イドビンソ配合錠に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMSD株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD株式会社

目次

図一覧
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
1.5.1　起原又は発見の経緯
1.5.2　開発の経緯
1.5.2.1　品質・安定性試験の経緯
1.5.2.2　非臨床試験の経緯
1.5.2.3　臨床試験の経緯

図一覧

図 1.5-1　　MK-8591A の開発の経緯図

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

当該内容については、[2.5.1 項]参照。

1.5.2　開発の経緯

本剤の開発の経緯図を[図 1.5-1]に示す。

1.5.2.1　品質・安定性試験の経緯

原薬であるイスラトラビル水和物の規格及び試験方法の設定については、[2.3.S.4 項]参照。また、原薬であるイスラトラビル水和物の安定性試験成績については、[2.3.S.7 項]参照。原薬であるドラビリンの規格及び試験方法の設定及び安定性試験は、ピフェルトロ錠100mg の製造販売承認申請時に実施している。

製剤の規格及び試験方法の設定については、[2.3.P.5 項]参照。また、製剤の安定性試験成績については、[2.3.P.8 項]参照。

1.5.2.2　非臨床試験の経緯

当該内容については、[2.4.1 項]参照。

1.5.2.3　臨床試験の経緯

当該内容については、[2.5.1.5 項]参照。

図 1.5-1 MK-8591A の開発の経緯図

試験項目		内容
安定性試験	イスラトラビル水和物	長期保存試験
		加速試験
	MK-8591A	長期保存試験
		加速試験
薬理試験		効力を裏付ける試験
		副次的薬理試験
		安全性薬理
		薬力学的薬物相互作用試験
薬物動態		吸収・分布・代謝・排泄
毒性試験		反復投与
		遺伝毒性
		がん原性
		生殖発生
		局所刺激性試験
		その他
臨床試験	第Ⅰ相	海外試験（001試験）
		海外試験（002試験）
		海外試験（003試験）
		海外試験（005試験）
		海外試験（006試験）
		海外試験（009試験）
		海外試験（010試験）
		海外試験（014試験）
		国内試験（015試験）
		海外試験（025試験）
		海外試験（026試験）
		海外試験（027試験）
		海外試験（029試験）
		海外試験（030試験）
		海外試験（032試験）
		国内試験（039試験）
		海外試験（040試験）
		海外試験（055試験）

試験項目		内容	[redacted]
		海外試験（058試験）	
		海外試験（[redacted]-004試験）	
	第Ⅱ相	海外試験（011試験）	
	第Ⅲ相	国際共同試験（017試験）	
		国際共同試験（018試験）	
		国際共同試験（020試験）	
		国際共同試験（033試験）	
		国際共同試験（051試験）	
		国際共同試験（052試験）	
		国際共同試験（053試験）	
		国際共同試験（054試験）	

C Confidential

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料
1.6.1　外国における使用状況等

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

2025年12月末現在、本剤が承認されている国又は地域はない。なお、[redacted]及び[redacted]では承認申請中である。

1.7　同種同効品一覧表

申請薬剤であるイドビンソ配合錠の添付文書（案）並びにその同種同効品としてピフェルトロ錠100mg、ドウベイト配合錠、ビクタルビ配合錠及びジャルカ配合錠の添付文書（2025年12月末時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	イドビンソ配合錠	ピフェルトロ錠100 mg	ドウベイト配合錠	ビクタルビ配合錠	ジャルカ配合錠
一般名	ドラビリン イスラトラビル水和物	ドラビリン	ドルテグラビルナトリウム ラミブジン	ビクテグラビルナトリウム エムトリシタビン テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	ドルテグラビルナトリウム リルピビリン塩酸塩
会社名	MSD 株式会社	MSD 株式会社	ヴィーブヘルスケア株式会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社	ヴィーブヘルスケア株式会社
効能又は効果	HIV-1感染症	HIV-1感染症	HIV 感染症	HIV-1感染症	HIV-1感染症
添付文書改訂日	-	2023年8月	2024年8月	2025年5月	2024年8月

C Confidential

最新の添付文書を参照のこと。

20XX 年 XX 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87625

貯　　法：室温保存
有効期間：2年6箇月

承認番号	
販売開始	20XX 年 XX 月

抗ウイルス化学療法剤
ドラビリン・イスラトラビル水和物配合錠

イドビンソ®配合錠

IDVYNSO® Combination Tablets

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

MSD

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、エンザルタミド、アパルタミド、リファンピシン、ミトタン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、ラミブジン、エムトリシタビンを投与中の患者［10.1参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分	ドラビリン／イスラトラビル水和物
分量	100 mg/0.2653 mg（イスラトラビルとして0.25 mg）
添加剤	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、ヒプロメロース、沈降炭酸カルシウム、トリアセチン、三二酸化鉄、黒酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

剤形・色調		楕円形・フィルムコーティング錠・ピンク色
外形	表面	長径：17.8 mm、短径：9.0 mm 
	裏面	
	側面	厚さ：6.3 mm 
識別コード		772

4. 効能又は効果
HIV-1感染症

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前3ヵ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、ドラビリン又はイスラトラビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療成人患者に使用すること。［18.3.1、18.3.2、18.4参照］
5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。
5.3 本剤はドラビリン及びイスラトラビル水和物の固定用量を含有する配合剤であるので、ドラビリンの用量調節が必要な患者には個別のドラビリン製剤（ピフェルトロ錠）を用いること。［7.2、7.3参照］

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は1日1回、できるだけ同じ時刻に服用すること。予定時刻に服用できなかった場合は、予定時刻から12時間以内であればその時点で1回分を服用し、その後は通常の服薬スケジュールに戻ること。予定時刻から12時間を超えた場合は、その回は服用せず、次の予定時刻に1回分を服用すること。1度に2回分を服用しないこと。
7.2 本剤とリファブチンを併用して服用する場合は、本剤服用後約12時間の間隔を空けてドラビリン単剤100mg 1錠を服用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、ドラビリン単剤の服用も中止すること。［5.3、7.3、10.2、16.7.2参照］
7.3 本剤は HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。ただし、ドラビリンを追

C Confidential

加投与する必要がある場合を除く。[5.3、7.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
- 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
- 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
- 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。[10.1、10.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は末期腎不全の患者（eGFR <30mL/min/1.73m²）

本剤の投与は推奨しない。イスラトラビルの血中濃度が上昇するおそれがある。透析中の患者を対象とした試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者

本剤の投与は推奨しない。イスラトラビルの血中濃度が減少するおそれがある。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害者を対象とした試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物の生殖発生毒性試験において、臨床推奨用量の8倍（ドラビリン）及び532倍（イスラトラビル）以上の曝露量で本剤の成分を個別に投与した際に発生への影響は認められなかった。

ドラビリン（100 mg）／イスラトラビル（0.25 mg 又は0.75 mg）を投与した臨床試験において15例の妊娠が報告されているが、妊娠合併症及び先天的異常の傾向はなかった。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。HIV 母児感染の可能性がある。ラットにおいて、妊娠6日から授乳14日までの経口投与後（450 mg/kg/日）にドラビリンは乳汁中に移行し、乳汁中濃度は母体血漿中濃度（授乳14日の投与2時間後）の約1.3倍であった。ラットにおいて、妊娠6日から授乳10日までの経口投与後（10 mg/kg/日）にイスラトラビルは乳児の血漿中に検出され、乳児血漿中濃度は母体血漿中濃度（授乳10日の投与1時間後及び3時間後）のそれぞれ0.1%及び1.5%であった。本剤又は各成分のヒト乳汁中への移行、乳汁産生への影響及び乳児への影響は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ドラビリンは主にCYP3A4で代謝される。イスラトラビルは主にアデノシンデアミナーゼで代謝される。イスラトラビルはデオキシシチジンキナーゼにより細胞内でリン酸化される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン（テグレトール） フェノバルビタール（フェノバール） フェニトイン（アレビアチン） ホスフェニトイン（ホストイン） エンザルタミド（イクスタンジ） アパルタミド（アーリーダ） リファンピシン（リファジン） ミトタン（オペプリム） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.1、8.1、16.7.2参照]	本剤の血漿中ドラビリン濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤及び食品の強力なCYP3A4誘導作用により、ドラビリンの代謝が促進されると予測される。
ラミブジン（エピビル） エムトリシタビン（デシコビ） [2.1、8.1、16.7.2参照]	本剤のイスラトラビルの活性体であるイスラトラビル三リン酸の細胞内濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	これらデオキシシチジンキナーゼの基質である薬剤との競合により、細胞内でのイスラトラビルのリン酸化が抑制される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン [7.2、8.1、16.7.2参照]	本剤の血漿中ドラビリン濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	リファブチンのCYP3A4誘導作用により、ドラビリンの代謝が促進される。
ヌクレオシド系代謝拮抗剤 クラドリビン クロファラビン シタラビン フルダラビン	本剤のイスラトラビルの活性体であるイスラトラビル三リン酸の細胞内濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがあるため、本剤との併用は推奨しない。	デオキシシチジンキナーゼの基質である薬剤との競合により、細胞内でのイスラトラビルのリン酸化が抑制されると予測される。

C Confidential

ゲムシタビン ［8.1、16.7.2参照］		

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上 3%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
精神障害		不眠症、異常な夢	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい		
胃腸障害	下痢、腹部膨満	鼓腸、悪心、腹痛	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、発疹	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労		
臨床検査			肝酵素上昇

注1）配合成分であるドラビリンを含む治療において製造販売後に報告されている副作用を記載した。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

ウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者に、未承認用量のドラビリン（DOR）／イスラトラビル（ISL）（100 mg/0.75 mg）を投与した臨床試験（017試験及び018試験）において、48週時までにベースラインから総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数が減少した治験参加者の割合は、対照群と比較してDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）切替え群で高値であった。一方、ウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者に本剤［DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）］を投与した臨床試験（051試験及び052試験）において、48週時までにベースラインから総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数が減少した治験参加者の割合は、本剤群と対照群で同程度であった。各臨床試験における、ベースラインから総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数が減少した治験参加者の割合を表に示す。［17.1.1、17.1.2参照］

表 48週時までに総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数がベースラインから減少した治験参加者の割合

臨床検査パラメータ		総リンパ球数		CD4陽性T細胞数	
試験	投与群	例数	30%超の減少	例数	30%超の減少
017試験	DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）切替え群	297	18.5%	313	9.3%
	対照群[注1)]	302	7.3%	311	4.2%
018試験	DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）切替え群	303	13.2%	301	6.0%
	対照群[注2)]	298	3.7%	298	1.7%
051試験	本剤（100 mg/0.25 mg）群	341	4.1%	343	4.4%
	対照群[注1)]	175	4.6%	176	2.8%
052試験	本剤（100 mg/0.25 mg）群	313	5.4%	315	4.4%
	対照群[注2)]	159	5.0%	161	5.0%

注1） ベースラインART（抗レトロウイルス療法）継続群
注2） BIC/FTC/TAF（ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミド）継続群

注）承認された用量はドラビリン100 mg／イスラトラビル0.25 mgである。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康治験参加者24例に本剤（ドラビリン100 mg/イスラトラビル0.25 mg）を空腹時単回経口投与した際のドラビリン及びイスラトラビルの血漿中薬物動態パラメータを表1に、平均血漿中濃度推移を下図に示す。（外国人データ）

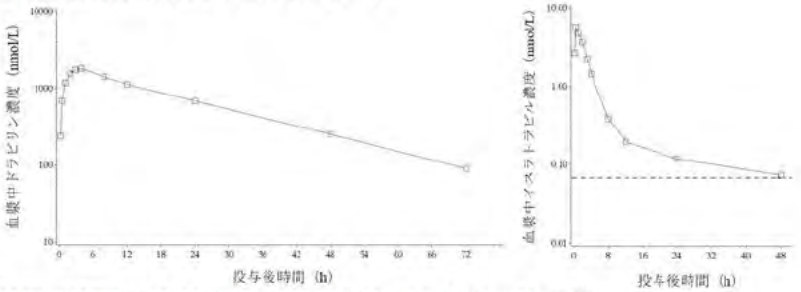
表 1 単回経口投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	$AUC_{0\text{-}inf}$	C_{max}	$C_{24\,h}$	t_{max} (h)†	$t_{1/2}$ (h)
ドラビリン 100 mg	42.6 (28.3) μmol·h/L	1.83 (26.4) μmol/L	650 (36.4) nmol/L	4.00 [1.00, 4.11]	15.5 (26.1)
イスラトラビル 0.25 mg	23.8 (30.0) nmol·h/L	6.02 (44.2) nmol/L	0.118 (20.3) nmol/L	0.78 [0.34, 2.04]	26.6 (51.3)

24例、幾何平均値（幾何変動係数%）
† 中央値 [最小値, 最大値]

C Confidential

図 単回経口投与後の平均血漿中濃度推移



各24例、定量下限：ドラビリン 2.35 nmol/L、イスラトラビル 0.0682 nmol/L（破線）

ドラビリン及びイスラトラビルの薬物動態は、健康治験参加者と HIV 感染症患者の間で類似している。1日1回投与では、ドラビリンは投与2日目までに概して定常状態に達し、$AUC_{0\text{-}24\ h}$ の累積係数は1.2～1.4であった。イスラトラビルは投与7日目までに概して定常状態に達し、$AUC_{0\text{-}24\ h}$ の累積係数は約1.8であった（外国人データ）。母集団薬物動態解析に基づき推定した、HIV-1感染症患者にドラビリン100 mg を1日1回投与した際、及びイスラトラビル0.25 mg を1日1回投与した際の定常状態でのドラビリン及びイスラトラビルの薬物動態パラメータを表2に示す（ドラビリンは外国人データ）。

表 2 反復経口投与後の定常状態における薬物動態パラメータ

母集団薬物動態パラメータ	例数	$AUC_{0\text{-}24\ h}$	C_{max}	$C_{24\ h}$
ドラビリン 100 mg 1日1回投与	730	37.8 (29) μmol･h/L	2.26 (19) μmol/L	930 (63) nmol/L
イスラトラビル 0.25 mg 1日1回投与	44	31.9 (12.2) nmol･h/L	3.47 (4.5) nmol/L	0.797 (17.6) nmol/L
幾何平均値（幾何変動係数%）				

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

100 mg 錠のドラビリンの絶対バイオアベイラビリティは約64%であった。イスラトラビルの絶対バイオアベイラビリティは不明である。（外国人データ）

16.2.2 食事の影響

高脂肪食を摂取した健康治験参加者に本剤を単回投与したところ、ドラビリンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ17%及び18%上昇した。イスラトラビルの AUC 及び C_{max} はそれぞれ13%上昇及び20%減少した。（外国人データ）

16.3 分布

ドラビリン：ドラビリンの分布容積は60.5 L であった（外国人データ）。ドラビリンはヒト血漿蛋白に76%結合した（*In vitro* データ）。

イスラトラビル：イスラトラビルの見かけの分布容積は264 L であった（外国人データ）。イスラトラビルはヒト血漿蛋白に3%結合した（*In vitro* データ）。

16.4 代謝

ドラビリン：ドラビリンは主に酸化代謝により消失し、主として CYP3A4によって代謝された。（*In vitro* データ）［10.参照］

イスラトラビル：イスラトラビルは主にアデノシンデアミナーゼによってデオキシイノシン体（代謝物 M4：4’-エチニル-2-フルオロ-2’-デオキシイノシン）に代謝された。イスラトラビルは、末梢血単核細胞へ取り込まれた後、細胞内でイスラトラビル一リン酸、続いてイスラトラビル二リン酸、最終的にイスラトラビル三リン酸に逐次的にリン酸化された。リン酸化の律速段階であるイスラトラビルからイスラトラビル一リン酸へのリン酸化はデオキシシチジンキナーゼによって触媒される。（*In vitro* データ）［10.参照］

16.5 排泄

ドラビリン：健康治験参加者にドラビリンを経口投与した際、投与量の約6%が未変化体として尿中に排泄された。（外国人データ）

イスラトラビル：健康治験参加者に[^{14}C]標識イスラトラビルを経口投与した際、投与量の91.4%（主に代謝物 M4）が尿中に、6.3%が糞中に排泄された。尿中に排泄された未変化体は投与量の32%であった。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

ドラビリン：重度腎機能障害を有する治験参加者（eGFR：<30 mL/min/1.73 m^2）8例を腎機能正常治験参加者8例と比較した試験において、単回投与時のドラビリンの AUC は重度腎機能障害を有する治験参加者の方が43%高かった。母集団薬物動態解析では、定常状態におけるドラビリンの AUC は、軽度及び中等度腎機能障害者（eGFR：≥60 ～ <90 mL/min/1.73 m^{2}及び≥30～<60 mL/min/1.73 m^2）では腎機能正常者よりそれぞれ5%及び20%高いと予測された。透析中の参加者を対象とした試験は実施していない。（外国人データ）［9.2.1参照］

イスラトラビル：重度腎機能障害を有する治験参加者（eGFR：<30 mL/min/1.73 m^2）6例を腎機能正常治験参加者6例と比較した試験において、単回投与時のイスラトラビルの AUC は重度腎機能障害を有する治験参加者で約2倍であった。母集団薬物動態解析では、定常状態におけるイスラトラビルの AUC は、軽度及び中等度腎機能障害を有する治験参加者（eGFR：≥60 ～ <90 mL/min/1.73 m^{2}及び≥30 ～ <60 mL/min/1.73 m^2）では腎機能正常治験参加者よりそれぞれ15%及び31%高いと予測された。透析中の参加者を対象とした試験は実施していない。（外国人データ）［9.2.1参照］

C Confidential

16.6.2 肝機能障害

ドラビリン：中等度肝機能障害を有する治験参加者（Child-Pugh 分類 B）8例を肝機能正常治験参加者8例と比較した試験において、単回投与時のドラビリンの AUC の幾何平均比（中等度肝機能障害／肝機能正常）は0.99であった。重度肝機能障害を有する参加者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした試験は実施していない。（外国人データ）［9.3.1参照］

イスラトラビル：中等度肝機能障害を有する治験参加者（Child-Pugh 分類 B）6例を肝機能正常治験参加者6例と比較した試験において、中等度肝機能障害を有する治験参加者における単回投与時のイスラトラビルの AUC は、肝機能正常治験参加者より25%低かった。重度肝機能障害を有する参加者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした試験は実施していない。（外国人データ）［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 非臨床薬物相互作用試験

ドラビリン：ドラビリンは P-gp の基質であり、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及び MATE2K に対し阻害作用を示した（IC_{50}値はそれぞれ39、31、51、＞300、＞75、16、67、＞50及び＞50 μM）。（*In vitro* データ）

イスラトラビル：イスラトラビルは BCRP の基質である。イスラトラビルの代謝物 M4は BCRP、OAT3及び MATE2K の基質である。（*In vitro* データ）

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験の結果を表3～表6に示す。（外国人データ）［7.2、10.1、10.2参照］

