、本剤 150mg 群 2.2% (2/91 例) 及び EFV 群 2.2% (2/89 例)]、心臓障害は本剤群で 7.9% (22/279 例) [本剤 25mg 群 9.7% (9/93 例)、本剤 75mg 群 5.3% (5/95 例)、本剤 150mg 群 8.8% (8/91 例)]、EFV 群 0% (0/89 例) であり、主な事象は頻脈 [本剤 25mg 群 3 例、本剤 75mg 群 2 例及び本剤 150mg 群 2 例] 等であった。
- ・ 機構は、QT/QTc 評価試験 (TMC278-TiDP6-C131 試験)の結果から、本剤 75mg 及び 300mg QD 投与時において QTc 間隔の延長が認められたものの（「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、(6) 心室再分極に及ぼす影響」の項参照）、その後実施された QT/QTc 評価試験 (TMC278-TiDP6-C151 試験及び TMC278-TiDP6-C152 試験)では、申請予定用法・用量である本剤 25mg QD 投与時に QTc 間隔への大きな影響は認められておらず、また、第Ⅱb 相試験（C204 試験）及び第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）において、本剤 25mg 群で認められた QTc 間隔延長に関連する可能性のある有害事象の発現率は、EFV 群と比較して同程度であったことから、現在得られている情報からは、QT 間隔延長を含む心臓障害に関する本剤の安全性について特段の大きな問題はないと考える。しかしながら機構は、現時点において日本人における本剤の安全性について検討が行われていないことから、今後新たな知見が得られた場合には、日本人における本剤による QT 間隔延長リスクについて再度確認した上で、臨床現場に対し速やかに情報提供する等の適切な対応を検討する必要があると考える。また、Torsade de Pointes を生じる懸念のある医薬品との併用に関する注意喚起及びこれまでに得られた QT 間隔延長のリスクに関する試験成績の情報提供を行う必要があると考える。

さらに機構は、本剤の長期投与では、48 週時とは異なり本剤群での心臓障害の有害事象の発現が大きく増加していること、HIV 感染患者は治療導入後の心血管系リスクが高まることが報告されていることから⁴⁵⁾ ⁴⁶⁾、本剤長期投与時の心臓に関連する有害事象については、その詳細な情報も含めて情報収集を製造販売後に行う必要があると考える。

⁴³⁾ MedDRA PT における以下の事象。

心停止、心臓死、心細動、心肺停止、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長、心電図再分極異常、心電図 U 波異常、心電図 2 相性 U 波、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、意識消失、心突然死、突然死、失神、トルサード ポアン、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈及び心室性頻脈

⁴⁴⁾ 心臓障害 SOC

⁴⁵⁾ D:A:D Study Group, *Lancet*, 371(9622): 1417-1426, 2008

⁴⁶⁾ The DAD Study Group, *N Engl J Med*, 356(17): 1723-1735, 2007

2) 肝炎ウイルスに重複感染している患者における肝臓関連有害事象の発現について

- ・ 事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験 2 試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析では、B 型及び/又は C 型肝炎ウイルスに重複感染している症例が本剤群で 7.9%（54/686 例）、EFV 群で 9.7%（66/682 例）認められ、肝障害に関連する有害事象⁴⁷⁾の発現率は、本剤群では肝炎ウイルス非重複感染例で 3.6%（23/632 例）、肝炎ウイルス重複感染例で 27.8%（15/54 例）、EFV 群では肝炎ウイルス非重複感染例で 4.5%（28/616 例）、肝炎ウイルス重複感染例で 25.8%（17/66 例）であり、両薬剤群ともに肝炎ウイルス重複感染例の方が高い発現傾向を示したことを説明した。なお事前評価依頼者は、重篤な有害事象は、本剤群で 0.4%（3/686 例）及び EFV 群で 0.7%（5/682 例）認められており、そのうち、本剤群で認められた事象はいずれも本剤との関連が否定されたが、EFV 群の肝炎ウイルス重複感染例 1 例及び非重複感染例で認められたそれぞれ ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇が EFV と関連があるかもしれないと判断され、投与中止に至ったことを説明した。
- ・ 機構は、肝炎ウイルス重複感染例においては、肝臓関連の有害事象が高い頻度で発現する可能性があることから、その旨を類薬と同様に注意喚起を行う必要があると考える。また、肝炎ウイルス重複感染例における安全性については、製造販売後においても引き続き情報収集し、日本人における発現状況を確認する必要があると考える。

