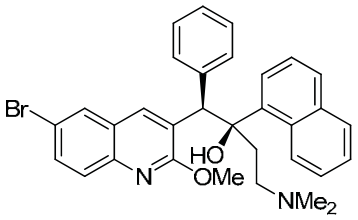
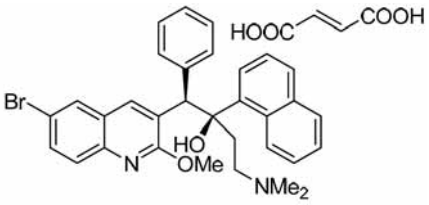
目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 5
2.5.1.2 開発の科学的根拠 5
2.5.1.3 臨床開発経緯 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1 製剤開発 12
2.5.2.2 相対的バイオアベイラビリティ 12
2.5.2.3 食事の影響 12
2.5.2.4 個体間変動 13
2.5.2.5 生物薬剤学に関する結論 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.2 内因性要因の検討 15
2.5.3.3 外因性要因の検討 17
2.5.3.4 薬物動態と有効性との関係 20
2.5.3.5 薬物動態と安全性との関係 20
2.5.3.6 臨床薬理の結論 21
2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 試験対象集団 24
2.5.4.2 試験デザイン及び統計手法 28
2.5.4.3 有効性の結果 36
2.5.4.4 有効性と用法・用量の関係 50
2.5.4.5 長期投与時の有効性 52
2.5.4.6 有効性のまとめ 53
2.5.5 安全性の概括評価 56
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 56
2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法 59
2.5.5.3 有害事象 59
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 64
2.5.5.5 臨床検査値及びその他の安全性評価項目 67
2.5.5.6 生存確認フォローアップ及び試験早期中止例 74
2.5.5.7 その他の臨床試験で発現した有害事象 75
2.5.5.8 長期投与時の安全性 77
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性 77
2.5.5.10 Adverse Drug Reaction（ADR） 81
2.5.5.11 市販後安全性情報 82
2.5.5.12 安全性のまとめ 82

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 86
2.5.6.1 ベネフィットの要約 86
2.5.6.2 リスクの要約 87
2.5.6.3 全体的なベネフィット／リスク 88
2.5.7 参考文献 91

略号一覧表

略号又は一般名	化学名	構造式	由来
ベダキリン	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol		主薬
ベダキリンフマル酸塩	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol のフマル酸塩（1：1）		主薬のフマル酸塩

略号又は略称	名称及び内容
ADR	adverse drug reaction
AFB	acid fast bacillus（抗酸菌）
ALT	alanine aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
ARV	antiretroviral （抗レトロウイルス薬）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
ATP	adenosine 5’-triphosphate（アデノシン 5’-三リン酸）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dose administration to the time of last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{xh}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dose administration up to x h postdose（0 時間から投与後 x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
BCRP	breast cancer resistance protein（乳癌耐性タンパク質）
BR	background regimen
C_{0h}	predose plasma concentration（投与前血漿中濃度）
CFU	colony forming unit（生菌数）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL_{CR}	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CPK	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
CPK-MB	creatine phosphokinase muscle-brain isoenzyme（クレアチンホスホキナーゼ-心筋型）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450 アイソザイム）
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
DOTS	directly observed therapy short course（直接服薬確認療法）
DST	drug susceptibility testing（薬剤感受性検査）
DS-TB	drug-susceptible tuberculosis［薬剤感受性結核（菌）］
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GGT	gamma glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）

略号又は略称	名称及び内容
ITT	intent-to-treat
IUATLD, Inc	The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
JRD	Janssen Research & Development
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
M2	*N*-monodesmethyl-bedaquiline（N-モノ脱メチル化ベダキリン）
MATE	multidrug and toxin extrusion protein（多剤・毒性化合物排出タンパク質）
$MDR_{H\&R}$-TB	multidrug resistant tuberculosis, resistant to isoniazid and rifampicin, excluding pre-XDR and XDR［イソニアジド及びリファンピシンに耐性で，pre-XDR 及び XDR-TB を除く多剤耐性結核（菌）］
MDR-TB	multidrug resistant-tuberculosis［多剤耐性結核（菌）］
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MGIT	mycobacterium growth indicator tube（発育インジケーター付き液体培地）
MIC	minimal inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
MIC_{50}	minimal inhibitory concentration to inhibit the growth of 50% of isolates（分離株の 50%の発育を阻止する最小発育阻止濃度）
MIC_{90}	minimal inhibitory concentration to inhibit the growth of 90% of isolates（分離株の 90%の発育を阻止する最小発育阻止濃度）
mITT	modified intent-to-treat
M. tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*（結核菌）
OAT	organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
PMDA	医薬品医療機器総合機構
pre-XDR-TB	pre-extensively drug resistant tuberculosis［pre-超多剤耐性結核（菌）］
PT	preferred term（基本語）
q.d.	once daily（1 日 1 回）
QTc	QT interval corrected（補正 QT）
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula（Bazett 補正 QT）
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula（Fridericia 補正 QT）
SMQ	Standardized MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
STREAM	The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients with MDR-TB
TB	tuberculosis［結核（菌）］
t.i.w	3 times per week（週 3 回）
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
TMC207	bedaquiline（ベダキリン）
$t_{1/2,term}$	terminal elimination half-life（最終相における消失半減期）
TSP	Tuberculosis Symptoms Profile
WHO	World Health Organization（世界保健機関）
XDR-TB	extensively drug resistant tuberculosis［超多剤耐性結核（菌）］

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1　臨床薬理学的分類

ベダキリンフマル酸塩は，ベダキリン（以下，TMC207）のフマル酸塩であり，Tibotec 社（現 Janssen Research & Development 社，以下 JRD 社）が創製したジアリルキノリン系の新規抗結核薬である。

TMC207 は新規作用機序を有し，*Mycobacterium tuberculosis*（*M. tuberculosis*）のアデノシン 5'-三リン酸（ATP）合成酵素を特異的に阻害する。エネルギー生成に必須である ATP 合成酵素を阻害することで，増殖期及び休眠期の結核菌のいずれに対しても強い殺菌活性を示す。TMC207 の抗菌スペクトルはマイコバクテリウム属に特異的である。

2.5.1.1.2　申請効能・効果

申請効能・効果は下記のとおりである。

〈適応菌種〉

本剤に感性の結核菌

〈適応症〉

多剤耐性肺結核

2.5.1.2　開発の科学的根拠

2.5.1.2.1　多剤耐性結核の疫学

世界における結核菌の感染者数は 20 億人以上と推定されており，2015 年の結核の発病者は約 1,040 万人であった [1)] 。厚生労働省の結核登録者情報調査年報集計（期間：2015 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日）によると，2015 年末時点の日本での結核登録者数の総計は 44,888 人であり，結核罹患率（人口 10 万対）は 14.4 であった。2015 年に新たに登録された結核患者数は 18,280 人であり，未だに年間で約 2 万人が新たな結核患者として登録されている。喀痰塗抹陽性の肺結核患者も 7,131 人が新規登録されている [2)] 。

多剤耐性結核（MDR-TB）とは，一次抗結核薬のうち少なくともイソニアジド及びリファンピシンに耐性を有する結核を指すが，上記 2 剤に加えて二次抗結核薬のアミノ配糖体系注射薬（カナマイシン等）のいずれか 1 剤，又はフルオロキノロン系抗結核薬（オフロキサシン等）のいずれか 1 剤に耐性を示す結核を pre-超多剤耐性結核（pre-XDR-TB），アミノ配糖体系注射薬のいずれか 1 剤及びフルオロキノロン系抗結核薬のいずれか 1 剤の両方に耐性を示す結核を超多剤耐性結核（XDR-TB）という。

MDR-TB は世界にまん延しつつあり，さらに広汎な薬剤に耐性を示す XDR-TB も大きな問題となっている [1)] 。世界保健機関（WHO）の報告では，2015 年の新規 MDR-TB 患者[1]は，全世界

[1] WHOの報告では，MDR-TB患者にはRR-TB（rifampicin-resistant TB）が含まれている。

で 58 万人であり[1]，日本では 230 人であった[3]。日本での MDR-TB の患者数については様々な報告があるが，厚生労働省の結核登録者情報調査年報集計では，喀痰培養陽性で薬剤感受性検査（DST）により MDR-TB と確定された 2015 年の新登録患者は 48 人であった[2]。日本では MDR-TB に占める XDR-TB の割合が諸外国に比べて高いことが注目されており[4][5][6][7]，XDR-TB の死亡率が MDR-TB の約 2 倍，薬剤感受性結核（DS-TB）の 6 倍超であることからも[8]，MDR-TB に対する治療を成功させ，治療失敗や再燃の繰り返しによる XDR-TB への進展を防ぐ必要がある。

また，結核はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者の主な死因となっており，HIV と結核の重複感染者は結核単独の感染者に比べて結核を発病するリスクがはるかに高い[9]。2015 年の結核に起因する死亡者は全世界で 180 万人であり，そのうち HIV 感染者は 40 万人であった[1]。

2.5.1.2.2　多剤耐性結核に対する治療の現状

結核治療は，WHO のガイドライン[10]及び「結核医療の国際基準（International Standards for Tuberculosis Care）[11]」により国内外で標準化されており，治療アルゴリズムや治療背景に大きな地域間差はない。日本では，厚生労働省から「結核医療の基準[12]」及び日本結核病学会から「結核診療ガイドライン[13]」が公表されており，治療の標準化が図られている。

結核診療ガイドライン[13]によると，結核治療の中心は化学療法であり，最も強力な抗菌作用を持つ又はそれらの薬剤との併用で効果が期待される一次抗結核薬（イソニアジド，リファンピシン，ピラジナミド等）と，抗菌力は劣るが多剤併用で効果が期待される二次抗結核薬（レボフロキサシン，カナマイシン，エンビオマイシン，エチオナミド等），並びに MDR-TB に対してのみ使用が可能なデラマニドと，各薬剤の治療上の位置づけがなされている（表 2.5.1-1）。

現在，結核は治癒可能な疾患となったが，その治療には様々な問題がある。結核治療の中心である化学療法では多剤併用が必須であるため，副作用が大きな障害となっている。さらに，化学療法は最短でも 6 カ月を要するため，治療の中断や不規則な服薬は結核菌の薬剤耐性化，さらには多剤耐性化による MDR-TB の発生を招く。MDR-TB は多剤耐性であることから治療選択肢が限られているうえに，DS-TB の治療期間が 6～9 カ月であるのに対し，MDR-TB では菌陰性化後も 18 カ月間の継続的な長期間の投与が必要である。

MDR-TB に対する標準治療は，ピラジナミド，エタンブトール，ストレプトマイシン，レボフロキサシン及びエチオナミドの 5 剤を使用する。これらのうち薬剤耐性又は副作用等により使用できない薬剤があれば，パラアミノサリチル酸，サイクロセリンの順に入れ替える。ストレプトマイシンが使用不可の場合にはカナマイシン，エンビオマイシンの順に使用する。MDR-TB に使用可能な薬剤が 4 剤以下の場合にはデラマニドの使用を検討する。アミノ配糖体系薬の使用は原則として 6 カ月間で終了し，その他の薬剤は菌陰性化後 18 カ月間継続する[13]。

表 2.5.1-1 日本における抗結核薬の位置付け

	特性		薬剤名	略号*
一次抗結核薬	最も強力な抗菌力を持つ RMP，PZA は滅菌的，INH は殺菌的に作用		リファンピシン イソニアジド ピラジナミド	RMP（RFP） INH PZA
	上記薬剤との併用で効果が期待される SM は殺菌的，EB は静菌的に作用		ストレプトマイシン エタンブトール	SM EMB（EB）
二次抗結核薬	抗菌力は劣るが多剤併用で効果が期待される	フルオロキノロン系	レボフロキサシン	LVX（LVFX）
		アミノ配糖体系	カナマイシン エンビオマイシン	KAN（KM） EVM
		従来の経口剤	エチオナミド パラアミノサリチル酸 サイクロセリン	ETH（TH） PAS CS
多剤耐性結核のみに使用可			デラマニド	DLM

*略号は本申請資料内で使用されているものとし，その略号が結核診療ガイドライン[13]のものと異なる場合は括弧内に記載した。

WHO の報告では，2013 年の全世界での新規 MDR-TB に対する治療成功率は 52%であった[1]。日本では初回 DS-TB に対する治療成功率が 97%以上であるのに対し，MDR-TB に対する治療成功率は 50～75%と報告されており[14][15][16]，国内 10 文献の統合結果では平均治癒率は 55%［95%信頼区間（CI）：52～58%］と報告されている[4]。全世界での傾向と同様に，日本においても MDR-TB に対する治療成績は芳しくなく，治療成功率の改善が望まれる。しかしながら，MDR-TB に対する治療では，無効となったイソニアジド及びリファンピシンに代わる他の薬剤を用いる必要があるものの，新たな薬剤耐性化や副作用により使用可能な薬剤数が限られることが多く，より広汎な薬剤に耐性を示す XDR-TB の治療に至っては更に深刻な問題である[18]。

2.5.1.2.3　TMC207 の多剤耐性結核治療における位置付け

MDR-TB に対する治療選択肢が依然として限られていることから，既存の抗結核薬との交差耐性を示さない，高い有効性，安全性及び忍容性を示す新薬を含む併用療法の開発が緊急の課題となっている。WHO は，米国での TMC207 の承認に合わせ，2013 年 6 月に MDR-TB 肺結核治療での TMC207 の併用に関する暫定ガイダンス[17]を公表し，限られた臨床試験成績による評価ではあるものの，TMC207 を WHO 推奨レジメンに加えることを推奨している。この背景には，MDR-TB が世界の結核治療における喫緊の脅威となっている現状があり，結核の薬物療法が国際的に標準化された多剤併用療法であることを考慮すると，日本でも MDR-TB 肺結核の新たな治療薬として TMC207 を早期に市場に供する意義は高いと考える。国内では 2014 年 7 月に MDR-TB 肺結核に対してデラマニドが承認されているが，従来の薬剤と同様に新たな薬剤耐性をもたらす可能性が高く，デラマニド単剤使用では高率で耐性化することが予測される。そのため，TMC207 は MDR-TB 肺結核治療における併用療法の新たな選択肢として，更に今後登場する可能性がある新たな治療薬との併用の効果も期待されており，MDR-TB 患者に恩恵をもたらすと考える[18][19]。ただし，デラマニド及び TMC207 の併用投与については現時点で臨床成績が限られており，併用する際は十分な注意が必要である。現在，National Institute of Allergy and Infectious Diseases がスポンサーとなり，MDR-TB 肺結核に対してデラマニド及び TMC207 の併用療法の評価を行うための臨床試験が南アフリカで実施されている（2016 年 8 月開始）。

2.5.1.3　臨床開発経緯

2.5.1.3.1　海外での臨床開発

ベダキリンフマル酸塩（販売名 SIRTURO®）は，米国では 2005 年 1 月，欧州では 2005 年 8 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。

MDR-TB 肺結核に対する TMC207 の臨床開発に際し，海外第 I 相試験 11 試験，海外第 IIa 相試験 1 試験（TMC207-C202 試験，以下 C202 試験）及び海外第 IIb 相試験 2 試験［TMC207-TiDP13-C208 試験（以下，C208 試験），TMC207-TiDP13-C209 試験（以下，C209 試験）］を実施した。C202 試験は DS-TB 肺結核患者を対象とし，3 用量（25 mg，100 mg，400 mg）の TMC207 を 7 日間投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を評価した。C208 試験は MDR-TB 肺結核患者を対象としたプラセボ対照比較試験であり，Stage 1（探索的ステージ）及び Stage 2（検証的ステージ）で構成されている。Stage 1 では TMC207 を他の抗結核薬とともに 8 週間投与したときの有効性，薬物動態，忍容性及び安全性を評価した。Stage 2 では TMC207 を他の抗結核薬とともに 24 週間投与したときの有効性について，プラセボに対する優越性を検証し，薬物動態，忍容性及び安全性についても探索的に検討した。C209 試験は MDR-TB 肺結核患者を対象とした非盲検試験であり，TMC207 を他の抗結核薬とともに 24 週間投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

米国では C208 試験及び C209 試験を主要な臨床試験成績とし，MDR-TB 肺結核の新規治療薬として承認申請を行い，米国食品医薬品局（FDA）による Fast Track 及び優先審査指定のもと，2012 年 12 月に迅速承認された。欧州でも，米国での承認申請と同一の臨床試験成績を用いて承認申請を行い，2014 年 3 月に条件付き承認された。現在，TMC207 は MDR-TB 肺結核に対する多剤併用療法の 1 剤として世界 40 カ国以上で承認されている。

現在，JRD 社が実施している臨床試験として，小児及び若年者（0 ヶ月以上 18 歳未満）の MDR-TB 肺結核患者を対象に，TMC207 と Background Regimen（BR）薬の併用療法時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価し，各年齢層での用量を検討する海外第 II 相試験が [redacted] 年 [redacted] 月より開始されている。本試験は，4 つの年齢層に応じたコホート（コホート 1：12 歳以上 18 歳未満，コホート 2：5 歳以上 12 歳未満，コホート 3：2 歳以上 5 歳未満，コホート 4：0 ヶ月以上 2 歳未満）で構成され，コホート 1 及び 2 の安全性が確認された後にコホート 3，コホート 4 と段階的に評価を行う試験デザインとなっている。その他，The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease（IUATLD, Inc）がスポンサーとなり，従来よりも短期間で治療可能なレジメンを検討することを目的として，MDR-TB 肺結核患者を対象とした海外第 III 相試験である STREAM（The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients with MDR-TB）試験 Stage 2 を実施中である。本試験では，TMC207 を含む短期間のレジメンが設定されており，[redacted] 年 [redacted] 月より被験者登録が開始され実施中である。

2.5.1.3.2　国内での臨床開発

TMC207 は国内でも 2015 年 9 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。[redacted] 年 [redacted] 月に実施した医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品 [redacted] 相談を踏まえ，日本人

MDR-TB 肺結核患者を対象とした国内第 II 相試験［TMC207TBC2001 試験（以下，TBC2001 試験）］を実施している（2.5.1.3.3.1 参照）。

TBC2001 試験は，日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象に，多剤併用療法の 1 剤として TMC207 を原則 24 週間投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を検討することを目的とし，目標症例数は安全性解析対象集団として少なくとも 5 例とした。[redacted]ため，[redacted]年[redacted]月に PMDA との医薬品[redacted]相談を実施した（2.5.1.3.3.2 参照）。そこでの助言を踏まえ，TBC2001 試験については[redacted]年[redacted]月までに登録された 4 例の 24 週時及び[redacted]月以降に組み入れられた症例のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]日）までの試験成績，並びに米国及び欧州の承認申請に用いた海外第 IIb 相試験の試験成績を用いて国内での承認申請を行うこととした。さらに，TBC2001 試験においては，6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて[redacted]の中間解析を行い，その結果を総括報告書にまとめた（【5.3.5.2.4】TMC207TBC2001 試験 中間解析／治験総括報告書）。

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2 本申請の臨床データパッケージ

	日本人被験者	外国人被験者
第 I 相		単回投与試験 (CDE-101) 反復投与試験 (CDE-102) 薬物相互作用試験 (BAC1003, C104, C109, C110, C117) Thorough QT (TBC1003) 相対的バイオアベイラビリティ試験 (C108, C111) 肝機能障害患者を対象とした試験 (C112)
第 IIa 相	MDR-TB 肺結核対象 BR 併用，非盲検試験 (TBC2001)	DS-TB の未治療肺結核対象 単剤投与，非盲検試験(C202)
第 IIb 相		MDR-TB 肺結核対象 BR 併用，二重盲検試験(C208) MDR-TB（XDR-TB 含む）肺結核対象 BR 併用，非盲検試験 (C209)

*BR：Background Regimen

2.5.1.3.3　規制当局によるガイダンス及び助言

国内での TMC207 の開発に際しては，医薬品[redacted]相談及び医薬品[redacted]相談を実施した。

2.5.1.3.3.1　医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，受付番号[redacted]）

医薬品[redacted]相談では，[redacted]について相談した。PMDA からの主な助言を踏まえ，国内では日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象に，TMC207 の有効性，安全性及び薬物動態を検討することを目的に国内第 II 相試験（TBC2001 試験）を実施することとした。なお，TMC207 の海外で承認・推奨されている投与期間は 24 週間であるが，[redacted] PMDA からの提言に基づき，TBC2001 試験では必要に応じて TMC207 の投与を最長 48 週間まで投与可能とした。

2.5.1.3.3.2　医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，受付番号[redacted]）

医薬[redacted]相談では，[redacted]について相談し，[redacted]との助言を得た。

参考文献

1） World Health Organization. Global tuberculosis report 2016.

2） 厚生労働省. 平成 27 年結核登録者情報調査年報集計結果について

3） World Health Organization. Tuberculosis country profiles - Japan Tuberculosis profile. 2015. Available from: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=JP&outtype=html

4） 森 亨, et al. 文献･資料からみた近年の日本における多剤耐性結核. 結核. 2012;87(9):565-75.

5） Tuberculosis Research Committee (Ryoken). Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Japan: a nationwide survey, 2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(10):1129-35.

6） World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB):2010 global report on surveillance and response. 2010.

7） 豊田 恵美子, et al. 多剤および超多剤耐性結核の全国調査（2006 年）. 結核. 2008;83(12):773-7.

8） Shah NS, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. JAMA. 2008;300(18):2153-60.

9） Centers for Disease Control and Prevention. Fact sheets: HIV and Tuberculosis. 2015.

10） World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: 2011 Update. Geneva: World Health Organization; 2011.

11） Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care. 2nd edition; 2009.

12） 厚生労働省健康局結核感染症課長. 「結核医療の基準」の一部改正について, 健感発 0129 第 1 号, 平成 28 年 1 月 29 日.

13） 日本結核病学会. 結核診療ガイドライン. 改訂第 3 版. 東京:南江堂; 2015.

14） 豊田恵美子. 老年医学の展望. 多剤耐性結核. 日老医誌. 2010;47:174-9.

15） 吉山 崇. 多剤耐性結核の疫学. 多剤耐性結核. 結核. 1998;73(11):665-72.

16） 吉山 崇, et al. 多剤耐性結核の治療成績. 結核. 2005;80(11):687-93.

17） World Health Organization. The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.

18） 森 亨, et al. 多剤耐性結核治療のための新抗結核薬の使用を巡って. 結核. 2014;89(11):813-5

19） 日本結核病学会治療委員会. デラマニドの使用について. 結核. 2014; 89(7):679-82.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発

開発された TMC207 の剤形は，経口液剤，カプセル剤，素錠，及びフィルムコーティング錠の 4 種類である。

初期の試験では，TMC207 の経口液剤（TMC207 をフリー体として 10 mg/mL 及び 40 mg/mL 含有）を使用した。しかしながら，固形剤形の方が経口液剤と比較して投与が容易であり，安定性に優れているため，TMC207 のカプセル剤（TMC207 フリー体 100 mg を含有），素錠（TMC207 のフリー体 100 mg に相当する TMC207 フマル酸塩を含有）及びフィルムコーティング錠（TMC207 のフリー体 100 mg に相当する TMC207 フマル酸塩を含有）を開発し，バイオアベイラビリティを検討した。

食直後に投与したとき，ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の平均血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は経口液剤，カプセル剤，及び素錠で同程度であった（C108 試験）。素錠はカプセル剤と比べて製造が容易であることから，その後に使用する製剤として素錠を選択した。その後，フィルムコーティング錠が開発されたが，フィルムコーティング錠の相対的バイオアベイラビリティは素錠よりも低かったため，素錠の使用の継続を決定した（C111 試験）。

TMC207 の国内市販製剤として予定しているのは素錠であり，TMC207 フリー体 100 mg に相当する TMC207 フマル酸塩 120.89 mg を含有する。この製剤は，C208 試験及び C209 試験を含む過去のほとんどの臨床試験で使用されており，さらに現在海外で市販されている製剤である。現在実施中の国内第 II 相臨床試験（TBC2001 試験）でも素錠を使用している。

素錠は，添加物として乳糖水和物，トウモロコシデンプン，ヒプロメロース，ポリソルベート 20，結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，軽質無水ケイ酸，及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

2.5.2.2　相対的バイオアベイラビリティ

海外第 I 相試験並びに国内及び海外の第 II 相試験で使用した TMC207 製剤（液剤，カプセル剤及び素錠）を投与したときの薬物動態に，臨床上意義があると考えられる差は認められなかった（C108 試験）。一方，フィルムコーティング錠の相対的バイオアベイラビリティは，素錠に比較して低値を示した（C111 試験）。したがって，フィルムコーティング錠（C111 試験）を除く，これらの製剤を用いた臨床試験成績は，製剤の影響を考慮することなく評価可能と判断した。

2.5.2.3　食事の影響

TMC207 は，製剤に関係なく一貫して，食事により経口バイオアベイラビリティが増加した【表 2.7.1-4，表 2.7.1-5 及び表 2.7.1-10 参照】。素錠の食直後投与では，絶食投与と比較して血漿中ベダキリンの曝露量（C_{max} 及び AUC）は約 2 倍に増加した（C108 試験及び C111 試験）。

これらの結果から，良好な吸収及び十分な血漿中ベダキリンの曝露量を得るために TMC207 は食直後投与規定した。

2.5.2.4 個体間変動

素錠を健康成人及びMDR-TB肺結核患者に単回又は反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態の個体間変動をC_{max}及びAUCの変動係数（CV%）で評価した。ベダキリンの個体間変動は，健康成人及びMDR-TB肺結核患者のいずれも大きく（変動係数はそれぞれおおむね20%及び30%以上）であり，MDR-TB肺結核患者における個体間変動は健康成人に比較してやや大きい傾向がみられた。また，試験間での個体間変動に差はなかった。

2.5.2.5 生物薬剤学に関する結論

TMC207の生物薬剤学的検討を実施した臨床試験より以下の成績が得られた。

- 健康被験者における経口液剤，カプセル剤及び素錠の血漿中ベダキリンの曝露量（C_{max}及びAUC）はそれぞれ同程度であった。
- 国内市販予定製剤である素錠を食直後に投与したときの血漿中ベダキリンの平均曝露量は絶食投与に比して，約2倍であった。十分な血漿中ベダキリンの曝露量を得るため，TMC207は食直後投与と規定した。
- 素錠を投与後のベダキリンの薬物動態の個体間変動は大きく，MDR-TB肺結核患者での血漿中ベダキリンのC_{max}及びAUCの変動係数はいずれの試験もおおむね30%以上であった。また，試験間での個体間変動に差はなかった。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　吸収，分布，代謝及び排泄

食直後投与では，絶食投与と比べて TMC207 のバイオアベイラビリティは約 2 倍に増加した【2.5.2.3】。

ヒトにおけるベダキリン及び M2 の血漿たん白結合率は，それぞれ 89.63～99.99%及び 99.8%以上であった。マウス，ラット及びイヌに反復投与したとき，ベダキリン及び M2 は組織に広範に分布し，肺，脾臓，リンパ節及び胸腺における濃度が高かった【2.6.4.9.2】。

In vitro では，チトクローム P450 アイソザイム（CYP）3A4 がベダキリンの代謝及び主要代謝物 M2 の生成に関与する肝臓の主要な CYP 分子種であった。M2 の抗マイコバクテリウム活性はベダキリンに比して 4~6 倍低値であった。M2 は主に CYP3A4 を介して *N*-脱メチル化され，M3 へと代謝された。

TMC207 は主に糞中に排泄され，未変化体の尿中排泄は投与量の 0.001%以下であり，未変化体の腎クリアランスは顕著ではなかった。外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 を反復経口投与したときに得られた糞便検体には，投与量の 75%～85%が未変化体として検出された。糞中の主な代謝物は M2 であり，投与量の 3.7%～7.2%であった。

2.5.3.1.2　健康成人における TMC207 及び M2 の薬物動態

健康成人に TMC207 を経口液剤として 10～700 mg を単回投与したとき，及び 50～400 mg を 1 日 1 回（q.d.）14 日間反復投与したとき，血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態は線形性を示した【2.7.2.3.1.4】。TMC207 の吸収は投与量の影響を受けず，検討した用量範囲では t_{max}（中央値）はおおよそ 5 時間であった。TMC207 を q.d.で 2 週間反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの AUC_{24h} の平均累積係数は，検討した用量範囲で 1.90～2.44 であった。血漿中ベダキリン及び M2 の最終相における消失半減期（$t_{1/2,term}$）は長く，用量に依存しなかった。

2.5.3.1.3　MDR-TB 肺結核患者における TMC207 及び M2 の薬物動態

海外第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験）及び国内第 II 相試験（TBC2001 試験）では，MDR-TB 肺結核患者を対象として，TMC207（素錠）を BR 薬と反復併用投与した【2.7.2.2.2.2.(2)】【2.7.2.2.2.2.(3)】【2.7.2.2.2.3.(1)】。

TMC207 400 mg を q.d.で最初の 2 週間に食直後又は食後に反復経口投与したときのベダキリン及び M2 の平均血漿中濃度（C_{0h}，C_{max} 及び $C_{ss,avg}$）は，Week 3 以降に（C208 試験 Stage 1 では Week 8 まで，C208 試験 Stage 2，C209 試験及び TBC2001 試験では Week 24 まで）200 mg を週 3 回（t.i.w.）投与したときより高かった。これは，Weeks 3 以降では投与間隔が長く，1 回あたりの用量が低かったことと一致していた。

C208 試験 Stage 1 で TMC207 の最終投与後 2 年間の休薬期間中に測定した血漿中濃度から，血漿中ベダキリンの平均 $t_{1/2,term}$ は 5.5 カ月，M2 の平均 $t_{1/2,term}$ は 5.3 カ月であった。血漿中ベダキリ

ン及び M2 の平均 $t_{1/2,term}$ が長かったことは，組織からのベダキリン及び M2 の排泄が緩徐であることにより説明できる。ベダキリンと M2 はいずれも，非臨床試験で検討した動物種の種々の組織に蓄積することが示されており，これはこれらの化合物がもつ陽イオン性両親媒性の性質によると考えられる。陽イオン性両親媒性薬物（CAD）は，薬物の蓄積に伴って細胞内にリンを蓄積させる（リン脂質症）可能性があり，非臨床試験のベダキリン及び M2 についても，また多くの市販薬についても認められている [1)]。薬物の投与を中止すると，組織中からの排泄に伴ってリン脂質症は回復する。回復の推移は，リン脂質からの CAD の解離定数，ならびに組織からの CAD の排出速度に依存し，このために長い $t_{1/2,term}$ が認められると考えられる。

血漿中濃度と同様，C208 試験 Stage 2 では，Week 2 のベダキリン及び M2 の喀痰中濃度は Week 8，16，及び 24 の喀痰中濃度より高かった。

2.5.3.1.4　健康成人と MDR-TB 肺結核患者における血漿中ベダキリン及び M2 の曝露量の比較

健康成人に TMC207 を素錠として反復投与したときのベダキリン及び M2 の薬物動態に関する情報は得られていない。そのため，ベダキリン及び M2 の薬物動態に関して健康成人と MDR-TB 肺結核患者を直接比較することはできない。一方，母集団薬物動態解析では，MDR-TB 肺結核患者における血漿中ベダキリンの曝露量は健康成人［曝露量が健康成人と同程度である DS-TB 肺結核患者を含む］より低いことが示唆された【2.7.2.3.1.5】。

2.5.3.2　内因性要因の検討

ベダキリンの薬物動態に影響する可能性のある内因性要因として年齢，性別，人種，及び体重，結核菌耐性別（2.5.3.1.4），肝機能障害，腎機能障害及び HIV の併発の有無を検討した【2.7.2.3.1.7】。