表 3 併用薬がドラビリンの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	ドラビリンの1回用量及び用法	例数	ドラビリンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）[90%信頼区間]（影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	$C_{24\,h}$
抗真菌薬						
ケトコナゾール	400 mg QD 反復	100 mg 単回	10	3.06 [2.85, 3.29]	1.25 [1.05, 1.49]	2.75 [2.54, 2.98]
抗抗酸菌薬						
リファンピシン	600 mg 単回	100 mg 単回	11	0.91 [0.78, 1.06]	1.40 [1.21, 1.63]	0.90 [0.80, 1.01]
	600 mg QD 反復	100 mg 単回	10	0.12 [0.10, 0.15]	0.43 [0.35, 0.52]	0.03 [0.02, 0.04]
リファブチン	300 mg QD 反復	100 mg 単回	12	0.50 [0.45, 0.55]	0.99 [0.85, 1.15]	0.32 [0.28, 0.35]
	300 mg QD 反復	100 mg BID 反復	15	1.03 [0.94, 1.14]‡	0.97 [0.87, 1.08]‡	0.98 [0.88, 1.10]‡¶
抗 HIV 薬						
イスラトラビル	2.25 mg QD 反復	100 mg QD 反復	9	1.13 [1.01, 1.28]	1.11 [0.99, 1.25]	1.12 [0.95, 1.32]
抗 HCV 薬						
エルバスビル・グラゾプレビル†	50/200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	1.56 [1.45, 1.68]	1.41 [1.25, 1.58]	1.61 [1.45, 1.79]
レジパスビル・ソホスブビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	1.15 [1.07, 1.24]	1.11 [0.97, 1.27]	1.24 [1.13, 1.36]
制酸薬						
水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム	1600/1600 mg 単回	100 mg 単回	14	1.01 [0.92, 1.11]	0.86 [0.74, 1.01]	1.03 [0.94, 1.12]
パントプラゾール†	40 mg QD 反復	100 mg 単回	13	0.83 [0.76, 0.91]	0.88 [0.76, 1.01]	0.84 [0.77, 0.92]
オピオイド系鎮痛薬						
メサドン	20～200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	0.74 [0.61, 0.90]	0.76 [0.63, 0.91]	0.80 [0.63, 1.03]

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、AUC：ドラビリンが単回投与の場合は $AUC_{0\text{-}inf}$、反復投与の場合は $AUC_{0\text{-}24\,h}$

† 国内発売なし

‡ ドラビリン100 mg の QD 反復投与を非併用時として比較

¶ 併用時は投与12時間後、非併用時は投与24時間後に測定

表 4 ドラビリンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	ドラビリンの1回用量及び用法	例数	併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）[90%信頼区間]（影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	$C_{24\,h}$
CYP3A4基質						

C Confidential

ミダゾラム	2 mg 単回	120 mg QD 反復	7	0.82 [0.70, 0.97]	1.02 [0.81, 1.28]	—
抗 HIV 薬						
イスラトラビル	2.25 mg QD 反復	100 mg QD 反復	9	1.06 [1.01, 1.12]	1.08 [0.91, 1.27]	—
抗 HCV 薬						
エルバスビル・グラゾプレビル†	50/200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	エルバスビル		
				0.96 [0.90, 1.02]	0.96 [0.91, 1.01]	0.96 [0.89, 1.04]
				グラゾプレビル		
				1.07 [0.94, 1.23]	1.22 [1.01, 1.47]	0.90 [0.83, 0.96]
レジパスビル・ソホスブビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	レジパスビル		
				0.92 [0.80, 1.06]	0.91 [0.80, 1.02]	—
				ソホスブビル		
				1.04 [0.91, 1.18]	0.89 [0.79, 1.00]	—
				GS-331007（ソホスブビル代謝物）		
				1.03 [0.98, 1.09]	1.03 [0.97, 1.09]	—
経口避妊薬						
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル	0.03/0.15 mg 単回	100 mg QD 反復	19	エチニルエストラジオール		
				0.98 [0.94, 1.03]	0.83 [0.80, 0.87]	—
				レボノルゲストレル		
				1.21 [1.14, 1.28]	0.96 [0.88, 1.05]	—
スタチン薬						
アトルバスタチン	20 mg 単回	100 mg QD 反復	14	0.98 [0.90, 1.06]	0.67 [0.52, 0.85]	—
糖尿病治療薬						
メトホルミン	1000 mg 単回	100 mg QD 反復	14	0.94 [0.88, 1.00]	0.94 [0.86, 1.03]	—
オピオイド系鎮痛薬						
メサドン	20～200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	R-メサドン		
				0.95 [0.90, 1.01]	0.98 [0.93, 1.03]	0.95 [0.88, 1.03]
				S-メサドン		
				0.98 [0.90, 1.06]	0.97 [0.91, 1.04]	0.97 [0.86, 1.10]

QD：1日1回投与、－：該当データなし、AUC：併用薬が単回投与の場合は $AUC_{0\text{-}inf}$、反復投与の場合は $AUC_{0\text{-}24\,h}$
† 国内発売なし

表 5 併用薬がイスラトラビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の 1回用量及び用法	イスラトラビルの 1回用量及び用法	例数	イスラトラビルの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時） [90%信頼区間] （影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	$C_{24\,h}$
抗 HIV 薬						
ドラビリン	100 mg QD 反復	2.25 mg QD 反復	9	1.06 [1.01, 1.12]	1.08 [0.91, 1.27]	—
ラミブジン†	300 mg QD 反復	2 mg 単回	20	0.13 [0.12, 0.15]	0.24 [0.20, 0.27]	0.22 [0.18, 0.26]
制酸薬						
パントプラゾール‡	40 mg QD 反復	0.75 mg 単回	6	1.05 [0.94, 1.16]	0.99 [0.72, 1.35]	—

QD：1日1回投与、－：該当データなし、AUC：併用薬が単回投与の場合は $AUC_{0\text{-}inf}$、反復投与の場合は $AUC_{0\text{-}24\,h}$
† イスラトラビル三リン酸の細胞内濃度に基づく
‡ 国内発売なし

C Confidential

表 6 イスラトラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	イスラトラビルの1回用量及び用法	例数	併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）[90%信頼区間]（影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	C_{24h}
抗 HIV 薬						
ドラビリン	100 mg QD 反復	2.25 mg QD 反復	9	1.13 [1.01, 1.28]	1.11 [0.99, 1.25]	1.12 [0.95, 1.32]
経口避妊薬						
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル	0.03/0.15 mg 単回	20 mg QW 反復	14	エチニルエストラジオール		
				1.05 [0.98, 1.11]	1.02 [0.97, 1.08]	—
				レボノルゲストレル		
				1.13 [1.06, 1.20]	0.97 [0.88, 1.06]	—
スタチン薬／糖尿病治療薬						
アトルバスタチン・メトホルミン	20/1000 mg 単回	60 mg 単回	14	アトルバスタチン		
				1.04 [1.00, 1.10]	0.86 [0.72, 1.04]	1.01 [0.93, 1.10]
				メトホルミン		
				0.87 [0.79, 0.96]	0.80 [0.70, 0.91]	1.13 [1.00, 1.26]
オピオイド系鎮痛薬						
メサドン	20～200 mg QD 反復	60 mg 単回	13	R-メサドン		
				1.03 [1.00, 1.07]	1.02 [0.96, 1.09]	1.06 [1.03, 1.10]
				S-メサドン		
				1.03 [0.99, 1.07]	1.01 [0.94, 1.09]	1.08 [1.04, 1.13]
QD：1日1回投与、QW：1週間1回投与、－：該当データなし、AUC：併用薬が単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$、反復投与の場合は AUC_{0-24h}						

注）承認された用量はドラビリン100 mg／イスラトラビル0.25 mg である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（051試験）

051試験は、ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満）が3ヵ月間以上得られており、ウイルス学的失敗の経験がない HIV-1感染症成人患者を対象に、ART の継続投与レジメンから DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）1日1回へ切り替えた際の有効性及び安全性を評価する無作為化、非盲検、実薬対照試験である。活動性の B 型肝炎ウイルス（HBV）に感染している（HBs 抗原陽性又は HBV DNA 陽性）治験参加者は本試験から除外した。治験参加者553例（日本人13例を含む）は、2:1の比で DOR/ISL 切替え群（368例）又はベースライン ART 継続群（185例）に無作為に割り付けられた（ベースライン ART レジメンにより層別化）。
有効性の主要評価である48週時の結果は表1のとおりであり、DOR/ISL 切替え群のベースライン ART 継続群に対する非劣性が検証された（非劣性マージン：4%）。
48週時点で、本剤を投与した366例中44例（12.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢12例（3.3%）、疲労及び浮動性めまい各7例（1.9%）、腹部膨満及び頭痛各6例（1.6%）であった。48週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群で5.4 cells/mm^3、ベースライン ART 継続群で18.2 cells/mm^{3}であり、両群で同程度であった。[15.1参照]

表 1 有効性の結果（051 試験、48 週時、FAS）

	DOR/ISL 切替え群	ベースライン ART 継続群
主要評価項目：HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の参加者の割合（FDA Snapshot 法）	1.4% (5/366例)	4.9% (9/185例)
群間差*（95%CI*）	-3.58%（-7.81, -0.77）	
HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の参加者の割合（FDA Snapshot 法）	95.6% (350/366例)	91.9% (170/185例)
ウイルス学的データがない参加者†の割合	3.0% (11/366例)	3.2% (6/185例)
* 割合の群間差の推定値、両側95%信頼区間は、Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いた層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。		

Confidential

† 以下①～③のいずれかに該当した参加者
①有害事象又は死亡により治験薬を中止し、かつ治験薬投与中の利用可能な最終の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満となった参加者、②その他の理由により治験薬を中止し、かつ治験薬投与中の利用可能な最終の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満となった参加者、③治療継続中であるがデータが欠測している参加者

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（052試験）

052試験は、ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満）が3ヵ月間以上得られており、ウイルス学的失敗の経験がないHIV-1感染症成人患者を対象に、BIC/FTC/TAF の継続投与レジメンから DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）1日1回へ切り替えた際の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照試験である。活動性の HBV に感染している（HBs 抗原陽性又は HBV DNA 陽性）治験参加者は本試験から除外した。治験参加者514例（日本人17例を含む）は、2:1の比で DOR/ISL 切替え（1日1回）群（343例）又は BIC/FTC/TAF 継続群（171例）に無作為に割り付けられた。
有効性の主要評価である48週時の結果は表2のとおりであり、DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する非劣性が検証された（非劣性マージン：4%）。
48週時点で、本剤を投与した342例中35例（10.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢5例（1.5%）であった。48週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群で30.4 cells/mm³、BIC/FTC/TAF 継続群で28.2 cells/mm³であり、両群で同程度であった。［15.1参照］

表 2 有効性の結果（052 試験、48 週時、FAS）

	DOR/ISL 切替え群	BIC/FTC/TAF 継続群
主要評価項目：HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の参加者の割合（FDA Snapshot 法）	1.5%（5/342例）	0.6%（1/171例）
群間差*（95%CI*）	0.88%（-1.86, 2.90）	
HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の参加者の割合（FDA Snapshot 法）	91.5%（313/342例）	94.2%（161/171例）
ウイルス学的データがない参加者†の割合	7.0%（24/342例）	5.3%（9/171例）

* 割合の群間差の推定値、両側95%信頼区間は、層別しない Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。
† ①有害事象又は死亡により治験薬を中止し、かつ治験薬投与中の利用可能な最終の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満となった参加者、②その他の理由により治験薬を中止し、かつ治験薬投与中の利用可能な最終の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満となった参加者、③治療継続中であるがデータが欠測している参加者

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ドラビリン：ドラビリンは、ピリジノン型の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）であり、HIV-1逆転写酵素を非競合的に阻害することにより、HIV-1の複製を阻害する。ドラビリンは、ヒト細胞 DNA ポリメラーゼ α、β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ を阻害しない[1)]。
イスラトラビル：イスラトラビルは、デオキシアデノシン型のヌクレオシド系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤（NRTTI）である。イスラトラビルは、細胞内のキナーゼを介して薬理活性を有するイスラトラビル三リン酸（ISL-TP）にリン酸化される。新生ウイルス DNA に取り込まれた ISL-TP は、即時型のチェーンターミネーターとして逆転写酵素のトランスロケーションを阻害する。トランスロケーションが生じた場合、1つのヌクレオチドの付加を伴いウイルス DNA の構造的変化が起こり、遅延型のチェーンターミネーターとして作用する。ISL-TP は、ヒト細胞 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 を阻害しない。ISL-TP のヒト細胞 DNA ポリメラーゼ α に対する IC_{50}値は29.6 μmol/L であった。

18.2 *In vitro* 抗ウイルス作用

ドラビリン＋イスラトラビル：培養細胞を用いた試験系において、ドラビリンとイスラトラビルの併用による抗ウイルス作用に対する拮抗作用は認められなかった。
ドラビリン：GFP レポーター遺伝子導入 MT4細胞に野生型 HIV-1実験室株を感染させた試験系において、100%正常ヒト血清存在下でのドラビリンの EC_{50}値は12±4.4 nmol/L であった。HIV-1分離株（A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、G 及び H）に対するドラビリンの EC_{50}値は1.2～10 nmol/L の範囲であった。
イスラトラビル：初代培養 PBMC 及び単球由来マクロファージに野生型 HIV-1実験室株を感染させた試験系において、イスラトラビルの EC_{50}値はそれぞれ0.21±0.12及び0.03±0.03 nmol/L であった。HIV-1分離株（A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、F1、G 及び H）に対するイスラトラビルの EC_{50}値は2.4～6.9 nmol/L の範囲であった。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 *In vitro* 試験

ドラビリン：由来及びサブタイプの異なる野生型 HIV-1及び NNRTI 耐性 HIV-1を細胞に感染させ、培養してドラビリン耐性株を選択した結果、HIV-1逆転写酵素の V106A、V106M、V106I、V108I、F227L、F227C、F227V、F227I、H221Y、M230I、L234I、P236L 及び Y318F 変異が認められた。
イスラトラビル：現時点においてイスラトラビルに対する耐性関連変異は特定されていない。由来及びサブタイプの異なる野生型 HIV-1を細胞に感染させ、イスラトラビルと培養した結果認められた HIV-1逆転写酵素の M41L、L74I、V90I、A114S、A158T、

C Confidential

C162Y、T165A、M184I、M184V、A400T 変異（単一又は多重変異）を有する HIV-1に対するイスラトラビルの IC_{50}値は野生型HIV-1と比較して0.6～64.8倍変化した。［5.1、18.3.2、18.4参照］

18.3.2 臨床試験

051試験及び052試験において、DOR/ISL 切替え群（708例）のうち、4週間隔で2回連続して HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上となり薬剤耐性検査を受けた治験参加者3例では、48週時点までの治験薬投与中に DOR 又は ISL 耐性変異は認められなかった。［5.1、18.3.1、18.4参照］

051試験及び052試験において、DOR/ISL 切替え群の598例から、ベースライン時のプロウイルス DNA 耐性データ及び48週時のウイルス学的データが得られた。このうちベースライン時に、NNRTI 耐性関連変異[注1)]が152例（25%）に、M184I/V 変異が40例（7%）に認められた。ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異が認められた治験参加者のそれぞれ97%及び93%が48週時点のウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満）を維持した。

注1) 051試験及び052試験の治験実施計画書に規定した、ドラビリンに対する耐性関連変異が記録されている者は、除外された。

18.4 交差耐性

ドラビリン：K103N、Y181C 又は K103N/Y181C 変異を有する HIV-1実験室株では、100%正常ヒト血清存在下で評価した結果、ドラビリンに対する感受性が3倍未満に低下した。NNRTI 耐性関連変異（K103N、Y181C、G190A 及び E138K）を有する HIV-1分離株に対して、ドラビリンは臨床での血漿中濃度に相当する濃度で抑制した。Y188L、K103N/Y188L、V106I/Y188L、V106A/G190A/F227L 及び E138K/Y181C/M230L 変異を有する臨床分離株では、ドラビリンに対する感受性が100倍を超えて低下した。治療により発現するドラビリン耐性変異は、エファビレンツ、リルピビリン、ネビラピン及びエトラビリンに対して交差耐性をもたらす可能性がある。

イスラトラビル：現時点においてイスラトラビルに対する耐性関連変異は特定されていない。NRTI 耐性関連変異を有する臨床分離株を用いて *in vitro* 抗ウイルス作用を評価した結果、M184I 又は M184V 変異によりイスラトラビルの活性がそれぞれ3.9倍及び5倍低下した。イスラトラビルの活性は、チミジンアナログ変異により1.2～18倍低下した。また、イスラトラビルの活性は逆転写酵素領域の69位の挿入変異により10倍低下、69位の挿入変異に M184I/V 変異も有する場合には21倍低下した。［5.1、18.3.1、18.3.2参照］

19. 有効成分に関する理化学的知見

ドラビリン

一般的名称：ドラビリン（Doravirine）

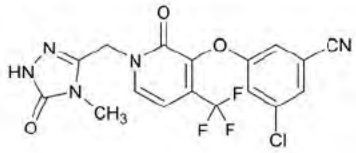
化学名：3-Chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile

分子式：$C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$

分子量：425.75

性　状：白色の粉末で、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



イスラトラビル水和物

一般的名称：イスラトラビル水和物（Islatravir Hydrate）

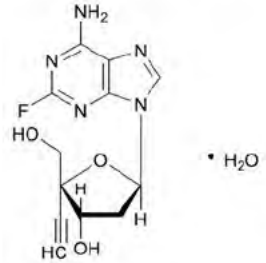
化学名：2'-Deoxy-4'-*C*-ethynyl-2-fluoroadenosine monohydrate

分子式：$C_{12}H_{12}FN_5O_3 \cdot H_2O$

分子量：311.27

性　状：白色～淡黄色の粉末で、エタノール又はメタノールにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

湿気を避けるため、瓶のまま密栓して保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。

22. 包装

30錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

C Confidential

23. 主要文献

1）Lai MT, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014；58：1652-63.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1−13−12

C Confidential

目次

表一覧
略号及び用語の定義
1.8　添付文書（案）
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠
1.8.2.1　効能又は効果（案）
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠
1.8.2.2.1　051試験
1.8.2.2.2　052試験
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠
1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠
1.8.3.1　用法及び用量（案）
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

表一覧

表 1.8.2-1　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠
表 1.8.3-1　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠
表 1.8.4-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
ADA	Adenosine deaminase	アデノシンデアミナーゼ
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
AUC0-inf	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BIC	Bictegravir	ビクテグラビル
BIC/FTC/TAF	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide	ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミド
C24	Concentration at 24 hours postdose	投与後24時間の濃度
CD4	Cluster of differentiation 4	分化抗原群4
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAO	Data-As-Observed	－
DOR	Doravirine (MK-1439)	ドラビリン（MK-1439）
DOR/ISL	Doravirine/Islatravir (MK-8591A)	ドラビリン／イスラトラビル（MK-8591A）
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
HDL-C	Highly density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス1型
ISL	Islatravir (MK-8591)	イスラトラビル（MK-8591）
ISL-TP	Islatravir triphosphate	イスラトラビル三リン酸体
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PLWH	People living with HIV	－
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビルアラフェナミド

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

HIV-1感染症

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は、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2つの国際共同第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）の48週時点の有効性及び安全性の成績に基づき、「HIV-1感染症」と設定した。以下に設定根拠となった、051試験及び052試験の臨床成績を示す。

1.8.2.2.1 051試験

051試験は、2剤又は3剤（±PK ブースター）の経口剤を併用した ART により、3ヵ月以上ウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者551例（日本人13例を含む）を対象に、DOR/ISL に切り替える無作為化実薬対照非盲検試験である。被験者は、DOR/ISL 切替え群（368例）[1日目にベースライン ART から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）1日1回投与に切り替えて144週時まで継続]又はベースライン ART 継続群（185例）[48週時までベースライン ART を継続し、その後本剤1日1回投与に切り替えて144週時まで継続]に無作為に2：1に割り付けられた（主要パート）。主要パート終了後、240週時まで又は DOR/ISL が市販され使用可能になるまでのいずれか早い時期まで非盲検下で DOR/ISL の投与を継続可能とした（任意の延長パート）[2.7.3.1.1 項]。

