目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.3 臨床的有効性
2.7.3.1 背景及び概観
2.7.3.1.1 試験デザイン及び根拠
2.7.3.1.2 有効性解析及び解析手法
2.7.3.1.2.1 目的及び有効性評価項目
2.7.3.1.2.2 解析対象集団
2.7.3.1.2.3 有効性解析の統計手法
2.7.3.1.2.4 欠測値の取扱い
2.7.3.1.2.5 耐性解析
2.7.3.1.2.6 有効性の併合解析
2.7.3.2 個々の試験結果の要約
2.7.3.2.1 011試験：ISL の用量設定を検討した海外後期第II相試験（評価資料）
2.7.3.2.2 DOR/ISL（100 mg/ 0.25 mg）の主要な第III相試験（評価資料）
2.7.3.2.2.1 051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 継続からの切替えを評価する第III相実薬対照非盲検試験：0～48週時
2.7.3.2.2.2 052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：0～48週時
2.7.3.2.3 DOR/ISL（100 mg/ 0.25 mg）を投与したその他の第III相試験（参考資料）
2.7.3.2.3.1 053試験：抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1感染症患者を対象に BIC/FTC/TAF を対照薬として評価する第III相実薬対照二重盲検試験
2.7.3.2.3.2 054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
2.7.3.2.4 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した臨床試験（参考資料）
2.7.3.2.4.1 017試験：ウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者を対象にベースライン ART からの切替えを評価する第III相実薬対照非盲検試験
2.7.3.2.4.2 018試験：ウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者を対象に 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
2.7.3.2.4.3 020試験：治療経験のない HIV-1感染症患者を対象に BIC/FTC/TAF を対照薬として評価する第III相実薬対照二重盲検試験
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.3.3.1 試験対象集団（051試験及び052試験の併合）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討（051試験及び052試験の併合）
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（051試験及び052試験の併合）
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析
2.7.3.4.1 第III相試験の用量設定根拠
2.7.3.4.2 用量（曝露）－反応関係
2.7.3.4.3 推奨用量／用量調節
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性
2.7.3.6 付録

表一覧

表 2.7.3-1 DOR/ISL の有効性を評価した試験の要約
表 2.7.3-2 48週時点の主要目的及び副次目的（051試験及び052試験）
表 2.7.3-3 有効性評価項目（051試験及び052試験）
表 2.7.3-4 48週時の有効性の結果 051試験（FAS 集団）
表 2.7.3-5 48週時のウイルス学的効果 051試験（FDA Snapshot 法）（FAS 集団）
表 2.7.3-6 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48週時点のウイルス学的効果 051試験（FAS-R 集団）（0～48週時）
表 2.7.3-7 48週時の有効性の結果（FAS 集団）（052試験）
表 2.7.3-8 48週時のウイルス学的反応（FDA Snapshot 法）（FAS 集団）（052試験）
表 2.7.3-9 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のウイルス学的効果 （FAS-R 集団）（0-48週時点）（052試験）
表 2.7.3-10 臨床的意義のある確認されたウイルス血症が認められた被験者数の経時的推移 054試験（FAS 集団）（全データ）
表 2.7.3-11 HIV-1プロウイルス DNA として検出された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反応 054試験（FAS-R 集団）（全データ）

付録一覧

付録 2.7.3-1 主な組入れ基準（051試験及び052試験）
付録 2.7.3-2 患者の内訳（無作為化された全ての被験者） 051試験（0～48週時点）
付録 2.7.3-3 患者背景（無作為化及び投与された全ての被験者） 051試験（0～48週時点）
付録 2.7.3-4 患者の内訳（無作為化された全ての被験者） 052試験（0～48週時点）
付録 2.7.3-5 患者背景（無作為化及び投与された全ての被験者） 052試験（0～48週時点）

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
3TC	Lamivudine	ラミブジン
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
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
CD4	Cluster of differentiation 4	分化抗原群4
CI	Confidence interval	信頼区間
CSCV	Clinically significant confirmed viremia	臨床的意義のある確認されたウイルス血症
DAO	Data as Observed	—
DBL	Database lock	データベース固定
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Doravirine (MK-1439)	ドラビリン（MK-1439）
DOR/3TC/TDF	Doravirine/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate (MK-1439A)	ドラビリン／ラミブジン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（MK-1439A）
DOR/ISL	Doravirine/Islatravir (MK-8591A)	ドラビリン／イスラトラビル（MK-8591A）
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-R	Full analysis set-Resistance	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
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
IQ	Inhibitory quotient	—
ISE	Integrated summary of efficacy	—
ISL	Islatravir (MK-8591)	イスラトラビル（MK-8591）
M=F	Missing equal to failure	—
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
OF	Observed failure	—
PI	Protease Inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLWH	People living with HIV	—
PP	Per-protocol	—
QD	Once daily	1日1回
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT	Reverse transcriptase	逆転写酵素
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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［DOR（ドラビリン、MK-1439、100 mg）及び ISL（イスラトラビル、MK-8591、0.25 mg）の固定用量配合錠（MK-8591A）］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。

2.7.3.1.1 試験デザイン及び根拠

DOR/ISL の有効性は、主に以下の5試験の試験結果に基づいている。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の有効性は、ISL（0.25 mg）の用量設定を裏付ける011試験並びに DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の有効性を検証した051試験及び052試験で評価し、本承認申請に評価資料として含めた（[2.7.3.2.1 項]～[2.7.3.2.2.2 項]）。

- DOR/ISL の有効性を検討した治療経験のない HIV-1感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相用量設定試験（011試験：評価資料）、無作為化：123例
- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の有効性を検討した、ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者に対する2つの主要な無作為化実薬対照第Ⅲ相試験（051試験及び052試験：評価資料）、無作為化：合計1,067例（日本人集団30例）
  - 051試験（実施中）：ベースライン ART を対照とした非盲検比較試験、無作為化：553例
  - 052試験（実施中）：BIC/FTC/TAF を対照とした二重盲検比較試験、無作為化：514例
- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の有効性を検討した2つの第Ⅲ相試験（053試験及び054試験：参考資料）
  - 053試験（盲検下で実施中）：治療経験のない HIV-1感染症患者を対象とした無作為化実薬対照試験、無作為化：141例（24週時点の盲検下中間解析）
  - 054試験（実施中）：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験で投与を受けた被験者を対象とした非盲検試験、割付け例数：641例

開発初期の第Ⅲ相試験（017試験、018試験及び020試験）では、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の用量が選択され、有効性の評価を行ったが、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（CD4陽性 T 細胞数を含む）数の減少が認められたため、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験を中止した。したがって、017試験、018試験及び020試験の結果は、参考資料と位置づけて評価することとした[2.7.3.2.4 項]。

以下に評価資料と位置づけた011試験、051試験及び052試験の試験デザインの概要を示す。また、DOR/ISL の有効性の評価に関連する全ての臨床試験の要約を[表 2.7.3-1]に、それらの試験デザインの概要を[2.7.6.3 項]に示す。

011試験の試験デザインの概略

本試験は、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 と DOR 又は DOR+3TC の併用投与を DOR/3TC/TDF と比較し、評価する後期第Ⅱ相、4パート、無作為化、実薬対照、二重盲検、用量設定試験であった。

- パート1：ISL（0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg の3用量）と DOR+3TC の併用投与（QD 投与）を DOR/3TC/TDF（QD 投与）と比較し、評価した。被験者は1:1:1:1の比で4群に無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬が投与された。ISL の3つの用量群では、パート1で24週間以上治験薬が投与された後、HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満であり、かつウイルス学的失敗が認められなかった被験者は、3TC の投与を中止し、パート2にて ISL+DOR（2剤レジメン）に切り替えた。
- パート2：ISL（0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg の3用量）と DOR の併用投与（QD 投与、盲検を維持）を DOR/3TC/TDF（QD 投与、非盲検）と比較し、評価した。全ての被験者に48週間以上治験薬が投与され、ISL の用量が選択された後、ISL 群の被験者は、パート3で選択された用量（0.75 mg）に切り替え、ISL+DOR の投与を継続した。
- パート3：ISL（0.75 mg）と DOR の併用投与（QD 投与、非盲検）を DOR/3TC/TDF（QD 投与）と比較し、評価した。パート1及び2で ISL の投与を受け、パート3に移行した全ての被験者は、60週時から84週時までに ISL の用量を0.75 mg に切り替え、144週時まで継続した。
- パート4：全ての被験者で、DOR/ISL の配合剤（非盲検）を評価した。ISL+DOR の投与を受けていた全ての被験者は、パート4に移行する際に DOR/ISL に切り替えた。

051試験の試験デザインの概略

本試験は、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、ウイルス学的抑制が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く DOR に対する耐性関連変異が確認されていない HIV-1感染症患者を対象に、ART の安定した投与レジメンから DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与への切替えを評価する第Ⅲ相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験である。

本試験では、被験者に DOR/ISL QD 又はベースライン ART を投与する144週間の非盲検治療期を主要パートとして実施した[図 2.7.6.3.1-1]。144週時に、任意の延長パートへの参加に同意した被験者は、240週時又は DOR/ISL が市販されて使用可能になるまでのいずれか早い時期まで DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与を継続する。以下に主要パートの概略を示す。なお、051試験の主な組入れ基準は[付録 2.7.3-1]に示す。

主要パート：

被験者は、ベースライン時の ART レジメン［PI を含むレジメン（PI 及び InSTI の両方を含んだレジメンを含む）、InSTI ベースレジメン（PI を含まないレジメン）、その他全てのレジメン（PI 及び InSTI を含まない）］を層別因子として、以下の2群に2:1の比で無作為に割り付けられた。

- 投与群1（DOR/ISL 切替え群）：1日目にベースライン ART から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与に切り替えて144週時まで継続
- 投与群2（ベースライン ART 継続群）：48週時までベースライン ART を継続し、その後 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与に切り替えて144週時まで継続

ベースライン ART レジメンとして本試験で使用可能な薬剤は、NRTI、NNRTI、PI、InSTI、及び PK ブースターとした。

052試験の試験デザインの概略

本試験は、BIC/FTC/TAF により、ウイルス学的抑制が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く DOR に対する耐性関連変異が確認されていない HIV-1感染症患者を対象に、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与への切替えを評価する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同試験である。

本試験では、被験者に DOR/ISL 又は BIC/FTC/TAF を QD 投与する144週間の盲検治療期を主要パートとして実施した[図 2.7.6.3.2-1]。144週時に、任意の非盲検延長パートへの参加に同意した被験者は、240週時又は DOR/ISL が市販されて使用可能になるまでのいずれか早い時期まで DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を継続又は DOR/ISL に切り替えて投与を継続する。以下に主要パートの概略を示す。なお、052試験の主な組入れ基準は[付録 2.7.3-1]に示す。

主要パート：

被験者は、以下の2群に2:1の比で無作為に割り付けられた。層別割付けは実施しなかった。

- 投与群 1（DOR/ISL 切替え群）：1日目に BIC/FTC/TAF の QD 投与から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 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144週時まで継続）
- 投与群 2（BIC/FTC/TAF 継続群）：BIC/FTC/TAF の QD 投与を144週時まで継続［併せて DOR/ISL（100 mg/0.25 mg、QD）プラセボを144週時まで継続］

表 2.7.3-1　DOR/ISL の有効性を評価した試験の要約

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	有効性評価項目
第Ⅱ相用量設定試験（評価資料）				
011試験（完了） 24施設（4ヵ国） 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]	ART の治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象として、ISL+DOR（±3TC）を併用した際の ISL の安全性、忍容性及び PK を評価する海外後期第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：盲検下 ISL の3用量（0.25, 0.75, 2.25 mg）＋DOR（100 mg）＋3TC（300 mg）QD 投与と DOR/3TC/TDF QD 投与を比較した。HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の場合、ISL の3用量群の被験者は24週時から ISL+DOR の2剤レジメンに切替えた。 パート2： ISL の3用量（0.25, 0.75, 2.25 mg）（盲検維持）＋DOR（100 mg）（非盲検）QD 投与と DOR/3TC/TDF QD 投与（非盲検）を比較した。全ての被験者は約72週時から ISL 0.75 mg の投与を受けた。 パート3： ISL の選択された用量（0.75 mg）＋DOR（100 mg）QD 投与（非盲検）と DOR/3TC/TDF QD 投与を比較した（144週時まで）。全ての被験者は144週時から DOL/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与に切替えた。	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	治療経験のない 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	主要評価項目 • 24 及び 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合（%） 副次評価項目 • 以下の HIV-1 RNA 量の被験者の割合（%） o パート 2 参加後の 24 及び 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 o 192 週時（パート 4 参加後 48 週時点）の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 • 24、48、96、144 及び 192 週時点の CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量

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	有効性評価項目
	パート4： DOL/ISL（100 mg/0.75 mg）（非盲検）は 192 週時まで評価した。	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		
DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の主要な第III相試験（評価資料）				
051試験（実施中、組入れ完了） 53施設（8ヵ国） 48週時 CSR[5.3.5.1.1:P051V01]	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て、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与へ切り替えた際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 DOR/ISL 切替え群：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与：1日目～144週時、144～最長240週時（任意の非盲検延長パート） ベースライン ART 継続群：ベースライン ART：1日目～48週時、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与切替え：48～144週時、144～最長240週時（任意の非盲検延長パート）	DOR/ISL 切替え群：無作為化368例／治験薬投与366例 ベースライン ART 継続群：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：51.0 範囲：18～83	主要評価項目 • 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合（%） o （仮説 1）：48 週時点の 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 副次評価項目 • 以下の HIV-1 RNA 量の被験者の割合（%） o 96 及び 144 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 o 48、96 及び 144 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満 • CD4 陽性 T 細胞数: o 48 週時点のベースラインからの変化量 o 96 週時点のベースラインからの変化量 o 144 週時点のベースラインからの変化量 o 96 週時点の 48 週時からの変化量 o 144 週時点の 48 週時点からの変化量 • ウイルス耐性関連変異

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	有効性評価項目
052 試験（実施中、組入れ完了） 49 施設（6 ヵ国） 48 週時 CSR[5.3.5.1.2: P052V01]	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て、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与へ切り替えた際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 DOR/ISL 切替え群：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与：1日目～144週時（二重盲検期）、144～240週時（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TA 継続群：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）：1日目～144週時（二重盲検期）、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与切替え：144～240週時（任意の非盲検延長パート）	DOR/ISL 切替え群：無作為化343例／治験薬投与342例 BIC/FTC/TAF 継続群：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：47.0 範囲：19～77	主要評価項目 • 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合（%） o （仮説 1）：48 週時点の DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する非劣性の検証 o （仮説 2）：48 週時点の DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する優越性の検証 副次評価項目 • 以下の HIV-1 RNA 量の被験者の割合（%） o 96 及び 144 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 o 48、96 及び 144 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満 • 48、96 及び 144 週時点の CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量 • ウイルス耐性関連変異
DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の追加第III相試験（参考資料）				
053試験（実施中） センチネルコホート：38施設（7の国／地域） 無作為化された全被験者：43 施設（7 の国／地域） 24 週時中間解析[5.3.5.4.1: P053_stat_report]	治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象として、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与の抗レトロウイルス効果、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（スクリーニング時の HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 以下）：各群に少なくとも 30 例を組み入れ、24 週時に評価 投与期間	センチネルコホート 無作為化 97 例／治験薬投与 97 例 無作為化された全被験者（24週時中間解析） 無作為化 141 例／治験薬投与 141 例	治療経験のない HIV-1 感染症患者 センチネルコホート（24 週時中間解析） 性別 男性：[redacted] 例（[redacted]%） 女性：[redacted] 例（[redacted]%）	主要評価項目 • 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合（%） 副次評価項目 • 以下の HIV-1 RNA 量の被験者の割合（%） o 96 及び 144 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 o 48、96 及び 144 週時点の HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満 • 48、96 及び 144 週時点の CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量

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	有効性評価項目
	DOR/ISL 群：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与：1日目～144週時（二重盲検期）、144～240週時（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 群：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD 投与：1日目～144週時（二重盲検期）、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与への切替え：144～最長240週時（任意の非盲検延長パート）		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]	• ウイルス耐性関連変異
054 試験（実施中、組入れ完了） 94 施設（15 ヵ国） 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 投与を受けた成人 HIV-1 感染症患者を対象として、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与へ減量した際の安全性及び有効性を評価する第Ⅲ相、単群、非盲検試験 投与期間 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与：1 日目～96 週時、96～240 週時（任意の延長パート）	DOR/ISL 群：割付け例数 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 性別 男性：443 例（69.3%） 女性：195 例（30.5%） 年齢（歳） 中央値：44.0 範囲：20～79	主要評価項目 • 安全性 副次評価項目 • 96 週時点における以下の項目の被験者の割合 o HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 o HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 o HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満 • ウイルス耐性関連変異
DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第III相試験（参考資料）				

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	有効性評価項目
017 試験（完了）* 81 施設（15 ヵ国） 48 週時 CSR[5.3.5.1.6: P017V01] 96 週時 CSR[5.3.5.1.7: P017V02]	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て、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与へ切り替えた際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 DOR/ISL 切替え群：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与：1日目～96週時 ベースライン ART 継続群：1 日目～48 週時、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与への切替え：48～96 週時	DOR/ISL 切替え群：無作為化 336 例／治験薬投与 336 例 ベースライン ART 継続群：無作為化336例／治験薬投与336例 DOR/ISL 切替え：治験薬投与 326 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：423 例（62.9%） 女性：249 例（37.1%） 年齢（歳） 中央値：45.0 範囲：19～79	主要評価項目 • 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合（%） o （仮説 1）：48 週時点の 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 副次評価項目 • 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満及び 50 copies/mL 未満の被験者の割合（%） • 96 週時点の以下の被験者の割合（%） o HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 o HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 o HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満 • CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量を指標とする免疫学的効果 • ウイルス耐性関連変異
018 試験（完了）* 79 施設（10 ヵ国） 48 週時 CSR[5.3.5.1.8: P018V01] 144 週時／投与終了時 CSR[5.3.5.1.9: P018V02]	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て、DOR/ISL QD 投与へ切り替えた際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 DOR/ISL 切替え群：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与：1日目～96週時（二重盲検期）、96～144週時（非盲検）、144～168週（任意の非盲検延長） BIC/FTC/TAF 継続群：BIC/FTC/TAF （50 mg/200 mg/25 mg）QD 投与：1日目～96週時（二重盲検期）、96～144週時（非盲検）、144～168週時（任意の非盲検延長）	DOR/ISL 切替え群：無作為化 322 例／治験薬投与 322 例 BIC/FTC/TAF 継続群：無作為化321例／治験薬投与319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：459 例（71.6%） 女性：182 例（28.4%） 年齢（歳） 中央値：48.0 範囲：19～77	主要評価項目 • 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合（%） o （仮説 1）：48 週時点の DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合での非劣性の検証 o （仮説 2）：（48 週時点の DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 群に対する非劣性の検証及び 96 週時点の優越性が検証された場合）48 週時点の DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 群に対する優越性の検証 副次評価項目 • 96 及び 144 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合（%）

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	有効性評価項目
				• 48、96 及び 144 週時点の以下の被験者の割合（%） o HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満 o HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 • CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量を指標とする免疫学的効果 • ウイルス耐性関連変異
020 試験（完了）* 86 施設（13 ヵ国） 投与終了時 CSR[5.3.5.1.10: P020V03]	治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象として、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の抗レトロウイルス効果、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 投与期間 DOR/ISL 群：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD：1日目～96週時（二重盲検期）、96～144週時（非盲検期）、144～最長168週時（任意の非盲検延長） BIC/FTC/TAF 群：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD：1日目～96週時（二重盲検期）、96～144週時（非盲検期）、144～最長168週時（任意の非盲検延長）	DOR/ISL 群：無作為化 298 例／治験薬投与 298 例 BIC/FTC/TAF 群：無作為化301例／治験薬投与299例	治療経験のない HIV-1 感染症患者 性別 男性：450 例（75.4%） 女性：147 例（24.6%） 年齢（歳） 中央値：32.0 範囲：18～77	主要評価項目 • 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合（%） o （仮説 1）：DOR/ISL 群の BIC/FTC/TAF 群に対する非劣性の検証 o （仮説 2）：DOR/ISL 群の BIC/FTC/TAF 群に対する優越性の検証 副次評価項目 • 96 及び 144 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合（%） • 48、96 及び 144 週時点の以下の被験者の割合（%） o HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満 o HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満 • 48、96 及び 144 週時点の CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量 • ウイルス耐性関連変異

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、CSR＝治験総括報告書、DOR=ドラビリン、DOR/ISL＝ドラビリン／イストラビルの固定用量配合剤、FTC=エムトリシタビン、 HIV-1=human immunodeficiency virus type 1、ISL=イストラビル、PK=pharmacokinetic、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

* 投与完了後の安全性フォローアップのみ実施中

Confidential

2.7.3.1.2 有効性解析及び解析手法

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 2.7.3-1]。また、併合解析用の解析計画書は[5.4: 08MQRD]に示す。本項では、051試験及び052試験の有効性評価項目、解析計画及び解析手法等の概要を中心に示す。

2.7.3.1.2.1 目的及び有効性評価項目

051試験及び052試験の有効性の主要目的及び副次目的並びにそれらの評価項目（48週時）をそれぞれ[表 2.7.3-2] [表 2.7.3-3]に示す。051試験及び052試験の主要目的及び副次目的並びにそれらの評価項目の詳細は、それぞれ[5.3.5.1.1: P051V01] [5.3.5.1.2: P052V01]に示す。

表 2.7.3-2 48 週時点の主要目的及び副次目的（051 試験及び 052 試験）

項目	051試験	052試験
主要目的	48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった被験者の割合により、ドラビリン／イストラビル（DOR/ISL）切替え群の抗ウイルス効果をベースライン ART 継続群と比較し、評価する。	051試験の下線部（対照群）が BIC/FTC/TAF 継続群であること以外は同じ
副次目的	48週時点において、以下の項目の被験者の割合により、DOR/ISL 切替え群の抗ウイルス効果をベースライン ART 継続群と比較し、評価する。 • HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満 • HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	051試験の下線部（対照群）が BIC/FTC/TAF 継続群であること以外は同じ
	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により、DOR/ISL 切替え群の免疫学的効果をベースライン ART 継続群と比較し、評価する。	051試験の下線部（対照群）が BIC/FTC/TAF 継続群であること以外は同じ
	48週時点で、治験薬等に対するウイルス薬剤耐性の発現を評価する。	051試験と同じ

表 2.7.3-3　　有効性評価項目（051 試験及び 052 試験）

項目	051試験	052試験
主要評価項目	HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった被験者の割合 50 copies/mL 未満の定量限界を有する PCR アッセイを用いて、各来院時の血漿中 HIV-1 RNA 量を測定する。48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上となった被験者の割合に基づき主要目的を評価する。	051試験と同じ
副次評価項目	HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満となった被験者の割合及び HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった被験者の割合 48週時点の HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満となった被験者の割合及び48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満となった被験者の割合に基づき、DOR/ISL へ切り替えた後の抗ウイルス効果についての副次目的を評価する。	051試験と同じ
	CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量 CD4陽性 T 細胞数が測定された各時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値を推定する。副次目的は、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の群間比較である。	051試験と同じ
	臨床的意義のある確認されたウイルス血症（CSCV） 臨床的意義のある確認されたウイルス血症がみられた被験者を特定する。	051試験と同じ
	ウイルス耐性関連変異 臨床的意義のある確認されたウイルス血症の定義を満たす被験者、又は他の理由で治験薬を中止し、かつ、その時点で HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上となった被験者で、ウイルス薬剤耐性の発現を評価する。	051試験と同じ

2.7.3.1.2.2　　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 集団は、治験薬を1回以上投与され、かつベースライン時のデータを必要とする解析ではベースライン時のデータを有する被験者と定義した。051試験及び052試験の48週時点の主要な有効性解析は、ウイルス学的抑制が得られた PLWH に対する DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の使用を支持する重要な有効性の結果を示す。054試験（参考資料）では、本承認申請用の中間 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）に関する利用可能な全データは、FAS 集団を用いて解析した。また、054試験の有効性解析は、48週時点を超えるウイルス学的抑制が得られた PLWH

に対するHIV-1のウイルス学的抑制の維持に対するDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の使用を支持する有効性の結果を示す。

副次的な有効性解析はPP集団を用いて行った。PP集団では、FAS集団のうち、有効性評価に大きな影響を及ぼす可能性のある重大な逸脱が1件以上確認された被験者をDBL前に特定してPP集団から除外した。

051試験、052試験及び054試験の薬剤耐性解析対象集団として、以下の2つの集団を用いることとした。

- Resistance Analysis Subset（RAS）集団には、FAS集団で治験薬投与期間中に2回連続HIV-1 RNA量が400 copies/mL以上となった被験者又は、ウイルス量にかかわらず遺伝子型又は表現型のデータで薬剤耐性を示した被験者を含めた。
- FAS-R集団には、ベースラインにプロウイルスDNA耐性データを有する被験者を含めた。

2.7.3.1.2.3 有効性解析の統計手法

051試験

48週時点のHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上となった被験者の割合の群間差（DOR/ISL切替え－ベースラインART継続）の多重性を調整した両側95%信頼区間の上限が4%（非劣性マージン）未満の場合に、DOR/ISL切替え群はベースラインART継続群に対して非劣性を示すとした。信頼区間はCochran-Mantel-Haenszelの重みを用いた層別Miettinen and Nurminen法[5.4: 00W9P2]に基づき算出した。

複数の仮説を検定する際の全体の第一種の過誤の確率は、逐次型の検定方法により有意水準片側2.5%に厳密に制御した。

052試験

48週時点のHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上となった被験者の割合の群間差（DOR/ISL－BIC/FTC/TAF）の多重性を調整した両側95%信頼区間の上限が4%（非劣性マージン）未満の場合に、DOR/ISL切替え群はBIC/FTC/TAF継続群に対して非劣性であるとした。また、48週時点のHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上となった被験者の割合の群間差（DOR/ISL－BIC/FTC/TAF）の多重性を調整した両側95%信頼区間の上限が0%未満の場合に、DOR/ISL切替え群はBIC/FTC/TAF継続群に対して優越性を示すとした。信頼区間は層別しないMiettinen and Nurminen法[5.4: 00W9P2]に基づいて算出した。

複数の仮説を検定する際の全体の第一種の過誤の確率は、逐次型の検定方法により有意水準片側2.5%に厳密に制御した。

2.7.3.1.2.4 欠測値の取扱い

051試験及び052試験の有効性解析の主要な欠測値の取扱いは FDA の Snapshot 法を用いることとし、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。

