

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書

エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシシルとして 245 mg)

HIV-1 感染症の予防

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシシルとして 245 mg)	
	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	
要望者名	日本エイズ学会	
要望内容	効能・効果	HIV-1 感染症の予防
	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 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 300 mg を含有）を1日1回経口投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）感染症は、治療が行われず、CD4 陽性 T リンパ球数が 200/μL 未満に減少して細胞性免疫不全の状態となると、種々の日和見感染症や日和見腫瘍〔後天性免疫不全症候群（AIDS）指標疾患〕を発症しやすくなり、AIDS となる。適切な抗レトロウイルス療法などの治療介入がなされない場合には、AIDS 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¹⁾。現在、本邦ではほぼ全ての HIV 感染患者に対して抗レトロウイルス療法などの適切な治療が行われ、治療が成功している現状はあるものの、HIV に感染すると抗レトロウイルス療法などが行われたとしても、HIV を体内から駆逐することは容易ではなく、事実上、生涯にわたり治療を継続する必要があることから、要望されている効能・効果である「HIV-1 感染症の予防」は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

本邦において、HIV-1 感染症の予防を効能・効果として承認されている薬剤はないことか

ら、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国									
効能・効果	HIV-1 感染症の治療 ツルバダ配合錠（以下、「本剤」）は、他の抗レトロウイルス薬との併用で、成人及び体重 17 kg 以上の小児患者における HIV-1 感染症の治療に適用される。 <u>HIV-1 曝露前予防（以下、「PrEP」）</u> <u>本剤は、性交渉による HIV-1 感染のリスクを低減するための PrEP として、HIV-1 感染リスクのある、成人及び体重 35 kg 以上の青年に適用される。HIV-1 PrEP に対して本剤を投与開始する直前の HIV-1 検査が陰性でなければならない。</u>								
用法・用量	成人及び体重 35 kg 以上の小児における HIV-1 感染症に対する推奨用量 本剤は、エムトリシタビン（以下、「FTC」）及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（以下、「TDF」）を含有する固定用量配合剤である。通常、成人及び体重 35 kg 以上の小児には、1 日 1 回 1 錠（FTC として 200 mg 及び TDF として 300 mg）を食事の有無にかかわらず経口投与する。 体重 17 kg 以上で錠剤を服用できる小児患者の HIV-1 感染症に対する推奨用量 体重 17 kg 以上で錠剤を服用できる小児患者に対する本剤の推奨経口用量を表 1 に示す。錠剤は食事の有無にかかわらず 1 日 1 回服用する。定期的に体重を測定し、本剤の用量を調節すること。 表 1 体重 17 kg 以上 35 kg 未満の小児患者における HIV-1 感染症治療のための投与量 <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th><th>本剤（FTC/TDF）の投与量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17 kg 以上 22 kg 未満</td><td>100 mg/150 mg 1 日 1 回 1 錠</td></tr> <tr> <td>22 kg 以上 28 kg 未満</td><td>133 mg/200 mg 1 日 1 回 1 錠</td></tr> <tr> <td>28 kg 以上 35 kg 未満</td><td>167 mg/250 mg 1 日 1 回 1 錠</td></tr> </tbody> </table> <u>成人及び体重 35 kg 以上の青年における HIV-1 PrEP の推奨用量</u> <u>HIV-1 PrEP に対する本剤の用法・用量は、HIV-1 に感染していない成人及び体重 35 kg 以上の青年を対象として食事の有無にかかわらず 1 日 1 回 1 錠（FTC 200 mg 及び TDF 300 mg を含有）を経口投与</u>	体重	本剤（FTC/TDF）の投与量	17 kg 以上 22 kg 未満	100 mg/150 mg 1 日 1 回 1 錠	22 kg 以上 28 kg 未満	133 mg/200 mg 1 日 1 回 1 錠	28 kg 以上 35 kg 未満	167 mg/250 mg 1 日 1 回 1 錠
体重	本剤（FTC/TDF）の投与量								
17 kg 以上 22 kg 未満	100 mg/150 mg 1 日 1 回 1 錠								
22 kg 以上 28 kg 未満	133 mg/200 mg 1 日 1 回 1 錠								
28 kg 以上 35 kg 未満	167 mg/250 mg 1 日 1 回 1 錠								

	<u>する。</u>
承認年月（または米国における開発の有無）	PrEP に対する適応：2012 年 7 月
備考	本効能・効果は、保険償還されている。
2) 英国	
効能・効果	HIV-1 感染症の治療： 本剤は HIV-1 陽性の成人に対する抗レトロウイルス併用療法として適用される。 本剤は、非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性又は毒性により第 1 選択薬が使用できない HIV-1 陽性の青年の治療にも適用される。 <u>PrEP：</u> 本剤は、感染リスクが高い成人及び青年における性交渉による HIV-1 感染のリスクを低減するために、PrEP として他の感染予防手段との併用で適用される。
用法・用量	成人及び 12 歳以上の青年（体重 35 kg 以上）における HIV 治療：1 日 1 回 1 錠 <u>成人及び 12 歳以上の青年（体重 35 kg 以上）における HIV 予防：1 日 1 回 1 錠</u>
承認年月（または英国における開発の有無）	PrEP に対する適応：2016 年 8 月
備考	本効能・効果は、保険償還されている。
3) 独国	
効能・効果	<u>英国と同じ</u>
用法・用量	<u>英国と同じ</u>
承認年月（または独国における開発の有無）	PrEP に対する適応：2016 年 8 月
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上。 本効能・効果は、保険償還されている。
4) 仏国	
効能・効果	<u>英国と同じ</u>
用法・用量	<u>英国と同じ</u>