有効性評価の結果、主要評価項目である48週時の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群1.4%（5/366例）、ベースライン ART 継続群4.9%（9/185例）であり（FAS 集団、FDA Snapshot 法）、多重性を調整した95%CI の上限が事前に規定した非劣性マージンの4%を下回ったことから（群間差：-3.58%、95%CI：-7.81～-0.77）、DOR/ISL 切替え群はベースライン ART 継続群に対する非劣性を示した[2.5.4.3.2 項]。その他の重要な有効性の評価項目である、48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群95.6%（350/366例）、ベースライン ART 継続群91.9%（170/185例）であり（FAS 集団、FDA Snapshot 法）、両群ともほとんどの被験者（90%超）はウイルス学的抑制を維持した。また、48週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群で5.41 cells/mm^3、ベースライン ART 継続群で18.22 cells/mm^{3}であり（FAS 集団、DAO 法）、両群で同程度であった（群間差：-15.43 cells/mm^3、95% CI：-46.32～15.47）[2.5.4.3.2 項]。DOR/ISL 切替え群において、48週間の治験薬投与中に DOR 又は ISL に対する耐性は認められなかった。

安全性評価の結果、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与の忍容性は概して良好であった[2.5.5.2.2.1 項]。48週時までの有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、両群で同程度であった。副作用の発現割合は、ベースライン ART 継続群（4.9%）と比較して DOR/ISL

切替え群（12.0%）で高かった［群間差：7.2%（95% CI：2.2、11.6）］。ウイルス学的抑制が得られている PLWH を対象とした複数の非盲検試験でも同様に、副作用の発現割合は対照群と比較し被験薬群で高くなる傾向があることが報告されている[5.4: 0546WZ] [5.4: 0528SS] [5.4: 07X028]。また、肝機能検査値、絶食下 LDL-C 及び non-HDL-C、並びに腎機能検査値を含む臨床検査値において臨床的に意味のある変動はみられなかった。48週時までの各評価時点及び48週時点の総リンパ球数及びリンパ球サブセット数のベースラインからの変化量（及び変化率）の平均値は、DOR/ISL 切替え群とベースライン ART 継続群で概して同様であった[2.5.5.2.3.1 項]。

日本人集団（DOR/ISL 切替え群10例、ベースライン ART 継続群3例）では、48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の日本人被験者の割合は、両群ともに0.0%（0例）であった（FAS 集団、FDA Snapshot 法）[2.5.4.3.6.1 項]。日本人被験者は非常に限られているものの、その他の重要な有効性の評価項目の結果においても、日本人集団は全集団と概して一貫していたことから、日本人の PLWH においても有効性は期待できると考えられる。また、日本人集団での安全性についても、安全性評価項目の結果は全集団の結果と概して同様であり、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった[2.5.5.3.2 項]。

1.8.2.2.2 052試験

052試験は、BIC/FTC/TAF により、3ヵ月間以上ウイルス学的抑制が継続している HIV-1感染症患者514例（日本人17例を含む）を対象に、DOR/ISL に切り替える第Ⅲ相無作為化実薬対照二重盲検試験である。被験者は、DOR/ISL 切替え群（343例）［1日目に BIC/FTC/TAF1日1回投与から本剤1日1回投与に切り替えて144週時まで継続（併せて BIC/FTC/TAF プラセボを1日1回144週時まで継続）］又は BIC/FTC/TAF 継続群（171例）［BIC/FTC/TAF1日1回投与を144週目まで継続（併せて本剤のプラセボ1日1回144週目まで継続）］に2：1の比で割り付けられた（主要パート）。主要パート終了後、240週時まで又は DOR/ISL が市販され使用可能になるまでのいずれか早い時期まで非盲検下で DOR/ISL の投与を継続可能とした（任意の延長パート）[2.7.3.1.1 項]。

有効性評価の結果、主要評価項目である48週時の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群1.5%（5/342例）、BIC/FTC/TAF 継続群0.6%（1/171例）であり（FAS 集団、FDA Snapshot 法）、多重性を調整した95% CI の上限が事前に規定した非劣性マージンの4%を下回ったことから（群間差：0.88%、95% CI：-1.86～2.90）、DOR/ISL 切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対する非劣性を示した[2.5.4.3.3 項]。その他の重要な有効性の評価項目である、48週時の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群91.5%（313/342例）、BIC/FTC/TAF 継続群94.2%（161/171例）であり（FAS 集団、FDA Snapshot 法）、両群ともにほとんどの被験者（90%超）はウイルス学的抑制を維持した。48週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群30.40 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 継続群28.19 cells/mm^{3}であり（FAS 集団、DAO 法）、両群で同程度であった（群間差：4.85 cells/mm^3、95% CI：-29.94～39.64）[2.5.4.3.3 項]。DOR/ISL 切替え群において、48週間の治験薬投与中に DOR 又

はISLに対する耐性は認められなかった。

安全性評価の結果、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD投与の忍容性は概して良好で、安全性プロファイルはBIC/FTC/TAFと類似していた[2.5.5.2.2.2 項]。48週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であった。両群とも、重篤な有害事象［DOR/ISL切替え群：4.4%（15/342例）、BIC/FTC/TAF継続群：6.4%（11/171例）］及び投与中止に至った有害事象［2.9%（10/342例）、1.8%（3/171例）］の発現割合は低かった。

また、肝機能検査値、絶食下の脂質及び腎機能検査値を含む臨床検査値において、臨床的に意味のある変動はみられなかった。48週時までの各評価時点及び48週時点の総リンパ球数及びリンパ球サブセット数のベースラインからの変化量（及び変化率）の平均値は、DOR/ISL切替え群とBIC/FTC/TAF継続群で概して同様であった[2.5.5.2.3.1 項]。

日本人集団（DOR/ISL切替え群13例、BIC/FTC/TAF継続群4例）では、48週時点のHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の日本人被験者の割合は、両群とも0.0%（0例）であった（FAS集団、FDA Snapshot法）[2.5.4.3.6.2 項]。また、その他の重要な有効性の評価項目の結果においても、日本人集団は全集団と概して一貫していたことから、日本人のPLWHでの有効性は期待できると考えられた。日本人集団での安全性についても、全ての安全性評価項目の結果は全集団の結果と概して同様であり、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった[2.5.5.3.2 項]。

以上より、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）はウイルス学的抑制が得られているPLWHに対して高い有効性を示し、忍容性も概して良好であることから、今回申請する効能又は効果（案）を「HIV-1感染症」と設定した。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

DOR/ISLの効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8.2-1]に示した。

表 1.8.2-1 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
5.1 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前3ヵ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、ドラビリン又はイスラトラビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療成人患者に使用すること。［18.3.1、18.3.2、18.4参照］	本剤の効能又は効果（案）の設定根拠とした051試験及び052試験では、ウイルス学的失敗の経験がなく、ARTによりウイルス学的抑制（HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満）が継続して得られており、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療成人患者を対象としたため、本剤の使用対象となるHIV-1感染症患者を効能又は効果に関連する注意として設定した。
5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。	抗HIV治療ガイドラインでは、抗HIV薬開始前には薬剤耐性検査を行うことが推奨されており[5.4: 503]、ドラビリンの添付文書の効能又は効果に関連する注意に記載されているた

	め本剤においても設定した。
5.3 本剤はドラビリン及びイスラトラビル水和物の固定用量を含有する配合剤であるので、ドラビリンの用量調節が必要な患者には個別のドラビリン製剤（ピフェルトロ錠）を用いること。［7.2、7.3参照］	審査の過程で追加した。

1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本承認申請の用法及び用量（案）は、051試験及び052試験でのDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の高い有効性、良好な安全性プロファイル、臨床薬理試験データ、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析、並びに曝露－反応解析の結果によって支持された。第Ⅰ相試験（010試験）で、DORとISLとの間に薬物相互作用はないことが示されており[2.7.2.2.3.1.1 項][2.7.2.2.3.2.2 項]、DOR/ISLの臨床開発プログラムでは、DORの用量は市販用量である100 mgを使用した。DORの市販用量（100 mg）は、DORの臨床開発プログラムの一環として実施した個々の臨床試験及び併合解析から得られたデータに基づく総合的な評価により裏付けられており、その設定についてはDORの製造販売承認申請資料中に記載している。

第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）の有効性の結果から、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）はウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者に対するウイルス学的抑制維持に有効であることが示された[1.8.2.2.1 項][1.8.2.2.2 項]。さらに、曝露－反応解析を実施し、有効性の曝露量依存性を評価した[2.7.2.2.5.2.2.1 項]。これらの解析は、051及び052試験のISLの曝露量及び有効性データを用いて実施した。ISLの曝露量増加に対し、ウイルス学的抑制率が増加するという明確な関連性は認められなかった。ISL 0.25 mgを投与した際の曝露量の範囲では、曝露－有効性関係は全体的に概して一定であることが示された。

また、第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）では、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の忍容性は概して良好であった[1.8.2.2.1 項][1.8.2.2.2 項]。PK/PDモデルを用いてISL-TPの曝露量と総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の変化との関連性を検討したところ[2.7.2.2.5.2.2.2 項]、ISL 0.25 mgをウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者集団に投与した際、実薬対照と比較して臨床的に意味のある総リンパ球数又はCD4陽性T細胞数の変化は認められないことが示され、その結果は051及び052試験で得られた安全性データと一貫していた[2.7.4.3.1.5 項]。

さらに、015試験を含む臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析の結果から、日本人と非日本人との間でISLの薬物動態に意味のある人種差は認められなかった[2.7.2.3.2.4 項]。また、日本人のHIV-1感染症患者における有効性の結果は、051及び052試験の全体集団と概して同様の傾向がみられ、日本人特有の安全性に関する懸念も認められなかった[1.8.2.2.1 項][1.8.2.2.2 項]。さらに、HIV-1感染症治療における医療環境に国内外で大きな違いはない[2.5.1.4.3 項]。これらのことから、日本人HIV-1感染症患者においても同一のDOR/ISLの臨床推奨用量（100 mg/0.25 mg）を設定することは適切と考えられる。

以上より、安全性及び有効性データ並びに母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析結果を総合すると、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を臨床推奨用量とすることが支持された。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

DOR/ISL の用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠を[表 1.8.3-1]に示した。

表 1.8.3-1　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
7.1 本剤は1日1回、できるだけ同じ時刻に服用すること。予定時刻に服用できなかった場合は、予定時刻から12時間以内であればその時点で1回分を服用し、その後は通常の服薬スケジュールに戻ること。予定時刻から12時間を超えた場合は、その回は服用せず、次の予定時刻に1回分を服用すること。1度に2回分を服用しないこと。	051試験及び052試験において投与タイミングのずれの許容範囲を12時間と設定していたことに基づき、投与間隔が12時間を超えて大きくずれないよう注意喚起として設定した。
7.2 本剤とリファブチンを併用して服用する場合は、本剤服用後約12時間の間隔を空けてドラビリン単剤100 mg 1錠を服用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、ドラビリン単剤の服用も中止すること。［5.3、7.3、10.2、16.7.2参照］	リファブチンの CYP3A4誘導作用により、ドラビリンの代謝が促進されるため、本剤の血漿中ドラビリン濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。また、ドラビリンの添付文書の用法及び用量に関する注意に記載されているため本剤においても設定した。
7.3 本剤は HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。ただし、ドラビリンを追加投与する必要がある場合を除く。［5.3、7.2参照］	本剤の企業中核データシート（CCDS）を基に、類薬の国内添付文書も参考にして設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8.4-1]に示す。

表 1.8.4-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	2.1 カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、エンザルタミド、アパルタミド、リファンピシン、ミトタン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、ラミブジン、エムトリシタビンを投与中の患者［10.1 参照］ 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.1 ドラビリンは主にCYP3A4によって代謝される。強力なCYP3A4誘導剤リファンピシンとの臨床薬物相互作用試験において、リファンピシンとの併用によりドラビリンの血漿中AUC0-inf及びC24はそれぞれ88%及び97%低下した。リファンピシンと同様に、強力なCYP3A4誘導作用を有する、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、エンザルタミド、アパルタミド、ミトタン、セイヨウオトギリソウ含有食品との併用においてもドラビリンの血漿中濃度が大幅に低下するおそれがある。これらの薬剤又は食品との併用によって、本剤の治療効果が減弱するおそれがあるため設定した。 イスラトラビルはデオキシシチジンキナーゼにより細胞内でリン酸化される。デオキシシチジンキナーゼの高親和性の基質であるラミブジンとの臨床薬物相互作用試験において、ラミブジンとの併用によりイスラトラビルの活性本体であるイスラトラビル三リン酸の細胞内AUC0-infが87%、Cmaxが76%低下した。デオキシシチジンキナーゼに対しラミブジンと同程度の親和性を示すエムトリシタビンとの併用でも同程度のイスラトラビル三リン酸の細胞内濃度の低下が予想される。これらの薬剤との併用によって、本剤の治療効果が減弱するおそれがあるため設定した。 2.2本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、禁忌と

		した。
8. 重要な基本的注意	8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 • 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。 • 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。 • 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。 • 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。［10.1、10.2参照］	抗HIV薬の使用において共通する一般的な注意喚起事項として記載した。 • 根治療法ではなく、血中HIV-1 RNA量の減少やCD4陽性T細胞数の増加が認められた場合でも、その後HIV感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連疾患を発症する場合があることから設定した。 • 本剤の長期投与時の有効性及び安全性について検討中であるため設定した。 • 抗HIV療法を医師の指示どおり行わなかった場合、薬剤耐性発現等の治療失敗リスクが増加するため設定した。 • 併用薬剤との相互作用を避けるため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意		
9.2 腎機能障害患者	9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は末期腎不全の患者（eGFR<30mL/min/1.73m^2） 本剤の投与は推奨しない。イスラトラビルの血中濃度が上昇するおそれがある。透析中の患者を対象とした試験は実施していない。［16.6.1参照］	重度の腎機能障害のある被験者では、臨床的に意味があると考えられるイスラトラビルの血漿中濃度の増加がみられた。末期腎不全の患者では、イスラトラビルの血漿中濃度は重度腎機能障害のある患者と同程度又はそれ以上に増加すると予想される。以上より、重度の腎機能障害のある患者又は末期腎不全の患者への本剤の投与は推奨しないこととした。なお、透析患者を対象としたイスラトラビル及びドラビリンの薬物動態は評価していない。
9.3 肝機能障害患者	9.3.1 重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害のある患者 本剤の投与は推奨しない。イスラトラビルの血中濃度が減少するおそれがある。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害者を対象とした試験は実施していない。［16.6.2参照］	中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害のある被験者では、イスラトラビルの血漿中濃度の減少がみられたが、臨床的に意味のあるものではなかった。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する患者では臨床的に意味のあるイスラトラビルの血漿中濃度低下に至る可能性がある。

<table>
<tr><td></td><td></td><td>以上より、重度の肝機能障害のある患者には本剤の投与は推奨しないこととした。</td></tr>
<tr><td>9.5 妊婦</td><td>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物の生殖発生毒性試験において、臨床推奨用量の8倍（ドラビリン）及び532倍（イスラトラビル）以上の曝露量で本剤の成分を個別に投与した際に発生への影響は認められなかった。
ドラビリン（100 mg）／イスラトラビル（0.25 mg 又は0.75 mg）を投与した臨床試験において15例の妊娠が報告されているが、妊娠合併症及び先天的異常の傾向はなかった。</td><td>ドラビリン及びイスラトラビルの動物実験において、臨床推奨用量を超える曝露量で実施した生殖発生毒性試験では妊娠及び胚胎児発生への有害な影響はみられず、ヒトにおいても、妊娠合併症及び先天的異常の傾向はなかった。
データが非常に限られているが、妊婦への抗 HIV 薬による治療は妊婦と胎児に双方に多大な有益性をもたらすと考えられ、国内記載要領上の「投与が推奨されないもの」の定義には該当しないと評価した。
以上から、ドラビリン単剤の添付文書に記載された注意喚起レベルに合わせて、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与することとした。</td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦</td><td>授乳を避けさせること。HIV 母児感染の可能性がある。ラットにおいて、妊娠6日から授乳14日までの経口投与後（450 mg/kg/日）にドラビリンは乳汁中に移行し、乳汁中濃度は母体血漿中濃度（授乳14日の投与2時間後）の約1.3倍であった。ラットにおいて、妊娠6日から授乳10日までの経口投与後（10 mg/kg/日）にイスラトラビルは乳児の血漿中に検出され、乳児血漿中濃度は母体血漿中濃度（授乳10日の投与1時間後及び3時間後）のそれぞれ0.1%及び1.5%であった。本剤又は各成分のヒト乳汁中への移行、乳汁産生への影響及び乳児への影響は不明である。</td><td>乳汁を介して HIV 母児感染の可能性があり、国内では HIV 感染者の母乳育児は推奨されていない。
また、ヒトを対象とした本剤又は各成分の乳汁中への移行試験は実施していないが、動物実験（ラット）ではドラビリン及びイスラトラビルの乳汁中又は乳汁を介した乳児への移行が確認されている。
以上から、授乳を避けさせることとした。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等</td><td>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性が確立していないことを示すため設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用</td><td>ドラビリンは主に CYP3A4で代謝される。イスラトラビルは主にアデノシンデアミナーゼで代謝される。イスラトラビルはデオキシシチジンキナーゼにより細胞内でリン酸化される。[16.4 参照]</td><td>相互作用の発現機序となるドラビリンの主要代謝酵素、及びイスラトラビルの主要代謝酵素と細胞内でのリン酸化に関与する酵素について記載した。</td></tr>
<tr><td>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</td><td><table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルバマゼピン（テグレトール）
フェノバルビタール（フェノバール）</td><td>本剤の血漿中ドラビリン濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤及び食品の強力な CYP3A4誘導作用により、ドラビリンの代謝が促</td></tr></table></td><td>2.1項の設定根拠と同じ。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>フェニトイン（アレビアチン）
ホスフェニトイン（ホストイン）
エンザルタミド（イクスタンジ）
アパルタミド（アーリーダ）
リファンピシン（リファジン）
ミトタン（オペプリム）
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品
［2.1、8.1、16.7.2 参照］</td><td></td><td>進されると予測される。</td></tr>
<tr><td>ラミブジン（エピビル）
エムトリシタビン（デシコビ）
［2.1、8.1、16.7.2参照］</td><td>本剤のイスラトラビルの活性体であるイスラトラビル三リン酸の細胞内濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。</td><td>これらデオキシシチジンキナーゼの基質である薬剤との競合により、細胞内でのイスラトラビルのリン酸化が抑制される。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）</td><td>
<table>
<tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr>
<tr><td>リファブチン
［7.2、8.1、16.7.2 参照］</td><td>本剤の血漿中ドラビリン濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。</td><td>リファブチンの CYP3A4誘導作用により、ドラビリンの代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>ヌクレオシド系代謝拮抗剤
クラドリビン
クロファラビン
シタラビン
フルダラビン
ゲムシタビン
［8.1、16.7.2 参照］</td><td>本剤のイスラトラビルの活性体であるイスラトラビル三リン酸の細胞内濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがあるため、本剤との併用は推奨しない。</td><td>デオキシシチジンキナーゼの基質である薬剤との競合により、細胞内でのイスラトラビルのリン酸化が抑制されると予測される。</td></tr>
</table>
</td><td>ドラビリンは主に CYP3A4によって代謝される。ドラビリンと CYP3A4誘導作用を有するリファブチンとの臨床薬物相互作用試験において、リファブチンとの併用により、ドラビリンの AUC0-inf 及び C24hr は、それぞれ約50%及び約68%低下したことから設定した。
デオキシシチジンキナーゼ基質との併用によりイスラトラビルの活性本体であるイスラトラビル三リン酸の細胞内濃度が低下するおそれがある（2.1項の設定根拠を参照）。ラミブジンを除いて、デオキシシチジンキナーゼの基質であるヌクレオシド系代謝阻害剤については臨床試験による評価を行っていないため設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用</td><td>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>副作用に対する一般的な注意事項として設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>11.2 その他の副作用</td>
<td>
<table>
<tr><th></th><th>1%以上
3%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明
注1)</th></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>不眠症、異常な夢</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、腹部膨満</td><td>鼓腸、悪心、腹痛</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>そう痒症、発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>肝酵素上昇</td></tr>
</table>
注1）配合成分であるドラビリンを含む治療において製造販売後に報告されている副作用を記載した。
</td>
<td>抗レトロウイルス療法により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2つの国際共同第Ⅲ相試験［051試験（非盲検切替え試験）及び052試験（盲検切替え試験）］で報告された48週時点の副作用を申請者の評価に基づき記載した。頻度は051試験と052試験の統合結果に基づき、治験担当医師により本剤との関連ありと判定された有害事象を示した。
1%以上3%未満の欄には、本剤が投与された708例のうち8例以上に発現した副作用、1%未満の欄には7例以下に発現した副作用を記載した。