2.5.3.2.1　年齢

ベダキリンの母集団薬物動態モデルでは，年齢はベダキリンの薬物動態パラメータに対する有意な共変量ではなかった。

2.5.3.2.2　性別

ベダキリンの母集団薬物動態モデルでは，性別は Vc/F に対する共変量として選択されたが，ベダキリンの曝露量に臨床的意義のある影響は生じないと考えられた。Vc/F の推定値は男性では 164 L，女性では 138 L であり，その差は 20%未満であった。また，血漿中ベダキリンの曝露量と有効性の間に明確な関連性が認められていないこと，男女ともに良好な有効性が認められたことから，性別は臨床的意義のある影響を及ぼさないと判断した。

2.5.3.2.3　人種

ベダキリンの母集団薬物動態モデルでは，黒人被験者の曝露量（AUC_{168h}）は他の人種の被験者に比べて約 34%低値であると予測された。C209 試験におけるサブグループ解析では，黒人被験者の Week 24 での血漿中ベダキリンの曝露量推定値はアジア人被験者又は白人被験者に比べて低かった。C208 試験 Stage 2 でも同様の傾向が認められた。

血漿中ベダキリンの曝露量と有効性の間に明確な関係が認められていないこと，また黒人被験者においても他の人種の被験者と同様に良好な有効性が認められていることから，血漿中ベダキリンの曝露量が黒人被験者で低値であることは，臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

TBC2001 試験における日本人 MDR-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリンの曝露量は，外国人 MDR-TB 肺結核患者（C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 並びに C209 試験）に比して高値の傾向を示した。しかしながら， C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 から得られた血漿中ベダキリン曝露量は，多くが黒人被験者における結果であり，また，C209 試験の中国人被験者における血漿中ベダキリンの曝露量は TBC2001 試験の日本人被験者における結果と大きな差異はなかった。

2.5.3.2.4　体重

ベダキリンの母集団薬物動態モデルでは，体重はベダキリンの薬物動態パラメータに対する有意な共変量ではなかった。

さらに，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験におけるサブグループ解析で，血漿中ベダキリンの曝露量に体重の影響は認められなかった。

2.5.3.2.5　HIV 併発の有無

ベダキリンの母集団薬物動態モデルでは，HIV 併発の有無はベダキリンの薬物動態パラメータに対する有意な共変量ではなかった。後期第 II 相試験に組み入れられた HIV 感染症患者はごくわずかであった（データが得られたのは C208 試験 Stage 2 では 76 例中 8 例，C209 試験では 203 例中 10 例）。C208 試験 Stage 2 及び C209 試験におけるサブグループ解析の結果，HIV 感染症患者の血漿中ベダキリンの平均曝露量推定値は非 HIV 感染症患者に比して低いことが示唆されたが，HIV 感染症患者は少数であったため，適切に評価することはできなかった。

2.5.3.2.6　肝機能障害

C112 試験で中等度肝機能障害患者又は健康成人に TMC207 を単回投与したとき，ベダキリンと M2 の血漿中曝露量（AUC_{last}）の平均値は健康成人に比べて中等度肝機能障害患者で 19%低かったが，ベダキリン及び M2 のいずれも，AUC_{last}（個別値）の範囲は中等度肝機能障害患者と健康成人の間でほぼ重なっていた。

血漿中ベダキリンの曝露量と有効性の間に明確な関連性が認められていないことから，曝露量のわずかな変化は臨床的に重要でないと考えられた。そのため中等度肝機能障害は臨床的意義のある影響を及ぼさないと判断し，軽度から中等度の肝機能障害を有する患者において，TMC207 の投与量の調節は不要と考えた。重度肝機能障害患者を対象とした検討は行っていないため，重度肝機能障害の患者集団では TMC207 は慎重に投与される必要がある。

2.5.3.2.7　腎機能障害

CDE-102 試験で，外国人健康成人に TMC207 を反復経口投与したとき，ベダキリンの未変化体の尿中排泄は投与量の 0.001%以下であり，未変化体の腎クリアランスは顕著ではなかった【2.7.2.2.2.1(2)】。

母集団薬物動態解析において，クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）とベダキリンの CL/F の関係を検討した。データセットに含まれた被験者の CL_{CR} の中央値（範囲）は 108 mL/min

（39.8~227 mL/min）であり，この範囲ではベダキリンの薬物動態への影響は認められなかった【2.7.2.3.1.7(8)】。

これらのことから，軽度から中等度の腎機能障害患者において臨床的に意義のあるベダキリンの血漿中曝露量の変化はほとんどないものと考えられ，用量調節は不要と判断した。なお重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者を組み入れた試験は実施しておらず，慎重に投与される必要がある。

2.5.3.3 外因性要因の検討

ベダキリン及び M2 の薬物動態に影響する可能性のある外因性要因として，食事の影響及び併用薬について検討した。食事の影響及び薬物相互作用の可能性は，第 I 相試験で評価した。食事が TMC207 の曝露量に及ぼす影響は【2.5.2.3】に記載し，薬物相互作用試験の結果は以下，2.5.3.3.1 に記載する。

喫煙やアルコール摂取などの外因性要因がベダキリンの薬物動態に及ぼす影響を評価する臨床試験は実施していない。しかし，ベダキリンは主に CYP3A4 によって代謝され，CYP3A4 は喫煙やアルコール摂取による影響を受けないことから，これらの外因性要因がベダキリンの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いものと考えられる。

2.5.3.3.1 薬物相互作用

CYP 及びトランスポーターに対するベダキリン及び M2 の薬物相互作用の可能性を in vitro 試験で検討した。臨床薬物相互作用試験では，CYP3A 基質，ならびに CYP3A 誘導薬及び阻害薬を含む，様々なクラスの薬剤と TMC207 を併用投与したときの薬物動態を評価した。評価した薬剤は，抗結核薬又は結核患者に使用される頻度の高い薬剤のいずれかであった。第 I 相試験 5 試験（健康な被験者を対象とした 4 試験及び HIV-1 感染症患者を対象とした 1 試験）を実施し，さらに，MDR-TB 肺結核患者を対象としたプラセボ対照の海外第 IIb 相試験である C208 試験 Stage 1 で，特定の抗結核薬の薬物動態に対する TMC207 の影響を検討した。

2.5.3.3.1.1 In vitro 試験

ベダキリンは主に CYP3A4 によって M2 に代謝されることが示された。また，ベダキリンは，検討した CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2C8/9/10，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4，CYP3A4/5 及び CYP4A）の活性を顕著に阻害せず，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，及び CYP3A4 の活性を誘導しなかった。すべての CYP 分子種に対して mechanism-based inhibition は認められなかった。M2 は CYP2B6，CYP2D6，CYP2C19，CYP3A4 及び CYP3A4/5 の活性を低～中程度に阻害した。

In vitro 試験の結果，ベダキリン及び M2 は排出トランスポーターBCRP，MRP2 及び P-gp 並びに有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。そのため，これらの排出トランスポーター及び取込みトランスポーターの阻害薬と併用投与したとき，血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いものと考えられた。

さらに，ベダキリン及び M2 は有機カチオントランスポーターOCT1 の弱い基質となる可能性が示唆された。しかしながら，OCT1 の強力な阻害剤は現時点で特定されていないため，in vivo で臨床上重大な薬物動態学的相互作用が起こる可能性について結論づけることはできない。

In vitro 試験で，臨床的に重要な薬物相互作用に関与することが知られている主要なヒト薬物トランスポーター（肝及び腎取込みトランスポーター，及び排出トランスポーターを含む）に対するベダキリン及び M2 の阻害作用を評価した。その結果，ベダキリンは，有機アニオントランスポーターOAT1，OAT3，腎取込みトランスポーターOCT2，多剤・毒性排出化合物たん白質 MATE2-K 及び排出トランスポーターBCRP を阻害し，肝取込みトランスポーターOATP1B1，OATP1B3，OCT1 及び毒性排出化合物たん白質 MATE1 を阻害しなかった。一方，M2 は，MATE2-K 及び BCRP を阻害し，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OAT1，OAT3，OCT2 及び MATE1 を阻害しなかった。

ベダキリン及び M2 は尿中にほとんど排泄されなかったことから【2.7.2.3.1.3.(2)】，腎排泄に関連したトランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2 及び MATE2-K の基質と併用投与しても，in vivo で臨床上重大な薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。また，BCRP を阻害したベダキリンの阻害濃度は，MDR-TB 肺結核患者にベダキリンを臨床用量で経口投与したときに得られた C_{max} の約 8 倍以上であったことから，ベダキリンは BCRP を阻害する可能性は否定できないものの，臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.3.1.2　　抗結核薬との相互作用

(1) リファンピシン（BAC1003 試験）

リファンピシン（RMP）は，CYP450 酵素（CYP3A4 を含む）の強力な誘導薬である。健康成人に TMC207 単回投与と RMP（600 mg 1 日 1 回）反復投与したとき，血漿中ベダキリンの曝露量（AUC_{336h}）は 52%［90%CI：-57～-46%］減少した。

全身曝露量の減少により TMC207 の治療効果が低下する可能性があるため，RMP 又はその他の強力な CYP3A4 誘導薬と TMC207 の併用は避けるべきである。

(2) イソニアジド及びピラジナミド（C104 試験）

健康成人に TMC207 とイソニアジド/ピラジナミド（300/2000 mg 1 日 1 回）を反復併用投与したところ，ベダキリン，イソニアジド及びピラジナミドの血漿中曝露量（AUC）には臨床的に意味のある変動は認められなかった。そのため，イソニアジド又はピラジナミドと TMC207 を併用投与する場合，用量調整は不要である。

(3) C208 試験 Stage 1 における Background Regimen の抗結核薬

C208 試験 stage 1 で MDR-TB 肺結核患者を対象に BR 薬に含まれる抗結核薬［エタンブトール，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン，サイクロセリン及び terizidone を含む］の薬物動態に対する TMC207 の影響を検討した。その結果，BR に含まれるこれらの抗結核薬の薬物動態に対し，TMC207 は臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。そのため，これらの薬剤のいずれかと TMC207 を併用投与する場合，用量調整は不要である。

2.5.3.3.1.3　その他の薬剤との相互作用

(1) ケトコナゾールとの相互作用（C109 試験）

ケトコナゾールは，広域スペクトルの抗真菌薬である。また，CYP3A の基質であり，強力な阻害薬である。健康成人に TMC207 の反復投与とケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回）の反復投与を 4 日間併用したとき，ベダキリンの血漿中曝露量（AUC_{24h}）は 22%増加し，ケトコナゾールの曝露量は 11%減少した。この血漿中ベダキリンの曝露量の変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられたものの，長期併用投与時の潜在的な影響を過小評価している可能性が否定できない[2)]。そのため，TMC207 と CYP3A4 の強力な阻害薬又は中程度の阻害薬は最長で 14 日間連日併用投与とした。

(2) ロピナビル／リトナビル（C110 試験）

ロピナビル／リトナビルは，HIV 感染症の治療のためのプロテアーゼ阻害薬（PI）及び薬物動態学的増強因子で，他の抗レトロウイルス薬（ARV）と併用される。ロピナビルは CYP3A4 の基質であり，CYP3A4 を阻害し，CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導する。

健康成人に TMC207 の単回投与とロピナビル／リトナビル（400/100 mg 1 日 2 回）の反復併用投与したとき，ベダキリンの血漿中曝露量（AUC_{last}）は TMC207 を単独投与したときと比べて 22%［90%CI：11～34%］増加し，一方，平均 C_{max} は単独投与及び併用投与とで同程度であった。ロピナビル／リトナビルを TMC207 と併用投与したとき，ロピナビル及びリトナビルの平均 C_{0h} は，ロピナビル／リトナビルを単独投与したときと比べて，それぞれ 21%［90%CI：-28～-13%］及び 14%［90%CI：-22～-6%］低下した。この結果，ロピナビル／リトナビルと TMC207 を併用投与するとき，これらの薬剤の用量調整は不要である。なお，HIV を併発した MDR-TB 肺結核患者におけるロピナビル／リトナビルと TMC207 の併用に関する臨床データは，STREAM 試験【2.5.1.3.1】で得られる予定である。

(3) ネビラピン（C117 試験）

ネビラピンは非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI）であり，初期の HIV ARV 療法の 1 剤として使用される。HIV-1 感染症患者を対象にネビラピン（200 mg 1 日 2 回）の反復投与と TMC207 の単回投与を併用したとき，ベダキリンの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変動はみられなかった。また，ネビラピンの血漿中曝露量は TMC207 併用投与時と非併用投与時で同様であった。この結果，ネビラピンと TMC207 を併用投与する場合，これらの薬剤の用量調整は不要である。

(4) QT 間隔を延長する薬剤

TMC207 と心電図（ECG）の QT 間隔延長作用のある薬剤間の薬力学的相互作用の可能性に関する情報は限られている。QT 間隔延長作用を有する他剤を併用投与したときの，QT 延長に対する TMC207 の相加又は相乗効果は否定できない。そのため，TMC207 を QT 間隔延長リスクが知られている他剤と併用投与する際は注意を要する。併用投与が必要な場合は，頻回の ECG 評価などのモニタリングが推奨される。

C209 試験のサブグループ解析において，クロファジミンを併用投与された被験者では，クロファジミンを併用投与されなかった被験者に比べて，QTcF 間隔のベースラインからの平均増加

量が大きかった【2.5.5.5.3.2(4)】。そのため，クロファジミンと TMC207 の併用投与が必要な場合は，頻回の ECG 評価などの臨床モニタリングが推奨される。

有意な QT 延長を起こす可能性のあるフルオノキノロン系抗菌薬（ガチフロキサシン，モキシフロキサシン及びスパルフロキサシン）やデラマニドと TMC207 との併用投与は避けるべきである。

2.5.3.4　薬物動態と有効性との関係

本項では，海外第 IIb 相試験の有効性データに関する薬物動態／薬力学（有効性）の関係性について記述する。

C208 試験 Stage 2 で外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間反復経口投与した後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与したとき，血漿中ベダキリンの曝露量（AUC_{24h}）と喀痰培養陰性化までの時間，並びに血漿中ベダキリンの AUC_{24h} 又は AUC_{24h}/最小発育阻止濃度（MIC）の 4 分位範囲ごとの喀痰培養陰性化率を検討した。その結果，血漿中ベダキリンの曝露量と有効性の間に明確な関係は認められなかった。

C209 試験で外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間反復経口投与した後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与したとき，血漿中ベダキリンの曝露量（C_{avg}）と喀痰培養陰性化までの時間，並びに血漿中ベダキリンの C_{avg} 又は C_{avg}/MIC の 4 分位範囲ごとの喀痰培養陰性化率を検討した。その結果，血漿中ベダキリンの曝露量と喀痰培養陰性化までの時間には明確な関係性は認められなかった。

以上より，これら臨床試験におけるベダキリンの曝露量範囲では血漿中ベダキリン濃度と有効性の間に明確な関係性はないことが示唆された。

2.5.3.5　薬物動態と安全性との関係

C208 試験 Stage 1 では，有害事象の発現割合と血漿中ベダキリンの曝露量の間に明確な関係性は認められなかった。女性被験者では血漿中ベダキリン濃度が高いときに QTcF 間隔のベースラインからの変化量が大きい傾向が認められた。一方，男性被験者ではいかなる傾向も認められなかった。ベダキリンの曝露量とその他の ECG パラメータとの間に，明確な関係は認められなかった。

C208 試験 Stage 2 では，1 件以上の重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，又はトルサード ド ポアント／QT 間隔延長［標準検索式（SMQ)］の事象，又は QTcF 間隔異常が認められた被験者とこれらの所見が認められなかった被験者について，血漿中ベダキリンの AUC_{24h} の中央値には大きな差異は認められなかった。男性又は女性被験者のいずれも，Week 2 まで（400 mg q.d.）又は Week 3 以降（200 mg t.i.w.）のベダキリン又は M2 の血漿中濃度と，対応する QTcF 間隔の変化量との間に明確な関係は認められなかった。

C209 試験では，1 件以上の重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，又はトルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ の事象，又は QTcF 間隔の異常が認められた被験者とこれらの所見が認められなかった被験者について，ベダキリンの C_{avg} の中央値には大きな差異は認められなかった。男性又は女性被験者のいずれも，Week 2 ならびに Week 12 及び Week 24 において，ベダキリン又は M2 の血漿中濃度が高いほど QTcF 間隔の変化量が大きい傾向が認められた。

症例数は限られているものの，TBC2001 試験の日本人 MDR-TB 肺結核患者では血漿中ベダキリンと QTcF 間隔の変化量には明確な関係は認められなかった。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験のいずれにおいても，血漿中ベダキリンの曝露量と死亡に関係性は認められなかった。試験中又は試験後に死亡した被験者と，他の被験者（死亡しなかった被験者）を比べたとき，血漿中ベダキリンの曝露量の中央値に差異は認められなかった。

また，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験のいずれにおいても，血漿中ベダキリンの曝露量と Hy's law[3),4)] 及び Temple's Corollary[5)] に合致する ALT 又は AST 増加及びビリルビン増加に関係性は認められなかった。基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST 増加が認められた被験者と，他の被験者（ALT 又は AST の臨床検査異常が認められなかった被験者）を比べたとき，血漿中ベダキリンの曝露量の中央値に差異は認められなかった。

以上より，血漿中ベダキリンの曝露量と安全性との間には明確な関係性は認められなかった。

2.5.3.6　臨床薬理の結論

MDR-TB 肺結核の治療を目的とした TMC207 の推奨用量は，他の抗結核薬と併用して，食直後に，400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg で t.i.w.を 22 週間投与する。

ベダキリンは CYP3A4 により主に M2 に代謝される。M2 は，ベダキリンに比してヒトでの曝露量は低く（約 23%～31%），抗マイコバクテリア活性も低い（1/6～1/4）ことから，有効性に寄与する可能性は低いものと考えられた。

健康成人に TMC207 を経口液剤として 10～700 mg を単回投与したとき及び 50～400 mg を q.d.で 14 日間反復投与したとき，ベダキリンの薬物動態は線形性を示した。TMC207 の吸収は投与量の影響を受けず，検討した用量範囲では t_{max}（中央値）はおおよそ 5 時間であった。また，血漿中ベダキリン及び M2 の最終相における消失半減期（$t_{1/2,term}$）は長く，用量に依存しなかった。

ベダキリンの最終的な母集団薬物動態モデルの結果，年齢，性別，体重，及び HIV の併発は血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさないことが示唆された。一方，人種（黒人）は影響を与える因子であった。黒人はその他の人種に比べて血漿中ベダキリンの曝露量が低かった。しかしながら，血漿中ベダキリンの曝露量と有効性及び安全性の間に明確な関係は認められていないこと，黒人被験者においても TMC207 の有効性が認められたことから，黒人で血漿中ベダキリンの曝露量が低かったことは臨床的に重要でないと考えられた。また，TBC2001 試験で得られた日本人 MDR-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリンの曝露量は海外で実施された第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 1，Stage2 及び C209 試験）の外国人 MDR-TB 肺結核患者に比べて高値の傾向を示した。しかしながら，C208 試験の結果は，多くが黒人被験者における結果であり，また，C209 試験の中国人被験者における結果と大きな差異はなかった。

海外第 IIb 相試験（C208 試験及び C209 試験）において，血漿中ベダキリン曝露量と有効性又は安全性との関係を検討した結果，明確な関係性は認められなかった。

軽度又は中等度の肝機能障害患者では，TMC207 の用量調整は不要である。重度肝機能障害患者を対象とした TMC207 の検討は行っていないため，重度肝機能障害の患者集団では TMC207 は慎重に投与される必要がある。

軽度又は中等度の腎機能障害患者では，TMC207 の用量調整は不要である。重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では，TMC207 は慎重に使用すべきである。

QT 間隔延長作用を有する他剤を TMC207 と併用したときの QT 延長に対する TMC207 の相加又は相乗効果は否定できない。そのため，TMC207 を QT 延長リスクが知られている他剤と併用投与する際は注意を要する。また，クロファジミンを併用投与する際にも同様の注意が必要である。有意な QT 延長を起こす可能性のあるフルオノキノロン系抗菌薬（ガチフロキサシン，モキシフロキサシン及びスパルフロキサシン）と TMC207 との併用投与は避けるべきである。

ベダキリンは主に CYP3A4 によって代謝されるため，CYP3A4 誘導薬と併用投与すると血漿中ベダキリンの曝露量が減少し，CYP3A4 阻害薬と併用投与すると曝露量が増加する可能性がある。そのため，TMC207 の投与中は，以下に示す薬剤の使用を避けるべきである。

- 連続 15 日以上に及ぶ中等度及び強力な CYP3A4 阻害剤の全身投与（連日 14 日間までの投与は可）
- リファマイシン系薬剤（リファンピン，rifapentine 及びリファブチン）などの強力な CYP3A4 誘導薬，又はエファビレンツなどの中等度の CYP3A4 誘導薬の全身投与

なお，TMC207 を他剤と併用投与する前に，TMC207 及び併用薬の添付文書の薬物相互作用の項を確認するべきである。

参考文献

1） Hanumegowda UM, et al. Phospholipidosis as a function of basicity, lipophilicity, and volume of distribution of compounds. Chem Res Toxicol. 2010; 23(4): 749-755.

2） Lehr T, et al. Semi-mechanistic population pharmacokinetic drug-drug interaction modelling of a long half-life substrate and itraconazole. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(1): 53-66.

3） Temple R. Hy’s law: predicting serious hepatotoxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; 15: 241-243.

4） FDA Guidance for Industry: Drug-induced liver injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009.

5） Senior JR. Evolution of the food and drug administration approach to liver safety assessment for new drugs: Current status and challenges. Drug Saf. 2014; 37(Suppl 1):S9–S17.

2.5.4 有効性の概括評価

TMC207 の MDR-TB 肺結核患者に対する有効性は，海外第 IIb 相試験 2 試験（C208 試験，及び C209 試験）及び国内第 II 相試験 1 試験（TBC2001 試験）を評価資料として，海外第 IIa 相試験 1 試験（C202 試験）を参考資料として評価した。

C208 試験は MDR-TB 肺結核患者を対象としたプラセボ対照比較試験であり，Stage 1（探索的ステージ）及び Stage 2（検証的ステージ）で構成されている。Stage 1 で TMC207 を 8 週間投与したときの有効性を評価し，Stage 2 で TMC207 を 24 週間投与したときの有効性について，プラセボに対する優越性を検証した。C209 試験は MDR-TB 肺結核患者を対象とした非盲検試験であり，TMC207 を 24 週間投与したときの有効性を評価した。TBC2001 試験は日本人の MDR-TB 肺結核患者を対象とした非盲検試験であり，TMC207 を 24 週間投与したときの有効性を評価した。これらの試験では，TMC207 は BR 薬と併用投与し，主要評価項目は発育インジケーター付き液体培地（MGIT）による喀痰培養陰性化までの時間とした。

C202 試験は，DS-TB 肺結核患者を対象とし，3 用量（25 mg，100 mg，400 mg）の TMC207 を単独で 7 日間投与したときの有効性を評価した。主要評価項目は，喀痰内生菌数（CFU 数）の変化量とした。

本項では，評価資料である C208 試験，C209 試験及び TBC2001 試験の結果を中心に記載し，参考資料である C202 試験の成績は 2.5.4.3.3 及びその詳細を治験総括報告書に記載した。

2.5.4.1 試験対象集団

C208 試験，C209 試験及び TBC2001 試験は，リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示す喀痰塗抹陽性の MDR-TB 肺結核患者を対象とした。C208 試験では，未治療又は一次抗結核薬（リファンピシン，イソニアジド，エタンブトール，ピラジナミド又はストレプトマイシン）のみの治療歴がある患者を対象とし，pre-XDR-TB 患者の組入れを可とした。C209 試験では結核に対する治療歴を不問とし，未治療及び既治療の MDR-TB 肺結核患者を対象としたが，XDR-TB 肺結核患者については，分離株に対して感受性を示す BR 薬が 3 種類以上ある場合のみ組入れ可とした。TBC2001 試験では，日本人 MDR-TB 肺結核患者のみを対象とし，結核に対する治療歴を不問としたが，pre-XDR 又は XDR-TB 肺結核患者については，分離株に対して感受性を示すと推定される BR 薬が 4 種類以上の場合には組入れ可とした。

2.5.4.1.1 被験者の内訳

C208 試験では，肺の空洞及び治験実施医療機関（地域）を層別因子として被験者を TMC207 群とプラセボ群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

C208 試験 Stage 1 では TMC207 群に 23 例，プラセボ群に 24 例が割り付けられ，これら全例を intent-to-treat（ITT）解析対象集団とした。ITT 解析対象集団 47 例中 23 例［48.9%（TMC207 群 10 例，プラセボ群 13 例）］が Week 104（本治験の最終来院）前に治験を中止し，最も多かった中止理由は，治験実施計画書の不遵守（17.0%），次いで同意撤回（14.9%）であった。

C208 試験 Stage 2 では，TMC207 群に 80 例，プラセボ群に 81 例が割り付けられ，これらのうち治験薬を投与された 160 例（TMC207 群 79 例，プラセボ群 81 例）を ITT 解析対象集団とした。

ITT 解析対象集団 160 例中 60 例［37.5%（TMC207 群 29 例，プラセボ群 31 例）］が Week 120（本治験の最終来院）前に治験を中止し，最も多かった中止理由は，有害事象（9.4%），同意撤回（8.1%），次いで治験実施計画書の不遵守（6.3%）であった。最終評価（治験終了時）の時点で，160 例中 99 例［61.9%（TMC207 群 50 例，プラセボ群 49 例）］が治験を終了し，プラセボ群の 1 例が，Rollover 期へ移行した。Rollover 期へ移行する基準については【2.7.6.12.2.1.(1)10)】に示し，Rollover 期へ移行した被験者の有効性評価については最終解析以降に行ったため，その詳細を【2.7.6.12.2.3】に記載した。

C209 試験では，233 例が TMC207 の投与を受け，この 233 例を ITT 解析対象集団とした。ITT 解析対象集団のうち，54 例（23.2%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は有害事象（7.3%），同意撤回（5.2%），次いで治験実施計画書の不遵守（4.7%）であり，C208 試験 Stage 2 と同様であった。

海外第 IIb 相試験における中止例の詳細については【2.7.3.3.1.1(1)】に示した。

海外第 IIb 相試験では，治験実施計画書の遵守状況にかかわらず，割り付けられ，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，ITT 解析対象集団とした。ITT 解析対象集団のうち，ランダム割付け前（C208 試験 Stage 1，Stage 2）又はベースライン以前（C209 試験）に実施した DST で XDR-TB（C208 試験 Stage 1，Stage 2 のみ）又は DS-TB が認められた被験者，及び MGIT により有効性の主要評価項目を評価できないと判断された被験者を除いた集団を modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団とし，有効性評価の主要な解析対象集団とした。2.5.4 項では，海外第 IIb 相試験について特に断りがない場合は mITT 解析対象集団の結果について記載する。

海外第 IIb 相試験において，ITT 解析対象集団のうち，mITT 解析対象集団から除外された被験者については，【2.7.3.3.1.1(2)】にその詳細を示した。

TBC2001 試験では 6 例を組み入れ，TMC207 の投与を受けた全例を安全性解析対象集団とした。スクリーニング時及びベースライン時の喀痰培養結果がいずれも陰性であった 2 例を除く 4 例を最大の解析対象集団（FAS）とし，有効性評価の主要な解析対象集団とした。中間解析[redacted]のデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までに 6 例全例が Week 24 の来院を終了し，Week 24 以前に治験を中止した被験者は認められなかった。延長期（2.5.4.2.1.4）に移行した被験者は 5 例であり，うち 2 例が TMC207 の投与を終了した。

2.5.4.1.2　曝露の程度

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験における，治験薬投与期の期間の定義は TMC207 の消失半減期が長いことを考慮し（【2.7.2.5】），治験薬投与開始日から治験薬最終投与日の 1 週間後までとした。

海外第 IIb 相試験で，ITT 解析対象集団における治験薬投与期の期間（中央値）は，C208 試験 Stage 1 のいずれの投与群でも 9.0 週間，C208 試験 Stage 2 のいずれの投与群及び C209 試験で 25.0 週間であり，C208 試験の Stage 1 及び Stage 2 における各群の曝露期間は同程度であった。

C208 試験 Stage 1 の ITT 解析対象集団における結核治療期の期間（中央値）は，プラセボ群（63.0 週間）と比較して TMC207 群（85.1 週間）で長かった。これは，プラセボ群で中止例が多かったためと考えられた。C208 試験 Stage 2 の ITT 解析対象集団における結核治療期の期間（中

央値）は，TMC207 群（91.7 週間）とプラセボ群（94.1 週間）で同程度であった。C209 試験の結核治療期の期間（中央値）は，95.6 週間であり，C208 試験 Stage 2 と同程度であった。

TBC2001 試験では，データカットオフ時点で，休薬期間を含む治験薬投与期の期間の中央値（範囲）は 40.0 週間（25.0～50.0 週間）であり，休薬期間を除いた場合の期間は 38.0 週間（24.0～48.0 週間）であった。結核治療期の期間の中央値（範囲）は 48.5 週間（33.0～81.0 週間，休薬期間を含む）であった。なお，データカットオフ時点で，24 週間の治療期を完了した 6 例中 5 例が延長期へ移行し，そのうち 2 例が TMC207 の投与を終了した。

2.5.4.1.3　人口統計学的特性

海外第 IIb 相試験の mITT 解析対象集団における人口統計学的特性及び疾患特性は，ITT 解析対象集団と同様であった。

C208 試験 Stage 2 で，HIV 陽性被験者の割合，及びベースライン時にアルブミン異常値（Grade 1～3 のアルブミン減少）が認められた被験者の割合が，TMC207 群に比較してプラセボ群で高かった。その他の項目は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の各群におけるベースライン時の疾患特性は同様であった。

海外 IIb 相試験の ITT 解析対象集団で，いずれの試験においても男性が多かった（C208 試験 Stage 1：74.5%，C208 試験 Stage 2：63.1%，C209 試験：64.4%）。C208 試験で最も多かった人種は黒人（Stage 1：55.3%，Stage 2：35.0%）であり，次いでその他（主に混血）（Stage 1：42.6%，Stage 2：25.6%）であった。C209 試験で最も多かった人種は，アジア人（38.2%），次いで黒人（32.2%）であった。これらは，C208 試験 Stage 1 は南アフリカのみで実施され，Stage 2 では過半数の被験者，及び C209 試験の 3 割以上の被験者が南アフリカの施設で割り付けられたためと考えられた。

海外 IIb 相試験の多くの被験者（C208 試験 Stage 1：85.1%，C208 試験 Stage 2：80.0%，C209 試験：63.5%）で，片肺又は両肺に 2cm 以上の空洞が認められた。ベースライン時にアルブミン異常値（Grade 1～3 のアルブミン減少）が認められた被験者の割合は，C208 試験 Stage 2（48.1%）と比較して，C209 試験（18.5%）で低く，ベースライン時のアルブミン値の中央値（範囲）は，C208 試験 Stage 2［TMC207 群 34.0 g/L（15～49 g/L），プラセボ群 31.0 g/L（19～41 g/L）］と比較して，C209 試験で 38.0 g/L（17～49 g/L）とやや高かった。これは，C209 試験ではベースライン前に抗結核薬治療を受けていた被験者も組入れ可としたことで，結核に関連した悪液質の改善（アルブミン値で評価）が認められていたためと考えられた。C208 試験 Stage 2 の各投与群では，結核に関連した悪液質の改善は治験期間中に認められた。地域別の比較では，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験で，ベースライン時にアルブミン異常値が認められた被験者の割合が，その他の地域と比較して南アフリカで高かったが，C208 試験 Stage 2 と比較して C209 試験ではその割合は低く，前述の悪液質の改善と同様の理由が考えられた。HIV 陽性被験者の割合は，C209 試験（4.0%）と比較して C208 試験 Stage 1（12.8%）及び Stage 2（15.0%）で高く，C208 試験 Stage 2 では，TMC207 群（10.1 %）と比較してプラセボ群（19.8%）で HIV 陽性の被験者の割合が高かった。海外第 IIb 相試験で HIV 陽性被験者のスクリーニング時の CD4 陽性リンパ球数は，いずれの被験者でも 250×10^6 cells/L 以上であり，治験薬投与期に ARV 治療を受けていた被験者はいなかった。ベースライン時の DST の結果に基づく耐性は，$MDR_{H\&R}$-TB（pre-XDR 及び XDR-TB を

