

審査報告書

平成 31 年 3 月 26 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 31 年 2 月 6 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) を含有するフィルムコーティング錠
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [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 (承認年月日 米国: 平成 29 年 9 月 25 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、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症に対する本品目の有効性は示され、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、成人及び体重 25 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、コビシスタットとして 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。

（下線部変更）

[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。

事前評価レポート（その1）

平成31年1月10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）を含有するフィルムコーティング錠
[予定の効能・効果]	HIV-1 感染症
[予定の用法・用量]	通常、成人及び体重 <u>25 kg</u> 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。

(下線部変更)

[事前評価準備会開催日]	平成 30 年 9 月 27 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 29 年 9 月 25 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.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	3
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.....	3
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.....	3
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	3
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.....	6
8. 事前評価レポート（その1）作成時における総合評価.....	12

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、インテグラーゼ阻害剤であるエルビテグラビル (EVG)、シトクロム P450 (CYP) 3A 阻害作用により抗 HIV 薬の曝露量増加を惹起するコビスタット (COBI)、並びにヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤であるテノホビル アラフェナミド (TAF) フマル酸塩及びエムトリシタビン (FTC) 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。海外では、2018 年 4 月現在、52 の国及び地域で承認されており、本邦では、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児に対し、「HIV-1 感染症」を効能・効果として、2016 年 6 月に承認された。

国際連合エイズ合同計画の報告では、全世界における 15 歳未満の小児の HIV 陽性患者は、210 万例と報告されており、本邦においては、1984 年から 2016 年までに報告された HIV 母子感染症例数は 55 例であった [HIV 母子感染全国調査研究報告書 (平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業「HIV 感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」)]。

本邦では、抗 HIV 治療ガイドラインにおいて、初回治療として推奨されている抗レトロウイルス療法のうち、小児 HIV 感染症患者に対する用法・用量が承認されている薬剤は、本剤、テビケイ錠 50 mg (ドルテグラビル製剤) 等であるが、いずれも年齢 (12 歳以上) 及び体重 (35 kg 以上や 40 kg 以上) に制限がある。

海外においては、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験が実施され、当該被験者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等を踏まえ、本剤は米国及び欧州ではそれぞれ 2017 年 9 月及び 2017 年 12 月に、体重 25 kg 以上の小児に対する用法・用量が追加された。2018 年 12 月現在、37 の国及び地域で小児に対する用法・用量が設定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであるとされ、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

本事前評価は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであるとされ、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

本事前評価は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」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

本事前評価は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」は本剤の初回承認時に評価済みであるとされ、本事前評価に際し新たな試験成績は提出されていない。

EVG、COBI、FTC、TAF 及び TFV の血漿中濃度は LC-MS/MS（定量下限は、それぞれ 20、5、5、1 及び 0.3 ng/mL）を用いて測定された。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-292-0106 試験）で用いられた製剤は市販用製剤と同一である。

6.2 臨床薬理試験

本事前評価に際し、臨床薬理試験に関する資料として、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の 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 試験コホート 2 パート A）の成績が提出された。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。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2：GS-US-292-0106 試験コホート 2 パート A<2013 年 5 月～実施中>）（データカットオフ月 2016 年 4 月）

6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者（PK 評価例数：23 例）に本剤を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの PK が検討され、血漿中 EVG、COBI、FTC、TAF 及び TFV の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本剤を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの血漿中 EVG、COBI、FTC、TAF 及び TFV の PK パラメータ

