市販直後調査
2026 年 4 月～2026 年 10 月

2026 年 8 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

ドラビリン・イスラトラビル水和物配合錠

イドビンソ® 配合錠

IDVYNSO® Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中　ドラビリン 100 mg／イスラトラビル水和物 0.2653 mg （イスラトラビルとして 0.25 mg）を含有
一般名	和名：ドラビリン（JAN）、イスラトラビル水和物（JAN） 洋名：Doravirine（JAN）、Islatravir Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026 年 3 月 6 日 薬価基準収載年月日：2026 年 4 月 15 日 販売開始年月日：2026 年 4 月 15 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 ＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本 IF は 2026 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

Ⅱ．名称に関する項目 5

1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ．有効成分に関する項目 7

1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 9

Ⅳ．製剤に関する項目 10

1. 剤形 10
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 11
5. 混入する可能性のある夾雑物 11
6. 製剤の各種条件下における安定性 11
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

Ⅴ．治療に関する項目 13

1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 13
4. 用法及び用量に関連する注意 15
5. 臨床成績 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 37

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 37
2. 薬理作用 37

Ⅶ．薬物動態に関する項目 42

1. 血中濃度の推移 42
2. 薬物速度論的パラメータ 48
3. 母集団（ポピュレーション）解析 49
4. 吸収 50
5. 分布 50
6. 代謝 52
7. 排泄 54
8. トランスポーターに関する情報 54
9. 透析等による除去率 55
10. 特定の背景を有する患者 55
11. その他 57

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 . . 59

1. 警告内容とその理由 59
2. 禁忌内容とその理由 59
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 59
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 59
5. 重要な基本的注意とその理由 60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 60
7. 相互作用 62
8. 副作用 63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 67
10. 過量投与 67

11. 適用上の注意.....67
12. その他の注意.....67
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 69
1. 薬理試験.....69
2. 毒性試験.....70
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 78
1. 規制区分.....78
2. 有効期間.....78
3. 包装状態での貯法.....78
4. 取扱い上の注意.....78
5. 患者向け資材.....78
6. 同一成分・同効薬.....78
7. 国際誕生年月日.....78
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....79
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容.....79
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容.....79
11. 再審査期間.....79
12. 投薬期間制限に関する情報.....79
13. 各種コード.....79
14. 保険給付上の注意.....79
Ⅺ. 文献..... 80
1. 引用文献.....80
2. その他の参考文献.....81
Ⅻ. 参考資料 82
1. 主な外国での発売状況.....82
2. 海外における臨床支援情報.....82
ⅩⅢ. 備考 85
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報.....85
2. その他の関連資料.....85

略語表

略語	定義	
3TC	Lamivudine	ラミブジン
ABC	Abacavir	アバカビル
ADA	Adenosine deaminase	アデノシンデアミナーゼ
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome	後天性免疫不全症候群
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	Absorption, Metabolism and Excretion	吸収、代謝及び排泄
APaT	All participants as treated	治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BIC	Bictegravir	ビクテグラビル
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C_{24h}	Concentration at 24 hours postdose	投与後 24 時間の濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CSCV	Clinically significant confirmed viremia	臨床的意義のある確認されたウイルス血症
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約つき経時データ解析
C_{max}	（observed）Maximum concentration	最高濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Doravirine	ドラビリン
DOR/ISL	Doravirine/Islatravir	ドラビリン／イスラトラビル
EC_{50}	Half-maximal effective concentration	50%作用濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-R	Full analysis set-Resistance	-
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation (of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)	医薬品規制調和国際会議
Ikr	The rapidly activating, delayed rectifier cardiac potassium channel current encoded by hKCNH2/hKCNE2	ヒト KCNH2/KCNE2 にコードされるヒト急速活性化遅延整流性カリウムイオンチャネル電流

略語	定義	
InSTI	Integrase strand transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome	免疫再構築症候群
ISL	Islatravir	イスラトラビル水和物
ISL-TP	Islatravir triphosphate	イスラトラビル三リン酸
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素排出輸送体
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性蛋白質
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
NRTTI	Nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor	ヌクレオシド系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PI	Protease Inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PPI	Proton-pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QD	Quaque die/Once daily	1 日 1 回
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTci	individual corrected QT interval	個体別補正法を用いて心拍数補正を行った QT 間隔
QW	Quaque week/Once weekly	1 週間に 1 回
RHD	Recommended human dose	臨床推奨用量
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
STR	Single Tablet Regimen	-
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビルアラフェナミド
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
UGT	Uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
Vc/F	Apparent volume of central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Human immunodeficiency virus type 1（HIV-1）感染症は効果的な抗レトロウイルス療法（Antiretroviral therapy：ART）を受けることができる患者にとって管理可能な慢性疾患であり、多くの患者は長年にわたり ART を継続している。