3) アジア人における安全性について

- ・ 機構は、第Ⅲ相試験 2 試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析（48 週時）における人種別の有害事象は、本剤群ではアジア人で 83.3%（65/78 例）、黒人/アフリカ系アメリカ人で 88.5%（146/165 例）、白人で 91.7%（385/420 例）、EFV 群ではアジア人で 89.7%（87/97 例）、黒人/アフリカ系アメリカ人で 93.6%（146/156 例）、白人で 92.2%（378/410 例）であったことから、両投与群ともに、人種間の安全性について大きな差は認められないことを確認した。ただし、アジア人でより高頻度に認められた白血球数減少及び内分泌関連の有害事象については、以下に別途議論することとした。
- ・ 機構は、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）において、①アジア人における白血球数減少の発現率及び②アジア人における注目すべき内分泌関連の有害事象の発現率が、他の人種と比較して高かったことについて事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、それぞれ以下のように説明した。

- ① グレード 2⁴⁷⁾以上の白血球減少は、本剤群においてアジア人で 12.8%（10/78 例）、黒人/アフリカ系アメリカ人 1.8%（3/165 例）及び白人 1.7%（7/419 例）に認められたが、EFV 群でも同様であったことから [アジア人 10.4%（10/96 例）、黒人/アフリカ系アメリカ人 2.7%（4/151 例）及び白人 1.5%（6/403 例）]、認められた人種差は本剤に特有のものではないと考える。また、血液毒性を有するとされる AZT を含む AZT/3TC が、アジア人部分集団では、本剤群の 28.2%（22/78 例）及び EFV 群の 27.8%（27/97 例）に投与されていることが影響したと考えられた [{本剤群黒人/アフリカ系アメリカ人 12.7%（21/165 例）、白人 12.1%（51/420 例）}、EFV 群 {黒人/アフリカ系アメリカ人 12.8%（20/156 例）、白人 12.4%（51/410 例）}]。

⁴⁷⁾ 白血球減少の各グレードは、以下のとおりとされている。

グレード 1 : 2,000-2,500/mm³、グレード 2 : 1,500-1,999/mm³、グレード 3 : 1,000-1,499/mm³、グレード 4 : <1,000/mm³

- ② 内分泌関連の有害事象⁴⁸⁾は、本剤群ではアジア人で 11.5% (9/78 例)、黒人/アフリカ系アメリカ人で 6.1% (10/165 例) 及び白人で 3.1% (13/420 例) に認められた。事前評価依頼者は、このような差異が認められた要因は明確にはなっていないが、アジア人では女性の比率が高く、他の人種と比較して本剤の暴露が高い傾向が認められていること、臨床試験で実施された ACTH 試験は、正常な被験者においても血清中ホルモンの軽度の変動が認められ、その異常判定基準が一般集団で使用するよりも厳格であったことが要因ではないかと考える。

機構は、事前評価依頼者の説明は概ね了承可能と考えるが、白血球減少及び内分泌関連の有害事象については、本剤群及び対照薬群いずれにおいてもアジア人の発現頻度が高く、本事象は本剤投与時に特有の民族差であると言えないものの、注意が必要であると考え。なお、アジア人での症例は限定されていることから、日本人における安全性については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。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

- ・ 機構は、本剤の臨床的位置付けについて事前評価依頼者に説明するよう求めた。

事前評価依頼者は、本剤は、HIV-1 の野生型株及び既存の NNRTI に耐性を示す臨床分離株に対して抗ウイルス活性を示す新しい NNRTI であり、本剤は EFV に対し統計学的に劣らない長期に持続するウイルス学的効果を示し、忍容性においては、臨床的意義ある有意性を示すと考えたことを説明した。また事前評価依頼者は、HIV 感染症に対する治療では、その後の治療で抗 HIV 薬に対する耐性が出現する可能性を考慮することが重要であり、最新の治療ガイドライン⁴⁹⁾、⁵⁰⁾ では、他の治療選択肢の活性を予測し、次に実施する最良の併用療法を検討するために、治療切替え時に耐性検査を実施するよう推奨されており、第Ⅲ相試験 (C209 試験及び C215 試験) では本剤でウイルス学的失敗をきたし、耐性が出現した症例は少数例であったものの、本剤を含む併用療法でウイルス学的失敗となった場合でも、複数の抗 HIV 薬の薬剤クラスから治療を選択できたため、種々のセカンドラインの抗 HIV 薬から治療選択肢を構築できると考えることを説明した。以上を踏まえ事前評価依頼者は、本剤の投与に新規又は特別な考慮を払う必要はなく、本剤は現在の標準治療と同様の臨床的位置付けであると考えたことを説明した。

