

審議結果報告書

平成 30 年 8 月 7 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オデフシィ配合錠
[一 般 名] リルピビリン塩酸塩／エムトリシタビン／テノホビル ア
ラフェナミドフマル酸塩
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 5 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は残余（平成 38 年 6 月 16 日まで）、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書

平成 30 年 7 月 12 日

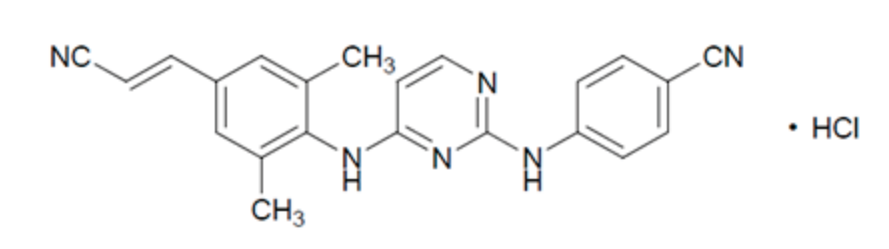
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] オデフシィ配合錠
- [一 般 名] リルピビリン塩酸塩／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 5 月 22 日
- [剤形・含量] 1 錠中にリルピビリン塩酸塩 27.5 mg（リルピビリンとして 25 mg）、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品及び（2）新医療用配合剤
- [化 学 構 造]

<リルピビリン塩酸塩>



分子式：C₂₂H₁₈N₆・HCl

分子量：402.88

化学名：

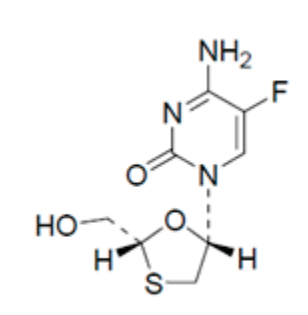
（日本名）

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

（英 名）

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

<エムトリシタビン>



分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

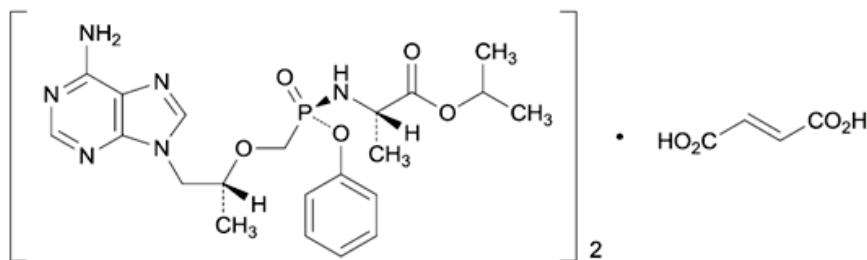
化学名：

(日本名)

4-アミノ-5-フルオロ-1-[(2*R*,5*S*)-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル]ピリミジン-2(1*H*)-オン
(英名)

4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

<テノホビル アラフェナミドフマル酸塩>



分子式：(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂·C₄H₄O₄

分子量：1069.00

化学名：

(日本名)

N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}フェノキシホスフィノイル]-*L*-アラニン 1-メチルエチル ヘミフマル酸塩

(英名)

1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-*L*-alaninate hemifumarate

〔特記事項〕 希少疾病用医薬品〔指定番号：(23薬)第255号、平成23年11月16日薬食審査発1116第3号(リルピビリン塩酸塩)、指定番号：(16薬)第172号、平成16年10月13日付け薬食審査発第1013001号(エムトリシタビン)及び指定番号：(27薬)第368号、平成27年11月19日付け薬生審査発1119第1号(テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)〕

本品目は、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である（承認年月日 米国：平成 28 年 3 月 1 日、欧州：平成 28 年 6 月 21 日）。今回の事前評価は、CTD モジュール 2.3 及び 3 は米国での承認申請資料を、CTD モジュール 2（CTD モジュール 2.3 を除く）、4 及び 5 は欧州での承認申請資料を評価対象としたものである。

〔審査担当部〕 新薬審査第四部

〔審査結果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HIV-1 感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

〔効能又は効果〕

HIV-1 感染症

〔用法及び用量〕

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児には、1 回 1 錠（リルピビルンとして 25 mg、テノホビル アラフェナミドとして 25 mg 及びエムトリシタビンとして 200 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

〔承認条件〕

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

事前評価レポート（その1）

平成 30 年 4 月 25 日

本事前評価において、事前評価依頼者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における事前評価の概略等は、以下のとおりである。

事前評価品目

〔 予 定 の 販 売 名 〕	オデフシィ配合錠
〔 一 般 名 〕	リルピビリン塩酸塩／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
〔事前評価依頼者〕	ヤンセンファーマ株式会社
〔 剤 形 ・ 含 量 〕	1錠中にリルピビリン塩酸塩 27.5 mg（リルピビリンとして 25 mg）、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠
〔予定の効能・効果〕	HIV-1 感染症
〔予定の用法・用量〕	通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児には 1 回 1 錠（リルピビリンとして 25 mg、テノホビル アラフェナミドとして 25 mg 及びエムトリシタビンとして 200 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。
〔事前評価準備会開催日〕	平成 29 年 11 月 10 日
〔特 記 事 項〕	本品目は、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である（承認年月日 米国：平成 28 年 3 月 1 日、欧州：平成 28 年 6 月 21 日）。今回の事前評価は、CTD モジュール 2.3 及び 3 は米国での承認申請資料を、CTD モジュール 2（CTD モジュール 2.3 を除く）、4 及び 5 は欧州での承認申請資料を評価対象としたものである。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における事前評価の概略	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における事前評価の概略.....	10
8. 事前評価レポート（その 1）作成時における総合評価.....	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本邦において推奨されている HIV 感染症に対する治療は、キードラッグ [インテグラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) (低用量リトナビルを併用する場合を含む)] 1 剤とバックボーン [ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)] 2 剤との組合せを併用する抗レトロウイルス療法である (抗 HIV 治療ガイドライン 2018 年 3 月版)。

本剤は、NNRTI である RPV と、NRTI である FTC 及び TAF を有効成分とする配合剤として、米国 Gilead Sciences Inc.により開発された。

本邦では、RPV、FTC 又は TAF を含有する HIV 感染症に対する治療薬として、エジュラント錠 25 mg (RPV 製剤)、エムトリバカプセル 200 mg (FTC 製剤)、ソルバダ配合錠 (FTC/TDF 配合剤)、デシコビ配合錠 (FTC/TAF 配合剤)、コムプレラ配合錠 (RPV/FTC/TDF 配合剤)、スタリビルド配合錠 (EVG/COBI/FTC/TDF 配合剤) 及びゲンボイヤ配合錠 (EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤) が承認されている。

本剤の開発過程で実施された海外第 I 相試験 (GS-US-366-1159 試験) において、本剤と既承認製剤であるエジュラント錠 25 mg 又はゲンボイヤ配合錠投与時の RPV、FTC 及び TAF の血漿中 PK パラメータについて、製剤間の生物学的同等性が示されたことから、RPV、FTC 又は TAF を含有する製剤を用いて実施された臨床試験データ等を用いて、本剤は米国及び欧州ではそれぞれ 2016 年 3 月及び同年 6 月に承認され、2018 年 3 月時点で 35 以上の国又は地域で承認されている。

本邦においては、ヤンセンファーマ株式会社により本剤の事前評価が依頼され、本邦で既承認の「エジュラント錠 25 mg」、「ゲンボイヤ配合錠」等の製造販売承認審査時に機構にて評価済みの資料も併せて提出されている。したがって、本事前評価においては、主に新たに提出された資料について評価を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略

原薬として、RPV 塩酸塩、FTC 及び TAF フマル酸塩が使用されている。このうち、原薬 RPV 塩酸塩は事前評価依頼者が製造販売承認を取得している「エジュラント錠 25 mg」のものと同一であり、新たな資料は提出されていない。また、原薬 TAF フマル酸塩は、MF に登録されている原薬 (MF 登録番号 227MF10232) を用い、既承認製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

2.1 原薬 (FTC)

原薬 FTC は、Gilead Alberta ULC 社により MF 登録番号 229MF10061 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬 FTC は、白色～帯黄白色の粉末であり、融点、解離定数、分配係数、旋光度、結晶多形、吸湿性及び溶解性について検討されている。開発段階の原薬には、3 種類の結晶形が認められているが、実生産における製造方法では、安定な結晶形のみが生成されることが確認されている。

原薬は 2 つの不斉中心を有し、その化学構造は赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル、質量分析、元素分析、核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -NMR) 及び単結晶 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬 FTC の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、純度試験〔溶状、重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）及び光学純度（液体クロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

別添に示す安定性試験より、原薬 FTC のリテスト期間は、室温で保存するとき 12 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 RPV 塩酸塩 27.5 mg（RPV として 25 mg）、FTC 200 mg 及び TAF フマル酸塩 28.04 mg（TAF として 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ポリソルベート 20、ステアリン酸マグネシウム及び 100 網目が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、100 網目の調製（100 網目、100 網目、100 網目及び 100 網目）、100 網目の調製（100 網目、100 網目及び 100 網目）、打錠、フィルムコーティング、一次包装、二次包装、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、100 網目の 100 網目、100 網目及び 100 網目工程、100 網目工程並びに 100 網目工程が重要工程とされ、また、100 網目の 100 網目工程、100 網目工程及び 100 網目工程にはいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定

表 1 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
100 網目	100 網目、100 網目及び 100 網目
100 網目	100 網目、100 網目及び 100 網目
100 網目	100 網目、100 網目及び 100 網目
100 網目	100 網目、100 網目及び 100 網目
100 網目	100 網目、100 網目及び 100 網目
100 網目	100 網目、100 網目及び 100 網目
100 網目	100 網目及び 100 網目

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー及び紫外吸収スペクトル法）、純度試験〔分解生成物（液体クロマトグラフィー）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性試験（液体クロマトグラフィー）〕、溶出性（液体クロマトグラフィー）及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験において、 及び の の増加が認められたが、事前評価依頼者は、 は高温及び高湿度条件下（ ℃/ %RH、 時間）にて分解することが確認されていること、並びに光安定性試験に用いた試料が であったことから、認められた変化は、試験環境における によるものであり、製剤は光自体には安定と考える旨を説明している。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレンボトル〔乾燥剤（シリカゲル 3 g）入り〕＋アルミニウムライナー付ポリプロピレンキャップ	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、高密度ポリエチレンボトル〔乾燥剤（シリカゲル 3 g）入り〕及びアルミニウムライナー付ポリプロピレンキャップに包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は最長 カ月まで継続予定とされている。

