

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名日本エイズ学会)	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)	
	<input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	(1錠中)エムトリシタビン 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg(テノホビル ジ ソプロキシルとして 245mg)
	販売名	ツルバダ配合錠
	会社名	ギリアド・サイエンシズ株式会社
	国内関連学会	日本エイズ学会 (選定理由) HIV・エイズの治療・予防に最も関連しており、実績もあるため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	HIV-1 感染症の予防
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常, 成人には 1 回 1 錠(エムトリシタビンとして 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸 塩として 300mg を含有)を 1 日 1 回経口投与す る。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>約 _____ 人 <推定方法></p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能・効果】 HIV-1 感染症 【用法・用量】 通常、成人には 1 回 1 錠(エムトリシタビンとして 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300mg を含有)を 1 日 1 回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。</p>
<p>「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。 複数の項 目に該当 する場合 は、最も 適切な 1 つにチェ ックす る。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>HIV 感染後に抗 HIV 療法が行われない場合、後天性免疫不全症候群を発症後、死亡に至るまでの期間は約 2 年程度であるとされている。また、現在の抗 HIV 薬による治療では HIV を駆逐するために数十年間治療を継続する必要があると考えられており、患者はほぼ生涯にわたって治療を継続する必要があることから、それに伴う QOL の低下、経済的負担、治療薬による副作用などの問題がある。(抗 HIV 治療ガイドライン 2018 年 3 月)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>43 か国以上の先進国・発展途上国において、ツルバダ配合錠 (ジェネリック薬を含む) はすでに、予防用の使用が承認され、WHO もツルバダによる HIV 予防法を強く推奨しており、世界の HIV の標準的予防対策となりつつある。他方で、各国のリスク集団の疫学状況により HIV の暴露前</p>

	<p>投薬の適応は異なり、HIV 感染の罹患率の高さ等により予防投薬の必要性が判断されうる。日本の HIV 感染リスクが高い男性間性交渉者 (MSM) に関する国立国際医療研究センターの前向きコホート研究 (UMIN 試験 ID:UMIN000035304) によると、東京の MSM は国際抗ウイルス療法学会 (IAS-USA) が提唱する暴露前予防投薬の目安となる罹患率 2/100 人年より高いリスク集団であることが、2017 年日本エイズ学会総会で報告されており、国内外の医療環境を鑑みても、上記基準に該当するような有用性が期待されると考えられる。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	<p>販売名 (企業名)</p> <p>Truvada (Gilead Sciences, Inc.)</p>	<p>効能・効果</p> <p>HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)</p> <p>TRUVADA is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg. Individuals must have a negative HIV-1 test immediately prior to initiating TRUVADA for HIV-1 PrEP</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>The dosage of TRUVADA in HIV-1 uninfected adults and adolescents weighing at least 35 kg is one tablet (containing 200 mg of FTC and 300 mg of TDF) once daily taken orally with or</p>	

			without food
		備考	<p>When considering TRUVADA for HIV-1 PrEP, factors that help to identify individuals at risk may include:</p> <ul style="list-style-type: none"> has partner(s) known to be HIV-1 infected, or engages in sexual activity within a high prevalence area or social network and has additional risk factors for HIV-1 acquisition, such as: <ul style="list-style-type: none"> inconsistent or no condom use diagnosis of sexually transmitted infections exchange of sex for commodities (such as money, food, shelter, or drugs) use of illicit drugs or alcohol dependence incarceration partner(s) of unknown HIV-1 status with any of the factors listed above <p>Screen all patients for HIV-1 infection before initiating TRUVADA for HIV-1 PrEP and at least once every 3 months while taking TRUVADA</p>
	英国	販売名（企業名）	Truvada 200 mg/245 mg film-coated tablets (Gilead Sciences Ireland UC)
		効能・効果	Pre-exposure prophylaxis (PrEP): Truvada is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in adults and adolescents at high risk
		用法・用量	Prevention of HIV in adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 35 kg: One tablet, once daily.
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Gilead Sciences Ireland UC)
		効能・効果	Pre-exposure prophylaxis (PrEP): Truvada is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis to

			reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in adults and adolescents at high risk
		用法・用量	Prevention of HIV in adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 35 kg: One tablet, once daily.
		備考	
仏国		販売名（企業名）	Truvada 200 mg/245 mg film-coated tablets (Gilead Sciences Ireland UC)
		効能・効果	prophylaxis (PrEP): Truvada is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in adults and adolescents at high risk
		用法・用量	Prevention of HIV in adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 35 kg: One tablet, once daily.
		備考	
		備考	
加国		販売名（企業名）	TRUVADA (Gilead Sciences, Inc.)
		効能・効果	Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) of HIV-1 Infection TRUVADA is indicated in combination with safer sex practices for PrEP to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in adults at high risk.
		用法・用量	The dose of TRUVADA is one tablet (containing 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir DF) once daily taken orally with or without food.
		備考	When considering TRUVADA for PrEP, the following factors may help to identify individuals at high risk: has partner(s) known to be HIV-1 infected, or engages in sexual activity within a high prevalence area or social network and one or more of the following: inconsistent or no condom use diagnosis of sexually transmitted infections exchange of sex for commodities (such as

			<p>money, food, shelter, or drugs)</p> <p>use of illicit drugs or alcohol dependence</p> <p>incarceration</p> <p>partner(s) of unknown HIV-1 status with any of the factors listed above</p> <p>When prescribing TRUVADA for PrEP, healthcare providers must:</p> <p>prescribe TRUVADA as part of a comprehensive prevention strategy because TRUVADA is not always effective in preventing the acquisition of HIV-1 infection;</p> <p>counsel all uninfected individuals to strictly adhere to the recommended TRUVADA dosing schedule because the effectiveness of TRUVADA in reducing the risk of acquiring HIV-1 was strongly correlated with adherence as demonstrated by measurable drug levels in clinical trials;</p> <p>confirm a negative HIV-1 test immediately prior to initiating TRUVADA for a PrEP indication. If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (<1 month) exposures are suspected, delay starting PrEP for at least one month and reconfirm HIV-1 status or use a test approved by Health Canada as an aid in the diagnosis of HIV-1 infection, including acute or primary HIV-1 infection; and</p> <p>screen for HIV-1 infection at least once every 3 months while taking TRUVADA for PrEP. This indication is based on clinical trials in men who have sex with men (MSM) at high risk for HIV-1 infection and in heterosexual serodiscordant couples.</p>
	豪州	販売名（企業名）	TRUVADA 300 mg tenofovir disoproxil fumarate/200 mg emtricitabine tablets. (Gilead Sciences Pty Ltd)
		効能・効果	<p>Pre-Exposure Prophylaxis</p> <p>TRUVADA is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis</p>

		(PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk. This indication is based on clinical trials in men who have sex with men (MSM) at high risk for HIV-1 infection and in heterosexual serodiscordant couples.	
	用法・用量	<p>Adults: The dose of TRUVADA in HIV-1 uninfected adults is one tablet (containing 300 mg tenofovir disoproxil fumarate and 200 mg of emtricitabine), taken orally, once daily. In order to optimise the absorption of tenofovir, it is recommended that TRUVADA should be taken with food.</p> <p>Children: The safety and efficacy of TRUVADA has not been established in patients under the age of 18 years. Consequently, TRUVADA should not be administered to children or adolescents.</p> <p>Elderly: No data are available on which to make a dose recommendation for patients over the age of 65 years.</p>	
	備考		
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所以下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
ガイドライン の根拠論文			
	備考		
英国	ガイドライ		

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)			

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 本要望と同様の用法・用量のツルバダ内服を用いた研究の内、英国ガイドラインで引用されている研究(1)および米国のガイドラインで引用されたRCTで High Quality of Evidence に分類されている研究を選択した(2~3))。一方、有効性を認めなかった研究として、米国ガイドラインに引用されている Low Quality of Evidence に分類された文献ではあるが、本要望と同様の用法・用量のツルバダ内服による、RCT が2報存在する(4~5))。

