

審議結果報告書

平成 28 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ゲンボイヤ配合錠
[一 般 名] エルビテグラビル/コビシスタット/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] 日本たばこ産業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 3 月 4 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 5 月 30 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。

本品目の再審査期間は 10 年、原体テノホビル アラフェナミドフマル酸塩及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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. 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. 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。

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

記

該当箇所	訂正後	訂正前
65 頁、18 行目	本品目は <u>希少疾病用医薬品</u>	本品目は新有効成分含有医

	であることから、	薬品及び新医療用配合剤であることから、
--	----------	---------------------

(下線部変更)

以上

審査報告書

平成 28 年 5 月 19 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〕 ゲンボイヤ配合錠

〔一 般 名〕 エルビテグラビル/コビスタット/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〕 日本たばこ産業株式会社

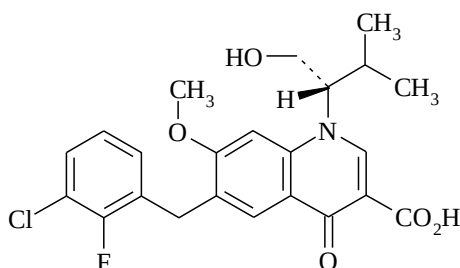
〔申請年月日〕 平成 28 年 3 月 4 日

〔剤形・含量〕 1 錠中にエルビテグラビル 150 mg、コビスタット 150 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 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）を含有する錠剤

〔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〕

<エルビテグラビル>



分子式：C₂₃H₂₃ClFNO₅

分子量：447.88

化学名：

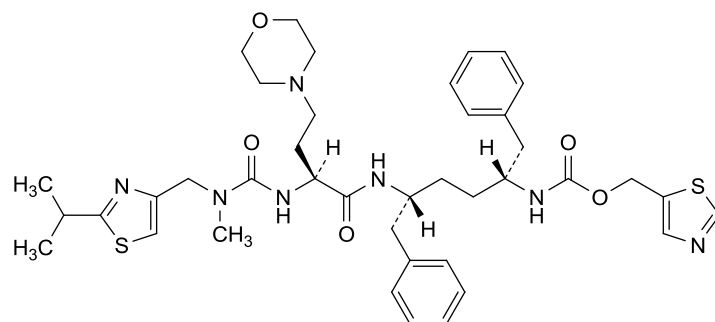
（日本名）

6-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

（英 名）

6-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

<コビススタット>



分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

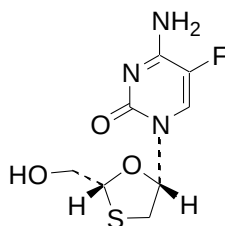
化学名：

(日本名)

{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-メチル-3-{[2-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}ウレイド)-4-(モルホリン-4-イル)ブタンアミド]-1,6-ジフェニルヘキサン-2-イル}カルバミン酸 1,3-チアゾール-5-イルメチル
(英 名)

1,3-Thiazol-5-ylmethyl{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-{[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl}carbamate

<エムトリシタビン>



分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

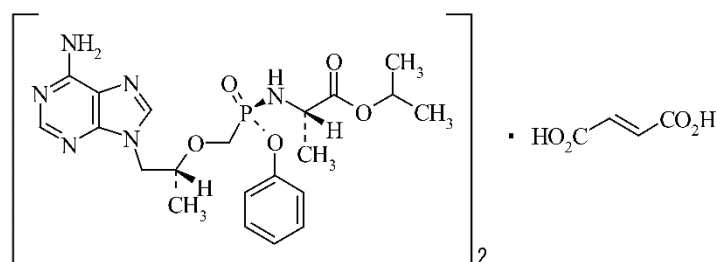
化学名：

(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：（24 薬）第 290 号、平成 24 年 11 月 14 日付け薬食審査発 1114 第 1 号（エルビテグラビル）、指定番号：（24 薬）第 291 号、平成 24 年 11 月 14 日付け薬食審査発 1114 第 1 号（コビススタット）、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）、指定番号：（27 薬）第 368 号、平成 27 年 11 月 19 日付け薬生審査発第 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（米国での承認年月日：平成 27 年 11 月 5 日）。今回の事前評価は、米国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（エルビテグラビルとして 150 mg、コビススタットとして 150 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。

[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。

と。

3. 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. 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 28 年 3 月 3 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]	ゲンボイヤ配合錠
[一 般 名]	エルビテグラビル/コビススタット/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]	日本たばこ産業株式会社
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にエルビテグラビル 150 mg、コビススタット 150 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 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）を含有する錠剤
[予定の効能又は効果]	HIV-1 感染症
[予定の用法及び用量]	通常、成人には 1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150 mg、コビススタットとして 150 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児患者には、1 回 1 錠を 1 日 1 回食後に経口投与できる。
[事前評価準備会開催日]	平成 27 年 11 月 20 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（米国での承認年月日：平成 27 年 11 月 5 日）。今回の事前評価は、米国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	8
2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略	8
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	10
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	15
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	23
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	32
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	43
8. 事前評価レポート（その 1）作成時における総合評価	62

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AhR	Aryl hydrocarbon receptor	芳香族炭化水素受容体
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATV	Atazanavir	アタザナビル
AUC	Area under the plasma/PBMC concentration versus time curve	血漿中又は末梢血単核細胞中濃度—時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma/PBMC concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中又は末梢血単核細胞中濃度—時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration versus time curve from 0 to the last quantifiable concentration	投与開始時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration versus time curve from 0 to the time t	投与開始時から t 時間後までの血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration versus time curve during 24 hours	投与開始時から投与後 24 時間時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積
AZT	Azidothymidine	ジドブジン
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMD	Bone mineral density	骨密度
BNPP	Bis-p-nitrophenyl phosphate	ビス-p-ニトロフェニルホスフェート
C _{max}	Maximum observed plasma/PBMC concentration of drug	最高血漿中又は末梢血単核細胞中濃度
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
COBI	Cobicistat	コビススタット
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DRV	Darunavir	ダルナビル
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
EFV	Efavirenz	エファビレンツ
EVG	Elvitegravir	エルビテグラビル
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団

略語	英語	日本語
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HIV-2	Human immunodeficiency virus type 2	ヒト免疫不全ウイルス 2 型
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC	Liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
NRTI	Nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitor	核酸系逆転写酵素阻害剤
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PXR	Pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
QD	quaque die	1 日 1 回投与
RTV	Ritonavir	リトナビル
STB	Stribild combination Tablet	スタリビルド配合錠
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life of the drug in plasma/PBMC	血漿中又は末梢血単核細胞中濃度における最終相の消失半減期
t _{max}	Time (observed time point) of C _{max}	最高血漿中又は末梢血単核細胞中濃度到達時間
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-DP	Tenofovir diphosphate	テノホビル二リン酸
TFV	Tenofovir	テノホビル
UGT1A1	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	UDP グルクロン酸転移酵素 1A1
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ゲンボイヤ配合錠

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

抗 HIV 治療ガイドライン（平成 26 年度厚生労働科学研究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」、2015 年 3 月版）により推奨されている初回治療における抗レトロウイルス療法は、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）2 成分と非核酸系逆転写酵素阻害剤 1 成分から成る併用レジメン、NRTI 2 成分とプロテアーゼ阻害剤及び低用量リトナビル（RTV）から成る併用レジメン、又は NRTI 2 成分とインテグラーゼ阻害剤 1 成分から成る併用レジメンである。

「ゲンボイヤ配合錠」を予定販売名とする本剤は、NRTI であるテノホビル（TFV）の新たなプロドラッグとして創製されたテノホビル アラフェナミド（TAF）フマル酸塩と既承認の NRTI であるエムトリシタビン（FTC）、インテグラーゼ阻害剤である既承認のエルビテグラビル（EVG）、及びシクロクロム P450（CYP）3A 阻害作用により抗 HIV 薬の曝露量増加を惹起する既承認のコビススタット（COBI）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。

末梢血単核細胞（PBMC）中における TAF からテノホビル二リン酸 [TFV-DP（活性体）] への推定代謝経路は図 1 のとおりである（Antivir Ther 2014; 19: 1-18）。TAF は、PBMC 内のカテプシン A を介して TFV に代謝されるため、TFV のプロドラッグである既承認のテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）投与時と比較して、血漿中 TFV 濃度を低く抑えることが可能となり¹⁾、TDF 製剤の特徴的な有害事象として知られている腎障害の発現状況を軽減すること等が期待されている。なお、本邦では、TFV のプロドラッグである TDF、FTC、EVG 及び COBI を有効成分とする「スタリビルド配合錠」が HIV-1 感染症治療薬として、2013 年 3 月に承認されている。

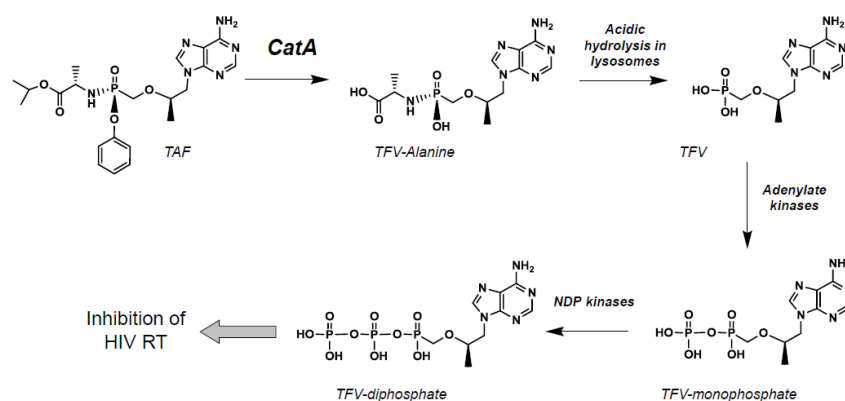


図 1 PBMC 中における TAF から TFV-DP（活性体）への推定代謝経路
(CatA：カテプシン A)

本剤は、①抗 HIV 薬の治療歴のない HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 及び GS-US-292-0111 試験）、②TDF を含む抗 HIV 薬で治療中の HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（GS-US-292-0109 試験）の臨床成績等を踏まえ、2015 年 11 月に米国及び欧州で承認されている。

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、EVG、COBI・二酸化ケイ素混合物、FTC 及び TAF フマル酸塩が使用されている。このうち、TAF フマル酸塩以外の原薬は、事前評価依頼者が製造販売承認を取得している「スタリビルド配合錠」のものと同一であり、新たな資料は提出されていない。

¹⁾ 本剤（TAF 10 mg 含有）を経口投与時、スタリビルド配合錠（TDF 300 mg 含有）を経口投与時と比較して、末梢血単核細胞中の TFV-DP 濃度は 4 倍超高く、血漿中の TFV 濃度は 90%超低かった（6.2.2.2.1 参照）。

2.1 原薬 (TAF フマル酸塩)

原薬 TAF フマル酸塩は、Gilead Alberta ULC 社により MF 登録番号 227MF10232 として原薬等登録原簿に登録されている。

2.1.1 特性

原薬 TAF フマル酸塩は白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末であり、溶解性、融点、分配係数、pKa、光学異性、吸湿性及び結晶多形について検討されている。TAF フマル酸塩は TAF 1 モル当たり半等モル量のフマル酸塩から構成される。原薬の開発段階では、結晶形■ (■) 及び結晶形■ (■) が認められていたが、実生産では熱力学的に安定な結晶形■のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (^1H -, ^{13}C -及び ^{31}P -NMR)、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、TAF フマル酸塩は、3 つの不斉中心を有する。

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 TAF フマル酸塩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)、融点 (示差走査熱量測定法)、純度試験 [溶状、重金属、類縁物質 (LC)、■ (LC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)、揮発性不純物 (■: ガスクロマトグラフィー)]、水分、フマル酸、粒度及び定量法 (LC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

別添のとおりであり、2～8℃で保存するとき、リテスト期間は 24 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 EVG 150 mg、COBI 150 mg、FTC 200 mg 及び TAF フマル酸塩 11.2 mg (TAF として 10 mg) を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び■が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は造粒・乾燥、整粒、圧縮・整粒、混合、打錠、コーティング、包装、表示、試験検査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、■、■及び■の各工程が重要工程とされ、いずれの重要工程も工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

また、開発段階において、クオリティ・バイ・デザイン (QbD) の手法を利用し、主に以下の検討がなされた。

- ・ 重要品質特性（CQA）として、 、 、 、 、 、 及び
 を特定
- ・ 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（CPP）の特定及び管理戦略の策定

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（LC 及び紫外吸収スペクトル）、純度試験〔分解生成物（LC）〕、水分、微生物限度、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 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	3 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤	30 カ月
中間的試験	3 ロット	30℃	75%RH		24 カ月
加速試験	6 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、高密度ポリエチレン瓶（シリカゲル乾燥剤入り）で室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 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 TAF フマル酸塩を含む各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、原薬等登録原簿に係る資料が原薬等登録原簿登録者から別途提出されており、機構において原薬等登録原簿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

TAF の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験にて検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種細胞内におけるカテプシン A の活性（CTD 4.2.1.1-13）

TAF フマル酸塩の遊離塩基である TAF は、カテプシン A により TFV に代謝され（Mol Pharmacol 2008; 74: 92-100）、TFV がリン酸化された TFV-DP が HIV-1 の逆転写酵素を阻害すると推定されている。*in vitro* において、ヒト CD4 陽性 T 細胞及び単球由来マクロファージにおける TAF 代謝速度を指標とし、細胞内のカテプシン A の活性が検討された。TAF の代謝速度（平均値）は、休止期及び分裂期の CD4 陽性 T 細胞では 2.7 及び 3.0 pmol/min・μg protein、単球由来マクロファージでは 7.1 pmol/min・μg protein であった。

3.1.2 in vitro 抗ウイルス活性

3.1.2.1 実験室株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-13)

エンベロープタンパクが水疱性口内炎ウイルスのエンベロープタンパク (VSV-g) である HIV-1 (pseudotype) を感染させたヒト CD4 陽性 T 細胞、及び HIV-1 (BaL 株) を感染させた単球由来マクロファージを用いて、各被験物質の抗ウイルス活性が検討された。TAF、TFV、NRTI である AZT 及び非核酸系逆転写酵素阻害剤である EFV の HIV-1 (pseudotype) に対する EC₅₀ (平均値) は、それぞれ 11.0、6,721、18.2 及び 0.4 nmol/L、また、HIV-1 (BaL 株) に対する EC₅₀ (平均値) は、それぞれ 9.7、799、15.3 及び 0.9 nmol/L であった。

3.1.2.2 臨床分離株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-4)

臨床分離された HIV-1 (26 株) 又は HIV-2 (3 株) にそれぞれ感染させたヒト PBMC を用いて、TAF の抗ウイルス活性が検討された。各感染細胞での HIV-1 及び HIV-2 に対する TAF の IC₅₀ (範囲) は、それぞれ 0.1~12.0 及び 0.9~2.6 nmol/L であった。

3.1.2.3 各種薬剤が TAF の抗ウイルス活性に与える影響 (CTD 4.2.1.1-1)

テラプレビル及び Boceprevir (本邦未承認) のカテプシン A に対する阻害作用が検討され、IC₅₀ (平均値) はそれぞれ 0.3 及び 0.2 µmol/L であった。また、ヒト初代 CD4 陽性 T 細胞に感染させた HIV-1 (pseudotype) を用いて、TAF 及び TDF の抗ウイルス活性に及ぼす各被験物質の影響が検討され、結果は表 2 のとおりであった。

表 2 TAF 及び TDF の抗ウイルス活性に対する各種薬剤の影響

被験物質	濃度 (µmol/L)	Fold change ^{a)}	
		TAF	TDF
テラプレビル	5.2	23.93	1.64
Boceprevir	3.3	2.91	1.32
DRV	8.9	0.88	1.39
ATV	6.3	1.08	1.47
COBI	2.2	0.94	1.80

a) 各被験物質との併用下における TAF 又は TDF の EC₅₀/TAF 又は TDF 単独の EC₅₀

3.1.2.4 他の抗 HIV 薬との併用効果 (CTD 4.2.1.1-2)

HIV-1 (III B 株) を感染させた MT-2 細胞を用いて、TAF と他の抗 HIV 薬との併用効果が検討され、結果は表 3 のとおりであった。

表 3 TAF と他の抗 HIV 薬との併用効果

被験物質	Volume [(µmol/L) ² %] ^{a)}	併用効果 ^{b)}
TAF/TFV	24	相加効果
TAF/FTC	131	強い相乗効果
TAF/EFV	100	強い相乗効果
TAF/NVP	41	弱い相乗効果
TAF/EVG	271	強い相乗効果
TAF/RAL	205	強い相乗効果
TAF/DTG	179	強い相乗効果
TAF/ATV	96	中程度の相乗効果
TAF/DRV	56	中程度の相乗効果
TAF/COBI	17	相加効果

NVP : ネビラビン (非核酸系逆転写酵素阻害剤)、RAL : ラルテグラビル (インテグラーゼ阻害剤)、DTG : ドルテグラビル (インテグラーゼ阻害剤)

a) Prichard MN らの報告 (Antiviral Res 1990; 14: 181-205、Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 540-45) に基づき MacSynergy IITM ソフトウェアにより算出された平均値。

b) Volume [(µmol/L)²%] について、-25 未満は拮抗効果、-25~<25 は相加効果、25~<50 は弱い相乗効果、50~<100 は中程度の相乗効果、100 以上は強い相乗効果と判定。

3.1.2.5 HIV 以外の抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-3)

HIV 以外のウイルス (Adenovirus、Dengue Virus type 2、Influenza A Virus、Parainfluenza Virus、Respiratory Syncytial Virus、Coxsackie B Virus、Rhinovirus、Herpes Simplex Virus type 1、Herpes Simplex Virus type 2、Human Cytomegalovirus、Varicella Zoster Virus、Vaccinia Virus、HCV、Simian Immunodeficiency Virus) に対する TAF の抗ウイルス活性が検討された。Parainfluenza virus 及び Simian Immunodeficiency Virus に対する IC₅₀ は、それぞれ約 843 及び 1.21 nmol/L、他のウイルスに対する IC₅₀ は 1,000 nmol/L 超であった。

3.1.3 *in vitro* 細胞傷害活性 (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

TAF、TDF 及び TFV の細胞傷害活性が生存細胞による発光シグナルを指標として検討され、結果は表 4 のとおりであった。

表 4 TAF、TDF 及び TFV の細胞障害活性

細胞	50%細胞毒性濃度 (μmol/L)		
	TAF	TDF	TFV
HepG2 細胞	> 44.4 ^{a)}	> 44.4 ^{a)}	> 44.4 ^{a)}
MT-2 細胞	> 53.0 ^{a)}	37.1 ^{a)}	7,605 ^{a)}
MT-4 細胞	> 23.2 ^{a)}	22.9 ^{a)}	6,264 ^{a)}
ヒト骨芽細胞	> 1,000	> 1,000	—
PBMC (分裂期)	6.8	19.6	2,150
PBMC (休止期)	25.1	69.7	> 2,652

平均値、—：未検討

a) 幾何平均

3.1.4 耐性プロファイル

3.1.4.1 耐性誘導試験 (CTD 4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.1.1-10)

HIV-1 (ⅢB 株) を感染させた MT-2 細胞を TAF 及び TFV 存在下で培養し、耐性変異状況が検討された。耐性誘導により認められたアミノ酸変異及びその変異株に対する各種被験物質の耐性度は表 5 のとおりであった。

表 5 HIV-1 (ⅢB 株) で認められたアミノ酸変異及び変異株に対する耐性度

被験物質	培養期間 (日)	アミノ酸変異	耐性度				
			TAF	TFV	FTC	EFV	EVG
TAF	148	K65R	6.5	5.5	8.5	1.4	1.7
TFV	154	K65R、 K65R + S68/N/R/K	6.5	5.1	6.7	1.5	1.4

耐性度：変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

HIV-1 (LAI 株) 及び TDF 耐性変異 [K65R、Q151M、TAM²⁾ (M41L、L210W、T215Y)] を導入した株を感染させた MT-2 細胞を TAF 存在下で培養し、TAF に対する耐性変異状況が検討された。TAF 存在下での培養開始前、HIV-1 (LAI 株) に対する TAF 及び TFV の EC₅₀ はそれぞれ約 15 nmol/L 及び 3.5 μmol/L であり、HIV-1 (LAI-K65R 株)、HIV-1 (LAI-Q151M 株) 及び HIV-1 (LAI-3TAM³⁾ 株) の耐性度は TAF 及び TFV で同じ値を示し、それぞれ 3、3 及び 13 であった。耐性誘導により認められたアミノ酸変異及びその変異株に対する各種被験物質の耐性度は表 6 のとおりであった。

²⁾ thymidine-analog associated mutations

³⁾ M41L + L210W + T215Y

表6 HIV-1 (LAI 株) 及び TDF 耐性変異株で認められたアミノ酸変異及び変異株に対する耐性度

ウイルス株	被験物質	アミノ酸変異	耐性度				
			TAF	TFV	RAL	AZT	EFV
HIV-1 (LAI)	TAF	K65R	3.5	3.7	1.0	0.7	0.6
	TFV	K65R + S68N	5.2	5.4	1.6	1.2	0.6
HIV-1 (LAI-K65R)	TAF	K65R + S68N	6.8	6.3	1.5	2.3	1.0
	TFV	K65R + S68N	6.1	5.9	1.2	2.2	1.4
HIV-1 (LAI-Q151M)	TAF	Q151M + T69I	26.1	22.1	1.5	> 90	3.4
	TFV	Q151M + T69I	32.5	34.5	2.2	> 90	2.7
HIV-1 (LAI-3TAM ^{a)})	TAF	3TAM ^{a)} + L429I	8.6	6.1	1.9	> 90	> 54
	TFV	3TAM ^{a)} + L429I	9	6.1	1.7	> 90	> 54

耐性度：変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

a) M41L + L210W + T215Y

また、HIV-1 (LAI 株) 及び TDF 耐性変異 [K65R、T69ins⁴⁾、Q151M、TAM²⁾ (M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219E/N/Q/R)] を導入した株を感染させた MT-2 細胞を TAF 及び TFV 存在下で培養し、HIV-1 感染による合胞体を指標として、ブレイクスルーが認められるまでの培養期間が検討された。結果は表 7 のとおりであった。

表7 HIV-1 (LAI 株) 及び TDF 耐性変異株において HIV-1 感染による合胞体が認められるまでの日数

アミノ酸変異	ブレイクスルー発現までの日数	
	TAF	TFV
野生型	> 28	> 28
3TAM ^{a)}	> 28	> 28
3TAM ^{b)}	> 28	13
K65R	> 28	18
K65R + Q151M	> 28	8
4TAM ^{c)}	> 28	8
T69ins	> 28	4
5TAM ^{d)}	8	4
5TAM ^{e)}	8	4

a) D67N + K70R + K219Q、b) M41L + L210W + T215Y、c) D67N + K70R + T215F + K219Q、d) M41L + D67N + L210W + T215Y + K219R、e) M41L + D67N + L210W + T215Y + K219R

3.1.4.2 NRTI 耐性変異株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-12)

HIV-1 (xxLAI 株) 及び NRTI 耐性変異を導入した株を感染させた MT-2 細胞を用いて、各種被験物質に対する耐性度が検討され、結果は表 8 のとおりであった。

表8 HIV-1 (xxLAI 株) 及び NRTI 耐性変異株に対する抗ウイルス活性

アミノ酸変異	耐性度					
	TAF	TFV	AZT	FTC	DRV	EVG
K65R	3.3	3.3	0.6	6.5	0.9	0.8
K70E	2.2	2.1	0.3	2.5	1.0	1.0
M184V	1.1	0.9	0.5	>>	0.9	1.0
D67E + T69SSG	10.1	10.1	>>	9.0	1.2	1.6
A62V + K65R	2.2	2.3	0.4	6.0	—	0.7
K65R + Q151M	13.2	13.9	>>	>>	1.0	1.1
K65R + M184V	3.3	3.1	1.8	>>	0.8	0.7
M41L + L210W + T215Y ^{a)}	3.0	3.8	>>	2.0	0.7	0.6
K65R + K70T + M184V	8.9	6.2	4.6	>>	1.2	1.8
K65R + Y115F + M184V	5.0	3.9	1.1	>>	1.1	1.1
M41M/L + D67N + L210L/W + T215F ^{b)}	3.4	3.8	>>	2.8	1.2	1.3
M41L + D67D/N + L210W + T215Y ^{b)}	10.3	7.2	>>	5.0	1.0	1.0
D67N + K70R + M184V + K219Q ^{a)}	4.3	3.7	25.5	>>	1.2	1.9
M41L + D67N + L210W + T215Y + K219K/R ^{c)}	6.4	5.2	>>	15.2	0.7	0.7
D67N + T69T/A + K70R + T215F + K219Q ^{b)}	6.1	5.1	>>	3.9	1.1	1.2
M41L + D67N + T69D + L210W + T215Y + K219R ^{c)}	25.5	21.9	>>	28.4	1.0	0.9
M41L + D67N + K70R + M184V + T215F + K219Q ^{c)}	4.5	4.1	>>	>>	1	0.6
M41L + T69D + M184V + L210W + T215Y + K219R ^{b)}	6.3	4.7	>>	>>	1.5	2.0
D67N + T69N + K70R + M184V + T215T/A/I/V + K219Q ^{a)}	3.6	3.3	>>	>>	0.8	0.9

