

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] デシコビ配合錠LT、同配合錠HT
[一 般 名] 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 8 月 12 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は本剤の有効成分の一つであるテノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する「ゲンボイヤ配合錠」の残余期間（平成 38 年 6 月 16 日まで）、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

審査報告書

平成 28 年 11 月 15 日

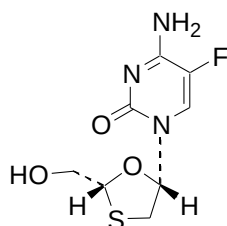
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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] デシコビ配合錠 LT、同配合錠 HT
[一 般 名] 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 8 月 12 日
[剤形・含量] 1 錠中にエムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg
又は 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg 又は 25 mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
[化 学 構 造]

<エムトリシタビン>



分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

化学名：

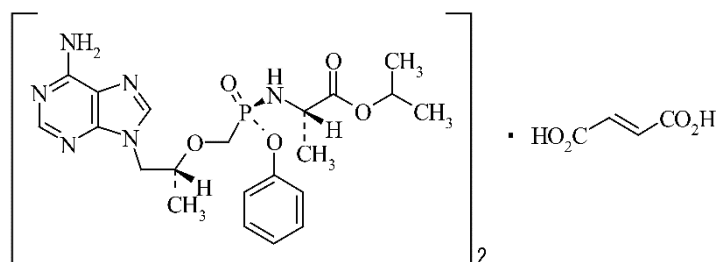
（日本名）

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)*-{[(*1R*)-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)*-{[(*1R*)-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：（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 28 年 4 月 4 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、以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1. リトナビル又はコビススタットと併用する場合は、デシコビ配合錠 LT（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 1 錠経口投与する。
2. リトナビル又はコビススタットと併用しない場合は、デシコビ配合錠 HT（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 25 mg を含有）を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
3. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果

を提出すること。

4. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
5. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

事前評価レポート（その 1）

平成 28 年 7 月 28 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〕	デシコビ配合錠 T10、同配合錠 T25
〔一 般 名〕	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 又は 28 mg (テノホビル アラフェナミドとして 10 mg 又は 25 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、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児患者には、以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 1. リトナビル又はコビスタットを併用する場合は、デシコビ配合錠 T10（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 1 錠経口投与する。 2. 上記以外の場合には、デシコビ配合錠 T25（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 25 mg を含有）を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。
〔事前評価準備会開催日〕	平成 28 年 3 月 24 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 28 年 4 月 4 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	4
2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略	5
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	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略	6
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
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	13
8. 事前評価レポート（その 1）作成時における総合評価	31

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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}	AUC 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}	AUC 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}	AUC over the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMD	Bone mineral density	骨密度
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
C _{tau}	Observed plasma concentration at the end of the dosing interval	投与間隔の最終時点の血漿中濃度
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
COBI	Cobicistat	コビススタット
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DRV	Darunavir	ダルナビル
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
EC ₅₀ 、EC ₉₀	50% or 90% effective concentration	50%効果濃度、90%効果濃度
EFV	Efavirenz	エファビレンツ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EVG	Elvitegravir	エルビテグラビル
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
LPV	Lopinavir	ロピナビル
MVC	Maraviroc	マラビロク
NVP	Nevirapine	ネビラピン
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
QD	quaque die	1 日 1 回投与
RAL	Raltegravir	ラルテグラビル
RPV	Rilpivirine	リルピビリン
RTV	Ritonavir	リトナビル
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 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	Tenofovir	テノホビル
TFV-DP	Tenofovir diphosphate	テノホビル二リン酸

略語	英語	日本語
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		デシコビ配合錠

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

国内の抗 HIV 治療ガイドライン（平成 27 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、2016 年 3 月版、2016 年 7 月改訂）において推奨されている HIV 感染症の初回抗レトロウイルス療法は、核酸系逆転写酵素阻害剤 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、核酸系逆転写酵素阻害剤 2 成分とプロテアーゼ阻害剤及び低用量リトナビルから成る併用レジメン、又は核酸系逆転写酵素阻害剤 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。

「デシコビ配合錠 T10」及び「デシコビ配合錠 T25」を予定販売名とする本剤は、米国 Gilead Sciences Inc.により開発された、核酸系逆転写酵素阻害剤であるエムトリシタビン（FTC）及びテノホビル アラフェナミド（TAF）フマル酸塩を有効成分とする配合剤である。

末梢血単核細胞（PBMC）中における TAF からテノホビルニリン酸〔TFV-DP（活性体）〕への推定代謝経路は図 1 のとおりである。TAF は、PBMC 内のカタプシン A（CatA）を介してテノホビル（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る。また、TAF は、P-糖タンパク（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）等の基質であるため、リトナビル（RTV）及びコビススタット（COBI）のような P-gp 及び BCRP 阻害作用を有する薬剤と併用することにより、血漿中 TAF 濃度が上昇する〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕。

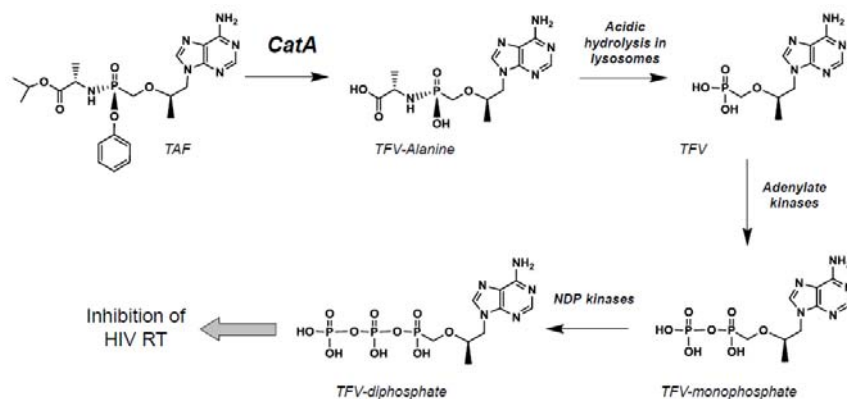


図 1 PBMC 中における TAF から TFV-DP（活性体）への推定代謝経路

本邦では、FTC 又は TAF フマル酸塩を含有する HIV-1 感染症に対する治療薬として、エムトリバカプセル 200 mg（FTC）、ソルバダ配合錠（FTC/TDF 配合錠）、スタリビルド配合錠（EVG/COBI/FTC/TDF 配合錠）、ゲンボイヤ配合錠（EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠）及びコムプレラ配合錠〔リルピビリン（RPV）/FTC/TDF 配合錠〕が承認されている。

海外において、①本剤と EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の FTC 及び TAF に関する生物学的同等性（BE）を検討した第Ⅰ相試験（GS-US-311-1472 試験及び GS-US-311-1473 試験）、②抗 HIV 薬の治療歴のない HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅱ相試験（GS-US-299-0102 試験）及び第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験）¹⁾の成績等を踏まえ、欧州で FTC/TAF（200/10 mg）配合錠及び FTC/TAF（200/25 mg）配合錠が、米国で FTC/TAF（200/25 mg）配合錠が、それぞれ 2016 年 4 月に承認されている。

なお、本事前評価の過程において、本邦における販売名は「デシコビ配合錠 T10」及び「デシコビ配合錠 T25」から「デシコビ配合錠 LT」及び「デシコビ配合錠 HT」に変更された。

¹⁾ 海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験）の成績は、米国の承認申請では提出されていない。

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、FTC 及び TAF フマル酸塩が使用されている。原薬 FTC は事前評価依頼者が製造販売承認を取得している「ゲンボイヤ配合錠」等に使用されているものと同一である。また、原薬 TAF フマル酸塩は、原薬等登録原簿に登録されている原薬（MF 登録番号 227MF10232）を用い、同じく事前評価依頼者が製造販売承認を取得している「ゲンボイヤ配合錠」の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。したがって、本事前評価に際し、新たな資料は提出されていない。

2.1 製剤

2.1.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に FTC 200 mg 及び TAF フマル酸塩 11.2 mg 又は 28 mg (TAF として 10 mg 又は 25 mg) を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、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が含まれ、さらに、「デシコビ配合錠 LT」には [REDACTED] が、「デシコビ配合錠 HT」には [REDACTED] が、それぞれ添加剤として含まれる。

2.1.2 製造方法

製剤は圧縮・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、[REDACTED] 及び [REDACTED] 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、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- ・ 重要品質特性（CQA）として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく重要工程パラメータ（CPP）の特定

2.1.3 製剤の管理

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

2.1.4 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	デシコビ配合錠 LT パイロット 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	24 カ月
	デシコビ配合錠 HT パイロット 3 ロット				
加速試験	デシコビ配合錠 LT パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	高密度ポリエチレン瓶 +シリカゲル乾燥剤	6 カ月
	デシコビ配合錠 HT パイロット 3 ロット				

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 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 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、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

「ゲンボイヤ配合錠」等の承認申請時に提出されており、既に評価済みであることから、本事前評価に際し、新たな試験成績は提出されていない。

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

「ゲンボイヤ配合錠」等の承認申請時に提出されており、既に評価済みであることから、本事前評価に際し、新たな試験成績は提出されていない。

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

「ゲンボイヤ配合錠」等の承認申請時に提出されており、既に評価済みであることから、本事前評価に際し、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本事前評価に際し、生物薬剤学試験として 4 試験の成績が提出された。

臨床開発においては、TAF 単剤として主に TAF 10 mg 錠及び TAF 25 mg 錠²⁾ が、FTC/TAF 配合剤として主に以下の 2 種類の製剤（製剤 1 及び 2）³⁾ が使用され、製剤 1 及び 2 が市販用製剤とされた。

- ・ 製剤 1：FTC 200 mg 及び TAF 10 mg を含む製剤
- ・ 製剤 2：FTC 200 mg 及び TAF 25 mg を含む製剤

本項においては、製剤 1 及び 2 に関する生物薬剤学試験（BE 試験 3 試験及び食事の影響に関する試験）の成績について記載する。ヒト血漿中の FTC、TAF、TFV 及び TFV-DP 濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限は、FTC：5 ng/mL、TAF：1 ng/mL、TFV：0.3 又は 5 ng/mL、TFV-DP：1.8 ng/mL）がそれぞれ用いられた。なお、TAF の投与量及び濃度は全て遊離塩基換算で示す。

6.1.1 BE 試験

6.1.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-3：GS-US-311-1472 試験＜2017 年 12 月～2018 年 12 月＞）

外国人健康被験者（PK 評価例数：100 例）を対象に、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠並びに製剤 1（FTC/TAF：200/10 mg）、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg 併用の単回経口投与時の PK 及び BE を検討することを目的として、2 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された。結果は表 2 のとおりであり、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠投与時に対する製剤 1（FTC/TAF：200/10 mg）、

²⁾ 各製剤が用いられた主な臨床試験として、TAF10 mg 錠は GS-US-120-0118 試験、TAF25 mg 錠は GS-US-120-0117、GS-US-120-1538 及び GS-US-120-1554 試験であった。

³⁾ 各製剤が用いられた主な臨床試験として、製剤 1 は GS-US-311-1089、GS-US-311-1388 及び GS-US-311-1472 試験、製剤 2 は GS-US-311-1088、GS-US-311-1089、GS-US-311-1386 及び GS-US-311-1473 試験であった。

EVG 150 mg 及び COBI 150 mg 併用投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、FTC でそれぞれ 1.00 [0.97, 1.02] 及び 1.00 [0.98, 1.01]、TAF でそれぞれ 0.97 [0.89, 1.05] 及び 0.98 [0.95, 1.01] であり、各 PK パラメータの最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は、事前に設定された BE の許容域 (0.8~1.25) の範囲内であった。

表 2 EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠並びに製剤 1、EVG 及び COBI 併用の単回投与時の FTC 及び TAF の PK パラメータ

	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)	V_d/F (mL)
EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠投与時								
FTC	99	1,663 (19.1)	2.0 [0.8 - 5.0]	10,087 (15.9)	10,294 (15.8)	19.1 (57.0)	19,985 (15.2)	537,611 (54.0)
TAF	99	310.3 (48.7)	1.0 [0.5 - 4.0]	340.2 (33.8)	354.1 (32.9) ^{b)}	0.4 (35.4) ^{b)}	31,210 (31.8) ^{b)}	18,848 (44.6) ^{b)}
製剤 1 (FTC/TAF : 200/10 mg)、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg 併用投与時								
FTC	97	1,661 (20.6)	2.0 [1.0 - 5.0]	10,159 (17.2)	10,535 (27.0)	18.1 (46.8)	19,879 (16.8)	508,938 (45.6)
TAF	97	301.6 (48.8)	1.5 [0.5 - 4.0]	336.6 (33.9)	351.8 (31.0) ^{c)}	0.4 (39.5) ^{c)}	31,296 (31.8) ^{c)}	17,766 (37.9) ^{c)}