2.7.3.1.2.5 耐性解析

051試験、052試験及び054試験［ウイルス学的抑制が得られた PLWH に対する DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）］において、「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」を「臨床的意義のある確認されたウイルス血症（CSCV）」と定義した。

CSCV の被験者又は HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上であることが確認されたことにより治験薬の投与を中止した被験者に対して、ベースライン後の薬剤耐性検査を実施した。各試験の適切な ART クラスに関連する耐性関連変異を以下のとおり評価した。

- 051試験：RT（NNRTI 及び NRTI）、InSTI 及び PI の耐性関連変異
- 052試験：RT（NNRTI 及び NRTI）及び InSTI の耐性関連変異
- 054試験：RT（NNRTI 及び NRTI）の耐性関連変異

ウイルス学的抑制が得られた被験者に対する第Ⅲ相試験（051試験、052試験及び054試験）において、プロウイルス DNA 検査はベースライン時に得られた検体を用いて測定した。プロウイルス DNA 検査では、M184I/V 及び以下の NNRTI 耐性関連変異を中心に測定した。NNRTI 耐性関連変異には、V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, K103N/R/S, V106A/I/M/T, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179D/F/L/T, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/E/S, H221Y, P225H, F227C/H/I/L/R/V, M230I/L, L234I, P236L, Y318F を含めた。

他の試験の CSCV の定義については、それぞれの治験総括報告書に示す[表 2.7.3-1]。

2.7.3.1.2.6 有効性の併合解析

有効性の併合解析は、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[付録 2.7.3-1]、ウイルス学的抑制の維持における対照治療の既知の有効性、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[表 2.7.3-3]に基づき適切と考えた[5.4: 080MHG]。FAS 及び PP 集団における2つの併合群の比較では、群間差の点推定値及び両側95%信頼区間を用いることとした。併合 DOR/ISL 切替え群と併合対照群の比較については、仮説に基づく正式な群間比較の検定は行わなかった。

有効性の併合解析の主要評価項目は、「FDA Snapshot 法による48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合」とした。

欠測値の取扱いは、個々の試験で用いられた方法（M=F 法及び OF 法）を用いた[2.7.3.1.2.4 項]。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 011試験：ISL の用量設定を検討した海外後期第Ⅱ相試験（評価資料）

48週時点の有効性のまとめ

HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は、3剤（ISL+DOR+3TC、24週時点）及び2剤（ISL+DOR、48週時点）のいずれのレジメンでも、ISL の各用量群（0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg）と DOR/3TC/TDF 群で同程度であった（FAS 集団、FDA Snapshot 法）（[5.3.5.1.3: P011] Table 11-1）。

- 24週時点の ISL 0.25 mg、0.75 mg、2.25 mg の用量群（+DOR+3TC）及び DOR/3TC/TDF 群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は、それぞれ93.1%（27/29例）、100%（30/30例）、90.3%（28/31例）及び90.3%（28/31例）であった（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.2-2）。
- 48週時点の ISL 0.25 mg、0.75 mg、2.25 mg の用量群（+DOR）及び DOR/3TC/TDF 群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は、それぞれ89.7%（26/29例）、90.0%（27/30例）、77.4%（24/31例）及び83.9%（26/31例）であった（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.2-3）。
- 24週時点の ISL（全用量）+DOR+3TC 群及び DOR/3TC/TDF 群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は、それぞれ94.4%（85/90例）及び90.3%（28/31例）であり、同程度であった（[5.3.5.1.3: P011] Table 11-1）。
- 48週時点の ISL（全用量）+DOR 群及び DOR/3TC/TDF 群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は、それぞれ85.6%（77/90例）及び83.9%（26/31例）であり、同程度であった（[5.3.5.1.3: P011] Table 11-1）。
- 48週時点の ISL 0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg の用量群（+DOR ± 3TC）の投与を受けた被験者の 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、それぞれ188.78 cells/mm^3（54.46%）、189.28 cells/mm^3（41.78%）及び113.25 cells/mm^3（32.77%）であり、DOR/3TC/TDF 群の投与を受けた被験者［195.38 cells/mm^3（43.48%）］と同程度であった（[5.3.5.1.5: P011_stat_report] Table 13, Table 14）。
- 72週間を通して、ISL のいずれの用量でも 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（[5.3.5.1.4: P011V01] 11.2 項）。

2.7.3.2.2 DOR/ISL（100 mg/ 0.25 mg）の主要な第Ⅲ相試験（評価資料）

2.7.3.2.2.1 051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：0～48週時

051試験で無作為化されたほとんどの被験者［95.8%（530/553例）］は、48週時点の治験薬の投与を完了した[付録 2.7.3-2]。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同様であった[付録 2.7.3-2] [付録 2.7.3-3]。なお、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を含む051試験の日本人集団の結果は、[2.7.6.3.1.2.2 項]に示す。

2.7.3.2.2.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果

主要評価項目

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[表 2.7.3-4]。

- 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週時点までに、3例は48週時以降に治験薬の投与を中止した[表 2.7.3-5]（[5.3.5.1.1: P051V01] 11.1.1 項）。
- 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週時点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[表 2.7.3-5]。

主な副次評価項目

- 48週時点でHIV-1 RNA 量が200 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95.7%（177/185例）であり（FAS 集団、FDA Snapshot 法）、両群で同程度であった（群間差：-0.08%、95% CI：-3.49～4.21）[表 2.7.3-4]。
- 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）[表 2.7.3-4]。
- 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）[表 2.7.3-4]。
- DOR/ISL 切替え群でベースライン後の薬剤耐性検査を受けた3例において、48週時点まで

の治験薬投与中にDOR又はISLの耐性は認められなかった。なお、ベースラインART継続群の被験者において、ベースライン後の薬剤耐性検査の基準に合致する被験者は認められなかった[2.7.3.1.2.5 項]（[5.3.5.1.1: P051V01] 11.2 項）[5.3.5.1.11: P051_P052_P054_Vir_report]。

個々のHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の詳細な叙述は（[5.3.5.1.1: P051V01] 16.2.7.2項）に示す。

表 2.7.3-4　　48 週時の有効性の結果

051 試験（FAS 集団）

Efficacy Analyses at Week 48
Full Analysis Set

Endpoint	Missing Data Approach	Data Summary by Treatment Group				Treatment Difference (DOR/ISL – Baseline ART)		
		Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Estimated Difference[b]	95% CI[bc]	P-value[bc]
		N	n (%)	N	n (%)			
Primary								
Percentage of Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	FDA Snapshot	366	5 (1.4)	185	9 (4.9)	-3.58	(-7.81, -0.77)	<.001
Secondary								
Percentage of Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL	FDA Snapshot	366	350 (95.6)	185	170 (91.9)	3.75	(-0.31, 8.89)	
Percentage of Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL	M=F	366	351 (95.9)	185	171 (92.4)	3.50	(-0.44, 8.51)	
Percentage of Participants with HIV-1 RNA <200 copies/mL	FDA Snapshot	366	350 (95.6)	185	177 (95.7)	-0.08	(-3.49, 4.21)	
Percentage of Participants with HIV-1 RNA <200 copies/mL	M=F	366	350 (95.6)	185	177 (95.7)	-0.08	(-3.49, 4.21)	
		N	Mean (95% CI)[a]	N	Mean (95% CI)[a]	Mean Difference[b]	95% CI[bc]	
Change from Baseline in $CD4^+$ T- cell Count (cells/mm^3)	Model-based	352	5.41 (-12.11, 22.94)	178	18.22 (-11.84, 48.28)	-15.43	(-46.32, 15.47)	

Efficacy Analyses at Week 48
Full Analysis Set

Endpoint	Missing Data Approach	Data Summary by Treatment Group				Treatment Difference (DOR/ISL – Baseline ART)		
		Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Estimated Difference[b]	95% CI[bc]	P-value[bc]
		N	n (%)	N	n (%)			

[a] The within-group 95% CIs were calculated based on the t-distribution.

[b] The estimated differences, CIs and p-value for the treatment differences in percent response were calculated using the Miettinen and Nurminen method stratified by corrected baseline ART regimen with Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. The CIs for mean difference in CD4+ T-cell count change from baseline were based on a cLDA model adjusted by treatment group, time, corrected stratum (at the time of randomization), the interaction of time-by-treatment, and the interaction of time-by-stratum. DOR/ISL was determined to be non-inferior to Baseline ART for the endpoint of HIV-1 RNA ≥50 copies/mL since the upper bound of the multiplicity-adjusted 95% CI for the difference in percent response was less than 4 percentage points.

[c] For the primary endpoint, a multiplicity-adjusted 95% CI is shown corresponding to a 1-sided alpha of 0.02499. The alpha was adjusted for the futility assessment conducted at the Week 24 interim analysis. For all other endpoints, nominal 95% CIs are shown.

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 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.

cLDA=constrained longitudinal data analysis; CD4=cluster of differentiation 4; CI=confidence interval; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; M=F= missing data treated as treatment failure; RNA=ribonucleic acid; model-based=constrained longitudinal data analysis method.

Source:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adeff1; adeff2]

C Confidential

表 2.7.3-5　　48 週時のウイルス学的効果
051 試験（FDA Snapshot 法）（FAS 集団）

Virologic Outcome at Week 48
FDA Snapshot Approach
Full Analysis Set

Outcome	Group 1: DOR/ISL (N=366) n (%)	Group 2: Baseline ART (N=185) n (%)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	350 (95.6)	170 (91.9)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	5 (1.4)	9 (4.9)
Discontinued Study Intervention due to Lack of Efficacy	2 (0.5)	0 (0.0)
Discontinued Study Intervention for Other Reasons and Last On-Treatment HIV-1 RNA >=50 copies/mL	0 (0.0)	1 (0.5)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL in Week 48 Window	3 (0.8)	8 (4.3)
No Virologic Data in Week 48 Window	11 (3.0)	6 (3.2)
Discontinued Study Intervention due to AE or Death and Last On-Treatment HIV-1 RNA <50 copies/mL[a]	2 (0.5)	2 (1.1)
Discontinued Study Intervention for Other Reasons and Last On-Treatment HIV-1 RNA <50 copies/mL[b]	7 (1.9)	3 (1.6)
On Study Intervention but Missing Data in Window	2 (0.5)	1 (0.5)

[a] This includes participants who discontinued study intervention due to AE or death at any time point from Day 1 through the Week 48 analysis window if this resulted in no on-treatment HIV-1 RNA measurements during the Week 48 analysis window and had the last available on-treatment HIV-1 RNA measurement <50 copies/mL.

[b] This includes participants who discontinued study intervention due to other reasons (ie, lost to follow-up, physician decision, withdrawal by subject, etc.) and had the last available on-treatment HIV-1 RNA measurement ≥50 copies/mL. It also includes participants who discontinued study intervention due to reasons other than lack of efficacy or AE/death and had no on-treatment HIV-1 RNA measurements during the entirety of the study.

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.

AE=adverse event; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; RNA=ribonucleic acid.

Source:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adeff1]

C Confidential

2.7.3.2.2.1.2 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

ベースライン時に合計488例（DOR/ISL 切替え群：322例、ベースライン ART 継続群：166例、以下同順）のプロウイルス DNA 耐性データが得られた。このうち、ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異がそれぞれ112/488例［79/322例（24.5%）、33/166例（19.9%）］及び25/488例［20/322例（6.2%）、5/166例（3.0%）］に認められた。ベースライン時に耐性関連変異が認められた DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群のほとんどの被験者（95%以上）は、48週時点のウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）を維持した[表 2.7.3-6]（[5.3.5.1.1: P051V01] 11.2 項）。

051試験では、ベースライン時に耐性関連変異が認められた DOR/ISL 切替え群の2例のうち、1例は4週時点及び12週時点に、残り1例は36週時点及び48週時点に HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上であることが確認されたため（CSCV の基準に合致）、治験薬の投与を中止した。最初の1例は、NNRTI 耐性関連変異（DOR 耐性関連変異である Y188L を含む）及び M184変異（M184M/I/V 及び M184T）の両方がベースライン時及びウイルス血症時に検出された。残り1例は NRTI 耐性関連変異（T215T/I）がウイルス血症時に検出された。051試験の48週時 DBL 後、当該被験者は、過去にウイルス学的失敗があり（1例）又は除外されている DOR 耐性変異に関する記録があり（1例）、組入れ基準に合致しないことが判明した（[5.3.5.1.1: P051V01] 11.2 項）。

ベースライン時に耐性関連変異が認められたベースライン ART 継続群では、48週時点までに CSCV の基準に合致して治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

なお、48週時点のウイルス学的データを含む051試験及び052試験の MK-8591A の Virology report は[5.3.5.1.18: P051_P052_Vir_report]に示す。

表 2.7.3-6　　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 48 週時点のウイルス学的効果
051 試験（FAS-R 集団）（0～48 週時）

Viremia Outcomes at Week 48 in Participants with Preexisting Resistance-Associated Substitutions in Archived Proviral DNA in P051
Full Analysis Set - Resistance
Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL	Group 2: Baseline ART
Participants with Archived Proviral DNA Data[a]:	N = 322	N = 166
Participants with Virologic Data in the 48 Week Window, n	313/322 (97.2)	161/166 (97.0)
Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48, m (%)	4 (1.3)	8 (5.0)
Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48, m (%)	309 (98.7)	153 (95.0)
M184M/I/V at Baseline	20/322 (6.2)	5/166 (3.0)
Participants with Virologic Data in the 48 Week Window, n	20/20 (100.0)	4/5 (80.0)
Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48, m (%)	1 (5.0)	0 (0.0)
Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48, m (%)	19 (95.0)	4 (100.0)
Any NNRTI Resistance-Associated Substitutions at Baseline[b]	79/322 (24.5)	33/166 (19.9)
Participants with Virologic Data in the 48 Week Window, n	77/79 (97.5)	33/33 (100.0)
Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48, m (%)	3 (3.9)	2 (6.1)
Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48, m (%)	74 (96.1)	31 (93.9)

[a] Based on genotype data from the GenoSure Archive® assay.

[b] Based on the following list of NNRTI resistance-associated substitutions:

V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, K103N/R/S, V106A/I/M/T, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179D/F/L/T, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/E/S, H221Y, P225H, F227C/H/I/L/R/V, M230I/L, L234I, P236L, Y318F.

DNA=deoxyribonucleic acid; N=Number of participants with archived proviral DNA data at baseline; n=Participants in the category with virologic data in the 48 week window; m=Participants in the category; NNRTI=non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; RNA=ribonucleic acid.

Percentage=m/n.

Source:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adeff1; advr]

2.7.3.2.2.2 052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：0～48週時

052試験で無作為化された被験者のほとんど［92.6%（476/514例）］は、48週時点の治験薬の投与を完了した[付録 2.7.3-4]。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同様であった[付録 2.7.3-4] [付録 2.7.3-5]。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を含む052試験の日本人集団の結果は、[2.7.6.3.2.2.2 項]に示す。

2.7.3.2.2.2.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果

主要評価項目

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[表 2.7.3-7]。

- 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、3例が48週時点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）であったことから48週時以降に同意撤回で治験薬の投与を中止し、残り1例が治験薬の投与を中止せず、60週時点で再びウイルス学的抑制が得られた[表 2.7.3-8]（[5.3.5.1.2: P052V01] 11.1.1 項）。
- BIC/FTC/TAF継続群のHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上となった1例は、治験薬の投与を中止せず、治験薬の投与60週時点で再びウイルス学的抑制が得られた。

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）において、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。

主な副次評価項目

- 48週時点でHIV-1 RNA量が200 copies/mL未満の被験者の割合は、DOR/ISL切替え群91.8%（314/342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：-2.34%、95% CI：-6.72～2.83）[表 2.7.3-7]。
- 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）[表 2.7.3-7]。

- 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）[表 2.7.3-7]。
- DOR/ISL 切替え群でベースライン後の薬剤耐性検査を受けた被験者において、48週時点までの治験薬投与中に DOR 又は ISL の耐性は認められなかった。なお、BIC/FTC/TAF 継続群の被験者において、ベースライン後の薬剤耐性検査の基準に合致する被験者は認められなかった[2.7.3.1.2 項]（[5.3.5.1.2: P052V01] 11.2 項）[5.3.5.1.11: P051_P052_P054_Vir_report]。

個々の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の詳細な叙述は（[5.3.5.1.2: P052V01] 16.2.7.2 項）に示す。

表 2.7.3-7　　48 週時の有効性の結果（FAS 集団）（052 試験）

Efficacy Analyses at Week 48
Full Analysis Set

Endpoint	Missing Data Approach	Data Summary by Treatment Group				Treatment Difference (DOR/ISL – BIC/FTC/TAF)		
		DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Estimated Difference[b]	95% CI[bc]	P-value[bc]
		N	n (%)	N	n (%)			
Primary								
Percentage of Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	FDA Snapshot	342	5 (1.5)	171	1 (0.6)	0.88	(-1.86, 2.90)	0.003
Secondary								
Percentage of Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL	FDA Snapshot	342	313 (91.5)	171	161 (94.2)	-2.63	(-7.05, 2.56)	
Percentage of Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL	M=F	342	313 (91.5)	171	161 (94.2)	-2.63	(-7.05, 2.56)	
Percentage of Participants with HIV-1 RNA <200 copies/mL	FDA Snapshot	342	314 (91.8)	171	161 (94.2)	-2.34	(-6.72, 2.83)	
Percentage of Participants with HIV-1 RNA <200 copies/mL	M=F	342	314 (91.8)	171	161 (94.2)	-2.34	(-6.72, 2.83)	
Secondary		**N**	**Mean (95% CI)[a]**	**N**	**Mean (95% CI)[a]**	**Mean Difference[b]**	**95% CI[bc]**	
Change from Baseline in $CD4^+$ T- cell Count (cells/mm^3)	Model-based	315	30.40 (10.98, 49.83)	161	28.19 (-4.46, 60.83)	4.85	(-29.94, 39.64)	

Efficacy Analyses at Week 48
Full Analysis Set

Endpoint	Missing Data Approach	Data Summary by Treatment Group				Treatment Difference (DOR/ISL – BIC/FTC/TAF)		
		DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Estimated Difference[b]	95% CI[bc]	P-value[bc]
		N	n (%)	N	n (%)			

[a] The within-group 95% CIs were calculated based on the t-distribution.

[b] The estimated differences, CIs and p-value for the treatment differences in percent response were calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method. The CIs for mean difference in CD4+ T-cell count change from baseline were based on cLDA models adjusted by treatment group, time, and the interaction of time-by-treatment group. DOR/ISL would be determined to be non-inferior to BIC/FTC/TAF for the endpoint of HIV-1 RNA ≥50 copies/mL if the upper bound of the multiplicity-adjusted 95% CI for the difference in percent response was less than 4 percentage points.

[c] For the primary endpoint, a multiplicity-adjusted 95% CI is shown corresponding to a 1-sided alpha of 0.02499. The alpha was adjusted for the futility assessment conducted at the Week 24 interim analysis. For all other endpoints, nominal 95% CIs are shown.

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.

cLDA=constrained longitudinal data analysis; CD4=cluster of differentiation 4; CI=confidence interval; eDMC=external data monitoring committee; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; M=F= missing data treated as treatment failure; RNA=ribonucleic acid; Model-based=constrained longitudinal data analysis method.

Source:　[P052V01MK8591A: adam-adsl; adeff1; adeff2]

表 2.7.3-8　　48 週時のウイルス学的反応（FDA Snapshot 法）（FAS 集団）（052 試験）

Virologic Outcome at Week 48
FDA Snapshot Approach
Full Analysis Set

Outcome	DOR/ISL (N=342) n (%)	BIC/FTC/TAF (N=171) n (%)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	313 (91.5)	161 (94.2)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	5 (1.5)	1 (0.6)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL in Week 48 Window	2 (0.6)	1 (0.6)
Discontinued Study Intervention due to Lack of Efficacy	1 (0.3)	0 (0.0)
Discontinued Study Intervention due to AE or Death and Last On-Treatment HIV-1 RNA >=50 copies/mL	1 (0.3)	0 (0.0)
Discontinued Study Intervention for Reasons Other than lack of efficacy and Last On-Treatment HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	1 (0.3)	0 (0.0)
No Virologic Data in Week 48 Window	24 (7.0)	9 (5.3)
Discontinued Study Intervention due to AE or Death and Last On-Treatment HIV-1 RNA <50 copies/mL[a]	6 (1.8)	3 (1.8)
Discontinued Study Intervention for Other Reasons and Last On-Treatment HIV-1 RNA <50 copies/mL[b]	18 (5.3)	6 (3.5)

[a] This includes participants who discontinued study intervention due to AE or death at any time point from Day 1 through the Week 48 analysis window if this resulted in no on-treatment HIV-1 RNA measurements during the Week 48 analysis window and had the last available on-treatment HIV-1 RNA measurement <50 copies/mL. It also includes participants who discontinued study intervention because of an AE or death and had no on-treatment HIV-1 RNA measurements during the entirety of the study.

[b] This includes participants who discontinued study intervention due to other reasons (ie, lost to follow-up, physician decision, withdrawal by subject, etc.) and had the last available on-treatment HIV-1 RNA measurement <50 copies/mL. It also includes participants who discontinued study intervention due to reasons other than lack of efficacy or AE/death and had no on-treatment HIV-1 RNA measurements during the entirety of the study.

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.

AE=adverse event; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; RNA=ribonucleic acid.

Source:　[P052V01MK8591A: adam-adsl; adeff1]

2.7.3.2.2.2.2　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

ベースライン時に合計461例（DOR/ISL 切替え群：309例、BIC/FTC/TAF 継続群：152例、以下同順）のプロウイルス DNA 耐性データが得られた。DOR/ISL 切替え群の薬剤耐性解析は、NNRTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異を中心に評価したが、BIC/FTC/TAF 継続群の薬剤耐性解析は、NNRTI の投与を受けた被験者がいないため、M184I/V 変異を中心に評価した。プロウイルス DNA 耐性データが得られた被験者のうち、ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異がそれぞれ123/461例［82/309例（26.5%）、41/152例（27.0%）］及び34/461例［24/309例（7.8%）、10/152例（6.6%）］に認められた。ベースライン時に耐性関連変異が認められた DOR/ISL 切替え群及び BIC/FTC/TAF 継続群のほとんどの被験者（90%以上）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[表 2.7.3-9]（[5.3.5.1.2: P052V01] 11.2.3 項）。

DOR/ISL 切替え群でベースライン時に NNRTI 耐性関連変異又は M184I/V 変異が認められた被験者のうち、48週時点までに CSCV の基準に合致して治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

BIC/FTC/TAF 継続群でベースライン時に M184I/V 変異が認められた被験者のうち、48週時点までに CSCV の基準に合致して治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

なお、48週時点のウイルス学的データを含む051試験及び052試験の MK-8591A の Virology report は[5.3.5.1.18: P051_P052_Vir_report]に示す。

表 2.7.3-9　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
（FAS-R 集団）（0-48 週時点）（052 試験）

Viremia Outcomes at Week 48 in Participants with Preexisting Resistance-Associated Substitutions in Archived Proviral DNA in P052
Full Analysis Set - Resistance
Weeks 0-48

	DOR/ISL	BIC/FTC/TAF
Participants with Archived Proviral DNA Data[a]:	N = 309	N = 152
Participants with Virologic Data in the 48 Week Window, n	285/309 (92.2)	145/152 (95.4)
Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48, m (%)	5 (1.8)	1 (0.7)
Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48, m (%)	280 (98.2)	144 (99.3)
M184M/I/V at Baseline	24/309 (7.8)	10/152 (6.6)
Participants with Virologic Data in the 48 Week Window, n	20/24 (83.3)	8/10 (80.0)
Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48, m (%)	2 (10.0)	0 (0.0)
Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48, m (%)	18 (90.0)	8 (100.0)
Any NNRTI Resistance-Associated Substitutions at Baseline[b]	82/309 (26.5)	41/152 (27.0)
Participants with Virologic Data in the 48 Week Window, n	75/82 (91.5)	39/41 (95.1)
Participants with HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48, m (%)	2 (2.7)	0 (0.0)
Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48, m (%)	73 (97.3)	39 (100.0)

[a] Based on genotype data from the GenoSure Archive® assay.

[b] Based on the following list of NNRTI resistance-associated substitutions:

V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, K103N/R/S, V106A/I/M/T, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179D/F/L/T, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/E/S, H221Y, P225H, F227C/H/I/L/R/V, M230I/L, L234I, P236L, Y318F.

DNA=deoxyribonucleic acid; N=Number of participants with archived proviral DNA data at baseline; n=Participants in the category with virologic data in the 48 week window; m=Participants in the category; NNRTI=non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; RNA=ribonucleic acid.

Percentage=m/n.

Source:　[P052V01MK8591A: adam-adsl; adeff1; advr]

C Confidential

2.7.3.2.3　DOR/ISL（100 mg/ 0.25 mg）を投与したその他の第Ⅲ相試験（参考資料）

2.7.3.2.3.1　053試験：抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1感染症患者を対象に BIC/FTC/TAF を対照薬として評価する第Ⅲ相実薬対照二重盲検試験

053試験（実施中）は、抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1感染症患者を対象として、被験者を1：1の比で無作為化した第Ⅲ相、実薬対照、二重盲検試験である。本項では、センチネルコホート（97例）及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までに組み入れられた全被験者（141例、センチネルコホートの一部の被験者を含む）を対象とした24週時点の中間解析（盲検下）の結果の要約を示す。なお、センチネルコホートでは、データモニタリング委員会が24週時点の無益性の評価の結果を検討した。

センチネルコホート（97例、スクリーニング時の HIV-1 RNA 量が100,000 copies/mL 以下の被験者のみ）の中間解析（盲検下）において、[redacted]%を超える被験者で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満を達成した（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 7）。24週時点の HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上の被験者は[redacted]例（[redacted]）であり（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 6）、治験実施計画書に規定された CSCV の基準に合致した被験者は認められず、治験実施計画書に規定された無益性の基準（24週時点のセンチネルコホートの HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満の被験者の割合の群間差の両側95%CI の下限が-30%未満）に合致しなかった（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 2）。

24週時点の中間解析における利用可能な盲検下の全データ（FAS 集団）では、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、それぞれ[redacted] cells/mm^{3}及び[redacted]%の増加であった（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 9, Table 15）。

2.7.3.2.3.2　054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

<u>主要な有効性の結果</u>

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（[5.3.5.2.1: P054V01] 11 項）。以下に中間 DBL（データカットオフ日：2024年10月21日）時点の641例の利用可能な全データに基づく主な有効性の結果の要約を示す（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 11-1）。

- 48週時点の DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を完了した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。
- 60週時点の DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を完了した417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98.6%（411例）及び

99.3%（414例）であった。

- 72週時点の DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を完了した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。
- 48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の10例のうち、中間解析の DBL 時点において、2例（0.3%）が CSCV の基準に合致したため治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した2例は薬剤耐性検査を実施したが、いずれも検査失敗のため遺伝子型又は表現型の耐性データは得られなかった[表 2.7.3-10]。

表 2.7.3-10 臨床的意義のある確認されたウイルス血症が認められた被験者数の経時的推移 054 試験（FAS 集団）（全データ）

Cumulative Number of Participants with Protocol-Defined Clinically Significant Confirmed Viremia Over Time
Full Analysis Set
All Available Data

	DOR/ISL N = (639) n (%)
Clinically Significant Confirmed Viremia by Week 4	0 (0.0)
Clinically Significant Confirmed Viremia by Week 12	1 (0.2)
Clinically Significant Confirmed Viremia by Week 24	1 (0.2)
Clinically Significant Confirmed Viremia by Week 36	1 (0.2)
Clinically Significant Confirmed Viremia by Week 48	2 (0.3)
Clinically Significant Confirmed Viremia by Week 60	2 (0.3)
Clinically Significant Confirmed Viremia by Week 72	2 (0.3)
Clinically significant confirmed viremia is defined as Virologic Rebound: Two consecutive occurrences 4 weeks (±1 week) of HIV-1 RNA ≥200 copies/mL at any time during the study. n = Number of participants in each subcategory. N = Number of participants in each treatment group. Once a subject meets clinically significant confirmed viremia criteria, they will be counted thereafter. HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; RNA=ribonucleic acid.	