4) 69 位にアミノ酸が挿入された変異株

アミノ酸変異	耐性度					
	TAF	TFV	AZT	FTC	DRV	EVG
M41L + T69SSS + V75I/L/M + M184M/I/V + L210W + T215Y	14.3	10.9	>>	>>	0.5	0.9
D67N + K70R + V75M + M184V + T215F + K219Q ^{b)}	2.3	2.6	>>	>>	0.7	0.9
M41L + D67N + T69N + K70R + M184V + T215F + K219E ^{c)}	6.9	6.5	>>	>>	1.1	1.1
M41L + D67N + T69D + L74I + L210W + T215Y + K219R ^{c)}	22.9	19.6	>>	5.4	1.7	1.3
M41L + A62V + K65R + T69I + K70T + L74V + V75I + Y115F + F116Y + Q151M + M184V	5.9	4.1	>>	>>	1.1	0.9

平均値、－：未検討、>>：3回算出したうち1回以上が55超、又は平均値が48超。

耐性度：変異株に対するEC₅₀/野生株に対するEC₅₀、TAM：M41L、D67N、K70R、L210W、T215F/Y、K219Q/E/N/R

a) 3つのTAMを含む、b) 4つのTAMを含む、c) 5つのTAMを含む。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ミトコンドリアに対する作用 (CTD 4.2.1.2-1)

HepG2細胞を用いて、TAFのミトコンドリアに対する作用が検討された。TAF 1 µmol/L存在下で10日間培養したときのミトコンドリアDNA量(平均値)は、被験物質非添加群の94.6%、陽性対照のザルシタビン(ジデオキシシチジン) 2 µmol/Lでは11.5%であった。

3.2.2 赤血球前駆細胞及び骨髓系前駆細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.2-2)

ヒト骨髓由来の赤血球前駆細胞及び骨髓系前駆細胞に対するTAFの作用が検討された。TAF存在下で14日間培養⁵⁾したときの赤血球前駆細胞及び骨髓系前駆細胞に対するTAFのIC₅₀(範囲)⁶⁾はいずれも3 µmol/L超、陽性対照の5-フルオロウラシルではそれぞれ3.2~4.1及び1.1~4.0 µmol/Lであった。

3.2.3 腎上皮細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.2-3)

OAT1及びOAT3⁷⁾を発現させた腎上皮細胞を用いて、TAF及びTFVの細胞傷害活性が検討され、結果は表9のとおりであった。

表9 OAT発現腎上皮細胞に対するTAF及びTFVの細胞傷害活性

被験物質	CC ₅₀ (µmol/L) (Fold change ^{a)})			EC ₅₀ ^{b)} (µmol/L)	Selectivity Index ^{c)} (OAT1)	Selectivity Index ^{c)} (OAT3)
	野生型細胞	OAT1発現細胞	OAT3発現細胞			
TAF	163 (1.0)	319 (0.5)	47 (3.5)	0.011	29,000	4,270
TFV	> 2,000 (1.0)	94 (> 21.3)	553 (> 3.6)	6.7	14	82

平均値

a) 野生型細胞に対するCC₅₀/OAT発現細胞に対するCC₅₀、b) ヒトCD4陽性T細胞に感染させたHIV-1 (pseudotype) に対するEC₅₀、c) OAT発現細胞に対するCC₅₀/HIV-1 (pseudotype) に対するEC₅₀

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3、4.2.1.3-4)

中枢神経系、心血管系及び消化器系に対するTAFの影響が検討された(表10)。

⁵⁾ 最終濃度がTAF群では0.0013、0.004、0.012、0.037、0.11、0.33、1及び3 µmol/L、5-フルオロウラシル群では0.05、0.14、0.4、1.2、3.7、11、33、100 µmol/Lとなるよう添加された。

⁶⁾ 3つの異なる細胞株の結果

⁷⁾ TFV等の非環状ヌクレオチドは、OATを介して近位尿細管細胞内に蓄積し、これがTDFによる腎障害発現と関連しているとの報告がある(Expert Opin Drug Saf 2010; 9: 545-59)。

表 10 安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	特記所見
中枢神経系	SD ラット (雄 1 群 10 例)	FOB 法	0、80、800 mg/kg	経口	なし
心血管系	HEK-293 細胞 (各濃度 3 標本)	hERG 電流	0、1、10 $\mu\text{mol/L}$ ^{a)}	<i>in vitro</i>	0 $\mu\text{mol/L}$: 0.8%阻害 1 $\mu\text{mol/L}$: 0.9%阻害 10 $\mu\text{mol/L}$: 0.3%阻害
	ビーグル犬 (雄 1 群 3 例)	テレメトリ一法	24、80 mg/kg	経口	なし
消化器系	SD ラット (雄 1 群 9 例)	胃腸管輸送能	0、80、800 mg/kg	経口	0、80 mg/kg : なし 800 mg/kg : 胃内容排出速度の低下

a) TAF ヘミフマル酸塩としての濃度

事前評価依頼者は、呼吸系に対する TAF の影響について、以下のように説明している。

TAF の安全性薬理試験は、「安全性薬理ガイドライン」(平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号)の発出以前の平成 ■ 年 ■ 月までに実施されており、呼吸系に対して、呼吸数以外の定量的な検討は実施していない。ラット FOB 試験において、呼吸数に加え、呼吸パターンを定性的に検討しており、投与開始前後で明らかな変化は認められなかった。ラットでは TAF は速やかに吸収され TFV に変換されるため、ラット FOB 試験の成績からは、限定的な曝露状況において呼吸数及び呼吸パターンに対して明らかな影響を及ぼさないことは説明可能と考える。

一方、未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) における「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」⁸⁾ の副作用発現割合は、本剤群 0.5% (4/866 例) 及び STB 群 0.8% (7/867 例) であり、TAF が呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3.R 機構における事前評価の概略

TAF の抗ウイルス活性及び耐性について

機構は、提出された資料から、HIV-1 に対する TAF の抗ウイルス活性は期待できると考える。また、*in vitro* 耐性誘導試験において、TAF 及び TDF の耐性プロファイルに明らかな差異は認められていないことを確認した。ただし、本剤の投与経験は限られていることから、TAF に対する耐性変異に関する情報は製造販売後も収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、HIV-1 感染症患者における本剤投与時の有効性については、7.R.1 の項に記載する。

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

マウス、ラット、サル及びイヌに TAF (¹⁴C 標識体・非標識体) を投与したときの PK が検討された。EVG/COBI/FTC/TAF 併用投与時の各成分の PK について、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 基質である TAF は、P-gp 及び BCRP 阻害作用を有する COBI 併用による吸収増加、OATP1B1 と OATP1B3 阻害作用を有する EVG 及び COBI 併用による曝露上昇が考えられる。しかしながら、以下の理由から、新たな薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いこと、臨床試験により EVG/COBI/FTC/TAF 併用投与時の PK が検討されたこと (6.1.1.1、6.1.1.2 及び 6.2.4.2 参照) から、非臨床試験では EVG/COBI/FTC/TAF 併用投与時の各成分の PK に関する検討は実施されていない。

- ・ TAF のイヌ及びヒト血漿タンパク非結合型分率は、それぞれ 48.0 及び 46.8% であり、タンパク結合の置換は起こらないと考えること

⁸⁾ MedDRA ver17.0 による分類

- ・ TAF は CYP3A の弱い基質であるが、CYP3A 阻害薬の COBI 共存下で代謝物である TFV-DP 濃度に変化が認められず、その寄与は低いと考えること
- ・ TAF は CYP3A の弱い阻害薬であるが、COBI の強い阻害作用により、TAF の阻害作用は最小化されること
- ・ TAF は CYP3A 以外の代謝酵素に対して阻害及び誘導作用を示さず、トランスポーターを阻害しないこと

血漿中、PBMC 中、生体試料中の TAF 及び TFV 濃度の測定には LC/タンデム質量分析法⁹⁾ が用いられた。一部の試験では高速液体クロマトグラフィー（定量下限 ラット血漿中 TFV : 31 ng/mL、イヌ血漿中 TAF 及び TFV : 25 ng/mL、検出下限 イヌ PBMC 中 TFV : 1 µg/mL¹⁰⁾）が用いられた。ラット及びマウスの組織分布には全身オートラジオグラフィー（定量下限 マウス : 311 ng eq./g、ラット : 45.6 ng eq./g）、イヌの組織分布には液体シンチレーション法（定量下限 : 60.6 ng eq./g）、代謝物分析には放射能検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー又は LC/タンデム質量分析法が用いられた。

なお、本項に記載する試験では、被験物質として TAF 遊離塩基、TAF ヘミフマル酸塩又は TAF モノフマル酸塩が用いられているが、本項ではいずれも TAF として記載する。

4.1 吸収

4.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.2.2-7)

Caco-2 細胞単層膜を用いて、TAF 10 µmol/L の P_{app} が測定された結果、頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の P_{app} の比は 20.2 であった。また、Caco-2 細胞単層膜に TAF 10 µmol/L 及び排泄輸送阻害薬としてシクロスポリン A 10 µmol/L を添加した場合、頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の P_{app} の比は 1.00 であった。

4.1.2 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4、4.2.2.2-6、4.2.2.2-9)

マウス、ラット、イヌ及びサルに TAF を単回経口投与したときの TAF 及び TFV の PK パラメータは表 11 のとおりであった¹¹⁾。TAF の C_{max} 及び AUC については、マウスでは一定した用量比例性はなく、イヌ及びサルでは用量比を上回る増加が認められた。TFV の C_{max} 及び AUC については、マウス、ラット及びサルでは用量比を上回る増加が認められ、イヌの AUC では用量比例性が認められたが、イヌの C_{max} の増加は、用量比を下回った。マウスでは TFV の C_{max} 及び AUC における性差は最大で約 2 倍であった。

⁹⁾ 定量下限は、ラット及びマウス血漿中 TAF 及び TFV : 10 ng/mL、サル血漿中 TAF 及び TFV : 1 ng/mL、サル PBMC 中 TFV : 1.99 及び 0.99 ng/mL (4.2.2.2-9 及び 4.2.2.2-10)、ウサギ血漿中 TAF 及び TFV : 1 及び 10 ng/mL、ラット血漿中 TFV : 3 ng/mL (4.2.3.2-5)、イヌ血漿中 TAF 及び TFV : 1 ng/mL、イヌ PBMC 中 TFV : 3 ng/mL (4.2.3.2-6)、サル血漿及び PBMC 中 TFV : 0.99 ng/mL (4.2.3.2-2)

¹⁰⁾ ラット血漿中 TFV 濃度 (4.2.2.2-11) 及びイヌ血漿及び PBMC 中 TAF 及び TFV 濃度 (4.2.2.2-1)。

¹¹⁾ マウス及びラットにおいて、TAF モノフマル酸塩と TAF ヘミフマル酸塩で PK に差異は認められなかったことから、TAF ヘミフマル酸塩の結果を示している。また、イヌでは TAF 遊離塩基と TAF モノフマル酸塩で PK に差異は認められなかったことから、TAF モノフマル酸塩の結果が示された。

表 11 TAF を単回経口投与したときの TAF 及び TFV の PK パラメータ

試験系	用量 (mg/kg)	例数	TAF				TFV			
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
マウス	10	雄 4/時点	—	—	—	—	175	0.3	9.8	735
		雌 4/時点	—	—	—	—	100	0.5	8.2	354
	30	雄 4/時点	8.8	0.08	—	—	615	0.3	9.5	2,639
		雌 4/時点	117	0.50	—	—	421	0.3	10.9	2,053
	100	雄 4/時点	648	0.25	—	194	1,988	0.5	8.0	10,026
		雌 4/時点	280	0.50	—	104	1,733	0.5	11.0	7,131
ラット ^{a)}	5	雄 3	—	—	—	—	39.3	0.6	—	88.5
	25	雄 3	—	—	—	—	364	0.8	7.9	1,810
	100	雄 3	—	—	—	—	1,670	0.7	7.9	9,759
イヌ	5	雄 5	1,011	0.3	0.2	481	319	1.7	11.7	1,431
	10	雄 2/時点	3,490	0.1	0.2	1,380	640	1.0	> 24	2,720
	20	雄 5	5,822	0.2	0.3	3,250	967	0.6	22.0	5,192
サル	0.5	雌雄各 3	2.8	0.4	0.6	1.2	7.7	1.0	4.6	39.9
	5	雌雄各 3	125	0.8	0.2	95.1	161	1.3	9.9	1,037
	50	雌雄各 3	4,143	0.5	0.4	3,811	1,326	1.0	17.3	9,934

平均値、—：未検討

a) TAF は全測定時点において定量下限未満

イヌ（雄 5 例）に TAF 20 mg/kg を経口投与したときの、PBMC 中 TFV の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、それぞれ 59.7 µg/mL 及び 805 µg·h/mL であった。また、イヌ（雄 2 例/時点）に TAF 10 mg/kg を経口投与したときの肝臓中 TFV-DP の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、それぞれ 56.4 µg/mL 及び 1,017 µg·h/mL であった。

イヌ（雄 5 例）に TAF の 6.2 mg/kg 静脈内投与又は 4.8～20 mg/kg 経口投与から算出された TAF の絶対的 BA は 41.2～76.3% であった。

サル（雌雄各 3 例）に TAF 50 mg/kg を経口投与したとき、投与 96 時間後の PBMC 中 TFV 濃度は 3.03 ng/10⁶cells、PBMC にホスファターゼを添加した場合は 8.68 ng/10⁶cells であった。

4.1.3 反復投与（CTD 4.2.2.2-10、トキシコキネティクス：CTD 4.2.3.2-5、4.2.3.2-6、4.2.3.2-9、4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-4）

TAF を反復経口投与したときの TAF 及び TFV の PK パラメータは表 12 のとおりであった。マウスに TAF 10～100 mg/kg を 13 週間経口投与したときの TFV の C_{max} 及び AUC について性差は 2 倍未満であった。マウス、ラット及びサルでは、反復投与により TFV の明確な蓄積性は認められなかったが、イヌでは反復投与により TFV の AUC は 3～5 倍程度増加した。

表 12 TAF を反復経口投与したときの TAF 及び TFV の PK パラメータ

試験系	用量 (mg/kg)	例数	試料採取時期	TAF		TFV	
				C _{max} ^{a)} (ng/mL)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)
マウス	10	雌雄 各 3/時点	1 日目	—	—	59.5	171
			13 週後	—	—	69.2	213
	30	雌雄 各 3/時点	1 日目	—	—	292	1,282
			13 週後	—	—	330	1,507
	100	雌雄 各 3/時点	1 日目	—	—	1,011	6,534
			13 週後	—	—	863	7,397
ラット	5	雌雄各 8	1 日目	—	—	309	604
			26 週後	—	—	267	670
	25	雌雄各 8	1 日目	—	—	1,284	3,364
			26 週後	—	—	1,523	3,758
	100	雌雄各 8	1 日目	—	—	4,944	12,415
			26 週後	—	—	4,911	15,534

試験系	用量 (mg/kg)	例数	試料採取時期	TAF		TFV	
				C _{max} ^{a)} (ng/mL)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)
イヌ	2	雌雄各 6	1 日目	40 (81)	17 (34)	39 (78)	201 (402)
		雌雄各 4	39 又は 40 週後	69 (137)	39 (78)	91 (181)	590 (1,181)
	6	雌雄各 6	1 日目	120 (721)	62 (369)	42 (254)	218 (1,306)
		雌雄各 4	39 又は 40 週後	237 (1,420)	172 (1,033)	90 (541)	742 (4,451)
	18/12 ^{c)}	雌雄各 8	1 日目	200 (3,595)	115 (2,070)	44 (799)	211 (3,801)
		雌雄各 6	39 又は 40 週後	218 (2,619)	163 (1,954)	110 (1,319)	1,144 (13,732)
サル	3	雌雄各 3	1 日目	—	—	90.3	472
		雌雄各 3	28 日目	18.8	—	50.4	352
	30	雌雄各 3	1 日目	—	—	904	6,670
		雌 3 雄 2	28 日目	1,370	1,030	963	5,870
妊娠 ラット	25	雌 3/時点	17 日目	—	—	870	2,803
	100	雌 3/時点	17 日目	149	242	4,130	17,392
	250	雌 3/時点	17 日目	597	1,382	7,350	55,728
妊娠 ウサギ	10	雌 3	20 日目	155	—	260	2,018
	30	雌 3	20 日目	937	1,135	676	5,005
	100	雌 3	20 日目	9,190	11,043	2,970	27,251

平均値、—：未検討

a) イヌでは 1 mg/kg に投与量補正され、単位は ng/mL/mg/kg。括弧内は未補正の濃度であり、単位は ng/mL。

b) ラット及びサルでは 1 日目は AUC_{0-inf}、反復投与後は AUC₀₋₄₀、マウス、イヌ、妊娠ラット及び妊娠ウサギでは AUC₀₋₄₀。

c) イヌに TAF 18 mg/kg を反復経口投与したとき、全身状態の悪化、体重及び食餌量の減少が認められたため、雄では 7 週目、雌では 8 週目に TAF 12 mg/kg の投与に変更された。

イヌに TAF を 2、6 及び 12 mg/kg 経口投与したときの 39 又は 40 週後の PBMC 中 TFV の AUC₀₋₂₄ は、それぞれ 0.26、1.26 及び 3.26 µg·h/10⁶cells であった。

サルに TAF 30 mg/kg を 28 日間経口投与したときの PBMC 中 TFV 濃度¹²⁾ は 27.2 µg/mL であった。

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合及び赤血球移行 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3、4.2.2.3-4、4.2.2.5-1)

イヌ及びヒト血漿に TAF 2 µmol/L を添加し、TAF のタンパク結合が検討され、血漿タンパク非結合型分率はそれぞれ 48.0 及び 46.8%であった¹³⁾。

マウス、ラット及びイヌにおける TAF の ¹⁴C 標識体投与後の血漿を用いた場合の放射能の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.73～27.7、0.54～0.94 及び 0.61～1.24 であった。

4.2.2 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

アルビノマウス及び有色マウス (雄 1 例/時点) に TAF の ¹⁴C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度が測定された。アルビノマウスではほとんどの組織において、投与 1 時間後までに最高値を示し、投与 168 時間後には複数の組織で放射能が検出された。消化管以外で高値を示した組織は、肝臓、胆嚢、膀胱、横隔膜、腎皮質、腎臓及び腎髄質であった (最高値は、それぞれ 447,000、335,000、174,000、167,000、92,300、86,100 及び 70,000 ng eq./g)。有色マウスでは、水晶体及び眼のぶどう膜でアルビノマウスと比較して高値を示したが、有色皮膚への分布はアルビノマウスの皮膚と同様であったことから、眼組織における高値はメラニン含有組織に結合した結果ではないと事前評価依頼者は説明している。

アルビノラット及び有色ラット (雄 1 例/時点) に TAF の ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度が測定された。アルビノラット及び有色ラットでは、ほとんどの組織において、投

¹²⁾ 投与 28 日目の投与開始前に採取された PBMC より TFV 濃度が測定された。

¹³⁾ 一部のげっ歯類では血漿中エステラーゼの発現量が多く、TAF が血漿中で極めて不安定であることから、げっ歯類では検討されていない。

与 0.25 時間後までに最高値を示し、投与 168 時間後には肝臓以外で定量下限未満となった。消化管以外で高値を示した組織は、腎皮質、腎臓、腎髄質及び肝臓（最高値は、アルビノラットでそれぞれ 12,400、9,520、8,240 及び 6,730 ng eq./g、有色ラットでそれぞれ 8,890、7,750、6,900 及び 10,300 ng eq./g）であった。眼組織では低濃度の放射能が認められたが、いずれの眼組織部位も投与 8 時間後までに定量下限未満となった。皮膚及び眼を含め、アルビノラットと有色ラットの分布に差異は認められなかった。

TAF の非標識体 15 mg/kg を 4 日間反復経口投与又は TAF 未投与のイヌ（雄 2 例/時点）に TAF の ^{14}C 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度が測定された。高値を示した組織は腎臓及び肝臓（最高値は、反復投与後でそれぞれ 162,000 及び 109,000 ng eq./g、単回投与後でそれぞれ 99,700 及び 97,600 ng eq./g）であった。投与 24 時間後には、複数の組織で放射能が検出された。

4.2.3 胎盤通過性

TAF の胎盤通過性は検討されていないものの、TAF の代謝物である TFV では胎盤通過が認められていることから、妊婦、産婦、授乳婦等への投与について、添付文書等において注意喚起する予定であると事前評価依頼者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 項における検討結果より、推定された TAF の代謝経路は、図 2 のとおりである。

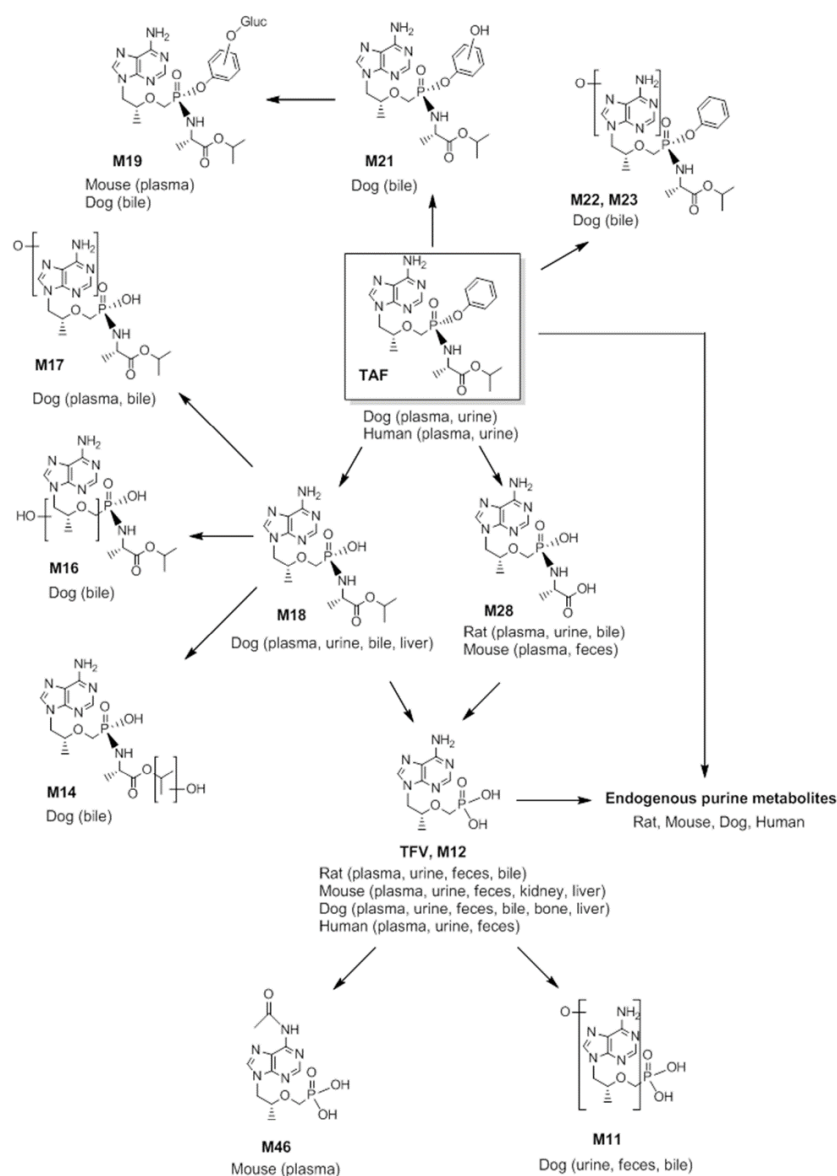


図2 TAFの推定代謝経路

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-3、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7、4.2.2.6-2)

血漿、腸 S9 分画及び肝 S9 分画における TAF の半減期は、ヒト組織ではそれぞれ 74.7、58.3 及び 20.6 分であり、イヌ組織ではそれぞれ 69.5、47.1 及び 31.1 分であった。