国内外の HIV 感染症治療ガイドライン[1)-3)]では、ウイルス学的抑制が得られている患者の治療について、併存疾患及び長期的な健康・QOL の向上に重点を置いており、毎日服薬する経口投与レジメンとして、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor：NRTI）2 剤とキードラッグ 1 剤［インテグラーゼ阻害剤（Integrase strand transfer inhibitor：InSTI）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NNRTI）又はプロテアーゼ阻害剤（Protease Inhibitor：PI）］の 3 剤レジメン、若しくは 2 剤レジメンが推奨されている。

既存の ART に対する耐性、長期毒性の発現、加齢に伴う併存疾患の有病率や薬物相互作用の増加等、高齢化社会の生涯にわたる治療の課題は変化し続けている。ART の選択肢として、有効性、安全性、忍容性、簡便性（例：1 日 1 回 1 錠の経口投与レジメン）、食事の影響を考慮せずに服用可能、薬物相互作用を受けない等のメディカルニーズが依然としてある。更に、耐性発現に対するバリアが高く、併存疾患の発現や悪化の一因となるリスクの低い ART の選択肢も必要である。現在広く使用されている ART への耐性が増加するにつれ、新しい効果的な治療法が必要となる[1)-3)]。

イドビンゾ®配合錠（以下、本剤）は、NNRTI であるドラビリン 100 mg と新規作用機序のヌクレオシド系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤（Nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor：NRTTI）であるイスラトラビル 0.25 mg を有効成分とする Single Tablet Regimen（STR）であり、HIV-1 感染症に対する治療薬として Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA （以下、米国本社）が開発した。

ドラビリンは HIV-1 感染症の治療薬として国内外で承認されている。イスラトラビルは、逆転写酵素の転移（トランスロケーション）阻害、遅延型の DNA 鎖伸長停止を含む作用機序により HIV-1 の複製を阻害する。イスラトラビルは、2012 年に全世界の開発権利がヤマサ醤油株式会社から米国本社に供与された。ドラビリン及びイスラトラビルは相補的な耐性プロファイルを有した。

国際共同第Ⅲ相臨床試験では、ART によりウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）が得られている HIV-1 感染症患者を対象にした非盲検試験（051 試験）と、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 感染症患者を対象にした二重盲検試験（052 試験）を実施し、本剤 1 日 1 回に切り替えた際の有効性及び安全性を評価した。本邦では、これらの臨床試験の成績等に基づき製造販売承認申請を行い、2026 年 3 月に「HIV-1 感染症」を効能又は効果として承認された。

なお、本剤の有効成分であるドラビリン及びイスラトラビル水和物は、「HIV-1 感染症」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている［ドラビリン：2018 年 3 月 20 日、指定番号：（30 薬）第 411 号、イスラトラビル水和物：2021 年 10 月 1 日、指定番号：（R3 薬）第 525 号］。

2. 製品の治療学的特性

1. 新規作用機序の NRTTI であるイスラトラビルと、NNRTI であるドラビリンの 2 剤を配合した STR である。

2. 配合錠として 3 つの作用機序で HIV-1 の複製を阻害する。（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）
   ・イスラトラビルによる逆転写酵素トランスロケーション阻害
   ・イスラトラビルによる遅延型の DNA 鎖伸長停止
   ・ドラビリンによる逆転写酵素の構造変化による活性阻害

3. 耐性（*in vitro*）（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）
   ・耐性誘導試験において、イスラトラビル存在下では、試験期間を通じて耐性を示唆するウイルス複製は認められなかった
   ・ドラビリンは、K103N や Y181C 等の主要な NNRTI 耐性変異株に対し阻害活性を示した

4. 有効性（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

【国際共同第Ⅲ相検証試験（051 試験）】

ART によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした非盲検試験：
本剤切替え群の 48 週時のウイルス学的有効性†は、ベースライン ART 継続群に対し非劣性であることが検証された［群間差：-3.58%（95%CI‡：-7.81, -0.77）］、主要評価項目（検証的解析項目）。

【国際共同第Ⅲ相検証試験（052 試験）】

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た二重盲検試験：
本剤切替え群の 48 週時のウイルス学的有効性†は、BIC/FTC/TAF 継続群に対し非劣性であることが検証された［群間差：0.88% （95%CI §：-1.86, 2.90）］、主要評価項目（検証的解析項目）。

†：HIV-1 RNA 量≧50 copies/mL の患者の割合
‡：Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いた層別 Miettinen and Nurminen 法、多重性の調整あり
§：層別化を伴わない Miettinen and Nurminen 法、多重性の調整あり

5. 耐性（臨床）
   ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした 2 つの国際共同第Ⅲ相試験の 48 週時において、本剤に対する耐性変異の発現は認められなかった。（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

6. 主な副作用として、頭痛、浮動性めまい、下痢、腹部膨満、疲労が報告されている。（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	身体障害者障害程度等級表の解説（身体障害認定基準）について（2003 年（平成 15 年）1 月 10 日障発第 0110001 号） 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（2026 年（令和 8 年）4 月 14 日保医発 0414 第 1 号） （「X．14．保険給付上の注意」の項参照）