<海外における臨床試験等>

- 1) PROUD study : 英国において、MSM (544例) を対象とした RCT で、HIV 感染リスクについて、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤の1日1回経口投与をすぐに開始した群(immediate offered) では遅れて開始した群(deferred (12m) offered) と比較して、リスク減少率は86%であり、有害事象について、両群に統計学的に有意な差は認められなかった(Lancet. 2016;387(10013):53. Epub 2015 Sep 9. 米国ガイドライン引用文献番号24.)。
- 2) iPrEx study : ペルー、エクアドル、リオデジャネイロ等の MSM (2499例) を対象とした RCT において、HIV 感染リスクについて、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤の1日1回経口投与群とプラセボ群と比較して、相対リスク減少率は44%で、有害事象について、両群に統計学的に有意な差は認められなかった(N Engl J

- Med. 2010;363(27):2587. Epub 2010 Nov 23. 米国ガイドライン引用文献番号 2)。
- 3) Partners-PrEP study : ケニア及びウガンダにおいて、serodiscordant couple (一方が HIV 陽性、一方が陰性の男女のカップル、4758 例) を対象とした RCT が実施され、HIV-1 感染リスクについて、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤の 1 日 1 回経口投与群とプラセボ群と比較して、相対リスク減少率は 75%であり、有害事象について、両群に統計学的に有意な差は認められなかった (N Engl J Med. 2012;367(5):399. Epub 2012 Jul 11. 米国ガイドライン引用文献番号 3)。
- 4) FEM-PrEP study : ケニア、南アフリカ及びタンザニアにおいて、女性 (2120 例) を対象とした RCT が実施されたが、中間解析において、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤の 1 日 1 回経口投与群でプラセボ群と比較して、HIV 感染リスク減少効果は認められず、無効中止となった。テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤投与群で肝または腎機能の異常による投与中止割合が高かった他 (4.7% vs 3.0%, p=0.051)、ツルバダ血中濃度が低く内服順守率が低いことが示唆された (N Engl J Med. 2012;367(5):411. Epub 2012 Jul 11. 米国ガイドライン引用文献番号 30)。
- 5) VOICE study : 南アフリカ、ウガンダ及びジンバブエにおいて、女性 (5029 例) を対象とした RCT でテノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤の 1 日 1 回経口投与群はプラセボ群と比較して、HIV 感染リスク減少効果は認められなかった。テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤投与群で血清クレアチニン値の有意な上昇が認められたが (1.3% vs 0.2%, p=0.004)、他の有害事象について、統計学的に有意な差は認められなかった。テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤群で血中からテノホビルが検出されたものは 3 分の 1 と内服順守率が低く、内服遵守率の低さが HIV 感染と関連していた (N Engl J Med. 2015;372(6):509. 米国ガイドライン引用文献番号 32)。

<日本における臨床試験等*>

1) 現在、国立国際医療研究センターのみで、ツルバダ配合錠の 1 日 1 回経口投与による臨床試験 (UMIN 試験 ID:UMIN000031040) が MSM (120 例) を対象に 2018 年 2 月より実施されている。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 米国ガイドラインに引用されたメタ・アナリシス (AIDS. 2016 Jul 31;30(12):1973-83.)

HIV 感染予防に対するテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む経口

PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) について評価され、1990 年 1 月から 2015 年 4 月にピアレビュージャーナル又は学会で発表された試験が抽出され、18 試験が特定された。当該 18 試験についてメタ・アナリシスが実施され、プラセボと比較してテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含む経口 PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) において HIV 感染リスクが減少したこと、有害事象の発現割合に差がないこと、有害事象により投与を中止した患者の多くで投与が再開されていたこと等及び有効性および費用対効果に関しては、内服順守率の向上が重要であると報告されている。

表 1：HIV 感染予防に対するテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含む経口 PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) について評価された試験のメタ・アナリシスの結果