	EVG (23 例)	COBI (23 例)	FTC (23 例)	TAF (23 例)	TFV (23 例)
C _{max} (ng/mL)	3,055 (38.7)	2,079 (46.7)	3,397 (27.0)	313 (61.2)	26.1 (20.8)
t _{max} (h) ^{a)}	4.1 [0.3–8.0]	4.0 [1.5–8.0]	1.6 [1.0–5.0]	1.5 [0.3–4.0]	2.0 [0.3–5.0]
t _{1/2} (h) ^{a)}	5.0 [3.3–8.5] ^{b)}	2.7 [2.2–4.2] ^{c)}	4.8 [3.9–5.7] ^{d)}	0.5 [0.3–1.3] ^{e)}	34.5 [11.2–86.4] ^{f)}
AUC (ng·h/mL) ^{g)}	33,814 (57.8) ^{f)}	15,891 (51.7) ^{h)}	20,629 (18.9) ^{f)}	333 (44.8)	440 (20.9)
C _{tau} (ng/mL)	370.0 (118.5)	96.0 (168.7)	114.9 (24.1)	9.6 (123.1)	15.1 (24.9)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 14 例、c) 15 例、d) 21 例、e) 11 例、f) 22 例

g) EVG、COBI、FTC、TFV では AUC_{last}、TAF では AUC_{last}、h) 20 例

6.R 機構における事前評価の概略

6.R.1 体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の用法・用量について

事前評価依頼者は、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の 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）における用法・用量は、成人及び 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承認用法・用量と同様に、本剤 1 錠を 1 日 1 回食後に経口投与することと設定された。その試験成績を踏まえ、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者と成人 HIV-1 感染症患者に本剤を投与したときの PK について検討した。

成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-292-0102 試験）又は海外第Ⅲ相試験（GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験）における各成分の PK パラメータ（AUC、C_{max} 及び C_{tau}）〔ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕に対する、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 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（6.2.1.1 参照）の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕（%）は、表 2 のとおりであった。

表 2 成人及び 6 歳以上 12 歳未満で体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者における PK パラメータ

	AUC ^{a)} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		C _{tau} (ng/mL)	
	小児 ^{b)}	成人 ^{c)}	小児 ^{b)}	成人 ^{c)}	小児 ^{b)}	成人 ^{c)}
EVG	28892.1 (22)	21553.7 (19)	2822.3 (23)	1997.6 (19)	211.8 (23)	247.7 (19)
	134.1 [103.9, 173.0]		141.3 [115.3, 173.1]		85.5 [55.0, 132.9]	
COBI	14155.8 (20)	8975.7 (19)	1778.4 (23)	1400.2 (19)	29.1 (23)	17.0 (18)
	157.7 [125.8, 197.7]		127.0 [97.6, 165.2]		171.2 [94.7, 309.5]	
FTC	20261.9 (22)	11576.6 (19)	3294.5 (23)	2014.4 (19)	111.8 (23)	89.1 (19)
	175.0 [159.6, 192.0]		163.6 [145.1, 184.3]		125.4 [107.4, 146.5]	
TAF	304.3 (23)	178.3 (539) ^{d)}	263.1 (23)	144.9 (539) ^{d)}		
	170.7 [146.5, 198.8]		181.6 [146.4, 225.3]			
TFV	432.1 (23)	283.9 (841) ^{d)}	25.6 (23)	14.8 (841) ^{d)}	14.8 (23)	10.3 (841) ^{d)}
	152.2 [142.3, 162.8]		173.0 [161.1, 185.8]		143.3 [132.3, 155.1]	

上段：最小二乗幾何平均（例数） 下段：最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (%)

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

b) GS-US-292-0106 試験、c) GS-US-292-0102 試験 (TAF、TFV を除く)、d) GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験

6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者に本剤を投与したとき、血漿中 EVG の C_{tau} は、成人 HIV-1 感染症患者と比較して低値を示したものの、野生型ウイルスに対する protein-binding IC₉₅ [44.8 ng/mL、スタビルド配合錠 審査報告書（平成 25 年 2 月 19 日付け）] の約 8 倍の血漿中濃度（370 ng/mL）であったこと、また、GS-US-292-0106 試験の全被験者で、投与開始後 24 週時における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成したこと（7.1.1 参照）から、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の小児と成人の HIV-1 感染症患者における血漿中 EVG の C_{tau} の差異については、本剤の有効性に対する影響を与えるものではないと考える。

一方、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者に本剤を投与したときの血漿中 EVG の C_{tau} 以外の各成分の曝露量は、成人 HIV-1 感染症患者と比較して高値を示した。

