

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ギリアド・サイエンシズ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-70
	成分名 (一般名)	(1錠中) エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg)
	販売名	ツルバダ配合錠
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	HIV-1 感染症の予防
	用法・用量 (要望された 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 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。
	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。)
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。)	約_____人 <推定方法>	
現在の 国内の 開発 状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 (<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない (<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)	

あり なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

2 項から 4 項に記載のとおり、既に海外の多くの国々では Truvada による Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) の適応が承認されており、国内での適応外使用の実態を踏まえると、公知申請は妥当であると考えます。

なお、ツルバダ配合錠の適応追加を公知申請ではなく、CTD 作成を伴う通常申請で行うことは、以下の理由により困難な状況である。

- 米国及びその他諸外国で Truvada の PrEP に対する適応を取得するために提出されたピボタル試験 (iPrEx 及び Partners PrEP) は、US IND 試験であるが Gilead Sciences, Inc. が治験依頼者として実施した試験ではない。iPrEx は、United States National Institutes of Health (NIH) の The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) が治験依頼者として、ペルー、エクアドル、ブラジル、米国、タイ及び南アフリカの 11 施設で 2007 年 7 月から 2010 年 5 月までに実施された。Partners PrEP は、University of Washington が治験依頼者として、ケニア及びウガンダの 11 施設で 2008 年 6 月から 2011 年 7 月までに実施された。Gilead Sciences, Inc. はこれら試験で使用した治験薬を提供した。これら試験の治験総括報告書 (CSR) を一部変更承認申請時に提供することは可能であるが、症例記録を含む生データ等の提供は受けておらず、CSR 以外の当該試験に関する資料を提出することはできない。また、これら試験は試験終了から約 10 年が経過しており、当時の治験責任医師は現時点では治験実施施設には在籍していないことや一部の治験実施施設は既に閉鎖されている。したがって、一部変更承認申請の審査期間中の照会事項や治験実施施設での GCP 調査に対して、当時の治験実施施設及び治験責任医師の協力を得ることも出来ない。
- 米国 FDA に提出したデータセットは古く CDISC 標準に準拠しておらず、CDISC 標準への変換には技術面も含め多くのリソースが必要となる。したがって、当時のデータセットをあらためて CDISC 標準に変換することに関して、ピボタル試験の治験依頼者の協力を受けることは難しい状況である。
- Truvada の PrEP に対する臨床試験を日本単独で実施することは困難である。海外で実施されたピボタル試験 (iPrEx 及び Partners PrEP) は、HIV 罹患率の非常に高い諸外国で実施したことで 2,500~5,000 名の被験者を対象として Truvada の PrEP に関する有効性を検証することが可能であった。一方、日本国内での HIV 新規感染は少数であるため、国内で Truvada の有効性を評価するための臨床試験を実施したとしても意味のある結果を得られる可能性は非常に低い。し

	<p>たがって、これまでに得られている Truvada の PrEP を支持するデータを補強するような意味のあるデータを臨床試験から新たに得ることは困難である。</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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

HIV 感染後に抗 HIV 療法が行われない場合、多くは後天性免疫不全症候群を発症し、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、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 2021 年 3 月)¹⁾

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

57 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、PrEP に対する使用が承認され、2015 年以降、WHO はツルバダによる PrEP 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。ツルバダによる PrEP の臨床的有用性及び必要性は HIV 感染リスクの程度により判断され、より HIV 感染の罹患率の高い状況下で推奨される。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）が提唱する曝露前予防投薬の目安となる罹患率 2/100 人年より HIV 感染のリスクが高い集団であることが、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。

2018 年 8 月以降、世界の HIV 感染予防はさらに進展しており、欧米のみならず、東アジア、特に台湾では、HIV の早期診断・早期治療と PrEP の普及により台湾の新規感染者が半減するなど目覚ましい成果が上がっている。国内においても、HIV 予防を取り巻く環境は著しく変化し、PrEP に対する認知度は急速に高まっている。2021 年 3 月に厚生

