

審議結果報告書

令和 8 年 3 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] イドビンソ配合錠
[一 般 名] ドラビリン／イスラトラビル水和物
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 3 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和8年2月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

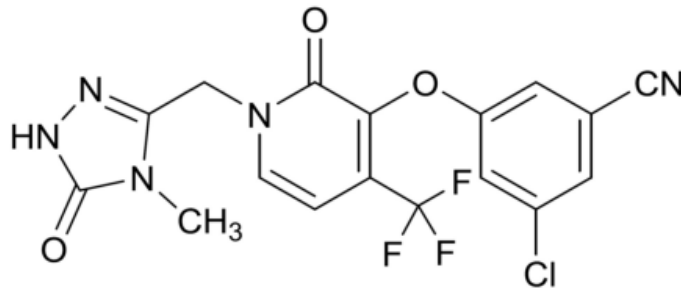
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] イドビンゾ配合錠
[一般名] ドラビリン／イスラトラビル水和物
[申請者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和7年6月30日
[剤形・含量] 1錠中にドラビリン 100.0 mg 及びイスラトラビル水和物 0.2653 mg（イスラトラビルとして 0.25 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（1）新有効成分含有医薬品及び（2）新医療用配合剤

[化学構造]

<ドラビリン>



分子式：C₁₇H₁₁ClF₃N₅O₃

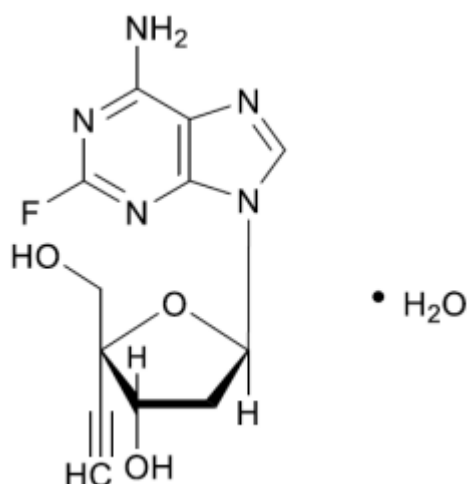
分子量：425.75

化学名：

（日本名）3-クロロ-5-({1-[(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}オキシ)ベンズニトリル

（英名）3-Chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile

<イスラトラビル水和物>



分子式：C₁₂H₁₂FN₅O₃・H₂O

分子量：311.27

化学名：

(日本名) 2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシン 一水和物

(英名) 2'-Deoxy-4'-C-ethynyl-2-fluoroadenosine monohydrate

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（30薬）第411号、平成30年3月20日付け薬生薬審発0320第1号（ドラビリン）、指定番号：（R3薬）第525号、令和3年10月1日付け薬生薬審発1001第1号（イスラトラビル水和物））

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のHIV-1感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

HIV-1感染症

[用法及び用量]

通常、成人には、1回1錠（ドラビリンとして100mg及びイスラトラビルとして0.25mgを含有）を1日1回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和8年1月14日

本申請において、申請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審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] イドビンソ配合錠
[一般名] ドラビリン／イスラトラビル水和物
[申請者] MSD株式会社
[申請年月日] 令和7年6月30日
[剤形・含量] 1錠中にドラビリン 100.0 mg 及びイスラトラビル水和物 0.2653 mg (イスラトラビルとして 0.25 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

HIV-1 感染症

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、1回1錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を1日1回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
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審査の概略..	26
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審査の概略	38
8. 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	55
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	55
10.その他.....	55

[略語等一覧]

別記のとおり。

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、██████████工程及び██████████工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬 ISL 水和物の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (類縁物質 (HPLC)、鏡像異性体 (HPLC)、██████████ (GC)、██████████ (HPLC))、水分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬 ISL 水和物で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬 ISL 水和物は光に安定であった。

表 2 原薬 ISL 水和物の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重) + 高密度ポリエチレン容器	36 カ月
加速試験	パイロットスケール 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬 ISL 水和物のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン容器に入れて室温保存するとき、██████ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に DOR 100.0 mg 及び ISL 水和物 0.2653 mg (ISL として 0.25 mg) を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、オパドライ TF ピンク (██████████) 及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、██████、██████、██████ 混合、滑沢混合、██████、██████、粉碎、██████、██████ 滑沢混合、打錠、コーティング、包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、██████、██████ 工程、██████ 工程及び██████████ 工程が重要工程とされ、██████、██████ 工程、██████ 工程及び██████████ 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- ・ CQA の特定

- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
不純物／分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
■■■■■	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV-VIS）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。なお、使用時を想定した安定性試験¹⁾の結果、開封後60日間安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験 ^{a)}	パイロットスケール1ロット +実生産スケール2ロット	25℃	60%RH	乾燥剤入り高密度ポリエチレン製ボトル+アルミニウム箔及びポリプロピレンキャップ	18カ月
加速試験	パイロットスケール1ロット +実生産スケール2ロット	40℃	75%RH		6カ月

a) ■■■ カ月まで試験継続予定。

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、高密度ポリエチレン製ボトルに乾燥剤と共に充てん後、アルミニウム箔で加熱シールしてポリプロピレンキャップで施栓し、室温保存するとき、30カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

ISL の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績が提出された。なお、DOR の「非臨床薬理試験に関する資料」はピフェルトロ錠 100 mg の承認審査時に機構において評価済みである（令和元年 11 月 28 日付け「ピフェルトロ錠 100 mg」審査報告書）。また、薬理学的パラメータは、特に記載のない限り、平均値で示す。

¹⁾ ■■■■■、最初の 30 日間は患者使用時を想定して■■■■■し、60 日間保管（25℃/60%RH）した後、容器中の製剤について試験を実施した。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序 (CTD 4.2.1.1.1)

ISL はデオキシアデノシンアナログであり、細胞内で dCK により薬理活性を有する三リン酸化体 (ISL-TP) に変換される。ISL-TP の逆転写酵素阻害活性は、野生型の HIV-1 逆転写酵素と各種 dNTP を用いた電気化学発光アッセイによって検討され、IC₅₀ は 346 nmol/L であった。

3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.2.1 実験室株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.9)

HIV-1 (H9III B 株) を感染させた MT4-GFP 細胞を用いて、NHS (1~100%) 存在下における ISL の抗ウイルス活性がウイルス複製を指標に検討された結果、ISL の EC₅₀ は 0.75~1.38 nmol/L であり、ISL の抗ウイルス活性に及ぼす NHS の影響はわずかであった。

また、HIV-1 (H9III B 株) 又は HIV-1 (BaL 株) に対する ISL 及び NRTI (AZT、TDF、FTC 及び 3TC) の抗ウイルス活性が HIV-1 のカプシドタンパク質 p24 量を指標に検討され、その結果は表 5 のとおりであり、ISL は NRTI と比較して低い EC₅₀ を示した。なお、ヒト PBMC に ISL を EC₅₀ である 0.21 nmol/L で曝露させた際のヒト PBMC 中の ISL-TP 濃度は 0.00974 pmol/10⁶ cells であった。

表 5 HIV-1 実験室株に対する ISL 及び NRTI の抗ウイルス活性

ウイルス	細胞	EC ₅₀ (nmol/L)				
		ISL	AZI	TDF	FTC	3TC
HIV-1 (H9III B 株)	ヒト PBMC	0.21	10.1	48.0	19.3	144
HIV-1 (BaL 株)	ヒト MDM	0.03	10.5	11.1	7.56	16.5

3.1.2.2 臨床分離株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.3)

HIV-1 グループ M サブタイプ (A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、F1、G 及び H 株²⁾) に対する ISL の抗ウイルス活性がウイルス複製を指標に検討された。その結果、各サブタイプのウイルス株に対する抗ウイルス活性³⁾は、HIV-1 (NL4-3 株、サブタイプ B) と比較して 0.52~0.94 倍であり、各サブタイプで特段の違いは認められなかった。

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 *in vitro* 耐性選択試験 (CTD 4.2.1.1.6~8、15~16)

HIV-1 (92W026 株 (サブタイプ A)、R8 株 (サブタイプ B)、93MW959 株 (サブタイプ C)) を MT4-GFP 細胞に感染させ、ISL 存在下 (濃度漸増) で培養した際に選択されたアミノ酸変異は表 6 のとおりであった。

²⁾ ████████ 社の PhenoScreen assay として登録された臨床分離株

³⁾ 各サブタイプに対する ISL の EC₅₀/HIV-1 (NL4-3 株) に対する ISL の EC₅₀

表6 ISL の *in vitro* 耐性選択試験で認められたアミノ酸変異

ウイルス株	血清タイプ ^{a)}	継代数	アミノ酸変異
92W026 (サブタイプA)	10% FBS	6	—
	10% NHS	36	M184I, M184V
R8 (サブタイプB)	10% FBS	4	E36K, M184I, M184V
		11	K166R, M184I, M184V,
		38	M41L, A114S, V90I, C162Y, K166R, M184I, M184V, G196R, A400T
	10% NHS	4	P313T
		25	M184V, M184I, H221Y
		34	E36D, V90I, A158T, M184I, M184V, H221Y, P313T
93MW959 (サブタイプC)	10% FBS	12	—
	10% NHS	36	L74I, V75A, V90I, M184I, M184V

— : 未検出

a) 検討された ISL 濃度 (10%FBS 存在下では 1~512 nmol/L、10%NHS 存在下では 0.793~812 nmol/L) は、10%FBS 存在下で HIV-1 (H9III B 株) に対する EC₅₀ 値 (2.26 nmol/L)、10%NHS 存在下で HIV-1 (R8 株) に対する EC₅₀ 値 (0.793 nmol/L) のそれぞれ 0.5~256 倍及び 1~1024 倍に相当する。

HIV-1 (R8 株) を MT4-GFP 細胞に感染させ、DOR、ISL 又は DOR/ISL 存在下 (固定濃度) で培養した際に選択されたアミノ酸変異は表 7 のとおりであった。

表7 DOR、ISL 又は DOR/ISL の *in vitro* 耐性選択試験で認められたアミノ酸変異

被験薬	濃度 ^{a)} (nmol/L)		アミノ酸変異
DOR	171.7		L234I
	85.9		I31L, V108I, F227L, L234I
	42.9		V106A, V108I, L234I
	21.5		D67N, V106A, V108I, A158T, L234I
	10.7		D67N, V106A, V108I, F227Y, L234I
	5.37		V108I, Y188F, K395M
	2.68		V108I
	1.34		—
ISL	6.35		M184I
	3.17		M184I
	1.59		M184I
	0.79		M184I
	0.40		D67N, M184I
	0.20		M184I
	0.10		—
DOR/ISL	DOR	ISL	
	10.7	0.79	V108I, M184I, M184V
	5.37	0.40	V108I, M184I, E399G
	2.68	0.20	V108I
	1.34	0.10	—

— : 未検出

a) 検討された濃度は、10%NHS 存在下で HIV-1 (R8 株) に対する DOR 及び ISL の EC₅₀ 値 (DOR : 3.58 nmol/L、ISL : 0.793 nmol/L) のそれぞれ 0.375~48 倍及び 0.125~8 倍に相当する。

また、ISL 存在下の *in vitro* 耐性選択試験で得られたアミノ酸変異を有する HIV-1 株を感染させた MT4-GFP 細胞を用いて、ISL 及び DOR の抗ウイルス活性がウイルス複製を指標に検討され、その結果は表 8 のとおりであった。

表 8 変異株に対する ISL 及び DOR の抗ウイルス活性

アミノ酸変異	感受性変化 ^{a)}	
	ISL	DOR
M41L	0.8	—
L74I	0.9	2.0
V90I	0.9	2.7
A114S	2.0	0.8
I142V	0.9	1.7
A158T	0.9	1.9
C162Y	0.6	—
T165A	0.8	—
T165R	0.7	1.5
M184I	6.2	1.1
M184V	6.8	1.1
A400T	0.7	2.5
M41L+A114S	3.1	—
M41L+M184V	5.6	—
L74I+M184I	4.2	1.0
V90I+M184I	5.5	2.3
V108I+M184I	7.6	4.2
A114S+M184V	37.9	0.4
C162Y+M184I	3.6	—
C162Y+M184V	12.6	1.5
T165A+M184I	7.4	—
T165A+M184V	13.0	—
T165R+M184V	5.5	1.5
M184V+H221Y	7.5	2.5
M41L+A114S+M184V	64.8	0.6
I142V+T165R+M184V	6.4	1.6
M41L+A114S+M184V+A400T	58.8	1.1

— : 未検討

a) 変異株に対するEC₅₀/野生株に対するEC₅₀

3.1.3.2 既知の抗 HIV 薬剤耐性関連変異株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.3~5)

NRTI 耐性関連変異を有する臨床分離株⁴⁾を感染させた HEK293 細胞を用いて、ISL 及び NRTI (AZT、TFV 及び 3TC) の抗ウイルス活性がウイルス複製を指標に検討され、その結果は表 9 のとおりであった。

⁴⁾ ██████████ 社の PhenoScreen assay として登録された臨床分離株

表9 NNRTI 耐性関連変異を有するウイルス株に対する各被験薬の抗ウイルス活性

アミノ酸変異	検討株数	感受性変化 ^{a)}			
		ISL	AZT	TFV	3TC
M184I	5	3.9	0.37	0.58	> 124
M184V	5	5.0	0.44	0.60	79
K65R	7	0.16	0.39	1.7	11
K65R+M184I/V ^{b)}	7	2.1	0.42	1.3	> 69
K65R+L74I+M184V	1	2.4	0.39	1.4	> 124
K65R+L74V+Y115F+M184V	2	1.2	0.63	1.9	> 124
K65R+T69I+Q151M	1	0.26	790	9.8	> 124
K65R+T69I+Q151M+M184V	1	2.71	> 1698	5.9	> 124
69ins	5	10	> 895	17	25
69ins+M184I/V ^{b)}	4	21	158	5.1	> 79
K70E+M184I/V ^{b)}	6	2.3	0.22	0.74	> 124
L74V	3	0.21	0.38	0.54	1.6
L74V+M184V	2	2.3	0.20	0.37	> 69
Q151M	5	0.25	84	1.9	11
Q151M+M184I/V ^{b)}	6	3.1	71	1.1	> 69
M41L+L74I+T215Y ^{c)}	1	3.1	39	2.8	2.7
D67N+M184I+L210W ^{c)}	1	1.8	0.25	0.41	> 124
M41L+L74I+M184V+T215Y ^{c)}	1	14	7.3	0.96	> 124
M41L+L210W+T215Y ^{d)}	2	2.8	100	2.9	2.1
D67N+K70R+K219Q ^{d)}	1	3.3	70	3.6	2.4
M41L+L74V+L210W+T215Y ^{d)}	4	1.2	12	1.4	4.1
M41L+M184I/V ^{b)} +L210W+T215Y ^{d)}	8	11	34	1.6	> 69
D67N+K70R+T215F+K219Q ^{e)}	1	1.5	3.0	1.4	16
M41L+D67N+M184I+L210W+T215Y+K219Q ^{e)}	1	4.7	3.1	1.1	> 124
D67N+K70R+M184I/V ^{b)} +T215F+K219Q ^{e)}	1	16	27	2.2	> 124
D67N+K70R+M184I/V ^{b)} +T215F+K219Q ^{f)}	1	11	16	1.3	> 69
M41L+D67N+L74V+L210W+T215Y+K219R ^{g)}	2	1.6	11	1.4	7.9
M41L+D67N+L74V+L210W+T215Y+K219N ^{g)}	1	2.6	56	1.5	8.6
M41L+D67N+K70R+L210W+T215F+K219Q ^{g)}	1	4.3	514	3.5	3.3
M41L+D67N+K70R+L210W+T215Y+K219E ^{g)}	2	4.1	432	3.9	5.8
M41L+D67N+K70R+L210W+T215Y+K219Q ^{g)}	2	2.8	114	2.8	5.2
M41L+D67N+K70R+M184I/V ^{b)} +L210W+T215Y ^{g)}	4	18	242	3.1	> 79

TAM : M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N/R

a) 変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

b) M184I 又は M184V のいずれか、若しくは M184I 及び M184V の両方を有する

c) 2 つの TAM を含む、d) 3 つの TAM を含む、e) 4 つの TAM を含む、f) 5 つの TAM を含む、g) 6 つの TAM を含む

NNRTI 耐性関連変異を有する臨床分離株を感染させた MT4-GFP 細胞を用いて、ISL 及び DOR の抗ウイルス活性がウイルス複製を指標に検討され、その結果は表 10 のとおりであった。

表 10 NNRTI 耐性関連変異を有するウイルス株に対する ISL 及び DOR の抗ウイルス活性

アミノ酸変異	感受性変化 ^{a)}	
	ISL	DOR
M184V	6.8	1.1
A98G	0.8	5.8
K103N	0.8	1.7
V106A	1.0	15.6
V106I	0.8	1.8
V108I	0.8	6.8
E138G	0.5	1.9
Y181C	0.6	2.4
Y188L	1.1	>665.3
F227C	0.1	70.0
F227I	0.3	5.4
F227L	0.5	4.7
F227V	0.2	11.6
M230I	0.7	21.1
M230L	0.5	52.7
L234I	0.4	10.8
K311R	0.9	1.7
Y318F	0.8	10.1
A62V+Y318F	1.1	12.7
A98G+F227C	0.1	321.7
K103N+Y181C	0.8	2.8
V106A+M184V	30.3	42.6
V106I+M184V	13.1	3.6
V106M+M184V	5.0	14.0
V106I+F227C	0.3	159.7
V106M+F227C	0.3	>665.3
V108I+F227L	0.4	10.3
A98G+F227C+M184V	2.4	296.8
V106I+F227C+M184V	4.6	141.4
V106I+F227C+H221Y	0.4	209.7
V106A+Y318F+P225H	0.7	>665.3
A98G+V106I+H221Y+F227C	0.8	>665.3

a) 変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

INSTI 耐性関連変異 (E92Q、Y143R、Q148K、Q148R、N155H 又は G140S/Q148H) を導入した HIV-1 (R8 株) を感染させた MT4-GFP 細胞を用いて、ISL 及び RAL の抗ウイルス活性がウイルス複製を指標に検討された。その結果、ISL に対する当該変異株の感受性変化は野生株と比較して 0.7~0.8 倍であり、INSTI 耐性関連変異は ISL の抗ウイルス活性に影響しなかった。

3.1.4 *in vivo* 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.17~18)

SIV (SIVmac251 株⁵⁾) を感染させたアカゲザル (各群 3 例) に対して、ISL (0~18.2 mg/kg) を QW で計 2 回経口投与又は ISL (0.19 mg/kg) を QD で計 14 回経口投与したときの抗ウイルス活性が血漿中ウイルス量 (log copies/mL) を指標に検討された。その結果は表 11 のとおりであり、個体差は大きかったものの、ISL 投与によりウイルス量の減少が認められ、ISL 3.9~18.2 mg/kg の QW 経口投与により、最終投与後 7 日目までウイルス量の抑制が維持された。なお、ISL 3.9~18.2 mg/kg の QW 最終投与後 7 日目までのウイルス検体を用いて SIV 逆転写酵素の遺伝子変異が解析された結果、ISL が投与されたサルのうち 10/15 例に M184V 変異が認められたが、当該変異による ISL の抗ウイルス活性への明確な影響は認められなかった。

⁵⁾ サル PBMC に SIVmac251 株を感染させたときの ISL の EC₅₀ (0.16 nmol/L) は、ヒト PBMC に HIV-1 (H9III B 株) を感染させたときの ISL の EC₅₀ (0.21 nmol/L、3.1.2.1 参照) と同程度であった。

表 11 サルにおける ISL 投与による血漿中ウイルス量の推移

ISL 投与量 (mg/kg)	例数	血漿中ウイルス量 (log copies/mL)				
		投与開始時	投与開始後 1 日	投与開始後 3 日	投与開始後 7 日	投与開始後 14 日
0 mg/kg QW	3	7.27±0.81	7.30±0.89	7.20±0.78	7.17±0.81	7.57±1.07
1.3 mg/kg QW	3	6.93±0.75	6.90±0.60	6.30±0.70	6.67±1.29	6.80±1.15
3.9 mg/kg QW	3	7.00±0.61	6.80±0.61	6.00±1.04	5.83±1.70	5.47±1.85
13 mg/kg QW	3	7.03±0.60	6.93±0.67	6.23±0.86	5.80±1.05	5.63±1.37
18.2 mg/kg QW	3	7.04±0.88	6.95±0.93	6.41±1.07	6.24±1.46	6.28±1.72
0.19 mg/kg QD	3	6.30±0.27	6.10±0.35	5.17±0.55	4.67±1.23	4.77±1.30

平均値±標準偏差

また、アカゲザル⁶⁾ (各群 3 例) に SIV (SIVmac251 株) を感染させ、3TC 投与により M184V 変異を誘導した後、ISL を経口投与 (グループ 1 : ISL を QW で計 3 回経口投与 (1 及び 2 回目は 3 mg/kg、3 回目は 10 mg/kg)、グループ 2 : ISL 30 mg/kg を QW で計 2 回経口投与) したときの抗ウイルス活性が血漿中ウイルス量 (log copies/mL) を指標に検討された。その結果、グループ 1 の投与量では、M184V 変異を有するウイルス感染個体に対して十分な抗ウイルス作用が示されなかった一方、グループ 2 の投与量では、M184V 変異を有するウイルス感染個体に対しても一定の抗ウイルス作用が示唆された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 *in vitro* 受容体結合試験 (CTD 4.2.1.1.1)

酵素及び受容体⁷⁾に対する、ISL (10 µmol/L) 又は ISL-TP (20 µmol/L) の *in vitro* 阻害活性が結合アッセイにより検討された。その結果、ISL はいずれの酵素及び受容体に対しても 50%以上の阻害活性を示さず、ISL-TP はラットプリン作動性 P2Y 受容体に対してのみ 50%以上の阻害活性を示した (IC₅₀ : 0.61 µmol/L)。なお、ラットプリン作動性 P2Y 受容体は細胞外受容体であり、ISL-TP が細胞外に存在する可能性は低いため、臨床上的リスクにはならないと申請者は説明している。

3.2.2 *in vitro* DNA ポリメラーゼ阻害活性 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト DNA ポリメラーゼ α 及び β、並びにミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対する ISL-TP の阻害活性が dNTP の取込みを指標に検討された。その結果、ISL-TP の IC₅₀ は、ヒト DNA ポリメラーゼ α では 29.6 µmol/L、ヒト DNA ポリメラーゼ β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ では 200 µmol/L 超であった。申請者は、ISL を申請用量よりも高用量 (0.75 mg) で QD 経口投与した臨床試験において認められた総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少は、ISL-TP による DNA 複製及び細胞分裂に関与する DNA ポリメラーゼ α の阻害が要因と考察している。

3.2.3 *in vitro* 細胞傷害活性 (CTD 4.2.1.2.2~10、4.2.1.2.12、4.2.1.2.15~16)

各種ヒト由来細胞に対する ISL の細胞傷害活性が検討され、その結果は表 12 のとおりであった。申請者は、細胞傷害活性を示す細胞内 ISL-TP 濃度又は ISL 濃度は、ISL 0.25 mg を QD 経口投与したときのヒト PBMC 中の ISL-TP の C_{max} (9 µmol/L⁸⁾) 又は抗ウイルス活性を示す ISL 濃度 (0.21 nmol/L、3.1.2.1

⁶⁾ SIV (SIVmac251 株) を感染させたアカゲザルに対して、3TC (5 mg/kg) を QD で 14 日間経口投与し、M184V 変異株を選択した結果、グループ 1 は 2/3 例、グループ 2 は 1/3 例に M184V 変異株が検出された。

⁷⁾ ISL では 120 種類、ISL-TP では 113 種類の酵素及び受容体で検討された。

⁸⁾ ISL 0.25 mg を QD 反復経口投与したときの、投与 28 日目における PBMC 中 ISL-TP の C_{max} : 1.8 pmol/10⁶ cells (6.2.1.1 参照) を、ヒト PBMC の想定体積 0.2 pL/cell (J Clin Pathol 1981; 22: 339-58) で除した濃度