Analysis	Results from meta-analysis					Results from metaregression		
	No. of studies	Total N	Risk Ratio (95% CI)	P value	I ²	Meta-regression (MR) coefficient	MR standard error	MR P value
RCTs comparing PrEP with placebo								
Overall ^a	10	17 423	0.49 (0.33–0.73)	0.001	70.9			
Mode of Acquisition								
Rectal	4	3166	0.34 (0.15–0.80)	0.01	29.1	<i>ref</i>		
Vaginal/penile ^b	6	14 252	0.54 (0.32–0.90)	0.02	80.1	0.47	0.51	0.36
Adherence								
High (>70%)	3	6149	0.30 (0.21–0.45)	<0.001	0.0	-1.14	0.23	<0.001
Moderate (41–70%)	2	4912	0.55 (0.39–0.76)	<0.001	0.0	-0.55	0.21	0.01
Low (≤40%)	2	5033	0.95 (0.74–1.23)	0.70	0.0	<i>ref</i>		
Biological sex ^c								
Men	7	8704	0.38 (0.25–0.60)	<0.001	34.5	<i>ref</i>		
Women	6	8714	0.57 (0.34–0.94)	0.03	68.3	0.46	0.35	0.19
Age								
<25 years	3	2997	0.71 (0.47–1.06)	0.09	20.5	<i>ref</i>		
≥25 years	3	6291	0.45 (0.22–0.91)	0.03	72.4	0.45	0.42	0.29
Drug regimen ^d								
TDF	5	8619	0.49 (0.28–0.86)	0.001	63.9	<i>ref</i>		
FTC/TDF	7	11 381	0.51 (0.31–0.83)	0.007	77.2	0.06	0.40	0.88
Drug dosing ^e								
Daily	8	16 951	0.54 (0.36–0.81)	0.003	73.6	<i>ref</i>		
Intermittent	1	400	0.14 (0.03–0.63)	0.01	0.0	-1.32	0.90	0.14
RCTs comparing PrEP to no PrEP								
Overall	2	723	0.15 (0.05–0.46)	0.001	0.0			

Table 2b HIV infection outcomes for observational studies.

Study	Study N	HIV Incidence rate no PrEP	HIV Incidence rate OLE PrEP users	Comparison
Bangkok tenofovir OLE	787	0.7 infections per 100 PY (95% CI: 0.5–1.0)	0.5 infections per 100 PY (95% CI: 0.02–2.3)	Placebo arm of trial to OLE
iPrEx OLE	1603	2.6 infections per 100 PY (95% CI 1.5–4.5)	1.8 infections per 100 PY (95% CI 1.3–2.6)	Non-PrEP users in OLE to PrEP users in OLE
Partners demonstration	1013	5.3 infections per 100 PY (95% CI 3.2–7.6)	0.2 infections per 100 PY (95% CI 0.0–1.3)	Simulated counterfactual to OLE

2) 米国のガイドライン発行以降に発表された review 論文 (JAMA. 2018 Mar 27;319(12):1261-1268. doi: 10.1001/jama.2018.1917.)

PubMed において、「pre-exposure」「prophylaxis」「HIV」及び「PrEP」を検索ワードとして 2010 年から 2018 年の間には発表された論文を検索し、特定された臨床試験について精査を行った。

テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤を 1 日 1 回

経口投与したときの有効性について、アドヒアランスの程度と相関が認められた。安全性について、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を HIV 感染症の治療に対して使用した場合と同様であった。

表 2 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) の有効性について評価した試験の成績

Table 1. Randomized Efficacy Trials of Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) or TDF/Emtricitabine Combination Therapy for Preexposure Prophylaxis^a