除く多剤耐性結核）及び pre-XDR-TB の比が，C208 試験 Stage 1 で約 5：1，C208 試験 Stage 2 では約 3：1 であった。C209 試験における，$MDR_{H\&R}$-TB，pre-XDR-TB 及び XDR-TB の比は，約 2：1：1 であった。XDR-TB の割合は，C208 試験の各 Stage で 5%未満であったが，XDR-TB を組入れ可としていた C209 試験では 16.3%であった。C209 試験では二次抗結核薬の治療歴のある被験者が組入れ可であったため，多くの被験者（87.1%）が二次抗結核薬の前治療を受けていた。

TBC2001 試験に登録された日本人被験者 6 例の性別の内訳は男女各 3 例であった。ベースライン時に Pre-XDR-TB 及び XDR-TB と診断された被験者はいなかった。片肺の空洞（2 cm 以上）が 2 例（33.3%）に認められ，Grade 1 のアルブミン減少が 1 例（16.7%）に認められた。

2.5.4.1.4　ベースライン時の薬剤感受性

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，臨床分離株に対する TMC207 の MIC を 7H11 寒天培地法及び 7H9 液体培地法で測定した。

2.5.4.1.4.1　TMC207 に対する薬剤感受性

海外第 IIb 相試験で，ベースライン時の TMC207 の MIC（7H11 寒天培地法）は，ほとんどの被験者（C208 試験 Stage 1：78.0%，C208 試験 Stage 2：86.1%，C209 試験：76.6%）で ≤ 0.06 μg/mL であり，いずれの試験でも MIC_{50}（分離株の 50%の発育が阻止される MIC と定義）は 0.06 μg/mL，MIC_{90}（分離株の 90%の発育が阻止される MIC と定義）は 0.12 μg/mL であった。また，C208 試験の Stage 1 及び Stage 2 の各群で，ベースラインの TMC207 の MIC は同程度であった（【2.7.3.3.1.4(2)】）。

TBC2001 試験で，ベースライン時の TMC207 の MIC（7H11 寒天培地法）は，99%及び完全発育阻止の 2 種類を評価した。評価が得られた被験者は 3 例であり，各被験者における 99%及び完全発育阻止での MIC は同じ値であった（それぞれ≦0.008，0.015 及び 0.06 μg/mL）（【表 2.7.3.6-付録-1】）。

2.5.4.1.4.2　BR 薬に対する薬剤感受性

C208 試験の Stage 1 及び Stage 2 で，ベースライン時の BR 薬に対する DST の結果において，カプレオマイシン，エチオナミド，カナマイシン又はオフロキサシンに感受性を示していた被験者の割合はいずれも 87%以上であった。感受性を示した被験者の割合が低かった BR 薬は，一次抗結核薬であるストレプトマイシン，エタンブトール及びピラジナミドであった。

C209 試験では，XDR-TB 及び pre-XDR-TB が組み入れられた割合が高かった（XDR-TB 18.0%，pre-XDR-TB 21.5%）ことから，ベースライン時の BR 薬に対する感受性を示していた被験者の割合は全体的に低かった。カプレオマイシン，エチオナミド，カナマイシン，オフロキサシン又はパラアミノサリチル酸に対して感受性を示した被験者の割合は 61.1%～85.0%であった（【2.7.3.3.1.4(1)】）。TBC2001 試験では，7H11 寒天培地法により，ベースライン時にピラジナミド以外の BR 薬に対する DST の結果が得られた被験者は 3 例であった。この 3 例全例がイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し，エタンブトール，エチオナミド，オフロキサシン及びカナマイシンには感受性を示した。ストレプトマイシンに対しては 2 例が耐性，1 例が感受性を示した。7H9 液体培地法では 4 例で評価が得られ，いずれもイソニアジド及びリファンピシンに

耐性を示し，エチオナミド及びオフロキサシンには感受性を示した。エタンブトール及びストレプトマイシンに対してはそれぞれ 2 例及び 3 例が耐性を示した。ピラジナミドに対する DST の結果は 3 例で得られ，うち 1 例が耐性を示した。なお，2 例（被験者番号 20701003 及び，20702001）はベースライン時の治験担当医師による評価では MDR-TB であったが，ベースライン時の 7H9 液体培地法による DST の成績でカナマイシンに対して耐性を示し，pre-XDR-TB である可能性が示唆された（【表 2.7.3.6-付録-2】）。

2.5.4.1.5 ベースライン時の Background Regimen（BR）

C208 試験 Stage 2 の ITT 解析対象集団でベースライン時に多く投与されていた BR 薬は，エタンブトール，カナマイシン，エチオナミド，オフロキサシン及びピラジナミド（投与した被験者の割合はいずれも 62.5%以上）であった。TMC207 群とプラセボ群で投与されていた BR 薬は同様であった。C208 試験 Stage 2 で，過半数の被験者（TMC207 群 59.5%，プラセボ群 54.3%）が治験薬投与期に新たに BR 薬を追加しなかった。治験薬投与期に BR 薬を 1 剤追加した被験者の割合は 21.3%，2 剤追加した被験者の割合は 10.0%，3 剤追加した被験者の割合は 8.1%であった。

C209 試験の ITT 解析対象集団でベースライン時に最も投与されていた BR 薬は，フルオロキノロン系［89.3%，主にオフロキサシン（52.4%）］，ピラジナミド（76.0%），アミノグリコシド系［71.7%，主にカナマイシン（49.8%）］，及びエタンブトール（51.5%）であった。

ベースライン時にパラアミノサリチル酸，イソニアジド，及びアモキシシリン+クラブラン酸を投与していた被験者の割合は，C208 試験 Stage 2 でそれぞれ 7.5%，0%，0.6%，C209 試験でそれぞれ 46.4%，12.9%，9.9%であった。ベースライン時にイソニアジドを投与していたすべての被験者がイソニアジドに耐性を示しており，ほとんど（20/30 例）が高用量の投与を受けていた。

海外第 IIb 相試験の mITT 解析対象集団におけるベースライン時の BR 薬投与状況は，ITT 解析対象集団と同様であった。

TBC2001 試験では，ベースライン時に 6 例全例にレボフロキサシンが投与されていた。その他の BR 薬は，ストレプトマイシン及びリネゾリド各 4 例（66.7%），カナマイシン及びエタンブトール各 2 例（33.3%），サイクロセリン，パラアミノサリチル酸及びピラジナミド各 1 例（16.7%）であった（【表 2.7.3.6-付録-4】）。

2.5.4.2 試験デザイン及び統計手法

2.5.4.2.1 試験デザイン

2.5.4.2.1.1 C208 試験 Stage1

C208 試験 Stage 1 は，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験である。Stage 1 は，探索的ステージとして，TMC207 又はプラセボを BR 薬と 8 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性），薬物動態，忍容性及び安全性を評価した。また，TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの血漿中及び喀痰中のベダキリン及び N-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態を検討し，TMC207 と BR 薬との薬物相互作用を探索的に検討した。

Stage 1 は治験薬投与期，BR 単独投与期，及び結核無治療追跡調査期で構成され，治験薬投与期及び BR 単独投与期を併せて結核治療期とした。

治験薬投与期の最初に TMC207 400 mg 又はプラセボを q.d.で 2 週間投与し，その後 TMC207 200 mg 又はプラセボを t.i.w.で 6 週間投与した。結核治療期では，ランダム割付け前に各国又は国際的な結核治療ガイドラインに準じて被験者個別に選定した BR 薬を，治験薬投与期を含めて計 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。なお，治験を早期に中止した場合は，生存確認フォローアップを実施した。

本試験では，主要解析（Week 8）及び最終解析（治験終了時）を実施した（【2.7.3.1.3.1(1)】）。

2.5.4.2.1.2　C208 試験 Stage2

C208 試験 Stage 2 は，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験である。Stage 2 は，検証的ステージとして，TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性）について，プラセボに対する優越性を検証した。その他，TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの血漿中及び喀痰中のベダキリン及び M2 の治験薬投与期及び投与期終了後における薬物動態を検討し，有効性（殺菌活性）及び忍容性／安全性との関連性についても探索的に検討した。

Stage 2 は，治験薬投与期，BR 単独投与期，及び結核無治療追跡調査期で構成され，治験薬投与期及び BR 単独投与期を併せて結核治療期とした。治験薬投与期の最初に TMC207 400 mg 又はプラセボを q.d.で 2 週間投与し，その後 TMC207 200 mg 又はプラセボを t.i.w.で 22 週間投与した。結核治療期では，Stage 1 と同様に BR 薬を投与した。なお，中止した場合は生存確認フォローアップを実施した。また，Stage 2 では治験実施計画書第 [redacted] 版改訂後（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），プラセボ群の被験者［治験薬投与期に XDR-TB と診断された被験者を含む］は，Rollover 基準（【2.7.6.12.2.1】参照）に該当する場合のみ 24 週間の TMC207 投与へ切替え可とした。Rollover 群では，TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与した（Rollover 期）。また，ベースライン時に XDR-TB が認められた（二次抗結核薬に対する DST の結果がランダム割付け後に得られた）被験者については，直ちに 24 週間の Rollover 期に移行し，非盲検下での TMC207 投与へ切替えた。24 週間の TMC207 投与後，Rollover 群の被験者は BR 薬投与を継続した。Rollover 群の被験者の忍容性，安全性，薬物動態及び有効性を TMC207 の最終投与から 96 週にわたり追跡調査した。

本試験では，主要解析（Week 24），中間解析（Week 72）及び最終解析（治験終了時）を実施した（【2.7.3.1.3.1(2)】）。

2.5.4.2.1.3　C209 試験

C209 試験は，国際共同，多施設共同，非盲検，単群試験であり，TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与したときの安全性，忍容性，及び有効性を評価した。その他，TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの血漿中及び喀痰中のベダキリン及び M2 の薬物動態を検討し，安全性と有効性との関連性を評価するとともに，結核症状を Tuberculosis Symptoms Profile（TSP）により評価したときの結核症状に対する TMC207 の有効性，及び TSP による評価法の特性を探索的に検討した。

本試験は，治験薬投与期，BR 単独投与期，及び結核無治療追跡調査期で構成され，治験薬投与期及び BR 単独投与期を併せて結核治療期とした。治験薬投与期の最初に TMC207 を 400 mg, q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与した。BR 薬は，治験薬投与期を含めて計 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。なお，中止した場合は，生存確認フォローアップを実施した。

本試験では，中間解析（Week 24）及び最終解析（治験終了時）を実施した（【2.7.3.1.3.1(3)】）。

2.5.4.2.1.4　TBC2001 試験

TBC2001 試験は，日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象とした，多施設共同，非盲検，単群試験であり，TMC207 を BR 薬と併用投与したときの安全性，有効性，及び薬物動態を評価することを目的として実施中である。

本試験は，スクリーニング期，治療期，延長期及びフォローアップ期（BR 単独投与期及び結核無治療追跡調査期）で構成された。治療期の最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与した。本試験では，Week 24 で喀痰培養陰性化が認められ，かつ延長理由が以下の 2 つの基準のいずれかに該当する場合，治験担当医師の判断で TMC207 200 mg を，t.i.w で最長 24 週間延長することを可とした（延長期）。

- ベースライン時に感受性を示した BR 薬の多くが耐性となり，パラアミノサリチル酸又はサイクロセリン等の有効性の低い薬剤 1～2 剤だけが感受性を示す場合，及び／又は治療期に認められた有害事象により，感受性を示す十分な種類の BR 薬を使用できなくなった場合
- 喀痰培養陰性化が Week 20～24 に初めて認められた場合

BR 薬は治療期から BR 単独投与期にわたり計 78～102 週間投与した。BR 単独投与期終了後，治験担当医師は被験者を 24 週間以上観察した（結核無治療追跡調査期）。なお，治験を中止した被験者のうち，同意を撤回しなかった被験者には，生存確認フォローアップを実施することとした。

本試験は，4 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて 1 回目の中間解析を実施し，6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて[redacted]の中間解析を実施した。なお，2017 年 9 月時点で当該試験は継続中であり，本項では，TBC2001 試験結果として 2 回目の中間解析結果を示す。

2.5.4.2.2　主要評価項目及び副次評価項目

海外第 IIb 相試験（C208 試験及び C209 試験）並びに TBC2001 試験では，有効性評価項目として，治験薬投与期（TBC2001 試験では治療期）終了時における MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（主要評価項目），喀痰培養陰性化率（海外第 IIb 相試験），喀痰中の *M. tuberculosis*（結核菌）の有無，CFU 数（C209 試験を除く）及び MGIT 陽性シグナルまでの時間をそれぞれ評価した。TBC2001 試験では，MGIT に加え小川培地を用いて喀痰を培養した。

その他の有効性評価項目として，結核の再燃／再感染の評価，及び治験開始後の TMC207 及び抗結核薬に対する MIC の評価を評価資料とした全試験で実施し，一部の試験で抗酸菌（AFB）塗抹陰性化までの時間（C208 試験 Stage 1 を除く），International expert consensus group の定義[1)]に基づく治療後の転帰の評価（C208 試験 Stage 1 を除く），胸部 X 線検査所見による胸部 X 線複合スコアの評価（C208 試験 Stage 2），及び TSP 質問票を用いた結核症状の評価（C209 試験及び TBC2001 試験）を行った。

2.5.4.2.2.1　MGIT 喀痰培養検査に基づく有効性評価

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，有効性の主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間は，各実施医療機関で測定した MGIT による培養結果（陽性／陰性／汚染）から算出した。喀痰培養陰性化までの時間は，結核の臨床転帰のサロゲートマーカーであり，結核治療における有効性評価の指標として使用されている[2)]。

(1) 喀痰培養陰性化

治験薬投与開始日から 25 日間以上の間隔（C208 試験 Stage 1 を除く）で継時的に採取した喀痰検体において，2 回連続して喀痰培養陰性（喀痰培養陰性が認められた 2 回の来院の間にも検体を採取し評価している場合は，その結果もすべて陰性）が認められた場合を喀痰培養陰性化と定義した。解析対象期間中に，喀痰培養陽性（2 回の来院の間の欠測又は汚染検体を除いて，2 回連続して喀痰培養陽性，又は被験者が治験を完了，若しくは中止した後に認められた 1 回の喀痰培養陽性と定義する）が確認された場合には，喀痰培養陰性の確定を覆し，その被験者は陰性化していないと判断した。なお，喀痰培養陽性と判断する場合には，最短の検体採取の間隔（25 日間）は定義しなかった。また，TBC2001 試験では，MGIT に加え小川培地による培養も実施したが，MGIT 及び小川培地の結果に矛盾が認められる場合には MGIT の結果を優先することとした。

(2) 喀痰培養陰性化までの時間（主要評価項目）

喀痰培養陰性化までの時間は，治験薬投与開始日から 2 回連続して喀痰培養陰性化が認められた最初に陰性化した日までの日数とした。喀痰培養陰性化が初めて認められた日が規定の最終評価時点よりも前であれば，その日を喀痰培養陰性化した日とした。解析対象期間中に喀痰培養陰性化が認められなかった被験者における培養陰性化までの時間は，解析対象期間の最終日での打切りとした。

海外第 IIb 相試験では，規定の最終評価時点までに中止した被験者の影響を考慮し，以下の 3 つの方法で評価を行った。TBC2001 試験では以下の missing=failure 解析により喀痰培養陰性化までの時間を算出した。

- missing=failure 解析：中止前に喀痰培養陰性化が認められたか否かにかかわらず，解析対象期間内に中止した被験者を「陰性化せず」とした。喀痰培養陰性化までの時間の評価は，被験者ごとに当該解析対象期間内の最終評価時点で打切りとした。
- end-censored missing=failure 解析：[redacted][3)] により，missing=failure 解析の感度分析として実施した。解析対象期間内に中止した被験者を「陰性化せず」とし，喀痰培養陰性化

までの時間の評価は，当該解析期間の終了時点（C208 試験 Stage 1 では Week 8，Stage 2 及び C209 試験では Week 24）での打切りとした。

・ no overruling 解析：中止を考慮しない感度分析として実施した。解析対象期間内の中止前に喀痰培養陰性化が認められた場合は，実際の喀痰培養陰性化までの時間を解析に用いた。中止前に喀痰培養陰性化が認められなかった場合は，喀痰培養陰性化までの時間の評価は，被験者ごとに当該解析対象期間内の最終評価時点での打切りとした。本解析は，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の中間解析で用いた。

海外第 IIb 相試験では，喀痰培養陰性化までの時間の分布を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。喀痰培養陰性化率が 50%以上と推定された最初の時点を喀痰培養陰性化までの時間の中央値とした。喀痰培養陰性化までの時間の群間比較には，投与，治験実施医療機関，及び肺空洞を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた。TMC207 群とプラセボ群の喀痰培養陰性化までの時間のハザード比とその 95%CI を推定した。

C208 試験 Stage 1 の主要解析では，Week 8（治験薬投与期）の喀痰培養陰性化までの時間を算出した。C208 試験 Stage 1 では治験薬投与期が短いことを考慮し，喀痰培養陰性化の定義を治験薬投与期（8 週間）の最後の 2 回の評価時点に喀痰培養結果が陰性であり，かつ治験を中止しなかった場合に喀痰培養陰性化とし，喀痰培養陰性化までの時間は，治験薬投与開始日から 2 回連続して喀痰培養陰性化が認められた最初に陰性化した日までの日数とした。

(3) 喀痰培養陰性化率

海外第 IIb 相試験では，各評価時点の喀痰培養陰性化率の算出にあたり，喀痰培養陰性化までの時間の解析に用いた missing=failure 解析と no overruling 解析を用いた。

<u>missing=failure 解析</u>

・ responder：喀痰培養陰性化後に再陽性化（又は治験終了後の喀痰培養で陽性）せず，かつ解析対象期間中に中止しなかった被験者

・ non-responder：喀痰培養の最終評価が「陰性化せず」，「陰性化後に再陽性化（若しくは治験終了後の喀痰培養で陽性）」，又は最終評価結果にかかわらず中止した被験者

<u>no overruling 解析</u>

・ responder：喀痰培養陰性化後に再陽性化（又は治験中止／終了後の喀痰培養で陽性）が認められなかった被験者

・ non-responder：喀痰培養の最終評価が「陰性化せず」，又は「陰性化後に再陽性化（若しくは治験中止／終了後の喀痰培養で陽性）」であった被験者

喀痰培養陰性化率は Week 24 及び最終評価時点に評価し，C208 試験 Stage 2 ではこれに加え，Week 36，48，60 及び 72 にも評価した。

missing=failure 解析は，TMC207 のプラセボに対する治療効果を解析するための最も保守的な方法である。no overruling 解析では，喀痰培養陰性化が認められた後に中止した場合も responder とした。

C208 試験 Stage 2 では，喀痰培養陰性化率の群間比較に投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いた。TMC207 群とプラセボ群の responder の割合の差を推定し，その 95%CI を算出した。層別因子（治験実施医療機関及び肺の空洞）は本解析に含めなかった。

海外第 IIb 相試験では，最終評価時点に missing=failure 解析で non-responder と判断された被験者を更に以下のとおり分類した。

- 陰性化せず：最終評価時点まで喀痰培養陰性化が認められなかった。
- 再燃：喀痰培養陰性化後，結核治療期又は結核無治療追跡調査期に再陽性化（又は治験中止／終了後の喀痰培養で陽性）が認められ，結核菌分離株の遺伝子型がベースライン時と同様又は不明であった。
- 再感染：喀痰培養陰性化後，結核治療期又は結核無治療追跡調査期に再陽性化（又は治験中止／終了後の喀痰培養で陽性）が認められ，結核菌分離株の遺伝子型がベースライン時と異なった。
- 陰性化後に中止：喀痰培養陰性化の状態で中止した。

治験中止時に「陰性化せず」であった被験者は，中止前の陰性化の有無により「陰性化せず」又は「再燃若しくは再感染」のいずれかに分類した。死亡した被験者は中止例とした。解析時点より前に死亡した場合，missing=failure 解析では non-responder とした。

TBC2001 試験では Week 24 における喀痰培養陰性化率は算出せず，Week 24 における喀痰培養陰性化の状況を確認した。

(4) 結核の再燃／再感染の評価

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，喀痰培養陰性化後に再陽性化（又は治験中止／終了後の喀痰培養で陽性）が認められた場合に，結核菌分離株の遺伝子解析を実施した。遺伝子解析には，restriction fragment length polymorphism（RFLP）法及び mycobacterial interspersed repetitive units - variable number tandem repeats（MIRU-VNTR）法（TBC2001 試験では MIRU-VNTR 法のみ）を用いた。

遺伝子解析で特定された結核菌の遺伝子型がベースライン時と同じであった場合，結核治療を継続中又は終了にかかわらず再燃と判断した。遺伝子解析で特定された結核菌の遺伝子型がベースライン時と異なった場合，再感染／新規感染と判断した。また，喀痰培養で再陽性化したときの遺伝子解析の評価が不可能であった場合は再燃とした。

2.5.4.2.2.2　抗酸菌（AFB）塗抹検査に基づく有効性評価

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，MGIT 及び小川培地（TBC2001 試験）による評価以外に各来院時に 3 回採取したそれぞれの喀痰検体を用いた AFB 塗抹検査を実施し，定性的に 5 段階で評価した［陰性（no AFB seen），scanty（±），+1，+2，+3］。各喀痰検体から得られたこれらの評価結果は点数化（それぞれ 0，0.5，1，2，3）し，3 検体の結果を統合した。

なお，AFB 塗抹陰性化の定義は，MGIT 培養と同じく，25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して AFB 塗抹陰性（AFB 塗抹陰性が認められた 2 回の来院の間に検体を採取し評

価している場合は，その結果もすべて陰性）が認められた場合とし，AFB 塗抹陰性化までの時間を算出した。AFB 塗抹陰性化の後に，2 回連続して AFB 塗抹陽性化（AFB 塗抹陽性が認められた 2 回の来院の間の欠測又は汚染検体は考慮しない）が認められた場合には，陰性化していないと判断した。

C208 試験 Stage 2，及び C209 試験では，AFB 塗抹検査の結果より AFB 塗抹陰性化までの時間及び AFB 塗抹陰性化率を算出し，MGIT による評価と比較した。TBC2001 試験では，AFB 塗抹陰性化までの時間を算出した。

2.5.4.2.2.3　CFU 数

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では，一部の被験者より 16 時間にわたる overnight 喀痰検体を採取した。7H11 寒天培地法により，喀痰検体 1 mL あたりの CFU 数を測定し，$\log_{10}$ CFU 数の絶対値及びベースラインからの変化量の経時推移を記述的に解析した。TBC2001 試験では全被験者より喀痰検体（overnight 喀痰検体でない）を採取し，固形培地法を用いて測定した各被験者の CFU 数を経時的に提示した。C209 試験では CFU 数を評価しなかった。

2.5.4.2.2.4　その他の有効性評価項目

(1) Tuberculosis Symptoms Profile (TSP)

C209 試験及び TBC2001 試験では，TSP 質問票を用いてスコアの合計及び各症状の経時推移を評価した。また，C209 試験では，Week 24 の TSP スコアと喀痰培養陰性化との相関解析を実施した。本質問票は，MDR-TB 肺結核患者を対象とした結核症状の評価及びこれらの結核症状が認められた被験者における TMC207 の有効性を評価するためにデザインされており，12 種類の一般的な結核症状（cough，fever，chills，sweating，feeling unwell，mucus in throat and/or lungs，coughing up blood，shortness of breath，weight loss，chest pain，fatigue/weakness 及び decreased appetite）の程度及び数を評価した。各症状を 6 段階（not present=0，not a problem=1，a little bit of a problem=2，somewhat of a problem=3，quite a bit of a problem=4 及び a severe problem=5）でスコア化し，トータルスコアを 0 から 60 の範囲で評価した。

(2) 胸部 X 線（肺の空洞）

海外第 IIb 相試験では背面から撮影した正面像，TBC2001 試験では正面像及び側面像の胸部 X 線撮影を規定の時点で行った。胸部 X 線検査には心陰影の評価も含まれ，結核を診断した放射線科医が，肺の空洞のベースラインからの変化（改善，悪化，不変）を評価した。C208 試験 Stage 2 では，胸部 X 線の複合スコアは，肺の異なる 6 つの部位の疾患及び肺空洞レベルのスコアを合計し，評価時点ごとに要約した。また，複合スコアの経時推移と微生物学的効果との相関性を探索した。

(3) 体重

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，体重のベースラインからの変化量（体重の増減が 5%超）及び喀痰培養の結果より，微生物学的効果との相関性を解析した。

2.5.4.2.3　薬剤感受性検査（DST）

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，TMC207 以外の抗結核薬の DST の結果は，方法［7H11 寒天培地法，レサズリン 7H9 液体培地法（C209 試験のみ），7H9 液体培地法（TBC2001 試験のみ）］，評価時点，抗結核薬ごとに示した。抗結核薬の DST の結果は感受性又は耐性のいずれかに分類した。同一時点で 2 回の測定が実施され，結果がそれぞれ異なった場合（感受性又は耐性）は耐性と評価した。また，各 BR 薬に対してベースライン時に感受性を示してしていたが，治験期間中に耐性を示した場合は，その BR 薬の使用の有無にかかわらず耐性獲得とした。

海外第 IIb 相試験実施時点において，TMC207 に対するブレイクポイントは確定しておらず，TMC207 に対する耐性／感受性の評価ができなかった。そのため，TMC207 の DST の結果は，7H11 寒天培地法，レサズリン 7H9 液体培地法（海外第 IIb 相試験のみ），及び 7H9 液体培地法（TBC2001 試験のみ）を用いて測定した MIC で評価した。TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した場合，TMC207 に対して耐性獲得と取り扱った。ただし，前述のとおり TMC207 については現時点でブレイクポイントが得られていないため，4 倍以上の増加を耐性獲得の判断基準とすることの臨床的意義は確立されていない。また，ベースライン時に TMC207 の MIC を測定できなかった被験者は，耐性獲得の評価から除外した。海外第 IIb 相試験では，50%及び 90%の株の発育が阻止される濃度をそれぞれ MIC_{50} 及び MIC_{90} と定義し，ベースライン時の MIC_{50} 及び MIC_{90} を求めた。DST の解析には治験期間中の全データを用いた。

ブレイクポイントは，*M. tuberculosis* の感受性分布と海外第 IIb 相試験（C208 試験及び C209 試験）の細菌学的効果に基づいて評価した。寒天培地法を用いた MIC 測定では，実験室保存株に対する TMC207 の MIC は，全て<0.5 μg/mL であり，C208 試験及び C209 試験でベースライン時に TMC207 の MIC が>0.48 μg/mL であった株は，C208Stage 1 で 41 株中 1 株（評価資料 5.3.5.4.25），C208 試験 Stage 2 で 109 株中 0 株，C209 試験で 167 株中 1 株だけであった。C208 試験 Stage 2 及び C209 試験のベースライン時に分離された株で，TMC207 の MIC が≤0.5 μg/mL であった被験者に対する細菌学的効果は良好であった。TMC207 の MIC が>0.5 μg/mL であった株に対する臨床使用はほとんどないため，7H11 寒天培地法による現段階のブレイクポイントは，感受性株に対してのみ≤0.5 μg/mL と設定されている。

同様に，レサズリン液体培地法を用いた MIC 測定では，MIC が>0.25 μg/mL の株は，C209 試験で 1 株認められたのみであった。C208 試験 Stage 2 及び C209 試験のベースライン時に分離された株で，TMC207 の MIC が≤0.25 μg/mL であった被験者に対する細菌学的効果は良好であった。MIC が>0.25 μg/mL である株に対する臨床使用はほとんどないため，レサズリン 7H9 液体培地法によるブレイクポイントは，感受性株に対してのみ≤0.25 μg/mL と設定されている（【2.7.2.4.2.10】）。

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　海外第 IIb 相試験の結果（C208 試験，C209 試験）

2.5.4.3.1.1　C208 試験 Stage 1

本項には，C208 試験 Stage 1 の最終解析の結果を示す（【2.7.3.2.1.1(2)】）。

(1) 喀痰培養陰性化までの時間

C208 試験 Stage 1 における有効性の主要評価項目は，治験薬投与期（8 週間）の MGIT による喀痰培養陰性化までの時間とした。

Week 8 までのデータを用いて解析した MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析）の中央値は TMC207 群で 51 日であった（【図 2.7.3.2-2】）。治験実施医療機関及び肺空洞を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化までの時間はプラセボ群と比較して TMC207 群で統計学的に有意に短かった［p=0.0034，ハザード比（95%CI）：11.77（2.26～61.23）］

また，Week 24 までのデータを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化までの時間の中央値（missing=failure 解析）は，TMC207 群 70 日，プラセボ群 126 日であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.0022）。

(2) その他の有効性評価項目

Week 8 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，プラセボ群（8.7%）と比較して，TMC207 群（47.6%）で高かった。Week 24 の喀痰培養陰性化率は，TMC207 群 81.0%，プラセボ群 65.2%，最終評価時点（Week 104）では，TMC207 群 52.4%，プラセボ群 47.8%であった（いずれも missing=failure 解析）。

missing=failure 解析では喀痰培養陰性化後に治験を中止した被験者を non-responder として扱ったため，最終評価時点の喀痰培養陰性化率は Week 24 と比較して減少したと考えられた。また，喀痰培養陰性化後に治験を中止した被験者の割合は，プラセボ群（8.7%）と比較して TMC207 群（28.6%）で高かった。再燃例は TMC207 群 2 例（9.5%），プラセボ群 4 例（17.4%）であり，すべて結核治療期に認められた。

固形培地における CFU 数は，治験開始後（主に最初の 8 週間）に $\log_{10}$ CFU 数（平均値）の顕著な減少が認められ，$\log_{10}$ CFU 数の減少がプラセボ群と比較して TMC207 群で早期に認められた（【図 2.7.3.6-付録-2】）。

2.5.4.3.1.2　C208 試験 Stage2

【2.7.3.2.1.2(2)】

(1) 喀痰培養陰性化までの時間

C208 試験 Stage 2 における主要有効性評価項目は，治験薬投与期の MGIT による喀痰培養陰性化までの時間とした。

Week 24 までのデータを用いて解析した喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析，主要解析）の中央値は，プラセボ群（125 日）と比較して TMC207 群（83 日）で短かった（【図

2.7.3.2-4】）。感度分析として実施した喀痰培養陰性化までの時間（end-censored missing=failure 解析，主要解析）の中央値でも，プラセボ群（127 日）と比較して，TMC207 群（84 日）で短かった（【図 2.7.3.2-5】）。治験実施医療機関及び肺空洞を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，投与群間で喀痰培養陰性化までの時間に統計学的に有意な差が認められた（missing=failure 解析：p<0.0001，end-censored missing=failure 解析：p=0.0003）。