〈希少疾病用医薬品〉

本剤の有効成分であるドラビリンは、予定される効能又は効果「HIV-1 感染症」について、平成 30 年 3 月 20 日付け薬生薬審発 0320 第 1 号にて希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号：（30 薬）第 411 号］。

本剤の有効成分であるイスラトラビル水和物は、予定される効能又は効果「HIV-1 感染症」について、令和 3 年 10 月 1 日付け薬生薬審発 1001 第 1 号にて希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号：（R3 薬）第 525 号］。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	免疫再構築症候群（IRIS） 総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少	妊婦への投与時の安全性 長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
長期投与時における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 製造販売後臨床試験：第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、非盲検試験（051 試験） 製造販売後臨床試験：第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験（052 試験） 製造販売後臨床試験：第Ⅲ相非盲検試験（054 試験） 一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査 製造販売後臨床試験：第Ⅲ相（051 試験、052 試験、054 試験）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

イドビンソ®配合錠

(2) 洋　　名

IDVYNSO® Combination Tablets

(3) 名称の由来

Islatravir and **D**ora**Vi(y)**ri**n**e **S**ingle **O**ral tablet から派生して命名した

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドラビリン（JAN）

イスラトラビル水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Doravirine（JAN）

Islatravir Hydrate（JAN）

(3) ステム（stem）

＜ドラビリン＞

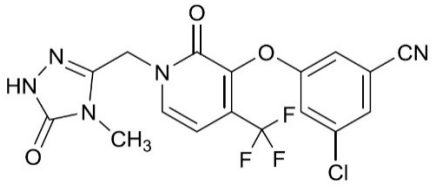
抗ウイルス剤：vir

＜イスラトラビル水和物＞

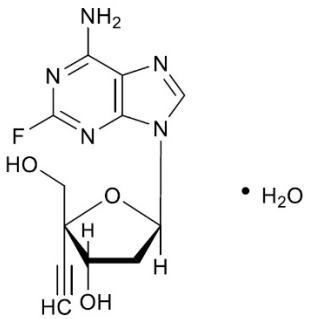
抗ウイルス剤：vir

3. 構造式又は示性式

＜ドラビリン＞



＜イスラトラビル水和物＞



4. 分子式及び分子量

＜ドラビリン＞

分子式：$C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$　分子量：425.75

＜イスラトラビル水和物＞

分子式：$C_{12}H_{12}FN_5O_3 \cdot H_2O$　分子量：311.27

5. 化学名（命名法）又は本質

＜ドラビリン＞

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

＜イスラトラビル水和物＞

2'-Deoxy-4'-*C*-ethynyl-2-fluoroadenosine monohydrate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：DOR/ISL、治験番号：MK-8591A

＜ドラビリン＞

略号：DOR、開発記号：MK-1439

＜イスラトラビル水和物＞

略号：ISL、開発記号：MK-8591、EFdA

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

＜ドラビリン＞

白色の粉末で、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

＜イスラトラビル水和物＞

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

(2) 溶解性

＜ドラビリン＞

溶媒	25℃における溶解度 （mg/mL）	溶解性（日局通則に基づく）
N-メチル-2-ピロリジノン	>100	溶けやすい
アセトン	2.6	溶けにくい
メタノール	1.2	溶けにくい
テトラヒドロフラン	3.8	溶けにくい
エタノール	0.40	極めて溶けにくい
2-メチル-2-ブタノール	0.41	極めて溶けにくい
n-ヘプタン	検出限界以下	ほとんど溶けない
水	0.003	ほとんど溶けない

＜イスラトラビル水和物＞

溶媒	25℃における溶解度 （mg/mL）	溶解性（日局通則に基づく）
アセトニトリル	2.1	溶けにくい
N,*N*-ジメチルホルムアミド	≥182	溶けやすい
エタノール	21	やや溶けにくい
メタノール	18	やや溶けにくい
N-メチルピロリドン	160	溶けやすい
水	0.75	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

＜ドラビリン＞

吸湿性は認められない（25℃、相対湿度 95%）。

＜イスラトラビル水和物＞

吸湿性は認められない（25℃、相対湿度 95%）。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

＜ドラビリン＞

pKa：9.47 ± 0.09

＜イスラトラビル水和物＞

pKa が 2～11 になる官能基を有していない。

(6) 分配係数

＜ドラビリン＞

log D（pH7）：2.26 ± 0.00

＜イスラトラビル水和物＞

Log P は 0.5 未満。

(7) その他の主な示性値

＜ドラビリン＞

pH：7.6（飽和水溶液）

＜イスラトラビル水和物＞

pH：8.93（室温、懸濁溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

＜ドラビリン＞

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60% RH	低密度ポリエチレン袋（二重）／ファイバードラム	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75% RH	低密度ポリエチレン袋（二重）／ファイバードラム	6 ヵ月	規格内
光安定性試験	120 万 lx· hr 以上の総照度及び 200W· h/m^2 以上の総近紫外放射エネルギー	無包装	－	分解生成物が認められた