Source: [P054V01MK8591A: adam-adsl; advf]

HIV-1プロウイルス DNA として検出された耐性関連変異が認められた被験者の CSCV の発現

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を受けた合計596例で、ベースライン時のプロウイルス DNA 耐性データが得られた。プロウイルス DNA 耐性データが得られた被験者のうち、ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異がそれぞれ162/596例（27.2%）及び26/596例（4.4%）に認められた。中間 DBL 時点では、ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異又は M184I/V 変異が認められた被験者のうち、CSCV により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった[表 2.7.3-11] [5.3.5.1.11: P051_P052_P054_Vir_report]（[5.3.5.2.1: P054V01] 11.2 項）。

表 2.7.3-11　HIV-1 プロウイルス DNA として検出された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反応
054 試験（FAS-R 集団）（全データ）

Virologic Outcomes in Participants with Preexisting Resistance-Associated Substitutions in Archived Proviral DNA
Full Analysis Set - Resistance
All Available Data

	DOR/ISL
Participants with Archived Proviral DNA Data[a]:	N = 596
Participants with CSCV	1
M184M/I/V at Baseline, n/N (%)	26/596 (4.4)
Participants with CSCV	0
Any NNRTI Resistance-Associated Substitutions at Baseline[b], n/N (%)	162/596 (27.2)
Participants with CSCV	0

[a] Based on genotype data from the GenoSure Archive® assay.

[b] Based on the following list of NNRTI resistance-associated substitutions:

V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, K103N/R/S, V106A/I/M/T, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179D/F/L/T, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/E/S, H221Y, P225H, F227C/H/I/L/R/V, M230I/L, L234I, P236L, Y318F

Archived proviral DNA analysis was performed on samples collected at baseline in P054. In cases where results from P054 were unavailable, and participants were initially enrolled in and consented to future research analysis in P017 or P018, baseline samples from those studies were used.

Baseline samples were collected on Day 1 of study intervention. One participant had their baseline sample collected on Day 10.

CSCV is defined as 2 consecutive occurrences 4 weeks (+/- 1 week) apart of HIV-1 RNA >=200 copies/mL at any time during the study.

CSCV=clinically significant confirmed viremia; DOR=doravirine; ISL=islatravir; N = Number of participants with archived proviral DNA data at baseline;

n= Participants in the category; NNRTI=non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

Source:　[P054V01MK8591A: adam-adsl; advr; advrma]

Confidential

2.7.3.2.4 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した臨床試験（参考資料）

2.7.3.2.4.1 017試験：ウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者を対象にベースラインARTからの切替えを評価する第Ⅲ相実薬対照非盲検試験

主要評価項目の結果

48週時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の割合（FDA Snapshot法）において、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）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［DOR/ISL切替え群：0.0%（0/336例）、ベースラインART継続群：1.5%（5/336例）、p <0.001）］。HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の割合の群間差（DOR/ISL切替え群－ベースラインART継続群）は-1.49%（95% CI：-3.44～-0.34）であり、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、非劣性の基準を満たした（[5.3.5.1.6: P017V01] Table 11-1）。

主な副次評価項目の結果

- 96週時点で、DOR/ISL切替え群の大部分の被験者（86.0%）がウイルス学的抑制［HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満（FDA Snapshot法）］を維持した（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 11-1）。
- DOR/ISL切替え群の被験者において、96週時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の割合は、1.2%（4/336例）であった（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 11-1）。
- ベースラインART継続群から切替えたDOR/ISL群の被験者において、96週時点（DOR/ISLの投与期間：48週間）でHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の割合は、0.9%（3/326例）であった（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 11-1）。
- DOR/ISL切替え群の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、48週時点で-30.3 cells/mm^3、96週時点で2.9 cells/mm^{3}であった（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 11-3）。
- 48週時点におけるベースラインART継続群の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38.9 cells/mm^{3}であった（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 11-3）。
- ベースラインART継続群（48週時にDOR/ISLへ切替え）では、96週時点におけるCD4陽性T細胞数の48週時点からの変化量の平均値は-19.7 cells/mm^{3}であった（[5.3.5.1.7: P017V02] 11.1.2 項）。
- 96週までにCSCVの基準に合致した被験者は、ベースラインART継続群3例、DOR/ISL切替え群0例であった（[5.3.5.1.7: P017V02] 11.2 項）。ベースラインART継続群の3例は、いずれも48週時点以前のベースラインART投与中にCSCVの基準に合致した。薬剤耐性解析の対象であるベースラインART継続群の3例は、治療レジメンのうち少なくとも1剤に遺伝子型又は表現型の薬剤耐性の発現が認められた。これらの被験者（3例）のうち、2例は48週時点前に治験薬の投与を中止した。

HIV-1プロウイルス DNA として検出された耐性関連変異が有効性の結果に及ぼす影響

DOR/ISL は、ベースライン時にプロウイルス DNA として検出された M184I/V 変異又は NNRTI 耐性関連変異の有無にかかわらず、最長96週間を通してウイルス抑制を維持した。ベースライン時にプロウイルス DNA として検出された M184I/V 変異又は NNRTI 耐性関連変異の存在は、ベースライン ART 継続群の CSCV に影響を及ぼす可能性がある（[5.3.5.1.12: P017_P018_Vir_report] 7.1 項）。

017試験では、ベースライン時に合計607例（DOR/ISL 切替え群：300例、ベースライン ART 継続群：307例）のプロウイルス DNA 耐性データが得られた。607例のうち、DOR/ISL（96週間投与：300例及び48週間投与：297例の合計597例）及びベースライン ART を継続して投与された被験者のそれぞれ5.0%（30/597例）及び6.5%（20/307例）にベースライン時に M184I/V 変異が認められた。また、DOR/ISL（96週間投与及び48週間投与）及びベースライン ART を継続して投与された被験者のそれぞれ31.5%（188/597例）及び32.6%（100/307例）にベースライン時に NNRTI 耐性関連変異が認められた（[5.3.5.1.12: P017_P018_Vir_report] Table 1, Table 2）。

- ベースライン時に M184I/V 変異が認められ、最長96週間の DOR/ISL の投与を受けた30例のうち、一過性ウイルス血症、低レベルウイルス血症及び CSCV が認められた被験者は、それぞれ2例、0例及び0例であった。
- ベースライン時に M184I/V 変異が認められ、48週間のベースライン ART の投与を受けた20例のうち、一過性ウイルス血症、低レベルウイルス血症及び CSCV が認められた被験者は、それぞれ0例、0例及び2例であった。
- ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異が認められ、最長96週間の DOR/ISL の投与を受けた188例のうち、一過性ウイルス血症、低レベルウイルス血症及び CSCV が認められた被験者は、それぞれ4例、1例及び0例であった。
- ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異が認められ、48週間のベースライン ART の投与を受けた100例のうち、一過性ウイルス血症、低レベルウイルス血症及び CSCV が認められた被験者は、それぞれ1例、0例及び3例であった。

2.7.3.2.4.2 018試験：ウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者を対象に 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

主要評価項目の結果

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（FDA Snapshot 法）において、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対する非劣性を示した［DOR/ISL 切替え群：0.6%（2/322例）、BIC/FTC/TAF 継続群：0.3%（1/319例）、p <0.001］（[5.3.5.1.8: P018V01] Table 11-1）。HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合の群間差（DOR/ISL 切替え群－BIC/FTC/TAF 継続群）は0.31%（95% CI：-1.19～1.96）であり、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、非劣性の基準を満たした。

主な副次評価項目の結果

- 96週時点でDOR/ISL切替え群の大部分の被験者（85.1%）は、ウイルス学的抑制［HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満（FDA Snapshot法）］を維持した（[5.3.5.1.9: P018V02] Table 11-7）。
- 96週時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の割合（FDA Snapshot法）において、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）切替え群のBIC/FTC/TAF継続群に対する非劣性が示された（[5.3.5.1.9: P018V02] Table 11-1）。
- 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（DAO法）は、DOR/ISL切替え群で減少（-19.7 cells/mm^3）、BIC/FTC/TAF継続群で増加（40.5 cells/mm^3）を示し、その群間差（DOR/ISL－BIC/FTC/TAF）は-68.1 cells/mm^3（95%CI：-94.7～-41.4）であった（[5.3.5.1.9: P018V02] Table 11-8）。
- 96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（DAO法）は、DOR/ISL切替え群5.4 cells/mm^3（95%CI：-19.7～30.4）、BIC/FTC/TAF継続群62.7 cells/mm^3（95%CI：40.4～84.9）を示し、群間差（DOR/ISL－BIC/FTC/TAF）-65.5 cells/mm^3（95%CI：-97.0～-33.9）であった（[5.3.5.1.9: P018V02] Table 11-8）。
- DOR/ISL切替え群の2例（2/322例）（12週時及び60週時に各1例）が、CSCVの基準（2回連続でHIV-1 RNA量が200 copies/mL以上）に合致した。いずれの被験者も遺伝子型又は表現型の耐性の発現は認められなかった（[5.3.5.1.9: P018V02] 11.2 項）。また、ウイルス血症が確認された時点のISLの血漿中濃度は定量下限未満であり、治験薬の服薬不遵守が示唆された（[5.3.5.1.9: P018V02] 11.2 項）。なお、BIC/FTC/TAF継続群では、CSCVの基準に合致した被験者は認められなかった。

HIV-1プロウイルスDNAとして検出された耐性関連変異が有効性の結果に及ぼす影響

DOR/ISLは、ベースライン時にプロウイルスDNAとして検出されたM184I/V変異の有無にかかわらず、BIC/FTC/TAFと同様に最大96週間を通してウイルス抑制を維持した。また、ベースライン時にプロウイルスDNAとして検出されたNNRTI耐性関連変異の存在は、DOR/ISL又はBIC/FTC/TAFを投与した被験者のウイルス学的抑制の失敗に影響を及ぼさなかった（[5.3.5.1.12: P017_P018_Vir_report] 7.2 項）。

018試験では、ベースライン時に合計572例（DOR/ISL切替え群：292例、BIC/FTC/TAF継続群：280例）のプロウイルスDNA耐性データが得られた。572例のうち、DOR/ISL及びBIC/FTC/TAFを投与された被験者のそれぞれ5.5%（16/292例）及び4.3%（12/280例）に、ベースライン時にM184I/V変異が認められた。また、DOR/ISL及びBIC/FTC/TAFを投与された被験者のそれぞれ33.9%（99/292例）及び30.4%（85/280例）に、ベースライン時にNNRTI耐性関連変異が認められた（[5.3.5.1.12: P017_P018_Vir_report] Table 4, Table 5）。

- ベースライン時にM184I/V変異が認められ、最長96週間のDOR/ISLの投与を受けた16例

のうち、一過性ウイルス血症、低レベルウイルス血症及びCSCVが認められた被験者はいずれも認められなかった。

- ベースライン時にM184I/V変異が認められ、96週間のBIC/FTC/TAFの投与を受けた12例のうち、一過性ウイルス血症、低レベルウイルス血症及びCSCVが認められた被験者は、それぞれ1例、0例及び0例であった。
- ベースライン時にNNRTI耐性関連変異が認められ、最長96週間のDOR/ISLの投与を受けた99例のうち、一過性ウイルス血症、低レベルウイルス血症及びCSCVが認められた被験者は、それぞれ5例、2例及び2例であった。
- ベースライン時にNNRTI耐性関連変異が認められ、96週間のBIC/FTC/TAFの投与を受けた85例のうち、一過性ウイルス血症、低レベルウイルス血症及びCSCVが認められた被験者は、それぞれ4例、1例及び0例であった。

2.7.3.2.4.3 020試験：治療経験のないHIV-1感染症患者を対象にBIC/FTC/TAFを対照薬として評価する第Ⅲ相実薬対照二重盲検試験

主要評価項目の結果

48週時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の被験者の割合（FDA Snapshot法）において、DOR/ISL群はBIC/FTC/TAF群に対する非劣性を示した［DOR/ISL群：88.9%（265/298例）、BIC/FTC/TAF群：88.3%（264/299例）、p <0.001］。HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の被験者の割合の群間差（DOR/ISL群－BIC/FTC/TAF群）は0.46%（95% CI：-4.73～5.60）であり、95% CIの下限が事前に規定した非劣性マージンの-10%を上回ったことから、非劣性の基準を満たした（[5.3.5.1.10: P020V03] Table 11-1）。

主な副次評価項目の結果

- 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（DAO法）は、DOR/ISL群182.4 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF群233.5 cells/mm^{3}であった（[5.3.5.1.10: P020V03] Table 9）。CD4陽性T細胞数のデータが得られた被験者数は試験中止により経時的に減少したものの、欠測値の統計学的な取扱い方法に関係なく、両群ともCD4陽性T細胞数の平均値は経時的（96週時及び144週時）に増加した（[5.3.5.1.10: P020V03] Table 11-9）。
- CSCVの基準に合致した被験者は、DOR/ISL群で2例（2/298例）、BIC/FTC/TAF群で4例（4/301例）であった（[5.3.5.1.10: P020V03] Table 11-10）。CSCVの基準に合致した被験者（6例）のうち、5例（DOR/ISL群：1例、BIC/FTC/TAF群：4例）は48週時点までに、1例（DOR/ISL群）は96週時にCSCVが認められた。DOR/ISL群のいずれの被験者においても、HIV-1 RNA量が200 copies/mL以上を検出した時点のISLの血漿中濃度は定量下限未満であり、治験薬の服薬不遵守の可能性が示唆された（[5.3.5.1.10: P020V03] 11.2.1 項）。
    - DOR/ISL群の2例において、治験薬の投与中に耐性関連変異（P225H、V106A、

V106M、M184I、又はM184Vを含む）の発現が認められた。
- BIC/FTC/TAF群の4例において、治験薬の投与中に耐性関連変異の発現は認められなかった。

- 本試験は早期中止となったため、HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の被験者の割合（FDA Snapshot法）でのDOR/ISL群のBIC/FTC/TAF群に対する優越性（48週時）及び非劣性（96週時）は示されなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

051試験及び052試験を併合した有効性解析の全ての結果は[5.3.5.3.1: ISE]に示す。

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、他の試験と併合しなかった。

2.7.3.3.1 試験対象集団（051試験及び052試験の併合）

051試験及び052試験では、合計1,067例（併合DOR/ISL切替え群：711例、併合対照群：356例、以下同順）が無作為化され、1,064例（708例、356例）に治験薬が1回以上投与された（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch 48 wk:1～3]。被験者の内訳は、併合DOR/ISL切替え群と併合対照群（051試験：ベースラインART、052試験：BIC/FTC/TAF）で概して同様であった。有害事象による治験薬の投与中止の割合は、051試験（非盲検）及び052試験（二重盲検）でそれぞれ0.9%及び1.9%であり、同程度であった[付録 2.7.3-2][付録 2.7.3-4]。併合DOR/ISL切替え群と併合対照群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（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk:2）。

併合解析の被験者の内訳は、概して個々の試験と一貫していた[付録 2.7.3-2] [付録 2.7.3-4]。

051試験及び052試験では、1,064例（708例、356例）の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PLWHが1回以上治験薬の投与を受けた。併合DOR/ISL切替え群及び併合対照群の主な患者背景は以下のとおりであった（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk:4～9）。

- 性別：男性［68.1%（482例）、71.1%（253例）］、女性［31.9%（226例）、28.9%（103例）］
- 年齢：併合DOR/ISL切替え群の年齢（中央値）は49.5歳（範囲：18～83歳）、50歳以上の割合は50.0%（354例）、65歳以上の割合は11.4%（81例）であり、併合対照群の年齢（中央値）は49.0歳（範囲：23～77歳）、50歳以上の割合は49.2%（175例）、65歳以上の割合は9.0%（32例）であった。
- 人種：白人［49.0%（347例）、50.6%（180例）］、黒人又はアフリカ系アメリカ人［39.1%（277例）、36.8%（131例）］、アジア人［5.4%（38例）、5.6%（20例）］
- 民族：ヒスパニック又はラテン系［17.9%（127例）、19.7%（70例）］、非ヒスパニック又は非ラテン系［80.4%（569例）、79.2%（282例）］

- HIV-1と診断されてからの期間（中央値）：併合 DOR/ISL 切替え群：12.3年（範囲：1～41年）、併合対照群：12.4年（範囲：1～44年）
- ベースライン ART レジメン：051試験：InSTI を含む非 PI レジメン［DOR/ISL 切替え群：63.7%（233例）、ベースライン ART 継続群：65.4%（121例）］、InSTI を含まない非 PI レジメン［DOR/ISL 切替え群：30.3%（111例）、ベースライン ART 継続群：30.3%（56例）］、052試験：InSTI を含む非 PI レジメン［DOR/ISL 切替え群：100%（342例）、BIC/FTC/TAF 継続群：100%（171例）］
- 組入れ前からのベースライン ART の治療期間：1年以上［91.1%（645例）、91.6%（326例）］、5年以上［27.8%（197例）、26.7%（95例）］
- ART による治療ライン：一次治療［27.5%（195例）、30.6%（109例）］、二次治療［24.2%（171例）、20.8%（74例）］、三次治療［18.4%（130例）、17.4%（62例）］、四次治療以降［29.9%（212例）、31.2%（111例）］
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数（平均値）：併合 DOR/ISL 切替え群：732.8 cells/mm^3（標準偏差：321.5）、500 cells/mm^{3}以上の被験者の割合76.4%（541例）、併合対照群：733.8 cells/mm^3（標準偏差：313.3）、500 cells/mm^{3}以上の被験者の割合79.8%（284例）

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、個々の試験と一貫していた［付録 2.7.3-3］［付録 2.7.3-5］。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討（051試験及び052試験の併合）

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、ベースライン ART（051試験）又は BIC/FTC/TAF（052試験）から切り替えた被験者において、48週時点まで HIV-1 RNA の抑制を維持した（［5.3.5.3.1: ISE］Table 5.3.5.3.2-switch48wk:10）。

48週時の有効性の概要

48週時点で 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 切替え群：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）］（［5.3.5.3.1: ISE］Table 5.3.5.3.2-switch48wk:10）。また、PP 集団の結果（FDA snapshot 法及び OF 法）は、FAS 集団の結果と一貫していた（［5.3.5.3.1: ISE］Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 11）。

併合 DOR/ISL 切替え群及び併合対照群のほとんどの被験者（90%超）は、48週時点でウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）を維持しており、それぞれ93.6%及び93.0%であった。HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満の被験者の割合は、それぞれ93.8%及び94.9%（FDA Snapshot 法、FAS 集団）であった（［5.3.5.3.1: ISE］Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 12, 13）（［5.3.5.3.1: ISE］Figure

5.3.5.3.2-switch48wk: 1）。

- 48週時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上であった20例（10例、10例）のうち、併合DOR/ISL切替え群の3例（0.4%）は有効性の欠如により治験薬の投与を中止した。併合対照群では、有効性の欠如による治験薬の投与中止は認められなかった（FAS集団、FDA Snapshot法）（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 12）。

ウイルス学的反応の経時的推移

48週時点までの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の経時的推移は、併合DOR/ISL切替え群と併合対照群で同程度であった（FAS集団、FDA Snapshot法）（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 13, 14）。PP集団（OF法）を用いた結果とFAS集団（FDA Snapshot法、M=F法又はDAO法）の結果は一貫していた（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 13～20）。

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切替え群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）（[5.3.5.3.1: ISE] Figure 5.3.5.3.2-switch48wk: 2）（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 21）。利用可能な全データの結果と48週時までの結果（FAS集団、DAO法）は一貫していた（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 22）。

臨床的意義のある確認されたウイルス血症及び耐性の評価

48週時点までに併合DOR/ISL切替え群の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）。併合DOR/ISL切替え群の3例では、治験薬投与中にDOR又はISLの耐性を示す結果は認められなかった。

HIV-1プロウイルスDNAとして検出された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試験の併合DOR/ISL切替え群の631例からベースライン時にプロウイルスDNA耐性データが得られた。これらのうち、598例（94.8%）で48週時にウイルス学的データが得られた。プロウイルスDNA耐性データが得られた併合DOR/ISL切替え群の25.5%（161/631例）にベースライン時にNNRTI耐性関連変異が認められ、K103、E138及びV106の耐性関連変異がそれぞれ20例以上に認められた。ベースライン時にNRTTI耐性関連変異が認められた併合DOR/ISL切替え群の161例のうち、152例（94.4%）で48週時にウイルス学的データが得られた。プロウイルスDNA耐性データが得られた併合DOR/ISL切替え群の7.0%（44/631例）にベースライン時にM184I/V変異が認められ、40例（90.9%）で48週時にウイルス学的データが得られた（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 25, 26）。

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 50 copies/mL 未満）を維持した。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うち、48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、それぞれ3.3%（5/152例）及び7.5%（3/40例）であった（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 25, 26）。

対照群では、ベースライン時でプロウイルス DNA に耐性変異が認められた被験者数は少なかったが、その割合は併合 DOR/ISL 切替え群と同程度であった。052試験では NNRTI が投与された被験者がいなかったため、対照群を併合せず、051試験のベースライン ART の投与を受けた被験者に対する NNRTI 耐性変異の影響を個別に解析することとした。ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異が認められた被験者の93.9%（31/33例）（051試験）及び M184I/V 変異が認められた被験者の全例（12例）（051試験及び052試験）において、対照群は48週時点のウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）を維持した（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 25, 26）。

なお、48週時点のウイルス学的データを含む051試験及び052試験の MK-8591A の Virology report は[5.3.5.1.18: P051_P052_Vir_report]に示す。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（051試験及び052試験の併合）

48週時点における 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）の有効性の結果は、全集団の結果と一貫していた（[5.3.5.3.1: ISE] Figure 5.3.5.3.2-switch48wk: 3）（[5.3.5.3.1: ISE] Table 5.3.5.3.2-switch48wk: 27, 28）。なお、48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合を地域別に評価したところ、アフリカにおいて、併合対照群と比較して併合 DOR/ISL 切替え群で高かった［群間差：10.8%（95%CI：2.6～22.3）］。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）1日1回の経口投与である。DOR（100 mg）の用量は、DOR の臨床開発プログラムの臨床データによって裏付けられ、承認されている。ウイルス学的に抑制が得られた成人 PLWH に対する DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の用法・用量は、以下の臨床データにより裏付けられている。

- 第 I 相試験及び母集団薬物動態解析（ISL の薬物動態に対する内因性要因の影響評価）[2.7.2.3.2 項]
- ISL の薬物動態と主要なウイルス学的効果との曝露-反応関係（曝露量に依存した有効性の変化を示さなかった）[2.7.2.2.5.2.2.1 項]
- 総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数に臨床的に意味のある減少が認められないことを示す PK/PD 解析[2.7.2.2.5.2.2.2 項]

- 良好な有効性及び安全性プロファイルが示された後期第Ⅱ相試験（011試験）と第Ⅲ相試験（P051試験及びP052試験：48週データ）[2.7.3.2 項] [2.7.4 項]

2.7.3.4.1 第Ⅲ相試験の用量設定根拠

第Ⅲ相試験では、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の用量が選択された。ISL（0.25 mg）を1日1回経口投与した際、野生型ウイルス及び一般的なNRTI耐性変異株、並びにNNRTI耐性変異株に対して強力な抗ウイルス効果を示すISL-TP濃度が得られた。野生型HIV-1ウイルスに対してはISL（0.25 mg）の初回投与後、M184V/I変異ウイルスに対してはISL（0.25 mg）1日1回を4回投与後に、IQ5を超えるISL-TP濃度に到達すると予測された[2.7.2.1.6.1 項]。また、後期第Ⅱ相試験（011試験）では、ISL 0.25 mg＋DOR 100 mg（+/- 3TC）投与によりウイルス学的抑制が維持されていた[2.7.3.2.1 項]。

安全性について、ISL（0.25 mg）投与時の総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の変化は、標準治療で使用されている他のARTと同程度であることがPK/PD解析により示された[2.7.2.2.5.1.2.1 項]。

DORについて、その臨床経験及びISLとの薬物相互作用が認められなかったことを考慮すると、1日1回投与の用量として承認用量であるDOR（100 mg）を選択することは適切であると考えた[2.7.2.3.3 項]。

2.7.3.4.2 用量（曝露）－反応関係

第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）でみられたISLの薬物動態及び有効性データに基づく曝露－反応解析から、本剤を投与した際に得られる曝露量の範囲において、ウイルス学的抑制効果は曝露量に依存しないことが示された[2.7.2.2.5.2.2.1 項]。この結果は、011試験の結果からも支持されており、ウイルス学的抑制効果はISL 0.25 mg～2.25 mgの用量範囲で同程度であった[2.7.3.2.1 項]。これらの結果は、ISL（0.25 mg）で得られる曝露量では、曝露量－有効性関係の最大効果に到達することを示唆しており、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の用量を支持するものである。

事前に規定した第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の安全性データに基づく曝露－反応解析の結果から、ISL（0.25 mg）は総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数に臨床的に意味のある影響を及ぼさない用量であることが示された[2.7.2.2.5.2.2.2 項]。この結果は、第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）のデータと一貫している。