機構は、第Ⅱb 相試験 (C204 試験) 及び第Ⅲ相試験 (C209 試験及び C215 試験) の結果から、本剤が HIV-1 感染症に対して有効であり、安全性についても EFV よりも発現頻度の高い有害事象はほとんど見られていないことから、HIV-1 感染症に対する新たな治療薬の選択肢の一つとなり得ると考える。なお、本剤の使用により耐性変異が生じた場合には、他の NNRTI 及び一部の NRTI に対する治療選択肢の幅を狭めてしまう可能性が考えられるこ

⁴⁸⁾ MedDRA PT における以下の事象。

17-ヒドロキシprogステロン増加、ACTH 刺激試験異常、アジソン病、無月経、血中コルチゾール異常、血中コルチゾール減少、血中コルチゾール増加、デヒドロエピアンドロステロン減少、機能障害性子宮出血、毛髪成長異常、多毛症、性腺機能低下、貧毛症、機能性子宮出血、月経過多、月経障害、月経遅延、不規則月経、不正子宮出血、卵巣嚢胞、傍卵巣嚢胞、色素沈着障害、頻発月経、起立性頻脈症候群、progステロン増加、皮膚変色、皮膚色素過剰及び皮膚色素減少

⁴⁹⁾ “Boxed” recommendations of Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011.

⁵⁰⁾ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011.

とから（「（2）有効性の評価について、3）耐性変異の発現と有効性に与える影響について」の項参照）、その旨を適切に情報提供する必要があると考える。また、事前評価依頼者から提示された効能・効果は、「HIV-1 感染症」であるが、HIV-2 に対しては HIV-2 実験室株に対しても *in vitro* で 5220nmol/L (1910ng/mL) の EC₅₀ 値を示したものの（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理作用に関する資料、（1）効力を裏付ける試験」の項参照）、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 感染患者に対し本剤を投与した際の臨床試験成績は示されていないことから、機構は、本剤の効能・効果を「HIV-1 感染症」とすることが適切であると考ええる。

（5）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、成人にはリルピビリンとして 1 回 25mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。」とされている。事前評価依頼者は、その設定根拠について、RPV の C_{max} 及び AUC_{last} は空腹時に本剤を投与したときと比較して朝食摂取後 10 分以内に本剤を投与したときの方が大幅に高かったことから、本剤の用法として食事中又は食直後の投与法を設定し、第 II b 相試験（C204 試験）及び第 III 相試験（C209 試験及び C215 試験）を実施したことを説明した。また事前評価依頼者は、第 II b 相試験（C204 試験）では、投与 48 及び 96 週間における本剤 25mg QD 投与による有効性は、高用量（75mg 及び 150mg）を QD 投与した場合と同様であったこと、第 III 相試験（C209 試験及び C215 試験）では、投与 48 週間における本剤 25mg QD 投与の有効性は、EFV 600mg QD 投与と非劣性が検証されたことから、本剤 25mg の有効性は示されていると考えられたことを説明した。なお事前評価依頼者は、QT/QTc 評価試験（C131 試験、C151 試験及び C152 試験）の結果から、本剤による QTc 間隔の延長は用量及び血漿中 RPV 濃度に依存することが示唆されたが、本剤 25mg QD 投与では QTc 間隔の延長は認められていないこと（「（3）安全性の評価について、1）安全性の概要について、④ QT 間隔延長を含む心臓障害に関する安全性について」の項参照）、第 II b 相試験（C204 試験）及び第 III 相試験（C209 試験及び C215 試験）の結果から、本剤 25mg QD 投与の安全性プロファイルは良好であったことを併せて説明し、当該用法・用量を設定することが適切であると考ええることを説明した。

機構は、事前評価依頼者の説明を了承した。

（6）特殊な患者層について

1) 小児について

- 機構は、現在までに得られている小児への投与に関する情報について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、国内では 2010 年の 19 歳以下の新規 HIV 感染患者数が 18 人⁵¹⁾ と少数例であり、現時点で本剤の小児における開発予定はないが、海外では、小児を対象とする 2 つの臨床試験（TMC278-TiDP38-C213 試験及び TMC278-TiDP38-C220 試験）が計画さ