また、事前評価依頼者は、本邦における本剤の小児の投与対象について、以下のように説明している。

海外第 II/III 相試験（GS-US-292-0106 試験）における対象は、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者であったが、以下の理由から、本邦における本剤の投与対象について、年齢に関する規定を設けず、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者とすることは可能と考える。

- 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の 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）において、組み入れられた被験者の年齢の範囲は 8～11 歳で、体重の中央値 [範囲] は 30.5 [25.5～58.2] kg であり、体重 25 kg 以上の全被験者が投与開始後 24 週時における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成したこと（7.1.1 参照）。
- 日本人の平均体重として 25 kg 超となるのは 7～8 歳であり [「平成 29 年度学校保健統計（学校保健統計調査報告書）の公表について」（平成 30 年 3 月 26 日付け）]、海外第 II/III 相試験（GS-US-292-0106 試験）に組み入れられた外国人小児と日本人小児の年齢別の体重分布は、ほぼ同様と考えられること。
- 本剤の各成分の PK に関与する主要な代謝酵素（CYP3A、UGT1A1/3 等）及びトランスポーター（P-gp 等）の発現量又は活性について、7～8 歳で成人と同様の発現レベルまで達していることが報告されており、上記を踏まえると体重 25 kg 以上の小児では成人と同様の発現レベルまで達していると考えられること（Eur J Pharm Sci 2018; 1: 217-27、J Toxicol Sci 2009; 34 Suppl 2: SP307-12、Gut 2002; 50: 259-65 等）。

- WHO は小児 HIV-1 感染症患者に対して、体重に基づいた投与方法を推奨していること（Preferred antiretroviral medicines for treating and preventing HIV infection in younger children – Report of the WHO Paediatric Antiretroviral Working Group, 2007）。

また、事前評価依頼者は、体重 25 kg 以上の日本人小児 HIV-1 感染症患者における PK は検討していないものの、以下の点を踏まえると、成人及び外国人小児 HIV-1 感染症患者における PK と大きな差異が認められる可能性は低いと考える。

- 日本人及び白人の健康成人を対象に本剤を用いて実施した第 I 相試験（GS-US-292-0108 試験）において、本剤投与時の各成分の PK について大きな民族差は認められなかったこと [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）]。
- 前述のとおり、日本人及び外国人小児における年齢別の体重分布について臨床上問題となるほどの差異は認められないと考えられること。

機構は、事前評価依頼者の説明及び臨床薬理学の観点から、体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対する用法・用量を、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者と同様に設定することは受入れ可能と考える。また、成人及び外国人小児と日本人小児の PK の異同について、事前評価依頼者の説明を了承した。なお、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に本剤を投与したときの各成分の曝露量は、血漿中 EVG の C_{tau} を除き、成人 HIV-1 感染症患者と比較して高値を示す傾向が認められていることから、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に本剤 QD 投与時の安全性については、7.R.2 で議論する。

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

本事前評価に際し、体重 25 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関する試験成績として、海外第 II/III 相試験（GS-US-292-0106 試験）の成績が提出された（表 3）。

表 3 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の 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試験の概要

試験名 (相)	対象患者	用法・用量	評価例数	主要評価項目	主な評価項目
GS-US-292-0106 試験コホート 2 (II/III)	6 歳以上 12 歳未満かつ 体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者 ^{a)}	本剤 QD	23 例	投与開始後 24 週時における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合	PK 安全性 有効性

a) 抗 HIV 療法により 6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2: GS-US-292-0106 試験コホート 2 パート A<2013年5月～実施中¹⁾>）（データカットオフ月 2016年4月）

抗 HIV 療法により 6 カ月以上持続してウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であること）が得られている 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者²⁾（目標例数：18～24 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、タイ、ウガンダ共和国及び米国の 3 カ国 5 施設で実施された。

用量・用法は、本剤 QD を食後に 48 週間経口投与することと設定された。

本剤が 1 回以上投与された 23 例が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が主な有効性解析対象集団であった。