2.7.3.4.3 推奨用量／用量調節

第Ⅲ相試験にて臨床的有効性が認められ、忍容性も良好であったDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）1日1回投与が、本剤の推奨用量となる。また、ISLの薬物動態に影響を及ぼす内因性・外因性要因の評価に基づき、以下の推奨事項が設定された。

- 年齢、性別、体重又は人種による用量調節は不要である[2.7.2.3.2 項]。
- 軽度又は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。重度肝機能障害（Child-Pugh Class C）を有する患者における DOR 及び ISL の臨床試験は実施していない。しかしながら、重度の肝機能障害を有する患者では ISL の曝露量が顕著に低下する可能性があることから、重度の肝機能障害を有する患者に対する DOR/ISL の投与は推奨されない[2.7.2.3.2.6 項]。
- 軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者における用量調節は不要である。重度腎機能障害患者又は末期腎不全を有する患者への ISL の投与は、重度腎機能障害患者で ISL の薬物動態に臨床的に意味のある変化が認められるため、推奨されない。末期腎不全を有する患者における DOR 及び ISL の十分な検討は行っておらず、透析患者を対象とした評価も実施していない[2.7.2.3.2.7 項]。
- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は食事に関係なく投与することができ、胃内 pH を調整する薬剤と制限なく併用可能である[2.7.1.3.3 項]。
- リファブチンと DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を併用する場合、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）1錠の1日1回投与に加え、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した約12時間後に DOR（100 mg）1錠を投与することで、DOR の血漿中濃度を臨床的に意味のある影響が見られない許容範囲内に維持させることが可能である[2.7.2.3.3 項]。
- 強力な CYP3A 誘導剤と DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の併用は、臨床的に意味のある血漿中 DOR 濃度の低下を引き起こす可能性があるため、禁忌である[2.7.2.1.3 項]。
- 3TC 及び FTC と ISL の併用は、ISL-TP の曝露量の低下を引き起こし、ISL の有効性に影響を及ぼす可能性があるため、禁忌である[2.7.2.1.4.4 項]。
- ISL と他の dCK 基質［一部の代謝拮抗薬（ゲムシタビン、クラドリビン、シタラビン、フルダラビン、クロファラビン等）を含むが、これらに限定されない］との併用は、ISL-TP の曝露量低下を引き起こす可能性があるため、推奨されない[2.7.2.1.4.4 項]。
- ADA 阻害薬（ペントスタチン等）と ISL の併用は、ISL の曝露量増加を引き起こす可能性があるため、推奨されない[2.7.2.1.4.4 項]。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は、ウイルス学的抑制が得られた PLWH において、ベースライン ART（051試験）又は BIC/FTC/TAF（052試験）に対して非劣性を示し、48週時点でのウイルス学的抑制を維持した[2.7.3.2.2 項]。CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値を指標として評価した48週時点の免疫学的効果は、DOR/ISL 群と対照群（051試験：ベースライン ART、052試験：BIC/FTC/TAF）で類似していた。

054試験では、ほとんどの被験者（95%超）において、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）に切替え後、72週時点までウイルス学的抑制が維持された（[5.3.5.2.1: P054V01]

Table 11-1）。

C Confidential

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3-1 主な組入れ基準（051 試験及び 052 試験）

項目	051試験	052試験
対象患者	2剤又は3剤（±PK ブースター）の経口剤を併用した一定の ART により、3ヵ月間以上ウイルス学的抑制が継続している18歳以上の HIV-1感染症患者	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18歳以上の HIV-1感染症患者
主な選択基準	1) スクリーニング時点で HIV-1陽性かつ血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 2) 2剤又は3剤（±PK ブースター）の経口剤を併用した一定の ART が継続されており、文書による同意取得の前3ヵ月間以上にわたってウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が継続していることが記録により確認でき、過去又は現在のレジメンのいずれにおいてもウイルス学的失敗の経験がない。 3) 同意取得時の年齢が18歳以上である被験者（性別、ジェンダーを問わない）。	1) 051試験と同じ 2) BIC/FTC/TAF が継続されており、文書による同意取得の前3ヵ月間以上にわたってウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）が継続していることが記録により確認でき、過去又は現在のレジメンのいずれにおいてもウイルス学的失敗の経験がない。 3) 051試験と同じ
主な除外基準	1) HIV-2に共感染している。 2) 治験薬等の成分のいずれかに対する過敏症又は他の禁忌があると治験担当医師が判断している。 3) スクリーニング前30日以内に、活動性の AIDS 関連日和見感染症の診断を受けている。 4) 活動性の B 型肝炎ウイルス（HBV）感染（HBs 抗原陽性又は HBV DNA 陽性と定義） 5) 慢性の HCV 感染（HCV RNA が検出）の状態にあり、肝硬変の状態にあると考えられる臨床検査値異常を伴う。 6) 逆転写酵素の以下のいずれかの DOR 耐性変異によって、DOR に対する記録された又は既知のウイルス耐性が確認されている*†。 V106A/M、V108I、Y188L、H221Y、P225H、F227C/L/V、M230I/L、L234I、P236L、Y318F	051試験と同じ

*耐性検査の記録がない患者は組み入れ可能
†上記の一覧は本治験への除外を目的としてあげたものであり、主要（major 又は primary）な DOR 耐性変異を含むが、自然発生する多型として認められる主要ではない変異は含まれていない。

付録 2.7.3-2 患者の内訳（無作為化された全ての被験者）

051 試験（0～48 週時点）

Disposition of Participants
All Randomized Participants
Weeks 0-48

	DOR/ISL		Baseline ART		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	368		185		553	
Study Intervention Disposition						
Started	366		185		551	
Discontinued	13	(3.6)	8	(4.3)	21	(3.8)
Adverse Event	2	(0.5)	3	(1.6)	5	(0.9)
Lack Of Efficacy	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)
Lost To Follow-Up	1	(0.3)	2	(1.1)	3	(0.5)
Physician Decision	2	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Withdrawal By Subject	6	(1.6)	2	(1.1)	8	(1.5)
Status Not Recorded	353	(96.4)	177	(95.7)	530	(96.2)
Trial Disposition						
Completed	9	(2.4)	3	(1.6)	12	(2.2)
Discontinued	6	(1.6)	5	(2.7)	11	(2.0)
Death	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Lost To Follow-Up	1	(0.3)	2	(1.1)	3	(0.5)
Physician Decision	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Withdrawal By Subject	4	(1.1)	1	(0.5)	5	(0.9)
Other	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Status Not Recorded	353	(95.9)	177	(95.7)	530	(95.8)

Each participant is counted once for Trial Disposition and Study Intervention Disposition.

Status Not Recorded = Ongoing at week 48.

The "Completed" category under trial disposition includes participants who discontinued study medication and have completed all required follow-up visits.

This table includes trial disposition and study intervention disposition that occurred prior to/on the date of the Week 48 visit.

Source: [P051V01MK8591A: adam-adsl]

付録 2.7.3-3 患者背景（無作為化及び投与された全ての被験者）

051 試験（0～48 週時点）

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	366		185		551	
Sex at Birth						
Male	214	(58.5)	118	(63.8)	332	(60.3)
Female	152	(41.5)	67	(36.2)	219	(39.7)
Age (Years)						
18 to 49	164	(44.8)	86	(46.5)	250	(45.4)
>= 50	202	(55.2)	99	(53.5)	301	(54.6)
18 to 49	164	(44.8)	86	(46.5)	250	(45.4)
50 to 64	160	(43.7)	85	(45.9)	245	(44.5)
>= 65	42	(11.5)	14	(7.6)	56	(10.2)
Participants with data	366		185		551	
Mean	50.0		49.5		49.8	
SD	12.60		11.81		12.33	
Median	51.0		51.0		51.0	
Q1 to Q3	41.0 to 59.0		42.0 to 59.0		41.0 to 59.0	
Range	18 to 83		24 to 77		18 to 83	
Race						
White	141	(38.5)	74	(40.0)	215	(39.0)
Black or African American	166	(45.4)	84	(45.4)	250	(45.4)
Asian	18	(4.9)	10	(5.4)	28	(5.1)
Other	40	(10.9)	17	(9.2)	57	(10.3)
Unknown	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	54	(14.8)	26	(14.1)	80	(14.5)
Not Hispanic or Latino	308	(84.2)	157	(84.9)	465	(84.4)
Unknown/Not Reported	4	(1.1)	2	(1.1)	6	(1.1)
Region						
North America	126	(34.4)	46	(24.9)	172	(31.2)
Europe	83	(22.7)	49	(26.5)	132	(24.0)
Latin America	29	(7.9)	12	(6.5)	41	(7.4)
Asia/Pacific	27	(7.4)	20	(10.8)	47	(8.5)
Africa	101	(27.6)	58	(31.4)	159	(28.9)

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gender Identity						
Boy/Man	211	(57.7)	116	(62.7)	327	(59.3)
Girl/Woman	152	(41.5)	67	(36.2)	219	(39.7)
Transgender Girl/Woman	3	(0.8)	1	(0.5)	4	(0.7)
Unknown	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Hepatitis C Infection Status at Screening						
HCV-inactive	353	(96.4)	180	(97.3)	533	(96.7)
HCV-active	13	(3.6)	5	(2.7)	18	(3.3)
Hepatitis B Core Antibody Status at Screening						
Positive	106	(29.0)	54	(29.2)	160	(29.0)
Negative	260	(71.0)	131	(70.8)	391	(71.0)
Baseline CD4+ T-cell Count (cells/mm^3)						
<200	2	(0.5)	3	(1.6)	5	(0.9)
>=200 to <350	32	(8.7)	9	(4.9)	41	(7.4)
>=350 to <500	45	(12.3)	19	(10.3)	64	(11.6)
>=500	287	(78.4)	154	(83.2)	441	(80.0)
Participants with data	366		185		551	
Mean	742.1		759.7		748.0	
SD	304.70		317.64		308.93	
Median	697.0		725.0		706.0	
Q1 to Q3	525.0 to 922.0		566.0 to 918.0		545.0 to 921.0	
Range	156 to 2036		43 to 2463		43 to 2463	
Duration of Baseline ART Prior to Enrollment (Years)						
< 3	158	(43.2)	80	(43.2)	238	(43.2)
3 to <5	62	(16.9)	35	(18.9)	97	(17.6)
>= 5	146	(39.9)	70	(37.8)	216	(39.2)
>= 1	335	(91.5)	172	(93.0)	507	(92.0)
< 1	31	(8.5)	13	(7.0)	44	(8.0)
Participants with data	366		185		551	
Mean	4.63		4.70		4.66	
SD	3.742		3.748		3.741	

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Median	3.73		3.79		3.77	
Q1 to Q3	2.03 to 6.26		2.07 to 6.31		2.03 to 6.28	
Range	0.3 to 26.2		0.3 to 22.5		0.3 to 26.2	
BIC/FTC/TAF Recipients in Previous DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Study						
MK8591A-018	10	(2.7)	8	(4.3)	18	(3.3)
MK8591A-020	28	(7.7)	18	(9.7)	46	(8.3)
None	328	(89.6)	159	(85.9)	487	(88.4)
Antiretroviral Regimen Line of Therapy						
First	91	(24.9)	55	(29.7)	146	(26.5)
Second	113	(30.9)	45	(24.3)	158	(28.7)
Third	69	(18.9)	33	(17.8)	102	(18.5)
Fourth or more	93	(25.4)	52	(28.1)	145	(26.3)
Time Since HIV-1 Diagnosis (Years)						
Participants with data	366		185		551	
Mean	14.98		13.63		14.52	
SD	9.730		8.465		9.338	
Median	13.30		13.30		13.30	
Q1 to Q3	7.70 to 21.20		6.80 to 19.10		7.20 to 20.40	
Range	0.5 to 39.7		0.5 to 40.3		0.5 to 40.3	
Baseline Antiretroviral Stratification at Randomization						
PI-containing regimens (including PI- + InSTI-containing regimens)	16	(4.4)	8	(4.3)	24	(4.4)
InSTI-containing regimens (non-PI-containing regimens)	228	(62.3)	116	(62.7)	344	(62.4)
non-PI- and non-InSTI-containing regimens	122	(33.3)	61	(33.0)	183	(33.2)
Corrected Baseline Antiretroviral Therapy Stratification[a]						
PI-containing regimens (including PI- + InSTI-containing regimens)	22	(6.0)	8	(4.3)	30	(5.4)
InSTI-containing regimens (non-PI-containing regimens)	233	(63.7)	121	(65.4)	354	(64.2)

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
non-PI- and non-InSTI-containing regimens	111	(30.3)	56	(30.3)	167	(30.3)

SD=Standard deviation; Q1=First quartile, Q3=Third quartile.

[a] The corrected stratified regimen, based on the actual ART regimen prior to randomization, is summarized.

HCV-inactive refers to the participants who were HCV seronegative at baseline or HCV seropositive at baseline with HCV viral load undetected. HCV-active refers to participants who were HCV seropositive at baseline and had quantifiable HCV viral load.

ART=antiretroviral therapy; CD4=cluster of differentiation 4; HCV=hepatitis C virus; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; InSTI=integrase strand transfer inhibitor; PI=protease inhibitor; RNA=ribonucleic acid.

Source: [P051V01MK8591A: adam-adsl]

付録 2.7.3-4 患者の内訳（無作為化された全ての被験者）

052 試験（0～48 週時点）

Disposition of Participants
All Randomized Participants
Weeks 0-48

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	343		171		514	
Study Intervention Disposition						
Started	342		171		513	
Discontinued	27	(7.9)	10	(5.8)	37	(7.2)
Adverse Event	7	(2.0)	3	(1.8)	10	(1.9)
Lack Of Efficacy	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lost To Follow-Up	7	(2.0)	0	(0.0)	7	(1.4)
Withdrawal By Subject	11	(3.2)	4	(2.3)	15	(2.9)
Other	1	(0.3)	3	(1.8)	4	(0.8)
Status Not Recorded	315	(92.1)	161	(94.2)	476	(92.8)
Trial Disposition						
Completed	10	(2.9)	6	(3.5)	16	(3.1)
Discontinued	17	(5.0)	4	(2.3)	21	(4.1)
Lost To Follow-Up	7	(2.0)	0	(0.0)	7	(1.4)
Randomized By Mistake Without Study Treatment	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Withdrawal By Subject	9	(2.6)	3	(1.8)	12	(2.3)
Other	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
Status Not Recorded	316	(92.1)	161	(94.2)	477	(92.8)

Each participant is counted once for Trial Disposition and Study Intervention Disposition.

Status Not Recorded = ongoing at week 48.

The "Completed" category under trial disposition includes participants who discontinued study medication and have completed all required follow-up visits.

This table includes trial disposition and study intervention disposition that occurred prior to/on the date of the Week 48 visit.

Source: [P052V01MK8591A: adam-adsl]

付録 2.7.3-5 患者背景（無作為化及び投与された全ての被験者）

052 試験（0～48 週時点）

Participant Characteristics

All Randomized and Treated Participants

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	342		171		513	
Sex at Birth						
Male	268	(78.4)	135	(78.9)	403	(78.6)
Female	74	(21.6)	36	(21.1)	110	(21.4)
Age (Years)						
18 to 49	190	(55.6)	95	(55.6)	285	(55.6)
>= 50	152	(44.4)	76	(44.4)	228	(44.4)
18 to 49	190	(55.6)	95	(55.6)	285	(55.6)
50 to 64	113	(33.0)	58	(33.9)	171	(33.3)
>= 65	39	(11.4)	18	(10.5)	57	(11.1)
Participants with data	342		171		513	
Mean	47.6		47.6		47.6	
SD	12.9		13.1		12.9	
Median	47.0		48.0		47.0	
Q1 to Q3	37 to 58		37 to 60		37 to 58	
Range	19 to 77		23 to 75		19 to 77	
Race						
White	206	(60.2)	106	(62.0)	312	(60.8)
Black or African American	111	(32.5)	47	(27.5)	158	(30.8)
Asian	20	(5.8)	10	(5.8)	30	(5.8)
Other	3	(0.9)	7	(4.1)	10	(1.9)
Unknown	2	(0.6)	1	(0.6)	3	(0.6)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	73	(21.3)	44	(25.7)	117	(22.8)
Not Hispanic or Latino	261	(76.3)	125	(73.1)	386	(75.2)
Unknown/Not Reported	8	(2.3)	2	(1.2)	10	(1.9)
Region						
North America	228	(66.7)	114	(66.7)	342	(66.7)
Europe	35	(10.2)	14	(8.2)	49	(9.6)
Latin America	25	(7.3)	15	(8.8)	40	(7.8)
Asia/Pacific	54	(15.8)	28	(16.4)	82	(16.0)

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gender Identity						
Boy/Man	262	(76.6)	135	(78.9)	397	(77.4)
Girl/Woman	74	(21.6)	36	(21.1)	110	(21.4)
Transgender Girl/Woman	4	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.8)
Genderqueer/Non-Binary/Gender Non-Conforming	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)
Hepatitis C Status at Screening						
HCV-inactive	342	(100.0)	171	(100.0)	513	(100.0)
Hepatitis B Core Antibody at Screening						
Positive	86	(25.1)	46	(26.9)	132	(25.7)
Negative	256	(74.9)	125	(73.1)	381	(74.3)
Baseline CD4+ T-cell Count (cells/mm^3)						
<200 cells/mm[3]	6	(1.8)	5	(2.9)	11	(2.1)
>=200 to <350 cells/mm[3]	21	(6.1)	15	(8.8)	36	(7.0)
>=350 to <500 cells/mm[3]	61	(17.8)	21	(12.3)	82	(16.0)
>=500 cells/mm[3]	254	(74.3)	130	(76.0)	384	(74.9)
Participants with data	342		171		513	
Mean	722.8		705.8		717.1	
SD	338.7		306.9		328.2	
Median	680.5		705.0		691.0	
Q1 to Q3	497 to 874		512 to 920		499 to 882	
Range	113 to 2975		141 to 2017		113 to 2975	
Duration of BIC/FTC/TAF Therapy Prior to Enrollment (Years)						
< 3 years	150	(43.9)	69	(40.4)	219	(42.7)
3 to <5 years	141	(41.2)	77	(45.0)	218	(42.5)
>= 5 years	51	(14.9)	25	(14.6)	76	(14.8)
>= 1 year	310	(90.6)	154	(90.1)	464	(90.4)
< 1 year	32	(9.4)	17	(9.9)	49	(9.6)
Participants with data	342		171		513	
Mean	3.3		3.5		3.4	

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SD	1.8		1.8		1.8	
Median	3.3		3.6		3.4	
Q1 to Q3	2 to 5		2 to 5		2 to 5	
Range	0 to 8		0 to 8		0 to 8	
BIC/FTC/TAF Recipients in Previous DOR/ISL (100 mg/ 0.75 mg) Study						
MK8591A-018	28	(8.2)	20	(11.7)	48	(9.4)
MK8591A-020	43	(12.6)	20	(11.7)	63	(12.3)
None	271	(79.2)	131	(76.6)	402	(78.4)
Antiretroviral Regimen Line of Therapy						
First	104	(30.4)	54	(31.6)	158	(30.8)
Second	58	(17.0)	29	(17.0)	87	(17.0)
Third	61	(17.8)	29	(17.0)	90	(17.5)
Fourth or more	119	(34.8)	59	(34.5)	178	(34.7)
Time Since HIV-1 Diagnosis (Years)						
Participants with data	342		171		513	
Mean	13.4		13.1		13.3	
SD	10.1		10.3		10.1	
Median	11.3		10.6		11.0	
Q1 to Q3	4 to 19		5 to 19		4 to 19	
Range	1 to 41		1 to 44		1 to 44	

SD=Standard deviation; Q1=First quartile, Q3=Third quartile.

CD4=cluster of differentiation 4; eGFR=estimated glomerular filtration rate; HCV=hepatitis C virus; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; RNA=ribonucleic acid.

HCV-inactive refers to the participants who were HCV seronegative at baseline or HCV seropositive at baseline with HCV viral load undetected.

Source: [P052V01MK8591A: adam-adsl]

目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.4 臨床的安全性
2.7.4.1 医薬品への曝露
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験
2.7.4.1.1.2 主要な臨床試験の概要
2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況
2.7.4.1.2.1 DOR/ISL を投与された被験者
2.7.4.1.2.2 治験薬の投与期間
2.7.4.1.2.3 被験者の内訳
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.4.1.3.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した主要な第III相試験（051試験及び052試験）
2.7.4.1.3.2 第II相用量設定試験（011試験）
2.7.4.1.3.3 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与したその他の第III相試験（053試験及び054試験）
2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析
2.7.4.2.1.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した主要な第III相試験（051試験及び052試験）
2.7.4.2.1.2 第II相用量設定試験（011試験）
2.7.4.2.1.3 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与したその他の第III相試験（053試験及び054試験）
2.7.4.2.1.4 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した第III相試験
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明
2.7.4.3 臨床検査値の評価
2.7.4.3.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した主要な第III相試験（051試験及び052試験）
2.7.4.3.1.1 事前に規定した範囲を超える変動
2.7.4.3.1.2 肝機能
2.7.4.3.1.3 絶食下の脂質プロファイル
2.7.4.3.1.4 腎機能
2.7.4.3.1.5 総リンパ球数及びリンパ球サブセット数
2.7.4.3.2 第II相用量設定試験（011試験）

2.7.4.3.3 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与したその他の第III相試験（053試験及び054試験）
2.7.4.3.4 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した第III相試験（017試験、018試験、020試験及び033試験）
2.7.4.3.5 肝臓の安全性評価
2.7.4.4 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
2.7.4.4.1 バイタルサイン
2.7.4.4.2 体重及びBMI
2.7.4.4.3 心電図
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.5.1 内因性要因
2.7.4.5.1.1 年齢
2.7.4.5.1.2 性別
2.7.4.5.1.3 人種
2.7.4.5.1.4 民族
2.7.4.5.1.5 肝機能障害
2.7.4.5.1.6 腎機能障害
2.7.4.5.2 外因性要因
2.7.4.5.3 薬物相互作用
2.7.4.5.4 安全性に関する曝露－反応解析
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用
2.7.4.5.6 過量投与
2.7.4.5.7 薬物乱用
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象
2.7.4.5.9 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
2.7.4.6 市販後データ
2.7.4.7 付録

表一覧

表 2.7.4-1　安全性評価に使用した主な臨床試験データ
表 2.7.4-2　安全性評価に用いた全ての臨床試験
表 2.7.4-3　有害事象の要約（051試験）（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.7.4-4　有害事象の要約（052試験）（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.7.4-5　有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（051試験）（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.7.4-6　有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（052試験）（APaT 集団）（0～48週時））
表 2.7.4-7　副作用（いずれかの投与群で1%以上）（051試験）（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.7.4-8　副作用（いずれかの投与群で1%以上）（052試験）（APaT 集団）（0～48週時）

付録一覧

付録 2.7.4-1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与された被験者
付録 2.7.4-2 患者の内訳（051/052試験併合データ）（APaT 集団）（利用可能な全データ）
付録 2.7.4-3 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性（051/052試験併合データ）（APaT 集団）
付録 2.7.4-4 有害事象の要約（051/052試験併合データ）（APaT 集団）（0～48週時）
付録 2.7.4-5 副作用（いずれかの投与群で1.5%以上）（051/052試験併合データ）（APaT 集団）（0～48週時）

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
AIDS	Acquired immune deficiency 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
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
BSA	Body surface area	体表面積
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
BMI	Body mass index	体格指数
CD4	Cluster of differentiation 4	分化抗原群4
CDC	Center of Disease Control	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
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
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CYP3A	Cytochrome P450 3A	チトクロム P450 3A
DAIDS	Division of AIDS	—
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/3TC/TDF	Doravirine/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate (MK-1439A)	ドラビリン／ラミブジン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（MK-1439A）
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
EFV	Efavirenz	エファビレンツ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FDC	Fixed-dose combination	固定用量配合剤
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
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

略号	英語	日本語
HAC	Hepatic assessment committee	—
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
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	1型ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International conference on harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
INR	International normalized ratio	国際標準比
iSAP	Integrated statistical analysis plan	—
ISL	Islatravir (MK-8591)	イスラトラビル（MK-8591）
ISL-TP	Triphosphate form of islatravir	イスラトラビル三リン酸化体
ISS	Integrated summary of safety	—
IU	International unit	国際単位
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PLWH	People living with HIV	—
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1日1回
QM	Once month	月1回
QW	Once weekly	週1回
RPV	Rilpivirine	リルピビリン
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
SOC	System organ class	器官別大分類
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビルアラフェナミド
3TC	Lamivudine	ラミブジン
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

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）［MK-8591A、ドラビリン（DOR、MK-1439）100 mg とイスラトラビル（ISL、MK-8591）0.25 mg の FDC］の安全性は、5つの臨床試験データに基づき評価した[表 2.7.4-1]。これら5試験のうち、本2.7.4項では、主たる試験である051試験及び052試験の安全性評価の解析結果を中心に示す。

また、051試験及び052試験の個々の試験結果に加え、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の安全性プロファイルを包括的に評価するため、051試験と052試験の DOR/ISL 切替え群の併合データ（以降、051/052試験併合データ）の結果も記載した。051/052試験併合データの全ての図表は[5.3.5.3.2: ISS]に提示した。

表 2.7.4-1 安全性評価に使用した主な臨床試験データ

試験の区分	試験名	試験の簡約	安全性評価に使用したデータ
評価	国際共同第Ⅲ相非盲検051試験（MK-8591A-051試験：051試験）	ART によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者を対象に DOL/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与への切替えを評価した試験	48週時の中間解析データ
	国際共同第Ⅲ相二重盲検051試験（MK-8591A-052試験：052試験）		
	海外後期第Ⅱ相二重盲検011試験（MK-8591-011試験：011試験）	抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象とした ISL の用量設定試験	72週時の事後解析データ 144週時の中間解析データ 192週時の最終解析データ
参考	国際共同第Ⅲ相二重盲検053試験（MK-8591A-053試験：053試験）センチネルコホート	抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象に DOL/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与した試験	24週時の中間解析データ
	国際共同第Ⅲ相非盲検054試験（MK-8591A-054試験：054試験）	第Ⅲ相試験で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与を受けた被験者を対象に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与した試験	中間解析データ（DBL 日：2024年10月21日）

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 CD4陽性 T 細胞を含むリンパ球サブセット数の減少が認められた。このため、DOR/ISL の100 mg/0.75 mg の用量での開発を中止した。その後、011試験の事後解析結果に基づき、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の新たな第Ⅲ相試験（051試験、052試験、053試験及び054試験）を開始した。

