目次

表一覧
略号及び用語の定義
2.5 臨床に関する概括評価
2.5.1 製品開発の根拠
2.5.1.1 緒言
2.5.1.2 薬理学的分類
2.5.1.3 目標適応症
2.5.1.4 科学的背景
2.5.1.4.1 疾患又は症状
2.5.1.4.2 現行の治療
2.5.1.4.3 アンメットメディカルニーズ
2.5.1.5 臨床開発計画の概要
2.5.1.5.1 第I相試験の概要
2.5.1.5.2 第II相試験及び第III相試験の概要
2.5.1.5.3 本邦における臨床開発計画の概要
2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言
2.5.1.6.1 海外規制当局によるガイドライン及び助言
2.5.1.6.2 日本の規制当局によるガイドライン及び助言
2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価
2.5.2.1 製剤開発
2.5.2.2 バイオアベイラビリティ及び食事の影響
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価
2.5.3.1 DOR 及び ISL の臨床薬理プロファイルの概要
2.5.3.2 用量設定及び臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲
2.5.3.2.1 ISL の用量設定根拠
2.5.3.2.2 曝露反応解析
2.5.3.2.3 臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の設定根拠
2.5.3.3 内因性要因及び特定の背景を有する患者
2.5.3.4 外因性要因及び薬物相互作用
2.5.3.5 薬力学及び特別な安全性
2.5.4 有効性の概括評価
2.5.4.1 有効性解析及び統計手法
2.5.4.2 試験対象集団
2.5.4.3 有効性の結果
2.5.4.3.1 011試験：ISL の用量設定を検討した海外後期第II相試験
2.5.4.3.2 051試験：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

ベースライン ART からの切替えを評価する第III相実薬対照非盲検試験
2.5.4.3.3 052試験：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 BIC/FTC/TAF からの切替えを評価する第III相実薬対照二重盲検試験
2.5.4.3.4 併合データ（051試験及び052試験）
2.5.4.3.5 054試験：HIV-1感染症患者を対象に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）への用量減量を評価する第III相非対照非盲検試験
2.5.4.3.6 日本人集団の有効性
2.5.4.4 効果の持続
2.5.4.5 部分集団解析
2.5.4.6 有効性の結論
2.5.5 安全性の概括評価
2.5.5.1 安全性評価計画
2.5.5.2 安全性の結果
2.5.5.2.1 曝露状況
2.5.5.2.2 有害事象
2.5.5.2.3 臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目
2.5.5.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性
2.5.5.3 その他の安全性評価項目
2.5.5.3.1 総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数
2.5.5.3.2 日和見感染
2.5.5.3.3 HBV 再活性化及び新規感染
2.5.5.3.4 肝臓の安全性
2.5.5.3.5 重度の皮膚反応
2.5.5.4 日本人の安全性
2.5.5.5 市販後の使用経験
2.5.5.6 安全性の結論
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
2.5.6.1 治療の背景
2.5.6.1.1 疾患又は症状
2.5.6.1.2 現行の治療
2.5.6.2 ベネフィット
2.5.6.3 リスク
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価
2.5.6.5 補遺
2.5.7 参考文献

表一覧

表 2.5.1-1　第II相試験及び第III相試験の概要
表 2.5.4-1　48週時の有効性の結果（FAS 集団）（051試験及び052試験）
表 2.5.4-2　HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上、50 copies/mL 未満及び200 copies/mL 未満 の被験者の経時的推移（FDA Snapshot 法）（FAS 集団）（0～48週時）　（051試験及び052試験）
表 2.5.5-1　有害事象の要約（051/052試験併合データ）（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.5.5-2　副作用（発現割合1.5%以上）（051/052試験併合データ）（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.5.6-1　主要な第III相試験における好ましい／好ましくない効果のまとめ（051試験、052試験、051試験及び052試験の併合）

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
3TC	Lamivudine	ラミブジン
ADA	Adenosine deaminase	アデノシンデアミナーゼ
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	Absorption, Metabolism and Excretion	吸収、代謝及び排泄
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与された全ての被験者
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC0-24	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後0時間から24時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf	Area under the concentration-time curve from time 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
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
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
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C24	Concentration at 24 hours post dose	投与後24時間の濃度
CD4	Cluster of differentiation 4	分化抗原群4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease caused by SARSCoV-2	SARS-CoV-2による新型コロナウイルス感染症
CSCV	Clinically significant confirmed viremia	臨床的意義のある確認されたウイルス血症
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAO	Data-As-Observed	—
DBL	Database lock	データベース固定
dCK	Deoxycytidine kinase	デオキシシチジンキナーゼ
DILI	Drug-induced liver injury	潜在的薬物性肝障害
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）
DOR + ISL	Co-administration of doravirine and islatravir	ドラビリン及びイスラトラビル各単剤の併用投与
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
ECI	Event of clinical interest	注目すべき事象

略号	英語	日本語
EE	Ethinyl Estradiol	エチニルエストラジオール
EFV	Efavirenz	エファビレンツ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
FDC	Fixed-dose combination	固定用量配合剤
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HAC	Hepatic Assessment Committee	—
HBc	Hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
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
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IND	Investigational new drug	治験薬
InSTI	Integrase strand transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
IQ	Inhibitory quotient	—
ISE	Integrated summary of efficacy	—
ISL	Islatravir (MK-8591)	イスラトラビル（MK-8591）
ISL-DP	Islatravir diphosphate	イスラトラビル二リン酸体
ISL-MP	Islatravir monophosphate	イスラトラビル一リン酸体
ISL-TP	Islatravir triphosphate	イスラトラビル三リン酸体
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
M4	Islatravir metabolite M4, 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyinosine	イスラトラビルの代謝物 M4、4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシイノシン
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性蛋白質
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
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OF	Observed Failure	—
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glyocoprotein	P 糖蛋白質
pH	Potential hydrogen	水素イオン指数
PI	Protease Inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLWH	People living with HIV	—

略号	英語	日本語
PP	Per-protocol	—
QD	Once daily	1日1回
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SCAR	Severe cutaneous adverse reaction	重症皮膚副作用
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビルアラフェナミド
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TFV	Tenofovir	テノホビル
Tmax	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 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）と非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（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、ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）感染症に対する治療薬としてMerck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA（以下、米国本社）が開発している。以下、MK-8591はISL、MK-1439はDOR、MK-8591A はDOR/ISL と記載する。

ISL は、2012年に全世界の開発権利がヤマサ醤油株式会社から米国本社に供与された。

本項では、ウイルス学的抑制が得られた成人 PLWH を対象に、既存の抗レトロウイルス療法（ART）に代わる HIV-1感染症治療薬の1日1回1錠の経口投与レジメンとして、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）固定用量配合剤の製造販売承認申請を裏付ける試験結果を要約した。

2.5.1.2 薬理学的分類

DOR はNNRTI であり、HIV-1感染症の治療薬として承認されている。ISL は、逆転写酵素の転移（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NRTTI である。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 の組み合わせは耐性発現に対する高いバリアを示す。

2.5.1.3 目標適応症

本邦におけるDOR/ISL の効能又は効果（案）を以下に示す。

【効能又は効果（案）】

HIV-1感染症

効能又は効果に関連する注意

本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切替え前にウイルス学的抑制（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 薬既治療成人患者に使用すること。

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。

2.5.1.4 科学的背景

2.5.1.4.1 疾患又は症状

HIV-1感染症はいまだ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 を約4,000万人、AIDS 関連疾患による死亡者数を年間約63万人と推定した[5.4: 08N3K0]。PLWH のうち約3,070万人が 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。より多くの PLWH が診断及び効果的な ART を受けることで、HIV-1感染と共に長く生存できるようになり、ウイルス学的抑制が得られた PLWH 数は年々増加していくと予測されている。

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2023年の 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。新規 HIV 感染者数／新規 AIDS 患者数は960人（新規 HIV 感染者669人、新規 AIDS 患者291人）であった。HIV 感染者は30～34歳が最も多く、AIDS 患者では35～39歳が最も多かった[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、HIV-1の複製を抑制し、ウイルス量を減らすことで 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。実際に、米国における PLWH の64%が45歳以上であった[5.4: 08MFDW]。効果的な ART を受けることができる PLWH にとって HIV-1感染症は管理可能な慢性疾患であり、多くの PLWH は長年にわたり ART を継続している[5.4: 055HR8]。

2.5.1.4.2 現行の治療

最新のガイドラインでは、ウイルス学的抑制が得られている PLWH の治療について、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、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）2剤とキードラッグ1剤［インテグラーゼ阻害剤（InSTI）、NNRTI 又はプロテアーゼ阻害剤（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]。InSTI 及び TAF を含む3剤レジメン［例：ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル（BIC/FTC/TAF）］は、大部分の PLWH に対し推奨される標準治療である。BIC/FTC/TAF は、抗 HIV-1薬による治療経験がない PLWH 及びウイルス学的抑制が得られた PLWH の治療として欧米、日本を含む世界各国で承認されている。欧米や日本の治療ガイドライン（EACS、DHHS、IAS-USA、抗 HIV 治療ガイドライン）は、BIC/FTC/TAF やその他の InSTI ベースのレジメンを推奨している[5.4: 08G59G][5.4: 08L9LN][5.4: 08QFTP][5.4: 503][5.4: 504]。

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への副作用、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、及び心血管系疾患・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]。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]。TAF は脂質代謝異常との関連性が示唆されており、DTG、BIC 及び TAF は他の抗レトロウイルス薬と比較し体重増加が認められている[5.4: 058G5N][5.4: 08QDWD] [5.4: 07WTNQ][5.4: 505]。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]。

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、メトホルミンを服用している糖尿病患者が BIC を併用すると、低血糖のリスクが上昇するとの報告もある。リルピビリン（RPV）を含む2剤レジメンには更に薬物相互作用があり、プロトンポンプ阻害薬やマクロライド系抗菌薬との併用が制限される。

2剤レジメンは、3剤レジメンと同等の有効性及び良好な忍容性を示すというエビデンスも蓄積されており、これらは持続的なウイルス抑制に寄与すると考えられる[5.4: 0528SS][5.4: 054KXQ][5.4: 08L9LN]。ウイルス学的抑制が得られた PLWH の治療に対する2剤レジメンとして、DTG/RPV、DTG/3TC 及び長期作用型の注射剤であるカボテグラビル（CAB）＋RPV の3種類が欧米、日本を含む世界各国で承認されている。

2.5.1.4.3 アンメットメディカルニーズ

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。

最新の米国治療ガイドラインでも、有害事象、薬物相互作用（薬物間及び薬物-食物間）、服薬の負担、妊娠、費用、スティグマ、利便性の要因、あるいは治療レジメンの簡略化等の要望に基づき、一部の PLWH ではレジメンを変更する必要性も認識されている[5.4: 08SBFH]。また、薬剤耐性やウイルス学的失敗の経験がない場合、抗 HIV-1薬による治療経験がない PLWH に対しては非常に効果的であることが示されているレジメン、又はウイルス学的抑制が得られた PLWH に対しては広範囲に研究された NRTI を含まないレジメンへの変更が推奨されている。日本のガイドラインでは、ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている PLWH（変更前6ヵ月間以上において

HIV RNA 量が50 copies/mL 未満）での薬剤変更について「薬剤変更の原則は、将来の治療選択肢を狭めることなくウイルス抑制を維持しながら QOL の向上をもたらすことである。薬剤変更による利益が不利益を上回る時に、薬剤変更が推奨される。変更の理由として、1日の服用回数や内服する錠剤数を減らすことによる利便性の向上、食事の条件の排除、毒性の軽減や副作用の回避、薬物相互作用の予防若しくは回避などがあげられる」とされており、米国のガイドラインと概ね同様である[5.4: 503]。

InSTI は HIV-1治療に対する標準治療であるため、InSTI 不耐容又は耐性のある PLWH には、他の治療選択肢が必要となる。特に第2世代の InSTI に対する耐性関連変異が増加するにつれ、現在の治療法のギャップは今後数年で拡大すると予想される。2018年以降、WHO は第一選択薬として DTG ベースの ART を推奨しており、これにより DTG/TDF/3TC の広範囲な使用と高いレベルでのウイルス抑制がもたらされたが、一方で、耐性の発現率は、臨床試験データからの予測よりも急速に上昇しているとの報告もある[5.4: 08QFTP]。現在広く使用されている ART への耐性が増加するにつれ、新しい効果的な治療法が必要となる。

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、食事の影響を受けずに投与可能であり、良好な安全性、有効性及び薬物相互作用プロファイルを有し、耐性発現に対するバリアも高く、InSTI 及び TDF を含まない2剤併用経口投与レジメンとして効果的な治療薬となる可能性があり、新たな ART の選択肢となる。

2.5.1.5 臨床開発計画の概要

開発計画の概要図を[1.5.2 項]に示した。PLWH を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）1日1回（QD）投与の臨床開発プログラムには、第 I 相試験20試験、抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相用量設定試験1試験（011試験）及びウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者を対象とした進行中の主要な第Ⅲ相試験2試験（051試験及び052試験）が含まれる[2.5.1.5.1 項][2.5.1.5.2 項]。更に、抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（053試験）及び DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験にて 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）を QD 投与する第Ⅲ相試験（054試験）も進行中である。

高用量の ISL（0.75 mg）と DOR（100 mg）を併用した際の安全性、有効性及び PK は、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験で評価した。DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の開発は、ISL の用量依存的な総リンパ球数及びリンパ球サブセット数（CD4陽性 T 細胞数含む）の減少が認められたため中止した。総リンパ球数及びリンパ球サブセット数の用量依存的な減少について、潜在的作用機序及び臨床的特性（ISL 投与中のリンパ球数減少の時期及び程度、並びに投与中止後の回復）、並びに ISL に関連するリンパ球数減少の PK/PD モデル解析等を包括的に評価した。その結果、ISL 三リン酸体（ISL-TP）がリンパ球に選択的に蓄積すると、高濃度の ISL-TP が細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導する可能性が示唆された[2.6.2.3.2項]。総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の