申請者による副作用の選択は、051試験と052試験で報告された全ての有害事象を考慮に入れたものであり、本剤と関連ありと判定された有害事象と臨床的に同義である事象や密接に関係する臨床状態を含めた。
「不眠症」は不眠症及び早朝覚醒型不眠症、「腹痛」は上腹部痛及び腹部不快感、「発疹」は発疹及び斑状丘疹状皮疹を含めた。
また、本剤の配合成分であるドラビリンを含む治療で製造販売後に報告された副作用を頻度不明として記載した。</td>
</tr>
<tr><td>15. その他の注意</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>15.1 臨床使用に基づく情報</td><td>ウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者に、未承認用量のドラビリン（DOR）／イスラトラビル（ISL）（100 mg/0.75 mg）を投与した臨床試験（017試験及び018試験）において、48週時までにベースラインから総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数が減少した治験参加者の割合は、対照群と比較してDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）切替え群で高値であった。一方、ウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者に本剤［DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）］を投与した臨床試験（051試験及び052試験）において、48週時までにベースラインから総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数が減少した治験参加者の割合は、本剤群と対照群で同程度であった。各臨床試験における、ベースラインから総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数が減少した治験参加者の割合を表に示す。
［17.1.1、17.1.2参照］</td><td>イスラトラビルを推奨用量（0.25 mg）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細胞数の減少について、参考情報として本項で情報提供することとした。</td></tr>
</table>

表 48週時までに総リンパ球数及びCD4陽性 T 細胞数がベースラインから減少した治験参加者の割合

臨床検査パラメータ		総リンパ球数		CD4陽性T細胞数	
試験	投与群	例数	30%超の減少	例数	30%超の減少
017試験	DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）切替え群	297	18.5%	313	9.3%
	対照群[注1]	302	7.3%	311	4.2%
018試験	DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）切替え群	303	13.2%	301	6.0%
	対照群[注1]	298	3.7%	298	1.7%
051試験	本剤（100 mg/0.25 mg）群	341	4.1%	343	4.4%
	対照群[注1]	175	4.6%	176	2.8%
052試験	本剤（100 mg/0.25 mg）群	313	5.4%	315	4.4%
	対照群[注2]	159	5.0%	161	5.0%

(注1)　ベースライン ART（抗レトロウイルス療法）継続群
(注2)　BIC/FTC/TAF（ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミド）継続群

注）承認された用量はドラビリン100 mg／イスラトラビル0.25 mg である。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　ドラビリン

1.9.1.1　一般的名称（JAN）

日本における医薬品一般的名称（JAN）は、平成30年2月22日付薬生薬審発0222第3号により通知された（登録番号29-3-B7）。

1.9.1.2　国際一般名（INN）

r-INN は、doravirine として List 71（WHO Drug Information, 2014, Vol. 28, No.1, p. 85）に収載された。

1.9.2　イスラトラビル水和物

1.9.2.1　一般的名称（JAN）

日本における医薬品一般的名称（JAN）は、令和2年11月9日付薬生薬審発1109第7号により通知された（登録番号302-3-B1）。

1.9.2.2　国際一般名（INN）

r-INN は、islatravir として List 82（WHO Drug Information, 2019, Vol. 33, No.3, p. 646）に収載された。

薬生薬審発 0222 第３号
平 成 30 年 ２ 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　29-3-B1

JAN（日本名）：デフィブロチドナトリウム

JAN（英　名）：Defibrotide Sodium

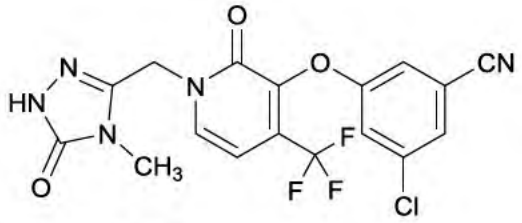
デフィブロチドナトリウムは，ブタ腸粘膜由来のポリデオキシリボヌクレオチドナトリウムである（分子量：13,000～20,000）.

Defibrotide sodium is a polydeoxyribonucleotide sodium salt from swine intestinal mucosa (molecular weight: 13,000-20,000).

登録番号　29-3-B7

JAN（日本名）：ドラビリン

JAN（英　名）：Doravirine



$C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$

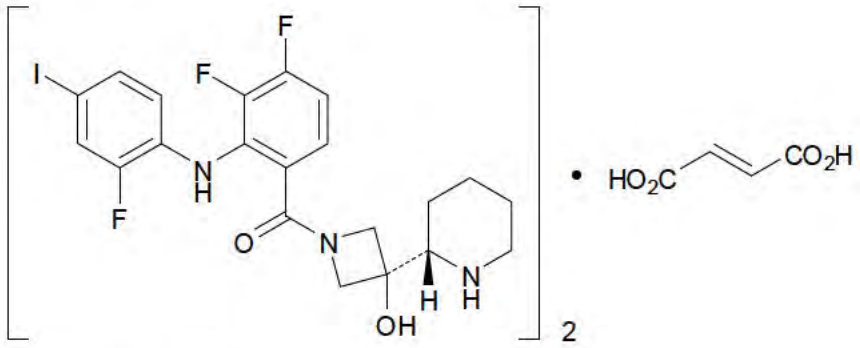
3-クロロ-5-({1-[(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}オキシ)ベンゾニトリル

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

登録番号　29-3-B8

JAN（日本名）：コビメチニブフマル酸塩

JAN（英　名）：Cobimetinib Fumarate



$(C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$

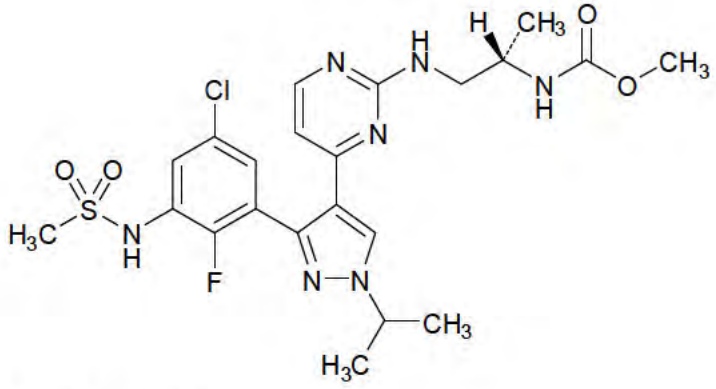
[3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)フェニル]{3-ヒドロキシ-3-[(2*S*)-ピペリジン-2-イル]アゼチジン-1-イル}メタノン　ヘミフマル酸塩

[3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)phenyl]{3-hydroxy-3-[(2*S*)-piperidin-2-yl]azetidin-1-yl}methanone hemifumarate

登録番号　29-4-B8

JAN（日本名）：エンコラフェニブ

JAN（英　名）：Encorafenib



$C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$

N-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-クロロ-2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]-1-(プロパン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル}カルバミン酸メチル

Methyl *N*-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl}carbamate

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

08VQWY

薬生薬審発 1109 第 7 号
令 和 2 年 11 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　301-5-B2

JAN（日本名）：ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vestronidase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

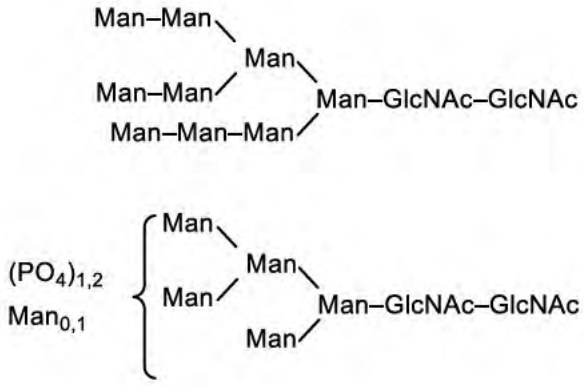
LQGGMLYPQE SPSRECKELD GLWSFRADFS DNRRRGFEEQ WYRRPLWESG
PTVDMPVPSS FNDISQDWRL RHFVGWVWYE REVILPERWT QDLRTRVVLR
IGSAHSYAIV WVNGVDTLEH EGGYLPFEAD ISNLVQVGPL PSRLRITIAI
NNTLTPTTLP PGTIQYLTDT SKYPKGYFVQ NTYFDFFNYA GLQRSVLLYT
TPTTYIDDIT VTTSVEQDSG LVNYQISVKG SNLFKLEVRL LDAENKVVAN
GTGTQGQLKV PGVSLWWPYL MHERPAYLYS LEVQLTAQTS LGPVSDFYTL
PVGIRTVAVT KSQFLINGKP FYFHGVNKHE DADIRGKGFD WPLLVKDFNL
LRWLGANAFR TSHYPYAEEV MQMCDRYGIV VIDECPGVGL ALPQFFNNVS
LHHHMQVMEE VVRRDKNHPA VVMWSVANEP ASHLESAGYY LKMVIAHTKS
LDPSRPVTFV SNSNYAADKG APYVDVICLN SYYSWYHDYG HLELIQLQLA
TQFENWYKKY QKPIIQSEYG AETIAGFHQD PPLMFTEEYQ KSLLEQYHLG
LDQKRRKYVV GELIWNFADF MTEQSPTRVL GNKKGIFTRQ RQPKSAAFLL
RERYWKIANE TRYPHSVAKS QCLENSPFT

4

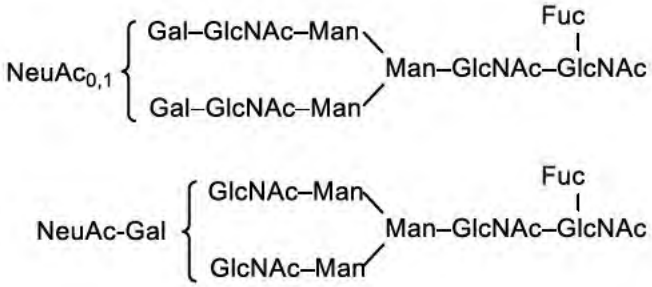
N151，N250，N398，N609：糖鎖結合；T629：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造

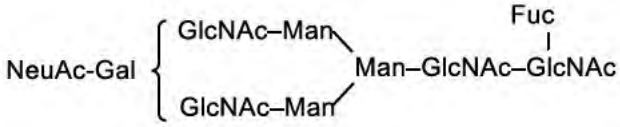
N151



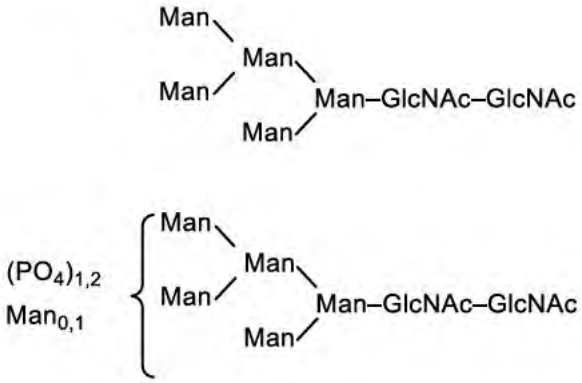
N250



N398



N609



$C_{13232}H_{19984}N_{3496}O_{3760}S_{64}$（タンパク質部分，4 量体）
単量体　$C_{3308}H_{4996}N_{874}O_{940}S_{16}$
ジスルフィド結合を含めない

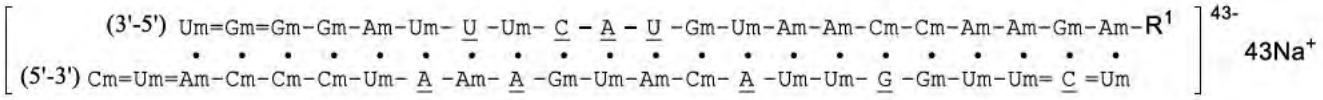
ベストロニダーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼであり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベストロニダーゼ　アルファは，629 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 317,000）である．

Vestronidase Alfa is a recombinant human β-glucuronidase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Vestronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 317,000) composed of 4 subunits consisting of 629 amino acid residues each.

登録番号　301-5-B9

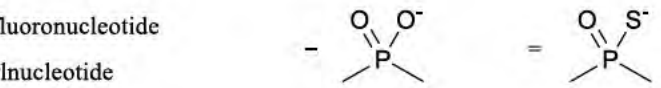
JAN（日本名）：ブトリシランナトリウム

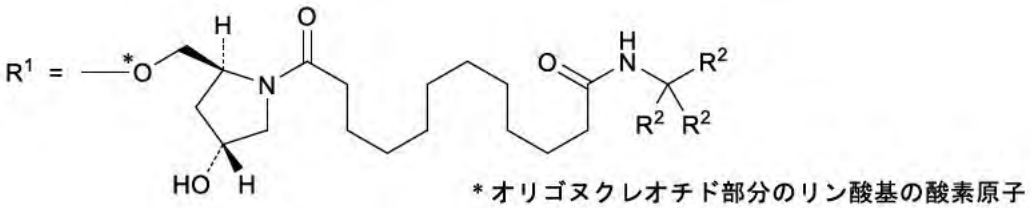
JAN（英　名）：Vutrisiran Sodium



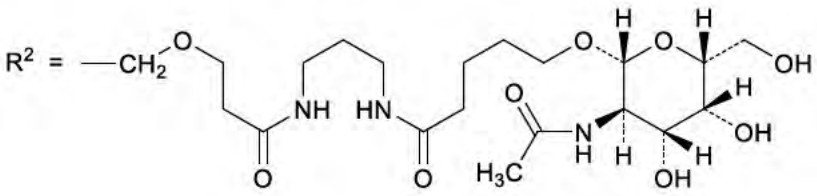
X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

Xm: 2'-*O*-methylnucleotide





＊オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子



$C_{530}H_{672}F_9N_{171}Na_{43}O_{323}P_{43}S_6$

ブトリシランナトリウムは，トランスサイレチン（TTR）に対する siRNA 誘導体のナトリウム塩であり，センス鎖の 3’末端に GalNAc の 3 本鎖複合体が結合している．siRNA 部分は，化学修飾された 21 個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された 23 個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される 2 本鎖オリゴヌクレオチドである．

Vutrisiran Sodium is a sodium salt of an siRNA derivative targeting transthyretin (TTR) covalently linked to a triantennary GalNAc3 complex at the 3’ end of the sense strand. The siRNA moiety is composed of a duplex oligonucleotide of sense strand consisting of chemically modified 21 nucleotide residues and antisense strand consisting of chemically modified 23 nucleotide residues each.

登録番号　301-6-B5

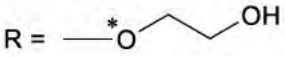
JAN（日本名）：レナジルセンナトリウム

JAN（英　名）：Renadirsen Sodium

$\left[\text{(3'-5')(}P\text{-thio)(C-Gm-C-U-Gm-Cm-C-C-Am-Am-U-Gm-C-C-Am-Um-C-C-R)}\right]^{18-}$ $18Na^{+}$

X: 2'-*O*,4'-*C*-(ethane-1,2-diyl)-5-methylnucleotide

Xm: 2'-*O*-methylnucleotide

R = 

＊オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子

$C_{208}H_{257}N_{63}Na_{18}O_{110}P_{18}S_{18}$

レナジルセンナトリウムは，ジストロフィン mRNA 前駆体のエクソン 45 の一部に相補的な配列を有するスプライシング制御型アンチセンスオリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり，化学修飾された 18 個のヌクレオチド残基からなる．

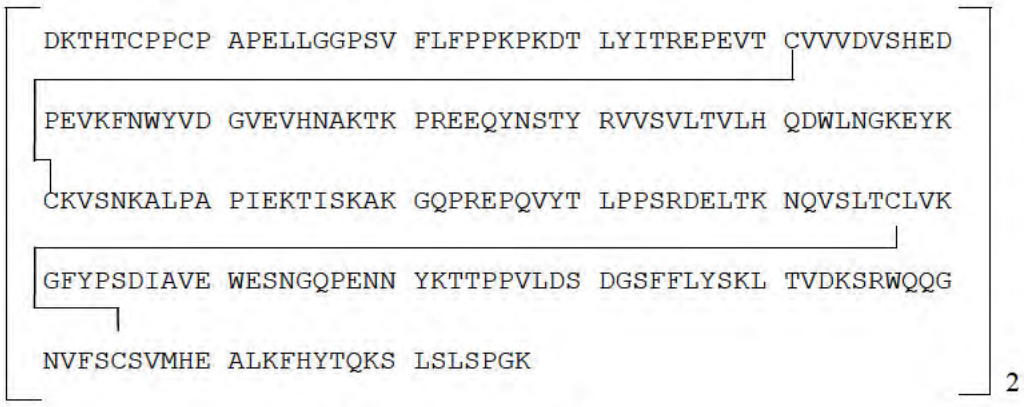
Renadirsen Sodium is a sodium salt of a splice-switching antisense oligonucleotide, whose sequence is complementary to a part of exon 45 of dystrophin pre-mRNA. Renadirsen Sodium consists of chemically modified 18 nucleotide residues.

登録番号　302-1-B1

JAN（日本名）：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)

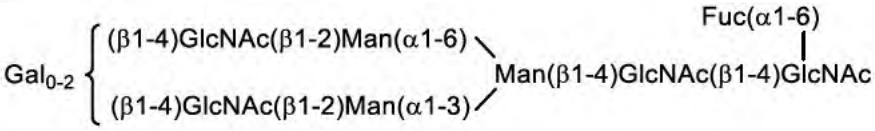
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



C6–C6，C9–C9：サブユニット間ジスルフィド結合

N77：糖鎖結合；K227：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造



$C_{2310}H_{3554}N_{602}O_{692}S_{14}$（タンパク質部分，2 量体）

単量体　$C_{1155}H_{1779}N_{301}O_{346}S_{7}$

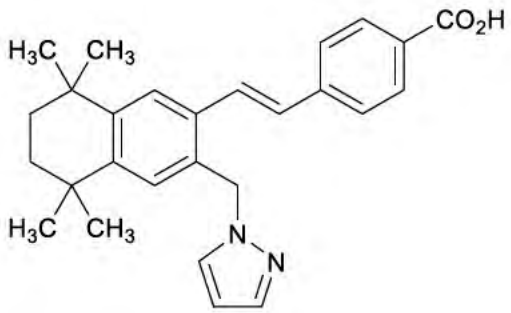
エフガルチギモド　アルファは，遺伝子組換えヒト IgG1 Fc ドメイン類縁体であり，ヒト IgG1 の 221～447 番目（Eu 番号）のアミノ酸残基に相当する．エフガルチギモド　アルファの 32，34，36，213 及び 214 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Tyr，Thr，Glu，Lys 及び Phe に置換されている．エフガルチギモド　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．エフガルチギモド　アルファは，227 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 54,000）である．

Efgartigimod Alfa is a recombinant human IgG1 Fc domain analog corresponding to amino acid residues at positions 221–447 (Eu numbering) of human IgG1, and the amino acid residues of Efgartigimod Alfa at positions 32, 34, 36, 213 and 214 are substituted by Tyr, Thr, Glu, Lys and Phe, respectively. Efgartigimod Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Efgartigimod Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 54,000) composed of 2 subunits consisting of 227 amino acid residues each.