平均値 (CV%)、

CL/F : 見かけのクリアランス、 V_d/F : 見かけの分布容積

a) 中央値 [範囲]、b) 84 例、c) 80 例

6.1.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-4 : GS-US-311-1473 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 116 例) を対象に、EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠及び製剤 2 (FTC/TAF : 200/25 mg) の単回経口投与時の PK 及び BE を検討することを目的として、2 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された。結果は表 3 のとおりであり、EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠投与時に対する製剤 2 (FTC/TAF : 200/25 mg) 投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、FTC でそれぞれ 0.97 [0.95, 1.00] 及び 0.90 [0.89, 0.91]、TAF でそれぞれ 1.04 [0.95, 1.12] 及び 1.00 [0.96, 1.04] であり、各 PK パラメータの最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は、事前に設定された BE の許容域 (0.8~1.25) の範囲内であった。

表 3 EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠並びに製剤 2 の単回投与時の FTC 及び TAF の PK パラメータ

	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)	V_d/F (mL)
EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠投与時								
FTC	116	1,602 (19.6)	3.0 [1.0 - 5.0]	10,475 (19.7)	10,707 (19.6)	21.9 (55.6)	19,419 (17.6)	595,412 (50.4)
TAF	116	267.8 (59.8)	1.5 [0.5 - 3.0]	369.3 (40.6)	389.5 (39.3) ^{b)}	0.5 (38.5) ^{b)}	29,243 (34.7) ^{b)}	19,998 (59.0) ^{b)}
製剤 2 (FTC/TAF : 200/25 mg) 投与時								
FTC	116	1577 (26.8)	2.0 [1.0 - 5.0]	9,424 (19.3)	9,655 (19.3)	22.3 (52.0)	21,525 (17.3)	670,573 (45.0)
TAF	116	280.5 (62.9)	1.5 [0.5 - 4.0]	374.0 (43.4)	396.4 (42.6) ^{c)}	0.5 (27.1) ^{c)}	74,376 (41.5) ^{c)}	50,703 (64.8) ^{c)}

平均値 (CV%)

CL/F : 見かけのクリアランス、 V_d/F : 見かけの分布容積

a) 中央値 [範囲]、b) 97 例、c) 95 例

6.1.1.3 第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-2 : GS-US-311-1088 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 55 例) を対象に、FTC 200 mg カプセル及び TAF 25 mg 錠併用並びに製剤 2 (FTC/TAF : 200/25 mg) の単回経口投与時の BE を検討することを目的として、2 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された。FTC 200 mg 及び TAF 25 mg 併用投与時に対する製剤 2 投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、FTC でそれぞれ 1.05 [1.01, 1.09] 及び 0.96 [0.94, 0.98]、TAF でそれぞれ 0.93 [0.82, 1.04] 及び 1.03 [0.96, 1.10] であり、各 PK パラメータの最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は、事前に設定された BE の許容域 (0.8~1.25) の範囲内であった。

6.1.2 食事の影響試験（CTD 5.3.3.4-4：GS-US-311-1386 試験＜2012年11月～2013年12月＞）

外国人健康被験者（PK 評価例数：40 例）を対象に、製剤 2（FTC/TAF：200/25 mg 錠）を空腹時又は非空腹時〔高脂肪食（約 800 kcal、脂肪 50%以上）摂取開始 30 分以内〕に単回経口投与したときの食事の影響を検討することを目的として、2 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された。空腹時投与に対する非空腹時投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕は、FTC ではそれぞれ 0.74 [0.69, 0.78] 及び 0.91 [0.89, 0.93]、TAF ではそれぞれ 0.85 [0.75, 0.95] 及び 1.75 [1.64, 1.88] であった。空腹時及び非空腹時投与の t_{max} の中央値〔範囲〕は、FTC ではそれぞれ 1.0 [0.5–2.0] 及び 2.0 [1.0–4.0]、TAF ではそれぞれ 0.5 [0.3–0.5] 及び 1.0 [0.5–3.0] であり、FTC 及び TAF とともに食事により延長傾向が認められた。

6.2 臨床薬理試験

本事前評価に際し、HIV-1 感染症患者を対象とした試験、及び薬物動態学的相互作用試験の成績が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1：GS-US-299-0102 試験＜2012 年 4 月～2014 年 2 月＞）

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験の被験者のうち 32 例を対象に、DRV/COBI/FTC/TAF (800/150/200/10 mg) 配合錠又は DRV 800 mg、COBI 150 mg 及び FTC/TDF (200/300 mg) 配合錠併用レジメンを QD 48 週間反復経口投与したときの、投与 4～8 週時における血漿中の PK 及び PBMC 中の TFV-DP 濃度が検討された。結果は表 4 のとおりであった。

表 4 DRV/COBI/FTC/TAF 配合錠又は DRV、COBI 及び FTC/TDF 併用の反復投与時の PK パラメータ

		例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	C_{tau} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
DRV/COBI/FTC/TAF (800/150/200/10 mg) 配合錠投与時							
血漿中	FTC	21	2,056 (25.3)	1.5 [0.5 - 4.0]	93.1 (58.3)	11,918 (35.9)	7.8 (25.2)
	TAF		163 (51.9)	0.5 [0.3 - 2.0]	2.4 (77.6) ^{b)}	131 (34.1) ^{c)}	0.5 (48.1)
	TFV		18.8 (37.6)	2.0 [0.3 - 12.0]	11.7 (39.3)	339 (37.1)	52.4 (62.4) ^{d)}
PBMC 中	TFV-DP	14	—	—	—	27.0 (79.6)	—
DRV 800 mg、COBI 150 mg 及び FTC/TDF (200/300 mg) 併用投与時							
血漿中	TFV	11	413 (28.3)	1.0 [0.8 - 6.0]	75.4 (30.9)	3,737 (26.8)	13.0 (18.2)
PBMC 中	TFV-DP	8	—	—	—	4.6 (108.2)	—

平均値 (CV%)、a) 中央値〔範囲〕、b) C_{last} 、c) AUC_{last} 、d) 20 例

6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-10：GS-US-311-1089 試験＜2014 年 5 月～継続中＞）（データカットオフ月 2015 年 1 月）

FTC/TDF を含む抗 HIV 療法で治療中の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の被験者のうち 569 例を対象に、FTC/TAF (200/10 又は 200/25 mg) 配合錠又は FTC/TDF (200/300 mg) 配合錠と他の抗 HIV 治療薬との併用により、QD 48 週間反復経口投与したときの、投与 4 週時における投与 20～24 時間後の PBMC 中の TFV-DP 濃度が検討された。結果は表 5 のとおりであった。なお、FTC/TAF の用量は、ATV/RTV、DRV/RTV 又は LPV/RTV との併用投与の場合は FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠が、DTG、EFV、MVC、NVP、RAL 又は RPV との併用投与の場合は、FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠が、それぞれ選択された。

表5 FTC/TAF 又は FTC/TDF と他の HIV 治療薬との反復併用投与時の PBMC 中 TFV-DP 濃度

併用薬	FTC/TAF 投与時		FTC/TDF 投与時		最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (FTC/TAF 投与時/FTC/TDF 投与時)
	例数	濃度 (nmol/L)	例数	濃度 (nmol/L)	
RTV 含有レジメン	148	1,621 (106)	117	450 (157)	—
ATV/RTV	50	2,094 (93.5)	34	370 (87.2)	5.44 [3.89, 7.61]
DRV/RTV	82	1,383 (116)	69	400 (127)	3.38 [2.65, 4.32]
LPV/RTV	16	1,364 (75.0)	14	893 (180)	3.09 [1.47, 6.52]
RTV 非含有レジメン	156	2,655 (110)	148	530 (127)	—
DTG	24	1,733 (80.7)	19	599 (153)	3.26 [1.99, 5.33]
EFV	8	1,117 (122)	6	493 (98.8)	1.69 [0.648, 4.43]
MVC	1	2,998	5	383 (68.9)	9.48 [2.34, 38.4]
NVP	65	2,550 (91.2)	56	491 (98.9)	4.38 [3.23, 5.95]
RAL	55	3,309 (116)	57	563 (143)	5.59 [3.96, 7.89]
RPV	3	4,314 (113)	5	526 (81.0)	4.40 [0.427, 45.3]

平均値 (CV%)

6.2.2 薬物動態学的相互作用の検討

6.2.2.1 FTC と併用薬の相互作用

FTC/TDF とタクロリムスとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-9 : GS-US-174-0105 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 22 例) を対象に、FTC/TDF (200/300 mg) 配合錠とタクロリムスとの QD 反復併用投与時の FTC 及びタクロリムスの PK が検討された。FTC 又はタクロリムスの PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 6 のとおりであった。

表6 非併用時に対する併用時の FTC 及びタクロリムスの 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]		
		C _{max}	AUC _{tau}	C _{tau}
FTC	21	0.89 [0.83, 0.95]	0.95 [0.91, 0.99]	1.03 [0.96, 1.10]
タクロリムス	22	1.03 [0.97, 1.09]	1.04 [0.97, 1.11]	1.10 [1.02, 1.17]

6.2.2.2 TAF と併用薬の薬物相互作用⁴⁾

TAF と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施された。TAF、TFV 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 7 及び表 8 のとおりであった。

表7 TAF 及び TFV の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量 ^{a)}			例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	TAF			C _{max}	AUC _{tau}	C _{tau}
RPV	25 mg 単回	25 mg 単回	TAF	18	1.01 [0.83, 1.24]	0.96 [0.84, 1.10]	—
			TFV	18	1.18 [1.07, 1.30]	1.09 [1.02, 1.15]	—
RPV	25 mg QD	25 mg QD	TAF	32 ^{b)}	1.01 [0.84, 1.22]	1.01 [0.94, 1.10]	—
			TFV	32 ^{b)}	1.12 [1.02, 1.23]	1.11 [1.07, 1.14]	1.17 [1.13, 1.23]

— : 未検討

a) 単回 : 単回投与試験、QD : 反復投与試験、b) 非併用投与 : 17 例

⁴⁾ CTD 5.3.3.4-2 : GS-US-120-1538 試験<20 年 月～20 年 月>、CTD 5.3.3.4-3 : GS-US-120-1554 試験<20 年 月～20 年 月>、CTD 5.3.3.4-5 : GS-US-120-0117 試験<20 年 月～20 年 月>

表 8 併用薬の PK パラメータに及ぼす TAF の影響

薬剤	用法・用量 ^{a)}		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	TAF		C _{max}	AUC ^{b)}	C _{tau}
RPV	25 mg 単回	25 mg 単回	18	0.95 [0.80, 1.12]	0.89 [0.76, 1.04]	—
RPV	25 mg QD	25 mg QD	32 ^{c)}	0.93 [0.87, 0.99]	1.01 [0.96, 1.06]	1.13 [1.04, 1.23]
ミダゾラム	ミダゾラム： 2.5 mg 経口単回	25 mg QD	18	1.02 [0.92, 1.13]	1.13 [1.04, 1.23]	—
1'-OH ミダゾラム ^{d)}			18	0.91 [0.77, 1.07]	0.98 [0.88, 1.09]	—
ミダゾラム	ミダゾラム： 1 mg 静脈内単回	25 mg QD	18	0.99 [0.89, 1.11]	1.08 [1.04, 1.13]	—
1'-OH ミダゾラム ^{d)}			18	0.96 [0.86, 1.09]	1.11 [1.02, 1.20]	—

—：未検討、

a) 単回：単回投与試験、QD：反復投与試験、b) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC_{tau}、c) 非併用投与：16 例、d) ミダゾラムの代謝物

6.2.2.3 FTC 及び TAF と併用薬の薬物相互作用⁵⁾

FTC 及び TAF と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的とした試験が実施された。FTC、TAF、TFV 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 9 及び表 10 のとおりであった。