ヒト CYP¹⁴⁾ 及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸 (NADPH) CYP レダクターゼ発現系での TAF の代謝が検討された結果、CYP3A4 において代謝が確認されたが、代謝速度は 1.9/min であり、陽性対照であるテストステロンの 26.6%であった。その他の CYP では代謝は確認されなかった。

PBMC 及びリンパ組織の細胞内において、TAF はカテプシン A による代謝を介して TFV に変換される (Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 543-50、Mol Pharmacol 2008; 74: 92-100)。初代培養肝細胞においては、主にカルボキシエステラーゼ 1 による代謝を介して TFV-DP に変換される (4.5.1 項)。

ヒト初代培養肝細胞に TAF、TDF 又は TFV 5 µmol/L を添加し 24 時間培養したときの細胞内 TFV-DP 濃度は 1,470、302 又は 12.1 pmol/10⁶ cells であった。

¹⁴⁾ CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-4、5.3.3.1-1)

マウス (雄 30 例) に TAF の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を経口投与したとき、血漿中では総放射能の 54.8% が TFV であり、その他 M5、M19、M27A (アラントイン)、M27B (尿酸)、M28、M45 及び M46 が認められた。尿中では総放射能の 18.1% が TFV であり、その他 M5、M27A、M32 及び M35 が認められ、糞中では総放射能の 30.7% が TFV であり、その他、M27A 及び M28 が認められた。腎臓及び肝臓では主に TFV が認められ、鼻甲介では主に M7 (キサンチン) が認められた。

ラット (雄 15 例) に TAF の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を経口投与したとき、血漿中では総放射能の 66.7% が TFV であり、その他、M27A 及び M28 が認められた。尿中では総放射能の 17.1% が TFV であり、その他、M27A、M32 及び M44 が認められ、糞中では総放射能の 63.3% が TFV であった。また胆管カニューレ挿入ラット (雄 3 例) に TAF の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を経口投与したとき、尿中では総放射能の 17.1% が TFV であり、その他、M27A、M28、M32 及び M44 が認められた。糞中では総放射能の 61.7% が TFV であり、胆汁中には TFV、M27B 及び M28 が認められた。

イヌ (雄 3 例) に TAF の ^{14}C 標識体 15 mg/kg を経口投与したとき、血漿中では総放射能の 68.3% が TFV であり、その他、未変化体、M2、M3、M5、M9、M10、M17、M18 及び M20 が検出された。尿中では総放射能の 24.2% が TFV であり、その他、未変化体、M2、M4、M5、M11、M15 及び M18 が認められ、糞中では総放射能の 20.8% が TFV であり、その他、M2 及び M11 が認められた。骨及び肝臓では主に TFV が認められた。また、胆管カニューレ挿入イヌ (雄 3 例) に TAF の ^{14}C 標識体 15 mg/kg を経口投与したとき、尿中では総放射能の 16.8% が TFV であり、その他、未変化体、M1、M2、M4、M5、M11 及び M23 が認められ、糞中では総放射能の 26.4% が TFV であり、その他、M11 が認められた。胆汁中では TFV、未変化体、M2、M4、M5、M6、M11、M14、M16、M17、M18、M19、M21、M22 及び M23 が認められた。

ヒト血漿中では総放射能の 73.9% が M27B であり、その他、未変化体、TFV 及び M33 が認められた。尿中では総放射能の 22.2% が TFV であり、その他、未変化体、M7、M8 及び M27B が認められ、糞中では総放射能の 31.4% が TFV であった (6.2.1.1 参照)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3、4.2.2.5-1)

マウス (雄 4 例) に TAF の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を経口投与したとき、投与 48 時間後までに総放射能の約 61% が排泄され、投与 168 時間までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 27.7 及び 41.3% であった。

胆管カニューレ挿入及び未処置ラット (雄 5 及び 3 例) に TAF の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を経口投与したとき、投与 24 時間後までに総放射能のほとんどが排泄され、胆管カニューレ挿入ラットでの投与 168 時間までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 23.2、72.6 及び 2.11%、未処置ラットでの投与 168 時間までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 22.2 及び 71.9% であった。

胆管カニューレ挿入及び未処置イヌ (雄各 3 例) に TAF の ^{14}C 標識体 15 mg/kg を経口投与したとき、投与 48 時間後までに総放射能のほとんどが排泄され、胆管カニューレ挿入イヌでの投与 168 時間までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 26.5、42.7 及び 14.0%、未処置イヌでの投与 168 時間までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 35.9 及び 37.4% であった。

4.4.2 乳汁中排泄

TAF の乳汁中排泄は検討されていないものの、TAF の代謝物である TFV では乳汁中排泄が認められていることから、妊婦、産婦、授乳婦等への投与について、添付文書等において注意喚起する予定であると事前評価依頼者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-3、4.2.2.6-4、4.2.2.6-9、4.2.2.6-10、4.2.2.6-11、4.2.2.6-14)

ヒト肝ミクロソームに TAF を添加し、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する阻害作用が検討された。ミダゾラム及びテストステロンを基質としたときの、CYP3A に対する TAF の IC₅₀ は、それぞれ 7.6 及び 7.4 µmol/L であった。CYP3A 以外の CYP 分子種に対する TAF の IC₅₀ は 25 µmol/L 超であった。

ヒト肝ミクロソームに TAF を添加し、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する時間依存的又は補助因子依存的阻害作用が検討された。最大の活性変化は CYP2C8 に対する 17.4%の阻害であり、TAF は時間依存的又は補助因子依存的阻害作用は示さないと考えられた。

ヒト UGT1A1 発現昆虫細胞ミクロソームに TAF を添加し、UGT1A1 の阻害作用が検討された結果、IC₅₀ は 50 µmol/L 超であった。

ヒト腸管 S9 分画に TAF と ATV、DRV、RTV 又は COBI を添加し、TAF の代謝安定性が検討された結果、いずれの薬剤も 100 µmol/L まで TAF の代謝安定性に影響を及ぼさなかった。

ヒト初代培養肝細胞に TAF と代謝阻害薬 [カテプシン A 阻害薬 (テラプレビル又は Boceprevir)、カルボキシルエステラーゼ 1 阻害薬 (BNPP)、CYP3A4 及び P-gp 阻害薬 (COBI)、又はテラプレビル及び BNPP] を添加し、TAF から TFV-DP の代謝にかかわる酵素が検討された。BNPP 50 µmol/L を添加したときの細胞内 TFV-DP 濃度は対照群の 33.6%であり、TAF の代謝に対する阻害が認められた。テラプレビル、Boceprevir 及び COBI では、TAF の代謝はほとんど阻害されなかった。テラプレビル及び BNPP を同時に添加したとき、BNPP 単独添加時より、強い阻害が認められた。

ヒト凍結肝細胞に TAF 1 及び 10 µmol/L を 1 日 1 回、3 日間添加したときの CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A)、P-gp 及び UGT1A1 に対する誘導作用が検討された。臨床用量 (TAF として 10 mg/日) 投与時のヒトにおける血漿中曝露量¹⁵⁾ を超える TAF 1 µmol/L においても誘導作用は示されなかった。

ヒト AhR 発現細胞及びヒト PXR 発現細胞を用いて、TAF の AhR 及び PXR の活性化による各種代謝酵素誘導作用が検討された。AhR に対しては TAF 50 µmol/L まで活性化作用を示さず、PXR に対しては TAF 15 及び 50 µmol/L で陽性対照であるリファンピシンの 5%以下及び約 23%の活性化作用であったことから、臨床用量投与時のヒトにおける最高血漿中濃度 (0.34 µmol/L)¹⁵⁾ では AhR 及び PXR の活性化作用は示さないと事前評価依頼者は説明している。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性及び阻害作用 (CTD 4.2.1.2-3、4.2.2.6-5、4.2.2.6-7、4.2.2.6-8、4.2.2.6-12、4.2.2.6-13)

OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、有機カチオン/H⁺交換トランスポーター1 (MATE1) 及び胆汁酸トランスポーターに対する TAF の阻害作用が検討され、いずれのトラ

¹⁵⁾ 第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) における PPK 解析に基づく推定値。

ンスポーターに対しても阻害作用は示さなかった (IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ 超)。また、OCT1 発現チャイニーズハムスター卵巣細胞において、OCT1 を介した TAF の取り込みは認められず、OCT1 の基質ではないことが示された。

Caco-2 細胞単層膜を用いて、TAF の P_{app} が測定された結果、TAF 10 $\mu\text{mol/L}$ を単独又は P-gp 阻害作用を有する COBI 90 $\mu\text{mol/L}$ とともに添加したとき、頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の P_{app} の比は、それぞれ約 20 又は 1.6 であった。

P-gp (MDR1) 又は BCRP 発現 MDCK II 細胞における TAF の P_{app} が測定された結果、P-gp (MDR1) 又は BCRP 発現 MDCK II 細胞における頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向 P_{app} の比は、野生型細胞のそれぞれ 13.8 又は約 2 倍となり、シクロスポリン A 又は Ko134 存在下で、共に野生型細胞と同程度まで低下した。P-gp 阻害作用を有するシクロスポリン A 75 mg を前投与又は未投与のイヌ (雄各 3 例) を用いて、TAF 2 mg/kg を経口投与時の絶対的 BA が検討された。シクロスポリン A 前投与後の TAF の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び BA は未投与時の約 10 倍であった。TFV の血漿中濃度はシクロスポリン A の前投与により顕著な差異は認められず、PBMC 中の TFV-DP の C_{max} 及び AUC_{0-t} は未投与時の約 2 倍であった。以上の Caco-2 細胞単層膜及びイヌにおけるシクロスポリン A 併用下における検討結果より、TAF は P-gp 及び BCRP の基質であり、これらのトランスポーターの阻害により、TAF の吸収が増加する可能性が示唆された。

OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、これらのトランスポーターによる TAF の細胞内への取込みについて検討された。OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞への取込み速度は野生型細胞と比較して、約 30 又は 168%増加し、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有するリファンピシン存在下で、野生型細胞と比較して約 48 又は 76%減少したことから、TAF は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された。

OAT1 又は OAT3 発現 HEK293T 細胞を用いて、これらのトランスポーターによる TAF 及び TFV の細胞内への取込みについて検討された。OAT1 又は OAT3 発現 HEK293T 細胞への TAF の取込み量は野生型細胞と同程度であり、OAT 阻害薬であるプロベネシド存在下でも取込み量に変化は認められなかった。一方、OAT1 又は OAT3 発現 HEK293T 細胞への TFV の取込み量は野生型細胞と比較して約 83 又は 8.4 倍に増加し、プロベネシド存在下で減少した。以上より、TAF は OAT1 及び OAT3 の基質ではなく、TFV はこれらの基質であることが示唆された。

4.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された TAF に関する非臨床薬物動態試験成績について、TAF の胎盤通過性及び乳汁中排泄は検討されていないが、動物では TFV の胎盤通過性及び乳汁移行が知られていることから、妊婦、産婦、授乳婦等への投与について、添付文書等において適切に注意喚起する必要があると考える。

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

TAF の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (毒性の機序に関する試験、不純物に関する試験等) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒は 0.1% (w/v) Tween 20 及び 0.1% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース K100LV 含有水を用い、投与量は遊離体としての値で記載する。

TAF と本剤の各有効成分 (FTC、EVG 及び COBI) の併用投与による毒性試験は実施されていないが、主な毒性学的標的器官に重複は認められていないことから、本剤投与時に各成分の単独投与で認められている毒性学的懸念が増大する可能性は低いと事前評価依頼者は説明している。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-1、4.2.3.1-3)

ラット (各群雌雄各 5 例) に TAF 0 (溶媒¹⁶⁾)、80、240 及び 800 mg/kg 及びイヌ (各群雌雄各 1 例) に TAF 0 (溶媒¹⁶⁾) 24、72 及び 216 mg/kg が単回経口投与された。死亡は認められず、概略の致死量はラットで 800 mg/kg 超、イヌで 216 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

主な試験としてマウス (13 週間)、ラット (4 週間及び 26 週間)、イヌ (4 週間及び 39 週間) 及びサル (4 週間) の経口投与試験が実施された。TAF の主な毒性学的標的器官はマウスでは鼻腔粘膜、ラットでは腎臓及び骨、イヌでは腎臓、骨、心血管系等であった。イヌで認められた心血管系に対する影響については、TAF の安全性薬理試験では 80 mg/kg/日群まで心電図検査での異常は認められていないこと (3.3 参照)、イヌ 39 週間経口投与毒性試験では長期投与に伴う甲状腺ホルモン [トリヨードサイロニン (T3)] の低下が認められ、甲状腺機能低下症における心拍数の減少、PR 間隔の延長及び QT 間隔の延長が知られていることから (Vet Clin North Anim Practi 1994; 24: 495-507、Vascul pharmacol 2010; 52: 102-12)、イヌで認められた心血管系への影響は T3 低下に起因する可能性が高く、TAF が心血管系に対して直接作用を示す可能性は低いと事前評価依頼者は説明している。なお、本剤のヒトにおける心血管系への影響を評価する試験 (6.2.5 参照) では心電図異常は認められていない。無毒性量 (マウス: 8 mg/kg/日未満、ラット: 20 mg/kg/日、イヌ: 1.6 mg/kg/日、サル: 24 mg/kg/日以上) 投与時における TAF 又は TFV の血漿中曝露量¹⁷⁾ [定常状態における AUC_{last} ¹⁸⁾: TAF について、イヌでは $0.08 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (CTD 4.2.3.2-6) 及びサルでは $1.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (CTD 4.2.3.2-2)。TFV について、マウスでは $0.213 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (CTD 4.2.3.2-9)、ラットでは $3.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (CTD 4.2.3.2-5)、イヌでは $1.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (CTD 4.2.3.2-6) 及びサルでは $5.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (CTD 4.2.3.2-2)] を、臨床用量 (TAF として 10 mg/日) 投与時のヒトにおける TAF 及び TFV の血漿中曝露量¹⁹⁾ [定常状態における AUC_{tau} : それぞれ 0.206 及び $0.293 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (6.2.2.2.2 参照)] と比較したところ、TAF については、イヌでは等倍未満、サルでは 5 倍以上、マウス及びラットでは算出できなかった²⁰⁾。また、TFV については、マウス、ラット、イヌ及びサルではそれぞれ、等倍未満、約 13 倍、約 4 倍及び 20 倍以上であった。

5.2.1 マウス 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9)

マウス (各群雌雄各 15 例) に TAF 0 (溶媒)、8、24 及び 80 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。8 mg/kg/日以上の群で鼻甲介の呼吸粘膜及び嗅覚粘膜における好中球浸潤並びに嗅上皮の変性、

¹⁶⁾ 25 mmol/L クエン酸含有水

¹⁷⁾ TAF について、マウス及びラットでは血漿中において TAF から TFV に速やかに変換されるため、十分な血漿中濃度が得られず算出不能であった。

¹⁸⁾ ラットについては AUC_{tau} として算出された。

¹⁹⁾ 本剤の第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) の併合データを用いて TAF 及び TFV の AUC が算出された。

²⁰⁾ マウス及びラットにおける無毒性量のヒト等価用量 (体表面積換算) は、臨床用量と比較してマウスで 3.8 倍未満、ラットで 19.1 倍であった。

24 mg/kg/日以上で鼻腔における滲出液、80 mg/kg/日群では直腸上皮におけるアポトーシスが認められた。以上より、無毒性量は 8 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.2 ラット 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4)

ラット（各群雌雄各 10 例）に TAF 0（溶媒²¹⁾）、1.2、5、20、80 及び 320 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。20 mg/kg/日以上で体重増加抑制、80 mg/kg/日以上で骨パラメータへの影響（1.25 ジヒドロキシビタミン D の減少等）、320 mg/kg/日群で摂餌量の減少、鼻口腔周囲被毛の赤色汚染、白血球系パラメータへの影響（白血球数及びリンパ球数の減少）、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少等）、血液生化学的検査値の異常（血清中尿素窒素、血清中コレステロールの増加等）、肝臓重量の増加、胸腺への影響（重量減少、萎縮等）、前肢における海綿骨の萎縮、及び腎臓への影響（尿細管の塩基性化及び巨大核）、骨密度の減少等が認められた。以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 ラット 26 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)

ラット（各群雌雄各 15 例）に TAF 0（溶媒²²⁾）、4、20 及び 80 mg/kg/日が 26 週間経口投与された。80 mg/kg/日群では腎臓における尿細管の巨大核、脛骨における海綿骨の萎縮及び骨パラメータへの影響（1.25-ジヒドロキシビタミン D の減少、C-テロペプチドの増加、骨密度の減少、骨ミネラル含量の減少等）が認められた。以上より、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 イヌ 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1)

イヌ（各群雌雄各 4 例）に TAF 0（溶媒²¹⁾）、0.08、0.24、0.8、2.48 及び 8 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。2.48 mg/kg/日以上で消化管への影響（大腸における暗赤色化等）、腎臓への影響（尿細管の塩基性化及び巨大核）、8 mg/kg/日群では血清中 AST の増加が認められた。以上より、無毒性量は 0.8 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 イヌ 39 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6)

イヌ（各群雌雄各 2～4 例）に TAF 0（溶媒²²⁾）、1.6、4.8 及び 14.4/9.6²³⁾ mg/kg/日が 13 週間又は 39 週間経口投与された [14.4/9.6 mg/kg/日群（以下、「高用量群」）については 39 週間投与後、3 カ月間休薬による回復性評価を含む]。高用量群では切迫屠殺例（雄 1 例）が認められ、この個体では体重減少、摂餌量の減少、血液学的検査値の異常（単球数及び血小板数の減少）、血液生化学的検査値の異常（血清中 AST、血清中トリグリセリド等の増加）、炎症及び形質細胞浸潤を伴う下顎腺リンパ節の大型化、後部ぶどう膜における単核球の浸潤、腎臓における尿細管変性、腸間膜リンパ節等の萎縮、胃底腺粘膜の萎縮、盲腸及び結腸における変性・再生像等が認められた。生存例について、1.6 mg/kg/日以上で肺への影響（マクロファージの浸潤、間質における炎症等）、4.8 mg/kg/日以上で心血管系への影響（PR 間隔及び QT 間隔の延長（高用量群のみ）並びに心拍数の減少（高用量群のみ））、腎臓への影響（尿細管の変性、再生像、巨大核等）及び肝臓における褐色色素の沈着、高用量群では体重減少又は体重増加抑制、摂餌量の減少、血液生化学的検査値の異常（血清中クレアチニンの増加、血清中アル

²¹⁾ 50 mmol/L クエン酸含有水

²²⁾ 0.5%ポリソルベート 20、NF 及び 0.5%カルボキシメチルセルロースを含有する 0.9%ベンジルアルコール

²³⁾ 14.4 mg/kg/日群では体重減少及び一般状態への重篤な影響が認められたことから、雄では投与 45 日目に、雌では投与 51 日目に投与量が 9.6 mg/kg/日に変更された。

ブミンの減少、血清中 T3 の減少等）、骨パラメータへの影響（1.25-ジヒドロキシビタミン D の減少、骨密度の減少等）、肺重量及び脾臓重量の増加、後部ぶどう膜における単核球浸潤、副腎における褐色色素の沈着、脾臓におけるマクロファージの浸潤が認められた。これらの所見については休薬による回復性が認められた。1.6 mg/kg/日群及び 4.8 mg/kg/日に認められた肺への影響については、ごく軽度で発現頻度及び程度に用量依存性が認められないこと等から毒性学的意義の低い変化であると事前評価依頼者は説明している。以上より、無毒性量は 1.6 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 サル 4 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）

アカゲザル（各群雌雄各 3 例）に TAF 0（溶媒²¹⁾）、2.4 及び 24 mg/kg/日又は TFV 15 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。異常は認められず、TAF の無毒性量は 24 mg/kg/日以上と判断された。

5.3 遺伝毒性試験（CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1）

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、及び骨髓細胞を用いる小核試験が実施された。いずれも陰性であり TAF は遺伝毒性を有しないと判断された。

5.4 がん原性試験

TAF のがん原性試験は実施されていないが、以下の理由から TAF のがん原性の懸念は低く、また、がん原性試験を実施する意義も低いと事前評価依頼者は説明している。

- ・ げっ歯類において、TAF は速やかに TFV に代謝されるため血漿中曝露が限定的であること
- ・ TDF のがん原性試験により TFV のがん原性が評価されており〔ビリアード錠 300 mg 審査報告書（平成 16 年 2 月 6 日）〕、TDF のマウス及びラットがん原性試験の無発がん量（300 mg/kg/日）投与時における、TFV の血漿中曝露量²⁴⁾（定常状態における AUC₀₋₂₄）の推定値は、本剤の臨床用量（TAF として 10 mg）投与時の TFV の血漿中曝露量¹⁹⁾ の 50 倍以上であること
- ・ TAF から TFV への代謝過程で発生する代謝物のヒトにおける曝露は極めて少なく（6.2.1.1 参照）、構造活性相関に基づく評価から遺伝毒性の懸念は低いと考えられること

5.5 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。ラットの生殖機能及び初期胚発生への影響並びにウサギの胚・胎児発生への影響は認められなかった。ラットでは胚・胎児発生への影響として体重の低値及び骨格変異が認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：80 mg/kg/日、ウサギ：80 mg/kg/日以上）を投与した場合の TAF 及び TFV の血漿中曝露量は臨床用量（TAF として 10 mg）投与時の血漿中曝露量と比較して、ラットでは等倍（TAF）及び約 59 倍（TFV）、ウサギでは約 53 倍（TAF）及び約 93 倍（TFV）であった。

TAF の出生前及び出生後の発達並びに母体機能への影響に関する試験は実施されていないが、以下の理由から試験の実施意義並びに出生前及び出生後の発達等への影響に関する懸念は低いと事前評価依頼者は説明している。

²⁴⁾ TDF のマウス及びラットがん原性試験における 600 mg/kg 群の血漿中濃度を基に、血漿中濃度は投与量に比例すると想定し、TDF 300 mg/kg/日群の血漿中曝露量（AUC_{ss 0-24}）は、マウス雄及び雌でそれぞれ 22 及び 25 µg・h/mL、ラット雄及び雌でそれぞれ 16.69 及び 15.72 µg・h/mL と推定された。

- ・ げっ歯類において TAF は速やかに TFV に代謝されるため血漿中曝露は限定的であること
- ・ TAF から TFV への代謝過程で発生する代謝物のヒトにおける曝露は極めて少ないこと
- ・ TFV の出生前及び出生後の発達並びに母体機能への影響については TDF の試験により評価可能であり、TDF の母動物及び出生児の一般毒性に対する無毒性量 (50 mg/kg/日) 又は出生児の機能発達に対する無毒性量 (150 mg/kg/日) 投与時において、TFV の血漿中曝露量 [$AUC_{0-\infty}$: 5.88 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (50 mg/kg/日群の母動物における哺育 20 日目の血漿中曝露量: CTD 4.2.3.2-9) 及び 11.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (150 mg/kg/日群の母動物における哺育 20 日目の血漿中曝露量: CTD 4.2.3.2-9)] は臨床用量 (TAF として 10 mg) 投与時の TFV の血漿中曝露量¹⁹⁾ [AUC_{tau} : 0.293 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (6.2.2.2.2 参照)] の 20 倍以上であること

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

ラット (各群雌雄各 22 例) に TAF 0 (溶媒)、20、80 及び 160 mg/kg/日が雄には交配 4 週前から交配期間を経て剖検前日までの約 10 週間、雌には交配 14 日前から交配期間を経て妊娠 7 日目まで約 5 週間経口投与された。雌雄親動物では 160 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。生殖機能及び初期胚発生への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性に対して 80 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に対して 160 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠ラット (各群 22~25 例) に TAF 0 (溶媒)、20、80 及び 200 mg/kg/日が妊娠 6~17 日目まで経口投与された。母動物では 200 mg/kg/日群で同腹児の全胚吸収、流産、体重増加抑制及び摂餌量の減少、胚・胎児では 200 mg/kg/日群で体重低値、骨格変異 (胸骨の不完全骨化等) が認められた。以上より、無毒性量は母動物及び胚・胎児に対して 80 mg/kg/日と判断された。

5.5.2.2 ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-4)

妊娠ウサギ (各群 17~20 例) に TAF 0 (溶媒)、8、24 及び 80 mg/kg/日が妊娠 7~20 日目まで経口投与された。母動物では 80 mg/kg/日群では糞量の減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児には異常は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物に対して 24 mg/kg/日、胚・胎児に対して 80 mg/kg/日と判断された。

