表 2.7.6.3.2-1 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]

2.7.6.3.2.2.2 日本人集団の結果

本項では、052試験の有効性及び安全性解析対象集団のうち、日本人集団17例の結果を示す。日本人の有効性及び安全性に関する図表は[5.3.5.4.3: P052V01_J_list]に示す。

2.7.6.3.2.2.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳

試験の内訳：

- DOR/ISL 切替え群：無作為化13例、試験継続12例、試験完了0例、試験中止1例

- BIC/FTC/TAF 継続群：無作為化4例、試験継続4例、試験完了0例、試験中止0例

治験薬投与の内訳：

	DOR/ISL 切替え群	BIC/FTC/TAF 継続群
治験薬投与	13	4
投与継続	11	4
投与中止	2	0
投与完了	0	0

人口統計学的特性及びベースライン特性

48週時の投与群合計の人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：33.0歳（28～70歳）
- 性別：男性17例（100.0%）
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数の平均値：598.7 cells/mm^3
- 組入れ時点で経験した ART の種類：1種類目11例（64.7%）、2種類目2例（11.8%）、3種類目1例（5.9%）、4種類目以上3例（17.6%）

2.7.6.3.2.2.2.2 有効性

有効性の主要評価項目

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

その他の重要な評価項目

- 48週時点で HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満の日本人被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で84.6%（11例）、BIC/FTC/TAF 継続群で100.0%（4例）であった。
- 48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の日本人被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で84.6%（11例）、BIC/FTC/TAF 継続群で100.0%（4例）であった。
- 治験薬の投与を中止した2例（投与中止理由：有害事象及び同意撤回）は、いずれも48週時点のウイルス学的データはなく、いずれも治験薬投与中止時の HIV-1 RNA 量は 50 copies/mL 未満であった。
- 48週時点の日本人被験者の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群で69.82 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 継続群で57.50 cells/mm^{3}であった。
- DOR/ISL 切替え群でベースライン時点の HIV-1プロウイルス DNA の耐性データが得られた日本人被験者は13例（100%）であり、11/13例（84.6%）で48週時点のウイルス学的データが得られた。ベースライン時点で M184I/V 変異を有していた被験者はいなかった。3/13例（23.1%）がベースライン時点で NNRTI 耐性関連変異を有し、3/3例（100%）で48週時点のウイルス学的データが得られ、全例が48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を

維持していた。

2.7.6.3.2.2.2.3 安全性

48週時までに日本人集団に認められた有害事象を[付録 2.7.6.3.2-3]に、副作用を[付録 2.7.6.3.2-4]に示す。

- 48週時までの日本人集団の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-2]に示す。有害事象は、DOR/ISL 切替え群の10例（76.9%）及び BIC/FTC/TAF 継続群の3例（75.0%）に認められた。DAIDS の Grade 3又は Grade 4の有害事象及び副作用は、DOR/ISL 切替え群の3例（23.1%）及び1例（7.7%）に認められた。
- 2例以上に認められた有害事象は、DOR/ISL 切替え群の上咽頭炎（3例）、悪心（2例）、そう痒症（2例）及び発熱（2例）であった。
- 副作用は、DOR/ISL 切替え群の3例（下痢及び悪心の1例、免疫性血小板減少症、頭痛各1例）に認められた。
- 重篤な有害事象は、DOR/ISL 切替え群の2例（免疫性血小板減少症1例、急性 C 型肝炎及び C 型肝炎の1例）に認められた。免疫性血小板減少症は治験薬との関連ありと判定されたが、転帰は回復した。当該被験者の叙述を（[5.3.5.1.2: P052V01] 16.2.7.2 項）に、その要約を[2.7.6.3.2.4.1 項]に示す。
- 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、DOR/ISL 切替え群の1例（免疫性血小板減少症）に認められた。治験薬との関連ありと判定されたが、転帰は回復した。
- 日和見感染の SMQ（広域及び狭域）に該当する有害事象は、DOR/ISL 切替え群の2例（急性 C 型肝炎及び C 型肝炎の1例、COVID-19及びインフルエンザの1例）に認められた。
- 治験実施計画書で規定された HBV の再活性化は認められなかった。
- 48週時点の総リンパ球数のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、DOR/ISL 切替え群で0.11 × 10^9 cells/L（9.94%）、BIC/FTC/TAF 継続群で0.12 × 10^9 cells/L（12.02%）であった。
- 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（変化率）の平均値は、DOR/ISL 切替え群で69.82 cells/mm^3（18.66%）、BIC/FTC/TAF 継続群で57.50 cells/mm^3（8.84%）であった。
- 48週時点の体重のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群で0.95 kg、BIC/FTC/TAF 継続群で1.10 kg であった。

表 2.7.6.3.2-2 有害事象の要約
052 試験（日本人集団）（0～48 週時）

Analysis of Adverse Event Summary
All Participants as Treated
Weeks 0-48 (Japan Subgroup)

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Difference in % vs BIC/FTC/TAF
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	13		4		
with one or more adverse events	10	(76.9)	3	(75.0)	1.9 (-36.2, 53.1)
with no adverse event	3	(23.1)	1	(25.0)	-1.9 (-53.1, 36.2)
with drug-related[b] adverse events	3	(23.1)	0	(0.0)	23.1 (-31.3, 51.1)
with toxicity grade 3-4 adverse events	3	(23.1)	0	(0.0)	23.1 (-31.3, 51.1)
with toxicity grade 3-4 drug-related[b] adverse events	1	(7.7)	0	(0.0)	7.7 (-44.2, 34.3)
with non-serious adverse events	10	(76.9)	3	(75.0)	1.9 (-36.2, 53.1)
with serious adverse events	2	(15.4)	0	(0.0)	15.4 (-37.8, 43.1)
with serious drug-related[b] adverse events	1	(7.7)	0	(0.0)	7.7 (-44.2, 34.3)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-50.5, 23.9)
who died due to a drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-50.5, 23.9)
discontinued drug due to an adverse event	1	(7.7)	0	(0.0)	7.7 (-44.2, 34.3)
discontinued drug due to a drug-related[b] adverse event	1	(7.7)	0	(0.0)	7.7 (-44.2, 34.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(7.7)	0	(0.0)	7.7 (-44.2, 34.3)
discontinued drug due to a serious drug-related[b] adverse event	1	(7.7)	0	(0.0)	7.7 (-44.2, 34.3)

[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]

2.7.6.3.2.3 結論

ウイルス学的抑制が得られている PLWH を対象に、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与に切り替えた本試験の48週時までに得られた結果に基づく結論を以下に示す。

- 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL の被験者の割合について、DOR/ISL 切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対して非劣性を示した。48週時点で、ほとんどの被験者の HIV-1 RNA 量は50 copies/mL 未満であり、ウイルス学的抑制が維持された。
- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与の忍容性は概して良好であり、安全性プロファイルは BIC/FTC/TAF と同様であった。

また、その他の主な結果を以下に示す。

- 48週時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の割合（FAS集団、FDA Snapshot法）について、DOR/ISL切替え群はBIC/FTC/TAF継続群に対する優越性の基準（H2）を満たさなかった。
- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）のQD投与による、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に対する有害な影響は認められなかった。
- 48週時点までの治験薬投与下で、DOR又はISLに対する耐性は認められなかった。
- ベースライン時点でM184I/V変異を有し、48週時点のウイルス学的データが得られたDOR/ISL切替え群の20例の被験者のうち、18例（90%）が48週時点でHIV-1 RNA量50 copies/mL未満を維持した。

2.7.6.3.2.4 付録

付録 2.7.6.3.2-1　有害事象の発現状況（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)**

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]

付録 2.7.6.3.2-2　副作用の発現状況（発現割合 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]

付録 2.7.6.3.2-3　有害事象の発現状況（発現割合 0%超）
052 試験（日本人集団）（0～48 週時）

Participants With Adverse Events

(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)

All Participants as Treated

Weeks 0-48 (Japan Subgroup)

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	13		4	
with one or more adverse events	10	(76.9)	3	(75.0)
with no adverse events	3	(23.1)	1	(25.0)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
免疫性血小板減少症	1	(7.7)	0	(0.0)
胃腸障害	**4**	**(30.8)**	**1**	**(25.0)**
腹部膨満	0	(0.0)	1	(25.0)
腹痛	0	(0.0)	1	(25.0)
便秘	1	(7.7)	0	(0.0)
齲歯	0	(0.0)	1	(25.0)
下痢	1	(7.7)	0	(0.0)
悪心	2	(15.4)	0	(0.0)
口腔粘膜水疱形成	1	(7.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(23.1)**	**0**	**(0.0)**
注射部位そう痒感	1	(7.7)	0	(0.0)
発熱	2	(15.4)	0	(0.0)

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

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**5**	**(38.5)**	**2**	**(50.0)**
急性Ｃ型肝炎	1	(7.7)	0	(0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(7.7)	0	(0.0)
蓄膿	0	(0.0)	1	(25.0)
胃腸炎	1	(7.7)	0	(0.0)
Ｃ型肝炎	1	(7.7)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(7.7)	0	(0.0)
上咽頭炎	3	(23.1)	1	(25.0)
ノロウイルス感染	1	(7.7)	0	(0.0)
臨床検査	**2**	**(15.4)**	**1**	**(25.0)**
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(25.0)
血中トリグリセリド増加	1	(7.7)	0	(0.0)
ＣＤ４リンパ球減少	1	(7.7)	0	(0.0)
リンパ球数減少	1	(7.7)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
筋肉痛	1	(7.7)	0	(0.0)

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

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**2**	**(15.4)**	**0**	**(0.0)**
頭痛	1	(7.7)	0	(0.0)
頭蓋内圧低下症	1	(7.7)	0	(0.0)
精神障害	**1**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
不眠症	1	(7.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(15.4)**	**0**	**(0.0)**
口腔咽頭痛	1	(7.7)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	1	(7.7)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(23.1)**	**1**	**(25.0)**
ざ瘡様皮膚炎	1	(7.7)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(7.7)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	1	(25.0)
そう痒症	2	(15.4)	0	(0.0)
乾癬	0	(0.0)	1	(25.0)
血管障害	**1**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**

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

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
血管障害	**1**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
内出血	1	(7.7)	0	(0.0)

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

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]

付録 2.7.6.3.2-4　副作用の発現状況（発現割合 0%超）
052 試験（日本人集団）（0～48 週時）

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

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	13		4	
with one or more drug-related adverse events	3	(23.1)	0	(0.0)
with no drug-related adverse events	10	(76.9)	4	(100.0)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
免疫性血小板減少症	1	(7.7)	0	(0.0)
胃腸障害	**1**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
下痢	1	(7.7)	0	(0.0)
悪心	1	(7.7)	0	(0.0)
神経系障害	**1**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**

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

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**1**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
頭痛	1	(7.7)	0	(0.0)

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

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]

2.7.6.3.2.4.1 日本人被験者の叙述の要約

<u>免疫性血小板減少症（重篤な副作用）を発現した被験者</u>

5[redacted]歳[redacted]性被験者は、HIV-1感染症に対して盲検下でDOR/ISL又はBIC/FTC/TAFの投与を開始した。自己免疫疾患及び血小板減少症の既往はなかった。

投与32日目に左前腕の紫斑、34日目に口内の血性水疱、口唇の血腫、並びに体幹及び下肢の点状出血が認められた。35日目に口腔内出血及び血尿のために入院した。検査の結果、血小板減少（2×10^9/L、NR：158～348）が認められた。免疫性血小板減少症と診断され、Grade 4の重篤な有害事象として報告され、プレドニゾロン、ヒト免疫グロブリンの静脈内投与及び10単位の濃厚血小板による治療を受けた。免疫性血小板減少症のため、治験薬の投与が中止された（最終投与日：34日目）。治験実施医療機関及び治験依頼者に対して、治験薬の盲検性は維持された。36日目も血小板数は低値であった（$<5 \times 10^9$/L）。また、36日目にGrade 2の総リンパ球数減少とGrade 3のCD4陽性T細胞数減少が認められ、いずれも治験実施計画書に規定した中止基準に合致した。40日目の骨髄フローサイトメトリーでは異常は認められなかった。追加治療としてエルトロンボパグオラミン等の投与を受けた。50日目に血小板数が111×10^9/L に回復した。血腫、点状出血及び紫斑は改善し、免疫性血小板減少症はGrade 2に改善した。52日目、被験者は退院した（プレドニゾロンは漸減）。血小板数のモニタリングは外来で継続した。57日目の血小板数は正常範囲内（419×10^9/L）であった。112日目、治験実施計画書に従い、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の追加のモニタリングが必要かどうかを判断するために、盲検解除された。350日目にプレドニゾロンの投与を終了し、351日目に免疫性血小板減少症は回復した。

治験担当医師により、免疫性血小板減少症は盲検下での治験薬投与との関連ありと判定された。

<u>C型肝炎及び急性C型肝炎（重篤な有害事象）を発現した被験者</u>

2[redacted]歳[redacted]性被験者は、HIV-1感染症に対して盲検下でDOR/ISL又はBIC/FTC/TAFの投与を開始した。ベースライン時点でHBs抗体及びHBc抗体は陽性、HBs抗原及びHCV抗体は陰性、HBV DNAは検出されなかった。

投与15日目に悪心及び嘔吐が発現し、Grade 2の有害事象として報告された。18日目、被験者は持続的な症状のため入院した。臨床検査結果は、ビリルビン増加（42.75 µmol/L、NR：6.84～25.65）、ALP増加（135 U/L、NR：38～113）、ALT増加（2293 U/L、NR：10～40）、AST増加（1353 U/L、NR：13～30）であった。サイトメガロウイルス陰性、抗HAV IgM陰性、HCV抗体及びHBV陽性であり、HCV RNAのPCR検査の結果は5.3 $\log_{10}$ IU/mlであった。Grade 3のC型肝炎と診断され、重篤な有害事象として報告された。18日目に治験薬の投与を中断し、24日目に投与を再開した。プレドニゾロン等による治療を受けた。28日目、ALT（1404 U/L、ULNの33.4倍）、AST（895 U/L、ULNの29.8倍）、ALP（133 IU/L、ULNの1.2倍）及び総ビリルビン（3.0 mg/dL、ULNの2倍）であり、ECIの基準（潜在的DILIのHy's law基準）に合致した。31日目に悪心は回復した。追加治療として、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが投与された。43日目にステロイド

の漸減が開始された。52日目に肝臓関連の臨床検査値異常が改善した。60日目のビリルビン値は正常範囲内（26 µmol/L）であった。61日目にC型肝炎はGrade 2に改善し、被験者は退院した。

186日目、被験者は肝臓検査のため入院した。臨床検査結果は、ALP は正常範囲内（98 U/L）、ビリルビンは正常範囲内（10.26 µmol/L）、ALT 増加（518 U/L）、AST 増加（208 U/L）であり、HCV RNA の PCR 検査の結果は6.6 $\log_{10}$ IU/ml であった。症状は認められなかった。Grade 3の急性C型肝炎と診断され、重篤な有害事象として報告された。ウルソデオキシコール酸及びシステイン・グリシン・グリチルリチン酸による治療が開始された。204日目にC型急性肝炎は回復し、被験者は退院した。追加治療として、ソホスブビル・ベルパタスビルが投与された。343日目、被験者は治験を継続中であり、データカットオフ前の治験薬の最終投与日は342日目であった。この時点でC型肝炎は軽快していた。