2.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価は新有効成分含有医薬品等に係るものであるが、提出された本品目の主な「非臨床薬理試験に関する資料」は、「エジュラント錠 25 mg」、「ゲンボイヤ配合錠」等の製造販売承認審査時に評価済みである。本事前評価に際しては、既に機構で評価済みの資料の他、効力を裏付ける試験として、他の抗 HIV 薬との併用効果に関する試験等の成績が新たに提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TAF 又は TFV と他の抗 HIV 薬との併用効果（CTD 4.2.1.1.41）

ヒト T リンパ芽球様細胞（MT-2 細胞）に HIV-1（ⅢB 株）を感染させ、TAF、TFV、RPV、FTC 及び EFV のうち 2 成分を組み合わせた際の併用効果が検討された¹⁾。TAF 又は TFV は、RPV、FTC 又は EFV とのいずれの組み合わせにおいても、強い相乗効果が認められた。

3.R 機構における事前評価の概略

3.R.1 RPV、FTC 及び TAF 併用における抗ウイルス活性及び感受性の経年変化について

機構は、本剤に含まれる各成分に対する感受性の経年変化について、事前評価依頼者に説明を求めた。事前評価依頼者は、以下のように説明した。

¹⁾ Prichard MN らの報告（Antiviral Res 1990; 14: 181-205、Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 540-5）に基づき MacSynergyTM II ソフトウェアにより Volume [(μmol/L)²%] の平均値が算出された。Volume [(μmol/L)²%] が－100 未満は「強い拮抗効果」、－100 以上－50 未満は「中程度の拮抗効果」、－50 以上 50 未満は「相加効果」、50 以上 100 未満は「中程度の相乗効果」、100 以上は「強い相乗効果」と判定された。

各成分の感受性の経年変化を検討した試験等は実施していない。本邦において実施されている薬剤耐性ウイルスの動向調査〔病原微生物検出情報（IASR）2017: 38: 1-14〕の報告では、平成 15 年～平成 28 年において、TDF 及び FTC が属する NRTI 及び RPV が属する NNRTI の耐性関連変異の観察頻度は、それぞれ 3.7～6.4%及び 0.4～2.6%で推移し、観察頻度の経年的な増加等、一定の傾向は認められていない。

機構は、感受性の経年変化に関する情報は限定的であるが、提出された資料から、HIV-1 に対する RPV、FTC 及び TAF の抗ウイルス活性は期待できると考える。

本剤の各成分に対する耐性に関する情報については製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要である。

なお、臨床試験における耐性発現状況と本剤の有効性との関連については、7.R.1.2 に記載する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価は新有効成分含有医薬品等に係るものであるが、提出された本品目の主な「非臨床薬物動態試験に関する資料」は「エジュラント錠 25 mg」、「ゲンボイヤ配合錠」等の製造販売承認審査時に評価済みである。本事前評価に際しては、既に機構で評価済みの資料の他、薬物動態学的相互作用試験等の成績が新たに提出された。

4.1 薬物動態学的相互作用

4.1.1 酵素阻害及び誘導作用（CTD 4.2.2.4.6、4.2.2.6.1）

ヒト肝ミクロソームを用いて、RPV の CYP2C9 に対する時間依存的阻害作用が検討された。その結果、RPV（3 $\mu\text{mol/L}$ まで）の CYP2C9 に対するわずかな時間依存的阻害作用が認められた。

核内受容体である芳香族炭化水素受容体（AhR）又はプレグナン X 受容体（PXR）を発現させた肝癌由来 DRE12.6 細胞又は DPX2 細胞を用いて、FTC の核内受容体活性化に対する影響が検討された。その結果、FTC（0.15～50 $\mu\text{mol/L}$ ）はいずれの核内受容体活性化にも影響を及ぼさなかった。

4.1.2 薬物トランスポーターの基質性（CTD 4.2.2.6.33、4.2.2.6.36）

ヒト OAT1 又は OAT3 を発現させた CHO 細胞又はヒト胎児腎由来 HEK293 細胞を用いて、FTC がこれらのトランスポーターの基質となる可能性が検討された。その結果、OAT3 発現細胞における FTC（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の細胞内蓄積量は、野生型細胞よりも 2.71 倍高値であり、OAT3 阻害剤（プロベネシド 100 $\mu\text{mol/L}$ ）の添加により、野生型細胞と同程度まで減少した。一方、OAT1 発現細胞における FTC の細胞内蓄積量は、野生型細胞と比較して明らかな差は認められなかった。

ヒト MRP2 を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞の膜小胞を用いて、FTC が MRP2 の基質となる可能性が検討された。その結果、MRP2 発現細胞の膜小胞における FTC（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の蓄積量は、野生型細胞の膜小胞と同程度であった。

以上より、FTC は OAT3 の基質である可能性が示唆された。

4.1.3 薬物トランスポーターの阻害作用（CTD 4.2.2.6.2、4.2.2.6.3、4.2.2.6.26、4.2.2.6.31、4.2.2.6.35）

ヒト MATE-1 又は MATE-2K を発現させた CHO 細胞を用いて、これらのトランスポーターに対する RPV の阻害作用が検討された。その結果、RPV（0.05～50 $\mu\text{mol/L}$ ）は MATE-1 及び MATE-2K を介する基質（Tetraethylammonium）の輸送を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 7.51 及び 0.05 $\mu\text{mol/L}$ 未満であった。

ヒト OCT2 を発現させた CHO 細胞を用いて、OCT2 に対する RPV (0.3～50 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、RPV は OCT2 を介する基質 (メトホルミン) の輸送を阻害し、 IC_{50} は 5.46 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト OCT2 又は MATE-1 を発現させた CHO 細胞を用いて、これらのトランスポーターに対する FTC の阻害作用が検討された。その結果、FTC (0.14～100 $\mu\text{mol/L}$) は、OCT2 を介する基質 (Tetraethylammonium) の輸送を最大で 18%阻害した一方、MATE-1 を介する基質 (Tetraethylammonium) の輸送を阻害しなかった。

ヒト OAT1 を発現させた CHO 細胞、ヒト OAT3 を発現させたヒト胎児腎由来 HEK293 細胞及びヒト MRP4 を発現させた膜小胞を用いて、これらのトランスポーターに対する FTC の阻害作用が検討された。その結果、FTC (0.14～100 $\mu\text{mol/L}$) は、OAT1 を介する基質 (p-アミノ馬尿酸) の輸送を最大で 40% 阻害した一方、OAT3 の基質 (エストロン-3-硫酸) 及び MRP4 を介する基質 (エストラジオール-17 β グルクロニド) の輸送を阻害しなかった。

ヒト MRP2 を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞の膜小胞を用いて、MRP2 に対する FTC の阻害作用が検討された。その結果、FTC (0.14～100 $\mu\text{mol/L}$) は MRP2 を介する基質 (エストラジオール-17 β グルクロニド) の輸送を阻害しなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価は新有効成分含有医薬品等に係るものであるが、提出された本品目の「毒性試験に関する資料」は「エジュラント錠 25 mg」、「ゲンボイヤ配合錠」等の製造販売承認審査時に評価済みである。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における事前評価の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本事前評価に際し、「エジュラント錠 25 mg」、「ゲンボイヤ配合錠」等の製造販売承認審査時に評価済みの資料に加え、新たに生物薬剤学試験として、生物学的同等性試験及び食事の影響試験の成績が提出された。両試験では、市販予定製剤が用いられた。

ヒト血漿中の RPV、FTC 及び TAF 濃度測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (定量下限は、RPV : 1 ng/mL、FTC : 5 ng/mL、TAF : 1 ng/mL) が用いられた。

なお、以降の項において、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、投与量又は製剤中の含有量は RPV 及び TAF は遊離塩基換算で、TDF はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の量として示す。

6.1.1 生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2.2 : GS-US-366-1159 試験<2014 年 10 月～同年 12 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 96 例) を対象に、本剤 [RPV/FTC/TAF (25/200/25 mg)] と RPV 製剤²⁾ (25 mg) 又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤²⁾ (150/150/200/10 mg) の各製剤間における RPV、FTC 及び TAF の生物学的同等性を検討することを目的として 3 処置 3 期クロスオーバー試験が実施され

²⁾ 市販製剤であるエジュラント錠 25 mg 及びゲンボイヤ配合錠が用いられた。

た³⁾。結果は表 3 のとおりであり、各成分の $C_{\max}$ 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は、事前に設定された生物学的同等の許容域（0.8～1.25）の範囲内であった。

表 3 被験薬単回経口投与時の各成分の PK パラメータ及び最小二乗幾何平均の比

	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (h・μg/mL)	AUC _{inf} (h・μg/mL)	C ₂₄ (μg/mL)	最小二乗幾何平均の比 ^{a)} [90%信頼区間]		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
RPV								
本剤	95	0.12 (26.1)	3.70 (34.9)	3.84 (36.2)	0.035 (30.3)	1.14 [1.08, 1.19]	1.12 [1.06, 1.17]	1.11 [1.06, 1.15]
対照薬 ^{b)}	95	0.11 (28.7)	3.37 (40.0)	3.54 (43.0)	0.032 (30.0)			
FTC								
本剤	95	1.61 (26.5)	9.38 (21.7)	9.60 (21.6)	0.041 (22.5)	1.01 [0.98, 1.04]	0.92 [0.91, 0.94]	0.92 [0.91, 0.94]
対照薬 ^{c)}	96	1.58 (23.8)	10.2 (21.5)	10.4 (21.5)	0.046 (25.1)			
TAF								
本剤	95	0.20 (57.7)	0.25 (43.4)	0.26 (42.0)	— ^{d)}	1.01 [0.92, 1.11]	1.03 [0.98, 1.08]	1.04 [0.98, 1.10]
対照薬 ^{c)}	96	0.19 (48.2)	0.24 (36.5)	0.25 (36.1)	— ^{d)}			

平均値 (CV%)

a) 本剤投与時／対照薬投与時、b) RPV 製剤、c) EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤、d) 投与 8 時間後にはほとんどの被験者で定量下限以下であり、算出されず。

6.1.2 食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.3.4.21：GS-US-366-1651 試験＜2014 年 11 月～2015 年 1 月＞）

外国人健康成人（PK 評価例数：各コホート 30 例）を対象に、本剤を空腹時又は食後〔コホート 1：標準食（約 600 kcal、脂肪約 27%）又はコホート 2：高脂肪食（800～1,000 kcal、脂肪約 50%）摂取終了後 5 分以内〕に単回投与したときの、本剤の各成分の PK パラメータに対する食事の影響を検討することを目的として 3 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された。結果は表 4 のとおりであった。