測定項目：性状、定量法、純度試験（類縁物質）、水分等

＜イスラトラビル水和物＞

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60% RH	低密度ポリエチレン袋（二重）／高密度ポリエチレン容器	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75% RH	低密度ポリエチレン袋（二重）／高密度ポリエチレン容器	6 ヵ月	規格内
光安定性試験	120 万 lx· hr 以上の総照度及び 200W· h/m^2 以上の総近紫外放射エネルギー	無包装	－	分解生成物は認められなかった

測定項目：性状、定量法、純度試験（類縁物質）、水分等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ドラビリン：赤外吸収スペクトル測定法
イスラトラビル水和物：赤外吸収スペクトル測定法

定量法

ドラビリン：液体クロマトグラフィー
イスラトラビル水和物：液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

表示部位：表面

表示内容：772

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イドビンゾ®配合錠
有効成分	ドラビリン／イスラトラビル水和物
分量	100 mg／0.2653 mg（イスラトラビルとして 0.25 mg）
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、沈降炭酸カルシウム、トリアセチン、三二酸化鉄、黒酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程由来不純物及び製剤由来の分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤入り）	24 ヵ月（継続中）	規格内
加速試験	40°C/75% RH	高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤入り）	6 ヵ月	規格内
光安定性試験	120 万 lx· hr 以上の総照度及び 200W· h/m^2 以上の総近紫外放射エネルギー	不活性の透明容器	－	規格内

測定項目：性状、定量法、純度試験（類縁物質）、溶出性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法

条件：パドル法

結果：規格に適合する

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ボトルは誤開封を防ぐ仕組みとしている。開けるには、ボトルキャップをしっかり下方向に押しながら左（反時計回り）に回す。

(2) 包装

30 錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：高密度ポリエチレン

蓋：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV-1 感染症

（解説）

ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした 2 つの国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）の 48 週時点の有効性及び安全性の成績に基づき、「HIV-1 感染症」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 3 ヵ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、ドラビリン又はイスラトラビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療成人患者に使用すること。［18.3.1、18.3.2、18.4 参照］

5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

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

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 本剤の効能又は効果の設定根拠とした 051 試験及び 052 試験では、ウイルス学的失敗の経験がなく、ART によりウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が継続して得られ、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療成人患者を対象としたため、本剤の使用対象となる HIV-1 感染症患者を効能又は効果に関連する注意として設定した。

5.2 抗 HIV 治療ガイドラインでは、抗 HIV 薬開始前には薬剤耐性検査を行うことが推奨されており、ドラビリンの電子添文の効能又は効果に関連する注意に記載されているため本剤においても設定した。

5.3 本剤はドラビリン及びイスラトラビル水和物の固定用量を含有する配合剤であり、ドラビリンの用量調節が必要な患者には個別のドラビリン製剤（ピフェルトロ®錠）を用いることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

臨床推奨用量の設定根拠

第 I 相試験（010 試験）においてドラビリンとイスラトラビルとの間に薬物相互作用はないことが示され、ドラビリン／イスラトラビルの臨床開発プログラムでは、ドラビリンの用量として市販用量である 100 mg を使用した。

国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）の有効性の結果から、ドラビリン 100 mg／イスラトラビル 0.25 mg はウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者に対するウイルス学的抑制維持に有効であることが示された。さらに、曝露－反応解析を実施し、イスラトラビル 0.25 mg を投与した際の曝露量の範囲では、曝露－有効性関係は全体的に概して一定であることが示された。

国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）では、ドラビリン 100 mg／イスラトラビル 0.25 mg の安全性プロファイルは、ベースライン ART 及び BIC/FTC/TAF 継続群と同等であり、忍容性は概して良好であった。
加えて、ドラビリン 100 mg／イスラトラビル 0.25 mg が総リンパ球数及びリンパ球サブセット数（CD4 陽性 T 細胞数を含む）に及ぼす影響を評価した結果、安全性への影響は特定されなかった。

＜参考：国際共同第Ⅲ相試験（051 試験及び 052 試験）の用量設定＞
ドラビリンは市販用量である 100 mg とし、イスラトラビルの 1 日用量は 0.25 mg を選択した。
母集団薬物動態解析を実施し、野生型ウイルス並びに頻度の高い NRTI 及び NNRTI 耐性変異株に対して強力な抗レトロウイルス活性を示す末梢血単核細胞（Peripheral blood mononuclear cell：PBMC）中のイスラトラビル三リン酸（Islatravir triphosphate；ISL-TP）濃度について検討した結果、イスラトラビル 0.25 mg の 1 日 1 回投与により、有効性が期待される十分な濃度が得られることが予測された。

後期第Ⅱ相用量設定試験（011 試験）では、検討したイスラトラビルの用量範囲（0.25～2.25 mg）で同程度のウイルス学的抑制が認められ、有効性及び安全性成績から、ドラビリン 100 mg／イスラトラビル 0.25 mg が選択された。この試験の解析では、曝露量と有効性との間に統計的に有意な関係は認められず、曝露量依存性はないことが示唆された。
さらに、曝露－安全性の PK/PD 解析から、イスラトラビル 0.25 mg 投与時の総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の変動は標準治療と同様であることが予測された。
以上より、イスラトラビル 0.25 mg は有効であり、総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測されたことから、第Ⅲ相試験で評価する用量としてドラビリン 100 mg／イスラトラビル 0.25 mg を選択し、その有効性及び安全性を 051 試験及び 052 試験で確認した。