⁵¹⁾ 平成 22 (2010) 年エイズ発生動向年報 (1 月 1 日～12 月 31 日)、厚生労働省エイズ動向委員会、平成 23 年 5 月 23 日 (http://api-net.jfap.or.jp/status/2010/10nenpo/nenpo_menu.htm)

れており、TMC278-TiDP38-C213 試験は青少年(12 歳～18 歳未満)を、TMC278-TiDP38-C220 試験は新生児及び 12 歳未満の小児を対象として実施する予定であることを説明した。

機構は、現時点で国内での小児に対する開発を実施しないことはやむを得ないと考えますが、海外で計画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、機構に提出するとともに、国内での小児における使用実態を踏まえて、小児に対する開発を検討することが必要と考える。

Ⅲ. 総合評価

提出された事前評価資料に基づき、以上のような評価を実施した結果、本剤の有効性及び安全性について確認できたと判断する。なお、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

- ・ 本剤の有効性及び安全性について
- ・ 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について
- ・ 本剤の用法・用量について

審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 30 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	エジュラント錠 25mg
〔一 般 名〕	リルピビリン塩酸塩
〔申 請 者〕	ヤンセン ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 2 月 3 日
〔剤型・含量〕	1 錠中にリルピビリン塩酸塩 27.5mg (リルピビリンとして 25mg) 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、成人にはリルピビリンとして 1 回 25mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。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（その 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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付 20達第8号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（C209 試験及び C215 試験）では、主要評価項目である治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合において、本剤はエファビレンツ（EFV）に対し非劣性が示されたことから、本剤の未治療 HIV-1 感染患者に対する有効性は示されていると判断した。

一方で、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析結果から、ベースラインの HIV-1 RNA 量が 100,000copies/mL を超える高ウイルス量の患者では、本剤の治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合は EFV 群よりも低下する傾向があり、ウイルス学的失敗の割合についても高ウイルス量の患者でより高い傾向が認められていることから、この事実を臨床現場に情報提供するとともに、本剤の有効性が期待できる HIV-1 感染患者に対して適切に投与されるよう注意喚起する必要があると考えた。また、CD4 陽性 T リンパ球数が減少した患者においても、本剤の治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合は EFV 群よりも低下する傾向があることについても併せて臨床現場に情報提供する必要があると考えた。なお、製造販売後において、本剤のベースラインの HIV-1 RNA 量別及び CD4 陽性 T リンパ球数別の有効性について引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析の試験成績及び第Ⅱb 相試験成績（C204 試験）から、本剤の 48 週投与及び 96 週投与時において、本剤群の有害事象の発現状況は EFV 群と比較して大きな差異はないと考えることから、提出された各試験の結果から概ね忍容可能であると判断した。ただし、1) 皮膚関連有害事象、2) 精神・神経系の有害事象、3) 肝機能障害及び 4) QT 間隔延長を含む心臓障害に関する安全性については、以下のように考えた。

- 1) 第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析において、皮膚関連の有害事象の発現頻度は 10%を超えており重篤な事象も認められることから、これらの事実については、臨床現場に情報提供を行う必要があると考えた。
- 2) 第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析において、精神・神経系の有害事象では EFV 群と同程度の発現頻度を示した事象（うつ病、不眠等）の多くは軽度であるものの認められていることから、これらの事実については、臨床現場に情報提供を行う必要があると考えた。
- 3) 第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の併合解析の結果、肝障害に関連する有害事象の発現状況は本剤群と EFV 群とでほぼ同様であり、現時点では特に大きな問題はないと考えるものの、肝炎ウイルス重複感染例においては、肝臓関連の有害事象が高い頻度で発現する可能性があることから、その旨を類薬と同様に注意喚起を行う必要があると考えた。
- 4) QT/QTc 評価試験（C131 試験）の結果から、本剤 75mg 及び 300mg QD 投与時において QTc 間隔の延長が認められたものの、その後実施された QT/QTc 評価試験（C151 試験及び C152 試験）では申請用法・用量である本剤 25mg QD 投与時に QTc 間隔への大きな影響は認められておらず、また、第Ⅱb 相試験（C204 試験）及び第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）において、QTc 間隔延長に関連する可能性のある有害事象の発現率は EFV 群と同程度であったことから、現在得られている情報からは、QT 間隔延長を含む心臓障害に関する本剤の安全性について特段の大きな問題はないと考えた。