参照) よりも十分に高いことから、臨床上 ISL の細胞傷害活性による安全性への懸念は低いと説明している。

表 12 ISL の細胞傷害活性評価の概要

細胞	評価項目	評価結果	CTD
TK6 細胞	細胞増殖抑制 アポトーシス誘導	ISL の CC ₅₀ は、0.76 μmol/L (細胞内 ISL-TP : 296 μmol/L) であり、ジデオキシノシンを除く他の被験薬 ^{a)} と同程度であった。また、ISL 及び TAF は、細胞増殖抑制を引き起こす濃度よりも高濃度でアポトーシスを誘導した。	4.2.1.2.2~7
TK6 細胞	細胞増殖抑制 ミトコンドリア毒性	ISL 0.25 μmol/L の 7 日間処置 (細胞内 ISL-TP : 88.5 μmol/L) において細胞増殖の抑制が認められた一方、ミトコンドリア DNA/核 DNA 比には影響を及ぼさなかった。	4.2.1.2.8~10
PBMC	細胞増殖抑制 アポトーシス誘導 リンパ球機能抑制	ISL 1 μmol/L 以下の濃度において細胞増殖抑制作用、アポトーシス誘導作用及びリンパ球機能抑制作用は認められなかった。	4.2.1.2.12
PBMC	細胞増殖抑制	ISL の CC ₅₀ は、0.88~10.4 μmol/L であった。	4.2.1.2.16
PBMC、CD4 陽性 T 細胞、単球、マクロファージ、MT4 細胞、SupT1 細胞、HL-60 細胞	細胞増殖抑制	各種細胞に対する ISL の CC ₅₀ は、いずれも 12 μmol/L 以上であった。	4.2.1.2.15

a) 他の被験薬の CC₅₀ (細胞内 TP 濃度) は、TAF : 114 μmol/L (544 μmol/L)、3TC : 1610 μmol/L (146 mol/L)、ABC : 193 μmol/L (40.2 μmol/L)、FTC : 836 μmol/L (68.2 μmol/L)、ジデオキシノシン : > 5000 μmol/L (> 452.3 μmol/L)

3.2.4 HIV 以外のウイルスに対する影響 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.2.13~14)

HBV を感染させた HepG2 2.2.15 細胞及び HCV を感染させた Huh7 レプリコン細胞 (ジェノタイプ 1a) を用いて、それぞれ HBV 及び HCV に対する ISL の抗ウイルス活性が検討された。その結果、EC₅₀ はそれぞれ 2.9 μmol/L 及び 20 μmol/L 超であり、HIV 株に対する抗ウイルス活性と比較し (3.1.2.1 参照)、十分な抗ウイルス活性を示さなかった。

また、他の 12 種類のウイルス (ウシウイルス性下痢ウイルス、デングウイルス 2 型、ジカウイルス、黄熱ウイルス、RS ウイルス、コクサッキーウイルス B 群、ライノウイルス 14 型、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス 1 型、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス及びエンテロウイルス) に対する ISL の抗ウイルス効果が検討されたが、いずれのウイルスに対しても十分な抗ウイルス活性を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する ISL の影響が検討され、その結果は表 13 のとおりであった。

表 13 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は処置濃度 ^{a)}	投与経路	所見	CTD
心血管系及び呼吸系	アカゲサル (各群雄 3 例、雌 1 例)	心拍数、血圧、心電図、呼吸数及び体温 (テレメトリー法)	0、30、100 mg/kg 単回経口投与	経口	100 mg/kg 投与群 : 心拍数、血圧、呼吸数及び体温上昇	4.2.1.3.2
心血管系	アカゲサル (雄各群 4 例)	心拍数、血圧及び心電図 (テレメトリー法)	0、30 ^{b)} 、100 mg/kg 反復経口投与 (3 日間に 1 回、4 回経口投与)	経口	100 mg/kg 投与群 : 心拍数増加	4.2.1.3.3 (参考)
	CHO-K1 細胞	hERG 電流	30、100、300 μmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ は 291 μmol/L 超	4.2.1.3.1
中枢神経系	Wistar Han ラット (雌雄各群 4 例)	FOB 法	0、30、200 mg/kg 単回経口投与	経口	影響なし	4.2.3.2.3 (参考)
	Wistar Han ラット (雄各群 6 例)	FOB 法	0、3、10、50 mg/kg 単回経口投与	経口	影響なし	4.2.3.2.5

a) *in vivo* 試験では溶媒として 10% (w/w) ポリソルベート 80 含有脱イオン水が用いられた。

b) 100 mg/kg 反復経口投与群において認められた心拍数増加は、100 mg/kg 単回経口投与時に認められた心拍数増加と同程度であったことから 30 mg/kg 反復経口投与群のデータの解析はされていない。

3.4 薬力学的薬物相互作用

3.4.1 抗 HIV 薬との併用効果 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.13、4.2.1.4.1～3)

ISL と抗 HIV 薬との併用効果が検討⁹⁾され、その結果は表 14 のとおりであった。

表 14 ISL と他の抗 HIV 薬との併用効果

併用薬	ウイルス	細胞	評価結果	CTD
DOR	R8 株	MT4-GFP	抗ウイルス活性：相加作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。 細胞傷害活性：相乗又は拮抗作用は認められなかった。	4.2.1.1.13
TFV、FTC、3TC、ABC、EFV、ETR、NVP、RPV、ATV、DRV、ENF、EVG、RAL 又は DTG	H9III B 株	CEM-SS	抗ウイルス活性：相加作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。 細胞傷害活性：相乗作用は認められなかった。	4.2.1.1.2 4.2.1.4.1
MVC	BaL 株	MAGI-CCR5		
LEN	R8 株	MT4-GFP	抗ウイルス活性：相加作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。 細胞傷害活性：相乗又は拮抗作用は認められなかった。	4.2.1.4.2
3TC 又は TDF	NLG1-P2A-GFP 株	PBMC	抗ウイルス活性：相加作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。	4.2.1.4.3

EFV：エファビレンツ、NVP：ネビラピン、RPV：リルピピリン、ATV：アタザナビル、DRV：ダルナビル、ENF：enfuvirtide (本邦未承認)、EVG：エルビテグラビル、MVC：マラビロク、LEN：レナカパビル

3.4.2 ヌクレオチド阻害薬との併用効果 (CTD 4.2.1.4.4)

既承認の NRTI (3TC、FTC、ABC 及び TAF)¹⁰⁾を用いて、PBMC 中での ISL のリン酸化量及び PMBC 中への ISL の取込み量に対する相互作用が検討された。

3TC、FTC、ABC 又は TAF 存在下 (0～10 µmol/L) において、ISL を PBMC に曝露させた結果、dCK によるリン酸化を受ける NRTI (3TC、FTC) 存在下では ISL のリン酸化量に減少が認められた一方で、dCK によるリン酸化を受けない NRTI (ABC、TAF) 存在下では ISL のリン酸化量に変化は認められなかった。また、いずれの NRTI 存在下においても ISL の細胞内取込み量に変化は認められなかった。

また、ISL 存在下 (0～1 µmol/L) において、3TC、FTC、ABC 又は TAF を PBMC に曝露させた結果、いずれの NRTI においてもリン酸化量に変化は認められなかった。また、細胞内取込み量について、ABC 及び TAF は定量限界未満であったため評価できなかったが、3TC 及び FTC では細胞内取込み量に変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 ISL の抗ウイルス活性及び耐性プロファイルについて

機構は、以下のように考える。

提出された資料から、HIV-1 に対する ISL の抗ウイルス活性は期待できると判断した。ただし、M184I 又は M184V を含む多重変異等では ISL に対する感受性が大きく低下する変異が確認されており (3.1.3 参照)、本剤を臨床使用した際に新たな耐性関連変異株が出現する可能性があるため、本剤の有効性に重要な ISL 耐性関連変異に関する情報は、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、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、HIV-1 感染症患者における本剤投与時の有効性及び耐性関連変異の発現状況については、7.R.2.2 に記載する。

⁹⁾ 判定には MacSynergy II プログラムが用いられた (Antiviral Res 1990; 14: 181-205)。

¹⁰⁾ 3TC 及び FTC は dCK によりリン酸化されることが知られている。一方、ABC 及び TAF は dCK によるリン酸化を受けない (Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2686-92、Pharmacol Ther 2003; 100: 119-39 等)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ISLに関する吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びサルを用いた経口又は静脈内投与時の試験成績が提出された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いたISLの血漿タンパク結合、血球移行性、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に係る成績が提出された。

血漿中ISL濃度はLC-MS/MS（定量下限：0.1～2 ng/mL）、血漿中M4濃度はLC-MS/MS又は液体クロマトグラフィー-高分解能質量分析（定量下限：1.47～2.94 ng/mL）、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ、液体シンチレーションカウンター又は放射能検出器付き高分解能質量分析により測定された。なお、DORの「非臨床薬物動態試験に関する資料」はピフェルトロ錠100 mgの承認審査時に機構において評価済みである（令和元年11月28日付け「ピフェルトロ錠100 mg」審査報告書）。

特に記載のない限り、PKパラメータは平均値で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（参考CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2）

マウス、ラット、ウサギ及びサルにISLを絶食下で単回経口投与又は静脈内投与したときの血漿中ISLのPKパラメータは表15のとおりであり、ISL単回経口投与時のBAはマウス、ラット、ウサギ及びサルでそれぞれ21%、127%¹¹⁾、45%及び38%であった。

表15 ISL単回経口又は静脈内投与時のISLのPKパラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)	CL _p (mL/分/kg)	V _{ss} (L/kg)
マウス	静脈内	1	雄3/時点	—	—	2.2	2.1	25.2	2.0
	経口	2	雄3/時点	1.2	0.3	2.4	—	—	—
ラット	静脈内	1	雄3	—	—	0.78±0.04	0.7±0.1	72±4	3.1±0.2
	経口	5	雄3	3.0±0.6	0.6±0.4	5.0±0.7	—	—	—
ウサギ	静脈内	1	雌3	—	—	3.5±0.8	2.3±1.0	17.2±4.9	1.5±0.4
	経口	2	雌3	1.4±0.9	0.83±0.29	3.1±1.2	—	—	—
サル	静脈内	1	雄3	—	—	3.4±0.7	6.3±0.7	17.1±3.3	4.3±1.3
	経口	5	雄2、雌1	1.5±0.7	1.7±0.6	6.5±3.0	—	—	—

平均値又は平均値±標準偏差、—：未算出

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.11、4.2.3.4.1.1）

マウス、ラット及びサルにISLを反復経口投与¹²⁾したときの血漿中ISL及び主要代謝物M4のPKパラメータは表16のとおりであった。いずれの動物種においてもISLの曝露量は概ね用量に比例した増加を示し、また、明確な性差は認められなかった。

表16 反復経口投与時のISL及びM4のPKパラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	測定時点	測定対象	C _{max} (μmol/L)		t _{max} (h)		AUC (μmol·h/L) ^{a)}	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	3.5	雌雄各3/時点	90日目	ISL	1.45±0.06	1.71±0.30	0.50	0.50	2.22±0.10	1.88±0.19
				M4	—	—	—	—	0.045 ^{b)}	
	10	雌雄各3/時点	90日目	ISL	6.64±1.63	5.75±1.94	0.50	0.50	8.55±0.83	6.72±0.85
				M4	—	—	—	—	0.092 ^{b)}	
	22	雌雄各3/時点	90日目	ISL	12.4±2.5	14.2±0.8	0.50	0.50	27.1±1.4	19.5±1.3
				M4	—	—	—	—	0.273 ^{b)}	
	45	雌雄各3/時点	90日目	ISL	37.3±3.6	29.5±2.7	0.50	0.50	66.3±3.6	45.7±4.4
				M4	—	—	—	—	0.601 ^{b)}	

¹¹⁾ ISL静脈内投与時に血漿中ISL濃度が速やかに低下し、投与4時間後に定量下限未達となったため終末相の血漿中ISL濃度が十分に評価できなかったことから、経口投与時のBAが100%を超えたと申請者は説明している。

¹²⁾ マウス及びラットではQD、サルでは3日に1回

ラット	1	雌雄各3/時点	85日目	ISL	0.540±0.054	0.454±0.079	0.50	0.50	1.10±0.07	1.07±0.09
				M4	0.594±0.026	0.705±0.102	0.50	1.0	2.05±0.21	2.06±0.20
	3	雌雄各3/時点	85日目	ISL	1.51±0.18	1.66±0.13	0.50	0.50	4.71±0.45	3.82±0.31
				M4	1.26±0.24	2.13±0.77	1.0	1.0	7.02±0.77	5.82±0.84
	10	雌雄各3/時点	85日目	ISL	4.38±0.08	6.46±1.38	0.50	0.50	21.2±1.0	17.5±1.2
				M4	1.89±0.11	2.74±0.62	1.0	0.50	16.2±1.4	14.7±1.8
サル	5	雌雄各4	1日目	ISL	1.97±0.29	2.43±0.51	2.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 1.0]	11.3±0.4	11.4±0.9
			85日目	ISL	1.60±0.19	1.50±0.31	2.0 [1.0, 2.0]	1.5 [1.0, 2.0]	9.55±0.24	9.74±0.61
		M4	—	—	—	—	0.034 ^{b)}			
	20	雌雄各4	1日目	ISL	12.2±1.4	11.4±0.7	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 2.0]	49.7±3.0	51.2±2.0
			85日目	ISL	11.6±1.9	10.9±1.5	1.0 [1.0, 1.0]	1.5 [1.0, 2.0]	56.2±3.8	45.4±2.3
		M4	—	—	—	—	0.167 ^{b)}			
	100	雌雄各7	1日目	ISL	34.0±2.8	36.9±2.5	2.0 [2.0, 4.0]	4.0 [1.0, 7.0]	284±20	330±27
			雌雄各3	61日目	ISL	32.9±4.6	42.3±5.5	2.0 [2.0, 4.0]	2.0 [2.0, 4.0]	250±23 ^{c)}

平均値又は平均値±標準誤差、 t_{max} ：マウス及びラットは平均値、サルは中央値〔範囲〕、—：未算出

a) ラット及びマウスはAUC_{0-24h}、サルはAUC_{0-72h}

b) プールした血漿試料から算出した1日あたりの平均血漿中M4濃度

c) AUC_{0-48h}

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.1)

アルビノラット（雄1例/時点）及び有色ラット（雄1例/時点）にISLの¹⁴C標識体（3 mg/kg）を単回経口投与したときの投与168時間後までの放射能の組織分布¹³⁾が検討された¹⁴⁾。両系統ともに検討したいずれの組織においても放射能の分布が認められ、放射能濃度が高値（100 nmol eq/g以上）を示した組織は、アルビノラットでは膀胱内容物、膀胱壁及び小腸内容物、有色ラットでは膀胱内容物、膀胱壁及び胃内容物であった。大部分の組織において投与6時間後までに放射能濃度が最高値を示し、その後時間の経過とともに減少し、投与168時間後までにアルビノラットにおける盲腸内容物及び大腸内容物を除き定量下限未満となった。

両系統ともに投与1時間後に脳、小脳、大脳、延髄及び脊髄において放射能の分布が認められたが、有色ラットにおける脊髄を除き投与6時間後には定量下限未満となっていた。申請者は、投与1時間後における脳、小脳、大脳、延髄及び脊髄における組織/血漿中放射能濃度比は0.04～0.20であり、ISLの中枢移行性は低いと考察している。

また、申請者は、アルビノラットと比較した有色ラットのぶどう膜及び有色ラットにおける非有色皮膚と比較した有色皮膚の放射能濃度はいずれもわずかに高値¹⁵⁾であり、ISLはメラニンに結合する可能性が示唆されたものの、以下の点から、本剤の臨床使用時にISLのメラニン組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ISLは290～700 nmの波長の範囲に光吸収性が認められないこと。
- 有色動物（マウス、ウサギ及びサル）を用いた毒性試験において、ヒトにISL 0.25 mgをQD投与したときと比較して102倍以上のISL AUCまで皮膚又は眼における検査所見又は病理検査所見は認められなかったこと（5.2.1参照）。
- 臨床試験において眼及び皮膚に安全性上の特段の懸念は認められなかったこと。

¹³⁾ 検討された生体内組織は次のとおり。脂肪（腹部）、副腎、副腎皮質、副腎髄質、大動脈、血液、骨、骨髄、脳、褐色脂肪、盲腸内容物、盲腸粘膜、小脳、大脳、横隔膜、精巣上体、食道壁、眼窩外涙腺、眼、ハーダー腺、心臓壁、眼窩内涙腺、腎臓、腎皮質、腎髄質、大腸内容物、大腸、水晶体、肝臓、肺、リンパ節（腋窩、上腕、頸部、鼠径部、副胸腺、膝窩、坐骨及び頰下腺）、延髄、筋肉、鼻甲介、非有色皮膚、口腔粘膜、脾臓、有色皮膚、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、小腸内容物、小腸壁、脊髄、脾臓、胃内容物、胃壁、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱内容物、膀胱壁、ぶどう膜

¹⁴⁾ アルビノラットでは投与1及び168時間後、有色ラットでは投与1、6、10、24、72及び168時間後の組織を用いて検討された。

¹⁵⁾ 投与1時間後の有色ラット及びアルビノラットのぶどう膜における放射能濃度は、それぞれ4.87及び2.74 nmol eq/g。投与1時間後の有色ラットにおける有色皮膚及び非有色皮膚における放射能濃度は、それぞれ5.71及び3.16 nmol eq/g。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.5~7)

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿に ISL (0.1~10 µmol/L) を添加したときの血漿タンパク非結合型分率 (平衡透析法) は、それぞれ 0.950~0.976、0.800~0.994、0.797~0.844、0.835~0.867 及び 0.952~0.991 であった。

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿に M4 (0.1~10 µmol/L) を添加したときの血漿タンパク非結合型分率 (平衡透析法) は、それぞれ 0.934~0.992、0.952~0.996、0.823~0.864、0.853~0.962 及び 0.925~0.958 であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3.5、4.2.2.3.7、4.2.2.3.8)

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血液に ISL (0.1~10 µmol/L) を添加したときの血液/血漿中濃度比は、それぞれ 1.1~1.3、1.1、1.3~1.4、1.0~1.3 及び 1.3~1.4 であった。

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血液に M4 (0.1~10 µmol/L) を添加したときの血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.8~1.2、0.7~0.8、0.8、0.5~0.6 及び 0.5~0.7 であった。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3.10)

妊娠ラット (4 例/時点) に ISL (3 又は 50 mg/kg) を妊娠 6 日目から妊娠 20 日目まで QD 経口投与したとき、妊娠 20 日目の最終投与 0.5 及び 1 時間後における、母動物に対する胎児の ISL の血漿中濃度比は、3 mg/kg 群でそれぞれ 0.562 及び 0.463、50 mg/kg 群でそれぞれ 0.463 及び 0.701 であり、ISL が胎盤を通過することが示唆された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.3.5、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.6.1、4.2.2.6.2)

ラット、サル及びヒトの肝細胞又は腸管の S9 画分に ISL の ³H 標識体 (5 µmol/L) を添加し、37°C で 3 時間インキュベートしたとき、ラット及びサルの肝細胞では直接グルクロン酸抱合体である M6、サルの肝細胞では直接グルクロン酸抱合体である M7 が検出され、ヒト肝細胞では代謝物は検出されなかった。また、ラット、サル及びヒトの腸管 S9 画分において、酸化的脱アミノ反応代謝物である M4 が検出された。

ヒトアデノシンデアミナーゼ (ADA) 発現系を用いた検討において、ISL から M4 への代謝には ADA が関与することが示唆された。ISL の酸化的脱アミノ反応による M4 の生成速度は検討された最大濃度である ISL 250 µmol/L まで濃度に比例した増加を示し、 K_m は 250 µmol/L 超であった。申請者は、2025 年 12 月時点で、本邦で承認済みの ADA 阻害剤は特定されていないことから、実臨床において、ISL の ADA 阻害による薬物相互作用の懸念は想定されないと説明している。

ヒト dCK に ISL (5~300 µmol/L) を添加し、37°C で 15 分間インキュベートしたとき、ISL から ISL-MP へのリン酸化はミカエリス-メンテン型の速度論的変化を示し、 K_m は 106 µmol/L、 V_{max} は 0.47 nmol/分/µg であった。

肝細胞 (ラット、サル及びヒト) 又は新鮮血 (マウス、サル及びヒト) に ISL (肝細胞: 2~100 µmol/L、新鮮血: 2~15 µmol/L) を添加し、37°C で 3 時間インキュベートしたときの、ISL の肝細胞又は PBMC への取込み並びに ISL のリン酸化体である ISL-MP、ISL-DP 及び ISL-TP への変換が検討された。いずれの動物種でも、検討された最大濃度まで、添加する ISL 濃度の増加に伴い、細胞中の ISL、ISL-MP、ISL-

DP 及び ISL-TP 濃度は増加した。また、新鮮血を用いた検討において、いずれの動物種でも PBMC 中において、ISL 関連物質のうち ISL-TP が最も高濃度であった。

4.3.2 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)

マウス、ラット、ウサギ及びサルに ISL の ^3H 標識体又は ^{14}C 標識体¹⁰⁾ 5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中、胆汁中及び糞中における代謝物は表 17 のとおりであった。申請者は、当該結果を踏まえ、これらの動物種において、ISL の主要代謝経路は酸化的脱アミノ反応による M4 への変換であると説明している。

表 17 各動物種における ISL の ^3H 標識体又は ^{14}C 標識体単回投与時の ISL 及び代謝物量

動物種	胆管カニュレーション	測定対象	測定期間 (h)	例数	回収率 ^{a)}	ISL 及び代謝物の割合 ^{b)} (%)									
						ISL	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
マウス	未施行	血漿	24	雄 3/時点	—	61	<1	<1	<1	21	<1	<1	<1	<1	<1
		尿	72		70.9	42.5	<1	<1	<1	25.5	<1	<1	<1	<1	
		糞	72		4.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
ラット	施行	尿	72	雄 3	73.7	22.3	<1	<1	<1	43.1	<1	<1	<1	<1	
		胆汁	72		8.3	<1	<1	<1	<1	<1	2.6	<1	<1	<1	
		糞	72		4.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
ウサギ	未施行	血漿	24	雌 2	—	76	<1	<1	<1	18	<1	<1	<1	4	
		尿	72		60.3	30.2	<1	<1	<1	25.3	<1	<1	<1	1.2	
		糞	72		6.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
サル	施行	尿	72	雄 3	46.6	34.3	<1	<1	<1	5.2	<1	4.8	<1	<1	
		胆汁	120		3.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		糞	120		31.0	2.7	<1	<1	<1	28.3	<1	<1	<1	<1	

—: 未算出、<1: 投与放射能 (尿、胆汁若しくは糞) 又は血漿中放射能 (血漿) に対して 1%未満

a) 回収放射能/投与放射能

b) 血漿では血漿中総放射能、尿、胆汁又は糞では投与放射能に対する割合

4.3.3 推定代謝経路

以上の *in vitro* 及び *in vivo* の代謝試験成績 (4.3.1 及び 4.3.2 参照)、並びにヒトマスバランス試験 (6.2.1.3 参照) の検討から、ISL の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

¹⁰⁾ マウス及びウサギでは ^{14}C 標識体が、ラット及びサルでは ^3H 標識体が用いられた。

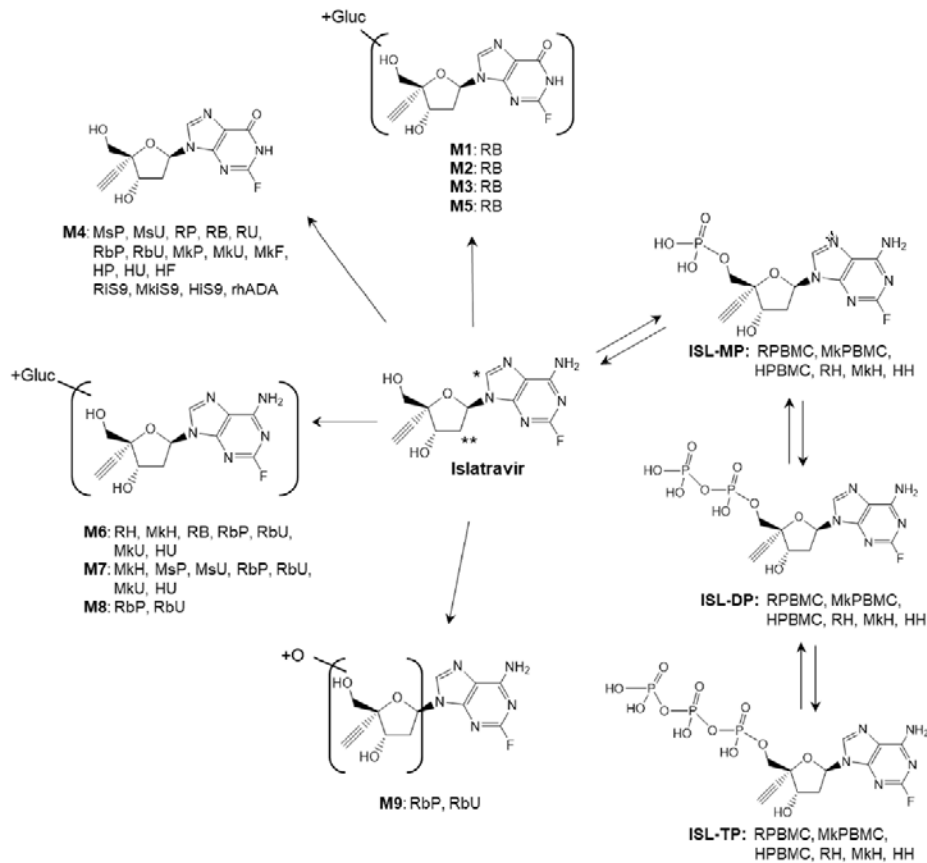


図 1 : ISL の推定代謝経路

* : ^3H の標識位置、** : ^{14}C の標識位置

MsP、RP、RbP、MkP、HP : マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿、MsU、RU、RbU、MkU、HU : マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの尿、RB : ラットの胆汁、MkF : サルの糞、Mkh、HH : サル及びヒト肝細胞、RiS9、MkiS9、HiS9 : ラット、サル及びヒト腸管 S9 画分、rhADA : ヒト ADA 発現系、RPBMC、MkpBMC、HPBMC : ラット、サル及びヒトの PBMC