<u>日本人における臨床推奨用量</u>
臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析の結果から、日本人と非日本人との間でイスラトラビルの薬物動態に意味のある人種差は認められなかった。また、日本人の HIV-1 感染症患者における有効性の結果は、051 試験及び 052 試験の全体集団と概して同様の傾向がみられ、日本人特有の安全性に関する懸念は認められなかったこと、HIV-1 感染症治療における医療環境に国内外で大きな違いはないことから、日本人 HIV-1 感染症患者においても同一のドラビリン／イスラトラビルの臨床推奨用量（100 mg/0.25 mg）を設定することは適切と考えられた。

以上に基づき、「通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」を用法及び用量として設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は1日1回、できるだけ同じ時刻に服用すること。予定時刻に服用できなかった場合は、予定時刻から12時間以内であればその時点で1回分を服用し、その後は通常の服薬スケジュールに戻ること。予定時刻から12時間を超えた場合は、その回は服用せず、次の予定時刻に1回分を服用すること。1度に2回分を服用しないこと。

7.2 本剤とリファブチンを併用して服用する場合は、本剤服用後約12時間の間隔を空けてドラビリン単剤 100mg 1 錠を服用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、ドラビリン単剤の服用も中止すること。［5.3、7.3、10.2、16.7.2 参照］

7.3 本剤はHIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。ただし、ドラビリンを追加投与する必要がある場合を除く。［5.3、7.2 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（051試験及び052試験）で設定した服用方法を臨床使用においても適用するのが妥当と考え設定した。

7.2 リファブチンのCYP3A4誘導作用により、ドラビリンの代謝が促進されるため、本剤の血漿中ドラビリン濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。（「Ⅶ．1．(4) 食事・併用薬の影響 2)」、「Ⅷ．7．(2) 併用注意とその理由」の項参照）

7.3 本剤は、有効成分としてドラビリン及びイスラトラビルを含有する配合剤であり、本剤 1 剤でHIV-1感染症の治療を行う製剤であるため、他の抗HIV薬との併用は推奨しない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

種類 試験番号 実施地域	目的	対象	試験 デザイン	投与方法／経路
評価資料				
第Ⅰ相 015試験 国内	薬物動態（単回及び反復経口投与）、安全性及び忍容性	日本人健康治験参加者80例	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	パート1 ISL 0.25、0.75、2.25、10、30、60及び120 mg又はプラセボを単回経口投与 パート2 DOR 100 mg又はプラセボを単回経口投与 パート3 ISL 2.25 mg + DOR 100 mg又はプラセボを21日間、QD反復経口投与
第Ⅰ相 032試験 海外	薬物動態（単回経口投与）及び薬力学（QTc間隔）	外国人健康治験参加者63例	二重盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー	順序1及び2：モキシフロキサシン400 mg → プラセボ又はその逆順のクロスオーバー 順序3：プラセボ→プラセボ 順序4：ISL 0.75 mg → ISL 240 mg

種類 試験番号 実施地域	目的	対象	試験 デザイン	投与方法／経路
評価資料				
後期第Ⅱ相 011 試験 海外	有効性、安全性及び薬物動態［ISL+DOR（+/-3TC）］	抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者 123 例	二重盲検、無作為化、実薬対照、用量設定	パート1（1日目から24週時まで） 投与群1：ISL 0.25 mg ＋DOR 100 mg＋3TC 300 mg を QD、経口投与 投与群2：ISL 0.75 mg ＋DOR 100 mg＋3TC 300 mg を QD、経口投与 投与群3：ISL 2.25 mg ＋DOR 100 mg＋3TC 300 mg を QD、経口投与 投与群4（対照群）：DOR/3TC/TDF を QD、経口投与 （投与群1～4いずれも盲検） パート2（24週時から60週時以降まで） 投与群1：ISL 0.25 mg ＋DOR 100 mg を QD、経口投与 投与群2：ISL 0.75 mg ＋DOR 100 mg を QD、経口投与 投与群3：ISL 2.25 mg ＋DOR 100 mg を QD、経口投与 投与群4（対照群）：DOR/3TC/TDF を QD、経口投与 （投与群1～3は盲検、投与群4は非盲検） パート3（60週時以降から144週時まで） 投与群1～3：ISL 0.75 mg ＋ DOR 100 mg を QD、経口投与 投与群4（対照群）：DOR/3TC/TDF を QD、経口投与 （投与群1～4いずれも非盲検） パート4（144週時から192週時まで） 投与群 1～4：ISL 0.75 mg ＋ DOR 100 mg の配合剤を QD、経口投与（非盲検）
第Ⅲ相 051 試験 国際共同 （実施中）	有効性及び安全性	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 553 例（日本人 13 例を含む）	非盲検、無作為化、実薬対照	本剤切替え群 1日目～144週時：本剤 QD、経口投与 144週時～240週時：本剤 QD、経口投与（任意の延長パート） ベースライン ART 継続群 1日目～48週時：ベースライン ART 48週時～144週時：本剤 QD、経口投与 144週時～240週時：本剤 QD、経口投与（任意の延長パート）
第Ⅲ相 052 試験 国際共同 （実施中）	有効性及び安全性	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 514 例（日本人 17 例を含む）	二重盲検、無作為化、実薬対照	本剤切替え群 1日目～144週時：本剤 QD、経口投与（二重盲検） 144週時～240週時：本剤 QD、経口投与（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 継続群 1日目～144週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（二重盲検） 144週時～240週時：本剤 QD、経口投与（任意の非盲検延長パート）