治験担当医師により、C型肝炎及び急性C型肝炎は盲検下での治験薬投与との関連なしと判定された。

2.7.6.3.3 海外第Ⅱ相試験（MK-8591-011試験）［評価資料］

治験総括報告書[5.3.5.1.3: P011]（144週時）及び[5.3.5.1.4: P011V01]（192週時）の概要を以下に示す。

2.7.6.3.3.1 試験の概要

治験実施計画書標題／番号

抗HIV-1薬による治療経験がないHIV-1感染症患者を対象として、ドラビリン（DOR）及びラミブジン（3TC）と併用投与した際のイスラトラビル（ISL）の安全性、忍容性、抗ウイルス効果及び薬物動態を評価する後期第Ⅱ相無作為化実薬対照二重盲検用量設定試験／011試験

開発の相

第Ⅱ相

対象疾患

HIV-1感染症

実施医療機関

米国、チリ、イギリス及びフランスの4ヵ国24施設

治験の状況

本試験は完了している。本項ではパート1、2及び3（治験薬投与144週時の中間解析）並びにパート4（治験薬投与192週時の最終解析）の結果を示す。

試験開始日	2017年11月27日（最初の被験者の初回来院日）
144週時の中間解析のデータカットオフ日	2021年4月2日
最後の被験者の最終来院日	2022年3月9日

治験デザイン、用法及び用量

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、4パート、無作為化、実薬対照、盲検、用量設定試験である。

- パート1：ISL（3つの異なる用量）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群に無作為化され、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、ISL+DOR（2剤レジメン）に切り替えた。

- パート2：ISL（3つの異なる用量）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 の3つの用量群の全ての被験者は、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 の配合剤に切り替えた。

治験薬

投与群	薬剤名	用量	投与頻度	投与経路	投与期間
投与群1～3 パート1、2及び3	ISL	0.25 mg、 0.75 mg 又は 2.25 mg	QD	経口	パート1：1日目～24週時 パート2：24週時～60週時以降 パート3：60週時以降～144週時
投与群4 パート1	ISL プラセボ	0 mg	QD	経口	パート1：1日目～24週時
投与群1～3 パート1、2及び3	DOR	100 mg	QD	経口	パート1：1日目～24週時 パート2：24週時～60週時以降 パート3：60週時以降～144週時
投与群4 パート1	DOR プラセボ	0 mg	QD	経口	パート1：1日目～24週時
投与群1～3 パート1	3TC	300 mg	QD	経口	パート1：1日目～24週時
投与群4 パート1	3TC プラセボ	0 mg	QD	経口	パート1：1日目～24週時
投与群4 パート1、2及び3	DOR/3TC/TDF	DOR 100 mg 3TC 300 mg TDF 300 mg	QD	経口	パート1：1日目～24週時 パート2：24週時～60週時以降 パート3：60週時以降～144週時
投与群1～3 パート1	DOR/3TC/TDF プラセボ	0 mg	QD	経口	パート1：1日目～24週時
投与群1～4 パート4	DOR/ISL	ISL 0.75 mg DOR 100 mg	QD	経口	パート4：144週時～192週時
3TC＝ラミブジン、DOR＝ドラビリン、ISL＝イスラトラビル、QD＝1日1回、TDF＝テノホビルジソプロキシルフマル酸塩					

主な選択基準

- 18歳以上の抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-1感染症患者
- スクリーニング時点で HIV-1 RNA 量が1000 copies/mL 以上かつ CD4陽性 T 細胞数が 200 cells/mm^{3}以上

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• 24週及び48週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合により、ISL（異なる用量）と DOR+3TC を併用投与した際の抗ウイルス効果を DOR/3TC/TDF と比較し、評価する。	• 24週及び48週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合
• ISL（異なる用量）と DOR+3TC を併用投与した際の安全性及び忍容性を DOR/3TC/TDF と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象
副次	
• パート2移行の24週及び48週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合により、ISL（選択された用量）と DOR を併用投与した際の抗ウイルス効果の持続を DOR/3TC/TDF と比較し、評価する。	• パート2移行の24週及び48週後に HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合
• ISL（異なる用量）と DOR+3TC を併用投与した際の、24週、48週、96週及び144週時点の免疫学的効果を DOR/3TC/TDF と比較し、評価する。	• 24週、48週、96週及び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
• パート4で DOR/ISL を非盲検下で投与した際の抗ウイルス効果及び免疫学的効果を評価する。	• 192週時点（パート4移行の48週後）で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合 • 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
• ISL（異なる用量）と DOR を併用投与した際の、パート2移行の24週後における安全性及び忍容性を DOR/3TC/TDF と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象
• ISL（選択された用量）と DOR を併用投与した際の、96週時点及び治験期間全体の安全性及び忍容性を DOR/3TC/TDF と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象
• パート4で DOR/ISL を非盲検下で投与した際の安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画した例数は120例であった。144週時の中間解析のデータカットオフ時点で組入れは完了し、123例が無作為化され、121例が解析対象となった。最終解析のうち、パート4に移行した被験者を対象とした解析では、89例（DOR/ISL 継続群：67例、DOR/ISL 切替え群：22例）が解析対象となった。

統計解析手法

有効性解析の主要な解析対象集団はFASとした。FASは、無作為化され、治験薬が1回以上投与され、解析に必要なベースライン時のデータを有する121例の被験者で構成された。主要目的の評価は、24週及び48週時点のHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の被験者の割合の群間差の両側95% CIに基づいて行った。95% CIは、各層で投与群あたりの被験者数の調和平均により重み付けした差を用いた層補正Mantel-Haenszel法に基づき算出した。欠測値の取扱いには、主にFDA Snapshot法を用いた。

安全性解析対象集団はAPaT集団とした。APaT集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与された121例全ての被験者で構成された。安全性データの解析には、段階的方法（tiered approach）を採用し、段階に応じ、Miettinen and Nurminen法を用いて、各有害事象カテゴリの発現割合の群間差の点推定値及び95% CIを算出した。

2.7.6.3.3.2 結果

2.7.6.3.3.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳

- パート1～3

ISL 0.25 mg+DOR（+/-3TC）群（投与群1）：無作為化31例、治験薬投与29例、試験継続22例、試験中止9例

ISL 0.75 mg+DOR（+/-3TC）群（投与群2）：無作為化30例、治験薬投与30例、試験継続26例、試験中止3例

ISL 2.25 mg+DOR（+/-3TC）群（投与群3）：無作為化31例、治験薬投与31例、試験継続19例、試験中止12例

DOR/3TC/TDF群（投与群4）：無作為化31例、治験薬投与31例、試験継続22例、試験中止7例

- パート4

DOR/ISL継続群（投与群1～3）：組入れ67例、治験薬投与67例、試験完了62例、試験中止5例

DOR/ISL切替え群（投与群4）：組入れ22例、治験薬投与22例、試験完了22例、試験中止0例

人口統計学的特性及びベースライン特性

パート1で無作為化された被験者とパート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ベースライン特性は投与群間で同様であり、臨床的に意味のある差は認められなかった（[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特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：28.0歳（18～75歳）

- 性別：男性113例（91.9%）、女性10例（8.1%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外60例（48.8%）、ヒスパニック系又はラテン系60例（48.8%）、不明3例（2.4%）
- 人種：白人93例（75.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人25例（20.3%）、アジア人1例（0.8%）、その他／多民族2例（1.6%）、不明2例（1.6%）

2.7.6.3.3.2.2 有効性

2.7.6.3.3.2.2.1 パート1～3

有効性の主要評価項目

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3つの用量群間及び ISL の各用量群と DOR/3TC/TDF 群の間で同程度であった（FDA Snapshot 法）。

その他の重要な評価項目

- いずれの投与群でも、被験者のほとんど（90%超）が24週時までに HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成し、被験者の大部分（70%超）が144週時までウイルス学的抑制を維持した（FDA Snapshot 法）。
- 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）への切替えの24週及び48週後に HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は低かった［ISL+DOR（+/-3TC）群全体で24週後に4.7%（4例）、48週後に4.7%（4例）］（FDA Snapshot 法）。
- CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値（OF 法）は、3剤（24週時点）及び2剤（48週、96週及び144週時点）のいずれのレジメンでも、ISL の各用量群及び DOR/3TC/TDF 群で同程度であった。
- 144週時までにウイルス学的失敗の基準（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上）に合致した被験者数（7例）は、ISL の各用量群及び DOR/3TC/TDF 群で同程度であった。CSCV の基準（HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上）又は薬剤耐性解析の基準（HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 以上）に合致した被験者はいなかった。

2.7.6.3.3.2.2.2 パート4

- パート4に移行した被験者の大部分［DOR/ISL 継続群の85.1%（57例）、DOR/ISL 切替え群の95.5%（21例）］は、192週時までウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）を維持した。
- ISL 群の大部分［ISL+DOR（+/-3TC）群全体で83.8%（57例）］は、ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）を192週時まで維持した。
- CD4陽性 T 細胞数の平均値は、144週時から192週時までに、DOR/ISL 切替え群では減少し

（758.6 cells/mm^{3}から699.3 cells/mm^3）、DOR/ISL 継続群ではわずかに増加した。

- ISL 群では、治験期間を通して、CSCV の基準（HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上）に合致した被験者はおらず、薬剤耐性が発現した被験者もいなかった。

2.7.6.3.3.2.3 安全性

2.7.6.3.3.2.3.1 パート1～3

144週時までに認められた有害事象を（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.3-3）に、副作用を（[5.3.5.1.3: P011] Table 14.3-21）に示す。

- 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 の各用量群と DOR/3TC/TDF 群の間で概して同様であった[表 2.7.6.3.3-1]。
- 選択された用量（0.75 mg）での ISL（+DOR+/-3TC）の144週時までの安全性及び忍容性は DOR/3TC/TDF と概して同様であった。
- 副作用の発現割合は、ISL の各用量群［ISL+DOR（+/-3TC）群全体で7.8%］より DOR/3TC/TDF 群（22.6%）で高かった。
- 発現割合が10%以上の有害事象は、ISL の用量群間で同様であり、ISL の各用量群と DOR/3TC/TDF 群の間で概して同様であった。有害事象及び副作用の大部分は軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は、ISL+DOR（+/-3TC）群（11.1%）と DOR/3TC/TDF 群（12.9%）で同程度であり、ISL+DOR（+/-3TC）群の10例（大腸感染が2例、自殺企図・自殺念慮が1例、顔面麻痺・リンパ節症が1例、アルコール離脱症候群・足関節部骨折が1例、虫垂炎、自殺企図、バーキットリンパ腫、肺結核及び心房細動が各1例）及び DOR/3TC/TDF 群の4例（クラミジア性肺炎・先天性 QT 延長症候群が1例、死亡、赤痢及び精巣上体炎が各1例）に認められた。ISL のいずれの用量群でも、重篤な副作用は認められなかった。DOR/3TC/TDF 群の1例（先天性 QT 延長症候群）は治験薬との関連ありと判定されたが、転帰は回復した。
- ISL のいずれの用量群でも、死亡に至った有害事象は認められなかった。DOR/3TC/TDF 群では、死亡に至った有害事象が1例に認められたが、治験薬との関連なしと判定された。
- 治験薬の投与中止に至った副作用は、3例［ISL 2.25 mg+DOR（+/-3TC）群の2例（下痢・悪心・嘔吐が1例及び B 型肝炎再活性化が1例）、DOR/3TC/TDF 群の1例（先天性 QT 延長症候群）］に認められたが、転帰は1例（B 型肝炎再活性化）を除き回復した。
- Grade 3又は Grade 4の臨床検査値異常の発現割合は低く、ISL の各用量群間で同程度であり、一過性であった。Grade 3の推定クレアチニンクリアランス低下及び eGFR 低下の発現割合は、ISL+DOR（+/-3TC）群より DOR/3TC/TDF 群で高かった。
- 144週時点の体重及び BMI のベースラインからの変化量の平均値は、ISL のいずれの用量群でも最小限であり、DOR/3TC/TDF 群と同程度であった。

Confidential

表 2.7.6.3.3-1 有害事象の要約
011 試験（APaT 集団）（0～144 週時）

Adverse Event Summary
All Available Data
(APaT Population)

	Combined ISL+DOR QD		DOR/3TC/TDF QD	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	90	-	31	-
with one or more adverse events	77	(85.6)	27	(87.1)
with no adverse event	13	(14.4)	4	(12.9)
with drug-related adverse events	7	(7.8)	7	(22.6)
with serious adverse events	10	(11.1)	4	(12.9)
with serious drug-related adverse events	0	(0)	1	(3.2)
who died	0	(0)	1	(3.2)
discontinued drug due to an adverse event	3	(3.3)	1	(3.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(2.2)	1	(3.2)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(1.1)	1	(3.2)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0)	1	(3.2)
(Data Cutoff Date: 02-APR-2021)				

Source: [P011MK8591: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.3.2.3.2 パート4

パート4に移行した被験者で144～192週時に認められた有害事象を（[5.3.5.1.4: P011V01] Table 14.3-5）に、副作用を（[5.3.5.1.4: P011V01] Table 14.3-8）に示す。また、パート1で ISL 群に割り付けられた被験者で0～192週時に認められた有害事象を（[5.3.5.1.4: P011V01] Table 14.3-6）に、副作用を（[5.3.5.1.4: P011V01] Table 14.3-11）に示す。

- パート4に移行した被験者の大部分で有害事象が発現し、ほとんどが軽度又は中等度であった[表 2.7.6.3.3-2]。重篤な有害事象は3例（虫垂炎、精神病性障害及び COVID-19が各1例）に発現し、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。
- いずれかの投与群で発現割合が5%超であった有害事象は、梅毒、下痢、COVID-19及び不安であった。
- 副作用、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- DILI の基準に合致した臨床検査値が、DOR/ISL 継続群の1例に認められた。当該被験者には慢性アルコール症の既往歴があり、治験参加中にアルコール乱用／急性アルコール中毒の非重篤な有害事象が4件、胆汁うっ滞の非重篤な有害事象が1件、アルコール離脱症候群の重篤な有害事象が1件認められた。
- Grade 3又は Grade 4の臨床検査値異常の発現割合は低く、一過性であった。
- 総リンパ球数、CD4陽性 T 細胞数、CD8陽性 T 細胞数及び B 細胞数について、DOR/ISL

C Confidential

切替え群ではわずかな減少が認められ、DOR/ISL 継続群では一定又はわずかな増加が認められた。192週時点の総リンパ球数の144週時点からの変化率の平均値は、DOR/ISL 切替え群で-6.94%、DOR/ISL 継続群で6.41%であり、CD4陽性 T 細胞数の平均値は、144週時から192週時までに、DOR/ISL 切替え群では減少し（758.6 cells/mm^{3}から699.3 cells/mm^3）、DOR/ISL 継続群ではわずかに増加した（722.2 cells/mm^{3}から727.3 cells/mm^3）。

表 2.7.6.3.3-2 有害事象の要約
011 試験（APaT 集団、パート 4 に移行した被験者）（144～192 週時）

Adverse Event Summary
All Participants as Treated – Participants Who Entered Part 4
Week 144 to Week 192

	DOR/ISL Continued		DOR/ISL Switch	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	67		22	
with one or more adverse events	36	(53.7)	14	(63.6)
with no adverse event	31	(46.3)	8	(36.4)
with drug-related[a] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	2	(3.0)	1	(4.5)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)

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

At randomization, participants in Group 1 received ISL (0.25mg) + DOR (100mg) + 3TC (300mg) QD, Group 2 received ISL (0.75mg) + DOR (100mg) + 3TC (300mg) QD, and Group 3 received ISL (2.25mg) + DOR (100mg) + 3TC (300mg) QD and dropped 3TC when they switched to Part 2 of the study. All participants randomized to ISL received MK8591A from the beginning of Part 3 through the duration of the study. At randomization, Group 4 received DOR/3TC/TDF and switched to MK8591A from the beginning of Part 4 through the duration of the study.