減少は可逆的であり、感染症全般、日和見感染又はエイズ指標疾患の発現率増加とは関連しないことが示された。DOR/ISL の新たな第Ⅲ相試験プログラムでは、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の用量を選択した。本項では、主にウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の臨床試験に焦点を当てた。過去に実施した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験（ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験：017試験、018試験及び033試験、抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験：020試験）の結果は、参考資料として[2.7.6.3項]に示した。

DOR は、他の抗レトロウイルス薬と併用する単一製剤及び DOR/3TC/TDF の FDC がある。DOR の安全性及び有効性プロファイルは第Ⅲ相試験で十分に検証されており、ウイルス学的抑制が得られた PLWH 及び抗 HIV-1薬による治療経験がない PLWH の HIV-1感染症治療薬として、米国、欧州、カナダを含む世界各国で承認されている。本邦では、DOR の単一製剤（販売名：ピフェルトロ®錠100mg）が HIV-1感染症治療薬として2020年に承認されている[2.5.1.6 項]。

2.5.1.5.1 第Ⅰ相試験の概要

ISL の安全性、忍容性、PK、PK/PD 及び生物薬剤学的評価は、第I相試験（20試験）の被験者488例（HIV-1感染症患者30例含む）を対象に実施した[表2.7.2-1]。第I相試験には、ISL の安全性、忍容性及び PK を評価した試験（6試験：用量漸増単回投与試験及び用量漸増反復投与試験）、内因性要因を評価した試験（2試験：中等度肝機能障害者試験及び重度腎機能障害者試験）、薬物相互作用試験（6試験）、HIV-1感染症患者に対する抗ウイルス活性を評価した試験（1試験）、QT/QTc 試験（1試験）、バイオアベイラビリティ試験及び食事の影響試験（4試験）が含まれ、これらの結果は予定している ISL の臨床使用を支持するものである。

DOR の安全性、忍容性、PK、PK/PD 及び生物薬剤学的評価は、第Ⅰ相試験（36試験）にて実施した。これらの結果は、HIV-1感染症治療を目的とし世界各国での承認を支持するものであった。

2.5.1.5.2 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の概要

本製造販売承認申請資料に示した DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の概要を[表 2.5.1-1]に示した。

ISL の用量設定試験（後期第Ⅱ相試験：011試験）では、抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象に ISL の3用量（0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg）を投与した際の安全性及び有効性を二重盲検にて評価した。開発初期の第Ⅲ相試験（017試験、018試験、020試験及び033試験）は ISL 0.75 mg の用量を選択した。その後、011試験の事後解析結果に基づき、新たな第Ⅲ相試験（051試験～054試験）は ISL 0.25 mg の用量を選択した。

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

び安全性を第Ⅲ相試験（051試験、052試験及び054試験）で評価した。051試験は非盲検の主要な第Ⅲ相試験であり、48週時の有効性の主要評価において本剤の対照群（ベースライン ART 群）に対する非劣性が示され、安全性も両群で同様であった。052試験は二重盲検の主要な第Ⅲ相試験であり、48週時の有効性の主要評価において本剤の対照群（BIC/FTC/TAF 継続群）に対する非劣性が示され、安全性も両群で同様であった。054試験は第Ⅲ相試験（018試験、020試験及び033試験）にて DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を QD 投与した被験者を対象に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を QD 投与する非盲検の第Ⅲ相試験であり、本剤におけるウイルス学的抑制の維持及び長期安全性が示された。

抗 HIV-1薬による治療経験がない 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を現在進行中の第Ⅲ相試験（053試験）にて評価している。053試験は BIC/FTC/TAF を対照とした二重盲検試験であり、24週時の中間解析結果（盲検データ）を臨床的有効性（2.7.3.2.3.1 項）及び臨床的安全性（2.7.4.2.1.3 項）に要約し、統計解析報告書[5.3.5.4.1: P053_stat_report]、24週時の中間解析の安全性に関する叙述[5.3.5.1.17: 08LWGS]、並びに2025年1月31日 DBL 時点の24週以降の安全性に関する叙述を[5.3.5.1.15: 08T5JG]に添付した。

これまでに実施した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験結果（017試験、018試験、020試験及び033試験）は、参考資料として[2.7.3.2.4 項]、 [2.7.4.2.1.4 項]及び[2.7.6.3 項]に示した。

2.5.1.5.3 本邦における臨床開発計画の概要

これまで、本邦における HIV 治療薬は、「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」（医薬審第1015号、平成10年11月12日）の通知（エイズ通知）を用いて、海外規制当局に提出された申請資料（海外で実施された試験成績）を基に、海外に大幅に遅れて承認されている。しかしながら、DOR/ISL の開発では、国際共同開発プログラムに本邦も積極的に参加することにより、開発段階から日本人 PLWH におけるエビデンスを構築し、日本人 PLWH がより早期に新しい効果的な HIV-1治療薬を選択できるよう、日米同時期の製造販売承認申請を計画した。

国内第 I 相試験として、日本人健康成人男性を対象とした ISL の用量漸増単回、DOR の単回及び ISL+DOR の併用反復投与試験（015試験）を実施し、日本人健康成人における DOR と ISL の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。

国際共同第Ⅲ相試験に本邦が参加するにあたり、海外で実施した臨床試験成績から、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（医薬審762号 平成10年8月11日）を参考に DOR/ISL の内因性及び外因性民族的要因について検討した[1.13.2.1 項]。その結果、本邦から国際共同試験に参画することは妥当と考えられた。本邦は、ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者及び抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第Ⅲ相試験（4試験：051試験、052試験、053試験及び054試験）に参加している。

表 2.5.1-1　　第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の概要

試験番号 （状況） 実施医療機関数 （地域） CTD の記載場所	試験デザイン	投与群及び被験者数	対象集団	主要評価項目
後期第Ⅱ相用量設定試験（評価資料）				
011試験（完了） 144週時 CSR[5.3.5.1.3: P011] 192週時 CSR[5.3.5.1.4: P011V01] 72週時事後解析報告書[5.3.5.1.5: P011_stat_report] 24施設（4ヵ国）	抗 HIV-1薬による治療経験がない成人 HIV-1感染症患者を対象とした ISL+DOR（±3TC）を併用した際の ISL の安全性、有効性及び PK を評価する第Ⅱ相、4パート、無作為化、実薬対照、二重盲検試験 投与期間 パート1： ISL の3用量（0.25 mg、0.75 mg 及び 2.25 mg）＋DOR（100 mg）＋3TC（300 mg）QD と DOR/3TC/TDF QD の比較（1日目～24週） パート2： ISL の3用量（0.25, 0.75, 2.25 mg）＋DOR（100 mg）QD（盲検維持）と DOR/3TC/TDF QD（非盲検）の比較（24週～およそ72週） パート3： ISL の選択された用量（0.75 mg）＋DOR QD（非盲検）と DOR/3TC/TDF QD の比較（およそ72週～144週） パート4： DOL/ISL の配合剤（100 mg/0.75 mg）（非盲検）全被験者（144週～192週）	パート1 投与群1：ISL（0.25 mg）+DOR+3TC：無作為化31例／治験薬投与29例 投与群2：ISL（0.75 mg）+DOR+3TC：無作為化30例／治験薬投与30例 投与群3：ISL（2.25 mg）+DOR+3TC：無作為化31例／治験薬投与31例 投与群4：DOR/3TC/TDF：無作為化31例／治験薬投与31例 パート2 投与群1：ISL（0.25 mg）+DOR：治験薬投与29例 投与群2：ISL（0.75 mg）+DOR：治験薬投与30例 投与群3：ISL（2.25 mg）+DOR：治験薬投与27例 投与群4：DOR/3TC/TDF：治験薬投与28例 パート3 ISL（0.75 mg）+DOR：治験薬投与76例 DOR/3TC/TDF：治験薬投与26例 パート4 DOR/ISL 継続：治験薬投与67例 DOR/ISL 切替え：治験薬投与22例	抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-1感染症患者 性別 男性：113例（91.9%） 女性：10例（8.1%） 年齢（歳） 中央値：28.0 範囲：18～75	有効性 24週時及び48週時の HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満の被験者の割合（%） 安全性 有害事象及び投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合
DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の主要な第III相試験（評価資料）				

C Confidential

試験番号 （状況） 実施医療機関数 （地域） CTD の記載場所	試験デザイン	投与群及び被験者数	対象集団	主要評価項目
051試験（実施中、組入れ完了） 48週時 CSR[5.3.5.1.1: P051V01] 53施設（8ヵ国）	ART によりウイルス学的抑制が得られた成人 HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD への切替え時の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、非盲検試験 投与期間 投与群1：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD：1日目～144週、144週～最大240週（任意の非盲検延長期） 投与群2：ベースライン ART 継続：1日目～48週、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 切替え：48週～144週、144週～最大240週（任意の非盲検延長期）	投与群1：DOR/ISL：無作為化368例／治験薬投与366例 投与群2：ベースライン ART：無作為化185例／治験薬投与185例	ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者 性別 男性：332例（60.3%） 女性：219例（39.7%） 年齢（歳） 中央値：51 範囲：18～83	有効性 48週時の HIV-1 RNA が50 copies/mL 以上の被験者の割合（%） （仮説1）：48週時の DOR/ISL 切替え群のベースライン ART 継続群に対する非劣性の検証 安全性 48週時までに有害事象及び投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合
052試験（実施中、組入れ完了） 48週時 CSR[5.3.5.1.2: P052V01] 49施設（6ヵ国）	BIC/FTC/TAF によりウイルス学的抑制が得られた成人 HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD への切替え時の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験 投与期間 投与群1：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD：1日目～144週（二重盲検期）、144週～240週（任意の非盲検延長期） 投与群2：BIC/FTC/TA（50 mg/200 mg/25 mg）：1日目～144週（二重盲検期）、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 切替え：144週～240週（任意の非盲検延長期）	投与群1：DOR/ISL：無作為化343例／治験薬投与342例 投与群2：BIC/FTC/TAF 無作為化171例／治験薬投与171例	ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者 性別 男性：403例（78.6%） 女性：110例（21.4%） 年齢（歳） 中央値：47 範囲：19～77	有効性 48週時の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（%） （仮説1）：48週時の DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する非劣性の検証 （仮説2）：48週時の DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する優越性の検証 安全性 48週時までに有害事象及び投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合
DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第III相試験（参考資料）				
053試験（実施中、組入れ完了）	治療経験のない HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の抗レトロウ	センチネルコホート： 無作為化97例／治験薬投与97例	抗 HIV-1薬による治療経験がない	有効性 48週時の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満

試験番号 （状況） 実施医療機関数 （地域） CTD の記載場所	試験デザイン	投与群及び被験者数	対象集団	主要評価項目
24週時中間解析[5.3.5.4.1: P053_stat_report] センチネルコホート：38施設（7ヵ国） 無作為化された全被験者：115施設（21ヵ国）	イルス効果、安全性及び忍容性を評価する第III相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験 センチネルコホート（HIV-1 RNA 量100,000 copies/mL 未満をスクリーニング）：各群30例以上組入れ、24週時に評価 投与期間 投与群1：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD：1日目～144週（二重盲検期）、144週～240週（任意の非盲検延長期） 投与群2：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD：1日目～144週（二重盲検期）、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD への切替え：144週～最大240週（任意の非盲検延長期）	24週時中間解析の被験者： 無作為化141例／治験薬投与141例 無作為化された全被験者： 無作為化537例／治験薬投与536例	HIV-1感染症患者 センチネルコホート： 性別 男性：[redacted]例 ([redacted]%) 女性：[redacted]例 ([redacted]%) 年齢（歳） 中央値：[redacted] 範囲：[redacted]～[redacted] 無作為化された全被験者（24週時中間解析） 性別 男性：[redacted]例 ([redacted]%) 女性：[redacted]例 ([redacted]%) 年齢（歳） 中央値：[redacted] 範囲：[redacted]～[redacted]	の被験者の割合（%） 安全性 48週時までに有害事象及び投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合
054試験（実施中、組入れ完了） 中間解析 CSR[5.3.5.2.1: P054V01]	第Ⅲ相試験で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD の投与を受けた HIV-1感染症患者を対象として、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD へ減量した際の安全性及び有効性を評価する第	DOR/ISL： 無作為化641例／治験薬投与639例	ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者	安全性 96週時までに有害事象及び投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合

Confidential

試験番号 （状況） 実施医療機関数 （地域） CTD の記載場所	試験デザイン	投与群及び被験者数	対象集団	主要評価項目
93施設15ヵ国	Ⅲ相、非対照、非盲検試験 投与期間 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD：1日目～96週、96週～240週（任意の非盲検延長期）		性別 男性：443例（69.3%） 女性：195例（30.5%） 年齢（歳） 中央値：44 範囲：20～79	

3TC=ラミブジン、ART=抗レトロウイルス療法、BIC=ビクテグラビル、DOR=ドラビリン、FDC=固定用量配合剤、FTC=エムトリシタビン、HIV-1=ヒト免疫不全ウイルス1型、ISL=イスラトラビル、PK=薬物動態、QD=1日1回、TAF=テノホビルアラフェナミド、TDF=テノホビルジソプロキシルフマル酸塩

2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.6.1 海外規制当局によるガイドライン及び助言

DOR/ISL の開発プログラムでは、各国の規制当局（FDA 及び EMA）との協議を随時行った。

FDA（米国）

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：[redacted]相談

[redacted]について、FDA と合意した。また、[redacted]との FDA の見解であった。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：Partial clinical hold（[redacted]）

DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験を実施中、ISL の臨床開発プログラム全体において ISL の用量依存的な総リンパ球数及びリンパ球サブセット数の減少が認められた。そのため、FDA は DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与の臨床試験（[redacted]）を Partial clinical hold とした（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：Clinical hold letter 発行）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験依頼者は[redacted]を提案した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]に記載された。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：Type C meeting（書面回答）

初回の製造販売承認申請の計画について、Type C meeting を実施し、[redacted]について FDA と合意した。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：FDA information request/advise

FDA は[redacted]を推奨した。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：申請前相談（書面回答）

[redacted]について FDA と合意した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]についても FDA と合意した。

EMA/CHMP（欧州）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]について、CHMP Scientific Advice を得た。[redacted]について、CHMP は[redacted]と判断した。また、CHMP は[redacted]と判断した。