表 4 空腹時、標準食摂取時及び高脂肪食摂取時における本剤の各成分の PK パラメータ

	コホート 1			コホート 2		
	空腹時 (30 例)	標準食摂取時 (30 例)	最小二乗幾何平均 の比 ^{b)} [90%信頼区間]	空腹時 (30 例)	高脂肪食摂取時 (30 例)	最小二乗幾何平均 の比 ^{b)} [90%信頼区間]
RPV						
AUC_{last} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$)	2.45 (37.5)	2.85 (37.6)	1.16 [1.07, 1.25]	2.01 (41.5)	3.35 (30.6)	1.73 [1.49, 2.01]
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	0.066 (35.8)	0.092 (36.9)	1.39 [1.24, 1.56]	0.056 (43.3)	0.11 (27.5)	2.07 [1.79, 2.39]
$t_{\max}$ (h) ^{a)}	3.0 [2.0, 6.0]	4.0 [2.0, 5.0]	—	4.0 [2.0, 8.0]	4.0 [3.0, 8.0]	—
FTC						
AUC_{last} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$)	10.5 (15.6)	9.53 (17.1)	0.91 [0.88, 0.93]	11.0 (16.8)	9.61 (18.0)	0.87 [0.84, 0.90]
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	2.28 (23.8)	1.73 (25.6)	0.76 [0.70, 0.82]	2.11 (27.7)	1.55 (23.2)	0.74 [0.70, 0.80]
$t_{\max}$ (h) ^{a)}	1.0 [0.5, 2.0]	2.0 [1.0, 3.0]	—	1.0 [0.5, 4.0]	2.0 [1.0, 5.0]	—
TAF						
AUC_{last} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$)	0.22 (34.9)	0.33 (33.4)	1.45 [1.33, 1.58]	0.20 (40.4)	0.31 (42.4)	1.53 [1.39, 1.69]
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	0.39 (45.6)	0.31 (45.7)	0.77 [0.66, 0.92]	0.32 (45.4)	0.23 (58.1)	0.69 [0.57, 0.84]
$t_{\max}$ (h) ^{a)}	0.5 [0.3, 1.5]	1.3 [0.5, 2.0]	—	0.5 [0.3, 3.0]	1.5 [0.5, 4.0]	—

平均値 (CV%)、—：非該当

a) 中央値 [範囲]、b) 食後／空腹時

6.2 臨床薬理試験

本事前評価に際し、「エジュラント錠 25 mg」、「ゲンボイヤ配合錠」等の製造販売承認審査時に評価済みの資料に加え、新たに臨床薬理試験に関する資料として、PPK 解析結果が提出された。

6.2.1 PPK 解析（参考 CTD 5.3.5.2.3）

12 歳以上 18 歳未満かつ体重 32 kg 以上の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（TMC278-TiDP6-C213 試験）及び成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（TMC278-TiDP6-C209 試験）

³⁾ 各投与期において、本剤、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合剤及び RPV 製剤のいずれかが標準食（約 600 kcal、脂肪約 27%）の摂取開始後 30 分以内から終了後 5 分以内の間に単回経口投与された。

及び TMC278-TiDP6-C215 試験) から得られた RPV の PK データ (81 例、776 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.1.0 及び 7.2.0) が実施された。最終モデルは、過去に実施された PPK 解析 [エジュラント錠 25 mg 審査報告書 (平成 24 年 3 月 30 日付け)] と同様に、吸収遅延を有する逐次 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された⁴⁾。最終モデルを用いてベイズ推定法により算出された AUC₀₋₂₄ 及び C_{trough} の中央値 [範囲] は 2,549 [251, 6,584] ng・h/mL 及び 92.1 [2.17, 261] ng/mL であった (推定値)。

6.R 機構における事前評価の概略

6.R.1 用法・用量の設定について

事前評価依頼者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

以下の点を踏まえ、RPV/FTC/TAF として 25/200/25 mg QD を経口投与と設定した。

- RPV 25 mg 及び FTC 200 mg の HIV-1 感染症に対する有効性及び安全性は、各成分を含有する製剤の臨床試験で既に確認され、RPV 製剤及び FTC 含有製剤は当該用量で既に承認されていること
- HIV-1 感染症患者を対象とした第 I 相試験 [GS-US-120-0104 試験⁵⁾ (CTD 5.3.4.2.3)] で、TAF 8 mg 群、25 mg 群、40 mg 群、TDF 300 mg 群及びプラセボ群における、血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから投与 11 日目までの時間加重平均は、それぞれ -0.67、-0.94、-1.14、-0.45 及び 0.13 log₁₀ copies/mL であったことから、最大の抗ウイルス活性が期待できる TAF の単独用量は 25 mg と考えられたこと [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)]
- 本剤は、HIV-1 感染症を効能・効果として既承認の RPV/FTC/TDF 配合剤 (販売名: コムプレラ配合錠) に含有されている TDF 300 mg を TAF 25 mg に置き換えた配合剤であること
- EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/25 mg) 配合剤投与時における TAF の AUC_{last} 及び C_{max} は TAF 25 mg 単独投与時のいずれも 2.2 倍であったことから [GS-US-292-0101 試験 (CTD 5.3.3.1.8)]、COBI 併用下における TAF の用量は 10 mg が適切と考えられた。HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相試験では EVG/COBI/FTC/TAF の用量は 150/150/200/10 mg と設定され、当該用量で EVG/COBI/FTC/TDF に対する非劣性が検証され、EVG/COBI/FTC/TAF の有効性が確認されたこと (7.R.1 参照)
- 海外第 I 相試験 (GS-US-366-1159 試験) において、本剤 [FTC/RPV/TAF (200/25/25 mg)] と、既承認の RPV 製剤 (25 mg) 又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤 (150/150/200/10 mg) について、各製剤投与時における RPV、FTC 及び TAF の PK パラメータについて、事前に設定された生物学的同等の許容域の範囲内 (0.8~1.25) であることが示されたこと (6.1.1 参照)

また、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児の用法・用量は、以下の点から、成人と同様に設定した。

- EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤を用いた、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験 [GS-US-292-0106 試験 (CTD 5.3.5.2.4)] と成人 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験において、TAF 及び FTC の PK パラメータに臨床的に意味のある差異は認められなかったこと [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)]

⁴⁾ 見かけのクリアランス及び分布容積に関して、年齢、体重、eGFR、性、人種、backbone treatment が共変量として探索的に検討されたが、これらの共変量と PK パラメータに相関は認められなかった。

⁵⁾ HIV-1 感染症患者 (PK 評価例数: 41 例) を対象に、TAF 8、25 若しくは 40 mg、TDF 300 mg、又はプラセボを QD 10 日間反復経口投与された海外第 I 相試験。

- RPV 25 mg を投与したときの RPV の C_{trough} 、 C_{max} 及び AUC_{0-24} について、成人 HIV-1 感染症患者における PK パラメータ⁶⁾ に対する 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 32 kg 以上の HIV-1 感染症患者 [TMC278-TiDP38-C213 試験 Part 1 (CTD 5.3.5.2.2)] における PK パラメータの最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.08 [0.87, 1.34]、0.88 [0.71, 1.10] 及び 0.98 [0.81, 1.20] であり、概ね同様であったこと

なお、日本人に対して本剤を投与したときの PK に関する情報は現時点で得られていないが、既承認の RPV 製剤及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤を日本人及び外国人健康成人に投与したときの各成分の PK パラメータは表 5 及び表 6 のとおりであった。製造販売後には、日本人健康被験者を対象として、本剤を単回経口投与したときの各成分の PK を検討することを目的とした製造販売後臨床試験の実施を予定している。

表 5 日本人及び外国人健康成人に EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤を単回経口投与したときの各成分の PK パラメータ

	TAF		TFV		FTC	
	日本人 (10 例)	外国人 (10 例)	日本人 (10 例)	外国人 (10 例)	日本人 (10 例)	外国人 (10 例)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	242 (22)	236 (30)	339 (19)	338 (16)	12,020 (13)	12,647 (17)
C_{max} (ng/mL)	360 (29)	259 (39)	20.3 (55)	11.5 (39)	2,652 (21)	2,381 (21)

平均値 (CV%) GS-US-292-0108 試験 (CTD 5.3.3.1.9)

表 6 日本人及び外国人健康成人に RPV 25 mg を食後単回経口投与したときの RPV の PK パラメータ

	日本人健康成人 (8 例) ^{a)}	外国人健康成人 (35 例) ^{b)}
C_{max} (ng/mL)	144 ± 49.7	109 ± 32.1
AUC_{inf} (ng·h/mL)	4,542 ± 2,001	3,403 ± 1,497

平均値 ± 標準偏差

a) エジュラント錠 25 mg の製造販売後臨床試験、b) 海外第 I 相試験

機構は、本剤の用量設定について、事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。なお、有効性及び安全性については、7.R 項で議論する。

6.R.2 用法における食事の規程について

事前評価依頼者は、申請予定用法における食事の規程について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (GS-US-366-1651 試験) において本剤の食後投与により、RPV、FTC 及び TAF の PK パラメータの変動が認められた (6.1.2 参照)。RPV の PK パラメータは食事の影響を受けることが知られており、RPV 製剤の臨床試験は食事中又は食直後投与の規定で実施され、有効性及び安全性が確認され [エジュラント錠 25 mg 審査報告書 (平成 24 年 3 月 30 日付け)]、RPV 製剤の用法は食事中又は食直後投与として承認されている。また、本剤投与時と RPV 製剤投与時の RPV の PK パラメータについて、食事中又は食直後投与の条件で、事前に設定された生物学的同等の許容域 (0.8~1.25) の範囲内であることが示されたこと (6.1.1 参照) を踏まえ、本剤は既承認の RPV 製剤と同様に、食事中又は食直後投与とすることが適切と考える。

機構は、本剤の用法における食事の規程を「食事中又は食直後」とすることについて、事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。なお、有効性及び安全性については、7.R 項で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における事前評価の概略

本事前評価に際し、本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として、HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験 8 試験の成績が提出され、その概要は表 7 のとおりである。このうち、GS-US-292-0106 試験、

⁶⁾ 成人 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験 (TMC278-C209 試験及び TMC278-C215 試験) における PK データ

GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111 試験、GS-US-292-0109 試験及び GS-US-292-0112 試験は「ゲンホイヤ配合錠」の承認審査時に評価済みである。本項では、新たに提出された TMC278-TiDP38-C213 試験、GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験について記載する。

表 7 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要（評価資料）

試験名 (実施地域・相)	対象患者	用法・用量	評価例数	主 な 評 価項目	主な有効性の結果 (HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合)
TMC278- TiDP38-C213 (海外・Ⅱ)	未治療の 12 歳以上 18 歳未 満かつ体重 32 kg 以上の HIV-1 感染症患者	バックボーン 2 剤併用下で RPV 25 mg QD	32 例	有効性 安全性 PK	投与 24 週時： 75.0% (24/32 例)
GS-US-366- 1160 ^{a)} (海外・Ⅲ)	既治療の成人 HIV-1 感染症 患者 ^{b)}	①本剤 QD ②EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) 配合剤 QD	875 例 ①438 例 ②437 例	有効性 安全性 PK	投与 48 週時： ①90.0% (394/438 例) ②92.0% (402/437 例)
GS-US-366- 1216 ^{a)} (海外・Ⅲ)	既治療の成人 HIV-1 感染症 患者 ^{c)}	①本剤 QD ②RPV/FTC/TDF (25/200/300 mg) 配合剤 QD	630 例 ①316 例 ②314 例	有効性 安全性 PK	投与 48 週時： ①93.7% (296/316 例) ②93.9% (294/313 例)
GS-US-292-0106 (海外・Ⅱ/Ⅲ)	未治療の 12 歳以上 18 歳未 満かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者	EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合剤 QD	50 例	有効性 安全性	投与 24 週時： 90.0% (45/50 例)
GS-US-292-0104 (国際共同・Ⅲ)	未治療の成人 HIV-1 感染症 患者	①EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合剤 QD ②EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg) 配合剤 QD	866 例 ①435 例 ②432 例	有効性 安全性 PK	投与 48 週時： ①93.1% (405/435 例) ②92.4% (399/432 例)
GS-US-292-0111 (海外・Ⅲ)	未治療の成人 HIV-1 感染症 患者	①EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合剤 QD ②EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/10 mg) 配合剤 QD	866 例 ①431 例 ②435 例	有効性 安全性 PK	投与 48 週時： ①91.6% (395/431 例) ②88.5% (385/435 例)
GS-US-292-0109 (海外・Ⅲ)	既治療の成人 HIV-1 感染症 患者 ^{d)}	①EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合剤 QD ②TDF を含む抗 HIV 療法を継続	1,436 例 ①959 例 ②477 例	有効性 安全性 PK	投与 48 週時： ①97.2% (932/959 例) ②93.1% (444/477 例)
GS-US-292-0112 (海外・Ⅲ)	未治療又は既治療の軽度又 は中等度の腎機能障害 (CL _{cr} 30～69 mL/min) を伴う成人 HIV-1 感染症患者	EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合剤 QD (①未治療、②既治療)	248 例 ①6 例 ②242 例	有効性 安全性	投与 24 週時： ①83.3% (5/6 例) ②95.0% (230/242 例)

a) 欧米での承認申請資料には含まれていないが、欧米での承認後に各規制当局にも提出されている。

b) EFV/FTC/TDF 配合剤による抗 HIV 療法により、6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者

c) RPV/FTC/TDF 配合剤による抗 HIV 療法により、6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者

d) TDF 300 mg を含む抗 HIV 療法により、6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者

7.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : TMC278-TiDP38-C213 Part 2 試験<2010 年 12 月～2014 年 6 月>)

12 歳以上 18 歳未満かつ体重 32 kg 以上の未治療の HIV-1 感染症患者⁷⁾ (目標例数 35 例⁸⁾) を対象に、RPV 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て、非盲検非対照試験が、南アフリカ共和国、ウガンダ共和国、インド、タイ及び米国の 5 カ国 7 施設で実施された。

用法・用量は、RPV 25 mg QD 及びバックボーン 2 剤⁹⁾ を食事と共に 48 週間経口投与することと設定された。

⁷⁾ その他の主な選択基準は、スクリーニング時に HIV-1 RNA 量 500 copies/mL 以上 100,000 copies/mL 以下、及び HIV ワクチン又は抗 HIV 療法の治療歴がないこと

⁸⁾ TMC278-TiDP38-C213 試験は、2 つのパートで構成された。Part 1 (目標例数 Part 1a : 10 例、Part 1b : 12 例) では RPV の定常状態での薬物動態、並びに 2 又は 4 週投与時の安全性及び抗ウイルス効果が検討され、独立データモニタリング委員会にて RPV 継続可否及び用量の適切性について評価された後に、Part 2 に移行された。Part 2 では、Part 1 に組み入れられた被験者に加え、新たな被験者が追加された [目標例数 35 例 (Part 1 からの移行例含む)]。

⁹⁾ AZT、ABC 又は TDF のうち 1 剤と 3TC 又は FTC のうち 1 剤の組合せ。

治験薬が 1 回以上投与された 36 例が ITT 集団であり、GCP 不遵守が認められた 1 施設¹⁰⁾ の被験者 (4 例) を除外した 32 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、75.0% (24/32 例) であった。また、投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、78.1% (25/32 例) であった。

投与 48 週時までに認められた有害事象及び副作用¹¹⁾ の発現割合は 100% (32/32 例) 及び 37.5% (12/32 例) であった。3 例以上に認められた有害事象は、インフルエンザ 14 例 (43.8%)、上気道感染及び咳嗽 各 8 例 (25.0%)、血中コルチゾール減少、頭痛及びうつ病 各 7 例 (21.9%)、傾眠 5 例 (15.6%)、気管支炎、体重減少及び貧血 各 4 例 (12.5%)、悪心、副鼻腔炎、尿路感染、下痢、血中アルカリホスファターゼ増加及び浮動性めまい 各 3 例 (9.4%) であり、これらの事象のうち副作用は傾眠 5 例、血中コルチゾール減少 3 例、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例、並びに悪心、頭痛及び浮動性めまい各 1 例であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 6 例 [マラリア 2 例、四肢膿瘍、大葉性肺炎、薬物過敏症、自殺念慮及び自殺企図 各 1 例 (重複含む)] に認められ、薬物過敏症及び自殺企図は治験薬との因果関係は否定されず、転帰について、四肢膿瘍は未回復、その他は回復であった。中止に至った有害事象は 1 例 (肺結核) に認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。

なお、GCP 不遵守が認められた 1 施設における 4 例の被験者で、重篤な有害事象又は中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.18 : GS-US-366-1160 試験<2015 年 1 月～2016 年 ■ 月>)

EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg) 配合剤による抗 HIV 療法により 6 カ月間以上持続してウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であること) が得られている 18 歳以上の HIV-1 感染症患者¹²⁾ [目標例数 : 800 例 (各群 400 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、EFV/FTC/TDF 配合剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ドイツ、カナダ等 8 カ国 120 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は、本剤 QD を食事と共に、継続投与群は、EFV/FTC/TDF 配合剤 QD を空腹時に、それぞれ 96 週間経口投与することと設定された。

無作為化された被験者 881 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 875 例 (本剤群 438 例及び継続投与群 437 例) が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合¹³⁾ は、本剤群 90.0% (394/438 例) 及び継続投与群 92.0% (402/437 例) であった。両群の群間差 [95.001%

¹⁰⁾ ■■■■■ の規制当局の査察において、同国の 1 施設において、■■■■■ GCP 不遵守が指摘された。

¹¹⁾ 治験薬との関連が少なくとも「可能性小」とされた有害事象

¹²⁾ その他の主な選択基準は以下のとおり

- ・スクリーニング前の 6 カ月以上ウイルス学的抑制が得られており、ウイルス学的抑制達成後に、ウイルス量上昇 (HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上) が確認されていない
- ・スクリーニング時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満
- ・過去に次の変異が確認されていない : K65R、K70E、K101E/P、E138A/G/K/R/Q、V179L、Y181C/I/V、M184V/I、Y188L、H221Y、F227C、M230I/L 又は K103N+L100I
- ・Cockcroft-Gault 式により算出された CL_{cr} が 50 mL/min 以上

¹³⁾ FDA snapshot algorithm を用いて解析された。なお、48 週時の HIV-1 RNA 量が欠測の被験者は、非達成例として取り扱われた。

信頼区間¹⁴⁾] は－2.0 [－5.9, 1.8] %であり、95.001%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（－8%）を上回ったことから、EFV/FTC/TDF 配合剤に対する本剤の非劣性が検証された。

投与後 48 週時まで認められた有害事象及び副作用¹⁵⁾ の発現割合は、本剤群 80.1%（351/438 例）及び 12.8%（56/438 例）、継続投与群 73.9%（323/437 例）及び 10.3%（45/437 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群（438 例）	継続投与群（437 例）	本剤群（438 例）	継続投与群（437 例）
全体	351 (80.1)	323 (73.9)	56 (12.8)	45 (10.3)
上気道感染	44 (10.0)	42 (9.6)	0	0
鼻咽頭炎	34 (7.8)	19 (4.3)	0	0
咳嗽	26 (5.9)	15 (3.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	24 (5.5)	17 (3.9)	7 (1.6)	3 (0.7)
下痢	21 (4.8)	32 (7.3)	4 (0.9)	11 (2.5)
関節痛	20 (4.6)	24 (5.5)	0	0

例数 (%)

死亡は、本剤群に 1 例（メタンフェタミン／コカインの過量投与）に認められ、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 24 例及び継続投与群 25 例に認められ、その内訳は表 9 のとおりであり、継続投与群の 1 例（心房細動）は、治験薬との関連ありとされた。転帰について、骨転移、憩室炎、腓骨骨折及び頸動脈狭窄は未回復、薬物乱用、喘息、多発骨折、冠動脈疾患、薬物乱用、慢性閉塞性肺疾患、局所性感染、リンパ腫、アルコール乱用、前立腺癌、冠動脈疾患、心筋梗塞及び心停止は持続、蜂巣炎は不明、その他は回復であった。