This table included on-treatment adverse events that occurred from the beginning of Part 4 through 42 days after the last dose of study medication.

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 25.0 was used in the reporting of this study.

Source: [P011V01MK8591: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.3.3 結論

治験薬投与144週時までに得られた主な結果を以下に示す。

- ISL+DOR+3TC（3剤レジメン）は、抗 HIV-1薬による治療経験がない患者のほとんど（90%超）で24週時までにウイルス学的抑制を達成した。
- ISL+DOR（2剤レジメン）は、3剤レジメンからの切替えの24週及び48週後から144週時ま

で、HIV-1 RNA のウイルス学的抑制を維持した。

- 薬剤耐性解析の基準に合致した被験者はいなかった。
- ISL（+DOR+/-3TC）のいずれの用量群でも、144週時までの忍容性は概して良好であった。
- ISL+DOR の有効性及び安全性のプロファイルは、ISL の各用量群間及び ISL の各用量群と DOR/3TC/TDF 群の間で同様であった。

2.7.6.3.4 国際共同第Ⅲ相試験（MK-8591A-017試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.5.1.6: P017V01]（48週時）及び[5.3.5.1.7: P017V02]（96週時）の概要を以下に示す。

2.7.6.3.4.1 試験の概要

治験実施計画書標題／番号

抗レトロウイルス療法（ART）によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者を対象として、ドラビリン／イスラトラビル（DOR/ISL）の1日1回投与への切替えを評価する第Ⅲ相無作為化実薬対照非盲検試験／017試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

HIV-1感染症

実施医療機関

米国、スイス、スペイン等15ヵ国81施設

治験の状況

治験総括報告書の作成時点で、本試験は実施中である。本項では治験薬投与48週時及び96週時の中間解析の結果を示す。

試験開始日	2020年2月18日（最初の被験者の初回来院日）
48週時の中間解析のデータベース固定日	2021年9月29日
96週時の中間解析のデータベース固定日	2022年10月25日

治験デザイン、用法及び用量

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（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）が3ヵ月間以上得られており、ウイルス学的失敗の経験がない HIV-1感染症患者を対象に、ART の安定した継続投与レジメンから DOR/ISL 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。

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1:1の比で無作為化された。

- 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 の QD 投与に切り替え、96週時まで投与
- 投与群2（ベースライン ART 継続群）：ベースライン ART を48週時まで継続し、その後 DOR/ISL の QD 投与に切り替え、96週時まで投与

治験薬

投与群	薬剤名	用量	投与頻度	投与経路	投与期間
投与群1	DOR/ISL	100 mg/0.75 mg	QD	経口	1日目～96週目 [b]
投与群2	ベースライン ART レジメン [a]	各国又は地域の添付文書に従って投与		経口	1日目～48週目
	DOR/ISL	100 mg/0.75 mg	QD	経口	48週目～96週目 [b]

ART＝抗レトロウイルス療法、CCR5＝ケモカイン受容体5、DOR＝ドラビリン、InSTI＝インテグラーゼ阻害剤、ISL＝イスラトラビル、NNRTI＝非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、NRTI＝ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、PI＝プロテアーゼ阻害剤、PK＝薬物動態、QD＝1日1回

[a] 使用が認められている薬剤クラスは、NRTI、NNRTI、PI、InSTI、融合阻害剤、CCR5阻害剤、post-attachment inhibitor 及び PK ブースターである。
[b] 最終の規定来院時（96週時）の投与終了後に治験薬の継続投与を希望し適格と判断された被験者は、治験薬の投与を中断することなく、継続投与試験として治験薬投与を継続できる。また、96週時点で妊娠しており、治験薬投与の継続に同意した被験者は、来院スケジュールが延長され、妊娠の完了又は終了まで、108週時、120週時及び132週時に治験薬が投与される。

主な選択基準

- 18歳以上の HIV-1感染症患者
- スクリーニング時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満
- 2剤又は3剤（±PK ブースター）の経口剤を併用した ART により、3ヵ月間以上ウイルス学的抑制が得られている
- ウイルス学的失敗の経験がない
- DOR/ISL に対する耐性関連変異が確認されていない

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上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。 仮説1（H1）：DOR/ISL 切替え群の48週時点における HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、ベースライン ART 継続群に対して劣らない。非劣性のマージンは4%とする。	• HIV-1 RNA 量
• 48週時までに集積された安全性データにより、DOR/ISL 切替え群の安全性及び忍容性をベースライン ART 継続群と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象

副次	
• 48週時点でHIV-1 RNA 量が40 copies/mL 未満及び50 copies/mL 未満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
• 96週時点における以下の項目の被験者の割合により、ベースライン ART を48週時まで継続した被験者に DOR/ISL を48週時から96週時までの48週間投与した際の抗ウイルス効果を評価する。 - HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上 - HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満 - HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満	• HIV-1 RNA 量
• 96週時点における以下の項目の被験者の割合により、1日目に DOR/ISL の投与に切り替えた被験者に DOR/ISL を1日目から96週時まで投与した際の抗ウイルス効果の持続を評価する。 - HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上 - HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満 - HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満	• HIV-1 RNA 量
• 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。	• CD4陽性 T 細胞数
• 96週時点の以下の CD4陽性 T 細胞数の変化量により、DOR/ISL の免疫学的効果を評価する。 - 1日目に DOR/ISL に切り替えた被験者におけるベースライン（1日目）から96週時点の変化量 - 1日目に DOR/ISL に切り替えた被験者における48週時点から96週時点の変化量 - 48週時までベースライン ART を継続した被験者における48週時点から96週時点の変化量	• CD4陽性 T 細胞数
• DOR/ISL に切り替えた被験者とベースライン ART を継続した被験者で治験薬に対するウイルス薬剤耐性の発現を評価する。	• ウイルス耐性関連変異
• 24週時点及び48週時点における絶食下の脂質関連検査値のベースラインからの変化量の平均値により、DOR/ISL 切替え群の切替えによる絶食下の脂質プロファイルへの影響をベースライン ART クラスごと［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）、PI 及び InSTI を含まないその他全てのレジメン］にベースライン ART 継続群と比較し、評価する。	• 絶食下の LDL-C 及び non-HDL-C
• 48週時点の体重のベースラインからの増加量の平均値の小ささにより、DOR/ISL 切替え群の切替えによる影響を InSTI ベースレジメン（PI を含まないレジメン）のベースライン ART 継続群と比較し、評価する。	• 体重
• 96週時までに集積された以下の安全性データにより、DOR/ISL の安全性及び忍容性を評価する。 - 1日目に DOR/ISL に切り替えた被験者におけるベースライン（1日目）から96週時点	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象

- 1日目にDOR/ISLに切り替えた被験者における48週時点から96週時点 - 48週時までベースラインARTを継続し、その後48週間DOR/ISLを投与した被験者における48週時点から96週時点	

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画した例数は578例（DOR/ISL切替え群：289例、ベースラインART継続群：289例）であったが、48週時及び96週時の中間解析のデータカットオフ時点で、672例がDOR/ISL切替え群又はベースラインART継続群に無作為化された（DOR/ISL切替え群：336例、ベースラインART継続群：336例）。なお、組入れ数は、計画数よりも約16%増加した。

統計解析手法

有効性解析の主要な解析対象集団はFASとした。FASは、無作為化され、治験薬が1回以上投与され、解析に必要なベースライン時のデータを有する672例の被験者で構成された。主要目的の評価は、48週時点のHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の割合の群間差の両側95% CIに基づいて行った。欠測値の取扱いには、主にFDA Snapshot法を用いた。95% CIはCochran-Mantel-Haenszelの重みを用いた層別因子（ベースライン時のARTレジメン）で調整したMiettinen and Nurminen法に基づき算出した。48週時までの各時点におけるCD4陽性T細胞数のベースラインからの変化量の群間差及び95% CIは、ベースライン時のCD4陽性T細胞数、投与群及び層別因子を変数とした共分散分析モデルを用いて計算した。

安全性解析対象集団はAPaT集団とした。APaT集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与された672例全ての被験者で構成された。安全性データの解析には、段階的方法（tiered approach）を採用し、段階に応じ、Miettinen and Nurminen法を用いて、各有害事象カテゴリの発現割合の群間差の点推定値及び95% CIを算出した。絶食下の脂質関連検査値（LDL-C、non-HDL-C）及び体重のベースラインからの変化量の群間差の点推定値及び両側95% CIは、共分散分析モデルを用いて計算した。

2.7.6.3.4.2 結果

2.7.6.3.4.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳

試験の内訳：

- DOR/ISL切替え群：無作為化336例、試験完了267例、試験中止42例、安全性モニタリング継続27例
- ベースラインART継続群：無作為化336例、試験完了291例、試験中止30例、安全性モニタリング継続15例

治験薬投与の内訳：

	DOR/ISL 切替え群		ベースライン ART 継続群	
	0～48週時 DOR/ISL	0～96週時 DOR/ISL	0～48週時 ベースライン ART	48～96週時 DOR/ISL
治験薬投与	336		336	326
投与継続	322	NA	NA	NA
投与中止	14	42 (28)†	10	22
投与完了	NA	294	326	304

†( )は48～96週時の治験薬投与中止例数

人口統計学的特性及びベースライン特性

48週時及び96週時のいずれの時点においても、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り、臨床的に意味のある差は認められなかった（[5.3.5.1.6: P017V01] Table 10-2）（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 10-4）。48週時の投与群合計の特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：45.0歳（19～79歳）
- 性別：男性423例（62.9%）、女性249例（37.1%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外536例（79.8%）、ヒスパニック系又はラテン系131例（19.5%）、不明5例（0.7%）
- 人種：白人408例（60.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人179例（26.6%）、アジア人38例（5.7%）、その他43例（6.4%）、不明4例（0.6%）

2.7.6.3.4.2.2 有効性

2.7.6.3.4.2.2.1 48週時

有効性の主要評価項目

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（FDA Snapshot 法）について、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[DOR/ISL 切替え群:0.0%、ベースライン ART 継続群：1.5%（5例）；p <0.001]。

- 48週時点で 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、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。

その他の重要な評価項目

- 48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満及び HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を維持した被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群で同程度であった。HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持した被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で95.2%（320例）、ベースライン ART 継続群で94.3%（317例）であり、HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を維持した被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で94.6%（318例）、ベースライン ART 継続群で94.3%（317例）であった。

- 48週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群で-30.3 cells/mm^3、ベースライン ART 継続群で38.9 cells/mm^{3}であり（以下、同順）、48週時点の CD4陽性 T 細胞数の平均値は、それぞれ677.3 cells/mm^3、731.5 cells/mm^{3}であった。
- FAS のうち、48週時までに薬剤耐性解析の基準（HIV-1 RNA 量が400 copies/mL 以上）を満たしたベースライン ART 継続群の3例を薬剤耐性解析の対象とした（DOR/ISL 切替え群はいなかった）。本解析では、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確認された。これらの被験者は治験実施計画書に従い、治験薬投与を中止した。

2.7.6.3.4.2.2.2 96週時

- 96週間（DOR/ISL 切替え群）又は48週間（ベースライン ART 継続群）の DOR/ISL 投与後、96週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、両群いずれも約1%と低かった［DOR/ISL 切替え群：1.2%（4例）、ベースライン ART 継続群：0.9%（3例）］。
- 96週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持した被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群で86.0%（289例）、ベースライン ART 継続群で89.6%（292例）であった。
- 96週時点の 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2.9 cells/mm^{3}であり、ベースラインからわずかに増加した。ベースライン ART 継続群では、48週時点からの変化量の平均値は-19.7 cells/mm^{3}であり、48週時の DOR/ISL への切替え後に減少した。
- CD4陽性 T 細胞数又は総リンパ球数の減少により、72～96週時に合計で48例（DOR/ISL 切替え群の35例及びベースライン ART 継続群の13例）が治験薬の投与を中止した。
- 0～96週時に CSCV の定義を満たした被験者は、DOR/ISL 切替え群では認められなかった。ベースライン ART 継続群では3例に認められたが、いずれも48週時点より前のベースライン ART 投与中に認められた。

2.7.6.3.4.2.3 安全性

2.7.6.3.4.2.3.1 48週時

48週時までに認められた有害事象を（[5.3.5.1.6: P017V01] Table 14.3-6）に、副作用を（[5.3.5.1.6: P017V01] Table 14.3-13）に示す。

- 48週時までの全体的な安全性プロファイルは、DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群で同様であった[表 2.7.6.3.4-1]。ART によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者において、DOR/ISL への切替えの忍容性は良好であった。
- 有害事象、副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ベースライン ART 継続群より DOR/ISL 切替え群で高かった。DOR/ISL 切替え群で発現した副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に、臨床的に意味のある傾向は認められなかっ

た。

- 発現割合が3%超の有害事象は、DOR/ISL 切替え群では頭痛（10.4%）、偶発的過量投与（7.1%）、COVID-19（5.4%）、不眠症（4.5%）、下痢（3.9%）、発熱（3.9%）、体重増加（3.9%）及び疲労（3.3%）、ベースライン ART 継続群では頭痛（4.8%）、COVID-19（4.8%）、骨減少症（4.8%）及び関節痛（3.6%）であった。
- SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群ともに33.6%であり、最も発現割合が高かった。
- 有害事象及び副作用の大部分は Grade 1又は Grade 2であった。Grade 3又は Grade 4の有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群で同程度であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は低く、DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群で同程度であった。
- 死亡に至った有害事象は2例［スクリーニング期で1例（敗血症性ショック）、ベースライン ART 継続群の1例（交通事故）］に認められた。ベースライン ART 継続群の1例（交通事故）は治験薬との関連なしと判定された。
- 人口統計学的特性（年齢、人種、性別）に基づく安全性プロファイルは、DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 潜在的 DILI の検査値基準に合致した DOR/ISL 切替え群の1例は、その後の検査で急性の HBV 感染が判明した。本被験者は HBV の抗ウイルス療法（本試験の禁止療法）を開始するため、治験薬投与を中止した。48週時までに他の注目すべき事象は認められなかった。
- DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群で DAIDS の Grade 3又は Grade 4の臨床検査値異常の副作用の発現割合は低く、認められた事象は一過性であり、明確な発現傾向はなかった。
- 48週時点における 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、DOR/ISL 切替え群では、ベースライン ART 継続群の PI を含むレジメンより低かったが、ベースライン ART 継続群の InSTI ベースレジメンとは同程度であった。
- 48週時点の総リンパ球数のベースラインからの変化率（変化量）の平均値は、DOR/ISL 切替え群で-10.7%（-0.265 × 10^9 cells/L）、ベースライン ART 継続群で2.3%（0.012 × 10^9 cells/L）であった。
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数が500 cells/mm^3以上であった被験者の多く（両群ともに86%以上）は、48週時点でも500 cells/mm^3以上を維持していた。48週時点で CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^3未満であった被験者は、両群ともにいなかった。
- 48週時点の CD4陽性 T 細胞数がベースライン時から30%超減少した被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群で9.3%、ベースライン ART 継続群で4.2%（以下、同順）、総リンパ球数がベースライン時から30%超減少した被験者の割合は、それぞれ18.5%、7.3%であった。
- DOR/ISL 切替え群において、被験者の体重がベースライン時から平均1.5 kg 程度増加したが、これは主に EFV 又は TDF を含むレジメンからの切替えにより引き起こされたと考えられた。両群ともに、BMI 及び身体組成に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.4-1 有害事象の要約

017 試験（APaT 集団）（0～48 週時）

Analysis of Adverse Event Summary
(APaT Population)
(Weeks 0-48)

	DOR/ISL		Baseline ART		Difference in % vs Baseline ART
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	336		336		
with one or more adverse events	269	(80.1)	236	(70.2)	9.8 (3.3, 16.3)
with no adverse event	67	(19.9)	100	(29.8)	-9.8 (-16.3, -3.3)
with drug-related[b] adverse events	66	(19.6)	30	(8.9)	10.7 (5.5, 16.1)
with toxicity grade 3-4 adverse events	23	(6.8)	25	(7.4)	-0.6 (-4.6, 3.4)
with toxicity grade 3-4 drug-related adverse events	1	(0.3)	1	(0.3)	0.0 (-1.4, 1.4)
with non-serious adverse events	265	(78.9)	232	(69.0)	9.8 (3.2, 16.4)
with serious adverse events	14	(4.2)	13	(3.9)	0.3 (-2.8, 3.5)
with serious drug-related adverse events	1	(0.3)	0	(0.0)	0.3 (-0.8, 1.7)
who died	0	(0.0)	1	(0.3)	-0.3 (-1.7, 0.8)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.1, 1.1)
discontinued drug due to an adverse event	7	(2.1)	1	(0.3)	1.8 (0.2, 4.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	5	(1.5)	0	(0.0)	1.5 (0.3, 3.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	2	(0.6)	0	(0.0)	0.6 (-0.5, 2.1)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(0.3)	0	(0.0)	0.3 (-0.8, 1.7)

[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 42 days following the last dose of study intervention 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.