2.5.1.6.2 日本の規制当局によるガイドライン及び助言

本邦における規制当局との協議も随時行っており、以下に各相談の概要を示す。相談記録の詳細は[1.13 項]に示す。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted] 医薬品[redacted]相談（[redacted]）

本邦においては、[redacted]について相談した。

[redacted]との機構の見解であった。

[redacted]との機構の見解であった。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted] 医薬品[redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談を実施した。また、[redacted]

[redacted]と説明した。

[redacted]との機構の見解であった。また、[redacted]するよう機構から要請された。

- 希少疾病用医薬品指定

DOR及びISLは、それぞれ2018年3月20日（指定番号（30薬）第411号）及び2021年10月1日（指定番号（R3薬）第525号）に、厚生労働大臣より希少疾病用医薬品として指定を受けた。

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

DOR/ISLの製造販売承認申請に関わる全ての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。全ての試験は、GCPに従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDCの成人における用法・用量は「1日1回1錠を食後又は空腹時に服用」である。第Ⅲ相試験では、最終製剤であるDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC（フィルムコーティング錠）をQD経口投与した[2.7.1.1.1 項]。生物薬剤学試験及び関連する分析法の詳細な要約は[2.7.1 項]に示す。

2.5.2.1 製剤開発

フィルムコーティング錠は有効成分としてDOR 100 mg及びISL 0.25 mgを、添加剤として乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムを含有し、ヒプロメロース、炭酸カルシウム、乳糖水和物、トリアセチン、三二酸化鉄及び黒酸化鉄を含むフィルムコーティング剤でコーティングされており、光沢化剤としてカルナウバロウを使用する。

2.5.2.2 バイオアベイラビリティ及び食事の影響

DOR/ISLのバイオアベイラビリティ及び食事の影響を以下に要約する。

- 市販されているDOR 100 mg錠の絶対的バイオアベイラビリティは64%である。ヒトAME試験（025試験）の尿中排泄率から推定したISLの平均吸収率は高かった（91%）[2.7.1.3.1 項]。

- 相対的バイオアベイラビリティ試験（055試験）で、DOR及びISLの曝露量は、最終製剤であるDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC投与時とDOR 100 mg＋ISL 0.25 mg各単剤投与時で同程度であった[2.7.1.3.2 項]。
- DOR/ISLと胃酸抑制剤との併用投与は、DOR及びISLのいずれの薬物動態にも臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[2.7.1.3.3.2 項]。
- FDCとして投与した際にDOR又はISLのいずれについても臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった[2.7.1.3.3.1 項]。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 DOR及びISLの臨床薬理プロファイルの概要

DORの臨床薬理プロファイルは十分に明らかにされており、その結果はDORの製造販売承認申請資料に含めて提出済みである。

ISL及びDOR/ISLの臨床薬理プロファイルも十分に明らかにされており、PLWHに対する予定臨床推奨用量として、DOR/ISL FDC中のISLの用量を0.25 mgとすることが裏付けられた[2.7.2項]。ISLの主要な臨床薬理プロファイルの概要を以下に示す。

<u>ISLの吸収、分布、代謝及び排泄</u>

- 投与量に対する[^{14}C]ISLの平均尿中排泄量の割合より推定したISLの平均吸収率は91%であった。
- ISLは経口投与後速やかに吸収され、血漿中ISLのTmaxの中央値は1時間であった。
- ISLは経口投与後速やかにPBMC中に取り込まれ、細胞内でISLからISL-MP、次いでISL-DP、最後にISL-TPへと順次リン酸化される。リン酸化の律速段階はISLからISL-MPへの変換であり、dCKにより触媒される。PBMC中ISL-TPのTmaxの中央値は約8時間であった。
- ISLはアデノシンデアミナーゼ（ADA）により主にISLのデオキシイノシン代謝物であるM4（4'-エチニル-2-フルオロ-2'デオキシイノシン）に代謝される。[^{14}C]ISLを単回投与した際、ISL及びM4は血漿中の主要な薬物関連物質であり、血漿中総放射能のそれぞれ58%及び31%を占めた。M4は、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいても循環血中の主要な代謝物であり、その濃度は予定臨床推奨用量投与時のヒトにおけるM4濃度の223倍以上であった。In vitroでは、PBMC中でM4のリン酸化は認められなかった。細胞を用いた評価において、M4のHIV-1に対する抗ウイルス活性は僅かであり、臨床上のリスクをもたらすと予想されるオフターゲット活性もみられなかった。
- ISLの血漿蛋白結合率は低く、結合型分率は3%であった。M4の血漿蛋白結合率も同様に低く、結合型分率は6%であった。
- ISLは主にM4への代謝（CYPを介さない経路）を介して消失するとともに、未変化体の

腎排泄も大きく寄与している[2.5.3.4 項]。したがって、ISL は CYP を介した薬物相互作用を受けないと考えられる。ISL は薬物トランスポーター（OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K 及び P-gp）の基質ではないことから、これらの経路を介した薬物相互作用を ISL は受けないと考えられる。また、胆汁排泄を介した ISL の未変化体の排泄は僅かであった。

薬物動態

- ISL 及び ISL-TP ともに薬物動態は線形性を示し、時間依存性は示さなかった。
- 血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の曝露量（AUC0-24、Cmax 及び C24）は、検討した最高用量である400 mg まで概して用量に比例して増加した。
- 血漿中 ISL の累積係数から算出した半減期である有効半減期は約21時間、終末相半減期は約230時間であった。
- PBMC 中 ISL-TP の終末相半減期は約186時間であった。
- ISL を QD 投与した際、ISL は7日目までに、ISL-TP は21日目までに概して定常状態に到達し、AUC0-24の平均累積係数は ISL では約1.8、ISL-TP では約11.5であった。
- HIV-1感染症患者に ISL 0.25 mg を QD 投与した際の定常状態における血漿中 ISL の AUC0-24、Cmax 及び C24の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は、それぞれ0.0314 μM·hr（15.3%）、0.00345 μM（5.5%）及び0.000779 μM（22.3%）であった。
- HIV-1感染症患者に ISL 0.25 mg を QD 投与した際の定常状態における PBMC 中 ISL-TP の AUC0-24、Cmax 及び C24の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は、それぞれ 119 μM·hr（15.1%）、5.14 μM（14.8%）及び4.91 μM（15.4%）であった。
- 母集団薬物動態モデルから予測された ISL 0.25 mg 投与時の定常状態における ISL-TP の C24に基づくと、野生型 HIV-1に対する ISL-TP の IQ（定常状態における ISL-TP の C24／in vitro における IC_{50}）は約101であった。これは、野生型及び M184I/V 変異ウイルスに対する目標値である IQ5に相当する各濃度のそれぞれ約20倍及び約4倍に相当する濃度であった。

2.5.3.2 用量設定及び臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲

2.5.3.2.1 ISL の用量設定根拠

第Ⅲ相試験の用量設定

第Ⅲ相試験は、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の用量で実施した[2.7.2.1.6.1 項]。母集団薬物動態解析の結果、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の QD 投与により、野生型ウイルス並びに頻度の高い NRTI 及び NNRTI 耐性変異株に対して強力な抗レトロウイルス活性を示す PBMC 中 ISL-TP 濃度が得られることが予測された。野生型ウイルスに対しては ISL 0.25 mg の初回投与後に、M184I/V 変異株に対しては ISL 0.25 mg の4回 QD 投与後に、IQ5を超える ISL-TP の曝露量に到達することが期待された。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の用量設定は、抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-

1感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相用量設定試験（011試験）の結果からも支持された。この試験では、検討した ISL の用量範囲（0.25～2.25 mg）で同程度のウイルス学的抑制が認められ、この用量範囲で最大の有効性が得られることが示唆された[2.7.3.2.1 項]。011試験では、ISL 0.25 mg 投与時の忍容性は概して良好であり、この結果は、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）が標準治療と比較して総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数の意味のある変化を引き起こさないことを示した PK/PD 解析の結果と一貫していた[2.7.2.2.5.1.2.1 項]。

第Ⅲ相試験の用量設定に関する詳細は[2.7.2.1.6.1 項]に示す。

臨床推奨用量の設定根拠

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与が臨床推奨用量として適切であることは、第Ⅲ相臨床試験（051及び052試験）の結果からも支持された。これらの試験では、ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者において、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、対照群（051試験：ベースライン ART 継続群、052試験：BIC/FTC/TAF 継続群）と同様にウイルス学的抑制を維持した。有害事象、重篤な有害事象、副作用、投与中止に至った有害事象又は臨床検査値に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。さらに、051及び052試験のデータを用いて更新した曝露－安全性モデル解析では、対照群と比較して、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）で総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数に臨床的に意味のある変化は認められなかった[2.7.2.2.5.2.2.2 項]。

日本人における臨床推奨用量

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、ISL の薬物動態に日本人と非日本人との間で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、051及び052試験の日本人 HIV-1感染症患者における DOR/ISL の有効性の結果は全集団の結果と概して一貫しており[2.5.4.6 項]、日本人特有の安全性に関する懸念はなかった[2.5.5.4 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]。以上のことから、日本人 PLWH においても同一の臨床推奨用量［DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）］を設定することは適切と考えられる。

臨床推奨用量の妥当性に関する詳細は[2.7.2.1.6.2 項]に示す。

2.5.3.2.2 曝露反応解析

2.5.3.2.2.1 曝露－有効性解析

第Ⅲ相試験（051及び052試験）の薬物動態データと有効性データを用いて曝露－反応解析を実施し、ISL の曝露量と48週時の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上であった被験者の割合、及び48週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合との関係性を検討した[2.7.2.2.5.2.2.1 項]。母集団薬物動態解析から得られた血漿中 ISL の AUC0-24の推定値に基づき、被験者を四分位に層別した。48週時の ISL の曝露量と HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者

の割合及び HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合との間に意味のある傾向は認められなかった。これらの結果は、ISL 0.25 mg を QD 投与した際の曝露量の範囲で、同様の有効性が期待できるという結論を支持するものである。

2.5.3.2.2.2 曝露－安全性解析

第Ⅱ相試験（011、013、016及び028試験）と第Ⅲ相試験（017、018、020、051及び052試験）の薬物動態データと安全性データを用いて曝露－反応解析を実施し、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数に対する ISL-TP の曝露量の影響を評価した[2.7.2.2.5.2.2.2 項]。曝露－反応モデリングの結果、対照群と比較して、ISL 0.25 mg を QD 投与した際の ISL-TP の曝露量では、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。これらの結果から、ISL 0.25 mg を QD 投与した際の曝露量の範囲で、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数に関する安全性プロファイルは同様であることが予測された。

2.5.3.2.3 臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の設定根拠

ISL の有効性及び安全性プロファイルに基づいて設定した臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲は、0.6～1.8倍である。この許容範囲は、第 I 相～第Ⅲ相試験で得られた臨床データ、母集団薬物動態解析、並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応解析に基づいて設定した[2.7.2.1.7 項]。

2.5.3.3 内因性要因及び特定の背景を有する患者

第 I 相試験及び第 I 相～第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析より、年齢、性別、体重及び人種／民族は、ISL の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されたため、これらの内因性要因による用量調節は不要である[2.7.2.3.2 項]。また、日本人と非日本人の間で、ISL の薬物動態は概して同様であった[2.7.2.3.2.4 項]。

第 I 相試験（030試験）において、中等度の肝機能障害を有する被験者で血漿中 ISL の曝露量は対照健康被験者と比較して約25%減少した[2.7.2.3.2.6 項]。この曝露量の減少は臨床的に意味のあるものではないと考えられ、軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）を有する PLWH において DOR/ISL に対する用量調節は必要ないと考えられた。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者を対象とした DOR/ISL の評価は実施しておらず、重度の肝機能障害が ISL の薬物動態に及ぼす影響は評価していない。重度の肝機能障害を有する患者では ISL の曝露量が臨床的に意味のある低下を示す可能性がある。したがって、重度の肝機能障害を有する PLWH に対する DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与は推奨されない。

母集団薬物動態解析の結果、軽度（eGFR が60 mL/min/1.73 m^2以上90 mL/min/1.73 m^2未満）及び中等度（eGFR が30 mL/min/1.73 m^2以上60 mL/min/1.73 m^2未満）の腎機能障害を有する被験者では、

正常な腎機能（eGFR が90 mL/min/1.73 m^2以上）を有する被験者と比較して、ISL の曝露量がそれぞれ15%及び31%上昇した[2.7.2.3.2.7 項]。これらの曝露量の増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられ、軽度及び中等度の腎機能障害（eGFR が30 mL/min/1.73 m^2以上）を有する PLWH には DOR/ISL の用量を調節することなく投与可能である。第 I 相試験（026試験）において、重度の腎機能障害（eGFR が15 mL/min/1.73 m^2以上30 mL/min/1.73 m^2未満）を有する被験者では、血漿中 ISL の曝露量が約2倍に増加し、この増加は臨床的に意味のある曝露量の変化であると考えられる。末期腎不全（eGFR が15 mL/min/1.73 m^2未満）を有する患者では重度腎機能障害者と同程度又はそれ以上の ISL の曝露量増加を示すと予想される。透析患者を対象とした DOR/ISL の評価は実施していない。したがって、重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する PLWH に対する DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与は推奨されない。

健康被験者と HIV-1感染症患者との間で、ISL の薬物動態は概して同様であった[2.7.2.3.2.5 項]。

2.5.3.4 外因性要因及び薬物相互作用

In vitro では、ISL 及び M4は主要な CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6又は3A）又は UGT 酵素（UGT1A1又は UGT2B7）に対して可逆的阻害を示さず、CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA 又は酵素活性を、20 μM までの濃度で誘導しなかった[2.7.2.1.5.6 項]。また、in vitro データから、臨床推奨用量での曝露量では、ISL は主要な薬物トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、MATE1、MATE2K、P-gp、BSEP、MRP2、MRP3又は MRP4）を阻害しないことが示唆された[2.7.2.1.5.7 項]。これらの結果は、第 I 相試験において、LNG、EE、メサドン、DOR、アトルバスタチン、メトホルミン、DTG 及び TFV の薬物動態が ISL の併用時と非併用時で類似していたことからも裏付けられる。