表 9 重篤な有害事象の内訳

	重篤な有害事象
本剤群 (438 例)	24 例 [冠動脈疾患、心筋梗塞及び胆石症各 2 例、胆嚢炎、心房細動、肺炎、膿瘍、蜂巣炎、憩室炎、胃腸炎、局所性感染、敗血症、過量投与、腓骨骨折、多発骨折、交通事故、創傷、病的骨折、前立腺癌、喉頭乳頭腫、骨転移、一過性脳虚血発作、失語症、頸動脈狭窄、失神、双極 2 型障害、精神状態変化、喘息、膝関節形成及び末梢動脈瘤各 1 例（重複含む）]
継続投与群 (437 例)	25 例 [肺炎 2 例、出血性貧血、心房細動、狭心症、心停止、上室性頻脈、腹痛、嵌頓単径ヘルニア、胸痛、虫垂炎、眼窩蜂巣炎、ブドウ球菌性蜂巣炎、消化管感染、壊死性筋膜炎、精巣炎、骨髄炎、耳下腺炎、陰嚢感染、過量投与、処置後合併症、変形性関節症、前立腺癌、リンパ腫、一過性脳虚血発作、アルコール乱用、薬物乱用、自殺企図、喘息、慢性閉塞性肺疾患及び大動脈解離各 1 例（重複含む）]

中止に至った有害事象は、本剤群 11 例 [疲労及び咳嗽各 2 例、貧血、下痢、嘔吐、便秘、食道炎、潰瘍性出血、局所性感染、多発骨折、交通外傷、糸球体濾過率減少、味覚異常、頭痛、傾眠、不安及び全身そう痒症各 1 例（重複含む）] 及び継続投与群 8 例 [心房細動、下痢、嘔吐、腹部膨満、腹痛、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、嘔気、過敏症、副鼻腔炎、関節痛、錯乱状態、不眠症、喘息及び発疹各 1 例（重複含む）] であり、本剤群 5 例 [便秘、疲労、味覚異常、頭痛、傾眠、咳嗽、糸球体濾過率減少、下痢、嘔吐、不安及び全身そう痒症各 1 例（重複含む）] 及び継続投与群 7 例 [過敏症、腹痛、発疹、腹部膨満、錯乱状態、不眠症、嚥下障害、心房細動、下痢、嘔気及び嘔吐各 1 例（重複含む）] は治験薬との関連ありとされた。転帰について、多発骨折、交通外傷、局所性感染、腹痛、糸球体濾過率減少、貧血、潰瘍性出血、食道炎、嚥下障害及び下痢は持続、その他は回復であった。

¹⁴⁾ unconditional exact method により信頼区間が算出された。投与 24 週時に安全性評価のための中間解析が計画・実施され、中間解析実施により有意水準 0.00001 の α を消費することが計画され、最終解析における有意水準は 0.04999 であり、信頼係数は 95.001%であった。

¹⁵⁾ 治験薬との関連が関連ありとされた有害事象

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.19 : GS-US-366-1216 試験<2015 年 1 月～2016 年 12 月>）

RPV/FTC/TDF（25/200/300 mg）配合剤による抗 HIV 療法により 6 カ月間以上持続してウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であること）が得られている 18 歳以上の HIV-1 感染症患者¹⁶⁾〔目標例数：550 例（各群 275 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、RPV/FTC/TDF 配合剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ドイツ、カナダ、スペイン等 11 カ国 119 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 QD を食事と共に、継続投与群は RPV/FTC/TDF 配合剤 QD を食事と共に、それぞれ 96 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 632 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 630 例（本剤群 316 例及び継続投与群 314 例）が安全性解析対象集団であり、スクリーニング前に RPV/FTV/TDF 以外の薬剤が投与されていた 1 例を除く 629 例（本剤群 316 例及び継続投与群 313 例）が FAS 及び有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合¹³⁾は、本剤群 93.7%（296/316 例）及び継続投与群 93.9%（294/313 例）であった。両群の群間差〔95.001%信頼区間¹⁴⁾〕は -0.3〔-4.2, 3.7〕%であり、95.001%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-8%）を上回ったことから、RPV/FTC/TDF 配合剤に対する本剤の非劣性が検証された。

投与後 48 週時までに認められた有害事象及び副作用¹⁵⁾は、本剤群 80.4%（254/316 例）及び 6.3%（20/316 例）、継続投与群 80.9%（254/314 例）及び 11.8%（37/314 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群（316 例）	継続投与（314 例）	本剤群（316 例）	継続投与群（314 例）
全体	254（80.4）	254（80.9）	20（6.3）	37（11.8）
上気道感染	27（8.5）	26（8.3）	0	0
下痢	23（7.3）	26（8.3）	3（0.9）	5（1.6）
鼻咽頭炎	22（7.0）	24（7.6）	0	0
頭痛	15（4.7）	17（5.4）	0	2（0.6）
気管支炎	12（3.8）	18（5.7）	0	0
副鼻腔炎	12（3.8）	18（5.7）	0	0

例数（%）

死亡は、本剤群 1 例（心停止）及び継続投与群 1 例（一酸化炭素中毒）に認められ、いずれも治験薬との関連なしとされた。

重篤な有害事象は、本剤群 18 例及び継続投与群 12 例に認められ、その内訳は表 11 のとおりであり、いずれも治験薬との関連なしとされた。転帰について、心停止は死亡、椎間板突出、希死念慮を有するうつ病、骨髓炎、肺炎芽腫、肺塞栓、慢性骨髓性白血病、自殺念慮、急性腎障害、薬物乱用、横紋筋融解症、肺炎及びブドウ球菌性蜂巣炎は持続、蜂巣炎は未回復、その他は回復であった。

¹⁶⁾ その他の主な選択基準は以下のとおり。

- ・ スクリーニング前の 6 カ月以上ウイルス学的抑制が得られている（ただし、1 回のみ HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上になり、その後、再度ウイルス学的抑制が認められた場合は許容可能）
- ・ スクリーニング時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満
- ・ 過去に次の変異が確認されていない：K65R、K70E、K101E/P、E138A/G/K/R/Q、V179L、Y181C/I/V、M184V/I、Y188L、H221Y、F227C、M230I/L 又は K103N+L100I
- ・ Cockcroft-Gault 式により算出された CL_{cr}が 50 mL/min 以上

表 11 重篤な有害事象の内訳

	重篤な有害事象
本剤群 (316 例)	18 例〔骨髄炎及び肺塞栓各 2 例、心停止、心筋梗塞、腹痛、穿孔性胃潰瘍、全身性浮腫、胆管結石、急性胆嚢炎、胆石症、肺炎、蜂巣炎、ブドウ球菌性蜂巣炎、クリプトスポリジウム性胃腸炎、ヘリコバクター感染、脊髄炎、敗血症、橈骨骨折、椎間板突出、横紋筋融解症、頸動脈瘤、脳血管発作、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、薬物乱用、急性腎障害及び血管浮腫各 1 例（重複含む）〕
継続投与群 (314 例)	12 例〔喘息 2 例、大腸炎、過敏症、肺炎、気管支炎、咽頭炎、歯膿瘍、一酸化炭素中毒、筋力低下、慢性骨髄性白血病、対麻痺、自殺念慮、うつ病、慢性閉塞性肺疾患、鼻茸及び肺肉芽腫各 1 例（重複含む）〕

中止に至った有害事象は、本剤群 4 例〔胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、潰瘍性食道炎、疲労及び希死念慮を有するうつ病各 1 例（重複含む）〕及び継続投与群 3 例〔薬物過敏症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び慢性骨髄性白血病各 1 例（重複含む）〕であり、本剤群 1 例（疲労）及び継続投与群 1 例（薬物過敏症）は治験薬との関連ありとされた。転帰について、裂孔ヘルニア、疲労、希死念慮を有するうつ病、慢性骨髄性白血病、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は持続、その他は回復であった。

7.R 機構における事前評価の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を踏まえ、未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人患者における本剤の有効性及び本剤投与後の耐性変異の発現状況について、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.1.1 臨床データパッケージ及び成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について

事前評価依頼者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤は、RPV、FTC 及び TAF を有効成分とする配合剤であり、各有効成分を含有する製剤は HIV-1 感染症に対する治療薬として本邦で既に承認されている。

本剤の開発過程で実施された海外第 I 相試験（GS-US-366-1159 試験）において、本剤投与時の RPV、FTC 及び TAF の血漿中 PK パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} ）について、既承認の RPV 製剤（25 mg）又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤（150/150/200/10 mg）投与時と比較して、事前に設定された生物学的同等の許容域（0.8～1.25）の範囲内であった（6.1.1 参照）。この結果を踏まえ、既承認の RPV、FTC 又は TAF を含有する製剤を用いて実施された臨床試験成績を用いて、本剤の有効性及び安全性を説明することは可能と考え、米国及び欧州の本剤承認申請時には、これらの臨床試験成績を用いて臨床データパッケージを構築し、それぞれ 2016 年 3 月及び同年 6 月に承認された。

また、本事前評価に際しては、上述の臨床試験成績に加え、EFV/FTC/TDF 配合剤又は RPV/FTC/TDF 配合剤によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討した海外第 III 相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）の成績を追加した。

また、事前評価依頼者は、成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤（ゲンボイヤ配合錠）及び RPV 含有製剤（エジュラント錠 25 mg 及びコムプレラ配合錠）の承認審査時には表 12 及び表 13 に示す未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験が主に評価され、HIV-1 感染症患者に対する有効性が示されたとして、それぞれ承認されている〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）、エジュラント錠 25 mg 審査報告書（平成 24 年 3 月 30 日付け）及びコムプレラ配合錠 審査報告書（平成 26 年 10 月 9 日付け）〕¹⁷⁾。

未治療患者について、各試験で、EVG/COBI/FTC/TAF 群と EVG/COBI/FTC/TDF 群及び RPV+FTC/TDF 群と EFV+FTC/TDF 群との群間差の信頼区間の下限値が、それぞれ事前に設定された非劣性マージン（－12%）を上回ったことから、各対照レジメンに対する EVG/COBI/FTC/TAF 及び RPV+FTC/TDF の非劣性が検証された。

抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている患者¹⁸⁾について、各試験で、EVG/COBI/FTC/TAF 群と EVG/COBI/FTC/TDF 群及び継続投与群（TDF を含む抗 HIV 療法）及び RPV/FTC/TDF 群と継続投与群（プロテアーゼ阻害剤及び 2 剤以上の NRTI 併用レジメン）との群間差の信頼区間の下限値が、それぞれ事前に設定された非劣性マージン（－12%）を上回ったことから、各対照レジメンに対する EVG/COBI/FTC/TAF 及び RPV/FTC/TDF の非劣性が検証された。

表 12 EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤を用いた海外臨床試験における有効性（FAS）