2.7.6.3.4.2.3.2 96週時

48～96週時に認められた有害事象を（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 14.3-3）に、副作用を（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 14.3-6）に示す。また、DOR/ISL 切替え群で0～96週時に認められた有害事象を（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 14.3-4）に、副作用を（[5.3.5.1.7: P017V02] Table 14.3-7）に示す。

- 96週時までの有害事象の要約を[表 2.7.6.3.4-2]に示す。全体として、DOR/ISL 切替え群とベースライン ART 継続群の48～96週時（いずれの投与群も DOR/ISL 投与時）の有害事象の発現割合は同程度であった。DOR/ISL 切替え群の0～96週時では、有害事象の発現割合は92.3%であった。
- DOR/ISL 切替え群で48～96週時に発現割合が10%以上であった有害事象は、リンパ球数減少（19.6%）、CD4リンパ球減少（12.4%）及び COVID-19（11.8%）、0～96週時に発現割合が10%以上であった有害事象は、リンパ球数減少（18.8%）、COVID-19（16.1%）、頭痛（13.1%）及び CD4リンパ球減少（12.5%）であった。

- ベースライン ART 継続群で48～96週時（DOR/ISL 投与時）に発現割合が10%以上であった有害事象は、COVID-19（16.9%）、リンパ球数減少（13.5%）及び CD4リンパ球減少（11.3%）であった。
- DOR/ISL 切替え群の副作用の発現割合は、0～48週時と48～96週時で同程度であった。ベースライン ART 継続群の副作用の発現割合は、DOR/ISL を投与した48～96週時では17.5%であり、ベースライン ART を受けた0～48週時（7.7%）より高かった。
- 両群のほとんどの有害事象の重症度は Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3及び Grade 4の有害事象の発現割合は、投与内容（DOR/ISL 若しくはベースライン ART）又は投与期間（0～48週時若しくは48～96週時）にかかわらず、意味のある差は認められなかった。
- 重篤な有害事象の発現割合は、両群の0～48週時及び48～96週時のいずれも5%未満と低かった。48～96週時に、重篤な副作用はベースライン ART 継続群の1例（リパーゼ増加）に認められた。
- 48～96週時に死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象又は副作用の発現割合は、DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群ともに、0～48週時と比較して48～96週時（いずれの投与群も DOR/ISL 投与時）で高かった。
- 48週時までに妊娠は認められなかった。48～96週時（いずれの投与群も DOR/ISL 投与時）に5例（DOR/ISL 切替え群の3例及びベースライン ART 継続群の2例）の妊娠が報告された。2例は96週時の DBL 時点で妊娠中であり、1例は予定された帝王切開により出産（正期産児で出生異常は認められなかった）、1例は個人的理由による人工流産、1例は妊娠20週未満での流産であった。
- DAIDS の Grade 3又は Grade 4の臨床検査値異常の発現は、DOR/ISL 切替え群の0～96週時及びベースライン ART 継続群の48～96週時ともにまれであった。
- 96週時点の DOR/ISL 切替え群の総リンパ球数のベースラインからの変化率（変化量）の平均値は-7.5%（-0.20×10^9 cells/L）、ベースライン ART 継続群の48週時点からの変化率（変化量）の平均値は-4.9%（-0.17×10^9 cells/L）であった。なお、72～96週時に CD4陽性 T 細胞数又は総リンパ球数の減少により治験薬の投与を中止した被験者（DOR/ISL 切替え群の35例及びベースライン ART 継続群の13例）は、これらの結果から除外した。

表 2.7.6.3.4-2 有害事象の要約

017 試験（APaT 集団）（0～96 週時）

Adverse Event Summary
All Participants as Treated Population
Weeks 0-96

	Group 1: DOR/ISL Weeks 0-48		Group 1: DOR/ISL Weeks 48-96		Group 2: Baseline ART Weeks 0-48		Group 2: DOR/ISL Weeks 48-96	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	336		322		336		326	
with one or more adverse events	276	(82.1)	235	(73.0)	243	(72.3)	249	(76.4)
with no adverse event	60	(17.9)	87	(27.0)	93	(27.7)	77	(23.6)
with drug-related[a] adverse events	71	(21.1)	61	(18.9)	26	(7.7)	57	(17.5)
with toxicity grade 3-4 adverse events	25	(7.4)	22	(6.8)	26	(7.7)	21	(6.4)
with toxicity grade 3-4 drug-related adverse events	1	(0.3)	4	(1.2)	1	(0.3)	3	(0.9)
with non-serious adverse events	272	(81.0)	234	(72.7)	239	(71.1)	247	(75.8)
with serious adverse events	16	(4.8)	10	(3.1)	15	(4.5)	11	(3.4)
with serious drug-related adverse events	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	7	(2.1)	12	(3.7)	2	(0.6)	8	(2.5)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	5	(1.5)	10	(3.1)	0	(0.0)	7	(2.1)
discontinued drug due to a serious adverse event	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through Week 96. 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 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. One participant in Group 2 completed Week 48 of study intervention and then paused to switch to DOR/ISL (following study Week 48) due to anticipation of pregnancy. The participant did not become pregnant, resumed contraception, and then restarted switch study intervention (DOR/ISL) at Week 52.

2.7.6.3.4.3 結論

ART によりウイルス学的抑制が3ヵ月間以上得られている PLWH に対し、治験薬投与48週時までに得られた主な結果を以下に示す。

- HIV-1 RNA のウイルス学的抑制の維持について、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した。
- ベースライン ART から DOR/ISL に切り替えた場合に、CSCV 及び治療による耐性は認められなかった。
- DOR/ISL の忍容性は概して良好であり、DOR/ISL 切替え群はベースライン ART 継続群と

同様の有害事象プロファイルを示した。

- 48週時点で、CD4陽性 T 細胞数及び総リンパ球数のベースラインからの変化量の平均値は、ベースライン ART 継続群では増加を示したが、DOR/ISL 切替え群では減少を示した。
- DOR/ISL の有効性及び安全性のプロファイルは、多様な人口統計学的特性及び HIV-1の疾患要因を持つ被験者全体で一貫していた。

Confidential

2.7.6.3.5 国際共同第Ⅲ相試験（MK-8591A-018試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.5.1.8: P018V01]（48週時）及び[5.3.5.1.9: P018V02]（168週時）の概要を以下に示す。

2.7.6.3.5.1 試験の概要

治験実施計画書標題／番号

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（BIC/FTC/TAF）によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者を対象として、ドラビリン／イスラトラビル（DOR/ISL）の1日1回投与への切替えを評価する第Ⅲ相無作為化実薬対照二重盲検試験／018試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

HIV-1感染症

実施医療機関

米国、ドイツ、スペイン等11ヵ国89施設

治験の状況

治験総括報告書の作成時点で、本試験は実施中である。本項では治験薬投与48週時及び168週時の中間解析の結果を示す。

治験薬の投与は完了している。治験薬投与中止後の安全性モニタリング（総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少に関する長期モニタリング、妊娠又は幼児の経過観察）のため、試験を継続している。

試験開始日	2020年2月18日（最初の被験者の初回来院日）
48週時の中間解析における最後の被験者の最終来院日	2021年8月26日
168週時の中間解析のデータカットオフ日	2023年11月10日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、BIC/FTC/TAF の QD 投与によりウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）が3ヵ月間以上得られており、ウイルス学的失敗の経験がない HIV-1感染症患者を対象に、

C Confidential

DOR/ISL の QD 投与への切替えを評価する第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。

被験者は、以下の2群に1:1の比で無作為化された。

- 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 の QD 投与に切り替え、96週時まで盲検下で（BIC/FTC/TAF プラセボを併用）投与、144週時まで非盲検下で（BIC/FTC/TAF プラセボを併用せず）投与（168週時まで継続投与を選択可能）
- 投与群2（BIC/FTC/TAF 継続群）：BIC/FTC/TAF の QD 投与を継続し、96週時まで盲検下で（DOR/ISL プラセボを併用）投与、144週時まで非盲検下で（DOR/ISL プラセボを併用せず）投与（168週時まで継続投与を選択可能）

治験依頼者の解析及び報告書作成に直接関与する担当者は48週時の DBL 時（2021年9月22日）まで、被験者、治験実施医療機関の担当者及び治験依頼者のその他の担当者は96週時まで盲検が維持された。96週時から144週時までは、割り付けられた治験薬が非盲検下で投与された。144週時から168週時（延長期）まで、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の試験に参加する選択肢を得るまで、又は市販の ART への切替えが可能になるまでは、治験薬投与を継続することが提案された。

治験薬

投与群	薬剤名	用量	投与頻度	投与経路	投与期間
投与群1	DOR/ISL（盲検）	100 mg/0.75 mg	QD	経口	1日目～96週時
	BIC/FTC/TAF プラセボ（盲検）	0 mg	QD	経口	1日目～96週時
	DOR/ISL（非盲検）	100 mg/0.75 mg	QD	経口	96週時～168週時 [a]
投与群2	BIC/FTC/TAF（盲検）	50 mg/200 mg/25 mg	QD	経口	1日目～96週時
	DOR/ISL プラセボ（盲検）	0 mg	QD	経口	1日目～96週時
	BIC/FTC/TAF（非盲検）	50 mg/200 mg/25 mg	QD	経口	96週時～168週時 [a]

BIC＝ビクテグラビル、DOR＝ドラビリン、FTC＝エムトリシタビン、ISL＝イスラトラビル、QD＝1日1回、TAF＝テノホビルアラフェナミド
[a] 必要に応じて、試験延長に同意した被験者は、割り付けられた治験薬の投与を168週時まで継続できる。

主な選択基準

- 18歳以上の HIV-1感染症患者
- スクリーニング時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満
- BIC/FTC/TAF の QD 投与により、3ヵ月間以上ウイルス学的抑制が得られている
- ウイルス学的失敗の経験がない
- DOR/ISL に対する耐性関連変異が確認されていない

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• 48週時点でHIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上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BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。 仮説1（H1）：DOR/ISL 切替え群の48週時点におけるHIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、BIC/FTC/TAF 継続群に対して劣らない。非劣性のマージンは4%とする。 48週時点におけるHIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合の非劣性（H1）及び96週時点におけるHIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合の優越性（H4）が示された場合、以下の仮説を検定する。 仮説2（H2）：DOR/ISL 切替え群の48週時点におけるHIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、BIC/FTC/TAF 継続群と比較して優越性を示す。	• HIV-1 RNA 量
• 48週時までに集積された安全性データにより、DOR/ISL 切替え群の安全性及び忍容性をBIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象
副次	
• 96週及び144週時点でHIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上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BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。	• HIV-1 RNA 量
• 48週、96週及び144週時点における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BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。 - HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満 - HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	• HIV-1 RNA 量
• 48週、96週及び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により、DOR/ISL 切替え群の免疫学的効果をBIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。	• CD4陽性T 細胞数
• DOR/ISL に切り替えた被験者とBIC/FTC/TAF を継続した被験者で治験薬に対するウイルス薬剤耐性の発現を評価する。	• ウイルス耐性関連変異
• 48週、96週及び144週時点の体重のベースラインからの変化量の平均値により、DOR/ISL 切替え群の切替えによる影響をBIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。	• 体重
• 治験期間中に集積された安全性データにより、DOR/ISL 切替え群の安全性及び忍容性をBIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画した例数は578例（DOR/ISL 切替え群：289例、BIC/FTC/TAF 継続群：289例）であったが、

643例が DOR/ISL 切替え群又は BIC/FTC/TAF 継続群に無作為化された（DOR/ISL 切替え群：322例、BIC/FTC/TAF 継続群：321例）。なお、組入れ数は、計画数よりも約11%増加した。

統計解析手法

有効性解析の主要な解析対象集団は FAS とした。FAS は、無作為化され、治験薬が1回以上投与され、解析に必要なベースライン時のデータを有する641例の被験者で構成された。主要目的の評価は、48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合の群間差の両側95% CI に基づいて行った。欠測値の取扱いには、主に FDA Snapshot 法を用いた。95% CI は層別しない Miettinen and Nurminen 法に基づき算出した。CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の群間差及び95% CI は、ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数及び投与群を変数とした共分散分析モデルを用いて計算した。

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与された641例全ての被験者で構成された。安全性データの解析には、段階的方法（tiered approach）を採用し、段階に応じ、Miettinen and Nurminen 法を用いて、各有害事象カテゴリの発現割合の群間差の点推定値及び95% CI を算出した。

2.7.6.3.5.2 結果

2.7.6.3.5.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳

試験の内訳：

- DOR/ISL 切替え群：無作為化322例、試験完了73例、試験中止204例、安全性モニタリング継続45例
- BIC/FTC/TAF 継続群：無作為化321例、試験完了82例、試験中止239例

治験薬投与の内訳：

	DOR/ISL 切替え群			BIC/FTC/TAF 継続群		
	Base Period（0～144週時）		Extension Period	Base Period（0～144週時）		Extension Period
	0～48週時	0～144週時	144～168週時	0～48週時	0～144週時	144～168週時
治験薬投与	322		132	319		131
投与継続	305	NA	NA	301	NA	NA
投与中止	17	117	130	18	99	129
投与完了	NA	205	2	NA	220	2

人口統計学的特性及びベースライン特性

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り、臨床的に意味のある差は認められなかった（[5.3.5.1.8: P018V01] Table 10-2） （[5.3.5.1.9: P018V02] Table 10-4）。48週時の投与群合計の特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：48.0歳（19～77歳）
- 性別：男性459例（71.6%）、女性182例（28.4%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外515例（80.3%）、ヒスパニック系又はラテン系119例（18.6%）、不明7例（1.1%）
- 人種：白人479例（74.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人113例（17.6%）、アジア人27例（4.2%）、その他19例（3.0%）、不明3例（0.5%）