有効性について、投与開始後 24 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合³⁾は 100%（23/23 例）であった。

安全性について、投与開始後 24 週時までに認められた有害事象及び副作用⁴⁾の発現割合は 73.9%（17/23 例）及び 39.1%（9/23 例）であった。5%以上に認められた有害事象又は副作用は表 4 のとおりであった。

表 4 5%以上に認められた有害事象又は副作用

事象名	有害事象	副作用
例数	23	23
全体	17 (73.9)	9 (39.1)
気道感染	7 (30.4)	0
腹痛	6 (26.1)	4 (17.4)
嘔吐	5 (21.7)	4 (17.4)
ビタミン D 欠乏	3 (13.0)	1 (4.3)
頭痛	3 (13.0)	1 (4.3)
アレルギー性鼻炎	2 (8.7)	0
挫傷	2 (8.7)	0

例数 (%)

死亡、重篤な有害事象又は中止に至った有害事象は認められなかった。

7.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、体重 25 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ると判断した。ただし、日本人の体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者における本剤投与時の情報は得られていないことから、本剤の有効性及び本剤投与後の耐性関連変異の発現状況について、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

¹⁾ データカットオフの 2016 年 4 月時点で、GS-US-292-0106 試験は、コホート 1 及びコホート 2 で構成されていた。コホート 1 は、抗 HIV 療法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た非盲検非対照試験として実施された [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）]。コホート 2 パート A は、2016 年 4 月に終了した。2016 年 4 月及び 2016 年 5 月にプロトコルが改訂され、コホート 2 パート B 及びコホート 3 が追加された。コホート 2 パート B は、ウイルス学的に抑制されている 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の小児患者を対象に、本剤を投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験で、2016 年 4 月から 2016 年 5 月で実施された。コホート 3 は、抗 HIV 療法により 6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている 2 歳以上かつ体重 14 kg 以上 25 kg 未満の HIV-1 感染症患者を対象に、本剤の PK、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験として、2016 年 4 月から実施中である。

²⁾ スクリーニング時に、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上で、直近 6 カ月間以上、抗 HIV 療法によりウイルス学的に抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）され、CD4 陽性細胞数 100 個/μL 超である HIV-1 感染症患者

³⁾ FDA スナップショットアルゴリズムに基づき算出された（Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry—CDER, FDA, Nov 2015）。

⁴⁾ 治験薬との関連ありとされた有害事象

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.1.1 体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について

事前評価依頼者は、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の 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 試験コホート 2 パート A) において、他の抗 HIV 療法から本剤に切替え後 24 週時にウイルス学的抑制を維持していた被験者の割合は 100% (23/23 例) であったことから、体重 25 kg 以上のウイルス学的に抑制されている小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は確認されたと考える。

また、未治療の 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対して本剤を投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施していないが、成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (GS-US-292-0104 試験、GS-US-292-0111 試験及び GS-US-292-0109 試験) の成績から、未治療及び抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている被験者のいずれにおいても本剤の有効性が示されており [ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)]、未治療の体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者においても、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者と同様に、本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下の点を踏まえると、未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている体重 25 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ると考える。

- 体重 25 kg 以上の小児における HIV-1 感染症の病態及び本剤の作用機序は、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児と同様と考えられること。
- 体重 25 kg 以上の小児における本剤投与時の血漿中 EVG、COBI、FTC、TAF 及び TFV の PK パラメータについて、血漿中 EVG の C_{tau} 以外の曝露量は、既に本剤の有効性が確認されている成人に本剤を投与した際の PK パラメータを上回り、血漿中 EVG の C_{tau} も、有効性が期待できる濃度を上回っていること (6.R.1 参照)。
- 海外第 II/III 相試験 (GS-US-292-0106 試験コホート 2 パート A) において、投与開始後 24 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満である被験者の割合は 100% (23/23 例) であったこと。

ただし、日本人の体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者における本剤投与時の情報は得られていないことから、本剤の有効性について、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.1.2 耐性変異の発現と有効性に与える影響について