	<p>労働省エイズ対策研究班が実施した 6000 人超を対象とした大規模アンケート調査では、2018 年 10 月の調査と比較して、PrEP の利用者が 2.2%から 8.8%に増加しており、PrEP 利用者の 8 割が PrEP 用の抗 HIV 薬をインターネット経由で入手し、半数が本来 PrEP で必要な医師による定期検査を受けていないことが明らかになっている³⁾。また、自らの HIV 感染を知らずに自己判断で PrEP を行うことにより、薬剤耐性 HIV が出現した症例が報告されており、定期的な検査などの PrEP に関する正しい情報提供と支援体制の整備が喫緊の課題である。LGBT の関連団体や当事者コミュニティからの PrEP への要望も高く、現状を問題視し PrEP の情報提供を試みる団体もあるが、ツルバダの PrEP に対する薬事未承認の状況がその大きな障害となっている。</p> <p>したがって、ツルバダの PrEP に対する薬事承認／薬価未収載が認められると、日本における HIV 感染予防対策への大きな一歩となるばかりでなく、HIV 感染のリスクを抱えている人への大きなベネフィットが期待できる。また、HIV 感染者一人あたりの生涯医療費が 1 億円と計算されている中で、新規感染者の抑制は、医療費削減にも大きな効果をもたらすものと推定される⁴⁾。また、Markov モデルを用いた費用対効果では、国内の MSM に対して PrEP を導入した場合、当初は PrEP に対するコストがかかるが、感染防止による HIV に対する医療費が減少するため、15 年を超えるところから費用対効果が現れてくる⁷⁾。なお、日本エイズ学会としても日本における PrEP 実施に向け、実施体制案⁵⁾を作成中である。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 (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>要望書に対する追加及び変更箇所を波線で示す。 〔欧米等 6 か国での承認内容〕</p>						
	米国	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="513 1848 1374 1890">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1890 762 1984">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1890 1374 1984">Truvada (Gilead Sciences, Inc.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1984 762 2018">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1984 1374 2018">HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)</td> </tr> </table>	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		販売名（企業名）	Truvada (Gilead Sciences, Inc.)	効能・効果
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）							
販売名（企業名）	Truvada (Gilead Sciences, Inc.)						
効能・効果	HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)						

		<p>TRUVADA is indicated <u>in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1.</u> Individuals must have a negative HIV-1 test immediately prior to initiating TRUVADA for HIV-1 PrEP</p>
	用法・用量	<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 without food</p>
	備考	<p><u>Use TRUVADA for HIV-1 PrEP to reduce the risk of HIV-1 infection as part of a comprehensive prevention strategy that includes other prevention measures, including adherence to daily administration and safer sex practices, including condoms, to reduce the risk of sexually transmitted infections (STIs). The time from initiation of TRUVADA for HIV-1 PrEP to maximal protection against HIV-1 infection is unknown.</u></p> <p><u>Risk for HIV-1 acquisition includes behavioral, biological, or epidemiologic factors including but not limited to condomless sex, past or current STIs, self-identified HIV risk, having sexual partners of unknown HIV-1 viremic status, or sexual activity in a high prevalence area or network.</u></p> <p><u>Counsel individuals on the use of other prevention measures (e.g., consistent and correct condom use, knowledge of partner(s)' HIV-1 status, including viral suppression status, regular testing for STIs that can facilitate HIV-1 transmission). Inform uninfected individuals about and support their efforts in reducing sexual risk behavior.</u></p> <p><u>Use TRUVADA to reduce the risk of acquiring HIV-1 only in individuals confirmed to be HIV-negative. HIV-1 resistance substitutions may</u></p>