表 9 FTC、TAF 及び TFV の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量 ^{a)}		併用薬	例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	FTC/TAF			C _{max}	AUC ^{b)}	C _{tau}
ATV/RTV	300/100 mg QD	200/10 mg 単回	TAF	10	1.77 [1.28, 2.44]	1.89 [1.55, 2.30]	—
			TFV	10	2.12 [1.86, 2.43]	2.62 [2.14, 3.20]	—
DRV/RTV	800/100 mg QD	200/10 mg 単回	TAF	10	1.42 [0.96, 2.09]	1.04 [0.84, 1.29]	—
			TFV	10	2.42 [1.98, 2.95]	2.05 [1.54, 2.72]	—
LPV/RTV	800/200 mg QD	200/10 mg 単回	TAF	10	2.19 [1.72, 2.79]	1.45 [1.14, 1.84]	—
			TFV	10	3.75 [3.19, 4.39]	4.16 [3.50, 4.96]	—
DTG	50 mg QD	200/10 mg 単回	TAF	10	1.24 [0.88, 1.74]	1.17 [0.93, 1.45]	—
			TFV	10 ^{c)}	1.10 [0.96, 1.25]	1.25 [1.06, 1.47]	—
ATV/COBI	300/150 mg QD	200/10 mg QD	FTC	20	1.09 [1.00, 1.18]	1.16 [1.11, 1.21]	1.37 [1.32, 1.42]
			TAF	20	1.80 [1.48, 2.18]	1.75 [1.55, 1.98] ^{d)}	—
			TFV	20	3.16 [3.00, 3.33]	3.47 [3.29, 3.67]	3.73 [3.54, 3.93]

—：未検討

a) 単回：単回投与試験、QD：反復投与試験、b) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC_{tau}、c) 併用投与：9 例、d) AUC_{last}

表 10 併用薬の PK パラメータに及ぼす FTC 及び TAF の影響

薬剤	用法・用量 ^{a)}		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	FTC/TAF		C _{max}	AUC _{tau}	C _{tau}
ATV	ATV/RTV： 300/100 mg QD	200/10 mg 単回	10	0.98 [0.89, 1.07]	0.99 [0.96, 1.01]	1.00 [0.96, 1.04]
ATV	ATV/COBI： 300/150 mg QD	200/10 mg QD	20	0.98 [0.94, 1.02]	1.06 [1.01, 1.11]	1.18 [1.06, 1.31]
COBI	300/150 mg QD		20	0.96 [0.92, 1.00]	1.05 [1.00, 1.09]	1.35 [1.21, 1.51]
DRV	DRV/RTV： 800/100 mg QD	200/10 mg 単回	10	0.99 [0.91, 1.08]	1.01 [0.96, 1.06]	1.13 [0.95, 1.34]
LPV	LPV/RTV： 800/200 mg QD	200/10 mg 単回	10	1.00 [0.95, 1.06]	1.00 [0.92, 1.09]	0.98 [0.85, 1.12]
DTG	50 mg QD	200/10 mg 単回	9 ^{b)}	0.87 [0.79, 0.96]	0.98 [0.93, 1.03]	0.95 [0.88, 1.03]

a) 単回：単回投与試験、QD：反復投与試験、b) 非併用投与：8 例

6.R 機構における事前評価の概略

6.R.1 用法における食事の規定について

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

製剤 2 に関する食事の影響試験 (GS-US-311-1386 試験) において、空腹時投与に対する非空腹時投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、FTC でそれぞれ 0.74 [0.69, 0.78] 及び 0.91 [0.89, 0.93]、TAF でそれぞれ 0.85 [0.75, 0.95] 及び 1.75 [1.64, 1.88] であった (6.1.2 参照)。し

⁵⁾ CTD 5.3.3.4-1：GS-US-120-0118 試験<20 年 月～20 年 月>、CTD 5.3.3.4-10：GS-US-311-1388 試験<20 年 月～20 年 月>

かしながら、以下の点より、製剤 2 [FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠] の用法について食事摂取に関する規定は不要と考える。

- ・ 製剤 2 に含まれる FTC の C_{max} 及び AUC_{inf} に対する高脂肪食の影響は、FTC 単剤投与時における高脂肪食の影響と概ね同程度であり⁶⁾、FTC 単剤では、 AUC_{inf} に対する食事の影響が認められなかったことより、食事に対する制限がなく投与可能な薬剤として使用されていること
- ・ 製剤 2 に含まれる TAF については、高脂肪食により C_{max} が低下し、 AUC_{inf} が増加したものの、食事摂取に関して規定されていない海外第Ⅲ相試験 (GS-US-311-1089 試験) において、HIV-1 感染症患者に製剤 2 と同一である FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠を投与した時の有効性及び安全性が確認されていること (7.2 参照)

また、製剤 1 に関する食事の影響試験は未実施であるが、以下の点より、製剤 1 [FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠] についても食事摂取に関する規定は不要と考える。

- ・ 製剤 1 と BE が示されている EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠において、FTC、TAF 及び TFV の C_{max} 並びに AUC_{inf} は食事による影響が認められていないこと [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)]
- ・ 食事摂取に関して規定されていない海外第Ⅲ相試験 (GS-US-311-1089 試験) において、HIV-1 感染症患者に製剤 1 と同一である FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠を投与した時の有効性及び安全性が確認されていること (7.2 参照)

以上の結果、並びに FTC 単剤及び FTC/TDF 配合錠は食事摂取に関する制限がなく国内外において既に使用されていることから、本剤の用法について食事摂取に関する規定は不要と考える。

機構は、GS-US-311-1386 試験において本剤の PK に対する高脂肪食の影響が認められたものの、GS-US-311-1089 試験成績等を踏まえ、本剤の用法に食事摂取に関する規定は不要とする事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。

6.R.2 用法・用量の設定根拠について

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

本剤の用法・用量は、以下の検討を踏まえ、CYP3A、P-gp 等を阻害することにより併用投与された他の抗 HIV 薬の曝露量を増加させる薬剤 (RTV 又は COBI) と併用投与する場合には、FTC/TAF として 200/10 mg と、併用投与しない場合には 200/25 mg と、それぞれ設定した。

- ・ FTC/TAF 製剤は、HIV-1 感染症を効能・効果として既承認の FTC/TDF (200/300 mg) 配合錠に含有されている TDF を TAF に置き換えた配合剤であり、FTC 200 mg の HIV-1 感染症に対する有効性及び安全性は確認されていることから、本剤に含まれる FTC の用量については 200 mg が適切と判断したこと
- ・ HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (GS-US-120-0104 試験) の成績 [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)] において、TAF の用量反応モデル (AUC_{last} に対する抗 HIV 活性) を用いた TAF の EC_{50} 及び EC_{90} 値はそれぞれ 8.4 及び 75.6 ng・h/mL、TAF 25 mg 投与時の AUC_{last} は、115.2 ng・h/mL であり、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 と考えたことから、TAF 単剤投与時の用量を 25 mg と設定したこと

⁶⁾ FTC 200 mg 錠に対する食事の影響が検討された海外臨床試験 (FTC-111 試験) において、空腹時投与に対する非空腹時投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.72 [0.67, 0.78] 及び 0.91 [0.87, 0.95] であった (エムトリバカプセル 200 mg 承認申請資料)。

- ・ 海外第 I 相試験 (GS-US-311-1473 試験) において、EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠に対する、FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠投与時の FTC 及び TAF の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は、BE の許容域と事前に設定された範囲内であったこと (6.1.1.2 参照)
- ・ 海外第 I 相試験において、本剤と ATV/RTV (300/100 mg) 及び LPV/RTV (800/200 mg) との併用により、TAF の AUC_{inf} がそれぞれ 89 及び 45% 増加し (6.2.2.3 参照)、RTV の P-gp 阻害作用によるものと考えること
- ・ 海外第 I 相試験 (GS-US-311-1472 試験) において、EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠に対する、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg 併用投与下における FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠投与時の FTC 及び TAF の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は、BE の許容域と事前に設定された範囲内であったこと (6.1.1.1 参照)
- ・ HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (GS-US-311-1089 試験) において、いずれの抗 HIV 薬と併用投与した TAF の用量でも、FTC/TDF 投与時と比較して高い PBMC 中の TFV-DP 濃度を示し (6.2.1.1 参照)、有効性が確認されたこと

表 11 併用薬別の TAF の等価用量、並びに海外第 III 相試験における PBMC 中の TFV-DP 濃度及び有効性に関する試験結果

		FTC/TAF 投与時		FTC/TDF 投与時
併用薬	FTC/TAF の 用量 (mg)	ウイルス学的 成功例 ^{a)} の 割合 (%)	PBMC 中 TFV-DP 濃度 (nmol/L)	PBMC 中 TFV-DP 濃度 (nmol/L)
RTV 又は COBI 併用				
ATV/RTV	200/10	90.6	2,094	370
DRV/RTV		90.5	1,383	400
LPV/RTV		100	1,364	893
ATV/COBI		—	—	—
DRV/COBI		—	—	—
RTV 又は COBI 非併用				
DTG	200/25	96.2	1,733	599
EFV		100	1,117	493
MVC		100	2,998	383
NVP		97.3	2,550	491
RAL		95.5	3,309	563
RPV		100	4,314	526

—：未検討又は推定不可

a) 投与 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満

- ・ HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (GS-US-311-1089 試験) において、他の抗 HIV 薬との併用投与により得られる TAF の AUC_{last} 及び TFV の AUC_{tau} (それぞれ 78.6~260.1 及び 102.1~383.1 ng・h/mL) は、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の海外第 III 相試験 [GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験、ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)] における TAF 及び TFV の AUC_{tau} (それぞれ 47.2~1,869 及び 129~1,089 ng・h/mL) の範囲内に概ね含まれており、当該臨床試験において HIV-1 感染症患者に対する EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の有効性及び安全性が確認されていること

以上より、本剤の用量について、CYP3A 又は P-gp を阻害することにより併用投与された他の抗 HIV 薬の曝露量を増加させる成分 (RTV 及び COBI) との併用時には FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠を、非併用時には FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠を、それぞれ投与することが適切であると考えた。

機構は、本剤の用量について、以下のように考える。

FTC の用量を 200 mg に設定することについて、申請者の説明は受入れ可能と考える。

他の抗 HIV 薬の曝露量を増加させる成分（RTV 又は COBI）と非併用時の TAF の用量を 25 mg と設定した根拠について、HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 I 相試験（GS-US-120-0104 試験）成績から算出された TAF の EC₅₀ 及び EC₉₀ 値に加えて、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を用いた考察を踏まえ、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 と考えられること〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕から、一定の理解はできる。また、海外第 I 相試験（GS-US-311-1473 試験）における EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠と FTC/TAF（200/25 mg）配合錠との BE に関する試験成績並びに HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験）成績を踏まえると、他の抗 HIV 薬の曝露量を増加させる成分（RTV 及び COBI）と非併用時の TAF の用量を 25 mg と設定することは受入れ可能である。

他の抗 HIV 薬の曝露量を増加させる成分（RTV 及び COBI）と併用時の TAF の用量を 10 mg と設定した根拠について、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/25 mg）配合錠及び TAF 25 mg 単独投与時の TAF の PK データから EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠での TAF 用量は 10 mg と設定されたこと〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕を踏まえると、一定の理解はできる。また、海外第 I 相試験（GS-US-311-1472 試験）における EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠と FTC/TAF（200/10 mg）配合錠、EVG 150 mg 及び COBI 150 mg との BE に関する試験成績を踏まえ、他の抗 HIV 薬の曝露量を増加させる薬剤（RTV 又は COBI）と併用投与する場合の TAF の用量を 10 mg と設定することは許容可能である。

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

本事前評価に際し、本剤の有効性及び安全性に関する試験として、HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 2 試験（GS-US-299-0102 試験及び GS-US-292-0102 試験）、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 1 試験（GS-US-292-0106 試験）、及び海外第Ⅲ相試験 5 試験（GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111 試験、GS-US-292-0109 試験、GS-US-311-1089 試験及び GS-US-292-0112 試験）の資料が提出された。これらの試験の概要は表 12 のとおりである。このうち、GS-US-292-0102 試験、GS-US-292-0106 試験、GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111 試験、GS-US-292-0109 試験及び GS-US-292-0112 試験については「ゲンボイヤ配合錠」の承認申請時に提出されており、既に評価済みであることから、本項においては、新たに提出された GS-US-299-0102 試験及び GS-US-311-1089 試験について記載する。

表 12 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	対象患者	用法・用量	例数	主要評価項目
GS-US-299-0102 試験	未治療の成人患者	① DRV 800 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mgQD ② DRV 800 mg、COBI 150 mg、及び FTC/TDF（200/300 mg）配合錠 QD	① 103 例 ② 50 例	投与 24 週時の HIV-1 RNA 量陰性化率 ^{a)}
GS-US-292-0102 試験	未治療の成人患者	① EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠 QD ② EVG/COBI/FTC/TDF（150/150/200/300 mg）配合錠 QD	① 112 例 ② 58 例	投与 24 週時の HIV-1 RNA 量陰性化率 ^{a)}
GS-US-292-0106 試験	未治療の青少年患者	EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠 QD	23 例 ^{b)}	投与 24 週時の HIV-1 RNA 量陰性化率 ^{a, c)}
GS-US-292-0104 試験	未治療の成人患者	① EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠 QD ② EVG/COBI/FTC/TDF（150/150/200/300 mg）配合錠 QD	① 435 例 ② 432 例	投与 48 週時の HIV-1 RNA 量陰性化率 ^{a)}
GS-US-292-0111 試験	未治療の成人患者	① EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠 QD ② EVG/COBI/FTC/TDF（150/150/200/300 mg）配合錠 QD	① 431 例 ② 435 例	投与 48 週時の HIV-1 RNA 量陰性化率 ^{a)}

