目次

略号及び用語の定義
2.2 緒言

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
3TC	Lamivudine	ラミブジン
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
BIC	Bictegravir	ビクテグラビル
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
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）
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
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
InSTI	Integrase strand transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
ISL	Islatravir (MK-8591)	イスラトラビル（MK-8591）
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
NRTI	Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤
NRTTI	Nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor	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
PI	Protease Inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PLWH	People living with HIV	—
QOL	Quality of life	生活の質
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビルアラフェナミド

2.2 緒言

MK-8591Aは、新規作用機序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MK-8591（イスラトラビル水和物：ISL）とNNRTIであるMK-1439（ドラビリン：DOR）を有効成分とする固定用量配合剤であり、HIV-1感染症に対する治療薬として開発している。ISLは、複製DNA鎖の転移（トランスロケーション）阻害、遅延型のDNA鎖伸長停止を含む複数の作用機序によりHIV-1の複製を阻害する。DORはHIV-1感染症の治療薬として国内外で承認されている。In vitroにおいて、DOR及びISLは強力な抗ウイルス効果及び相補的な耐性プロファイルを有し、DOR/ISLの組合わせは耐性発現に対する高いバリアを示す。

HIV-1感染症は未だに世界的に流行しており、国連合同エイズ計画（UNAIDS）は、2023年の全世界のPLWHが約4,000万人、AIDS関連疾患による死亡者数が年間約63万人と推定した[5.4: 08N3K0]。約3,070万人のPLWHがARTを受け、うち約93%はウイルス学的抑制が得られていると推定されている。厚生労働省エイズ動向委員会の報告によると、本邦におけるHIV感染者数／AIDS患者数（凝固因子製剤による感染例を除く）は35,381人（HIV感染者24,532人、AIDS患者10,849人）、死亡者数は8人（うち日本国籍が7人）であった[5.4: 501]。全国の拠点病院を対象に行われたエイズ治療の現状調査によると、2021年時点で約28,000人のPLWHが拠点病院に定期通院中であり、治療継続率は94%と報告されている[5.4: 502]。効果的なARTは、ウイルス量を減少させることでHIV-1の複製を抑制し、その結果、HIV-1感染のリスクも低下させる。また、AIDS及びAIDS関連の併存疾患につながる可能性のある免疫システムの進行性破壊も阻止する。ARTの改良に伴い有効性が高まるにつれて死亡率は低下し、PLWHの生存期間は延長している。

ウイルス学的抑制が得られているPLWHに対する最新の治療ガイドラインでは、HIV関連の併存疾患及び長期的な健康・QOLの向上に重点を置いている。毎日服薬する経口投与レジメンとして、NRTI 2剤とキードラッグ1剤［InSTI、NNRTI又はPI］の3剤レジメン、若しくは2剤レジメン［例：ドルテグラビル／ラミブジン（DTG/3TC）］が推奨されている[5.4: 08L9LN] [5.4: 08G59G] [5.4: 503]。

現在のARTは良好な忍容性及び高い効果が得られているものの、一部の投与レジメンには副作用や使用制限等の課題もある。最新のデータでは、一部のInSTI（例：DTG及びBIC）において中枢神経系の副作用、高血糖・高血圧・メタボリックシンドローム等の関連リスクを伴う体重増加、及び心血管性疾患・心血管イベント等が報告されており、忍容性に問題がある可能性が示唆されている[5.4: 08L9LN] [5.4: 07ZG56] [5.4: 08S4JF] [5.4: 083FVR]。また、InSTIは薬物相互作用が報告されており、BICやDTGと制酸剤、カルシウム、マグネシウム又はアルミニウムを含む栄養サプリメントとの併用は、BICやDTGの吸収及び有効性を低下させる可能性がある。また、特定のNRTIは腎機能低下、骨密度低下及びリポジストロフィー（中枢及び末梢の脂肪分布異常）を生じるとも報告されている[5.4: 08L9LN]。PIは脂質代謝異常、高血糖、インスリン抵抗性の増加及び心血管系疾患のリスク増加と関連しているとの報告もある[5.4: 08QDXP]。

既存のARTに対する耐性、長期毒性の発現、加齢に伴う併存疾患の有病率や薬物相互作用の増

加等、高齢化社会の生涯にわたる治療の課題は変化し続けている。ARTの選択肢として、有効性、安全性、良好な忍容性、簡便性（例：1日1回1錠の経口投与による完全なレジメン）、重大な食事の影響や薬物相互作用を受けない等のメディカルニーズが依然としてある。更に、耐性発現に対するバリアが高く、併存疾患の発現や悪化の一因となるリスクの低い ART の選択肢も必要である。

HIV-1感染症患者を対象としたDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の1日1回投与の臨床開発が国内外で進行中である。ウイルス学的抑制が得られたHIV-1感染症患者に対するDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の有効性及び安全性は第Ⅲ相試験（051試験、052試験及び054試験）で評価している。051試験では、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て、ベースライン ART から DOR/ISL に切り替えた際の有効性及び安全性を非盲検下でベースラインARTと比較した。その結果、有効性では、48週時の有効性の主要評価項目において DOR/ISL のベースライン ART に対する非劣性が示され、安全性も両群で同様であることが確認された。また、052試験では、BIC/FTC/TAF で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て、BIC/FTC/TAF から DOR/ISL に切り替えた際の有効性及び安全性を二重盲検下で BIC/FTC/TAF と比較した。その結果、有効性では、48週時の有効性の主要評価項目において DOR/ISL の BIC/FTC/TAF に対する非劣性が示され、安全性も両群で同様であることが確認された。さらに054試験では、第Ⅲ相試験でDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した被験者を対象にDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）に切り替えた際の有効性及び安全性を非盲検下で検討した。その結果、DOR/ISL の48週を超えるウイルス学的抑制の維持と長期安全性が確認された。051試験及び052試験において、日本人HIV-1感染症患者に対するDOR/ISLの有効性及び安全性は各試験の全集団と概して同様であった。

以上のことから、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与は、PLWH に対する新たな治療選択肢となるものと考え、「HIV-1感染症」を効能又は効果とするDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の製造販売承認申請を行うこととした。