事前評価依頼者は、本剤に対する耐性変異の発現と有効性に与える影響について、以下のように説明している。

海外第 II/III 相試験 (GS-US-292-0106 試験コホート 2 パート A) において、投与開始後 24 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満である被験者の割合は 100% (23/23 例) であり、ウイルス学的失敗が認めら

れた被験者は認められなかったことから、耐性変異に関する検討は実施していない。また、海外の製造販売後の自発報告では、12歳未満の小児 HIV-1 感染症患者において、本剤のいずれの有効成分に対しても薬剤耐性変異の発現は認められなかった。

なお、成人及び12歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対して、国内外で承認を取得して以降、2018 年 11 月までに得られた国内外臨床試験の情報では、本剤のいずれかの有効成分に対する耐性変異は 0.63% (19/3018 例) に認められているが、耐性変異の発現傾向は、承認取得時と概ね同様であった。

機構は、12歳未満の小児における本剤に対する耐性変異の発現状況について、成人と異なる傾向が認められておらず、国内及び海外における成人における耐性の発現状況から新たな懸念は認められていないと判断した。ただし、日本人の体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者における本剤投与時の耐性変異発現に関する情報は得られていないことから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、本剤投与により骨への影響が認められる可能性について、引き続き、注意喚起する必要があると考える。また、日本人の体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者における本剤の投与時の情報は得られていないことから、本剤の安全性について、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.2.1 安全性の概要について

事前評価依頼者は、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の 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 試験コホート 2 パート A) における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

表 5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-292-0106 試験コホート 2 パート A）の安全性の概要（安全性解析対象集団）

投与例数	23
有害事象	17 (73.9)
Grade ^{a)} 2以上の有害事象	5 (21.7)
Grade ^{a)} 3以上の有害事象	0
副作用	9 (39.1)
Grade ^{a)} 2以上の副作用	0
重篤な有害事象	0
中止に至った有害事象	0
死亡	0

例数 (%)

a) 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。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-292-0106 試験コホート 2 パート A）において、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者の安全性プロファイルは、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者と同様であり、本剤の忍容性は良好であった。

Gilead Sciences, Inc.のグローバル安全性データベースにおいて、2018 年 10 月までに、4 歳から 18 歳の小児 44 例 65 件で本剤の有害事象が報告されているが、小児特有の有害事象は認められなかった。

なお、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対して、国内外で承認を取得して以降、2018 年 11 月までに新たな安全性の懸念は認められておらず、国内で特徴的に報告されている事象はない。

機構は、以下のように考える。

6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の HIV-1 感染症患者を対象に実施された海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-292-0106 試験コホート 2 パート A）において、成人及び 12 歳以上かつ体重 35kg 以上の HIV-1 感染症患者の安全性プロファイルと異なる新たな安全性上の懸念は認められないことを確認した。ただし、日本人の体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者における本剤投与時の情報は得られていないことから、本剤の安全性については製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。また、TDF 含有製剤投与時に骨密度低下が特徴的に認められることから、成長・発達に対する本剤の影響について、以下の項に記載する。

7.R.2.2 成長・発達に対する本剤の影響について

事前評価依頼者は、思春期前及び思春期における骨に対する本剤の影響について、以下のように説明している。

思春期前及び思春期の段階で骨量が増加する小児患者集団では骨の安全性は重要である。小児 HIV-1 感染症患者は HIV-1 陰性の小児と比較して、骨密度が低いことが報告されている。さらに、骨密度が最も増大する時期は思春期であり、HIV-1 感染により骨密度の増大が抑制された結果、HIV-1 感染症患者の骨密度は HIV-1 陰性者より低く推移すると考えられており（J AIDS Clin Res 2014; 5. pii: 374）、抗 HIV 治療ガイドラインでは、TDF の使用と骨密度低下について関連が報告されている。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-292-0106 試験コホート 2 パート A）において、骨折に関連する有害事象は認められず（観察期間：2013 年 5 月～2016 年 4 月）、投与開始後 24 週時において、DXA 法による第 1 腰椎から第 4 腰椎における腰椎骨密度及び頸部を除く全身骨密度のベースラインからの平均変化率と標