承認年月（または仏国における開発の有無）	PrEP に対する適応：2015 年 11 月（2015 年 11 月に一時的使用許可の勧告(Recommendation for Temporary Use、RTU)により承認(Launch)を受けており、その後中央審査により承認されたため RTU は 2017 年 2 月 28 日に終了した）
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上。 本効能・効果は、保険償還されている。
5) 加国	
効能・効果	HIV-1 感染症の治療 本剤は、他の抗レトロウイルス薬（非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬等）との併用により、成人の HIV-1 感染症の治療に適用される。 <u>HIV-1 感染症の PrEP</u> 本剤は、<u>HIV-1 感染リスクの高い成人での性交渉による HIV-1 感染のリスクを低減するために、他の感染症予防手段との併用で適用される。</u>
用法・用量	HIV-1 感染症の治療 本剤の用量は、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回 1 錠（FTC 200 mg 及び TDF 300 mg を含有）を経口投与する。 <u>HIV-1 感染症の PrEP</u> 本剤の用量は、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回 1 錠（FTC 200 mg 及び TDF 300 mg を含有）を経口投与する。
承認年月（または加国における開発の有無）	PrEP に対する適応：2016 年 2 月
備考	本効能・効果は、保険償還されている。
6) 豪州	
効能・効果	HIV-1 感染症の治療 本剤は、他の抗レトロウイルス薬との併用により、18 歳以上の成人 HIV 感染症患者の治療に適用される。 <u>PrEP</u> 本剤は、<u>HIV-1 感染リスクの高い成人での性交渉による HIV-1 感染のリスクを低減するために、PrEP として他の感染予防手段との併用で適用される。この適応は、HIV-1 感染のリスクが高い男性間性交渉者（以下、「MSM」）及び HIV-1 感染状況の異なる男女を対象とした</u>

	<u>臨床試験に基づいている。</u>
用法・用量	HIV-1 感染症の治療の推奨用量 本剤の推奨用量は、1 日 1 回 1 錠（TDF 300 mg 及び FTC 200 mg 含有）経口投与。テノホビルの吸収を最適化するため、本剤は食事とともに服用することが推奨される。 <u>PrEP の推奨用量</u> <u>本剤は、HIV-1 陰性の成人に 1 日 1 回 1 錠（TDF 300 mg 及び FTC 200 mg 含有）を経口投与。テノホビルの吸収を最適化するため、本剤は食事とともに服用することが推奨される。</u>
承認年月（または豪州における開発の有無）	PrEP に対する適応：2016 年 5 月
備考	当該品目の本効能・効果の承認時は保険償還されていたが、2020 年 4 月に Gilead Sciences Pty Ltd からの申し出により保険償還の対象外となった。

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

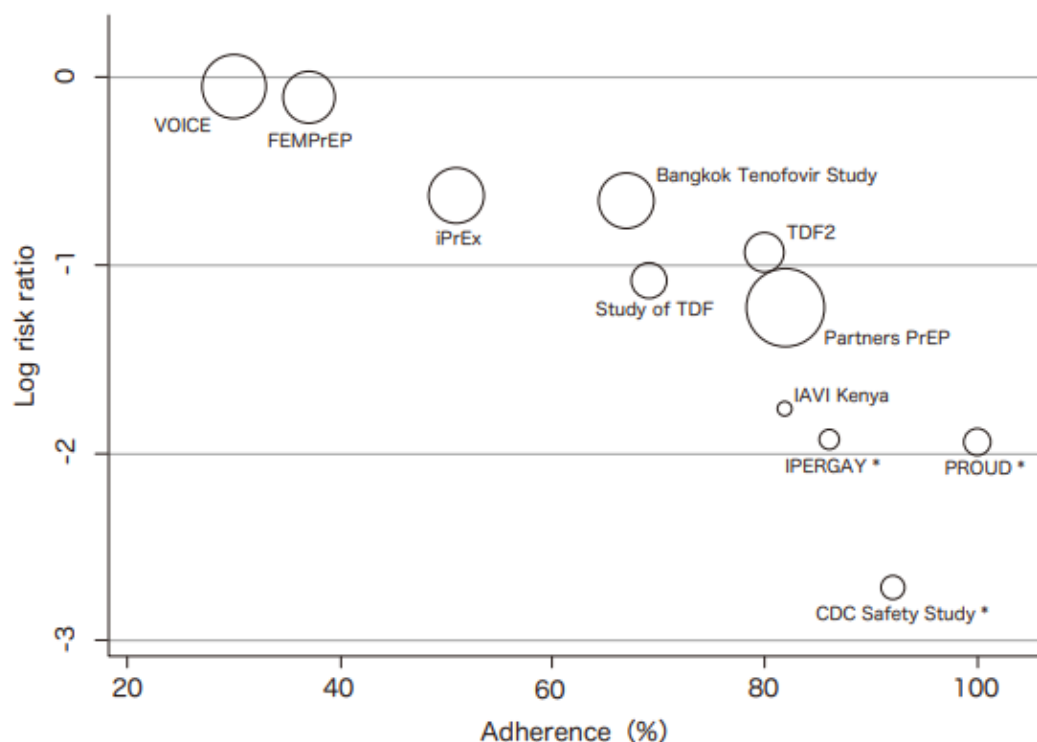
企業により実施された海外臨床試験はない

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

HIV 感染症の曝露前予防として本剤を 1 日 1 回経口投与した臨床試験について、米国ガイドライン²⁾及び/又は英国ガイドライン³⁾で引用された海外臨床試験 5 試験及び国内で実施された国内臨床試験 1 試験に関する文献報告計 6 報^{4), 5), 6), 7)~9)}が選択された。なお、このうち海外臨床試験 2 試験^{7), 8)}では本剤による HIV 感染症の曝露前予防に対する有効性は認められなかったが、有効性とアドヒアランスには相関があることが報告されており¹⁰⁾、当該 2 試験の内服遵守率が低かったことが原因と考察されている。



以下に公表文献の概要を記載するものの、記載された p 値に係る多重性調整の有無及び一部の仮説検定の方法は不明であることに留意が必要である。

<海外における臨床試験等>

- 1) McCormack S et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet 2016; 387: 53-60⁴⁾

PROUD study : 英国において、選択基準^{*1}を満たす MSM を対象に、本剤の HIV 曝露前予防に対する有用性を評価することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