5.6 局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-1、4.2.3.6-2)

眼刺激性の評価の一環としてウシ角膜混濁度及び透過性試験が実施され、角膜混濁及び透過性への TAF (20%)²⁵⁾ の影響は認められず非腐食性/非強度刺激性と判断された。また、ウサギ皮膚刺激性試験が実施され、TAF (0.5 g/site)²⁶⁾ は皮膚刺激性を有しないと判断された。

5.7 その他の試験

その他の試験として、マウス局所リンパ節試験、ラット及びイヌにおける毒性発現に関する機序検討試験、及びラットにおける不純物の毒性評価に関する試験が実施された。なお、代謝物に関する毒性試

²⁵⁾ 0.9%食塩水に 20% (w/w) の TAF を含む。

²⁶⁾ 0.5~0.6 mL の蒸留水で湿らせた状態で塗布された。

験は実施されていないが、TAF から TFV への代謝過程で生成すると考えられる代謝物 (M18、M28) はヒトの血漿中、尿中及び糞中で検出されていないこと (6.2.1.1 参照)、TFV 由来の代謝物については TDF 投与時と同様と考えられること等から、本剤投与時に TAF の代謝物が安全性上の懸念となる可能性は低いと事前評価依頼者は説明している。

5.7.1 マウス局所リンパ節試験 (CTD 4.2.3.7.1-1)

マウス (各群雌 5 例) の耳介に 0 (溶媒²⁷⁾)、10、25 及び 50% TAF 又は陽性対照 (ヘキシルサイナミックアルデヒド) が塗布され、TAF 投与群で耳介リンパ節におけるリンパ球の増殖は認められず、TAF は皮膚感作性を有する可能性が低いと判断された。

5.7.2 毒性発現の機序に関する試験

5.7.2.1 骨代謝に関する試験 (CTD 4.2.3.7.3-1)

イヌ (各群雄 3 例) に TAF 0 (溶媒²¹⁾)、30 及び 60 mg/kg/日が 5 日間経口投与された。30 mg/kg/日以上の群では体重及び摂餌量減少、白血球系パラメータの変化 (総白血球数、好中球数、リンパ球数等の減少)、血液生化学的検査値の異常 (血清中 ALP、AST 等の増加)、尿中リンの増加、骨代謝マーカーへの影響 (血清中 25-ヒドロキシビタミン D の減少、カルシトリオール²⁸⁾の減少等)、消化管への影響 (粘膜上皮の壊死等)、骨髄の細胞減少及びリンパ系組織への影響 (胸腺の萎縮等) が認められた。

5.7.2.2 腎臓への影響に関する試験 (CTD 4.2.3.7.3-3)

ラット (各群雄 10 例) に TAF 0 (溶媒²¹⁾)、80 及び 800 mg/kg が単回投与された。800 mg/kg/日群では尿中カルシウムの増加が認められた。これは血清中カルシウム濃度の増加に関連する変化であると事前評価相談者は説明している。

5.7.3 不純物に関する試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について (平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)」で示される安全性確認の必要な閾値を超えて規格が設定されている不純物について、一般毒性に関する試験が実施された。なお、これらの不純物²⁸⁾は想定される 1 日最大摂取量が 1 mg/日未満であることから、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて (平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審発 1110 第 3 号)」で推奨されている構造活性相関に基づく評価が行われ、その結果、遺伝毒性の懸念はないと事前評価依頼者は説明している。

5.7.3.1 ラット 2 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-1)

ラット (各群雄 10 例) に溶媒又は不純物含量の異なる 2 つのロット²⁹⁾を用いて TAF 4 及び 40 mg/kg/日が 14 日間経口投与された。いずれの群にも異常は認められず、不純物含量の違いに起因する新たな毒性所見は認められなかった。

²⁷⁾ アセトン及びオリーブオイル (4:1v/v)。

²⁸⁾ *不純物A、*不純物B、*不純物C 及び GS-7339

²⁹⁾ *不純物A、*不純物B 及び GS-7339 をそれぞれ 0.15、0.05 及び 0.94%含有するロット、又は *不純物A、*不純物B、*不純物C 及び GS-7339 をそれぞれ 0.22、0.41、0.12 及び 13.1%含有するロットが使用された。

5.7.3.2 ラット 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-2)

ラット（各群雌雄各 10 例）に溶媒又は不純物含量の異なる 3 つのロット³⁰⁾を用いて TAF 25 及び 50 mg/kg/日を 4 週間経口投与する試験が実施され、不純物の違いに起因する新たな毒性の発現又は毒性所見の程度の変化は認められなかった。

5.R 機構における事前評価の概略

機構は、反復投与毒性試験において TAF 投与時に TDF 投与時と同様に認められた腎毒性及び骨パラメータへの影響³¹⁾については、TFV の血漿中曝露に伴う変化である可能性が高く、ヒトにおいて本剤投与時の TFV の血漿中曝露量¹⁹⁾は、本邦で既承認の TDF 製剤（TDF 300mg 含有）投与時における TFV の血漿中曝露量³²⁾と比較して低いことから、毒性学の観点からさらなる検討は不要と考える。ただし、本剤投与時のヒトにおける腎毒性及び骨パラメータへの影響については、7.R.2.1 項で記載する。また、本剤又は TAF と本剤の各有効成分（FTC、EVG 及び COBI）の併用投与による毒性試験が実施されていないことについて、主な毒性学的標的器官に重複は認められていないことから、本剤投与時に各成分の単独投与時に比べて、毒性学的懸念が増大する可能性は低いとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。一方、TDF 投与時と比較して、TAF 投与によって新たに認められた所見（鼻腔粘膜における変性・炎症、及び眼を含む諸臓器への単核球系細胞浸潤）及び本剤を小児に投与した場合の安全性については、以下の検討を行った。

5.R.1 鼻甲介粘膜における変性・炎症について

機構は、マウスで認められた鼻腔粘膜への影響の発現機序及びヒトにおける安全性上の懸念について、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。

マウス 13 週間経口投与毒性試験では、低用量群（8 mg/kg/日群）から鼻甲介の呼吸粘膜及び嗅覚粘膜における好中球浸潤、嗅上皮の変性等が認められた。また、*in vivo* マウス分布試験では、鼻甲介のみ複数の代謝物（M1、M2、M29、M30 及び M34）が認められている（CTD 4.2.2.4-2）。鼻腔粘膜には薬物代謝酵素が存在し、マウスでは一部の分子種が鼻腔のみに発現又は肝臓、腎臓及び肺よりも高発現するとの報告がある（J Pharmacol Exp Ther 1998; 285: 1287-95）。また、ヒトの鼻腔粘膜における CYP 発現量は、げっ歯類と比べて極めて低く（Chem Biol Interact 2004; 147: 247-58）、げっ歯類の鼻腔において、活性代謝物を介して傷害性変化を引き起こすと考えられている化合物（アセトアミノフェン、イミダゾール等）がヒトの鼻腔に傷害性変化を引き起こすとの報告はなく、ヒトへの外挿性が低い変化であることが報告されている（Toxicol Pathol 2006; 34: 827-52）。マウス鼻甲介における TAF の代謝に関与する CYP 分子種、及び他の動物種における鼻甲介の代謝物については不明であるが、マウス鼻甲介において、TAF の代謝物の一定の曝露が認められていたことも踏まえると（4.3.3 参照）、鼻腔粘膜で認められた所見は鼻甲介における TAF の代謝物に起因する可能性が高いと考える。本剤の臨床試験において、鼻腔粘膜に対する毒性と関連する可能性のある有害事象（鼻閉、鼻炎等）の発現割合は対照群と同程度であり、マウスで認められた鼻腔粘膜への影響はヒトにおいて安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

³⁰⁾ *不純物A、*不純物C 及び GS-7339 をそれぞれ 0.13、0.16 及び 0.35%含有するロット、*不純物A 及び *不純物C をそれぞれ 0.13 及び 0.15%含有するロット、並びに *不純物A 及び *不純物C をそれぞれ 0.13 及び 0.15%、その他数種類の不純物を含有するロットが使用された。

³¹⁾ ビリアード錠 300 mg 添付文書 第 9 版

³²⁾ AUC₀₋₂₄: 4.4 µg・h/mL (スタリビルド配合錠添付文書 第 6 版)

機構は、マウスで認められた鼻腔粘膜への影響に関する発現機序について、鼻甲介における TAF の代謝に関与する CYP 分子種の検討が行われていないこと等から、事前評価依頼者の説明は根拠が十分ではないと考える。しかしながら、臨床試験における本剤投与時に鼻腔粘膜に対する毒性と関連する可能性のある有害事象の発現割合は対照群と同程度であったこと、及びこれらの所見はヒトで一定のモニタリングが可能であることを踏まえると、臨床使用時に安全性上の懸念とな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と判断した。

5.R.2 眼における単核球細胞浸潤について

機構は、イヌで認められた眼における単核球細胞浸潤の発現機序及びヒトにおける安全性上の懸念について、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。

イヌ 39 週間経口投与毒性試験では高用量群において、後部ぶどう膜における単核球浸潤が投与 3 カ月において、雄で 2/2 例及び雌で 1/2 例、投与 9 カ月において、雄で 3/4 例及び雌で 1/4 例に認められた。この所見について、以下の理由から TAF の眼に対する直接作用を示すものでなく、全身状態の悪化に伴う二次的な変化の可能性があると考える。

- ・ いずれの所見もごく軽微～軽度であり、投与期間の延長に伴う所見の増悪、投与期間中における眼科学的検査での異常及び回復性評価群における同様の所見は認められなかったこと
- ・ 高用量群では投与 3 週目以降に体重減少を伴う全身状態の悪化が認められており、肺及び脾臓においてもマクロファージ浸潤等の炎症性変化が認められていること
- ・ TAF はメラニン親和性が低く、イヌにおける眼組織への分布はほとんど認められていないこと (CTD 4.2.2.3-3 及び 4.2.2.3-5)
- ・ 全身状態の悪化に伴い二次的に眼組織の炎症性変化が生じることが報告されていること (City Med J 1962; 11: 105-17、臨床眼科 1960; 14: 1123-30)

しかしながら、ぶどう膜を構成する脈絡膜の毛細血管の内皮細胞は透過性が高いこと（眼科プラクティス 6 眼科臨床に必要な解剖生理, 文光堂 2005: 220-37）、及び正常な状態でも脈絡膜には白血球が多く存在すること（Toxicol Pathol 2006; 34: 148-51）から、何らかの要因により生じた脈絡膜の毛細血管の透過性亢進による所見である可能性もある。当該所見が認められた用量を投与した際の TAF 及び TFV の血漿中曝露量（投与 39 週時の高用量群の AUC_{0-24} ：それぞれ 1.95 及び 13.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床用量投与時の血漿中曝露量¹⁹⁾ [定常状態における AUC_{tau} ：それぞれ 0.206 及び 0.293 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (6.2.2.2.2 参照)] の約 9 倍及び 47 倍であり、また、マウス、ラット及びサル³³⁾の反復投与毒性試験で眼における病理組織学的所見で異常は認められていない。さらに、第Ⅱ相試験³³⁾では視機能に関する有害事象として、本剤群に 8 例 (7.1%) の眼障害が認められているが、本剤投与との因果関係が否定されなかった被験者は差明が認められた 1 例のみであり、全ての眼障害は投与継続中に回復している。以上より、イヌ 39 週間経口投与毒性試験で認められた後部ぶどう膜における炎症性変化が本剤投与時のヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

³³⁾ 未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (GS-US-292-0102 試験)

機構は、発現機序の詳細は明らかではないものの、組織傷害性を示唆する所見ではないこと、当該所見に対する一定の安全域が得られていること等から、ヒトにおける安全性上の懸念が低いとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能と判断した。

5.R.3 小児に対する安全性について

機構は、各成分の毒性学的標的器官を踏まえ、本剤を 12 歳以上の小児に投与した場合の安全性上の懸念について、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。

本剤の有効成分のうち、FTC にはヒトへの影響が懸念される毒性学的標的器官は認められていない。その他の成分については、成熟動物の反復投与毒性試験において、EVG では盲腸及び小腸上部、COBI では免疫系、肝臓及び甲状腺、並びに TAF では主に腎臓、骨及び鼻腔への影響が認められている。

幼若動物に対する影響について、EVG 及び COBI については幼若ラットの反復投与毒性試験が実施されており、最高用量（EVG：2,000 mg/kg/日、COBI：75 mg/kg/日）まで特異的な変化は認められていない。また、成熟動物において認められた EVG 投与時の消化管への影響並びに COBI 投与時の肝臓及び甲状腺への影響については、ヒトへの外挿性が低い変化と考える〔スタリビルド配合錠審査報告書（平成 25 年 2 月 19 日）〕。なお、COBI では免疫系への影響（IgG の減少）が認められているが、ヒトにおける免疫機能は主に胎児期に発達し、IgG 等の抗体価も生後 5 年程度で成人レベルに達するとの報告（Environ Health Perspect 2000; 108: 463-73）より、12 歳以上の小児に本剤を投与した場合でも、免疫機能の発達に関して、成人に比べて新たな懸念が生じる可能性は低いと考える。

TAF については幼若動物を用いた試験は未実施であるが、成熟動物の反復投与毒性試験で認められた骨及び腎臓に対する影響は TFV に起因すると考えられる。サル新生児又は幼若サルを用いた TFV の皮下投与毒性試験成績が報告されているが、生後 1～23 日齢の新生児サルに 10 mg/kg/日を 5 年以上投与した場合でも骨及び腎臓への毒性は認められず、同用量を幼若サルに投与した場合の TFV の血漿中曝露量（30 カ月齢の幼若サルに 30 カ月間皮下投与した際の AUC：18 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1469-87）は、小児患者に TAF 10mg/日を投与した際の TFV の血漿中曝露量（AUC:283 ng·h/mL）の約 64 倍であった。また、骨の発達について、大腿骨の遠位骨端を指標とした場合、ヒトでは 14～19 歳頃まで、ラットでは 15～17 週齢まで、イヌでは 8～11 カ月齢まで発達が継続するが（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003; 68: 86-110）、TAF のラット 26 週間経口投与毒性試験における投与開始時週齢（6 週齢）及びイヌ 39 週間経口投与毒性試験における投与開始時週齢（5～6 カ月齢）を踏まえると、TAF の長期投与毒性試験において骨の発達への影響も含めて評価されていると考える。さらに、ヒトにおいて腎臓の解剖学的及び機能的な発達は出生後 180 日頃までに完了すること（Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products, 2006）、嗅覚は出生後数日（Abman, Fetal and Neonatal Physiology. ed by Drs. Polin, 2010: 1899-1907）及び眼については遅くとも生後 4 カ月～10 歳頃までに発達が完了すること（眼科プラクティス 6 眼科臨床に必要な解剖生理, 文光堂 2005: 306-13、Vision Res 1986; 26: 847-55）を踏まえると、TAF 投与に起因する毒性に関して、12 歳以上の小児において成人に比べて新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、毒性学の観点から事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。なお、小児に本剤を投与した場合の安全性については、7.R.2.2 項で検討する。

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

生物薬剤学試験として、相対的 BA 試験 2 試験、食事の影響試験 2 試験（日本人健康成人を対象とした試験 1 試験を含む）の成績が提出された。

TAF 単剤の臨床開発においては、以下の製剤 1 及び 2³⁴⁾、EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤の臨床開発においては、以下の製剤 3、4、5 及び 6³⁵⁾ が使用され、製剤 6 が市販用製剤とされた。

- ・ 製剤 1：TAF 25 mg を TAF モノフマル酸塩（TAF：フマル酸=1：1）として含む製剤
- ・ 製剤 2：TAF 25 mg を TAF ヘミフマル酸塩（TAF：フマル酸=2：1）として含む製剤
- ・ 製剤 3：TAF 25 又は 40 mg を TAF モノフマル酸塩として含む一層製剤
- ・ 製剤 4：TAF 25 又は 40 mg を TAF モノフマル酸塩として含む二層製剤
- ・ 製剤 5：TAF 10 mg を TAF ヘミフマル酸塩として含む製剤
- ・ 製剤 6：製剤 5 のフィルムコーティングの色を変更した製剤

ヒト血漿中の TAF、TFV、EVG、COBI 及び FTC 濃度測定には LC/タンデム質量分析法（定量下限は、TAF：1 ng/mL、TFV：0.3 又は 5 ng/mL、EVG 及び GS-9200：20 ng/mL、COBI 及び FTC：5 ng/mL）、ヒト尿中の TAF 及び TFV 濃度測定には LC/タンデム質量分析法（定量下限は、TAF：2 ng/mL、TFV：10 ng/mL）がそれぞれ用いられた。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、TAF の投与量及び濃度は全て遊離塩基換算で示す。

6.1.1 相対的 BA 試験

6.1.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2：GS-US-292-0101 試験<20■年■月～20■年■月>）

外国人健康成人（PK 評価例数：37 例）を対象に STB（EVG/COBI/FTC/TDF：150/150/200/300 mg）及び製剤 1（TAF 25 mg 錠）の QD 12 日間反復経口投与時に対する製剤 3（EVG/COBI/FTC/TAF：150/150/200/25 mg）の QD 12 日間反復経口投与時の相対的 BA が検討された³⁶⁾。投与開始後 12 日目における結果は、表 13 のとおりであった。製剤 3 投与時の TAF 及び TFV の曝露量は、製剤 1（TAF 25 mg 錠）投与時と比較して増加し、TFV の曝露量は STB 投与時と比較して低下した。製剤 3 投与時の EVG、COBI 及び FTC の曝露量は STB 投与時と同程度であった。

³⁴⁾ 製造工程中における不純物の除去及び熱安定性の観点から、TAF ヘミフマル酸塩が原薬として選択された。各製剤が用いられた主な臨床試験として、製剤 1 は GS-US-120-0104 試験及び GS-US-292-0101 試験、製剤 2 は GS-US-292-0103 試験であった。

³⁵⁾ 各製剤が用いられた主な臨床試験として、製剤 3 及び 4 は GS-US-292-0101 試験、製剤 5 は GS-US-292-0102 試験、GS-US-292-0103 試験、GS-US-292-0108 試験、製剤 6 は GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0106 試験、GS-US-292-0109 試験、GS-US-292-0110 試験、GS-US-292-0111 試験、GS-US-292-0112 試験、GS-US-292-1316 試験、GS-US-342-1167 試験、SBX5-1 試験であった。

³⁶⁾ 4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された。各投与期の間には 2 日間のウォッシュアウト期間が設定された。なお、TAF 40 mg を含有する製剤を用いた検討も実施されたが、当該結果の記載は省略する。

表 13 STB 又は製剤 1 投与時に対する製剤 3 投与時の各成分の PK パラメータの最小二乗幾何平均の比

		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
			AUC ^{a)}	C _{max}	C _{tau}
TAF	製剤 3/製剤 1	19	2.22 [2.00, 2.46]	2.23 [1.87, 2.65]	—
TFV	製剤 3/製剤 1	19	3.07 [2.90, 3.24]	3.68 [3.20, 4.23]	3.02 [2.83, 3.21]
	製剤 3/STB		0.23 [0.21, 0.24]	0.14 [0.12, 0.16]	0.39 [0.37, 0.41]
EVG	製剤 3/STB	19	1.11 [1.04, 1.19]	1.13 [1.04, 1.23]	1.02 [0.94, 1.12]
COBI	製剤 3/STB	19	1.09 [1.04, 1.13]	1.10 [1.04, 1.17]	1.02 [0.88, 1.18]
FTC	製剤 3/STB	19	0.99 [0.96, 1.03]	1.04 [0.97, 1.10]	1.00 [0.92, 1.08]

—：未検討

a) TAF は AUC_{last}、TFV、EVG、COBI、FTC は AUC_{tau}

6.1.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-1 : GS-US-292-0103 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 33 例) を対象に、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg 併用投与又は FTC 200 mg 及び製剤 2 (TAF 25 mg 錠) 併用投与の QD 12 日間反復経口投与時に対する製剤 5 (EVG/COBI/FTC/TAF : 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg) の QD 12 日間反復経口投与時の相対的 BA が検討された³⁷⁾。最終投与後の結果は、表 14 のとおりであった。

表 14 EVG 及び COBI 併用投与又は FTC 及び製剤 2 併用投与時に対する製剤 5 投与時の各成分の PK パラメータの最小二乗幾何平均の比

		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
			AUC ^{a)}	C _{max}	C _{tau}
TAF	製剤 5/FTC 及び製剤 2	19	0.91 [0.84, 0.99]	0.99 [0.85, 1.15]	—
TFV	製剤 5/FTC 及び製剤 2	19	1.24 [1.17, 1.31]	1.14 [0.98, 1.34]	1.25 [1.18, 1.34]
EVG	製剤 5/EVG 及び COBI	14	0.95 [0.92, 0.98]	0.90 [0.85, 0.96]	0.98 [0.88, 1.08]
COBI	製剤 5/EVG 及び COBI	14	1.02 [0.98, 1.06]	1.04 [0.99, 1.09]	1.16 [1.02, 1.33]
FTC	製剤 5/FTC 及び製剤 2	19	1.18 [1.14, 1.22]	1.09 [1.03, 1.16]	1.21 [1.15, 1.28]

—：未検討

a) TAF は AUC_{last}、TFV、EVG、COBI、FTC は AUC_{tau}

6.1.2 食事の影響試験 (CTD 5.3.3.1-4 : SBX5-1 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人 (PK 評価例数 : 12 例) を対象に、本剤を空腹時、軽食 (約 250 kcal、脂質約 30%) 摂取後 5 分以内及び普通食 (約 400 kcal、脂質約 20%) 摂取後 5 分以内に単回経口投与したときの食事の影響が検討された³⁸⁾。結果は表 15 のとおりであった。EVG の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時と比較して食直後投与で高値を示した。一方、EVG の普通食直後及び軽食直後投与、TAF、TFV、COBI 及び FTC の空腹時、軽食直後、普通食直後では同程度だった。

³⁷⁾ 2 処置 2 期クロスオーバー試験が 2 コホート (コホート 1 : 製剤 5 と EVG 及び COBI 併用投与の 2 処置、コホート 2 : 製剤 5 と FTC 及び製剤 2 併用投与の 2 処置) 実施された。

³⁸⁾ 3 処置 3 期クロスオーバー試験として実施された。各投与期の間には 10 日間以上のウォッシュアウト期間が設けられた。

表 15 空腹時、軽食直後又は普通食直後における本剤投与時の各成分の PK パラメータ

		例数	普通食直後	軽食直後	空腹時
EVG	AUC _{inf} (ng・h/mL)	12	32,267 (24)	33,020 (28)	17,111 (47)
	C _{max} (ng/mL)		2,488 (17)	2,817 (23)	1,166 (51)
	t _{max} (h) ^{a)}		4.0 [3.0 - 5.0]	4.0 [3.0 - 5.0]	4.0 [3.0 - 8.0]
	t _{1/2} (h) ^{a)}		5.9 [3.9 - 8.0]	5.6 [4.1 - 7.1]	6.4 [4.9 - 9.8]
COBI	AUC _{inf} (ng・h/mL)	12	6,851 (42)	7,810 (39)	7,715 (39)
	C _{max} (ng/mL)		1,081 (29)	1,120 (21)	1,043 (23)
	t _{max} (h) ^{a)}		2.5 [2.0 - 5.0]	3.0 [2.0 - 5.0]	4.0 [2.0 - 5.0]
	t _{1/2} (h) ^{a)}		3.1 [1.8 - 4.4]	3.1 [1.9 - 4.5]	3.3 [2.7 - 4.6]
FTC	AUC _{inf} (ng・h/mL)	12	14,193 (19)	13,894 (16)	14,295 (20)
	C _{max} (ng/mL)		2,759 (27)	2,858 (24)	2,562 (29)
	t _{max} (h) ^{a)}		2.0 [1.0 - 4.0]	2.0 [1.0 - 3.0]	1.5 [1.0 - 3.0]
	t _{1/2} (h) ^{a)}		12.7 [8.9 - 20.9]	12.9 [11.5 - 19.6]	12.8 [7.4 - 23.3]
TAF	AUC _{inf} (ng・h/mL)	12	154 (22)	153 (31)	141 (30)
	C _{max} (ng/mL)		163.2 (46)	165.2 (48)	159.6 (61)
	t _{max} (h) ^{a)}		1.0 [0.3 - 2.0]	1.0 [0.5 - 2.0]	0.5 [0.5 - 1.0]
	t _{1/2} (h) ^{a)}		0.4 [0.4 - 0.5]	0.5 [0.4 - 1.0]	0.5 [0.4 - 0.7]
TFV	AUC _{inf} (ng・h/mL)	12	288 (17)	294 (12)	279 (19)
	C _{max} (ng/mL)		8.04 (22)	8.31 (20)	8.49 (30)
	t _{max} (h) ^{a)}		2.0 [1.0 - 3.0]	2.0 [1.0 - 3.0]	2.0 [1.0 - 3.0]
	t _{1/2} (h) ^{a)}		44.1 [33.4 - 48.7]	42.8 [35.7 - 49.7]	39.3 [35.4 - 45.7]