4.4 排泄

4.4.1 尿、胆汁及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2.3、4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)

マウス、ラット、ウサギ及びサルに ISL の ^3H 標識体又は ^{14}C 標識体 $^{16}5\text{ mg/kg}$ を単回経口投与したときの、尿中、胆汁中及び糞中への排泄率 (投与放射能に対する尿中、胆汁中及び糞中における放射能の回収率) は表 17 のとおりであった (4.3.2 参照)。

申請者は、以上の結果を踏まえ、これらの動物種において、投与された ISL の大部分が未変化体又は M4 として尿中に排泄されると説明している。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.7.7.7)

雌性ラット (4 例) に ISL (10 mg/kg) を妊娠 6 日目から授乳 10 日目まで QD 経口投与したとき、授乳 10 日目の最終投与 1 及び 3 時間後における、母動物に対する F1 出生児の血漿中 ISL 濃度は、それぞれ 0.1% 及び 1.5% であり、ISL が乳汁中に排泄されることが示唆された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.3.5、4.2.2.6.7~13)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する ISL (0.05~200 µmol/L) 及び M4 (0.13~100 µmol/L) の直接的阻害作用及び時間依存的阻害作用が検討された¹⁷⁾。ISL 及び M4 は、これらの CYP 分子種に対して明確な直接的阻害作用を示さず (IC₅₀ : 100 µmol/L 超)、また、時間依存的阻害作用も示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT 分子種 (UGT1A1 及び UGT2B7) に対する ISL (0.78~100 µmol/L) 及び M4 (0.78~100 µmol/L) の阻害作用が検討された¹⁸⁾。ISL 及び M4 は、これらの UGT 分子種に対して明確な阻害作用を示さなかった (IC₅₀ : 100 µmol/L 超)。

4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.3.5、4.2.2.6.21)

ヒト肝細胞を用いて、ISL (0.1~20 µmol/L) 及び M4 (0.1~20 µmol/L) による CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) 誘導作用が mRNA の発現量及び酵素活性を指標に検討され、これらの CYP 分子種の mRNA の発現量及び酵素活性に明確な増加は認められなかった。

4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.3.9、4.2.2.6.4~6)

ISL 及び M4 の薬物トランスポーターの基質性について検討され、結果は以下のとおりであった。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた Sf9 細胞の膜小胞を用いて、ISL の ¹⁴C 標識体及び M4 の輸送が検討¹⁹⁾された結果、ISL は P-gp の基質ではなく、M4 は P-gp の基質ではないが BCRP の基質であることが示唆された。
- ヒト BCRP、OAT1、OAT3、MATE2-K、CNT1、CNT2、CNT3、ENT1 又は ENT2 を発現させた MDCK II 細胞、ヒト MATE2-K を発現させた HEK293 細胞及びヒト OCT2 又は MATE1 を発現させた CHO-K1 細胞を用いて、ISL の ³H 又は ¹⁴C 標識体並びに M4 の輸送が検討²⁰⁾された結果、ISL は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、ENT1 及び ENT2 の基質ではないが、BCRP、CNT1、CNT2 及び CNT3 の基質であることが示唆された。また、M4 は OAT1、OCT2 及び MATE1 の基質ではないが、OAT3 及び MATE2-K の基質であることが示唆された。なお、申請者は、PBMC 中への ISL の取込みには CNT を介した能動輸送だけでなく受動拡散も関与していること、2025 年 12 月時点において、CNT を介した薬物相互作用の報告は特定されていないこと等から、PBMC 中への ISL の取込みにおいて CNT 阻害により臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる懸念は低いと判断している。

¹⁷⁾ 直接的阻害作用の検討で各分子種の基質として用いられた化合物は以下のとおり。

CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : Bupropion、CYP2C8 : Amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-Mefenhytoin、CYP2D6 : デキストロメトルファン、CYP3A : ミダゾラム及びテストステロン
時間依存的阻害作用の検討で各分子種の基質として用いられた化合物は以下のとおり。

CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : エファビレンツ、CYP2C8 : Amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-Mefenhytoin、CYP2D6 : Bufuralol、CYP3A : テストステロン

¹⁸⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は以下のとおり。

UGT1A1 : エストラジオール、UGT2B7 : ジドブジン

¹⁹⁾ ヒト BCRP を発現させた Sf9 細胞の膜小胞を用いた検討は、M4 においてのみ実施された。P-gp の阻害剤としてシクロスポリン A、BCRP 基質として Ko 143 が用いられた。

²⁰⁾ ナクレオシドトランスポーター (CNT1、CNT2、CNT3、ENT1 又は ENT2) の阻害作用は ISL でのみ検討された。また、ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いた検討では、M4 の受動的透過性が低く、BCRP に対する M4 の基質性を正確に評価できなかった。各トランスポーターの阻害剤として用いられた化合物は以下のとおり。

BCRP : Ko143、OAT1 及び OAT3 : プロベネシド、OCT2 : キニジン、MATE1 及び MATE2-K : Pyrimethamine、CNT1 : ゲムシタピン、CNT2 及び CNT3 : アデノシン、ENT1 及び ENT2 : S-(4-Nitrobenzyl)-6-thioinosine

4.5.4 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6.4、4.2.2.6.16～20)

P-gp を発現させた LLC-K1 細胞、BCRP、BSEP、MRP2、MRP3 又は MRP4 を発現させた Sf9 細胞の膜小胞、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞、OCT1、OCT2 又は MATE1 を発現させた CHO-K1 細胞、OAT1、OAT3 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞を用いて、ISL (最高検討濃度: 75~300 µmol/L) 及び M4 (最高検討濃度: 50~100 µmol/L) による各トランスポーターの阻害作用が検討²¹⁾された。ISL 及び M4 のこれらのトランスポーターに対する阻害作用は、いずれも IC₅₀ としてそれぞれ 75 µmol/L 超及び 50 µmol/L 超であり、明確な阻害作用は示唆されなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料から、ISL の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。なお、ISL は dCK により ISL-MP に変換されること及び BCRP の基質であること、並びに M4 が BCRP、OAT3 及び MATE2-K の基質であることから、本剤の臨床使用において問題となる薬物相互作用が生じる可能性については、臨床薬物相互作用試験成績 (6.2.4 参照) も踏まえ、6.R.3 で引き続き議論する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

ISL の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験、局所刺激性試験及びその他の試験 (免疫毒性試験及び不純物の毒性試験) の成績が提出された。また、ISL 及び DOR 併用投与の毒性試験として、反復投与毒性試験が実施された。なお、DOR の「毒性試験に関する資料」はピフェルトロ錠 100 mg の承認審査時に機構において評価済みである (令和元年 11 月 28 日付け「ピフェルトロ錠 100 mg」審査報告書)。また、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 10% (w/w) ポリソルベート 80 含有脱イオン水が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ISL の独立した単回投与毒性試験は実施されていないが、ISL の急性毒性は、マウス単回経口投与 TK 試験及びサル単回経口投与 TK 試験、並びにラットを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験の初回投与後の結果から評価された (表 18)。その結果、いずれの試験においても死亡及び急性毒性は認められず、ISL 経口投与による概略の致死量はマウス、サル及びラットでそれぞれ 100 mg/kg 超、200 mg/kg 超及び 200 mg/kg 超と判断された。

表 18 単回投与時の ISL の急性毒性評価の概要

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1 及び野生型 <i>rasH2</i>)	経口	単回	1、10、30、100	所見なし	100 超	4.2.3.7.7.2 (参考)
雄サル (アカゲザル)	経口	単回	200	所見なし	200 超	4.2.3.7.7.9 (参考)
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	4 又は 5 日間	0、30、200	単回投与後に所見なし	200 超	4.2.3.2.3 (参考)

²¹⁾ MRP2、MRP3 及び MRP4 に対する阻害作用は ISL においてのみ検討された。

各トランスポーターの基質は以下のとおり。

P-gp: [³H]N-ジゴキシン、BCRP: [³H]メトトレキサート、OATP1B1: [³H]ピタバスタチン、OATP1B3: [³H] Bromosulfophthalein、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K: [¹⁴C]メトホルミン、OAT1: [³H]Cidofovir、OAT3: [³H] Estrone Sulfate、BSEP: [³H]タウロコール酸、MRP2: [¹⁴C]Ethacrynic acid-glutathione conjugate、MRP3: [³H]Estradiol₂-17β glucuronide、MRP4: [³H]薬酸

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ISL の反復投与毒性試験

ISL について、マウス（3 カ月間）、ラット（29 日間、2 又は 6 カ月間及び 6 カ月間）、並びにサル（28 日間及び 9 カ月間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施され（表 19）、マウス、ラット及びサルにおいてリンパ球の増減が認められた。マウス（3 カ月間）、ラット（6 カ月間）及びサル（9 カ月間）を用いた反復経口投与毒性試験での無毒用量（マウス：45 mg/kg/日、ラット：3 mg/kg/日、サル：20 mg/kg/日）における ISL の血漿中曝露量（マウス AUC_{0-24h}：56.0 µmol・h/L、ラット AUC_{0-24h}：4.32 µmol・h/L、サル AUC_{0-72h}：50.8 µmol・h/L）は、ヒトにおける申請用法・用量投与時の血漿中曝露量²²⁾（以下、「臨床曝露量」、AUC_{0-24h}：0.0314 µmol・h/L、AUC_{0-72h}：0.0942 µmol・h/L）と比較して、マウスで 1,783 倍、ラットで 138 倍及びサルで 539 倍であった。

表 19 ISL の反復投与毒性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒用量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	3 カ月間 (QD)	0、3.5、10、22、45	死亡：10 及び 45 (各雄 1/21 例 ^{a)} ≥3.5：リンパ球数・白血球数の減少 ≥10：脾臓におけるリンパ組織の萎縮、脾臓重量の減少	45 ^{b)}	4.2.3.2.2
雌雄マウス (野生型 rasH2)	経口	3 カ月間 (QD)	0、3.5、10、18、35	死亡：35 (雄 1/21 例、雌 1/21 例 ^{a)} ≥3.5：脾臓重量の減少 ≥10：リンパ球数・白血球数の減少、脾臓のリンパ組織の萎縮 35：平均体重の減少、平均体重増加量の減少、精巣の精上皮変性、精巣重量の低下	18 ^{b)}	4.2.3.2.1
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	29 日間 (QD)	0、3、10、50	≥10：リンパ球数・白血球数の増加 50：AST・ALT の増加、切歯の象牙芽細胞上皮の変性	10 ^{a)}	4.2.3.2.5
雌雄ラット ^{e)} (Wistar Han)	経口	2 又は 6 カ月間 (QD) + 回復 4 又は 6 カ月間	0、3、10、50	<2 カ月投与及び 6 カ月投与群の臨床所見> ≥10：切歯の変色（赤変又は白変）、マイクロ CT における切歯の象牙質層の菲薄化及び歯髓層の拡大 50：切歯の変色（黒変）、切歯の破折、摂餌量の減少、体重増加量の減少、精巣の軟化及び精巣重量の減少、白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・ALP・AST・Gib の増加及びアルブミン/グロブリン比の低下 ^{a)} 、マイクロ CT における大腿骨の骨密度低下 <2 カ月投与群の病理所見> ≥10：切歯における象牙芽細胞の変性 50：臼歯における象牙芽細胞の変性、精巣における精子/精上皮変性 <6 カ月投与群の病理所見> ≥10：切歯における象牙芽細胞の変性 50：精巣上体における精子減少、精巣における精子/精上皮変性、臼歯における象牙芽細胞の変性、心外膜組織量の局所的増加 ^{a)} 、唾液腺の腺房肥大 ^{b)} 、胸腺皮質萎縮 ^{b)} 回復性：あり	3	4.2.3.2.6
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	6 カ月間 (QD)	0、1、3、18	死亡：3 (雌 1/16 例)、18 (雄 1/16 例) ^{a)} 18：切歯の変色（赤変、白変又は黒変）、切歯の破折、平均体重増加量の減少、摂餌量の減少、白血球数・リンパ球数・好中球数・フィブリノーゲン濃度の増加 ^{a)} 、臼歯及び切歯の象牙芽細胞層の変性、切歯のエナメル芽細胞の細胞質減少、切歯の歯髓腔及び歯周組織内部の炎症	3	4.2.3.2.7
雌雄アカゲサル ^{d)}	経口	28 日間 (1 回/3 日)	0、5、20、75	75：心拍数増加、骨髓塗抹標本における好中球系及び赤芽球系の細胞変性	75 ^{b)}	4.2.3.2.10

²²⁾ PPK 解析（6.2.6.1 参照）で推定された、ISL 0.25 mg を QD 反復投与時における定常状態での曝露量

雌雄 アカゲサル ¹⁾	経口	9カ月間 (1回/3 日) + 回復 30週間	0、5、20、100 ²⁾	安楽死：100 (雄 1/6 例 ³⁾) 20：一過性の耳介皮膚の変色 100：疼痛、皮膚緊張の低下、皮膚変色、手足の背側及び指間皮膚又は耳介辺縁における限局性の慢性炎症、表皮の肥厚・びらん・潰瘍、骨髓塗抹での成熟好中球及び有核正染性赤芽球サブセットの細胞の変化 ⁴⁾ 、白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数の減少、赤血球分布幅の増加 回復性：あり	20 ⁵⁾	4.2.3.2.11
---------------------------	----	--	--------------------------	---	------------------	------------

- a) 採血操作による死亡と考えられること又は臨床徴候がなく、死亡に用量依存性がないことから、ISLに関連しないと判断されている。
- b) リンパ球減少は施設背景値又は文献 (Schalm's Veterinary Hematology. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa; 2010.p852-87) の背景値の範囲内であること、白血球減少はリンパ球減少に伴うこと、脾臓におけるリンパ組織の変化は軽度であり機能的な影響を及ぼす可能性は低いことから、これらの所見は毒性と判断されていない。
- c) 雌の死因は投与過誤によるものと考えられた。雄の死因は特定されていない。
- d) 10 mg/kg/日以上で認められたリンパ球数・白血球数の増加は、程度が小さく病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性的意義は低いと考えられた。
- e) 歯を含む頭部及び大腿骨の探索的マイクロ CT 検査が実施された。
- f) 血液生化学検査値の変動について、程度が小さいこと及び関連する病理がないことから、毒性と判断されていない。
- g) 心拍数増加に伴い、心房の心外膜表面と心膜の間で繰返しの摩擦が増加したことに起因すると考察されている。
- h) 歯の変化及び一般状態不良に伴う二次変化と考察されている。
- i) 3 mg/kg 群の死因は腎芽腫による。腎芽腫は若齢ラットにおいて自然発生することが知られており、ラット 6 カ月経口投与毒性試験の 50 mg/kg 投与群、ラット 2 年間でがん原性試験の 10 mg/kg 投与群において前腫瘍病変及び腫瘍が認められなかったことから、ISL 投与に関連しない所見と判断された。また、18 mg/kg 群の死因は TK 採血後の麻酔関連の事故によるものである。
- j) 大腿骨の探索的マイクロ CT 検査、血清中ペプシノーゲン I 濃度の測定を実施。
- k) 心拍数増加はわずかであること、骨髓塗抹標本の所見は病理組織学的検査及び末梢血塗抹標本の所見と関連しないことから、これらの所見は毒性と判断されていない。
- l) 歯科検査、歯科 X 線検査、歯を含む頭部のマイクロ CT 及び MRI、大腿骨のマイクロ CT 検査が実施された。
- m) 雌 3/7 例及び雄 4/6 例は試験 63 日目までに剖検し、雌 4/7 例及び雄 2/6 例は試験 59 日目から休薬した。
- n) 指及び耳介皮膚のびらん、前肢及び後肢の腫脹が認められたため試験 59 日目に安楽死した。
- o) 骨髓塗抹標本の所見は病理組織学的検査及び末梢血塗抹標本の所見と関連しないことから、毒性と判断されていない。
- p) 一過性の耳介皮膚の変色は有害ではないと考えられたため、当該所見は毒性と判断されていない。

5.2.2 DOR/ISL 併用の反復投与毒性試験

DOR 及び ISL の併用投与について、ラットを用いた 1 カ月間反復経口投与毒性試験が実施され (表 20)、併用投与による毒性の増強は認められなかった。DOR 及び ISL の無毒性量 (DOR 30 mg/kg/日及び ISL 3 mg/kg/日) における血漿中曝露量 (DOR AUC_{0-24h}: 158 µmol·h/L、ISL AUC_{0-24h}: 3.27 µmol·h/L) は、臨床曝露量²²⁾ (DOR AUC_{0-24h}: 37.8 µmol·h/L、ISL AUC_{0-24h}: 0.0314 µmol·h/L) と比較して、それぞれ 4.2 及び 104 倍であった。

表 20 DOR/ISL 併用の反復投与毒性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar Han)	経口	1 カ月間 (QD)	DOR/ISL: 0/0 ²⁾ 、0/3、30/0、30/1、30/3	所見なし、併用による毒性の増強なし	30/3	4.2.3.2.8

- a) ISL 対照群 (10% (w/w) ポリソルベート 80 含有脱イオン水) 及び DOR 対照群 (脱イオン水中に 5 mmol/L 塩酸を含む 0.5% (w/v) メチルセルロース) を設定

5.3 遺伝毒性試験

ISL について、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、CHO 細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された (表 21)。申請者は、CHO 細胞を用いた染色体異常試験における構造異常誘発性は他のヌクレオシドアナログでも認められており (Antiviral Res 2001; 49: 55-74)、細胞内ヌクレオチドプールの不均衡に起因すると考えられるが、ラットを用いた小核試験では陰性であったことから、ISL の臨床使用において遺伝毒性を示す懸念は低いと判断している。なお、ラットを用い

た小核試験の最高用量（50 mg/kg）における ISL の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}：86.5 μmol・h/L）は、臨床曝露量²²⁾（AUC_{0-24h}：0.0314 μmol・h/L）と比較して 2,755 倍であった。

表 21 ISL の遺伝毒性試験の結果概要

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537	-/+	0 ^{a)} 、40、80、160、320、640、1,280、2,560、5,000 μg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	-/+			
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	CHO 細胞	+ (3 時間)	0 ^{a)} 、10、25、50、100、200、250、300、350、400、500、600、700 μmol/L	陰性	4.2.3.3.1.3
			- (3 時間)	0 ^{a)} 、25、50、100、200、400、500、600、700、800、1,000 μmol/L	陰性	
- (20 時間)	0 ^{a)} 、25、50、100、300、350、400、500、600 μmol/L		陽性 (構造異常)			
in vivo	げっ歯類小核試験 ^{b)}	雌雄ラット (Wistar Han) 骨髄	/	0、3、10、50 mg/kg/日	陰性	4.2.3.2.5

a) DMSO

b) ラットを用いた 29 日間反復経口投与毒性試験に組み入れて実施された。

5.4 がん原性試験

ISL について、ラットを用いた 2 年間がん原性試験及び Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施され (表 22)、がん原性は示されなかった。ラット 2 年間がん原性試験及び Tg rasH2 マウス 26 週間がん原性試験の最高用量における ISL の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}:それぞれ 19.4 及び 22.9 μmol・h/L) は、臨床曝露量²²⁾ (AUC_{0-24h}：0.0314 μmol・h/L) と比較して、それぞれ 618 及び 729 倍であった。

表 22 ISL のがん原性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				0 ^{a)}	1	3	10			
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	104 週 (QD)	腫瘍性病変	雌雄各 100	雌雄各 50	雌雄各 50	雌雄各 50	10	4.2.3.4.1.1	
			非腫瘍性病変	なし						
				切歯の変色及び破折 (10 mg/kg 雌雄) 体重増加量の減少 (10 mg/kg 雄)						
雌雄マウス (Tg rasH2)	経口	26 週 (QD)		用量 (mg/kg/日)					13	4.2.3.4.2.1
				0 ^{a)}	0 ^{b)}	1.5	4	13		
				雌雄各 50	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25		
			腫瘍性病変	なし						
	非腫瘍性病変	なし								

a) 10% (w/w) ポリソルベート 80 含有脱イオン水

b) 脱イオン水

5.5 生殖発生毒性試験

ISL について、①ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、②ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験、③ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに④ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 23)。各試験のそれぞれの無毒性量 (①18、②50、③10 及び④10 mg/kg) における ISL の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}：①41.0、②162、③41.5 及び④16.7 μmol・h/L) は、臨床曝露量²²⁾ (AUC_{0-24h}：0.0314 μmol・h/L) と比較して、それぞれ①1,306、②5,159、③1,322 及び④532 倍であった。

表 23 ISL の生殖発生毒性試験の結果概要

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能に関する試験	雌雄 ラット (Wistar Han)	経口	雌: 交配 15 日前～妊娠 7 日目 雄: 交配 15 日前～同居 30 日目 (約 6 週間) (QD)	0, 1, 3, 10, 18	18: 平均体重 増加量の減少	一般毒性及び生 殖能: 18 ^{a)}	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生に 関する試験	雌 ラット (Wistar Han)	経口	妊娠 6～20 日目 (QD) 帝王切開: 妊娠 21 日目	0, 3, 10, 50	所見なし	母動物 (一般毒 性) 及び胚・胎児 発生: 50	4.2.3.5.2.2
	雌 ウサギ (Dutch)	経口	妊娠 7～20 日目 (QD) 帝王切開: 妊娠 28 日目	0, 1, 3, 10	所見なし	母動物 (一般毒 性) 及び胚・胎児 発生: 10	4.2.3.5.2.4
出生前出生後 の発生・母体機 能に関する試験	雌 ラット (Wistar Han)	経口	母動物: 妊娠 6 日目～授乳 20 日 目 (QD)	0, 1, 3, 10	所見なし	母動物及び F1 出 生児の発生: 10	4.2.3.5.4.2

a) 平均体重増加量の減少は、対照群と比較した体重絶対値に差が認められないことから、毒性と判断されていない。

5.6 幼若動物を用いた試験

ISL について、幼若ラットに対する歯の発生を検討する反復経口投与試験が実施された (表 24)。幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験での無毒性量 (7 mg/kg/日) における ISL の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}: 21.7 μmol・h/L) は、臨床曝露量²²⁾ (AUC_{0-24h}: 0.0314 μmol・h/L) と比較して、691 倍であった。

表 24 幼若動物を用いた ISL の毒性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 幼若ラット ^{a)} (Wistar Han)	経口	母動物: 妊娠 6 日目～授乳 3 日目 F1 出生児: 出生 4～20 日 (QD)	0, 0.3, 3, 7	所見なし	7	4.2.3.5.4.2

a) 母動物について、死亡及び一般状態の観察、体重測定を実施した。F1 出生児について、死亡・出生児の外表面態・一般状態の観察、体重測定、切歯萌出 (出生 6 日目から最後の切歯が歯肉を貫通するまで) の肉眼的評価、頭部 (切歯、臼歯、上顎及び下顎) の病理組織学的検査を実施した。

5.7 局所刺激性試験

ISL について、ラットを用いた 5 及び 7 日間反復経口投与毒性試験、サルを用いた 10 日間用量漸増経口投与毒性試験、ウシ摘出角膜を用いた眼刺激性試験、並びにヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験において局所刺激性が検討された (表 25)。申請者は、ラット及びサルの反復経口投与毒性試験において胃腺変性が認められたが、当該所見は臨床曝露量²²⁾ (AUC_{0-24h}: 0.0314 μmol・h/L) の 6,783 倍以上のみで認められていること、ウシ摘出角膜を用いた眼刺激性及びヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験において非刺激性と判定されたことから、臨床使用時に ISL が局所刺激性を示す懸念は低いと判断している。