Trial	Population and Setting	Study Design	HIV Incidence, %			Relative Reduction (vs Placebo) in HIV Incidence, Intent-to-Treat Analysis, % (95% CI)		Population Adherence Estimate, %
			TDF	TDF/Emtricitabine ^b	Placebo	TDF	TDF/Emtricitabine ^b	
VOICE, ¹⁹ 2015	3019 Women (South Africa, Uganda, and Zimbabwe)	1:1:1 Randomization to daily oral TDF, TDF/emtricitabine, or placebo	6.0	4.3	4.2	-49 (-129 to 3)	-4 (-49 to 27)	29
FEM-PrEP, ²⁰ 2012	2129 Women (Kenya, South Africa, and Tanzania)	1:1 Randomization to daily oral TDF/emtricitabine or placebo	NA	4.7	4.8	NA	6 (-52 to 41)	37
iPrEx, ¹¹ 2010	2499 MSM and transgender women (United States, Peru, Ecuador, Brazil, Thailand, and South Africa)	1:1 Randomization to daily oral TDF/emtricitabine or placebo	NA	2.1	3.7	NA	44 (15 to 63)	50
Bangkok Tenofovir Study, ¹⁷ 2013	2413 Injection drug users (Thailand)	1:1 Randomization to oral TDF or placebo	0.5	NA	0.9	49 (10 to 72)	NA	67
TDF2 Study, ¹⁶ 2012	1219 Heterosexual men and women (Botswana)	1:1 Randomization to daily oral TDF/emtricitabine or placebo	NA	1.2	3.1	NA	62 (22 to 83)	79
Partners PrEP Study, ¹² 2012	4747 Heterosexuals (2877 men and 1857 women) in HIV-serodiscordant couples (Kenya and Uganda)	1:1:1 Randomization to daily oral TDF, TDF/emtricitabine, or placebo	0.7	0.5	2.0	67 (44 to 81)	75 (55 to 87)	81
IPERGAY, ¹⁸ 2015	400 MSM (France and Canada)	1:1 Randomization to TDF/emtricitabine or placebo, used "on demand" (4 pericoital tablets used over 3 d)	NA	1.0	6.8	NA	86 (39 to 99)	86
PROUD, ¹³ 2016	545 MSM in 13 sexual health clinics (England)	1:1 Randomization to immediate vs 12-mo deferred daily oral TDF/emtricitabine	NA	Immediate: 1.3 Deferred: 9.0	NA	NA	86 (58 to 96) ^d	100

Abbreviations: MSM, men who have sex with men; NA, not applicable.

^a Modified from Mayer and Ramjee.²¹

^b TDF/emtricitabine combination therapy taken as 1 tablet daily for the duration of the trial.

^c Detection of TDF/emtricitabine in blood samples of nonseroconvertors.

Methodologies for determining adherence varied between studies, often based on a subset of study participants, and did not include those who discontinued study participation, who were lost to follow-up, or both.

^d Relative reduction for immediate vs deferred therapy.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Mandell, Douglas, and Mennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 第8版

HIV 非感染かつ感染リスクの高い者に対する抗レトロウイルス薬の予防的投与（曝露前予防内服）及び性交渉後の抗レトロウイルス剤投与（曝露後予防内服）も HIV の感染予防に有効である。RCTにおいて、MSM に対して曝露前予防内服としてテノホビル及びエムトリシタビンを 1 日 1 回併用投与した場

合に、HIV 感染リスクについて、プラセボ群と比較して相対リスク減少率が44%であったとの報告がある。また、テノホビル及びエムトリシタビンを併用投与した場合に、MSM 及び異性間性交における HIV 感染リスクが3分の2に減少したとの報告があるが、アドヒアランスが乏しいことにより有効性を示せなかった等、様々な結果が報告されている。

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国ガイドライン (Center for Disease Control and Prevention (CDC) 発行)

「PREEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR THE PREVENTION OF HIV INFECTION IN THE UNITED STATES- 2017 UPDATE」

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン (300/200 mg) 配合剤の1日1回経口投与による PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) は、成人における性交渉による HIV 感染のリスクを減少させるにあたり、安全で有効であることが示されていることから、

- ・ HIV 感染リスクが相当に高い、性的に活発な成人の MSM に対する予防オプションの一つとして推奨される。
- ・ HIV 感染リスクが相当に高い、性的に活発な成人のヘテロセクシャルの男性及び女性に対する予防オプションの一つとして推奨される。

2) 英国ガイドライン (British HIV Association発行) 「BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2018」

【MSM】

- ・ コンドームを使用しない肛門性交を過去 6 カ月の間及び現在も行っており、HIV 感染のリスクが高いことが特定された HIV 陰性の MSM に対してテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン (300/200 mg) 配合剤のオンデマンド又は1日1回経口投与による PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) が提供されることを推奨する。
- ・ HIV 陽性であるパートナーが少なくとも直近の6カ月間において継続的に抗レトロウイルス療法を受けており、かつ、ウイルス量が 200 copies/mL より少ない場合を除き、HIV 陽性パートナーとコンドームを使用しない肛門性交を行う HIV 陰性の MSM に対してテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン (300/200 mg) 配合剤のオンデマンド又は1日1回経口投与による PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) が提供されることを推奨する。