登録番号　302-2-B1

JAN（日本名）：パロバロテン

JAN（英　名）：Palovarotene



$C_{27}H_{30}N_2O_2$

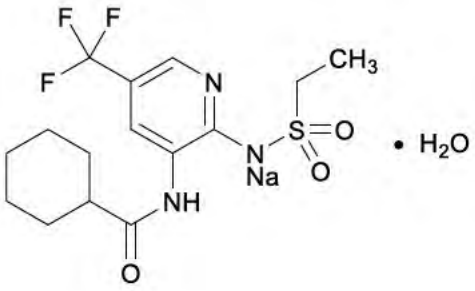
4-[(1*E*)-2-{5,5,8,8-テトラメチル-3-[(1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}エテニル]安息香酸

4-[(1*E*)-2-{5,5,8,8-Tetramethyl-3-[(1*H*-pyrazol-1-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl}ethenyl]benzoic acid

登録番号　302-2-B2

JAN（日本名）：フザプラジブナトリウム水和物

JAN（英　名）：Fuzapladib Sodium Hydrate



$C_{15}H_{19}F_3N_3NaO_3S \cdot H_2O$

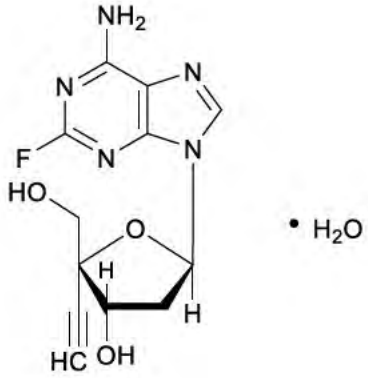
N-[2-(エタンスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]シクロヘキサンカルボキシアミド　ナトリウム　一水和物

N-[2-(Sodioethanesulfonamido)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]cyclohexanecarboxamide monohydrate

登録番号　302-3-B1

JAN（日本名）：イスラトラビル水和物

JAN（英　名）：Islatravir Hydrate



$C_{12}H_{12}FN_5O_3 \cdot H_2O$

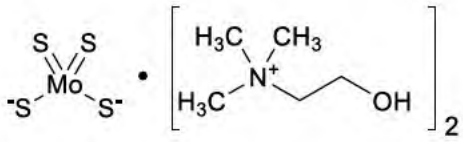
2'-デオキシ-4'-*C*-エチニル-2-フルオロアデノシン　一水和物

2'-Deoxy-4'-*C*-ethynyl-2-fluoroadenosine monohydrate

登録番号　302-3-B2

JAN（日本名）：チオモリブデン酸コリン

JAN（英　名）：Tiomolibdate Choline



$MoS_4 \cdot 2C_5H_{14}NO$

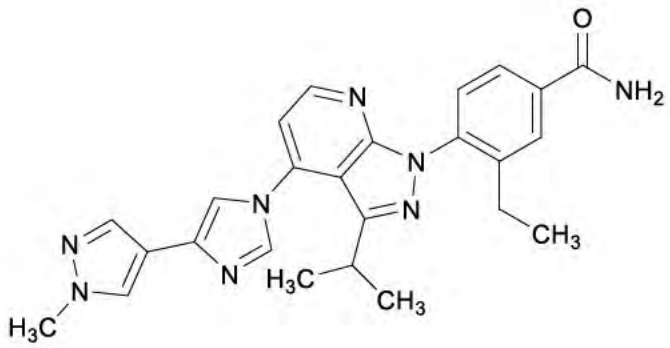
テトラスルフィドモリブデン酸ビス(2-ヒドロキシ-*N*,*N*,*N*-トリメチルエチルアミニウム)

Bis(2-hydroxy-*N*,*N*,*N*-trimethylethylaminium) tetrasulfidomolybdate

登録番号　302-3-B4

JAN（日本名）：ピミテスピブ

JAN（英　名）：Pimitespib



$C_{25}H_{26}N_8O$

3-エチル-4-{4-[4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-1-イル}ベンズアミド

3-Ethyl-4-{4-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]-3-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl}benzamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

08VQWX

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>HIV-1感染症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>市販名：イドビンソ配合錠
（1錠中に、ドラビリン100 mg／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）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>［ドラビリン］
ドラビリンは毒薬又は劇薬の指定を受けていない。

［イスラトラビル］
単回投与：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス（雌雄）</td><td>経口</td><td>>100[a]</td></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>経口</td><td>>200[b]</td></tr>
<tr><td>サル（雄）</td><td>経口</td><td>>200[c]</td></tr>
<tr><td colspan="3">独立した急性毒性試験は実施しておらず、単回投与後の毒性は反復投与毒性試験の初回投与後の評価又は単回投与TK試験を基に評価した。
a　マウスを用いた探索的単回経口投与TK試験
b　ラットを用いた探索的5日間経口投与毒性試験
c　アカゲザルを用いた探索的単回経口投与TK試験</td></tr>
</table>
反復投与：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
投与経路</th><th>投与量
（mg/kg/日）</th><th>無毒性量
（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス
(rasH2)</td><td>3ヵ月間
経口</td><td>0, 3.5, 10,
18, 35</td><td>18</td><td>35 mg/kg/日：
体重減少、精巣の精上皮変性</td></tr>
<tr><td>マウス
(CD-1)</td><td>3ヵ月間
経口</td><td>0, 3.5, 10,
22, 45</td><td>≥45</td><td>有害な所見なし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1ヵ月間
経口</td><td>0, 3, 10, 50</td><td>≥50[a]</td><td>50 mg/kg/日：
切歯の象牙芽細胞上皮の変性[b]</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>6ヵ月間
経口</td><td>0, 3, 10, 50</td><td>10[a]</td><td>50 mg/kg/日：
切歯の破折[b]、体重及び摂餌量の減少、精巣の軟化、精巣重量の減少、精子／精上皮変性、臼歯の象牙芽細胞の変性
10 mg/kg/日以上：
切歯の変色[b]、切歯の象牙芽細胞の変性[b]、切歯の象牙質層の菲薄</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

				化及び異常形成[b]
サル	1ヵ月間 経口	0, 5, 20, 75[c]	≥75[d]	有害な所見なし
サル	9ヵ月間 経口	0, 5, 20, 100[c]	20[d]	100 mg/kg/回： 死亡[e]、指及び耳介の疼痛、四肢の指の赤色分泌物、痂皮及び腫脹、耳介の皮膚変色、手足の背側及び指間皮膚又は耳介辺縁における限局的な慢性炎症、表皮の肥厚、びらん又は潰瘍、白血球数、好中球数、単球数及びリンパ球数の減少[f]

a. 成人への外挿性を考慮した無毒性量
b. 急速に成長する切歯における可逆的所見であり、萌出後には成長しないヒト成人の歯には外挿されない変化と考えられた。
c. サルでは被験物質を3日に1回投与
d. 無毒性量の単位はmg/kg/回
e. 被験物質に関連した一般状態の変化に伴い、高用量群の一部の動物を試験59から63日に安楽殺した。
f. リンパ球の減少はグルココルチコイド関連のストレス反応によるものと考えられた。

［ドラビリン／イスラトラビル併用投与］
反復投与：

動物種	投与期間 投与経路	投与量[a] （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見
ラット	1ヵ月間 経口	0/0, 0/3, 30/0, 30/1, 30/3	≥30/3	有害な所見なし