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

TAF 単剤については、健康成人又は HIV-1 感染症患者を対象とした第 I 相試験、EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤については、健康成人を対象とした第 I 相試験、HIV-1 感染症患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験の成績が提出された。また、健康成人を対象とした EVG 及び COBI 併用投与又は FTC 及び TAF 併用投与時の第 I 相試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示している。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 TAF

マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-1 : GS-US-120-0109 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 8 例) を対象に TAF の ¹⁴C 標識体 3.7 MBq を含む TAF 25 mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与 504 時間後までに投与放射能の 84.4% が回収された (尿中 36.2% 及び糞中 47.2%)。投与 1 時間後から投与 96 時間後までの放射能の AUC のうち、尿酸が 73.9% を占め、TAF 及び TFV はそれぞれ 1.8 及び 1.5% であった。尿中及び糞中では TFV が投与放射能のそれぞれ 22.2 及び 31.4% を占め、その他には投与放射能の 2% を超える代謝物は認められなかった。

6.2.1.2 EVG/COBI/FTC/TAF

第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-3 : GS-US-292-0108 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人及び白人の健康成人 (PK 評価例数 : 20 例) を対象に、EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) を単回及び QD 12 日間反復経口投与したときの各成分の PK が検討された。結果は表 16 のとおりであった。各成分の曝露量は同程度であり、大きな民族差はないと事前評価依頼者は説明している。

表 16 日本人及び白人に EVG/COBI/FTC/TAF を単回及び反復経口投与したときの各成分の PK パラメータ

	単回投与		12 日間反復投与	
	日本人 (10 例)	白人 (10 例)	日本人 (9 例)	白人 (8 例)
TAF				
AUC (ng・h/mL) ^{a)}	242 (22)	236 (30)	254 (26)	292 (28)
C _{max} (ng/mL)	360 (29)	259 (39)	317 (19)	319 (45)
C _{last} (ng/mL)	—	—	2.1 (46)	2.4 (63)
TFV				
AUC (ng・h/mL) ^{a)}	339 (19)	338 (16)	331 (12)	412 (37)
C _{max} (ng/mL)	20.3 (55)	11.5 (39)	24.5 (32)	23.1 (31)
C _{tau} (ng/mL)	—	—	11.1 (16)	14.9 (29)
EVG				
AUC (ng・h/mL) ^{a)}	24,629 (19)	31,144 (41)	31,195 (38)	35,804 (29)
C _{max} (ng/mL)	2,143 (16)	2,496 (43)	2,964 (33)	3,698 (32)
C _{tau} (ng/mL)	—	—	380 (64)	558 (40)
COBI				
AUC (ng・h/mL) ^{a)}	6,273 (38)	5,680 (56)	8,228 (19)	10,644 (39)
C _{max} (ng/mL)	958 (37)	810 (44)	1,293 (17)	1,457 (35)
C _{tau} (ng/mL)	—	—	17.8 (28)	28.5 (47)
FTC				
AUC (ng・h/mL) ^{a)}	12,020 (13)	12,647 (17)	13,142 (12)	14,827 (23)
C _{max} (ng/mL)	2,652 (21)	2,381 (21)	2,945 (12)	2,744 (15)
C _{tau} (ng/mL)	—	—	75.4 (29)	102 (44)

平均値 (CV%)、—：未検討

a) 単回投与時は AUC_{inf}、反復投与時は AUC_{tau}、TAF の反復投与時は AUC_{last}

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 TAF

第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-2 : GS-US-120-0104 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人 HIV-1 感染症患者 (PK 評価例数 : 31 例) を対象に、TAF 8、25、40 mg 又は TDF 300 mg を QD 10 日間反復経口投与したときの TAF 及び TFV の血漿中濃度並びに TFV-DP の PBMC 中濃度が検討された。結果は表 17 のとおりであった。

表 17 TAF 及び TFV の血漿中並びに TFV-DP の PBMC 中の PK パラメータ

	投与 1 日目				投与 10 日目			
	TAF 8 mg	TAF 25 mg	TAF 40 mg	TDF 300 mg	TAF 8 mg	TAF 25 mg	TAF 40 mg	TDF 300 mg
TAF								
例数	9	8	8		9	8	8	
AUC _{last} (ng・h/mL)	38.4 (80.6)	140 (57.8)	322 (42.0)		54.7 (92.6)	115 (33.4)	309 (33.6)	
C _{max} (ng/mL)	58.3 (61.1)	232 (76.8)	599 (50.4)		85.8 (116.3)	224 (58.8)	630 (57.0)	
t _{max} (h) ^{a)}	0.5 [0.3 - 1.0]	0.5 [0.3 - 1.5]	0.4 [0.3 - 0.5]		0.5 [0.3 - 1.0]	0.5 [0.5 - 1.0]	0.5 [0.3 - 1.0]	
t _{1/2} (h) ^{a)}	0.3 [0.2 - 0.6]	0.4 [0.2 - 0.7]	0.4 [0.3 - 0.7]		0.4 [0.2 - 0.8] ^{o)}	0.4 [0.3 - 0.8]	0.4 [0.3 - 0.7]	
TFV								
例数	9	8	8	6	9	8	8	6
AUC ^{b)} (ng・h/mL)	49.4 (30.3)	196 (27.2)	287 (33.7)	1,719 (57.9)	65.5 (23.5)	268 (26.7)	406 (12.7)	1,918 (39.4)
C _{max} (ng/mL)	2.0 (31.1)	6.5 (40.1)	14.0 (20.3)	181 (50.5)	4.2 (24.7)	15.7 (22.1)	28.3 (8.7)	252 (36.6)
C _{tau} (ng/mL)	0.7 (19.8)	2.4 (23.5)	4.0 (27.2)	23.9 (57.5)	2.1 (33.8)	9.2 (26.1)	13.3 (16.0) ^{d)}	38.7 (44.7)
t _{max} (h) ^{a)}	1.0 [1.0 - 2.0]	1.5 [1.0 - 3.0]	1.0 [0.5 - 8.0]	1.3 [0.5 - 2.0]	1.5 [1.0 - 3.0]	1.5 [1.0 - 2.0]	1.3 [0.5 - 2.0]	1.3 [0.5 - 2.0]
t _{1/2} (h) ^{a)}	23.9 [17.6 - 49.5] ^{d)}	29.8 [20.9 - 46.4]	24.6 [11.1 - 31.7]	15.6 [12.0 - 17.9]	30.8 [11.5 - 88.2] ^{c)}	40.2 [28.6 - 62.3] ^{d)}	36.0 [23.8 - 67.4] ^{d)}	14.9 [8.9 - 17.4]

	投与 1 日目				投与 10 日目			
	TAF 8 mg	TAF 25 mg	TAF 40 mg	TDF 300 mg	TAF 8 mg	TAF 25 mg	TAF 40 mg	TDF 300 mg
TFV-DP								
例数	—	—	—	—	6	4	7	4
AUC _{tau} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	—	—	—	—	3.5 (77.6)	21.4 (76.8)	74.5 (92.7)	3.0 (118)

平均値 (CV%)、—：未検討

a) 中央値 [範囲]、b) 投与 1 日目は AUC_{inf}、投与 10 日目は AUC_{tau}、c) 例数は 8 例、d) 例数は 7 例

6.2.2.2 EVG/COBI/FTC/TAF

6.2.2.2.1 第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) (CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-7)

HIV-1 感染症患者 (PK 評価例数：血漿中濃度は 66 例、PBMC 中濃度は 35 例) を対象に、本剤又は STB を QD 48 週間反復経口投与したときの、投与 2～8 週間後の血漿中 TFV 濃度並びに PBMC 中 TFV-DP 濃度が検討された。結果は表 18 のとおりであった³⁹⁾。

表 18 本剤又は STB 投与時の TFV の血漿中及び TFV-DP の PBMC 中の PK パラメータ

	本剤	STB	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
TFV (血漿中)			
例数	36	30	
AUC _{tau} (ng·h/mL)	297 (20)	3,410 (25) ^{a)}	8.8 [7.9, 9.7]
C _{max} (ng/mL)	17 (22)	416 (29) ^{a)}	4.1 [3.7, 4.6]
C _{tau} (ng/mL)	10 (23) ^{b)}	69 (32)	14.8 [13.1, 16.7]
TFV-DP (PBMC 中)			
例数	21	14	
AUC _{tau} (ng·h/mL)	16 (62)	4.9 (98)	411 [234, 722]

平均値 (CV%)、a) 例数は 29 例、b) 例数は 35 例

6.2.2.2.2 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

第 I 相、第 II 相及び第Ⅲ相試験⁴⁰⁾ から得られた健康成人及び HIV-1 感染症患者の PK データ (TAF : 1,191 例、3,960 測定点、TFV : 1,557 例、10,186 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM ver 7.3.0) が実施された。TAF の最終モデルは吸収にラグタイムを有し、0 次及び 1 次の吸収過程のある 2-コンパートメントモデルで記述された。TAF の CL/F 及び V_c/F に対して、共変量は選択されなかった⁴¹⁾。TFV の最終モデルは 0 次及び 1 次の吸収過程のある 2-コンパートメントモデルで記述された。TFV に関する共変量は、CL/F に対して CL_{cr}、性別及び人種が選択され、V_c/F 及び V_p/F に対して CL_{cr} 及び HIV-1 感染症/健康成人が選択された⁴¹⁾。最終モデルを用いて推定された、第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) の定常状態における本剤投与時の PK パラメータは、TAF では AUC_{tau} : 206.4 ng·h/mL、C_{max} : 162.2 ng/mL であり、TFV は AUC : 292.6 ng·h/mL、C_{max} : 15.2 ng/mL、C_{min} : 10.6 ng/mL であった。また、STB 投与時の TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} は 3,410 ng·h/mL 及び 416 ng/mL であり (6.2.2.2.1 参照)、本剤投与時の TFV の曝露量は約 10%となることから、TFV に関する共変量の影響は臨床的に意義のないもの考えると事前評価依頼者は説明している。

最終モデルを用いて推定された、第 II 相及び第Ⅲ相試験⁴²⁾ の HIV-1 感染症患者に本剤を QD 反復経口投与したときの腎機能別の推定 PK パラメータは表 19 のとおりであった。

³⁹⁾ 本剤投与 2～8 週後の血漿中における TAF の AUC_{last} 及び C_{max} は、230 ng·h/mL 及び 259 ng/mL (GS-US-292-0104 試験)、並びに 259 ng·h/mL 及び 202 ng/mL (GS-US-292-0111 試験) であった。

⁴⁰⁾ 第 I 相試験 3 試験 (GS-US-292-0103 試験、GS-US-292-0108 試験及び GS-US-292-0110 試験)、第 II 相試験 1 試験 (GS-US-292-0102 試験)、第Ⅲ相試験 5 試験 (GS-US-292-0106 試験、GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0109 試験、GS-US-292-0111 試験及び GS-US-292-0112 試験)。

⁴¹⁾ V_p/F (TFV のみ)、CL/F 及び V_c/F に対して、全ての共変量 (体重、CL_{cr}、健康成人/HIV-1 感染症/健康成人、年齢、性別及び人種) が検討された。

⁴²⁾ GS-US-292-0102 試験、GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0106 試験、GS-US-292-0109 試験、GS-US-292-0111 試験及び GS-US-292-0112 試験。

表 19 HIV-1 感染症患者に本剤を QD 反復経口投与したときの腎機能別の推定 PK パラメータ

	CL _{cr} 30 以上 60 mL/min 未満	CL _{cr} 60 以上 90 mL/min 未満	CL _{cr} 90 mL/min 超
TAF			
例数	133	204	769
AUC _{tau} (ng・h/mL)	305 (113)	224 (86.8)	210 (94.1)
C _{max} (ng/mL)	209 (53.0)	166 (43.7)	159 (57.1)
TFV			
例数	155	264	1,053
AUC _{tau} (ng・h/mL)	670 (29.2)	421 (30.2)	286 (27.1)
C _{max} (ng/mL)	33.2 (28.7)	21.6 (33.4)	14.9 (25.4)
C _{min} (ng/mL)	24.2 (29.4)	15.3 (30.6)	10.4 (28.6)

平均値 (CV%)

6.2.2.2.3 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第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : GS-US-292-0106 試験<2013 年 5 月～継続中>)

12 歳以上 18 歳未満、かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者 (PK 評価例数 : 24 例) を対象に、本剤を QD 48 週間反復経口投与したときの投与 4 週間後の PK が検討され、結果は表 20 のとおりであった。

表 20 本剤を QD 反復経口投与時の投与 4 週間後の PK パラメータ

	TAF (24 例)	TFV (24 例)	EVG (24 例)	COBI (24 例)	FTC (24 例)
AUC (ng・h/mL) a)	189 (55.8)	288 (18.8)	23,840 (25.5)	8,241 (36.1)	14,424 (23.9)
C _{max} (ng/mL)	167 (64.4)	17.6 (23.7)	2,230 (19.2)	1,202 (35.0)	2,265 (22.5)
C _{tau} (ng/mL)	—	10.0 (21.4)	301 (81.0)	25.0 (180)	102 (38.9)

平均値 (CV%)、— : 未検討

a) EVG、COBI、FTC、TFV では AUC_{tau}、TAF では AUC_{last}

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害被験者を対象とした PK 試験 (CTD 5.3.3.3-2 : GS-US-120-0114 試験<20 年 月～20 年 月>)

Child-Pugh-Turcotte 分類クラス A (軽度) 及びクラス B (中等度) の肝機能障害被験者 (各 10 例) 並びに肝機能正常被験者 20 例を対象に、TAF 25 mg を単回経口投与したときの TAF 及び TFV の PK が検討された。結果は表 21 のとおりであり⁴³⁾、軽度及び中等度の肝機能障害者では、用量調節は不要であると事前評価依頼者は説明している。また、重度の肝機能障害被験者を対象とした試験は未実施であるが、EVG を有効成分として含有する STB では、重度の肝機能障害者に対する投与時に EVG の曝露量が上昇する可能性があるため、同患者は慎重投与としていることから、本剤においても重度肝機能障害は慎重投与とする予定であると事前評価依頼者は説明している。

表 21 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に TAF 25 mg を投与したときの TAF 及び TFV の PK パラメータ

	肝機能障害被験者 (10 例)	肝機能正常被験者 (10 例)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
TAF			
AUC _{inf} (ng・h/mL)	228 (47.7)	239 (39.8)	92.5 [66.3, 129]
C _{max} (ng/mL)	171 (55.5)	181 (54.2)	89.0 [57.7, 137]
TFV			
AUC _{inf} (ng・h/mL)	206 (37.8)	181 (30.8)	113 [87.3, 145]
C _{max} (ng/mL)	133 (37.1)	124 (64.2)	119 [78.9, 178]
TFV			
AUC _{inf} (ng・h/mL)	276 (37.8)	307 (36.9)	89.2 [67.2, 118]
C _{max} (ng/mL)	8.2 (31.3)	8.4 (27.9)	97.0 [75.9, 124]

⁴³⁾ TAF の非タンパク結合率は軽度及び中等度肝機能障害被験者でそれぞれ 16～19%及び 21～23%であり、肝機能正常被験者の 14～18%と比較して明らかな差異は認められず、TFV の非タンパク結合率も軽度、中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者で 99%以上と同程度であった。

	肝機能障害被験者 (10 例)	肝機能正常被験者 (10 例)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
TFV	中等度	正常	
AUC _{inf} (ng・h/mL)	248 (38.0)	241 (15.1)	97.2 [77.0, 123]
C _{max} (ng/mL)	7.3 (24.2)	8.4 (30.4)	87.6 [70.5, 109]

平均値 (CV%)

6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした PK 試験 (CTD 5.3.3.3-1 : GS-US-120-0108 試験<20■年■月～20■年■月>)

重度腎機能障害被験者 (CL_{cr} 15 以上 29 mL/min 以下) 14 例及び腎機能正常被験者 (CL_{cr} 90 mL/min 以上) 13 例を対象に、TAF 25 mg を単回経口投与したときの TAF 及び TFV の血漿中濃度及び尿中濃度が検討された。結果は表 22 のとおりであった⁴⁴⁾。

表 22 重度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に TAF 25 mg を投与したときの TAF 及び TFV の PK パラメータ

	重度腎機能障害被験者 (14 例)	腎機能正常被験者 (13 例)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
TAF			
AUC _{inf} (ng・h/mL)	513 (47.3)	267 (49.2)	192 [138, 267]
C _{max} (ng/mL)	364 (65.7)	199 (62.1)	179 [124, 260]
t _{1/2} (h)	0.75 (51.8)	0.53 (22.8)	—
CL _r (mL/min)	4.2 (77.6)	35.8 (51.7)	—
TFV			
AUC _{inf} (ng・h/mL)	2,074 (47.1)	343 (27.2)	574 [457, 720]
C _{max} (ng/mL)	26.4 (32.4)	9.5 (36.5)	279 [231, 337]
t _{1/2} (h)	56.5 (19.6)	51.3 (12.2)	—
CL _r (mL/min)	51.4 (40.1)	209 (24.6)	—

平均値 (CV%)、—：未検討

6.2.3.3 UGT1A1 活性の影響 (CTD 5.3.3.3-3 : GS-US-183-1004 試験<20■年■月～20■年■月>)

UGT1A1 活性低下被験者 18 例及び正常被験者 18 例⁴⁵⁾を対象に、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg を QD 10 日間併用経口投与したときの、投与 10 日後の EVG の PK が検討された。結果は表 23 のとおりであった。

表 23 UGT1A1 活性低下被験者及び正常被験者に EVG 及び COBI を QD 10 日間併用経口投与したときの EVG の PK パラメータ

	UGT1A1 活性低下者 (18 例)	UGT1A1 活性正常者 (18 例)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
AUC _{tau} (ng・h/mL)	27,833 (35.5)	24,743 (22.8)	104 [79.9, 134]
C _{max} (ng/mL)	2,205 (35.3)	2,202 (32.2)	97.6 [78.4, 122]
C _{tau} (ng/mL)	589 (60.8)	507 (36.6)	121 [95.5, 152]

平均値 (CV%)

6.2.4 薬物相互作用の検討

6.2.4.1 EVG/COBI/FTC/TAF とセルトラリンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-3 : GS-US-292-1316 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 19 例) を対象に、本剤及びセルトラリン 50 mg 併用投与時の各成分の PK が検討され、結果は表 24 のとおりであった。

⁴⁴⁾ TAF 及び TFV の非タンパク結合率は、重度腎機能障害被験者でそれぞれ 14～20%及び 99%であり、腎機能正常被験者の 14～20%及び 97～99%と同程度であったと事前評価依頼者は説明している。

⁴⁵⁾ UGT1A1*28 が UGT1A1 活性低下被験者、UGT1A1*1 が UGT1A1 活性正常被験者とされた。

表 24 本剤及びセルトラリンの非併用時に対する併用時の各成分の最小二乗幾何平均の比

	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]					
	TAF (19 例)	TFV (19 例)	EVG (19 例)	COBI (19 例)	FTC (19 例)	セルトラリン (19 例)
AUC ^{a)} (ng・h/mL)	95.6 [89.2, 103]	102 [100, 104]	93.5 [89.5, 97.8]	99.9 [97.0, 103]	84.4 [81.1, 87.7]	93.3 [77.0, 113]
C _{max} (ng/mL)	100 [86.5, 116]	110 [100, 121]	87.5 [82.3, 93.1]	106 [101, 110]	89.6 [82.0, 97.9]	114 [93.7, 138]
C _{tau} (ng/mL)	—	101 [98.9, 103]	99.2 [93.5, 105]	86.8 [79.4, 94.9]	94.2 [89.9, 98.6]	—

—：未検討

a) TAF では AUC_{last}、TFV、EVG、COBI 及び FTC では AUC_{tau}、セルトラリンでは AUC_{inf}

6.2.4.2 FTC/TAF 及び EFV 又は COBI 併用下の DRV の薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-4: GS-US-311-0101 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数：計 48 例) を対象に、①FTC/TAF (200/40 mg) を QD 12 日間反復経口投与後、EFV 600 mg を 14 日間反復併用投与したとき、②FTC/TAF (200/25 mg) を QD 12 日間反復経口投与後、DRV 800 mg 及び COBI 150 mg を 10 日間反復併用投与したとき、③DRV 800 mg 及び COBI 150 mg を QD 10 日間反復経口投与後、FTC/TAF (200/25 mg) を 12 日間反復併用投与したとき、④TAF 8 mg を QD 12 日間反復経口投与後、COBI 150 mg を 10 日間反復併用投与したときの各成分の PK が検討された。結果は表 25 のとおりであった。

表 25 TAF、TFV、COBI、FTC 及び DRV の非併用時に対する併用時の各成分の最小二乗幾何平均の比

	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]				
	TAF	TFV	COBI	FTC	DRV
①FTC/TAF (200/40 mg) 及び EFV (11 例)					
AUC ^{a)} (ng・h/mL)	85.5 [72.1, 102]	79.7 [73.3, 86.7]	—	91.6 [87.4, 96.1]	—
C _{max} (ng/mL)	77.9 [57.7, 105]	75.5 [66.7, 85.5]	—	89.7 [81.3, 98.9]	—
C _{tau} (ng/mL)	—	81.6 [74.7, 89.1]	—	91.9 [86.1, 98.2]	—
②及び③FTC/TAF (200/25 mg)、DRV 及び COBI (②11 例、③14 例) ^{b)}					
AUC ^{a)} (ng・h/mL)	97.6 [80.4, 119]	324 [302, 347]	109 [103, 115]	124 [117, 131]	99.1 [91.5, 107]
C _{max} (ng/mL)	93.4 [72.2, 121]	316 [300, 333]	106 [100, 112]	113 [102, 124]	102 [95.6, 109]
C _{tau} (ng/mL)	—	321 [290, 354]	111 [98.0, 125]	131 [124, 138]	96.8 [81.5, 115]
④TAF 8 mg 及び COBI (12 例)					
AUC ^{a)} (ng・h/mL)	265 [229, 307]	331 [310, 353]	—	—	—
C _{max} (ng/mL)	283 [220, 365]	334 [302, 370]	—	—	—
C _{tau} (ng/mL)	—	335 [312, 359]	—	—	—

—：未検討

a) TAF では AUC_{last}、TFV、COBI、FTC、DRV では AUC_{tau}、b) TAF、TFV 及び FTC は②、COBI 及び DRV は③

6.2.4.3 EVG 及び COBI 併用投与と、レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル配合錠との薬物相互作用試験 (5.3.3.4-5: GS-US-344-0102 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数：29 例) を対象に、EVG 150mg 及び COBI 150mg 併用投与と、レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル配合錠 (90/400 mg) との併用投与時の各成分の PK が検討された。結果は表 26 のとおりであった。

表 26 非併用時に対する併用時の各成分の最小二乗幾何平均の比

	例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
		C _{max}	AUC _{tau}	C _{tau}
EVG	29	0.88 [0.82, 0.95]	1.02 [0.95, 1.09]	1.36 [1.23, 1.49]
COBI		1.25 [1.18, 1.32]	1.59 [1.49, 1.70]	4.25 [3.47, 5.22]
レジパスビル		1.63 [1.51, 1.75]	1.78 [1.64, 1.94]	1.91 [1.76, 2.08]
ソホスブビル		1.33 [1.14, 1.56]	1.36 [1.21, 1.52]	—
GS-331007		1.33 [1.22, 1.44]	1.44 [1.41, 1.48]	1.53 [1.47, 1.59]

—：未検討、GS-331007：ソホスブビルの代謝物

6.2.5 QT/QTc 試験（CTD 5.3.4.1-1：GS-US-120-0107 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

外国人健康成人（59 例）を対象に、モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与を陽性対照として、プラセボ、TAF 25 mg 又は TAF 125 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として 4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された⁴⁶⁾。QTc（Fridericia 式による補正值）の投与開始前からの変化量のプラセボとの差の平均値は、TAF 125 mg においては投与後 12 時間後に最大値を示し、平均値 [90%信頼区間] は 0.9 [−1.0, 2.8] ms であり、いずれの用量においても 90%信頼区間の上限値は 10 ms を下回ったことから、TAF 125 mg までの曝露量において、QTc 間隔の延長作用はないと事前評価依頼者は説明している⁴⁷⁾。なお、QT/QTc 試験において、TAF 125 mg を投与したときの TAF 及び TFV の C_{max} はそれぞれ 859 及び 50.8 ng/mL であり、AUC_{inf} はそれぞれ 1,228 及び 1,543 ng・h/mL であった⁴⁸⁾。