試験名	対象患者	用法・用量	例数	主要評価項目
GS-US-292-0109 試験	TDF を含む抗 HIV 療法で治療中の成人患者	① EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠 QD に切替え ② FTC/TDF (200/300 mg) 配合錠 QD 及び他の抗 HIV 薬の併用投与を継続	① 799 例 ② 397 例	投与 48 週時の HIV-1 RNA 量陰性化率 ^{a)}
GS-US-311-1089 試験	FTC/TDF を含む抗 HIV 療法で治療中の成人患者	① 本剤 QD 及び他の抗 HIV 薬の併用投与に切替え ② FTC/TDF (200/300 mg) 配合錠 QD 及び他の抗 HIV 薬の併用投与を継続	① 333 例 ② 330 例	投与 48 週時の HIV-1 RNA 量陰性化率 ^{a)}
GS-US-292-0112 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患者	① EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠 QD (未治療) ② EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠 QD (既治療)	① 6 例 ② 242 例	投与 24 週時の HIV-1 RNA 量陰性化率 ^{a)}

a) HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合

b) データカットオフ時 (2012 年 11 月) において、本剤を 1 回以上投与され、24 週時データが集計可能又は途中で中止した被験者の例数

c) GS-US-292-0106 試験における主要評価項目は PK であり、投与 24 週時の HIV-1 RNA 量陰性化率は副次評価項目として設定された。

7.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : GS-US-299-0102 試験<2012 年 4 月~2014 年 2 月>)

未治療の成人 HIV-1 感染症患者⁷⁾ [目標例数 : 150 例 (D/C/F/TAF 群 : 100 例、D/C/F/TDF 群 : 50 例)] を対象に、DRV 800 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、DRV 800 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg 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及びプエルトリコの 2 カ国 38 施設で実施された。

用法・用量は、以下に従い、48 週間投与することと設定された。

- ・ D/C/F/TAF 群 : DRV/COBI/FTC/TAF (800/150/200/10 mg) 配合錠 1 錠を 1 日 1 回食後に経口投与
- ・ D/C/F/TDF 群 : DRV 800 mg (DRV 400 mg 製剤 2 錠)、COBI 150 mg、及び FTC/TDF (200/300 mg) 配合錠 1 錠を 1 日 1 回食後に経口投与

無作為化され、治験薬が投与された 153 例 (D/C/F/TAF 群 : 103 例、D/C/F/TDF 群 : 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、主要評価項目とされた「投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁸⁾」は、表 13 のとおりであった。また、投与 24 週時及び 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合の群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ 3.3 [-11.4, 18.1] % 及び -6.2 [-19.9, 7.4] % であった。

表 13 投与 24 週時及び 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合 (FAS)

	D/C/F/TAF 群	D/C/F/TDF 群
投与 24 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	77/103 (74.8)	37/50 (74.0)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	3.3 [-11.4, 18.1] %	
投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	79/103 (76.7)	42/50 (84.0)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-6.2 [-19.9, 7.4] %	

例数 (%)

a) ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下・100,000 copies/mL 超) を層とした Mantel Haenszel 法により調整された群間差

投与 48 週時まで認められた有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、D/C/F/TAF 群 92.2% (95/103 例) 及び D/C/F/TDF 群 94.0% (47/50 例) であり、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、D/C/F/TAF 群 41.7% (43/103 例) 及び D/C/F/TDF 群 38.0% (19/50 例) であった。いずれかの群で 5%以上の頻度で認められた有害事象は表 14 のとおりであった。

⁷⁾ 18 歳以上であり、スクリーニング時に HIV-1 RNA 量 5,000 copies/mL 以上、CD4 陽性細胞数 50 cells/μL 超、eGFR 70 mL/min 以上、かつ耐性検査 (ジェノタイプアッセイ) で DRV、TDF 及び FTC に感受性が認められること。

⁸⁾ FDA snapshot algorithm を用いて解析された。

表 14 いずれかの群で 5%以上の頻度で認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	D/C/F/TAF 群 (103 例)	D/C/F/TDF 群 (50 例)	D/C/F/TAF 群 (103 例)	D/C/F/TDF 群 (50 例)
全体	95 (92.2)	47 (94.0)	43 (41.7)	19 (38.0)
下痢	22 (21.4)	13 (26.0)	14 (13.6)	7 (14.0)
上気道感染	16 (15.5)	7 (14.0)	0	0
疲労	14 (13.6)	9 (18.0)	9 (8.7)	4 (8.0)
悪心	13 (12.6)	5 (10.0)	10 (9.7)	3 (6.0)
発疹	12 (11.7)	4 (8.0)	3 (2.9)	3 (6.0)
気管支炎	9 (8.7)	2 (4.0)	1 (1.0)	0
関節痛	9 (8.7)	0	2 (1.9)	0
四肢痛	8 (7.8)	5 (10.0)	0	0
発熱	7 (6.8)	2 (4.0)	0	0
副鼻腔炎	7 (6.8)	4 (8.0)	0	0
頭痛	7 (6.8)	4 (8.0)	0	2 (4.0)
咳嗽	7 (6.8)	3 (6.0)	0	0
腹痛	6 (5.8)	3 (6.0)	5 (4.9)	0
不眠	6 (5.8)	2 (4.0)	1 (1.0)	0
副鼻腔うっ血	6 (5.8)	3 (6.0)	0	0
放屁	5 (4.9)	6 (12.0)	4 (3.9)	5 (10.0)
鼻咽頭炎	5 (4.9)	3 (6.0)	0	0
口腔咽頭痛	5 (4.9)	4 (8.0)	0	0
嘔吐	4 (3.9)	5 (10.0)	1 (1.0)	0
食欲減退	4 (3.9)	3 (6.0)	1 (1.0)	2 (4.0)
痔核	3 (2.9)	4 (8.0)	0	0
毛包炎	3 (2.9)	4 (8.0)	0	0
肛門性器疣贅	3 (2.9)	3 (6.0)	0	0
寝汗	3 (2.9)	2 (4.0)	0	2 (4.0)
ビタミン D 欠乏	2 (1.9)	5 (10.0)	0	0
インフルエンザ	2 (1.9)	3 (6.0)	0	0
高血圧	2 (1.9)	3 (6.0)	0	0
異常な夢	2 (1.9)	2 (4.0)	0	2 (4.0)
咽頭炎	1 (1.0)	3 (6.0)	0	0
背部痛	1 (1.0)	3 (6.0)	0	0
骨密度減少	1 (1.0)	3 (6.0)	0	3 (6.0)
歯膿瘍	0	3 (6.0)	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 7 例 [D/C/F/TAF 群 5 例（血性下痢、過敏症、蜂巣炎、精神病性障害及び薬物乱用各 1 例）、D/C/F/TDF 群 2 例（気管支炎、ウイルス性気管支炎、肺炎及び腎尿細管障害各 1 例（重複含む））に認められ、D/C/F/TAF 群の過敏症 1 例について、治験薬との因果関係ありと判定された。転帰は 7 例全例が回復であった。

中止に至った有害事象は 4 例 [D/C/F/TAF 群 2 例（過敏症及び薬物乱用各 1 例）、D/C/F/TDF 群 2 例（尿細管障害及び下痢各 1 例）] に認められ、D/C/F/TAF 群の過敏症 1 例及び D/C/F/TDF 群の下痢 1 例について、治験薬との因果関係ありと判定された。中止に至った有害事象の転帰は、いずれも回復であった。

7.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-10：GS-US-311-1089 試験＜2014 年 5 月～継続中＞）（データカットオフ月 20 年 月）

FTC/TDF 配合錠を含む抗 HIV 療法⁹⁾ によりウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であること）が得られている成人 HIV-1 感染症患者¹⁰⁾ [目標例数 660 例（各群 330 例）] を対象¹¹⁾ 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、FTC/TDF 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 6 カ国の計 78 施設で実施された。

用法・用量は、以下に従い、96 週間投与することと設定された。なお、FTC/TDF と併用投与されていた抗 HIV 薬¹²⁾ については、引き続き本剤又は FTC/TDF 配合錠と併用投与することと設定された。

- ・ 本剤群：併用される抗 HIV 薬が RTV を含む場合は FTC/TAF（200/10 mg）配合錠を、RTV を含まない場合は FTC/TAF（200/25 mg）配合錠を 1 日 1 回経口投与
- ・ FTC/TDF 群：FTC/TDF（200/300 mg）配合錠を 1 日 1 回経口投与

無作為化された 668 例（各群 334 例）のうち、治験薬が投与された 663 例（本剤群 333 例、FTC/TDF 群 330 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。FAS 及び安全性解析対象集団において併用された抗 HIV 薬とその内訳は、ATV/RTV（本剤群 53 例、FTC/TDF 群 50 例、以下同順）、DRV/RTV（84 例、82 例）、LPV/RTV（18 例、18 例）、DTG（26 例、23 例）、EFV（8 例、6 例）、MVC（1 例、6 例）、NVP（74 例、66 例）、RAL（66 例、73 例）又は RPV（3 例、5 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた「投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合¹³⁾」は、表 15 のとおりであった。群間差 [95.002%信頼区間] は 1.3 [−2.5, 5.1] %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（−10%）を上回ったことから、FTC/TDF 配合錠に対する本剤の非劣性が検証された。

表 15 投与 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合（FAS）

	本剤群	FTC/TDF 群
投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	314/333 (94.3)	307/330 (93.0%)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	1.3 [−2.5, 5.1] %	

例数 (%)

a) 併用する他の抗 HIV 薬と RTV 併用との有無で層別化した Mantel Haenszel 法により調整された群間差。2 回の中間解析が実施され、それぞれ 0.001 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 84.4%（281/333 例）及び FTC/TDF 群 79.4%（262/330 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 9.3%（31/333 例）及び FTC/TDF 群 12.1%（40/330 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上の頻度で認められた有害事象は表 16 のとおりであった。

⁹⁾ FTC/TDF（200/300 mg）配合錠及び併用薬 [ATV 300 mg/RTV 100 mg、LPV 800 mg/RTV 200 mg（400/100 mg 1 日 2 回又は 800/200 mg QD）、DRV 600～800 mg/RTV 100 mg、EFV 600 mg、RPV 25 mg、NVP 400 mg（200 mg 1 日 2 回）、RAL 800 mg（400 mg 1 日 2 回）、DTG 50 mg、MVC 300～1200 mg（150～600 mg 1 日 2 回）] の併用レジメン

¹⁰⁾ 18 歳以上であり、以下を満たす患者

- ・ FTC/TDF 配合錠を含む抗 HIV 療法を 6 カ月以上継続していること
- ・ HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満が少なくとも 6 カ月以上持続していること。ただし、6 カ月間のうち一度の Blip（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 400 copies/mL 未満であること）は可とする。
- ・ eGFR 50 mL/min 以上であること

¹¹⁾ 他の抗 HIV 薬への RTV 併用の有無で層別化された。

¹²⁾ ATV 300 mg/RTV 100 mg QD、LPV 800 mg/RTV 200 mg QD、LPV 400 mg/RTV 100 mg 1 日 2 回、DRV 600～800 mg/RTV 100 mg QD、EFV 600 mg QD、RPV 25 mg QD、NVP 200 mg 1 日 2 回、RAL 400 mg 1 日 2 回、DTG 50 mg QD、又は MVC 150～600 mg 1 日 2 回