a. 併用投与試験での投与量はドラビリン／イスラトラビルの順に記載した。

副作用	抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者を対象に、ドラビリン／イスラトラビル（100 mg/0.25 mg）の1日1回投与への切替えを評価した国際共同第Ⅲ相試験（051試験）において、副作用は、48週時までに本剤を投与した366例中44例（12.0%）に認められた。主な副作用（発現割合1%以上）は、下痢（3.3%）、疲労及び浮動性めまい（各1.9%）、腹部膨満、体重増加及び頭痛（各1.6%）であった。 ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミドによりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者を対象に、ドラビリン／イスラトラビル（100 mg/0.25 mg）の1日1回投与への切替えを評価した国際共同第Ⅲ相試験（052試験）において、副作用は、48週時までに本剤を投与した342例中35例（10.2%）に認められた。主な副作用（発現割合1%以上）は、下痢（1.5%）、鼓腸、頭痛及びそう痒症（各1.2%）であった。
会社	MSD株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書	-				
3.2	データ又は報告書	-				
3.2.S	原薬	-				
3.2.S.1	一般情報	-				
[3.2.S.1.1: 08PZ7Q]	Nomenclature	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.1.2: 08PZ7W]	Structure	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.1.3: 05P6V8]	General Properties	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.S.2	製造	-				
[3.2.S.2.1: 08SVGT]	Manufacturer(s)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.1: 08PZ7Z]	Manufacturer(s)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.2: 08B434]	Description of Manufacturing Process and Controls	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.2: 05P6VD]	Description of Manufacturing Process and Controls	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3.1: 08V509]	Control of Materials - [redacted] RSM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3.2: 08V50D]	Control of Materials - [redacted] RSM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3.3: 07X7NB]	Control of Materials - RM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 05P6VJ]	Control of Critical Steps and Intermediates	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5: 05K3HK]	Process Validation and/or Evaluation	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5: 08T0QV]	Process Validation and/or Evaluation	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6: 08VLL6]	Manufacturing Process Development	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.S.3	特性	-				
[3.2.S.3.1: 05P6VR]	Elucidation of Structure and Other Characteristics	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.2.1: 08VLLX]	Impurities - General	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.2.2: 08TLFV]	Impurities - PMIs	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.S.4	原薬の管理	-				
[3.2.S.4.1: 05P6VV]	Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.1: 05P6W5]	Analytical Procedures - Description	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.2: 05P6W0]	Analytical Procedures - Compendial Tests	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.3: 08QGXQ]	Analytical Procedures - Assay and Impurities	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.4: 08QGXX]	Analytical Procedures - Residual Solvent	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.5: 08PZ88]	Analytical Procedures - Chiral Impurities	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.6: 08QGY0]	Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.1: 08V8K2]	Validation of Analytical Procedures - Assay and Impurities	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.2: 05P6W9]	Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.3: 06F8WQ]	Validation of Analytical Procedures - Minor Enantiomer	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.4: 05P6W8]	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.4: 0840YY]	Batch Analyses	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.4.1: 05P6WC]	Batch Analyses - Analyses	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.4.2: 07X6D5]	Batch Analyses - Method History	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.5.1: 05P6WF]	Justification of Specification - General	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.5.2: 07X6DK]	Justification of Specification - Qualification	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.5.3: 07X6DN]	Justification of Specification - Other Tests	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.S.4.5.4: 07Z4L6]	Justification of Specification - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.S.5	標準品又は標準物質	-				
[3.2.S.5: 08PZ8F]	Reference Standards or Materials	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.S.6	容器及び施栓系	-				
[3.2.S.6: 05P6WL]	Container Closure System	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.S.7	安定性	-				
[3.2.S.7.1: 08VCQB]	Stability Summary/Conclusions	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.2: 05P6WQ]	Post-Approval Stability Protocol and Commitment	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3: 05P6WS]	Stability Data	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.P	製剤	-				
3.2.P.1	製剤及び処方	-				
[3.2.P.1: 08LSC4]	Description and Composition of the Drug Product	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.P.2	製剤開発の経緯	-				
[3.2.P.2.1: 08J8LB]	Components of the Drug Product	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.2: 08J8LD]	Drug Product	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.3: 08J8LG]	Manufacturing Process Development	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.4: 08LSCB]	Container Closure System	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.5: 08T42W]	Microbiological Attributes	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.6: 08J8MF]	Compatibility	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.P.3	製造	-				
[3.2.P.3.1: 08LSBF]	Manufacturer(s)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.2: 08J8ML]	Batch Formula	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.3: 08R2HD]	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.4: 08J8MV]	Controls of Critical Steps and Intermediates	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.5: 08J8N8]	Process Validation and/or Evaluation	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.P.4	添加剤の管理	-				
[3.2.P.4.1: 08JH6Q]	Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.2: 08JH6R]	Analytical Procedures	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.3: 08JH6S]	Validation of Analytical Procedures	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.4: 08JH6T]	Justification of Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.5: 08JH6V]	Excipients of Human or Animal Origin	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.6: 08JH6W]	Novel Excipients	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.P.5	製剤の管理	-				
[3.2.P.5.1: 08R2HK]	Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.1: 08JDVM]	Analytical Procedures - Assay, CU and Identity of Doravirine and Islatravir	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.2: 08T437]	Analytical Procedures - Degradation Products of Doravirine	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.3: 08JDVX]	Analytical Procedures - Degradation Products of Islatravir	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.4: 08JDVP]	Analytical Procedures - Dissolution	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.1: 08JF0F]	Validation of Analytical Procedures - Assay, CU and Identity of Doravirine and Islatravir	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.P.5.3.2: 08JF2J]	Validation of Analytical Procedures - Degradation Products of Doravirine	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.3: 08JF2L]	Validation of Analytical Procedures - Degradation Products of Islatravir	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.4: 08JF20]	Validation of Analytical Procedures - Dissolution	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.4: 08JF06]	Batch Analyses	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.5: 08TGH7]	Characterization of Impurities	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.6: 08SSCT]	Justification of Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.P.6	標準品又は標準物質	-				
[3.2.P.6: 08JF32]	Reference Standards or Materials	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.P.7	容器及び施栓系	-				
[3.2.P.7: 08LSCH]	Container Closure System	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.P.8	安定性	-				
[3.2.P.8.1: 08R2HN]	Stability Summary and Conclusion	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.2: 08R2HM]	Post-Approval Stability Protocol/Stability Commitment	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.3.1: 08SB6G]	Stability Data - PSS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.3.2: 08L6V9]	Stability Data - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.3.3: 08L6VL]	Stability Data - In-use	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.A	その他	-				
3.2.A.1	製造施設及び設備	-				
[3.2.A.1: 08T252]	Facilities and Equipment	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	-				
[3.2.A.2: 08T25N]	Adventitious Agents Safety Evaluation	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.A.3	添加剤	-				
[3.2.A.3: 08T25V]	Excipients	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.R	各極の要求資料	-				
[3.2.R: 08TLR7]	Regional Information	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.3	参考文献					
[3.3: 08TMDG]	INVESTIGATIONAL FORMULATIONS	Merck Research Laboratories	-	社内資料	-	-
[3.3: 05D65T]	Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To Demonstrate Control	Teasdale A, Elder D, Chang SJ, et al.	-	Org. Process Res. Dev.	-	-
[3.3: 07X57P]	[redacted]	[redacted]	-	Scientific Committee on Consumer Safety	-	-
[3.3: 05DX6G]	Potential impurities in drug substances: Compound-specific toxicology limits for 20 synthetic reagents and by-products, and a class-specific toxicology limit for alkyl bromides	Bercu JP, Galloway SM, Parris P, et al.	-	Regul. Toxicol. Pharmacol.	-	-
[3.3: 05GBD7]	Compound-Specific Toxicology Limits for Common Reagents and By-Products in Drug Substances	Bercu JP, Galloway SM, Parris P, et al.	-	Regul. Toxicol. Pharmacol.	-	-
[3.3: 05CV49]	[redacted]	[redacted]	-	Regul. Toxicol. Pharmacol.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.3: 05DRFB]	[redacted]	[redacted]	-	Org. Process Res. Dev.	-	-
[3.3: 05CWH3]	[redacted]	[redacted]	-	Org. Process Res. Dev.	-	-
[3.3: 08RDX9]	Quantification of segregation potential for polydisperse, cohesive, multi-component powders and prediction of tablet die-filling performance – A methodology for practical testing, re-formulation and process design	Michael Gentzler, James N. Michaels, Gabriel I. Tardos	-	Powder Technology	-	-
[3.3: 08RDWH]	[redacted]	[redacted]	-	Mol. Pharmaceutics	-	-
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-				
4.2	試験報告書	-				
4.2.1	薬理試験	-				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-				
[4.2.1.1.1: PD001]	In Vitro Biochemical Activity of MK-8591	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.2: PD002]	In Vitro Antiviral Activity of MK-8591	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.3: PD005]	IN VITRO ANTIVIRAL ACTIVITY OF MK-8591 AGAINST HIV-1 CLINICAL ISOLATES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.4: PD023]	MK-8591: ASSESSMENT OF ANTIVIRAL ACTIVITY OF ISLATRAVIR AGAINST NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR (NNRTI) RESISTANCE-ASSOCIATED HIV-1 VARIANTS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.5: PD019]	MK-8591: ANTIVIRAL ACTIVITY OF MK-8591 (ISLATRAVIR) AGAINST A PANEL OF VIRUSES BEARING INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITOR RESISTANCE-ASSOCIATED MUTATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.6: PD003]	In Vitro Resistance Selection with MK-8591	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.7: PD016]	MK-8591: IN VITRO RESISTANCE SELECTION STUDIES WITH HIV-1 SUBTYPES A, B, AND C	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.8: PD020]	MK-8591: ASSESSMENT OF ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST HIV-1 VARIANTS SELECTED BY MK-8591 (ISLATRAVIR) IN VITRO AND VARIANTS THAT ARE ASSOCIATED WITH NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR RESISTANCE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.1.1.9: PD011]	MK-8591: IN VITRO EVALUATION OF UPTAKE BY HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS AND DETERMINATION OF INHIBITORY QUOTIENTS FOR ANTIVIRAL ACTIVITY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.10: PD010]	MK-8591: IN VITRO EVALUATION OF [redacted] (M4) UPTAKE BY HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.11: PD012]	MK-8591: ASSESSMENT OF ANTIVIRAL ACTIVITY AND CYTOTOXICITY OF MK-8591 METABOLITE M4 ([redacted])	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.12: PD018]	MK-8591: DETERMINATION OF IN VITRO BIOCHEMICAL ACTIVITY OF 5´-TRIPHOSPHATE OF ISLATRAVIR METABOLITE M4	Merck Research Laboratories, [redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.13: PD021]	MK-8591: EVALUATION OF ANTIVIRAL ACTIVITY OF ISLATRAVIR IN COMBINATION WITH DORAVIRINE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.14: PD022]	MK-8591: IN VITRO RESISTANCE SELECTION STUDIES WITH THE COMBINATION OF DORAVIRINE AND ISLATRAVIR	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.15: PD025]	MK-8591: INCREASED BARRIER TO RESISTANCE FOR THE COMBINATION OF DORAVIRINE AND ISLATRAVIR	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.16: PD026]	MK-8591: ASSESSMENT OF ANTIVIRAL ACTIVITY OF DORAVIRINE AGAINST HIV-1 VARIANTS SELECTED BY MK-8591 (ISLATRAVIR) IN VITRO AND VARIANTS THAT ARE ASSOCIATED WITH NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR RESISTANCE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.17: PD004]	MK-8591: EVALUATION OF MK-8591 EFFICACY IN SIV-INFECTED RHESUS MACAQUES	Merck Research Laboratories, [redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.1.1.18: PD015]	MK-8591: IN VIVO ACTIVITY OF ONCE-WEEKLY MK-8591 (ISLATRAVIR) IN SIMIAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED RHESUS MONKEYS WITH 3TC-INDUCED RESISTANCE	Merck Research Laboratories, [redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.1.2	副次的薬理試験	-				
[4.2.1.2.1: TI[redacted]8852]	[redacted] (EFda): Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Mitochondrial DNA Content in vitro, in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.2: TI[redacted]8900]	Tenofovir alafenamide fumarate (TAF): Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Intracellular Diphosphate Levels in vitro in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.3: TI[redacted]8901]	Lamivudine (also known as 3TC): Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Intracellular Triphosphate Levels in vitro in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.1.2.4: TI[redacted]8902]	Abacavir: Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Intracellular Triphosphate Levels in vitro in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.5: TI[redacted]8903]	Islatravir (also known as MK-8591): Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Intracellular Triphosphate Levels in vitro in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.6: TI[redacted]8909]	Dideoxyinosine: Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Intracellular Triphosphate Levels in vitro in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.7: TI[redacted]8905]	Emtricitabine (FTC): Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Intracellular Triphosphate Levels in vitro in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.8: TI[redacted]8907]	Islatravir (MK-8591): Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Mitochondrial DNA Content in vitro, in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.9: TI[redacted]8908]	Tenofovir alafenamide fumarate (TAF): Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Mitochondrial DNA Content in vitro, in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.10: TI[redacted]8910]	Dideoxyinosine: Exploratory Assay to Determine Cytotoxicity and Mitochondrial DNA Content in vitro, in TK6 Human Lymphoblast Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.11: PD028]	MK-8591: ASSESSMENT OF ISLATRAVIR-TRIPHOSPHATE CONCENTRATIONS IN HUMAN PBMCS INCUBATED WITH ISLATRAVIR IN VITRO	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.12: PD029]	MK-8591: ASSESSMENT OF LYMPHOCYTE FUNCTION IN HUMAN PBMCS INCUBATED WITH ISLATRAVIR IN VITRO	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.13: PD008]	MK-8591: ACTIVITY AGAINST HEPATITIS B VIRUS AND HEPATITIS C VIRUS	Merck Research Laboratories, [redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.14: PD024]	Evaluation of Merck & Co., INC. Islatravir/[redacted] against a Panel of 14 Viruses	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.15: PD007]	MK-8591: ASSESSMENT OF IN VITRO CYTOTOXICITY OF MK-8591	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.16: PD030]	MK-8591: ASSESSMENT OF IN VITRO CYTOTOXICITY OF ISLATRAVIR IN RESTING AND ACTIVATED PBMCS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.17: PD013]	Data Report for Pharmacology Services (study No.TW04-0003193)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.18: PD014]	Data Report for Pharmacology Services (study No.TW04-0003022)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.19: PD017]	Data Report for Pharmacology Services (study No.TW04-0004502)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.1.2.20: PD009]	MK-8591: ASSESSMENT OF IN VITRO CYTOTOXICITY OF MK-8591 METABOLITE M4	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.21: TI[redacted]3082]	Effect of [redacted] on hERG (IKr), hKCNQ1/hKCNE1 (IKs), hNav1.5 (INa), and L-type hCaV1.2 (ICaL) Currents Stably Expressed in Mammalian Cells. Exploratory Study conducted with PatchXpress 7000A and Flex Station III	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.22: TI[redacted]5142]	[redacted] Exploratory Cardiovascular Study in Anesthetized Guinea Pigs	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.2.23: TI[redacted]5421]	[redacted]: CV Evaluation of Hemodynamic Effects in a Rat Telemetry Study	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.1.3	安全性薬理試験	-				
[4.2.1.3.1: TI[redacted]4707]	Electrophysiological Evaluation of hERG Channel Current in CHO Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.1.3.2: TI[redacted]5802]	Oral Cardiovascular and Respiratory Telemetry Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.1.3.3: TI[redacted]5851]	EXPLORATORY ORAL CARDIOVASCULAR TELEMETRY STUDY IN RHESUS MONKEYS WITH REPEAT DOSE ADMINISTRATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	-				
[4.2.1.4.1: PD006]	Anti-HIV Evaluation of EFdA in 2-Drug Combination Studies with Twelve FDA-Approved Antiretroviral Drugs and One Merck Compound	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.4.2: PD027]	MK-8591: EVALUATION OF ANTIVIRAL ACTIVITY OF ISLATRAVIR IN COMBINATION WITH LENACAPAVIR	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.4.3: PD034]	MK-8591: ANTIVIRAL ACTIVITY OF ISLATRAVIR IN COMBINATION WITH LAMIVUDINE OR TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE IN PBMCS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.4.4: PD035]	MK-8591: ASSESSMENT OF THE EFFECT OF NUCLEOS(T)IDE INHIBITORS ON ISLATRAVIR TRIPHOSPHATE CONCENTRATIONS IN HUMAN PBMCS IN VITRO	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-				
[4.2.2.1.1: 04ZH58]	Validation Report for the Determination of MK-8591 in Mouse Plasma (HPLC-MS/MS)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.2: 06C7VH]	Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of MK-8591 (2 to 2000 ng/mL) in Mouse EDTA K_3 Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.1.3: 06G9Z5]	Complete Validation for Determination of MK-8591 ([redacted]) in Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.4: 04C8X7]	Complete Validation for Determination of [redacted] ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.5: 04CD3V]	Validation of Robotic Method Transfer for Determination of [redacted] ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.6: 04CD44]	Evaluation of Interference Between [redacted] and MK-8591 for Determination of [redacted] ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.7: 04C8X6]	Long Term Stability Assessment of [redacted] ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.8: 04CFHM]	Partial Validation for the Determination of MK-1439 ([redacted]) in EDTA Rat Plasma	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.9: 04PHMQ]	Evaluation of Interference Between MK-1439 and MK-8591 for Determination of MK-1439 ([redacted]) and Evaluation of Working Standard Lowest Solution Stability Assessments of MK-1439 ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.10: 04PHMY]	GLP Validation of Robotic Method Transfer for Determination of MK-1439 ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.11: 04CFHH]	Long Term Stability Assessment of MK-1439 ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.12: 0504TX]	Validation Report for the Determination of [redacted] ([redacted]) and [redacted] (Tenofovir) in Dichlorvos-Treated Rat Plasma (HPLC-MS/MS)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.13: 04FBCP]	Complete Validation for Determination of [redacted] ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.14: 04QQDV]	Long Term Stability Assessment of [redacted] ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.1.15: 04V4QZ]	Evaluation of Interference Between [redacted], MK-8591, [redacted] and [redacted] for Determination of [redacted] ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.16: 04XGPV]	Dilution Integrity Assessment of [redacted] ([redacted]) in EDTA Rat Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.17: 04G24F]	Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of MK-8591 (1 to 5000 ng/mL) in Rabbit EDTA K_2 Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.18: 06G9YB]	Complete Validation for Determination of MK-8591 ([redacted]) in Monkey Plasma with a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.19: 04L2N3]	The LC/MS/MS Quantitation of MK-8591 in K_3EDTA Monkey Plasma Between 0.100 and 400 ng/mL	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.2	吸収	-				
[4.2.2.2.1: PK024]	Pharmacokinetics of MK-8591 in Male CD-1 Mice and Female Dutch Belted Rabbits Following Intravenous and Oral Administration (PK024)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.2: PK001]	Pharmacokinetics of MK-8591 in Male Wistar-Hannover Rats and Rhesus Monkeys Following Intravenous and Oral Administration (PK001)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.3: PK025]	Pharmacokinetics of [redacted] (MK-8591 Metabolite M4) in Male CD-1 Mice, Male Wistar Hannover Rats, Female Dutch-Belted Rabbits, and Male Rhesus Monkeys (PK025)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.3	分布	-				
[4.2.2.3.1: PK021]	Quantitative Whole Body Autoradiography (QWBA) in Male Long-Evans and Wistar Hannover Rats Following a Single Oral Administration of [^{14}C]MK-8591 and Human Dosimetry Prediction (PK021)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.2: PK006]	Tissue Distribution of [^{14}C]MK-8591 in Rats by Quantitative Whole Body Autoradiography (QWBA) upon Multiple Dosing (PK006)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.3: PK017]	Tissue Distribution of [redacted] MK-8591 by Positron Emission Tomography Following IV Administration in Male Wistar Hannover Rats (PK017)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.4: PK018]	Tissue distribution of [redacted] MK-8591 by Positron Emission Tomography following IV Administration in Rhesus Monkey (PK018)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.3.5: PK002]	In Vitro Studies with MK-8591 (PK002)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.6: PK009]	In Vitro Determination of Plasma Protein Binding for MK-8591 in CD-1 Mouse and Female Dutch Belted Rabbit (PK009)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.7: PK011]	In Vitro Determination of Plasma Protein Binding and Blood-to-Plasma Partitioning for MK-8591 Metabolite M4 in CD-1 Mouse, Male Wistar-Hannover Rat, Female Dutch-Belted Rabbit, Rhesus Monkey, and Human (PK011)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.8: PK010]	In Vitro Determination of Blood-to-Plasma Partitioning for MK-8591 in CD-1 Mouse and Female Dutch-Belted Rabbit Blood (PK010)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.9: PK031]	Uptake of MK-8591 into Cell Lines Expressing Human CNT1, CNT2, CNT3, ENT1 or ENT2, and into Freshly Isolated Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PK031)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.10: TI[redacted]7190]	Oral Placental Transfer Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.4	代謝	-				
[4.2.2.4.1: PK027]	Excretion and Metabolism of [^{14}C]MK-8591 in Male CD-1 Mouse and Female Dutch-Belted Rabbit Following Oral Administration (PK027)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.2: PK003]	Excretion and Metabolism of [^{3}H]MK-8591 in Wistar-Hannover Rats and Rhesus Monkeys Following Oral Administration (PK003)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.3: PK028]	Semi-Quantitative Analysis of MK-8591 Metabolite M4 in Plasma from Chronic Mouse, Rat, and Monkey Toxicity Studies (PK028)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.4: PK008]	Semi-Quantitative Analysis of MK-8591 and Its Metabolite M4 in Human Plasma by HRMS (PK008)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.5: PK005]	In Vitro and In Vivo Distribution and Phosphorylation of MK8591 in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PK005)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.6: PK036]	In Vitro Distribution and Phosphorylation of MK-8591 in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Mouse Blood （PK036）	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.5	排泄	該当資料なし				
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	-				
[4.2.2.6.1: PK029]	Enzyme Kinetics Characterization of the Adenosine Deaminase Catalyzed Oxidative Deamination of MK-8591 to Metabolite M4 (PK029)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.2: PK037]	Kinetic Characterization of the Deoxycytidine Kinase Catalyzed Monophosphorylation of MK-8591 and Reversible Inhibition Potential of Lamivudine, Emtricitabine, and Entecavir (PK037)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.6.3: PK0011000773285]	Kinetic Characterization of the Deoxycytidine Kinase Catalyzed Monophosphorylation of Lamivudine and Emtricitabine (PK0011000773285)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.4: PK004]	Interactions of MK-8591 with Human OATP1B1, OAT1, OAT3, OCT2, BSEP, MRP2, MRP3, MRP4 and P-Glycoprotein Transporters (PK004)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.5: PK019]	Evaluation of MK-8591 as a Substrate of Human MATE1, MATE2K, MDR1 P-gp, and BCRP (PK019)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.6: PK020]	Evaluation of MK-8591 Metabolite M4 as a Substrate of Human OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MDR1 Pgp and BCRP (PK020)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.7: PK035]	Evaluation of [redacted] as a Reversible Inhibitor of CYP3A4 Activity in Pooled Human Liver Microsomes (PK035)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.8: PK023]	Evaluation of [redacted] as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study [redacted]0179) (PK023)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.9: PK033]	Evaluation of [redacted] as a Time-dependent Inhibitor of Six Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 20[redacted]16.3) (PK033)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.10: PK034]	Evaluation of [redacted] as a Time-dependent Inhibitor of Seven Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 20[redacted]16.3) (PK034)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.11: PK014]	Time-Dependent Inhibition of Testosterone 6β-Hydroxylation by MK-8591 Metabolite M4 ([redacted]) in Human Liver Microsomes (PK014)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.12: PK007]	Effect of MK-8591 on UGT1A1-Mediated Estradiol 3-Glucuronidation in Human Liver Microsomes (PK007)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.13: PK038]	Evaluation of Uridine 5'-Diphosphoglucuronosyl Transferase (UGT) Inhibition by [redacted] (PK038)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.14: PK013]	Effect of MK-8591 Metabolite M4 ([redacted]) on UGT1A1-Mediated Estradiol-3-Glucuronidation in Human Liver Microsomes (PK013)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.15: PK039]	Inhibition of UGT2B7 Activity by MK-8591 Metabolite M4 ([redacted]) in Human Liver Microsomes (PK039)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.16: PK032]	Evaluation of MK-8591 as an Inhibitor of Human OATP1B1, OATP1B3, and OCT1 In Vitro (PK032)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.17: PK015]	Evaluation of MK-8591 as an Inhibitor of Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1, MATE2K, and BCRP (PK015)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.18: PK012]	P-Glycoprotein Inhibitory Potency of [redacted] (PK012)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.6.19: PK016]	Evaluation of MK-8591 Metabolite M4 as an Inhibitor of Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, BCRP, and BSEP (PK016)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.20: PK026]	P-Glycoprotein Inhibitory Potency of MK-8591 Metabolite M4 (PK026)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.21: PK022]	Evaluation of Induction Ptential of Cytochrome P450 Isoforms by [redacted] in Cryopreserved Human Hepatocytes (PK022)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.2	反復投与毒性試験	-				
[4.2.3.2.1: TI[redacted]6002]	THREE-MONTH ORAL RANGE-FINDING AND TOXICOKINETIC STUDY IN RASH2 WILD-TYPE MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.2: TI[redacted]1020]	THREE-MONTH ORAL RANGE-FINDING STUDY IN MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.3: TI[redacted]1040]	[redacted] Exploratory Five-Day Oral Toxicity Study in Rats With Micronucleus and Functional Observational Battery Assay (FOB)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.2.4: TI[redacted]2513]	Exploratory 7-Day Oral Toxicity Study in Male Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.2.5: TI[redacted]1075]	Twenty-Nine-Day Oral Toxicity Study in Rats with Micronucleus and Functional Observational Battery (FOB) Assays	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.6: TI[redacted]6011]	Six-Month Oral Toxicity Study in Rats with a 2-Month Interim Necropsy and a 2-Month Dosing Period Followed by a 4 or 6-Month Recovery	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.7: TI[redacted]6005]	Six-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.8: TI[redacted]1012]	MK-1439, MK-8591: ONE-MONTH ORAL COMBINATION TOXICITY STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.9: TI[redacted]1035]	Exploratory Oral Rising-Dose Toxicity Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.2.10: TI[redacted]1063]	Twenty-Eight-Day Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.11: TI[redacted]1068]	Nine-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	-				
[4.2.3.3.1.1: TI[redacted]9041]	[redacted] Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.3.1.2: TI[redacted]8625]	[redacted] (EFda): Exploratory Assays for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells and Amelioration of Effects by Added Inosine	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.3.1.3: TI[redacted]8669]	Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
4.2.3.3.2	In Vivo試験	該当資料なし				
4.2.3.4	がん原性試験	-				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	-				
[4.2.3.4.1.1: TR[redacted]1043]	Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	-				
[4.2.3.4.2.1: TR[redacted]9007]	A 26-week Carcinogenicity Study of MK-8591 by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	-				
[4.2.3.5.1.1: TR[redacted]7030]	Oral Fertility Study in Female and Male Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-				
[4.2.3.5.2.1: TR[redacted]7001]	Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.5.2.2: TR[redacted]7080]	Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.5.2.3: TR[redacted]7064]	Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.5.2.4: TR[redacted]7040]	Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.5.3	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	-				
[4.2.3.5.3.1: TR[redacted]7080]	Oral Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	-				
[4.2.3.5.4.1: TR[redacted]7035]	Exploratory Oral Tolerability and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.5.4.2: TR[redacted]7130]	Oral Tooth Development and Toxicokinetic Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.6	局所刺激性試験	-				
[4.2.3.6.1: TR[redacted]7826]	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.6.2: TR[redacted]7828]	MatTek EpiDerm™ MTT Viability Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	-				
[4.2.3.7.2.1: TR[redacted]1015]	MK-8591, [redacted]: EXPLORATORY 10-WEEK ORAL IMMUNOPHENOTYPING AND PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELL (PBMC) STUDY IN MICE WITH A 12-WEEK TREATMENT-FREE PERIOD	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.2.2: TR[redacted]1029]	MK-8591, [redacted]: EXPLORATORY 8-WEEK ORAL TOLERABILITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.2.3: TR[redacted]7827]	Local Lymph Node Assay in Mice Using Flow Cytometry (LLNA-FC)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	-				
[4.2.3.7.6.1: TR[redacted]1000]	Three-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.7.6.2: TR[redacted]1013]	Three-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.7.6.3: TR[redacted]8055]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.4: TR[redacted]8054]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.5: TR[redacted]8018]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.6: TR[redacted]8117]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.7: TR[redacted]8118]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.8: TR[redacted]8013]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.9: TR[redacted]8063]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.10: TR[redacted]8020]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.11: TR[redacted]8032]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.12: TR[redacted]8078]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.13: TR[redacted]8017]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.14: TR[redacted]8010]	[redacted] Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.15: TR[redacted]8037]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.16: TR[redacted]8048]	[redacted] Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[4.2.3.7.7.1: TR[redacted]7834]	Photoreactivity Assessment of MK-8591 ([redacted])	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.2: TR[redacted]0005]	Exploratory Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Mice	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.3: TR[redacted]1006]	MK-8591, [redacted]: EXPLORATORY 7-DAY ORAL PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELL (PBMC) STUDY IN MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.4: TR[redacted]9610]	NMR METABOLOMICS ANALYSIS OF SPLEEN SAMPLES OF MICE DOSED WITH MK-8591 ALONE OR MK-8591 & [redacted] COMBINED	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.5: TR[redacted]2508]	[redacted] Exploratory Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Male Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.6: TR[redacted]1067]	Exploratory Seven-Day Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) Evaluation in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.7: TR[redacted]7100]	ORAL TOXICOKINETIC STUDY IN LACTATING AND POSTNATAL RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.7.7.8: TR[redacted]7023]	Exploratory Oral Single-Dose Tolerability and Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.9: TR[redacted]1045]	Exploratory Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.10: TR[redacted]4624]	Exploratory Rat Whole Embryo Culture (WEC) Assay for Assessing Developmental Toxicity Potential	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.3.7.7.11: TI[redacted]4531008]	Exploratory Mouse Embryonic Stem Cell Test (mEST) for Assessing Developmental Toxicity Potential	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.12: TI[redacted]1221]	[redacted], MK-8591: Exploratory Single-Dose Oral Combination Toxicokinetic Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.13: TI[redacted]1052]	MK-8591, [redacted], [redacted]: EXPLORATORY SINGLE-DOSE ORAL COMBINATION TOXICOKINETIC STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.14: TI[redacted]6049]	[redacted], MK-8591, [redacted]: THREE-MONTH ORAL COMBINATION TOXICITY STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.7.7.15: TI[redacted]1225]	[redacted], MK-8591: Three-Month Oral Combination Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.7.7.16: TI[redacted]1008]	SINGLE-DOSE INTRAMUSCULAR AND SUBCUTANEOUS TOXICITY STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.17: TI[redacted]2530]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE SUBCUTANEOUS AND INTRAMUSCULAR TOLERABILITY STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.18: TI[redacted]2552]	MK-8591, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]: EXPLORATORY SINGLE-DOSE INTRAMUSCULAR TOXICOKINETIC STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.19: TI[redacted]2547]	MK-8591, ETONOGESTREL ([redacted]): EXPLORATORY SUBCUTANEOUS IMPLANT TOXICOKINETIC STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.20: TI[redacted]1040]	FOUR-MONTH SUBCUTANEOUS SOLID IMPLANT TOLERABILITY STUDY IN RHESUS MONKEYS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.21: TI[redacted]1022]	Exploratory Single-Dose Subcutaneous Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.22: TI[redacted]1068]	Exploratory Single-Dose Subcutaneous and Intravenous Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.23: TI[redacted]1013]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE SUBCUTANEOUS TOXICOKINETIC AND IMPLANT CHARACTERIZATION STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.24: TI[redacted]1021]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE SUBCUTANEOUS TOXICOKINETIC STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.25: TI[redacted]1041]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE SUBCUTANEOUS TOXICOKINETIC STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.26: TI[redacted]1039]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE SUBCUTANEOUS SOLID IMPLANT TOXICOKINETIC AND LOCAL IMPLANT SITE CONCENTRATION STUDY IN RHESUS MONKEYS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.27: TI[redacted]9907]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE SUBCUTANEOUS PHARMACOKINETIC STUDY IN RHESUS MONKEYS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.28: TI[redacted]9006]	Three Month Local and Systemic Tolerability Study with a Subcutaneous Long Acting Parental Implant in Wistar Han Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.29: TI[redacted]9005]	Guinea Pig Maximization Test (GPMT)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.3.7.7.30: TT[redacted]9014]	Intracutaneous Study in Rabbits	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.31: TT[redacted]9009]	Pyrogen Test in Rabbits		海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.32: TT[redacted]9021]	Nine Month Local and Systemic Tolerability Study with a Subcutaneous Long Acting Parental Implant in Wister Han Rats		海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.33: TT[redacted]9032]	Guinea Pig Maximization Test (GPMT)		海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.34: TT[redacted]9030]	Intracutaneous Study in Rabbits		海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.35: TT[redacted]9028]	Pyrogen Test in Rabbits		海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.36: TT[redacted]9051]	Guinea Pig Maximization Test (GPMT)		海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.37: TT[redacted]9049]	Intracutaneous Study in Rabbits		海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.38: TT[redacted]9050]	Pyrogen Test in Rabbits		海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.39: TT[redacted]9046]	A 12-Month Local and Systemic Tolerability Study with a Subcutaneous Long Acting Parental Implant in Wistar Han Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