表 25 ISL の局所刺激性試験の結果概要

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
反復投与毒性試験	雌雄ラット (Wistar Han)	5 日間反復経口投与 用量：0、30、200 mg/kg/日	200：胃腺変性	4.2.3.2.3 (参考)
	雄ラット (Wistar Han)	7 日間反復経口投与 用量：0、10、30、100 mg/kg/日	100：腺胃上皮の変性（胃底部の頸部粘液細胞領域における腺上皮の単細胞壊死、胃腺腔内における脱落上皮の蓄積）	4.2.3.2.4 (参考)
	雌雄サル (アカゲザル)	10 mg/kg/日を 3 日間、30 mg/kg/日を 4 日間、75 mg/kg/日を 3 日間経口投与	胃底部の腺粘膜の変性（壁細胞、胃腺の拡張及び配列の乱れを伴う単細胞壊死）、胃粘膜上皮の一部に出血及び浮腫を伴うびらん	4.2.3.2.9 (参考)
眼刺激性試験	ウシ摘出角膜	ISL 20%溶液を 4 時間曝露後、角膜の混濁度及びフルオレセインナトリウム透過性を評価	<i>in vitro</i> スコア：-0.38 非刺激性物質と判定 ^{a)}	4.2.3.6.1 (参考)
皮膚刺激性試験	ヒト皮膚モデル EpiDerm	ISL 100 mg を 1、4 及び 24 時間曝露後、MTT 法により細胞生存率を評価	ET ₅₀ スコア：>24 時間 非刺激性物質と判定	4.2.3.6.2 (参考)

a) Southee の一般分類方法に基づき、*in vitro* スコアが 3 以下の場合には非刺激性と判定している。

5.8 その他の試験

5.8.1 免疫毒性試験

ISL について、マウスを用いた反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.1) においてリンパ球数の減少が認められたことから、マウスを用いた免疫毒性試験 (表 26) が実施された。PBMC 中の ISL-TP 濃度の C_{max} は、3.5 mg/kg/日で 30 µmol/L、45 mg/kg/日で 81 µmol/L であった。

表 26 ISL の免疫毒性試験の結果概要

試験系	試験方法 ^{a)}	主な所見	添付資料 CTD
雄マウス (CD-1)	ISL 0、3.5、10 又は 45 mg/kg/日を QD、10 週間投与し、3 カ月休薬	≥3.5：末梢血及び脾臓における総リンパ球、T 細胞、B 細胞及び NK 細胞減少 ≥10：B 細胞の活性化の抑制 45：T 細胞の活性化の抑制 回復性：あり	4.2.3.7.2.1 (参考)

a) 血液及び脾臓のリンパ球サブセット測定、脾臓リンパ球 (T 細胞及び B 細胞) の *ex vivo* 活性化の測定、脾臓の病理組織学的検査、PBMC 及び脾細胞の ISL-TP 濃度測定を実施した。

5.8.2 皮膚感作性試験

ISL について、マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA) が実施され (表 27)、皮膚感作性物質と判断されている。

表 27 ISL の皮膚感作性試験の結果概要

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌マウス (CBA/J)	溶媒 ^{a)} 及び ISL ①5%、②10%、③25% (w/v) DMSO 溶液を QD3 日間耳介に塗布	刺激指数：①2.2、②2.0、③4.0 陽性 (ISL 25%)	4.2.3.7.2.3 (参考)

a) DMSO

5.8.3 光毒性試験

ISL は 290~700 nm の波長の範囲に光吸収性が認められないことから、光毒性の懸念はないと判断されている。

5.8.4 代謝物の毒性評価

ヒトにおいて ISL 投与に関連する総曝露量の 10%を超える代謝物 M4 について、一般毒性ではラットを用いた 6 カ月間反復経口投与試験及びサルを用いた 9 カ月間反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.2.7 及び 4.2.3.2.11)、がん原性ではラットを用いた 2 年間がん原性試験及び Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1.1 及び 4.2.3.4.2.1)、生殖発生毒性ではラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.2 及び 4.2.3.5.2.4) において臨床曝露量を超える曝露量で毒性が評価され、安全性に懸念はないと評価されている。

5.8.5 不純物の毒性評価

ICH Q3A/B ガイドラインの安全性確認の閾値を超えた規格値が設定されている ISL 原薬及び製剤由来の不純物 () について、一般毒性及び遺伝毒性試験が実施された。一般毒性について、ラットを用いた 3 カ月間反復経口投与試験 (表 28) の無毒性量において、本剤の申請用法・用量投与時の規格上限値から算出される各不純物の 1 日投与量を上回る量が投与され、安全性上の懸念は認められなかった。遺伝毒性について、QSAR 及び Ames 試験が陰性であること並びに各不純物の規格値でのヒト摂取量はいずれも 1 mg/日未満であることから、変異原性の懸念は低いと判断された。

表 28 ISL 不純物の一般毒性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar Han)	不純物 を含有する ISL 0.5 及び 1 mg/kg/日を QD、3 カ月間経口投与	無毒性量：1 mg/kg/日 所見なし	4.2.3.7.6.1
雌雄ラット (Wistar Han)	不純物 を含有する ISL 0.5 及び 1 mg/kg/日を QD、3 カ月間経口投与	無毒性量：1 mg/kg/日 所見なし	4.2.3.7.6.2

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少について

申請者は、ISL によるリンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少の機序について、リンパ球及び CD4 陽性 T 細胞内の ISL-TP 濃度が高くなることで細胞増殖抑制及びアポトーシスが誘導されると考察している (3.2.3 参照)。マウスを用いた免疫毒性試験においてリンパ球数の減少が認められた PBMC 中の ISL-TP 濃度 (30 µmol/L) は、ISL を申請用法・用量で投与したときの PBMC 中 ISL-TP 濃度 (9 µmol/L⁸⁾) よりも高いこと、反復投与毒性試験 (5.2.1 参照) 及びがん原性試験 (5.4 参照) において、リンパ球数の減少により想定される感染症や腫瘍発現率の上昇が認められなかったことから、ISL は申請用法・用量で投与時に免疫毒性の懸念を示さないと判断している。

機構は、マウスを用いた反復投与毒性試験及び免疫毒性試験において最低用量投与時からリンパ球数の減少が認められており、リンパ球数の減少に対する安全域が認められないことから、非臨床試験成績からは、ISL は申請用法・用量で投与時にリンパ球数の減少の懸念は否定できないと判断する。ヒトに ISL を申請用法・用量 (ISL 0.25 mg QD) で投与したときのリンパ球への影響に対する安全性については、臨床試験の成績を踏まえて議論する必要があると考える (7.R.3 参照)。

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審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、相対的 BA、食事の影響等を検討する試験の成績が提出された。

本剤の臨床試験では、主に ISL 単剤又は DOR/ISL の配合剤が用いられ、第Ⅲ相試験（051 及び 052 試験）及び食事の影響試験（055 試験）において市販予定製剤が使用された。各製剤が使用された臨床試験は表 29 のとおりであった。

ヒト血漿中の ISL、M4 及び DOR、並びにヒト PBMC 中の ISL-TP 濃度（定量下限は、ISL：0.0683～3.41 nmol/L（血漿中）、ISL-TP：0.188 nmol/L（PBMC 中）、M4：1.70 nmol/L（血漿中）、DOR：2.35 nmol/L（血漿中））の測定には LC-MS/MS が用いられた。また、ヒト血漿、尿及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。

表 29 本剤の開発において用いられた製剤及び各製剤が使用された臨床試験

有効成分	剤形	含量 (mg)	臨床試験
ISL	カプセル剤	0.25	第 I 相試験：003 試験、009 試験、010 試験、015 試験及び 055 試験
		0.75	第 I 相試験：014 試験、015 試験及び 032 試験
		1	第 I 相試験：003 試験、005 試験、009 試験、010 試験及び 058 試験
		10	第 I 相試験：003 試験、005 試験、006 試験、009 試験、015 試験及び 026 試験
		30	第 I 相試験：015 試験、029 試験、030 試験、032 試験及び 040 試験
		100	第 I 相試験：003 試験
DOR/ISL	高用量固定用量配合剤 1	100/0.75	第 I 相試験：014 試験
	高用量固定用量配合剤 2	100/0.75	第 I 相試験：014 試験
	高用量固定用量配合剤（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験用）	100/0.75	第Ⅲ相試験：017 試験、018 試験、020 試験及び 033 試験
	固定用量配合剤（市販予定製剤）	100/0.25	第 I 相試験：055 試験 第Ⅲ相試験：051 試験及び 052 試験

6.1.1 海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.1.2.1：055 試験＜20 年 月～ 月＞）

外国人健康成人（PK 評価例数：24 例）を対象に、DOR/ISL 配合剤又は DOR 及び ISL 単剤をそれぞれ投与したときの相対的 BA、並びに食事が DOR/ISL 配合剤投与時の DOR 及び ISL の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされ、各処置の間の休薬期間は 14 日以上とされた。

処置 A：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）配合剤を空腹時に単回経口投与

処置 B：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）配合剤を高脂肪食²³⁾摂取後に単回経口投与

処置 C：DOR 100 mg 及び ISL 0.25 mg 単剤をそれぞれ空腹時に単回経口投与

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、DOR でそれぞれ 1.18 [1.11, 1.25] 及び 1.20 [1.14, 1.27]、ISL でそれぞれ 0.80 [0.71, 0.91] 及び 1.13 [1.07, 1.19] であった。 t_{max} の中央値は、DOR は空腹時投与及び高脂肪食後投与のいずれも 4 時間、ISL は空腹時投与では 0.78 時間及び高脂肪食後投与では 2 時間であった。

DOR 及び ISL 単剤投与に対する DOR/ISL 配合剤投与時における C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、DOR でそれぞれ 0.86 [0.78, 0.95] 及び 0.93 [0.88, 0.99]、ISL でそれぞれ 0.87 [0.75, 1.01] 及び 1.02 [0.95, 1.10] であった。

²³⁾ 800～1,000 kcal、脂肪約 50%

申請者は、上記の結果に基づき、食事は DOR 及び ISL の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、本剤は食事の有無にかかわらず投与可能と考える旨を説明している。

6.1.2 海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.1.2.2 : 014 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>）

外国人健康成人（PK 評価例数（第 4 期）：16 例）を対象に、パントプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）が DOR/ISL 配合剤（高用量固定用量配合剤 1 又は 2）投与時の DOR 及び ISL の PK に及ぼす影響を評価すること（第 4 期）等を目的とした 3 期クロスオーバー及び投与順序固定（4 期のみ）試験が実施された。第 4 期の用法・用量は、以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

第 4 期：パントプラゾール 40 mg を QD で 5 日間経口投与するとともに、パントプラゾール投与 5 日目に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）配合剤（高用量固定用量配合剤 1 又は 2）を空腹時に単回経口投与

その結果、DOR/ISL 配合剤単独投与に対するパントプラゾール併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、高用量固定用量配合剤 1 では、DOR でそれぞれ 0.92 [0.75, 1.13] 及び 0.95 [0.82, 1.11]、ISL でそれぞれ 0.93 [0.73, 1.18] 及び 0.96 [0.87, 1.06]、高用量固定用量配合剤 2 では、DOR でそれぞれ 0.98 [0.80, 1.20] 及び 0.93 [0.78, 1.11]、ISL でそれぞれ 0.99 [0.72, 1.35] 及び 1.05 [0.94, 1.16] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う pH の上昇が DOR 及び ISL の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康成人を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験及び QT/QTc 評価試験、肝機能又は腎機能障害者を対象とした PK 試験、PPK 解析の結果等が提出された。

なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については 4.3.1 項に記載する。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.3 : 009 試験<20■■年■■月~■■月>）

外国人健康成人（PK 評価例数：各群 9 例）を対象に、ISL 0.25、0.75 又は 5 mg を QD 反復経口投与したとき、血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の PK パラメータは表 30 のとおりであった。検討した用量範囲において、血漿中 ISL の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量増加に伴い増加し、 AUC_{0-24h} は反復投与による累積が認められた。また、PBMC 中 ISL-TP の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量増加に伴い増加し、反復投与による累積が認められた。

表 30 ISL を QD 反復経口投与したときの血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の PK パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	測定時点 (日)	例数	C _{max} (nmol/L 又は pmol/10 ⁶ cells) ^{a)}	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (nmol·h/L 又は pmol·h/10 ⁶ cells) ^{a)}	t _{1/2} (h) ^{b)}
血漿中 ISL	0.25	1	9	7.81 (27.7)	0.55 [0.51, 1.00]	17.5 (14.4)	2.07 (11.0)
		28	9	8.51 (20.5)	0.59 [0.52, 1.00]	32.0 (12.5)	86.9 (89.5)
	0.75	1	9	18.4 (34.1)	0.58 [0.50, 1.01]	53.4 (21.4)	5.19 (87.7)
		28	9	18.4 (33.2)	1.00 [0.50, 2.00]	87.2 (19.9)	122 (23.1)
	5	1	9	124 (32.5)	1.00 [0.50, 1.00]	395 (20.7)	9.38 (12.1)
		42	9	141 (26.2)	1.00 [0.50, 1.01]	675 (14.8)	230 (10.2)
PBMC 中 ISL-TP	0.25	1	9	0.124 (26.3)	23.9 [4.00, 24.0]	2.36 (20.1)	—
		28	9	1.80 (44.1)	8.00 [0.00, 12.0]	27.3 (40.4)	186 (16.4) ^{c)}
	0.75	1	9	0.478 (41.3)	23.9 [8.00, 23.9]	7.72 (31.9)	—
		28	9	6.87 (58.5)	4.01 [4.00, 168]	72.0 (24.4)	177 (18.3) ^{c)}
	5	1	9	3.11 (31.2)	12.0 [4.00, 23.9]	57.3 (21.5)	—
		42	9	40.7 (24.7)	12.0 [1.02, 72.0]	626 (27.3)	209 (11.4)

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} : 中央値 [範囲]、— : 未算出

a) PK パラメータの単位は、血漿中では nmol/L 又は nmol·h/L、PBMC 中では pmol/10⁶ cells 又は pmol·h/10⁶ cells

b) 1 日目は投与 24 時間後まで、0.25 及び 0.75 mg の 28 日目は投与 840 時間まで、5 mg の 42 日目は投与 1,008 時間までの血漿中 ISL 又は PBMC 中 ISL-TP 濃度を用いて算出された。

c) 8 例

6.2.1.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.4 : 015 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人 (PK 評価例数 : 各群 6 例) を対象に、ISL 0.25~120 mg を単回経口投与 (パート 1)、DOR 100 mg を単回経口投与 (パート 2) 又は DOR 100 mg 及び ISL 2.25 mg 単剤を 21 日間 QD 反復経口投与 (パート 3) したとき、血漿中 ISL 及び DOR、並びに PBMC 中 ISL-TP の PK パラメータは表 31 のとおりであった。パート 1 において、血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の C_{max} 及び AUC_{inf} は検討した用量範囲において概ね用量に比例して増加した。また、パート 3 において、反復経口投与後の血漿中 AUC_{0-24h} は、ISL 及び DOR で、1 日目と比較してそれぞれ 1.50 倍及び 1.19 倍、21 日目の PBMC 中 ISL-TP の C_{24h} は 1 日目と比較して約 10 倍であった。

表 31 ISL 又は DOR を単回経口投与又は DOR+ISL を QD 反復経口投与したときの PK パラメータ

	測定対象	投与量 (mg)	測定時点 (日)	例数	C _{max} (nmol/L 又は pmol/10 ⁶ cells) ^{a)}	t _{max} (h)	AUC _{inf} (nmol·h/L 又は pmol·h/10 ⁶ cells) ^{a)}	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
パート 1	血漿中 ISL	0.25	/	6	8.22 (31.2)	0.75 [0.25, 1.00]	19.2 (20.2)	1.94 (13.1)	44.4 (20.2)	124 (16.8)
		0.75	/	6	19.0 (10.6)	1.00 [0.50, 2.00]	55.5 (11.8)	3.87 (20.5)	46.1 (11.8)	258 (17.8)
		2.25	/	6	66.6 (33.5)	1.00 [1.00, 2.00]	299 (21.3)	64.5 (25.3)	25.7 (21.3)	2,390 (23.2)
		10	/	6	314 (38.7)	0.75 [0.50, 2.00]	1,500 (16.8)	114 (7.14)	22.8 (16.8)	3,760 (21.1)
		30	/	6	697 (33.4)	1.00 [0.50, 1.00]	3,510 (15.9)	103 (5.44)	29.2 (15.9)	4,340 (17.8)
		60	/	6	1,490 (36.0)	1.00 [0.50, 2.00]	7,810 (17.1)	160 (22.1)	26.2 (17.1)	6,060 (23.5)
		120	/	6	2,490 (13.0)	1.50 [1.00, 2.00]	18,200 (12.8)	173 (12.0)	22.5 (12.8)	5,620 (12.8)
	PBMC 中 ISL-TP	0.25	/	6	0.135 (20.8)	8.00 [8.00, 48.0]	30.3 (53.0)	202 (76.6)	—	—
		0.75	/	6	0.387 (17.5)	24.0 [8.00, 96.6]	72.3 (12.5)	169 (19.1)	—	—
		2.25	/	6	1.89 (34.4)	4.00 [4.00, 24.0]	259 (26.4)	165 (19.9)	—	—
		10	/	6	5.65 (15.3)	18.0 [6.00, 120]	1,070 (16.4)	162 (13.6)	—	—
		30	/	6	16.2 (32.5)	18.0 [6.00, 24.0]	2,850 (15.0)	172 (12.6)	—	—
		60	/	6	45.1 (15.4)	10.0 [8.00, 12.0]	7,820 (16.0)	237 (22.8)	—	—
		120	/	6	100 (31.2)	24.0 [6.00, 24.0]	13,700 (17.9)	279 (6.99)	—	—
パート 2	血漿中 DOR	100	/	12	2,160 (23.2)	2.50 [0.50, 6.00]	38,000 (18.7)	12.3 (18.9)	6.17 (18.7)	110 (26.0)
パート 3	血漿中 ISL	100 / 2.25	1	6	82.9 (26.4)	0.50 [0.50, 1.00]	210 (16.9) ^{b)}	—	—	—
			21	6	85.3 (35.6)	0.50 [0.50, 1.00]	316 (16.5) ^{b)}	141 (15.2)	24.3 (16.5)	4,920 (10.4)
	血漿中 DOR		1	6	2,210 (12.2)	2.00 [1.00, 4.00]	28,700 (11.3) ^{b)}	—	—	—
			21	6	2,510 (15.6)	2.00 [1.00, 4.00]	34,200 (19.8) ^{b)}	15.4 (24.7)	6.87 (19.8)	153 (27.7)
	PBMC 中 ISL-TP		21	6	18.7 (35.1)	14.0 [1.00, 96.9]	2,670 (23.2)	123 (11.5)	—	—

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max}: 中央値 [範囲]、—: 未算出

a) PK パラメータの単位は、血漿中では nmol/L 又は nmol·h/L、PBMC 中では pmol/10⁶ cells 又は pmol·h/10⁶ cells

b) AUC_{0-24h}

6.2.1.3 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1.5 : 025 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数: 6 例) を対象に、ISL の ¹⁴C 標識体 10 mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討された。

投与 24 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び M4 が検出された (総放射能の AUC_{0-24h} に対する割合は、それぞれ 58 及び 31%)。投与 336 時間後までの尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 91.4 及び 6.3%であった。投与 96 時間までの尿中には主に M4 及び未変化体 (投与放射能に対する割合は、それぞれ 53 及び 32%) が検出され、また、投与 144 時間までの糞中には微量の M4 が検出された。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.4.2.1 : 003 試験<2015 年 9 月~2017 年 5 月>)

未治療の外国人 HIV-1 感染症患者 (PK 評価例数: 各群 6 例) を対象に、ISL 0.5、1、2、10 又は 30 mg を単回経口投与したとき、血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の PK パラメータは表 32 のとおりであった。また、投与後 168 時間における血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの変化量は -1.67~-1.20 log₁₀ copies/mL であった。

申請者は、HIV-1 感染症患者における血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の PK は、健康成人で得られた PK (6.2.1.1、6.2.1.2 参照) と概ね同程度であり、また、全ての用量群で、目標としていた 0.5 log₁₀ copies/mL 以上のベースラインからのウイルス量の減少が認められ、一定の抗ウイルス活性が期待されると考える旨を説明している。

表 32 HIV-1 感染症患者に ISL を単回経口投与したときの PK パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (nmol/L 又は pmol/10 ⁶ cells) ^{a)}	t _{max} (h)	AUC _{inf} (nmol·h/L 又は pmol·h/10 ⁶ cells) ^{a)}	t _{1/2} (h)	C _{168h} (pmol/10 ⁶ cells)	CL/F (L/h)	V/F (L)
血漿中 ISL	0.5	6	20.3 (36.2)	0.50 [0.27, 0.50]	38.2 (23.5)	2.31 (16.8)	—	44.7 (23.5)	149 (16.3)
	1	6	38.8 (31.4)	0.50 [0.50, 1.00]	88.6 (35.1)	10.3 (144)	—	38.5 (35.1)	574 (102)
	2	6	43.8 (51.2)	0.50 [0.50, 1.00]	157 (41.1)	47.4 (74.5)	—	43.4 (41.1)	2,970 (38.8)
	10	6	235 (31.9)	1.00 [0.50, 1.00]	1,100 (17.5)	59.6 (15.4)	—	31.0 (17.5)	2,670 (20.6)
	30	6	679 (29.5)	0.75 [0.50, 1.00]	3,220 (24.6)	56.8 (10.9)	—	31.7 (24.6)	2,600 (25.6)
PBMC 中 ISL-TP	0.5	6	0.26 (54.6)	12.0 [4.00, 24.0]	35.1 (67.9)	92.0 (36.3)	0.143 [0.0513, 0.239]	—	—
	1	6	0.41 (49.3)	8.00 [4.00, 24.0]	60.4 (31.5)	116 (12.8)	0.175 [0.101, 0.252]	—	—
	2	6	0.50 (62.8)	8.00 [4.00, 144]	75.1 (33.2)	108 (18.9)	0.193 [0.0996, 0.305]	—	—
	10	6	2.81 (50.1)	12.0 [12.0, 240]	438 (31.9) ^{b)}	118 (42.8) ^{b)}	0.923 [0.772, 1.45]	—	—
	30	6	8.89 (60.1)	24.0 [4.00, 96.0]	1,380 (40.5)	76.3 (30.3)	5.85 [1.52, 9.69]	—	—

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} 及び C_{168h} : 中央値 [範囲]、— : 未算出

a) PK パラメータの単位は、血漿中では nmol/L 又は nmol·h/L、PBMC 中では pmol/10⁶ cells 又は pmol·h/10⁶ cells

b) 5 例

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3.1 : 030 試験<2020 年 11 月~2021 年 9 月>)

肝機能が正常又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) の外国人成人を対象に、ISL 60 mg を単回経口投与したとき、血漿中 ISL 及び M4 並びに PBMC 中 ISL-TP の PK パラメータは表 33 のとおりであった。申請者は、肝機能障害者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

- PPK モデル (6.2.6.1 参照) を用いた検討の結果、ISL を申請用法・用量 (0.25 mg QD) 投与時の 0.6 倍以上の曝露量では十分な抗ウイルス活性が期待されること (6.R.2 参照) から、中等度の肝機能障害患者において認められる ISL 曝露量の低下は临床上大きな問題にならないと考える。
- 重度の肝機能障害者 (Child-Pugh 分類クラス C) を対象とした試験は実施されていないこと及び肝機能障害の悪化に応じて ADA の活性が亢進する旨の報告²⁴⁾を踏まえ、重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与は推奨しない旨を添付文書で注意喚起する。

表 33 ISL 単回経口投与時の肝機能別の血漿中 ISL 及び M4 並びに PBMC 中 ISL-TP の PK パラメータ

肝機能の分類	例数	測定対象	C _{max} (µmol/L)		AUC _{inf} (µmol·h/L)	
			幾何平均値	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害/肝機能正常)	幾何平均値	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害/肝機能正常)
正常 ^{a)}	6	血漿中 ISL	1.28		7.74	
		血漿中 M4	0.815		2.48	
		PBMC 中 ISL-TP ^{b)}	113		25,700	
中等度	6	血漿中 ISL	0.834	0.65 [0.38, 1.14]	5.81	0.75 [0.58, 0.96]
		血漿中 M4	0.895	1.10 [0.60, 2.00]	2.98	1.20 [0.76, 1.90]
		PBMC 中 ISL-TP ^{b)}	109	0.96 [0.63, 1.46]	19,500	0.76 [0.57, 1.00]

a) 中等度の肝機能障害を有する成人と年齢、BMI 及び性別を概ね一致させた肝機能正常者

b) PBMC 10⁶ cells 当たりの ISL-TP 量をヒト PBMC の想定体積 0.2 pL/cell (J Clin Pathol 1981; 22: 339-58) で除した濃度

6.2.3.2 腎機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3.2 : 026 試験<2020 年 6 月~10 月>)