2.7.6.3.5.2.2 有効性

2.7.6.3.5.2.2.1 48週時

有効性の主要評価項目

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（FDA Snapshot 法）について、DOR/ISL 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例）、BIC/FTC/TAF 継続群：0.3%（1例）；p <0.001］。

- 48週時点で 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、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。

その他の重要な評価項目

- 48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満及び HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を維持した被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群及び BIC/FTC/TAF 継続群で同程度であった。HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持した被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で93.8%（302例）、BIC/FTC/TAF 継続群で94.4%（301例）であり、HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を維持した被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で93.2%（300例）、BIC/FTC/TAF 継続群で94.0%（300例）であった。
- 48週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群で減少（-19.7 cells/mm^3）、BIC/FTC/TAF 継続群で増加（40.5 cells/mm^3）を示した。ベースライン時点の CD4陽性 T 細胞数の平均値は両群ともに500 cells/mm^{3}超であり（DOR/ISL 切替え群で679.2 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 継続群で715.0 cells/mm^3）、48週時点ではそれぞれ680.4 cells/mm^{3}及び720.7 cells/mm^{3}であった。
- DOR/ISL 切替え群の1例が、12週時に CSCV の基準（2回連続で HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上）に合致した。本被験者では、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、治療失敗（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上）の時点で DOR 又は ISL に対する遺伝子型又は表現型の耐性の発現は認められなかった。

2.7.6.3.5.2.2.2 96週時

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）について、DOR/ISL 切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対する非劣性を示した。

- 96週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群で0.6%（2例）、BIC/FTC/TAF 継続群で0.3%（1例）であった。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、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、DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する非劣性が検証された。
- 被験者のほとんどは、96週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満及び HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を維持していた。HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持した被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で85.1%（274例）、BIC/FTC/TAF 継続群で90.9%（290例）であり、HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を維持した被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で84.8%（273例）、BIC/FTC/TAF 継続群で90.9%（290例）であった。
- 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は、DOR/ISL 切替え群で5.4 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 継続群で62.7 cells/mm^3であった。
- DOR/ISL 切替え群の2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。いずれの被験者でも、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、治療失敗（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上）の時点で DOR 又は ISL に対する遺伝子型又は表現型の耐性の発現は認められなかった。

2.7.6.3.5.2.2.3 144週時

- 144週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で0.9%（3例）、BIC/FTC/TAF 継続群で1.3%（4例）であった。群間差（DOR/ISL 切替え群－BIC/FTC/TAF 継続群）は-0.32%（95% CI：-2.36～1.60）であった。
- 被験者の多くは、144週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満及び HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を維持していた。HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持した被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で51.9%（167例）、BIC/FTC/TAF 継続群で65.5%（209例）であり、HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を維持した被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で51.9%（167例）、BIC/FTC/TAF 継続群で65.5%（209例）であった。
- 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の平均値は、DOR/ISL 切替え群で0.5 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 継続群で66.3 cells/mm^3であった。

2.7.6.3.5.2.3 安全性

2.7.6.3.5.2.3.1 48週時

0～48週時に認められた有害事象を（[5.3.5.1.8: P018V01] Table 14.3-6）に、副作用を（[5.3.5.1.8: P018V01] Table 14.3-12）に示す。

- 48週時までの全体的な安全性プロファイルは、DOR/ISL 切替え群及び BIC/FTC/TAF 継続群で同様であった[表 2.7.6.3.5-1]。有害事象の大部分は Grade 1又は Grade 2であった。
- 0～48週時の発現割合が両群で5%超であった有害事象は、頭痛（DOR/ISL 切替え群7.8%、BIC/FTC/TAF 継続群7.2%、以下同順）、COVID-19（5.9%、5.6%）及び関節痛（5.3%、6.0%）であった。BIC/FTC/TAF 継続群では、下痢（6.3%）及び背部痛（5.3%）も発現割合が5%超であった。
- 0～48週時の副作用の発現割合は、DOR/ISL 切替え群及び BIC/FTC/TAF 継続群で同程度であった。発現割合が1%超であった副作用は、DOR/ISL 切替え群では悪心（2.5%）及び頭痛（1.2%）、BIC/FTC/TAF 継続群では筋肉痛（1.6%）、浮動性めまい（1.6%）、無力症（1.3%）、異常な夢（1.3%）及び頭痛（1.3%）であった。
- 0～48週時の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群（31.4%）及び BIC/FTC/TAF 継続群（30.7%）で同程度であった。
- 人口統計学的特性（年齢、人種、地域、性別）に基づく安全性プロファイルは、DOR/ISL 切替え群及び BIC/FTC/TAF 継続群で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 0～48週時に死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 0～48週時の重篤な有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群及び BIC/FTC/TAF 継続群ともに5%未満であり、いずれの群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。
- 0～48週時に重篤な副作用はいずれの群でも認められなかった。
- 0～48週時の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群及び BIC/FTC/TAF 継続群ともに2.5%であり、いずれの群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。
- 0～48週時に DOR/ISL 切替え群の2例で HBV の再活性化が認められた。
- 0～48週時に注目すべき事象（DILI）は認められなかった。
- 48週時点の総リンパ球数のベースラインからの変化率（変化量）の平均値は、DOR/ISL 切替え群で-8.45%（-0.199 × 10^9 cells/L）、BIC/FTC/TAF 継続群で3.46%（0.021 × 10^9 cells/L）であった。
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数が500 cells/mm^3以上であった被験者のほとんど（両群ともに90%超）は、48週時点でも500 cells/mm^3以上を維持していた。ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数が500 cells/mm^3以上であった被験者のうち、48週時点で CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^3未満であった被験者は、両群ともにいなかった。
- 48週時点の総リンパ球数がベースライン時から30%超減少した被験者の割合は、DOR/ISL 切替え群で13.2%、BIC/FTC/TAF 継続群で3.7%（以下、同順）、CD4陽性 T 細胞数がベースライン時から30%超減少した被験者の割合は、それぞれ6.0%、1.7%であった。
- 48週時点の体重のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL 切替え群で0.23 kg、

BIC/FTC/TAF 継続群で0.55 kg であった。群間差（DOR/ISL 切替え群－BIC/FTC/TAF 継続群）は-0.30 kg（95% CI：-0.99～0.39）であり、95% CI の上限が0を下回らなかったことから、DOR/ISL 切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する優越性（48週時点の体重のベースラインからの増加量が小さいこと）は示されなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の要約

018 試験（APaT 集団）（0～48 週時）

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

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Difference in % vs BIC/FTC/TAF
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	322		319		
with one or more adverse events	229	(71.1)	238	(74.6)	-3.5 (-10.4, 3.4)
with no adverse event	93	(28.9)	81	(25.4)	3.5 (-3.4, 10.4)
with drug-related[b] adverse events	32	(9.9)	38	(11.9)	-2.0 (-6.9, 2.9)
with toxicity grade 3-4 adverse events	28	(8.7)	27	(8.5)	0.2 (-4.2, 4.7)
with toxicity grade 3-4 drug-related adverse events	2	(0.6)	2	(0.6)	-0.0 (-1.7, 1.7)
with non-serious adverse events	226	(70.2)	236	(74.0)	-3.8 (-10.7, 3.2)
with serious adverse events	13	(4.0)	15	(4.7)	-0.7 (-4.0, 2.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.2, 1.2)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.2, 1.2)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.2, 1.2)
discontinued drug due to an adverse event	8	(2.5)	8	(2.5)	-0.0 (-2.7, 2.6)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	6	(1.9)	5	(1.6)	0.3 (-2.0, 2.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(0.3)	0	(0.0)	0.3 (-0.9, 1.7)

Confidential

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

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Difference in % vs BIC/FTC/TAF
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.2, 1.2)

[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 42 days following the last dose of study intervention 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:　[P018V01MK8591A: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.7.6.3.5.2.3.2 144週時

0～144週時に認められた有害事象を（[5.3.5.1.9: P018V02] Table 14.3-5）に、副作用を（[5.3.5.1.9: P018V02] Table 14.3-18）に示す。

- 有害事象は両群ともに被験者のほとんどに発現した（DOR/ISL 切替え群96.3%、BIC/FTC/TAF 継続群94.4%）[表 2.7.6.3.5-2]。有害事象の大部分は Grade 1又は Grade 2であった。
- 0～144週時の発現割合が10%超であった有害事象は、DOR/ISL 切替え群ではリンパ球数減少（35.4%）、COVID-19（26.7%）、CD4リンパ球減少（25.5%）及び頭痛（11.5%）、BIC/FTC/TAF 継続群では COVID-19（32.0%）、関節痛（12.5%）及びリンパ球数減少（11.0%）であった。
- 0～144週時の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群67.4%、BIC/FTC/TAF 継続群69.0%で同程度であった。
- 0～144週時の重篤な有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群（11.8%）と BIC/FTC/TAF 継続群（9.7%）で同程度であった。重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は DOR/ISL 切替え群の4例、BIC/FTC/TAF 継続群の2例に認められた。
- 48～96週時に、死亡に至った有害事象が DOR/ISL 切替え群の2例（呼吸不全が1例、殺人が1例）に認められ、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。BIC/FTC/TAF 継続群では死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 0～144週時の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群（21.7%）で BIC/FTC/TAF 継続群（6.9%）より高かった。リンパ球数減少又は CD4リンパ球減少について、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が DOR/ISL 切替え群で BIC/FTC/TAF 継続群より高かった。その他の事象については、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、投与群間で同様であった。
- 0～144週時の治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、DOR/ISL 切替え群（19.6%）で BIC/FTC/TAF 継続群（2.8%）より高かった。リンパ球数減少又は CD4リンパ球減少について、治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合が DOR/ISL 切替え群で BIC/FTC/TAF 継続群より高かった。
- 0～144週時に DILI の基準に合致した臨床検査値が DOR/ISL 切替え群の1例に認められたが、急性 HBV 感染によるものであった。
- 0～144週時に妊娠が DOR/ISL 切替え群の1例、BIC/FTC/TAF 継続群の3例で報告された。
- 96週時点の総リンパ球数のベースラインからの変化率（変化量）の平均値は、DOR/ISL 切替え群で-7.80%（-0.20 × 10^9 cells/L）、BIC/FTC/TAF 継続群で4.08%（0.04 × 10^9 cells/L）であった。144週時点の総リンパ球数のベースラインからの変化率（変化量）の平均値は、DOR/ISL 切替え群で-5.51%（-0.15 × 10^9 cells/L）、BIC/FTC/TAF 継続群で5.75%（0.06 × 10^9 cells/L）であった。
- 0～144週時に、BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、DOR/ISL 切替え群で CD4陽性 T 細胞数の平均値の減少が認められた。

表 2.7.6.3.5-2 有害事象の要約

018 試験（APaT 集団）（0～144 週時）

Adverse Event Summary
All Participants as Treated Population
Weeks 0-144

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	322		319	
with one or more adverse events	310	(96.3)	301	(94.4)
with no adverse event	12	(3.7)	18	(5.6)
with drug-related[a] adverse events	141	(43.8)	61	(19.1)
with toxicity grade 3-4 adverse events	58	(18.0)	61	(19.1)
with toxicity grade 3-4 drug-related adverse events	5	(1.6)	3	(0.9)
with non-serious adverse events	307	(95.3)	301	(94.4)
with serious adverse events	38	(11.8)	31	(9.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	2	(0.6)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	70	(21.7)	22	(6.9)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	63	(19.6)	9	(2.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	4	(1.2)	2	(0.6)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)

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

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through Week 144 visit. For participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 144 visit, all adverse events that occurred within 42 days after the last dose of study intervention 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: [P018V02MK8591A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.5.2.3.3 168週時

0～168週時に認められた有害事象を（[5.3.5.1.9: P018V02] Table 14.3-10）に、副作用を（[5.3.5.1.9: P018V02] Table 14.3-21）に示す。

0～168週時に得られたデータによる結果は、0～144週時の結果と概して一致しており、有害事象、副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群で BIC/FTC/TAF 継続群より高かった。96週以降に死亡に至った有害事象は認められなかった。144～168週時に妊娠が DOR/ISL 切替え群の1例に報告された。144～168週時に投与中止に至った有害事象が DOR/ISL 切替え群の1例に認められ、投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.5.3 結論

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いる PLWH に対し、治験薬投与48週時までに得られた主な結果を以下に示す。

- HIV-1 RNA のウイルス学的抑制の維持について、DOR/ISL 切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対して非劣性を示した。
- DOR/ISL の忍容性は概して良好であり、DOR/ISL 切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群と同様の有害事象プロファイルを示した。
- 48週時点で、CD4陽性 T 細胞数及び総リンパ球数のベースラインからの変化量の平均値は、BIC/FTC/TAF 継続群では増加を示したが、DOR/ISL 切替え群では減少を示した。
- DOR/ISL の有効性及び安全性のプロファイルは、多様な人口統計学的特性及び HIV-1の疾患要因を持つ被験者全体で一貫していた。

2.7.6.3.6 国際共同第Ⅲ相試験（MK-8591A-020試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.5.1.10: P020V03]（168週時）の概要を以下に示す。

2.7.6.3.6.1 試験の概要

治験実施計画書標題／番号

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象にドラビリン／イスラトラビル（DOR/ISL）を1日1回投与した際の抗ウイルス効果、安全性、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／020試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

HIV-1感染症

実施医療機関

米国、南アフリカ、スペイン等13ヵ国86施設

治験の状況

治験総括報告書の作成時点で、本試験は実施中である。本項では治験薬投与168週時（投与終了時まで）の中間解析の結果を示す。

治験薬の投与は完了している。治験薬投与中止後の安全性モニタリング（総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少に関する長期モニタリング、妊娠又は幼児の経過観察）のため、試験を継続している。

試験開始日	2020年2月28日（最初の被験者の初回来院日）
168週時の中間解析のデータカットオフ日	2024年1月23日

治験デザイン、用法及び用量

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、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の QD 投与の抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価する第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。実薬対照として、BIC/FTC/TAF（ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミド）（3剤の配合剤）の QD 投与を選択した。

被験者は、スクリーニング時点の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下、100,000 copies/mL 超）及びスクリーニング時点の CD4陽性 T 細胞数（200 cells/mm^{3}未満、200 cells/mm^{3}以上）を層別因子として、以下の2群に1:1の比で無作為化された。

- 投与群1（DOR/ISL 群）：1日目から96週時まで（二重盲検期）は DOR/ISL を（BIC/FTC/TAF プラセボを併用）投与、96週時から144週時まで（非盲検期）は DOR/ISL を（BIC/FTC/TAF プラセボを併用せず）投与
- 投与群2（BIC/FTC/TAF 群）：1日目から96週時まで（二重盲検期）は BIC/FTC/TAF を（DOR/ISL プラセボを併用）投与、96週時から144週時まで（非盲検期）は BIC/FTC/TAF を（DOR/ISL プラセボを併用せず）投与

治験薬

投与群	薬剤名	用量	投与頻度	投与経路	投与期間
投与群1	DOR/ISL	100 mg/0.75 mg	QD	経口	1日目～168週時 [a, c]
	BIC/FTC/TAF プラセボ	0 mg	QD	経口	1日目～96週時
投与群2	BIC/FTC/TAF	50 mg/200 mg/25 mg	QD	経口	1日目～168週時 [b, c]
	DOR/ISL プラセボ	0 mg	QD	経口	1日目～96週時