また， Week 24 までのデータを用いて解析した喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析，中間解析）の中央値は，TMC207 群 73 日，プラセボ群 125 日であり，TMC207 群では主要解析と比較して 10 日短かった。これは，TMC207 群の 1 例で Day 72 の喀痰培養の評価が陽性から陰性に変化したためであった。Week 72 までのデータを用いて解析した喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析，中間解析）の中央値でも，プラセボ群（168 日）と比較して，TMC207 群（86 日）で統計学的に有意に短かった（p=0.0290）。

(2) その他の有効性評価項目

Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，主要解析及び中間解析のいずれも TMC207 群 78.8%，プラセボ群 57.6%であった。no overruling 解析の結果でも同様に TMC207 の効果は持続した。投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，Week 24 では投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.008）。

最終評価時点（Week 120）の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析，最終解析）は，TMC207 群 62.1%，プラセボ群 43.9%であった。投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析，最終解析）は投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.035）。最終評価時点まで TMC207 群の喀痰培養陰性化率は高く，TMC207 の効果は持続した。Week 24 の responder のうち，最終評価時点でも responder であった被験者の割合は，TMC207 群 78.8%，プラセボ群 65.8%であった。no overruling 解析でも同様に TMC207 の効果の持続が示された。

AFB 塗抹陰性化は，プラセボ群と比較して TMC207 群で早期に認められた。AFB 塗抹陰性化までの時間の中央値は，TMC207 群 84 日，プラセボ群 115 日で，MGIT による喀痰培養陰性化までの時間の中央値（TMC207 群 73 日，プラセボ群 125 日）と同様の傾向が認められた。Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，投与群間で AFB 塗抹陰性化までの時間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0383）。Week 24 の AFB 塗抹陰性化率（missing=failure 解析，中間解析）は TMC207 群 78.8%，プラセボ群で 62.1%であり，MGIT による喀痰培養陰性化率と同様であった。

固形培地における CFU 数は，いずれの投与群でも Week 8 までに $\log_{10}$ CFU 数（平均値）の顕著な減少が認められた（【図 2.7.3.6-付録-2】）。CFU 数は一部の被験者（C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の各 2 施設）で評価しており，Week 24 までにプラセボ群との群間差は認められなかった。また，CFU 数評価例における Week 8 の MGIT による培養の結果でも，群間差は認められなかった。

胸部 X 線の評価では，Week 24 に肺の空洞がベースライン時の状態より改善した被験者の割合は，TMC207 群 41.8%，プラセボ群 39.2%であった。Week 24 に肺の空洞がベースライン時の状

態と不変であった被験者の割合は TMC207 群 52.7%，プラセボ群 52.9%，Week 24 に肺の空洞がベースライン時の状態より悪化した被験者の割合は，TMC207 群 5.5%，プラセボ群 7.8%であった（【表 2.7.3.6-付録-18】）。TMC207 群で Week 24 に肺の空洞がベースライン時の状態より悪化した被験者 3 例のうち，responder は 1 例であった。

Week 24 でベースラインからの体重変化が 5%以下であった被験者の割合は，responder では TMC207 群 52.1%，プラセボ群 47.2%であり，non-responder では TMC207 群 0%，プラセボ群 37.5%であった。ベースラインからの体重増加が 5%超であった被験者の割合は，responder では TMC207 群 41.7%，プラセボ群 52.8%であり，non-responder では TMC207 群 100%，プラセボ群 50.0%であった。ベースラインからの体重減少が 5%超であった被験者の割合は，プラセボ群では non-responder（12.5%）と比較して responder（0%）で低かったが，TMC207 群では non-responder（0%）より responder（6.3%）で高かった（【表 2.7.3.6-付録-20】）。

喀痰培養陰性化と胸部 X 線複合スコア及び体重の変化に相関性は認められなかった。

2.5.4.3.1.3　C209 試験

【2.7.3.2.1.3(2)】

(1) 喀痰培養陰性化までの時間

C209 試験における有効性の主要評価項目は，治験薬投与期の MGIT による喀痰培養陰性化までの時間とした。

Week 24 までのデータを用いて解析した喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析，中間解析），及び感度分析に基づく喀痰培養陰性化までの時間（end-censored missing=failure 解析，中間解析）の中央値はいずれも 57 日であった（【図 2.7.3.2-10】【図 2.7.3.2-11】）。

(2) その他の有効性評価項目

Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析，中間解析）は 79.5%であった。最終評価時点（Week 120）の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析，最終解析）は 72.2%であり，陰性化が認められなかった被験者の割合は 27.8%（陰性化が認められなかった被験者：7.3%，陰性化後に中止した被験者：10.2%，陰性化後に死亡した被験者：1.5%，治療期間中又は終了後に再燃した被験者：3.4%）であった。

AFB 塗抹陰性化までの時間（missing=failure 解析，中間解析）の中央値は 58 日であり，MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（57 日）と同様であった。Week 24 の AFB 塗抹陰性化率（missin=failure 解析，中間解析）は 70.2%であり，MGIT による喀痰培養陰性化率と比較して低かった。

TSP 質問票において，ベースライン時に報告された症状は少なく，重症度は低かった。治療期間中に各項目で改善が認められた。ベースラインから最も改善した症状は cough であり，次いで feeling unwell，mucus in throat and/or lungs，chest pain，fatigue/weakness であった。Week 24 に評価した各症状の TSP スコアについて，ベースラインからの変化を responder と non-responder で比較した結果，responder でより改善が認められた症状は cough であった。他の症状の TSP スコアは，responder と non-responder 間で臨床的意義のある差はみられなかった。

胸部 X 線の評価では，Week 24 に肺の空洞がベースライン時の状態より改善した被験者の割合は 36.8%，肺の空洞がベースライン時の状態と不変であった被験者の割合は 61.5%，肺の空洞がベースライン時の状態より悪化した被験者の割合は 1.7%であった（【表 2.7.3.6-付録-18】）。Week 24 に肺の空洞がベースライン時の状態より悪化した被験者 3 例のうち responder は 2 例であった。

Week 24 の評価でベースラインからの体重変化が 5%以下であった被験者の割合は，responder で 53.8%，non-responder で 54.2%であった。ベースラインからの体重増加が 5%超であった被験者の割合は，responder で 38.6%，non-responder で 29.2%であった。ベースラインからの体重減少が 5%超であった被験者の割合は，non-responder（16.7%）と比較して responder（7.6%）で低かった（【表 2.7.3.6-付録-20】）。

喀痰培養陰性化と TSP スコア（cough を除く），肺の空洞の改善及び体重の変化に相関性は認められなかった。

2.5.4.3.2　国内第 II 相試験の結果（TBC2001 試験）

【2.7.3.2.2.2】

FAS 4 例において，MGIT 及び小川培地による喀痰培養陰性化までの時間は，いずれの被験者でも 14 又は 15 日であった（MGIT【表 2.7.3.2-9】，小川培地【表 2.7.3.2-10】）。FAS 4 例における喀痰培養検査の成績は，MGIT 及び小川培地のいずれにおいても Week 2 までに陰性となった（【表 2.7.3.6-付録-6】【表 2.7.3.6-付録-7】）。

AFB 塗抹検査において，4 例全例で AFB 塗抹陰性化が認められた。AFB 塗抹陰性化までの時間の範囲は 14～113 日であった（【表 2.7.3.6-付録-8】）。

固形培地における CFU 数は，スクリーニング時又は Day -1 の小川培地培養では，4 例中 1 例が陰性（発育なし），他の 3 例の CFU 数は 1～199 であった。いずれの被験者も TMC207 投与開始後はすべて陰性（発育なし）であった（【表 2.7.3.6-付録-9】）。

TMC207 投与開始前に採取した喀痰検体における MGIT 陽性シグナルまでの時間の範囲は 16.1～37.8 日であった。TMC207 投与開始後はいずれの被験者も喀痰培養結果は陰性であった（【表 2.7.3.6-付録-10】）。

安全性解析対象集団 6 例を対象に TSP スコアを評価した結果，スクリーニング時及び Day -1 に報告された症状は少なく，重症度は低かった。いずれの症状も治験期間中に改善し，データカットオフ前の最終評価時点のトータルスコアはいずれの被験者でも 0 となった（【表 2.7.3.6-付録-11】）。

安全性解析対象集団を対象に胸部 X 線を評価した結果，ベースライン時では片肺の空洞（2 cm 以上）が 2 例，空洞なし又は 2 cm 未満の空洞が 4 例であった。中間解析のデータカットオフ日までに肺の空洞の状態が悪化した被験者はいなかった（【表 2.7.3.6-付録-12】）。

2.5.4.3.3　海外第 IIa 相試験の結果（C202 試験）

【2.7.3.2.3.1】

C202 試験では，TMC207 の短期間（7 日間）及び単剤での有効性（殺菌活性）を DS-TB 肺結核患者を対象に喀痰内生菌数の変化量で評価した。DS-TB 肺結核患者を対象とし，3 用量（25 mg，100 mg，400 mg）の TMC207 を 7 日間投与したときの有効性をリファンピシン単剤（600 mg，q.d.）又はイソニアジド単剤（300 mg，q.d.）をそれぞれ 7 日間反復経口投与したときの有効性と比較した多施設共同，非盲検，実薬対照，ランダム化試験である。主要評価項目として，3 用量の TMC207 単剤又は標準用量のリファンピシン単剤又はイソニアジド単剤をそれぞれ 7 日間反復経口投与したときの有効性（殺菌活性）を喀痰内生菌数の変化量で評価した。また，TMC207 を反復経口投与したときの短期的な忍容性，安全性及び薬物動態を評価した。結核治療歴がなく（又は 3 年以上結核治療を受けていない），喀痰塗抹陽性で，リファンピシンに感受性を示す DS-TB 肺結核患者を対象とし，スクリーニングされた 120 例のうち，75 例が各投与群にランダムに割り付けられた（TMC207 25 mg 群 15 例，100 mg 群 16 例，400 mg 群 14 例，リファンピシン群 15 例，及びイソニアジド群 15 例）。治験薬投与期に治験を中止した 8 例（TMC207 25 mg 群 1 例，100 mg 群 2 例，リファンピシン群 1 例，イソニアジド群 4 例）を除き，すべての被験者に治験薬を 7 日間投与した。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性（ITT 解析対象集団）に，投与群間の不均衡は認められなかった。被験者の多くは男性（60%）で，スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 34.0 歳（18～61 歳）であった。過半数が黒人（57%）で，その他は混血であった。

主要評価項目である喀痰内生菌数の変化量では，TMC207 25 mg 群及び 100 mg 群における 7 日間の $\log_{10}$ CFU 数に，ベースラインからの統計学的に有意な減少は認められなかった。TMC207 400 mg 群での $\log_{10}$ CFU 数には Day 3，5，6，7 でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。また，リファンピシン群又はイソニアジド群では，Day 1 以降にベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。Day 7 の $\log_{10}$ CFU 数（平均値）のベースラインからの変化量は，TMC207 25 mg 群-0.04（$p>0.05$），TMC207 100 mg 群-0.26（$p>0.05$），TMC207 400 mg 群 -0.77（$p<0.05$），リファンピシン群-1.70（$p<0.05$）及びイソニアジド群-1.88（$p<0.05$）であった。

リファンピシン群及びイソニアジド群では Day 1 より殺菌活性が認められ，TMC207 400 mg 群よりも効果発現が早かった。

C202 試験における 1 日あたりの $\log_{10}$ CFU 数のベースラインからの変化量に関する詳細データは，治験総括報告書に示した（【5.3.5.2.1 項】TMC207-C202 試験／治験総括報告書／Sec4.3.2）。

2.5.4.3.4　有効性の結果の比較

本項では TMC207 を 24 週間投与した際の有効性を Week 24 における喀痰培養結果を指標として，海外第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 1，C208 試験 Stage 2，及び C209 試験）並びに TBC2001 試験間で比較した。結果の解釈に際して，以下に示す試験間の違いに留意する必要がある。

- 試験デザインは，C208 試験では二重盲検，プラセボ対照，C209 試験及び TBC2001 試験では，非盲検，単群であった。
- 治験薬の投与期間（BR 薬との併用期間）は，C208 試験 Stage 2，C209 試験及び TBC2001 試験では 24 週間，C208 試験 Stage 1 では 8 週間（その後 BR 薬を 16 週間単独投与）であ

った。したがって，C208 試験 Stage 1 の被験者は Week 24 の時点では治験薬の投与は完了し，BR 単独投与を受けていた。

- 治験期間中に使用した BR 薬は，C208 試験では各国又は国際的な結核治療ガイドラインに準じてランダム割付け前に被験者ごとに規定し，C209 試験では，参加国の国家結核対策プログラム（NTP）治療ガイドラインに準じて被験者ごとに規定した。TBC2001 試験では，「結核医療の基準」の見直し-2014 年[4]，結核診療ガイドライン改訂第 2 版（日本結核病学会）[5]，あるいは治験実施施設における現在の実地医療に準拠して，ベースラインの来院時に治験担当医師等が選定した。
- C209 試験及び TBC2001 試験では，XDR-TB の組入れが可能であったのに対し，C208 試験では XDR-TB は除外された。
- C208 試験 Stage 1 は南アフリカでのみ実施したのに対し，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験はアジア，南米，東欧，及び南アフリカで実施した。TBC2001 試験は日本で実施した。
- C208 試験では，未治療又は一次抗結核薬のみの治療歴を有する患者を対象にしたが，C209 試験及び TBC2001 試験では，過去の結核治療の有無は不問とし，既に抗結核薬を使用している（新規診断患者ではない）患者が組入れ可であった。
- 有効性の評価対象である被験者数が，海外第 IIb 相試験の TMC207 群の被験者数（C208 試験 Stage 1 21 例，C208 試験 Stage 2 66 例，C209 試験 205 例：いずれも mITT 解析対象集団）に対し，TBC2001 試験の被験者は 4 例（FAS）と少なかった。

2017 年 9 月時点で TBC2001 試験は継続中であり，有効性については 6 番目の Week 24 の成績が得られた時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で [redacted] の中間解析のためのカットオフを行った。そのため，本項では Week 24 の各試験の有効性結果を試験間で比較し，海外第 IIb 相試験で得られている効果の持続性については 2.5.4.3.4.4 で試験別に考察する。

対象患者に対する前治療抗結核薬の規定により，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，MDR-TB の新規診断患者集団を，C209 試験における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，MDR-TB の既治療患者集団をおおむね反映するものと考えられた。C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 並びに C209 試験の試験対象集団の比較については，2.5.4.1 に詳細を記載した。

2.5.4.3.4.1　主要評価項目（喀痰培養陰性化までの時間）

C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団における MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（中間解析）を表 2.5.4.3-1 に示す。TBC2001 試験では，喀痰培養陰性化までの時間を MGIT 及び小川培地による培養にて評価したが，本項では海外試験と同じ MGIT による成績で検討した。

TMC207 を 24 週間投与した C208 試験 Stage 2 及び C209 試験における喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析）の中央値は，C208 試験 Stage 2 の TMC207 群及び C209 試験でそれぞれ 73 日及び 57 日であった。TMC207 を 8 週間投与した C208 試験 Stage 1 の TMC207 群では 70 日であり，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 と比較して C209 試験で短かった。これは，結核治療の経験がない被験者を対象とした C208 試験とは異なり，C209 試験では 94%超の被験者が TMC207 投与開始前から MDR-TB に対する治療を受けていたためと考えられた。

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では，喀痰培養陰性化はプラセボ群と比較して TMC207 群で早期に認められ，喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は，プラセボ群と比較して TMC207 群で約 8 週間短かった。また，治験実施医療機関及び肺空洞を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，プラセボ群と比較して喀痰培養陰性化までの時間に統計学的に有意な差が認められた（missing=failure 解析：C208 試験 Stage 1：p=0.0022，Stage 2：p<0.0001）。

end-censored missing=failure 解析では，喀痰培養陰性化までの時間（中央値）のプラセボ群との群間差はやや小さかった。Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，プラセボ群と比較して喀痰培養陰性化までの時間に統計学的に有意な群間差が認められた（C208 試験 Stage 1：p=0.0307，Stage 2：p=0.0003）。

C209 試験の喀痰培養陰性化までの時間（中央値，57 日）は，missing=failure 解析と end-censored missing=failure 解析で同様であった。

TBC2001 試験では，MGIT による喀痰培養陰性化は FAS4 例全例で認められ，陰性化までの時間は 14 又は 15 日が各 2 例であった（【表 2.7.3.2-9】）。

表 2.5.4.3-1 MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（中央値）

（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験：中間解析，mITT）

Analysis Method	C208 Stage 1		C208 Stage 2		C209
	TMC207/BR N = 21	Placebo/BR N = 23	TMC207/BR N = 66	Placebo/BR N = 66	TMC207/BR N = 205
Primary missing = failure analysis	70 days	126 days	73 days	125 days	57 days
End-censored missing = failure	78 days	129 days	84 days	127 days	57 days
No overruling for discontinuation	NA	NA	72 days	99 days	57 days

N = number of subjects; NA = not analyzed

2.5.4.3.4.2　副次評価項目（喀痰培養陰性化率）

C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験の喀痰培養陰性化率（中間解析）を表 2.5.4.3-2 に示す。

Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析，中間解析）は，C208 試験のプラセボ群（Stage 1 65.2%，Stage 2 57.6%）と比較して，TMC207 群（Stage 1 81.0%，Stage 2 78.8%）で高かった。C209 試験では，Week 24 の喀痰培養陰性化率は 79.5%であり，C208 試験の TMC207 群と同様であった。これらの結果は，no overruling 解析でも同様の傾向が認められた。

TBC2001 試験では，データカットオフまでに MGIT による喀痰培養陰性化は FAS 全例で認められた。

表 2.5.4.3-2 喀痰培養陰性化率（Week 24）

（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験：中間解析，mITT）

Microbiological Status at Week 24, n (%)	C208 Stage 1		C208 Stage 2		C209
	TMC207/BR N = 21	Placebo/BR N = 23	TMC207/BR N = 66	Placebo/BR N = 66	TMC207/BR N = 205
24-week responder (missing = failure)	17 (81.0)	15 (65.2)	52 (78.8)	38 (57.6)	163 (79.5)
24-week responder (no overruling)	19 (90.5)	16 (69.6)	53 (80.3)	43 (65.2)	167 (81.5)

N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with that result.

2.5.4.3.4.3 部分集団における結果の比較

国内で実施した TBC2001 試験は被験者数が少ないことから，本項のサブグループ解析は海外第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験）の成績を用いて検討した。サブグループ解析では，ベースライン時の肺の空洞，結核菌の耐性，ピラジナミド耐性，DST で感受性を示した BR 薬の数，BMI，並びにアルブミン値のグレード，地域，及び HIV の感染有無別に，喀痰培養陰性化までの時間，及び喀痰培養陰性化率を解析した。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団におけるサブグループ別の MGIT による喀痰培養陰性化率（Week 24， missing=failure 解析，中間解析）を表 2.5.4.3-3 に示す。

表 2.5.4.3-3 サブグループ別の MGIT による喀痰培養陰性化率（Week 24）

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：中間解析，missing=failure 解析，mITT）

Parameter	C208 Stage 2				C209	
	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR	
	N	24-week responder (missing = failure) n (%)	N	24-week responder (missing = failure) n (%)	N	24-week responder (missing =failure) n (%)
Lung Cavitation						
No cavitation	12	12 (100)	10	8 (80.0)	70	62 (88.6)
Cavitation in one lung only	42	30 (71.4)	41	21 (51.2)	109	82 (75.2)
Cavitation in both lungs	12	10 (83.3)	15	9 (60.0)	26	19 (73.1)
Pooled Center						
Asia (for C209: other than China)	8	8 (100)	4	4 (100)	31	26 (83.9)
China	-	NA	-	NA	50	41 (82.0)
Eastern Europe	6	3 (50.0)	7	3 (42.9)	41	34 (82.9)
South Africa (- 1)	14	11 (78.6)	17	7 (41.2)	-	NA
South Africa (- 2)	13	9 (69.2)	13	11 (84.6)	-	NA
South Africa (- other)	10	7 (70.0)	12	6 (50.0)	70	51 (72.9)
South America	15	14 (93.3)	13	7 (53.8)	13	11 (84.6)
Extent of Resistance of *M. tuberculosis* Strain at Baseline						
$MDR_{H\&R}$-TB	39	32 (82.1)	45	28 (62.2)	93	81 (87.1)
pre-XDR-TB	15	11 (73.3)	12	4 (33.3)	44	34 (77.3)
XDR-TB	-	NA	-	NA	36	20 (55.6)
PZA Susceptibility at Baseline[a]						
Resistant	38	28 (73.7)	33	16 (48.5)	135	102 (75.6)
Susceptible	18	16 (88.9)	25	16 (64.0)	37	32 (86.5)
HIV Status at Baseline						
Negative	61	48 (78.7)	52	27 (51.9)	188	152 (80.9)
Positive	5	4 (80.0)	14	11 (78.6)	10	6 (60.0)
Number of Drugs Active in vitro in Baseline BR (agar proportion method, only validated critical concentrations[a])						
0	-	-	-	-	14	9 (64.3)
1	-	-	3	2 (66.7)	28	18 (64.3)
2	13	8 (61.5)	8	3 (37.5)	36	27 (75.0)
3	20	17 (85.0)	22	14 (63.6)	58	51 (87.9)
4	17	15 (88.2)	13	4 (30.8)	21	17 (81.0)
5	4	3 (75.0)	10	8 (80.0)	8	7 (87.5)
Baseline BMI category						
$< 18\ kg/m^2$	24	18 (75.0)	29	17 (58.6)	50	42 (84.0)
$\geq 18 - < 20\ kg/m^2$	10	8 (80.0)	13	8 (61.5)	59	44 (74.6)
$\geq 20 - < 25\ kg/m^2$	28	22 (78.6)	18	10 (55.6)	76	62 (81.6)
$\geq 25\ kg/m^2$	4	4 (100)	6	3 (50.0)	20	15 (75.0)
Baseline Albumin Grade						
Grade 0	38	31 (81.6)	24	14 (58.3)	167	137 (82.0)
Grade 1	11	9 (81.8)	14	10 (71.4)	15	12 (80.0)
Grade 2	14	11 (78.6)	27	13 (48.1)	22	14 (63.6)
Grade 3	3	1 (33.3)	1	1 (100)	1	0 (0)

N = number of subjects in subgroup; n = number of subjects with culture conversion; NA = not applicable

[a] As DST was not performed for all anti-TB drugs, some drugs are not accounted for. DST (validated critical concentrations) was done for INH, RMP, EMB, SM, PZA, ETH, OFL, KAN, and CAP.

ベースライン時の肺の空洞

C208 試験 Stage 2 のいずれの投与群及び C209 試験でも，片肺又は両肺に空洞が認められた被験者（空洞が 2 cm 以上）と比較して，空洞が認められなかった被験者（空洞なし又は空洞が 2 cm 未満）で喀痰培養陰性化率が高かった。

地域別

C208 試験 Stage 2 の TMC207 群で，喀痰培養陰性化率が南米の施設（93.3%）と比較して，南アフリカの施設（73.0%）で低く，C209 試験でも同様に，南アフリカの施設（72.9%）で，その他の地域の施設（82.0%～84.6%）と比較して喀痰培養陰性化率が低かった。C208 試験 Stage 1 は南アフリカの 6 施設で実施され，TMC207 群の喀痰培養陰性化率は 81.0%であった。

このように，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，南アフリカの施設における喀痰培養陰性化率が南アフリカ以外の地域の施設（C208 試験 Stage 2 の東欧を除く）よりもおおむね低かった。その理由として，各試験で Week 24 前の中止例が多かったことが考えられた。一方，プラセボ群の喀痰培養陰性化率は，南米の施設（53.8%）と比較して，南アフリカの施設（57.1%）でやや高かった。

C209 試験では，Week 24 までに中止した被験者を除いた場合，各地域の喀痰培養陰性化率は同程度であり，C208 試験 Stage 2 でも同様の傾向が認められた（東欧を除く）。

ベースライン時の結核菌の耐性

C208 試験 Stage 2 の TMC207 群で，$MDR_{H\&R}$-TB と pre-XDR-TB で喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は同様（$MDR_{H\&R}$-TB：83 日，pre-XDR-TB：70 日）であったが，プラセボ群では TMC207 群よりも長く，またサブグループ間で差が認められた（$MDR_{H\&R}$-TB：125 日，pre-XDR-TB：Week 24 までに喀痰培養陰性化率が 50%に達せず）。喀痰培養陰性化率でも同様に，C208 試験 Stage 2 のプラセボ群では，$MDR_{H\&R}$-TB（62.2%）と pre-XDR-TB（33.3%）で差が認められたのに対し，TMC207 群では $MDR_{H\&R}$-TB と pre-XDR-TB で同様（$MDR_{H\&R}$-TB：82.1%，pre-XDR-TB：73.3%）に高かった。

C209 試験では，喀痰培養陰性化までの時間は，結核菌の耐性の程度が高いほど長くなる傾向が認められた。喀痰培養陰性化率は，C208 試験 Stage 2 と同様に $MDR_{H\&R}$-TB（87.1%）及び pre-XDR-TB（77.3%）で高く，XDR-TB では 55.6%であった。

ベースライン時のピラジナミド耐性

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験で，ベースライン時にピラジナミドに耐性を示した被験者よりも，ピラジナミドに感受性を示していた被験者の方が，喀痰培養陰性化率が高かった。

ベースライン時の DST で感受性を示した BR 薬の数

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験で，ベースライン時に投与された BR 薬のうち感受性を示した薬剤が 3 種類以上ある被験者の方が，2 種類以下の被験者よりも喀痰培養陰性化率が高い傾向がみられた。

ベースライン時の BMI

BMI のサブグループ間と喀痰培養陰性化率に関連は認められなかった。

ベースライン時のアルブミン値のグレード

C208 試験 Stage 2 のプラセボ群及び C209 試験で，ベースライン時に Grade 2 のアルブミン減少が認められた被験者と比較して，Grade 1 のアルブミン減少又はアルブミン減少が認められなかった被験者で喀痰培養陰性化率が高かった。C208 試験 Stage 2 の TMC207 群でも同様の傾向が認められたが，サブグループ間の差は小さかった。Grade 3 のアルブミン減少が認められた被験者の数は少なく，結果の考察はできなかった。

なお，ベースライン時の HIV 感染の有無別のサブグループについては，HIV 陽性の被験者数が C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 5 例及び C209 試験 10 例と少なく，本サブグループにおける結果の考察ができなかった。

C208 試験 Stage 2 の各投与群及び C209 試験で Week 24 に認められたサブグループ間の差は，最終評価時点でもおおむね同様であった。C209 試験では，最終評価時点の喀痰培養陰性化率は，その他の地域（75.6%～86.0%）と比較して，南米の施設（61.5%）及び南アフリカの施設（60.0%）で低かった。C208 試験 Stage 2 の TMC207 群では，南米の施設（80.0%）と比較して，南アフリカの施設（54.1%）で低かった（【2.7.3.3.3(1)2)】）。

2.5.4.3.4.4　効果の持続，耐薬性

本項では，治験薬投与期終了後の殺菌活性の持続性の結果を試験ごとに示す。また，再燃例についても言及する。

(1) C208 試験 Stage 1

最終評価時点の responder は，missing=failure 解析では TMC207 群 11 例（52.4%），プラセボ群 10 例（43.5%），no overruling 解析（喀痰培養陰性化後に中止した被験者を responder とした解析）では，TMC207 群 81.0%（17/21 例），プラセボ群 52.2%（12/23 例）であった（【2.7.3.5.1.1(1)】）。

(2) C208 試験 Stage 2

最終評価時点の responder（missing=failure 解析）は，TMC207 群 41 例（62.1%），プラセボ群 29 例（43.9%）であった。Week 24 に responder であった TMC207 群 52 例のうち 11 例（21.2%），プラセボ群 38 例のうち 13 例（34.2%）が，最終評価時点で non-responder となった。TMC207 群 11 例の内訳は，再燃 4 例，喀痰培養陰性化後の中止 7 例であり，プラセボ群 13 例の内訳は，再燃 8 例，喀痰培養陰性化後の中止 5 例であった。Week 24 に non-responder であった TMC207 群 14 例及びプラセボ群 28 例のうち，最終評価時点で responder となった被験者は，TMC207 群 0 例，プラセボ群 4 例（14.3%）であった（【図 2.7.3.6-付録-11】）。

no overruling 解析（喀痰培養陰性化後に中止した被験者を responder とした解析）では，最終評価時点の responder の割合は，TMC207 群 78.8%（52/66 例），プラセボ群 62.1%（41/66 例）であった。

最終評価時点での，International expert consensus group の定義[1)]に基づく治癒率は，プラセボ群（31.8%）と比較して，TMC207 群（57.6%）で統計学的に有意に高かった（p=0.003）（【2.7.3.2.1.2(2)】）。

(3) C209 試験

最終評価時点の responder（missing=failure 解析）は 148 例（72.2%）であった。Week 24 に responder であった 163 例のうち，最終評価時点で non-responder となった被験者は 24 例（14.7%）であった。その内訳は，再燃 5 例，喀痰培養陰性化後の中止 19 例であった。Week 24 に non-responder であった 42 例のうち，最終評価時点で responder となった被験者は 9 例（21.4%）であった。

no overruling 解析（喀痰培養陰性化後に中止した被験者を responder とした解析）では，最終評価時点の responder の割合は 83.9%（172/205 例）であった。

最終評価時点での，International expert consensus group の定義[1)]に基づく治癒率は 61.0%であった（【2.7.3.3.2.2(6)】）。

(4) TBC2001 試験

有効性の評価対象である FAS 4 例の喀痰培養結果は，Week 2 の時点でいずれも陰性であった。このうち，データカットオフ時点で TMC207 の投与を完了していた被験者は 2 例であったが，Week 2 以降の培養結果は汚染検体を除き，いずれも陰性であった（【2.7.3.5.2】）。

(5) 再燃例

C208 試験で認められた再燃例の割合は，いずれのステージでもプラセボ群［Stage 1：4 例（17.4%），Stage 2：10 例（15.2%）］と比較して TMC207 群［Stage 1：2 例（9.5%），Stage 2：6 例（9.1%）］で低かった。C209 試験の再燃例は 8 例（3.9%）であった。

C208 試験 Stage 1 の再燃例はプラセボ群 4 例及び TMC207 群 2 例であり，いずれの被験者も Week 24 以降の BR 単独投与期（Week 28～104）に再燃した。再燃が認められた TMC207 群の 2 例中 1 例は，2.5 カ月以上中断した BR 薬投与の再開日（Week 84）に再燃した。ベースライン時の結核菌は，$MDR_{H\&R}$-TB が 3 例（TMC207 群 1 例，プラセボ群 2 例），pre-XDR-TB が 3 例（TMC207 群 1 例，プラセボ群 2 例）であった。このうち，ベースライン時に $MDR_{H\&R}$-TB であった 2 例（各投与群 1 例）の結核菌が，治験期間中に 1 種類以上の抗結核薬に対する耐性を獲得した。

C208 試験 Stage 2 の再燃例は，プラセボ群 10 例及び TMC207 群 6 例であった。Week 24 以降（Week 32～120）に再燃したため，responder（Week 24）から non-responder（最終評価時点）となった 12 例（【2.7.3.5.1.1(2)】）のほか，Week 24 に non-responder であった 4 例に再燃が認められた。この 4 例の内訳は，Week 24 以前の再燃（Week 14 及び 22）2 例（各投与群 1 例），Week 24 の再燃 1 例（プラセボ群），Week 24 以降（Week 28）の喀痰培養陰性化後の再燃（Week 36）1 例（TMC207 群）であった。non-responder の 16 例中 14 例（プラセボ群 9 例，TMC207 群 5 例）は結核治療期に再燃し，他の 2 例（各投与群 1 例）は結核無治療追跡調査期に