	未治療患者				抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている患者	
	GS-US-292-0104 試験		GS-US-292-0111 試験		GS-US-292-0109 試験	
	EVG/COBI/FTC/TAF 群	EVG/COBI/FTC/TDF 群	EVG/COBI/FTC/TAF 群	EVG/COBI/FTC/TDF 群	EVG/COBI/FTC/TAF 群	継続投与群 ^{a)}
投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	93.1 (405/435)	92.4 (399/432)	91.6 (395/431)	88.5 (385/435)	97.2 (932/959)	93.1 (444/477)
群間差 [信頼区間]	1.0 [-2.6, 4.5] % ^{b)}		3.1 [-1.0, 7.1] % ^{b)}		4.1 [1.6, 6.7] % ^{c)}	

%（例数）

a) TDF を含む抗 HIV 療法を継続

b) ベースラインの HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下・100,000 copies/mL 超）及び地域（米国・米国以外）を層とした Mantel Haenszel 法により群間差及び 95.002%信頼区間が算出された（2 回の中間解析が計画・実施され、それぞれ 0.00001 の α が消費され、有意水準は 0.04998 であり、信頼係数は 95.002%であった）。

c) 前治療（EVG/COBI/FTC/TDF、EFV/FTC/TDF、ATV/COBI/FTC/TDF、又は ATV/RTV/FTC/TDF）を層とした Mantel Haenszel 法により群間差及び 95%信頼区間が算出された。

表 13 RPV 含有製剤を用いた海外臨床試験における有効性（FAS）

	未治療患者				抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている患者	
	TMC278-TiDP6-C209 試験		TMC278-TiDP6-C215 試験		GS-US-264-0106 試験	
	RPV+FTC/TDF 群	EFV+FTC/TDF 群	RPV+FTC/TDF 群	EFV+FTC/TDF 群	RPV/FTC/TDF 群	継続投与群 ^{a)}
投与 24 又は 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	82.9 (287/346)	82.8 (285/344)	85.6 (291/340)	81.7 (276/338)	93.7 (297/317)	89.9 (143/159)
群間差 [95%信頼区間]	-0.4 [-5.9, 5.2] % ^{b)}		3.5 [-1.7, 8.8] % ^{b)}		3.8 [-1.6, 9.1] % ^{c)}	

%（例数）

a) プロテアーゼ阻害剤及び 2 剤以上の NRTI 併用レジメンを継続

b) ロジスティック回帰モデルにより算出。両試験共にベースライン HIV-1 RNA 量、TMC278-TiDP6-C215 試験では背景治療（ABC/3TC、AZT/3TC 及び TDF/FTC）が説明変数とされた。

c) 前治療（EVG/COBI/FTC/TDF・ATV/COBI/FTC/TDF・ATV/RTV/FTC/TDF）を層とした Mantel Haenszel 法により算出

¹⁷⁾ エジュラント錠 25 mg の承認申請時には、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験成績は提出されておらず、エジュラント錠 25 mg は未治療患者に対してのみ使用可能である。

¹⁸⁾ スクリーニング前 6 カ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られ、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった後、連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上が確認されていない患者が対象。

また、本剤を用いて実施された海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）において、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は表 14 のとおりであった。各試験で、本剤群と EFV/FTC/TDF 群又は RPV/FTC/TDF 群との群間差の 95.001%信頼区間の下限值が、それぞれ事前に規定された非劣性マージン（－8%）を上回ったことから、EFV/FTC/TDF 配合剤又は RPV/FTC/TDF 配合剤に対する本剤の非劣性が検証された。

表 14 抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者における本剤の有効性（FAS）

	GS-US-366-1160 試験		GS-US-366-1216 試験	
	本剤群	RPV/FTC/TDF 群	本剤群	EFV/FTC/TDF 群
投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL の被験者の割合	90.0 (394/438)	92.0 (402/437)	93.7 (296/316)	93.9 (294/313)
群間差 [95.001%信頼区間] ^{a)}	－2.0 [－5.9, 1.8] %		－0.3 [－4.2, 3.7] %	
ウイルス学的失敗例の割合 ^{b)}	1.1 (5/438)	0.9 (4/437)	0.6 (2/316)	0/313

%（例数）

a) unconditional exact method に基づき信頼区間が算出された。投与 24 週時に安全性評価のための中間解析が計画・実施され、中間解析実施により有意水準 0.00001 の α が消費され、最終解析における有意水準は 0.04999 であり、信頼係数は 95.001%であった。

b) 以下①～③のいずれかに該当した被験者。①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上

本剤投与時の RPV、FTC 及び TAF の血漿中 PK パラメータについて、既承認の RPV 製剤又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤との生物学的同等性が示されたこと（6.1.1 参照）、並びに以上の臨床試験成績を踏まえ、未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

なお、RPV 製剤を用いた未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験の部分集団解析結果より、ベースラインの HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 超の患者では十分な有効性が期待できないことが示唆されたことから [エジュラント錠 25 mg 審査報告書（平成 24 年 3 月 30 日付け）]、RPV 含有製剤（エジュラント錠 25 mg 及びコンプレラ配合錠）の添付文書では、未治療患者においては HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 以下の患者に対して使用するよう注意喚起している。したがって、本剤の添付文書でも同様に注意喚起する予定である。

機構は、以下の点を踏まえると、未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

- 本剤は RPV 25 mg、FTC 200 mg 及び TAF 25 mg を含有する配合剤であり、本剤投与時の RPV、FTC 及び TAF の血漿中 PK パラメータについて、既承認の RPV 製剤（25 mg）又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤（150/150/200/10 mg）投与時と比較して、事前に設定された生物学的同等の許容域（0.8～1.25）の範囲内であったこと（6.1.1 参照）。
- 未治療 HIV-1 感染症患者において、RPV、FTC 及び TDF 併用レジメンの有効性は示されていること [エジュラント錠 25 mg 審査報告書（平成 24 年 3 月 30 日付け）]
- 未治療 HIV-1 感染症患者において、EVG/COBI/FTC/TDF 配合剤に対する EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤の非劣性が検証され、TDF を含む抗 HIV 療法と TAF を含む抗 HIV 療法とで同様の有効性が確認されていること [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）]
- 抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者に対しても、RPV/FTC/TDF 配合剤及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤の有効性が示され [コンプレラ配合錠 審査報告書（平成 26 年 10 月 9 日付け）、ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）]、本剤を用いた臨床試験においても、矛盾のない結果が得られていること

- 上述の試験成績を含む臨床データパッケージに基づき、本剤は米国及び欧州で承認されていること

欧米での承認申請資料には含まれていないが、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）において、対照薬に対する本剤の非劣性が検証されていることを確認しており（7.2 参照）、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象としたいずれの臨床試験も、ウイルス学的失敗の経験がなく、かつ切替え前 6 カ月間以上ウイルス学的抑制が維持されていた患者が対象とされていることから、これらの情報は、添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。また、他の RPV 含有製剤と同様に本剤の添付文書でも、未治療患者においてはベースラインの HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 以下の患者に対して使用するよう注意喚起するとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。

日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、本剤の有効性について製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.1.2 耐性変異の発現と有効性に与える影響について

事前評価依頼者は、本剤を用いて実施された、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）における本剤に対する耐性変異の発現状況について、以下のように説明している。

GS-US-366-1160 試験において、耐性検査が実施された被験者¹⁹⁾は 8 例（本剤群 6 例及び EFV/FTC/TDF 群 2 例）であり、本剤群 2 例及び EFV/FTC/TDF 群 1 例に耐性関連変異が認められた。本剤群 2 例で検出された耐性関連変異（NRTI に対する耐性関連変異：70K/E 及び K219K/E、NNRTI に対する耐性関連変異：K103K/N、P225P/H、V90V/I、E138E/A）は、いずれも既知の耐性関連変異であり、ベースラインから認められ、RPV、FTC 及び TFV に対する感受性の低下は認められなかった。

GS-US-366-1216 試験において、耐性検査が実施された被験者¹⁹⁾は 2 例（本剤群及び RPV/FTC/TDF 群各 1 例）であり、本剤群に耐性関連変異が認められた。本剤群 1 例で検出された耐性関連変異（NRTI に対する耐性関連変異：M41M/L、E44E/D、D67D/N、T69T/N、K70K/E/G/R、V118I、L210L/W 及び T215Y）は、いずれも既知の耐性関連変異であり、ベースライン時から認められ、FTC 及び TFV に対する感受性の低下が認められた。

なお、本剤の最新の PSUR/PBRER（データカットオフ：2017 年 10 月）における有効性の欠如に関する症例報告は 2 例あり、1 例に K103K/N 及び V108V/I の変異が認められているが、これらは既知の耐性関連変異であった。また、本邦では、RPV、FTC 又は TAF を含有する製剤が既に承認されているが、これらが承認されて以降、RPV、FTC 及び TAF に関連する新規の耐性変異は報告されていない（Top Antivir Med 2014; 22: 642-50、Top Antivir Med 2015; 23: 132-41、Top Antivir Med 2017; 24: 132-3）。

以上の点、及び本剤投与時の RPV、FTC 及び TAF の血漿中 PK パラメータについて、既承認の RPV 製剤（25 mg）又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤（150/150/200/10 mg）投与時と比較して、事前に設定された生物学的同等の許容域（0.8～1.25）の範囲内であったこと（6.1.1 参照）を踏まえると、本剤の耐性プロファイルは既承認の RPV、FTC 又は TAF を含有する製剤と同様と考える。

¹⁹⁾ 以下の①又は②の基準を満たした被験者。①試験期間中に、HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となり、2～4 週後の検査で HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 以上であることが確認された場合、②試験終了時又は中断時に HIV-1 RNA 量 400 copies/mL 以上であった場合

機構は、以下のように考える。

本剤投与時の耐性関連変異の発現状況について、本剤の海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）での評価例数は限られているが、PSUR/PBRER における報告、RPV、FTC 又は TAF を含有する製剤が承認されて以降、新規の耐性関連変異が報告されていないこと、及び臨床薬理の観点（6.1.1 参照）から、これまでに得られている情報からは、本剤の耐性プロファイルは既承認の RPV、FTC 又は TAF を含有する製剤と同様と考えるとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。

ただし、本剤投与時の耐性関連変異の発現に関する情報は限られていることから、本剤投与後の耐性変異の発現状況は、公表文献も含めて引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、成人 HIV-1 感染症患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、本剤により腎毒性や骨への影響が認められる可能性について、注意喚起する必要があると考える。また、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、本剤の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.2.1 HIV-1 感染症患者における本剤の安全性の概要について