腎機能 (eGFR (mL/分/1.73 m²)) が正常 (90 以上) 及び血液透析を必要としない重度の腎機能障害 (30 未満) の外国人成人を対象に、ISL 60 mg を単回経口投与したとき、血漿中 ISL 及び M4 並びに PBMC 中 ISL-TP の PK パラメータは表 34 のとおりであった。申請者は、腎機能障害者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

- 正常腎機能者と比較した重度の腎機能障害者における血漿中 ISL の AUC 比が、PK/PD モデルを用いた推定に基づき総リンパ球数又は CD4 陽性 T 細胞数の減少に伴う安全性への影響が認められな

²⁴⁾ World J Gastroenterol 2017; 23: 3876-82

いと考えられる AUC 比 (1.8 倍未満、6.R.2 参照) を上回ったことを踏まえ、重度の腎機能障害患者に対する本剤の投与は推奨しない旨を添付文書で注意喚起する。

- PPK モデル (6.2.6.1 参照) から推定した、051 試験及び 052 試験の患者集団における腎機能正常患者に対する軽度及び中等度の腎機能障害患者の血漿中 ISL AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.15 [1.13, 1.16] 及び 1.31 [1.28, 1.34] であったこと、並びに 051 試験及び 052 試験において、軽度又は中等度の腎機能障害患者と腎機能正常患者の安全性プロファイルは大きく異ならなかったことから、軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する特段の注意喚起は不要である。

表 34 ISL 単回経口投与時の腎機能別の血漿中 ISL 及び M4 並びに PBMC 中 ISL-TP の PK パラメータ

腎機能の分類	例数	測定対象	C _{max} (µmol/L)		AUC _{inf} (µmol·h/L)	
			幾何平均値	幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)	幾何平均値	幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)
正常 ^{a)}	6	血漿中 ISL	1.19		6.54	
		血漿中 M4	0.737		2.04	
		PBMC 中 ISL-TP ^{b)}	108		19,600	
重度	6	血漿中 ISL	1.23	1.03 [0.67, 1.57]	14.4	2.20 [1.68, 2.88]
		血漿中 M4	1.34	1.82 [0.97, 3.43]	10.7	5.28 [3.27, 8.53]
		PBMC 中 ISL-TP ^{b)}	101.5	0.94 [0.64, 1.39]	29,050	1.48 [1.03, 2.14]

a) 重度の腎機能障害を有する成人と年齢、体重及び性別を概ね一致させた腎機能正常者

b) PBMC 10⁶ cells 当たりの ISL-TP 量をヒト PBMC の想定体積 0.2 pL/cell (J Clin Pathol 1981; 22: 339-58) で除した濃度

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討 (参考 CTD 5.3.3.4.1 : 010 試験<20■■年■月〜■月>、参考 CTD 5.3.3.4.2 : 005 試験<20■■年■月〜■月>、参考 CTD 5.3.3.4.3 : 058 試験<2024年2月〜7月>、参考 CTD 5.3.3.4.4 : 006 試験<20■■年■月〜20■■年■月>、参考 CTD 5.3.3.4.5 : 029 試験<2020年10月〜2021年7月>、参考 CTD 5.3.3.4.6 : 040 試験<20■■年■月〜■月>)

ISL と併用薬との薬物動態学的相互作用が検討され、結果は表 35 及び表 36 のとおりであった。

表 35 併用薬が ISL の PK に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用法・用量	ISL の用法・用量	例数 ^{a)}	測定対象	幾何平均値の比 [90%CI]	
					C _{max}	AUC ^{b)}
DOR	100 mg QD 反復	2.25 mg QD 反復	9/10	血漿中 ISL	1.08 [0.91, 1.27]	1.06 [1.01, 1.12]
DTG/TDF	50 mg/300 mg QD 反復	20 mg 単回	12/12		1.07 [0.93, 1.22]	1.28 [1.19, 1.37]
3TC	300 mg QD 反復	2 mg 単回	19/20		1.18 [1.11, 1.25]	1.09 [1.05, 1.14]
			16/20	PBMC 中 ISL-TP	0.24 [0.20, 0.27]	0.13 [0.12, 0.15]

a) 併用時/非併用時

b) AUC_{0-24h} : DOR 併用時、AUC_{inf} : DTG/TDF 併用時及び 3TC 併用時

表 36 ISL が併用薬の PK に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用法・用量	ISL の用法・用量	例数 ^{a)}	測定対象	幾何平均値の比 [90%CI]	
					C _{max}	AUC ^{b)}
DOR	100 mg QD 反復	2.25 mg QD 反復	9/10	DOR	1.11 [0.99, 1.25]	1.13 [1.01, 1.28]
DTG/TDF	50 mg/300 mg QD 反復	20 mg 単回	12/12	DTG	1.02 [0.94, 1.11]	1.08 [1.02, 1.14]
				テノホビル	0.98 [0.88, 1.10]	1.05 [0.96, 1.14]
レボノルゲストレル/エチニルエストラジオール	0.15 mg/0.03 mg 単回	20 mg QW 反復	14/14	レボノルゲストレル エチニルエストラジオール	0.97 [0.88, 1.06]	1.13 [1.06, 1.20]
メサドン	維持用量を QD 反復	60 mg 単回	13/13	R 体メサドン	1.02 [0.96, 1.09]	1.03 [1.00, 1.07]
				S 体メサドン	1.01 [0.94, 1.09]	1.03 [0.99, 1.07]
アトルバスタチン/メトホルミン	20 mg/1000 mg 単回	60 mg 単回	14/14	アトルバスタチン	0.86 [0.72, 1.04]	1.04 [1.00, 1.10]
			14/14	メトホルミン	0.80 [0.70, 0.91]	0.87 [0.79, 0.96]

a) 併用時/非併用時

b) AUC_{0-24h} : DOR、DTG/TDF、AUC_{inf} : レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、アトルバスタチン及びメトホルミン
投与量で補正した AUC_{0-24h} : メサドン

6.2.5 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1.1 : 032 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人 (QT/QTc 評価例数 : 63 例) を対象に、モキシフロキサシン 400 mg (単回経口投与) を陽性対照として、プラセボ、ISL 0.75 又は 240 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的とした 4 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された²⁵⁾。ISL 0.75 及び 240 mg 投与後の、 t_{max} における QTcP 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta QTcP$) [90%CI] は、それぞれ -0.73 [-3.19, 1.73] 及び 0.03 [-2.89, 2.96] ms であり、90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。

6.2.6 PPK 解析及び曝露-反応解析

6.2.6.1 ISL の PPK 解析 (参考 CTD 5.3.5.3.7)

ISL 又は本剤が投与された臨床試験 18 試験²⁶⁾から得られた血漿中 ISL の PK データ (2,299 例、16,230 測定点) 及び PBMC 中 ISL-TP の PK データ (266 例、3,999 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.5.1) が実施された²⁷⁾。ISL の血漿中濃度及び ISL-TP の PBMC 中濃度の推移は、一次吸収及び一次消失過程を伴う 5-コンパートメントモデルで記述され、見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して年齢、体重、eGFR 及び病態 (健康被験者又は HIV-1 感染者) が共変量として選択された²⁸⁾。

構築した PPK モデルを用いて、ウイルス学的抑制が得られた HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (051 試験及び 052 試験) において、日本人及び外国人 HIV-1 感染症患者に対して本剤 (DOR 100 mg/ISL 0.25 mg) を QD 反復経口投与したときの血漿中 ISL の PK パラメータ (定常状態) を推定した結果は表 37 のとおりであった。

表 37 日本人及び外国人 HIV-1 感染症患者における血漿中 ISL の PK パラメータ (推定値)

人種	例数	C_{max} (nmol/L)	C_{trough} (nmol/L)	AUC_{0-24h} (nmol·h/L)
日本人	44	3.47 (4.5)	0.797 (17.6)	31.9 (12.2)
外国人	1,625	3.45 (5.5)	0.778 (22.4)	31.4 (15.3)

幾何平均値 (CV%)

6.2.6.2 曝露-有効性解析 (参考 CTD 5.3.5.3.7)

ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (051 及び 052 試験) から得られた成績及び PPK モデル (6.2.6.1 参照) に基づく定常状態での血漿中 ISL 曝露量 (AUC_{0-24h}) の個別推定値 (範囲 : 18.9~50.3 nmol·h/L) を用いて、有効性に関する曝露-反応解析が実施された。 AUC_{0-24h} の四分位値で群分けしたときの主要評価項目 (投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合) 及び副次評価項目 (投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合) の結果は表 38 のとおりであり、検討された曝露量範囲において、血漿中 ISL の曝露量と投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上又は未満の患者の割合に明確な関連は認められなかった。

²⁵⁾ 各投与期の間は少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

²⁶⁾ 第Ⅰ相試験 9 試験 (001, 002, 003, 004, 009, 015, 026, 039 及び 058 試験)、第Ⅱ相試験 4 試験 (011, 013, 016 及び 028 試験) 及び第Ⅲ相試験 5 試験 (017, 018, 020, 051 及び 052 試験)

²⁷⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 [範囲]) 又は各カテゴリの例数は、以下のとおりであった。

年齢 : 42.0 [9.00, 83.0] 歳、体重 : 77.5 [35.6, 205] kg、eGFR : 97.1 [11.5, 360] mL/分/1.73 m²、性別 (男性 : 1,589 例、女性 : 732 例)、人種 (白人 : 1,342 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 : 691 例、アジア人 : 165 例、ネイティブアメリカン又はアラスカ先住民 : 14 例、ハワイ先住民又は他の太平洋諸国民 : 3 例、多人種 : 98 例、不明 : 8 例)、民族 (ヒスパニック : 487 例、非ヒスパニック : 1,800 例、不明 : 28 例、未知 : 6 例)、病態 (健康被験者 : 371 例、HIV-1 感染者 : 1,950 例)、日本人か否か (日本人 : 107 例、非日本人 : 2,214 例)、ISL の剤形 (錠剤 : 1,723 例、カプセル剤 : 574 例、懸濁剤 : 24 例)

²⁸⁾ 各パラメータに対して検討された共変量候補は以下のとおり。CL/F : 年齢、体重、eGFR、性別、人種 (白人又はその他、アジア人若しくは黒人)、民族 (ヒスパニック若しくは非ヒスパニック、不明又は未知) 及び病態 (健康被験者又は HIV-1 感染者)

表 38 051 試験及び 052 試験における血漿中 ISL 曝露量 (AUC_{0-24h}) 別の有効性評価項目

評価項目	第 1 四分位まで ^{a)}	第 2 四分位まで ^{a)}	第 3 四分位まで ^{a)}	最大値まで ^{a)}	実薬対照群
投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合	2/177 (1.1%)	3/177 (1.7%)	3/174 (1.7%)	2/176 (1.1%)	10/356 (2.8%)
投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合	166/177 (93.8%)	167/177 (94.4%)	159/174 (91.4%)	171/176 (97.2%)	331/356 (93.0%)

例数 (%)

a) 各四分位の AUC_{0-24h} 推定値は、下位から順に 18.9 以上 29.4 未満、29.4 以上 32.5 未満、32.5 以上 35.7 未満、35.7 以上 50.3 nmol·h/L

6.2.6.3 曝露－安全性解析 (参考 CTD 5.3.5.3.7)

ISL について、申請用量よりも高用量 (0.75 mg) を QD 経口投与したときに、総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少が認められたことから、ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相試験 (051 及び 052 試験) から得られた成績及び PPK モデル (6.2.6.1 参照) に基づく定常状態での血漿中 ISL 曝露量 (AUC_{0-24h}) の個別推定値 (範囲: 18.9~50.3 nmol·h/L) を用いて、安全性に関する曝露－反応解析が実施された。AUC_{0-24h} の四分位値で群分けしたときの投与 48 週時における総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの平均変化率は表 39 のとおりであった。検討された曝露量範囲において、投与 48 週時の総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の平均変化率に臨床的に意味のある変動は認められなかった²⁹⁾と申請者は説明している。

表 39 051 試験及び 052 試験における血漿中 ISL 曝露量 (AUC_{0-24h}) 別の安全性評価項目

評価項目	第 1 四分位まで ^{a)}	第 2 四分位まで ^{a)}	第 3 四分位まで ^{a)}	最大値まで ^{a)}	実薬対照群
48 週時における総リンパ球数のベースラインからの平均変化率 (%)	6.02 [2.45, 9.59] (165 例)	10.4 [4.94, 16.0] (165 例)	3.75 [-0.54, 8.05] (162 例)	-2.28 [-5.50, 0.93] (162 例)	5.45 [2.73, 8.16] (334 例)
48 週時における CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの平均変化率 (%)	7.95 [4.03, 11.9] (165 例)	11.7 [5.71, 17.7] (164 例)	4.06 [0.15, 7.97] (163 例)	0.41 [-2.87, 3.68] (166 例)	8.27 [4.97, 11.6] (337 例)

平均変化率 [95% CI] (例数)

a) 各四分位の AUC_{0-24h} 推定値は、下位から順に 18.9~29.4 未満、29.4 以上~32.5 未満、32.5 以上~35.7 未満、35.7 以上~50.3 nmol·h/L

また、臨床試験 9 試験³⁰⁾から得られた総リンパ球数データ (3,536 例、38,874 測定点) 及び CD4 陽性 T 細胞数データ (3,291 例、27,439 測定点)、並びに PPK モデル (6.2.6.1 参照) を用いて、総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の変化に対する ISL-TP 曝露量の影響を評価するため、PK/PD モデル³¹⁾が構築された。構築した PK/PD モデルを用いて、ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 患者に対して ISL 0.25、0.375、0.45 若しくは 0.5 mg を QD 投与又は ISL を含まない標準的な ART を投与したときの平均総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の推移を推定³²⁾した結果、投与 48 週時における平均総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量は表 40 のとおりであった。

²⁹⁾ 第 3 四分位から最大値までの曝露量範囲において、総リンパ球数の減少傾向が認められているものの、総リンパ球数の測定で生じる誤差は 2.3%~12.4%以内の範囲であり、また、健康成人における総リンパ球数の個体内変動は 8.3%~20.7%であると報告されていること (Clin Chim Acta 2017; 473: 147-56, Am J Clin Pathol 1978; 69: 48-54 等) を踏まえると、臨床的に意味のある変動ではないと申請者は説明している。

³⁰⁾ 第 II 相試験 (011、013、016 及び 028 試験)、第 III 相試験 (017、018、020、051 及び 052 試験)

³¹⁾ 総リンパ球の動態は、0 次生成及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントターオーバーモデルで、CD4 陽性 T 細胞の動態は、depot コンパートメントを含む、0 次生成及び一次消失を伴う 2-コンパートメントターオーバーモデルにより記述された。いずれのモデルにおいても、ベースライン時の細胞数 (総リンパ球数又は CD4 陽性 T 細胞数) に対して体重及び年齢が、平均滞留時間に対して体重及び年齢がそれぞれ共変量として選択された。

³²⁾ 051 試験及び 052 試験の 710 例の患者から PD モデルパラメータを無作為に 100 回抽出し、ISL の各用量を QD 又は標準的な ART を投与したときの総リンパ球数又は CD4 陽性 T 細胞数の推移を推定した。

表 40 PK/PD モデルにより推定した ISL を QD 投与時又は ISL を含まない標準的な ART を投与時の投与 48 週時における総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量

測定対象	投与薬剤及び用量	ベースラインにおける平均リンパ球数又は CD4 陽性 T 細胞数 ^{a)} [95%CI]	48 週時点における平均総リンパ球数又は CD4 陽性 T 細胞数 ^{a)} [95% CI]	ベースラインからの変化率% (ISL/標準的な ART) [95% CI]
総リンパ球数	標準的な ART	1.97 [1.91, 2.02]	2.01 [1.96, 2.07]	
	ISL 0.25 mg		1.98 [1.93, 2.04]	98.3 [97.3, 99.2]
	ISL 0.375 mg		1.91 [1.87, 1.98]	95.4 [94.4, 96.5]
	ISL 0.45 mg		1.88 [1.84, 1.94]	93.7 [92.7, 95.0]
	ISL 0.5 mg		1.86 [1.81, 1.92]	92.6 [91.6, 94.0]
CD4 陽性 T 細胞数	標準的な ART	728 [696, 757]	755 [722, 782]	
	ISL 0.25 mg		737 [704, 765]	97.3 [97.0, 97.7]
	ISL 0.375 mg		727 [694, 755]	95.8 [95.3, 96.3]
	ISL 0.45 mg		720 [688, 748]	94.8 [94.2, 95.5]
	ISL 0.5 mg		716 [684, 744]	94.2 [93.5, 94.9]

a) 総リンパ球数の単位は cells/nL、CD4 陽性 T 細胞数の単位は cells/ μ L

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ISL 及び DOR の PK の国内外差について

申請者は、ISL の PK の国内外差について、以下のように説明している。

009 試験及び 015 試験の結果から、日本人及び外国人健康成人における ISL の PK パラメータに明確な差異は認められておらず (6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照)、PPK モデルにより推定された、051 試験及び 052 試験における日本人及び外国人 HIV-1 感染症患者に対して本剤 (DOR 100 mg/ISL 0.25 mg) を QD 反復経口投与したときの定常状態における血漿中 ISL の PK パラメータは概ね同程度であった (6.2.6.1 参照)。

また、015 試験 (6.2.1.2 参照) 及び DOR 100 mg 錠における検討 (令和元年 11 月 6 日付け「ピフェルトロ錠 100 mg」審査報告書参照) において、DOR の PK パラメータは日本人と外国人で概ね同程度であった。

以上を踏まえ、日本人患者と外国人患者に本剤を投与した際に、ISL 及び DOR の PK に明確な差異はないと考える。

機構は、日本人患者と外国人患者で ISL 及び DOR の PK に明確な差異はないとの申請者の説明を了承した。

6.R.2 本剤の申請用法・用量の設定根拠について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本剤の開発当初、DOR 100 mg/ISL 0.75 mg を QD 投与する用法・用量が検討されたが、ISL の用量依存的な総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少の副作用が認められたため、ISL 用量の再検討がなされ、DOR 100 mg/ISL 0.25 mg を QD 投与する用法・用量で開発が進められた。

以下の検討結果を踏まえ、申請用法・用量 (DOR 100 mg/ISL 0.25 mg を QD) 投与時に本剤の有効性は期待でき、かつ総リンパ球数又は CD4 陽性 T 細胞数に対して既存の ART 治療と比較して臨床的に意味のある影響を与えないと考える。

- 未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした第 I 相試験 (003 試験) において抗ウイルス効果が認められた最低用量 (0.5 mg) での PBMC 中 ISL-TP の C_{168h} 最小値 (0.0513 pmol/ 10^6 cells、6.2.2.1 参照) は、*in vitro* において野生型 HIV-1 に対する PBMC 中 ISL-TP の EC_{50} (9.74 nmol/ 10^6 cells、3.1.2.1 参

照) の約 5 倍であったことを踏まえ、IQ³³⁾が 5 以上であれば十分な抗ウイルス作用が期待されると考える。PPK モデル (6.2.6.1 参照) を用いて、ISL 0.15 又は 0.25 mg を QD 経口投与時の PBMC 中の ISL-TP 濃度推移を推定した結果は図 2 のとおりであり、定常状態における PBMC 中 ISL-TP トラフ濃度³⁴⁾ (それぞれ 2.95 及び 4.91 $\mu\text{mol/L}$) は、HIV-1 野生株及び M184I/V 変異株に対して IQ が 5 に相当する濃度 (それぞれ 0.25 及び 1.25 $\mu\text{mol/L}$) を上回った。なお、以上の結果から、血漿中 ISL 濃度及び PBMC 中 ISL-TP 濃度は概ね用量に比例して増加することを踏まえると、ISL 0.25 mg 投与時の 0.6 倍 (ISL 0.15 mg 投与時の曝露量に相当) 以上の曝露量では、ISL の十分な抗ウイルス作用が期待されると考える。

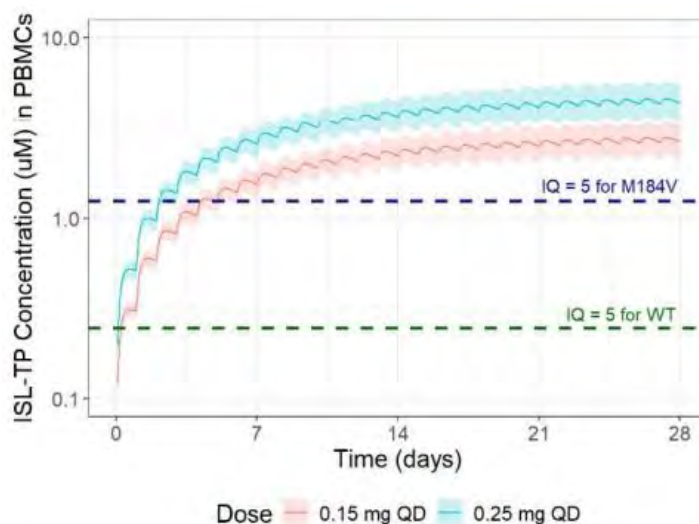


図2 PBMC 中 ISL-TP 濃度推移 (PPK モデルによる推定)

赤及び青実線：0.15 及び 0.25 mg QD 投与時の ISL-TP 濃度の中央値、赤及び青網掛け：0.15 及び 0.25 mg QD 投与時の ISL-TP 濃度の 90 パーセンタイル区間、緑及び濃紺破線：野生株及び M184V 変異株における EC₅₀ の 5 倍の PBMC 中 ISL-TP 濃度

- 既承認の ART で実施された臨床試験における CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの平均変化率は概ね -5~10% であり³⁵⁾、標準的な ART を投与したときと比較して 5% までの CD4 陽性 T 細胞数の減少は臨床的に意味のある変動ではないと考える。PK/PD モデル (6.2.6.3 参照) を用いた検討から、ISL を含まない標準的な ART と比較した、ISL 0.25 mg を QD 経口投与での投与 48 週時における CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの平均変化率は 97.3% であった (表 40)。なお、ISL を含まない標準的な ART と比較した、ISL 0.45 mg を QD 経口投与での投与 48 週時における CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの平均変化率は 94.8% (約 -5%) であり、血漿中 ISL 濃度及び PBMC 中 ISL-TP 濃度は概ね用量に比例して増加することを踏まえると、ISL 0.25 mg 投与時の 1.8 倍 (ISL 0.45 mg 投与時の曝露量に相当) 未満の曝露量では、CD4 陽性 T 細胞数の減少に伴う安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。
- PPK モデルから得られた個別推定値を用いた曝露-反応解析から、申請用法・用量で本剤が投与された 051 試験及び 052 試験で認められた血漿中 ISL の曝露量範囲において、有効性 (投与 48 週時

³³⁾ IQ = PBMC 中 ISL-TP トラフ濃度 / *in vitro* での HIV-1 株ウイルスに対する EC₅₀ 値 (Clin Transl Sci 2016; 9: 192-200, J Pharmacokinetic Pharmacodyn 2012; 39: 357-68 等)

³⁴⁾ PBMC 10⁶ cells 当たりの ISL-TP 量をヒト PBMC の想定体積 0.2 pL/cell (J Clin Pathol 1981; 22: 339-58) で除した濃度

³⁵⁾ 2015 年から 2020 年までに公表された文献 64 報における、ウイルス学的抑制が得られている患者を対象に抗 HIV 薬を投与した臨床試験 50 試験 (計 103 群) での、CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量を要約したメタアナリシスの結果に基づく。

の HIV-1 RNA 量) 及び安全性 (投与 48 週時における総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの平均変化率) に臨床上特段の懸念は認められなかった (6.2.6.2 及び 6.2.6.3 参照)。

また、DOR の申請用法・用量 (100 mg QD) は、既承認の DOR 単剤 (ピフェルトロ錠) と同様であり、当該用法・用量での有効性及び安全性は確認されている。

機構は、臨床薬理学的観点から、本剤の申請用法・用量の設定根拠を確認した。なお、本剤の用法・用量の適切性については、051 試験及び 052 試験における有効性及び安全性の評価を踏まえ、7.R.6 で引き続き議論する。

6.R.3 併用薬が ISL の PK に与える影響について

申請者は、*in vitro* の検討において、ISL が dCK を介して ISL-MP に変換されること及び BCRP 基質であること (4.3.1 及び 4.5.3 参照) 並びに主要代謝物である M4 が BCRP、OAT3 及び MATE2-K の基質であること (4.5.3 参照) が示唆されたことを踏まえ、ISL と dCK 基質薬、BCRP 阻害薬、OAT3 阻害薬又は MATE2-K 阻害薬との併用時における ISL 及び M4 の PK に及ぼす影響並びにそれらの薬剤との注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

<dCK 基質薬との併用>

ISL と dCK 基質薬である 3TC との臨床薬物相互作用試験の結果、PBMC 中 ISL-TP の AUC_{inf} は 3TC 併用により 0.13 倍に低下することが確認されている (6.2.4 参照)。dCK 基質薬との併用により ISL-TP の曝露量が低下し、有効性への懸念が生じる可能性があるため、ISL と dCK 基質薬³⁶⁾との併用について、以下のとおり添付文書上で注意喚起する。

- 臨床薬物相互作用試験の結果 (6.2.4 参照) を踏まえ、ISL と 3TC の併用は禁忌とする。また、ヒト dCK に対して 3TC 又は FTC を添加し、37°C で 10 分間インキュベートしたときの K_m はそれぞれ 3.2 及び 2.4 $\mu\text{mol/L}$ であり、ISL (dCK に対する K_m : 106 $\mu\text{mol/L}$) と比較して dCK に対して 3TC 及び FTC は親和性が高いことが示された。FTC について、長期間かつ毎日の投与が想定されること、dCK に対して 3TC と同程度の親和性を有することを踏まえ、3TC と同様に ISL との併用は禁忌とする。
- ゲムシタビン、クラドリビン、シタラビン、フルダラビン及びクロファラビンについて、dCK に対する K_m はそれぞれ 2.2、2.4、3.0、450 及び 3.3 $\mu\text{mol/L}$ と報告されており (Drug Metab Dispos 2013; 41: 541-5、Biochem Pharmacol 2012; 84: 43-51、Clin Cancer Res 1999; 5: 2438-44)、これらの薬剤は 3TC 及び FTC と同程度の dCK に対する親和性を有する可能性があるものの、以下の検討を踏まえ、ISL との併用は禁忌とはせず、添付文書の併用注意の項で併用を推奨しない旨を注意喚起する。
 - ゲムシタビン又はクラドリビンの細胞内濃度を検討した報告³⁷⁾からは、これらの薬剤を投与後に細胞内薬物濃度が dCK に対する K_m を超える期間は 1~2 時間程度 (ゲムシタビン) 又は発生しない (クラドリビン) と考えられ、また、これらの薬剤は休薬期間を設けて一定期間のみ投与されるため、長期間かつ毎日の投与が想定される 3TC 及び FTC と比較して、併用により ISL-TP の PK に与える影響は小さいことが想定される。

³⁶⁾ 2025 年 12 月時点で、本邦で承認され、dCK 基質薬であることが特定されている 3TC、FTC、ゲムシタビン、クラドリビン、シタラビン、フルダラビン及びクロファラビンについて検討された。

³⁷⁾ Br J Clin Pharmacol. 2018; 84: 1279-89、Clin Pharmacokinet 1997; 32: 120-31.