ISL は、腎排泄（32%）と非 CYP 経路である ADA による代謝（53%）を介して消失する。ISL と ADA 阻害剤（ペントスタチン等）との併用により、脱アミノ化経路の阻害を介して ISL の曝露量が増加する可能性がある。しかし、この薬物相互作用については臨床試験で評価しておらず、DOR/ISL の第Ⅲ相試験ではペントスタチンの併用は禁止していた。ADA 阻害剤との併用により臨床的に意味のある ISL の曝露量の増加が生じる可能性があるため、ISL と ADA 阻害剤との併用投与は推奨されない。In vitro において、ISL は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K 及び P-gp の基質ではなく、BCRP の基質であることが示された。しかし、ISL の吸収は良好であり（ISL の推定平均吸収率は91%）、顕著な胆汁排泄は認められなかったことに加え、ヒト腎皮質における BCRP の発現は低く、腎 BCRP を介した臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いと考えられることから[2.6.4.7 項]、ISL は薬物トランスポーター阻害剤を介した薬物相互作用を受けないと考えられる。さらに、DOR と ISL の間に薬物相互作用は認められなかった。

ISL から ISL-MP への最初のリン酸化は、dCK により触媒される。ISL と3TC（ISL よりも dCK に対する親和性が高い別の dCK 基質）を併用投与したところ、活性本体である ISL-TP の AUC0-inf が87%減少した[2.7.2.2.3.1.3 項]。この ISL-TP の曝露量低下により有効性が期待される曝露量

の範囲を下回るため、ISL と3TC との相互作用は臨床的に意味のあるものと考えられる。したがって、ISL と3TC 又は FTC（dCK に対して3TC と同程度の親和性を有する別の dCK 基質）との併用投与は禁忌である。他の dCK 基質［一部のヌクレオシド系代謝拮抗薬（ゲムシタビン、クラドリビン、シタラビン、フルダラビン及びクロファラビン）を含むがこれらに限定されない］が ISL-TP の薬物動態に及ぼす影響については臨床試験による評価を行っていないが、ISL との併用投与により ISL-TP の曝露量が低下する可能性がある。dCK に対するそれぞれの親和性と臨床投与レジメンにおけるこれら dCK 基質の予測細胞内濃度の比較に基づくと、ISL-TP の薬物動態に対する影響は3TC で認められた影響よりも小さいと予想される。しかし、これらの薬物相互作用に関する臨床データがないことから、DOR/ISL と他の dCK 基質との併用投与は推奨されない。

ISL は食事に関係なく投与でき、胃内 pH を調節する薬剤とも制限なく併用投与することが可能である[2.7.1.3.3 項]。

DOR に関する薬物相互作用は DOR の臨床開発プログラムで評価し、承認された添付文書に記載している。強力な CYP3A 誘導剤と DOR の併用は禁忌であるが、DOR/ISL 投与の約12時間後に DOR 100 mg を追加で投与することにより、CYP3A 誘導剤であるリファブチンと併用することが可能である。DOR は、用量を調節することなく、中程度及び強力な CYP3A 阻害剤との併用投与が可能である。DOR の薬物相互作用に関する推奨事項は、DOR/ISL にも適用される。

2.5.3.5 薬力学及び特別な安全性

QT/QTc 試験（032試験）の結果より、健康被験者に ISL 0.75 mg 又は240 mg を単回投与した際、QTc 間隔の延長は認められなかった[2.7.2.3.4.2 項]。

2.5.4 有効性の概括評価

本承認申請資料では、ウイルス学的抑制が得られた成人 PLWH を対象として、既存の ART から DOR/ISL に切り替えた際の HIV-1感染症治療薬としての1日1回経口投与レジメンの有効性の結果の概要を示す。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の有効性は、ISL（0.25 mg）＋DOR（±3TC）の用量設定を裏付ける HIV-1感染症の治療経験がない被験者を対象とした011試験並びに DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の有効性を検証したウイルス学的抑制が得られた被験者を対象とした051試験及び052試験で評価し、これらの試験を評価資料、その他の試験を参考資料として含めた[表 2.5.1-1]。

2.5.4.1 有効性解析及び統計手法

有効性を評価した臨床試験の有効性評価項目、解析計画及び解析手法は、各試験の解析計画書に示す[表 2.5.1-1]。また、併合解析用の解析計画書は[5.4: 08MQRD]に示す。本項では、有効性評価項目、解析計画及び解析手法等の概要を中心に示し、その詳細は[2.7.3.1.2 項]に示す。

有効性評価項目

051試験及び052試験の主要評価項目は、いずれも「HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった被験者の割合」と設定した。また、051試験及び052試験の重要な副次評価項目は、いずれも「HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満となった被験者の割合」、「HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満となった被験者の割合」、「CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量」、「臨床的意義のある確認されたウイルス血症（CSCV）」及び「ウイルス耐性関連変異」と設定した。なお、051試験、052試験及び054試験では、CSCV を「治験期間中に4週間隔（± 1週間）で2回連続して HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上であることが確認された場合」と定義した。

解析対象集団

051試験及び052試験の有効性解析の主要な解析対象集団を FAS 集団とした。FAS 集団には、治験薬を1回以上投与された被験者を含めた。

054試験では、本承認申請用中間 DBL（データカットオフ日：2024年10月21日）に基づく有効性（副次評価項目）を、FAS 集団を用いて解析した。解析集団の詳細は、[2.7.3.1.2.2 項]に示す。

欠測値の取扱い

051試験及び052試験の主要な有効性解析の欠測値の取扱いは FDA の Snapshot 法を、補足的な欠測値の取扱いとして、M=F 法及び OF 法を用いた[5.4: 08MQRD]。054試験の中間解析時は DAO 法を用いた。ウイルス血症の定義及び耐性解析の詳細は、[2.7.3.1.2.5 項]に示す。

併合解析

有効性の併合解析（FAS 集団）には、051試験及び052試験の DOR/ISL 切替え群及び対照群（051試験：ベースライン ART 継続群、052試験：BIC/FTC/TAF 継続群）のデータを用いた[5.4: 08MQRD]。2つの対照群を併合することについては、試験対象集団の比較可能性、ウイルス学的抑制の維持における対照群の既知の有効性、試験間の経時的な有効性の結果の類似性及び HIV-1 RNA 測定の客観的性質に基づき適切と考えた[5.4: 080MHG]。011試験（後期第Ⅱ相試験）及び054試験（第Ⅲ相試験）の有効性の結果は、試験対象集団、治験薬及び試験デザインが異なるため、他の試験との併合は行わず、試験ごとに示すこととした。有効性の併合解析の詳細は[2.7.3.1.2.6 項]に示す。

2.5.4.2 試験対象集団

後期第Ⅱ相試験（011試験）

後期第Ⅱ相用量設定試験（011試験）では、合計121例の抗 HIV-1薬による治療経験のない HIV-1

感染症を対象として、ISL のいずれかの用量（0.25 mg、0.75 mg 又は2.25 mg）を含む3剤レジメン（DOR＋ISL＋3TC）又は2剤レジメン［DOR＋ISL 又は DOR/ISL の FDC（100 mg/0.75 mg）］を192週時まで投与した[2.7.3.1.1 項]。被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン特性は両群で概して同様であった[2.7.4.1.2.3.2 項] [2.7.4.1.3.2 項]。

併合した第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）

051試験及び052試験では、多様な患者背景を有するウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症が無作為化され、合計1,064例（併合 DOR/ISL 切替え群：708例、併合対照群：356例、以下同順）に1回以上治験薬を投与し、ほとんどの被験者（90%超）は48週時点の治験薬の投与を完了した[2.7.3.3.1 項]。被験者の内訳は、併合 DOR/ISL 切替え群と併合対照群で概して同様であった。051試験及び052試験の併合集団の主な治験薬の投与中止理由は、同意撤回（2.4%、1.7%）及び有害事象（1.3%、1.7%）であった。

併合解析の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、両群で概して類似していた[付録2.7.4-3]。被験者の男性及び女性の割合は、それぞれ約70%及び約30%であった。被験者の約50%は50歳以上の白人（人種）であった。ヒスパニック又はラテン系（民族）の割合は約20%であった。また、スクリーニング時の HCV 陰性及び HBV 陰性の割合は、それぞれ98%超及び約70%であり、ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数が500 cells/mm^{3}以上の割合は約80%であった。組入れ時に大部分の被験者（80%超）は InSTI を含む（non-PI）レジメンの治療を受けていた。

第Ⅲ相試験（054試験）

054試験では、合計641例が無作為化され、合計639例に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を1回以上投与した [2.7.4.1.2.3.3 項] [2.7.4.1.3.3 項]（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 10-1, Table 10-3）。中間 DBL 時点（データカットオフ日：2024年10月21日）において、603/639例（94.4%）が48週時点の治験薬の投与を完了し、438/639例（68.5%）及び167/639例（26.1%）がそれぞれ60週時点及び72週時点の治験薬の投与を完了した。被験者の約70%が男性、約40%が50歳以上、約50%が白人であった。ヒスパニック又はラテン系（民族）の割合は約30%であった。また、スクリーニング時の HCV 陰性及び HBc 抗体陰性の割合は、それぞれ99%超及び約70%であり、ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数が500 cells/mm^{3}以上の割合は約80%であった。なお、054試験の639例全例が054試験以前に DOR/ISL の臨床試験で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の QD 投与を受けた。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 011試験：ISL の用量設定を検討した海外後期第Ⅱ相試験

24週時点の ISL 0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg の用量群（＋DOR＋3TC）並びに DOR/3TC/TDF 群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合（FAS 集団、FDA Snapshot 法）は、それぞれ

93.1%（27/29例）、100%（30/30例）、90.3%（28/31例）及び90.3%（27/31例）であった[2.7.3.2.1 項]。48週時点の有効性の結果は24週時点の有効性の結果と一貫していた。

いずれの ISL の用量群においても CSCV 又は薬剤耐性検査の基準に合致した被験者は認められなかった[2.7.3.2.1 項]。

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、ISL 0.25 mg 群（+DOR）188.78 cells/mm^3（54.46%）、DOR/3TC/TDF 群195.38 cells/mm^3（43.48%）であり、両群で同程度であった（[5.3.5.1.5: P011_stat_report] Table 13, Table 14）。

2.5.4.3.2 051試験：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ベースライン ART からの切替えを評価する第Ⅲ相実薬対照非盲検試験

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、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[2.7.3.2.2.1.1 項]。

- DOR/ISL 切替え群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった5例のうち、2例は48週時前までに、3例は48週時以降に治験薬の投与を中止した。
- ベースライン ART 継続群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった9例のうち、1例は48週時前までに治験薬の投与を中止し、8例は治験実施計画書に基づき治験薬の投与を継続し、48週時点で DOR/ISL に切り替えた。
- 48週時点で 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）、両群で同程度であった（群間差：3.75%、95% CI：-0.31～8.89）。
- 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5.41 cells/mm^3、ベースライン ART 継続群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）。
- DOR/ISL 切替え群で48週間の治験薬投与中に DOR 又は ISL に対する耐性が認められた被験者はいなかった。

2.5.4.3.3 052試験：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 BIC/FTC/TAF からの切替えを評価する第Ⅲ相実薬対照二重盲検試験

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、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[2.7.3.2.2.2.1 項]。

- DOR/ISL 切替え群で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった5例のうち、3例は48週時前までに治験薬の投与を中止し、1例は48週時に HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上（CSCV の基準に合致しない）となり、48週時以降に同意撤回で治験薬の投与を中止し、残り1例は60週時点で再びウイルス学的抑制が得られたため治験薬の投与を継続した。
- BIC/FTC/TAF 継続群で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった1例は、60週時点で再びウイルス学的抑制が得られたため治験薬の投与を継続した。
- 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（FAS 集団、FDA Snapshot 法）について、群間差の多重性を調整した95% CI の上限が0%未満でなかったことから、DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する優越性は示されなかった。
- 48週時点で HIV-1 RNA 量 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)、両群で同程度であった（群間差：-2.63%、95% CI：-7.05～2.56)。
- 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)。
- DOR/ISL 切替え群で48週間の治験薬投与中に DOR 又は ISL に対する耐性が認められた被験者はいなかった。

2.5.4.3.4 併合データ（051試験及び052試験）

主要評価項目及びその他の結果

48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（FDA Snapshot 法、FAS 集団）は、両群で同程度（併合 DOR/ISL 群：1.4%、併合対照群：2.8%、以下同順）であった［群間差：-1.43%（95%CI：-3.81～0.26)、FAS 集団］[表 2.5.4-1]。

- 併合 DOR/ISL 群及び併合対照群のほとんどの被験者（90%超）は、48週時点で HIV-1 RNA 量の抑制を維持しており、HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合はそれぞれ93.6%及び93.0%であり、HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満の割合は、それぞれ93.8%及び94.9%であった[表 2.5.4-2]。PP 集団の結果（OF 法）は FAS 集団の結果（FDA Snapshot 法、M=F 法又は DAO 法）と一貫していた[2.7.3.3.2 項]。
- 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、併合 DOR/ISL 群17.22 cells/mm^3（95%CI：4.19～30.24)、併合対照群22.95 cells/mm^3（95%CI：0.93～44.97）であった（FAS 集団、DAO 法）[2.7.3.3.2 項]。

- 48週時点までに併合 DOR/ISL 群の3例（0.4%）（051試験：2例、052試験：1例）が CSCV の基準に合致した。（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 23）。CSCV の基準に合致した併合 DOR/ISL 群の3例は、治験薬投与中に DOR 又は ISL に対する耐性を示す結果は認められなかった。

表 2.5.4-1　48 週時の有効性の結果（FAS 集団）（051 試験及び 052 試験）

Efficacy Analyses at Week 48
Full Analysis Set
P051 and P052

Endpoint	Missing Data Approach	Data Summary by Treatment Group				Treatment Difference (Pooled DOR/ISL[a] – Pooled Comparator[a])	
		Pooled DOR/ISL[a]		Pooled Comparator[a]		Estimated Difference[b]	95% CI[b]
		N	n (%)	N	n (%)		
Percentage of Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	FDA Snapshot	708	10 (1.4)	356	10 (2.8)	-1.43	(-3.81, 0.26)
Sensitivity analysis[c]							
Percentage of Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	FDA Snapshot	708	7 (1.0)	356	1 (0.3)	0.70	(-0.67, 1.85)

[a] Pooled DOR/ISL = PN051 Group 1 + PN052 Group 1; Pooled Comparator = PN051 Group 2 + PN052 Group 2.