再燃した。ベースライン時の結核菌は，$MDR_{H\&R}$-TB が 15 例（TMC207 群 6 例，プラセボ群 9 例），MDR-TB が 1 例（プラセボ群）であった。

C209 試験の再燃例は 8 例であった。Week 24 以降（Week 36～120）に再燃したため，responder（Week 24）から non-responder（最終評価時点）となった 5 例（【2.7.3.5.1.1(3)】）のほか，Week 24 に non-responder であった 3 例に再燃が認められた。この 3 例の内訳は，Week 24 以前の再燃（Week 16）が 2 例，Week 24 以降（Week 60）の喀痰培養陰性化後の再燃（Week 120）が 1 例であった。8 例中 5 例は結核治療期に，他の 3 例は結核無治療追跡調査期に再燃した。なお，結核治療期の再燃例のうち 1 例は，2.5 カ月以上中断していた BR 薬投与の再開日（Week 36）に再燃が確認された。ベースライン時の結核菌は，$MDR_{H\&R}$-TB が 3 例，pre-XDR-TB が 5 例であった。

海外第 IIb 相試験で，再燃／再感染を判定するための遺伝子データは，C208 試験 Stage 1 で 1 例，C208 試験 Stage 2 で 2 例，及び C209 試験で 17 例から得られただけであった。各耐性株の遺伝子検査の結果については【2.7.2.4.2.7(8)】に示した。

TBC2001 では，データカットオフ時点で再燃例は認められなかった。

2.5.4.3.4.5　薬剤感受性検査（DST）

本項では，治験期間中の耐性獲得，及びベースライン時の薬剤感受性別の有効性結果について記載し，ベースライン時の DST の結果については 2.5.4.1.4 に記載した。

(1) BR 薬に対する薬剤感受性

1) 治験期間中の耐性獲得

C208 試験 Stage 1 で，投与前後で比較可能な DST の結果がある被験者は，プラセボ群（10 例）と比較して，TMC207 群（1 例）で少なかった。このうち，TMC207 群 1 例，及びプラセボ群 5 例が，ベースライン時に感受性を示した BR 薬（ブレイクポイントが確定している薬剤のみ）のうち 1 種類以上に対して治験期間中に耐性を獲得した。また，ベースライン時にオフロキサシンに対して感受性を示し，治験期間中に BR 薬として投与されていた 9 例中 4 例がオフロキサシン耐性を獲得した。この 4 例中 2 例は，BR 薬として投与していたエタンブトールに対しても耐性を示した。TMC207 群の 1 例で，治験期間中にカナマイシン及びカプレオマイシンに対する耐性獲得が確認された。この 1 例は，BR 薬としてカナマイシンを投与していたが，カプレオマイシンは投与していなかった。また，この 1 例は再燃例であった。治験期間中に BR 薬に対して耐性を示したプラセボ群 5 例中 2 例は，治験終了時に responder になった。

C208 試験 Stage 2 で，投与前後で比較可能な DST の結果がある被験者は，プラセボ群（31 例）と比較して TMC207 群（12 例）で少なかった。TMC207 群の 2 例，及びプラセボ群の 16 例に，ベースライン時に感受性を示した BR 薬の 1 種類以上に対して治験期間中に耐性を獲得した。治験期間中に BR 薬に対して耐性を獲得した TMC207 群 2 例のうち，responder は 1 例であった（no overruling 解析）。また，この 2 例のベースライン時の結核菌はそれぞれ $MDR_{H\&R}$-TB 及び pre-XDR-TB であったが，治験期間中に耐性は変化しなかった。治験期間中に耐性を示したプラセボ群の 16 例のうち，7 例が responder，9 例が non-responder であった。non-responder の 9 例中 5 例のベースライン時の結核菌は $MDR_{H\&R}$-TB であり，治験期間中に pre-XDR-TB となった。ベースラ

イン時に pre-XDR-TB であった 1 例は，治験期間中に XDR-TB となった。他の 3 例の non-responder の耐性は変化しなかった。

C209 試験では，投与前後で比較可能な DST の結果がある被験者は 26 例であった。最終評価時点で 17 例がベースライン時に感受性を示した BR 薬の 1 種類以上に対して治験期間中に耐性を獲得しており，そのうち 7 例が responder，10 例が non-responder であった（no overruling 解析）。non-responder の 10 例中 4 例のベースライン時の結核菌が XDR-TB，5 例が pre-XDR-TB，1 例が $MDR_{H\&R}$-TB であった。ベースライン時に pre-XDR-TB であった 5 例中 3 例で，最終評価時点に XDR-TB となったが，$MDR_{H\&R}$-TB であった 1 例の耐性は変化しなかった。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，治験期間中に耐性を示した被験者の割合が最も高かった BR 薬は，オフロキサシン及びエタンブトールであった。カナマイシン及びカプレオマイシンに対して耐性を示した被験者は，各治験の各投与群で多くても 1 例であった。

TBC2001 試験は，データカットオフ時点で FAS 全例に喀痰培養陰性化が認められており，治験期間中の BR 薬に対する耐性獲得に関する評価は実施していない。

(2) TMC207 に対する薬剤感受性

1) ベースライン時の MIC 別の MGIT による喀痰培養陰性化率

海外第 IIb 相試験における喀痰培養陰性化率（no overruling 解析）を，ベースライン時の TMC207 の MIC 別に評価した。

Week 24 の喀痰培養陰性化率とベースライン時の TMC207 の MIC との相関性は，いずれの試験でも認められなかった（【表 2.7.3.6-付録-24】）。

最終評価時点における喀痰培養陰性化率は，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験で，対象被験者が少なく考察は困難であるが，ベースライン時の TMC207 の MIC が 0.12 μg/mL 以下の被験者で喀痰培養陰性化率が高かった（【表 2.7.3.6-付録-25】）。

2) 治験期間中の耐性獲得（MIC の変化）

海外第 IIb 相試験実施時点において TMC207 に対するブレイクポイントは確定しておらず，耐性／感受性の評価ができなかった。治験期間中の TMC207 に対する耐性は，TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した場合を耐性獲得として取り扱ったため，本項では海外第 IIb 相試験における TMC207 の MIC を提示する。MIC は各検査方法で評価時点ごとに得ているが，各検査方法で算定した結果が同様であったため，本項では 7H11 寒天培地法の結果のみを記載する。

投与前後で TMC207 の MIC の結果が得られたのは，C208 試験 Stage 1 で 1 例，C208 試験 Stage 2 で 11 例，及び C209 試験で 24 例であった。このうち，治験薬の投与後に TMC207 の MIC がベースライン時に比べて 4 倍以上増加した被験者は，C208 試験 Stage 1 の 1 例，C208 試験 Stage 2 の 2 例及び C209 試験の 17 例であった。C208 試験 Stage 2 の 2 例はベースライン時に pre-XDR-TB であった。C209 試験の 17 例のうち 10 例はベースライン時に XDR-TB，4 例は pre-XDR-TB，3 例は $MDR_{H\&R}$-TB であった。

TMC207 のブレイクポイントは現在も確定していない。

TBC2001 試験では，データカットオフ時点で FAS 4 例全例に喀痰培養陰性化が認められており，TMC207 の MIC の変動に関する評価は実施していない。

3) TMC207 と BR 薬の交差耐性

海外第 IIb 相試験では，TMC207 とブレイクポイントが確定している BR 薬との交差耐性を以下のとおり評価した。

- ベースライン時における TMC207 の MIC 別の BR 薬に対する耐性の獲得
- TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した分離株における BR 薬に対する耐性の獲得

その結果，TMC207 とブレイクポイントが確定している BR 薬との間に交差耐性は認められなかった。

C209 試験では，ブレイクポイントが確定していない BR 薬［リネゾリド，オーグメンチン（アモキシシリン+クラブラン酸），クロファジミン，thiacetazone］の DST を追加で実施した。

ベースライン時にクロファジミンに対して耐性を示した被験者は，TMC207 の MIC が高くなる傾向が認められ，TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した分離株で，クロファジミンに対しても耐性を示す傾向が認められた。ベースライン時の TMC207 の MIC の分布は，クロファジミン耐性株と感受性株で同様であった。これらの結果より，TMC207 に耐性を示した被験者が，クロファジミンに対しても耐性を示す傾向が認められた（【2.7.2.4.2.7(4)】）。

2.5.4.4　有効性と用法・用量の関係

2.5.4.4.1　海外臨床試験での推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

海外第 IIb 相試験で用いた TMC207 の用法・用量は，非臨床試験での安全性及び微生物学的データ，並びに TMC207 の海外臨床試験の安全性，有効性及び薬物動態の成績に基づき設定した。

非臨床試験成績から，ヒトにおいて十分な有効性を示す血漿中ベダキリンの曝露量は，平均血漿中ベダキリン濃度として約 600 ng/mL 超（又は AUC_{24h} として 14.4 μg･h/mL 超）と推測された。第 I 相試験［R207910-CDE-102 試験（以下，CDE-102 試験）及び TMC207-C104 試験（以下，C104 試験）］結果に基づいて構築された母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより，以下の条件を満たす用法・用量を探索した。

- 消失半減期の長いベダキリン及び主要代謝物である M2 の蓄積を制御可能
- 安全性の閾値（血漿中のベダキリン及び M2 の曝露量を合わせた AUC_{24h} として 100 μg･h/mL）を超えない曝露量を維持可能
- 目標曝露量（平均血漿中ベダキリン濃度として 600 ng/mL 超，又は AUC_{24h} として 14.4 μg･h/mL 超）を維持可能

本検討では，以下の 5 つの用法・用量について血漿中ベダキリン濃度をシミュレーションした。最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与した後，続く 6 週間は

1. TMC207 200 mg を t.i.w.で投与する
2. TMC207 300 mg を t.i.w.で投与する
3. TMC207 400 mg を t.i.w.で投与する

4. TMC207 400 mg を週 2 回投与する
5. TMC207 200 mg を q.d.で投与する

これらの結果，C208 試験の Stage 1 における用法・用量として「最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与した後，引き続き TMC207 200 mg を t.i.w.（48 時間以上の間隔をあけて）で 6 週間投与する」が選択された。この用法・用量でベダキリンの薬物動態を母集団薬物動態モデルによりシミュレーションしたところ，8 週間の投与期間終了時の AUC_{24h} の中央値は約 23 μg･h/mL と予測された。一方，8 週間の投与期間終了時の AUC_{24h} の個別値（最大値）は約 40 μg･h/mL と予測された。TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与したとき，M2 の血漿中曝露量はベダキリンの約 20%であり，血漿中のベダキリン及び M2 の合計 AUC_{24h} は安全性の閾値である 100 μg･h/mL より十分低い値で維持されることが予測された。

また，健康被験者を対象とした第 I 相試験（CDE-102 試験，C104 試験及び TMC207-C109 試験）では，TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与したときの忍容性は良好であった。海外第 IIa 相試験（C202 試験）では，TMC207 投与群（25 mg 群，100 mg 群及び 400 mg 群；各群各用量を q.d.で 7 日間投与）のうち最高用量の 400 mg 群のみで log_{10} CFU 数のベースラインからの変化量に Day 3，5，6，7 で統計学的有意差が認められており，忍容性に大きな問題は認められなかった。

そのため，C208 試験 Stage 1 の用法・用量として「TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与，その後 200 mg を t.i.w.で 6 週間投与」を採用し，MDR-TB 肺結核患者に TMC207 を BR 薬と 8 週間併用投与した。有効性の主要評価項目である MGIT による喀痰培養陰性化までの時間は，Cox 比例ハザードモデル解析の結果より TMC207 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に短いことが示された（p=0.0034）。治験薬投与期（8 週間）の有害事象発現割合は，悪心（TMC207 群 26.1%，プラセボ群 4.2%）を除き，TMC207 群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった。TMC207 を BR 薬と 8 週間併用投与したとき，プラセボ群と比較しておおむね安全であり，忍容性は良好であった。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，TMC207 200 mg の t.i.w.投与の期間を C208 試験 Stage 1 の 6 週間から 22 週間に延長した用法・用量，すなわち TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与，その後 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与の計 24 週間の用法・用量にて MDR-TB 肺結核患者に BR 薬と併用投与した。C208 試験 Stage 2 の有効性の主要評価項目である MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（主要解析）は，Cox 比例ハザードモデル解析の結果より TMC207 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に短いことが示された（missing=failure 解析：p<0.0001，end-censored missing=failure 解析：p=0.0003）。喀痰培養陰性化までの時間の中央値は，C208 試験 Stage 2（主要解析）で TMC207 群 83 日，プラセボ群 125 日であった。C208 試験 Stage 2 及び C209 試験で TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与したとき，TMC207 の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

C208 試験及び C209 試験で有効性及び安全性を確認した TMC207 の 24 週間投与（最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，続く 22 週間で TMC207 200 mg を t.i.w.で投与）は，米国をはじめとする本剤の既承認国での承認用法・用量となっており，WHO 暫定ガイダンスでも推奨されている [6)]。

2.5.4.4.2　国内臨床試験での推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

TBC2001 試験の TMC207 の用法・用量は，海外第 IIb 相試験の成績及び欧米の承認用法・用量に基づき，最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で（48 時間以上の間隔をあけて）22 週間投与とした。TMC207 の総投与期間は原則 24 週間とし，BR 薬と併用投与した。一方，日本で既に承認されている抗結核薬は投与期間が制限されておらず，臨床使用実態下において TMC207 の投与期間が 24 週間を超える可能性が想定された。そのため，医薬品医療機器総合機構との対面助言（#P3192）を踏まえ，TBC2001 試験ではオプションとして最長 24 週間の延長期を設定し，24 週間を超えて TMC207 を投与したときの安全性及び忍容性を探索的に検討することとした。本治験の対象は，MDR-TB 肺結核と診断された 20 歳以上の日本人患者とした。

TBC2001 試験の結果は，6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて実施した中間解析結果である。TMC207 を投与され，有効性を評価された被験者（スクリーニング時及びベースライン時の喀痰培養が陰性であった者は除外）を対象に MGIT による喀痰培養を評価した結果，4 例全例で陰性化が認められた。いずれの被験者の喀痰培養結果も，TMC207 投与開始後の直近の評価時点（Week 2）で陰性であり，データカットオフ時点まで喀痰培養陰性化が維持された。4 例の喀痰培養陰性化までの時間は 14 又は 15 日であり，小川培地で培養した結果も同様であった。1 例に重篤な有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が発現したが，過度のトレーニングによる事象で TMC207 との因果関係は「関連なし」と判断され，発現の 21 日後に回復した。死亡，及び TMC207 又は BR 薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。24 週間を超えて TMC207 を投与された被験者は 5 例であり，TMC207 の長期投与時の安全性及び忍容性は良好であった。したがって，日本人 MDR-TB 患者においても外国人と同様に TMC207 の有効性が期待できると考えられた。TMC207 の安全性に新たな懸念は認められなかった。

また，PK 解析対象集団 6 例で，血漿中ベダキリンの曝露量は外国人 MDR-TB 肺結核患者に比して，高値の傾向を示した。しかしながら，用法・用量の範囲においては，曝露量－反応性（有効性又は安全性）に明らかな関係は認められていない（【2.7.2.5】）。

以上より，国内における申請用法・用量は海外における承認用法・用量と同様に「通常，成人には投与開始から 2 週間はベダキリンとして 1 日 1 回 400 mg を食直後に経口投与する。その後，3 週以降は，ベダキリンとして 1 回 200 mg を週 3 回，48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する」とした。

2.5.4.5　長期投与時の有効性

米国をはじめとする本剤の既承認国での TMC207 の承認用法・用量は，最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で（48 時間以上の間隔をあけて）22 週間投与である。

TBC2001 試験では，2.5.4.4.2 に記載したとおり，オプションとして最長 24 週間の延長期を設定し，24 週間を超えて TMC207 を投与したときの安全性及び忍容性を探索的に検討した。そのため，24 週間を超える本剤の長期投与のデータは限られている。

有効性の評価対象である FAS 4 例全例が，データカットオフ時点で治療期（24 週間）を完了し，うち 3 例が延長期に移行した。延長期に移行した 3 例のうち，1 例がデータカットオフ時点で TMC207 投与を終了していた。24 週を超えて TMC207 を投与された被験者を含め，日本人 MDR-TB 肺結核患者においても外国人 MDR-TB 肺結核患者と同様に TMC207 の有効性が期待でき，TMC207 の安全性及び忍容性は良好であった。

2.5.4.6　有効性のまとめ

MDR-TB 肺結核患者を対象とした海外第 IIb 相試験で，標準的な BR 薬と併用したとき，TMC207 の 24 週間投与の有効性（殺菌活性）が一貫して認められた。

二重盲検，プラセボ対照，後期第 II 相試験である C208 試験 Stage 2（治験薬の投与期間を申請用法・用量である 24 週間で実施）における被験者集団は，TMC207 投与群とプラセボ投与群でおおむね同様であった。

C208 試験 Stage 2 で，Week 24 における喀痰培養陰性化までの時間の中央値（主要評価項目）は，TMC207 群で，プラセボ群よりも有意に短かった（TMC207 群 73 日，プラセボ群 125 日：中間解析／missing = failure 解析：$p<0.0001$）。この結果は，感度分析として実施した end-censored missing=failure 解析においても，喀痰培養陰性化までの時間が TMC207 群でプラセボ群よりも短く，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$p=0.0003$）。

Week 24 における喀痰培養陰性化率は，TMC207 群 78.8%，プラセボ群 57.6%であり（主要解析／missing=failure 解析），投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$p=0.008$）。

C208 試験 Stage 2 における TMC207 の有効性は，ほとんどの有効性評価項目，及び感度分析においてプラセボ群と比較して TMC207 群で一貫して良好な結果を示した。

C208 試験 Stage 1 でも，Week 24 までのデータを用いて解析した喀痰培養陰性化までの時間が，プラセボと比較して，TMC207 群で統計学的に有意に短く（$p=0.0022$），Week 24 における喀痰培養陰性化率も TMC207 群で高かった。したがって，C208 試験の Stage 1 及び Stage 2 のいずれにおいても，TMC207 を BR 薬と併用した際の有効性について，プラセボに対する優越性が示された。

C209 試験の結果も，C208 試験 Stage 2 の結果とおおむね一致していたが，C209 試験では，Week 24 における喀痰培養陰性化までの時間の中央値がやや短かった（57 日，missing=failure 解析，中間解析）。これは，C209 試験では，ほとんどの被験者がスクリーニング時に既に抗結核治療を受けていたことが理由として考えられた。C209 試験で Week 24 における喀痰培養陰性化率は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の TMC207 群における喀痰培養陰性化率と同程度であった（79.5%）。

また，C208 試験 Stage 2 で最終評価時点（Week 120）における喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，TMC207 群 62.1%，プラセボ群 43.9%であった。投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は投与群間で統計学的に有意な差が認められ（$p=0.035$），TMC207 の持続的な効果，及び併用療法の 1 剤としての TMC207 の使用が支持された。C209 試験の最終評価時点の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は 72.2%であった。

日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象とした TBC2001 試験では，FAS 4 例全例で喀痰培養陰性化が認められ，喀痰培養陰性化までの時間は 14 又は 15 日であった。被験者数が少なく比較するには限界があるが，日本人 MDR-TB 肺結核患者においても外国人と同様に TMC207 の有効性が期待できると考えられた。

参考文献

1） Laserson KF, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640-5.

2） Holtz TH, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. Ann Intern Med. 2006;144(9):650-9.

3） [redacted]

4） 日本結核病学会 治療委員会. 「結核医療の基準」の見直し - 2014 年. 結核. 2014;89(7):683-90.

5） 日本結核病学会. 結核診療ガイドライン. 改訂第 2 版. 東京:南江堂; 2012.

6） World Health Organization. The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.

2.5.5　安全性の概括評価

本申請の臨床データパッケージに含めた国内外の臨床試験 15 試験（海外第 I 相試験 11 試験，海外第 IIa 相試験 1 試験，海外第 IIb 相試験 2 試験，国内第 II 相試験 1 試験）を用いて，TMC207 の安全性を評価した。安全性の評価に用いた主な臨床試験（評価資料）の一覧を表 2.5.5-1 に示す。本項では，MDR-TB 肺結核患者を対象とした海外第 IIb 相試験の治験薬投与期（併合解析）及び国内第 II 相試験（TBC2001 試験）の計 3 試験の結果を中心に記載する。海外第 IIb 相試験 2 試験（C208 試験及び C209 試験）については，C208 試験の併合（C208 試験 Stage 1 及び Stgae 2）並びに C208 試験及び C209 試験の併合解析をそれぞれ実施した。併合解析の詳細は【2.7.4.1.1.3(2)1)】に記載した。なお，海外第 IIb 相試験のその他の治療期については「臨床的安全性」の各項に記載し，個々の試験結果の詳細は各試験の治験総括報告書に記載した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた主な臨床試験（評価資料）

実施地域	試験の相	試験番号（資料番号）	試験対象集団	中間解析に用いたデータカットオフ日	最終解析に用いたデータカットオフ日（最終被験者の最終来院日）	被験者数[*1]
海外	IIb	C208 Stage 1（5.3.5.1.1）	MDR-TB 肺結核患者	－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日[*2,*3]（Week 104）	T[*4]：23 P[*5]：24
		C208 Stage 2（5.3.5.1.1）	MDR-TB 肺結核患者	[redacted]年[redacted]月[redacted]日[*2,*3]（Week 72）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Week 120）	T[*4]：79 P[*5]：81
		C209（5.3.5.2.2）	MDR-TB 肺結核患者	[redacted]年[redacted]月[redacted]日[*3]（Week 24）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Week 120）	233
国内	II	TBC2001（5.3.5.2.3）（5.3.5.2.4）	MDR-TB 肺結核患者	[redacted]：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（4 例目/Week 24） [redacted][*6]：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（6 例目/Week 24）	試験継続中	6
海外	I	TBC1003（5.3.4.1.1）	健康成人	－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	88

*1：安全性解析対象集団
*2：C208 試験の Stage 1 及び Stage 2 の併合解析に用いたデータ　*3：C208 試験及び C209 試験の併合解析に用いたデータ
*4：T＝TMC207 群　*5：P＝プラセボ群
*6：本項では，TBC2001 試験結果として[redacted]の中間解析結果を示す

2.5.5.1　試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.1.1　安全性の解析対象集団

2.5.5.1.1.1　海外第 IIb 相試験

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験では，計 440 例の MDR-TB 肺結核患者に治験薬が投与され，プラセボ群に割り付けられた 105 例を除いた 335 例が TMC207 の投与を受けた。335 例の試験別の内訳は，C208 試験 Stage 1 が 23 例，C208 試験 Stage 2 が 79 例，及び C209 試験が 233 例であった（【2.7.4.1.2.1(1)/表 2.7.4.1-10】）。

C208 試験の併合では，全 TMC207 群と全プラセボ群の間で被験者背景に臨床的に重要な差は認められなかった。年齢の平均値は，全 TMC207 群 35.9 歳，全プラセボ群 35.3 歳であった。全 TMC207 群 102 例のうち，男性は 68.6%（70/102 例）であり，人種の内訳は黒人 41.2%（42/102

例），アジア人 8.8%（9/102 例），白人 7.8%（8/102 例），及びその他 42.2%（43/102 例）であった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，全 TMC207 群で，年齢の平均値は 35.0 歳であった。全 TMC207 群 335 例のうち，男性は 65.7%（220/335 例）であり，人種の内訳は黒人 34.9%（117/335 例），アジア人 29.6%（99/335 例），白人 20.3%（68/335 例），及びその他 15.2%（51/335 例）であった（【2.7.4.1.3.1(1)/表 2.7.4.1-21】）。

C208 試験の併合で，DST の結果が得られた被験者のうち，$MDR_{H\&R}$-TB の割合及び pre-XDR-TB の割合は，全 TMC207 群でそれぞれ 67.9%（55/81 例）及び 22.2%（18/81 例），全プラセボ群でそれぞれ 71.3%（62/87 例）及び 18.4%（16/87 例）であった。XDR-TB の割合は，全 TMC207 群 4.9%（4/81 例），全プラセボ群 5.7%（5/87 例）であった。C208 試験の治験実施計画書の規定では，XDR-TB は中止基準に該当するが，これらの被験者は治験を継続したため，治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。DS-TB の割合は，全 TMC207 群 4.9%（4/81 例），全プラセボ群 4.6%（4/87 例）であり，このうち全 TMC207 群及び全プラセボ群の各 1 例を除き治験を中止した。治験を継続した 2 例は，治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。片肺に 2 cm 以上の空洞が認められた被験者の割合は，全 TMC207 群 60.8%（62/102 例），全プラセボ群 51.4%（54/105 例）で，全 TMC207 群で高かった。HIV 陽性被験者の割合は，全 TMC207 群 11.0%（11/100 例），全プラセボ群 18.1%（19/105 例）で，全 TMC207 群で低かった。その他の項目については，全 TMC207 群と全プラセボ群の間に大きな差は認められなかった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，全 TMC207 群で，$MDR_{H\&R}$-TB の割合は 57.4%（148/258 例），pre-XDR-TB の割合は 24.0%（62/258 例），XDR-TB の割合は 15.9%（41/258 例）であった。なお，C209 試験では，XDR-TB のうち 3 種類以上の BR 薬に対する感受性が認められた被験者は本治験への組入れを可とした。また，片肺に 2 cm 以上の空洞が認められた被験者の割合は 54.6%（183/335 例），HIV 陽性被験者の割合は 6.7%（22/328 例）であった（【2.7.4.1.3.1(1)/表 2.7.4.1-22】）。

海外第 IIb 相の各試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性については【2.7.4.1.3.1】に詳細を示した。また，海外第 IIb 相試験の被験者が前治療で使用した抗結核薬，及び試験期間中に使用した BR 薬については【2.7.4.1.4.1(1)】及び【2.7.4.1.4.2(1)】にそれぞれ詳細を示した。

2.5.5.1.1.2　国内第 II 相試験

TBC2001 試験に組み入れられた 6 例全例に TMC207 を投与し，この 6 例を安全性解析対象集団とした。中間解析のデータカットオフ日時点ではいずれの被験者も治験を継続中であり，治験を中止した被験者はいなかった。

安全性解析対象集団の性別の内訳は男女各 3 例であり，年齢の中央値（範囲）は 45.5 歳（25～73 歳）であった（【2.7.3.2.2.1/表 2.7.3.2-7】）。本治験の被験者はいずれも MDR-TB であり，ベースライン時の診断で pre-XDR-TB 及び XDR-TB は認められなかった。ベースライン時に 2 cm 以上の空洞が片肺に認められた被験者は 2 例（33.3%）であったが，両肺に認められた被験者はいなかった（【2.7.3.2.2.1/表 2.7.3.2-8】）。

TBC2001 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性については【2.7.3.2.2.1】に詳細を示し，被験者が前治療で使用した抗結核薬，及び試験期間中に使用した BR 薬については【2.7.4.1.4.1(2)】及び【2.7.4.1.4.2(2)】にそれぞれ詳細を示した。

2.5.5.1.2　曝露状況

2.5.5.1.2.1　海外第 IIb 相試験

C208 試験 Stage 1 で，ITT 解析対象集団（【表 2.7.4.1-3】）のうち，治験を完了した被験者の割合は 51.1%（TMC207 群：56.5%，プラセボ群：45.8%；以下同順），治験を中止した被験者の割合は 48.9%（43.5%，54.2%）であった。主な中止理由及びその割合は，いずれの投与群も治験実施計画書の不遵守（17.4%，16.7%）及び同意撤回（13.0%，16.7%）であった（【2.7.4.1.2.1(2)1)】）。

C208 試験 Stage 2 で，ITT 解析対象集団のうち，治験を完了した被験者の割合は 61.9%（TMC207 群：63.3%，プラセボ群：60.5%；以下同順），治験を中止した被験者の割合は 37.5%（36.7%，38.3%）であった。主な中止理由及びその割合は，有害事象（11.4%，7.4%），治験実施計画書の不遵守（3.8%，8.6%），及び同意撤回（7.6%，8.6%）であった（【2.7.4.1.2.1(3)1)】）。

C208 試験の Stage 1 及び Stage 2 のいずれにおいても，治験を中止した被験者の割合及びその理由に，TMC207 群及びプラセボ群の間に大きな差はみられなかった。

C209 試験の ITT 解析対象集団で，治験を完了した被験者の割合は 76.8%，治験を中止した被験者の割合は 23.2%であった。主な中止理由及びその割合は，有害事象又は MDR-TB 関連事象の発現 7.3%（17/233 例）及び同意撤回 5.2%（12/233 例）であった（【2.7.4.1.2.1(4)1)】）。

C208 試験の併合では，全 TMC207 群及び全プラセボ群の治験薬投与期の期間（中央値）はいずれも 24.9 週間，治験薬の曝露期間（中央値）はいずれも 23.9 週間であり，投与群間で差はみられなかった。治験薬を 22 週間以上投与された被験者の割合は，全 TMC207 群 60.8%（62/102 例），全プラセボ群 61.0%（64/105 例）であった。治験薬投与期の期間及び治験薬の曝露期間の最大値は，全 TMC207 群でそれぞれ 29 週間及び 28 週間，全プラセボ群でそれぞれ 28 週間及び 27 週間であった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，全 TMC207 群の治験薬投与期の期間（中央値）は 25.0 週間であり，C208 試験の併合の全 TMC207 群（24.9 週間）と同程度であった。治験薬の曝露期間（中央値）についても，C208 試験及び C209 試験の併合（24.0 週間）と C208 試験の併合（23.9 週間）で同程度であった。また，C208 試験及び C209 試験の併合で治験薬を 22 週間以上投与した被験者の割合は 81.8%（274/335 例）であり，C208 試験の併合よりもその割合が高かった（【2.7.4.1.2.1(1)3)】）。

なお，治験薬投与期の期間は，TMC207 の消失半減期が長いことを考慮し（【2.7.2.3.1.3(2)】），治験薬投与開始日から治験薬最終投与日の 1 週間後までとした。

2.5.5.1.2.2　国内第 II 相試験

TBC2001 試験では，TMC207 の投与期間は治療期の 24 週間を原則としたが，TMC207 の延長投与によって喀痰培養陰性化を維持でき，被験者にとってより有益であると治験担当医師が判断

した場合に限り，最長 24 週間，TMC207 の投与を延長することを可とした（延長期：【2.7.3.1.1.2(4)】参照）。

治験薬投与期及び結核治療期（それぞれ休薬期間を含む）の中央値（範囲）は，それぞれ 40.0 週間（25.0～50.0 週間）及び 48.5 週間（33.0～81.0 週間）であった（【2.7.4.1.2.2(2)】）。なお，データカットオフ日までに全例が Week 24 を完了し，そのうち，5 例が延長期に移行した（【2.7.3.2.2.1/表 2.7.3.2-6】）。

2.5.5.2　安全性データの収集及び集計・解析方法

TMC207 の安全性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図等により評価した。

有害事象の重症度は，National Institute of Allergy and Infectious Diseases の Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）Adult Toxicity Table（以下，DMID グレード分類）を用いて評価し，4 段階「Grade 1（軽度）」，「Grade 2（中等度）」，「Grade 3（高度）」，「Grade 4（死亡につながる恐れ）」に分類した。