BIC＝ビクテグラビル、DOR＝ドラビリン、FTC＝エムトリシタビン、ISL＝イスラトラビル、QD＝1日1回、TAF＝テノホビルアラフェナミド

[a] 規定来院時に妊娠し、同意した被験者は、妊娠期間中は DOR/ISL の投与を継続できる。治験薬は治験依頼者から提供される。
[b] 規定来院時に妊娠している場合、治験担当医師は地域の製品情報概要及び地域のガイドラインを参照し、BIC/FTC/TAF の投与を継続できるかどうかを確認する。BIC/FTC/TAF の投与を継続することが決定した場合、妊娠期間中、治験薬は治験依頼者から提供される。
[c] 必要に応じて、144週時に試験延長に同意した被験者は、割り付けられた治験薬の投与を168週時まで継続できる。

主な選択基準

- 18歳以上の HIV-1感染症患者
- 抗 HIV 薬による治療経験がない

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合により、DOR/ISL 群の抗ウイルス効果を BIC/FTC/TAF 群と比較し、評価する。 仮説1（H1）：DOR/ISL 群の48週時点における HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は、BIC/FTC/TAF 群に対して劣らない。非劣性のマージンは10%とする。 仮説2（H2）：DOR/ISL 群の48週時点における HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は、BIC/FTC/TAF 群と比較して優越性を示す。	• HIV-1 RNA 量
• 48週時までに集積された安全性データにより、DOR/ISL 群の安全性及び忍容性を BIC/FTC/TAF 群と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象
副次	
• 96週及び144週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合により、DOR/ISL 群の抗ウイルス効果を BIC/FTC/TAF 群と比較し、評価する。	• HIV-1 RNA 量
• 48週、96週及び144週時点における以下の項目の被験者の割合により、DOR/ISL 群の抗ウイルス効果を BIC/FTC/TAF 群と比較し、評価する。 - HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満 - HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満	• HIV-1 RNA 量
• 48週、96週及び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により、DOR/ISL の免疫学的効果を評価する。	• CD4陽性 T 細胞数
• DOR/ISL を投与された被験者と BIC/FTC/TAF を投与された被験者でウイルス薬剤耐性の発現を評価する。	• ウイルス耐性関連変異
• 48週、96週及び144週時点の体重のベースラインからの変化量の平均値により、DOR/ISL 群での影響を BIC/FTC/TAF 群と比較し、評価する。	• 体重
• 治験期間中に集積された安全性データにより、DOR/ISL 群の安全性及び忍容性を BIC/FTC/TAF 群と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画した例数は680例であったが、ISL を評価する臨床試験で治験薬を投与された複数の被験者に ISL 投与に関連がある CD4陽性 T 細胞数及び総リンパ球数の減少が認められたため、2021年12月13日に組入れは中止された。168週時の中間解析のデータカットオフ時点で、599例が DOR/ISL 群又は BIC/FTC/TAF 群に無作為化された（DOR/ISL 群：298例、BIC/FTC/TAF 群：301例）。

統計解析手法

有効性解析の主要な解析対象集団はFASとした。FASは、無作為化され、治験薬が1回以上投与され、解析に必要なベースライン時のデータを有する597例（DOR/ISL 群：298例、BIC/FTC/TAF群：299例）の被験者で構成された。主要目的の評価は、48週時点のHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の被験者の割合の群間差の両側95% CI に基づいて行った。欠測値の取扱いには、主にFDA Snapshot法を用いた。95% CIはCochran-Mantel-Haenszelの重みを用いた層別因子（スクリーニング時点のHIV-1 RNA量及びCD4陽性T細胞数）で調整したMiettinen and Nurminen法に基づき算出した。

安全性解析対象集団はAPaT集団とした。APaT集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与された597例全ての被験者で構成された。安全性データの解析には、段階的方法（tiered approach）を採用し、段階に応じ、Miettinen and Nurminen法を用いて、各有害事象カテゴリの発現割合の群間差の点推定値及び95% CIを算出した。

2.7.6.3.6.2 結果

2.7.6.3.6.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳

試験の内訳：

- DOR/ISL 群：無作為化298例、試験完了13例、試験中止254例、安全性モニタリング継続31例
- BIC/FTC/TAF 群：無作為化301例、試験完了8例、試験中止291例、安全性モニタリング継続2例

治験薬投与の内訳：

	DOR/ISL 群				BIC/FTC/TAF 群			
	Base Period（0～144週時）			Extension Period	Base Period（0～144週時）			Extension Period
	0～48週時	0～96週時	0～144週時	144～168週時	0～48週時	0～96週時	0～144週時	144～168週時
治験薬投与	298			21	299			27
投与継続	260	129	NA	NA	263	126	NA	NA
投与中止	38	169	268	21	36	173	263	26
投与完了	NA	NA	30	0	NA	NA	36	1

人口統計学的特性及びベースライン特性

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り、臨床的に意味のある差は認められなかった（[5.3.5.1.10: P020V03] Table 10-5）。投与群合計の特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：32.0歳（18～77歳）

- 性別：男性450例（75.4%）、女性147例（24.6%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外353例（59.1%）、ヒスパニック系又はラテン系235例（39.4%）、不明9例（1.5%）
- 人種：白人339例（56.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人175例（29.3%）、多民族42例（7.0%）、アジア人36例（6.0%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民4例（0.7%）、不明1例（0.2%）

2.7.6.3.6.2.2 有効性

有効性の主要評価項目

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）について、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例）、BIC/FTC/TAF 群：88.3%（264例）］。

- 48週時点で 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。

その他の重要な評価項目

- 48週時点で HIV-1 RNA 量が40 copies/mL 未満及び200 copies/mL 未満の被験者の割合は、DOR/ISL 群及び BIC/FTC/TAF 群で同程度であった。48週時点で HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満の被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 群で88.6%（264例）、BIC/FTC/TAF 群で86.3%（258例）であり、HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満の被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 群で89.6%（267例）、BIC/FTC/TAF 群で88.6%（265例）であった。
- 96週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 群で51.7%（154例）、BIC/FTC/TAF 群で7.9%（173例）であり、群間差（DOR/ISL 群－BIC/FTC/TAF 群）は-6.42%（95% CI：-14.21～1.46）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%を上回らなかったことから、DOR/ISL 群の BIC/FTC/TAF 群に対する非劣性は検証されなかった。
- 96週時点で HIV-1 RNA 量が40 copies/mL 未満の被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 群で51.0%（152例）、BIC/FTC/TAF 群で57.5%（172例）であり、HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満の被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 群で52.3%（156例）、BIC/FTC/TAF 群で58.5%（175例）であった。
- 本試験は早期中止したため、144週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満、40 copies/mL 未満及び200 copies/mL 未満の被験者の割合（FDA Snapshot 法）は解析しなかった。
- CSCV の基準（2回連続で HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上）に合致した被験者は、DOR/ISL 群で2例、BIC/FTC/TAF 群で4例であり、DOR/ISL 群の1例は48週時までに、もう1例は96週時までに合致し、BIC/FTC/TAF 群の4例は48週時までに合致した。DOR/ISL 群

の2例では、HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上であった時点の 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）、耐性関連変異が認められた。BIC/FTC/TAF 群の4例では、耐性関連変異は認められなかった。

- 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、48週時点では DOR/ISL 群で182.4 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 群で233.5 cells/mm^3（以下、同順）、96週時点ではそれぞれ217.1 cells/mm^3、319.9 cells/mm^3、144週時点ではそれぞれ239.6 cells/mm^3、350.9 cells/mm^{3}であった。
- ベースライン時点の CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^{3}未満であった被験者において、48週時点の CD4陽性 T 細胞数の平均値（DAO 法）は DOR/ISL 群で194.6 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 群で196.4 cells/mm^{3}と同程度に増加した。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差（DOR/ISL 群－BIC/FTC/TAF 群）は、96週時点で-40.4 cells/mm^3（95% CI：-125.7～45.0）、144週時点で204.0 cells/mm^3（95% CI：-132.6～540.7）であった。

2.7.6.3.6.2.3 安全性

0～48週時に認められた有害事象を（[5.3.5.1.10: P020V03] Table 14.3-11）に、副作用を（[5.3.5.1.10: P020V03] Table 14.3-40）に示す。また、0～144週時に認められた有害事象を（[5.3.5.1.10: P020V03] Table 14.3-6）に、副作用を（[5.3.5.1.10: P020V03] Table 14.3-37）に示す。

<u>安全性の主要評価項目</u>

- 0～48週時の有害事象、副作用、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は、DOR/ISL 群と BIC/FTC/TAF 群で同程度であった[表 2.7.6.3.6-1]。有害事象の大部分は Grade 1又は Grade 2であった。
- 0～48週時の発現割合が10%超の有害事象は、DOR/ISL 群では COVID-19（14.1%）、リンパ球数減少（13.4%）及び頭痛（10.4%）、BIC/FTC/TAF 群では COVID-19（16.4%）及び頭痛（11.0%）であった。
- 0～48週時の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は DOR/ISL 群（54.7%）と BIC/FTC/TAF 群（51.5%）で同程度であった。
- 0～48週時の発現割合が2%超の副作用は、DOR/ISL 群ではリンパ球数減少（9.7%）、悪心（2.7%）及び体重増加（2.3%）、BIC/FTC/TAF 群ではリンパ球数減少（3.7%）、頭痛（3.0%）、体重増加（2.3%）及び不眠症（2.3%）であった。
- 0～48週時の重篤な有害事象の発現割合は、DOR/ISL 群（6.0%）と BIC/FTC/TAF 群（5.4%）で同程度であった。重篤な副作用は BIC/FTC/TAF 群の2例に認められた。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は DOR/ISL 群の3例、BIC/FTC/TAF 群の2例に認められた。
- 0～48週時に死亡に至った有害事象が DOR/ISL 群の2例（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び銃創が各1例）に認められ、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。

- 0～48週時の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、DOR/ISL 群（8.7%）で BIC/FTC/TAF 群（3.7%）より高かった。治験薬の投与中止に至ったリンパ球数減少又は CD4リンパ球減少が発現した被験者は、DOR/ISL 群（20例）で BIC/FTC/TAF 群（7例）より多かった。

その他の重要な評価項目

- 0～144週時には、両群ともに被験者のほとんど（DOR/ISL 群96.6%、BIC/FTC/TAF 群 94.0%）で有害事象が発現した[表 2.7.6.3.6-2]。有害事象のほとんどは Grade 1又は Grade 2 であった。144週時～投与終了時には、有害事象の発現はなかった。
- 0～144週時の発現割合が10%超の有害事象は、DOR/ISL 群ではリンパ球数減少（32.6%）、COVID-19（20.1%）、頭痛（15.4%）、CD4リンパ球減少（13.4%）及び下痢（10.7%）、BIC/FTC/TAF 群ではリンパ球数減少（27.4%）、COVID-19（25.8%）、頭痛（15.1%）及び CD4リンパ球減少（12.0%）であった。
- 0～144週時の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は、DOR/ISL 群（70.8%）と BIC/FTC/TAF 群（67.2%）で同程度であった。
- 0～144週時の発現割合が2%超の副作用は、DOR/ISL 群ではリンパ球数減少（21.1%）、CD4リンパ球減少（8.7%）、悪心（2.7%）、頭痛（2.3%）及び体重増加（2.3%）、BIC/FTC/TAF 群ではリンパ球数減少（12.4%）、CD4リンパ球減少（3.7%）、頭痛（3.0%）、体重増加（2.7%）及び不眠症（2.3%）であった。
- 0～144週時の重篤な有害事象の発現割合は、DOR/ISL 群（11.1%）と BIC/FTC/TAF 群（9.0%）で同程度であり、DOR/ISL 群では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。
- 48週時以降に、死亡に至った有害事象（刺創）が DOR/ISL 群の1例に認められた。本被験者は、72週時に確認された治験薬の最終投与から42日超（約2ヵ月）後に死亡し、治験薬との関連なしと判定された。
- 0～144週時にリンパ球数減少又は CD4リンパ球減少により治験薬の投与中止に至った被験者は、DOR/ISL 群（35例）で BIC/FTC/TAF 群（21例）より多く、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は DOR/ISL 群（14.1%）で BIC/FTC/TAF 群（9.0%）より高かった。その他の事象については、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、投与群間で同様であった。
- 潜在的 DILI の基準に合致した臨床検査値が DOR/ISL 群の2例に認められ、1例は急性 HBV 感染であり、1例は DILI であった。
- 投与終了時までに7例（DOR/ISL 群3例、BIC/FTC/TAF 群4例）に8件の妊娠が報告された。
- 48週及び96週時点における体重のベースラインからの変化量の平均値について、DOR/ISL 群は BIC/FTC/TAF 群に対する優越性（すなわち、体重増加が小さいこと）を示さなかった。群間差（DOR/ISL 群－BIC/FTC/TAF 群）は、48週時点で0.14 kg（95% CI：-0.88～

1.17)、96週時点で-0.74 kg（95% CI：-2.19～0.71）であり、95% CI の上限が0を下回らなかった。

- 24週時以降、総リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値は DOR/ISL 群より BIC/FTC/TAF 群で大きかった。

表 2.7.6.3.6-1 有害事象の要約

020 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	298		299		
with one or more adverse events	270	(90.6)	261	(87.3)	3.3 (-1.8, 8.5)
with no adverse event	28	(9.4)	38	(12.7)	-3.3 (-8.5, 1.8)
with drug-related[b] adverse events	86	(28.9)	77	(25.8)	3.1 (-4.1, 10.2)
with toxicity grade 3-4 adverse events	29	(9.7)	35	(11.7)	-2.0 (-7.0, 3.0)
with toxicity grade 3-4 drug-related adverse events	4	(1.3)	7	(2.3)	-1.0 (-3.6, 1.4)
with non-serious adverse events	269	(90.3)	260	(87.0)	3.3 (-1.8, 8.5)
with serious adverse events	18	(6.0)	16	(5.4)	0.7 (-3.2, 4.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	2	(0.7)	-0.7 (-2.4, 0.6)
who died	2	(0.7)	0	(0.0)	0.7 (-0.6, 2.4)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.3, 1.3)
discontinued drug due to an adverse event	26	(8.7)	11	(3.7)	5.0 (1.2, 9.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	18	(6.0)	8	(2.7)	3.4 (0.1, 7.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	3	(1.0)	2	(0.7)	0.3 (-1.5, 2.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(0.7)	-0.7 (-2.4, 0.6)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.

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

This table included 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 42 days following the last dose of study intervention 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.

表 2.7.6.3.6-2 有害事象の要約

020 試験（APaT 集団）（0～144 週時）

Analysis of Adverse Event Summary
All Participants as Treated
Weeks 0-144

	DOR/ISL		BIC/FTC/TAF		Difference in % vs BIC/FTC/TAF
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	298		299		
with one or more adverse events	288	(96.6)	281	(94.0)	2.7 (-0.8, 6.3)
with no adverse event	10	(3.4)	18	(6.0)	-2.7 (-6.3, 0.8)
with drug-related[b] adverse events	114	(38.3)	102	(34.1)	4.1 (-3.6, 11.8)
with toxicity grade 3-4 adverse events	48	(16.1)	57	(19.1)	-3.0 (-9.1, 3.2)
with toxicity grade 3-4 drug-related adverse events	5	(1.7)	9	(3.0)	-1.3 (-4.1, 1.2)
with non-serious adverse events	287	(96.3)	281	(94.0)	2.3 (-1.2, 6.0)
with serious adverse events	33	(11.1)	27	(9.0)	2.0 (-2.8, 7.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	2	(0.7)	-0.7 (-2.4, 0.6)
who died	2	(0.7)	0	(0.0)	0.7 (-0.6, 2.4)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.3, 1.3)
discontinued drug due to an adverse event	42	(14.1)	27	(9.0)	5.1 (-0.1, 10.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	30	(10.1)	16	(5.4)	4.7 (0.4, 9.2)
discontinued drug due to a serious adverse event	4	(1.3)	3	(1.0)	0.3 (-1.7, 2.5)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(0.7)	-0.7 (-2.4, 0.6)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.