被験者は、本剤 1 日 1 回経口投与を組入れ時から開始する群（以下、「早期開始群」）及び組入れから 12 カ月間は本剤を投与せず、12 カ月後から本剤 1 日 1 回、経口投与を開始する群（以下、「12 カ月後開始群」）の 2 群に無作為に割り付けられた。無作為化された 544 例（早期開始群 275 例、12 カ月後開始群 269 例）のうち、組入れ時に HIV 陰性で組入れ後に少なくとも 1 回は HIV 検査が行われた 523 例（早期開始群 268 例、12 カ月後開始群 255 例）が主要な有効性解析対象とされた。

100 人年あたりの HIV 新規感染 [90%信頼区間] は、本剤の早期開始群（268 例、組入れ後の観察期間：243 人年）では 1.2 例 [0.4, 2.9]、12 カ月後開始群（255 例、組入れ後の観察期間：222 人年）では 9.0 例 [6.1, 12.8] であり、12 カ月後開始群に対する早期開始群の HIV 感染のリスク減少率 [90%信頼区間] は 86% [64, 96] であった。

安全性について、治験薬と関連ありと判断された主な有害事象は、悪心、頭痛、関節痛

等であった。重篤な有害事象が早期開始群及び 12 カ月後開始群にそれぞれ 21/275 例及び 6/269 例に認められたが、いずれも治験薬と関連ありとは判断されなかった。また、早期開始群において、投与中止又は中断に至った有害事象は 21/275 例に認められたが、大半 (20/21 例) が投与再開した。

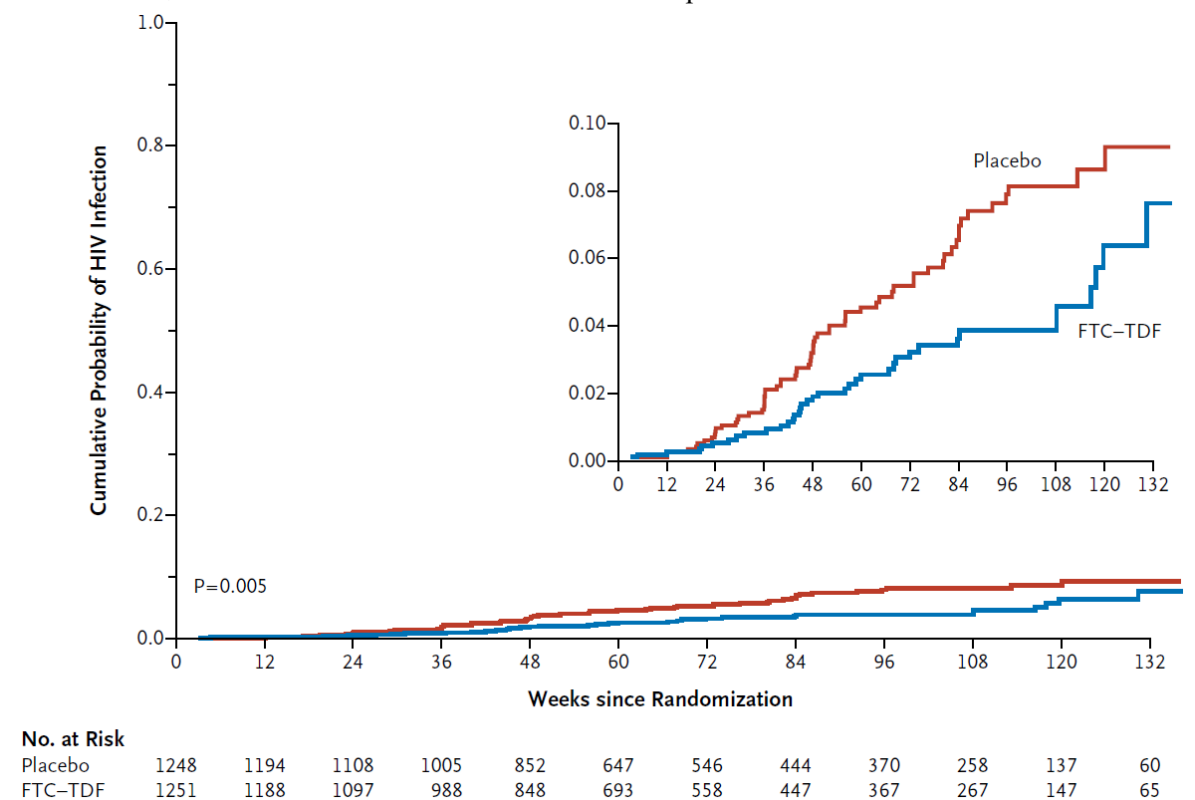
※¹ 主な選択基準 : ①出生時の性別が男性、②18 歳以上、③無作為化前 4 週間以内又は無作為化当日の HIV スクリーニングで陰性、④無作為化前 90 日以内にコンドームを使用せずに肛門性交を複数回行っており、被験者の自己申告により無作為化後 90 日以内にコンドームを使用せずに肛門性交をする可能性が高い

2) Grant RM et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med 2010; 363: 2587-99⁵⁾

iPrEx study : ペルー、エクアドル、ブラジル等において、選択基準※²を満たす MSM を対象に、HIV 感染の曝露前予防効果における本剤のプラセボに対する優越性を確認することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

被験者は、本剤を 1 日 1 回経口投与する群 (以下、「本剤群」) 及びプラセボを 1 日 1 回経口投与する群 (以下、「プラセボ群」) の 2 群に無作為に割り付けられた。無作為化された 2499 例 (本剤群 1251 例、プラセボ群 1248 例) のうち、組入れ時に HIV 陰性で組入れ後に少なくとも 1 回は HIV 検査が行われた 2441 例 (本剤群 1224 例、プラセボ群 1217 例) が主要な有効性解析対象集団とされた。

有効性解析対象集団全体 (治験薬曝露 : 3324 人年) において、HIV 新規感染は本剤群 36/1224 例及びプラセボ群 64/1217 例で発生し、プラセボ群に対する本剤群の HIV 感染のリスク減少率 [95%信頼区間] は 44% [15, 63] であったが ($p=0.005$)、30%以上の感染リスク低下を有効とする帰無仮説は棄却されなかった ($p=0.15$) (有意水準は片側 5%)。