種類 試験番号 実施地域	目的	対象	試験 デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第 I 相 039試験 国内	薬物動態（食事の影響）	日本人健康治験参加者 14 例	非盲検、無作為化、2 投与順序、2 処置、クロスオーバー	DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）配合剤を空腹時又は食後に単回経口投与
第 I 相 055 試験 海外	薬物動態（食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者 24 例	非盲検、無作為化、3 期、クロスオーバー	処置 A：本剤を空腹時に単回経口投与 処置 B：本剤を食後に単回経口投与 処置 C：DOR 100 mg + ISL 0.25 mg を空腹時に単回経口投与
第 I 相 014 試験 海外	薬物動態（相対的バイオアベイラビリティ、PPI との薬物相互作用）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者 21 例	非盲検、無作為化、3 期、クロスオーバー、投与順序固定（第 4 期のみ）	第 1～3 期： DOR 100 mg + ISL 0.75 mg を単回経口投与 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）配合剤 FMF1 を単回経口投与 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）配合剤 FMF2 を単回経口投与 第 4 期： パントプラゾール 40 mg を - 4～1 日目に QD 反復経口投与し、1 日目に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）配合剤 FMF1 又は FMF2 を併用して単回経口投与
第 I 相 027 試験 海外	薬物動態（相対的バイオアベイラビリティ）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者 28 例	非盲検、無作為化、4 期、クロスオーバー	DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）配合剤（標準製剤、試験製剤 A、試験製剤 B 及び試験製剤 C）を単回経口投与
第 I 相 001試験 海外	薬物動態（単回経口投与及び食事の影響）及び安全性	外国人健康治験参加者24例	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 期、交互パネル、用量漸増	各投与期に ISL（経口懸濁液）5、15、30、100、200、400 mg 又は30 mg（食後）若しくはプラセボを単回経口投与
第 I 相 002 試験 海外	薬物動態（反復経口投与）及び安全性	外国人健康治験参加者24例	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増	ISL 10、30及び100 mg 又はプラセボを3回（1、8及び15日目）QW 投与
第 I 相 009 試験 海外	薬物動態（反復経口投与）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者36例	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	パネル A：ISL 5 mg 又はプラセボを42日間 QD 反復経口投与 パネル B 及び C：それぞれ ISL 0.25 mg 及び 0.75 mg 又はプラセボを28日間 QD 反復経口投与
第 I 相 025試験 海外	薬物動態（マスバランス）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者6例	非盲検	[^{14}C]ISL 10 mg（約62 μCi）を単回経口投与
第 I 相 004試験 海外	薬物動態（6 週間フォローアップ時の PBMC 中 ISL-TP の終末相半減期）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者 14 例（パート1）	非盲検、非無作為化、並行群間	パート1 第1期：ISL 30 mg を単回経口投与 第2期：MK-8558 1,600 mg を投与し、その3日後に MK-8558 1,200 mg を単回経口投与 第3期：MK-8558 1,200 mg + ISL 30 mg を単回経口投与