[b] The estimated differences, CIs for the treatment differences in percent response were calculated using the Miettinen and Nurminen method with Cochran-Mantel-Hantel (CMH) weights, stratified by P051 strata of corrected baseline ART regimen: PI-containing regimens (including PI- + InSTI-containing regimens), InSTI-based regimens (non-PI-containing regimens), and all other non-PI- and non-InSTI-containing regimens; and P052.

[c] Sensitivity Analysis: For ongoing participants in Baseline ART group in P051, if their last HIV-1 RNA prior to the switch is ≥ 50 copies/mL, then it is assumed that they remain on baseline ART and resuppress.

Analysis of post-baseline data only included laboratory records collected after the first dose of study intervention through Day 378 for ongoing participants and through 1 day after the last dose of study intervention for participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 48 visit.

n=Number of participants in each subcategory.

N=Number of participants in the Full Analysis Set for each treatment group.

CI=confidence interval; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; RNA=ribonucleic acid.

Source:　[ISE: adam-adsl; adeff1]

C Confidential

表 2.5.4-2　HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上、50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満の被験者の経時的推移（FDA Snapshot 法）（FAS 集団）（0～48 週時）
（051 試験及び 052 試験）

Analysis of Participants With HIV-1 RNA ≥50 copies/mL, <50 copies/mL and <200 copies/mL Over Time
FDA Snapshot Approach
Full Analysis Set
Weeks 0-48
P051 and P052

		Response				Treatment Difference
		Pooled DOR/ISL[a]		Pooled Comparator[a]		[Pooled DOR/ISL[a] - Pooled Comparator[a]]
Endpoint	Visit	n/N	% (95% CI)[b]	n/N	% (95% CI)[b]	Estimate (95% CI)[c]
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	Baseline	23/708	3.2 (2.1, 4.8)	9/356	2.5 (1.2, 4.7)	0.7 (-1.7, 2.7)
	Week 4	10/708	1.4 (0.7, 2.6)	5/356	1.4 (0.5, 3.2)	0.0 (-2.0, 1.4)
	Week 12	7/708	1.0 (0.4, 2.0)	2/356	0.6 (0.1, 2.0)	0.4 (-1.1, 1.6)
	Week 24	5/708	0.7 (0.2, 1.6)	5/356	1.4 (0.5, 3.2)	-0.7 (-2.6, 0.5)
	Week 36	14/708	2.0 (1.1, 3.3)	5/356	1.4 (0.5, 3.2)	0.6 (-1.4, 2.1)
	Week 48	10/708	1.4 (0.7, 2.6)	10/356	2.8 (1.4, 5.1)	-1.4 (-3.8, 0.3)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	Baseline	685/708	96.8 (95.2, 97.9)	347/356	97.5 (95.3, 98.8)	-0.7 (-2.7, 1.7)
	Week 4	692/708	97.7 (96.4, 98.7)	348/356	97.8 (95.6, 99.0)	0.0 (-1.8, 2.3)
	Week 12	688/708	97.2 (95.7, 98.3)	346/356	97.2 (94.9, 98.6)	0.0 (-2.0, 2.5)
	Week 24	682/708	96.3 (94.7, 97.6)	340/356	95.5 (92.8, 97.4)	0.9 (-1.5, 3.8)
	Week 36	667/708	94.2 (92.2, 95.8)	340/356	95.5 (92.8, 97.4)	-1.3 (-4.0, 1.8)
	Week 48	663/708	93.6 (91.6, 95.3)	331/356	93.0 (89.8, 95.4)	0.7 (-2.4, 4.2)
HIV-1 RNA <200 copies/mL	Baseline	706/708	99.7 (99.0, 100.0)	352/356	98.9 (97.1, 99.7)	0.8 (-0.1, 2.6)
	Week 4	699/708	98.7 (97.6, 99.4)	352/356	98.9 (97.1, 99.7)	-0.1 (-1.5, 1.7)
	Week 12	692/708	97.7 (96.4, 98.7)	348/356	97.8 (95.6, 99.0)	0.0 (-1.7, 2.3)
	Week 24	685/708	96.8 (95.2, 97.9)	342/356	96.1 (93.5, 97.8)	0.7 (-1.5, 3.5)
	Week 36	674/708	95.2 (93.4, 96.7)	344/356	96.6 (94.2, 98.2)	-1.4 (-3.8, 1.3)

C Confidential

Analysis of Participants With HIV-1 RNA ≥50 copies/mL, <50 copies/mL and <200 copies/mL Over Time
FDA Snapshot Approach
Full Analysis Set
Weeks 0-48
P051 and P052

Endpoint	Visit	Response				Treatment Difference
		Pooled DOR/ISL[a]		Pooled Comparator[a]		[Pooled DOR/ISL[a] - Pooled Comparator[a]]
		n/N	% (95% CI)[b]	n/N	% (95% CI)[b]	Estimate (95% CI)[c]
HIV-1 RNA <200 copies/mL	Week 48	664/708	93.8 (91.7, 95.4)	338/356	94.9 (92.1, 97.0)	-1.2 (-3.9, 2.0)

[a]Pooled DOR/ISL = PN051 Group 1 + PN052 Group 1; Pooled Comparator = PN051 Group 2 + PN052 Group 2.

[b]The within-group CIs were calculated using the binomial Clopper-Pearson exact method.

[c]The estimated differences, CIs for the treatment differences in percent response were calculated using the stratified Miettinen and Nurminen method with Cochran-Mantel-Hantel (CMH) weights, stratified by P051 strata of corrected baseline ART regimen: PI-containing regimens (including PI- + InSTI-containing regimens), InSTI-based regimens (non-PI-containing regimens), and all other non-PI- and non-InSTI-containing regimens; and P052.

Analysis of post-baseline data only included laboratory records collected after the first dose of study intervention through Day 378 for ongoing participants and through 1 day after the last dose of study intervention for participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 48 visit.

n =Number of participants in each subcategory.

N =Number of participants who have a baseline measurement and should have reached the post-baseline timepoint of interest based on their visit schedules.

CI=confidence interval; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; RNA=ribonucleic acid.

Source: [ISE: analysis-adsl; adeff1]

C Confidential

HIV-1プロウイルス DNA として検出される耐性関連変異が認められた被験者に対するウイルス学的効果

051試験及び052試験で DOR/ISL の投与を受けた被験者でプロウイルス DNA 耐性解析データが得られた631例のうち、598例（94.8%）で48週時のウイルス学的データが得られた。ベースライン時に NRTTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異が認められた被験者は、プロウイルス DNA 耐性解析データが得られた被験者のそれぞれ25.5%（161/631例）及び7.0%（44/631例）であった。ベースライン時に NRTTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異が認められた被験者のうち、それぞれ94.4%（152/161例）及び90.9%（40/44例）で48週時のウイルス学的データが得られた。ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異が認められた被験者のそれぞれ96.7%（147/152例）及び92.5%（37/40例）において、DOR/ISL は48週時点でウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）を維持した[2.7.3.3.2 項]。

2.5.4.3.5 054試験：HIV-1感染症患者を対象に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）への用量減量を評価する第Ⅲ相非対照非盲検試験

054試験の中間 DBL 時点での有効性評価は、FDA Snapshot 法ではなく DAO 法を用いた FAS 集団に基づいて行った。DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与に切り替えた被験者のほとんどはウイルス学的抑制を維持した[2.7.3.2.3.2 項]。

- 48週時点に到達した608例のうち、HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上、50 copies/mL 未満及び200 copies/mL 未満の被験者の割合はそれぞれ1.6%（10例）、97.0%（590例）及び98.2%（597例）であった。
- 中間 DBL 時点で2例（0.3%）が HIV-1 RNA 量の CSCV の基準に合致したが、CSCV 該当時点での遺伝子型又は表現型の薬剤耐性に関するデータは得られなかった。
- ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異が認められた162/596例（27.2%）又は M184I/V 変異が認められた26/596例（4.4%）のうち、CSCV の基準に合致した被験者はいなかった。

2.5.4.3.6 日本人集団の有効性

本項では051試験及び052試験の日本人の有効性について要約する。日本人集団における全ての図表は[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] [5.3.5.4.3: P052V01_J_list]に示す。

2.5.4.3.6.1 051試験

試験対象集団

051試験では、ウイルス学的抑制が得られている日本人 HIV-1感染症被験者が無作為化され、合計13例（DOR/ISL 切替え群：10例、ベースライン ART 継続群：3例）に1回以上治験薬を投与した。日本人被験者全例（13/13例）が48週時点の治験薬の投与を完了した。日本人被験者の年齢（中央

値）は38歳（範囲：30～54歳）で全例が男性（100%）であった。ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数の平均値は539.1 cells/mm^{3}であった[2.7.6.3.1.2.2.1 項]。

有効性の主要評価項目

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の日本人被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群0.0%（0例）、ベースライン ART 継続群0.0%（0例）であった（FAS 集団、FDA Snapshot 法）[2.7.6.3.1.2.2.2 項]。

その他の重要な有効性の評価項目

- 48週時点で HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満の日本人被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群100.0%（10例）、ベースライン ART 継続群100.0%（3例）であった（FAS 集団、FDA Snapshot 法）。
- 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の日本人被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群100.0%（10例）、ベースライン ART 継続群100.0%（3例）であった（FAS 集団、FDA Snapshot 法）。
- 48週時点の日本人被験者の 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-39.00 cells/mm^3、ベースライン ART 継続群-106.67 cells/mm^{3}であった。
- DOR/ISL 切替え群でベースライン時点の HIV-1プロウイルス DNA の耐性データが得られた日本人被験者は10例（100%）であり、全例で48週時点のウイルス学的データが得られた。ベースライン時点で NNRTI 耐性関連変異又は M184I/V 変異が認められた被験者はいなかった。

2.5.4.3.6.2 052試験

試験対象集団

052試験では、ウイルス学的抑制が得られている日本人 HIV-1感染症被験者が無作為化され、合計17例（DOR/ISL 切替え群：13例、BIC/FTC/TAF 継続群：4例、以下同順）に1回以上治験薬を投与した。日本人被験者のうち、15例（11例、4例）が48週時点の治験薬の投与を完了し、2例（いずれも DOR/ISL 切替え群）が48週時までに治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由は有害事象及び同意撤回であった（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 1-1）。日本人被験者の年齢（中央値）は33.0歳（範囲：28～70歳）で全例が男性（100%）であった。ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数の平均値は598.7 cells/mm^{3}であった[2.7.6.3.2.2.2.1 項]。

有効性の主要評価項目

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の日本人被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群0.0%（0例）、BIC/FTC/TAF 継続群0.0%（0例）であった（FAS 集団、FDA Snapshot 法）[2.7.6.3.2.2.2.2

項]。

その他の重要な評価項目

- 48週時点で HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満の日本人被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群84.6%（11例）、BIC/FTC/TAF 継続群100.0%（4例）であった（FAS 集団、FDA Snapshot 法）。
- 治験薬の投与を中止した2例は、いずれも48週時点のウイルス学的データはなく、いずれも治験薬投与中止時の HIV-1 RNA 量は50 copies/mL 未満であった（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 2-2）。
- 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の日本人被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群84.6%（11例）、BIC/FTC/TAF 継続群100.0%（4例）であった（FAS 集団、FDA Snapshot 法）。
- 48週時点の日本人被験者の 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69.82 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 継続群57.50 cells/mm^3であった。
- DOR/ISL 切替え群でベースライン時点の HIV-1プロウイルス DNA の耐性データが得られた日本人被験者は13例（100%）であり、11/13例（84.6%）で48週時点のウイルス学的データが得られた。ベースライン時点で M184I/V 変異が認められた被験者はいなかった。日本人被験者の3例（23.1%）にベースライン時点で NNRTI 耐性関連変異が認められた。この3例は全例で48週時点のウイルス学的データが得られ、全例が48週時点でウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）を維持した。

2.5.4.4 効果の持続

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は48週時点でウイルス学的抑制を維持し、対照群（051試験：ベースライン ART 継続群、052試験：BIC/FTC/TAF 継続群）に対し非劣性を示した[2.5.4.3 項]。CD4陽性 T 細胞数において、48週時点のベースラインからの変化量の平均値で評価した免疫学的反応は、DOR/ISL 群と対照群で類似していた。

054試験では、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）に切替え後、72週時に到達した157例のうち、HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満及び200 copies/mL 未満の被験者の割合はそれぞれ96.8%（152例）及び99.4%（156例）であった[2.7.3.2.3.2 項]。

2.5.4.5 部分集団解析

48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満及び200 copies/mL 未満の被験者の割合（FDA Snapshot 法）で評価した主要な部分集団（性別、人種及び地域等）の結果は、全集団の結果と一貫していた[2.7.3.3.3 項]。

2.5.4.6 有効性の結論

48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合において、対照群（051試験：ベースライン ART 継続群、052試験：BIC/FTC/TAF 継続群）に対する非劣性が示されたことから、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与は、ウイルス学的抑制が得られている成人 PLWH に対するウイルス学的抑制の維持に有効であった。

48週時点までの主な結果は以下のとおりであった。

- DOR/ISL への切替え投与は、NRTTI 耐性関連変異又は M184I/V 変異を有する被験者を含むほとんどの被験者（90%超）においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）を維持した。
- CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量は、DOR/ISL 切替え群及び対照群で同程度であった。
- DOR/ISL への切替え後、投与期間中に DOR 又は ISL のいずれの耐性も認められなかった。
- 主要な第Ⅲ相試験の日本人集団での有効性の結果は、全集団の結果と概して一貫していた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

安全性評価に使用した臨床試験[表 2.7.4-2]の安全性評価項目、解析計画及び解析手法は、各試験の解析計画書及び併合解析用の解析計画書[5.4: 08MQRD]に記載した[2.7.4.1.1.1 項]。

安全性評価に使用した個々の試験では、いずれも、治験薬を1回以上投与された全ての被験者を安全性の解析対象集団（APaT 集団）とした。第Ⅲ相試験では、有害事象の事象名の読替えは、MedDRA version 27.0以上（011試験では MedDRA version 23.1）を用いた。