安全性について、有害事象は本剤群 69% (867/1251 例) 及びプラセボ群 70% (877/1248 例)、重篤な有害事象は本剤群 5% (60/1251 例) 及びプラセボ群 5% (67/1248 例)、死亡は本剤群 1%未満 (1/1251 例) 及びプラセボ群 1%未満 (4/1248 例)、投与中止例は本剤群 2% (25/1251 例) 及び 2% (27/1248 例) に認められた。

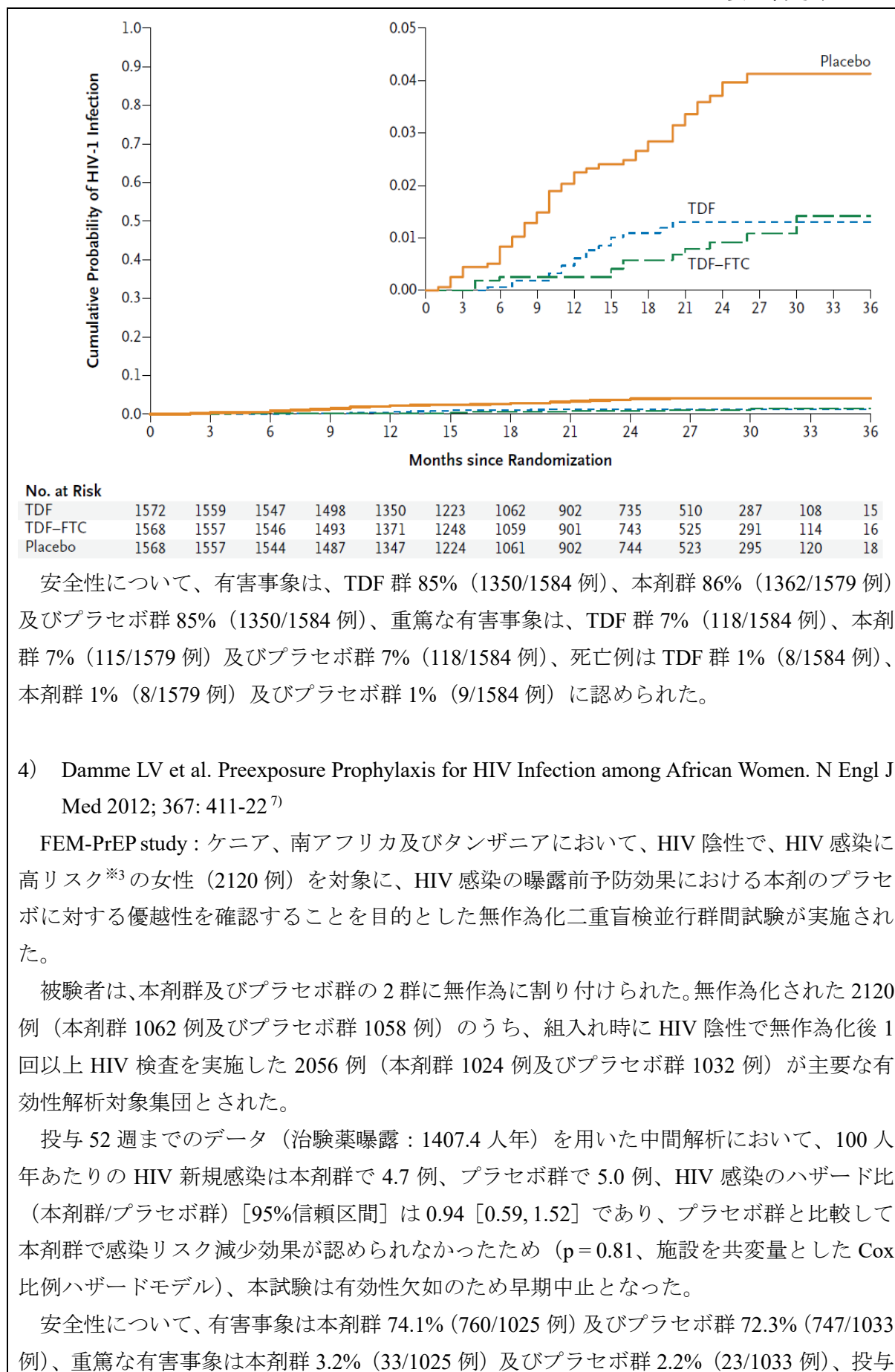
※2 主な選択基準 : ①出生時の性別が男性、②18 歳以上、③HIV-1 陰性、④HIV 感染のリスクが高い (以下のいずれかを満たす : (1) 過去 6 カ月間に HIV 陽性の男性パートナー又は HIV 感染状況が不明な男性パートナーとコンドームを使用しない肛門性交を行った、(2) 過去 6 カ月間に 4 名以上の男性パートナーと肛門性交を行った、(3) 性感染症と診断されている、(4) セックスワーカー)

3) Baeten JM et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. N Engl J Med 2012; 367: 399-410⁶⁾

Partners-PrEP study : ケニア及びウガンダにおいて、一方が HIV 陽性、もう一方が HIV 陰性の男女のカップルを対象に、HIV 感染の曝露前予防効果におけるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (以下、「TDF」) 300 mg 又は本剤のプラセボに対する優越性を確認することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

被験者は、TDF 300 mg を 1 日 1 回経口投与する群 (以下、「TDF 群」)、本剤群及びプラセボ群の 3 群に無作為に割り付けられた。無作為化された男女のカップル 4758 組 (TDF 群 1589 組、本剤群 1583 組及びプラセボ群 1586 組) のうち、組入れ時に一方が HIV 陰性で無作為化後 1 回以上 HIV 検査を受けた 4708 組 (TDF 群 1572 組、本剤群 1568 組及びプラセボ群 1568 組) が主要な有効性解析対象集団とされた。