本項では、参考情報として、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与の4つの第Ⅲ相国際共同試験［MK-8591A-017試験（017試験）、MK-8591A-018試験（018試験）、MK-8591A-020試験（020試験）及びMK-8591A-033試験（033試験）コホート1］の結果から、主に有害事象及び臨床検査値の結果を[2.7.4.2.1.4 項]及び[2.7.4.3.4 項]に要約した。各試験の曝露状況及び人口統計学的特性等を含む結果は[2.7.6.3 項]及び各試験の CSR[表 2.7.4-2]に示す。

なお、第 I 相の18試験で治験薬の投与を1回以上受けた被験者は、合計444例（健康被験者402例、PLWH30例、中等度の肝機能障害を有する被験者6例、重度の腎機能障害を有する被験者6例）であった。これらの試験の結果、安全性上の懸念は認められなかった[2.7.2 項] [5.3.5.3.3: 06FFWW]。

DOR/ISL の安全性評価に使用した全ての臨床試験の一覧を[表 2.7.4-2]に示す。

表 2.7.4-2　　安全性評価に用いた全ての臨床試験

試験番号 海外／国際共同／国内／ 添付先 実施医療機関数（国数）	試験デザイン	被験者数	対象集団	主な安全性評価項目	試験状況
DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した主要な第Ⅲ相試験（評価資料）					
051試験 国際共同 [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 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 DOR/ISL 切替え群：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD を1日目～144週時まで（主要パート）、144週時～最長240週時まで継続（任意の非盲検延長パート） ベースライン ART 継続群：ベースライン ART レジメンを1日目～48週時まで、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD へ切り替え48週時～144週時まで（主要パート）、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD を144週時～最長240週時まで継続（任意の非盲検延長パート）	DOR/ISL 切替え群： 無作為化368例／投与366例 ベースライン ART 継続群： 無作為化185例／投与185例	1回以上治験薬の投与を受けた被験者 性別 男性：332 (60.3%) 女性：219 (39.7%) 年齢（歳） 中央値：51.0 範囲：18～83	主要評価項目 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 副次評価項目 144週時まで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	実施中
052試験 国際共同 [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 DOR/ISL 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 DOR/ISL 切替え群：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD を1日目～144週時まで（主要パート）、144週時～最長240	DOR/ISL 切替え群： 無作為化343例／投与342例 BIC/FTC/TAF 継続群： 無作為化171例／投与171例	1回以上治験薬の投与を受けた被験者 性別 男性：403 (78.6%) 女性：110 (21.4%) 年齢（歳） 中央値：47.0 範囲：19～77	主要評価項目 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 副次評価項目 144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	実施中

Confidential

	週時まで継続（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 継続群：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）を1日目～144週時まで（主要パート）、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD へ切替え144週時～240週時まで継続（任意の非盲検延長パート）				
ISL の後期第Ⅱ相用量設定試験（評価資料）					
011試験 海外 [5.3.5.1.5: P011_stat_report] [5.3.5.1.3: P011] [5.3.5.1.4: P011V01] 24施設（4ヵ国）	治療経験のない HIV-1感染症患者を対象とした DOR 及び3TC を併用した際の ISL の安全性、忍容性、PK 及び抗レトロウイルス活性を評価する後期第Ⅱ相、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/2.25 mg）＋DOR（100 mg）＋3TC（300 mg）QD（盲検下）と DOR/3TC/TDF QD（盲検下）の比較（1日目～24週時まで） パート2：ISL の3用量（0.25 mg/0.75 mg/2.25 mg）（盲検維持）＋DOR（100 mg）QD（非盲検）と DOR/3TC/TDF QD（非盲検）の比較（24週時～60週時以降まで） パート3：ISL の選択された用量（0.75 mg）＋DOR（100 mg）QD（非盲検）と DOR/3TC/TDF QD の比較（60週時以降～144週時まで） パート4：DOL/ISL（100 mg/0.75 mg）の配合剤（非盲検下）（全被験者）（144週時～192週時まで）	パート1 投与群1：ISL（0.25 mg）＋DOR（±3TC）：無作為化31例／投与29例 投与群2：ISL（0.75 mg）+DOR（±3TC）：無作為化30例／投与30例 投与群3：ISL（2.25 mg）＋DOR（±3TC）：無作為化31例／投与31例 投与群4：DOR/3TC/TDF：無作為化31例／投与31例 パート2 投与群1：ISL（0.25 mg）＋DOR：投与29例 投与群2：ISL（0.75 mg）＋DOR：投与30例 投与群3：	1回以上治験薬の投与を受けた被験者（パート1～3） 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	主要評価項目 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 副次評価項目 パート2移行後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 96週時及び治験期間中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 パート4で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	完了

Confidential

		ISL（2.25 mg）＋DOR：投与27例 投与群4： DOR/3TC/TDF：投与28例 パート3 ISL （0.75 mg）＋DOR：投与76例 DOR/3TC/TDF：投与26例 パート4 DOR/ISL 継続：投与67例 DOR/ISL 切替え：投与22例			
DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与したその他の第Ⅲ相試験（参考資料）					
053試験 センチネルコホート 国際共同 [5.3.5.4.1: P053_stat_report] 43施設（7ヵ国）	治療経験のない成人 HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与の抗レトロウイルス効果、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（スクリーニング時の HIV-1 RNA 量が100,000 copies/mL 以下）：各群に少なくとも30例を組み入れ、24週時に評価 投与期間 DOR/ISL 群：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD を1日目～144週時まで（主要パート、センチネルコホートでは1日目～24週時まで）（盲検下）、144週時～240週時まで継続（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 群：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）を1日目～144週時まで（主要パート、センチネルコホー	中間解析のデータベースロック日時点で入手可能な全ての盲検データ センチネルコホート：無作為化97例／投与97例 無作為化された全ての被験者（24週時中間解析）：無作為化141例／投与141例	1回以上治験薬の投与を受けた被験者（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] 1回以上治験薬の投与を受けた被験者（無作為化された全ての被験者） 性別 男性：[redacted]例（[redacted]%） 女性：[redacted]例（[redacted]%） 年齢（歳）	主要評価項目 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 副次評価項目 144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	実施中

Confidential

	トでは1日目～24週時まで）（盲検下）、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD へ切替え144週時～240週時まで継続（任意の非盲検延長パート）		中央値：[redacted] 範囲：[redacted]～[redacted]		
054試験 国際共同 [5.3.5.2.1: P054V01] 94施設（15ヵ国）	第Ⅲ相試験で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD 投与を受けた成人 HIV-1感染症患者を対象として DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与へ減量した際の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、単群、非盲検試験 投与期間 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD を1日目～96週時まで、96週時～240週時まで（任意の非盲検延長パート）	DOR/ISL：無作為化641例／投与639例	1回以上治験薬の投与を受けた被験者 性別 男性：443例（69.3%） 女性：195例（30.5%） 年齢（歳） 中央値：44.0 範囲：20～79	主要評価項目 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 副次評価項目 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	実施中
DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した第Ⅲ相試験（参考資料）					
017試験 国際共同 [5.3.5.1.6: P017V01] [5.3.5.1.7: P017V02] 81施設（15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 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 DOR/ISL 切替え群：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD を1日目～96週時まで ベースライン ART 継続群：ベースライン ART レジメンを1日目～48週時まで、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD へ切替え48週時～96週時	DOR/ISL 切替え群：無作為化336例／投与336例 ベースライン ART 継続群：無作為化336例／投与336例（DOR/ISL 切替え：投与326例）	1回以上治験薬の投与を受けた被験者 性別 男性：423例（62.9%） 女性：249例（37.1%） 年齢（歳） 中央値：45.0 範囲：19～79	主要評価項目 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 副次評価項目 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	完了*
018試験 国際共同 [5.3.5.1.8: P018V01] [5.3.5.1.9: P018V02] 79施設（10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 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 DOR/ISL 切替え群：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD を1日目～96週時	DOR/ISL 切替え群：無作為化322例／投与322例 BIC/FTC/TAF 継続群：無作為化321例／投与319例	1回以上治験薬の投与を受けた被験者 性別 男性：459例（71.6%） 女性：182例（28.4%） 年齢（歳） 中央値：48.0	主要評価項目 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 副次評価項目 治験期間中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	完了*

Confidential

	まで（二重盲検期）、96週時～144週時まで（非盲検治療期）、144週時～最長168週時まで（任意の非盲検延長期） BIC/FTC/TAF 継続群：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）を1日目～96週時まで（二重盲検期）、96週時～144週時まで（非盲検期）、144週時～最長168週時まで（任意の非盲検延長期）		範囲：19～77	の割合	
020試験 国際共同 [5.3.5.1.10: P020V03] 86施設（13ヵ国）	治療経験のない HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の抗レトロウイルス効果、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 投与期間 DOR/ISL 群：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD を1日目～96週時（二重盲検期）、96週時～144週時（非盲検期）、144週時～168週時（任意の非盲検延長期） BIC/FTC/TAF 群：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD を1日目～96週時まで（二重盲検期）、96週時～144週時まで（非盲検期）、144週時～最長168週時まで（任意の非盲検延長期）	DOR/ISL 群：無作為化298例／投与298例 BIC/FTC/TAF 群：無作為化301例／投与299例	1回以上治験薬の投与を受けた被験者 性別 男性：450例（75.4%） 女性：147例（24.6%） 年齢（歳） 中央値：32.0 範囲：18～77	主要評価項目 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 副次評価項目 治験期間中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	完了*
033試験コホート1 国際共同 [5.3.5.2.2: P033V01] 93施設（16ヵ国）	第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験で DOR/ISL の投与を受けた成人 HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL QD の安全性及び忍容性を評価する第Ⅲ相、非対照、非盲検、ロールオーバー試験 投与期間 コホート1（VS/TN）：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD を1日目～96週時まで（非盲検） コホート2（HTE）：DOR/ISL	コホート1†：投与655例 コホート2：範囲外	1回以上治験薬の投与を受けた被験者 コホート1： 性別 男性：444例（67.8%） 女性：211例（32.2%） 年齢（歳） 中央値：46.0 範囲：21～78	主要評価項目 治験期間中に重篤な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 副次評価項目 本試験では副次評価項目は設定されていない	コホート1：完了 コホート2：実施中

Confidential

	（100 mg/0.75 mg）QD を1日目～96週時まで（非盲検）、96週時～192週時まで（非盲検）				

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、FTC=エムトリシタビン、HIV-1=ヒト免疫不全ウイルス-1型、HTE=heavily treatment experienced、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、TN=treatment-naïve; VS=ウイルス学的抑制
†本項では033試験コホート1のデータのみを記載した
*投与完了後の安全性フォローアップのみ実施中

C Confidential

2.7.4.1.1.2 主要な臨床試験の概要

051試験及び052試験の概要を以下に示す。詳細は[2.7.6.3 項]に記載する。

051試験

051試験は、3ヵ月間以上の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、ベースライン ART から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与への切替えを評価する、実施中の第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、非盲検、非劣性試験である。

本試験は、最長45日間のスクリーニング期間、144週間の主要パート、及びそれに続く最長240週までの任意の非盲検延長パートで構成される。

本試験では、2剤又は3剤（±PK ブースター）の経口剤を併用した一定の ART により、3ヵ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）が継続している成人 HIV-1感染症患者を対象とした。被験者を DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）へ切り替える群（DOR/ISL 切替え群）又はベースライン ART を継続する群（ベースライン ART 継続群）に2:1の比で無作為に割り付けた。割り付けた治験薬を48週間投与後、全ての被験者は DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を QD 投与し144週時まで継続する。

051試験の日本人集団の安全性の結果は[2.7.6.3.1 項]及び[2.5.5 項]に、全ての図表は[5.3.5.4.2: P051V01_J_list]に示す。

052試験

052試験は、BIC/FTC/TAF により3ヵ月間以上の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、BIC/FTC/TAF QD 投与から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与への切替えを評価する実施中の第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検、非劣性試験である。

本試験は、最長45日間のスクリーニング期間、144週間の盲検治療期（主要パート）、及びそれに続く最長96週間の任意の非盲検延長パートで構成される。

本試験では、BIC/FTC/TAF により、3ヵ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）が継続している成人 HIV-1感染症患者を対象とした。被験者を DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）へ切り替える群（DOR/ISL 切替え群）又は BIC/FTC/TAF を144週時まで継続する群（BIC/FTC/TAF 継続群）に2:1の比で無作為割付けした。割り付けた治験薬を144週間投与後、任意の非盲検延長パートへの参加へ同意した被験者は、240週時又は DOR/ISL が市販されて使用可能になるまでのいずれか早い時期まで DOR/ISL の投与を継続又は DOR/ISL に切り替えて投与を継続する。

052試験の日本人集団の安全性の結果は[2.7.6.3.2 項]及び[2.5.5 項]に、全ての図表は[5.3.5.4.3: P052V01_J_list]に示す。

2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法

5つの臨床試験（051試験、052試験、011試験、053試験及び054試験）の安全性解析対象集団は、いずれもAPaT集団とした。APaT集団は治験薬を1回以上投与された全ての被験者で構成された。APaT集団を用いた安全性解析では、被験者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

臨床検査値又はバイタルサイン（脈拍数、収縮期／拡張期血圧、体温、呼吸数）の解析には、1回以上治験薬を投与された後の1つ以上の各評価項目の測定値を使用した。また、ベースラインからの変化量の解析には、各被験者の1日目の値をベースラインとして使用した。

有害事象の事象名の読替えは、051試験及び052試験ではMedDRA version 27.1、011試験はversion 23.1、053試験はversion 26.1、054試験はversion 27.0を用いた。全ての試験の安全性評価方法、評価項目、統計解析計画及び統計手法は、各CSR、[表 2.7.4-1]及び[2.7.6.3項]に示した。

主たる試験の051試験及び052試験について安全性評価方法の概略を以下に示す。

有害事象の程度

DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, version 2.1に基づき、有害事象及び重篤な有害事象（その他報告すべき事象）ごとにGradeを評価した。

Grade 1	軽度	軽度の事象：通常の社会的及び機能的な日常活動に支障を来さない又はわずかに支障を来す、治療を要さない軽度の症状
Grade 2	中等度	中等度の事象：通常の社会的及び機能的な日常活動にやや支障を来す、治療を必要とする中等度の症状
Grade 3	重度	重度の事象：通常の社会的及び機能的な日常活動を妨げる、治療又は入院を必要とする重度の症状
Grade 4	生命を脅かす	生命を脅かす事象：基本的な身の回りの動作ができなくなり、永続的な障害、遷延性の障害又は死亡を回避するための治療を必要とする生命を脅かす症状
Grade 5	死亡	死亡：有害事象による死亡

副作用

「関連あり」「関連なし」の2段階評価で「関連あり」と治験担当医師に判定された有害事象を副作用として集計した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの
- 先天異常･出生異常
- その他の医学的に重要な事象

上記に加え、ICH で規定する重篤な有害事象には含まれないが、以下の事象を治験依頼者に報告すべき事象とした。

- がん
- 過量投与と関連する有害事象

注目すべき有害事象（ECI）

潜在的薬物性肝障害（DILI）を ECI とした。治験実施計画書に規定する臨床検査又は規定外検査において、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倍未満を DILI の事象と定義し評価した。

HBV 再活性

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を HBV 再活性と定義し評価した。

DOR/ISL は HBV に対する活性を有していないため、過去に HBV に曝露された経験がある被験者が、HBV に対する活性を有する ART（3TC、FTC、TAF 又は TDF）から DOR/ISL へ切り替える際に HBV 再活性の可能性が否定できないため、HBs 抗原及び HBV DNA 検査を実施しモニタリングした。

日和見感染

日和見感染は MedDRA の広義及び狭義の SMQ に含まれる基本語に該当する事象を評価した。また、CDC のカテゴリ C に該当する AIDS 関連日和見感染症の有害事象（[5.3.5.1.1: P051V01] [5.3.5.1.2: P052V01] 各16.1.1 項）についても評価した。

重症皮膚副作用（SCAR）

DOR を含むその他の ART では、重度の皮膚反応が報告されている。SCAR を MedDRA の SMQ（狭域）の基本語から特定し、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg 及び100 mg/0.75 mg）の臨床試験で発現した事象を評価した。さらに、薬剤性過敏症症候群の可能性について評価するため、発疹（複数

の PT）及びリンパ節症、又は、発疹及び血液学的異常（好酸球増加症、リンパ球増加症、非定型リンパ球増加症、白血球増加症、好中球増加症、単球増加症及びリンパ球減少症）を発現した被験者について要約した。

有害事象

本項では、48週時までの有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及びその他関連するパラメータについて DOR/ISL の安全性を評価した。全ての有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合の群間差は、層別しない Miettinen and Nurminen 法[5.4: 00W9P2]による点推定値及び95% CI を算出し提示した。

051/052試験併合データ

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）、48週時までの有害事象、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。有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの結果は、各試験の中で比較し評価した。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るため、051試験及び052試験を併合し、併合 DOR/ISL 切替え群と併合対照群（051試験及び052試験の対照群を併合）で比較し評価した。051試験及び052試験の被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性については、051/052試験併合データで示した。

各群の48週時までの連続量の測定値は、平均値及び t 分布を用いて算出した95% CI により要約した。各群の二値の値は、例数及び割合（%）、並びに95% CI により要約した。群間差を推定する安全性パラメータについては、共分散分析モデルを用いて群間差及び95% CI を計算した。

48週時までの総リンパ球数、CD4陽性 T 細胞数及びその他のリンパ球サブセットについては、共分散分析モデルを用いて、ベースラインからの変化量及び変化率（%）の平均値の群間差及び95% CI を計算して評価した。共分散分析モデルには、投与群及びベースライン値、ベースライン ART レジメンを共変量として含めた。

併合データの統計解析計画及び統計手法は、iSAP[5.4: 08MQRD]に詳述した。051/052試験併合データの全ての解析結果は[5.3.5.3.2: ISS]に提示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本項では、051試験、052試験、011試験、053試験及び054試験の曝露状況について記載する。な

お、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した第Ⅲ相試験（017、018、020、033試験）の曝露状況については、[2.7.6.3 項]及び各試験の CSR[表 2.7.4-2]に示す。

2.7.4.1.2.1 DOR/ISL を投与された被験者

第Ⅱ相試験（011試験）及び第Ⅲ相試験（051試験、052試験、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]。1,540例の内訳は、過去に DOR/ISL の投与を一度も受けたことがない被験者885例、これまでの臨床試験で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与を受けた被験者665例であった。

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。

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、この中には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、これまでの第Ⅲ相臨床試験で、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与を1回以上受けた被験者のうち、639例は054試験に移行し、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）に切り替えた。

2.7.4.1.2.2 治験薬の投与期間

2.7.4.1.2.2.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した主要な第Ⅲ相試験（051/052試験併合データ）

051/052試験併合データで、48週時までに DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を1回以上受けた被験者は708例であった。このうち670例（94.6%）が48週間の投与を完了した。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与期間の中央値は318.5日であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 1）。051試験（324.9日）及び052試験（392.2日）の DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与期間の中央値と、概して同様であった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.1-16） （[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.1-15）。

2.7.4.1.2.2.2 第Ⅱ相用量設定試験（011試験）

DOR + ISL（0.25、0.75及び2.25 mg）の併用又は DOR/ISL の投与を1回以上受けた被験者は121例であった。パート1～3で ISL と DOR（±3TC）の投与を1回以上受けた被験者は90例であった。パート3からパート4に移行する際に、対照薬から DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）へ切り替えた被験者は22例であった（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.1-7, Table 14.1-8）。

パート1及び2［ISL の3つの異なる用量（0.25、0.75及び2.25 mg）と DOR 100 mg （±3TC）の併用投与］：

- パート1及びパート2で、ISL のいずれかの用量と DOR 100 mg （± 3TC）の投与を受けた被験者は90例で、このうち87例（96.7%）が24週以上投与を受けた（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.1-22）。
- パート1で ISL 0.25 mg と DOR +3TC の投与を1回以上受けた被験者は29例で、全例がパート2で ISL 0.25 mg と DOR の投与を継続した（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.1-2, Table 14.1-4）。ISL 0.25 mg と DOR（± 3TC）の投与期間の平均（範囲）は、467.2日（211～581日）であった（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.1-22）

パート3（ISL 0.75 mg と DOR 100 mg を144週時まで併用投与）及びパート4［DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を144～192週時まで投与］:

- パート1及びパート2で ISL 0.25 mg の投与を受けた被験者は29例で、このうち26例（89.7%）がパート2を完了し、パート3へ移行した後、ISL 0.75 mg の投与を受けた（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.1-4）。26例中22例（84.6%）がパート3を完了し、パート4へ移行した後、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与を受けた（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.1-3, Table 14.1-6）。全22例がパート4を完了し、このうち13例が054試験へ移行した後、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を受けた。

2.7.4.1.2.2.3 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与したその他の第Ⅲ相試験（053試験及び054試験）

053試験

本試験は現在盲検下で実施中である。本試験の組入れは20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に完了し、合計536例が組み入れられた。投与状況について利用可能なデータはない。

054試験

中間解析の DBL 時点（2024年10月21日）で、これまでの臨床試験で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与を受けた被験者641例が本試験に組み入れられた。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与期間の平均（範囲）は401.7日（19～516日）であった。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を受けた639例のうち248例（38.8%）は48週超～60週まで、236例（36.9%）は60週超の期間、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を受けた（[5.3.5.2.1: P054V01] 10.6 項）。

本試験に組み入れられる前の過去の試験での DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与期間の平均値（範囲）は31.68ヵ月（17.58～61.93ヵ月）であった（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.1-10）。

2.7.4.1.2.3 被験者の内訳

2.7.4.1.2.3.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した主要な第Ⅲ相試験（051/052試験併合データ）

051/052試験併合データでは、無作為化された1,067例［併合 DOR/ISL 切替え群：711例、併合対照群：356例］のうち、1,064例（併合 DOR/ISL 切替え群：708例、併合対照群：356例）が治験薬の投与を1回以上受けた[付録 2.7.4-2]。

患者の内訳は、併合 DOR/ISL 切替え群と併合対照群で概して同様であった。最も多かった投与中止の理由は、被験者による同意撤回（併合 DOR/ISL 切替え群2.4%、併合対照群1.7%、以降同順）及び有害事象（1.3%、1.7%）であった。051/052試験併合データと051試験及び052試験の個々の試験の患者の内訳は、概して同様であった（[5.3.5.1.1: P051V01] [5.3.5.1.2: P052V01] 10.1項）。

2.7.4.1.2.3.2 第Ⅱ相用量設定試験（011試験）

パート1で無作為化された123例のうち、121例が治験薬の投与を1回以上受け（[5.3.5.1.3: P011] Figure 10-1）、このうち85例は192週の試験期間を完了した（[5.3.5.1.4: P011V01] Table 10-1）。投与中止の理由は投与群間で大きな違いはなかった。パート1及びパート2で ISL 0.25 mg の投与を受けた29例のうち、26例（89.7%）がパート2を完了した後パート3へ移行し、ISL 0.75 mg の投与を受けた（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.1-4）。

2.7.4.1.2.3.3 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与したその他の第Ⅲ相試験（053試験及び054試験）

<u>053試験</u>

24週時の中間解析（盲検下）のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、センチネルコホートには97例が無作為化され、全例が治験薬の投与を受けた。またデータカットオフまでに無作為化された全被験者は141例で、全例が治験薬の投与を受けた（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] 4.1 項）。なお、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への組入れは完了している。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、無作為化された537例のうち536例が盲検下で治験薬の投与を受け、[redacted]例は試験を継続中である。

<u>054試験</u>

本試験に組み入れられた641例のうち、639例が治験薬の投与を1回以上受けた（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 10-1）。中間解析の DBL 時点で、639例のうち603例（94.4%）は48週の投与を完了した（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.1-3）。最も多い投与中止の理由は、被験者による同意撤回（2.2%）及び追跡不能（1.1%）であった（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 10-1）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した主要な第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）

051試験及び052試験で治験薬の投与を受けた合計1,064例（併合 DOR/ISL 切替え群：708例、併合対照群：356例）のウイルス学的抑制が得られた多様な背景を有する PLWH のベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性は、併合 DOR/ISL 切替え群と併合対照群で概して同様であった[付録 2.7.4-3]。

併合 DOR/ISL 切替え群及び併合対照群では、被験者の多くは男性（約70%）、ヒスパニック系又はラテン系以外（約80%）で、約半数が白人であった。年齢の中央値（範囲）は、併合 DOR/ISL 切替え群49.5歳（18～83歳）、併合対照群49.0歳（23～77歳）であった。被験者の多くは、組入れ前の1年以上ベースライン ART レジメンの投与を受けており（90%以上）、ベースラインの CD4陽性 T 細胞数が500 cells/mm^{3}以上であった（併合 DOR/ISL 切替え群76.4%、併合対照群79.8%）。

051/052試験併合データと051試験及び052試験の各試験のベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性は概して同様であった（[5.3.5.1.1: P051V01],[5.3.5.1.2: P052V01] 10.4項）。

2.7.4.1.3.2 第Ⅱ相用量設定試験（011試験）

011試験では、合計121例の抗 HIV 治療薬による治療経験がない HIV-1感染症患者が治験薬の投与を受けた。パート1に無作為化された被験者及びパート4に移行した被験者のいずれの集団においても、人口統計学的特性及びその他の特性は、投与群間で概して同様であった（[5.3.5.1.3: P011] Table 10-2）（[5.3.5.1.4: P011V01] Table 14.1-8）。

パート1で無作為化された被験者の多くは、男性（91.9%）、白人（75.6%）で、約半数（48.8%）はヒスパニック系又はラテン系であった。年齢の中央値（範囲）は、28.0歳（18～75歳）であった。CD4陽性 T 細胞数の中央値は456.0 cells/mm^{3}で、被験者の多くはベースラインの HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 以下（76.4%）であった。

2.7.4.1.3.3 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与したその他の第Ⅲ相試験（053試験及び054試験）

<u>053試験</u>

053試験のセンチネルコホートでは、97例の抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1感染症患者が治験薬の投与を受けた（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 2）。センチネルコホートの被験者の多くは男性（[redacted]%）、ヒスパニック系又はラテン系以外（[redacted]%）、白人（[redacted]%）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人（[redacted]%）で、年齢の中央値（範囲）は[redacted]歳（[redacted]～[redacted]歳）であった。センチネルコホートの組入れはスクリーニング時の HIV-1 RNA 量が100,000 copies/mL 以下の被験者に限定し、ベースラインの HIV-1 RNA 量が100,000 copies/mL 以下の被験者の割合は[redacted]%であった。ベースラインの CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^{3}未満の被験者は[redacted]%であった（[5.3.5.4.1:

P053_stat_report] Table 4)。APaT 集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、センチネルコホートと概して同様であった（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 5)。

054試験

054試験では、639例のウイルス学的抑制が得られたHIV-1感染症患者が治験薬の投与を受けた。被験者の多くは男性（69.3%)、ヒスパニック系又はラテン系以外（68.5%）で、約半数が白人（55.7%）であった。年齢の中央値（範囲）は44.0歳（20～79歳）であった。被験者の多くは、ベースラインの CD4陽性 T 細胞数が500 cells/mm^{3}以上（76.2%）であった。被験者の26.1%がベースライン時にHBc 抗体陽性であった（[5.3.5.2.1: P054V01] Table10-3)。

2.7.4.2 有害事象

本項では、主に051試験、052試験及び051/052試験併合データの48週時までの結果を[2.7.4.2.1.1 項]に、その後に、011試験[2.7.4.2.1.2 項]、053試験センチネルコホート（盲検下)、054試験[2.7.4.2.1.3 項]の順に記載する。最後に、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験[2.7.4.2.1.4 項]の結果を要約する。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した主要な第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）

051試験及び052試験の48週時までの有害事象の要約を[表 2.7.4-3]及び[表 2.7.4-4]に、051/052試験併合データは[付録 2.7.4-4]に示す。

051試験

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]。両群とも、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)、以下同順］及び重篤な有害事象［6.3%（23/366例)、4.9%（9/185例)］の発現割合は低かった。死亡に至った有害事象がベースライン ART 継続群の1例（子宮頚部癌）に認められた。本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]。

表 2.7.4-3　　有害事象の要約（051 試験）（APaT 集団）（0～48 週時）

Analysis of Adverse Event Summary
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Difference in % vs Group 2: Baseline ART
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	366		185		
with one or more adverse events	291	(79.5)	155	(83.8)	-4.3 (-10.7, 2.8)
with no adverse event	75	(20.5)	30	(16.2)	4.3 (-2.8, 10.7)
with drug-related[b] adverse events	44	(12.0)	9	(4.9)	7.2 (2.2, 11.6)
with toxicity grade 3-4 adverse events	39	(10.7)	18	(9.7)	0.9 (-4.9, 6.0)
with toxicity grade 3-4 drug-related[b] adverse events	1	(0.3)	1	(0.5)	-0.3 (-2.7, 1.1)
with non-serious adverse events	290	(79.2)	155	(83.8)	-4.5 (-11.0, 2.6)
with serious adverse events	23	(6.3)	9	(4.9)	1.4 (-3.2, 5.2)
with serious drug-related[b] adverse events	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 0.5)
who died	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 0.5)
who died due to a drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-2.0, 1.0)
discontinued drug due to an adverse event	2	(0.5)	4	(2.2)	-1.6 (-4.9, 0.2)
discontinued drug due to a drug-related[b] adverse event	1	(0.3)	2	(1.1)	-0.8 (-3.6, 0.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	2	(1.1)	-1.1 (-3.9, -0.0)

C Confidential

Analysis of Adverse Event Summary
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Difference in % vs Group 2: Baseline ART
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
discontinued drug due to a serious drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 0.5)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.