6.R 機構における事前評価の概略

6.R.1 用量設定（配合比）の適切性について

事前評価依頼者は、用法・用量の設定根拠について、薬物動態学の観点から以下のように説明している。

本剤は、STB に含有されている TDF を TAF フマル酸塩に置き換えた配合錠として開発されており、TAF は血漿中では安定であり、PBMC 内のカテプシン A による代謝を介して TFV に変換されるため、TDF 投与時と同程度以上の抗ウイルス活性を示すために必要な TAF の投与量は TDF よりも少なくなる。

HIV-1 感染症患者を対象とした第 I 相試験（GS-US-120-0104 試験）の 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 量の投与開始前から投与 11 日目までの時間加重平均（DAVG₁₁）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。

また、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/25 mg）を投与時の TAF の AUC_{last} 及び C_{max} は TAF 25 mg 単独投与時の 2.2 倍であったことから（6.1.1.1 参照）⁴⁹⁾、EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤での TAF 用量は 10 mg と設定した。なお、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）を投与した結果、血漿中の TFV の AUC_{tau} 及び C_{max} は STB 投与時と比較して約 90%低下し、PBMC 中の TFV-DP の AUC_{tau} は STB 投与時の 4 倍以上であった（6.2.2.2.1 参照）。

⁴⁶⁾ 各投与間に 11 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

⁴⁷⁾ 投与後に QTcB（Bazett 式による補正值）の絶対値が 450 ms を超える被験者は TAF 25 mg 投与で 3 例、TAF 125 mg 投与で 1 例であり、QTcI（個別に補正した QT 間隔）の絶対値が 450 ms を超える被験者は TAF 25 mg 投与群で 1 例であった。モキシフロキサシン投与群における QTcF（Fridericia 式による補正值）の投与開始前からの変化量のプラセボとの差は、投与 3 時間後に最大となり、その値 [90%信頼区間] は 11.5 [9.6, 13.5] ms であった。

⁴⁸⁾ 第 III 相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）において、HIV-1 感染症患者に本剤を投与したときの TAF 及び TFV の PK パラメータが PPK 解析により推定され、C_{max} はそれぞれ 162.2 及び 15.2 ng/mL、AUC はそれぞれ 206.4 及び 292.6 ng・h/mL であった（6.2.2.2.2 参照）。

⁴⁹⁾ TAF の曝露増加の要因として、TAF は P-gp の基質であり、COBI による P-gp 阻害作用によるものと考えられると事前評価依頼者は説明している。

また、EVG、COBI 及び FTC の用量は STB と同様に、それぞれ 150、150 及び 200 mg と設定しており、第Ⅰ相試験（GS-US-292-0101 試験）における、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/25 mg）投与時の EVG、COBI 及び FTC の曝露量は STB 投与時と同程度であった（6.1.1.1 参照）。

以上より、本剤中の EVG、COBI、FTC 及び TAF の用量を、それぞれ 150、150、200 及び 10 mg と設定した。

機構は、EVG、COBI、FTC 及び TAF の用量設定について、薬物動態学の観点からの事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。

6.R.2 食事の規定について

本剤は、STB に含有されている TDF を TAF フマル酸塩に置き換えた配合錠として開発されていること、STB の承認用法・用量では、食事中又は食直後投与とされていることから、申請用法・用量の食事の規定を「食後投与」と設定することの適切性について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のように説明した。

EVG の曝露量は食事の影響を受けることが知られている〔スタリビルド配合錠 審査報告書（平成 25 年 2 月 19 日）〕。食事の影響試験（SBX5-1 試験）において、本剤の有効成分中で食事の影響を受けるのは EVG のみであり、EVG を空腹時に投与したとき、食直後に投与したときと比較して AUC_{inf} が 50% 低下した（6.1.2 参照）。EVG が受ける食事の影響を考慮し、第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）の本剤の食事の規定は「with food」と設定されていたが、食事と服薬タイミングに関する具体的な記載がなかったため、第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験）の日本における治験実施計画書においては、被験者に対して本剤を食後に投与することと規定しており、日本人 HIV-1 感染症患者については食後投与の規定で試験を実施し、有効性及び安全性が検討された。

以上より、本剤の食事の規定を「食後投与」と設定することが可能と考える。

機構は、第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）において、日本人 HIV-1 感染症患者に対して食後投与の規定で本剤が投与されたことから、本剤の食事の規定を食後投与と設定することは受入れ可能と考える。なお、第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験）に組み入れられた日本人 HIV-1 感染症患者における有効性及び安全性については、7.R.1 及び 7.R.2 項で検討する。

6.R.3 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 感染症患者における本剤の PK の異同について

事前評価依頼者は、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 感染症患者における本剤の PK 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 感染症患者を対象とした、第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-292-0106 試験）における各成分の PK パラメータ（6.2.2.2.3 参照）について、成人を対象とした試験成績と比較した。成人（GS-US-292-0102 試験及び GS-US-292-0103 試験の併合解析）に対する 12 歳以上 18 歳未満、かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕は表 27 のとおりであり、12 歳以上 18 歳未満、かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者で TAF の AUC_{last} は低い傾向が認められた。しかしながら、成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104

試験及び GS-US-292-0111 試験) において、有効性が認められた被験者⁵⁰⁾ における TAF の AUC_{tau} の最小値は 47.2 ng・h/mL であり、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GS-US-292-0106 試験) における小児 HIV-1 感染症患者的 AUC (中央値 [範囲] : 199 [55.5, 646.3]) はいずれもこの値を上回っていた。したがって、薬物動態学の観点から、12 歳以上 18 歳未満、かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者的における TAF の成人の AUC_{last} との差は、臨床的に問題ないものとする。

表 27 成人に対する 12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者的の各成分の最小二乗幾何平均の比

	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]				
	TAF	TFV	EVG	COBI	FTC
AUC ^{a)} (ng・h/mL)	70.7 [56.1, 89.1]	87.6 [81.2, 94.5]	106 [94.7, 118]	79.0 [68.7, 90.8]	117 [107, 128]
C _{max} (ng/mL)	77.7 [59.9, 101]	91.5 [83.9, 99.8]	108 [97.9, 119]	78.6 [69.7, 88.6]	113 [103, 124]
C _{tau} (ng/mL)	—	86.9 [79.7, 94.8]	69.3 [52.8, 91.0]	60.4 [39.1, 93.3]	97.5 [83.4, 114]

— : 未検討

a) EVG、COBI、FTC、TFV では AUC_{tau}、TAF では AUC_{last}

機構は、薬物動態学の観点から、事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。なお、12 歳以上 18 歳未満、かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者的における有効性については、7.R.1.3 項で検討する。

6.R.4 腎機能障害者における PK について

事前評価依頼者は、腎機能障害者に本剤を投与したときの PK について、以下のように説明している。

第Ⅰ相試験 (GS-US-120-0108 試験) において、重度の腎機能障害被験者に TAF 25 mg を単回経口投与したとき⁵¹⁾、TAF の AUC_{inf} は腎機能正常被験者と比べて 1.9 倍であった。ただし、TAF の AUC_{inf} の中央値 [範囲] は 495.2 [165.5–1,093.6] であり、本剤の第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) における定常状態の AUC_{tau} の推定値⁵²⁾ (中央値 [範囲] : 184.9 [47.2–1869.3]) の範囲内であったことから、臨床的に問題のない差異と考える。一方、TFV の AUC_{inf} は腎機能正常被験者と比べて 6.1 倍であった (6.2.3.2 参照)。軽度及び中等度の腎機能障害を伴う HIV-1 感染症患者的については、PPK 解析の結果、腎機能正常の HIV-1 感染症患者的と比較して、TAF の AUC は 1.5 倍であったが、重度の腎機能障害被験者と同様に、第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) における定常状態の AUC_{tau} の推定値の範囲内であり、TFV の AUC は約 2 倍であった (6.2.2.2.2 参照)。これらの軽度及び中等度の腎機能障害を伴う HIV-1 感染症患者的並びに重度の腎機能障害被験者で認められた TFV の曝露量は、腎機能正常の健康成人及び HIV-1 感染症患者的に TDF 300 mg を投与したときの TFV の AUC_{tau} の範囲内⁵³⁾ であった。

EVG 及び COBI の曝露量について、腎機能正常被験者及び重度の腎機能障害被験者に EVG 150 mg 及び COBI 150 mg を QD 7 日間経口投与したときの PK に関する試験成績より、大きな差異は認められていないと考える⁵⁴⁾。FTC の曝露量について、第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0112 試験) における軽度及び中等度の腎機能障害を伴う HIV-1 感染症患者的に本剤を投与したときの FTC の AUC_{tau} は、それぞれ 19,379.7

⁵⁰⁾ 投与後 48 週時に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者。

⁵¹⁾ TAF 25 mg 単独投与時と EVG/COBI/FTC/TAF として TAF 10 mg 投与時の TAF 及び TFV の曝露量は同程度であった。(6.1.1.2 参照)

⁵²⁾ PPK 解析により最終モデルを用いて推定された。

⁵³⁾ 腎機能正常の健康成人に TDF 300 mg を経口投与時の TFV の AUC_{tau} は 2,197 ng・h/mL であった (ピリアード錠 300 mg 添付文書 第 9 版)。腎機能正常の HIV-1 感染症患者的に TDF 300 mg を含むレジメンを経口投与時の TFV の AUC_{tau} は 2,270~4,630 ng・h/mL であった (CTD 5.3.3.3-1)。

⁵⁴⁾ スタリビルド配合錠 審査報告書 平成 25 年 2 月 19 日「事前評価レポート (その 1)」、II. 4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、＜提出された資料の概略＞ (5) EVG 及び COBI 併用時の薬物動態に対する腎機能の影響」の項参照

及び 25,139.5 ng・h/mL、 C_{max} はそれぞれ 2,500.9 及び 3,042.5 ng/mL であった。本剤投与時における中等度の腎機能障害者における FTC の曝露量は、FTC 単独投与時に用量調節不要とされている軽度の腎機能障害者と同程度であった。

以上より、薬物動態学の観点から、軽度及び中等度の腎機能障害者 (CL_{Cr} 30 mL/min 以上) では用量調節は不要と考える。一方、FTC は、重度の腎機能障害者 (CL_{Cr} 30 mL/min 未満) では、軽度及び中等度の腎機能障害者とは異なり、投与間隔の調節が必要とされていること (エムトリバカプセル 200 mg 添付文書 第 6 版)、 CL_{Cr} が 30 mL/min 未満では本剤の投与経験がないことから (7.2.4 参照)、本剤の投与開始時に CL_{Cr} が 30 mL/min 以上であることを確認する必要がある。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害者に本剤を投与したときの PK について、薬物動態学の観点から、事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。

軽度及び中等度の腎機能障害を有する HIV-1 感染症患者に本剤を投与したときの安全性、並びにこれらの患者に本剤を投与する際の注意喚起の適切性については、7.R.2.1.1 で検討する。

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

本剤の有効性及び安全性に関する試験として、HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験 (GS-US-292-0102 試験)、第Ⅱ/Ⅲ相試験 1 試験 (GS-US-292-0106 試験)、第Ⅲ相試験 4 試験 (GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111 試験、GS-US-292-0109 試験、GS-US-292-0112 試験) の成績が提出された。これらの試験の概要は、表 28 のとおりであり、本項では第Ⅱ相試験 (GS-US-292-0102 試験) 以外の試験成績の概略を記載した。

表 28 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試験の概要

試験名 (相)	試験デザイン	対象患者	用法・用量 (例数)	主要評価項目	主要評価項目 を達成した被 験者の割合 ^{a)}
GS-US-292-0102 試験 (Ⅱ)	無作為化二重 盲検比較試験	未治療の成人 HIV-1 感染症 患者	①本剤 QD (112) ②STB QD (58)	24 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被 験者の割合	①88.4 (99) ②89.7 (52)
GS-US-292-0106 試験 (Ⅱ/Ⅲ)	非盲検非対照 試験	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	本剤 QD (50)	24 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被 験者の割合 ^{b)}	90.0 (45)
GS-US-292-0104 試験 (Ⅲ)	無作為化二重 盲検比較試験	未治療の成人 HIV-1 感染症患 者	①本剤 QD (435) ②STB QD (432)	48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被 験者の割合	①93.1 (405) ②92.4 (399)
GS-US-292-0111 試験 (Ⅲ)	無作為化二重 盲検比較試験	未治療の成人 HIV-1 感染症患 者	①本剤 QD (431) ②STB QD (435)	48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被 験者の割合	①91.6 (395) ②88.5 (385)
GS-US-292-0109 試験 (Ⅲ)	無作為化非盲 検比較試験	TDF を含む 抗 HIV 薬で治療中の成人 HIV-1 感染症患者	①本剤 QD に切替え (959) ②FTC/TDF+3rd Agent を継続 (477)	48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被 験者の割合	①97.2 (932) ②93.1 (444)
GS-US-292-0112 試験 (Ⅲ)	非盲検非対照 試験	軽度から中等度の腎機能障害 を有する、未治療又は治療中 の成人 HIV-1 感染症患者	①本剤 QD (未治療) (6) ②本剤 QD (既治療) (242)	24 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被 験者の割合	①83.3 (5) ②95.0 (230)
GS-US-292-1249 試験 (Ⅲ)	非盲検非対照 試験	HBV に重複感染している、未 治療又は治療中の成人 HIV-1 感染症患者	①本剤 QD (未治療) (3) ②本剤 QD (既治療) (72)	A: 24 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満 の被験者の割合 B: 24 週時の HBV DNA 量 29 IU/mL 未満の 被験者の割合	A ①100 (3) ②94.4 (68) B ①33.3 (1) ②86.1 (62)

a) % (例数)、b) 副次評価項目として設定された。

7.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：GS-US-292-0106 試験＜2013 年 5 月～継続中＞）

抗 HIV 薬による治療歴のない 12 歳以上 18 歳未満の HIV-1 感染症患者⁵⁵⁾（目標例数：50 例）を対象に、本剤の PK、安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が、米国等の 4 カ国、9 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 QD を、食事中又は食直後に 48 週間経口投与することと設定された。

本剤が投与された 50 例全例が 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、投与後 24 週時⁵⁶⁾における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁵⁷⁾（有効性解析対象集団）は 90.0%（45/50 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 84.0%（42/50 例）に認められ、このうち治験責任（分担）医師により、治験薬との因果関係が関連ありとされた事象（副作用、以下同様）（臨床検査値異常変動を含む）は 36.0%（18/50 例）に認められた。発現割合が 5%以上の有害事象は、気道感染 32.0%（16/50 例）、下痢及び上気道感染各 26.0%（13/50 例）、悪心 24.0%（12/50 例）、頭痛 20.0%（10/50 例）、腹痛 16.0%（8/50 例）、嘔吐 14.0%（7/50 例）、浮動性めまい、体部白癬、気管支肺炎及び脂漏性皮膚炎各 12.0%（6/50 例）、上腹部痛、ビタミン D 欠乏、尿路感染、丘疹性皮疹及び咳嗽各 10.0%（5/50 例）、外陰部腔カンジダ症及びざ瘡各 8.0%（4/50 例）、並びに傾眠、鉄欠乏性貧血、便秘、結膜炎、毛包炎、マラリア、鼻咽頭炎、鼻炎、鼻漏及び皮膚乳頭腫各 6.0%（3/50 例）であり、発現割合が 5%以上の副作用は、悪心 20.0%（10/50 例）、腹痛 12.0%（6/50 例）、嘔吐 10.0%（5/50 例）、並びに下痢、上腹部痛及び傾眠各 6.0%（3/50 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〔自殺企図 2 例、尿閉、神経痛、便秘、双極 1 型障害、素行障害、物質乱用、視力障害、自己免疫性ぶどう膜炎、薬物乱用、皮下組織腫瘍、橈骨骨折、尺骨骨折、激越及び自殺念慮各 1 例（重複含む）〕に認められ、視力障害及び自己免疫性ぶどう膜炎を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の転帰は、双極 1 型障害、素行障害、物質乱用及び薬物乱用が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。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 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：GS-US-292-0104 試験＜2012 年 12 月～継続中＞）（データカットオフ月 20■年■月）

未治療の外国人及び日本人成人 HIV-1 感染症患者〔目標例数 840 例（各群 420 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、STB を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国等 11 カ国、計 120 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は STB QD を食事中又は食直後に 96 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 872 例（本剤群 438 例、STB 群 434 例）のうち、治験薬が投与された 867 例（本剤群 435 例、STB 群 432 例）⁵⁸⁾ 全例が 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。

⁵⁵⁾ スクリーニング時に 12 歳以上 18 歳未満で、体重 35 kg 以上、HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上、CD4 陽性細胞数 100 cells/ μ L 超、CL_{cr} 90 mL/min 以上の患者。

⁵⁶⁾ 有効性の評価時点は、CHMP のガイドラインに基づき設定された（CHMP, EMA. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection Rev 3 (Draft), 19 Sep 2013）。

⁵⁷⁾ FDA snapshot algorithm

⁵⁸⁾ 日本からは 1 施設が参加し、10 例（本剤群 4 例、STB 群 6 例）に治験薬が投与された。

主要評価項目である投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁵⁷⁾は、表 29 のとおりであった。群間差 [95.002%信頼区間] は 1.0 [−2.6, 4.5] %であり、95.002%信頼区間の下限値が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、STB に対する本剤の非劣性が検証された。

表 29 投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合

	本剤群	STB 群
投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	405/435 (93.1)	399/432 (92.4)
群間差 [95.002%信頼区間]	1.0 [−2.6, 4.5] %	

例数 (%)

投与開始前の 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 法により調整された群間差。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 (両側) と算出された (Haybittle procedure)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 91.0% (396/435 例) 及び STB 群 90.7% (392/432 例) に認められ、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は本剤群 41.8% (182/435 例) 及び STB 群 45.4% (196/432 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群において発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	STB 群	本剤群	STB 群
例数	435	432	435	432
全体	396 (91.0)	392 (90.7)	182 (41.8)	196 (45.4)
下痢	78 (17.9)	81 (18.8)	37 (8.5)	41 (9.5)
悪心	62 (14.3)	75 (17.4)	49 (11.3)	55 (12.7)
頭痛	50 (11.5)	51 (11.8)	28 (6.4)	28 (6.5)
疲労	33 (7.6)	37 (8.6)	24 (5.5)	19 (4.4)
不眠症	27 (6.2)	23 (5.3)	8 (1.8)	9 (2.1)
発疹	25 (5.7)	18 (4.2)	5 (1.1)	2 (0.5)
嘔吐	23 (5.3)	20 (4.6)	5 (1.1)	11 (2.5)
上気道感染	50 (11.5)	64 (14.8)	0	1 (0.2)
咳嗽	37 (8.5)	31 (7.2)	0	0
鼻咽頭炎	35 (8.0)	31 (7.2)	1 (0.2)	0
背部痛	27 (6.2)	25 (5.8)	0	0
関節痛	26 (6.0)	17 (3.9)	1 (0.2)	2 (0.5)
気管支炎	25 (5.7)	17 (3.9)	0	0
梅毒	20 (4.6)	24 (5.6)	0	0
発熱	18 (4.1)	23 (5.3)	2 (0.5)	0
骨減少症	11 (2.5)	23 (5.3)	3 (0.7)	10 (2.3)

例数 (%)

死亡は本剤群 1 例 (塞栓性脳卒中) 及び STB 群 1 例 (心停止) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 8.5% (37/435 例) 及び STB 群 6.7% (29/432 例) に認められ、治験薬との因果関係が関連ありと判断された事象は、本剤群 3 例 (ブドウ球菌皮膚感染、紅斑性皮疹及び血液量減少性ショック各 1 例) 及び STB 群 1 例 (免疫再構築炎症反応症候群) であった。重篤な有害事象の転帰は、本剤群の頭痛、ブドウ球菌皮膚感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、バーキットリンパ腫、脳梗塞、卒中の出血性変化、細菌性敗血症及び睡眠時無呼吸症候群、STB 群のうっ血性心不全、肛門扁平上皮癌、靱帯断裂、半月板損傷及び梅毒性眼感染が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 4 例〔嚥下障害、肛門周囲痛、咽頭炎、脳梗塞、卒中の出血性変化、陰茎痛及び紅斑性皮疹各 1 例（重複含む）〕及び STB 群 6 例〔心停止、腹痛、免疫再構築炎症反応症候群、糸球体濾過率減少、顎関節症候群、頭痛、うつ病、腎症及び腎不全各 1 例（重複含む）〕に認められ、心停止、脳梗塞及び卒中の出血性変化を除き、治験薬との因果関係が関連ありと判断された。中止に至った有害事象の転帰は、腎不全、腹痛、顎関節症候群、頭痛、うつ病、脳梗塞、卒中の出血性変化及び腎症が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-7：GS-US-292-0111 試験＜2013 年 3 月～継続中＞）（データカットオフ月 20 年 月）

未治療の外国人成人 HIV-1 感染症患者〔目標例数 840 例（各群 420 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、STB を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国等の 10 カ国、計 121 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は STB QD を食事中又は食直後に 96 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 872 例（本剤群 435 例、STB 群 437 例）のうち、治験薬が投与された 866 例（本剤群 431 例、STB 群 435 例）全例が 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。

主要評価項目である投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁵⁷⁾は、表 31 のとおりであった。群間差 [95.002%信頼区間] は 3.1 [−1.0, 7.1] %であり、95.002%信頼区間の下限値が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、STB に対する本剤の非劣性が検証された。

表 31 投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合

	本剤群	STB 群
投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	395/431 (91.6)	385/435 (88.5)
群間差 [95.002%信頼区間]	3.1 [−1.0, 7.1] %	

例数 (%)

投与開始前の 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 法により調整された群間差。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 (両側) と算出された (Haybittle procedure)。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 88.6%（382/431 例）及び STB 群 89.7%（390/435 例）に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は本剤群 37.1%（160/431 例）及び STB 群 38.6%（168/435 例）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群において発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	STB 群	本剤群	STB 群
例数	431	435	431	435
全体	382 (88.6)	390 (89.7)	160 (37.1)	168 (38.6)
頭痛	74 (17.2)	57 (13.1)	24 (5.6)	19 (4.4)
悪心	70 (16.2)	76 (17.5)	41 (9.5)	58 (13.3)
下痢	69 (16.0)	83 (19.1)	25 (5.8)	33 (7.6)
嘔吐	39 (9.0)	34 (7.8)	11 (2.6)	16 (3.7)
疲労	38 (8.8)	34 (7.8)	19 (4.4)	16 (3.7)
発疹	30 (7.0)	28 (6.4)	8 (1.9)	9 (2.1)
不眠症	30 (7.0)	25 (5.7)	9 (2.1)	5 (1.1)
浮動性めまい	23 (5.3)	19 (4.4)	12 (2.8)	10 (2.3)
上気道感染	49 (11.4)	45 (10.3)	1 (0.2)	0
鼻咽頭炎	43 (10.0)	49 (11.3)	1 (0.2)	0
関節痛	35 (8.1)	22 (5.1)	2 (0.5)	1 (0.2)
背部痛	33 (7.7)	32 (7.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
咳嗽	30 (7.0)	29 (6.7)	0	0
発熱	27 (6.3)	18 (4.1)	3 (0.7)	2 (0.5)
リンパ節症	23 (5.3)	19 (4.4)	4 (0.9)	0
梅毒	22 (5.1)	16 (3.7)	1 (0.2)	0
口腔咽頭痛	18 (4.2)	29 (6.7)	0	2 (0.5)
不安	12 (2.8)	23 (5.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
便秘	9 (2.1)	22 (5.1)	4 (0.9)	4 (0.9)

例数 (%)