有効性解析対象集団 (治験薬曝露 : 7830 人年) では無作為化後に 82 例の HIV-1 新規感染が発生し、100 人年あたりの HIV-1 新規感染は TDF 群で 0.65 例、本剤群で 0.50 例、プラセボ群で 1.99 例であり、プラセボ群に対する本剤群の HIV-1 感染のリスク減少率 [95%信頼区間] は、75% [55, 87] ($p < 0.001$) であった。また、女性及び男性において、プラセボ群と比較した本剤群での HIV-1 感染の相対リスク減少率は、それぞれ 66% ($p = 0.005$) 及び 84% ($p < 0.001$) であった (Cox 比例ハザードモデル)。



中止に至った有害事象は本剤群 5.4% (55/1025 例) 及びプラセボ群 3.2% (33/1033 例) に認められた。

※3 次のいずれかを満たす：①過去 2 週間で 1 回以上の膣性交を行っている、②過去 1 カ月以内に 2 人以上の性交渉のパートナーがいる

5) Marrazzo JM et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. N Engl J Med 2015; 372: 509-18⁸⁾

VOICE study：南アフリカ、ウガンダ及びジンバブエにおいて、HIV 陰性で、性交渉による HIV 感染リスクのある※4 女性を対象に、TDF、本剤等の HIV 感染の曝露前予防に関する有効性及び安全性を検討することを確認することを目的とした無作為化並行群間試験が実施された。

被験者は TDF、本剤群、プラセボ群を含む 5 群※5 に無作為に割り付けられた。無作為化された 5029 例 (TDF 群 1007 例、本剤群 1003 例、プラセボ群 1009 例、その他 2010 例) のうち、組入れ時に HIV 陰性で無作為化後 1 回以上 HIV 検査を実施した 4969 例 (治験薬曝露：5509 人年、TDF 群 993 例、本剤群 985 例、プラセボ群 999 例、その他 1992 例) が主要な有効性解析対象集団とされた。

100 人年あたりの HIV 新規感染 [95%信頼区間] は、TDF 群で 6.3 例 [4.7, 8.3]、本剤群で 4.7 [3.6, 6.1]、プラセボ群で 4.6 [3.5, 5.9]、本剤群における HIV 感染のハザード比 (本剤群/プラセボ群) [95%信頼区間] は 1.04 [0.73, 1.49] であり、本剤群における HIV 感染リスク減少効果は認められなかった ($p=0.81$ 、施設を共変量とした Cox 比例ハザードモデル)。

安全性について、重篤な有害事象は本剤群 4% (42/1003 例) 及びプラセボ群 6% (57/1009 例)、死亡例は本剤群 0/1003 例及びプラセボ群 3/1009 例に認められた。

※4 スクリーニング前 3 カ月以内に少なくとも 1 回は膣性交を行った。

※5 1%テノホビルを含むゲル剤を 1 日 1 回、経膣投与する群 (無作為化：1007 例、有効性解析対象：996 例) 及びプラセボゲル剤を 1 日 1 回、経膣投与する群 (無作為化：1003 例、有効性解析対象：996 例) が含まれるが、本項では経口剤を中心に議論する。

<日本における臨床試験等>

1) Mizushima D et al. A four-year observation of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men before and during pre-exposure prophylaxis in Tokyo. J Infect Chemother 2022; : 762-66⁹⁾

国立国際医療研究センターで、HIV 陰性で、HIV 感染に高リスク※6 の MSM (124 例) を対象に本剤 1 日 1 回、2 年間経口投与による PrEP 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の国内臨床試験 (特定臨床研究、UMIN 試験 ID:UMIN000031040、jRCT Study ID : jRCTs031180134) が実施された。

本剤が投与された 124 例 (観察期間：235.5 人年) のうち、HIV の新規感染は 0 例であった。また、1 年後及び 2 年後の受診継続者は、それぞれ 113/124 例 (91.1%) 及び 100/124 例 (80.6%) であり、受診中断の多くは、COVID-19 蔓延時に受診中断して以降、再診してい

ない症例であった。

安全性について、11 例に Grade 3 以上の重篤な有害事象が認められたが、すべて治験薬との因果関係はないと判断された。また、1 名が胆嚢炎により死亡しているが、既往の胆石嵌頓に伴う合併症によるものであり、治験薬との因果関係はないと判断された。

※6 以下のいずれかに該当 ①1 年以内に性感染症罹患歴がある、②過去 6 カ月以内にコンドームを使用しない肛門性交を行った、③HIV 陽性のパートナーがいる、④過去 6 カ月以内に中枢神経刺激薬の使用歴がある

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

1) Fonner VA et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. AIDS 2016; 30 : 1973-83 ¹¹⁾

HIV の感染リスクが高い集団において、TDF 又は FTC/TDF を用いた PrEP の HIV 感染リスク低下及び有害事象を評価したメタ・アナリシスである。

【方法】

PubMed、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature 及び Embase のデータベース、並びに International AIDS Conference 及び International AIDS Society Conference の学会ウェブサイトにおいて、1990 年 1 月 1 日～2015 年 4 月 15 日に報告された文献又は抄録の中から、TDF 含有製剤の経口投与による HIV 感染の曝露前予防に関する報告を検索した。データの抽出は、2 名の評価者が独立して抽出を行った。統合解析方法として変量効果モデルを用いた。

【結果】

スクリーニングした 3068 の文献及び 39 の抄録のうち、18 の研究（無作為化比較試験 15 件、前向きコホート研究 2 件、観察研究 1 件）が選択基準^{※7}を満たした。有効性について、本剤が投与された HIV 感染が評価された無作為化比較試験（7 件）において、プラセボ投与群に対する本剤 PrEP 群の HIV 感染リスク比 [95%信頼区間] は 0.51 [0.31, 0.83] であった。また、本剤が投与され有害事象が評価された無作為化比較試験（8 又は 10 研究）において、プラセボ群に対する本剤 PrEP 群の有害事象及びグレード 3 又は 4 の有害事象の発現リスク比 [95%信頼区間] はそれぞれ 1.02 [1.00, 1.04] 及び 1.07 [0.94, 1.21] であった。