準偏差は、それぞれ $2.9\% \pm 4.9\%$ (21 例) 及び $1.7\% \pm 2.5\%$ (23 例) であった。また、投与開始後 24 週時において、21 例中 2 例で 4%以上の腰椎骨密度低下が認められたが、頸部を除く全身骨密度が 4%以上低下した被験者は認められなかった (0/23 例)。本剤の投与により、小児 HIV-1 感染症患者の骨密度に関連するパラメータに特筆すべき変化が認められなかったことから、本剤は小児 HIV-1 感染症患者に対して忍容性が高く、成長に対してほとんど影響しないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤投与時の小児 HIV-1 感染症患者において、骨及び成長・発達に影響を及ぼす明らかな安全性上の懸念点は認められなかったことを確認した。しかしながら、本剤を小児 HIV-1 感染症患者に投与した際の安全性に関する情報は限られており、また、本剤の長期投与が小児の成長・発達に及ぼす影響は不明であることから、製造販売後にも引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

事前評価依頼者は、本剤の位置付けについて、以下のように説明している。

最新の米国 DHHS ガイドライン (Guidelines for Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, 2018 年 5 月 22 日付け) において、本剤は、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 25 kg 以上の小児において代替的に推奨されるレジメンと記載されている。

抗 HIV 治療に際してウイルス学的・免疫学的な原則は、小児と成人とで同様であるとされている。治療薬の選択については、初回治療は成人患者と同様、原則、キードラッグ [インテグラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤又は非ヌクレオチド阻害剤 (低用量リトナビルを併用する場合を含む)] 1 剤とバックボーン (ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬) 2 剤とを組み合わせる 3 剤併用療法とされている。本邦において、12 歳未満の小児 HIV-1 感染症患者に対する用法・用量が承認されている薬剤は、プロテアーゼ阻害剤のカレトラ配合内用液のみであり、12 歳未満の小児 HIV-1 感染症患者に対して 3 剤併用療法を行うことができない状況である。また、抗 HIV 治療ガイドラインにおいて、初回治療として推奨されている抗レトロウイルス療法のうち、小児 HIV 感染症患者に対する用法・用量が承認されている薬剤は、本剤、テビケイ錠 50 mg (ドルテグラビル製剤) 等であるが、いずれも年齢 (12 歳以上) 及び体重 (35 kg 以上や 40 kg 以上) に制限がある。

本剤は、海外第 II/III 相試験 (GS-US-292-0106 試験) において、体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、抗 HIV 治療ガイドラインにおいて初回治療に推奨されている治療薬のうち初めての、12 歳未満の小児 HIV-1 感染症患者に対する治療薬となるものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本邦において、小児 HIV-1 感染症患者に対する治療選択肢は限られており、単独かつ 1 日 1 回投与の配合錠で 12 歳未満の小児患者に使用できる薬剤は承認されておらず、本剤は、小児 HIV-1 感染症患者における選択肢の一つになる。

7.R.4 効能・効果について

機構は、6.R.1、7.R.1 及び 7.R.2 における検討の結果、体重 25 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、安全性についても許容可能であると考えことから、本剤の予定効能・効果を事前評価依頼者が提案する「HIV-1 感染症」とすることは可能と判断した。ただし、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引き続き適切に注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、6.R.1、7.R.1 及び 7.R.2 における検討の結果、小児に対する本剤の予定用法・用量として、年齢の規定を設けずに体重 25 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に対して、成人と同様に、本剤 1 回 1 錠を 1 日 1 回経口投与と設定することは可能と判断した。なお、12 歳以上かつ体重 25 kg 以上 35 kg 未満の小児 HIV-1 感染症患者に本剤を投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないが、臨床薬理学等の観点から、当該患者においても、本剤 1 回 1 錠を 1 日 1 回経口投与時の有効性は期待でき、安全性も許容可能と考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

事前評価依頼者は、体重 25 kg 以上（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上は除く）の小児 HIV-1 感染症患者に対して、以下のように特定使用成績調査を実施することを予定している。