[b] 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.

For Group 2, the adverse events leading to discontinuation of study drug that occurred through the Week 48 visit date may have resulted in discontinuation of treatment after Week 48 after switch to DOR/ISL.

Estimated differences and CIs were provided in accordance with the statistical analysis plan.

CI=confidence interval.

Source: [P051V01MK8591A: adam-adsl; adae]

052試験

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。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-4　有害事象の要約（052 試験）（APaT 集団）（0～48 週時）

Analysis of Adverse Event Summary
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Difference in % vs BIC/FTC/TAF
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	342		171		
with one or more adverse events	255	(74.6)	122	(71.3)	3.2 (-4.7, 11.6)
with no adverse event	87	(25.4)	49	(28.7)	-3.2 (-11.6, 4.7)
with drug-related[b] adverse events	35	(10.2)	16	(9.4)	0.9 (-5.1, 6.0)
with toxicity grade 3-4 adverse events	25	(7.3)	13	(7.6)	-0.3 (-5.8, 4.3)
with toxicity grade 3-4 drug-related[b] adverse events	4	(1.2)	0	(0.0)	1.2 (-1.0, 3.0)
with non-serious adverse events	252	(73.7)	120	(70.2)	3.5 (-4.6, 12.0)
with serious adverse events	15	(4.4)	11	(6.4)	-2.0 (-7.1, 1.9)
with serious drug-related[b] adverse events	1	(0.3)	0	(0.0)	0.3 (-1.9, 1.6)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-2.2, 1.1)
who died due to a drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-2.2, 1.1)
discontinued drug due to an adverse event	10	(2.9)	3	(1.8)	1.2 (-2.3, 3.9)
discontinued drug due to a drug-related[b] adverse event	4	(1.2)	2	(1.2)	0.0 (-3.1, 2.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(0.3)	0	(0.0)	0.3 (-1.9, 1.6)
discontinued drug due to a serious drug-related[b] adverse event	1	(0.3)	0	(0.0)	0.3 (-1.9, 1.6)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.

[b] 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.

Estimated differences and CIs were provided in accordance with the statistical analysis plan.

CI=confidence interval.

Source: [P052V01MK8591A: adam-adsl; adae]

051/052試験併合データ

併合 DOR/ISL 切替え群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]。

2.7.4.2.1.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1 主な有害事象

051試験

48週時までの有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群79.5%（291/366例）及びベースライン ART 継続群83.8%（155/185例）であり、両群で概して同程度であった[表 2.7.4-5]。主な有害事象（発現割合5%以上）は以下のとおりであった。

- DOR/ISL 切替え群：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：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）］

表 2.7.4-5　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）（051 試験）（APaT 集団）（0～48 週時）

Participants With Adverse Events

(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)

All Participants as Treated

Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	366		185	
with one or more adverse events	291	(79.5)	155	(83.8)
with no adverse events	75	(20.5)	30	(16.2)
血液およびリンパ系障害	**4**	**(1.1)**	**12**	**(6.5)**
胃腸障害	**92**	**(25.1)**	**23**	**(12.4)**
下痢	29	(7.9)	3	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**44**	**(12.0)**	**16**	**(8.6)**
感染症および寄生虫症	**167**	**(45.6)**	**87**	**(47.0)**
ＣＯＶＩＤ－１９	14	(3.8)	10	(5.4)
上咽頭炎	20	(5.5)	12	(6.5)
上気道感染	38	(10.4)	25	(13.5)
傷害、中毒および処置合併症	**31**	**(8.5)**	**14**	**(7.6)**
臨床検査	**53**	**(14.5)**	**34**	**(18.4)**

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**28**	**(7.7)**	**15**	**(8.1)**
筋骨格系および結合組織障害	**72**	**(19.7)**	**41**	**(22.2)**
関節痛	16	(4.4)	14	(7.6)
背部痛	18	(4.9)	10	(5.4)
神経系障害	**54**	**(14.8)**	**20**	**(10.8)**
頭痛	19	(5.2)	14	(7.6)
精神障害	**40**	**(10.9)**	**20**	**(10.8)**
腎および尿路障害	**20**	**(5.5)**	**10**	**(5.4)**
生殖系および乳房障害	**20**	**(5.5)**	**11**	**(5.9)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**39**	**(10.7)**	**15**	**(8.1)**
皮膚および皮下組織障害	**49**	**(13.4)**	**19**	**(10.3)**

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
血管障害	**19**	**(5.2)**	**4**	**(2.2)**

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.

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 27.1 was used in the reporting of this study.

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:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adae]

C Confidential

052試験

48週時までの有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群74.6%（255/342例）及び BIC/FTC/TAF 継続群71.3%（122/171例）であり、両群で概して同程度であった[表 2.7.4-6]。主な有害事象（発現割合5%以上）は以下のとおりであった。

- DOR/ISL 切替え群：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）］及び頭痛［5.0%（17/342例）］
- BIC/FTC/TAF 継続群：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）］

表 2.7.4-6　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）（052 試験）（APaT 集団）（0～48 週時））

Participants With Adverse Events

(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)

All Participants as Treated

Weeks 0-48

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	342		171	
with one or more adverse events	255	(74.6)	122	(71.3)
with no adverse events	87	(25.4)	49	(28.7)
胃腸障害	**77**	**(22.5)**	**30**	**(17.5)**
下痢	20	(5.8)	6	(3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**35**	**(10.2)**	**21**	**(12.3)**
疲労	13	(3.8)	12	(7.0)
感染症および寄生虫症	**154**	**(45.0)**	**79**	**(46.2)**
ＣＯＶＩＤ－１９	21	(6.1)	9	(5.3)
インフルエンザ	9	(2.6)	9	(5.3)
上咽頭炎	21	(6.1)	13	(7.6)
傷害、中毒および処置合併症	**21**	**(6.1)**	**15**	**(8.8)**
臨床検査	**26**	**(7.6)**	**16**	**(9.4)**

C Confidential

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**25**	**(7.3)**	**9**	**(5.3)**
筋骨格系および結合組織障害	**60**	**(17.5)**	**24**	**(14.0)**
関節痛	22	(6.4)	8	(4.7)
神経系障害	**46**	**(13.5)**	**25**	**(14.6)**
浮動性めまい	11	(3.2)	9	(5.3)
頭痛	17	(5.0)	4	(2.3)
精神障害	**38**	**(11.1)**	**14**	**(8.2)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**40**	**(11.7)**	**13**	**(7.6)**

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**45**	**(13.2)**	**16**	**(9.4)**

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.

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 27.1 was used in the reporting of this study.

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:　[P052V01MK8591A: adam-adsl; adae]

C Confidential

051/052試験併合データ

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。併合 DOR/ISL 切替え群の有害事象の発現割合及び主な事象は、051試験及び052試験の個々の試験の DOR/ISL 切替え群と概して同様であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 6～11）。

2.7.4.2.1.1.1.2 副作用

051試験

48週時までの副作用の発現割合は、ベースライン ART 継続群［4.9%（9/185例）］と比較して DOR/ISL 切替え群［12.0%（44/366例）］で高かった[表 2.7.4-7]。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。[2.7.4.2.1.1 項]。主な副作用（発現割合1%以上）は以下のとおりであった。

- DOR/ISL 切替え群：下痢［3.3%（12/366例）］、疲労及び浮動性めまい［各1.9%（7/366例）］、腹部膨満、体重増加及び頭痛［各1.6%（6/366例）］
- ベースライン ART 継続群：頭痛［1.1%（2/185例）］

体重増加の副作用が DOR/ISL 切替え群の6例に認められた。このうち4例は、EFV 及び／又は TDF を含むベースライン ART レジメンから切り替えた被験者であった。6例中3例の転帰は回復であった（[5.3.5.1.1: P051V01] 16.2.4 項, 16.2.7.1 項）[5.3.7.3: ae_lists]。

ベースライン ART 継続群（6件）と比較して、DOR/ISL 切替え群（70件）に発現した副作用の多くは初回投与から4週以内に発現した。4週目以降に報告された副作用の件数は両群で概して同程度であった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-12）。

表 2.7.4-7　　副作用（いずれかの投与群で 1%以上）（051 試験）（APaT 集団）（0～48 週時）

Participants With Drug-Related Adverse Events

(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)

All Participants as Treated

Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	366		185	
with one or more drug-related adverse events	44	(12.0)	9	(4.9)
with no drug-related adverse events	322	(88.0)	176	(95.1)
胃腸障害	**24**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**
腹部膨満	6	(1.6)	0	(0.0)
下痢	12	(3.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**10**	**(2.7)**	**2**	**(1.1)**
疲労	7	(1.9)	1	(0.5)
臨床検査	**8**	**(2.2)**	**2**	**(1.1)**
体重増加	6	(1.6)	0	(0.0)
神経系障害	**13**	**(3.6)**	**3**	**(1.6)**
浮動性めまい	7	(1.9)	1	(0.5)
頭痛	6	(1.6)	2	(1.1)

C Confidential

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
精神障害	**7**	**(1.9)**	**2**	**(1.1)**

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 27.1 was used in the reporting of this study.

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the Week 48 database lock. For participants who discontinued study intervention, all adverse events that occurred within 42 days after the last dose of study intervention are included in this table. For Group 2 participants who discontinued study intervention before switching to DOR/ISL, all adverse events that occurred within 42 days after the last dose of study intervention are summarized under Group 2: Baseline ART. 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 Participants in Group 2 received 48 weeks of baseline ART medication and then switched to DOR/ISL.

Source:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adae]

052試験

48週時までの副作用の発現割合は、両群で概して同程度であった［DOR/ISL 切替え群10.2%（35/342例）、BIC/FTC/TAF 継続群9.4%（16/171例）］[表 2.7.4-8]。主な副作用（発現割合1%以上）は以下のとおりであった。

- DOR/ISL 切替え群：下痢［1.5%（5/342例）］、鼓腸、頭痛及びそう痒症［各1.2%（4/342例）］
- BIC/FTC/TAF 継続群：体重減少、食欲減退、異常な夢及び睡眠障害［各1.2%（2/171例）］

副作用の発現時期は、両群で概して類似しており、ほとんどの副作用が初回投与後4週以内に発現した（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-13）。

表 2.7.4-8　副作用（いずれかの投与群で 1%以上）（052 試験）（APaT 集団）（0～48 週時）

Participants With Drug-Related Adverse Events

(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)

All Participants as Treated

Weeks 0-48

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	342		171	
with one or more drug-related adverse events	35	(10.2)	16	(9.4)
with no drug-related adverse events	307	(89.8)	155	(90.6)
胃腸障害	**16**	**(4.7)**	**5**	**(2.9)**
下痢	5	(1.5)	1	(0.6)
鼓腸	4	(1.2)	1	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(0.9)**	**2**	**(1.2)**
臨床検査	**6**	**(1.8)**	**4**	**(2.3)**
体重減少	1	(0.3)	2	(1.2)
代謝および栄養障害	**1**	**(0.3)**	**3**	**(1.8)**
食欲減退	1	(0.3)	2	(1.2)
神経系障害	**8**	**(2.3)**	**3**	**(1.8)**
頭痛	4	(1.2)	0	(0.0)

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
精神障害	**7**	**(2.0)**	**3**	**(1.8)**
異常な夢	1	(0.3)	2	(1.2)
睡眠障害	1	(0.3)	2	(1.2)
皮膚および皮下組織障害	**7**	**(2.0)**	**2**	**(1.2)**
そう痒症	4	(1.2)	1	(0.6)

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 assessed by the investigator.

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 27.1 was used in the reporting of this study.

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: [P052V01MK8591A: adam-adsl; adae]

C Confidential

051/052試験併合データ

48週時までの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）であった[付録 2.7.4-5]。併合 DOR/ISL 切替え群で発現割合が高かったが、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 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。併合 DOR/ISL 切替え群の副作用の発現割合及び主な事象は、051試験及び052試験の個々の試験の DOR/ISL 切替え群と概して同様であった。

2.7.4.2.1.1.1.3 重症度別の有害事象

有害事象の程度は DAIDS の Grade スケール（version 2.1）を用いて評価した[2.7.4.1.1.3 項]。

051試験

両群とも大部分の有害事象は Grade 1又は Grade 2であった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-14, Table14.3-15）。Grade 3の有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群9.3%（34/366例）、ベースライン ART 継続群5.9%（11/185例）であった。Grade 3の有害事象のうち、DOR/ISL 切替え群で認められた不眠症（1例）が治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された（[5.3.5.1.1: P051V01] Table14.3-16）。当該事象は非重篤で投与は継続され、転帰は未回復であった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table14.3-29, Table14.3-32）[5.3.7.3: ae_lists]。ベースライン ART 継続群では Grade 3の副作用は認められなかった。

Grade 4の有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群1.4%（5/366例）、ベースライン ART 継続群3.2%（6/185例）であり、事象は以下のとおりであった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-14）。

- DOR/ISL 切替え群：骨髄炎、頭部損傷、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、リパーゼ増加、自殺企図（各1例）
- ベースライン ART 継続群：AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各2例）、無顆粒球症、ALT 増加、血中トリグリセリド増加、肉腫、うつ病、精神病性障害（各1例）

これらの事象のうち、ベースライン ART 継続群で認められた精神病性障害（1例）が治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された（[5.3.5.1.1: P051V01] Table14.3-16）。当該事象は重篤で治験薬の投与を中止され、転帰は軽快であった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-30, Table 14.3-32, 16.2.7.2 項）[5.3.7.3: ae_lists]。DOR/ISL 切替え群では Grade 4の副作用は認められなかった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table14.3-16）。

052試験

両群とも大部分の有害事象は Grade 1又は Grade 2であった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-16）。Grade 3の有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群6.4%（22/342例）、BIC/FTC/TAF 継続群5.8%（10/171例）であった。Grade 3の有害事象のうち、DOR/ISL 切替え群で認められた上腹部痛（非

重篤、回復）、CD4リンパ球減少（非重篤、回復）（各1例）、疲労、不眠症及び寝汗（1例、同一被験者、いずれも非重篤、回復）が治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-11、Table 14.3-30）[5.3.7.3: ae_lists]。寝汗以外の 事象は投与を継続した（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-32）。BIC/FTC/TAF 継続群では Grade 3の副作用は認められなかった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-11）。

Grade 4の有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群0.9%（3/342例）、ベースライン ART 継続群1.8%（3/171例）であり、事象は以下の通りであった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-15）。

- DOR/ISL 切替え群：免疫性血小板減少症、膵炎、ALT 増加及び AST 増加（各1例）
- BIC/FTC/TAF 継続群：貧血、自殺念慮、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び AST 増加（各1例）

これらの事象のうち、DOR/ISL 切替え群で認められた免疫性血小板減少症（Grade 4）が治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-11）。当該事象は重篤、治験薬の投与は中止され、転帰は回復であった[2.7.4.2.1.1.3 項][5.3.7.3: ae_lists]（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-30, 16.2.7.2 項）。BIC/FTC/TAF 継続群では Grade 4の副作用は認められなかった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-11）。

051/052試験併合データ

Grade 3［併合 DOR/ISL 切替え群7.9%（56/708例）、ベースライン ART 継続群5.9%（11/185例）、BIC/FTC/TAF 継続群5.8%（10/171例）、以下同順］及び Grade 4［1.1%（8/708例）、3.2%（6/185例）、1.8%（3/171例）］の有害事象の発現割合は全ての投与群で概して同程度であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 16, 17）。

2.7.4.2.1.1.2 死亡

051試験及び052試験で、48週時までに発現した死亡に至った有害事象（子宮頸部癌）は1例（051試験のベースライン ART 継続群）で報告された[表 2.7.4-3] [表 2.7.4-4]。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（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-15, 16.2.7.2 項）。

2.7.4.2.1.1.3 重篤な有害事象

051試験

48週時までに認められた重篤な有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群とベースライン ART 継続群で概して同程度であった［DOR/ISL 切替え群6.3%（23/366例）、ベースライン ART 継続群4.9%（9/185例）］[表 2.7.4-3]。全体的に、重篤な有害事象は特定の SOC に偏って発現しておらず、明確な発現傾向はみられなかった。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（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-29）。

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（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-30, Table 14.3-32, 16.2.7.2 項）[5.3.7.4: sae_lists]。

052試験

48週時までに認められた重篤な有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群と BIC/FTC/TAF 継続群で概して同程度であった［DOR/ISL 切替え群4.4%（15/342例）、BIC/FTC/TAF 継続群6.4%（11/171例）］[表 2.7.4-4]。全体的に、重篤な有害事象は特定の SOC に偏って発現しておらず、明確な発現傾向はみられなかった。2例以上に発現した重篤な有害事象は、DOR/ISL 切替え群の急性膵炎［0.6%（2/342例）］、BIC/FTC/TAF 継続群の蜂巣炎［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、転帰は回復した（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-30, 16.2.7.2 項）[5.3.7.4: sae_lists]。

051/052試験併合データ

48週時までに認められた重篤な有害事象の発現割合は、全ての投与群で低く同程度であった［併合 DOR/ISL 切替え群5.4%（38/708例）、ベースライン ART 継続群4.9%（9/185例）、BIC/FTC/TAF 継続群6.4%（11/171例）］[付録 2.7.4-4]。また、051/052試験併合データの重篤な有害事象の発現割合及び事象の種類は、051試験及び052試験の個々の試験と概して同様であった。

併合 DOR/ISL 切替え群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎［0.6%（4/708例）］心房細動、急性膵炎及び呼吸困難［各0.3%（2/708例）］で、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 20, 21）。

2.7.4.2.1.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.1.4.1 投与中止に至った有害事象

051試験

48週時までに認められた投与中止に至った有害事象の発現割合は、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）であった[表 2.7.4-3]。投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-31）。

- DOR/ISL 切替え群：肺結核、下痢（各1例）
- ベースライン ART 継続群：無力症、肺結核、子宮頚部癌、精神病性障害（各1例）

これらの事象のうち、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された事象は、DOR/ISL切替え群の下痢（Grade 2、回復）、ベースライン ART 継続群の無力症（Grade 2、回復）及び精神病性障害（Grade 4、軽快）であった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-32）[5.3.7.6: disposition_lists]。

なお、48週時までに、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（[5.3.5.1.1: P051V01] 12.2.2 項）。

052試験

48週時までに認められた投与中止に至った有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群2.9%（10/342例）、BIC/FTC/TAF 継続群1.8%（3/171例）であった[表 2.7.4-4]。投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-31）。

- DOR/ISL 切替え群：B 型肝炎、不眠症（2例）、脱毛症、CD4リンパ球減少、リンパ球数減少、低リン血症、寝汗、免疫性血小板減少症（各1例）、
- BIC/FTC/TAF 継続群：悪心、CD4リンパ球減少、下痢（各1例）、疲労及び四肢不快感（1例、同一被験者）

これらの事象のうち、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された事象は、DOR/ISL切替え群の不眠症（Grade 1、回復）、リンパ球数減少（Grade 不明、軽快）、寝汗（Grade 3、回復）、免疫性血小板減少症（Grade 4、回復）、BIC/FTC/TAF 継続群の四肢不快感（Grade 1、回復）、疲労（Grade 1、回復）、下痢（Grade 2、回復）であった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-32）[5.3.7.6: disposition_lists]。

なお、48週時までに、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2例（両群に各1例）であった[2.7.4.3.1.5 項]、([5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-33)。

051/052試験併合データ

48週時までに認められた投与中止に至った有害事象の発現割合は、全ての投与群で概して同程度であった［DOR/ISL 切替え群1.7%（12/708例）、ベースライン ART 継続群2.2%（4/185例）、BIC/FTC/TAF 継続群1.8%（3/171例）、以下同順］[付録 2.7.4-4]。また、051/052試験併合データの投与中止に至った有害事象の発現割合及び事象の種類は、個々の試験と概して同様であった。併合DOR/ISL切替え群のB型肝炎及び不眠症（各2例）を除き、全ての事象は1例に発現した([5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 23)。

投与中止に至った副作用の発現割合は、全ての投与群で低く同程度であった［0.7%（5/708例）、1.1%（2/185例）、1.2%（2/171例）］[付録 2.7.4-4]。

2.7.4.2.1.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.1.5.1 注目すべき有害事象（DILI）

051試験及び052試験では DILI の基準に合致した臨床検査値異常を ECI と定義した（[5.3.5.1.1: P051V01],[5.3.5.1.2: P052V01] 各16.1.1 項）。

051試験では、いずれの投与群でも DILI の基準[2.7.4.1.1.3 項]に合致した臨床検査値異常を発現した被験者はいなかった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-33）。

052試験では、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（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-35）。当該被験者は、急性 C 型肝炎（Grade 3の重篤な有害事象）で入院した。急性 C 型肝炎に対する治療を開始した後、盲検下で治験薬の投与を継続中に臨床検査値異常は回復した。治験担当医師により急性 C 型肝炎感染と治験薬との関連なしと判定された。当該被験者の叙述の要約を[2.7.6.3.2.4.1 項]、詳細な叙述は CSR に記載する（[5.3.5.1.2: P052V01] 16.2.7.2 項）[5.3.5.1.14: 08TH9C]。

2.7.4.2.1.1.5.2 HBV 再活性化及び新規感染

HBV 再活性化の定義は[2.7.4.1.1.3 項]に記載した。

051試験及び052試験とも、ベースライン時に HBc 抗体陽性であった被験者の割合は両群で概して同程度であった［051試験：DOR/ISL 切替え群29.0%（106/366例）、ベースライン ART 群29.2%（54/185例）、052試験：DOR/ISL 切替え群25.1%（86/342例）、BIC/FTC/TAF 継続群26.9%（46/171例）］（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-35） （[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-37）。

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（HBc 抗体陽性で、スクリーニング時に HBV DNA は検出されなかった）していた。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、肝機能検査値は正常範囲内で、HBV に対する治療は必要なかった。052試験の1例は24週時に同意撤回により試験を中止し、2例（051試験：1例、052試験：1例）は試験を継続した。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。

当該被験者の叙述は（[5.3.5.1.1: P051V01] [5.3.5.1.2: P052V01]各16.2.7.2 項）に記載した。

2.7.4.2.1.1.5.3 日和見感染

日和見感染の SMQ（広域及び狭域）に含まれる有害事象

051試験及び052試験とも、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、両群で概して同程度であった［051試験：DOR/ISL 切替え群15.6%（57/366例）、ベースライン ART 群14.1%（26/185例）、052試験：DOR/ISL 切替え群16.1%（55/342例）、BIC/FTC/TAF 継続群13.5%（23/171例）］（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-34） （[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-36）。最も

よくみられた事象は、051試験の DOR/ISL 切替え群で報告されたインフルエンザ［4.1%（15/366例）］、ベースライン ART 継続群で報告された COVID-19［5.4%（10/185例）］及び052試験の DOR/ISL 切替え群で報告された COVID-19［6.1%（21/342例）］、BIC/FTC/TAF 継続群で報告された COVID-19及びインフルエンザ［各5.3%（9/171例）］であった。

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）であり、各群で概して同程度であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 24）。また、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及び事象の種類は、051試験及び052試験の個々の試験と概して同様であった。

CDC のカテゴリ C に該当する AIDS 関連日和見感染症

051試験の6例に 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有害事象が発現した。内訳は、DOR/ISL 切替え群2例［カポジ肉腫（Grade 1）、肺結核（Grade 2）（各1例）］、ベースライン ART 継続群4例［肺結核（Grade 2）、子宮頚部癌（Grade 5）（各1例）、食道カンジダ症（Grade 1及び Grade 2）（2例）］であった（[5.3.5.1.1: P051V01] 12.2.3.2 項, 16.2.7.1.1 項）。なお、48週時点から DBL 時点までに、ベースライン ART 継続群から DOR/ISL 切替え群に切り替わった1例に、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（Grade 3）が認められた。いずれの事象も、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。また、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有害事象を発現した被験者に、CD4リンパ球減少又はリンパ球数減少の有害事象は認められなかった（[5.3.5.1.1: P051V01] 16.2.7.1 項）。