051試験及び052試験の併合データ（以降、051/052試験併合データ）の安全性解析対象集団はAPaT集団とした。051試験及び052試験のDOR/ISL切替え群のデータを併合し（以降、併合DOR/ISL切替え群）、有害事象、臨床検査値及び特定のバイタルサイン（体重及びBMI）について評価した。対照群である051試験のベースライン ART 継続群及び052試験の BIC/FTC/TAF 継続群のデータは、ART レジメンにおける不均一性及び試験デザインの違い（051試験：非盲検試験、052試験：二重盲検試験）を考慮し併合していない。ただし、総リンパ球数、CD4陽性 T 細胞数及びその他のリンパ球サブセット数の安全性パラメータについては、客観的及び定量的な指標であり、投与群に関係なく同様な影響を及ぼす事が予想されることから、051試験及び052試験の対照群のデータも併合し（以降、併合対照群）、併合 DOR/ISL 切替え群のデータと比較し評価した。

安全性評価方法の詳細は、[2.7.4.1.1.3 項]を参照のこと。

2.5.5.2 安全性の結果

本項では、ART によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者の治療における DOR/ISL 100 mg/0.25 mg の安全性を、051試験及び052試験の結果に注目して評価した。また、011試験及び054試験の安全性結果の要約も示した。

2.5.5.2.1 曝露状況

後期第Ⅱ相試験（011試験）及び第Ⅲ相試験（051試験、052試験及び054試験）で、1,540例がDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を1回以上受けた[付録 2.7.4-1]。

051試験及び052試験で、48週時まで DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を受けた被験者は708例で、これらの被験者を051/052試験併合データの併合 DOR/ISL 切替え群に含めた[2.7.4.1.2.1 項]。

051試験（2024年11月17日）及び052試験（2024年11月20日）の DBL 時点で、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を1回以上受けた被験者は合計885例であった。885例には、051試験で48週時にベースライン ART から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）に切り替えた被験者も含まれる。また、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験において、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与を1回以上受けた被験者639例は、054試験に移行し、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与に切り替えた。054試

験の中間解析の DBL 時点（2024年10月21日）で、639例のうち48週時、60週時及び72週時の治験薬の投与を完了した被験者は、それぞれ、603例（94.4%）、438例（68.5%）及び167例（26.1%）であった[2.7.4.1.2.2.3 項]。

2.5.5.2.2 有害事象

2.5.5.2.2.1 051試験：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ベースライン ART からの切替えを評価する第Ⅲ相実薬対照非盲検試験

051試験の安全性評価の結果、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与の忍容性は概して良好であった。

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）］[表 2.7.4-3]。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]。投与中止に至った有害事象［DOR/ISL 切替え群：0.5%（2/366例）、ベースライン ART 継続群：2.2%（4/185例）］の発現割合は、両群ともに低かった[2.7.4.2.1.1 項]。

主な有害事象（発現割合5%以上）は、DOR/ISL 切替え群で、上気道感染［10.4%（38/366例）］、下痢［7.9%（29/366例）］、上咽頭炎［5.5%（20/366例）］及び頭痛［5.2%（19/366例）］、ベースライン ART 継続群では上気道感染［13.5%（25/185例）］、頭痛及び関節痛［各7.6%（14/185例）］、上咽頭炎［6.5%（12/185例）］、背部痛及び COVID-19［各5.4%（10/185例）］であった[2.7.4.2.1.1.1.1 項]。

主な副作用（発現割合1%以上）は、DOR/ISL 切替え群で、下痢［3.3%（12/366例）］、疲労及び浮動性めまい［各1.9%（7/366例）］、体重増加、頭痛及び腹部膨満［各1.6%（6/366例）］、ベースライン ART 継続群では頭痛［1.1%（2/185例）］であった[2.7.4.2.1.1.1.2 項]。

大部分の有害事象は、両群ともに Grade 1又は Grade 2であった[2.7.4.2.1.1.1.3 項]。

2例以上に発現した重篤な有害事象は、DOR/ISL 切替え群の肺炎［0.8%（3/366例）］及び心房細動［0.5%（2/366例）］で、その他の全ての事象は両群とも1例に発現した。重篤な副作用は、ベースライン ART 継続群で認められた Grade 4の精神病性障害（1例）で、治験薬の投与が中止され、転帰は軽快であった[2.7.4.2.1.1.1.3 項]。

死亡に至った有害事象（子宮頚部癌）は1例（ベースライン ART 継続群）に報告された。当該事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された[2.7.4.2.1.1.2 項]。また、両群とも DILI の基準（AST 又は ALT が基準値上限の3倍以上の増加かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上の増加、かつ同時に、ALP が基準値上限の2倍未満）に合致した臨床検査値異常を示した被験者はいなかった[2.7.4.2.1.1.5.1 項]。

2.5.5.2.2.2 052試験：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BIC/FTC/TAFからの切替えを評価する第Ⅲ相実薬対照二重盲検試験

052試験の安全性評価の結果、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。

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。投与中止に至った有害事象［DOR/ISL 切替え群2.9%（10/342例）、BIC/FTC/TAF継続群1.8%（3/171例）］の発現割合は、両群ともに低かった[表2.7.4-4]。

主な有害事象（発現割合5%以上）は、DOR/ISL切替え群で、関節痛［6.4%（22/342例）］、COVID-19及び上咽頭炎［各6.1%（21/342例）］、下痢［5.8%（20/342例）］、頭痛［5.0%（17/342例）］、BIC/FTC/TAF継続群では上咽頭炎［7.6%（13/171例）］、疲労［7.0%（12/171例）］、COVID-19、浮動性めまい及びインフルエンザ［各5.3%（9/171例）］であった[2.7.4.2.1.1.1.1 項]。

主な副作用（発現割合1%以上）は、DOR/ISL切替え群で、下痢［1.5%（5/342例）］、鼓腸、頭痛及びそう痒症［各1.2%（4/342例）］であった。BIC/FTC/TAF継続群では体重減少、食欲減退、異常な夢及び睡眠障害［各1.2%（2/171例）］で、3例以上に発現した事象はなかった[2.7.4.2.1.1.1.2 項]。

大部分の有害事象は、両群ともにGrade 1又はGrade 2であった[2.7.4.2.1.1.1.3 項]。

2例以上に発現した重篤な有害事象は、DOR/ISL 切替え群で急性膵炎［0.6%（2/342例）］、BIC/FTC/TAF継続群で蜂巣炎［1.8%（3/171例）］であった。その他の全ての事象は両群とも1例に発現した（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-29）。重篤な副作用は、DOR/ISL切替え群で認められたGrade 4の免疫性血小板減少症（1例）で、治験薬の投与が中止され、転帰は回復であった[2.7.4.2.1.1.3 項]。

052試験で死亡に至った有害事象は報告されなかった[2.7.4.2.1.1.2 項]。DILI の基準に該当した臨床検査値異常がDOR/ISL切替え群の1例に認められた。当該事象は、急性C型肝炎（Grade 3の重篤な有害事象）に起因するものであり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された[2.7.4.2.1.1.5.1 項]。

2.5.5.2.2.3 051/052試験併合データ

併合DOR/ISL切替え群の48週時までの有害事象の発現割合は、有害事象の要約の全てのカテゴリでベースライン ART 継続群及びBIC/FTC/TAF継続群と概して同程度であった[付録 2.7.4-4]。いずれの群も、大部分（71%以上）の被験者は1件以上の有害事象を発現し、投与中止に至った有害事象の発現割合は約2%であった。

副作用の発現割合は、併合DOR/ISL切替え群11.2%（79/708例）、ベースライン ART 継続群4.9%（9/185例）及びBIC/FTC/TAF継続群9.4%（16/171例）であった[表 2.5.5-2]。ベースライン ART 継続群で発現割合が低かったが、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

検試験で報告されているとおりであった[2.7.4.2.1.1.1.2 項]。

併合 DOR/ISL 切替え群の主な有害事象（発現割合5%以上）は、上気道感染［7.6%（54/708例）］、下痢［6.9%（49/708例）］、上咽頭炎［5.8%（41/708例）］、関節痛［5.4%（38/708例）］及び頭痛［5.1%（36/708例）］であった[2.7.4.2.1.1.1.1 項]。

併合 DOR/ISL 切替え群の主な副作用（発現割合1.5%以上）は、下痢［2.4%（17/708例）］であった。

DOR/ISL 切替え群の合計3例（051試験：1例、052試験：2例）に HBV 再活性化が認められた［HBV 再活性化の定義：スクリーニング時に活動性の HBV 感染が陰性（HBs 抗原又は HBV DNA 陰性）で、過去に HBV に曝露された経験がある（HBc 抗体陽性）被験者が、HBs 抗原陽性又は HBV DNA 定量値が10 IU/mL 以上と確認された場合］。両試験の各対照群では HBV 再活性化を認めた被験者はいなかった[2.7.4.2.1.1.5.2 項]及び[2.5.5.3.3 項]。

表 2.5.5-1　　有害事象の要約（051/052 試験併合データ）（APaT 集団）（0～48 週時）

Adverse Event Summary
All Participants as Treated
Weeks 0-48
P051 and P052

	PN051 Group 1: DOR/ISL		PN051 Group 2: Baseline ART		PN052 Group 1: DOR/ISL		PN052 Group 2: BIC/FTC/TAF		Pooled DOR/ISL	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	366		185		342		171		708	
with one or more adverse events	291	(79.5)	155	(83.8)	255	(74.6)	122	(71.3)	546	(77.1)
with no adverse event	75	(20.5)	30	(16.2)	87	(25.4)	49	(28.7)	162	(22.9)
with drug-related[a] adverse events	44	(12.0)	9	(4.9)	35	(10.2)	16	(9.4)	79	(11.2)
with toxicity grade 3-4 adverse events	39	(10.7)	18	(9.7)	25	(7.3)	13	(7.6)	64	(9.0)
with toxicity grade 3-4 drug-related[a] adverse events	1	(0.3)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	5	(0.7)
with non-serious adverse events	290	(79.2)	155	(83.8)	252	(73.7)	120	(70.2)	542	(76.6)
with serious adverse events	23	(6.3)	9	(4.9)	15	(4.4)	11	(6.4)	38	(5.4)
with serious drug-related[a] adverse events	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
who died	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related[a] adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	2	(0.5)	4	(2.2)	10	(2.9)	3	(1.8)	12	(1.7)
discontinued drug due to a drug-related[a] adverse event	1	(0.3)	2	(1.1)	4	(1.2)	2	(1.2)	5	(0.7)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

Adverse Event Summary
All Participants as Treated
Weeks 0-48
P051 and P052

	PN051 Group 1: DOR/ISL		PN051 Group 2: Baseline ART		PN052 Group 1: DOR/ISL		PN052 Group 2: BIC/FTC/TAF		Pooled DOR/ISL	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious drug-related[a] adverse event	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the later of the Week 48 visit or Day 337. For participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 48 visit, all adverse events that occurred within the earlier of 42 days following the last dose of study intervention or Day 337 are included in this table. For participants who became pregnant, adverse events collected during the pregnancy period (estimated date of conception to date of conclusion of the pregnancy) are reported separately.

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

C Confidential

表 2.5.5-2　副作用（発現割合 1.5%以上）（051/052 試験併合データ）（APaT 集団）（0～48 週時）

Participants With Drug-Related Adverse Events

(Incidence ≥ 1.5% in One or More Treatment Groups)

All Participants as Treated

Weeks 0-48

P051 and P052

	PN051 Group 1: DOR/ISL		PN051 Group 2: Baseline ART		PN052 Group 1: DOR/ISL		PN052 Group 2: BIC/FTC/TAF		Pooled DOR/ISL	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	366		185		342		171		708	
with one or more drug-related adverse events	44	(12.02)	9	(4.86)	35	(10.23)	16	(9.36)	79	(11.16)
with no drug-related adverse events	322	(87.98)	176	(95.14)	307	(89.77)	155	(90.64)	629	(88.84)
胃腸障害	**24**	**(6.56)**	**0**	**(0.00)**	**16**	**(4.68)**	**5**	**(2.92)**	**40**	**(5.65)**
腹部膨満	6	(1.64)	0	(0.00)	3	(0.88)	0	(0.00)	9	(1.27)
下痢	12	(3.28)	0	(0.00)	5	(1.46)	1	(0.58)	17	(2.40)
一般・全身障害および投与部位の状態	**10**	**(2.73)**	**2**	**(1.08)**	**3**	**(0.88)**	**2**	**(1.17)**	**13**	**(1.84)**
疲労	7	(1.91)	1	(0.54)	1	(0.29)	1	(0.58)	8	(1.13)
臨床検査	**8**	**(2.19)**	**2**	**(1.08)**	**6**	**(1.75)**	**4**	**(2.34)**	**14**	**(1.98)**
体重増加	6	(1.64)	0	(0.00)	1	(0.29)	0	(0.00)	7	(0.99)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.00)**	**0**	**(0.00)**	**1**	**(0.29)**	**3**	**(1.75)**	**1**	**(0.14)**

C Confidential

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 1.5% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48
P051 and P052

	PN051 Group 1: DOR/ISL		PN051 Group 2: Baseline ART		PN052 Group 1: DOR/ISL		PN052 Group 2: BIC/FTC/TAF		Pooled DOR/ISL	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**13**	**(3.55)**	**3**	**(1.62)**	**8**	**(2.34)**	**3**	**(1.75)**	**21**	**(2.97)**
浮動性めまい	7	(1.91)	1	(0.54)	2	(0.58)	0	(0.00)	9	(1.27)
頭痛	6	(1.64)	2	(1.08)	4	(1.17)	0	(0.00)	10	(1.41)
精神障害	**7**	**(1.91)**	**2**	**(1.08)**	**7**	**(2.05)**	**3**	**(1.75)**	**14**	**(1.98)**

C Confidential

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 1.5% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48
P051 and P052

	PN051 Group 1: DOR/ISL		PN051 Group 2: Baseline ART		PN052 Group 1: DOR/ISL		PN052 Group 2: BIC/FTC/TAF		Pooled DOR/ISL	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(0.82)**	**1**	**(0.54)**	**7**	**(2.05)**	**2**	**(1.17)**	**10**	**(1.41)**

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Relatedness to study drug was determined by the investigator.