- ▶ シタラビン、フルダラビン及びクロファラビンは、細胞内濃度を検討した報告は確認されていないものの、いずれも抗悪性腫瘍薬として、標準的には14又は28日の治療サイクルのうち5～7日程度投与されるため、長期間かつ毎日の投与が想定される3TC及びFTCと比較して、併用によりISL-TPのPKに与える影響は小さいことが想定される。なお、PPKモデル(6.2.6.1参照)を用いて、ISL 0.25 mgをQD経口投与中に、ISLの投与を14又は28日間のうち5日間中断する場合³⁸⁾のPBMC中ISL-TP濃度推移を推定した結果は図3のとおりであり、これらのdCK基質薬を併用した場合においても、HIV-1野生株及びM184I/V変異株に対してIQが5に相当するPBMC中ISL-TP濃度は維持されることが考えられる。

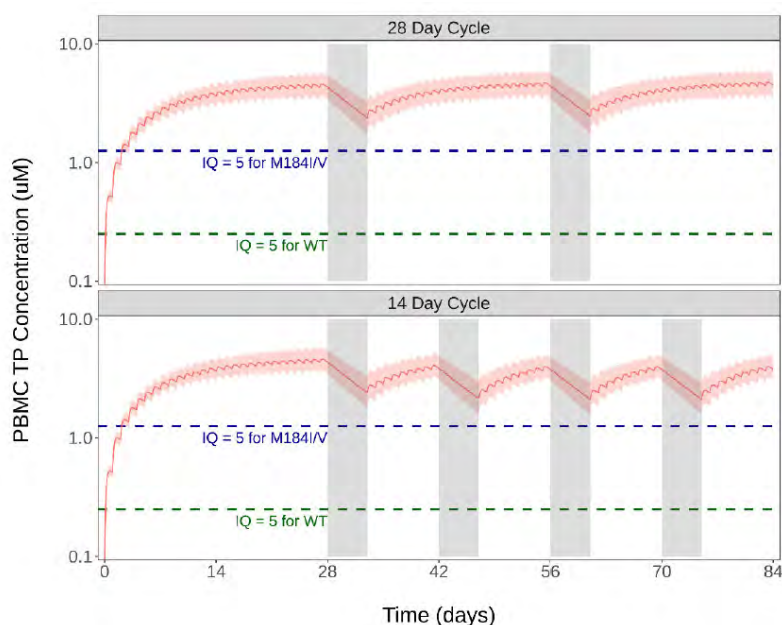


図3 ISL 0.25 mgをQD経口投与中に、ISLの投与を14又は28日サイクルのうち5日間中断した場合のPBMC中ISL-TP濃度の推移(PPKモデルによる推定)

赤実線：ISL-TP濃度の中央値、赤網掛け：ISL-TP濃度の95パーセントイル区間、灰色網掛け：ISLの投与中断期間、緑及び濃紺破線：野生株及びM184I/V変異株におけるIC₅₀の5倍のPBMC中ISL-TP濃度

<BCRP阻害薬、OAT3阻害薬又はMATE2-K阻害薬との併用>

BCRP、OAT3又はMATE2-K阻害薬との臨床薬物相互作用試験は実施していないものの、以下の点等を踏まえ、これらのトランスポーターの阻害薬との併用について注意喚起を設定する必要性は低いと考える。

- ISLについて、以下の点からBCRPの阻害によるISLの曝露量の増加が本剤投与時の安全性に与える影響は軽微であると考え。
 - ▶ マスバランス試験(6.2.1.3参照)におけるISL及び代謝物の尿中排泄率(91.4%)を踏まえると、ISLは膜透過性が高く、腸管におけるBCRPを介した排泄の影響は軽微と考える。

³⁸⁾ シタラビン、フルダラビン及びクロファラビン併用投与により、保守的に、ISLからISL-TPへの代謝が完全に阻害されると仮定し、ISL代謝の完全な阻害をISL投与中断として表現した。なお、シタラビン、フルダラビン及びクロファラビンはdCKにより効率的にリン酸化されるため、それらの未変化体が細胞内に存在する期間は一時的であり、dCKに対する競合は投与期間を超えて持続しないと考える。

- ▶ 腎クリアランスは約 133~167 mL/分³⁹⁾と推定され、糸球体濾過量によるクリアランスを約 121 mL/分⁴⁰⁾とすると、ISL の腎クリアランス全体における能動的分泌の寄与は約 9~28%である。マスバランス試験 (6.2.1.3 参照) における ISL 未変化体の尿中排泄率は 32%であったことから、全身クリアランスに対する ISL の能動的分泌の寄与は約 3~9%程度であり、腎臓における BCRP の阻害による ISL の曝露量への影響は軽微と考える。
- M4 について、M4 の腎クリアランスは約 376 mL/分⁴¹⁾と推定され、糸球体濾過量によるクリアランスを約 118 mL/分⁴²⁾とすると、M4 の腎クリアランス全体における能動的分泌の寄与は約 69%である。M4 は主に腎臓より排泄されるため、これらのトランスポーターの阻害により M4 の腎クリアランスにおける能動的分泌が完全に阻害された場合は M4 の曝露量が最大 4 倍程度増加することが想定される。しかしながら、ヒトに ISL 0.25 mg を QD 経口投与時の M4 の曝露量⁴³⁾はマウス、ラット及びサル⁴⁴⁾の反復投与毒性試験における無毒性量投与時の M4 の曝露量の 223 倍以上低く、これらのトランスポーターの阻害による M4 の曝露量の増加が本剤投与時の安全性に与える影響は軽微と考える。

機構は、以下のように考える。

ISL と dCK 基質薬、BCRP 阻害薬、OAT3 阻害薬又は MATE2-K 阻害薬との併用時における、ISL とこれらの薬剤との注意喚起に関する申請者の方針は受入れ可能と考える。ただし、ISL と dCK 基質、BCRP 阻害薬、OAT3 阻害薬又は MATE2-K 阻害薬との併用に関する情報は限られていることから、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は速やかに医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

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審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する資料として、表 41 に示す臨床試験成績が提出された。本項では、評価資料の 3 試験の成績について記載する。

³⁹⁾ 外国人健康成人を対象とした 009 試験 (6.2.1.1 参照) において ISL を 0.75 又は 5 mg QD 反復経口投与したときの ISL の腎クリアランス

⁴⁰⁾ 糸球体濾過量を 125 mL/分とした場合に、糸球体濾過量に ISL の血漿タンパク非結合型分率 (0.97) を乗じた値。

⁴¹⁾ 日本人健康成人を対象とした 015 試験 (6.2.1.2 参照) において、ISL 10 mg 単回経口投与時の血漿中 ISL の AUC_{inf} は 439 ng·h/mL (1,500 nmol·h/L) であること、マスバランス試験 (6.2.1.3 参照) において、血漿中の総薬物関連物質に占める M4/ISL の比は 31/58 であること、M4/ISL の分子量比は約 294/293 であることを踏まえると、ISL 10 mg 単回経口投与時の AUC_{inf} は 235 ng·h/mL と推定される。また、マスバランス試験 (6.2.1.3 参照) において、ISL の ¹⁴C 標識体 10 mg 投与時の M4 の尿中排泄率は、総投与量の 53% (5.3 mg に相当) であることから、M4 の腎クリアランスは約 376 mL/分と推定される。

⁴²⁾ 糸球体濾過量を 125 mL/分とした場合に、糸球体濾過量に M4 の血漿タンパク非結合型分率 (0.94) を乗じた値。

⁴³⁾ 外国人健康成人を対象とした 009 試験 (6.2.1.1 参照) において、ISL 5 mg を QD 経口投与時の投与 42 日目における平均 M4 濃度 (15 nmol/L) から、0.25 mg 投与時の平均 M4 濃度を換算した値 (0.75 nmol/L)

⁴⁴⁾ サル 9 か月間反復投与毒性試験において ISL 20 mg/kg を 3 日に 1 回投与時の定常状態におけるプール血漿サンプルから得られた平均 M4 濃度 (167 nmol/L)

表 41 有効性及び安全性に関する臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	海外	011 試験 (NCT03272347)	II	HIV-1 感染症患者 (未治療)	①31 例 ②30 例 ③31 例 ④31 例	パート 1 (投与開始後 24 週間) : ①ISL 0.25 mg、DOR 100 mg 及び 3TC 300 mg を QD 経口投与 ②ISL 0.75 mg、DOR 100 mg 及び 3TC 300 mg を QD 経口投与 ③ISL 2.25 mg、DOR 100 mg 及び 3TC 300 mg を QD 経口投与 ④DOR/3TC/TDF (100 mg/300 mg/300 mg) 配合剤を QD 経口投与 パート 2 (投与開始後 24~60 週間) : ①ISL 0.25 mg 及び DOR 100 mg を QD 経口投与 ②ISL 0.75 mg 及び DOR 100 mg を QD 経口投与 ③ISL 2.25 mg 及び DOR 100 mg を QD 経口投与 ④DOR/3TC/TDF (100 mg/300 mg/300 mg) 配合剤を QD 経口投与 パート 3 (投与開始後 60~144 週間) : ①~③ISL 0.75 mg 及び DOR 100 mg を QD 経口投与 ④DOR/3TC/TDF (100 mg/300 mg/300 mg) 配合剤を QD 経口投与 パート 4 (投与開始後 144~192 週間) : ①~④DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) 配合剤を QD 経口投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	051 試験 (jRCT2031220698)	III	HIV-1 感染症患者 (既治療) ^{a)}	①368 例 ②185 例	①本剤群: DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) 配合剤を QD 経口投与 ②ART 群: 治験実施国又は地域の添付文書に従う (投与開始後 48 週間以降は DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) 配合剤を QD 経口投与に切り替えられた)	有効性 安全性
	国際共同	052 試験 (jRCT2051230003)	III	HIV-1 感染症患者 (既治療) ^{b)}	①343 例 ②171 例	①本剤群: DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) 配合剤を QD 経口投与 ②BIC/FTC/TAF 群: BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg) 配合剤を QD 経口投与	有効性 安全性
参考	国際共同	017 試験 (jRCT2080225070)	III	HIV-1 感染症患者 (既治療) ^{a)}	①336 例 ②336 例	①本剤群: DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) 配合剤を QD 経口投与 ②ART 群: 治験実施国又は地域の添付文書に従う (投与開始後 48 週間以降は DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) 配合剤を QD 経口投与に切り替えられた)	有効性 安全性
	国際共同	018 試験 (jRCT2080225071)	III	HIV-1 感染症患者 (既治療) ^{b)}	①322 例 ②321 例	①本剤群: DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) 配合剤を QD 経口投与 ②BIC/FTC/TAF 群: BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg) 配合剤を QD 経口投与	有効性 安全性
	国際共同	020 試験 (jRCT2031210024)	III	HIV-1 感染症患者 (未治療)	①298 例 ②301 例	①本剤群: DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) 配合剤を QD 経口投与 ②BIC/FTC/TAF 群: BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg) 配合剤を QD 経口投与	有効性 安全性
	国際共同	033 試験 (jRCT2031210528)	III	HIV-1 感染症患者 (既治療) ^{c)}	655 例	DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) 配合剤を QD 経口投与	安全性
	国際共同	053 試験 (jRCT2031220720)	III	HIV-1 感染症患者 (未治療)	①+②141 例	①本剤群: DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) 配合剤を QD 経口投与 ②BIC/FTC/TAF 群: BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg) 配合剤を QD 経口投与	有効性 安全性
	国際共同	054 試験 (jRCT2051230002)	III	HIV-1 感染症患者 (既治療) ^{d)}	641 例	DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) 配合剤を QD 経口投与	有効性 安全性

a) 同意取得前の 3 カ月間以上にわたり、2 剤又は 3 剤の経口剤を併用した ART によりウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られている患者

b) 同意取得前の 3 カ月間以上にわたり、BIC/FTC/TAF によりウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られている患者

c) 011 試験、017 試験及び 018 試験で DOR 100 mg/ISL 0.75 mg の QD 経口投与を受けた患者

d) 017 試験、018 試験、020 試験及び 033 試験で DOR 100 mg/ISL 0.75 mg の QD 経口投与を受けた患者

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : 011 試験 <2017 年 11 月~2022 年 3 月>)

未治療の成人 HIV-1 感染症患者 (目標例数 120 例 (ISL 0.25 mg 群 30 例、ISL 0.75 mg 群 30 例、ISL 2.25 mg 群 30 例、DOR/3TC/TDF 群 30 例)) を対象に、ISL と DOR 又は DOR 及び 3TC 併用での有効性、安全性並びに薬物動態の検討を目的として、DOR/3TC/TDF を対照とした無作為化部分盲験⁴⁵⁾ 並行群間比較試験が米国、チリ、フランス及びイギリスの計 4 カ国 24 施設で実施された。

本試験は 4 つのパートで構成され (図 4)、用法・用量は、以下のとおりとされた。

⁴⁵⁾ パート 1 では、全ての投与群は二重盲検で実施されていたが、パート 2 では、DOR/3TC/TDF 群は非盲検で実施され、パート 3 以降では、全ての投与群は非盲検で実施された。

- パート 1 : ISL 0.25、0.75 若しくは 2.25 mg、DOR 100 mg、3TC 300 mg 及び DOR/3TC/TDF のプラセボ、又は ISL、DOR 及び 3TC のプラセボ並びに DOR/3TC/TDF (100/300/300 mg) 配合剤を QD 経口投与
- パート 2 : ISL 0.25、0.75 若しくは 2.25 mg 及び DOR 100 mg、又は DOR/3TC/TDF (100/300/300 mg) 配合剤を QD 経口投与
- パート 3 : ISL 0.75 mg 及び DOR 100 mg、又は DOR/3TC/TDF (100/300/300 mg) 配合剤を QD 経口投与
- パート 4 : DOR/ISL (100/0.75 mg) を QD 経口投与

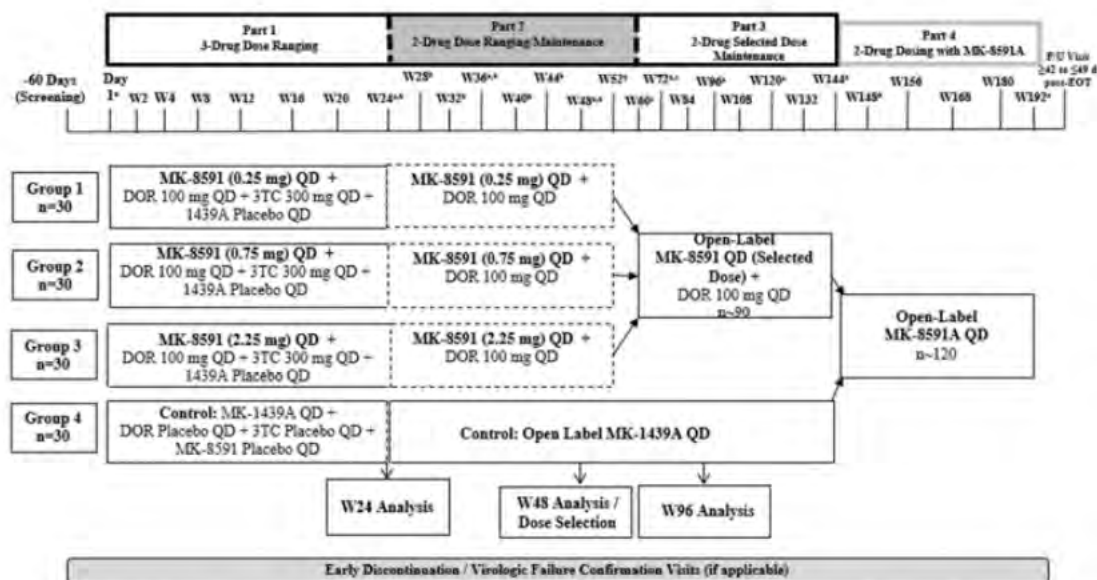


図 4 試験デザイン (011 試験)

本試験の主な選択・除外基準は表 42 のとおりであった。

表 42 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. スクリーニング時点で酵素免疫測定法により HIV-1 陽性であることが確認され、血漿中 HIV-1 RNA 量が 1000 copies/mL 以上、かつ CD4 陽性 T 細胞数が 200 cells/mm³ 以上 2. ART による治療経験がない 3. 同意取得時の年齢が 18 歳以上 4. スクリーニング時点での Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスが 50 mL/分以上
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 現在、HCV 若しくは HBV の活動性感染、原因を問わない活動性の急性肝炎、又は過去に HCV 若しくは HBV 感染の既往歴がある者 2. 過去に HIV-1 以外のウイルス感染 (HBV 等) で HIV-1 に対して活性を有する薬剤の使用歴がある者 3. 治験薬投与開始前 30 日以内に免疫抑制又は免疫調整療法の使用歴がある、又は治験期間中にそれらの療法を使用する必要がある者 4. NRTI、NNRTI、PI、INSTI、又は治験薬に対する耐性関連変異が確認されている者

無作為化された 123 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 121 例 (ISL 0.25 mg 群 29 例、ISL 0.75 mg 群 30 例、ISL 2.25 mg 群 31 例、DOR/3TC/TDF 群 31 例) が安全性解析対象集団とされ、そのうち解析に必要なベースライン時のデータを有する 121 例全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

パート 1 における試験中止例は 7 例 (ISL 2.25 mg 群 4 例、DOR/3TC/TDF 群 3 例) に認められ、中止理由は追跡不能 (ISL 2.25 mg 群 2 例)、医師の判断 (DOR/3TC/TDF 群 2 例)、同意撤回 (ISL 2.25 mg 群 1 例、DOR/3TC/TDF 群 1 例)、有効性の欠如 (ISL 2.25 mg 群 1 例) であった。パート 2 における試験中止例は 12 例 (ISL 0.25 mg 群 3 例、ISL 0.75 mg 群 2 例、ISL 2.25 mg 群 5 例、DOR/3TC/TDF 群 2 例)

に認められ、中止理由は有効性の欠如（ISL 0.25 mg 群 2 例、ISL 0.75 mg 群 2 例、DOR/3TC/TDF 群 1 例）、有害事象（ISL 2.25 mg 群 2 例、DOR/3TC/TDF 群 1 例）、同意撤回（ISL 0.25 mg 群 1 例、ISL 2.25 mg 群 1 例）、追跡不能（ISL 2.25 mg 群 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後 24 及び 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合⁴⁰⁾は、表 43 のとおりであった。

表 43 治験薬投与開始後 24 週及び 48 週時点における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合（FAS）

	ISL 0.25mg 群 ^{a)}	ISL 0.75mg 群 ^{a)}	ISL 2.25mg 群 ^{a)}	DOR/3TC/TDF 群
24 週時点（パート 1）	27/29 (93.1)	30/30 (100.0)	28/31 (90.3)	28/31 (90.3)
48 週時点（パート 2）	26/29 (89.7)	27/30 (90.0)	24/31 (77.4)	26/31 (83.9)

例数 (%)

a) パート 1 では DOR 100 mg 及び 3TC 300 mg が併用され、パート 2 では DOR 100 mg が併用された。

パート 1 において、有害事象は ISL 0.25 mg 群 62.1% (18/29 例)、ISL 0.75 mg 群 80.0% (24/30 例)、ISL 2.25 mg 群 58.1% (18/31 例)、DOR/3TC/TDF 群 67.7% (21/31 例) に認められ、副作用は ISL 0.25 mg 群 0%、ISL 0.75 mg 群 10.0% (3/30 例)、ISL 2.25 mg 群 6.5% (2/31 例)、DOR/3TC/TDF 群 19.4% (6/31 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた事象は表 44 のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、ISL 0.75 mg 群 1 例（リンパ節症、顔面麻痺）及び DOR/3TC/TDF 群 1 例（赤痢）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⁴⁰⁾ 次の①～③の全ての条件を満たした場合、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であると判定した。

①測定時点において割り付けられた治療を受けている。②治験実施計画書で定められた許容範囲内の期間に HIV-1 RNA の測定値が存在する。③測定時点の基準日に一番近い測定値において HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である。

表 44 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (パート 1、安全性解析対象集団)

	有害事象				副作用			
	ISL 0.25 mg 群 (29 例)	ISL 0.75 mg 群 (30 例)	ISL 2.25 mg 群 (31 例)	DOR/3TC/TDF 群 (31 例)	ISL 0.25 mg 群 (29 例)	ISL 0.75 mg 群 (30 例)	ISL 2.25 mg 群 (31 例)	DOR/3TC/TDF 群 (31 例)
全体	18 (62.1)	24 (80.0)	18 (58.1)	21 (67.7)	0	3 (10.0)	2 (6.5)	6 (19.4)
腹部膨満	0	2 (6.7)	0	0	0	1 (3.3)	0	0
腹痛	0	0	1 (3.2)	2 (6.5)	0	0	0	0
上腹部痛	2 (6.9)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
下痢	0	4 (13.3)	1 (3.2)	4 (12.9)	0	0	0	3 (9.7)
悪心	1 (3.4)	4 (13.3)	2 (6.5)	3 (9.7)	0	2 (6.7)	0	3 (9.7)
嘔吐	1 (3.4)	1 (3.3)	0	2 (6.5)	0	0	0	1 (3.2)
無力症	0	0	0	2 (6.5)	0	0	0	1 (3.2)
疲労	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (6.5)	3 (9.7)	0	1 (3.3)	0	0
発熱	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (3.4)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0
気管支炎	1 (3.4)	4 (13.3)	0	2 (6.5)	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (3.4)	1 (3.3)	0	2 (6.5)	0	0	0	0
副鼻腔炎	2 (6.9)	0	0	0	0	0	0	0
梅毒	0	3 (10.0)	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	0	0
扁桃炎	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	1 (1.1)	2 (6.5)	0	0	0	1 (3.2)
ビタミン D 欠乏	0	2 (6.7)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
関節痛	1 (3.4)	2 (6.7)	1 (3.2)	0	0	0	0	0
背部痛	1 (3.4)	0	1 (3.2)	3 (9.7)	0	0	0	0
四肢痛	3 (10.3)	0	0	0	0	0	0	0
肛門性器疣贅	1 (3.2)	2 (6.7)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
頭痛	2 (6.9)	1 (3.3)	4 (12.9)	2 (6.5)	0	1 (3.3)	0	1 (3.2)
失神	1 (3.4)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0
抑うつ気分を伴う 適応障害	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
不安	1 (3.4)	3 (10.0)	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0
咳嗽	1 (3.4)	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (6.9)	2 (6.7)	0	1 (3.2)	0	0	0	0
呼吸障害	1 (3.4)	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