事前評価依頼者は、HIV-1 感染症患者における本剤の安全性の概要について、以下のように説明している。

成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験併合）における安全性の概要（投与 48 週時まで）は表 15 のとおりであり、また、認められた有害事象は、表 8（7.2.1 参照）及び表 10（7.2.2 参照）のとおりであった。本剤投与時の安全性プロファイルは、RPV 又は FTC/TDF を含むレジメンと概ね同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 15 第Ⅲ相試験における安全性の概要（安全性解析集団、GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験併合）

	本剤群（754 例）	EFV/FTC/TDF 群（437 例）	RPV/FTC/TDF 群（314 例）
有害事象	605（80.2）	323（73.9）	254（80.9）
副作用 ^{a)}	76（10.1）	45（10.3）	37（11.8）
Grade 3 又は 4 ^{b)} の有害事象	44（5.8）	25（5.7）	10（3.2）
Grade 3 又は 4 ^{b)} の臨床検査値異常変動	201（26.7）	85（19.5）	45（14.3）
重篤な有害事象	42（5.6）	25（5.7）	12（3.8）
中止に至った有害事象	15（2.0）	8（1.8）	3（1.0）
死亡	2（0.3）	0（0）	1（0.3）

例数（%）

a) 治験薬と関連ありとされた有害事象、

b) Gilead Sciences Inc.が規定した Grading scale に基づき分類（J Viral Hepat 2014; 21: 762-8）

機構は、以下のように考える。

既存の抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）において、本剤の安全性プロファイルは、RPV 又は FTC/TAF を含む抗 HIV 療法と比較して大きな差異は認められていないこと等から、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、本剤の安全性については製造販売後にも引き続き情報収集を行い、得られた情報は医療現場に適切に提

供する必要がある。なお、TDF 含有製剤投与時に特徴的に認められる腎機能及び骨に対する本剤の影響については、以下の項に記載する。

7.R.2.2 腎機能に対する影響について

事前評価依頼者は、本剤投与による腎機能関連事象の発現状況及びパラメータの変化について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）において、本剤群における腎機能関連事象及び副作用²⁰⁾ は、GS-US-366-1160 試験で本剤群 4.6% (20/438 例) 及び 0.5% (2/438 例)、EFV/FTC/TDF 群 4.2% (18/437 例) 及び 0.2% (1/437 例)、GS-US-366-1216 試験で本剤群 4.7% (15/316 例) 及び 0.6% (2/316 例)、RPV/FTC/TDF 群 5.4% (17/314 例) 及び 0.6% (2/314 例) に認められた。このうち、重篤な事象として本剤群 1 例（GS-US-366-1216 試験）に急性腎障害が、また、Grade 3 以上の事象として本剤群 1 例（GS-US-366-1160 試験）に血尿が認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

タンパク尿（Dipstick 法）は、GS-US-366-1160 試験で、本剤群 17.6% (77/437 例) 及び EFV/FTC/TDF 群 17.3% (75/434 例)、GS-US-366-1216 試験で本剤群 18.7% (59/315 例) 及び RPV/FTC/TDF 群 23.6% (74/313 例) に認められたが、Grade 3 以上のタンパク尿は認められなかった。投与開始前後の腎機能関連パラメータの変化は表 16 のとおりであった。

表 16 海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）における腎機能関連パラメータの変化

	GS-US-366-1160 試験				GS-US-366-1216 試験			
	本剤群 (438 例)		EFV/FTC/TDF 群 (437 例)		本剤群 (316 例)		RPV/FTC/TDF 群 (314 例)	
	ベースライン	投与後 48 週 時の変化量	ベースライン	投与後 48 週 時の変化量	ベースライン	投与後 48 週 時の変化量	ベースライン	投与後 48 週 時の変化量
例数	438	394	437	402	316	299	314	293
血清クレアチニン 値 (mg/dl)	0.93 ± 0.156	0.06 ± 0.102	0.94 ± 0.166	0.01 ± 0.105	1.02 ± 0.177	-0.02 ± 0.108	1.03 ± 0.168	-0.02 ± 0.112
eGFR ^{a)} (mL/min)	114 ± 31.9	-4.3 ± 13.7	113 ± 32.3	-0.5 ± 14.0	106 ± 26.2	4.4 ± 13.9	106 ± 29.9	1.1 ± 12.8
尿中タンパク／ク レアチニン比 (mg/g)	101 ± 134	-27.6 ± 124 ^{e)}	99.9 ± 130	6.3 ± 92.6 ^{f)}	75.3 ± 81.1	-9.9 ± 77.9 ^{j)}	73.1 ± 77.4	12.3 ± 95.6 ^{m)}
尿中アルブミン／ クレアチニン比 (mg/g)	20.2 ± 73.7	-4.5 ± 42.5 ^{d)}	17.6 ± 67.9	4.2 ± 34.0 ^{g)}	13.6 ± 58.5	-0.3 ± 19.3 ⁱ⁾	11.9 ± 30.0	3.2 ± 52.3
尿中 β2-ミクログロ ブリン／クレアチ ニン比 (mg/g)	1.75 ± 8.18 ^{b)}	-1.56 ± 7.80 ^{c)}	1.91 ± 7.38 ^{b)}	0.80 ± 7.08 ^{h)}	1.33 ± 5.91 ⁱ⁾	-1.02 ± 5.39 ^{k)}	0.97 ± 3.99 ^{l)}	1.13 ± 5.56 ⁿ⁾

平均値 ± 標準偏差

a) Cockcroft-Gault 式により算出、b) 428 例、c) 391 例、d) 392 例、e) 398 例、f) 401 例、g) 400 例、h) 406 例、i) 311 例、j) 298 例、k) 296 例、l) 307 例、m) 294 例、n) 296 例

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）における腎機能関連事象の発現状況やパラメータの推移からは、本剤群において FTC/TDF を含む抗 HIV 療法を上回る腎機能への影響は認められていないことを確認した。しかしながら、以下の点から、既承認の TAF 含有製剤と同様に、投

²⁰⁾ MedDRA の器官別大分類「腎および尿路障害」に分類される事象、又は器官別大分類「臨床検査」かつ高位用語「腎機能検査」に分類される事象。副作用は治験薬との関連ありとされた有害事象。

与開始時に腎機能検査を実施し、患者選択を行うことや本剤投与中の腎機能モニタリング等について注意喚起する必要がある。

- 海外第Ⅲ相試験（GU-US-366-1160 試験）において、腎機能関連事象の発現割合は、本剤群と TDF を含む対照群とで同程度であったこと。
- 軽度から中等度の腎機能障害を伴う成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-0112 試験）において EVG/COBI/FTC/TAF 群の中止に至った有害事象に腎不全が認められていること [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）]。
- 軽度から中等度の腎機能障害を伴う成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-0112 試験）の成績を踏まえ、EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤では、投与開始前には CL_{cr} が 30 mL/min 以上であることを確認する必要があるとされていること。

また、製造販売後に収集された情報に基づき、本剤投与時の腎毒性の発現について新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.2.3 骨に対する影響について

事前評価依頼者は、本剤投与による骨に対する影響について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）において、骨折関連事象²¹⁾は、本剤群 12 例 [手首骨折及び腓骨骨折各 2 例、足骨折、四肢骨折、多発骨折、上肢骨折、足首骨折、病的骨折、橈骨骨折、肋骨骨折及び腓骨並びに脛骨骨折各 1 例（重複含む）]、EFV/FTC/TDF 群 4 例（足骨折 3 例及び手骨折 1 例）及び RPV/FTC/TDF 群 5 例（足骨折、手骨折、下肢骨折、膝蓋骨並びに上腕骨骨折及び足首並びに足骨折各 1 例）であり、いずれの事象も治験薬との関連は否定された。また、各試験における投与 48 週時の大腿骨及び腰椎部の骨密度のベースラインからの変化量についても検討したが、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-366-1160 試験及び GS-US-366-1216 試験）における骨折関連事象の発現状況を踏まえると、本剤群において、TDF を含む抗 HIV 療法を上回る骨への影響は認められていないことを確認した。しかしながら、以下の点から、既承認の TAF 含有製剤と同様に、非臨床試験及び臨床試験で認められた骨密度の低下等について医療現場に情報提供するとともに、病的骨折の既往のある患者等では、十分な観察を行い、合併症に対する日常診療下で異常が認められた場合には、適切な処置を行う旨を注意喚起する必要がある。

- TAF の非臨床試験において、骨代謝の亢進を示唆する骨密度低下等が認められており、EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤の海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）においても、投与 48 週時の骨密度（平均値）がベースライン値と比べて低下していること [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）]
- TAF 含有製剤及び本剤の長期投与時の骨に対する影響に関する情報は限られていること

²¹⁾ MedDRA の標準検索式 (SMQ) 「骨粗鬆症／骨減少症」に分類される事象、又は高位グループ用語「骨折」に分類される事象。ただし、指及び足首は除く。

また、製造販売後に収集された情報に基づき、本剤投与時の骨への影響について新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び配合意義について

事前評価依頼者は、本剤の臨床的位置付け及び配合意義について、以下のように説明している。

本剤は、本邦で既承認の RPV/FTC/TDF 配合剤の TDF を TAF に置換した配合剤である。抗 HIV 治療ガイドラインでは、RPV/FTC/TDF レジメンは初回治療の一つとして推奨されているが、TDF を含む抗 HIV 治療薬では、腎機能障害や骨密度低下といった安全性の懸念がある。同ガイドラインでは、TAF は、TDF で懸念されていた腎機能障害や骨密度低下を軽減できる可能性があるとされている。本剤の HIV-1 感染症患者に対する有効性は期待でき（7.R.1 参照）、安全性についても許容可能であること（7.R.2 参照）から、本剤は HIV-1 感染症に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

また、HIV 感染症に対する治療は長期に亘るため、服薬アドヒアランスの向上及び副作用や長期予後を見野に入れた薬剤の選択が重要である。抗 HIV 治療ガイドラインでは、「服薬率を維持するためには、1 日 1 回投与の処方有利であり、今後新規に治療を開始する症例には積極的に選択すべきである」とされている。また、抗 HIV 治療のメタアナリシスにおいて、1 日に内服する錠数が少ないほど服薬アドヒアランスとウイルス抑制率が高いことが示されている（Clin Infect Dis 2014; 58: 1297-307）。本剤は RPV、FTC 及び TAF の配合剤であり、1 回 1 錠を QD 投与であることから、患者の服薬率の向上、耐性ウイルス発現リスクの減少、患者の服薬時の負担軽減等のベネフィットをもたらすと期待される。