4.3 参考文献

[4.3: 04LT7Y]	Effects of substitutions at the 4' and 2 positions on the bioactivity of 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine	Kirby KA, Michailidis E, Fetterly TL, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 6254-64.	-	-
[4.3: 04LT80]	Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by 4'-Ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine triphosphate, a translocation-defective reverse transcriptase inhibitor	Michailidis E, Marchand B, Kodama EN, et al.	-	J Biol Chem. 2009; 284: 35681-91.	-	-
[4.3: 04R5Q4]	4'-Ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA) inhibits HIV-1 reverse transcriptase with multiple mechanisms	Michailidis E, Huber AD, Ryan EM, et al.	-	J Biol Chem. 2014; 289: 24533-48.	-	-
[4.3: 04LT7Z]	The sugar ring conformation of 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine and its recognition by the polymerase active site of HIV reverse transcriptase	Kirby KA, Singh K, Michailidis E, et al.	-	Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2011; 57: 40-6.	-	-
[4.3: 04LT82]	Probing the molecular mechanism of action of the HIV-1 reverse transcriptase inhibitor 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA) using pre-steady-state kinetics	Muftuoglu Y, Sohl CD, Mislak AC, et al.	-	Antiviral Res. 2014; 106: 1-4.	-	-
[4.3: 04R6QG]	MK-8591 (4'-Ethynyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine) Exhibits Potent Activity against HIV-2 Isolates and Drug-Resistant HIV-2 Mutants in Culture	Wu VH, Smith RA, Masoum S, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61: e00744-17.	-	-
[4.3: 084FDJ]	Doravirine and Islatravir Have Complementary Resistance Profiles and Create a Combination with a High Barrier to Resistance	Lai MT, Feng M, Xu M, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2022; 66: e0222321.	-	-
[4.3: 04LP05]	Doravirine Suppresses Common Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Associated Mutants at Clinically Relevant Concentrations	Feng M, Sachs NA, Xu M, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60: 2241-7.	-	-
[4.3: 05K4QL]	Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database	Rhee SY, Gonzales MJ, Kantor R, et al.	-	Nucleic Acids Res. 2003; 31: 298-303.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 080P9L]	Kinetic Interaction of the Diphosphates of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine and Other anti-HIV Active Purine Congeners with HIV Reverse Transcriptase and Human DNA Polymerases α, β and γ	Cherrington JM, Allen SJW, Bischofberger N, et al.	-	Antivir Chem Chemother. 1995; 6: 217-21.	-	-
[4.3: 080P9Y]	Mechanism of inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and human DNA polymerases alpha, beta, and gamma by the 5'-triphosphates of carbovir, 3'-azido-3'-deoxythymidine, 2',3'-dideoxyguanosine and 3'-deoxythymidine. A novel RNA template for the evaluation of antiretroviral drugs	Parker WB, White EL, Shaddix SC, et al.	-	J Biol Chem. 1991; 266: 1754-62.	-	-
[4.3: 03W0NT]	Effects of (-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine (3TC) 5'-triphosphate on human immunodeficiency virus reverse transcriptase and mammalian DNA polymerases alpha, beta, and gamma	Hart GJ, Orr DC, Penn CR, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 1688-94.	-	-
[4.3: 08PFDR]	Preclinical and clinical development of the anti-HIV, anti-HBV oxathiolane nucleoside analog emtricitabine	Painter GR, Rimsky LT, Furman PA, et al.	-	Frontiers in Viral Hepatitis. 2007; 451–84.	-	-
[4.3: 080PLR]	The Lymphoid Tissue Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected Persons	Fletcher CV, Podany AT, Thorkelson A, et al.	-	Clin Pharmacol Ther. 2020; 108: 971-5.	-	-
[4.3: 080PLM]	Tenofovir-diphosphate in peripheral blood mononuclear cells during low, medium and high adherence to emtricitabine/ tenofovir alafenamide vs. emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate	Yager JL, Brooks KM, Castillo-Mancilla JR, et al.	-	AIDS. 2021; 35: 2481-7.	-	-
[4.3: 080Q3G]	Plasma and Intracellular Pharmacokinetics of Tenofovir in Patients Switched from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide	Podany AT, Bares SH, Havens J, et al.	-	AIDS. 2018; 32 :761-5.	-	-
[4.3: 04R6S6]	Mechanism of Interaction of Human Mitochondrial DNA Polymerase γ with the Novel Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor 4'-Ethynyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine Indicates a Low Potential for Host Toxicity	Sohl CD, Singh K, Kasiviswanathan R, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 1630–4.	-	-
[4.3: 08SBV8]	Chronic hepatitis B and HIV coinfection	Corcorran MA, Kim N.	-	Top Antivir Med. 2023; 31: 14-22.	-	-
[4.3: 04VGBG]	Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis	Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al.	-	Lancet Infect Dis. 2016; 16: 797-808.	-	-
[4.3: 04R5C4]	2'-deoxy-4'-C-ethynyl-2-halo-adenosines active against drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants	Kawamoto A, Kodama E, Sarafianos SG, et al.	-	Int J Biochem Cell Biol. 2008; 40: 2410-20.	-	-
[4.3: 08FGFX]	The anti-hepatitis B virus activities, cytotoxicities, and anabolic profiles of the (-) and (+) enantiomers of cis-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine	Furman PA, Davis M, Liotta DC, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 2686-92.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 08FGFV]	Substrate specificity and phosphorylation of antiviral and anticancer nucleoside analogues by human deoxyribonucleoside kinases and ribonucleoside kinases	Rompay ARV, Johansson M, Karlsson A.	-	Pharmacol Ther. 2003; 100: 119-39.	-	-
[4.3: 08FGFQ]	Genetic Variation of the Kinases That Phosphorylate Tenofovir and Emtricitabine in Peripheral Blood Mononuclear Cells	Figueroa DB, Madeen EP, Tillotson J, et al.	-	AIDS Res Hum Retroviruses. 2018; 34: 421-9.	-	-
[4.3: 08FGFS]	Lamivudine (3TC) phosphorylation and drug interactions in vitro	Kewn S, Veal GJ, Hoggard PG, et al.	-	Biochem Pharmacol. 1997; 54: 589-95.	-	-
[4.3: 08FGFR]	In vitro interactions between apricitabine and other deoxycytidine analogues	Bethell R, Muys JD, Lippens J, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 2948-53.	-	-
[4.3: 08FGFP]	Effect of Lamivudine on the plasma and intracellular pharmacokinetics of apricitabine, a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy volunteers	Holdich T, Shiveley LA, Sawyer J.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 2943-7.	-	-
[4.3: 08FGFM]	Concomitant treatment with lamivudine renders cladribine inactive by inhibition of its phosphorylation	Chtioui H, Millius C, Lämmle B, et al.	-	Br J Haematol. 2009; 144: 136-7.	-	-
[4.3: 08CFSY]	MK-8591A: EVALUATION OF LYMPHOCYTE FUNCTION IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN PATIENT SAMPLES FROM SUBJECTS RECEIVING DORAVIRINE/ISLATRAVIR (DOR/ISL) OR BICTEGRAVIR/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ALEFENAMIDE (BIC/FTC/TAF)	Merck Research Laboratories	-	社内資料	-	-
[4.3: 08PBCT]	Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single-and multiple-dose administration of islatravir (MK-8591) in adults without HIV	Matthews RP, Ankrom W, Friedman E, et al.	-	Clin Transl Sci. 2021; 14: 1935-44.	-	-
[4.3: 05LFJQ]	Abundance of Drug Transporters in the Human Kidney Cortex as Quantified by Quantitative Targeted Proteomics.	Prasad B, Johnson K, Billington S, et al.	-	Drug Metab Dispos. 2016; 44: 1920-4.	-	-
[4.3: 07WFC7]	A Study of the Tissue Distribution of Adenosine Deaminase in Six Mammal Species.	Brady TG, O'donovan CI.	-	Comp Biochem Physiol. 1965: 14: 101-20.	-	-
[4.3: 07WFDT]	Distribution and Inhibition of Adenosine Deaminase in Tissues of Man, Rat, and Mouse.	Ho DHW, Pincus C, Carter CJ, et al.	-	Cancer Treat Rep. 1980; 64: 629-33.	-	-
[4.3: 05R0PK]	Who Is Who in Adenosine Transport.	Pastor-Anglada M, Pérez-Torras S.	-	Front Pharmacol. 2018; 9: 627.	-	-
[4.3: 05R0PT]	The Human Concentrative and Equilibrative Nucleoside Transporter Families, SLC28 and SLC29.	Young JD, Yao SY, Baldwin JM, et al.	-	Mol Aspects Med. 2013; 34: 529-47.	-	-
[4.3: 05DSRY]	Emerging Clinical Importance of Hepatic Organic Cation Transporter 1 (OCT1) in Drug Pharmacokinetics, Dynamics, Pharmacogenetic Variability, and Drug Interactions.	Zamek-Gliszczynski MJ, Giacomini KM, Zhang L.	-	Clin Pharmacol Ther. 2018; 103: 758-60.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 08RGJ3]	Clinical Relevance of Hepatic and Renal P-gp/BCRP Inhibition of Drugs: An International Transporter Consortium Perspective.	Taskar KS, Yang X, Neuhoff S, et al.	-	Clin Pharmacol Ther. 2022; 112: 573-92.	-	-
[4.3: 04G7V0]	Physiological Parameter Values for Physiologically Based Pharmacokinetic Models.	Brown RP, Delp MD, Lindstedt SL, et al.	-	Toxicol Ind Health. 1997; 13: 407-84.	-	-
[4.3: 07WFGG]	The Influence of Nonspecific Microsomal Binding on Apparent Intrinsic Clearance, and Its Prediction from Physicochemical Properties	Austin RP, Barton P, Cockroft SL, et al.	-	Drug Metab Dispos. 2002; 30: 1497-503.	-	-
[4.3: 080PB0]	Safety and Pharmacokinetics of Once-Daily Multiple-Dose Administration of Islatravir in Adults Without HIV	Matthews RP, Jackson RD, Zhang S, et al.	-	J Acquir Immune Defic Syndr. 2021; 88: 314-21.	-	-
[4.3: 07XG40]	Chapter 110: Hematology of Laboratory Animals	Bolliger AP, Everds NE. Zimmerman KL, et al.	-	Schalm's Veterinary Hematology. Wiley-Blackwell, Ames, IA, 2010; 852-87.	-	-
[4.3: 07XDNW]	Interpreting Stress Responses during Routine Toxicity Studies: A Review of the Biology, Impact, and Assessment	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, et al.	-	Toxicol Pathol. 2013; 41: 560-614.	-	-
[4.3: 07XDNP]	The establishment of rat model in myocardial ischemia with psychological stress	Wang C, Wang XR, Song DD, et al.	-	Ann Transl Med. 2020; 8: 322.	-	-
[4.3: 08P2V3]	Spontaneous Renal Neoplasms in Rats	Chandra M, Riley MG, Johnson DE.	-	J Appl Toxicol. 1993; 13: 109-16.	-	-
[4.3: 05B5NM]	Chapter 10. Urinary Tract	Greaves P.	-	Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Fourth ed. Elsevier, 2011; 537-614.	-	-
[4.3: 08NPTD]	Chapter 48: Interpretation of Canine Leukocyte Responses-Causes and Mechanisms of Lymphocytosis.	Douglas JW, Wardrop KJ.	-	Schalm’s Veterinary Hematology, 6th edition. Wiley-Blackwell, 2010; 330-1.	-	-
[4.3: 03T473]	Genetic risks of antiviral nucleoside analogues – a survey	Wutzler P, Thust R.	-	Antiviral Res. 2001; 49: 55-74.	-	-
[4.3: 044KX8]	Human biological relevance and the use of threshold-arguments in regulatory genotoxicity assessment: experience with pharmaceuticals	Müller L, Kasper P.	-	Mutat Res. 2000; 464: 19-34.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 04TXFV]	Assessment of mechanisms driving non-linear dose–response relationships in genotoxicity testing	Guérard M, Baum M, Bitsch A, et al.	-	Mutat Res Rev Mutat Res. 2015; 763: 181-201.	-	-
[4.3: 0830W3]	Cell volumes of normal and malignant mononuclear cells	Chapman EH, Kurec AS, Davey FR.	-	J Clin Pathol. 1981; 34: 1083-90.	-	-

5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-
5.2	全臨床試験一覧表	-
5.3	臨床試験報告書	-
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	該当資料なし
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	-

[5.3.1.2.1: P055]	CLINICAL STUDY REPORT: An Open-Label Study to Evaluate the Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of Doravirine/Islatravir (100 mg/0.25 mg) Fixed-dose Combination Tablet and to Compare the Pharmacokinetics of Doravirine/Islatravir to Doravirine and Islatravir Single Entities in Healthy Adult Participants	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.1.2.2: P014]	CLINICAL STUDY REPORT: An Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Two Formulations of MK-8591A and the Effect of a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of MK-8591A in Healthy Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.1.2.3: P027]	CLINICAL STUDY REPORT: An Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Three Experimental Presentations of the Fixed Dosed Combination of Doravirine/Islatravir (MK-8591A) in Healthy Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.1.2.4: P039]	CLINICAL STUDY REPORT: A Single-dose Clinical Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Doravirine/Islatravir (MK-8591A) Final Market Image Formulation in Healthy Adult Japanese Participants	MSD K.K	国内	社内資料	参考資料	有