【異性間性交渉】

- HIV 陽性パートナーが少なくとも直近の 6 カ月間において継続的に抗レトロウイルス療法を受けており、かつ、ウイルス量が 200 copies/mL より少ない場合を除き、HIV 陽性パートナーとコンドームを使用しない性交渉を行う HIV 陰性の MSM 及び女性に対してテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン (300/200 mg) 配合剤 1 日 1 回経口投与が提供されることを推奨する。

【トランスジェンダー】

- コンドームを使用しない肛門性交を過去 6 カ月間及び現在も行っており、HIV 感染のリスクが高いことが特定された HIV 陰性のトランスジェンダー女性に対してテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン (300/200 mg) 配合剤 1 日 1 回経口投与による PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) が提供されることを推奨する。
- HIV 陽性のパートナーが少なくとも直近の 6 カ月間において継続的に抗レトロウイルス療法を受けており、かつ、ウイルス量が 200 copies/mL より少ない場合を除き、HIV 陽性のパートナーとコンドームを使用しない性交渉を行う HIV 陰性のトランスジェンダー女性及びトランスジェンダー男性に対してテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン (300/200 mg) 配合剤 1 日 1 回経口投与が提供されることを推奨する。

3) 欧州 (独・仏) ガイドライン (European AIDS Clinical Society 発行) 「EACS European AIDS Clinical Society Guidelines (Version 9.0. Oct 2017.)」

- PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) は、コンドームが一貫して使用されていない HIV 感染のリスクが高い成人に使用されるべきである。不特定のパートナー又は無治療の HIV 陽性パートナーとコンドームを一貫して使用していない HIV 陰性の MSM 及びトランスジェンダーに対して推奨される。
- PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) は HIV 感染に対する高レベルの防御を提供する医療介入であるが、他の性感染症に対する防御とはならず、他の予防的介入と共に使用されるべきである。
- PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) レジメンは、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン (300/200 mg) 配合剤 1 日 1 回経口投与である。

4) 加ガイドライン (Canadian Public Health Association 等発行) 「Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis」

【MSM】

- PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) は、MSM 及びトランスジェンダー女性で、直近 6 カ月間にコンドームを使用しない肛門性交を行った者及び以下の者

に対して推奨される。

- 感染性梅毒又は直腸細菌による性感染症を有する者（特に直前の 12 カ月の間に診断された者）
- 業務以外での曝露後の予防内服を繰り返し（2 回以上）行っている者
- HIV の著しい伝播リスクを有する HIV 陽性パートナーと性的関係にある者
- 高発生リスクインデックス—MSM リスクスコア ≥ 11 (www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.170494/-/DC1)

- HIV 伝播のリスクが無視できる又はない唯一のパートナーと安定した関係をもつ状況においては、PrEP（Pre-Exposure Prophylaxis）は推奨されない。

【異性間性交渉】

- 異性間性交渉において、伝播リスクが著しく高い HIV 陽性パートナーとコンドームを使用しない膣又は肛門性交を行う関係にある HIV 陰性パートナーに対して PrEP（Pre-Exposure Prophylaxis）は推奨される。
- PrEP（Pre-Exposure Prophylaxis）として、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン（300/200 mg）配合剤 1 日 1 回経口投与を推奨する。

5) 豪ガイドライン (Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM) 発行) 「Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine HIV pre-exposure prophylaxis: clinical guidelines (2017)」

【MSM】

過去 3 カ月以内に、以下のいずれかに該当する者で、かつ今後 3 カ月の間にコンドームを使用しない肛門性交を複数回行うことが予想される者に対して PrEP（Pre-Exposure Prophylaxis）（テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン（300/200 mg）配合剤 1 日 1 回経口投与）が推奨される。

- HIV 陽性（治療中でない又は検出可能なウイルス量の）パートナーと少なくとも 1 回のコンドームを使用しない肛門性交を行った者
- 不特定の HIV 陽性である男性パートナー又は状況が不明である男性パートナーと少なくとも 1 回のコンドームを使用しない肛門性交を行った者
- 直腸淋病、直腸クラミジア又は感染性梅毒の診断（過去 3 カ月間又は PrEP のスクリーニング時）

【トランスジェンダー等】

過去 3 カ月以内に、以下のいずれかに該当する者で、かつ今後 3 カ月の間にコンドームを使用しない肛門又は膣性交を複数回行うことが予想される者に対して PrEP（Pre-Exposure Prophylaxis）（テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン（300/200 mg）配合剤 1 日 1 回経口投与）が推奨される。