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験，並びに TBC2001 試験で報告された有害事象について，治験担当医師が有害事象と治験薬又は BR 薬との因果関係を 5 段階（「関連なし」「多分なし」「可能性小」「可能性大」「ほぼ確実」）で評価した。いずれの試験においても，治験実施計画書の定義に従い「関連なし」「多分なし」と評価された事象を治験薬又は BR 薬と関連性がない有害事象，「可能性小」「可能性大」「ほぼ確実」と評価された事象を治験薬又は BR 薬と関連性がある有害事象とした。

有害事象名は，治験担当医師が報告した事象名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）で器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングし，同バージョンの MedDRA/J で翻訳した。

臨床的安全性の評価方法は【2.7.4.1.1.2】に，解析方法は【2.7.4.1.1.3(4)】にその詳細を記載した。

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験では，治験薬投与期又は BR 単独投与期に試験中止した中止例（同意撤回例を除く）を対象に生存確認フォローアップを行った。評価期間は，いずれの試験でも治験薬（TMC207 又はプラセボ）の最終投与から 96 週間，又は各試験での最終被験者の最終来院日までとし，治験担当医師が中止例の生存及び転帰を調査した。調査は約 24 週（6 カ月）ごとに実施した。TBC2001 試験においても，治験薬投与中止及び治験手順を中止した被験者のうち，同意を撤回しなかった中止例を対象に，ベースライン後 126 週を完了するまで生存確認フォローアップを約 24 週間ごとに実施することとした。なお，TBC2001 試験では，本承認申請に用いたデータカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日），及び[redacted]の中間解析に用いたデータカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに中止例はいなかった。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　すべての有害事象

海外第 IIb 相試験の治験薬投与期に認められた有害事象の概要を示す。

C208 試験の併合で認められた有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 96.1%（98/102 例），全プラセボ群 95.2%（100/105 例）であり，投与群間で同程度であった。死亡は全 TMC207 群の 1 例（1.0%）に報告された。重篤な有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 6.9%（7/102 例），全プラセボ群 1.9%（2/105 例）で，全 TMC207 群で高かった。Grade 3 以上の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び治験薬と関連性があると判断された有害事象の発現割合は，全 TMC207 群及び全プラセボ群で同程度であった。

C208 試験及び C209 試験の併合で，全 TMC207 群に認められた有害事象の発現割合は 91.0%（305/335 例），重篤な有害事象の発現割合は 6.3%（21/335 例）であった。死亡は C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 1 例及び C209 試験の TMC207 群 2 例の計 3 例に報告された（【2.7.4.2.1.1(1)1)/表 2.7.4.2-1】）。

海外第 IIb 相試験で，TMC207 群における有害事象の発現割合は，C209 試験と比較して，C208 試験の Stage 2 で高かった。各試験の治験薬投与期における有害事象の発現割合は，C208 試験 Stage 2 97.5%（77/79 例），C209 試験 88.8%（207/233 例）であった。その理由として，C208 試験の被験者がスクリーニング時点で新規に MDR-TB と診断されたのに対し，C209 試験の被験者の大多数（87.1%）はスクリーニング時に既に二次抗結核薬による治療歴があったこと，及び C209 試験の被験者の大多数（85.8%）はスクリーニング期間中に抗結核薬の治療を受けていたことが考えられた。新たな有害事象の発現割合はいずれの投与群でも，概して投与開始後 4 週間が最も高かったことに対し（【2.7.4.2.1.3】），C209 試験の多くの被験者では試験開始時に抗結核薬の治療期間の中央値が 5 週間を超えていた。

C208 試験の併合では，全 TMC207 群で発現割合が 35%以上の SOC は，「胃腸障害」［全 TMC207 群：57.8%（59/102 例），全プラセボ群：56.2%（59/105 例）；以下同順］，「筋骨格系および結合組織障害」［40.2%（41/102 例），37.1%（39/105 例）］，「神経系障害」［36.3%（37/102 例），22.9%（24/105 例）］，「代謝および栄養障害」［35.3%（36/102 例），32.4%（34/105 例）］であった。「神経系障害」を除き，発現割合の群間差は 5.0%未満であった。

全 TMC207 群で発現割合が 20%以上の有害事象は，悪心［全 TMC207 群：35.3%（36/102 例），全プラセボ群：25.7%（27/105 例）；以下同順］，関節痛［29.4%（30/102 例），20.0%（21/105 例）］，頭痛［23.5%（24/102 例），11.4%（12/105 例）］，高尿酸血症［22.5%（23/102 例），27.6%（29/105 例）］，及び嘔吐［20.6%（21/102 例），22.9%（24/105 例）］であった。このうち，全プラセボ群と比較して全 TMC207 群の発現割合の群間差が 5.0%以上であった有害事象は，悪心（35.3%，25.7%），関節痛（29.4%，20.0%），及び頭痛（23.5%，11.4%）であり，全 TMC207 群と比較して全プラセボ群の発現割合が 5.0%超高かった有害事象は，高尿酸血症（22.5%，27.6%）であった。

C208 試験及び C209 試験の併合で治験薬投与期に比較的よくみられた有害事象の発現割合は，C208 試験の併合の結果とおおむね同程度であった（【2.7.4.2.1.2(1)1)/表 2.7.4.2-3】）。

発現時期別にみると，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験において，多くの有害事象で Week 0～4 の発現割合が最も高く，Week 5 以降はその発現割合は低下した（【2.7.4.2.1.3(1)】）。

TBC2001 試験では，治験薬投与期の有害事象の発現割合は 83.3%（5/6 例）であった。TMC207 又は BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合は，それぞれ 50.0%（3/6 例）及び 83.3%（5/6 例）

であった。Grade 3 及び 4 の有害事象がそれぞれ 1 例で認められた。重篤な有害事象が 1 例発現したが，死亡例はいなかった（【2.7.4.2.1.1(2)】）。

治験薬投与期に 2 例以上の被験者で認められた有害事象は，肝機能異常［66.7%（4/6 例）］，感覚鈍麻［50.0%（3/6 例）］，鼻咽頭炎，ざ瘡及び悪心［各 33.3%（2/6 例）］であり，他の事象の発現例数はいずれも 1 例であった。

結核治療期に認められた有害事象の発現傾向は，治験薬投与期と同様であった（【2.7.4.2.1.2.(2)】）。

2.5.5.3.1.1　重症度別の有害事象

海外第 IIb 相試験で治験薬投与期に認められた有害事象の重症度は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった（【表 2.7.4.8-付録-26】）。C208 試験の併合では，全 TMC207 群における Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 27.5%（28/102 例）であり，全プラセボ群の 22.9%（24/105 例）と比較してわずかに高かった。全 TMC207 群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は高尿酸血症であり，全 TMC207 群で 10.8%（11/102 例），全プラセボ群で 13.3%（14/105 例）に認められた。その他の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも 3%以下であった。Grade 4 の有害事象は，全 TMC207 群で 7.8%（8/102 例），全プラセボ群で 3.8%（4/105 例）に認められた。全 TMC207 群で最も多く認められた Grade 4 の有害事象は高尿酸血症であり，3.9%（4/102 例）に認められ，全プラセボ群では認められなかった。その他の Grade 4 の有害事象は各 1 例のみに報告された。Grade 4 の臨床検査値異常については 2.5.5.5.1.1 に記載した。

C208 試験及び C209 試験の併合で，全 TMC207 群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，C208 試験の併合と同様に高尿酸血症であった。C208 試験及び C209 試験の併合の全 TMC207 群で Grade 3 以上の高尿酸血症が 6.6%（22/335 例）に認められ，そのうち Grade 4 の高尿酸血症の発現割合は 1.8%（6/335 例）であった。

なお，一次抗結核薬であるピラジナミドは尿酸値増加への関与が報告されている[1)]。C208 試験の併合で，治験薬投与期に Grade 3 以上の高尿酸血症が認められた全例が BR 薬の一剤としてピラジナミドを使用していた。

TBC2001 試験で，治験薬投与期に Grade 3 以上の有害事象が 2 例に認められた。その内訳は肝機能異常（Grade 3）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 4）（各 1 例）であった。肝機能異常は TMC207 との関連性が「多分なし」，BR 薬との因果関係が「ほぼ確実」と判断され，TMC207 の投与を中断及び BR 薬の投与を中止し，回復した。血中クレアチニンホスホキナーゼ増加は重篤な有害事象として報告され，その詳細を 2.5.5.3.2.2 に記載した。

2.5.5.3.1.2　治験薬と関連性がある有害事象

C208 試験の併合で，治験薬投与期に認められた治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 67.6%（69/102 例），全プラセボ群 64.8%（68/105 例）で同程度であった。全 TMC207 群で治験薬との関連性がある主な有害事象は，悪心 20.6%（21/102 例），関節痛 14.7%（15/102 例），及び嘔吐 12.7%（13/102 例）であった（【表 2.7.4.8-付録-34】PART A）。

C208 試験及び C209 試験の併合で，治験薬と関連性のある有害事象の発現割合は，全 TMC207 群で 43.0%（144/335 例）であった。全 TMC207 群で認められた治験薬との関連性がある主な有害事象は，C208 試験の併合で認められたものと同様であった（【表 2.7.4.8-付録-34】PART B）。

TBC2001 試験で，治験薬投与期に認められた治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，50.0%（3/6 例）であり，発現した事象の内訳は肝機能異常，血沈亢進及びざ瘡であった。いずれも Grade 1 の軽微な事象であった。

BR 薬と関連性がある有害事象については，海外第 IIb 相試験は【2.7.4.2.1.5(1)】に，TBC2001 試験は【2.7.4.2.1.5(2)】に記載した。

2.5.5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1　死亡

海外第 IIb 相試験の治験期間中及び生存確認フォローアップ期間中に認められた死亡例は 440 例中 33 例（7.5%）であった。

C208 試験 Stage 1 の治験期間中に死亡した被験者は，47 例中 1 例（TMC207 群）に報告され，BR 単独投与期に発現した心筋梗塞による死亡であった。C208 試験 Stage 1 を早期に中止した被験者のうち，生存確認フォローアップ期間中に死亡した被験者は 3 例（TMC207 群 1 例，プラセボ群 2 例）であった。これらの被験者の中止理由は XDR-TB 感染又はベースライン時に XDR-TB と診断されたためであった。いずれの被験者も結核関連疾患又は肺結核で死亡し，治験薬との関連性はなしと判断された。治験薬の最終投与から死亡までの最短期間は 267 日であり，プラセボ群の被験者であった。

C208 試験 Stage 2 の治験期間中に死亡した被験者は，160 例中 7 例（TMC207 群 79 例中 6 例，プラセボ群 81 例中 1 例）に報告された。その内訳は，結核治療期に発現した有害事象による死亡が TMC207 群 3 例（治験薬投与期 1 例を含む）及びプラセボ群 1 例，結核無治療追跡調査期に発現した事象による死亡が TMC207 群 3 例であった。死亡と治験薬との因果関係は，TMC207 群ではいずれも「関連なし」，プラセボ群では「関連なし」又は「多分なし」であった。C208 試験 Stage 2 を早期に中止した被験者のうち，生存確認フォローアップ期間中に死亡した被験者は 6 例（TMC207 群 4 例，プラセボ群 2 例）であった。これらのうち，TMC207 群の 1 例が交通事故により死亡し，その他の 5 例はすべて結核関連疾患による死亡であった。結核関連疾患で死亡した被験者のうち，治験薬の最終投与から死亡までの最短期間は 262 日であり，TMC207 群の被験者であった。いずれの死亡に至った事象も治験薬との関連性はなしと判断された。

C208 試験 Stage 2 では，プラセボ群と比較して TMC207 群で良好な微生物学的効果が認められたにもかかわらず，高い割合で死亡例が認められた。TMC207 群の死亡例 10 例のうち 1 例が，治験薬投与期にアルコール中毒により死亡に至った。その他 9 例の死亡までの期間の中央値は，治験薬の投与終了から 344 日であり，そのうち 1 例は TMC207 の投与開始から 120 週以降の死亡であった。TMC207 群で最も多く認められた死亡理由は 5 例に認められた結核，又は結核関連疾患であり，その他の死亡理由はアルコール中毒，肝炎／肝硬変，腹膜炎／敗血症性ショック，脳血管発作及び交通事故で，各 1 例に認められた。いずれの死亡に至った事象も TMC207 との関連性は否定された。結核，又は結核関連疾患で死亡した 5 例の結核の再燃の有無，BR 薬に対する耐性，HIV 感染の有無及び結核感染の耐性度に同一の傾向は認められなかったため，TMC207 の効果不十分による死亡と判断することは困難であった。

C209 試験の治験期間中に死亡した被験者は，233 例中 12 例に報告された。その内訳は，結核治療期の死亡が 10 例（治験薬投与期 3 例を含む），結核無治療追跡調査期の死亡が 2 例であった。C209 試験を早期に中止した被験者のうち，生存確認フォローアップ期間中に死亡した被験者は 4 例であった。死亡に至った事象はすべて結核関連疾患として報告され，治験薬との関連性はなしと判断された。

治験期間中の死亡例の詳細は【2.7.4.2.1.6(1)】に要約し，各死亡例の叙述はそれぞれ【2.7.6.12.1(3)1)】（C208 試験 Stage 1），【2.7.6.12.2.4(1)】（C208 試験 Stage 2）及び【2.7.6.14.3(1)】（C209 試験）に記載した。なお，生存確認フォローアップ期間の死亡例については【2.7.4.2.1.6(1)】に要約し，各死亡例の叙述はそれぞれ【表 2.7.4.8-付録-100】（C208 試験 Stage 1），【表 2.7.4.8-付録-101】（C208 試験 Stage 2）及び【2.7.6.14.3(1)】（C209 試験）に記載した。

TBC2001 試験では，データカットオフ時点までに死亡例は報告されなかった。

2.5.5.3.2.2　その他の重篤な有害事象

C208 試験 Stage 1 で，治験期間中に認められた重篤な有害事象の発現割合は，治験薬投与期では TMC207 群 4.3%（1/23 例），プラセボ群 4.2%（1/24 例）であり，BR 単独投与期では TMC207 群 13.0%（3/23 例），プラセボ群 8.3%（2/24 例）であった。重篤な有害事象は，いずれも治験薬と関連性なしと判断され，TMC207 又はプラセボの投与中止に至った事象は認められなかった（【表 2.7.4.8-付録-45】）。なお，結核無治療追跡調査期には重篤な有害事象は報告されなかった。

C208 試験 Stage 2 で，結核治療期に認められた重篤な有害事象の発現割合は，TMC207 群 22.8%（18/79 例），プラセボ群 18.5%（15/81 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎（TMC207 群：2 例，プラセボ群：0 例；以下同順），肺結核（2 例，1 例），結核（2 例，3 例），喀血（2 例，1 例），及び外科手術（0 例，4 例）であった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象は，自然流産（プラセボ群 1 例）及び急性膵炎（TMC207 群 1 例 2 件）であり，その他の事象はいずれも治験薬と関連性なしと判断された（【表 2.7.4.2-7】）。

結核無治療追跡調査期における重篤な有害事象の発現割合は，TMC207 群 10.8%（7/65 例），プラセボ群 2.3%（1/43 例）であった（【表 2.7.4.2-8】）。

C209 試験で，結核治療期の重篤な有害事象の発現割合は 20.2%（47/233 例）であり，そのうち治験薬投与期に認められた重篤な有害事象の発現割合は 6.4%（15/233 例）であった。結核治療期に 3 例以上に認められた重篤な有害事象及びその発現割合は，結核 2.6%（6/233 例），気胸 2.1%（5/233 例），喀血 1.7%（4/233 例），及び肺炎 1.3%（3/233 例）であった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象は心電図 QT 延長（1 例）であり，その他の事象はいずれも治験薬と関連性なしと判断された。肝胆道系障害（SOC）に分類された重篤な有害事象（PT：胆石症，肝炎，及び肝障害）が 1.3%（3/233 例）に認められ，このうち肝炎及び肝障害は BR 薬と関連性がある有害事象と判断された。結核無治療追跡調査期の重篤な有害事象の発現割合は 2.4%（4/165 例）であった。その内訳は，結核（2 例），肺炎，下痢及び肺膿瘍（各 1 例）であった（【表 2.7.4.8-付録-47】）。

海外第 IIb 相試験の治験薬投与期に認められた重篤な有害事象のうち，1 例に注目すべき有害事象（2.5.5.4 参照）が認められた。本事象は，C209 試験の治験薬投与期に認められた心電図 QT 延長（トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ）であり，詳細は 2.5.5.4.4 及び【2.7.6.14.3(1)2)】に記載した。

TBC2001 試験で，治験薬投与期に重篤な有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が 1 例に認められた。当該事象により TMC207 及び BR 薬を中断し，治療のために入院期間が延長されたが，発現の 21 日後に回復した。当該事象と被験者が行っていた激しい運動との関連が明らかとなり，TMC207 及び BR 薬との関連性はないと判断された。TBC2001 試験で認められた重篤な有害事象の詳細は【2.7.6.15.3(2)2)】に記載した。

2.5.5.3.2.3　　治験薬の投与中止に至った有害事象

本項では治験薬（TMC207 又はプラセボ）の投与中止に至った有害事象を評価し，BR 薬の投与中止に至った有害事象については【2.7.4.2.1.8】に詳細を記載した。

C208 試験 Stage 1 では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

C208 試験 Stage 2 では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，TMC207 群 5.1%（4/79 例），プラセボ群 6.2%（5/81 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，トランスアミナーゼ上昇（TMC207 群 3 例）及び妊娠（プラセボ群 2 例）であった。トランスアミナーゼ上昇により治験薬投与を中止した TMC207 群の 3 例中 2 例では，B 型肝炎も有害事象として報告された（【表 2.7.4.8-付録-50】）。

C209 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.6%（6/233 例）であった。その内訳は，嘔吐，結核，妊娠時の薬物曝露，心電図 QT 延長，コントロール不良の糖尿病，及び幻覚であり，いずれも 1 例に発現した（【表 2.7.4.8-付録-52】）。

TBC2001 試験では，データカットオフ時点までに TMC207 の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.4　　器官別又は症候群別有害事象

TMC207 の非臨床及び臨床データに基づく重要な安全性の所見，及び治療対象患者の疾患特性を考慮し，以下の事象を注目すべき有害事象として解析を行った（【2.7.4.1.1.3(4)5)】）。

- 肝障害（Hepatic disorders SMQ）
- 急性膵炎（Acute pancreatitis SMQ）
- 重症皮膚副作用（Severe cutaneous adverse reactions SMQ）
- トルサード ド ポアント／QT 延長（Torsade de pointes/QT prolongation SMQ）
- 横紋筋融解症／ミオパチー（Rhabdomyolysis/myopathy SMQ）

なお，肝障害 SMQ には複数のサブ SMQ が含まれる。本申請で評価した肝障害 SMQ は，薬剤に関連する肝障害 SMQ（Drug-related hepatic disorders-comprehensive search SMQ）に含まれる「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ」，「肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細

胞障害 SMQ」，「非感染性肝炎 SMQ」，「肝臓関連臨床検査，徴候および症状 SMQ」，及び「肝臓に関連する凝固および出血障害 SMQ」のサブ SMQ を選択した。

また，海外第 IIb 相試験併合では，MedDRA ver.14.0 SMQ，国内第 II 相試験では，MedDRA ver.19.0 SMQ を解析に用いた。

C208 試験の併合で，治験薬投与期に注目すべき有害事象が認められた被験者の割合は，全 TMC207 群で 15.7%，全プラセボ群で 9.5%であり，全 TMC207 群で高かった。これは主として，肝障害 SMQ の発現割合の差（全 TMC207 群で 8.8%，全プラセボ群で 1.9%）によるものであった。

C208 試験及び C209 試験の併合で，治験薬投与期に注目すべき有害事象が認められた被験者の割合は，全 TMC207 群で 17.3%であり，そのほとんどが肝障害 SMQ（11.0%）であった（【表 2.7.4.8-付録-55】）。

TBC2001 試験では，4 例に 9 件注目すべき有害事象が認められた（【表 2.7.4.8-付録-56】）。

2.5.5.4.1 肝障害（Hepatic Disorders SMQ）

C208 試験の併合で治験薬投与期に認められた肝障害 SMQ の発現割合は，全 TMC207 群で 8.8%（9/102 例），全プラセボ群で 1.9%（2/105 例）であり，全 TMC207 群で高かった。全 TMC207 群で認められた肝障害 SMQ のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象は 2.9%（3/102 例），治験薬と関連性がある有害事象は 5.9%（6/102 例），Grade 3 以上の有害事象は 2.9%（3/102 例）に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。全プラセボ群と比べて全 TMC207 群で肝障害 SMQ の発現割合が高かった理由は，主にトランスアミナーゼ上昇（全 TMC207 群：3.9%，全プラセボ群：0%；以下同順）及び AST 増加（2.9%，0%）の発現割合の差によるものであった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，治験薬投与期に肝障害 SMQ が全 TMC207 群の 11.0%（37/335 例）に認められた。全 TMC207 群で認められた肝障害 SMQ のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象が 0.9%（3/335 例），治験薬と関連性がある有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象が各 3.3%（11/335 例）に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。

海外第 IIb 相試験で，肝不全は報告されなかった。

Hy's Law の基準に該当する被験者の詳細は 2.5.5.5.1.4 に記載した。

TBC2001 試験で，肝障害 SMQ が 4 例に認められた。いずれの事象も肝機能異常であり，治験薬投与期に発現した。Grade 3 の事象が 4 例中 1 例に認められ，治験薬の投与を中断，BR 薬の投与を中止して回復した。本事象と治験薬の関連性はなし，BR 薬との関連性はありと判断された。治験薬と関連性がありと判断された事象が 4 例中 1 例に認められた。本事象は Grade 2 の事象で，BR 薬との関連性もありと判断され，治験薬の投与を継続，BR 薬の投与を中断し，データカットオフ時点で未回復であった。他の 2 例は，いずれも治験薬と関連性がない有害事象と判断され，Grade 1 の軽微な事象であった。

TBC2001 試験でデータカットオフまでに，肝不全は報告されていない。

2.5.5.4.2　急性膵炎（Acute pancreatitis SMQ）

海外第 IIb 相試験で，急性膵炎 SMQ の発現割合は，全 TMC207 群及び全プラセボ群のいずれの群においても 3.0%未満と低かった。

C208 試験の併合で，治験薬投与期に認められた急性膵炎 SMQ の発現割合は，全 TMC207 群で 2.0%（2/102 例），全プラセボ群で 1.0%（1/105 例）であった。全 TMC207 群では血中アミラーゼ増加が 2 例に認められ，全プラセボ群では血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が同一の被験者（1 例）に認められた。全 TMC207 群で重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったが，治験薬との関連性がある有害事象が 2.0%（2/102 例，いずれも血中アミラーゼ増加）に発現した。全プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかったが，1 例が血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加の発現により治験薬の投与を中止した。Grade 3 以上の有害事象は，全 TMC207 群及び全プラセボ群でそれぞれ 1 例に発現した。

C208 試験及び C209 試験の併合で治験薬投与期に認められた急性膵炎 SMQ の発現割合は，全 TMC207 群の 1.5%（5/335 例）であった。内訳は，血中アミラーゼ増加（4 例）及び血中ビリルビン増加（1 例）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬と関連性がある有害事象は 0.9%（3/335 例）に，Grade 3 以上の有害事象は 0.3%（1/335 例）に認められた。

海外第 IIb 相試験で，急性膵炎は認められなかった。

TBC2001 試験で急性膵炎 SMQ は認められなかった。

2.5.5.4.3　重症皮膚副作用（Severe cutaneous adverse reactions SMQ）

海外第 IIb 相試験で，重症皮膚副作用 SMQ の重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，報告された重症皮膚副作用 SMQ は結膜炎のみであった。

C208 試験の併合で，治験薬投与期に結膜炎を発現した被験者の割合は，全 TMC207 群で 2.0%（2/102 例），全プラセボ群で 2.9%（3/105 例）であった。C208 試験及び C209 試験の併合では，結膜炎が全 TMC207 群の 3.0%（10/335 例）に認められ，その重症度はすべて Grade 1 であった。

治験薬との関連性があると判断された結膜炎は，C208 試験の併合では認められず，C208 試験及び C209 試験の併合では，全 TMC207 群の 0.6%（2/335 例）に認められた。

TBC2001 試験で，重症皮膚副作用 SMQ が 2 例で認められ，その内訳は薬疹及び皮膚剥脱（各 1 例）であった。いずれも治験薬と関連性がない Grade 1 の事象であった。薬疹は治験薬及び BR 薬の投与を中断し，データカットオフ日までに回復した。薬疹は BR 薬と関連性があると判断された。皮膚剥奪は治験薬及び BR 薬の投与を継続したまま，データカットオフ日までに回復した。

2.5.5.4.4　トルサード ド ポアント／QT 延長（Torsade de pointes/QT prolongation SMQ）

C208 試験の併合で，治験薬投与期にトルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ が全 TMC207 群の 3.9%（4/102 例），全プラセボ群の 3.8%（4/105 例）に認められた。内訳は，全 TMC207 群で心電図 QT 延長（3 例）及び失神（1 例），全プラセボ群で心電図 QT 延長（4 例）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，報告された有害事象はいずれも Grade 1 であった。治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 2.0%（2/102 例），全プラセボ群 3.8%（4/105 例）であった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ が全 TMC207 群の 3.0%（10/335 例）に認められた。内訳は，心電図 QT 延長（9 例）及び失神（1 例）であった。そのうち，治験薬と関連性がある事象は 2.1%（7/335 例）であった。

C209 試験の治験薬投与期で，1 例に重篤な治験薬の投与中止に至った，Grade 3 の心電図 QT 延長が認められた。本被験者は，TMC207 の投与後 8 日目（Day 8）に Grade 3 の心電図 QT 延長を発現し， TMC207 との関連性は「ほぼ確実」，BR 薬との関連性は「関連なし」と判断され，同日に TMC207 の投与を中止した。BR 薬（カプレオマイシン，クロファジミン，サイクロセリン，エタンブトール，オフロキサシン，パラアミノサリチル酸，プロチオナミド，ピラジナミド，及びチオアセタゾン）の投与は継続した。その後，Day 11 に心電図 QT 延長は回復したが，Day 28 に治験を中止した【2.7.6.14.3(1)2)】。その他の心電図異常の詳細は 2.5.5.5.3 に記載した。

TBC2001 試験で，トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ が 1 例に 3 件認められた。いずれも Grade 1 の心電図 QT 延長で，治験薬との関連性はなし，BR 薬と関連性がありと判断された。いずれの事象もデータカットオフ日までに回復した。

なお，いずれの試験でも TMC207 と関連性のある QT 延長はほとんどが中等度であり，トルサード ド ポアントは報告されなかった。

TMC207 を投与された MDR-TB 肺結核患者は，定期的な心電図記録の評価が推奨される。

2.5.5.4.5　横紋筋融解症／ミオパチー（Rhabdomyolysis/Myopathy SMQ）

海外第 IIb 相試験併合及び TBC2001 試験で，横紋筋融解症／ミオパチーSMQ は報告されなかった。

2.5.5.5　臨床検査値及びその他の安全性評価項目

本項では，海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験の臨床検査値及びその他の安全性評価項目について試験ごとに記載した。

2.5.5.5.1　臨床検査値

2.5.5.5.1.1　DMID グレード分類に基づく評価

C208 試験の Stage 1 で，治験薬投与期にいずれかの投与群で臨床検査値異常が認められた被験者の割合が 25%以上であったのは，尿酸，AST，白血球数，及び血糖の高値であった。尿酸高値はいずれの投与群でも割合が高く（TMC207 群 90.5%，プラセボ群 95.7%；以下同順），AST 高値（33.3%，17.4%）及び白血球数高値（28.6%，17.4%）はプラセボ群と比較して TMC207 群で発現割合が高かった。その他，プロトロンビン時間延長（23.8%，8.7%）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値（14.3%，0%）を除き，臨床検査値異常が認められた被験者の割合は投与群間で同程度か，プラセボ群と比較して TMC207 群で低かった。臨床検査値異常の重症度

は，尿酸高値を除き多くは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の尿酸高値の割合は，プラセボ群（40.9%）と比較して TMC207 群（52.6%）で高かった。

C208 試験の Stage 1 で，BR 単独投与期に認められた臨床検査値異常は，治験薬投与期と同様であった（【2.7.4.3.1.2(1)1)】）。

C208 試験の Stage 2 で，結核治療期にいずれかの投与群で認められた臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，尿酸高値（TMC207 群 91.0%，プラセボ群 86.4%；以下同順），AST 高値（62.8%，49.4%），プロトロンビン時間延長（41.0%，44.5%），ALT 高値（37.2%，17.3%），血糖高値（34.6%，34.5%），ナトリウム低値（25.7%，32.1%），白血球数高値（26.9%，28.4%），膵アミラーゼ高値（26.8%，17.2%），及び白血球数低値（23.1%，25.9%）であった。AST，ALT 及び膵アミラーゼの高値は，プラセボ群と比較して TMC207 群で発現割合が高かった。重症度は，尿酸高値を除き多くが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の尿酸高値の割合は，プラセボ群（37.0%）と TMC207 群（38.5%）で同程度であった。その他，Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常のうち，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であったのは，白血球数高値（TMC207 群 14.1%，プラセボ群 6.2%；以下同順），AST 高値（11.5%，4.9%），GGT 高値（9.0%，3.7%），ALT 高値（7.7%，2.5%），プロトロンビン時間延長（6.4%，6.2%），血糖高値（5.1%，6.2%），及び膵アミラーゼ高値（5.1%，1.2%）であった。

C208 試験の Stage 2 で，結核治療期の臨床検査値異常の発現割合は，治験薬投与期と比較して全体的にわずかに高かった（【2.7.4.3.1.2(2)1)】）。

C209 試験の治験薬投与期に，臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，尿酸高値（31.9%）及び AST 高値（26.2%）であった。治験薬投与期に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常のうち，発現割合が 5%以上であったのは，尿酸高値（9.6%）であった。

結核治療期に，臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，AST，尿酸，ナトリウム，ALT の高値，及びプロトロンビン時間延長であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常のうち，発現割合が 5%以上であったのは，尿酸高値（12.6%），AST 高値（8.7%），及び GGT 高値（5.2%）であった（【2.7.4.3.1.2(3)1)】）。

TBC2001 試験の治験薬投与期に 2 例以上の被験者にみられた臨床検査値異常は，AST 高値（50.0%），ALT 高値及び白血球数低値（各 33.3%）であった。Grade 3 以上の異常値として，ALT 高値（Grade 3）が 2 例，好中球数低値（Grade 3）及び白血球数低値（Grade 4）が各 1 例に認められた。結核治療期の臨床検査値異常の発現傾向は治験薬投与期と同様であった（【表 2.7.4.8-付録-72】）。

2.5.5.5.1.2　DMID グレード分類に基準が設定されていない項目の評価

C208 試験の Stage 1 で，治験薬投与期にいずれかの投与群で臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，クレアチンホスホキナーゼ（CPK）高値（TMC207 群 52.4%，プラセボ群 39.1%；以下同順），総コレステロール低値（47.6%，30.4%），及びガストリン高値（28.6%，34.8%）であった。その他の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は，単球数高値（19.0%，4.3%），乳酸脱水素酵素（LDH）高値（14.3%，0%）を除き，投与群間で同程度か，プラセボ群と比較して TMC207 群で低かった。BR 単独投与期では，治験薬投与期と同様の臨床検査値異常が報告された。このうち，トロポニン I 高値（TMC207 群 34.8%，プラセボ群 25.0%；以下同

順），総たん白高値（31.8%，18.2%），及びカルシウム高値（13.6%，0%）が認められた割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群で高かった。その他の臨床検査値異常が認められた割合は，投与群間で同程度か，プラセボ群と比較して TMC207 群で低かった（【2.7.4.3.1.2(1)2)】）。