¹³⁾ FDA snapshot algorithm を用いて解析された。

表 16 いずれかの群で5%以上の頻度で認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (333 例)	FTC/TDF 群 (330 例)	本剤群 (333 例)	FTC/TDF 群 (330 例)
全体	281 (84.4)	262 (79.4)	31 (9.3)	40 (12.1)
下痢	30 (9.0)	33 (10.0)	4 (1.2)	9 (2.7)
上気道感染	30 (9.0)	45 (13.6)	1 (0.3)	0
頭痛	27 (8.1)	15 (4.5)	1 (0.3)	3 (0.9)
鼻咽頭炎	25 (7.5)	20 (6.1)	0	0
気管支炎	21 (6.3)	17 (5.2)	0	0
咳嗽	21 (6.3)	16 (4.8)	0	0
背部痛	21 (6.3)	15 (4.5)	0	0
関節痛	19 (5.7)	9 (2.7)	1 (0.3)	0
疲労	18 (5.4)	13 (3.9)	3 (0.9)	3 (0.9)
副鼻腔炎	12 (3.6)	22 (6.7)	0	0
放屁	5 (1.5)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)
嘔気	15 (4.5)	15 (4.5)	4 (1.2)	10 (3.0)
異常な夢	6 (1.8)	0	3 (0.9)	0

例数 (%)

死亡は本剤群の 1 例（リンパ腫及びリパーゼ上昇）に認められたが、治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は、32 例〔本剤群 18 例（椎間板突出 2 例、上腹部痛、下痢、吐血、胸痛、粘膜の炎症、胆嚢炎、消化管感染、帯状疱疹、過量投与、四肢損傷、リパーゼ増加、脱水、背部痛、変形性関節症、横紋筋融解症、リンパ腫、扁桃癌、頭痛、労作性めまい、意識消失、失神及び多汗症各 1 例（重複含む））、FTC/TDF 群 14 例（痔核、腸管狭窄、腸潰瘍、膵炎、胆嚢炎、胆石症、細菌性関節炎、憩室炎、細菌性食道炎、腎盂腎炎、皮下組織膿瘍、過量投与、吻合部狭窄、水分過負荷、頭痛、脳症、腎結石症、呼吸困難、肺塞栓症及び呼吸不全各 1 例（重複含む））〕に認められ、FTC/TDF 群の 1 例（腎結石症）について、治験薬との因果関係ありと判定された。転帰はいずれも軽快であった。

中止に至った有害事象は、10 例〔本剤群 7 例（心房細動、下痢、嚥下障害、末梢性浮腫、過量投与、リンパ腫、不眠症及び気分変化各 1 例（重複含む））、FTC/TDF 群 3 例（直腸しぼり、異常感、血中クレアチニン増加及び頭痛各 1 例（重複含む））〕に認められ、本剤群の下痢及び末梢性浮腫各 1 例、FTC/TDF 群の直腸しぼり、異常感、血中クレアチニン増加及び頭痛各 1 例について、治験薬との因果関係ありと判定された。中止に至った有害事象の転帰は、本剤群の嚥下障害、末梢性浮腫、過量投与、リンパ腫、不眠症及び気分変化並びに FTC/TDF 群の血中クレアチニン増加は継続であり、その他の事象は全て回復であった。

7.R 機構における事前評価の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

事前評価依頼者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤は、既承認の EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠に含有される FTC 及び TAF を有効成分とする製剤であり、HIV 感染症に対して、本剤を他の抗 HIV 薬（非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、又はインテグラーゼ阻害剤）と併用投与することにより使用される。

臨床データパッケージについて、米国及び欧州の規制当局との協議において、FTC/TAF（200/10 mg）配合錠と CYP3A 又は P-gp 阻害作用を有する RTV 又は COBI 併用投与時、又は FTC/TAF（200/25 mg）配合錠単剤投与時のそれぞれと EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠の FTC 及び TAF に関する BE を検討し、各製剤間の BE が示された場合、当該 BE 試験成績及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施された臨床試験成績に基づき、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能とされた。

その後、海外第Ⅰ相試験（GS-US-311-1472 試験及び GS-US-311-1473 試験）において、FTC/TAF（200/10 mg）配合錠と COBI を併用投与時、又は FTC/TAF（200/25 mg）配合錠単剤投与時と、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠の FTC 及び TAF に関する BE がそれぞれ示された（6.1.1 参照）。また、薬物相互作用試験（GS-US-311-0101 試験、GS-US-120-0118 試験及び GS-US-120-1554 試験）の成績より、RTV 又は COBI 併用下で FTC/TAF（200/10 mg）配合錠を投与時と、RTV 及び COBI 非併用下で FTC/TAF（200/25 mg）配合錠を投与時の FTC 及び TAF の曝露量は、いずれも EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠を投与時と同程度であった（6.2.2 参照）。

以上の臨床試験成績に加え、未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-299-0102 試験）及び FTC/TDF を含む抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験）¹⁴⁾ の成績を含めた試験成績に基づき、HIV-1 感染症に対する治療薬として、欧州で FTC/TAF（200/10 mg）配合錠及び FTC/TAF（200/25 mg）配合錠の、また米国で FTC/TAF（200/25 mg）配合錠の承認をそれぞれ取得した。

機構は、以下のように考える。

EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠に本剤の有効成分である FTC 及び TAF が含有されており、海外第Ⅰ相試験（GS-US-311-1472 試験及び GS-US-311-1473 試験）において、FTC/TAF（200/10 mg）配合錠及び COBI の併用又は FTC/TAF（200/25 mg）配合錠単剤と、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠とで FTC 及び TAF について BE が示されたことから、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し提出された臨床試験成績を利用して、本剤の有効性及び安全性は評価可能である。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、未治療及び既存の抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効成分である FTC 及び TAF 併用投与の経験は、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠としての投与に限られている¹⁵⁾ 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.2.1 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海外第Ⅱ相試験（GS-US-299-0102 試験）及び海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）において、主要評価項目である投与 24 週時（GS-US-299-0102 試験）又は 48 週時（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁸⁾ 及びウイルス学的失敗例の結果は表 17 のとおりであった。いずれの試験においても、未治療の成人 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。

¹⁴⁾ 海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験）成績は、米国の承認申請に際しては提出されていない。

¹⁵⁾ 日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないものの、FTC 200 mg 及び TAF 10 mg は、国際共同海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験）において、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠として日本人 HIV-1 感染症患者 4 例に投与され、有効性が検討された〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕。

表 17 海外臨床試験（GS-US-299-0102 試験、GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合

	GS-US-299-0102		GS-US-292-0104		GS-US-292-0111	
	D/C/F/TAF 群	D/C/F/TDF 群	GEN 群 ^{a)}	STB 群 ^{b)}	GEN 群 ^{a)}	STB 群 ^{b)}
投与 24 又は 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	77/103 (74.8)	37/50 (74.0)	405/435 (93.1)	399/432 (92.4)	395/431 (91.6)	385/435 (88.5)
群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	3.3 [-11.4, 18.1] %		1.0 [-2.6, 4.5] %		3.1 [-1.0, 7.1] %	
ウイルス学的失敗例	21 (20.4)	12 (24.0)	13 (3.0)	11 (2.5)	18 (4.2)	24 (5.5)

例数 (%)

a) GEN : EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠

b) STB : EVG/COBI/FTC/TDF 配合錠

c) GS-US-292-0102 試験：ベースライン時の HIV-1 RNA 量を層とした Mantel Haenszel 法により調整された群間差、GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験：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 (Haybittle procedure)、信頼区間は 95.002% で算出された。

機構は以下のように考える。

以下の点を踏まえると、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。また、海外臨床試験（GS-US-299-0102 試験、GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）における、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対して本剤と EVG/COBI 又は DRV/COBI を併用投与したときの有効性について、矛盾のない結果が得られていることを確認した。

- ・ FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠及び COBI を併用投与時又は FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠単剤投与時と、EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠の FTC 及び TAF の曝露量が同程度であること (7.R.1 参照)
- ・ 海外第Ⅲ相試験 (GS-US-311-1089 試験) における、RTV 又は COBI の併用時もしくは非併用時を含め、本剤との併用が想定される他の抗 HIV 薬¹⁶⁾ と本剤を併用投与したときの TAF 及び TFV の AUC_{tau} (TAF : 78.6 – 260.1 ng・h/mL、TFV : 102.1 – 383.1 ng・h/mL) は、EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠の海外第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) での TAF 及び TFV の AUC_{tau} の分布 (TAF : 47.2 – 1,869 ng・h/mL、TFV : 129 – 1,089 ng・h/mL) の範囲内に概ね含まれており (6.R.2 参照)、当該臨床試験において HIV-1 感染症患者に対する EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の有効性及び安全性が確認されていること
- ・ 未治療の成人 HIV-1 感染症患者における EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の有効性は示されていること [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)]
- ・ EVG/COBI 及び DRV/COBI 以外の抗 HIV 薬と本剤 (FTC/TAF) を併用投与したときの有効性について検討されていないが、未治療の成人 HIV-1 感染症患者において、EFV/FTC/TDF 又は ATV/RTV/FTC/TDF に対する EVG/COBI/FTC/TDF の非劣性が検証されており [スタリビルド配合錠 審査報告書 (平成 25 年 2 月 19 日付け)]、EVG/COBI 及び DRV/COBI 以外の抗 HIV 薬と本剤を併用した場合についても同様の有効性が期待できること

ただし、未治療の成人 HIV-1 感染症患者において得られている有効性データは、TAF 10 mg を含有する製剤と EVG/COBI 又は DRV/COBI を併用投与した場合に限られていることを添付文書で情報提供するとともに、EVG/COBI 及び DRV/COBI 以外の抗 HIV 薬と本剤を併用投与したときの有効性について、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。また、日本人 HIV-1 感染症患者に対する FTC/TAF 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情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

¹⁶⁾ ATV/RTV、DRV/RTV、LPV/RTV、DTG、EFV、MVC、NVP、RAL 又は RPV

7.R.2.2 抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について

事前評価依頼者は、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

FTC/TDF 配合錠を含む抗 HIV 療法⁹⁾ 又は TDF を含む抗 HIV 療法¹⁷⁾ によりウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であること）が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験及び GS-US-292-0109 試験）において、主要評価項目である投与 48 週時における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁸⁾ は表 18 のとおりであった。いずれの試験においても、FTC/TDF を含む投与レジメンに対する FTC/TAF を含む投与レジメンの非劣性が検証され、FTC/TDF 配合錠又は TDF を含む抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

表 18 海外臨床試験（GS-US-311-1089 試験及び GS-US-292-0109 試験）における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合

	GS-US-311-1089		GS-US-292-0109	
	本剤群	FTC/TDF 群	GEN 群 ^{a)}	治療継続群 ^{b)}
投与 24 又は 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	314/333 (94.3)	307/330 (93.0)	932/959 (97.2%)	444/477 (93.1)
群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	1.3 [-2.5, 5.1] %		4.1 [1.6, 6.7] %	

例数 (%)

a) GEN : EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠

b) TDF を含む抗 HIV 薬の投与を継続

c) GS-US-311-1089 試験：併用する他の抗 HIV 薬への RTV 併用の有無で層別化した Mantel Haenszel 法により調整された群間差。2 回の中間解析が実施され、それぞれ 0.001 の α が消費され、有意水準は 0.04998（両側）と算出された（Haybittle procedure）、信頼区間は 95.002% で算出された。GS-US-292-0109：前治療（EVG/COBI/FTC/TDF、EFV/FTC/TDF、又は ATV/COBI/FTC/TDF、又は ATV/RTV/FTC/TDF）を層とした Mantel Haenszel 法により調整された群間差

GS-US-311-1089 試験における、併用薬剤別の、投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合⁸⁾ 及びウイルス学的失敗例の結果は表 19 のとおりであり、併用される薬剤により有効性に大きな差異は認められなかった。

表 19 海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験）における併用薬ごとの HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合

	FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠投与例			FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠投与例			FTC/TDF 投与例		
	例数	血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	ウイルス学的失敗例	例数	血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	ウイルス学的失敗例	例数	血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	ウイルス学的失敗例
ATV/RTV	53	48 (90.6)	0				50	47 (94.0)	1 (2.0)
DRV/RTV	84	76 (90.5)	1 (1.2)				82	75 (91.5)	2 (2.4)
LPV/RTV	18	18 (100)	0				18	18 (100)	0
DTG				26	25 (96.2)	0	23	21 (91.3)	0
EFV				8	8 (100)	0	6	5 (83.3)	1 (16.7)
MVC				1	1 (100)	0	6	6 (100)	0
NVP				74	72 (97.3)	0	66	65 (98.5)	0
RAL				66	63 (95.5)	0	73	65 (89.0)	0
RPV				3	3 (100)	0	6	5 (83.3)	1 (16.7)

例数 (%)

また、TDF 又は FTC/TDF 以外の抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性については以下のとおりである。EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施した、軽度から中等度の腎機能障害¹⁸⁾ を伴う成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相