死亡は本剤群 1 例（アルコール中毒）及び STB 群 2 例（薬物及びアルコール過量投与、並びに急性心筋梗塞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 7.7%（33/431 例）及び STB 群 6.9%（30/435 例）に認められ、治験薬との因果関係が関連ありと判断された事象は STB 群 1 例（胆石症）であった。重篤な有害事象の転帰は、本剤群のうつ病、蜂巣炎、脈絡網膜炎、ブドウ球菌性菌血症及び汗腺炎、STB 群の脳血管発作、虹彩毛様体炎、髄膜腫、ウエストナイルウイルス感染及び免疫再構築炎症反応症候群が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 4 例〔眼刺激、眼痛、眼そう痒症、腹部膨満、腹痛、血中トリグリセリド増加、背部痛、勃起不全、呼吸困難、過角化及び後天性リポジストロフィー各 1 例（重複含む）〕及び STB 群 7 例〔嘔吐 2 例、虹彩毛様体炎、嚥下障害、悪心、発熱、節足動物咬傷、高アミラーゼ血症、筋肉痛、頭痛、膀胱痙攣、腎不全、皮膚炎、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例（重複含む）〕に認められ、虹彩毛様体炎及び節足動物咬傷を除き、いずれも治験薬との因果関係は関連ありと判断された。中止に至った有害事象の転帰は、呼吸困難、腎不全、虹彩毛様体炎、高アミラーゼ血症及び血中トリグリセリド増加が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-6：GS-US-292-0109 試験＜2013 年 3 月～継続中＞）（データカットオフ月 20■年■月）

TDF を含む抗 HIV 薬⁵⁹⁾によりウイルス学的抑制の得られている外国人成人 HIV-1 感染症患者⁶⁰⁾〔目標例数 1,500 例（本剤群：1,000 例、抗 HIV 薬を変更せずに継続投与する群（以下、「治療継続群」）：500 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、TDF を含む抗 HIV 薬を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、米国等の 20 カ国、計 168 施設で実施された。

⁵⁹⁾ TDF を含む以下のいずれかの抗 HIV 薬

①STB、②EFV/FTC/TDF（Atripla、本邦未承認）、③ATV/COBI/FTC/TDF、④ATV/RTV/FTC/TDF

⁶⁰⁾ TDF を含む抗 HIV 薬を 6 カ月以上受けており、スクリーニング時点で 6 カ月以上 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者。

用法・用量は、本剤 QD、又は TDF を含む抗 HIV 薬を変更せずに食事中又は食直後に 96 週間経口投与することと設定された⁶¹⁾。

無作為化された 1,443 例（本剤群 963 例、治療継続群 480 例）のうち、治験薬が投与された 1,436 例（本剤群 959 例、治療継続群 477 例）全例が 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。

主要評価項目である投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁵⁷⁾は、表 33 のとおりであった。群間差 [95%信頼区間] は 4.1 [1.6, 6.7] %であり、95%信頼区間の下限値が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、TDF を含む抗 HIV 薬に対する本剤の非劣性が検証された。

表 33 投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合

	本剤群	治療継続群
投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	932/959 (97.2)	444/477 (93.1)
群間差 [95%信頼区間]	4.1 [1.6, 6.7] %	

例数 (%)

前治療 (STB・EFV/FTC/TDF・ATV/COBI/FTC/TDF・ATV/RTV/FTC/TDF) を層とした Mantel Haenszel 法により調整された群間差。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 86.3% (828/959 例) 及び治療継続群 83.6% (399/477 例) に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 21.3% (204/959 例) 及び治療継続群 15.9% (76/477 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群において発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	治療継続群	本剤群	治療継続群
例数	959	477	959	477
全体	828 (86.3)	399 (83.6)	204 (21.3)	76 (15.9)
上気道感染	151 (15.7)	54 (11.3)	0	0
下痢	96 (10.0)	42 (8.8)	24 (2.5)	6 (1.3)
鼻咽頭炎	88 (9.2)	39 (8.2)	1 (0.1)	0
頭痛	69 (7.2)	20 (4.2)	17 (1.8)	1 (0.2)
咳嗽	64 (6.7)	25 (5.2)	1 (0.1)	0
梅毒	46 (4.8)	30 (6.3)	0	0
不眠症	50 (5.2)	30 (6.3)	10 (1.0)	7 (1.5)
うつ病	42 (4.4)	30 (6.3)	3 (0.3)	3 (0.6)
関節痛	59 (6.2)	24 (5.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
気管支炎	58 (6.0)	26 (5.5)	0	0
骨減少症	56 (5.8)	22 (4.6)	11 (1.1)	7 (1.5)
背部痛	52 (5.4)	25 (5.2)	1 (0.1)	0
副鼻腔炎	48 (5.0)	25 (5.2)	0	0
悪心	50 (5.2)	16 (3.4)	22 (2.3)	2 (0.4)

例数 (%)

死亡は本剤群 4 例（敗血症性ショック、肺腺癌、突然死、メタンフェタミン関連心筋炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 6.8% (65/959 例) 及び治療継続群 7.3% (35/477 例) に認められ、治験薬との因果関係が関連ありと判断された事象は治療継続群 2 例（ファンコニー症候群、急性胆嚢炎）であった。重篤な有害事象の転帰は、本剤群のホジキン病、睡眠時無呼吸症候群、急性精神病、冠動脈疾患、全身健康状態低下、橈骨骨折、ライター症候群、肺腺癌、胸痛、急性 C 型肝炎、前立腺癌、抗利尿ホル

⁶¹⁾ 治療継続群については、96 週間の投与完了後、本剤への変更も可能と設定された。

モン不適合分泌及び薬物性肝障害各 1 例、治療継続群のうつ血性心不全、うつ病、ホジキン病、薬物乱用、四肢膿瘍、蜂巣炎、骨髄炎、後天性ファンコニー症候群、高血圧及び虫垂膿瘍各 1 例が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 9 例〔悪心、嘔吐、局所腫脹、ライター症候群、健忘、注意力障害、頭痛、会話障害、うつ病、無感情、パニック発作、自殺企図、急性腎不全及び尿細管間質性腎炎各 1 例（重複含む）〕及び治療継続群 12 例〔黄疸 3 例、血中クレアチニン増加、うつ病及び不眠症各 2 例、血中ビリルビン増加、記憶障害、異常な夢、易刺激性、悪夢及び後天性ファンコニー症候群、腎臓痛及び慢性腎臓病各 1 例（重複含む）〕に認められ、急性腎不全、ライター症候群、自殺企図、異常な夢及び尿細管間質性腎炎を除き、いずれも治験薬との因果関係が関連ありと判断された。中止に至った有害事象の転帰は、本剤群のパニック発作、健忘、会話障害、無感情、ライター症候群及び尿細管間質性腎炎、治療継続群の不眠症、悪夢、記憶障害、血中クレアチニン増加、慢性腎不全、後天性ファンコニー症候群及び血中ビリルビン増加が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

7.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-3：GS-US-292-0112 試験＜2013 年 3 月～継続中＞）（データカットオフ月 20■年■月）

未治療又は抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている⁶²⁾、軽度から中等度の腎機能障害⁶³⁾を伴う外国人成人 HIV-1 感染症患者（目標例数 260 例⁶⁴⁾）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が米国等の 9 カ国、計 70 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 QD を食事中又は食直後に 96 週間経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 248 例〔未治療例：6 例、治療中の抗 HIV 薬から本剤に切り替え例（以下、「既治療例」）：242 例（CL_{cr} 50 mL/min 未満：80 例、CL_{cr} 50 mL/min 以上：162 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。

主要評価項目である投与後 24 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁵⁷⁾は、未治療例 83.3%（5/6 例）及び既治療例 95.0%（230/242 例）〔CL_{cr} 50 mL/min 未満 95.0%（76/80 例）、CL_{cr} 50 mL/min 以上 95.1%（154/162 例）〕であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、未治療例 83.3%（5/6 例）及び既治療例 86.4%（209/242 例）〔CL_{cr} 50 mL/min 未満 83.8%（67/80 例）、CL_{cr} 50 mL/min 以上 87.7%（142/162 例）〕に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、未治療例 16.7%（1/6 例）及び既治療例 25.6%（62/242 例）〔CL_{cr} 50 mL/min 未満 26.3%（21/80 例）、CL_{cr} 50 mL/min 以上 25.3%（41/162 例）〕に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は表 35 のとおりであった。

⁶²⁾ スクリーニング時点で 6 カ月間以上、HIV-1 RNA 量が検出限界未満であり、スクリーニング時の検査で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者。

⁶³⁾ 投与開始前の CL_{cr} が 30～69 mL/min である患者。

⁶⁴⁾ CL_{cr} が 30～49 mL/min の患者を未治療群又は既治療群に 30 例以上登録することが計画された。

表 35 いずれかの群において発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象				副作用			
	既治療例			未治療例	既治療例			未治療例
	CL _{cr}		合計	合計	CL _{cr}		合計	合計
	50 mL/min 未満	50 mL/min 以上			50 mL/min 未満	50 mL/min 以上		
例数	80	162	242	6	80	162	242	6
全体	67 (83.8)	142 (87.7)	209 (86.4)	5 (83.3)	21 (26.3)	41 (25.3)	62 (25.6)	1 (16.7)
下痢	8 (10.0)	13 (8.0)	21 (8.7)	1 (16.7)	1 (1.3)	5 (3.1)	6 (2.5)	0
骨減少症	8 (10.0)	11 (6.8)	19 (7.9)	0	0	0	0	0
気管支炎	7 (8.8)	12 (7.4)	19 (7.9)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	7 (8.8)	7 (4.3)	14 (5.8)	0	4 (5.0)	3 (1.9)	7 (2.9)	0
関節痛	6 (7.5)	14 (8.6)	20 (8.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
悪心	5 (6.3)	12 (7.4)	17 (7.0)	0	1 (1.3)	3 (1.9)	4 (1.7)	0
腎嚢胞	5 (6.3)	8 (4.9)	13 (5.4)	0	0	0	0	0
疲労	4 (5.0)	10 (6.2)	14 (5.8)	1 (16.7)	0	2 (1.2)	2 (0.8)	0
咳嗽	4 (5.0)	8 (4.9)	12 (5.0)	0	0	0	0	0
四肢痛	3 (3.8)	13 (8.0)	16 (6.6)	1 (16.7)	0	0	0	0
頭痛	2 (2.5)	15 (9.3)	17 (7.0)	0	1 (1.3)	4 (2.5)	5 (2.1)	0
背部痛	2 (2.5)	13 (8.0)	15 (6.2)	0	0	2 (1.2)	2 (0.8)	0
上気道感染	1 (1.3)	16 (9.9)	17 (7.0)	1 (16.7)	0	0	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、既治療例 26 例 (CL_{cr} 50 mL/min 未満 9 例、CL_{cr} 50 mL/min 以上 17 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象の転帰は、前立腺腫大、急性心筋梗塞、骨壊死、2 型糖尿病、移行上皮癌、眼带状疱疹、頸髄神経根炎、関節痛、原発巣不明の悪性新生物及び膀胱移行上皮癌が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

中止に至った有害事象は、既治療例 8 例に認められ、CL_{cr} 50 mL/min 未満 6 例 [下痢、口内乾燥、疲労、疼痛、関節痛、関節腫脹、睡眠障害、腎不全、慢性腎臓病及び全身性そう痒症各 1 例 (重複含む)]、CL_{cr} 50 mL/min 以上 2 例 (膀胱移行上皮癌及び息詰まり各 1 例) に認められた。息詰まり、睡眠障害及び腎不全を除き、本剤との因果関係は否定された。中止に至った有害事象の転帰は、息詰まり及び腎不全が回復であり、その他の事象は全て未回復であった。

7.2.5 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.3.3-4 : GS-US-292-1249 試験<2014 年 2 月～継続中>) (データカットオフ月 20■年■月)

HBV に重複感染している、未治療⁶⁵⁾ 又は抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている⁶⁶⁾ 外国人成人 HIV-1 感染症患者 [目標例数 125 例 (未治療例 50 例、既治療例 75 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、非盲検非対照試験が、日本、米国及びカナダの 3 カ国、計 24 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 QD を食事中又は食直後に 48 週間経口投与することと設定された。

本剤が投与された 77 例 (未治療例 3 例、既治療例 74 例) が安全性解析対象集団であり、そのうち、投与後の HBV DNA 量又は HIV-1 RNA 量の結果が得られていない、又は試験計画からの逸脱が認められた 2 例を除いた 75 例 (未治療例 3 例、既治療例 72 例) が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である投与後 24 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁵⁷⁾ は、未治療例 100% (3/3 例) 及び既治療例 94.4% (68/72 例) であった。投与後 24 週時における HBV DNA

⁶⁵⁾ 抗 HIV 薬及び抗 HBV 療法のいずれも受けたことがない患者。

⁶⁶⁾ 抗 HIV 薬を 6 カ月以上受けており、スクリーニング時点で 6 カ月以上 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者。また、3 成分の抗 HBV 療法 (TDF/FTC/エンテカビル、TDF/ラミブジン/エンテカビル等) で治療中又は治療経験のある患者は除外され、エンテカビルを含む 2 成分の抗 HBV 療法で治療中の患者は、エンテカビルを中止し、本剤に切り替えることとされた。

量が 29 IU/mL 未満の被験者の割合は、未治療例 33.3% (1/3 例) 及び既治療例 86.1% (62/72 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、未治療例 66.7% (2/3 例) 及び既治療例 82.4% (61/74 例) に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、未治療例では認められず、既治療例 16.2% (12/74 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	未治療例	既治療例	未治療例	既治療例
例数	3	74	3	74
全体	2 (66.7)	61 (82.4)	0	12 (16.2)
下痢	1 (33.3)	5 (6.8)	0	3 (4.1)
胃食道逆流性疾患	0	5 (6.8)	0	1 (1.4)
発熱	0	4 (5.4)	0	0
上気道感染	1 (33.3)	12 (16.2)	0	0
鼻咽頭炎	0	6 (8.1)	0	0
背部痛	0	5 (6.8)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	4 (5.4)	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、未治療例では認められず、既治療例で 6 例〔四肢膿瘍、虫垂炎、肺炎球菌性髄膜炎、肺炎球菌性菌血症、肺炎、肺炎球菌性肺炎、糖尿病、良性前立腺肥大症、前立腺炎及び急性心筋梗塞各 1 例（重複含む）〕に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象の転帰は、虫垂炎及び良性前立腺肥大症が未回復であり、その他の事象は全て回復であった。

中止に至った有害事象は、未治療例では認められず、既治療例で 1 例〔体重増加及び食欲亢進各 1 例（重複含む）〕に認められ、いずれも本剤との因果関係が関連ありと判断された。中止に至った有害事象の転帰は、食欲亢進は回復し、体重増加は未回復であった。

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、以下の検討を行った結果、成人、及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児の、未治療及び抗 HIV 薬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 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、本剤の有効性について、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

7.R.1.1 未治療の成人 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、未治療の成人 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。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）において、主要評価項目である投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合及びウイルス学的失敗例の結果は表 37 のとおりであった。本剤群と STB 群との群間差の 95.002%信頼区間の下限値が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、STB に対する本剤

の非劣性が検証され、当該患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。第Ⅲ相試験（0104 試験）に組み入れられた日本人 10 例（本剤群 4 例、STB 群 6 例）における投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、本剤群及び STB 群ともに 100%であった。

表 37 第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）における投与後 48 週時の有効性（FAS）

	0104 試験		0111 試験	
	本剤群	STB 群	本剤群	STB 群
例数	435	432	431	435
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者	405 (93.1)	399 (92.4)	395 (91.6)	385 (88.5)
群間差 [95.002 信頼区間] ^{a)} (%)	1.0 [-2.6, 4.5]		3.1 [-1.0, 7.1]	
ウイルス学的失敗例 ^{b)}	13 (3.0)	11 (2.5)	18 (4.2)	24 (5.5)

例数 (%)

a) 投与開始前の 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 法により調整された群間差。

b) 以下のいずれかに該当した被験者

①HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の被験者、②有効性の欠如による中止例、③その他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 以上の被験者、④新たな抗 HIV 薬を追加した被験者

なお、第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）における投与後 96 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者割合は、0104 試験の本剤群 89.2% (388/435 例) 及び STB 群 88.2% (381/432 例)、0111 試験の本剤群 84.0% (362/431 例) 及び STB 群 82.3% (358/435 例) であった。

機構は、以下のように考える。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）において主要評価項目と設定された、投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合において、STB に対する本剤の非劣性が検証されたことから、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できる。日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について、第Ⅲ相試験（0104 試験）における本剤群の日本人 HIV-1 感染症患者 4 例全例で、投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であったものの、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、本剤の有効性について、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.1.2 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 感染症患者に対する本剤の有効性について

事前評価依頼者は、TDF を含む抗 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。

TDF を含む抗 HIV 薬 ⁵⁹⁾ 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 ⁶⁰⁾ を対象とした第Ⅲ相試験（GS-US-292-0109 試験）において、主要評価項目である投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合及びウイルス学的失敗例 ⁶⁷⁾ は、本剤群でそれぞれ 97.2% (932/959 例) 及び 1.0% (10/959 例)、治療継続群でそれぞれ 93.1% (444/477 例) 及び 1.3% (6/477 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は 4.1 [1.6, 6.7] %であった (7.2.3 参照)。投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合について、本剤群と STB 群との群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージン (-12%) を上回ったことから、TDF を含む抗 HIV 薬に対する本剤の非劣性が検証され、TDF を含む抗 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

⁶⁷⁾ 以下のいずれかに該当した被験者

①HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の被験者、②有効性の欠如による中止例、③その他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 以上の被験者、④新たな抗 HIV 薬を追加した被験者

感染症患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。また、第Ⅲ相試験（0109 試験）成績（表 38）を踏まえると、TDF を含まない抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者においても、EVG、FTC 及び TFV に対する耐性変異が認められなければウイルス学的抑制の維持が期待できると考える。

表 38 第Ⅲ相試験（0109 試験）における投与後 48 週時の背景治療別の有効性（FAS）

	STB		EFV/FTC/TDF		ATV/COBI/FTC/TDF		ATV/RTV/FTC/TDF	
	本剤群	治療継続群	本剤群	治療継続群	本剤群	治療継続群	本剤群	治療継続群
例数	306	153	251	125	147	69	255	130
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未 満の被験者	301 (98.4)	149 (97.4)	241 (96.0)	112 (89.6)	145 (98.6)	65 (94.2)	245 (96.1)	118 (90.8)
ウイルス学的 失敗例 ^{a)}	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (4.4)	4 (1.6)	1 (0.8)

例数 (%)

a) 以下のいずれかに該当した被験者

①HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の被験者、②有効性の欠如による中止例、③その他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 以上の被験者、④新たな抗 HIV 薬を追加した被験者

機構は、以下のように考える。

TDF を含む抗 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第Ⅲ相試験（0109 試験）において主要評価項目と設定された、投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合において、TDF を含む抗 HIV 薬に対する本剤の非劣性が検証されたことから、抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制の得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できる。ただし、第Ⅲ相試験（0109 試験）では、ウイルス学的失敗の経験がなく、かつ前治療から切替え前 6 カ月以上において、ウイルス学的抑制が得られている患者が選択されていたことから、切替え投与の対象となった患者の規定については、添付文書等で適切に情報提供する必要がある。また、第Ⅲ相試験（0109 試験）の対象は、TDF を含む抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者のみであったものの、第Ⅲ相試験（0109 試験）成績を踏まえると、他の背景治療によりウイルス学的抑制が得られている患者においても、本剤への切替え後にウイルス学的抑制の維持が期待できるとする事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。しかしながら、他の抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の切替え投与の経験は限られていることから、本剤への切替え投与の有効性について、製造販売後に情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.1.3 小児の HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について

小児の 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、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 以上である未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした、第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-292-0106 試験）の投与後 24 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者割合及びウイルス学的失敗例⁶⁷⁾は、それぞれ 90.0%（45/50 例）及び 8.0%（4/50 例）であり、投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者割合及びウイルス学的失敗例は、それぞれ 92.0%（46/50 例）及び 6.0%（3/50 例）であった。投与経験は限られているものの、投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、成人 HIV-1 感染症患者における成績と同様であったことから、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35 kg 以上の未治療の HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。また、抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている 12 歳以上かつ体重 35 kg

以上の小児の HIV-1 感染症患者に対する臨床試験は未実施であるが、成人 HIV-1 感染症患者では、未治療の HIV-1 感染症患者（7.2.1 及び 7.2.2 参照）とウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者（7.2.3 参照）で本剤の有効性は同様であったこと、成人及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対して本剤を投与したときの各成分の曝露量に臨床上問題となる差異は認められていないことから（6.R.3 参照）、抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の 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。

機構は、以下のように考える。

成人、及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対して本剤を投与したときの各成分の曝露量に臨床上問題となる差異は認められていないこと（6.R.3 参照）、及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（0106 試験）の成績を踏まえると、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は示唆されている。ただし、第Ⅱ/Ⅲ相試験（0106 試験）では未治療患者のみが組み入れられており、抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対して本剤を投与した際の有効性データはないことから、抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性については、製造販売後に情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.1.4 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、未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅱ相試験（GS-US-292-0102 試験）及び第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）におけ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。

第Ⅱ相試験（0102 試験）及び第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）の併合解析において、投与後 48 週までにウイルス学的失敗により耐性検査⁶⁸⁾が実施された被験者は、本剤群 1.9%（19/978 例）、STB 群 2.4%（22/925 例）であり、そのうち治験薬に対する耐性変異が認められた被験者は、本剤群 21.1%（4/19 例）、STB 群 31.8%（7/22 例）であった。逆転写酵素領域の耐性変異として、本剤群では K65R 1 例、M184V 4 例、STB 群では E44E/D 1 例、K65R 2 例、K70K/E 1 例、M184V 4 例、M184M/V 2 例、M184M/I/V 1 例に認められた。また、インテグラーゼ領域の耐性変異として、本剤群では T66A 1 例、E92Q 2 例、N155H 1 例、STB 群では E92Q 2 例、E92E/Q 1 例、Q148R 2 例に認められた。多く認められた耐性変異は逆転写酵素領域の M184V 及び K65R であり、M184V は全例に認められたが、耐性変異の種類及び発現頻度は本剤群及び STB 群で明らかな差異は認められなかった。また、TDF を含む抗 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第Ⅲ相試験（0109 試験）において、各治験薬に対する耐性変異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者において、本剤投与時の耐性変異の種類及び発現頻度は STB 投与時と

⁶⁸⁾ 治験薬を少なくとも一回投与され、投与完了後、又は投与中断・中止から 72 時間以内に以下のいずれかのウイルス学的失敗の基準を満たした被験者が耐性検査の対象とされた。

- ・不適切なウイルス学的抑制：投与開始前又は HIV-1 RNA 量のカットオフ値から投与後 8 週までの HIV-1 RNA 量の減少が $1 \log_{10}$ 未満であり、さらに 2 週後に HIV-1 RNA が確認された場合
- ・ウイルス学的リバウンド：試験期間中に、HIV-1 RNA 量がカットオフ値を下回った後にカットオフ値を上回り、これが連続して確認された場合、又は HIV-1 RNA 量の最低値から $1 \log_{10}$ 以上の増加が連続して確認された場合
- ・試験終了時のウイルス血症：上記のいずれにも該当せず、試験終了時又は中断時に HIV-1 RNA 量 400 copies/mL 以上の場合

比べて明らかな差異は認められず、また、TDF を含む抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者において、治験薬に対する耐性変異は検出されていないことから、耐性変異の発現について、STB に比べて本剤で新たな懸念は検出されていない。しかしながら、未治療の成人 HIV-1 感染症患者への本剤投与後のウイルス学的失敗例において、少数ながら耐性変異が認められていること、未治療及び他の抗 HIV 薬から本剤へ切り替えた HIV-1 感染症患者における耐性変異に関する情報は限定的であることから、本剤投与後の耐性変異の発現状況は製造販売後も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。

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、及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の、未治療及び抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、腎機能障害及び骨密度に対する影響について、STB と同様に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限られていることから、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、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

7.R.2.1 成人 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、成人 HIV-1 感染症患者における安全性の概要について、以下のように説明している。

未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）の併合解析の結果⁶⁹⁾より、投与後 48 週時までにいずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動を含む）は表 39 のとおりであった。本剤群の有害事象及び副作用の内容及び発現割合については、STB 群と特段の差異は認められず、事象のほとんどは Grade⁷⁰⁾ 1 又は 2 であった。死亡は、本剤群 0.2%（2/866 例）、STB 群 0.3%（3/867 例）、重篤な有害事象は、本剤群 8.1%（70/866 例）、STB 群 6.8%（59/867 例）、中止に至った有害事象は、本剤群 0.9%（8/866 例）、STB 群 1.5%（13/867 例）に認められた。

なお、投与後 96 週時までに認められた有害事象は、本剤群 93.2%（807/866 例）、STB 群 94.9%（823/867 例）、副作用は、本剤群 42.4%（367/866 例）、STB 群 45.9%（398/867 例）、死亡は、本剤群 0.2%（2/866 例）、STB 群 0.3%（3/867 例）、重篤な有害事象は、本剤群 11.2%（97/866 例）、STB 群 10.0%（87/867 例）、中止に至った有害事象は、本剤群 1.2%（10/866 例）、STB 群 2.3%（20/867 例）であった。投与後 96 週時においても本剤群の有害事象及び副作用の内容及び発現割合について、STB 群と特段の差異は認められなかった。