C208 試験の Stage 2 で，結核治療期にいずれかの投与群で臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，トロポニン I 高値（TMC207 群 47.4%，プラセボ群 44.4%；以下同順），ガストリン高値（37.2%，44.4%），総コレステロール低値（35.9%，34.6%），好酸球（%）高値（33.3%，35.8%），トリグリセリド低値（32.1%，30.9%），総好中球（多形核白血球＋桿状核球）数の低値（26.9%，30.9%）及び高値（15.4%，25.9%），総たん白高値（24.4%，30.9%），ペプシノゲン I 高値（28.2%，28.4%），ペプシノゲン II 高値（19.2%，28.4%），LDH 高値（26.9%，16.0%），好中球（%）高値（24.4%，27.2%），及び好塩基球（%）高値（25.6%，18.5%）であった。これらの臨床検査値異常のうち，プラセボ群と比較して TMC207 群で高い割合（投与群間の差が 5%超）で認められたのは，LDH 高値，及び好塩基球（%）高値であった（【2.7.4.3.1.2(2)2)】）。

C208 試験の併合で，治験薬投与期に CPK 及び LDH の高値が，プラセボ群と比較して TMC207 群で多く認められた。C208 試験 Stage 2 において認められた LDH の最高値は両投与群で同程度であり，基準値上限の 2 倍以下であった。また，両投与群における LDH の平均値に臨床的に重要なベースラインからの経時的な変化は認められなかった。C208 試験の併合において，CPK 値を Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome（DAIDS）グレード分類に基づいて評価したところ，全 TMC207 群（9.9%）と全プラセボ群（9.6%）で発現割合に差が認められなかった。さらに，これらの異常値の大多数は Grade 1 であったことから，C208 試験で認められた CPK 高値は，全般的にごく軽微な増加を反映したものであることが示唆された。

C208 試験で結核治療期の臨床検査値異常の発現割合は，治験薬投与期と比較して全体的にわずかに高かった。

C209 試験の治験薬投与期に認められた臨床検査値異常の割合が 10%以上であったのは，CPK 高値（25.8%），ペプシノゲン II 高値（19.7%），好酸球（%）高値（18.3%），総コレステロール低値（17.9%），ガストリン高値（16.6%），ペプシノゲン I 高値（15.3%），赤血球数低値（15.3%），好酸球数高値（13.1%），好中球（%）高値（12.2%），総好中球（多形核白血球＋桿状核球）数高値（11.4%），及び単球（%）高値（10.0%）であった。結核治療期に，臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，CPK 高値（35.7%），総コレステロール低値（27.8%），赤血球数低値（27.0%），ガストリン高値（26.1%），ペプシノゲン I 高値（25.7%），及びペプシノゲン II 高値（25.3%）であった（【2.7.4.3.1.2(3)2)】）。

TBC2001 試験で治験薬投与期に複数の被験者にみられた異常値は，ヘマトクリット低値（66.7%），直接ビリルビン低値，好酸球高値，赤血球沈降速度高値，リンパ球低値，赤血球数低値及び血尿（各 33.3%）であった。結核治療期の臨床検査値異常の発現傾向は治験薬投与期と同様であった（【表 2.7.4.8-付録-73】）。

2.5.5.5.1.3　ガストリン，ペプシノゲン I，II 及びトリプシン様免疫活性

イヌ及びマウスを用いた反復投与毒性試験において，胃（胃底腺）に変性/萎縮が認められたが，血清ガストリン値は正常範囲であった（【2.4.4.8.3.3】）。同様にイヌに認められた膵臓の腺房

細胞萎縮を伴う慢性膵炎は，血清アミラーゼ，リパーゼ又はトリプシン様免疫活性物質の異常値を伴わなかった（【2.4.4.8.3.4】）。非臨床試験でこれらの所見が認められたため，海外第 IIb 相試験でガストリン，ペプシノゲン I 及び II，並びにトリプシン様免疫活性物質を評価した。

海外第 IIb 相試験では，胃腸障害（悪心，嘔吐など）とこれらの臨床パラメータの高値及び低値との間に，明らかな相関は認められなかった。また，海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験において，ガストリン，ペプシノゲン I 及び II，並びにトリプシン様免疫活性物質に対して，TMC207 の影響を示唆するこれらの臨床パラメータの変動は認められなかった。

2.5.5.5.1.4　Hy’s Law の基準に該当した被験者

海外第 IIb 相試験で認められたトランスアミナーゼ及び総ビリルビン高値が，Hy's Law の基準[2) 3)]に該当するかを検討するため，事後解析を実施した。海外第 IIb 相試験で，Hy’s Law の臨床検査基準に合致した被験者が，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験で各 1 例に認められた。

C208 試験 Stage 2 で Hy's Law の基準に該当した 1 例（TMC207 群）は，pre-XDR-TB の 43 歳のアジア人男性であり，有害事象として肝炎が認められた。TMC207 との因果関係は「関連なし」，BR 薬との因果関係は「可能性大」と判断された。その後，本被験者は，重篤な有害事象（腹膜炎及び敗血症性ショック）により Week 98 に死亡した。本被験者のベースライン時の肝機能パラメータは正常であり，治験薬投与期の終了時（Week 24）及び Week 84 の両方で Hy's Law の基準に該当していた。既往歴として，大量のアルコール摂取及びアルコール性肝炎が報告されており，併用していた BR 薬はサイクロセリン，エチオナミド，及びパラアミノサリチル酸であった。エチオナミドとパラアミノサリチル酸の併用は，肝毒性をさらに増強することが報告されているが[4) 5)]，当該被験者において，パラアミノサリチル酸は TMC207 の投与開始から 16 週後に開始され，その時点で肝機能パラメータの上昇が認められていた。これらのことから，本被験者における肝毒性は，TMC207 ではなく，BR 薬及びアルコール乱用によって引き起こされた可能性が高いことが示唆された。

C209 試験で Hy's Law の基準に該当した 1 例では，結核治療期に Grade 3 以上の肝障害が 3 件発現した。重症度別の内訳は，Grade 3 が 1 件，Grade 4 が 2 件であった。Grade 4 のうち 1 件は重篤な有害事象とされた。肝障害はいずれも回復した。いずれの事象も TMC207 との因果関係は「関連なし」，BR 薬との因果関係は「ほぼ確実」と判断された。ただし，本被験者は肝毒性発現の可能性がある BR 薬 4 剤を使用していたため，肝障害がどの BR 薬に起因するか評価することは困難であった。

2.5.5.5.1.5　リンパ球数異常

C208 試験の併合で，治験薬投与期にリンパ球減少症が 2 例に認められた［全 TMC207 群 1 例（1.0%），全プラセボ群 1 例（1.0%）］。これらのリンパ球減少症により TMC207 又はプラセボの投与を中止した被験者は認められなかった。

全 TMC207 群で，リンパ球減少症が認められた 1 例は，Stage 2 の 30 歳の男性で，BR 薬としてカナマイシン，シプロフロキサシン，エタンブトール，エチオナミド，及びピラジナミドの投与を受けていた。ベースライン時に，リンパ球数は正常範囲内であったが，Day 90 に TMC207 の最後の投与を受け（投与中止の理由は不明），Day 92 に Grade 1 のリンパ球減少症が認められ

た。TMC207 又は BR 薬と関連なしと判断された。この被験者には同時に白血球増加症及び好中球増加症も認められた。

C208 試験の併合の結核治療期，C209 試験及び TBC2001 試験で，リンパ球減少症は認められなかった。

2.5.5.5.2　バイタルサイン

C208 試験の Stage 1 でバイタルサインの異常値が認められた被験者は，治験薬投与期では 2 例，BR 単独投与期では 5 例であった。いずれの群でも異常がみられた項目は，収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍であり，その異常値に投与群間で大きな差は認められなかった。また，これらのバイタルサインの異常値に関連した有害事象は認められなかった（【2.7.4.4.1.1(1)】）。

C208 試験の Stage 2 で治験薬投与期に認められたバイタルサインの変動は，いずれも臨床的に意義がある変動とは判断されなかった。結核治療期に多く認められたバイタルサインの異常値（発現割合 10%以上）は，収縮期血圧の低値（TMC207 群 29.5%，プラセボ群 35.8% ; 以下同順），収縮期血圧の高値（16.7%，24.7%），拡張期血圧の高値（17.9%，18.5%），及び拡張期血圧の低値（12.8%，16.0%）であった。これらのうち，TMC207 群の拡張期血圧の高値 4 例（5.1%）及びプラセボ群の収縮期血圧の高値 2 例（2.5%）が Grade 3 の異常値と判断された。また，結核無治療追跡調査期で TMC207 群の 1 例に認められた拡張期血圧の高値（126 mmHg）が Grade 3 の異常値と判断された。他の血圧関連の異常値は大部分が Grade 2 以下であった（【2.7.4.4.1.1(2)】）。

C209 試験の結核治療期に 5%以上の被験者で認められたバイタルサインの異常値は，収縮期血圧の高値（16.0%），拡張期血圧の高値（15.2%），及び収縮期血圧の低値（6.9%）であった。これらのうち，Grade 3 と判断された異常値は，拡張期血圧の高値 5 例（2.2%）及び収縮期血圧の高値 3 例（1.3%）であった（【2.7.4.4.1.1(3)】）。

また，これらのバイタルサインの変動に関連した有害事象のうち，重篤又は TMC207 の投与中止に至った事象はなかった。

TBC2001 試験で，治験薬投与期に 2 例以上で認められたバイタルサインの異常値は，収縮期血圧の高値（50.0%），拡張期血圧の高値及び脈拍数の低値（各 33.3%）であった。結核治療期の異常値の発現割合は治験薬投与期と同程度であった。これらのうち，Week 2 に収縮期血圧の高値（Grade 3）が認められた 1 例が有害事象とされたが，TMC207 との関連性なしと判断された。

2.5.5.5.3　心電図

TMC207 の心電図への影響は，健康被験者を対象に実施した thorough QT 試験（TBC1003 試験），並びに MDR-TB 肺結核患者を対象とした海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験から得られた結果を評価した。

2.5.5.5.3.1　健康被験者の QTc 間隔に対する TMC207 単回投与の影響（TBC1003 試験）

TBC1003 試験は，健康被験者を対象に TMC207 800 mg 又はプラセボを単回投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響を評価することを目的とした，二重盲検，ランダム化，プラセボ及び陽性対照，並行群間試験（thorough QT/QTc 試験）である。本治験の分析感度を証明するために

陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した（【2.7.4.2.1.10(1)2)】）。なお，本試験では単回投与の影響のみを検討しており，TMC207 の反復投与が QTc 間隔に及ぼす潜在的影響を十分に反映していない可能性があることに留意する必要がある。

健康被験者 88 例を Group 1～3 にランダムに割り付けられた。Group 別の内訳は，Group 1（投与 A）に 44 例，Group 2 及び 3（投与 B）に各 22 例を割り付け，試験の分析感度を確認するため，Group 2 と Group 3 を設定した。Group 1（投与 A）では Day 1 に TMC207 800 mg，Day 2 にモキシフロキサシンのプラセボをそれぞれ単回投与した。Group 2 及び 3（投与 B）では，Day 1 に TMC207 のプラセボ，Day 2 にモキシフロキサシン 400 mg をそれぞれ単回投与した。後観察期に同意を撤回した Group 2 の 1 例を除く全被験者が試験を完了した。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量の TMC207 投与及びプラセボ投与の差（平均値）は 5.19 ms［範囲（90%CI）：1.46～8.92 ms］であった。この値は ICH E14 ガイドライン[6)] で設定された閾値である 10 ms 未満であることから，ICH E4 ガイドラインに従った評価の結果，陽性対照により試験感度が確立され，TMC207 の結果は陰性であった。

本試験において，500 ms を超える QTc 値又はベースラインからの 60 ms を超える QTc の変化は認められなかった。また，TMC207 及び M2 の血漿中濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量に明確な関連性は認められず，性別による違いも認められなかった（【2.7.2.2.3(1)】）。

2.5.5.5.3.2　海外第 IIb 相試験

(1) 心電図パラメータの経時的推移

C208 試験 Stage 1 の治験薬投与期では，QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）の最大値は，プラセボ群と比較して TMC207 群で長かった（TMC207 群：17.6 ms，プラセボ群：11.8 ms；以下同順）。

BR 単独投与期の QTcF 間隔の実測値の平均値は，ほとんどの評価時点でプラセボ群と比較して TMC207 群で長く，変化量（平均値）の最大群間差は 22.5 ms であった。

QRS 間隔及び PR 間隔の変化量（平均値）に一定の変化，又は重要な変化は認められなかった。

C208 試験 Stage 2 の治験薬投与期では，TMC207 群における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）の最大値は 17.9 ms であった。一方，プラセボ群では，QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）はわずかであり，変化量（平均値）の最大群間差は 14.1 ms であった。

結核治療期では両群ともに PR 間隔にわずかな延長が認められたが，QRS 間隔及び PR 間隔の変化量の平均値に，一定の変化，又は重要な変化は認められなかった。

C209 試験の治験薬投与期に QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）が 10 ms を超えたが，TMC207 投与終了後は徐々に短縮した。PR 間隔の平均値についても，治験薬投与期にわずかな延長が認められたが，QRS 間隔及び PR 間隔の変化量（平均値）に一定の変化，又は重要な変化は認められなかった。

C208 試験の併合で，全 TMC207 群の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）は，投与前時点と投与後 5 時間で同程度であったが，これらの値は全プラセボ群の投与前時点の値よりも大きかった。このことから，ベダキリンの C_{max} と QTcF 間隔の延長に直接的な関連性がないことが示唆された。C208 試験及び C209 試験の併合では，C208 試験の併合と同様の推移であった。

また，Week 2 まで，及び Week 3 以降のベダキリン又は M2 の血漿中濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量に明確な関連性は認められず，性別による違いも認められなかった。

(2) 心電図パラメータの異常値

C208 Stage 1 で，QTcF 間隔の実測値が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。QTcF 間隔の実測値が 480～500 ms，かつベースラインから 60 ms 超の延長が TMC207 群の 2 例（8.7%）に認められた。8 週間の治験薬投与期に QTcF 間隔がベースラインから 30～60 ms 延長した被験者の割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群でやや高かったが，臨床的に意義のある群間差はなく，BR 単独投与期でも同様であった。

治験薬投与後に発現した心電図パラメータに関連した有害事象は，治験薬投与期では認められなかったが，BR 単独投与期では 4 例（TMC207 群及びプラセボ群で各 2 例）に認められた。TMC207 群 2 例の内訳は，心筋梗塞 1 例（TMC207 の最終投与から約 16 週後に発現，転帰：死亡【2.7.6.12.1(3)】）及び心電図 QT 補正間隔延長 1 例（TMC207 の最終投与から約 52 週後に発現，Grade 1，転帰：回復）であった。プラセボ群 2 例の内訳は，心室肥大の心電図所見 1 例（Week 60 の来院後に発現，Grade 1，転帰：不明）及び洞性頻脈 1 例（Week 84 に発現，Grade 2，転帰：治験終了時点で持続中）であった。これらの有害事象は，治験担当医師によりいずれも TMC207 又はプラセボと関連性なしと判断された。

C208 試験 Stage 2 で，治験薬投与期に QTcF 間隔の実測値が TMC207 群の 1 例で 500 ms を超え，ベースラインから 60 ms 超の延長が TMC207 群 10 例（13.0%）及びプラセボ群 2 例（2.5%）に認められた。これらの 60 ms 超の延長が認められた被験者のうち，TMC207 群の 4 例及びプラセボ群の 2 例では，いずれも QTcF 間隔の実測値が 450 ms を超えていた。また，プラセボ群の被験者 1 例では，QTcB 間隔の延長が有害事象（PT：心電図 QT 補正間隔延長，VERBATIM TERM：PROLONGED QTCB）として報告された。C208 試験 Stage 2 で認められた心電図異常に関連した有害事象のうち，重篤又は TMC207 の投与中止に至った事象はなかった。

C209 試験で，結核治療期に QTcF 間隔の実測値が 450～500 ms であった被験者は 36 例（15.5%），480～500 ms であった被験者は 5 例（2.2%）であった。480～500 ms を示した 1 例ではベースラインから 60 ms 超の延長が認められた。QTcF 間隔が 500 ms を超えた 2 例（9.0%）のうち，1 例は Week 36 に 514 ms，もう 1 例は Week 24 に 516 ms 及び Week 36 に 529 ms が認められ，クロファジミンの投与が中止された。

C209 試験で認められた心電図異常に関連した有害事象のうち，重篤又は TMC207 の投与中止に至った事象（心電図 QT 延長）が 1 例に認められた（2.5.5.4.4）。

心電図 QT 延長を含む，トルサード ド ポアント／QT 延長（Torsade de pointes/QT prolongation SMQ）に分類される有害事象については 2.5.5.4.4 に示した。

(3) 心筋障害に関する臨床検査値（トロポニン I 及びクレアチニンホスホキナーゼ-心筋型）

イヌを用いた反復投与試験では，心筋の変性が CPK 又はトロポニン I の増加を伴って認められた（【2.4.4.8.3.2】）。

C208 試験の併合で，治験薬投与期にトロポニン I の高値が認められた被験者の割合は，全 TMC207 群及び全プラセボ群の両群で高く（全 TMC207 群：30.7%，全プラセボ群：35.6%），全

プラセボ群でやや高かった。これらの被験者では，BR 薬の一部に心筋炎発症を誘発する可能性があるエタンブトールが多く使用されていたため[4) 7)]，トロポニン I 高値がエタンブトールによる可能性が示唆されたが，TMC207 との関連性を否定することは困難であった。また，結核感染患者は稀ではあるが心筋炎を引き起こすことが報告されている[8)]。トロポニン I の高値について，治験薬投与期に認められた異常値が初発又は再発か，並びに異常値の発現時における最高値までの時間，及びトロポニン I 最高値とクレアチンホスホキナーゼ-心筋型（CPK-MB）最高値との相関を検討した。その結果，全 TMC207 群における分布は，全プラセボ群と同様であり，TMC207 の影響は示唆されなかった。

なお，海外 IIb 相試験の治験薬投与期に報告されたトロポニン I に関連する有害事象は 2 件のみであった。

(4) QT 間隔とクロファジミン併用の関係

in vitro で，クロファジミンが急速活性型遅延整流カリウム電流（I_{Kr}）を阻害する所見が認められた[9)]。この結果を考慮し，C209 試験でクロファジミン併用の有無別で，QTcF 間隔の変化量の評価を行った。

C209 試験において，QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）は，Week 24 でクロファジミンを併用していない被験者 177 例（12.28 ms）よりも，クロファジミンを併用していた被験者 17 例（31.94 ms）の方が大きかった。

C208 試験 Stage 2 では，治験薬投与期にクロファジミンを併用していた被験者はいなかった。

TMC207 を投与された MDR-TB 肺結核患者において，クロファジミンの併用投与が必要な場合は，頻回の心電図測定などの観察が推奨される。

2.5.5.5.3.3　TBC2001 試験

治験薬投与期では，心拍数の異常値（≤50 bpm）及び QTcF 間隔（実測値）の異常値がそれぞれ 2 例及び 4 例に認められた。QTcF 間隔の異常値が認められた 4 例のうち，2 例の実測値は>450～480 ms，1 例は>480～500 ms であった。残り 1 例では 514，497 及び 505 ms の QTcF 間隔の異常値が発現し，いずれも TMC207 と関連性のない有害事象（心電図 QT 延長）として報告された。QTcF 間隔がベースラインから 30～60 ms 延長した被験者は 4 例であり， QTcF 間隔が 60 ms を超えて延長した被験者は認められなかった。

2.5.5.6　生存確認フォローアップ及び試験早期中止例

海外第 IIb 相試験における生存確認フォローアップ期間の死亡例については，その詳細を 2.5.5.3.2.1 に要約した。

TBC2001 試験では，[redacted]の中間解析のデータカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに中止例は認められておらず，生存確認フォローアップに移行した被験者はいなかった。

2.5.5.7　その他の臨床試験で発現した有害事象

2.5.5.7.1　海外第 I 相試験

健康成人を対象に TMC207 を投与した第 I 相試験 8 試験［単回投与試験 5 試験（132 例）及び反復投与試験 3 試験（57 例）］の併合解析を行った（以下，第 I 相試験併合）。8 試験のうち，第 I 相試験でプラセボ群が含まれていたものは 2 試験のみであったため，併合解析にプラセボ群のデータは含めず，TMC207 群との比較は行わなかった。また，HIV-1 感染患者を対象とした C117 試験，中等度肝機能障害の被験者を対象とした C112 試験，及び健康被験者を対象に QT/QTc 間隔を評価した TBC1003（thorough QT/QTc）試験は第 I 相試験併合には含めず，個別に評価を行った。第 I 相試験併合解析についての詳細は【2.7.4.1.1.3(2)2)】に示した。

第 I 相試験併合で TMC207 の投与を 1 回以上受けた被験者 189 例のデータから，TMC207 の単独投与時又は BR 薬との併用投与時の安全性はおおむね良好であり，忍容性も良好であった。

TMC207 単独投与群の 60.3%（114/189 例）に有害事象が報告され，TMC207 400 mg 反復投与群の 55.6%（25/45 例）に有害事象が報告された。

第 I 相試験併合において，死亡又は他の重篤な有害事象の報告はなかった。投与中止に至った有害事象が TMC207 の投与を受けた 3 例（1.6%）に認められた（Grade 2 の症候性尿路感染 1 例，Grade 1 の咽喉頭疼痛並びに Grade 3 の発熱 1 例，及び Grade 3 のリパーゼ増加 1 例）。このうち 2 例は，TMC207 400 mg 反復投与群の被験者であった。

TMC207 単独投与群で最も多く認められた有害事象は頭痛（18.0%）であり，TMC207 400 mg 反復投与群で最も多く認められた有害事象は，頭痛（15.6%）及び口内乾燥（11.1%）であった。

海外第 I 相併合で認められた有害事象は，ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，高尿酸血症及びリパーゼ増加であった。このうち，TMC207 単独投与群で認められた有害事象はリパーゼ増加のみであった（3 例，すべて Grade 3）。リパーゼ増加は注目すべき有害事象である急性膵炎 SMQ であり，リパーゼ増加の発現と同時に，1 例では Grade 2 の膵アミラーゼ増加（80 U/L；正常範囲：13～53 U/L）が，1 例では Grade 1 の膵アミラーゼ増加（69 U/L；正常範囲：11～54 U/L）が認められた。急性膵炎の報告はなかった。高尿酸血症は，すべて C104 試験において TMC207 とイソニアジド及びピラジナミドの併用投与後に発現した。

併合解析に含めていない第 I 相試験 3 試験で得られた TMC207 の安全性データ［中等度肝機能障害の被験者 8 例及び健康な対照被験者 8 例（C112 試験），HIV-1 感染患者 16 例（C117 試験），及び健康被験者 44 例（TBC1003 試験）］では，TMC207 の単回投与はおおむね安全であり，忍容性も良好であることが示された。

これら 3 つの試験で，死亡又は試験中止に至った有害事象の報告はなかった。

C117 試験の HIV-1 感染被験者 1 例に 2 件の重篤な有害事象が発現した。Grade 3 の下痢（間欠性下痢の悪化）及び Grade 3 の脱水が，TMC207 400 mg，ネビラピン 200 mg 及び 2 種類のヌクレオシド逆転写酵素阻害薬の併用投与後に認められ，いずれの事象も TMC207，ネビラピン又はヌクレオシド逆転写酵素阻害薬との関連性はないが，HIV-1 感染との関連性があると判断された。

TBC1003 試験で 2 例の健康被験者に重篤な有害事象が発現した。1 例には TMC207 の投与後に Grade 3 の頭痛が発現し，1 例には追跡調査期間中に Grade 1 の不安が発現し，入院に至った。頭痛と TMC207 との関連性は「可能性小」と判断され，プラセボ（モキシフロキサシン）との関連

性は「多分なし」と判断された。不安と TMC207 との関連性は「多分なし」と判断され，プラセボ（モキシフロキサシン）との関連性は「関連なし」と判断された。

C112 試験では，重篤な有害事象は認められなかった。スクリーニング時に肝硬変及びこむら返りを含む活動性疾患を有していた 1 例に，TMC207 の単回投与後に，筋痙縮（Grade 3），筋肉痛（Grade 2），及び背部痛（2 事象：Grade 2 の事象 1 件及び Grade 3 の事象 1 件）が認められた。筋痙縮及び背部痛の 2 事象は，TMC207 との関連性が「多分なし」と判断され，筋肉痛は「関連なし」と判断された。同被験者では，血中 CPK 増加が Grade 1 の有害事象として報告され，TMC207 との関連性が「可能性小」と判断された。

反復投与試験の数が限られていること，また thorough QT 試験を実施したため，第 I 相の心血管系の安全性データについては併合解析を行わなかった。第 I 相試験併合に含まれていない試験では，（単剤／併用投与かにかかわらず）TMC207 の投与を受けた被験者において，500 ms 超の QTcF 値は認められず， QT 延長により投与を中止した被験者もいなかった。C109 試験では，TMC207 とケトコナゾールを併用で反復投与した後の方が，それぞれの薬剤の反復投与後よりも QTc 間隔に対する影響が大きかった。治療用量を上回る TMC207 800 mg を単回投与した TBC1003 試験は，ICH E14 ガイドライン[6)] に示された閾値に基づき，QTcF 値の変化量に群間差はないと判断した。

以上より，第 I 相試験併合及び併合解析に含めなかった第 I 相試験 3 試験において，健康な被験者に最大 800 mg を単回投与したとき又は 400 mg を q.d.で最長 15 日間反復投与したときの TMC207 の短期間の安全性及び忍容性プロファイルは良好であることが示された。

2.5.5.7.2　海外第 IIa 相試験（C202 試験）

C202 試験は，治療歴のない喀痰塗抹陽性の DS-TB 肺結核患者を対象に南アフリカで実施された，非盲検，ランダム化試験である。試験デザイン及び試験対象集団が異なることから，C202 試験の結果は海外第 IIb 相試験併合には含めなかった。

合計で 75 例が割り付けられ，その内訳は，TMC207 25 mg 群 15 例，TMC207 100 mg 群 16 例，TMC207 400 mg 群 14 例，リファンピシン群 15 例，及びイソニアジド群 15 例であった。全被験者が治験薬投与を受け，うち 89.3%（67/75 例）が 7 日間の治験薬投与期を完了し，治験薬投与期終了後は，国際的な結核治療ガイドラインに従い標準的な抗結核薬を全被験者に投与した。本治験の詳細は治験総括報告書【5.3.5.2.1】に示し，本項では TMC207 群における安全性の結果のみを記載する。

各群の有害事象の発現割合は，TMC207 25 mg 群 13.3%（2/15 例），TMC207 100 mg 群 37.5%（6/16 例），TMC207 400 mg 群 64.3%（9/14 例），リファンピシン群 46.7%（7/15 例），及びイソニアジド群 20.0%（3/15 例）であった。TMC207 群で最も多く認められた有害事象は喀血であり，TMC207 100 mg 群 1 例，TMC207 400 mg 群 3 例で報告された。

治療期（治験薬投与期＋2 日間）に発現した有害事象に起因する死亡は認められなかったが，TMC207 400 mg 群の 2 例が後観察期に死亡した。その内訳は，レトロウイルス感染及び肺結核（1 例，いずれも Grade 4）並びに喀血（1 例，Grade 3）であり，治験薬との因果関係は，いずれも「多分なし」と判断された。死亡例の詳細は【2.7.4.2.1.10(2)1)】に記載した。TMC207 群ではこの他に重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められず，Grade 4 の臨床検査値異常の報告はなかった。Grade 3 の臨床検査値異常は，TMC207 400 mg 群で白血球数増加が 1 例に認められたのみであった。

C202 試験では，スクリーニング時，Day -1（ベースライン），及び Day 7（投与前及び投与後 5 時間）に心電図評価を行った。TMC207 400 mg 群及び両対照群において，Day 7 に QTcF 間隔（中央値）の 10 ms 超の延長が認められたが，TMC207 25 mg 群及び 100 mg 群では，QTcF 間隔（中央値）の延長は認められなかった。Day 7 での TMC207 400 mg 群における QTcF 間隔（中央値）の延長は，投与前（TMC207 400 mg：20.6 ms，リファンピシン：10.7 ms，イソニアジド：8.4 ms；以下同順）及び投与 5 時間後の評価時点（24.5 ms，13.1 ms，15.8 ms）で両対照群よりも大きかった。投与期間中，500 ms 超の QTcF 間隔は認められなかった。バイタルサイン又は心電図に関連する異常で，有害事象として報告されたものはなかった。

結論として，TMC207 400 mg 群で QTcF 間隔（中央値）の延長が大きい傾向がみられたことを除き，TMC207 25 mg，100 mg，及び 400 mg を 7 日間経口投与した場合の安全性及び忍容性はおおむね良好であり，安全性及び忍容性のプロファイルは 3 用量群でおおむね同等であった。

2.5.5.8　長期投与時の安全性

欧米で承認されている TMC207 の用法・用量は，成人（18 歳以上）における MDR-TB 肺結核患者に対して BR 薬と併用して使用する際，最初の 2 週間は 400 mg，q.d.で投与，その後の 22 週間は 200 mg，t.i.w.で投与を行う 24 週間の治療レジメンであり，WHO も本レジメンを推奨している。

海外で実施した臨床試験において，現時点では 24 週間を超える TMC207 の投与期間についてのデータは得られていない。

国内で日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象に実施した TBC2001 試験では，データカットオフ時点で延長期に移行した被験者は 5 例で，治験薬投与期（休薬期間を含む）の最大値は 50.0 週間であった。これらの症例で延長期，又は延長期終了後の BR 単独治療期に認められた有害事象のうち，治験薬との関連性がありと判断された事象は血沈亢進（1 例/Grade 1）であり，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお，IUATLD, Inc がスポンサーとなり，MDR-TB 肺結核患者を対象とした現在実施中の海外第 III 相試験（STREAM 試験 Stage 2）では，MDR-TB に対する全体の治療期間短縮の可能性を検討するため BR 薬と TMC207 を併用し，最長 40 週間投与するレジメンが検討されている。

2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.9.1　サブグループ解析

サブグループ解析は海外第 IIb 相試験併合の結果を中心に実施し，TBC2001 試験では被験者数が少ないため解析を行っていない。本項では，年齢，性別及び肺空洞については，C208 試験の治験薬投与期について，人種，HIV 感染，結核菌の耐性及び BMI については，各サブグループの解析対象例数が多い C208 試験と C209 試験の併合の結果を中心に記載した。

年齢別では，全 TMC207 群で Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者の割合が，>45～<65 歳の被験者の方が 45 歳以下の被験者より多かった（≦45 歳：22.2%，>45～<65 歳：40.0%；以下同順）。これは主に，高齢の被験者では高尿酸血症の発現割合が高かったためであった（16.7%，36.7%）。また，全 TMC207 群で関節痛の発現割合は>45～<65 歳の方が高かった（20.8%，50.0%）。全 TMC207 群及び全プラセボ群において，心電図異常に関して年齢による差は認められなかった。

性別では，全 TMC207 群で Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者の割合は，男性の方が高かった（女性 12.5%，男性 34.3%；以下同順）。これは主に，高尿酸血症の発現割合の差によるものであった（9.4%，28.6%）。全 TMC207 群及び全プラセボ群において，心電図異常に関して性別による違いは認められなかった。