¹⁷⁾ TDF を含む以下のいずれかの抗 HIV 薬

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

¹⁸⁾ 投与開始前の CL_{cr} が 30～69 mL/min である患者。

試験（GS-US-292-0112 試験）において、他の抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている患者は 242 例登録され、そのうち 105 例に FTC/TDF を含まない抗 HIV 療法が投与された。これらの患者に EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠を投与したときの投与 24 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は 94.3%（99/105 例）であり、TDF 又は FTC/TDF 以外の抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対しても、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の併用投与の一定の有効性が示されたことから、これらの患者に対する本剤の有効性も期待できる。

以上の点及び 7.R.1 項における説明を踏まえ、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

以下の点を踏まえると、既存の抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できる。また、FTC/TAF 配合錠又は TDF を含む抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験及び GS-US-292-0109 試験）における本剤の有効性について、矛盾のない結果が得られていることを確認した。

- ・ FTC/TAF（200/10 mg）配合錠及び COBI を併用投与時又は FTC/TAF（200/25 mg）配合錠単剤投与時と、EVG/COBI/FTC/TAF（150/150/200/10 mg）配合錠の FTC 及び TAF の曝露量が同程度であること（7.R.1 参照）
- ・ 既存の抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者における EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の有効性は既に示されていること〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕

ただし、これまでに実施された臨床試験では、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まで 6 カ月間以上ウイルス学的抑制が維持されていた患者が対象とされており、切替え投与試験の対象となった患者の情報については、添付文書等で適切に情報提供する必要がある。

また、抗 HIV 療法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ないこと、及び一部の抗 HIV 薬との併用投与については切替え投与後の情報が限定的であることから、本剤への切替え投与の有効性及び安全性について、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.2.3 耐性変異の発現と有効性に与える影響について

事前評価依頼者は、未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-299-0102 試験）及び FTC/TDF を含む抗 HIV 療法で治療中の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 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。

GS-US-299-0102 試験において、耐性検査が実施された被験者¹⁹⁾は 8 例（D/C/F/TAF 群 6 例、D/C/F/TDF 群 2 例）であり、そのうち治験薬に関する耐性変異が認められた被験者は、D/C/F/TAF 群の 1 例であつ

¹⁹⁾ 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 8 週時までの HIV-1 RNA 量の減少が 1 log₁₀ 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 log₁₀ 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

た。当該被験者では、投与開始前及び投与 84 週時において耐性検査が実施され、投与開始前には治験薬に関する耐性変異は認められなかったが、投与 84 週時に逆転写酵素領域の耐性変異である K65K/R 及び M184V/I が認められたものの、FTC 及び TAF に対する感受性の低下は認められなかった。また、プロテアーゼ領域の耐性変異を発現した症例はなく、フェノタイプ検査における DRV 感受性は、検査された株（8 例 13 株）ですべて野生型の 0.31～1.7 倍であった。

GS-US-311-1089 試験において、投与 48 週時までにウイルス学的失敗により耐性検査が実施された被験者¹⁹⁾は 3 例（本剤群 2 例、FTC/TDF 群 1 例）であり、いずれも DRV/RTV が併用投与されていた。耐性検査が実施された被験者全例で投与 36 週時点で治験薬に対する耐性変異が認められた。本剤群では逆転写酵素領域の耐性変異である E138E/A 及び V179D が 1 例、M184V が 1 例、それぞれ認められ、FTC/TDF 群ではプロテアーゼ領域の耐性変異である Q58E が認められた。なお、E138E/A 及び V179D が認められた本剤群 1 例並びに FTC/TDF 群 1 例については、治療継続により投与 48 週時には HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった。M184V が認められた本剤群 1 例については、投与開始前の耐性検査時に M184V は認められなかった。当該症例では「治験薬に対するコンプライアンスの欠如」を理由として投与開始 292 日後に中止された。

また、以上の試験結果、及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施した臨床試験において、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠と EVG/COBI/FTC/TDF 配合錠の耐性プロファイルは同様であったこと〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕を踏まえると、本剤の耐性プロファイルについても、FTC/TDF と比べて新たな懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

GS-US-299-0102 試験及び GS-US-311-1089 試験において耐性変異について、評価例数は少ないものの、得られた試験成績を踏まえると、本剤投与に伴う耐性変異の発現について、FTC/TDF と比べて新たな懸念は検出されていないと判断した。ただし、FTC/TDF 配合錠を含む抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られており、FTC/TDF 配合錠から本剤に切り替えた被験者において、切替え後に耐性変異の発現が認められ、1 例でウイルス学的失敗と判定された。しかしながら、当該被験者で認められた M184V は、本剤への切替え前後で継続して投与された FTC に関連した変異であることから（Antivir Chem Chemother 2007; 18(6): 307-16 等）、FTC/TDF 配合錠から本剤への切替えが耐性発現の原因となった可能性は低い。また、本事前評価及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施された臨床試験の成績を踏まえると、本剤投与による耐性変異の発現について、FTC/TDF と比べて本剤で新たな懸念が生じる可能性は低いとする事前評価依頼者の説明は理解できる。

ただし、各臨床試験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 療法から本剤へ切り替えた HIV-1 感染症患者における本剤の耐性発現状況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、得られた情報は臨床現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、未治療及び既存の抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、以下の検討結果より、腎機能障害及び骨密度に対する影響については、既存の TDF 含有製剤及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠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 TAF の投与経験は

限られており²⁰⁾、特に TAF 25 mg を含有する製剤の投与経験はないことから、本剤の安全性について、製造販売後に情報収集し、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.3.1 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。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-299-0102 試験、GS-US-292-0102 試験）及び海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111 試験、GS-US-292-0112 試験の未治療群²¹⁾）における DRV/COBI/FTC/TAF 配合錠又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の安全性の概要は表 20 のとおりであり、未治療の HIV-1 感染症患者における有害事象及び副作用の発現状況は、FTC/TDF を含むレジメンと概ね同様であった。

表 20 未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外臨床試験における安全性の概要

	GS-US-299-0102		GS-US-292-0102		GS-US-292-0104/ GS-US-292-0111		GS-US-292-0112
	D/C/F/TAF 群 (103 例)	D/C/F/TDF 群 (112 例)	GEN 群 ^{a)} (112 例)	STB 群 ^{b)} (58 例)	GEN 群 ^{a)} (886 例)	STB 群 ^{b)} (867 例)	GEN ^{a)} (6 例)
有害事象	95 (92.2)	107 (95.5)	107 (95.5)	57 (98.3)	778 (89.8)	782 (90.2)	5 (83.3)
死亡	0	0	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)	0
グレード 3 以上の有害事象	7 (6.8)	13 (11.6)	13 (11.6)	3 (5.2)	71 (8.2)	75 (8.7)	0
重篤な有害事象	5 (4.9)	12 (10.7)	12 (10.7)	3 (5.2)	70 (8.1)	59 (6.8)	0
重篤な副作用	1 (1.0)	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0
中止に至った有害事象 例数 (%)	2 (1.9)	4 (3.6)	4 (3.6)	0	8 (0.9)	13 (1.5)	0

a) GEN : EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠、b) STB : EVG/COBI/FTC/TDF 配合錠

また、FTC/TDF 配合錠又は TDF を含む抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験及び GS-US-292-0109 試験）、及び抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている、軽度から中等度の腎機能障害²²⁾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 試験の既治療群²¹⁾）における本剤又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の安全性の概要は表 21 のとおりであり、本剤又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠へ切替え投与時の有害事象及び副作用の発現状況は、対照薬である FTC/TDF 及び他の抗 HIV 薬の併用レジメンと大きな差異は認められなかった。また、GS-US-311-1089 試験において、有害事象及び副作用の発現状況について、本剤中の TAF 含有量による大きな差異は認められなかった。

さらに、GS-US-311-1089 試験では、B 型肝炎ウイルスに重複感染している成人 HIV-1 感染症患者が 17 例（本剤群 10 例、FTC/TDF 群 7 例）組み入れられたが、これらの患者において特徴的な有害事象の発現は認められていない。

²⁰⁾ 日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないものの、FTC 200 mg 及び TAF 10 mg は、国際共同海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-1249 試験）において、EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠として日本人 HIV-1 感染症患者 8 例に投与され、安全性が検討された〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕。

²¹⁾ 未治療患者 6 例及び抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている患者 242 例が対象とされている。

²²⁾ 投与開始前の CL_{cr} が 30～69 mL/min である患者。

表 21 既存の抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした
海外臨床試験における安全性の概要

	GS-US-311-1089		GS-US-292-0109		GS-US-292-0112
	本剤群 (333 例)	FTC/TDF 群 (330 例)	GEN 群 ^{a)} (959 例)	治療継続群 ^{b)} (477 例)	GEN ^{a)} (242 例)
有害事象	281 (84.4)	262 (79.4)	764 (79.7)	368 (77.1)	209 (86.4)
死亡	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
グレード 3 以上の有害 事象	17 (5.1)	12 (3.6)	61 (6.4)	32 (6.7)	18 (7.4)
重篤な有害事象	18 (5.4)	14 (4.2)	42 (4.4)	21 (4.4)	26 (10.7)
重篤な副作用	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
中止に至った有害事象 例数 (%)	7 (2.1)	3 (0.9)	9 (0.9)	7 (1.5)	8 (3.3)

a) GEN : EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠、b) TDF を含む抗 HIV 薬の投与を継続

なお、TAF 投与時の安全性を考慮する際には TFV の血漿中曝露量を考慮することが重要であるが、TAF 投与時よりも高い TFV の血漿中曝露量が得られる TDF 300 mg²³⁾ と他の抗 HIV 薬の併用投与レジメンについては、実臨床においてこれまでに豊富な使用実績があり、その安全性は確立されているものとする。また、本剤との併用が想定される他の抗 HIV 薬²⁴⁾ と本剤を併用投与したときの TFV の曝露量は、概ね EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の海外第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) での TFV の曝露量の分布の範囲内であり (6.R.2 参照)、他の抗 HIV 薬と本剤の併用投与時の安全性プロファイルに特に懸念はないものとする。

機構は以下のように考える。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者又は既存の抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験において、FTC/TAF を含む DRV/COBI/FTC/TAF 配合錠又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の安全性プロファイルは、FTC/TDF を含む抗 HIV 療法 (DRV/COBI/FTC/TDF 併用レジメン又は EVG/COBI/FTC/TDF 配合錠を含む) と比較して大きな差異は認められていないことから、本剤の安全性は許容可能である。また、GS-US-311-1089 試験における FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠及び FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠を投与したときの安全性プロファイルにも大きな差異は認められないとする事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。

ただし、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対して投与された製剤は、TAF 10 mg を含む DRV/COBI/FTC/TAF 配合錠又は EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠のみであり、TAF 25 mg の投与経験はないことから、本剤中の TAF の含量による安全性への影響については、製造販売後にも引き続き情報収集を行う必要がある。また、治療中の成人 HIV-1 感染症患者においても、GS-US-311-1089 試験で本剤と併用された抗 HIV 薬は多様であり、当該試験で用いられた抗 HIV 薬とは異なる抗 HIV 薬を併用したときの安全性の検討は十分に行われていないことから、製造販売後において、併用する他の抗 HIV 薬の種類による安全性への影響について情報収集を行う必要がある。

なお、TDF 含有製剤投与時に特徴的に認められる腎機能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.3.2 腎機能障害について

²³⁾ 外国人 HIV-1 感染症患者に対し、TAF 10 mg を含有する EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠又は TDF 300 mg を含有する EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg) 配合錠を投与したときの血漿中 TFV 曝露量は、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠投与時で C_{max} : 17 ng/mL、 AUC_{0-24} : 297 ng・h/mL、EVG/COBI/FTC/TDF 投与時で C_{max} : 416 ng/mL、 AUC_{0-24} : 3,410 ng・h/mL であった [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)]。

²⁴⁾ ATV/RTV、DRV/RTV、LPV/RTV、DTG、EFV、MVC、NVP、RAL 又は RPV

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。

① 臨床試験において認められた腎機能障害

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-299-0102 試験）において、腎機能関連の有害事象²⁵⁾は、尿細管障害 1 例（グレード 2）が D/C/F/TDF 群で認められ、治験薬の投与中止に至ったが、治験薬との関連は否定された。タンパク尿（Dipstick 法）は D/C/F/TAF 群で 33/103 例、D/C/F/TDF 群で 17/50 例に認められた。D/C/F/TDF 群の 1 例で有害事象と関連のないグレード 3 のタンパク尿が認められたが、その他に認められたタンパク尿はいずれもグレード 2 以下であり、また、いずれも治験薬との因果関係は否定された。腎機能関連の重篤な有害事象として、D/C/F/TAF 群で血清クレアチニン上昇が 2 例、D/C/F/TDF 群でタンパク尿が 1 例認められ、D/C/F/TAF 群の血清クレアチニン上昇 1 例について、治験薬との因果関係ありと判定された。