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 27.0 was used in this reporting.

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the later of the Week 48 visit or Day 337. For participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 48 visit, all adverse events that occurred within the earlier of 42 days following the last dose of study intervention or Day 337 are included in this table. For participants who became pregnant, adverse events collected during the pregnancy period (estimated date of conception to date of conclusion of the pregnancy) are reported separately.

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.5.5.2.2.4 011試験：ISLの用量設定を検討した後期第Ⅱ相試験

ISL＋DOR（±3TC）の144週時までの全体的な安全性プロファイルは、ISLの用量群間で概して類似しており、ISLの全用量群（0.25 mg、0.75 mg及び2.25 mg）とDOR/3TC/TDF群の間でも概して類似していた[2.7.4.2.1.2 項]。パート2で、ISL（0.25 mg）＋DOR群及びDOR/3TC/TDF群の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、概して同程度であった。ISLのいずれの用量群でも、重篤な副作用は認められなかった。詳細は[2.7.4.2.1.2 項]に示す。

2.5.5.2.2.5 054試験：HIV-1感染症患者を対象にDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）からDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）への用量減量を評価する第Ⅲ相非対照非盲検試験

DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD投与からDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD投与へ切り替えた被験者に対する安全性評価の結果、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の忍容性は概して良好であった。副作用［2.8%（18/639例）］、重篤な有害事象［6.3%（40/639例）］、投与中止に至った有害事象［0.6%（4/639例）］の発現割合は低かった[2.7.4.2.1.3 項]。

主な有害事象（発現割合5%以上）は、上咽頭炎7.0%（45/639例）、関節痛5.6%（36/639例）、上気道感染5.2%（33/639例）及びCOVID-19 5.0%（32/639例）であった。

2例（0.3%）以上に認められた副作用はCD4リンパ球減少、糸球体濾過率減少及び体重増加であった。3例以上の被験者に認められた副作用はなかった。重篤な副作用が1例（虚血性脳卒中、Grade 2）に認められ、転帰は回復であった。死亡（交通事故による多発性外傷）が1例に認められ、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。DILIのECIが1例報告されたが、アルコール性肝疾患（Grade 2、非重篤）に起因するものであり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

2.5.5.2.3 臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目

2.5.5.2.3.1 051/052試験併合データ

051/052試験併合データにおいて、事前に規定した範囲を超える臨床検査値（生化学及び血液学）の変動がみられた被験者の割合に、併合DOR/ISL切替え群、ベースラインART継続群及びBIC/FTC/TAF継続群で臨床的に意味のある差はなかった。また、051/052試験併合データの結果と051試験及び052試験の個々の試験の結果は概して一貫していた[2.7.4.3.1.1 項]。

肝機能検査値、絶食下の脂質及び腎機能検査値のベースラインからの変化量の平均値に臨床的に意味のある変動はみられなかった[2.7.4.3.1.2 項]～[2.7.4.3.1.4 項]。

48週時までの各評価時点及び48週時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）の平均値に、051試験及び052試験の各試験で、DOR/ISL切替え群と各試験の対照群で顕著な違いはなかった。同様に、051/052試験併合データの併合DOR/ISL切替え

群と併合対照群においても顕著な違いはなかった[2.7.4.3.1.5 項]。詳細は[2.5.5.3.1 項]を参照とする。

48週時のベースラインからの体重の変化量の平均値は、併合 DOR/ISL 切替え群0.48 kg（95%CI：0.12、0.84）、ベースライン ART 継続群-0.18 kg（95%CI：-0.82、0.46）、BIC/FTC/TAF 継続群0.28 kg（95%CI：-0.32、0.88）であった[2.7.4.4.2 項]。

051試験で、EFV 及び／又は TDF を含まないベースライン ART レジメンを受けていた被験者の体重のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群0.37 kg（95%CI：-0.23、0.98）、ベースライン ART 継続群-0.31 kg（95%CI：-1.13、0.50）であり、群間差は0.82 kg（95%CI：-0.22、1.87）であった。

052試験で、48週時までの体重の経時的推移に関して、DOR/ISL 切替え群及び BIC/FTC/TAF 継続群とも体重の変動は僅かであった。

051試験で、EFV 及び／又は TDF を含むベースライン ART レジメンを受けていた被験者の体重のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群2.34 kg（95%CI：1.56、3.12）、ベースライン ART 継続群0.09 kg（95%CI：-0.96、1.14）であり、群間差は1.97 kg（95%CI：0.67、3.27）であった。

051試験及び052試験ともに、バイタルサイン又は身体的所見の評価に関して、臨床的に意味のある所見はなかった[2.7.4.4.1 項] [2.7.4.4.3 項]。

2.5.5.2.3.2 011試験

パート1及びパート2において、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数以外の臨床検査値パラメータに、DOR + ISL（± 3TC）に関連した臨床的に意味のあるベースラインからの変動は、ISL のいずれの用量群でもみられなかった[2.7.4.3.2 項]。また、肝機能検査値及び絶食下の脂質のベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に意味のある変動はみられなかった。

総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの増加率の平均値は、ISL 0.25 mg + DOR（± 3TC）群と DOR/3TC/TDF 群で概して同程度であった。

144週時の全ての臨床検査値パラメータにおいて、事前に規定した範囲を超えるベースラインからの変動を示した被験者の割合は、ISL のいずれの用量群及び DOR/3TC/TDF 群で概して同程度であった。また、Grade 3及び Grade 4の臨床検査値異常の発現割合は低く、一過性で、ISL のいずれの用量群でも概して同程度であった。

2.5.5.2.3.3 054試験

臨床検査値（生化学及び血液学）パラメータにおいて、臨床的に意味のある変動はみられなかった[2.7.4.3.3 項]。肝機能検査値、絶食下の脂質及び腎機能検査値のベースラインからの変化量の

平均値に臨床的に意味のある変動はみられなかった。

総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量（及び変化率）の平均値は、72週時を除く各評価時点で増加した。DBL 時までに、事前に規定した CD4陽性 T 細胞数の減少による中止基準に該当した被験者が1例認められた。当該被験者は、CD4リンパ球減少の有害事象を発現した。当該事象は、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定され、治験薬の投与中止来院時にベースライン値の±30%の範囲内まで回復した。

2.5.5.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

051/052試験併合データにおいて、内因性要因及び外因性要因の部分集団間で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いはなかった[2.7.4.5.1 項] [2.7.4.5.2 項]。また、全体的な安全性評価の結果は、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者と腎機能障害のない被験者で、大きく異ならなかった。

2.5.5.3 その他の安全性評価項目

薬物相互作用、妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、並びに自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害については、[2.7.4.5.3 項] [2.7.4.5.5 項] [2.7.4.5.6 項] [2.7.4.5.7 項] [2.7.4.5.8 項] [2.7.4.5.9 項]に記載した。

2.5.5.3.1 総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数

DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与の第Ⅲ相臨床試験実施中に、ISL の用量依存的な総リンパ球数及びリンパ球サブセット数の減少が認められた[2.5.1.5 項]。本承認申請の推奨用法及び用量である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD を投与した臨床試験の結果から、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数に及ぼす臨床的に意味のある影響は特定されなかった。

48週時までの各評価時点及び48週時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、051試験及び052試験の各試験で、DOR/ISL 切替え群と各試験の対照群で概して同様であった[2.7.4.3.1.5 項]。054試験で、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）へ切り替えた被験者では、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値は、72週時までの各評価時点で増加した。

052試験（48週時までに）の2例（両群各1例）及び054試験（DBL 時点までに）の1例が事前に規定した総リンパ球数又はCD4陽性T細胞数による中止基準に該当した[2.7.4.3.1.5 項] [2.7.4.3.3 項]。当該被験者のいずれも、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数は、治験薬の投与中止来院時（DOR/ISL 投与中止後1～5日）にベースライン値の±30%の範囲内に戻った。

以上から、総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数の減少は、治験薬との関連はなく、生理的な変動であり、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数について、追加のモニタリングを行う必要性はな

いと考えられた。

2.5.5.3.2 日和見感染

051/052試験併合データの日和見感染の SMQ（広域及び狭域）に含まれる有害事象の発現割合は、併合 DOR/ISL 切替え群15.8%（112/708例）、ベースライン ART 継続群14.1%（26/185例）及び BIC/FTC/TAF 継続群13.5%（23/171例）であり、概して同程度であった[2.7.4.2.1.1.5.3 項]。054試験で、日和見感染の SMQ（広域及び狭域）に含まれる有害事象の発現割合は17.5%（112/639例）であった[2.7.4.2.1.3 項]。051試験、052試験及び054試験で、CDC のカテゴリ C に該当する AIDS 関連日和見感染症に含まれる副作用は認められなかった[2.7.4.2.1.1.5.3 項] [2.7.4.2.1.3 項]。

2.5.5.3.3 HBV 再活性化及び新規感染

DOR/ISL は HBV に対する活性を有していないため、スクリーニング時に活動性の HBV 感染（HBs 抗原陽性又は HBV DNA 陽性と定義）が確認された被験者は、051試験及び052試験の対象から除外した。ただし、HBV 感染歴（スクリーニング時に HBc 抗体陽性）及びワクチン接種歴（スクリーニング時に HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体陽性）があり、現在活動性の HBV 感染が確認されない被験者は試験に参加することを可能とし、HBV 感染歴のある被験者（スクリーニング時に HBc 抗体陽性）は HBV 再活性化（HBs 抗原陽性又は HBV DNA 定量値が10 IU/mL 以上）をモニタリングすることとした[2.7.4.1.1.3 項]。

051試験及び052試験とも、ベースライン時の HBc 抗体陽性の被験者の割合は、いずれの投与群でも約30%であった。051試験及び052試験で、DOR/ISL 切替え群の合計3例（051試験：1例、052試験：2例）に HBV 再活性化が認められた。3例は過去に HBV に感染していた（スクリーニング時：HBc 抗体陽性、HBV DNA 未検出）。いずれの被験者も HBV 再活性化に関連する有害事象は報告されておらず、肝機能検査の値は正常範囲内で、HBV に対する治療は必要なかった。3例中2例（051試験：1例、052試験：1例）は、治験薬投与継続中に回復し、試験を継続した。052試験の残りの1例は試験を中止（同意撤回）した[2.7.4.2.1.1.5.2 項]。

2.5.5.3.4 肝臓の安全性

治験依頼者は、ISL（±DOR）投与が肝臓に及ぼす影響を包括的に評価するため、肝臓の専門家で構成される独立した Hepatic Assessment Committee（HAC）を設立し、潜在的な肝機能障害及び全体的な肝臓の安全性を以下に基づき評価した[5.3.5.1.14: 08TH9C] [2.7.4.3.5 項]。

HAC による評価の結果、潜在的な肝機能障害が2例［053試験：1例（DOR/ISL 100 mg/0.25 mg）、020試験：1例（DOR/ISL 100 mg/0.75 mg）］認められ、いずれも治験薬との因果関係は Probable（可能性50%超75%未満）と判定されたが、交絡因子の影響は排除できない。また、当該被験者の肝機能検査値異常は、治験薬の投与中止後に回復した。

潜在的な肝毒性の指標となる肝機能検査値異常（ALT 又は AST が基準値上限の3倍超、5倍超、10倍超及び20倍超）の発現はまれであり、併合 DOR/ISL 群と併合対照群で概して同様であった。

脂肪肝を除いて、肝毒性に関連する可能性がある有害事象は報告されておらず、脂肪肝の発現率は投与群間で概して同程度であった。

以上のことから、利用可能なデータ及び HAC による評価の結果、ISL（± DOR）投与に関連した臨床的に重要な肝機能障害を引き起こすリスクは特定されなかった。

2.5.5.3.5 重度の皮膚反応

DOR の市販後に、DOR を含むレジメンを使用している PLWH において、中毒性表皮壊死融解症（TEN）を含む重度の皮膚反応が報告された。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で DOR/ISL［又は DOR＋ISL（全用量）］の投与を受けた被験者を対象に、重症皮膚副作用（SCAR）の SMQ（狭域）に含まれる有害事象を評価し、合計3例の潜在的な SCAR を特定した。

3例のうち1例（053試験の DOR/ISL 投与群）に、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）の重篤な有害事象が認められた。他の2例は臨床的に SCAR と診断されなかった[2.7.4.2.1.1.5.4 項]。

2.5.5.4 日本人の安全性

本項では051試験及び052試験の日本人の安全性について要約する。詳細な結果は[2.7.6.3 項]に、日本人集団における全ての図表は[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] [5.3.5.4.3: P052V01_J_list]に示す。日本人集団の例数は限られており、結果の解釈には注意が必要であるものの、両試験ともに、日本人集団の安全性プロファイルは概して良好であり、全集団と大きく異ならなかった。

051試験

日本人集団で1回以上治験薬の投与を受けた被験者数は、DOR/ISL 切替え群10例及びベースライン ART 継続群3例であった（[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] Table 1-2）。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与期間の中央値は333.3日であり（[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] Table 1-5）、日本人集団の投与期間は全集団（324.9日）と大きく異ならなかった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.1-16）。

48週時までの有害事象の発現割合は、DOR/ISL 継続群60.0%、ベースライン ART 継続群33.3%であった。副作用、Grade 3又は Grade 4の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は、両群ともに認められなかった[2.7.6.3.1.2.2.3 項]。

2例以上に認められた有害事象は、DOR/ISL 切替え群の上咽頭炎（3例）及び梅毒（2例）であった（[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] Table 3-3）。

日本人集団で HBV の再活性化は認められなかった。日和見感染の SMQ（広域及び狭域）に含まれる有害事象は、DOR/ISL 切替え群の4例（梅毒2例、COVID-19及びインフルエンザ各1例）に