		<p>emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking only TRUVADA, because TRUVADA alone does not constitute a complete regimen for HIV-1 treatment; therefore, care should be taken to minimize the risk of initiating or continuing TRUVADA before confirming the individual is HIV-1 negative.</p> <p>While using TRUVADA for HIV-1 PrEP, HIV-1 testing should be repeated at least every 3 months, and upon diagnosis of any other STIs.</p> <p>While using TRUVADA for HIV-1 PrEP, HIV-1 testing should be repeated at least every 3 months, and upon diagnosis of any other STIs.</p> <p>Counsel HIV-1 uninfected individuals to strictly adhere to the once daily TRUVADA dosing schedule. The effectiveness of TRUVADA in reducing the risk of acquiring HIV-1 is strongly correlated with adherence, as demonstrated by measurable drug levels in clinical trials of TRUVADA for HIV-1 PrEP. Some individuals, such as adolescents, may benefit from more frequent visits and counseling to support adherence.</p> <p>本効能・効果は、保険償還されている。</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 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	
仏国		販売名（企業名）	Truvada 200 mg/245 mg film-coated tablets (Gilead Sciences Ireland UC)
		効能・効果	<u>Pre-exposure prophylaxis (PrEP)</u> : 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	
加国		販売名（企業名）	TRUVADA (Gilead Sciences <u>Canada</u> , 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: <ul style="list-style-type: none"> ● has partner(s) known to be HIV-1

			<p>infected, or</p> <ul style="list-style-type: none"> ● engages in sexual activity within a high prevalence area or social network and one or more of the following: <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>When prescribing TRUVADA for PrEP, healthcare providers must:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● prescribe TRUVADA as part of a comprehensive prevention strategy because TRUVADA is not always effective in preventing the acquisition of HIV-1 infection; ● 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; ● 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
--	--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> ● screen for HIV-1 infection at least once every 3 months while taking TRUVADA for PrEP. <p>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> <p><u>本効能・効果は、一部地域を除いて保険償還されている。</u></p>
豪国	販売名（企業名）	TRUVADA (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 (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.</p>
	用法・用量	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.
	備考	<p><u>When considering TRUVADA for pre-exposure prophylaxis the following factors may help to identify individuals at high risk of acquiring HIV-1 infection:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>has partner(s) known to be HIV-1 infected, or</u> ● <u>Engages in high risk sexual behavior (see section 5.1 Pharmacodynamic properties, Clinical trials– iPrEx Trial) or sexual activity within a high prevalence area or social network or</u>

			<p>has partners from high prevalence areas.</p> <p>When TRUVADA is used to reduce the risk of acquiring HIV-1, advise uninfected individuals about the importance of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Confirming that they are HIV-negative before starting to take TRUVADA to reduce the risk of acquiring HIV-1. ● Hepatitis B vaccination should be offered as appropriate. ● TRUVADA should only be used as part of a complete prevention strategy including other prevention measures. In clinical trials, TRUVADA only protected some subjects from acquiring HIV-1. ● Using condoms consistently and correctly to lower the chance of sexual contact with any body fluids such as semen, vaginal secretions, or blood. ● Knowing their HIV status and the status of their partner(s). ● In the case of use of TRUVADA for PrEP in an uninfected partner in a serodiscordant relationship, the importance of effective antiretroviral treatment of the HIV-1 infected partner in accordance with the current treatment guidelines should be fully explained. ● Getting tested regularly (at least every 3 months) for HIV-1 and ask their partner(s) to get tested as well. ● Counselling about the importance of safety risks including monitoring of kidney function.
--	--	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> ● HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking TRUVADA, because TRUVADA alone does not constitute a complete regimen for HIV-1 treatment (see section 4.3 Contraindications, section 4.4 Special warnings and precautions for use). ● Reporting any symptoms of acute HIV-1 infection (flu-like symptoms) to their healthcare provider immediately. ● Signs and symptoms of acute infection include: fever, headache, fatigue, arthralgia, vomiting, myalgia, diarrhea, pharyngitis, rash, night sweats, and adenopathy (cervical and inguinal). ● Getting tested for other sexually transmitted infections such as syphilis and gonorrhea that may facilitate HIV-1 transmission. ● Learning about sexual risk behavior and getting support to help reduce sexual risk behaviour. ● Taking TRUVADA on a regular dosing schedule and strictly adhere to the recommended dosing schedule to reduce the risk of acquiring HIV-1. Uninfected individuals who miss doses are at greater risk of acquiring HIV-1 than those who do not miss doses (see section 4.4 Special warnings and precautions for use). ● Risks and benefits of TRUVADA in women who may be pregnant or intending to become pregnant. <p>本効能・効果は、保険償還されている。</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。)	<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) (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	
	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	

		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)