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

An additional unrelated death was reported in the DOR/ISL arm but was captured during the follow-up period because the site reported the treatment end date as the day after the prior study visit.

This table included on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the later of the Week 144 visit or Day 1009. For participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 144 visit, all adverse events that occurred within 42 days following the last dose of study intervention 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: [P020V03MK8591A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.6.3 結論

ART による治療経験がない PLWH に対し、得られた主な結果を以下に示す。試験が早期中止されたため、48週時より後のデータは限られていた。

- 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合について、DOR/ISL 群は BIC/FTC/TAF 群に対して非劣性を示した。
- 96週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合について、DOR/ISL 群は BIC/FTC/TAF 群に対して非劣性を示さなかった。
- DOR/ISL に対する耐性が認められた被験者は少なかった。
- CD4陽性 T 細胞数及び総リンパ球数は DOR/ISL 群及び BIC/FTC/TAF 群ともに増加し、ベースラインからの変化量の平均値は DOR/ISL 群より BIC/FTC/TAF 群で大きかった。その他に臨床的に意味のある安全性の結果は認められなかった。

2.7.6.3.7 国際共同第Ⅲ相試験（MK-8591A-054試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.5.2.1: P054V01]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.7.1 試験の概要

治験実施計画書標題／番号

第Ⅲ相試験でドラビリン／イスラトラビル（100 mg/0.75 mg）の1日1回投与を受けたHIV-1感染症患者を対象として、ドラビリン／イスラトラビル（100 mg/0.25 mg）を1日1回投与する第Ⅲ相非盲検試験／054試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

HIV-1感染症

実施医療機関

米国、南アフリカ、チリ等15ヵ国94施設

治験の状況

治験総括報告書の作成時点で、本試験は実施中である。本項では中間解析のデータベース固定時点での結果を示す。

試験開始日	2023年3月17日（最初の被験者の初回来院日）
中間解析のデータベース固定日	2024年10月21日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、先行試験［MK-8591A-017（017試験）、MK-8591A-018（018試験）、MK-8591A-020（020試験）及びMK-8591A-033（033試験）（033試験のコホート2のHTEの被験者を除く）］でDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の1日1回投与を受けたHIV-1感染症患者を対象とした、第Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験である。

本試験は単群試験であり、被験者は96週間の治療期（主要パート）にDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）1日1回投与を受ける。96週時に、任意の延長パートへの参加に同意した被験者は、最長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。

治験薬

投与群	薬剤名	用量	投与頻度	投与経路	投与期間
MK-8591A	DOR/ISL	100 mg/0.25 mg	QD	経口	1日目～96週時
MK-8591A	DOR/ISL	100 mg/0.25 mg	QD	経口	96週時～240週時
DOR＝ドラビリン、ISL＝イスラトラビル、QD＝1日1回 主要パートは1日目から96週時、任意の延長パートは144週時から240週時である。					

主な選択基準

- 18歳以上の HIV-1感染症患者
- 第Ⅲ相試験［017試験、018試験、020試験及び033試験（HTE の被験者を除く）］で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の1日1回投与を受け、DOR/ISL 投与により臨床的なベネフィットが得られていると治験担当医師が判断し、DOR/ISL の投与継続が臨床上適切であると考えられる患者

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• 96週時までに集積された安全性データにより、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象 • DOR/ISL の投与中止に至った有害事象
副次	
• 96週時点における以下の項目の被験者の割合により、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の抗ウイルス効果を評価する。 - HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上 - HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満 - HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満	• HIV-1 RNA 量
• DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）に対するウイルス薬剤耐性の発現を評価する。	• ウイルス耐性関連変異

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画した例数は約650例であった。641例が組み入れられ、組入れは完了した。

統計解析手法

有効性解析の解析対象集団は FAS、FAS-R 集団及び薬剤耐性解析対象集団とした。本試験では、仮説検定は行わなかった。有効性の解析として、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を、DAO 法を用いて時点ごとに要約した。95% CI は Clopper and Pearson の二項分布を用いた正確な方法に基づき算出した。

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。安全性及び忍容性は、有害事象及び臨床検査値を含む全ての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。有害事象が報告された被験者の割合について、点推定値及び95% CI（Clopper-Pearson 法）を算出した。

各解析対象集団は以下の被験者で構成された。

- FAS：治験薬が1回以上投与され、解析に必要なベースライン時のデータを有する被験者（639例）
- FAS-R 集団：FAS 集団のうち、ベースライン時点の HIV-1プロウイルス DNA の耐性データを有する被験者（596例）
- 薬剤耐性解析対象集団：FAS 集団に含まれる HIV-1 RNA 量が400 copies/mL 以上と確定された全ての被験者及びウイルス量にかかわらず、利用可能な遺伝子型又は表現型のデータが薬剤耐性を示した被験者（0例）
- APaT：組み入れられ、治験薬が1回以上投与された全ての被験者（639例）

ベースラインは、HIV-1プロウイルス DNA の耐性解析を除く、本項に示す全ての解析について、054試験のベースラインを示す。HIV-1プロウイルス DNA の耐性解析には054試験のベースライン時に採取した検体を用いたが、解析結果が得られなかった被験者について、最初に017試験又は018試験に組み入れられ、将来の生物医学研究への参加に同意していた場合は、これらの試験のベースライン時に採取した検体を用いた。

2.7.6.3.7.2 結果

2.7.6.3.7.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳

- 組入れ641例、試験継続608例、試験完了10例、試験中止23例
- 治験薬投与639例、投与継続607例、投与中止32例
- 48週時まで治験薬投与完了603例、60週時まで治験薬投与完了438例、72週時まで治験薬投与完了167例

人口統計学的特性及びベースライン特性

中間解析の DBL 時点での被験者の特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：44.0歳（20～79歳）
- 性別：男性443例（69.3%）、女性195例（30.5%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外438例（68.5%）、ヒスパニック系又はラテン系201例（31.5%）
- 人種：白人356例（55.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人201例（31.5%）、多民族38例（5.9%）、アジア人36例（5.6%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民8例（1.3%）
- HIV-1感染症の診断後、054試験への組入れまでの平均期間（範囲）：10.8年（2～42年）
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数 500 cells/mm^3以上：76.2%
- 054試験に組み入れられる前の過去の試験での DOR/ISL の平均曝露期間：31.68ヵ月（範囲：17.58～61.93ヵ月）
- ベースライン時点で HIV-1プロウイルス DNA として検出される耐性データが得られた被

験者596例のうち、4.4%（26例）はM184I/V変異を、27.2%（162例）はNNRTI耐性関連変異をベースライン時にそれぞれ有していた。93.0%（554/596例）が054試験のベースライン時に確認され、5.5%（33/596例）は017試験、1.5%（9/596例）は018試験で確認された。

2.7.6.3.7.2.2 有効性

- 48週時点に到達した608例において、HIV-1 RNA量 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%（590例）及び98.2%（597例）であった。
- 60週時点に到達した417例において、HIV-1 RNA量 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週時点に到達した157例において、HIV-1 RNA量 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。
- 中間解析のDBL時点で、2例（0.3%）がCSCVの基準［4週間隔（±1週間）で2回連続してHIV-1 RNA量が200 copies/mL以上］に合致した。いずれもCSCVが確認された時点で、遺伝子型又は表現型の耐性データは得られなかった。薬物動態のデータは限られていたが、治験薬の遵守状況（服薬率は1例が100%、もう1例は99.7%）と一致していた。
- ベースライン時点でHIV-1プロウイルスDNAの耐性データが得られた596例のうち、26例（4.4%）がM184I/V変異、162例（27.2%）がNNRTI耐性関連変異をベースライン時に有していたものの、中間解析のDBL時点でCSCVが確認された被験者はいなかった。

2.7.6.3.7.2.3 安全性

本項に示す安全性の結果は累積的なデータであり、中間解析のDBL時点で利用可能な全データが含まれる。中間解析のDBL時点までに認められた有害事象を（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.3-3）に、副作用を（[5.3.5.2.1: P054V01] Table 14.3-5）に示す。

- 有害事象の要約を[表 2.7.6.3.7-1]に示す。
- 有害事象の発現割合は77.8%であった。発現割合が5%以上の有害事象は、上咽頭炎（7.0%）、関節痛（5.6%）、上気道感染（5.2%）及びCOVID-19（5.0%）であった。
- 副作用は18例（2.8%）に認められた。3例以上の被験者に認められた副作用はなかった。
- 有害事象のほとんど（90%超）は、DAIDSのGrade 1又はGrade 2であり、Grade 3又はGrade 4の有害事象は59例（9.2%）に認められた。
- 重篤な有害事象は40例（6.3%）に認められた。1例（虚血性脳卒中）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。1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった。
- 死亡（交通事故による多発性外傷）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。

- 投与中止に至った有害事象が4例（0.6%）に認められたが［Grade 3のイレウス（重篤な有害事象）、Grade 1の疲労、Grade 2の末梢性浮腫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。
- 潜在的DILIのECIが1例報告されたが、アルコール性肝疾患に起因するものであり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。
- 日和見感染のSMQ（広域及び狭域）に該当する有害事象が112例（17.5%）に認められた。発現割合が1%以上の有害事象は、COVID-19（5.0%）、インフルエンザ（3.8%）及び梅毒（1.7%）であった。CDCのカテゴリCに該当する有害事象は認められなかった。
- APaT集団における総リンパ球数のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、4週、48週及び60週時点でそれぞれ0.06 × 10^9 cells/L（6.20%）、0.19 × 10^9 cells/L（13.78%）及び0.22 × 10^9 cells/L（16.31%）であり、4週時点以降で徐々に増加した。
- APaT集団におけるCD4陽性T細胞数のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、4週、48週及び60週時点でそれぞれ12.55 cells/mm^3（5.16%）、73.39 cells/ mm^3（14.26%）及び86.13 cells/ mm^3（16.92%）であり、4週時点以降で徐々に増加した。

<u>その他の重要な評価項目</u>

- HBVの再活性化は認められなかった。
- 血液生化学的検査及び血液学的検査のパラメータについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.7-1 有害事象の要約
054 試験（APaT 集団）（利用可能な全データ）

Within Group Analysis of Adverse Event Summary
All Participants as Treated
All Available Data

	DOR/ISL		
	n	(%)	(95% CI)[a]
Participants in population	639		639
with one or more adverse events	497	(77.8)	(74.4, 80.9)
with no adverse event	142	(22.2)	(19.1, 25.6)
with drug-related[b] adverse events	18	(2.8)	(1.7, 4.4)
with toxicity grade 3-4 adverse events	59	(9.2)	(7.1, 11.7)
with toxicity grade 3-4 drug-related[b] adverse events	3	(0.5)	(0.1, 1.4)
with non-serious adverse events	490	(76.7)	(73.2, 79.9)
with serious adverse events	40	(6.3)	(4.5, 8.4)
with serious drug-related[b] adverse events	1	(0.2)	(0.0, 0.9)
who died	1	(0.2)	(0.0, 0.9)
who died due to a drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	(0.0, 0.6)
discontinued drug due to an adverse event	4	(0.6)	(0.2, 1.6)
discontinued drug due to a drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	(0.0, 0.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(0.2)	(0.0, 0.9)
discontinued drug due to a serious drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	(0.0, 0.6)

[a] Based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson.

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

This table includes all adverse events data available at the interim database lock and through 42 days after the last dose of study intervention for participants who discontinued study intervention early. 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: [P054V01MK8591A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.7.3 結論

DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の QD 投与を受け、本試験で DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与に切り替えた PLWH を対象として得られた主な結果を以下に示す。

- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与の忍容性は良好であり、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3又は Grade 4の臨床検査値異常の発現割合はいずれも低かった。
- DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の QD 投与から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与に切り替えた被験者において、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値は増加した。
- DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の QD 投与から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与への切替え後も、ほとんどの被験者で50 copies/mL 未満のウイルス学的抑制が維持された。

- ベースライン時点で認められた HIV-1プロウイルス DNA の M184I/V 又は NNRTI 耐性関連変異と、CSCV との関連性は認められなかった。

2.7.6.3.8 国際共同第Ⅲ相試験（MK-8591A-033試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.5.2.2: P033V01]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.8.1 試験の概要

治験実施計画書標題／番号

第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験でドラビリン／イスラトラビル（DOR/ISL）を1日1回投与しているHIV-1感染症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検継続投与試験／033試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

HIV-1感染症

実施医療機関

米国、南アフリカ、チリ等16ヵ国93施設

治験の状況

治験総括報告書の作成時点で、本試験は実施中である。

コホート1では、治験薬投与を中止又は完了しており、治験薬投与中止後の安全性モニタリングを継続している。本項ではコホート1の結果を示す。

コホート2では、治験薬投与を継続中である。

試験開始日	2021年9月13日（最初の被験者の初回来院日）
コホート1の解析のデータカットオフ日	2024年3月21日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、先行試験でDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）のQD投与を受け、本試験でDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）のQD投与を非盲検下で継続することに同意したHIV-1感染症の成人患者を対象に、安全性及び忍容性を評価する第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、単群、ロールオーバー試験である。

被験者は、以下の2コホートに割り付けられた。

- コホート1：先行試験（011試験、017試験及び018試験）で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の QD 投与を受けた被験者
- コホート2：先行試験（019試験）で他の ART との併用で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の QD 投与を受けた被験者

治験薬

投与群	薬剤名	用量	投与頻度	投与経路	投与期間
コホート1	DOR/ISL	100 mg/0.75 mg	QD	経口	1日目～96週時
コホート2	DOR/ISL	100 mg/0.75 mg	QD	経口	1日目～192週時
DOR＝ドラビリン、ISL＝イスラトラビル、QD＝1日1回					

主な選択基準

- 先行試験で DOR/ISL の投与を受けた HIV-1感染症患者
- DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の QD 投与を非盲検下で継続することに同意した被験者
- DOR/ISL の投与による臨床的ベネフィットが継続して得られると治験担当医師が判断した被験者

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• 集積された安全性データにより、DOR/ISL の安全性及び忍容性を評価する。	• 重篤な有害事象 • DOR/ISL の投与中止に至った有害事象

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画した例数は2000例であり、DOR/ISL の試験での組入れ数に基づいて調整することとした。コホート1では655例を組み入れ、全ての被験者が解析対象となった。

統計解析手法

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は、コホート1で治験薬が1回以上投与された655例全ての被験者で構成された。重篤な有害事象、DOR/ISL の投与中止に至った有害事象、投与中の CD4陽性 T 細胞数又は総リンパ球数など、関連するパラメータを臨床的にレビューし、安全性及び忍容性を評価した。

2.7.6.3.8.2 結果

2.7.6.3.8.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳

- 組入れ655例、試験完了17例、試験中止621例、安全性モニタリング継続17例
- 治験薬投与655例、投与中止653例、96週時まで治験薬投与完了2例

人口統計学的特性及びベースライン特性

コホート1の全被験者の特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：46.0歳（21～78歳）
- 性別：男性444例（67.8%）、女性211例（32.2%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外490例（74.8%）、ヒスパニック系又はラテン系160例（24.4%）、不明5例（0.8%）
- 人種：白人424例（64.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人172例（26.3%）、アジア人28例（4.3%）、多民族28例（4.3%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民3例（0.5%）