人種別では，Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者の割合は，全 TMC207 群ではアジア人の方が白人及び黒人よりも高かった（黒人 23.1%，アジア人 28.3%，白人 19.1%；以下同順）。これは主に，高尿酸血症の発現割合の差によるものであった（6.8%，34.3%，5.9%）。嘔吐及び浮動性めまいが発現した被験者の割合は，黒人の方が白人及びアジア人より高かった。いくつかの臨床検査値については，人種により数値に差が認められたが，これらの所見の重要性は明確ではなかった。QTcF 間隔がベースラインから 30 ms を超える延長が認められた被験者の割合は，黒人及びアジア人の方が白人より多かった。また，異常な心拍数低下が認められた被験者の割合は，黒人及び白人の方がアジア人より多かった。

HIV 感染被験者と非感染被験者では，安全性プロファイルはおおむね同様であった。QTcF 間隔のベースラインから 30 ms を超える変化に関しては，HIV 感染被験者の方がより多く認められた。

BR 薬に対する結核菌の耐性種別では，安全性プロファイルはおおむね同様であった。QTcF 間隔のベースラインから 30～60 ms の延長は，$MDR_{H\&R}$-TB 及び pre-XDR-TB の被験者で XDR-TB の被験者より多く認められた。

また，BMI（<18，≧18～<20，≧20～<25，≧25）及び肺空洞［肺空洞なし／2 cm 未満，2 cm 以上（片肺），2 cm 以上（両肺）］のサブグループ間で，有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

各サブグループの被験者数は比較的少なかったため，サブグループ解析のこれらの所見は慎重に解釈する必要がある。 各サブグループ解析結果についての詳細は各試験の総括報告書及び【2.7.4.5.1】に示した。

2.5.5.9.2　特別な患者集団

2.5.5.9.2.1　肝機能障害

TMC207 の肝機能障害を有する MDR-TB 肺結核患者を対象とした臨床試験は実施されていない。肝機能障害に関するサブグループ解析は，中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコア 7～9）及び健康成人を対象とした第 I 相試験（C112 試験）の結果を基に評価した。本治験では，TMC207 400 mg を単回投与したときのベダキリン，及び M2 の薬物動態，安全性並びに忍容性を評価した。

本治験で組み入れた 16 例の内訳は，中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例，健康成人（肝機能正常の被験者）8 例であった。

本治験では，死亡，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例に Grade 3 の有害事象が 2 件（筋痙縮，背部痛）認められた（2.5.5.7.1）。

中等度の肝機能障害を有する被験者では，健康被験者と比較してベダキリンの曝露量が 19%低かった。この差は臨床的に重要でないと考えられるため，軽度又は中等度の肝機能障害患者では TMC207 の用量調整は不要である。重度の肝機能障害患者を対象に TMC207 を投与した際の検討は行っていないため，重度肝機能障害の患者集団における TMC207 の使用は推奨されない（【2.7.2.2.2.4(1)】）。

2.5.5.9.2.2　　腎機能障害

C208 試験及び C209 試験の併合では，全 TMC207 群でベースライン時に CL_{CR} が正常であった被験者は 289 例，軽度及び中等度の腎機能障害が認められた被験者はそれぞれ 42 例及び 4 例であった。治験薬の投与期間の平均値は，腎機能の程度にかかわらず各投与群で同程度であった。C208 試験の併合では，ベースライン時に軽度又は中等度の腎機能障害が認められた被験者は少なかった。CL_{CR} のベースラインからの変化量（平均値）に，投与群間で大きな違いは認められなかった。

TMC207 の腎排泄は 0.01%と，ごくわずかであった。母集団薬物動態モデルを用いて共変量解析を行った結果，ベダキリンの薬物動態パラメータに対する CL_{CR} の影響は認められなかった（【2.7.2.3.1.7(8)】）。したがって，これまでに得られているデータより腎機能障害がベダキリンの曝露量に対して臨床的に重要な影響は及ぼさないと判断し，軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に対して TMC207 の用量調整は不要である。なお，重度の腎機能障害を有する患者，及び血液透析又は腹膜透析を受けている患者に対して TMC207 を投与したデータは現時点では得られていないため，これらの患者に対する TMC207 は慎重に投与すべきである。

2.5.5.9.2.3　　HIV 感染

本項では，海外第 IIb 相試験併合及び HIV-1 感染患者を対象とした C117 試験の結果に基づいて評価した。

C117 試験では，ARV の使用歴のない結核非感染の HIV-1 感染被験者 16 例を対象に，TMC207 400 mg を単回投与したときのベダキリンと定常状態のネビラピンの薬物動態学的相互作用を評価した。

1 例の被験者に 2 件の重篤な有害事象が発現した（Grade 3 の下痢及び脱水；いずれも TMC207，ネビラピン又はヌクレオシド逆転写酵素阻害薬との関連はないが，HIV-1 感染との関連あり）（【2.7.4.5.1.4(2)】）。

C208 試験及び C209 試験の併合の全 TMC207 群で，306 例の被験者が HIV 陰性であり，22 例が HIV 陽性であった。HIV 感染の状態によるサブグループ解析の結果，新たな安全性シグナルは認められなかったが，以下の所見が認められた（【2.7.4.5.1.4(1)】）。

- HIV 陽性被験者で頭痛，嘔吐，四肢痛，発疹，両耳難聴，片耳難聴，便秘，口腔カンジダ症，及び筋痙縮の発現割合が高かった。SOC で HIV 陰性被験者と HIV 陽性被験者の発現

割合の差が最も大きかった事象は，皮膚および皮下組織障害（HIV 陰性被験者 19.6%，HIV 陽性被験者 31.8%）であった（【表 2.7.4.8-付録-86】）。

- 重篤な有害事象，注目すべき有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者の割合は，HIV 陽性被験者と HIV 陰性被験者で同程度であった。
- ALT 増加が認められた被験者の割合は HIV 陰性被験者の方が高く，高尿酸血症及び低ナトリウム血症が認められた被験者の割合は HIV 陽性被験者の方が高かった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は，HIV 感染の状態による発現割合の差は認められなかったが，Grade 3 又は 4 の高尿酸血症は，HIV 陰性被験者と比べて HIV 陽性被験者でより多く認められた。
- 心電図異常に関して，HIV 感染の状態による差は認められなかった。ただし，QTcF 間隔のベースラインからの 30～60 ms の延長が認められた被験者の割合は，HIV 陽性被験者の方が HIV 陰性被験者より高かった。

2.5.5.9.3　妊娠及び授乳時の使用

TMC207 の妊産婦への影響を検討した臨床試験は実施されておらず，受胎能力への影響を示唆する臨床データも得られていない。TMC207 の臨床試験では，妊娠中又は授乳中の女性は対象から除外し，妊娠の可能性がある女性は有効な避妊法を用いるよう規定したが，海外第 IIb 相試験において 13 例（TMC207 群 7 例，プラセボ群 6 例）の妊娠の報告があった。その転帰のうち，死産が 1 例（TMC207 群），自然流産が 3 例（TMC207 群 1 例，プラセボ群 2 例），不明が 1 例（TMC207 群）に認められた（【2.7.4.5.4】）。妊娠中の女性に TMC207 を投与した場合のデータは限られている。したがって，妊娠中の女性ではベネフィットがリスクを上回る場合に限り TMC207 を使用すべきである。

なお，非臨床試験では，ラットで受胎能，及び初期胚発生に対する TMC207 の影響は明らかではなかった。また，ラット及びウサギを用いた試験では，TMC207 による催奇形性は認められなかった（【2.4.4.8.6】）。

乳汁中への TMC207 の移行については，ヒトでは検討されていない。しかし，授乳期間中のラットに 45 mg/kg の用量で TMC207 を投与したときのベダキリン及び M2 の乳汁中濃度は，いずれも母動物の血漿中 C_{max} より高く，出生児に体重減少が認められた（【2.4.4.8.6】）。この結果から，授乳を通じて TMC207 が乳児に影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって，授乳中の女性に対しては，母乳による育児のベネフィット，及び TMC207 による治療のベネフィットを考慮して，授乳又は TMC207 投与の中止等を判断すべきである。

なお，TBC2001 試験では，データカットオフ時点で妊娠は報告されていない。

2.5.5.9.4　過量投与

TMC207 の過量投与による影響を検討した試験は実施していない。海外臨床試験では過量投与は報告されなかったが，TBC2001 試験においてはデータカットオフ時点までに過量投与が 1 例（被験者番号：[redacted]）に報告された。当該被験者は最初に TMC207 400 mg を q.d.で治験実施計画書の規定通り 2 週間（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）投与後，間違って 400 mg を t.i.w.で約

2 週間（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）投与し（治験実施計画書の規定では 200 mg を t.i.w.で投与），同年[redacted]月[redacted]日からは 200 mg を t.i.w.で投与していた。なお，この過量投与が確認された時点で速やかに被験者の安全性の確認を実施したが，過量投与に伴う有害事象は報告されなかった。

QT/QTc 間隔を評価した TBC1003 試験では，臨床試験で用いた最高用量である TMC207 800 mg を 44 例の健康成人被験者に単回投与した。これらの被験者に認められた有害事象に基づく安全性プロファイルは，TMC207 の推奨用量での安全性プロファイルと同様であり，緊急処置を必要とする有害事象は報告されなかった。

TMC207 に対する特定の解毒剤はない。このため，TMC207 を過量に投与された患者に対しては，バイタルサイン及び心電図（QT 間隔）のモニタリング等，一般的な支持療法を行う。ただし，TMC207 はたん白結合率が高いため，投与した同成分を透析で除去することは困難である。

なお，抗結核薬が結核患者に対して臨床現場で処方される場合は直接服薬確認療法（DOTS）により服薬管理が義務づけられており，TMC207 においても適用されるが，最初の 2 週間と 3 週以降の投与量が異なること，及び 3 週以降は週 3 回の間欠投与であることから，過量投与に対する注意喚起が必要である。

2.5.5.10　Adverse Drug Reaction（ADR）

Adverse Drug Reaction（ADR）は，JRD 社が海外第 IIb 相試験（C208 試験及び C209 試験）併合で報告された有害事象から特定した。評価対象期間は，海外第 IIb 相試験の TMC207 の最長投与期間（24 週間），並びに TMC207 及び主要代謝物である M2 の最終相における消失半減期（それぞれ 132 日及び 112 日）を勘案して，いずれの試験でも治験薬の投与開始から投与開始 48 週後までとした。

ADR 特定方法の詳細は【2.7.4.6.1】及び【表 2.7.4.8-付録-102】に示し，海外第 IIb 相試験で認められた全 ADR の詳細は【2.7.4.6】に示した。

C208 試験の併合の各投与群で 10.0%以上の被験者に認められた ADR は，全 TMC207 群では悪心（35.3%），関節痛（29.4%），頭痛（23.5%），嘔吐（20.6%），及び浮動性めまい（12.7%）であった。全 TMC207 群の発現割合が全プラセボ群と比較して 5.0%超高かった ADR は，頭痛（全 TMC207 群 23.5%，全プラセボ群 11.4%；以下同順），悪心（35.3%，25.7%），関節痛（29.4%，20.0%），及び「トランスアミナーゼ上昇」（6.9%，1.0%）であった。一方，全プラセボ群の発現割合が全 TMC207 群と比較して 5.0%超高かった ADR は下痢（5.9%，11.4%）のみであった。

C208 試験の併合の治験薬投与期では，いずれの ADR も重篤とは判断されなかった。

全 TMC207 群の 10%以上に認められた ADR の種類は，C208 試験及び C209 試験の併合と C208 試験の併合との間で同様であった。ただし，浮動性めまいの発現割合は，C208 試験の併合で 12.7%であったのに対し，C208 試験及び C209 試験の併合では 6.9%であった。C208 試験及び C209 試験の併合では重篤な ADR が 2 例に発現し，その内訳は心電図 QT 延長及び嘔吐が各 1 例（0.3%）であった。

C208 試験の併合の全 TMC207 群で認められた Grade 3 以上の ADR は，「トランスアミナーゼ上昇」，関節痛（各 2 例），及び頭痛（1 例）であった。C208 試験及び C209 試験の併合の全

TMC207 群で 3 例以上に発現した Grade 3 以上の ADR は，「トランスアミナーゼ上昇」（8 例）及び関節痛（4 例）であった。

C208 試験の併合の治験薬投与期では，全 TMC207 群の 3 例（2.9%）が「トランスアミナーゼ上昇」により治験薬の投与を中止した。一方，全プラセボ群では，治験薬の投与中止に至った ADR は報告されなかった。C208 試験及び C209 試験の併合の治験薬投与期では，C208 試験で認められた「トランスアミナーゼ上昇」（全 TMC207 群 3 例）のほか，心電図 QT 延長及び嘔吐（全 TMC207 群の各 1 例）が治験薬の投与中止に至った ADR として報告された。

C208 試験の併合で認められた臨床検査値異常関連の ADR の発現割合は，全プラセボ群［1.0%（1/105 例）］と比較して全 TMC207 群［6.9%（7/102 例）］で高かった。トランスアミナーゼ上昇及び AST 増加の発現割合は，全 TMC207 群ではそれぞれ 3.9%（4/102 例）及び 2.9%（3/102 例）であったが，全プラセボ群ではいずれの ADR も認められなかった。ALT 増加の発現割合は，全 TMC207 群が 2.0%（2/102 例）及び全プラセボ群が 1.0%（1/105 例）であった。

2.5.5.10.1　ADR 及び治験薬と関連性がある有害事象の比較

C208 試験及び C209 試験の併合で，全 TMC207 群における治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は 43.0%（144/335 例）であったのに対し，ADR の発現割合は 49.6%（166/335 例）であった。治験薬と関連性がある有害事象及び ADR のいずれにおいても発現割合が 5%以上であった事象は，悪心（治験薬と関連性がある有害事象 9.3%，ADR 18.2%，以下同順），嘔吐（6.9%，12.2%）及び関節痛（6.3%，17.0%）であった。ADR の発現割合は 5%以上であったが，治験薬と関連性がある有害事象での発現割合が 5%未満であった事象は，頭痛（4.8%，13.1%），トランスアミナーゼ上昇（0.9%，8.7%），浮動性めまい（3.3%，6.9%）及び下痢（2.4%，7.2%）であった。治験薬と関連性がある有害事象で発現割合の高かった事象は，いずれも ADR でも発現割合が高かった。

2.5.5.11　市販後安全性情報

TMC207 の国際誕生日は，米国にて承認された 2012 年 12 月 28 日である。JRD 社へ自発報告された市販後の重篤な有害事象一覧（収集期間：国際誕生日～2016 年 9 月 5 日）及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発行された Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report（PBRER/PSUR）（収集期間：2016 年 3 月 6 日～2016 年 9 月 5 日）のデータを評価した結果，これまでの臨床試験で得られた安全性プロファイルと大きな差はなく，新たに重要な安全性の所見は認められなかった。

2.5.5.12　安全性のまとめ

<u>安全性の主要な所見</u>

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験で認められた，TMC207 の投与と関連性のある安全性の主要な所見は，トランスアミナーゼ上昇及び心電図 QT 延長であった。これらの事象は，海外第 IIb 相試験で特定された ADR にも含まれていた（2.5.5.10）。

海外第 IIb 相試験におけるトランスアミナーゼ上昇の発現割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群で高かった（C208 試験併合／治験薬投与期／全 TMC207 群 3.9%，全プラセボ群 0%）（2.5.5.4.1）。TMC207 群では，TMC207 投与後から AST（平均値）上昇が認められたが，治験薬投与期（Week 24）以降は正常範囲内に戻った（【図 2.7.4.8-付録-2】）。TMC207 と関連性がある重篤な肝障害は認められなかった。TBC2001 試験では，トランスアミナーゼ上昇は認められなかったが，治験薬投与期に AST 高値が 3 例（50.0%），ALT 高値が 2 例（33.3%）に認められた。ALT 高値の 1 例が Grade 3 の異常値であったが，いずれの異常値も有害事象とは判断されなかった（2.5.5.5.1.1）。

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施していないため，重度の肝機能障害を有する患者への TMC207 の使用は推奨されない。また，TMC207 の投与中は，定期的に肝機能検査を行うことが推奨される。

QTcF 間隔の中等度の延長は，プラセボ群と比較して，TMC207 群で多く認められた。海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験で，有害事象と判断された QT 延長は少なく，C209 試験において 1 例が治験薬の投与中止に至る重篤な有害事象（心電図 QT 延長）として報告された。トルサード ド ポアント，重篤な心室性不整脈，及び原因不明の突然死は報告されなかった（2.5.5.4.4）。非臨床試験で心筋の変性が CPK 及びトロポニン I の増加を伴って認められたが，TMC207 との関連性は示唆されなかった（【2.4.4.8.3.2】）。CPK-MB 及びトロポニン I の異常高値を示す被験者が認められたが，その割合は TMC207 群とプラセボ群で同様であり，TMC207 との関連性は示唆されなかった（2.5.5.5.3.2(3)）。TMC207 と関連性のある QT 延長はほとんどが中等度のものであった。TBC2001 試験では，1 例に 3 件の心電図 QT 延長が認められた。いずれも Grade 1 で，治験薬との関連性はなく，BR 薬と関連性がある事象と判断された。

TMC207 と関連性のある心電図 QT 延長は，ほとんどが中等度であったが，TMC207 を投与された MDR-TB 肺結核患者では，定期的な心電図記録の評価が推奨される。

TBC2001 試験で，治験薬投与期に重篤な有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が 1 例に認められた。当該事象により TMC207 及び BR 薬を中断し，治療のために入院期間が延長されたが，発現の 21 日後に回復した。当該事象と被験者が行っていた激しい運動との関連がありと判断されたため，TMC207 及び BR 薬との関連性はないと判断された（2.5.5.3.2.2）。

死亡

海外第 IIb 相試験における死亡例については 2.5.5.3.2.1 に記載した。全期間を通して，C208 試験 Stage 2 における死亡例の割合は TMC207 群で 12.7%（10/79 例）であり，プラセボ群の 3.7%（3/81 例）と比べ高かった。C209 試験における死亡例の割合は 6.9%（16/233 例）であった。MDR-TB 肺結核患者の死亡率は良好な治療計画の下であっても 10%を超え，8%～21%の範囲である [10)]。

他の安全性データとの比較

海外第 IIb 相試験の併合解析で用いた C208 試験 Stage 2 及び C209 試験のデータはいずれも中間解析データであった（C208 試験 Stage 2：Week 72，C209 試験：Week 24）。これらの併合解析

以降に各試験で収集されたデータを含めた，最終解析（治験終了時）の結果から新たに重要な安全性のシグナルは特定されなかった。

日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象とした TBC2001 試験で認められた安全性データは，海外第 IIb 相試験で認められた安全性の所見と同様であり，延長期に移行した被験者にも新たに重要な安全性の所見は認められなかった。

このほかに，現在進行中の海外臨床試験や他のスポンサーが実施中の臨床試験，及び市販後に得られた安全性データからは，新たな安全性のシグナルは確認されていない。

結論

成人の MDR-TB 肺結核患者に対して，TMC207 を標準的な BR 薬と 24 週間併用投与［最初に 400 mg を q.d.で食後（又は食直後）に 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 48 時間以上の間隔をあけ，食後（又は食直後）に 22 週間投与］したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

被験者数が少なく言及には限界があるが，日本人 MDR-TB 肺結核患者において，安全性にかかわる新たな懸念は認められておらず，安全性及び忍容性に大きな懸念はないと考えられた。

参考文献

1） Micro Labs Limited. SmPC pyrazinamide.Version 1.0. Karnataka: Micro Labs Limited [Updated 2012 May, Revised 2010 March]. Available at: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/TB172part4v1.pdf

2） Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15(4):241-3.

3） Food and Drug Administration. Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009.

4） Arbex MA, et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. J Bras Pneumol. 2010;36(5):626-40.

5） Arbex MA, et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. J Bras Pneumol. 2010;36(5):641-56.

6） Food and Drug Administration, HHS. International conference on harmonisation; guidance on E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; availability. Notice. Fed Regist. 2005;70(202):61134-5.

7） Physicians Total Care, Inc. Ethambutol hydrochloride (Myambutol). Available at: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=3d523d8a-a5b8-44eb-8575-e36f186602a3

8） Liu A, et al. Sudden cardiac death and tuberculosis - how much do we know? Tuberculosis (Edinb). 2012;92(4):307-13.

9） Effects of Clofazimine and TBI-166 on cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells. Global Alliance of TB Drug Development, Final Report, ChanTest Study Number: 100209.HBU, 2010.

10） Ahuja SD, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィットの要約

C208 試験 Stage 2 で MDR-TB 肺結核患者を対象に，TMC207 を標準的な BR 薬と併用で，24 週間投与（最初に 400 mg を q.d.で食直後に 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 48 時間以上の間隔をあけ，食直後に 22 週間投与）したとき，有効性の主要評価項目とした喀痰培養陰性化までの時間（中央値）がプラセボ群と比較して有意に短く（missing=failure 解析，中間解析，p<0.0001），喀痰培養陰性化率も有意に高かった（missing=failure 解析，中間解析，p=0.008）。C208 試験 Stage 2 の Week 24 における喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は，TMC207 群 73 日，プラセボ群 125 日であり，喀痰培養陰性化率は TMC207 群 78.8%，プラセボ群 57.6%であった（【2.5.4.6】）。ブレイクポイントが確定している BR 薬に対して治験期間中に耐性を獲得した割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群で低かった（C208 試験 Stage 2：TMC207 群 2/12 例，プラセボ群 16/31 例）（【2.5.4.3.4.5(1)1)】）。また，C208 試験 Stage 2 のその他の副次評価項目，及び感度分析の結果においても，TMC207 の優れた有効性（殺菌活性）が一貫して認められた。

C209 試験では，Week 24 における MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は 57 日であり，Week 24 における喀痰培養陰性化率は 79.5%（いずれも missing=failure 解析，中間解析）と，C208 試験 Stage 2 と同様の結果を示した。

海外第 IIb 相試験で，最終評価時点における喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，C208 試験 Stage 2 で，TMC207 群 62.1%，プラセボ群 43.9%であり，投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.035）。C209 試験の最終評価時点においても喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は 72.2%であり，いずれの試験においても高い喀痰培養陰性化率が認められた（【2.5.4.6】）。また，C209 試験では XDR-TB 肺結核患者の組入れを可としたが，最終評価時点で XDR-TB の 62.2%（23/37 例）で喀痰培養陰性化が認められた。文献での XDR-TB 患者の治癒成功率（治癒または短期の治療完了と定義）は 29～44%[1) 2) 3)] であり，その成績を上回る喀痰培養陰性化率を示した。

最終評価時点における International expert consensus group の定義[4)] に基づく治癒率は，C208 試験 Stage 2 の TMC207 群及び C209 試験でそれぞれ 57.6%及び 61.0%であった。これに対し，C208 試験 Stage 2 のプラセボ群の治癒率は 31.8%と低かった（【2.5.4.3.4.4】）。

全治験期間を通して，C208 試験 Stage 2 における死亡例の割合は TMC207 群で 12.7%（10/79 例），プラセボ群の 3.7%（3/81 例）と比べ高かった。C209 試験における死亡例の割合は 6.9%（16/233 例）であった。MDR-TB 肺結核患者の死亡率は良好な治療計画の下であっても 10%を超え，8%～21%の範囲である[5)]（【2.5.5.12】）。

日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象とした TBC2001 試験では，FAS 4 例全例で喀痰培養陰性化が認められ，喀痰培養陰性化までの時間は 14 又は 15 日であった。[redacted]のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，いずれの被験者も喀痰培養陰性を維持しており，治験を中止した被験者はいなかった（【2.5.4.4.2】）。

以上のことから，TMC207 は良好な有効性及び安全性プロファイルを有しており，結核まん延国であり，新たな抗結核薬の上市が望まれる日本の MDR-TB 治療現場の[6)] アンメットメディカルニーズを満たすことができる薬剤である。

2.5.6.2　リスクの要約

TMC207 の安全性プロファイルはおおむね良好であるが，TMC207 の投与に関連した重要な特定されたリスクとして，トランスアミナーゼの上昇，及び心電図 QT 延長がある。これらの事象は，海外第 IIb 相試験で特定された ADR にも含まれている（【2.5.5.10】）。

海外第 IIb 相試験におけるトランスアミナーゼ上昇の発現割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群で高かった（C208 試験併合／治験薬投与期／全 TMC207 群 3.9%，全プラセボ群 0%）。TMC207 群では，TMC207 投与後から AST（平均値）上昇が認められたが，治験薬投与期（Week 24）以降は正常範囲内に戻った（【図 2.7.4.8-付録-2】）。TMC207 と関連性がある重篤な肝障害は認められなかった。TBC2001 試験では，トランスアミナーゼ上昇は認められなかったが，治験薬投与期に AST 高値が 3 例（50.0%），ALT 高値が 2 例（33.3%）に認められた。ALT 高値の 1 例が Grade 3 の異常値であったが，いずれの異常値も有害事象とは判断されなかった（【表 2.7.4.8-付録-72】）。

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施していないため，重度の肝機能障害を有する患者への TMC207 の使用は推奨されない。また，TMC207 の投与中は，定期的に肝機能検査を行うことが推奨される。

海外第 IIb 相試験で，QTcF 間隔の中等度の延長が，プラセボ群と比較して，TMC207 群でより多く認められた（C208 試験併合／治験薬投与期／ベースラインから 30～60 ms の延長：全 TMC207 群 52.5%，全プラセボ群 32.7%，ベースラインから 60 ms 超の延長：全 TMC207 群 10.1%，全プラセボ群 4.0%）。有害事象と判断された QT 延長は少なく，治験薬との関連性がある重篤な有害事象は C209 試験の 1 例（心電図 QT 延長，TMC207 投与中止）のみであった。トルサードドポアント，重篤な心室性不整脈，及び原因不明の突然死は，いずれの試験においても認められなかった。非臨床試験で認められた心筋の変性について，臨床試験結果にて評価を行ったが，CPK-MB 及びトロポニン I で認められた異常高値のパターンは TMC207 群とプラセボ群で同様であり，TMC207 投与との関連性は示唆されなかった（【2.5.5.5.3.2】）。TBC2001 試験では，1 例に 3 件の心電図 QT 延長が認められた。いずれも Grade 1 で，治験薬との関連性はなく，BR 薬と関連性がある事象と判断された（【2.5.5.5.3.3】）。TMC207 と関連性のある心電図 QT 延長はほとんどが中等度であったが，TMC207 を投与された MDR-TB 肺結核患者では，定期的な心電図記録の評価が推奨される。予防措置として，TMC207 の投与開始前及び開始後に心電図検査を実施し，綿密に QTcF 間隔をモニタリングするべきである。臨床的に重要な心室性不整脈，又は 500 ms 以上の QTcF 間隔が繰り返し認められた場合は TMC207 の投与を中止すべきである。

現在得られている有効性の結果から，標準的な BR 薬と TMC207 の併用投与が，TMC207 を併用しない場合と比較して優れていることが示されているものの，心血管リスク因子を有する患者，重度の肝機能障害患者，重度の腎機能障害患者，HIV 重複感染患者，高齢者（65 歳以上），小児（18 歳未満），授乳婦，及び妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，これらの患者集団に対する安全性は検討していない。なお，HIV 感染患者 22 例が組み入れられた海外第 IIb 相試験では，HIV 非感染被験者と比較して，TMC207 の安全性プロファイルはおおむね同様であった。

TMC207 は，必ず感受性を示す 3 種類以上の BR 薬と併用し，DOTS による服薬管理を行うことが必要である。DST の結果が得られるまでの間に TMC207 を投与する場合は，DST の過去の検査結果及び治療歴に基づき，感受性を示す可能性の高い 4 種類以上の BR 薬と併用することが

必要である。海外で承認されている TMC207 の総投与期間は 24 週間である。TMC207 の投与中及び，TMC207 の最終投与後も，各国の結核治療ガイドライン及び医療状況に従い BR 薬の投与を継続する。TMC207 の服薬を忘れた場合には，以下の対応が推奨される。

- 導入期（400 mg，1 日 1 回，2 週間投与）に当日の未服薬に気づいた場合は，速やかに服薬する。未服薬を翌日以降に気づいた場合は，未服薬分は服薬せずに通常のスケジュールにあわせて服薬する。
- 導入期完了（Day 14）の前に，400 mg を 14 回すべて服薬した場合は，その後続けて週 3 回投与に移行する。
- 導入期完了（Day 14）の前に，400 mg を 14 回服薬できなかった場合は，その後も 400 mg を 1 日 1 回服薬し，14 回の服薬完了後に週 3 回投与に移行する。

TMC207 は主に CYP3A4 によって代謝されるため，CYP3A4 誘導剤と併用すると曝露量が減少する（その結果，治療効果が低下する）可能性があり，CYP3A4 阻害剤と併用投与すると曝露量が増加する（その結果，副作用のリスクが増加する）可能性がある（【2.7.2.2.1.4】）。そのため，TMC207 の投与中は中等度～強力な CYP3A4 阻害剤の連続 15 日以上の全身投与，及び強力な CYP3A4 誘導剤の全身投与は避けるべきである。

2.5.6.3　全体的なベネフィット／リスク

海外第 IIb 相試験（C208 試験及び C209 試験）の結果から，成人 MDR-TB 肺結核患者に BR 薬併用下で TMC207 を 24 週間投与したとき，抗マイコバクテリウム活性が改善され，喀痰培養陰性化までの時間を短縮させ，高い培養陰性化率が得られることが示された。また，国内第 II 相試験（TBC2001 試験）の結果でも，FAS 4 例全例で喀痰培養陰性化が認められ，被験者数が少なく比較するには限界があるが，日本人 MDR-TB 肺結核患者でも，海外第 IIb 相試験の結果と同様の有効性が示唆された。

海外第 IIb 相試験における，最終評価時点での International expert consensus group の定義に基づく治癒率は，C208 試験 Stage 2 の TMC207 群及び C209 試験でそれぞれ 57.6%及び 61.0%であり，C208 試験 Stage 2 のプラセボ群の治癒率（31.8%）と比べ高かった。

TMC207 と標準的な BR 薬を併用したときの忍容性はおおむね良好であった。重要な特定されたリスクはトランスアミナーゼ上昇と心電図 QT 延長であり，これらはほとんどが中等度であった。これらの事象については，定期的なモニタリングによりリスク管理をすべきである。添付文書にて，これらのリスクを有する患者に対して注意喚起するとともに，医薬品リスク管理計画書に規定し，リスク最小化活動を実施する予定である。

また，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の最終解析（治験終了時）で得られた結果においても，全体的なベネフィット／リスクプロファイルに変更はなく，成人における MDR-TB 肺結核の治療を目的とした，併用療法の 1 剤としての TMC207 の使用が支持された。

以上のことから，前述のリスク管理を行うことで，日本人 MDR-TB 肺結核患者に対する TMC207 のリスクを上回るベネフィットが期待できる。本剤は WHO 暫定ガイダンス（2013 年）

で推奨されているとおり，国内における MDR-TB 肺結核患者に対する多剤療法の新たな選択肢として有用な薬剤であると考える。

なお，TMC207 の適正使用を図るために，結核専門医又はその指導の下での適切な患者への使用と耐性菌発現防止等を主要な目的として，同種同効薬で実施されている Responsible Access Program に相当するシステムを構築し，本剤の市販開始後に実施する。

参考文献

1） Kim DH, et al. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(1):113-9.

2） Jacobson KR, et al. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010;51(1):6-14.

3） Liu CH, et al. Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience. PLoS One. 2011;6(4):e19399.

4） Laserson KF, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640-5.

5） Ahuja SD, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012; 9(8):e1001300.

6） Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55(11):301-5.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：該当なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項