FTC/TDF 配合錠を含む抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験）において、2 例以上で発現が報告された腎臓に関連した有害事象は、本剤群の FTC/TAF（200/10 mg）配合錠投与例で尿タンパク及び血尿、FTC/TAF（200/25 mg）配合錠投与例で排尿困難、血尿及び尿タンパク、FTC/TDF 群で血尿、タンパク尿、頻尿、腎結石症及び腎嚢胞であった。重症度は、FTC/TAF（200/25 mg）配合錠投与例の 1 例で認められたグレード 3 の排尿困難及び FTC/TDF 投与例の腎結石症 1 例を除き、いずれもグレード 2 以下であった。また、FTC/TAF（200/25 mg）配合錠投与例で報告された尿閉 1 例及びタンパク尿 1 例、FTC/TDF 群の腎結石症及びタンパク尿各 1 例について、治験薬との因果関係が否定されなかった。その他、FTC/TAF（200/10 mg）配合錠投与例と FTC/TAF（200/25 mg）配合錠投与例とで、安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

以上の臨床試験における安全性データに加え、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施した臨床試験（GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111 試験及び GS-US-292-0109 試験）において、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠投与時の腎機能関連の有害事象の発現状況は、TDF を含有する投与レジメンと差異が認められており〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕、本剤の腎機能に関する安全性プロファイルは、TDF 含有製剤と異なると考える。

GS-US-299-0102 試験及び GS-US-311-1089 試験における、投与開始前及び投与 48 週時の腎機能関連パラメータの推移は表 22 のとおりであった。血清クレアチニン及び CL_{cr} の推移より、GS-US-299-0102 試験の D/C/F/TAF 群では、D/C/F/TDF 群より腎機能への影響が小さいことが示唆され、また、GS-US-311-1089 試験の本剤群では、FTC/TDF 群と比較して、CL_{cr} の変化量が大きかった。以上より、腎機能関連パラメータの推移に関し、FTC/TAF を含む投与群（D/C/F/TAF 群又は本剤群）の安全性プロファイルは、FTC/TDF を含む投与群（D/C/F/TDF 群又は FTC/TDF 群）と異なることが示唆された。また、GS-US-311-1089 試験において、本剤群の FTC/TAF（200/10 mg）配合錠投与例と FTC/TAF（200/25 mg）配合錠投与例の間で腎機能関連パラメータの推移に大きな差異は認められなかった。

²⁵⁾ 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。

表 22 海外臨床試験（GS-US-299-0102 試験及び GS-US-311-1089 試験）における腎機能関連パラメータの変化

	GS-US-299-0102					
	D/C/F/TAF 群		D/C/F/TDF 群			
	投与開始前	投与 48 週時の変化量	投与開始前	投与 48 週時の変化量		
例数	103	103	50	50		
血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.97 ± 0.139	0.06 ± 0.101	1.02 ± 0.189	0.09 ± 0.161		
CL _{cr} (mL/min)	119.6 ± 26.89	-2.9 ± 13.43	115.7 ± 31.41	-9.2 ± 15.81		
UPCR (mg/g)	90.6 ± 207.61	-7.1 ± 213.07	115.5 ± 184.48	-21.2 ± 140.44		
UACR (mg/g)	32.34 ± 141.469	-3.17 ± 121.280	33.19 ± 111.540	-7.31 ± 42.422		
尿中 β2-ミクログロブリン/クレアチニン比 (μg/g)	308.6 ± 852.67	-226.9 ± 876.79	227.2 ± 287.48	205.4 ± 939.53		
尿中 β2-ミクログロブリン (μg/mL)	0.46 ± 1.184	-0.29 ± 0.959	0.32 ± 0.553	0.55 ± 2.186		
	GS-US-311-1089					
	本剤群				FTC/TDF 群	
	FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠投与例		FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠投与例			
	投与開始前	投与 48 週時の変化量	投与開始前	投与 48 週時の変化量	投与開始前	投与 48 週時の変化量
例数	155	155	178	178	330	330
血清クレアチニン値 (mg/dL)	1.03 ± 0.37	-0.08 ± 0.33	1.05 ± 0.17	-0.07 ± 0.10	1.02 ± 0.20	-0.04 ± 0.13
CL _{cr} (mL/min)	107.3 ± 33.95	7.48 ± 16.12	102.44 ± 28.24	9.11 ± 12.11	105.3 ± 30.22	3.3 ± 13.50
UPCR (mg/g)	102.30 ± 145.62	9.75 ± 205.38	129.30 ± 495.12	-63.40 ± 503.07	94.7 ± 109.86	8.1 ± 89.66
UACR (mg/g)	23.19 ± 87.89	11.26 ± 72.52	24.46 ± 115.89	-12.46 ± 114.05	17.5 ± 43.23	4.5 ± 23.71
尿中 β2-ミクログロブリン/クレアチニン比 (μg/g)	2,005.5 ± 6,212.3	-979.2 ± 10,389.0	1,360.8 ± 7,135.5	-1,200.3 ± 7,211.7	1,254.5 ± 4,560.0	679.0 ± 5,833.6
尿中 β2-ミクログロブリン (μg/mL)	2.45 ± 7.87	-1.65 ± 8.77	1.32 ± 6.10	-1.11 ± 6.14	1.433 ± 5.37	0.826 ± 8.00

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

② 腎機能障害を有する HIV-1 感染症患者に対する投与

EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施した、軽度から中等度の腎機能障害²⁶⁾を伴う成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-0112 試験）成績を踏まえ、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠では、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された [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）]。

また、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠は COBI を含有しており、COBI は腎機能には影響しないものの血清クレアチニン値を軽度上昇させることが報告されていること、CL_{cr} が 30 mL/min 未満の患者に対する投与経験が限られていることから、投与中に CL_{cr} が 30 mL/min 未満に低下した場合は、投与中止を考慮するよう、添付文書にて注意喚起がなされている。本剤は COBI を含有していないものの、製造販売後に COBI との併用が想定されること、COBI と同様に腎機能には影響しないものの CL_{cr} を低下させることが報告されている RTV 及び DTG との併用が想定されること、並びに患者の全身状態の変化に伴い一過性に CL_{cr} 低下が生じる可能性が否定できないことから、投与前及び投与開始後の CL_{cr} の検査の実施について、本剤でも EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

GS-US-299-0102 試験における腎機能関連の有害事象の発現状況等を踏まえると、DRV/COBI と本剤との併用投与時に DRV/COBI 及び FTC/TDF を併用投与したときと比べて新たな懸念は認められていない。さらに、GS-US-311-1089 試験においても、本剤へ切替え投与時の腎機能に関連する安全性について、FTC/TDF による治療を継続したときと比べて新たな懸念は認められていないことを確認した。

²⁶⁾ 投与開始前の CL_{cr} が 30～69 mL/min である患者。

しかしながら、以下の点より、本剤投与による腎毒性の発現のリスクは否定できない。

- ・ 提出されたデータより、未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした GS-US-299-0102 試験における腎機能関連の有害事象の発現状況は、本剤と FTC/TDF とで大きく異ならなかったこと
- ・ EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠を用いて軽度から中等度の腎機能障害を伴う患者を対象とした GS-US-292-0112 試験において、中止に至った有害事象として腎不全が認められていること

したがって、投与開始時の腎機能に関する基準及び本剤投与時の腎機能障害の発現について、TDF 含有製剤及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠と同様に、本剤投与開始前及び投与中には CL_{cr} 、尿糖、尿タンパク等の腎機能検査を行い、 CL_{cr} の低下等が認められた場合は、必要に応じ投与中止を考慮するよう注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後において、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.3.3 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。

海外第Ⅱ相試験（GS-US-299-0102 試験）及び海外第Ⅲ相試験（GS-US-311-1089 試験）において、骨折の有害事象は認められなかった。各試験における投与 48 週時の大腿部及び腰椎部の骨密度のベースラインからの変化量は表 23 のとおりであった。

表 23 海外臨床試験（GS-US-299-0102 試験及び GS-US-311-1089 試験）における投与 48 週時の骨密度の推移

	GS-US-299-0102		GS-US-311-1089			
	D/C/F/TAF 群	D/C/F/TDF 群	本剤群			FTC/TDF 群
			全体	FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠/RTV 併 用	FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠/RTV 非併用	
大腿骨近位部 DXA Analysis						
例数	86	48	321	149	172	317
投与開始前の骨密度 (g/cm ²)	1.123 ± 0.155	1.179 ± 0.172	0.982 ± 0.1290	0.981 ± 0.1327	0.983 ± 0.1260	0.977 ± 0.129
投与 48 週時の骨密度 (g/cm ²)	1.103 ± 0.145	1.131 ± 0.172	0.992 ± 0.1298	0.991 ± 0.1332	0.993 ± 0.1272	0.976 ± 0.134
骨密度の変化量 (g/cm ²)	-0.019 ± 0.045	-0.042 ± 0.035	0.010 ± 0.0267	0.010 ± 0.0261	0.009 ± 0.0273	-0.001 ± 0.025
腰椎部 DXA Analysis						
例数	85	48	168	321	153	320
投与開始前の骨密度 (g/cm ²)	1.023 ± 0.142	1.090 ± 0.145	1.085 ± 0.1662	1.081 ± 0.1669	1.077 ± 0.1682	1.077 ± 0.166
投与 48 週時の骨密度 (g/cm ²)	1.016 ± 0.144	1.044 ± 0.140	1.100 ± 0.1668	1.096 ± 0.1673	1.092 ± 0.1685	1.074 ± 0.169
骨密度の変化量 (g/cm ²)	-0.009 ± 0.027	-0.041 ± 0.028	0.015 ± 0.0322	0.015 ± 0.0331	0.015 ± 0.0342	-0.003 ± 0.035

平均値 ± 標準偏差

EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施した、臨床試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）において、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠投与時の骨密度の変化量は、EVG/COBI/FTC/TDF 配合錠投与時と比較して小さく、各臨床試験において、いずれの投与群でも治験薬との因果関係が否定されない骨折は認められなかった〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕。

以上より、本剤は、TDF 含有製剤と比較して骨密度への影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

本事前評価及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施された臨床試験成績を踏まえると、本剤投与による骨密度への影響について、TDF 含有製剤と比較して新たな懸念は認められていないことを確認した。

しかしながら、以下の点より、本剤投与が骨密度へ影響を及ぼす可能性は否定できない。

- ・ EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施された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〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕、GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験においても、投与 96 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ること
- ・ GS-US-292-0112 試験及び GS-US-311-1089 試験において、本剤が投与された一部の被験者で骨密度の減少が認められていること
- ・ 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

したがって、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠と同様に、非臨床試験及び臨床試験で認められた骨密度の低下等について医療現場に情報提供するとともに、病的骨折の既往のある患者等では、十分な観察を行い、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必要がある。また、本剤長期投与の骨に対する影響、本剤中の TAF 含有量の骨に対する影響、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、製造販売後に引き続き情報収集し、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.4 臨床的位置付け及び配合意義について

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

HIV 感染症の現在の標準治療は、抗 HIV 薬を 3～4 成分組み合わせ併用する治療レジメンであるが、国内の「抗 HIV 治療ガイドライン」（平成 27 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、2016 年 3 月版、2016 年 7 月改訂）において、初回治療として、バックボーンとして 2 種類の核酸系逆転写酵素阻害剤に加え、キードラッグに非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤及び RTV（100 mg 又は 200 mg）、又はインテグラーゼ阻害剤を併用するレジメンが推奨されており、バックボーンとしては、FTC/TDF 又はアバカビル（ABC）/ラミブジン（3TC）が推奨され、一般的に用いられている。このうち、FTC/TDF は有効性が高く、全般的な安全性も比較的良好であるため、あらゆるキードラッグと組み合わせ広く使用されている。しかしながら、FTC/TDF 及び ABC/3TC は、CL_{cr}が 50 mL/min 未満の場合には用量調節が必要となり、また、FTC/TDF は腎機能障害及び骨密度低下に対する安全性上の懸念を有している。

本剤は、FTC/TDF 配合錠のうち、TDF に替えて TAF を配合した配合錠であり、FTC/TDF と同様の有効性が期待できること（7.R.2 参照）、FTC/TDF 配合錠と比較して、腎及び骨に対する安全性が改善することが期待できること、現在の「抗 HIV 治療ガイドライン」において推奨されているバックボーンと比較してより優れた安全性プロファイルを有していること、個々の患者の病状に応じて適切なキードラッグとの自由度の高い組み合わせが処方可能となることから、HIV-1 感染症患者に対し、現在推奨されている治療におけるアンメットメディカルニーズを満たす、新たな治療選択肢になり得るものとする。