<海外における臨床試験等>

要望書からの変更箇所を波線で示す。

- 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、ブラジル等の 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 回経口投与群を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遵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被験者は 3 分の 1 と内服遵守率が低く、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) 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 (124 例) を対象に 2018 年 2 月から 2021 年 3 月までに実施された⁶⁾。詳細は (5) 1) に記載する。

※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)

(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) 要望書が提出されて以降に発刊された第 9 版 (2019 年 9 月) に基づき記載した。

Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 第 9 版²⁾

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的投与 (曝露前予防 [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示されている。ランダム化試験として実施された iPrEx (Iniciativa Profilaxis Pre-Exposición [Preexposure Prophylaxis Initiative]) 試験では、MSM に対して PrEP としてテノホビル及びエムトリシタビンを連日併用投与した場合、HIV 感染のリスクが 44%低下した。特に、テノホビルが測定可能な濃度以上であった被験者では、HIV 感染リスクは 92%低下した。テノホビル及びエムトリシタビンを併用投与したその後の試験でも、週 4 錠以上のアドヒアランスが維持されている場合では、HIV 感染が 85%も低減することが示された。また、異性間カップルを対象とした試験でも、アドヒアランスが高い場合には HIV 感染に対して高い防御能が認められたが、アドヒアランスが低い場合には HIV 感染率の低下は認められなかった。

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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) 日本の HIV 感染リスクが高い 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(東京オリンピックに向けた HIV 曝露前予防の医師主導臨床試験)では、MSM 124 名の 2 年間の経過観察における HIV の新規感染は 0 (罹患率 0%/year)、1 年後、2 年後の受診継続者はそれぞれ、113/124 名(91.1%)、100/124 名(80.6%)であった。受診中断の多くは、COVID-19 蔓延時に受診中断して以降、再診していない例であった。有害事象に関して、1 名が胆嚢炎により死亡しているが、既往の胆石症嵌頓に伴う合併症によるものであり、研究薬剤との因果関係はないと考えられた(GCP 非遵守)⁶⁾。

2) 2021 年 3 月に厚生労働省エイズ対策研究班が実施した 6,000 人超を対象とした大規模アンケート調査では、2018 年 10 月の調査と比較して、PrEP の利用者が 2.2%から 8.8%に増加しており、PrEP 利用者の約 80%が PrEP 用の抗 HIV 薬をインターネット経由で入手し、約 60%が本来 PrEP で必要な医師による定期検査を受けていないことが明らかとなった³⁾。

3) 受益者負担による都内性病クリニックでの PrEP user の再診率は 2020 年 5 月から 2021 年 10 月の間で、73.6%(内訳:直接来院 68.8%、オンライン診察 90.7%)となっている(2021 年 10 月時点の PrEP user 数 1166 人(直接来院 865 人、オンライン診療 301 人))。

(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 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) 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 ジソプロキシルフマル酸塩及びエムトリシタピンの 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 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 の適応となると想定される。今般得られた日本人 MSM 124 名の試験成績でも、2 年間の観察期間で新たな HIV 感染はみられず、受診継続率も COVID-19 の影響はあったものの良好であった。したがって、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、国立国際医療研究センターにおいて臨床試験が実施され、日本人 MSM での有効性及び安全性は海外で実施された臨床試験の結果と一致していた。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) 抗 HIV 治療ガイドライン 2021 年 3 月
- 2) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 第 9 版
- 3) 厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）「HIV 感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制に関する研究」令和 2 年度分担研究報告書 (https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202020024A-buntan2.pdf)
- 4) エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠（日本での製品名：ツルバダ）の HIV 感染の予防投与に対する薬事承認／薬価未収載の公知申請に関わる再要望書 日本エイズ学会 2021 年 6 月 21 日 (<https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2021/07/f3dce6e8fd56396c4c6bf6b278baf615.pdf>)
- 5) PrEP 実施体制案 日本エイズ学会 2021 年 11 月 17 日
- 6) Daisuke Mizushima, Journal of Infection and Chemotherapy, <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.02.013>

7) Nao Yamamoto et al, Sci Rep.2022 Feb 23;12(1):3088.