機構は、未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性が期待できること（7.R.1 参照）、安全性についても許容可能であることから（7.R.2 参照）、本剤は抗 HIV 治療ガイドライン（2018 年 3 月版）において推奨されている HIV 治療薬と同様に、HIV-1 感染症に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 における検討の結果、本剤の HIV-1 感染症患者に対する有効性は期待でき、安全性についても許容可能であることから、本剤の予定効能・効果を事前評価依頼者が提案する「HIV-1 感染症」とすることは可能と判断した。ただし、7.R.1 での議論を踏まえ、本剤の対象は、以下の患者であること注意喚起する必要がある。

- 抗 HIV 薬による治療経験がなく、HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 以下の患者
- ウイルス学的失敗の経験がなく、切替え前 6 カ月間以上ウイルス学的抑制が得られている患者

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、有効性、安全性、用法・用量の設定及び食事の影響（7.R.1、7.R.2、6.R.1 及び 6.R.2 参照）に関する検討、並びに以下の検討の結果、本剤の予定用法・用量を下記のとおり設定することは可能と判断した。

通常、成人及び12歳以上かつ体重35 kg以上の小児には1回1錠（リルピビリンとして25 mg、テノホビル アラフェナミドとして25 mg 及びエムトリシタビンとして200 mg を含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.5.1 12歳以上かつ体重35 kg以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について

事前評価依頼者は、12歳以上かつ体重35 kg以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

12歳以上18歳未満かつ体重35 kg以上の HIV-1 感染症患者と成人 HIV-1 感染症患者に対する EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤投与時の FTC 及び TAF の曝露量を比較した結果、臨床的に意味のある差異は認められなかった（6.R.1 参照）。また、12歳以上18歳未満かつ体重35 kg以上の小児 HIV-1 感染症患者における EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤投与時の有効性について、投与24週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、92.0%（46/50 例）であり、安全性については小児に特有の懸念は認められなかった〔GS-US-292-0106 試験（CTD 5.3.5.2.4）、ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成28年5月19日付け）〕。

12歳以上18歳未満かつ体重32 kg以上の HIV-1 感染症患者と成人 HIV-1 感染症患者に対する RPV 製剤（25 mg）投与時の RPV の曝露量を比較した結果、臨床的に意味のある差異は認められなかった（6.R.1 参照）。また、12歳以上18歳未満かつ体重32 kg以上の小児 HIV-1 感染症患者における RPV 25 mg QD を含むレジメンによる有効性について、投与24週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合は72.2%（26/36 例）であり、安全性については、小児に特有の懸念は認められなかった（7.1 参照）。

以上より、小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないものの、EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤を投与した場合の FTC 及び TAF の曝露量、並びに RPV 製剤を投与した場合の RPV の曝露量は、小児と成人とで同程度であり、本剤と RPV 製剤又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤の各製剤間における RPV、FTC 及び TAF の生物学的同等性が示されていること（6.1.1 参照）、EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤及び RPV 製剤を用いた臨床試験成績より、小児 HIV-1 感染症患者に対しても本剤の有効性は期待でき、安全性に新たな懸念は生じないものと考ええる。なお、EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤及び RPV 製剤を用いた小児 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験における年齢及び体重の規定より、本剤の投与対象となる小児は「12歳以上かつ体重35 kg以上」と規定する。

機構は、以下のように考える。

小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤投与時の有効性、安全性及び薬物動態については検討されていないものの、EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤及び RPV 製剤を用いて実施された海外臨床試験成績より、小児と成人とで RPV、FTC 及び TAF の曝露量が同程度であったこと等を踏まえると、小児 HIV-1 感染症患者に対しても本剤の有効性は期待でき、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いとする事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。ただし、本邦では、12歳以上かつ体重35 kg以上の小児 HIV-1 感染症患者に対して、本剤のみならず、RPV 製剤及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤の投与経験も限られていることから、12歳以上かつ体重35 kg以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は臨床現場に速やかに提供する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

事前評価依頼者は、HRD 共同調査²²⁾に参加し、以下のように全例調査として使用成績調査を実施することを予定している。

- 調査目的：本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査予定例数：調査対象施設において収集可能な全症例

また、以下についても実施することを予定している。

- 妊婦及びその出生児に対する本剤の安全性を検討する特定使用成績調査
- 日本人における本剤投与時の薬物動態等を検討する製造販売後臨床試験

機構は、製造販売後に、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性
- 本剤投与時の耐性変異の発現状況

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

8. 事前評価レポート（その 1）作成時における総合評価

提出された事前評価資料から、本剤の未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既承認の RPV、FTC 及び TAF を含む新たな配合剤であり、本剤は抗 HIV 治療ガイドライン（2018 年 3 月版）において推奨されている HIV 治療薬と同様に、HIV-1 感染症患者における治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。

機構は、事前評価会での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

²²⁾ 抗 HIV 薬の製造販売業者が共同で行う、製造販売後の抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査。

審査報告 (1)

平成 30 年 7 月 11 日

申請品目

[販 売 名] オデフシィ配合錠
[一 般 名] リルピビリン塩酸塩／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル
酸塩
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 22 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

事前評価会及び専門協議並びにその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本事前評価会及び専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

事前評価会及び専門協議では、事前評価レポート（その 1）に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門委員から、製造販売後の検討事項に関して追加で以下の意見が出された。

- 本剤は 1 剤で治療可能な配合剤（single tablet regimen）であるため、アドヒアランスが低下した場合、FTC 及び RPV に対する耐性変異が同時に獲得される可能性があり、その後の治療選択が限られることが懸念される。耐性変異の発現について注視する必要がある。

機構は、事前評価レポート（その 1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後の調査等で得られるデータに基づき、以下の点について検討し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に提供する等、適切に対応する必要があると考える。

- 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性
- 本剤投与時の耐性変異の発現状況

機構は、以上の点について検討するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、製造販売後の調査計画の骨子（案）及び日本人における本剤投与時の薬物動態を検討することを目的とした製造販売後臨床試験実施計画の骨子（案）がそれぞれ提出された（表 19 及び表 20）。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ HIV/HBV 重複感染症患者における治療後の肝フレア ・ 免疫再構築炎症反応症候群（IRIS） ・ 腎毒性 ・ 骨関連の事象／骨密度減少 ・ 乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝） ・ リポジストロフィー	・ うつ病に伴う自殺関連事象 ・ QT 間隔延長 ・ 重度皮膚反応 ・ 肝毒性 ・ 膵炎	・ 日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 ・ 長期使用 ・ 妊婦への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 日本人 HIV-1 感染症患者における有効性 ・ 長期使用における有効性（薬剤耐性の発現を含む） ・ 日本人における本剤投与時の薬物動態		

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査 ・ 特定使用成績調査（妊産婦）	・ 市販直後調査による情報提供

表 19 製造販売後調査計画の骨子（案）

一般使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の確認
調査方法	HRD 共同調査 ^{a)} に参加し、全例調査を実施する。
対象患者	日本人の HIV-1 感染症患者
調査期間（観察期間）	本剤の販売開始日より調査を開始し、再審査満了する年の前年の 3 月末まで実施する。（観察期間は、本剤の投与開始日から投与終了日まで、又は本調査期間終了まで）
予定症例数	収集可能な全症例
主な調査項目	患者背景、HIV 感染症の治療歴及び切替え前の抗 HIV 薬、処方された抗 HIV 薬、併用薬、安全性、有効性
特定使用成績調査（妊産婦）	
目的	妊婦及び出生児に対する本剤の安全性の確認
調査方法	HRD 共同調査 ^{a)} として実施する。
対象患者	妊娠している日本人の HIV-1 感染症患者
調査期間（観察期間）	本剤の販売開始日より調査を開始し、再審査期間満了する年の 3 月末まで実施する。（観察期間は、患者については妊娠確認時から出産時まで、出生児については出生後 12 カ月まで）
予定症例数	妊娠中に本剤が投与され、妊娠転帰が確認可能な全症例
主な調査項目	患者背景、HIV 感染症の治療歴及び切替え前の抗 HIV 薬、処方された抗 HIV 薬、併用薬、併用療法、患者の転帰、出産状況、安全性、有効性、出生児の血中 HIV-RNA 量、CD4 リンパ球数

a) 抗 HIV 薬の製造販売を行う調査参加業者が共同で行う、製造販売後における抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査

表 20 日本人における本剤投与時の薬物動態試験実施計画の骨子（案）

目的	日本人健康成人を対象に、本剤を単回経口投与したときの各有効成分の薬物動態等の検討
実施期間	未定
予定症例数	8 例
主な評価項目	薬物動態、安全性

2. 事前評価レポート（その1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前				訂正後			
19	表 15	Grade 3 又は 4 ^{b)} の臨床検査値異常変動	201 (26.7)	85 (19.5)	45 (14.3)	Grade 3 又は 4 ^{b)} の臨床検査値異常変動	83 (11.0)	39 (8.9)	19 (6.1)

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であるが、再審査期間は、本剤の有効成分の一つである TAF を含有する「ゲンボイヤ配合錠」の残余期間（平成 38 年 6 月 16 日まで）と設定することが適切と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

HIV-1 感染症

[用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児には、1 回 1 錠（リルピビルンとして 25 mg、テノホビル アラフェナミドとして 25 mg 及びエムトリシタビンとして 200 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABC	Abacavir	アバカビル
ATV	Atazanavir	アタザナビル
AZT	Zidovudine	ジドブジン
AUC	Area under the plasma/serum concentration-time curve	血漿／血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from 0 to the time t	投与後 0 時間から t 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time of administration up to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time zero to the real time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification	時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの AUC
BID	bis in die	1 日 2 回
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _t	Plasma concentration at t hours post dose	投与 t 時間後の血漿中濃度
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
COBI	Cobicistat	コビススタット
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CV	Coefficient of variation	変動係数
EFV	Efavirenz	エファビレンツ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EVG	Elvitegravir	エルビテグラビル
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	Intention-to-Treat	
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排泄トランスポーター
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
NRTI	Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤
OAT	Organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OCT	Organic cation transporter	有機カチオン輸送体
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
RPV	Rilpivirine	リルピビル
RTV	Ritonavir	リトナビル
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビル アラフェナミド
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
TFV	Tenofovir	テノホビル
TFV-DP	Tenofovir diphosphate	テノホビル二リン酸

略語	英語	日本語
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
3TC	Lamivudine	ラミブジン
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗 HIV 治療 ガイドライ ン		抗 HIV 治療ガイドライン（平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班、2018 年 3 月版）
効能・効果		効能又は効果
本剤		オデフシィ配合錠
用法・用量		用法及び用量