種類 試験番号 実施地域	目的	対象	試験 デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅰ相 030試験 海外	薬物動態（肝機能障害の影響）、安全性及び忍容性	外国人中等度肝機能障害者6例、正常肝機能者6例	非盲検	ISL 60 mg を単回経口投与
第Ⅰ相 026試験 海外	薬物動態（腎機能障害の影響）、安全性及び忍容性	外国人重度腎機能障害者6例、正常腎機能者6例	非盲検、多施設共同	ISL 60 mg を単回経口投与
第Ⅰ相 010試験 海外	薬物動態（ISLとDORの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者14例	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期、投与順序固定	第1期：DOR 100 mg 又はプラセボを1～5日目に QD 反復経口投与 第2期：ISL 2.25 mg 又はプラセボを1～19日目に QD 反復経口投与し、DOR 100 mg 又はプラセボを15～19日目に併用して QD 反復経口投与
第Ⅰ相 005試験 海外	薬物動態（DTG及びTDFとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者12例	非盲検、2期、投与順序固定	第1期：ISL 20 mg を単回経口投与 第2期：DTG 50 mg + TDF 300 mg を11日間 QD 反復経口投与し、8日目に ISL 20 mg を併用で単回経口投与
第Ⅰ相 058試験 海外	薬物動態（3TCとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者20例	非盲検、非無作為化、2期、投与順序固定	第1期：ISL 2 mg を単回経口投与 第2期：3TC 300 mg を27日間 QD 反復経口投与し、6日目に ISL 2 mg を併用で単回経口投与
第Ⅰ相 006試験 海外	薬物動態（LNG/EE との薬物相互作用）、安全性及び忍容性	閉経後又は卵巣摘出後の外国人健康成人女性治験参加者14例	非盲検、2期、投与順序固定	第1期：LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を単回経口投与 第2期：ISL 20 mg を3回 QW で経口投与し（1、8及び15日目）、15日目に LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を併用で単回経口投与
第Ⅰ相 029試験 海外	薬物動態（メサドンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	メサドン維持療法を受けている外国人治験参加者14例	非盲検、非無作為化、多施設共同	一定レジメンのメサドンを - 14日目以上前～退所後まで継続して QD 反復経口投与、2日目に ISL 60 mg を併用で単回経口投与
第Ⅰ相 040試験 海外	薬物動態（アトルバスタチン及びメトホルミンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	外国人健康治験参加者14例	非盲検、非無作為化、投与順序固定	第1期：アトルバスタチン20 mg + メトホルミン1,000 mg を単回経口投与 第2期：ISL 60 mg をアトルバスタチン20 mg + メトホルミン1,000 mg と併用して単回経口投与
第Ⅰ相 003試験 海外	薬物動態（単回経口投与）、薬力学（抗レトロウイルス活性）、安全性及び忍容性	抗レトロウイルス薬による治療経験のない外国人 HIV-1感染症患者30例	非盲検	ISL 0.5、1、2、10又は30 mg を単回経口投与

種類 試験番号 実施地域	目的	対象	試験 デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅲ相 017試験 国際共同	有効性及び安全性	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672例	非盲検、無作為化、実薬対照	DOR/ISL 切替え群 1日目～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与 ベースライン ART 継続群 1日目～48週時：ベースライン ART 48週時～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与
第Ⅲ相 018試験 国際共同	有効性及び安全性	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643例	二重盲検、無作為化、実薬対照	DOR/ISL 切替え群 1日目～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（盲検） 96週時～144週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（非盲検） 144週時～168週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 継続群 1日目～96週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（盲検） 96週時～144週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（非盲検） 144週時～168週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）（任意の非盲検延長パート）
第Ⅲ相 020試験 国際共同	有効性及び安全性	抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者599例	二重盲検、無作為化、実薬対照	DOR/ISL 群 1日目～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（二重盲検） 96週時～144週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（非盲検） 144週時～168週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 群 1日目～96週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（二重盲検） 96週時～144週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（非盲検） 144週時～168週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（任意の非盲検延長パート）
第Ⅲ相 054試験 国際共同 (実施中)	有効性及び安全性	第Ⅲ相試験でDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）のQD投与を受けたHIV-1感染症患者641例	非盲検、単群、用量減量、継続投与	1日目～96週時：本剤 QD、経口投与 96週時～240週時：本剤 QD、経口投与（任意の延長パート）

種類 試験番号 実施地域	目的	対象	試験 デザイン	投与方法／経路
参考資料				
第Ⅲ相 033試験 国際共同 (実施中)	安全性及び忍容性	第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験でDOR/ISLの投与を受けたHIV-1感染症患者655例（コホート1）	非盲検、単群、継続投与	コホート1（ウイルス学的抑制が得られている患者） 1日目～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与 コホート2（Heavily Treatment-Experienced の患者） 1日目～192週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与
第Ⅲ相 053試験 国際共同 (実施中)	有効性及び安全性	抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者537例	二重盲検、無作為化、実薬対照	本剤群 1日目～144週時：本剤 QD、経口投与（二重盲検） 144週時～240週時：本剤 QD、経口投与（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 群 1日目～144週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）（二重盲検） 144週時～240週時：本剤 QD、経口投与（任意の非盲検延長パート）

3TC：ラミブジン、BIC：ビクテグラビル、DOR：ドラビリン、DTG：ドルテグラビル、FTC：エムトリシタビン、ISL：イスラトラビル、ISL-TP：イスラトラビル三リン酸体、MK-8558：開発中のインテグラーゼ阻害剤（国内外未承認）、TAF：テノホビルアラフェナミド、TDF：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、FMF1, FMF2：イスラトラビル高用量（DOR/ISL100 mg/0.75 mg）の固定用量配合剤
EE：エチニルエストラジオール、LNG：レボノルゲストレル、PPI：プロトンポンプ阻害剤
HIV：ヒト免疫不全ウイルス、ART：抗レトロウイルス療法、PBMC：末梢血単核細胞、QD：1 日 1 回、QW：1 週間に 1 回、QTc：補正した QT 間隔

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

(2) 臨床薬理試験

1）忍容性試験（第Ⅰ相試験）[4)]