2.7.6.3.8.2.2 有効性

本試験は有効性評価を目的としていない。

- コホート1の1例が、24週時に CSCV の基準（2回連続で HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上）に合致した。

2.7.6.3.8.2.3 安全性

DBL 時に認められた有害事象を（[5.3.5.2.2: P033V01] Table 14.3-2）に、副作用を（[5.3.5.2.2: P033V01] Table 14.3-7）に示す。

- 有害事象は被験者の大部分（77.1%）に認められ[表 2.7.6.3.8-1]、発現割合が10%超の有害事象は、リンパ球数減少（23.4%）、CD4リンパ球減少（18.0%）及び COVID-19（10.2%）であった。
- 副作用は119例（18.2%）に認められ、発現割合が10%超の副作用は、リンパ球数減少（13.4%）及び CD4リンパ球減少（11.5%）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は37例（5.6%）に認められ、主な事象はリンパ球数減少（4.6%）及び CD4リンパ球減少（2.9%）であった。
- 治験薬の投与中止に至った副作用は27例（4.1%）に認められ、主な事象はリンパ球数減少（2.9%）及び CD4リンパ球減少（2.6%）であった。
- 有害事象のほとんどは DAIDS の Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3以上の有害事象は34例（5.2%）に認められた。Grade 3又は Grade 4の副作用は4例（0.6%）に認められた。

- 重篤な有害事象は28例（4.3%）に認められ、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。
- SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は278例（42.4%）に認められ、主な事象はCOVID-19（10.2%）、インフルエンザ（4.0%）及び上咽頭炎（3.8%）であった。
- DILI の基準に合致した臨床検査値が1例に認められたが、治験担当医師は A 型肝炎（Grade 3の有害事象、治験薬との関連なし、転帰は回復）によるものと判断した。
- 死亡に至った有害事象が1例（殺人の被害者）に認められたが、治験薬との関連なしと判定された。
- HBV 感染又は再活性化は認められなかった。
- CD4陽性 T 細胞数のベースライン（先行試験及び033試験のベースライン）からの変化量（変化率）の平均値では、48週時まで増加が認められた。
- 総リンパ球数のベースライン（先行試験及び033試験のベースライン）からの変化量（変化率）の平均値では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 治験実施計画書で定義した CD4陽性 T 細胞数又は総リンパ球数の減少による治験薬の投与中止基準に合致した被験者は39例（6.0%）であった。

表 2.7.6.3.8-1 有害事象の要約

033 試験（APaT 集団、コホート 1）

Adverse Event Summary
All Participants as Treated – Cohort 1

	Total		PN011 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Continued		PN011 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Switch		PN017 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Continued		PN017 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Switch		PN018	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	655		61		22		278		291		3	
with one or more adverse events	505	(77.1)	49	(80.3)	18	(81.8)	219	(78.8)	218	(74.9)	1	(33.3)
with no adverse event	150	(22.9)	12	(19.7)	4	(18.2)	59	(21.2)	73	(25.1)	2	(66.7)
with drug-related[a] adverse events	119	(18.2)	4	(6.6)	5	(22.7)	53	(19.1)	57	(19.6)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-4 adverse events	33	(5.0)	3	(4.9)	1	(4.5)	11	(4.0)	18	(6.2)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-4 drug-related adverse events	4	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
with non-serious adverse events	502	(76.6)	49	(80.3)	18	(81.8)	218	(78.4)	216	(74.2)	1	(33.3)
with serious adverse events	28	(4.3)	3	(4.9)	1	(4.5)	9	(3.2)	15	(5.2)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	37	(5.6)	2	(3.3)	1	(4.5)	23	(8.3)	11	(3.8)	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	27	(4.1)	1	(1.6)	1	(4.5)	18	(6.5)	7	(2.4)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Adverse Event Summary
All Participants as Treated – Cohort 1

	Total		PN011 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Continued		PN011 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Switch		PN017 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Continued		PN017 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) Switch		PN018	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[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 treatment end date.For participants who discontinued study intervention prior to/at the treatment end date, all adverse events that occurred within 42 days after the last dose of study intervention are included in this table.For participants who became pregnant, data collected after the estimated date of conception are excluded.

Source: [P033V01MK8591A: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.7.6.3.8.3 結論

本試験では仮説検定を実施しなかったことから、結論を出すことはできない。

先行試験でDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）のQD投与を受け、本試験でDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）のQD投与を非盲検下で継続したHIV-1感染症の成人患者に対し得られた主な結果を以下に示す。

- 重篤な有害事象は28例（4.3%）に認められ、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。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は37例（5.6%）に認められ、主な事象はリンパ球数減少（4.6%）及びCD4リンパ球減少（2.9%）であった。

2.7.6.3.9 国際共同第Ⅲ相試験（MK-8591A-053試験）［参考資料］

統計解析報告書[5.3.5.4.1: P053_stat_report]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.9.1 試験の概要

治験実施計画書標題／番号

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象にドラビリン／イスラトラビル（100 mg/0.25 mg）を1日1回投与した際の抗レトロウイルス効果、安全性、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／053試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

HIV-1感染症

実施医療機関

米国、南アフリカ、チリ等7ヵ国43施設

治験の状況

本試験は実施中である。本項では治験薬投与24週時の中間解析の結果を示す（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

治験デザイン

本試験は、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象として、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与の抗ウイルス効果、安全性、及び忍容性を評価する、第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同試験である。抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者に対して抗ウイルス効果が検証されている既承認の BIC/FTC/TAF の3剤配合剤の QD 投与を実薬対照として選択した。

被験者は、スクリーニング時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下と100,000 copies/mL 超）及びスクリーニング時の CD4陽性 T 細胞数（200 cells/mm^{3}未満と200 cells/mm^{3}以上）を層別因子として、以下の2群に1:1の比で無作為化された。ただし、センチネルコホートの24週時の中間解析（無益性評価）の結果が得られるまでは、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た。

- 投与群1（DOR/ISL 群）：1日目から96週時まで DOR/ISL を QD 投与する（併せて

Confidential

BIC/FTC/TAF プラセボを96週時まで継続）

- 投与群2（BIC/FTC/TAF 群）：1日目から96週時まで BIC/FTC/TAF を QD 投与する（併せて DOR/ISL プラセボを96週時まで継続）

主要目的

- 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合により、DOR/ISL 群の抗ウイルス効果を BIC/FTC/TAF 群と比較し、評価する。
- 48週時までに集積された安全性データにより、DOR/ISL 群の安全性及び忍容性を BIC/FTC/TAF 群と比較し、評価する。

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画した例数は500例（DOR/ISL 群：250例、BIC/FTC/TAF 群：250例）であった。データカットオフ時点で、141例が DOR/ISL 群又は BIC/FTC/TAF 群に割り付けられた。

統計解析手法

各投与群の最初の30例以上が組み入れられ、24週時点に到達して HIV-1 RNA の測定値を有する評価可能例に、CSCV により、24週時点より前に治験薬投与を中止した被験者を含めて、センチネルコホートとした。CSCV は以下のとおり定義する。

- ウイルス学的リバウンド：治験期間中に HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満になった後、4週間隔（±1週間）で2回連続して HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上になること。
  又は
- ウイルス学的効果不十分：HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満に抑制されたことがなく、24週時以降に4週間隔（±1週間）で2回連続して HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上になること。

センチネルコホートの24週時点の無益性の評価は外部の非盲検統計担当者が実施し、eDMC が検討した。センチネルコホートの24週時点における HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満となった被験者の割合を投与群ごとに算出した。センチネルコホートの24週時点における HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満となった被験者の割合に関する群間差（投与群1－投与群2）の両側95% CI の下限が-30%未満の場合、本治験は中止される。両側95% CI は層別しない Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。

センチネルコホートに割り付けられた被験者は97例であった。24週時点の HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満及び50 copies/mL 未満の被験者の割合の要約を提示した。

有効性解析対象集団は FAS とした。FAS は、治験薬が1回以上投与され、解析に必要なベースライン時のデータ及びベースライン後の治療中のデータを有する141例の被験者で構成された。

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与された141例の被験者で構成された。

C Confidential

2.7.6.3.9.2 結果

2.7.6.3.9.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳

試験の内訳：

- センチネルコホート：無作為化97例、試験継続[redacted]例、試験完了[redacted]例、試験中止[redacted]例
- 無作為化された全被験者：無作為化141例、試験継続[redacted]例、試験完了[redacted]例、試験中止[redacted]例

治験薬投与の内訳：

	センチネルコホート	無作為化された全被験者
治験薬投与	97	141
投与継続	[redacted]	[redacted]
投与中止	[redacted]	[redacted]
投与完了	[redacted]	[redacted]

人口統計学的特性及びベースライン特性

センチネルコホートの人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：[redacted]歳（[redacted]～[redacted]歳）
- 性別：男性[redacted]例（[redacted]%）、女性[redacted]例（[redacted]%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外[redacted]例（[redacted]%）、ヒスパニック系又はラテン系[redacted]例（[redacted]%）
- 人種：白人[redacted]例（[redacted]%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人[redacted]例（[redacted]%）、アジア人[redacted]例（[redacted]%）、多民族[redacted]例（[redacted]%）、不明[redacted]例（[redacted]%）
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数の平均値：[redacted] cells/mm^3

APaT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：[redacted]歳（[redacted]～[redacted]歳）
- 性別：男性[redacted]例（[redacted]%）、女性[redacted]例（[redacted]%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外[redacted]例（[redacted]%）、ヒスパニック系又はラテン系[redacted]例（[redacted]%）、不明[redacted]例（[redacted]%）
- 人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人[redacted]例（[redacted]%）、白人[redacted]例（[redacted]%）、アジア人[redacted]例（[redacted]%）、多民族[redacted]例（[redacted]%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民[redacted]例（[redacted]%）、不明[redacted]例（[redacted]%）
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数の平均値：[redacted] cells/mm^3

2.7.6.3.9.2.2 有効性

センチネルコホート

- センチネルコホートに割り付けられた97例において、24週時点で HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満の被験者の割合は[redacted]%（[redacted]例）であった。
- 24週時点で HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上であった[redacted]例は、[redacted]。治験依頼者は盲検下であるため、データは得られていない。
- センチネルコホートの24週時点の無益性の評価として、非盲検の外部の統計担当者は、24週時点で HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満の被験者の割合に関する群間差（投与群1－投与群2）及び両側95% CI を eDMC に報告した。事前に規定された無益性の基準は、95% CI の下限が-30%未満であった。eDMC により、本試験デザインを変更することなく継続、及びスクリーニング時の HIV-1 RNA 量が100,000 copies/mL 超の被験者の組入れ開始を勧告された。
- 24週時点で、センチネルコホートの被験者において、HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合は[redacted]%（[redacted]例）であった。24週時点で[redacted]例（[redacted]%）が HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上であり、そのうち[redacted]例は HIV-1 RNA 量が[redacted]、もう[redacted]例は HIV-1 RNA 量が[redacted]であった。

FAS

- 24週時点に到達した FAS の[redacted]例において、HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満、50 copies/mL 未満及び20 copies/mL 未満の被験者の割合はそれぞれ[redacted]%（[redacted]例）、[redacted]%（[redacted]例）及び[redacted]%（[redacted]例）であった。36週時点に到達した FAS の[redacted]例において、[redacted]例が HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であった。CSCV の基準に該当した被験者はいなかった。
- 24週時点で、[redacted]例が HIV-1 RNA 量50 copies/mL 以上であった（センチネルコホートの[redacted]例）。別の[redacted]例で、24週時点の HIV-1 RNA 量が[redacted]（社内資料）。
- 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、24週時点まで経時的に増加（[redacted] cells/mm^3）した。データカットオフ日時点で36週時の来院を完了した[redacted]例でも、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増加（[redacted] cells/mm^3）した。

2.7.6.3.9.2.3 安全性

センチネルコホート

- センチネルコホートの有害事象の要約を[表 2.7.6.3.9-1]に示す。治験薬の忍容性は良好であった。
- 有害事象の発現割合は72.2%であった。
- 副作用（12.4%）、Grade 3又はGrade 4の有害事象（4.1%）及び重篤な有害事象（2.1%）の発現割合は低かった。
- 死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3.9-1 有害事象の要約
053 試験（センチネルコホート）

Adverse Event Summary
Sentinel Cohort Population

	Total	
	n	(%)
Participants in population	97	
with one or more adverse events	70	(72.2)
with no adverse event	27	(27.8)
with drug-related[a] adverse events	12	(12.4)
with toxicity grade 3-4 adverse events	4	(4.1)
with toxicity grade 3-4 drug-related adverse events	1	(1.0)
with non-serious adverse events	70	(72.2)
with serious adverse events	2	(2.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.
Based on 08-Mar-2024 data extract.

Source: [adam-adsl; adbase; adae]

APaT 集団

APaT 集団で認められた有害事象を（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 17）に、副作用を（[5.3.5.4.1: P053_stat_report] Table 18）に示す。

- APaT 集団の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.9-2]に示す。センチネルコホートと同様に、APaT 集団においても治験薬の忍容性は概して良好であった。
- 有害事象の発現割合は69.5%であった。発現割合が5%以上の有害事象は、上咽頭炎（8.5%）、上気道感染（7.1%）及び頭痛（6.4%）であった。
- 副作用の発現割合は11.3%であった。発現割合が2%以上の副作用は、疲労（2.1%）であった。

- SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は49例（34.8%）に認められ、発現割合が5%以上の事象は上咽頭炎（8.5%）及び上気道感染（7.1%）であった。
- Grade 3又は Grade 4の有害事象（5.0%）の発現割合は低かった。
- 重篤な有害事象は3例（2.1%）に認められ、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。
- 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 投与中止に至った有害事象が1例に認められ（Grade 2の急性ストレス反応）、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。
- 潜在的 DILI の基準に合致した臨床検査値は認められなかった。
- 総リンパ球数のベースラインからの変化量の平均値は、24週時点の105例で6.4%（0.0 × 10^9 cells/L）、36週時点の19例で11.6%（0.1 × 10^9 cells/L）であった。
- 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、24週時点の104例で158.2 cells/mm^3、36週時点の19例で131.7 cells/mm^3と、ともに増加した。さらに、ベースラインの CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^3未満であった全ての被験者（13例）で、24週時点でベースラインから30%以上の増加が認められた。
- 治験実施計画書で規定した総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数の中止基準に該当した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3.9-2 有害事象の要約
053 試験（APaT 集団）

Adverse Event Summary
All Participants as Treated

	Total	
	n	(%)
Participants in population	141	
with one or more adverse events	98	(69.5)
with no adverse event	43	(30.5)
with drug-related[a] adverse events	16	(11.3)
with toxicity grade 3-4 adverse events	7	(5.0)
with toxicity grade 3-4 drug-related adverse events	1	(0.7)
with non-serious adverse events	98	(69.5)
with serious adverse events	3	(2.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	1	(0.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.
Based on 08-Mar-2024 data extract.

Source: [adam-adsl; adae]

2.7.6.3.9.3 結論

盲検データの24週時の中間解析の結果から、本試験の継続及びスクリーニング時の HIV-1 RNA 量が100,000 copies/mL 超の被験者の組入れ開始が支持された。