5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-

[5.3.1.4.1: 04H4JZ]	Final Bioanalytical Study Report: A Study to Assess the Two-Way Interaction of MK-8591 and Dolutegravir / Tenofovir (Protocol No. MK-8591-005-01)	[redacted].	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.2: 04MVWX]	Final Bioanalytical Study Report: Determination of Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-006	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.3: 0850QF]	Final Bioanalytical Study Report: Determination of MK-8591, Etonogestrel, Medroxyprogesterone Acetate, MK-8591 Diphosphate and MK-8591 Triphosphate in Human EDTA K_2 Plasma and Norethindrone in Human EDTA K_3 Plasma Merck & Co Protocol No. MK-8591-016	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.4: 07VYCN]	Final Bioanalytical Study Report: Determination of (±)-Methadone in Human Plasma (Protocol No. MK-8591-029)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.5: 06G35G]	Final Bioanalytical Study Report: Determination of MK-8591 in Human EDTA K_2 Plasma and Moxifloxacin in Human EDTA K_3 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-032	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.6: 07X06T]	Final Bioanalytical Study Report: Determination of MK-8591, Atorvastatin, p-Hydroxy-Atorvastatin, o-Hydroxy-Atorvastatin and Metformin in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-040	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.7: 08R2FV]	Final Bioanalytical Study Report: Determination of Lamivudine in Human Plasma (Protocol No. MK-8591-058)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.8: 08R2FT]	Final Bioanalytical Study Report: Determination of MK-8591 and [redacted] in Human EDTA Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-013	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.9: 05JC6M]	Final Bioanalytical Study Report: Determination of [redacted] in Human Plasma (Protocol No. [redacted]-004-01)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.10: 07X0HJ]	Validation Report for the Determination of MK-8591, M4 ([redacted]) in Tween20 Treated Human Urine (HPLC-MS/MS)(BP-0337)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.11: 07X0KN]	PPDM Regulated Bioanalysis Bioanalytical Report (Protocol No. MK-8591-030)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.12: 044VCZ]	PPDM Regulated Bioanalysis Bioanalytical Report (Protocol No. MK-8591-001)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.13: 04848Q]	PPDM Regulated Bioanalysis Bioanalytical Report (Protocol No. MK-8591-002)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.14: 05PT3B]	Exploratory Bioanalytical Report: MK-8591: A Single-Dose Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Retroviral Activity of MK-8591 Monotherapy in Anti-Retroviral Therapy (ART)-Naïve, HIV-1 Infected Patients (Protocol No. MK-8591-003)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.15: 04TC97]	Exploratory Bioanalytical Report: MK-8591: A Multiple-Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Daily MK-8591 Administration in Healthy Adults Subjects (Protocol No. MK-8591-009)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.16: 06D6WS]	Exploratory Bioanalytical Report: A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Rising Dose of MK-8591, Single Dose of MK-1439, and Multiple Dose of MK-8591 with MK-1439 in Japanese Healthy Male Subjects (Protocol No. MK-8591-015)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.17: 08KTWG]	Bioanalytical Report: A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF)(Protocol No. MK-8591A-018-08)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.18: 07WRY3]	Determination of MK-8591, MK-8591 Diphosphate and MK-8591 Triphosphate in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-026	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.19: 085TKW]	Determination of MK-8591, MK-8591 Diphosphate and MK-8591 Triphosphate in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-028	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.20: 07X063]	Determination of MK-8591, MK-8591 Diphosphate and MK-8591 Triphosphate in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-030	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.21: 08KS7N]	Bioanalytical Report: A Phase 3 Open-label Rollover Clinical Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once daily for the Treatment of HIV-1 Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL in a Phase 2 or Phase 3 DOR/ISL Clinical Study (Protocol No. MK-8591A-033-08)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.22: 08QRGH]	Determination of MK-8591 in Human EDTA Plasma and MK-8591-Diphosphate and MK-8591-Triphosphate in human PBMC (Sodium Heparin) in Merck & Co Protocol No. MK-8591-058-00	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.23: 05R6JR]	Exploratory Bioanalytical Report: A Study of [redacted] Drug-Drug Interaction with MK-8591 and [redacted] Once Daily Pharmacokinetics (Protocol No. [redacted]-004)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.24: 05PLMD]	Assay Qualification Report for the Determination of MK-8591 and its Phosphorylated Anabolites MK-8591-MP, MK-8591-DP and MK-8591-TP in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.25: 0843VX]	Validation Report for the Determination of MK-8591-DP and MK-8591-TP in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) (HPLC-MS/MS) (BP-0387)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.26: 06G34H]	Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of MK-8591-Diphosphate and MK-8591-Triphosphate (100 to 40000 pg/mL) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) (Sodium Heparin)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.27: 05KGRS]	PPDM Qualification Report: Exploratory Qualification Report for the Determination of Total MK-8591 (MK-8591 and Anabolites) in Human Dried Blood with Volumetric Absorptive Microsampling (HPLC-MS/MS)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.28: 04T57T]	Exploratory Bioanalytical Report: A Multiple-Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Daily MK-8591 Administration in Healthy Adults Subjects (Protocol No. MK-8591-009)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.29: 083SYB]	PCD Regulated Bioanalysis Bioanalytical Report (Protocol No. MK-8591-016)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.30: 08409L]	PCD Regulated Bioanalysis Bioanalytical Report (Protocol No. MK-8591-016)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.31: 05QNHL]	PPDM Regulated Bioanalysis Exploratory Bioanalytical Report (Protocol No. [redacted]-004)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.32: 06DFGM]	Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Autmated Extraction for the Determination of MK-1439 (1 to 1000 ng/mL) in Human EDTA K_2 Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.33: 03ZZM0]	Validation Report for the Determination of MK-8591 in Human Plasma (HPLC-MS/MS)(BP-0074)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.34: 05G23W]	Validation Report for the Determination of MK-8591 in Human Plasma (HPLC-MS/MS)(BP-0112)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.35: 08RB55]	Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Autmated Extraction for the Determination of MK-8591 (100 to 100000 pg/mL) in Human EDTA K_2 Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.36: 08QLCD]	Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Autmated Extraction for the Determination of MK-8591 (20 to 20000 pg/mL) in Human EDTA K_2 Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.37: 05R8N4]	Validation Report for the Determination of [redacted] (MK8591 Metabolite) in Human Plasma (HPLC-MS/MS)(BP-0326)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.38: 07W6R2]	Validation of a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of M4 Metabolite of MK-8591 (MK-8591-M4) in Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.39: 08SDR9]	Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Autmated Extraction for the Determination of MK-8591-Diphosphate and MK-8591-Triphosphate (100 to 40000 pg/mL) in Human PBMC (Sodium Heparin)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.40: 04SH7T]	Determination of MK-1439 and MK-8591 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-010-01	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.41: 05R3Y4]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-015	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.42: 058HZL]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-014	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.43: 05Q8Q0]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-027	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.44: 06FQZG]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-039	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.45: 08K5BG]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-018	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.46: 08K9VJ]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-020	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.47: 08L5L0]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA Plasma in Merck & Co Protocol MK-8591A-055	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.48: 08R5LG]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-051	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.49: 08R5PF]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-052-02	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.50: 08RSTX]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-053	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.51: 08QTZS]	Determination of MK-8591 and MK-1439 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-054	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.52: 05NP6P]	PPDM Regulated Bioanalysis Bioanalytical Report (Protocol No. MK-8591-003)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.53: 04RKXV]	Determination of MK-8591 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-009-02	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.54: 05MQP6]	Determination of MK-8591 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-011	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.55: 0877K0]	Determination of MK-8591 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-017	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.56: 05GD02]	Determination of MK-8591 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. [redacted]-004	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.57: 06G34W]	Determination of MK-8591 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-025	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.58: 07VY9Z]	Determination of MK-8591 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591-029	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.59: 08L5LH]	Determination of MK-8591 in Human EDTA Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-8591A-033	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.60: 06DV3Q]	PPDM Regulated Bioanalysis Bioanalytical Report (Protocol No. MK-8591-026)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.61: 07WZF4]	Determination of MK-8591-M4 in Human Plasma (Protocol No. MK-8591-030)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.62: 06G35N]	Determination of MK-8591-M4 in Human Plasma (Protocol No. MK-8591-032-01)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-				
[5.3.3.1.1: P001]	CLINICAL STUDY REPORT: A Single Rising Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MK-8591 in Healthy Adults	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.3.1.2: P002]	CLINICAL STUDY REPORT: A Multiple Rising Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MK-8591 in Healthy Adults	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.1.3: P009]	CLINICAL STUDY REPORT: A Multiple-Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Daily MK-8591 Administration in Healthy Adult Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.1.4: P015]	CLINICAL STUDY REPORT: A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Rising Dose of MK-8591, Single Dose of MK-1439 and Multiple Dose of MK-8591 with MK-1439 in Japanese Healthy Male Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	国内	社内資料	評価資料	有
[5.3.3.1.5: P025]	CLINICAL STUDY REPORT: A Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Islatravir (MK-8591) in Healthy Adult Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.3.1.6: P004]	CLINICAL STUDY REPORT: A Study of [redacted] Drug-Drug Interaction with MK-8591 and [redacted] Once Daily Pharmacokinetics	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.3.3.1: P030]	CLINICAL STUDY REPORT: An Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Islatravir (MK-8591) in Participants with Moderate Hepatic Impairment	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.3.2: P026]	CLINICAL STUDY REPORT: An Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Islatravir (MK-8591) in Subjects with Severe Renal Impairment	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[5.3.3.4.1: P010]	CLINICAL STUDY REPORT: A Study to Evaluate the Potential Interaction of MK-8591 with MK-1439 (Doravirine) in Healthy Adult Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.4.2: P005]	CLINICAL STUDY REPORT: A Study to Assess the Two-Way Interaction of MK-8591 and Dolutegravir/Tenofovir	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.4.3: P058]	CLINICAL STUDY REPORT: An Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Lamivudine on the Single Dose Pharmacokinetics of Islatravir in Healthy Participants	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.4.4: P006]	CLINICAL STUDY REPORT: A Study to Assess the Effects of Multiple, Once Weekly Oral Doses of MK-8591 on the Single-Dose Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive (Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol) in Healthy Adult Postmenopausal or Oopherectomized Female Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.3.4.5: P029]	CLINICAL STUDY REPORT: A Clinical Trial to Study the Effect of a Single Dose of Islatravir (MK-8591) on the Pharmacokinetics of Methadone	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.3.4.6: P040]	CLINICAL STUDY REPORT: A Two-Period Fixed Sequence Study To Evaluate the Effects of a Single Oral Dose of Islatravir (MK-8591) on the Single-Dose Pharmacokinetics of Atorvastatin and Metformin in Healthy Adult Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	-				
[5.3.4.1.1: P032]	CLINICAL STUDY REPORT: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Islatravir (MK-8591) on the QTc Interval in Healthy Adult Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	-				
[5.3.4.2.1: P003]	CLINICAL STUDY REPORT: A Single-Dose Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Retroviral Activity of MK-8591 Monotherapy in Anti-Retroviral Therapy (ART)-Naïve, HIV-1 Infected Patients	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-				
[5.3.5.1.1: P051V01]	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.25 mg) Once□Daily in Participants With HIV-1 Who Are Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.2: P052V01]	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled,Double-Blind Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.25 mg) Once Daily in Participants With HIV-1 Who Are Virologically Suppressed on Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF).	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.3: P011]	A Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Antiretroviral Activity, and Pharmacokinetics of MK-8591 Given in Combination with Doravirine (DOR) and Lamivudine (3TC) in HIV-1-Infected Treatment-Naïve Adults (Week 144).	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.,Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.4: P011V01]	A Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Antiretroviral Activity, and Pharmacokinetics of MK-8591 Given in Combination with Doravirine (DOR) and Lamivudine (3TC) in HIV-1-Infected Treatment-Naïve Adults (Week 192).	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.5: P011_stat_report]	Statistical Report: A Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Antiretroviral Activity, and Pharmacokinetics of MK-8591 Given in Combination with Doravirine (DOR) and Lamivudine (3TC) in HIV-1-Infected Treatment-Naïve Adults.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.5.1.6: P017V01]	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy (Week 48).	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.7: P017V02]	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy (Week 96).	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.1.8: P018V01]	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF) (Week 48).	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.9: P018V02]	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF) (Week 144).	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.10: P020V03]	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability of Doravirine/Islatravir Once-Daily in HIV-1 Infected Treatment-Naïve Participants (Week 168).	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.11: P051_P052_P054_Vir_report]	MK-8591A VIROLOGY REPORT: PREVALENCE AND IMPACT OF PREEXISTING RESISTANCE-ASSOCIATED SUBSTITUTIONS IN PROVIRAL DNA IN MK-8591A P051, P052, AND P054 PHASE 3 STUDIES.	Merck Research Laboratories.	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.5.1.12: P017_P018_Vir_report]	MK-8591A VIROLOGY REPORT: EXPLORATORY POST-HOC ANALYSIS OF THE IMPACT OF PREEXISTING RESISTANCE-ASSOCIATED SUBSTITUTIONS IN PROVIRAL DNA IN MK-8591A P017 AND MK-8591A P018 PHASE 3 STUDIES OF DOR/ISL (100 MG/0.75 MG).	Merck Research Laboratories.	-	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.13: 08L2VG]	STATISTICAL REPORT: MK-8591A (100 mg/0.75 mg) Post Treatment Total Lymphocyte and CD4+ T-Cell Monitoring.	MERCK SHARP AND DOHME, LLC.	-	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.14: 08TH9C]	Comprehensive Hepatic Safety Report for Islatravir.	MERCK SHARP AND DOHME, LLC.	-	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.15: 08T5JG]	P053MK8591A：COMPREHENSIVE PACKAGE OF PARTICIPANTS WITH QUALIFYING EVENTS AND CRITERIA FOR A NARRATIVE.	MERCK SHARP AND DOHME, LLC.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.16: 08T552]	COMPREHENSIVE PACKAGE OF PARTICIPANTS WITH QUALIFYING EVENTS FOR A NARRATIVE.	MERCK SHARP AND DOHME, LLC.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.17: 08LWGS]	COMPREHENSIVE PACKAGE OF PARTICIPANTS WITH QUALIFYING EVENTS AND CRITERIA FOR A NARRATIVE:Statistical Report: MK-8591A-053.	MERCK SHARP AND DOHME, LLC.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.1.18: P051_P052_Vir_report]	MK-8591A VIROLOGY REPORT: UPDATED ANALSIS OF THE PREVALENCE AND IMPACT OF PREEXISTING RESISTANCE-ASSOCIATED SUBSTITUTIONS IN PROVIRAL DNA IN MK-8591A P051 AND P052 PHASE 3 STUDIES.	Merck Research Laboratories.	-	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[5.3.5.2.1: P054V01]	A Phase 3 Open-label Clinical Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL [100 mg/0.25 mg]) Once Daily for the Treatment of HIV-1 Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) QD in a Phase 3 Clinical Study.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.2.2: P033V01]	A Phase 3 Open-label Rollover Clinical Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once daily for the Treatment of HIV-1 Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL in a Phase 2 or Phase 3 DOR/ISL Clinical Study (Cohort 1).	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[5.3.5.3.1: ISE]	Integrated Summary of Efficacy.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	-	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.3.2: ISS]	Integrated Summary of Safety.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	-	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.3.3: 06FFWW]	SUMMARY OF POOLED SAFETY DATA FOR CLINICAL PHARMACOLOGY	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.4: 056F0K]	MODELING & SIMULATION REPORT: Population Pharmacokinetic and Exposure-Efficacy Analysis for MK-8591 Once Daily Program (QD) in Combination with MK-1439 in Phase 2 Patients	Merck Research Labs Merck & Co, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.5: 08CK9B]	MODELING & SIMULATION REPORT：Exposure-Response Analysis of Lymphocyte and CD4+ T-Cell Counts in Patients with HIV Treated with Islatravir	Merck Research Labs Merck & Co, Inc	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.6: 06G3H7]	MODELING & SIMULATION REPORT: Population Pharmacokinetic Evaluation of Islatravir (MK-8591) in Healthy and HIV-1 Infected Participants	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.7: 08RQJH]	MODELING & SIMULATION REPORT: POPULATION PHARMACOKINETIC, PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC, AND EXPOSURERESPONSE ANALYSIS TO EVALUATE A SWITCH TO DORAVIRINE/ISLATRAVIR ONCE DAILY (QD) IN PHASE 3 VIROLOGICALLY SUPPRESSED PARTICIPANTS WHO ARE LIVING WITH HIV-1	Merck and Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.8: 08L2GP]	STATISTICAL REPORT: Pregnancy Outcomes and 1-Year Infant Follow-up for MK-8591A Studies: P017, P018, P020, P033, P051, and P054, and MK-8591 Studies: P013, P016, and P022	MERCK SHARP AND DOHME, LLC.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.4.1: P053_stat_report]	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.25 mg) Once-Daily in HIV-1 Infected Treatment-Naïve Participants (Week 24).	Merck Sharp & Dohme LLC.	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.2: P051V01_J_list]	MK-8591A P051V01 Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD株式会社.	国内	社内資料	評価資料	無
[5.3.5.4.3: P052V01_J_list]	MK-8591A P052V01 Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD株式会社.	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				
[5.3.6.1: 08YD9W]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) for Doravirine & Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate [Reporting Interval: 30-AUG-2024 to 29-AUG-2025]	Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[5.3.7.1: patients_lists]	症例一覧表 (被験者背景)	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.2: efficacy_list]	症例一覧表 (個々の有効性反応データ)	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.3: ae_lists]	有害事象一覧表	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.4: sae_lists]	重篤な有害事象一覧表	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.5: lab_lists]	臨床検査値異常変動一覧表	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.6: disposition_lists]	中止一覧表	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
5.4	参考文献					
[5.4: 080J6P]	The Effect of Moxifloxacin on QTc and Implications for the Design of Thorough QT Studies	DM Bloomfield, JT Kost, K Ghosh, et al.	-	CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS	-	-
[5.4: 08S7DD]	Modeling and simulation to optimize islatravir once daily (QD) doses in HIV treatment naïve and virologically suppressed populations	Ryan Vargo, Seth Robey, Xiaowei Zang, et al.	-	Presented at HIV Drug Therapy, Glasgow UK, 23-26 October 2022	-	-
[5.4: 04N925]	A clinician’s guide to statin drug-drug interactions	Kenneth A. Kellick, Michael Bottorff, Peter P. Toth	-	Journal of Clinical Lipidology	-	-
[5.4: 04N94C]	Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 Expression in Liver and Intestine on Interpatient Pharmacokinetic Variability of Atorvastatin in Obese Subjects	M Ulvestad, IB Skottheim, GS Jakobsen, et al.	-	CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS	-	-
[5.4: 00W9P2]	Comparative analysis of two rates.	Miettinen O, Nurminen M.	-	Statist Med 1985;4:213-26.	-	-
[5.4: 080MHG]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.	Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and adolescents.	-	Department of Health and Human Services.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 08MQRD]	Integrated Statistical Analysis Plan (iSAP) for the Integrated Summary of Efficacy and Safety of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL, MK-8591A) through Week 48 in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Participants.	MERCK & CO., INC.	-	-	-	-
[5.4: 0546WZ]	Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial.	Daar ES, DeJesus E, Ruane P,et al.	-	Lancet HIV. 2018 Jul;5(7):e347-e356.	-	-
[5.4: 0528SS]	Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies.	Llibre JM, Hung C, Brinson C,et al.	-	Lancet. 2018 Mar 3;391(10123):839-849.	-	-
[5.4: 07X028]	Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials.	Rizzardini G, Overton ET, Orkin C,et al.	-	J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Dec 1;85(4):498-506.	-	-
[5.4: 501]	Ⅲ. 令和5(2023)年エイズ発生動向 ―分析結果― [Internet].	厚生労働省エイズ動向委員会.	-	Available from: https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/nenpo.html.	-	-
[5.4: 502]	日本のエイズ治療の拠点病院における抗HIV療法の優れた治療成績.	横幕 能行.	-	保健医療科学. 2023; 72(2): 98-109.	-	-
[5.4: 503]	抗HIV治療ガイドライン 2025年3月版.	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.	-	抗HIV治療ガイドライン 2025年3月版.	-	-
[5.4: 08N3K0]	UNAIDS Global AIDS Update 2024.	UNAIDS Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.	-	UNAIDS Global AIDS Update 2024.	-	-
[5.4: 08MFDW]	Estimated HIV Incidence and Prevalence in the United States, 2018–2022.	CDC (Centers for Disease Control and Prevention).	-	HIV Surveillance Supplemental Report. 2024; 29(1).	-	-
[5.4: 055HR8]	Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies.	Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.	-	Lancet HIV. 2017; 4: e349-56.	-	-
[5.4: 08G59G]	EACS Guidelines Version 12.0 October 2023 [Internet].	EACS (European AIDS Clinical Society).	-	Available from: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 08L9LN]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.	A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).	-	Department of Health and Human Services. Updated: February 27, 2024.	-	-
[5.4: 08QFTP]	HIV drug resistance: brief report 2024 [Internet].	WHO (World Health Organization).	-	Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376039/9789240086319-eng.pdf?sequence=1.	-	-
[5.4: 07ZG56]	Excess Weight Gain With Integrase Inhibitors and Tenofovir Alafenamide: What Is the Mechanism and Does It Matter?	Wood BR, Huhn GD.	-	Open Forum Infect Dis. 2021; 8: ofab542.	-	-
[5.4: 08S4JF]	Central nervous system disorders after use of dolutegravir: evidence from preclinical and clinical studies.	Jakimiuk A, Piechal A, Wiercińska-Drapało A, et al.	-	Pharmacol Rep. 2023; 75: 1138-51.	-	-
[5.4: 083FVR]	Associations between integrase strand-transfer inhibitors and cardiovascular disease in people living with HIV: a multicentre prospective study from the RESPOND cohort consortium.	Neesgaard B, Greenberg L, Miró JM, et al.	-	Lancet HIV. 2022; 9: e474–85.	-	-
[5.4: 058G5N]	Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity?	Hill A, Waters L, Pozniak A.	-	J Virus Erad. 2019; 5: 41–3.	-	-
[5.4: 08QDWD]	Impact of switch from tenofovir disoproxil fumarate‐based regimens to tenofovir alafenamide‐based regimens on lipid profile, weight gain and cardiovascular risk score in people living with HIV.	Plum PE, Maes N, Sauvage AS, et al.	-	BMC Infect Dis. 2021; 21: 910.	-	-
[5.4: 07WTNQ]	Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment.	Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, et al.	-	Expert Opin Drug Saf. 2019; 18: 829-40.	-	-
[5.4: 08QDXP]	Association between Protease Inhibitor Use and Increased Cardiovascular Risk in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review.	Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, et al.	-	Clin Infect Dis. 2003; 37: 959-72.	-	-
[5.4: 054KXQ]	Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials.	Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al.	-	Lancet. 2019; 393: 143-55.	-	-
[5.4: 08SBFH]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV.	A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).	-	Department of Health and Human Services. Updated: September 12, 2024.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 504]	Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel.	Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, et al.	-	JAMA. 2025; 333: 609-28.	-	-
[5.4: 505]	Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials.	Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al.	-	Clin Infect Dis. 2020; 71: 1379-89.	-	-
[5.4: 08SLCH]	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.25 mg) Once-Daily in HIV-1 Infected Treatment-Naïve Participants.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	-	-	-	-