※7 選択基準：①TDF 含有製剤の経口投与による HIV 感染の曝露前予防を評価する無作為化比較試験、非盲検試験又は実証プロジェクトであること、②TDF 含有製剤を曝露前予防投与された者とプラセボを投与された者又は TDF 含有製剤を曝露前予防投与しなかった者で、1 つ以上の主要アウトカム [HIV 感染、有害事象、抗レトロウイルス薬耐性変異、生殖関連事項（ホルモン避妊の有効性、妊娠に関連する有害事象）、行動（コンドームの使用、性的パートナーの人数）] を比較評価していること、③1990 年 1 月 1 日～2015 年 4 月 15 日に査読付き学術誌又は学会誌で発表されたこと。

(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 Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition; 2020; p.1599-618 ¹²⁾

Preexposure Prophylaxis の項に、HIV 非感染かつ感染リスクのある人に対する抗レトロウイルス薬の予防投与（PrEP）及び性交後の抗レトロウイルス薬投与（曝露後予防）は、HIV の感染予防に極めて有効であることが記載されている。

<日本における教科書等>

該当なし

（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) CONSOLIDATED GUIDELINES ON HIV PREVENTION, TESTING, TREATMENT, SERVICE DELIVERY AND MONITORING (Published by World Health Organization, 2021) ¹³⁾

3.2.1 Oral pre-exposure prophylaxis for preventing the acquisition of HIV の項に、以下のよう
に記載されている。

HIV 予防アプローチの一環として、HIV 感染のリスクが高い人々に対して、TDF を含む
経口剤の曝露前予防（PrEP）を予防選択肢として提供することが推奨される（strong
recommendation, high certainty evidence）。

2) PREEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR THE PREVENTION OF HIV INFECTION IN THE
UNITED STATES-2021 UPDATE (Published by Centers for Disease Control and Prevention,
2021) ²⁾

Summary の項に、以下のよう記載されている。

本剤の 1 日 1 回経口投与による PrEP は、男女共に 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、

- 性的に活発なすべての成人及び青年に対して、PrEP に関する情報を提供することが推
奨される。
- 性的に活発な成人及び体重 35 kg 以上の青年で HIV 曝露及び感染の実質的なリスクが
ある場合、男女共に、本剤の連日投与による PrEP が HIV 予防として推奨される。
- 成人及び体重 35 kg 以上の青年の薬物使用者で HIV 曝露及び感染の実質的なリスクが
ある場合、男女共に、本剤の連日投与による PrEP が HIV 予防として推奨される。

3) BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) (Published by
British HIV Association, 2018) ³⁾

3. Summary of recommendations の項に、以下のよう記載されている。

【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 に対して本剤のオンデマンド又は
1 日 1 回経口投与による PrEP 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 に対して本剤のオンデマンド又は 1 日 1 回経口投与による PrEP 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 及び女性に対して本剤 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本剤 1 日 1 回経口投与による PrEP 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本剤 1 日 1 回経口投与が提供されることを推奨する。

4) EACS European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.1 (Published by European AIDS Clinical Society, 2022) ¹⁴⁾

Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) の項に、以下のように記載されている。

- PrEP 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ウイルス抑制が得られていない若しくは無治療の 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 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又は避妊とはならず、他の予防的介入と共に使用されるべきである。
- PrEP レジメンは、本剤 1 日 1 回経口投与である。

5) Tan DHS et al. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis (UPDATED VERSION, June 13, 2018) . CMAJ 2017; 189: p.E1448-58 ¹⁵⁾

Box 2: Summary of recommendations の項に、以下のように記載されている。

【MSM】

- PrEP 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

－High-incidence risk index（HIRI）MSM リスクスコア ≥ 11

- 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 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 は推奨される。
- PrEP として、本剤 1 日 1 回経口投与を推奨する。

6) PREVENT HIV BY PRESCRIBING PrEP (Published by Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine, 2021) ¹⁶⁾

4. Suitability for PrEP の項に、以下のように記載されている。

【MSM】

過去 3 カ月以内に HIV 感染リスクの高い行為を行っており、かつ今後 3 カ月の間に同様のリスクが高い行為を行うことが予想される者に対して、HIV 予防戦略として PrEP が推奨される。また、過去 3 カ月以内に HIV 感染リスクの高い行為はなかったが、環境の変化により今後 3 カ月の間にリスクが高い行為を行うことが予想される者に対しても推奨される。

- 治療中でない又は治療中であるが検出可能なウイルス量である HIV 陽性パートナーと 1 回以上コンドームを使用しない肛門性交（挿入側又は被挿入側）を行った者
- 不特定の男性パートナーとコンドームを使用せず、被挿入側の肛門性交を 1 回以上行った者
- 1 回以上薬物を使用した性交（chemsex）を行った者
- PrEP のスクリーニング時に診断された性病を含め、1 度以上直腸淋病、直腸クラミジア又は感染性梅毒と診断された者
- HIV 血清状態が不明のパートナー又は HIV 陽性で治療を行っていない又は治療中であるがウイルス検出されたパートナーとの肛門性交において、コンドームが外れた又は破れたことが 2 回以上認められた者

【トランスジェンダー及び性別多様な人々】

過去 3 カ月以内に HIV 感染リスクの高い行為を行っており、かつ今後 3 カ月の間に同様のリスクが高い行為を行うことが予想される者に対して、HIV 予防戦略として PrEP が推奨される。また、過去 3 カ月以内に HIV 感染リスクの高い行為はなかったが、環境の変化に

より今後 3 カ月の間にリスクが高い行為を行うことが予想される者に対しても推奨される。

- 治療中でない又は治療中であるが検出可能なウイルス量である HIV 陽性パートナーと 1 回以上コンドームを使用しない肛門性交（挿入側又は被挿入側）を行った者—不特定の HIV 陽性である男性パートナーと 1 回以上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 感染状況が不明なバイセクシャル男性パートナーとコンドームを使用せず、被挿入側の肛門性交を 1 回以上行った者
- HIV 血清状態が不明のパートナー又は HIV 陽性で治療を行っていない又は治療中であるがウイルス検出されたパートナーとの肛門又は膣性交において、コンドームが外れた又は破れたことが 2 回以上認められた者
- 1 回以上薬物を使用した性交（chemsex）を行った者
- PrEP のスクリーニング時に診断された性病を含め、1 度以上直腸淋病、直腸クラミジア又は感染性梅毒と診断された者