また、本剤の配合意義について以下のように考える。

「抗 HIV 治療ガイドライン」において、初回治療ではバックボーンとして 2 種類の核酸系逆転写酵素阻害剤を投与することが推奨されているが、バックボーンである FTC 及び TAF を固定用量配合錠とすることにより、それぞれ単剤で投与する場合よりも治療レジメンが簡素化し、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。本剤は、CYP3A 又は P-gp 阻害作用を有する RTV 又は COBI の併用の有無に応じて TAF 含有量が異なる 2 つの製剤を使い分ける必要があることから、医療現場において誤った製剤が処方されることがないように、適切に注意喚起を行う必要があるものの、服薬アドヒアランス向上によるベネフィットは大きい。

機構は、以下のように考える。

本剤は、未治療 HIV-1 感染症患者及び既存の抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者に対し、キードラッグとの併用において FTC/TDF と同程度の有効性が期待できること（7.R.2 参照）、並びに FTC/TDF と同様の安全性プロファイルを有すること（7.R.3 参照）から、本剤は、「抗 HIV 治療ガイドライン」において推奨されているバックボーンと同様に、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〔7.R.3.2、7.R.3.3 参照、ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日）〕、既存の TDF 又は TAF 含有製剤と同様の注意喚起が必要である。また、FTC/TDF 配合錠以外の抗 HIV 薬から本剤への切替え投与は限られていることから、製造販売後において、FTC/TDF 配合錠以外の抗 HIV 薬から本剤へ切り替えた場合の有効性及び安全性についても情報収集し、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.5 効能又は効果について

機構は、7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討より、本剤は HIV-1 感染症に対して有効であり、安全性についても特段の懸念はないと考えることを踏まえ、本剤の予定効能・効果を事前評価依頼者が提案する「HIV-1 感染症」とすることは可能と判断した。なお、本剤の臨床試験における検討は、抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者、及びウイルス学的失敗の経験がなく、かつ前治療から切替え前まで 6 カ月間以上ウイルス学的抑制が維持されている 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.6 用法及び用量について

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考える。

海外第 I 相試験（GS-US-120-0104 試験、GS-US-292-0101 試験、GS-US-311-1472 試験及び GS-US-311-1473 試験）における検討結果に基づき設定された用法・用量について（6.R.2 参照）、海外第 II 相試験（GS-US-299-0102 試験）及び海外第 III 相試験（GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111、GS-US-292-0109 試験及び GS-US-311-1089 試験）の成績より、成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待でき（7.R.1 参照）、安全性についても許容可能と考える（7.R.2 参照）。また、以下の 7.R.6.1 項における検討より、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待でき、新たな安全性上の懸念は生じる可能性は低いと考える。以上を踏まえ、予定用法・用量を下記のとおり設定することは可能と判断した。

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児には、以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1. リトナビル又はコビススタットと併用する場合は、デシコビ配合錠 LT（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 1 錠経口投与する。
2. リトナビル又はコビススタットと併用しない場合は、デシコビ配合錠 HT（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 25 mg を含有) を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。

ただし、RTV 又は COBI の併用の有無に応じて TAF 含有量が異なる 2 つの製剤を使い分ける必要があることから、医療現場において誤った製剤が処方されることがないように、適切に注意喚起を行う必要がある。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

なお、現時点では、本剤と併用投与可能な COBI 含有製剤は未承認であることから、本剤の用法・用量として COBI を併用する場合を明記することについては、最終的には本剤の承認申請後の他剤の状況を踏まえた上で判断する。

7.R.6.1 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与について

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

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (GS-US-311-1472 試験及び GS-US-311-1473 試験) において、FTC/TAF (200/10 mg) 配合錠と COBI を併用投与時、又は FTC/TAF (200/25 mg) 配合錠単剤投与時と、EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) 配合錠の間で FTC 及び TAF について BE が示された (6.1.1 参照)。また、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施した、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (GS-US-292-0106 試験) の成績と、未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 (GS-US-292-0102 試験) の成績を比較したところ、FTC 及び TAF の曝露量に臨床的に意味のある差異は認められず、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施した海外第 II 相及び海外第 III 相臨床試験の成績を用いた母集団薬物動態解析においても同様の結果を示した [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)] ことから、小児患者に EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠を投与した場合の FTC 及び TAF の曝露量は、成人患者に投与した場合と同程度と考えた。したがって、小児患者に本剤を投与した場合の FTC 及び TAF の曝露量も、成人患者に投与した場合と同様と考えた。

さらに、GS-US-292-0106 試験における有効性及び安全性は、成人 HIV-1 感染症患者と比べて特段の差異は認められず、また骨に関する安全性について EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠は、小児における骨石灰化速度に影響を及ぼさないことを確認している。[ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)]。

以上の点から、小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないものの、その有効性は期待でき、また、安全性に新たな懸念は生じないものとする。

機構は、以下のように考える。

小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性については検討されていないものの、EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠の承認申請に際し実施された GS-US-292-0106 試験成績、小児及び成人における FTC 及び TAF の曝露量等を踏まえると、小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待でき、また、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いとする事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。

ただし、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠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、上記の点、及び有効性について EVG/COBI 以外の抗 HIV 薬と FTC/TAF を併用投与したときの小児における有効性データはないことから、製造販売後に、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性について、本剤を使用された全例で情報収集し、得られた情報を臨床現場に速やかに提供する必要がある。

7.R.7 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²⁷⁾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：本剤の販売開始日より調査を開始し、承認日から満 8 年目の 3 月末まで実施する。

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有効性及び安全性
- ・ 併用される抗 HIV 薬の種類及び併用薬ごとの有効性及び安全性
- ・ 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

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、既承認の FTC 及び TAF を含む配合剤であり、「抗 HIV 治療ガイドライン」において推奨されている他のバックボーンとして用いられる抗 HIV 薬と同様に、HIV-1 感染症患者に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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

以上

²⁷⁾ 抗 HIV 薬の製造販売を行う調査参加業者が共同で行う、製造販売後における抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査。

審査報告 (1)

平成 28 年 11 月 15 日

申請品目

〔販 売 名〕 デシコビ配合錠 LT、同配合錠 HT
〔一 般 名〕 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 8 月 12 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.2 有効性について」、「7.R.5 効能又は効果について」及び「7.R.7 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

安全性に関する機構の判断（事前評価レポート（その 1）、7.R.3 参照）は専門委員から支持され、追加で以下の意見が出された。

- ・ デシコビ配合錠（以下、「本剤」）投与による腎機能障害及び骨密度低下について、発現リスクは否定できず、既存のテノホビル アラフェナミドフマル酸塩（TDF）含有製剤又はエルビテグラビル（EVG）/コビススタット（COBI）/エムトリシタビン（FTC）/テノホビル アラフェナミド（TAF）配合錠投与時と同様、定期的な腎機能検査、骨密度のモニタリングを行うことにより、コントロール可能と考える。したがって、腎機能障害及び骨密度低下に関して、本剤投与時、TDF 含有製剤及び EVG/COBI/FTC/TAF 配合錠と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、事前評価会及び専門協議における議論を踏まえ、本剤投与時の腎機能障害、骨密度低下等の発現状況について添付文書等で情報提供するとともに、本剤投与開始前及び投与中にはクレアチニンクリアランス、尿糖、尿タンパク等の腎機能検査を行うこと、骨密度の低下に関連する異常が認められた場合には適切な処置を行うことについて注意喚起を行うよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

1.2 用法及び用量について

本剤の用法・用量（事前評価レポート（その 1）、7.R.6 参照）について専門委員から以下の意見が出され、用法・用量に関する機構の判断は支持された。

なお、現時点では、本剤と併用投与可能な COBI 含有製剤は未承認であるが、2016 年 11 月 11 日に開催された薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、COBI を含有するダルナビル エタノール付加物 (DRV) /COBI 配合錠の承認が了承されていることから、機構は、本剤の用法・用量として COBI を併用する場合を明記することは可能と判断した。

- ・ リトナビル (RTV) 又は COBI の併用の有無によって TAF 含有量が異なる 2 つの製剤が適正に使い分けられるよう用法・用量上で明確にするとともに、医療現場において誤った製剤が処方されることがないように注意喚起を徹底する必要がある。
- ・ 今後、他剤の承認状況、海外における使用状況、並びに各製剤の有効性及び安全性を踏まえ、本邦においても RTV 又は COBI の併用投与の有無にかかわらず、TAF の用量について引き続き検討することが望ましいと考える。

機構は、専門委員の意見、及び本剤の用法・用量について、TAF 含有量が異なる 2 つの製剤の使い分けが明確となるよう、以下のように設定することが適切と判断した。また、2 つの製剤の使い分けについて、情報提供用資材等を用いて医療現場に適切に情報提供を行うよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児には、以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1. リトナビル又はコビススタットと併用する場合は、デシコビ配合錠 LT (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 1 錠経口投与する。
2. ~~上記以外の場合には~~リトナビル又はコビススタットと併用しない場合は、デシコビ配合錠 HT (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 25 mg を含有) を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。

(申請時用法・用量から取り消し線部削除、下線部追記)

さらに、機構は、専門委員の意見を踏まえ、RTV 又は COBI の併用投与の有無にかかわらず、本剤の用量について、国内外における本剤の使用状況、有効性及び安全性データ等を踏まえた上で検討するよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

1.3 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.7 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協議における議論を踏まえ、製造販売後調査では、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児を含む日本人 HIV-1 感染症患者における本剤投与時の有効性及び安全性
- ・ 併用される抗 HIV 薬の種類及び併用薬ごとの有効性及び安全性
- ・ FTC/TDF を含む配合剤以外の抗 HIV 薬から本剤へ切り替えた場合の有効性及び安全性
- ・ 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

- ・ 本剤中の TAF 含有量の腎機能障害及び骨密度に対する影響
- ・ 肝炎ウイルス重複感染患者における安全性

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、申請者は了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 24 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 25 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 26 に示す製造販売後調査計画の骨子（案）及び表 27 に示す日本人における本剤投与時の薬物動態試験実施計画の骨子（案）について了承した。

表 24 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 ・ 骨関連の事象／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デシコビ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	・ 膝炎	・ 日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 ・ 長期使用 ・ 妊婦への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 日本人 HIV-1 感染症患者における有効性 ・ 長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む） ・ 日本人における本剤投与時の薬物動態		

表 25 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 ・ 使用成績調査 ・ 特定使用成績調査（妊産婦）	・ 市販直後調査による情報提供

表 26 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の確認
調査方法	HRD（HIV related drugs）共同調査 ^{a)} に参加し、全例調査を実施する。
対象患者	日本人の HIV-1 感染症患者
調査期間（観察期間）	本剤の販売開始日より調査を開始し、HRD 共同調査 ^{a)} 方式に基づき、承認日から満 8 年目の 3 月末まで実施する。
予定症例数	収集可能な全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、有害事象、腎機能検査、骨密度関連の臨床検査、血漿中 HIV-1 RNA 量、本剤投与後の耐性検査、抗 HIV 薬処方歴
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確認
調査方法	HRD 共同調査 ^{a)} として実施する。
対象患者	妊娠している日本人の HIV-1 感染症患者
調査期間（観察期間）	本剤の販売開始日より調査を開始し、HRD ^{a)} 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、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、有害事象、血漿中 HIV-1 RNA 量、出生児への影響

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

表 27 日本人における本剤投与時の薬物動態試験実施計画の骨子（案）

目的	日本人健康成人を対象に、RTV 又は COBI を併用時のデシコビ配合錠 LT、あるいはデシコビ配合錠 HT を経口投与した際の FTC、TAF 及び TFV の薬物動態の検討
対象	日本人健康成人
実施期間	2017 年 7 月から 12 月まで
予定症例数	24 例（DRV/RTV を併用したデシコビ配合錠 LT:8 例、DRV/COBI を併用したデシコビ配合錠 LT:8 例、デシコビ配合錠 HT 単独投与:8 例）
主な評価項目	薬物動態、安全性

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。

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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であるが、再審査期間は、本剤の有効成分の一つである TAF を含有する「ゲンボイヤ配合錠」の残余期間（平成 38 年 6 月 16 日まで）、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

〔効能又は効果〕

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、以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1. リトナビル又はコビススタットと併用する場合は、デシコビ配合錠 LT（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 1 錠経口投与する。
2. リトナビル又はコビススタットと併用しない場合は、デシコビ配合錠 HT（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 25 mg を含有）を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。

〔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よう、医師に要請すること。
3. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
5. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

以上