パート 2 において、有害事象は ISL 0.25 mg 群 62.1% (18/29 例)、ISL 0.75 mg 群 66.7% (20/30 例)、ISL 2.25 mg 群 51.9% (14/27 例)、DOR/3TC/TDF 群 57.1% (16/28 例) に認められ、副作用は ISL 0.25 mg 群 0%、ISL 0.75 mg 群 6.7% (2/30 例)、ISL 2.25 mg 群 7.4% (2/27 例)、DOR/3TC/TDF 群 3.6% (1/28 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた事象は表 45 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、ISL 0.25 mg 群 1 例 (心房細動)、ISL 0.75 mg 群 2 例 (虫垂炎、自殺念慮及び自殺企図各 1 例 (重複あり))、DOR/3TC/TDF 群 1 例 (先天性 QT 延長症候群の悪化) に認められた。そのうち、DOR/3TC/TDF 群 1 例 (先天性 QT 延長症候群の悪化) の事象は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、ISL 2.25 mg 群 3 例 (パーキットリンパ腫、下痢、悪心、嘔吐及び B 型肝炎再活性化各 1 例 (重複あり))、DOR/3TC/TDF 群 1 例 (先天性 QT 延長症候群の悪化) に認められ、そのうち、ISL 2.25 mg 群 2 例 (下痢、悪心、嘔吐及び B 型肝炎再活性化各 1 例 (重複あり))、DOR/3TC/TDF 群 1 例 (先天性 QT 延長症候群の悪化) の事象は治験薬との因果関係ありと判断された。これらのうち、

B型肝炎再活性化の1例を除く事象の転帰は、いずれも回復であった。

表 45 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用（パート2、安全性解析対象集団）

	有害事象				副作用			
	ISL 0.25 mg 群 (29 例)	ISL 0.75 mg 群 (30 例)	ISL 2.25 mg 群 (31 例)	DOR/3TC/TDF 群 (31 例)	ISL 0.25 mg 群 (29 例)	ISL 0.75 mg 群 (30 例)	ISL 2.25 mg 群 (31 例)	DOR/3TC/TDF 群 (31 例)
全体	18(62.1)	20(66.7)	14(51.9)	16(57.1)	0	2(6.7)	2(7.4)	1(3.6)
嘔吐	0	0	2(7.4)	0	0	0	1(3.7)	0
疲労	0	2(6.7)	0	0	0	1(3.3)	0	0
気管支炎	1(3.4)	0	0	2(7.1)	0	0	0	0
皮膚真菌感染	2(6.9)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	2(6.9)	0	1(3.7)	3(10.7)	0	0	0	0
上咽頭炎	2(6.9)	3(10.0)	1(3.7)	1(3.6)	0	0	0	0
咽頭炎	0	1(3.3)	0	3(10.7)	0	0	0	0
梅毒	2(6.9)	1(3.3)	0	2(7.1)	0	0	0	0
扁桃炎	1(3.4)	2(6.7)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1(3.3)	2(7.4)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	2(6.7)	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	2(6.7)	0	0	0	1(3.3)	0	0
ビタミンD欠乏	0	2(6.7)	2(7.4)	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	3(11.1)	1(3.6)	0	0	0	0
背部痛	1(3.4)	2(6.7)	1(3.7)	0	0	0	0	0
頸部痛	2(6.9)	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症	0	2(6.7)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1(3.4)	1(3.3)	2(7.4)	0	0	0	0	0
頭痛	2(6.9)	2(6.7)	0	1(3.6)	0	1(3.3)	0	0
発疹	1(3.4)	2(6.7)	1(3.7)	0	0	0	0	0

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：MK-8591A-051 試験<2023年2月～2024年11月データカットオフ>）

2剤又は3剤の経口ARTにより、3カ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満）が得られている成人HIV-1感染症患者（目標症例数501例（本剤群334例、ベースライン時点のARTを変更せずに継続投与する群（ART群）167例⁴⁷⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、ARTの安定した継続投与レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が日本、南アフリカ、米国、スイス等の計8の国又は地域の53施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤（DOR/ISL 100 mg/0.25 mg）QDを144週間経口投与、ART群はベースライン時点のARTを治験実施国又は地域の添付文書の用法・用量に従って48週間経口投与後、本剤（DOR/ISL 100 mg/0.25 mg）QDを96週間経口投与と設定された⁴⁸⁾。

本試験の主な選択・除外基準は表46のとおりであった。

⁴⁷⁾ 主要評価項目である、治験薬投与開始48週時におけるHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者の割合について、017試験及び018試験の結果を基に、ART群の真値及び真の群間差に対して複数のシナリオを設定して検討した。例えば、本剤群及びART群ともに主要評価項目の真値が1.5%である場合、症例数501例（本剤群334例及びART群167例）、非劣性マージン4%及び片側有意水準2.5%の下で、非劣性に対する検出力は93.3%と算出された。

⁴⁸⁾ 144週間の治験薬投与後、治験薬投与開始後240週まで又は本剤が市販されるまでのいずれか早い時期まで本剤の投与が可能と設定された。なお、延長投与期間中は24週間ごとの検査を受けることとされた。

表 46 主な選択・除外基準

選択基準	1. スクリーニング時点で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 2. 2 剤又は 3 剤の経口剤を併用した一定の ART が継続されており、同意取得前 3 カ月間以上にわたってウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が確認され、過去又は現在の治療レジメンのいずれにおいてもウイルス学的失敗の経験がない者 3. 同意取得時の年齢が 18 歳以上
除外基準	1. HBV 活動性感染がある (HBsAg 陽性又は HBV DNA 陽性) 者 2. HCV RNA が検出可能な慢性 C 型肝炎患者 3. DOR に対する耐性関連変異 (V106A/M、V108I、Y188L、H221Y、P225H、F227C/L/V、M230I/L、L234I、P236L、Y318F) が確認されている者

無作為化⁴⁹⁾された 553 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 551 例 (本剤群 366 例、ART 群 185 例) が安全性解析対象集団とされ、そのうち解析に必要なベースライン時のデータを有する 551 例全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

治験薬投与開始後 48 週時までの試験中止例は本剤群 1.6% (6/368 例) 及び ART 群 2.7% (5/185 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 4 例、ART 群 1 例)、追跡不能 (本剤群 1 例、ART 群 2 例)、死亡 (ART 群 1 例)、医師の判断 (本剤群 1 例) 等であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合⁵⁰⁾は、本剤群 1.4% (5/366 例)、ART 群 4.9% (9/185 例) であった。群間差⁵¹⁾ [95.002% CI⁵²⁾] は、-3.58 [-7.81, -0.77] %であり、95.002% CI の上限値が事前に設定された非劣性マージン 4%⁵³⁾を下回ったことから、ART に対する本剤の非劣性が検証された。なお、日本人部分集団では、本剤群 (10 例) 及び ART 群 (3 例) とともに、治験薬投与開始後 48 週時において HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者は認められなかった。

なお、主要評価項目の評価において、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が欠測の場合、条件によっては HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であるとは判定されない規定であり⁵⁰⁾、各群において、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合が過小評価されている可能性があった。そこで、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が欠測し、かつ HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であるとは判定されなかった患者⁵⁴⁾に対して、多重補完法により欠測を補完した上で解析⁵¹⁾を実施したところ、群間差の 95.002% CI の上限値が事前に設定された非劣性マージン 4%を下回った。

治験薬投与開始後 48 週時までに、有害事象は本剤群 79.5% (291/366 例)、ART 群 83.8% (155/185 例)、副作用は本剤群 12.0% (44/366 例)、ART 群 4.9% (9/185 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた事象は表 47 のとおりであった。

⁴⁹⁾ ベースライン時の ART レジメン (PI を含むレジメン (PI 及び INSTI の両方を含んだレジメンを含む)、INSTI ベースレジメン (PI を含まない)、その他のレジメン (PI 及び INSTI を含まない)) を層別因子として本剤群 : ART 継続群が 2 : 1 となるよう割付した。

⁵⁰⁾ 治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であるかの判定は、FDA スナップショット法 (Guidance for Industry: Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, 2015) に基づく方法 (10 項参照) を使用した。

⁵¹⁾ Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いて、層別因子であるベースライン時の ART レジメン (PI を含むレジメン (PI 及び INSTI の両方を含んだレジメンを含む)、INSTI ベースレジメン (PI を含まない)、その他のレジメン (PI 及び INSTI を含まない)) で調整した層別 Miettinen and Nurminen 法に基づき算出された。

⁵²⁾ 事前規定された中間解析が実施され、無益性中止か試験継続かを判断するためにはあったものの、中間解析において第一種の過誤確率として片側 0.001% が与えられたことから、48 週時の有効性の解析における片側有意水準は 2.499% とされた。

⁵³⁾ 治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合について、017 試験では本剤群 0.0% 及び ART 群 1.5%、018 試験では 0.6% 及び BIC/FTC/TAF 群 0.3% であったことから、051 試験及び 052 試験ではいずれの群も 1.5% ~ 2.0% になると予想され、臨床的に許容可能な非劣性マージンとして 4% と設定した。

⁵⁴⁾ 本剤群 3.0% (11/366 例)、ART 群 3.2% (6/185) 例

表 47 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用（48週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	DOR/ISL 群 (366例)	ART 群 (185例)	DOR/ISL 群 (366例)	ART 群 (185例)
全体	291 (79.5)	155 (83.8)	44 (12.0)	9 (4.9)
下痢	29 (7.9)	3 (1.6)	12 (3.3)	0
COVID-19	14 (3.8)	10 (5.4)	0	0
上咽頭炎	20 (5.5)	12 (6.5)	0	0
上気道感染	38 (10.4)	25 (13.5)	0	0
関節痛	16 (4.4)	14 (7.6)	0	0
背部痛	18 (4.9)	10 (5.4)	0	0
頭痛	19 (5.2)	14 (7.6)	6 (1.6)	2 (1.1)

例数 (%)

死亡はART群1例（子宮頸部癌）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現状況は表48のとおりであり、ART群の精神病性障害（1例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。当該事象の転帰は、軽快であった。

表 48 重篤な有害事象の発現状況（48週時まで、安全性解析対象集団）

本剤群	23例（肺炎3例、心房細動2例、うっ血性心不全、腹痛、便秘、胃腸出血、胆石症、胃腸炎、骨髄炎、副鼻腔炎、脳振盪、腓骨骨折、頭部損傷、下肢骨折、手首関節骨折、トロポニンI増加、コントロール不良の糖尿病、椎間板突出、カポジ肉腫、くも膜下出血、失神、自殺企図、蛋白尿、尿路閉塞、子宮頸部障害及び呼吸困難各1例（重複あり））
ART群	9例（無顆粒球症、失血性貧血、蜂巣炎、ウイルス性上気道感染、靭帯断裂、半月板損傷、子宮頸部癌、浸潤性乳癌、肉腫、移行上皮癌、うつ病及び精神病性障害*各1例（重複あり））

* 治験薬との因果関係が否定されていない有害事象

投与中止に至った有害事象は、本剤群2例（下痢及び肺結核各1例）、ART群4例（無力症、肺結核、精神病性障害及び子宮頸部癌各1例）に認められ、本剤群1例（下痢）、ART群2例（無力症、精神病性障害）の事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象の転帰は、ART群1例（精神病性障害）の転帰は軽快、それ以外の事象の転帰は回復であった。

日本人部分集団における有害事象は、本剤群60.0%（6/10例）、ART群33.3%（1/3例）に認められ、その内訳は表49のとおりであった。副作用、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 49 日本人部分集団で認められた有害事象（48週時まで、安全性解析対象集団）

本剤群	6例（上咽頭炎3例、梅毒2例、白内障、肛門直腸腫脹、口内炎、薬物過敏症、COVID-19、インフルエンザ、上気道感染、高コレステロール血症、咳喘息、口腔咽頭痛及び発疹各1例（重複あり））
ART群	1例（上咽頭炎、下痢、気道感染、蛋白尿、皮膚炎）

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：MK-8591A-052試験<2023年2月～2024年11月データカットオフ>）

BIC/FTC/TAFにより、3カ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA量50 copies/mL未満）が得られている成人HIV-1感染症患者（目標症例数501例（本剤群334例、BIC/FTC/TAF群167例）⁵⁵⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、BIC/FTC/TAFを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、英国、チリ等の計6の国又は地域の49施設で実施された。

⁵⁵⁾ 主要評価項目である投与48週時点におけるHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者の割合について、017試験及び018試験の結果を基に、BIC/FTC/TAF群の真値及び真の群間差に対して複数のシナリオを設定して検討した。例えば、本剤群及びBIC/FTC/TAF群ともに主要評価項目の真値が1.5%である場合、症例数501例（本剤群334例及びBIC/FTC/TAF群167例）、非劣性マージン4%及び片側有意水準2.5%の下で、非劣性に対する検出力は93.3%と算出された。

用法・用量は、本剤（DOR/ISL 100 mg/0.25 mg）及び BIC/FTC/TAF のプラセボ又は本剤のプラセボ及び BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）配合剤を QD で 144 週間経口投与することと設定された⁵⁶⁾。

本試験の主な選択・除外基準は表 50 のとおりであった。

表 50 主な選択・除外基準

選択基準	1. スクリーニング時点で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 2. BIC/FTC/TAF が継続されており、同意取得前 3 カ月間以上にわたってウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が確認され、過去又は現在のレジメンのいずれにおいてもウイルス学的失敗の経験がない者 3. 同意取得時の年齢が 18 歳以上
除外基準	1. HBV 活動性感染がある（HBsAg 陽性又は HBV DNA 陽性）者 2. HCV RNA が検出可能な慢性 C 型肝炎患者 3. DOR に対する耐性関連変異（V106A/M、V108I、Y188L、H221Y、P225H、F227C/L/V、M230I/L、L234I、P236L、Y318F）が確認されている者

無作為化された 514 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 513 例（本剤群 342 例、BIC/FTC/TAF 群 171 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち解析に必要なベースライン時のデータを有する 513 例全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

治験薬投与開始後 48 週時までの試験中止例は本剤群 5.0%（17/343 例）及び BIC/FTC/TAF 群 2.3%（4/171 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤群 9 例、BIC/FTC/TAF 群 3 例）、追跡不能（本剤群 7 例）等であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合⁵⁰⁾は、本剤群 1.5%（5/342 例）、BIC/FTC/TAF 群 0.6%（1/171 例）であった。群間差⁵⁷⁾ [95.002% CI⁵²⁾] は、0.88 [−1.86, 2.90] %であり、95.002% CI の上限値が事前に設定された非劣性マージン 4%⁵³⁾を下回ったことから、BIC/FTC/TAF に対する本剤の非劣性が検証された。なお、日本人部分集団では、本剤群（11 例⁵⁸⁾）及び BIC/FTC/TAF 群（4 例）ともに、治験薬投与開始 48 週時において HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者は認められなかった。

なお、主要評価項目の評価において、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が欠測の場合、条件によっては HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であるとは判定されない規定であり⁵⁰⁾、各群において、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合が過小評価されている可能性があった。そこで、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が欠測し、かつ HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であるとは判定されなかった患者⁵⁹⁾に対して多重補完法により欠測を補完した上で解析⁵⁷⁾を実施したところ、群間差の 95.002% CI の上限値が事前に設定された非劣性マージン 4%を下回った。

治験薬投与開始後 48 週時までに、有害事象は本剤群 74.6%（255/342 例）、BIC/FTC/TAF 群 71.3%（122/171 例）、副作用は本剤群 10.2%（35/342 例）、BIC/FTC/TAF 群 9.4%（16/171 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた事象は表 51 のとおりであった。

⁵⁶⁾ 144 週間の治験薬投与後、非盲検下で、治験薬投与開始後 240 週時まで又は本剤が市販されるまでのいずれか早い時期まで本剤の投与が可能と設定された。

⁵⁷⁾ Miettinen and Nurminen 法に基づき算出した。

⁵⁸⁾ 13 例に本剤が投与されたが、そのうち 2 例は投与中止されたため、主要評価項目の評価例数は 11 例であった。

⁵⁹⁾ 本剤群 7.0%（24/342 例）、BIC/FTC/TAF 群 5.3%（9/171 例）

表 51 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (48 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (342 例)	BIC/FTC/TAF 群 (171 例)	本剤群 (342 例)	BIC/FTC/TAF 群 (171 例)
全体	255 (74.6)	122 (71.3)	35 (10.2)	16 (9.4)
下痢	20 (5.8)	6 (3.5)	5 (1.5)	1 (0.6)
疲労	13 (3.8)	12 (7.0)	1 (0.3)	1 (0.6)
COVID-19	21 (6.1)	9 (5.3)	1 (0.3)	0
インフルエンザ	9 (2.6)	9 (5.3)	0	0
上咽頭炎	21 (6.1)	13 (7.6)	0	0
関節痛	22 (6.4)	8 (4.7)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	11 (3.2)	9 (5.3)	2 (0.6)	0
頭痛	17 (5.0)	4 (2.3)	4 (1.2)	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現状況は表 52 のとおりであり、本剤群 1 例 (免疫性血小板減少症) は治験薬との因果関係が否定されなかった。当該事象の転帰は、回復であった。

表 52 重篤な有害事象の発現状況 (48 週時まで、安全性解析対象集団)

本剤群	15 例 (急性膵炎 2 例、免疫性血小板減少症*、鉄欠乏性貧血、膵炎、急性胆嚢炎、急性 C 型肝炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、C 型肝炎、肺炎、RS ウイルス感染、胸部損傷、股関節部骨折、腎明細胞癌、遠隔転移を伴う扁桃癌、脳卒中、頭蓋内圧低下症及び呼吸困難各 1 例 (重複あり))
BIC/FTC/TAF 群	11 例 (蜂巣炎 3 例、貧血、肛門膿瘍、単純ヘルペス、精巣炎、肺炎、出血性関節症、前立腺癌、全般性不安障害、大うつ病及び自殺念慮各 1 例 (重複あり))

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

投与中止に至った有害事象は、本剤群 10 例 (B 型肝炎及び不眠症各 2 例、免疫性血小板減少症、CD4 リンパ球減少、リンパ球数減少、低リン血症、脱毛症及び寝汗各 1 例)、BIC/FTC/TAF 群 3 例 (疲労、四肢不快感、下痢及び CD4 リンパ球減少各 1 例 (重複あり)) に認められ、本剤群 4 例 (不眠症、寝汗、免疫性血小板減少症及びリンパ球数減少各 1 例)、BIC/FTC/TAF 群 2 例 (疲労、四肢不快感及び下痢各 1 例 (重複あり)) の事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象の転帰について、本剤群 1 例 (リンパ球数減少) の転帰は軽快、それ以外の事象の転帰は回復であった。

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 76.9% (10/13 例)、BIC/FTC/TAF 群 75.0% (3/4 例)、副作用は本剤群 23.1% (3/13 例) 及び BIC/FTC/TAF 群 0% に認められ、主な事象は表 53 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 2 例 (免疫性血小板減少症 1 例、急性 C 型肝炎及び C 型肝炎 1 例)、投与中止に至った有害事象は本剤群 1 例 (免疫性血小板減少症) に認められた。そのうち、1 例 (免疫性血小板減少症) の事象は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

表 53 日本人部分集団で認められた有害事象及び副作用 (48 週時まで、安全性解析対象集団)

本剤群	10 例 (上咽頭炎 3 例、悪心 ^{a)} 、発熱及びそう痒症各 2 例、免疫性血小板減少症*、頭痛*、下痢*、便秘、口腔粘膜水疱形成、注射部位そう痒感、急性 C 型肝炎、COVID-19、胃腸炎、C 型肝炎、インフルエンザ、ノロウイルス感染、血中トリグリセリド増加、CD4 リンパ球減少、リンパ球数減少、筋肉痛、頭蓋内圧低下症、不眠症、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥及び内出血各 1 例 (重複あり))
BIC/FTC/TAF 群	3 例 (上咽頭炎、腹部膨満、腹痛、齲歯、蓄膿、血中クレアチニン増加、湿疹及び乾癬各 1 例 (重複あり))

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1 例では治験薬との因果関係が否定されていない。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本申請の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

これまで、本邦における既承認の HIV 感染症治療薬は、「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」（平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号）を踏まえ、海外規制当局に対する承認申請に添付される資料（本邦での臨床試験データが含まれない海外臨床試験成績）に基づき承認審査がなされ、海外承認から遅れて承認されている。一方、本剤の開発では、同通知を利用せず、国際共同試験に本邦からも参加することにより、開発段階から日本人患者における有効性及び安全性を確認することで、海外と同時期の製造販売承認申請を目指すこととした。

また、以下の検討結果から、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性・外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられ、日本人患者が含まれる国際共同試験（051 試験及び 052 試験）成績に基づき、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

- 日本人と外国人で本剤投与時の DOR 及び ISL の PK に明確な差異は認められなかったこと（6.R.1 参照）。
- 国内外の HIV-1 感染症の病態及び診断基準は類似しており、国内外の診療ガイドラインで推奨されている HIV-1 感染症の治療薬に大きな差異はないこと⁶⁰⁾。

機構は、申請者の説明を踏まえ、国際共同試験を含む臨床データパッケージに基づき、HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について

申請者は、抗 HIV 療法により 3 カ月間以上持続してウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に本剤を投与した国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）における有効性の結果は表 54 のとおりであった。主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合について、いずれの試験においても、本剤群と対照群との群間差の 95.002% CI の上限値が事前に設定された非劣性マージン 4%を下回ったことから、ART 継続投与レジメンに対する本剤の非劣性が検証された。

⁶⁰⁾ 抗 HIV 治療ガイドライン、EACS Guidelines version 12.0 October 2023、Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV（2024 年 2 月 27 日更新）

表 54 抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている患者^{a)}における有効性 (治験薬投与開始後 48 週時、FAS)

	051 試験		052 試験	
	本剤群 (366 例)	ART 群 ^{e)} (185 例)	本剤群 (342 例)	BIC/FTC/TAF 群 (171 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合 ^{b)}	5 (1.4)	9 (4.9)	5 (1.5)	1 (0.6)
群間差 (%) [95.002% CI] ^{b), c), d)} p 値	-3.58 [-7.81, -0.77] <0.001		0.88 [-1.86, 2.90] 0.003	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 ^{b)}	350 (95.6)	170 (91.9)	313 (91.5)	161 (94.2)

例数 (%)

- a) 051 試験では 2 剤又は 3 剤の経口 ART レジメンにより、3 カ月間以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者。052 試験では BIC/FTC/TAF により 3 カ月間以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者。
 b) HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であるかの判定は、FDA Snapshot 法 (CDER, 2015) に基づく方法 (10 項参照) を使用した。
 c) 051 試験では、Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いて、層別因子であるベースライン時の ART レジメン (PI を含むレジメン (PI 及び INSTI の両方を含んだレジメンを含む)、INSTI ベースレジメン (PI を含まない)、その他のレジメン (PI 及び INSTI を含まない)) で調整した層別 Miettinen and Nurminen 法に基づき算出された。052 試験では、Miettinen and Nurminen 法に基づき算出された。
 d) 事前規定された中間解析が実施され、無益性中止か試験継続かを判断するためにはあったものの中間解析において第一種の過誤確率として片側 0.001% が与えられたことから、48 週時の有効性の解析における片側有意水準は 2.499% とされた。
 e) 2 剤又は 3 剤の経口 ART レジメン

また、患者背景別の有効性は表 55 のとおりであり、有効性に特段の傾向は認められなかった。

表 55 患者背景別の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 (治験薬投与開始後 48 週時、FAS)

		051 試験		052 試験	
		本剤群	ART 群	本剤群	BIC/FTC/TAF 群
年齢	50 歳未満	153/164 (93.3)	80/86 (93.0)	173/190 (91.1)	91/95 (95.8)
	50 歳以上	197/202 (97.5)	90/99 (90.9)	140/152 (92.1)	70/76 (92.1)
性別	男性	204/214 (95.3)	111/118 (94.1)	246/268 (91.8)	127/135 (94.1)
	女性	146/152 (96.1)	59/67 (88.1)	67/74 (90.5)	34/36 (94.4)
人種	白人	133/141 (94.3)	73/74 (98.6)	193/206 (93.7)	100/106 (94.3)
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	162/166 (97.6)	73/84 (86.9)	97/111 (87.4)	44/47 (93.6)
	アジア人	17/18 (94.4)	10/10 (100)	18/20 (90.0)	10/10 (100)
	その他	37/40 (92.5)	14/17 (82.4)	3/3 (100)	6/7 (85.7)
	不明	1/1 (100)	0	2/2 (100)	1/1 (100)
ベースライン時の 抗ウイルス療法	PI を含むレジメン	21/22 (95.5)	7/8 (87.5)		
	INSTI を含むレジメン (PI は含まない)	220/233 (94.4)	113/121 (93.4)		
	PI 及び INSTI を含まない レジメン	109/111 (98.2)	50/56 (89.3)		
組入れ前の ART 継続期間	1 年以上	320/335 (95.5)	158/172 (91.9)		
	1 年未満	30/31 (96.8)	12/13 (92.3)		
組入れ前の BIC/FTC/TAF 継続期間	1 年以上			284/310 (91.6)	146/154 (94.8)
	1 年未満			29/32 (90.6)	15/17 (88.2)
	3 年以上			176/192 (91.7)	96/102 (94.1)
	3 年未満			137/150 (91.3)	65/69 (94.2)