052試験では、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有害事象は認められなかった（[5.3.5.1.2: P052V01] 12.2.3.2 項）。

2.7.4.2.1.1.5.4 重度の皮膚反応

DOR を含むレジメンを使用している PLWH において、重度の皮膚反応、特に中毒性表皮壊死症（TEN）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（0.25、0.75及び2.25 mg）］の投与を受けた被験者を対象に、SCAR の SMQ（狭域）に含まれる有害事象を評価し、合計3例（052試験：1例、053試験：2例）の潜在的な SCAR を特定した。

- 052試験で SCAR の SMQ（狭域）に含まれる事象（剥脱性発疹、Grade 1）が1例（投与30日目）に認められたが、臨床的に SCAR と診断されなかった。発疹は疥癬感染によるもので、DBL 後に有害事象名は更新された。当該事象は、治験薬との関連なしと判定され、投与168日目に回復した。当該被験者は盲検下で治験薬の投与を継続中である[5.3.5.1.16:

08T552]。

- 053試験で投与70日目に好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）（Grade 4、重篤）が1例に発現した。当該事象は薬剤性過敏症症候群（Grade 4）と診断され、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。投与72日目に治験薬の投与が中止され、当該事象は投与112日目に回復した。当該被験者はDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与されていたことが確認された[5.3.5.1.15: 08T5JG]。
- 053試験で剥脱性発疹（Grade 2、非重篤）が1例（投与11日目）に発現した。後に有害事象名は薬疹に更新された。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たが、併用薬（スルファメトキサゾール／トリメトプリム）に起因するものと考えられた。当該事象は、併用薬の投与を中止した後に投与16日目に回復した。当該被験者は、盲検下で治験薬の投与を継続中である[5.3.5.1.16: 08T552]。

さらに、DOR/ISL の臨床試験において、潜在的な DRESS を特定するために、「発疹（複数の PT）及びリンパ節症」、又は「発疹及び血液学的異常（好酸球増加症、リンパ球増加症、異型リンパ球増加症、白血球増加症、好中球増加症、単球増加症、リンパ球減少症）」についても評価した。DOR/ISL の投与を受けている被験者にこれらの事象は認められなかった。抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1感染症患者を対象に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与する第Ⅲ相試験（020試験）で BIC/FTC/TAF の投与を受けている被験者1例に、Grade 2の好酸球増加症（投与59日目～183日）と Grade 1の発疹（投与106日目～119日目）が認められた。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定され、いずれも回復した。

2.7.4.2.1.1.6 051試験及び052試験の利用可能な全データ

051試験及び052試験の DBL 時点の利用可能な全データには、48週時以降のデータも含まれる。DBL 時点で利用可能な有害事象データと、48週時のデータとは概して同様であった。併合 DOR/ISL 切替え群の副作用（治験担当医師による判定）の発現割合（11.2%）は、BIC/FTC/TAF 継続群（9.4%）と概して同程度で、ベースライン ART 継続群（4.9%）では低く、051試験及び052試験の個々の結果と概して同様であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 3, 4, 18, 19, 22）。051試験では、ベースライン ART 継続群のほとんどの被験者（177/185例）は、48週時にベースライン ART から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与へ切り替わった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 4）。

48週以降に、051試験（3例）及び052試験（4例）の DOR/ISL 切替え群の7例に重篤な有害事象がみられた（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-2, Table 14.3-3） （[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-2, Table 14.3-3）。7例中1例（051試験）は各種物質毒性及び自殺企図（いずれも Grade 4）の2件の事象を発現し、治験担当医師により各種物質毒性は治験薬との関連ありと判定され、治験薬の投与を中止した。ECI 及び死亡に至った有害事象は報告されていない。

2.7.4.2.1.2 第Ⅱ相用量設定試験（011試験）

本試験は、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象に ISL（0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg）と DOR 又は DOR+3TC の併用投与を DOR/3TC/TDF と比較した試験である。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 の用量群間で同様であり、ISL の各用量群（0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg）と DOR/3TC/TDF 群の間で概して同様であった。

ISL の全用量群で重篤な副作用又は死亡は認められなかった。DOR/3TC/TDF 群の1例に重篤な副作用（先天性 QT 延長症候群）が認められた（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.3-31）。

パート1及び2では、有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、ISL の全用量群で概して同程度であった（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.3-5, Table 14.3-6）。

パート2では、有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は ISL 0.25 mg + DOR 群と DOR/3TC/TDF 群で概して同程度であった。主な有害事象（発現割合5%以上）は、ISL 0.25 mg + DOR 群で上咽頭炎、梅毒、インフルエンザ、皮膚真菌感染、頭痛及び頚部痛［各6.9%（2/29例）］、DOR/3TC/TDF 群でインフルエンザ、咽頭炎［各10.7%（3/28例）］、気管支炎、梅毒［各7.1%（2/228例）］であった（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.3-15）。ISL 0.25 mg + DOR 群では、重篤な有害事象の発現割は低く（3.4%）、2例以上に発現した重篤な有害事象はなかった（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.3-29）。

パート2において、3剤レジメン（ISL+DOR+3TC）から2剤レジメン（ISL+DOR）へ切り替え後35日目に、ISL 2.25 mg+DOR（±3TC）群の1例に、HBV 再活性化（非重篤、治験薬との関連あり）が認められた（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.3-8）。当該被験者の肝機能検査値は正常範囲内であった。ISL+DOR の投与を中止し、HBV 及び HIV-1に対する治療が開始された（[5.3.5.1.3: P011] 16.2.7.2 項）。

2.7.4.2.1.3 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与したその他の第Ⅲ相試験（053試験及び054試験）

053試験

本試験では、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を QD 投与した。24週時の中間解析（盲検下）の結果から、APaT 集団で認められた有害事象について以下に要約し、詳細は[2.7.6.3 項]及び[5.3.5.4.1: P053_stat_report]に記載する。

- APaT 集団の有害事象の発現割合は69.5%（98/141例）であった（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 11）。
- 副作用［11.3%（16/141例）］、Grade 3又は Grade 4の有害事象［5.0%（7/141例）］、重篤な有害事象［2.1%（3/141例）及び投与中に至った有害事象［0.7%（1/141例）］の発現割合は低かった（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 11）。
- 死亡に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 11）。

- APaT 集団と同様に、センチネルコホート集団においても、治験薬の忍容性は概して良好で、有害事象の発現割合は72.2%（70/97例）であった（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 10）。
- 発現割合が2%以上の副作用は、疲労［2.1%（3/141例）］であった（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 18）。
- 投与中止に至った有害事象は1例（急性ストレス反応、Grade 2、治験薬との関連なし）に認められた（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 16）。
- 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5%（7/141例）で、最も多く認められた事象はインフルエンザ［3.5%（5/141例）］であった（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 20）。
- 死亡、ECI 及び HBV 再活性化は認められなかった。

24週時の中間解析のための DBL 後に、投与中止に至った有害事象が6例（事前に規定した総リンパ球数及び／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）、重篤な有害事象が21例、死亡に至った有害事象（アルコール性肝硬変、Grade 5、重篤）が1例報告された[5.3.5.1.15: 08T5JG]。投与70日目に好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（Grade 4、重篤）が DOR/ISL 群の1例に発現した。当該事象は薬剤性過敏症症候群（Grade 4）と診断され、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。投与72日目に治験薬の投与が中止された[2.7.4.2.1.1.5.4 項] [5.3.5.1.15: 08T5JG]。

054試験

本試験では、第Ⅲ相試験で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与を受けた HIV-1感染症患者を対象に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を QD 投与した。中間解析の DBL 時点で利用可能であったデータから、有害事象について以下に要約し、詳細は CSR[5.3.5.2.1: P054V01]及び[2.7.6.3 項]に記載する。

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の安全性プロファイルは、051試験及び052試験と概して同様であった。

- 有害事象の発現割合は77.8%（497/639例）であった（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 12-1）。
- 副作用［2.8%（18/639例）］、重篤な副作用［0.2%（1/639例）］、Grade 3又は4の副作用［0.5%（3/639例）］、重篤な有害事象［6.3%（40/639例）］、Grade 3又は4の有害事象［9.2%（59/639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（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 12-1）。
- 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（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.3-3）。
- 2例以上（0.3%）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（[5.3.5.2.1: P054V01] Table

14.3-5)。

- 投与中止に至った有害事象が4例（0.6%）に認められたが［イレウス（Grade 3、重篤な有害事象）、疲労（Grade 1）、末梢性浮腫（Grade 2）及び治験実施計画書で規定されたCD4陽性T細胞数の減少］、いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された（[5.3.5.2.1: P054V01] 12.2.2 項）。
- 重篤な有害事象（虚血性脳卒中、Grade 2）が1例に認められ、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された（[5.3.5.2.1: P054V01] 12.2.1 項）。

- 死亡（交通事故による多発性外傷、Grade 5）が1例に認められたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された（[5.3.5.2.1: P054V01] 12.2.1.1 項）。
- DILIのECIが1例で報告されたが、アルコール性肝疾患（非重篤、Grade 2）に起因するものであった。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（[5.3.5.2.1: P054V01] 16.2.7.2 項）。
- HBV再活性化は認められなかった（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.3-15）。
- SMQの日和見感染（広域及び狭域）に該当する有害事象の発現割合は17.5%（112/639例）で、最も多くみられた事象はCOVID-19［5.0%（32/639例）］であった（[5.3.5.2.1: P054V01] 12.2.3 項）。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有害事象はなかった（[5.3.5.2.1: P054V01] 12.2.3.2 項）。

2.7.4.2.1.4 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した第Ⅲ相試験

DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した第Ⅲ相017試験、018試験、020試験及び033試験の有害事象の要約を[2.7.6.3 項]に記載し、詳細は各CSR[表 2.7.4-2]に示した。

DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の安全性プロファイルは、ベースラインART継続群及びBIC/FTC/TAF継続群と概して同様であったが、各試験のDOR/ISL切替え群において、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の減少が認められた。ISL開発プログラム全体で、ISLの用量依存的な総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の減少が特定された後、各試験の治験実施計画書を改訂し、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数が≥30%減少した場合（正常範囲内の場合も含めた）に有害事象及びECIとして報告することとした。さらに、2021年12月に、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の減少に対する中止基準を治験実施計画書に新たに規定した。そのため、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数減少に関する有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が増加した。総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数減少を認めた被験者の大部分は、DOR/ISLの投与中止後6ヵ月以内にベースライン値の30%以内の数値に回復した[5.3.5.1.13: 08L2VG]。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象（乳児の重篤な有害事象を含む）、HBV 再活性化及び

新規感染、ECI、投与中止に至った有害事象、事前に規定した CD4陽性 T 細胞数及び総リンパ球数減少による投与中止、ウイルス学的失敗／耐性及び投与中止時来院で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上を発現した被験者の叙述は、各試験の CSR に記載した（[5.3.5.1.1: P051V01],[5.3.5.1.2: P052V01],[5.3.5.2.1: P054V01]各16.2.7.2項）。053試験（盲検下）の叙述は[5.3.5.1.17: 08LWGS]及び[5.3.5.1.15: 08T5JG]、011試験、017試験、018試験、020試験及び033試験の叙述は各 CSR[表 2.7.4-2]の各16.2.7.2 項を参照とする。

DOR/ISL の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を対象にした肝臓の包括的な安全性及び SCAR の評価に関する叙述はそれぞれ[5.3.5.1.14: 08TH9C] [5.3.5.1.16: 08T552] [5.3.5.1.15: 08T5JG]に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した主要な第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）

2.7.4.3.1.1 事前に規定した範囲を超える変動

051/052試験併合データでの事前に規定した範囲を超える臨床検査値の変動がみられた被験者の割合には、併合 DOR/ISL 切替え群、ベースライン ART 継続群及び BIC/FTC/TAF 継続群の間で臨床的に意味のある差はなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 25～29）。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同様であった。

- 併合 DOR/ISL 切替え群では、大部分の被験者は、Grade 1又は2の臨床検査値異常であった。いずれの群でも、Grade 3及び4の臨床検査値異常を示した被験者は少なかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 25）。
- 併合 DOR/ISL 切替え群で2例以上に認められた Grade 3の臨床検査値異常は、アミラーゼ、空腹時コレステロール、CK、空腹時グルコース、空腹時 LDL-C、リパーゼ、マグネシウム、ヘモグロビン及び空腹時トリグリセリドであった。いずれも一過性で、臨床的に意味のある変動ではなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 25）。
- 併合 DOR/ISL 切替え群で2例以上に認められた Grade 4の臨床検査値異常は CK 及びリパーゼであった。CK の増加は一過性で、激しい運動によるものであった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 25）。
- 併合 DOR/ISL 切替え群では、48週時までの臨床検査値のベースラインからの変化量の平均値に大きな変動はみられなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 27）。
- ベースラインから48週時までに、臨床検査値の Grade が悪化した被験者の割合は、併合 DOR/ISL 切替え群、ベースライン ART 継続群及び BIC/FTC/TAF 継続群で概して同程度であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 28）。

2.7.4.3.1.2 肝機能

051/052試験併合データにおける、事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（アルブミン、ALP、ALT、AST 及び総ビリルビン）の変動を示した被験者の割合は、併合 DOR/ISL 切替え群、ベースライン ART 継続群及び BIC/FTC/TAF 継続群で同程度であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 37～41）。

- 併合 DOR/ISL 切替え群で、48週時までに肝機能検査値の Grade がベースラインから悪化した被験者の割合は10%以下で、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（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 37）。
- AST 又は ALT が基準値上限の3倍以上及び5倍以上増加した被験者の割合は、併合 DOR/ISL 切替え群（3倍以上：2.3%、5倍以上：0.8%、以下同順）、ベースライン ART 継続群（2.2%、0.5%）及び BIC/FTC/TAF 継続群（1.2%、0.6%）で概して同程度であった。

051試験で、ALT 又は AST が基準値上限の10倍以上増加（Grade 4）した被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群各0%、ベースライン ART 継続群各0.5%であった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-61）。052試験で、ALT 又は AST が基準値上限の10倍以上増加（Grade 4）した被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群各0.9%、BIC/FTC/TAF 継続群ではそれぞれ0%及び0.6%であった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-62）。052試験の DOR/ISL 切替え群で3例に認められた ALT 又は AST の Grade 4の増加は、急性 HBV 感染、急性 HCV 感染、第2期梅毒及びメタンフェタミン使用（各1例）に起因するものであった。急性 HCV 感染の1例は、潜在的 DILI（ECI）の基準に合致した[5.3.5.1.14: 08TH9C]。

- 総ビリルビンが基準値上限の2倍以上増加した被験者の割合は、併合 DOR/ISL 切替え群（1.0%）、ベースライン ART 継続群（0.5%）及び BIC/FTC/TAF 継続群（0.6%）で概して同程度であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 37）。

なお、DOR/ISL 及び ISL 単独投与の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験を対象に、肝臓の安全性について追加で評価しており[2.7.4.3.4 項]、詳細な結果は[5.3.5.1.14: 08TH9C]に記載した。

2.7.4.3.1.3 絶食下の脂質プロファイル

051/052試験併合データの、絶食下 LDL-C 及び non-HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は、併合 DOR/ISL 切替え群、ベースライン ART 継続群及び BIC/FTC/TAF 継続群で概して同程度で、48週時までに臨床的に意味のある経時的変化はなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 50, 51）。

051/052試験併合データの、無作為化後に脂質低下療法を開始及び／又は変更した被験者の絶食下脂質レベルの差に、併合 DOR/ISL 切替え群、ベースライン ART 継続群及び BIC/FTC/TAF 継続群で顕著な違いはなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 52～54）。

2.7.4.3.1.4 腎機能

BIC、DTG、RPV といった多くの ART は尿細管 Cr 分泌を阻害するため、臨床的影響を伴わない血清 Cr の増加及び eGFR の低下を引き起こす可能性がある。本剤の腎機能への影響をより正確に評価するため、Cr に加え ART の影響がないシスタチン C も評価パラメータとした。

- 051/052試験併合データの併合 DOR/ISL 切替え群において、ベースラインの腎機能が正常であった被験者のシスタチン C をパラメータとした腎機能検査値に、臨床的に意味のある変動はみられなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 55～60）。
- 051/052試験併合データの併合 DOR/ISL 切替え群において、ベースラインのシスタチン C に基づく腎機能検査値で軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者の eGFR のベースラインから48週時の変化量の平均値は、それぞれ1.52及び2.76 mL/min/1.73 m^2で、ベースライン ART 継続群及び BIC/FTC/TAF 継続群より僅かに高かった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 55, 57）。

- 推定 CrCL［併合 DOR/ISL 切替え群2.4%（17/706例）、ベースライン ART 継続群5.9%（11/185例）、BIC/FTC/TAF 継続群5.8%（10/171例）、以降同順］及び Cr に基づく GFR［3.3%（23/705例）、7.6%（14/185例）、9.9%（17/171例）］が Grade 3の低下を示した被験者の割合は、ベースライン ART 継続群及び BIC/FTC/TAF 継続群と比較して、併合 DOR/ISL 切替え群で少なかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 58）。

2.7.4.3.1.5 総リンパ球数及びリンパ球サブセット数

051試験及び052試験で、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、DOR/ISL 切替え群と各試験の対照群で概して同程度であった（[5.3.5.1.1: P051V01] 12.3.2.1.2 項）,（[5.3.5.1.2: P052V01] 12.3.2.1.1 項）。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概して同程度であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 68～76）。

- 051/052試験併合データにおいて、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の48週時のベースラインからの変化率の平均値は、併合 DOR/ISL 切替え群（総リンパ球数：4.52%、CD4陽性 T 細胞数：6.02%、以下同順）と併合対照群（5.45%、8.27%）で概して同程度であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 69）。
- 併合 DOR/ISL 切替え群及び併合対照群ともに、CD4陽性 T 細胞数のベースラインから48週時の変化量の平均値は、CD4陽性 T 細胞数の全てのカテゴリ（ベースラインの CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^{3}未満、200以上350 cells/mm^{3}未満、350以上500 cells/mm^{3}未満、500 cells/mm^{3}以上）で増加し、その増加量は両群で概して同程度であった。併合 DOR/ISL 切替え群において、ベースラインの CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^{3}未満の被験者のベースラインから48週時までの各評価時点及び48週時の変化率の大きさは、ベースラインの CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^{3}超の被験者と比較して概して同程度であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 70）。
- 両群とも、ほとんど（併合 DOR/ISL 切替え群84.1%及び併合対照群82.9%）の被験者で48週時の総リンパ球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がベースラインから30%超減少した被験者の割合は両群で同じであった（各4.8%）（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 75）。
- 両群とも、ほとんど（併合 DOR/ISL 切替え群82.4%及び併合対照群78.7%、以下同順）の被験者で48週時の 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 CD4陽性 T 細胞数の値がベースラインから30%超減少した被験者の割合は両群で概して同程度であった（4.4%、3.9%）（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 74）。
- 052試験の2例（両群に各1例）が48週時までに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[2.7.4.2.1.1.4.1 項]。当該2例とも、CD4陽性 T 細胞数は最終来院時にはベースライン値又はベースライン値の±30%に戻った（[5.3.5.1.2: P052V01] 16.2.7.2 項, 16.2.8.1 項）。

- 48週時からDBL時点までに、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に意味のある変動はみられなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 71～73）。

2.7.4.3.2 第Ⅱ相用量設定試験（011試験）

144週時までに、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、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（0.25 mg、0.75 mg及び2.25 mg）でもみられなかった（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.3-41～44）。パート1及びパート2で、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数のベースラインからの変化量は、ISL 0.75 mg + DOR（±3TC）群又はISL 2.25 mg + DOR（±3TC）群とISL 0.25 mg + DOR（±3TC）群又はDOR/3TC/TAF群で異なっていた（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.2-17, Table 14.3-41）。144週時まで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の全用量群及びDOR/3TC/TDF群で概して同程度であった。また、Grade 3及び4の臨床検査値異常の発現割合は低く、一過性で、ISLの全用量群で概して同程度であった（[5.3.5.1.3: P011] 12.3.2.1 項）。

総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の72週時の事後解析データ（パート1～パート3）の結果（[5.3.5.1.5: P011_stat_report]）を以下に示す。

- パート1及びパート2で、総リンパ球数は、ISL 0.25 mg+DOR（±3TC）群及びDOR/3TC/TDF群でベースラインから増加し、変化率の平均値はそれぞれ20.47%及び15.94%と概して同程度であった。ISL 0.75 mg+DOR（±3TC）群及びISL 2.25 mg+DOR（±3TC）群ではベースラインから減少し、変化率の平均値はそれぞれ-0.39%及び-15.92%であった（[5.3.5.1.5: P011_stat_report] 4.3.1 項）。
- パート1及びパート2で、CD4陽性T細胞数は、ISL 0.25 mg+DOR（±3TC）群及びDOR/3TC/TDF群でベースラインから増加し、変化率の平均値はそれぞれ79.77%及び60.12%と概して同程度であった。ISL 0.75 mg+DOR（±3TC）群及びISL 2.25 mg+DOR（±3TC）の変化率の平均値はそれぞれ47.12%及び24.04%であった（[5.3.5.1.5: P011_stat_report] 4.3.2 項）。
- パート3で、ISL 0.25 mg+DOR（±3TC）からISL 0.75 mg+DOR（±3TC）へ移行した被験者では、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の減少がみられた。一方、ISL 2.25 mg+DOR（±3TC）からISL 0.75 mg+DOR（±3TC）へ移行した被験者では、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数は増加した（[5.3.5.1.5: P011_stat_report] 4.3.1 項, 4.3.2.1 項）。

2.7.4.3.3 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与したその他の第Ⅲ相試験（053試験及び054試験）

053試験

24週時の盲検下の中間解析の結果、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。

- 肝機能検査値が Grade 3又は4へ悪化した被験者は少なく、ALT 及び AST が Grade 3へ悪化した被験者が2例（1.4%）認められた（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 24）。
- 臨床検査値の変動は小さく、一過性で臨床的に意味のあるものではなかった。CD4陽性 T 細胞数の平均値のベースラインからの増加がみられた（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] 4.4.6.2 項）。

24週時の中間解析のための DBL 後に、Grade 4の ALT 及び AST の臨床検査値異常を伴う重篤な有害事象（肝炎、Grade 2）が1例に認められた。当該被験者に総ビリルビン及びその他の肝機能検査値の増加はみられなかった[2.7.4.3.5 項]。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、治験薬の投与を中止した。また、事象名は、Grade 2の DILI に更新された。治験依頼者は、治験薬以外に考えられる起因がないことから、当該事象は治験薬に関連している可能性があると考えた。ただし、パルボウイルス感染や肝毒性のリスクがある併用薬を複数服用したなど、交絡因子の影響は排除できない。なお、安全性報告のため盲検解除され、当該被験者は DOR/ISL 群であることが確認された（[5.3.5.1.14: 08TH9C] 7.3 項）。

<u>054試験</u>

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。

- 大部分の臨床検査値異常は、Grade 1又は Grade 2であった（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.3-18, Table 14.3-19）。Grade 3又は Grade 4の臨床検査値異常の発現割合は、Cr に基づく eGFR（8.2%）以外のパラメータでは5%未満と低かった（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.3-18, Table 14.3-20～Table 14.3-22）。
- 肝機能検査値、絶食下の血中脂質及び腎機能検査値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.3-18, Table 14.3-23）。
- 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週時点を除く各評価時点で増加した（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.3-16, Table 14.3-17）。
- DBL 時までに、事前に規定した CD4陽性 T 細胞数減少（治験薬との関連なし）による中止基準に該当した1例が治験薬の投与を中止した。当該被験者に臨床症状はなく、総リンパ球数の減少は認められなかった。当該事象は、最終来院時にベースライン値まで回復した。事前に規定した総リンパ球数減少による中止基準に該当した被験者はいなかった（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.3-11, Table 14.3-12, 16.2.7.1.3 項）。

2.7.4.3.4 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を投与した第Ⅲ相試験（017試験、018試験、020試験及び033試験）

全ての試験（017試験、018試験、020試験及び033試験）で、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ベースラインからの臨床的に意味のある変動はみられなかった。

ISL に関連した総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の減少がみられた被験者の値は、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与中止後6ヵ月以内にベースラインの±30%以内の値に回復した[5.3.5.1.13: 08L2VG]。

017試験、018試験、020試験及び033試験における総リンパ球数、CD4陽性 T 細胞数及び肝機能検査値のを詳細な結果は、各 CSR[表 2.7.4-1]及び[2.7.6.3 項]に示す。

2.7.4.3.5 肝臓の安全性評価

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]。治験薬との因果関係は、「Definitely（治験薬との関連がある可能性95%超）」、「Highly likely（75～95%）」、「Probable（50～74%）」、「Possible（25～49%）」、「Unlikely（25%未満）」及び「Insufficient Data（評価に必要な十分なデータがない）」の6段階で評価した。

- 肝機能検査値異常を示した被験者の叙述
- 肝毒性に関連する可能性のある有害事象及び肝機能検査値異常の観察人年で調整した発現率に関する統合解析
- HAC による全叙述の重症度及び治験薬との因果関係の評価、並びに ISL（±DOR）に関連する全体的な肝臓の安全性評価

肝臓の安全性は、DOR/ISL 及び ISL 単独投与の後期臨床開発プログラムに含まれる14の試験から得たデータに基づき評価した。このデータには、5,000例以上の被験者が含まれており、事前に規定した基準（肝機能検査値異常を示した被験者の叙述）に合致した被験者101例（105件）の叙述が作成された。

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50～74%）と判定されたが、交絡因子の影響は排除できなかった。また、当該2例の肝機能検査値異常は、治験薬の投与中止後に回復した。なお、HAC により治験薬との因果関係が「Highly likely（75～95%）」又は「Definitely（95%超）」と判定された事象及び重篤な事象は認められなかった。

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 群と対照群で概して同様であった。認められた肝機能検査値異常のほとんどは、ウイルス性肝炎、飲酒及び運動による CK 増加などに起因しており、ほとんどが一過性で治験薬投与中に回復した。