【異性間性交渉】

過去 3 カ月以内に HIV 感染リスクの高い行為を行っており、かつ今後 3 カ月の間に同様のリスクが高い行為を行うことが予想される者に対して、HIV 予防戦略として PrEP が推奨される。また、過去 3 カ月以内に HIV 感染リスクの高い行為はなかったが、環境の変化により今後 3 カ月の間にリスクが高い行為を行うことが予想される者に対しても推奨される。

- 治療中でない又は治療中であるが検出可能なウイルス量である HIV 陽性パートナーと 1 回以上コンドームを使用しない肛門又は膣性交（挿入側又は被挿入側）を行った者
- 不特定の HIV 陽性パートナー又は HIV 感染状況が不明なヘテロセクシャル又はバイセクシャルパートナーとコンドームを使用せず、被挿入側の肛門又は膣性交を 1 回以上行った者
- HIV ウイルス量に関わらず、HIV 陽性パートナーと妊娠を目的とした計画的なコンドームを用いない挿入側又は被挿入側の膣性交を行った者

<日本におけるガイドライン等>

1) HIV 感染症「治療の手引き」第 26 版. 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会; 2022 ¹⁷⁾ 曝露前予防内服（PrEP : Pre-exposure Prophylaxis）の項に、以下のように記載されている。

PrEP とは、非 HIV 感染者で高リスク行為を行う者が、その行為前または定期的に TDF/FTC など内服することにより HIV 感染を予防する手法である。海外では、近年の HIV 感染予防方法として注目されており、適切に内服すれば、ほぼ感染防御可能とされている ¹⁸⁾。現在 44 カ国で TDF/FTC もしくはそのジェネリックが、予防薬として承認済みであるが、本邦では承認されておらず、その承認が切望される。

2) 日本における HIV 感染予防のための曝露前予防 (PrEP) 利用の手引き【第 1 版】. 令和 2~4 年度厚生労働省科学研究費補助金 (エイズ対策政策研究事業)「HIV 感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究」; 2022 ¹⁹⁾

「PrEP 利用の手引」の要旨の項に、以下のように記載されている。

- 本剤 (男性および女性) による毎日の経口 PrEP (デイリー PrEP) は、成人の性行為による HIV 感染リスクの低減に安全かつ有効である。
- PrEP は、HIV 感染リスクが高い性行為を行う成人の MSM (男性と性行為を行う男性) およびトランスジェンダー女性の予防手段の一つとして推奨される。
- PrEP は、HIV 感染の実質的なリスクがある成人の異性間の性行為を行う男女に対して、予防手段の一つとして推奨される。
- PrEP は HIV 感染のリスクがあるセックスワーカーに対する予防手段の一つとして推奨される。
- PrEP は、HIV 感染のリスクが高い成人の注射薬物を使用する人々の予防手段の一つとして推奨される。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(2) 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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦において MSM を対象とした臨床試験成績が報告されている。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施された 2 つのプラセボ対照試験 (iPrEx study 及び Partners-PrEP study) 成績等により本剤の PrEP に対する有効性は確認されており (「5. 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、薬物動態試験等の公表文献としての報告状況、(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の項参照)、欧米等 6 カ国を含む 59 以上の国又は地域において、本剤は PrEP の適応を取得し、海外の診療ガイドラインでも PrEP としての本剤の投与が推奨されている。また、本剤を経口投与したときのテノホビル及びエムトリシタビンの PK パラメータ (C_{max} 及び AUC) に明らかな国内外差は認められていない ²⁰⁾。

国内において、HIV 感染に高リスクの MSM を対象に本剤の PrEP に対する有効性及び安全性を検討する非盲検試験が実施され、本剤が投与された MSM (124 例、観察期間: 235.5 人年) では観察期間中に新たな HIV 感染は認められず、国内試験からも本剤の HIV-1 感染

の曝露前予防効果が示唆されている（「5．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、薬物動態試験等の公表文献としての報告状況」の項参照）。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、本剤の PrEP に対する国内外の臨床試験の成績、海外での承認状況、海外診療ガイドラインにおいて PrEP に対して本剤の使用が推奨されていること等を踏まえ、本邦における「HIV-1 感染症の曝露前予防」に対する本剤の有効性は、医学薬学上公知と判断できると考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外で実施された、本剤の HIV 感染症の PrEP に対するプラセボ対照の臨床試験（iPrEx study、Partners-PrEP study、FEM-PrEP study 及び VOICE study）において、各臨床試験で確認された範囲では有害事象、重篤な有害事象、死亡等が認められた被験者の割合に、本剤群とプラセボ群で特段の違いは認められておらず、プラセボ群と比較して本剤群で比較的多く認められた主な有害事象は、頭痛、悪心、嘔吐、体重減少、好中球数減少、血中クレアチニン増加、ALT 増加等であり、現行の添付文書にて注意喚起されている既知の事象であった（「5．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、薬物動態試験等の公表文献としての報告状況」の項参照）。

また、本剤は「HIV-1 感染症」を効能・効果として国内で承認されており、要望用法・用量は他の抗 HIV 薬と併用しないことを除き既承認効能・効果（HIV-1 感染症）に対する用法・用量と同一である。国内 HIV 感染症治療薬共同使用成績調査の 2022 年時点の報告（調査期間：1997 年 8 月～2022 年 3 月）では、本剤が投与された HIV 陽性者 4132 例における安全性情報が報告されており²¹⁾、上記の調査期間を踏まえても、本邦において本剤は HIV-1 感染症患者に対して安全性上問題なく使用されている。

検討会議は以下のように考える。

本剤の PrEP に対する海外臨床試験において、PrEP に対する本剤投与に特有の有害事象は認められていないこと、要望用法・用量は、他の抗 HIV 薬との併用が必須とされていないことを除き既承認効能・効果（HIV-1 感染症）に対する用法・用量と同一であること等を踏まえると、要望内容に係る本剤の投与に際し、既承認の効能・効果と比較して安全性上の懸念が高まる可能性は低く、HIV-1 感染リスクの高い HIV-1 陰性者における本剤投与時の安全性は管理可能と判断した。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記（1）及び（2）の内容、海外の承認状況、国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人の「HIV-1 感染症の曝露前予防」に対する本剤の有効性は医学薬学上公知と判断可能であり、安全性は管理可能と判断できることから、公知申請は可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下のとおりとすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】(下線部追記)