例数 (%)

HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であるかの判定は、FDA Snapshot 法 (CDER, 2015) に基づく方法 (10 項参照) を使用した。

国際共同第 III 相試験 (051 試験及び 052 試験) の日本人部分集団では、本剤群及び対照群ともに、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者は認められず (7.2.1 及び 7.2.2 参照)、全体集団と比較して日本人患者集団において有効性が異なる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

抗 HIV 療法により 3 カ月間以上ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (051 試験及び 052 試験) の結果を踏まえると、抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得ら

れている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。また、国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）に組み入れられた日本人患者は限られているものの、日本人部分集団の全例において治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者は認められておらず、日本人 HIV-1 感染症患者に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

加えて、本剤切替え前の抗 HIV 療法として、複数のレジメンについて検討され、いずれも本剤への切替え後の有効性が得られていることを確認した。

7.R.2.2 耐性関連変異の発現と有効性に与える影響について

申請者は、本剤の投与が HIV-1 遺伝子の耐性関連変異発現に与える影響について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）の本剤併合群において、ベースライン時にプロウイルス DNA 耐性データが得られた 631 例のうち、NNRTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異が認められた患者は、それぞれ 25.5% (161/631 例) 及び 7.0% (44/631 例) であり、そのうち 94.4% (152/161 例) 及び 90.9% (40/44 例) で本剤投与開始後 48 週時のウイルス学的データが得られた。ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異が認められた患者における有効性の結果は表 56 のとおりであり、全体集団における結果と明確な差異は認められなかった。

表 56 ベースラインにおける耐性関連変異有無別の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上及び未満の被験者の割合（治験薬投与開始後 48 週時、051 試験及び 052 試験、FAS-R^{a)}）

	ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異あり	ベースライン時に M184I/V 変異あり	全体
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合 ^{b)}	5/152 (3.3)	3/40 (7.5)	9/598 (1.5)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 ^{b)}	147/152 (96.7)	37/40 (92.5)	589/598 (98.5)

例数 (%)

a) FAS のうち、ベースライン時点の HIV-1 プロウイルス DNA の耐性データが得られた患者。

b) HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上又は未満であるかの判定は、FDA Snapshot 法 (CDER, 2015) に基づく方法 (10 項参照) を使用した。

また、国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）において、治験薬投与開始後 48 週時までに CSCV の基準⁶¹⁾に合致した患者は本剤群 0.4% (3/708 例) 及び対照群 0% であり、CSCV の基準に合致した本剤群 3 例の逆転写酵素領域の耐性検査の結果は表 57 のとおりであった。なお、これらの患者では、本剤投与後に本剤の有効成分に対する新たな耐性関連変異は検出されなかった。

表 57 治験薬投与開始後 48 週時までに CSCV 基準に合致した患者での逆転写酵素領域の耐性検査結果

試験名	患者	NNRTI 耐性関連変異		NNRTI 耐性関連変異	
		ベースライン	CSCV 時点	ベースライン	CSCV 時点
051 試験	A	M41M/L、E44E/D、 D67D/N、K70K/R、 V118V/I、M184M/I/V、 L210L/W、T215T/N/S/Y、 K219K/R	M41L、E44D、V118I、 M184V、L210W、T215Y、 K219R	A98A/G、K103K/N、 V106V/I、Y188Y/L	A98G、V106I、Y188L
	B	—	T215I	—	—
052 試験	C	—	F	—	F

—：該当なし、F：検査失敗による結果なし

⁶¹⁾ 治験期間中に 4 週間間隔で 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上の患者が耐性解析対象とされた。

機構は、以下のように考える。

抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）において、ベースラインにおける耐性関連変異の有無により、有効性が異なる傾向は認められていないことを確認した。また、本剤投与後に CSCV の基準に合致した患者で本剤の有効成分に対する新たな耐性関連変異は検出されていないことを確認した。

ただし、*in vitro* では、ISL の感受性が大きく低下する多重変異が認められていること（3.1.3.2 参照）、本剤投与例における耐性関連変異に関する情報は限られていることから、耐性関連変異の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の本剤の有効性に係る機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要について

申請者は、HIV-1 感染症患者における本剤の安全性の概要について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）における治験薬投与開始後 48 週時までの安全性の概要は、表 58 のとおりであった。

表 58 051 試験及び 052 試験における安全性概要（48 週時まで、安全性解析対象集団）

	051 試験		052 試験	
	本剤群 (366 例)	ART 群 (185 例)	本剤群 (342 例)	BIC/FTC/TAF 群 (171 例)
全有害事象	291 (79.5)	155 (83.8)	255 (74.6)	122 (71.3)
副作用	44 (12.0)	9 (4.9)	35 (10.2)	16 (9.4)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a)}	39 (10.7)	18 (9.7)	25 (7.3)	13 (7.6)
重篤な有害事象	23 (6.3)	9 (4.9)	15 (4.4)	11 (6.4)
死亡	0	1 (0.5)	0	0
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	2 (0.5)	4 (2.2)	10 (2.9)	3 (1.8)

a) 有害事象の Grade は Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS) に基づき分類された。

051 試験では、対照群と比較して本剤群で副作用の発現割合が高かったが、本剤群で認められた副作用はすべて非重篤の事象であった。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群と対照群で同程度であり、本剤群で認められた有害事象についても、特記すべきものはなかった（表 47 及び表 51 参照）。また、治験薬投与開始後 48 週時までに本剤群で認められた重篤な副作用は、免疫性血小板減少症 1 例（052 試験）のみであり、転帰は回復であった。

以上を踏まえ、ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症者に対する本剤の安全性及び忍容性は概ね良好であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）において、本剤の安全性プロファイルに対照群と大きな差異は認められていないことから、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、本剤の安全性については製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

なお、ISL 高用量投与時に認められた総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少に対する本剤の影響については、以下の項に記載する。

7.R.3.2 総リンパ球数及びCD4陽性Tリンパ球数減少について

申請者は、本剤投与による総リンパ球数及びCD4陽性Tリンパ球数減少に対する影響について、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成人HIV-1感染症患者を対象に、ISLを申請用量よりも高用量（0.75 mg）でQD経口投与した第Ⅲ相試験（017試験及び018試験）における、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の推移は表59のとおりであり、対照群と比較して、本剤群では総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数が減少する傾向が認められた。なお、017試験及び018試験の併合解析において、治験薬投与開始後48週時までに①総リンパ球数及び②CD4陽性T細胞数がベースラインから30%超減少した患者の割合は、①本剤群18.5%及び対照群7.3%、②本剤群9.3%及び対照群4.2%であり、いずれも対照群と比較して本剤群で高値であった。

表59 リンパ球数及びCD4陽性Tリンパ球数のベースラインからの平均変化率（017試験、018試験、安全性解析対象集団）

測定対象	測定時点	017試験				018試験			
		本剤群		ART群		本剤群		BIC/FTC/TAF群	
		例数	ベースラインからの平均変化率% [95% CI]	例数	ベースラインからの平均変化率% [95% CI]	例数	ベースラインからの平均変化率% [95% CI]	例数	ベースラインからの平均変化率% [95% CI]
リンパ球数 (10 ⁹ /L)	4週	304	2.65 [-0.08, 5.37]	316	5.10 [2.84, 7.36]	311	4.90 [2.41, 7.38]	315	5.01 [2.75, 7.28]
	12週	300	-0.54 [-3.11, 2.04]	313	8.15 [5.75, 10.56]	312	0.10 [-2.14, 2.35]	313	6.47 [3.67, 9.27]
	24週	303	-5.37 [-7.89, -2.85]	313	6.09 [3.58, 8.60]	307	-2.26 [-4.93, 0.40]	300	5.92 [3.39, 8.46]
	36週	310	-4.33 [-7.17, -1.48]	310	6.53 [3.68, 9.38]	-	-	-	-
	48週	297	-10.7 [-13.3, -8.00]	302	2.27 [-0.39, 4.94]	301	-8.41 [-11.0, -5.78]	298	3.45 [0.68, 6.23]
	60週	301	-8.54 [-11.1, -5.97]	-	-	-	-	-	-
	72週	307	-7.78 [-10.5, -5.03]	-	-	297	-6.82 [-9.52, -4.12]	297	5.23 [2.30, 8.17]
	84週	296	-5.53 [-8.41, -2.65]	-	-	296	-6.26 [-8.89, -3.64]	295	6.35 [3.61, 9.09]
	96週	272	-7.51 [-10.7, -4.37]	-	-	272	-7.80 [-10.9, -4.74]	289	4.08 [1.51, 6.65]
CD4陽性T細胞数 (cells/mm ³)	4週	-	-	-	-	-	-	-	-
	12週	-	-	-	-	-	-	-	-
	24週	315	2.29 [-0.56, 5.14]	316	11.5 [7.90, 15.1]	304	5.2 [1.8, 8.7]	302	15.7 [7.8, 23.5]
	36週	-	-	-	-	-	-	-	-
	48週	313	-0.68 [-3.99, 2.62]	311	8.68 [5.40, 12.0]	301	0.9 [-2.4, 4.2]	298	12.8 [4.8, 20.7]
	60週	-	-	-	-	-	-	-	-
	72週	293	1.60 [-2.05, 5.25]	-	-	198	2.6 [-1.3, 6.5]	198	8.2 [4.5, 11.9]
	84週	245	5.99 [1.79, 10.2]	-	-	256	5.5 [1.9, 9.1]	252	12.7 [9.1, 16.4]
	96週	284	4.49 [0.56, 8.43]	-	-	273	5.8 [1.7, 9.8]	290	17.7 [6.8, 28.7]

- : 未評価

一方、抗HIV療法によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者を対象に、本剤を申請用量（DOR/ISL 100 mg/0.25 mg）でQD経口投与した第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）における、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の推移は表60のとおりであり、対照群と比較して、本剤群において総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の減少傾向は認められなかった。なお、051試験及び052試験の併合解析において、治験薬投与開始後48週時までに①総リンパ球数及び②CD4陽性T細胞数がベースラインから30%超減少した患者の割合は、①本剤群4.8%及び対照群4.8%、②本剤群4.4%及び対照群3.9%であり、両群で同程度であった。

表 60 リンパ球数及び CD4 陽性 T リンパ球数のベースラインからの平均変化率 (051 試験、052 試験、安全性解析対象集団)

測定対象	測定 時点	051 試験				052 試験			
		本剤群		ART 群		本剤群		BIC/FTC/TAF 群	
		例数	ベースラインからの 平均変化率% [95% CI]	例数	ベースラインからの 平均変化率% [95% CI]	例数	ベースラインからの 平均変化率% [95% CI]	例数	ベースラインからの 平均変化率% [95% CI]
リンパ球数 (10 ⁹ /L)	4 週	360	4.5 [1.7, 7.3]	183	6.1 [3.0, 9.2]	340	3.34 [0.38, 6.30]	167	4.77 [0.88, 8.66]
	12 週	361	4.4 [1.8, 6.9]	182	4.0 [0.9, 7.1]	332	4.28 [1.16, 7.39]	166	5.72 [1.74, 9.69]
	24 週	361	3.1 [0.3, 5.8]	181	4.4 [1.0, 7.7]	320	3.96 [1.02, 6.91]	164	5.94 [1.90, 9.99]
	36 週	359	6.2 [3.2, 9.2]	181	7.4 [3.5, 11.3]	316	7.35 [4.28, 10.4]	163	10.1 [6.24, 13.9]
	48 週	352	3.3 [0.6, 6.1]	177	5.2 [1.6, 8.8]	317	5.78 [2.57, 8.99]	160	5.95 [1.82, 10.1]
	60 週	295	6.2 [2.6, 9.8]	—	—	222	6.60 [2.86, 10.3]	113	9.19 [3.98, 14.4]
	72 週	135	6.1 [0.1, 12.1]	—	—	104	4.21 [-0.86, 9.29]	53	9.70 [2.73, 16.7]
	84 週	18	13.4 [-12.5, 39.4]	—	—	21	2.27 [-8.49, 13.0]	10	12.9 [-4.75, 30.5]
CD4 陽性 T 細胞数 (cells/mm ³)	4 週	365	1.8 [-0.8, 4.4]	184	5.4 [1.0, 9.8]	340	0.95 [-1.99, 3.89]	170	2.57 [-3.13, 8.27]
	12 週	363	2.2 [-0.6, 5.0]	183	3.2 [-0.1, 6.5]	333	2.75 [-0.28, 5.78]	167	5.91 [1.97, 9.84]
	24 週	360	4.9 [2.1, 7.8]	181	5.5 [2.0, 9.0]	323	3.91 [0.96, 6.87]	165	6.88 [2.87, 10.9]
	36 週	358	4.8 [1.9, 7.7]	181	6.5 [2.6, 10.3]	316	6.99 [3.76, 10.2]	164	9.80 [5.21, 14.4]
	48 週	352	4.6 [1.7, 7.5]	178	5.6 [1.9, 9.4]	317	7.53 [4.28, 10.8]	161	11.6 [6.06, 17.1]
	60 週	294	5.7 [2.2, 9.2]	—	—	220	7.24 [3.74, 10.7]	111	10.8 [5.09, 16.6]
	72 週	136	8.8 [2.8, 14.8]	—	—	103	6.30 [1.29, 11.3]	52	12.4 [4.26, 20.5]
	84 週	18	17.7 [-5.5, 41.0]	—	—	17	8.73 [-6.12, 23.6]	8	13.6 [-2.48, 29.8]

—: 未評価

以上より、ISL を申請用量よりも高用量 (0.75 mg) で QD 経口投与した第Ⅲ相試験では総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少が懸念されたものの、本剤を申請用法・用量 (DOR/ISL 100 mg/0.25 mg QD) で経口投与した第Ⅲ相試験では、本剤群で総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の明確な減少傾向は認められなかったこと等を踏まえると、申請用法・用量で本剤を投与したときに総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少が認められる可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

申請用法・用量で本剤を投与した第Ⅲ相試験において、総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の明確な減少傾向が認められていないことを確認した。しかしながら、本剤の長期投与経験は限られていること、製造販売後にはより多様な患者への投与が想定されること等から、ISL を申請用量よりも高用量 (0.75 mg) で QD 経口投与した臨床試験において認められた総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少は、添付文書において適切に情報提供するとともに、総リンパ球数および CD4 陽性 T 細胞数減少の可能性は製造販売後も引き続き情報収集を行い、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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 臨床的位置付け及び配合意義について

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

国内の診療ガイドライン (抗 HIV 治療ガイドライン) では、HIV 感染症に対する経口投与レジメンとして NRTI とキードラッグ (INSTI、NNRTI 又は PI) の 3 剤又は 2 剤レジメンが推奨されている。しかしながら、特定の INSTI では中枢神経障害、体重増加、心血管疾患等の報告⁶²⁾が、特定の NRTI では腎機能障害、骨密度低下及びリポジストロフィーの報告⁶³⁾が、PI は脂質代謝異常、高血糖、インスリン抵抗性の増加及び心血管系疾患のリスク増加と関連しているとの報告⁶⁴⁾もある。

⁶²⁾ Open Forum Infect Dis 2021; 8: ofab542, Pharmacological Reports 2023; 75: 1138–51, Lancet HIV 2022; 9: e474–85 等

⁶³⁾ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV

⁶⁴⁾ Clin Infect Dis 2003; 37: 959–72

また、抗 HIV 治療ガイドラインでは、ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている HIV-1 感染症患者での薬剤変更については、服薬アドヒアランスの向上、安全性、薬物相互作用の予防や回避等を理由に利益が不利益を上回る場合に推奨されている。本剤は、新規作用機序の NRTTI である ISL と NNRTI である DOR を含有する配合剤であり、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であることから（7.R.3 参照）、HIV-1 感染症に対する選択肢の一つとなると考える。また、本剤は ISL 及び DOR 併用レジメンを 1 日 1 回 1 錠で投与可能な配合剤であり、アドヒアランス維持が期待される。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 及び 7.R.3 での検討を踏まえると、本剤は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を獲得していない HIV-1 感染症患者に対して、治療選択肢の一つになり得ると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.1～7.R.3 における検討の結果、ウイルス学的に抑制された 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、本剤の効能・効果を「HIV-1 感染症」と設定することは可能と判断した。なお、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討結果を踏まえ、本剤の対象は、以下の患者である旨を適切に注意喚起する必要があると考える。

- ウイルス学的失敗の経験がなく、切替え前 3 カ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、DOR 又は ISL に対する耐性関連変異を持たない HIV-1 感染症患者

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

機構は、有効性、安全性、用法・用量の設定根拠及び食事の影響に関する検討（7.R.2、7.R.3、6.R.2、6.1.1 参照）の結果、本剤の用法・用量を、「通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイストラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少を含めた安全性に関する情報収集を主目的として HRD 共同調査⁶⁵⁾に参加し、以下のように一般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：調査対象施設において収集可能な全症例

⁶⁵⁾ 抗 HIV 薬の製造販売業者が共同で行う、製造販売後の抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査。

また、使用成績調査において、以下についても情報収集することを予定している。

- 妊婦における安全性
- 長期投与時の安全性
- 総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少に関連する有害事象及び臨床検査値異常の発現状況
- 免疫再構築症候群（IRIS）に関連する有害事象の発現状況

機構は、申請者は本剤投与時の耐性関連変異の発現状況についても製造販売後に情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論する。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HIV-1 感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は HIV-1 感染症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議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。

10. その他

本剤の第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）の主要評価項目の解析におけるウイルス学的転帰は、以下の区分に従って定義された。「HIV-1 RNA が 50 copies/mL 以上」と分類された場合のみ、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であると判定される規定であった。

ウイルス学的転帰	定義
HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満	該当する時点の許容範囲内の期間 ²⁾ において、治験薬投与中の最後に測定された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である。
HIV-1 RNA が 50 copies/mL 以上	以下の①又は②のいずれかに該当する。 ① 該当する時点の許容範囲内の期間 ²⁾ において、治験薬投与中の最後に測定された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上である。 ② 該当する時点の許容範囲内の期間 ²⁾ において、HIV-1 RNA データが欠測であり、かつ下記のいずれかに該当する。 ・ 該当する許容範囲内の期間 ²⁾ 以前に、有効性の欠如により治療を中止した。

	<ul style="list-style-type: none"> 該当する許容範囲内の期間^{a)}以前に、有効性の欠如以外の理由により治療を中止し、治験薬投与中の最後に測定された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上である。
No Virologic Data in Specified Analysis Time Window	<p>以下の①又は②のいずれかに該当する。</p> <p>① 該当する時点の許容範囲内の期間^{a)}において、下記の理由により HIV-1 RNA データが欠測している。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象又は死亡により治療を中止し、治験薬投与中の最後に測定された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である又は HIV-1 RNA の測定値が 1 度も得られていない。 有効性の欠如、有害事象又は死亡以外の理由により治療を中止し、治験薬投与中の最後に測定された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である又は HIV-1 RNA の測定値が 1 度も得られていない。 <p>② 治療継続中だが、該当する時点の許容範囲内の期間^{a)}の HIV-1 RNA データが欠測している。</p>

a) 治験薬投与開始後 48 週時の解析における許容範囲内の期間は、本剤群では 295 日から 378 日まで、ART 群又は BIC/FTC/TAF 群では 295 日からベースライン ART が最後に投与された 1 日後まで。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 17 日

申請品目

[販 売 名] イドピンソ配合錠
[一 般 名] ドラビリン／イスラトラビル水和物
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び配合意義について」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 用法・用量について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、臨床使用における耐性関連変異の情報に加えて、本剤の有効性に関する情報を収集し、医療現場に提供することが重要であるとの意見が出された。

機構は、審査報告 (1) における検討及び専門協議における議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 61 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 62 及び表 63 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・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 61 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
なし	・免疫再構築症候群 (IRIS) ・総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少	・妊婦への投与時の安全性 ・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期投与時における有効性		

表 62 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、有効性に関する調査・試験及び追加の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"> ・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験^{a)} ・一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験^{a)} ・一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に 051 試験、052 試験及び 054 試験（いずれも継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて実施する。

表 63 製造販売後調査計画の骨子（案）

一般使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	HRD 共同調査 ^{a)} に参画し、中央登録方式にて調査を実施する。
対象患者	HIV-1 感染症と診断され、本剤への切替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療成人患者
調査期間 (登録期間)	本剤の販売開始日から調査を開始し、承認日より 9 年間実施する。 (本剤の販売開始日から調査を開始し、承認日より 7 年間実施する。)
予定症例数	調査対象施設における収集可能な全症例
主な調査項目	患者背景、抗 HIV 薬調査（抗 HIV 薬の処方歴、抗 HIV 薬の投与状況）、抗 HIV 薬を除く併用薬、有害事象、有効性 妊婦を確認した場合には、以下の事項を収集する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠前及び妊娠中に服用した薬剤、分娩予定日、妊娠中に得られた臨床検査値、妊娠転帰、出生児への影響（有りの場合には影響を与えた可能性のある因子）

a) 抗 HIV 薬の製造販売を行う調査参加者が共同で行う、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. 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、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する。また、本品目は本申請に係る予定効能又は効果で希少疾病用医薬品に指定されていること、並びに新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

HIV-1 感染症

(申請時より変更なし)

[用法及び用量]

通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。

(申請時より変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
3TC	Lamivudine	ラミブジン
ABC	Abacavir	アバカビル
ADA	Adenosine deaminase	アデノシンデアミナーゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve up to last quantifiable concentration	投与開始時から投与後最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-xx h}	Area under the concentration versus time curve during xx hours	投与開始時から投与後 xx 時間時点までの濃度-時間曲線下面積
AZT	Zidovudine	ジドブジン
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BIC	Bictegravir	ビクテグラビル
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CC ₅₀	Concentration that resulted in 50% cytotoxicity	50%細胞毒性濃度
CD4	Cluster of differentiation 4	分化抗原群 4
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNT	Concentrative nucleoside transporter	濃縮型ヌクレオシドトランスポーター
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CSCV	Clinically significant confirmed viremia	臨床的意義のある確認されたウイルス血症
C _{xx h}	Concentration at xx hours	投与後 xx 時間時点における濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
dCK	Deoxycytidine kinase	デオキシシチジンキナーゼ
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
dNTP	Nucleoside triphosphate containing deoxyribose	デオキシリボヌクレオチド三リン酸
DOR	Doravirine	ドラビリン
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ENT	Equilibrative nucleoside transporter	平衡型ヌクレオシドトランスポーター
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FBS	Fetal Bovine Serum	ウシ胎児血清
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B型肝炎表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A/B ガイドライン	—	「「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について」(平成 18 年 7 月 3 日付け医薬審査発第 0703004 号)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
INSTI	Integrase strand-transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
IQ	Inhibitory quotient	—
IR	Infrared absorption spectrometry	赤外吸収分光法
ISL	Islatravir	イスラトラビル
ISL-MP	Islatravir- monophosphate	イスラトラビルリン酸
ISL-DP	Islatravir- diphosphate	イスラトラビルニリン酸
ISL-TP	Islatravir- triphosphate	イスラトラビル三リン酸
K _m	Michaelis constant	ミカエリス定数
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
M4	4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyinosine	4'-エチニル-2-フルオロ-2' デオキシイノシン
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排泄トランスポーター
MDM	Monocyte-derived macrophages	単球由来マクロファージ
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性蛋白質
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NHS	Normal human serum	ヒト正常血清
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非核酸系逆転写酵素阻害剤
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor	核酸系逆転写酵素阻害剤
NRTTI	Nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor	核酸系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬

PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1日1回
QTcP	QT interval corrected by population-specific correction factor	集団特異的補正係数で補正したQT間隔
QW	quaque a week	1週間に1回
RAL	Raltegravir	ラルテグラビル
RH	Relative humidity	相対湿度
SIV	Simian immunodeficiency virus	サル免疫不全ウイルス
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビル アラフェナミド
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
TFV	Tenofovir	テノホビル
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
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
UV-VIS	Ultraviolet-visible absorption spectroscopy	紫外可視分光法
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
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、令和6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」、2025年3月版
本剤	—	イドビンソ配合錠