- コンドームを一貫して使用していない HIV 陽性者（治療中でない又は検

出可能なウイルス量) と定期的な性的なパートナーである。

— 直腸又は膣淋病、直腸又は膣クラミジア又は感染性梅毒の診断 (過去 3 か月間又は PrEP のスクリーニング時)

【異性間性交渉】

過去 3 カ月以内に、以下のいずれかに該当する者で、かつ今後 3 カ月の間にコンドームを使用しない肛門又は膣性交を複数回行うことが予想される者に対して PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) (テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩/エムトリシタビン (300/200 mg) 配合剤 1 日 1 回経口投与) が推奨される。

— コンドームを一貫して使用していない HIV 陽性者 (治療中でない又は検出可能なウイルス量) と定期的な性的なパートナーである。

— 不特定の HIV 陽性パートナー、HIV 感染状況が不明な MSM 又は男性両性愛者と少なくとも 1 回のコンドームを使用しない肛門又は膣性交を行った者

— HIV 陽性男性と性交渉がある女性で、今後 3 カ月の間に自然妊娠を計画している者

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 海外で流通している Truvada のジェネリック薬を自己輸入した自己判断による PrEP を行うものは 2017 年時点では認められなかったが、2018 年 7 月時点で把握しているだけでも少なくとも 10 例以上存在していることが、国立国際医療研究センターの MSM コホート (UMIN 試験 ID:UMIN000035304) で確認されており、国内の PrEP へ早急な対策が必要と考えられる。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) ツルバダ配合錠の PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) に対する有効性及び安全性については外国で科学的に証明済みであり、ツルバダ配合錠を経口投与したときのテノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩及びエムトリシタビンの PK パラメータ (C_{max} 及び AUC) について、国内外差は認められず (ツルバダ配合錠 添付文書)、日本においても有効である蓋然性が高い。日本のハイリスク層である MSM の HIV 罹患率は、前述の国立国際医療研究センターの MSM コホート研究によると、国際抗ウイルス療法学会 (IAS-USA) が PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) の費用対効果の目安として提唱する HIV 罹患率 2/100 人年以上であり、PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) の適応となると想定される。日本のみで効果が認められないとする科学的根拠はなく、要望効能・

効果は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) ツルバダ配合錠 1日1回1錠の予防法は、世界的に推奨されており、妥当性が高く、要望用法・効果は妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) コンドーム等の従来の予防法とのパッケージとして、HIV感染の高リスク者の予防法として、注意深いフォローのもと推奨されるべきである。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 現時点での、海外の臨床研究結果により十分なエビデンスは集積していると考えられるが、日本における feasibility study を実施することは、有益である。前述のとおり、現在、国立国際医療研究センターにおいて同臨床試験が開始されている。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Lancet. 2016;387(10013):53. Epub 2015 Sep 9.
- 2) N Engl J Med. 2010;363(27):2587. Epub 2010 Nov 23.
- 3) N Engl J Med. 2012;367(5):399. Epub 2012 Jul 11.
- 4) N Engl J Med. 2012;367(5):411.
- 5) N Engl J Med. 2015;372(6):509.
- 6) AIDS. 2016 Jul 31;30(12):1973-83.
- 7) JAMA. 2018 Mar 27;319(12):1261-1268.
- 8) Mandell, Douglas, and Mennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 第8版
- 9) 米国ガイドライン「PREEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR THE PREVENTION OF HIV INFECTION IN THE UNITED STATES- 2017 UPDATE」
- 10) 米国ツルバダ添付文書
- 11) 英国ガイドライン「BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2018」
- 12) 英国ツルバダ添付文書
- 13) 欧州ガイドライン「EACS European AIDS Clinical Society Guideline」
- 14) 独国ツルバダ添付文書
- 15) 仏国ツルバダ添付文書
- 16) 加国ガイドライン「Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis」
- 17) 加国 TDF/FTC 添付文書

18) 豪国ガイドライン「Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health
Medicine HIV pre-exposure prophylaxis: clinical guidelines」

19) 豪国ツルバダ添付文書