○HIV-1 感染症

○HIV-1 感染症の曝露前予防

【設定の妥当性】

検討会議は、国内外の臨床試験成績より HIV-1 感染症の PrEP に対する本剤の有効性が期待できること、海外では本剤は HIV-1 感染症の PrEP の適応を有し、診療ガイドラインにおいても HIV-1 感染症の PrEP に対する本剤の投与が推奨されていること、海外においても曝露後予防 (PEP) に対する承認は得られていないこと等から、投与対象がより明確になるよう「HIV-1 感染症の曝露前予防」を効能・効果とすることが適切と判断した。

ただし、海外での承認状況、海外の診療ガイドライン等を踏まえ、添付文書の＜効能又は効果に関連する注意＞の項において、「本剤は HIV-1 感染症を完全に予防できるとは限らない。本剤を HIV-1 感染症の曝露前予防を目的として使用する場合は、他の HIV-1 感染予防手段（コンドームの使用、パートナーの HIV-1 感染状態の把握、性感染症の定期的な検査等）と併用して使用すること。」、「本剤は、HIV-1 感染症の曝露前予防に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、HIV-1 感染リスクの高い者における性的接触による HIV-1 感染予防にのみ使用すること。」、「本剤単独では HIV-1 感染症に対する治療としては不十分であり、薬剤耐性変異を誘導する可能性があるため、本剤を HIV-1 感染症の曝露前予防を目的として使用する場合は、HIV-1 陰性であることを検査により確認すること。急性 HIV-1 感染症と一致する臨床症状がある場合は、HIV-1 感染症の曝露前予防を目的に本剤を投与しないこと。」等記載すること、＜重要な基本的注意＞の項において、「HIV-1 感染症の曝露前予防のために本剤を服用している間は、少なくとも 3 カ月ごとに、検査により HIV-1 陰性であることを確認すること。」等記載することが適切であると考ええる。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下のとおりとすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(下線部追記)

○HIV-1 感染症

通常、成人には 1 回 1 錠（エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300 mg 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。

○HIV-1 感染症の曝露前予防

通常、成人には1回1錠（エムトリシタビンとして200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として300 mg を含有）を1日1回経口投与する。

【設定の妥当性】

検討会議は、本剤1日1回1錠の用法・用量は、HIV-1 感染症の曝露前予防として海外で承認されていること、国内外の診療ガイドラインでも推奨されており、既承認効能・効果（HIV-1 感染症の治療）での使用時も含めて現時点において安全性上の懸念は認められていないことを踏まえ、要望用法・用量は妥当であると考ええる。

ただし、クレアチニンクリアランスが60 mL/min 未満の HIV-1 陰性者において、曝露前予防を目的とした本剤の投与は検討されておらず、本剤では腎不全又は重度の腎機能障害等の重大な副作用が認められていることから、本剤のベネフィット・リスクを踏まえ、クレアチニンクリアランスが60 mL/min 未満の HIV-1 陰性者への曝露前予防を目的とした投与は推奨しないよう、添付文書の＜特定の背景を有する患者に関する注意＞の項に記載することが適切であると考ええる。

9. 要望内容に係る更なる使用実態 さらなる使用調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

（3）その他、製造販売後における留意点について

本邦では適応未取得である HIV-1 感染症の曝露前予防における本剤の適正使用の観点から、HIV-1 感染症の曝露前予防を行うべき適切な投与対象の選択並びに HIV-1 感染症及びその他の性感染症の定期的な検査を行うことの重要性に関する周知及び教育を企業及び関連学会に求める必要があると考える。

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

1) 抗 HIV 治療ガイドライン. 令和4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 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上

を目指した研究班」, 2023 年 3 月

- 2) PREEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR THE PREVENTION OF HIV INFECTION IN THE UNITED STATES-2021 UPDATE (Published by Centers for Disease Control and Prevention, 2021)
- 3) BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) (Published by British HIV Association, 2018)
- 4) McCormack S et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet 2016; 387(10013): 53-60
- 5) Grant RM et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med 2010; 363: 2587-99
- 6) Baeten JM et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. N Engl J Med 2012; 367: 399-410
- 7) Damme LV et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. N Engl J Med 2012; 367: 411-22
- 8) Marrazzo JM et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. N Engl J Med 2015; 372: 509-18
- 9) Mizushima D et al. A four-year observation of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men before and during pre-exposure prophylaxis in Tokyo. J Infect Chemother 2022; 28: 762-66
- 10) Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2019; 321: 2214-30
- 11) Fonner VA et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. AIDS 2016; 30: 1973-83
- 12) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition; 2020; p.1599-618
- 13) CONSOLIDATED GUIDELINES ON HIV PREVENTION, TESTING, TREATMENT, SERVICE DELIVERY AND MONITORING (Published by World Health Organization, 2021)
- 14) EACS European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.1 (Published by European AIDS Clinical Society, 2022)
- 15) Tan DHS et al. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis (UPDATED VERSION, June 13, 2018) . CMAJ 2017; 189: p.E1448-58
- 16) PREVENT HIV BY PRESCRIBING PrEP (Published by Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine, 2021)
- 17) HIV 感染症「治療の手引き」第 26 版. 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会; 2022
- 18) Anderson PL et al. Emtricitabine-tenofovir exposure and pre-exposure prophylaxis efficacy in

men who have sex with men. Sci Transl Med 2012; 4: 1-17

- 19) 日本における HIV 感染予防のための曝露前予防（PrEP）利用の手引き【第 1 版】. 令和 2～4 年度厚生労働省科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究」; 2022
- 20) ツルバダ配合錠 添付文書 2023 年 8 月改訂（第 3 版）
- 21) HIV 感染症治療薬共同使用成績調査 2022 年報告書、HRD 共同調査協議会