DOR/ISL（全ての用量群を併合）群の9例（0.19/100人・年）が Hy's Law の基準に合致した

([5.3.5.1.14: 08TH9C] 4.4 項)。このうち8例の肝機能検査値異常は、ウイルス性肝炎（5例）、飲酒（2例）及び急性膵炎（1例）に起因していた。残り1例（020試験）の潜在的な肝機能障害は、HACにより治験薬との因果関係はProbable（可能性50～74%）と判定された（上述の潜在的肝機能障害が認められた被験者と同一人物）。

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（[5.3.5.1.14: 08TH9C] 4.2.1.3 項）。

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。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

主たる試験の051試験及び052試験の身体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。また、バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値の経時的推移に関して、臨床的に意味のある変動はみられなかった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-70），([5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-69），([5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 77)。

2.7.4.4.2 体重及び BMI

<u>051試験</u>

- 48週時の体重（DAO 法）のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群 0.94 kg（95%CI：0.45、1.43)、ベースライン ART 継続群-0.18 kg（95%CI：-0.82、0.46）であり、群間差は1.13 kg（95%CI：0.31、1.94）であった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-71)。
- 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（DOR/ISL 切替え群78.25 kg、ベースライン ART 継続群80.5 kg、以下同順）のベースラインの体重（平均値）は、試験全体（82.56 kg、81.78 kg）のベースラインの体重（平均値）より低かった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-74)。
- 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において、48週時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。
- 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。

<u>052試験</u>

- 48週時までの体重の経時的推移に関して、両群とも体重の変動は小さかった（[5.3.5.1.2: P052V01] 12.4.2 項)。
- 体重（DAO 法）のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群-0.03 kg（95%CI：-0.54、0.48)、BIC/FTC/TAF 継続群0.28 kg（95%CI：-0.32、0.88）であり、群間差は-0.30 kg（95%CI：-1.13、0.53）であった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-70)。
- 48週時で、ベースラインからの体重が5%以上（DOR/ISL 切替え群14.56%、BIC/FTC/TAF 継続群15.95%、以下同順）及び10%以上（3.48%、2.45%）増加した被験者の割合は、両群で概して同程度であった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-73)。

051/052試験併合データ

- 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（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 78, 79）。
- 48週時で、ベースラインからの体重が5%以上（併合 DOR/ISL 切替え群19.52%、ベースライン ART 継続群10.23%、BIC/FTC/TAF 継続群15.95%、以下同順）及び10%以上（5.11%、1.14%、2.45%）増加した被験者の割合は、ベースライン ART 継続群及び BIC/FTC/TAF 継続群と比較して、併合 DOR/ISL 切替え群で高かった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 98）。これは、051試験で、DOR/ISL 切替え群の EFV 及び／又は TDF を含むベースライン ART を受けていた被験者における体重増加が影響していると考えられる（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 99）。
- ベースラインからの体重の変化量は、年齢、性別、人種、民族、地域、BMI の部分集団間で大きな違いはなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 80～97）。

2.7.4.4.3 心電図

011試験で、臨床的に意味のある心電図所見は認められなかった（[5.3.5.1.3: P011] Table14.3-45, Table14.3-46）。051試験、052試験、053試験、054試験では、スクリーニング時以外に心電図は評価しなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

051/052試験併合データを対象に、有害事象及び臨床検査値パラメータに関して、内因性要因（年齢、性別、人種、民族及びベースラインの腎機能）の影響を評価した。

051/052試験併合データの併合 DOR/ISL 切替え群において、全ての内因性要因別の安全性の結果に臨床的に意味のある違いはなかった。詳細な結果は[5.3.5.3.2: ISS]に記載した。

なお、011試験では各投与群の被験者数が少ないため、部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.1.1 年齢

併合DOR/ISL 切替え群の有害事象及び臨床検査値の結果は65歳以上の被験者と65歳未満の被験者で大きく異ならなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 31, 43, 62），（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 101, 103, 105）。また、50歳以上及び50歳未満の被験者でも、大きな違いはなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 30, 42, 61, 100, 102, 104）。

2.7.4.5.1.2 性別

併合 DOR/ISL 切替え群の有害事象及び臨床検査値の結果に、性別による明確な違いはなく、全集団の結果と概して同様であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 32, 44, 63, 106, 107, 108）。

2.7.4.5.1.3 人種

併合 DOR/ISL 切替え群の有害事象及び臨床検査値の結果に、人種による明確な違いはなく、全集団の結果と概して同様であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk:33, 45, 64, 109, 110, 111）。

2.7.4.5.1.4 民族

併合 DOR/ISL 切替え群の有害事象及び臨床検査値の結果に、民族による明確な違いはなく、全集団の結果と概して同様であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 34, 46, 65, 112, 113, 114）。

2.7.4.5.1.5 肝機能障害

051試験及び052試験では、活動性肝炎（ALT 又は AST の増加が ULN の5倍を超える場合、又は ALP が ULN の5倍を超える場合）の被験者、肝硬変の状態にあると考えられる臨床検査値異常（血清アルブミンが2.8 g/dL 未満、INR が1.7超、又は血小板が100×10^9 cell/L 未満であり、この検査値異常の原因が他に認められない場合）がみられる被験者を試験の対象から除外した。また、DOR 及び ISL のいずれも、HIV 感染と重度の肝機能障害（Child-Pugh Class C）を有する被験者を対象にした試験は実施していない。

2.7.4.5.1.6 腎機能障害

051試験及び052試験では、軽度（推定 CrCL：60～89 mL/min）及び中等度（推定 CrCL：30～59 mL/min）の腎機能障害を有する被験者が含まれた。Cr に加え ART の影響がないシスタチン C も評価した。併合 DOR/ISL 切替え群でベースラインのシスタチン C に基づく eGFR が60～89 mL/min であった被験者の割合は36%（256/704例）、30～59 mL/min では7.2%（51/704例）であった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 55, 57）。

併合 DOR/ISL 切替え群において、軽度（ベースラインのシスタチン C に基づく eGFR：60以上90 mL/min/1.73m²未満）又は中等度（30以上60 mL/min/1.73m²未満）の腎機能障害を有する被験者は、eGFR のベースラインからの変化量の平均値がそれぞれ1.52 mL/min/1.73m² 及び2.76 mL/min/1.73m²増加した（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 57）。これは、ベースライン ART 継続群の軽度の腎機能障害を有する被験者（0.81 mL/min/1.73m²）又は、ベースライン ART 継

続群及び BIC/FTC/TAF 継続群の中等度の腎機能障害を有する被験者（1.09 mL/min/1.73m^{2}及び 0.21 mL/min/1.73m^2）よりも僅かに高かった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 57）。

併合 DOR/ISL 切替え群の有害事象及び臨床検査値の結果は、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、臨床的に意味のある違いはなかった（[5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk: 115～118）。

2.7.4.5.2 外因性要因

051/052試験併合データの併合 DOR/ISL 切替え群において、外因性要因（地域、ベースライン ART）別の有害事象及び臨床検査値の結果に臨床的に意味のある違いはなかった。([5.3.5.3.2: ISS] Table 5.3.5.3.3-switch48wk:119～125)。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用については[2.7.2.3.3 項]に詳述した。本項では要約を記載する。

DOR/ISL 又は ISL の薬物相互作用を評価するため、6つの第 I 相試験を実施した。これら6つ全ての試験で、他の薬物との併用投与時における ISL の安全性プロファイルは、ISL 単独投与時と類似していた。また、ISL の薬物動態プロファイルに意味のある影響はなかった。ただし、dCK 基質である3TC との併用を評価した058試験では、3TC との併用により、ISL-TP の生成が有意に減少した。058試験で ISL-TP の曝露量が減少したことから、ISL を他の dCK 基質と併用した場合、ISL-TP の曝露量が減少し、有効性の低下及び耐性の発現がみられる可能性が考えられる。

また、011試験のパート1及び2では、DOR/ISL+3TC 群、ISL の全ての用量（0.25 mg、0.75 mg 又は2.25 mg）+DOR（±3TC）群及び DOR/3TC/TDF 群で、48週時までの安全性プロファルは類似していた。

DOR の曝露量に影響を与えることが知られている薬剤（中程度及び強力な CYP3A 誘導薬）は、DOR の曝露量を減少させる可能性があるため、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では使用禁止としていた。また、ISL とペントスタチン（アデノシンデアミナーゼ阻害剤）との併用についても、ISL の代謝が減少する可能性があることから使用禁止としたため、臨床データは入手できていない。

2.7.4.5.4 安全性に関する曝露－反応解析

安全性に関する曝露－反応解析については[2.7.2.2.5.2.2.2 項]に詳述した。本項では要約を記載する。

ISL-TP の曝露量と総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の減少との関係を明らかにするため、051試験と052試験を含む第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験のデータを用いて PK/PD 解析を行った。解析の結果、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与は、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の臨床的に意

味のある減少を引き起こさないことが示された。これは、051試験及び052試験の結果と概して同様で、両試験の対象集団に対する DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与の適切性を支持している。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

DOR/ISL 及び ISL の臨床開発プログラムにおいて、合計15件［DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）試験で13件、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の054試験で2件］の妊娠が報告された。このうち7件に出産が報告され（先天性欠損症の報告なし）、4件は自然流産、3件は選択的流産、1件は妊娠結果は報告されなかった。限られたデータではあるが、これらの結果から妊娠合併症及び先天的異常がみられる傾向はなかった。妊婦に関する評価及び1年間の乳児フォローアップデータは[5.3.5.3.8: 08L2GP]に詳述した。054試験で DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を受けている被験者2例の妊娠については、いずれも妊娠満期で帝王切開による出産が報告されている。なお、本申請時点で授乳時の使用を評価するためのデータは得られていない。

2.7.4.5.6 過量投与

ISL の単回投与として最大用量400 mg を投与した用量漸増第 I 相試験（001試験）、ISL の最大用量（5 mg QD を6週間）を反復投与した試験（009試験）において、用量や曝露量に関連する有害事象は認められず、忍容性に関する懸念点もなかった。DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）、ISL/MK-[redacted] を QW 投与する試験、ISL 60 mg を QM 投与する試験を含む臨床開発プログラムにおいて、DOR/ISL を投与後48週までに、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数、その他のリンパ球サブセット数が用量依存的に減少することが分かった。総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の減少は、DOR/ISL の投与中止後に回復した。

DOR/ISL の第Ⅲ相試験（051試験、052試験、053試験及び054試験）では、過剰摂取を申請予定用量の2倍を超える用量、すなわち1日3錠以上と定義した。第Ⅲ相試験で、051試験の DOR/ISL 切替え群に1件（48週以降）の過剰摂取が報告された。当該被験者は、一度に約80錠服用したが、腎及び肝機能の臨床検査値の増加はみられなかった。また当該被験者は、過剰摂取後48週以降に、重篤な有害事象を2件［各種物質毒性（抗不安薬及び DOR/ISL）及び自殺企図、各 Grade 4］発現した（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.1-18, 16.2.7.2 項）。これらの事象は、抗不安薬及び DOR/ISL のいずれにも関連ありと判定された [2.7.4.2.1.1.1.3 項]。

2.7.4.5.7 薬物乱用

DOR/ISL の薬物乱用及び依存の可能性については評価していないが、これまでの臨床試験の結果から、DOR/ISL の薬物乱用及び依存の可能性は示されていない。

作用機序に基づくと DOR/ISL が乱用される可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

これまでに蓄積された臨床試験データに基づくと、DOR/ISL 投与中止後の離脱症状及び反跳現象の可能性を示唆する安全性上のシグナルは特定されていない。

2.7.4.5.9 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

これまでに蓄積された臨床試験データに基づくと、DOR/ISL による自動車運転及び機械操作に対する影響及び精神機能の障害の可能性を示唆する安全性上のシグナルは特定されていない。非臨床試験では、DOR 及び ISL のいずれも中枢神経系組織への分布は限定的である可能性が示されており、臨床用量での非結合血漿濃度において、いずれも脳への移行性は低いと予想される[2.6.4.1.1 項] [2.6.4.4 項]。

2.7.4.6 市販後データ

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（単独又は配合剤の 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いる。DOR の市販後の安全性データは、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）（調査単位期間：2024年8月30日から2025年8月29日）に要約されている[5.3.6.1: 08YD9W]。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されている。

2.7.4.7 付録

付録 2.7.4-1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与された被験者

Participant Exposure to DOR/ISL (0.25 mg)							
Study	**Total Study Participants Treated**	**Administered DOR/ISL 0.25 mg**	**Administered Comparator**	**Comparator Participants Switched to DOR/ISL 0.25 mg**	**Total Study Participants Treated w/ DOR/ISL 0.25 mg**	**Unique [a] Participants Treated w/ DOR/ISL 0.25 mg**	**Unique Participants Treated w/ Comparator**
P011 [b]	121	29	31	0	29	29	31
P051	551	366	185	177	543	543	185
P052	513	342	171	0	342	342	171
P054 [b]	639	639	0	0	639	626	0
Total	**1824**	**1376**	**387**	**177**	**1553**	**1540**	**387**

DOR=doravirine; ISL=Islatravir.

a For unique exposure to DOR/ISL (100 mg/0.25 mg), participants enrolled from DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) studies are counted once for exposure to this specific dose regardless of prior exposure.

b Participants in P011 received ISL (0.25, 0.75, 2.25 mg) + DOR + 3TC for at least 24 weeks in Part 1; and those who were virologically suppressed at the previous visit (HIV RNA <50 copies/mL) and had not met any viral failure criteria moved to Part 2 where they received ISL (0.25, 0.75, 2.25 mg) + DOR, , before continuing to Part 3 between Weeks 60 and 84 where they received ISL (0.75 mg) + DOR and Part 4 at Week 144 where they received FDC of DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Of those initially treated with ISL 0.25 mg in P011, 13 participants then received ISL 0.75 mg in P011, enrolled into P033 and then into P054.

C Confidential

付録 2.7.4-2　患者の内訳（051/052 試験併合データ）（APaT 集団）（利用可能な全データ）

Disposition of Participants
All Randomized Participants
All Available Data
P051 and P052

	PN051 Group 1: DOR/ISL		PN051 Group 2: Baseline ART (Weeks 0-48)		PN051 Group 2: DOR/ISL (Post-Week 48)		PN052 Group 1: DOR/ISL		PN052 Group 2: BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	368		185		177		343		171	
Study Intervention Disposition										
Started	366		185		177		342		171	
Discontinued	19	(5.2)	12	(6.5)	4	(2.3)	33	(9.6)	11	(6.4)
Adverse Event	3	(0.8)	5	(2.7)	2	(1.1)	10	(2.9)	4	(2.3)
Lack Of Efficacy	4	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lost To Follow-Up	2	(0.5)	3	(1.6)	1	(0.6)	7	(2.0)	0	(0.0)
Non-Compliance With Study Drug	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Physician Decision	3	(0.8)	2	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal By Subject	6	(1.6)	2	(1.1)	0	(0.0)	14	(4.1)	4	(2.3)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(1.8)
Status Not Recorded	347	(94.8)	173	(93.5)	173	(97.7)	309	(90.4)	160	(93.6)
Trial Disposition										
Completed	11	(3.0)	6	(3.2)	3	(1.7)	13	(3.8)	7	(4.1)
Discontinued	8	(2.2)	6	(3.2)	1	(0.6)	17	(5.0)	4	(2.3)

C Confidential

Disposition of Participants
All Randomized Participants
All Available Data
P051 and P052

	PN051 Group 1: DOR/ISL		PN051 Group 2: Baseline ART (Weeks 0-48)		PN051 Group 2: DOR/ISL (Post-Week 48)		PN052 Group 1: DOR/ISL		PN052 Group 2: BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Trial Disposition										
Death	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lost To Follow-Up	2	(0.5)	3	(1.6)	1	(0.6)	7	(2.0)	0	(0.0)
Physician Decision	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Randomized By Mistake Without Study Treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Withdrawal By Subject	5	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	9	(2.6)	3	(1.8)
Other	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

Disposition of Participants
All Randomized Participants
All Available Data
P051 and P052

	PN051 Group 1: DOR/ISL		PN051 Group 2: Baseline ART (Weeks 0-48)		PN051 Group 2: DOR/ISL (Post-Week 48)		PN052 Group 1: DOR/ISL		PN052 Group 2: BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Trial Disposition										
Status Not Recorded	349	(94.8)	173	(93.5)	173	(97.7)	313	(91.3)	160	(93.6)

Each participant is counted once for Trial Disposition and Study Intervention Disposition.

Status Not Recorded = Ongoing at Week 48.

The PN051 Group 2: DOR/ISL (Post-Week 48) column includes participants in Protocol 051 Group 2 who received 48 weeks of baseline ART medication, switched to DOR/ISL and have returned for post-switch visits.

The "Completed" category under trial disposition includes participants who discontinued study medication and have completed all required follow-up visits.

This table includes trial disposition and study intervention disposition that occurred at the week 48 database lock.

Source:　[ISE: analysis-adsl]

付録 2.7.4-3　ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性（051/052 試験併合データ）（APaT 集団）

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants
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		Pooled Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	366		185		342		171		708		356	
Sex at Birth												
Male	214	(58.5)	118	(63.8)	268	(78.4)	135	(78.9)	482	(68.1)	253	(71.1)
Female	152	(41.5)	67	(36.2)	74	(21.6)	36	(21.1)	226	(31.9)	103	(28.9)
Age (Years)												
18 to 49	164	(44.8)	86	(46.5)	190	(55.6)	95	(55.6)	354	(50.0)	181	(50.8)
>= 50	202	(55.2)	99	(53.5)	152	(44.4)	76	(44.4)	354	(50.0)	175	(49.2)
18 to 49	164	(44.8)	86	(46.5)	190	(55.6)	95	(55.6)	354	(50.0)	181	(50.8)
50 to 64	160	(43.7)	85	(45.9)	113	(33.0)	58	(33.9)	273	(38.6)	143	(40.2)
>= 65	42	(11.5)	14	(7.6)	39	(11.4)	18	(10.5)	81	(11.4)	32	(9.0)
Participants with data	366		185		342		171		708		356	
Mean	50.0		49.5		47.6		47.6		48.8		48.6	
SD	12.6		11.8		12.9		13.1		12.8		12.5	
Median	51.0		51.0		47.0		48.0		49.5		49.0	
Q1 to Q3	41 to 59		42 to 59		37 to 58		37 to 60		39 to 59		38 to 59	

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants
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		Pooled Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Range	18 to 83		24 to 77		19 to 77		23 to 75		18 to 83		23 to 77	
Race												
White	141	(38.5)	74	(40.0)	206	(60.2)	106	(62.0)	347	(49.0)	180	(50.6)
Black or African American	166	(45.4)	84	(45.4)	111	(32.5)	47	(27.5)	277	(39.1)	131	(36.8)
Asian	18	(4.9)	10	(5.4)	20	(5.8)	10	(5.8)	38	(5.4)	20	(5.6)
Other	40	(10.9)	17	(9.2)	3	(0.9)	7	(4.1)	43	(6.1)	24	(6.7)
Unknown	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.6)	3	(0.4)	1	(0.3)
Ethnicity												
Hispanic or Latino	54	(14.8)	26	(14.1)	73	(21.3)	44	(25.7)	127	(17.9)	70	(19.7)
Not Hispanic or Latino	308	(84.2)	157	(84.9)	261	(76.3)	125	(73.1)	569	(80.4)	282	(79.2)
Unknown/Not Reported	4	(1.1)	2	(1.1)	8	(2.3)	2	(1.2)	12	(1.7)	4	(1.1)
Region												
North America	126	(34.4)	46	(24.9)	228	(66.7)	114	(66.7)	354	(50.0)	160	(44.9)
Europe	83	(22.7)	49	(26.5)	35	(10.2)	14	(8.2)	118	(16.7)	63	(17.7)
Latin America	29	(7.9)	12	(6.5)	25	(7.3)	15	(8.8)	54	(7.6)	27	(7.6)
Asia/Pacific	27	(7.4)	20	(10.8)	54	(15.8)	28	(16.4)	81	(11.4)	48	(13.5)

C Confidential

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants
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		Pooled Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Africa	101	(27.6)	58	(31.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	101	(14.3)	58	(16.3)
US	103	(28.1)	33	(17.8)	228	(66.7)	114	(66.7)	331	(46.8)	147	(41.3)
Non-US	263	(71.9)	152	(82.2)	114	(33.3)	57	(33.3)	377	(53.2)	209	(58.7)
Gender Identity												
Boy/Man	211	(57.7)	116	(62.7)	262	(76.6)	135	(78.9)	473	(66.8)	251	(70.5)
Girl/Woman	152	(41.5)	67	(36.2)	74	(21.6)	36	(21.1)	226	(31.9)	103	(28.9)
Transgender Girl/Woman	3	(0.8)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	7	(1.0)	1	(0.3)
Genderqueer/Non-Binary/Gender Non-Conforming	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Unknown	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatitis C Infection Status at Screening[a]												
HCV-inactive	353	(96.4)	180	(97.3)	342	(100.0)	171	(100.0)	695	(98.2)	351	(98.6)
HCV-active	13	(3.6)	5	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(1.8)	5	(1.4)
Hepatitis B Core Antibody Status at Screening.												

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants
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		Pooled Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Positive	106	(29.0)	54	(29.2)	86	(25.1)	46	(26.9)	192	(27.1)	100	(28.1)
Negative	260	(71.0)	131	(70.8)	256	(74.9)	125	(73.1)	516	(72.9)	256	(71.9)
Baseline CD4+ T-cell Count (cells/mm^3)												
<200 cells/mm[3]	2	(0.5)	3	(1.6)	6	(1.8)	5	(2.9)	8	(1.1)	8	(2.2)
>=200 to <350 cells/mm[3]	32	(8.7)	9	(4.9)	21	(6.1)	15	(8.8)	53	(7.5)	24	(6.7)
>=350 to <500 cells/mm[3]	45	(12.3)	19	(10.3)	61	(17.8)	21	(12.3)	106	(15.0)	40	(11.2)
>=500 cells/mm[3]	287	(78.4)	154	(83.2)	254	(74.3)	130	(76.0)	541	(76.4)	284	(79.8)
Participants with data	366		185		342		171		708		356	
Mean	742.1		759.7		722.8		705.8		732.8		733.8	
SD	304.7		317.6		338.7		306.9		321.5		313.3	
Median	697.0		725.0		680.5		705.0		691.5		714.5	
Q1 to Q3	525 to 922		566 to 918		497 to 874		512 to 920		514 to 899		544 to 919	
Range	156 to 2036		43 to 2463		113 to 2975		141 to 2017		113 to 2975		43 to 2463	
Duration of Baseline Therapy Prior to Enrollment (Years)												
< 3 years	158	(43.2)	80	(43.2)	150	(43.9)	69	(40.4)	308	(43.5)	149	(41.9)
3 to <5 years	62	(16.9)	35	(18.9)	141	(41.2)	77	(45.0)	203	(28.7)	112	(31.5)

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants
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		Pooled Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>= 5 years	146	(39.9)	70	(37.8)	51	(14.9)	25	(14.6)	197	(27.8)	95	(26.7)
>= 1 year	335	(91.5)	172	(93.0)	310	(90.6)	154	(90.1)	645	(91.1)	326	(91.6)
< 1 year	31	(8.5)	13	(7.0)	32	(9.4)	17	(9.9)	63	(8.9)	30	(8.4)
Participants with data	366		185		342		171		708		356	
Mean	4.6		4.7		3.3		3.5		4.0		4.1	
SD	3.7		3.7		1.8		1.8		3.0		3.0	
Median	3.7		3.8		3.3		3.6		3.5		3.6	
Q1 to Q3	2.0 to 6.3		2.1 to 6.3		1.9 to 4.5		2.0 to 4.7		2.0 to 5.3		2.0 to 5.3	
Range	0 to 26		0 to 23		0 to 8		0 to 8		0 to 26		0 to 23	
BIC/FTC/TAF Recipients in Previous DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Study												
MK8591A-018	10	(2.7)	8	(4.3)	28	(8.2)	20	(11.7)	38	(5.4)	28	(7.9)
MK8591A-020	28	(7.7)	18	(9.7)	43	(12.6)	20	(11.7)	71	(10.0)	38	(10.7)
None	328	(89.6)	159	(85.9)	271	(79.2)	131	(76.6)	599	(84.6)	290	(81.5)
Antiretroviral Regimen Line of Therapy												
First	91	(24.9)	55	(29.7)	104	(30.4)	54	(31.6)	195	(27.5)	109	(30.6)

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants
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		Pooled Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Second	113	(30.9)	45	(24.3)	58	(17.0)	29	(17.0)	171	(24.2)	74	(20.8)
Third	69	(18.9)	33	(17.8)	61	(17.8)	29	(17.0)	130	(18.4)	62	(17.4)
Fourth or more	93	(25.4)	52	(28.1)	119	(34.8)	59	(34.5)	212	(29.9)	111	(31.2)
Time Since HIV-1 Diagnosis (Years)												
Participants with data	366		185		342		171		708		356	
Mean	15.0		13.6		13.4		13.1		14.2		13.4	
SD	9.7		8.5		10.1		10.3		9.9		9.4	
Median	13.3		13.3		11.3		10.6		12.3		12.4	
Q1 to Q3	8 to 21		7 to 19		4 to 19		5 to 19		6 to 20		6 to 19	
Range	1 to 40		1 to 40		1 to 41		1 to 44		1 to 41		1 to 44	
Baseline Antiretroviral Therapy[a]												
PI-containing regimens (including PI- + InSTI-containing regimens)	22	(6.0)	8	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(3.1)	8	(2.2)
InSTI-containing regimens (non-PI-containing regimens)	233	(63.7)	121	(65.4)	342	(100.0)	171	(100.0)	575	(81.2)	292	(82.0)

C Confidential

Participant Characteristics
All Randomized and Treated Participants
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		Pooled Comparator	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
non-PI- and non-InSTI-containing regimens	111	(30.3)	56	(30.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	111	(15.7)	56	(15.7)

SD=Standard deviation; Q1=First quartile, Q3=Third quartile.

[a] The corrected stratified regimen, based on the actual ART regimen prior to randomization, is summarized for participants from protocol 051.

Participants from protocol 052 were not stratified but virologically suppressed on Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide prior to study enrollment.

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

HCV-inactive refers to the participants who were HCV seronegative at baseline or HCV seropositive at baseline with HCV viral load undetected. HCV-active refers to participants who were HCV seropositive at baseline and had quantifiable HCV viral load.

ART=antiretroviral therapy; CD4=cluster of differentiation 4; HCV=hepatitis C virus; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; InSTI=integrase strand transfer inhibitor; PI=protease inhibitor; RNA=ribonucleic acid.

Source: [ISE: analysis-adsl]

C Confidential

付録 2.7.4-4　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

付録 2.7.4-5　副作用（いずれかの投与群で 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)**

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

2.7.5 参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。