なお、現時点において日本人における本剤の安全性について検討が行われていないことから、上述の事象を含め、日本人における安全性については製造販売後に情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、第Ⅱb 相試験（C204 試験）及び第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の有効性及び安全性の結果から、本剤が HIV-1 感染症に対する新たな治療薬の選択肢の一つとなり得ると考えるものの、本剤の使用により耐性変異が生じた場合には、他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）及び一部のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）に対する治療選択肢の幅を狭めてしまう可能性が考えられることから、その旨を適切に情報提供する必要があると考えた。

また、本剤は、非臨床試験において HIV-2 実験室株に対しても *in vitro* で 5220nmol/L (1910ng/mL)

の EC₅₀ 値を示したものの、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 感染患者に対し本剤を投与した際の臨床試験成績は示されていないことから、機構は、本剤の効能・効果を「HIV-1 感染症」とすることが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量を「通常、成人にはリルピビリンとして 1 回 25mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。」とすることについて、受け入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(5) 製造販売後調査について

申請者は、HRD 共同調査に加わり製造販売後調査を実施すること及び日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験を実施することを予定している。

機構は、製造販売後調査を実施するに際して重点的に情報を収集すべき事項等について、専門委員に意見を求めたところ、専門委員により以下の意見が述べられた。

- ・ 現時点で、日本人では外国人と比較して本剤の血中濃度が高くなる可能性は否定できないことから、精神・神経系の有害事象及び QT 間隔延長を含む心臓障害に関連する有害事象について、特に重点的に調査を行う必要がある。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、精神・神経系の有害事象及び QT 間隔延長を含めた心臓関連の有害事象に加え、下記についても引き続き情報収集するとともに、得られた情報については臨床現場に対し適切に情報提供するよう申請者に指示した。

- ・ ベースラインの HIV-1 RNA 量別及び CD4 陽性 T リンパ球数別の本剤の有効性
- ・ 皮膚関連の有害事象
- ・ 肝障害に関連する有害事象
- ・ 肝炎ウイルス重複感染例における有害事象
- ・ 白血球数及び内分泌関連の有害事象
- ・ 本剤及び他の抗 HIV 薬に対する耐性変異の発現状況とその発現部位

また機構は、製造販売後調査において、本剤の薬物動態が測定された場合には、その情報を積極的に収集し、本剤の血中濃度と副作用発現との関連性について可能な限り検討するよう申請者に指示し、申請者はこれを了解した。

(6) 追加で提出された臨床試験成績について

第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）の長期投与時の成績は、事前評価レポート（その 1）作成時には申請者により取り纏め中であったが、本申請時に最終の総括報告書が提出された。機構は、本剤の有効性及び安全性に関する機構の審査結果に変更はないことを確認した。

また申請者は、米国における本剤の承認申請パッケージには含まれていないものの、米国で本剤が承認された後、以下 2 試験の総括報告書が FDA に提出されたことを報告した。

- ・ TMC278-C154 試験：健康成人を対象に本剤 25mg 又は 50mg とオメプラゾール 20mg QD を

併用した際の本剤の薬物動態を評価するための第Ⅰ相試験

- ・ TMC278HIV1001 試験：健康成人男女を対象に2週間 EFV を投与した後に本剤 25mg QD 投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価するための第Ⅰ相試験

機構は、本申請における臨床データパッケージには含まれないものの、これら 2 試験の結果について検討し、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼさないことを確認した。

(7) 販売名について

申請者は、本剤の販売名について、事前評価時には「エドラント錠 25mg」としていたが、既承認の HIV 感染症用薬である「エトラビリン（販売名：インテレンス錠 100mg）」と名称が類似していることから、医療事故防止の観点から「エジュラント錠 25mg」に変更し製造販売承認申請を行った。

機構はこれを了承した。

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を実施した。その結果、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. 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）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も事前評価レポート（その 1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
40	8～9	白血球減少及び内分泌関連の有害事象については、本剤群及び対照薬群いずれにおいてもアジア人の発現頻度が高く、	白血球減少については、本剤群及び対照薬群いずれにおいてもアジア人の発現頻度が高く、また内分泌関連の有害事象については複数の要因が考えられ、

Ⅴ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも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、成人にはリルピビリンとして 1 回 25mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。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