- 調査目的：本剤の使用実態下における安全性に関する情報収集
- 調査予定例数：本剤が投与された体重 25 kg 以上（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上は除く）の全小児 HIV-1 感染症患者

機構は、製造販売後に、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- 体重 25 kg 以上（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上は除く）の小児 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性
- 本剤投与時の耐性変異の発現状況

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

8. 事前評価レポート（その 1）作成時における総合評価

提出された事前評価資料から、体重 25 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、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、単独かつ 1 日 1 回投与で 12 歳未満の小児患者に使用できる新たな薬剤であり、小児 HIV-1 感染症患者における治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考え。

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

以上

でも検討し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に提供する等、適切に対応する必要があると考
える。

- 体重 25 kg 以上（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上は除く）の日本人小児 HIV-1 感染症患者に対する
本剤の有効性及び安全性（特に、長期投与した際の、骨及び成長・発達に及ぼす影響、腎機能に及
ぼす影響）
- 本剤投与時の耐性変異の発現状況

機構は、以上の点について検討するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

機構は、以上の議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 6 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し、既承認の用法・用量における医薬品リスク管理計画書で設
定されている内容からの変更は現時点では不要と判断した。また、表 7 に示す追加の医薬品安全性監視
活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。本申請にお
いて、提出された特定使用成績調査計画（小児）の骨子（案）は表 8 のとおりである。

表 6 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
<ul style="list-style-type: none"> ・腎毒性 ・骨関連の事象／骨密度減少 ・HIV-1/HBV 重複感染症患者にお けるゲンボイヤ配合錠投与中 止後の肝炎再燃 ・乳酸アンダーシス及び重度の肝 腫大（脂肪肝） ・免疫再構築炎症反応症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・膵炎 ・体脂肪の再分布／蓄積 	<ul style="list-style-type: none"> ・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		
<ul style="list-style-type: none"> ・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 7 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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験^{a)} ・一般使用成績調査 ・特定使用成績調査（妊産婦） ・特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験^{a)} ・一般使用成績調査 	該当なし

下線部：本申請における追加

a) 成人を対象とした国際共同第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 8 特定使用成績調査計画（小児）の骨子（案）

特定使用成績調査（小児）	
目的	使用実態下における小児に対する安全性の確認
調査方法	HRD 共同調査 ^{a)}
対象患者	体重 25 kg 以上（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上は除く）の日本人小児 HIV-1 感染症患者
調査期間 （観察期間）	小児に対する用法・用量に係る承認事項一部変更承認後から再審査期間満了まで調査を実施す る。 （観察期間は、再審査期間満了日又は本剤の投与を中止した日のいずれか早い日まで）
予定症例数	本剤投与時点で体重 25 kg 以上の小児（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上は除く）の全症例
主な調査項目	患者背景、処方された抗 HIV 薬、併用薬、有害事象、HIV-1 RNA 量、CD4 リンパ球数、CDC 分 類、体重

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

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

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品に該当すること、本申請は小児（体重 25 kg 以上）に係る新用量医薬品としての申請であり、本邦において成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児に対して一定の使用経験を有することから、本品目の再審査期間は、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第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、残余期間（2026 年 6 月 16 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

HIV-1 感染症

[用法・用量]

通常、成人及び体重 25 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ARV	anti-retroviral drug	抗レトロウイルス薬
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under plasma concentration-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
BMD	Bone mineral density	骨密度
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{tau}	Plasma concentration at the end of the dosing interval	血漿中トラフ濃度
COBI	Cobicistat	コビシスタット
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry	二重エックス線吸収法 PI
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-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
IC ₉₅	95% inhibitory concentration	95% 阻害濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビル アラフェナミド
TFV	Tenofovir	テノホビル
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	UDP glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗 HIV 治療ガイドライン		抗 HIV 治療ガイドライン（平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班、2018 年 3 月版）
効能・効果		効能又は効果
本剤		ゲンボイヤ配合錠
用法・用量		用法及び用量