⁶⁹⁾ 第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）は、それぞれデータカットオフ月 20■年■月及び 20■年■月までの試験成績に基づいて併合解析が実施された。

⁷⁰⁾ 有害事象及び副作用の重症度は、Gilead Sciences, Inc.が設定した有害事象及び臨床検査値異常の重症度に関する評価指標を用いて評価された。

表 39 第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）においていずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	STB 群	本剤群	STB 群
例数	866	867	866	867
全体	778 (89.8)	782 (90.2)	342 (39.5)	364 (42.0)
下痢	147 (17.0)	164 (18.9)	62 (7.2)	74 (8.5)
悪心	132 (15.2)	151 (17.4)	90 (10.4)	113 (13.0)
頭痛	124 (14.3)	108 (12.5)	52 (6.0)	47 (5.4)
上気道感染	99 (11.4)	109 (12.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻咽頭炎	78 (9.0)	80 (9.2)	2 (0.2)	0
疲労	71 (8.2)	71 (8.2)	43 (5.0)	35 (4.0)
咳嗽	67 (7.7)	60 (6.9)	0	0
嘔吐	62 (7.2)	54 (6.2)	16 (1.8)	27 (3.1)
関節痛	61 (7.0)	39 (4.5)	3 (0.3)	3 (0.3)
背部痛	60 (6.9)	57 (6.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
不眠症	57 (6.6)	48 (5.5)	17 (2.0)	14 (1.6)
発疹	55 (6.4)	46 (5.3)	13 (1.5)	11 (1.3)
発熱	45 (5.2)	41 (4.7)	5 (0.6)	2 (0.2)
浮動性めまい	44 (5.1)	37 (4.3)	26 (3.0)	19 (2.2)
口腔咽頭痛	39 (4.5)	47 (5.4)	0	3 (0.3)
骨減少症	32 (3.7)	44 (5.1)	8 (0.9)	17 (2.0)

例数 (%)

TDF を含む抗 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第Ⅲ相試験（0109 試験）及び HBV に重複感染している、未治療又は抗 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第Ⅲ相試験（GS-US-292-1249 試験）における安全性の概要は表 40 のとおりであった。第Ⅲ相試験（0109 試験）における本剤群の有害事象及び副作用の内容並びに発現割合は治療継続群と大きく異ならなかった。第Ⅲ相試験（1249 試験）では、検討された被験者数が限られているものの、HBV 重複感染患者において特徴的な有害事象の発現傾向は認められなかった。

表 40 第Ⅲ相試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	0109 試験		1249 試験	
	本剤群	治療継続群	未治療群	既治療群
例数	959	477	3	74
全有害事象	828 (86.3)	399 (83.6)	2 (66.7)	61 (82.4)
Grade 3 以上の有害事象	84 (8.8)	54 (11.3)	0	4 (5.4)
重篤な有害事象	65 (6.8)	35 (7.3)	0	6 (8.1)
死亡	4 (0.4)	0	0	0
中止に至った有害事象	9 (0.9)	12 (2.5)	0	1 (1.4)

例数 (%)

なお、第Ⅲ相試験（0104 試験及び 1249 試験）において、日本人成人 HIV-1 感染症患者で投与後 48 週まで⁷¹⁾ に認められた有害事象は、本剤群 87.5% (7/8 例)、STB 群 100.0% (6/6 例)、副作用は、本剤群 12.5% (1/8 例)、STB 群 33.3% (2/6 例) であり、日本人成人 HIV-1 感染症患者における有害事象及び副作用は、第Ⅲ相試験（0104 試験及び 1249 試験）の全体集団と同様であった。重篤な有害事象は、0104 試験において、本剤群 1 例（網膜剥離）に認められたが、本剤との因果関係は否定されており、転帰は回復であった。死亡又は中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）において、本剤群で認められた有害事象及び副作用は、STB 群と特段の差異は認められていないこと、TDF を含む抗

⁷¹⁾ 第Ⅲ相試験（0104 試験及び 1249 試験）のデータカットオフ月は、それぞれ 20 年 月 及び 20 年 月。

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第Ⅲ相試験（0109 試験）において、本剤への切替え投与時に認められた有害事象及び副作用は、治療継続群と比較して大きな差異は認められなかったことから、本剤の安全性は許容可能である。また、日本人成人 HIV-1 感染症患者に対する投与経験は限られているものの、得られている安全性データからは特段の問題は認められていないことを確認した。

なお、TDF 含有製剤投与時に特徴的に認められる腎機能障害及び骨密度低下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.2.1.1 腎機能障害について

事前評価依頼者は、本剤投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）、及び TDF を含む抗 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第Ⅲ相試験（0109 試験）における、腎機能関連の有害事象⁷²⁾の発現状況は、表 41 のとおりであった。

表 41 第Ⅲ相試験における腎関連の有害事象の発現状況

	0104 試験及び 0111 試験		0109 試験	
	本剤群	STB 群	本剤群	治療継続群
例数	867	866	959	477
全体	52 (6.0)	80 (9.2)	75 (7.8)	36 (7.5)
重篤な有害事象	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.4)
中止に至った有害事象 例数 (%)	0	5 (0.6)	2 (0.2)	5 (0.5)

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）における本剤群の重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。TDF を含む抗 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第Ⅲ相試験（0109 試験）における本剤群で中止に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、腎機能関連の有害事象の発現状況は、本剤群及び STB 群で差異が認められた。

また、第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）における投与後 24 週時及び 48 週時における CL_{cr} の推移は表 42 のとおりであり、本剤群では STB 群と比較して CL_{cr} の変化量が小さかった。

表 42 投与後 24 週時及び 48 週時における投与開始前からの CL_{cr} の推移

	本剤群	STB 群
投与開始前		
例数	866	867
投与開始前からの CL _{cr}	120.8 ± 30.9	118.7 ± 30.7
投与後 24 週時		
例数	836	833
投与開始前からの CL _{cr} の変化量	- 6.3 ± 14.6	- 10.2 ± 14.3
投与後 48 週時		
例数	821	806
投与開始前からの CL _{cr} の変化量	- 6.5 ± 15.3	- 11.2 ± 15.0

平均値 ± 標準偏差

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第Ⅲ相試験（GS-US-292-0112 試験）において、重篤な腎機能関連の有害事象は、既治療群の 1 例のみ、中止に至った腎機能関連の有害事象は、既治療群の 2 例のみであり、投与開始前及び投与後 24 週時の腎機能関連の臨床検査値は表

⁷²⁾ 以下のいずれかの基準に該当する有害事象

- ・ MedDRA 基本語が、器官別大分類「腎および尿路障害」に分類される有害事象。
- ・ MedDRA 基本語が、器官別大分類「臨床検査」かつその高位語である「腎機能検査」に分類される有害事象。

43 のとおりであった。投与開始前と投与後 24 週時の変動傾向は、各臨床検査値で同様であり、CL_{cr} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者において特徴的な傾向は認められなかった。

表 43 腎機能に関連する検査値又はパラメータの推移

	CL _{cr} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満		CL _{cr} 50 mL/min 以上	
	投与開始前	投与後 24 週時	投与開始前	投与後 24 週時
例数	77	77	166	166
血清クレアチニン値 (mg/dL)	1.68 ± 0.46	1.67 ± 0.50	1.34 ± 0.26	1.39 ± 0.31
CL _{cr} (mL/min)	42.26 ± 4.97	43.86 ± 8.78	61.36 ± 7.30	60.61 ± 9.66
UPCR (mg/g)	573.82 ± 915.80	477.28 ± 922.33	253.07 ± 399.53	145.32 ± 398.34
UACR (mg/g)	272.77 ± 568.43	254.49 ± 628.27	93.16 ± 355.72	60.15 ± 331.29
尿中 β2-ミクログロブリン／クレアチニン比 (μg/g)	20,923.58 ± 37,185.83	6,815.02 ± 14,351.31	8,610.21 ± 19,435.18	1,266.58 ± 3,191.48
尿中 β2-ミクログロブリン (μg/mL)	16.58 ± 29.84	5.21 ± 9.64	9.51 ± 24.00	1.45 ± 3.75

平均値 ± 標準偏差

UPCR：尿中タンパク／クレアチニン比、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

なお、本剤投与開始前の時点で腎機能障害を伴う HIV-1 感染症患者に対する本剤投与について、投与開始前の CL_{cr} が 30 mL/min 未満の患者に対する本剤の安全性は検討されていないこと、本剤は FTC の固定用量を含む配合剤であり、FTC 単剤では、重度の腎機能障害者（CL_{cr} 30 mL/min 未満）では、軽度及び中等度の腎機能障害者（CL_{cr} 30 mL/min 以上）とは異なる投与間隔の調節が必要とされていることから（エムトリバカプセル 200 mg 添付文書 第 6 版）、本剤の投与開始時には CL_{cr} が 30 mL/min 以上であることを確認する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

0104 試験及び 0111 試験並びに 0109 試験における、腎機能関連の有害事象の発現状況を踏まえると、本剤投与時に STB と比べて新たな懸念は認められていない。未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした、投与後 48 週時における CL_{cr} の投与開始前からの変化量の検討では、STB 群に比べて本剤群の CL_{cr} の変化量が小さかったものの、STB 投与と本剤投与との CL_{cr} の変化量の差がもたらす臨床的意義は現時点で明確でなく、腎機能関連の有害事象の発現割合は両群で大きく異なることを踏まえると、本剤投与による腎毒性のリスクは否定できない。したがって、本剤投与時の腎機能障害の発現について、TDF 含有製剤と同様に注意喚起するとともに、本剤投与開始前及び投与中には腎機能検査を行う必要がある。

本剤投与開始前において腎機能障害を伴う HIV-1 感染症患者に対する本剤投与について、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第Ⅲ相試験（0112 試験）において、血清クレアチニン値及び CL_{cr} は本剤の投与後 24 週時において明らかな変動は認められておらず、安全性に特段の問題は認められていないことから、軽度から中等度の腎機能障害患者における本剤の安全性は許容可能である。また、軽度及び中等度の腎機能障害患者における曝露量に大きな差異が認められないことも踏まえると（6.R.4 参照）、FTC 単剤の添付文書においては CL_{cr} が 50 mL/min 未満の腎機能障害者では用量調節が必要とされているものの（エムトリバカプセル 200 mg 添付文書 第 6 版）、FTC の固定用量を含む本剤を、軽度及び中等度の腎機能障害者（CL_{cr} 30 mL/min 以上）に用量調整することなく投与することは可能である。したがって、本剤の投与開始前に CL_{cr} が 30 mL/min 以上の患者であることを確認する必要があるとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。一方、CL_{cr} が 30 mL/min 未満となった場合に投与を継続した際の安全性情報は極めて限られていること、FTC 単剤の添付文書において、重度の腎機能障害者（CL_{cr} 30 mL/min 未満）では、軽度及び中等度（CL_{cr} 30 mL/min 以上）とは異なる投与間隔の調節が必要とされていることから（エムトリバカプセル 200 mg 添付文書 第 6 版）、CL_{cr} が 30 mL/min

未満となった場合には本剤の投与の中止を考慮する旨を注意喚起する必要がある。

製造販売後においては、本剤投与時の腎機能障害の発現又は悪化の有無について情報収集し、得られた情報を臨床現場に適切に提供する必要がある。

7.R.2.1.2 骨密度への影響について

事前評価依頼者は、本剤投与による骨密度への影響について、以下のように説明している。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）における、投与後 48 週時の骨密度の変化量は表 44 のとおりであり、STB 投与時に比べて本剤投与時における大腿骨近位部及び腰椎の骨密度の変化量が小さかった。しかしながら、本剤の非臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝のバイオマーカーの増加が認められ、骨代謝の亢進が示唆されており（5.2 及び 5.7.2.1 参照）、第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）において、投与後 48 週時の骨密度の平均値が投与開始前に比べて低下していた。また、本剤の長期投与時における骨への影響に関する情報は限られていることから、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、異常が認められた場合には、適切な処置を行う旨を添付文書等で注意喚起する予定である。

表 44 第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）における投与後 48 週時の骨密度の推移

	本剤群	STB 群
大腿骨近位部 DXA Analysis		
例数	780	767
投与開始前の骨密度 (g/cm ²)	1.041 ± 0.157	1.029 ± 0.150
投与後 48 週時の骨密度 (g/cm ²)	1.034 ± 0.159	0.999 ± 0.152
骨密度の変化量 (g/cm ²)	- 0.007 ± 0.034	- 0.030 ± 0.036
腰椎部 DXA Analysis		
例数	784	773
投与開始前の骨密度 (g/cm ²)	1.136 ± 0.177	1.114 ± 0.165
投与後 48 週時の骨密度 (g/cm ²)	1.120 ± 0.173	1.082 ± 0.126
骨密度の変化量 (g/cm ²)	- 0.016 ± 0.036	- 0.032 ± 0.037

平均値 ± 標準偏差

機構は、事前評価依頼者の説明を受入れ可能と考える。

なお、長期投与時の影響、及び多様な投与開始前の骨密度の患者への投与経験に関する情報については、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.2 小児の HIV-1 感染症患者における安全性について

小児の HIV-1 感染症患者における安全性について、本剤投与が小児の骨形成に与える影響も含めて、事前評価依頼者は、以下のように説明している。

12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（0106 試験）において、有害事象は 84.0%（42/50 例）、副作用は 36.0%（18/50 例）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、気道感染 32.0%（16/50 例）、下痢及び上気道感染各 26.0%（13/50 例）、悪心 24.0%（12/50 例）、頭痛 20.0%（10/50 例）、腹痛 16.0%（8/50 例）、嘔吐 14.0%（7/50 例）、体部白癬、気管支肺炎、浮動性めまい及び脂漏性皮膚炎各 12.0%（6/50 例）、上腹部痛、尿路感染、ビタミン D 欠乏、咳嗽及び丘疹性皮疹各 10.0%（5/50 例）であった。重篤な有害事象も含めて認められた安全性について成人 HIV-1 感染症患者と比較したところ、特段の差異は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相試験（0106 試験）における、本剤の投与後 48 週時点の腰椎、及び頭部を除く全身の BMD Z スコア（身長・年齢により補正あり）は表 45 のとおりであり、BMD Z スコアに大きな変化は認められず、本剤は骨石灰化速度に影響を及ぼさなかった。

表 45 投与後 48 週時点の腰椎、及び頭部を除く全身の BMD Z スコアの変化量

	腰椎部 BMD Z スコア	頭部を除く全身の BMD Z スコア
例数	47	45
ベースライン	- 0.73 ± 1.37	- 0.33 ± 1.03
ベースラインからの変化量	- 0.00 ± 0.40	- 0.15 ± 0.31

平均値 ± 標準偏差（身長・年齢により補正）

機構は、以下のように考える。

12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者の安全性について、成人 HIV-1 感染症患者と比較して、新たな安全性上の懸念は認められていない。また、BMD-Z スコアの明らかな低下は認められていないが、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与期間及び経験は限られていることから、成人 HIV-1 感染症患者と同様に、本剤投与時の骨に対する影響については注意喚起が必要である。また、製造販売後において、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者の骨に対する影響について情報を収集し、得られた情報は臨床現場に適切に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、STB との異同も含め、以下のように説明している。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）での腎機能関連パラメータの検討において、本剤群では STB 投与群と比較して、血清クレアチニン及び CL_{cr} のベースラインからの変化量は小さかった。また、骨への影響に関しては、第Ⅲ相試験（0104 試験及び 0111 試験）における大腿骨近位部及び腰椎の BMD の検討において、本剤群では STB 投与群と比較して、ベースラインからの骨密度の変化量は小さかった。これらのことから、TDF を含む STB に比べて、本剤では腎及び骨に対する影響が軽減されることが期待できる。

また、HIV-1 感染症患者に対する治療では、HIV-1 RNA 量の再増加及び薬剤耐性ウイルスの誘導を回避するため、作用機序が異なる複数の薬剤を用いた併用レジメンにより、長期間にわたって HIV-1 RNA 量を検出限界以下に抑制し続けることが重要であり〔抗 HIV 治療ガイドライン（平成 26 年度厚生労働科学研究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、2015 年 3 月版）〕、抗 HIV 薬の服薬アドヒアランスを高く維持することが最も重要と考える。本剤は、STB と同様に、作用機序が異なる複数の薬剤を含む 1 日 1 回 1 錠投与が可能な配合剤であるが、STB と比較して錠剤径が小さく（STB：長径約 20.0 mm、短径約 10.0 mm、本剤：長径約 19.2 mm、短径約 8.7 mm）、服薬アドヒアランスの向上につながることを期待できる。

以上より、本剤は、HIV-1 感染症患者に対して新たな治療選択肢になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は新有効成分である TAF を含む配合剤として、HIV-1 感染症患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得る。ただし、腎機能及び骨代謝に対する影響について、事前評価依頼者が説明している臨床検査値の改善については、長期予後も踏まえた臨床的意義は明確になっていないこと、また、TAF 投与時においても腎機能及び骨代謝に対する影響は認められていることから（5.2、5.7.2、7.R.2.1.1 及び

7.R.2.1.2 参照)、STB、TDF 等の既存の TFV 含有製剤と同様の注意喚起が必要である。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、第Ⅲ相試験（0104 試験、0111 試験、0109 試験、0112 試験及び 1249 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ試験（0106 試験）の結果より、本剤の HIV-1 感染症に対する有効性は期待でき、安全性についても特段の懸念はないと考えること（7.R.1 及び 7.R.2 参照）を踏まえ、本剤の効能・効果を事前評価依頼者が提案する「HIV-1 感染症」とすることが適切と判断した。ただし、本剤は、抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者及びウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者が対象であることを適切に注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

7.R.5 用法及び用量について

機構は、下記の本剤の申請予定用法・用量について、以下のように考える。

通常、成人には 1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150 mg、コビスタットとして 150 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児患者には、1 回 1 錠を 1 日 1 回食後に経口投与できる。

成人の用法・用量に関して、第Ⅰ相試験（GS-US-120-0104 試験及び GS-US-292-0101 試験）の成績を基に設定された用法・用量について（6.R.1 及び 6.R.2 参照）、第Ⅲ相試験（0104 試験、0111 試験及び 0109 試験）が実施され、本剤の有効性は期待でき（7.R.1 参照）、安全性については許容可能であることから（7.R.2 参照）、申請予定用法・用量は受入れ可能である。

また、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者における本剤の有効性及び安全性に関する情報が十分ではないものの、本剤投与時の PK について、12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者と成人 HIV-1 感染症患者で臨床上問題となる差異は認められていないこと（6.R.3 参照）、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者において、本剤の有効性は示唆され、安全性についても特段の懸念は認められていないことから、本邦においても米国と同様に、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児の HIV-1 感染患者に対して、本剤の用法・用量を設定することは可能である。

なお、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者における用法・用量は同一であることから、本剤の用法・用量を以下のとおり記載整備することが適切である。

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（エルビテグラビルとして 150 mg、コビスタットとして 150 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、現時点では 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対して得られている情報は限られていることから、同患者に対する本剤の安全性については、製造販売後において検討する必要がある。

また、12 歳未満又は 35 kg 未満の HIV-1 感染症患者については、海外で実施中の臨床試験の結果、本邦での小児における使用実態等を踏まえて、小児に対する開発を検討することが必要である。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

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⁷³⁾に参加し、以下のように全例調査として製造販売後調査を実施することを予定している。

- 調査目的：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
- 調査予定症例数：収集可能な全症例

実施期間：販売開始日より調査を開始し、承認日から満 5 年までに登録された全症例についての調査を承認取得から満 8 年まで実施する。また、妊婦について、本使用成績調査の妊婦を対象とし、当該被験者に関する情報を収集する予定である。

機構は、製造販売後調査において、以下の点について引き続き情報収集する必要があると考える。

- 日本人 HIV-1 感染症患者における本剤投与時の安全性及び有効性（患者背景別の有効性も含む）
- 本剤投与時の耐性変異の発現状況
- 本剤の長期投与時の腎機能障害及び骨密度低下に関連する有害事象及び臨床検査値異常の発現状況
- 肝炎ウイルス重複感染患者における安全性及び有効性

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

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 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。本剤は新有効成分である TAF フマル酸塩と既承認の EVG、COBI 及び FTC を含む配合剤であり、HIV-1 感染症患者における新たな治療の選択肢を提供することから、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、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

⁷³⁾ 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。

審査報告 (1)

平成 28 年 5 月 18 日

申請品目

〔販 売 名〕	ゲンボイヤ配合錠
〔一 般 名〕	エルビテグラビル/コビスタット/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〕	日本たばこ産業株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 3 月 4 日

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 効能又は効果について」、「7.R.5 用法及び用量について」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、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 腎機能障害及び骨密度低下に関する注意喚起について

機構は、以下の点から、ゲンボイヤ配合錠投与による腎毒性のリスクは否定できないと考える。

- ゲンボイヤ配合錠はテノホビルのプロドラッグであるテノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有しており、腎毒性のリスクを有すること
- 未治療の成人ヒト免疫不全ウイルス 1 型（以下、「HIV-1」）感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）において認められた腎機能に関連する有害事象⁷⁴⁾の発現割合は、ゲンボイヤ配合錠群及びスタリビルド配合錠群で大きく異ならないと考えること
- 軽度から中等度の腎機能障害を伴う外国人成人 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、中止に至った副作用として腎不全が認められていること

したがって、ゲンボイヤ配合錠投与時の腎機能障害の発現及び腎機能検査の実施について、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩含有製剤と同様に、添付文書等で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

⁷⁴⁾ 以下のいずれかの基準に該当する有害事象

・ MedDRA 基本語が、器官別大分類「腎および尿路障害」に分類される有害事象。
・ MedDRA 基本語が、器官別大分類「臨床検査」かつその高位語である「腎機能検査」に分類される有害事象。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

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、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- 日本人 HIV-1 感染症患者におけるゲンボイヤ配合錠投与時の安全性及び有効性（患者背景別の有効性も含む）
- ゲンボイヤ配合錠投与時の耐性変異の発現状況
- ゲンボイヤ配合錠の長期投与時の腎機能障害及び骨密度低下に関連する有害事象及び臨床検査値異常の発現状況
- 肝炎ウイルス重複感染患者における安全性及び有効性

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるゲンボイヤ配合錠の医薬品リスク管理計画（案）について、表 46 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 47 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、表 48 に示す製造販売後調査計画の骨子（案）について了承した。

表 46 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
・腎毒性 ・骨事象／骨密度減少 ・HIV-1/B 型肝炎ウイルス重複感染患者におけるゲンボイヤ配合錠投与中止後の肝炎再燃 ・乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝） ・リボジストロフィー ・免疫再構築炎症反応症候群	・肺炎	・日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 ・長期使用 ・妊婦 ・重度の肝機能障害患者
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 ・長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む）		

表 47 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 ・製造販売後臨床試験^{a)} ・使用成績調査 ・特定使用成績調査（妊産婦）	・市販直後調査

a) ゲンボイヤ配合錠の承認後に国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-1249 試験）（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関にゲンボイヤ配合錠が納入されるまで実施。

表 48 製造販売後調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
目 的	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
調査方法	HRD（HIV related drugs）共同調査に参加し、全例調査を実施する。
対象患者	日本人の HIV-1 感染症患者
観察期間	ゲンボイヤ配合錠の販売開始日より調査を開始し、HRD 共同調査方式に基づき承認日から満 8 年目の 3 月末まで登録された全症例に対して、承認日から満 8 年目の 3 月末まで調査を実施する。
予定症例数	収集可能な全症例
主な調査項目	患者背景、ゲンボイヤ配合錠の投与状況、有害事象、血漿中 HIV-1 RNA 量等

特定使用成績調査（妊産婦）	
目 的	使用実態下における妊婦及び出生児に対する安全性の情報収集
調査方法	HRD 共同調査として実施する。
対象患者	妊娠している日本人の HIV-1 感染症患者
観察期間	ゲンボイヤ配合錠の販売開始日より調査を開始し、HRD 共同調査方式に基づき承認日から再審査期間満了まで調査を実施する。
予定症例数	妊娠の転帰が確認可能な全症例
主な調査項目	患者背景、ゲンボイヤ配合錠の投与状況、有害事象、血漿中 HIV-1 RNA 量、出生児への影響等

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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（5.3.3.3-4、5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能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ことから、再審査期間は 10 年とし、原体テノホビル アラフェナミドフマル酸塩及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能又は効果〕

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（エルビテグラビルとして 150 mg、コビスタットとして 150 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。

〔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. 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. 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。