認められた（[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] Table 3-9）。

日本人集団の48週時の総リンパ球数のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、DOR/ISL 切替え群-0.09×10^9 cells/L（-4.06%）、ベースライン ART 継続群-0.10×10^9 cells/L（-6.61%）であった（[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] Table 3-19、Table 3-21、Table 3-22）。また、48週時の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、DOR/ISL 切替え群-39.00 cells/mm^3（-2.2%）、ベースライン ART 継続群-106.67 cells/mm^3 (-15.8%) であった（[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] Table 3-22、Table 3-23）。全集団と同様、ほとんどの被験者で、48週時の総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の値がベースライン値の±30%の範囲内であった。48週時の総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の値が、ベースライン値から30%超減少した被験者は各1例（いずれも DOR/ISL 切替え群）であった（[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] Table 3-21, Table 3-24）。051試験では、事前に規定した総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数による中止基準に該当した日本人被験者はいなかった[2.7.4.2.1.1.4.1 項]。

臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目について、日本人集団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（[5.3.5.4.2: P051V01_J_list] 3.3 項、3.4 項）。

<u>052試験</u>

日本人集団で1回以上治験薬の投与を受けた被験者数は、DOR/ISL 切替え群13例及び BIC/FTC/TAF 継続群4例であった（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 1-1）。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与期間の中央値は398.1日であり（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 1-4）、日本人集団の投与期間は全集団（392.2日）と大きく異ならなかった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.1-15）。

48週時までの日本人集団の有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群76.9%、BIC/FTC/TAF 継続群75.0%であった。Grade 3又は Grade 4の有害事象及び副作用は、それぞれ DOR/ISL 継続群の3例（23.1%）及び1例（7.7%）に認められた[2.7.6.3.2.2.2.3 項]。

2例以上に認められた有害事象は、DOR/ISL 切替え群の上咽頭炎（3例）、悪心、そう痒症及び発熱（各2例）であった（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 3-3）。

副作用は、DOR/ISL 切替え群の3例（免疫性血小板減少症1例、下痢及び悪心1例、頭痛1例）に認められた（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 3-6）。重篤な有害事象は、DOR/ISL 切替え群の2例（免疫性血小板減少症1例、急性 C 型肝炎及び C 型肝炎1例）に認められた（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 3-11）。免疫性血小板減少症を発現した被験者は治験薬の投与を中止した。当該事象は、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定され、転帰は回復であった[2.7.6.3.2.4.1 項]。

日本人集団で HBV の再活性化は認められなかった。日和見感染の SMQ（広域及び狭域）に含まれる有害事象は、DOR/ISL 切替え群の2例（急性 C 型肝炎及び C 型肝炎1例、COVID-19及びインフルエンザ1例）に認められた（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 3-18）。

日本人集団の48週時の総リンパ球数のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、DOR/ISL 切替え群で0.11×10^9 cells/L（9.94%）、BIC/FTC/TAF 継続群で0.12×10^9 cells/L（12.02%）であった（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 3-20、Table 3-22）。48週時の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、DOR/ISL 切替え群で69.82 cells/mm^3（18.66%）、BIC/FTC/TAF 継続群で57.50 cells/mm^3（8.84%）であった（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 3-20、Table 3-23）。全日本人被験者は、48週時の総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の値がベースライン値の±30%の範囲内で、ベースライン値から30%超減少した被験者はいなかった（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 3-22, Table 3-23）。また、事前に規定した総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数による中止基準に該当した被験者はいなかった（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] Table 3-16）。

臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目について、日本人集団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（[5.3.5.4.3: P052V01_J_list] 3.3 項）。

2.5.5.5 市販後の使用経験

2026年2月1日現在、DOR/ISL が承認されている国又は地域はないため、市販後データは得られていない。

DOR（単剤又は配合剤の DOR/3TC/TDF）は、2018年8月30日以降、85以上の国又は地域で成人の HIV-1感染症の治療薬として承認されており、成人の PLWH における DOR 単剤又は配合剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルが確立している[2.7.4.6 項]。

2.5.5.6 安全性の結論

ウイルス学的抑制が得られている PLWH に対する DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の安全性プロファイルは、ベースライン ART 及び BIC/FTC/TAF と同等であり、忍容性は概して良好であった。

- DOR/ISL が総リンパ球数及びリンパ球サブセット数（CD4陽性 T 細胞数を含む）に及ぼす影響を評価した結果、安全性への影響は特定されなかった。
- DOR/ISL が空腹時脂質パラメータ及び腎機能に及ぼす影響を評価した結果、臨床的に意味のある影響は特定されなかった。
- DOR/ISL に関連した臨床的に重要な肝機能障害を引き起こすリスクは特定されなかった。
- 主要な第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）の日本人集団での安全性の結果は、全集団の結果と概して同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

詳細は[2.5.1.4.1 項]に記載した。

2.5.6.1.2 現行の治療

詳細は[2.5.1.4.2 項]に記載した。

2.5.6.2 ベネフィット

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、1日1回1錠の経口2剤併用レジメンであり、ウイルス学的抑制が得られた PLWH に対し、以下の臨床的ベネフィットを有する。

良好な有効性及び耐性プロファイル：

ウイルス学的抑制が得られたHIV-1感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）において、有効性の主要評価である48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合はいずれの群も低く、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は対照群（051試験：ベースライン ART 継続群、052試験：BIC/FTC/TAF 継続群）に対する非劣性を示した。051試験及び052試験の併合データにおいて、48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は DOR/ISL 群で1.4%であった。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）群の90%を超える被験者は、48週を通しウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満）を維持した。

年齢、性別、人種又は民族別の主要な部分集団間における有効性は、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）群及び対照群（051試験：ベースライン ART 継続群、052試験：BIC/FTC/TAF 継続群）で同程度であった。

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（100 mg/0.25 mg）群及び対照群（051試験：ベースライン ART 継続群、052試験：BIC/FTC/TAF 継続群）で同程度であった。

既存の ART レジメン又は DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）から切り替えた DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）群において、治験薬投与下で発現した DOR 又は ISL に対する耐性は認められなかった。また、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、プロウイルス DNA として検出される NNRTI 耐性関連変異又は M184I/V 変異が存在してもウイルス学的抑制を維持した。

良好な安全性プロファイル：

- DOR/ISL の忍容性は良好であり、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び Grade3又は4の臨床検査値異常の発現割合は低かった。
- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は総リンパ球数及びリンパ球サブセット数（CD4陽性 T 細胞数含む）に有害な作用を示さなかった。これまでに得られたデータから、標準治療を超え

て総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数のモニタリングを追加する必要性は示唆されていない。

- DOR/ISL の安全性プロファイルは、年齢、性別、人種又は民族別の主要な部分集団間で臨床的に意味のある違いはなかった。

用量及び薬物相互作用プロファイル：

- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は1日1回1錠の経口2剤併用レジメンであり、食事に関係なく投与可能である。
- 軽度から中等度の腎機能障害を有する患者又は軽度から中等度の肝機能障害を有する患者における用量調節は不要である。
- 胃内 pH を調整する薬剤と制限なく併用投与可能である。

2.5.6.3　リスク

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の臨床開発プログラムでは、良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。DOR に関するリスクの詳細は DOR の添付文書に記載した。

DOR/ISL の安全性データベースの限界：

- 48週を超える安全性及び有効性の臨床データは限られている。
- 妊娠中の PLWH のデータは限られており、授乳中の PLWH のデータはない。

DOR/ISL で認められている重要なリスク：

薬物相互作用：

- DOR は主に CYP3A4により代謝されるため、DOR/ISL を CYP3A 誘導剤と併用した場合、DOR の血漿中濃度を著しく低下させる潜在的リスクがある。強力な CYP3A 誘導剤との併用禁忌を含む薬物相互作用の詳細は、DOR の添付文書に記載した。
- 薬理活性を有する ISL-TP への ISL のリン酸化は dCK に依存しているため、ISL のリン酸化と競合する可能性のある他の dCK 基質と DOR/ISL を併用した場合、細胞内 ISL-TP 濃度が著しく低下する潜在的リスクがある。dCK 基質である3TC や FTC との併用禁忌（案）を含む、薬物相互作用の詳細は[2.7.2.1.4.4 項]に記載した。
- ISL は主に ADA により代謝されるため、DOR/ISL を ADA 阻害剤と併用した場合、ISL の血漿中濃度を著しく増加させる潜在的リスクがある。ADA 阻害剤との警告（案）を含む薬物相互作用の詳細は[2.7.2.1.4.4 項]に記載した。

重度の皮膚反応：

- DOR を含むレジメンを用いた市販後の使用経験において、中毒性表皮壊死融解症（TEN）を含む重度の皮膚反応が報告された。DOR/ISL の添付文書（重大な副作用の項）

にも記載予定である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）の主要評価項目である48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合において、対照群（051試験：ベースライン ART 継続群、052試験：BIC/FTC/TAF 継続群）に対する非劣性を示し、既存の ART レジメンから切り替えた被験者においてウイルス学的抑制を維持した[表2.5.6-1]。既存の NNRTI 耐性関連変異又は M184I/V 変異を有する被験者を含め、DOR/ISL に切り替えたほとんどの被験者（90%超）がウイルス学的抑制（HIV-1 RNA<50 copies/mL）を維持した。既存の ART レジメンから切り替えたウイルス学的抑制が得られた被験者において、治験薬投与下で発現した DOR 又は ISL に対する耐性は認められなかった。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、良好な忍容性が示されており、安全性プロファイルは BIC/FTC/TAF や既存の ART レジメンと同様であることも示された。重要な特定されたリスクである薬物相互作用及び重度の皮膚反応について、添付文書への記載以外に追加の安全性情報管理やリスク最小化対策は必要ないと考える。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、食事に関係なく投与可能であり、利便性の高い、InSTI 及び TDF を含まない2剤併用経口投与レジメンである。

これまでに得られたデータより、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、ウイルス学的失敗の経験がなく、DOR に対する耐性関連変異を持たないウイルス学的抑制が得られた成人 PLWH に対し良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、これらのデータは製造販売承認申請を支持するものである。本邦においても、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、ウイルス学的抑制が得られた成人 PLWH に対し、既存の ART に代わる HIV-1感染症治療薬として、アンメットメディカルニーズを満たす新たな治療の選択肢となる。

表 2.5.6-1　主要な第Ⅲ相試験における好ましい／好ましくない効果のまとめ（051 試験、052 試験、051 試験及び 052 試験の併合）

Short Description	Effect	Unit	DOR/ISL	Comparator	Uncertainty / Strength of evidence	Reference
FAVORABLE						
Percentage of participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	Comparable and noninferior efficacy of DOR/ISL vs. bART (P051) and BIC/FTC/TAF (P052) at Week 48	%	P051: 1.4% P052: 1.5% Pooled: 1.4%	P051: 4.9% (bART) P052: 0.6% (BIC/FTC/TAF) Pooled: 2.8%	Treatment Differences: P051: -3.58 [95% CI: -7.81, -0.77] P052: 0.88 [95% CI: -1.86, 2.90] Pooled: -1.43 [95% CI: -3.81, 0.26]	[表 2.7.3-2] [表 2.7.3-5]
Percentage of participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL	Comparable efficacy of DOR/ISL vs. bART (P051) and BIC/FTC/TAF (P052) at Week 48	%	P051: 95.6% P052: 91.5% Pooled: 93.6%	P051: 91.9% (bART) P052: 94.2% (BIC/FTC/TAF) Pooled: 93.0%	Treatment Differences: P051: 3.75 [95% CI: -0.31, 8.89] P052: -2.63 [95% CI: -7.05, 2.56] Pooled: 0.7 [95% CI: -2.4, 4.2]	[表 2.7.3-2] [表 2.7.3-5]
Mean change from baseline in CD4+ T-cell counts	Comparable immunologic response for DOR/ISL vs. bART (P051) and BIC/FTC/TAF (P052) at Week 48	cells/ mm^3	P051: 5.41 P052: 30.40 Pooled: 17.22	P051: 18.22 P052: 28.19 Pooled: 22.95	Treatment Differences: P051: -15.43 [95% CI: -46.32, 15.47] P052: 4.85 [95% CI: -29.94, 39.64] Pooled: -4.44 (-27.69, 18.81)	[表 2.7.3-2] [表 2.7.3-5] （[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.2-21）
Development of viral resistance-associated substitutions	No treatment-emergent resistance to either DOR or ISL through Week 48	%	P051: 0 P052: 0 Pooled: 0	P051: 0 P052: 0 Pooled: 0		[2.5.4.3.2 項] [2.5.4.3.3 項]
Percentage of participants with preexisting resistance-associated substitutions in proviral DNA who maintained HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48	High and comparable efficacy in the presence of M184I/V or NNRTI resistance-associated substitutions	%	P051: ≥95.0% P052: ≥90.0% Pooled: ≥92.5%	P051: ≥93.9% P052: ≥99.3% Pooled: Not Conducted		[表 2.7.3-4] [表 2.7.3-7] （[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.2-25）
Percentage of participants with AEs	Comparable rate of AEs for DOR/ISL vs. bART (P051) and BIC/FTC/TAF (P052) at Week 48	%	P051: 79.5% P052: 74.6% Pooled: 77.1%	P051: 83.8% (bART) P052: 71.3% (BIC/FTC/TAF) Pooled: Not Conducted	Treatment Differences: P051: -4.3 (95% CI: -10.7, 2.8) P052: 3.2 (95% CI: -4.7, 11.6) Pooled: Not Applicable	[表 2.7.4-6] [表 2.7.4-7] （[5.3.5.1.1: P051V01] Table 12-1） （[5.3.5.1.2: P052V01] Table 12-1）
Percentage of participants with AEs leading to discontinuation	Comparable rate of AE leading to discontinuation for DOR/ISL vs. bART (P051) and BIC/FTC/TAF (P052) at Week 48 in Phase 3 studies	%	P051: 0.5% P052: 2.9% Pooled: 1.7%	P051: 2.2% (bART) P052: 1.8% (BIC/FTC/TAF) Pooled: Not Conducted	Treatment Differences: P051: -1.6 (95% CI: -4.9, 0.2) P052: 1.2 (95% CI: -2.3, 3.9) Pooled: Not Applicable	[表 2.7.4- 6] [表 2.7.4-7] （[5.3.5.1.1: P051V01] Table 12-1） （[5.3.5.1.2: P052V01] Table 12-1）
UNFAVORABLE						
None						

C Confidential

2.5.6.5　補遺

該当なし。

2.5.7　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。