①単回投与（015 試験）

日本人健康男性治験参加者 56 例にイスラトラビル 0.25 mg、0.75 mg、2.25 mg、10 mg、30 mg、60 mg 及び 120 mg 又はプラセボを盲検下で空腹時に単回経口投与、及び日本人健康男性治験参加者 16 例にドラビリン 100 mg 又はプラセボを盲検下で空腹時に単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験を実施した。イスラトラビル又はドラビリンの単回経口投与の忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した治験参加者も認められなかった。有害事象と用量の関連性は認められなかった。

②反復投与（015 試験）

日本人健康男性治験参加者 8 例にイスラトラビル 2.25 mg + ドラビリン 100 mg 又はプラセボを盲検下で 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験を実施した。イスラトラビル + ドラビリンの反復経口投与の

忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した治験参加者も認められなかった。有害事象の発現に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2）QT/QTc 評価試験

イスラトラビル（032 試験：外国人データ）[5)]

外国人健康治験参加者 63 例に、イスラトラビル 0.75 mg 及び 240 mg 又はプラセボを単回投与し、QTc 間隔に及ぼす影響を検討した結果、イスラトラビルによる臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められなかった［プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回）を用いたクロスオーバー試験］。

（参考）ドラビリンの QT/QTc 評価試験*（外国人データ）[6)]

外国人健康治験参加者 39 例に、臨床用量を超える用量であるドラビリン 1,200 mg を単回経口投与し、心電図に及ぼす影響を検討した結果、QTc 間隔に臨床的に意味のある変化はなかった［プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回）を用いたクロスオーバー試験］。

*：ドラビリン（ピフェルトロ®錠 100mg）承認時参考資料

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

(3) 用量反応探索試験

海外後期第Ⅱ相試験：011 試験（外国人データ）[7)]

試験名	抗 HIV-1 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相用量設定試験（011 試験）
目的	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、DOR 又は DOR＋3TC と併用投与した際の ISL の安全性、忍容性、抗ウイルス効果及び薬物動態を DOR/3TC/TDF（配合剤：国内未承認）を実薬対照として評価する
試験デザイン	4 パート、二重盲検、無作為化、実薬対照、用量設定
対象	抗 HIV-1 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 123 例
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 1,000 copies/mL 以上かつ CD4 陽性 T 細胞数が 200 cells/mm^3 以上
主な除外基準	・治験薬等のいずれかの成分に対する過敏症又は他の禁忌があると治験担当医師が判断している ・臨床検査記録又は過去の遺伝子検査により、承認済みの HIV-1 逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、又は本試験薬に対するウイルス学的耐性が確認されている ・活動性の C 型肝炎（HCV RNA が検出）又は活動性の B 型肝炎（HBs 抗原陽性）の共感染している ・HIV-1 以外のウイルス感染症（B 型肝炎等）に対して、HIV-1 に対して活性を有する薬剤による治療歴を有する ・全身性免疫抑制療法、免疫調節薬、もしくは治験実施計画書で規定された併用禁

	止薬を治験薬投与開始前 30 日以内に使用、あるいは今後使用することが予想される
試験方法	パート 1（1 日目～24 週） ISL（0.25 mg、0.75 mg 及び 2.25 mg）と DOR + 3TC の併用投与を DOR/3TC/TDF と比較し、評価した。患者は 1:1:1:1 の比で以下の 4 群に無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬が 1 日 1 回投与された。 ・ISL 0.25 mg 群：ISL 0.25 mg＋DOR 100 mg＋3TC 300 mg ・ISL 0.75 mg 群：ISL 0.75 mg＋DOR 100 mg＋3TC 300 mg ・ISL 2.25 mg 群：ISL 2.25 mg＋DOR 100 mg＋3TC 300 mg ・DOR/3TC/TDF 群：DOR 100 mg／3TC 300 mg／TDF 300 mg パート 2（24 週～およそ 60 週） パート 1 において、ISL 投与群で、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患者は、3TC の投与を中止し、パート 2 にて ISL + DOR（2 剤レジメン）に切り替えた。 ISL（0.25 mg、0.75 mg 及び 2.25 mg）と DOR の併用投与（1 日 1 回投与）を DOR/3TC/TDF（1 日 1 回投与、非盲検）と比較し、評価した。 パート 3（およそ 60 週～144 週） パート 2 ですべての患者に 48 週間以上治験薬が投与され、ISL の用量が選択された後、ISL 群の患者は、パート 3 において選択された用量（0.75 mg）に切り替え、ISL + DOR の投与を継続した。 ISL（0.75 mg）と DOR の併用投与（1 日 1 回投与、非盲検）を DOR/3TC/TDF（1 日 1 回投与）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 に移行したすべての患者は、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（144 週～192 週） すべての患者で、DOR 100 mg／ISL 0.75 mg 配合剤 1 日 1 回投与を評価した（非盲検）。ISL＋DOR の投与を受けていたすべての患者は、パート 4 に移行する際に DOR 100 mg／ISL 0.75 mg 配合剤に切り替えた。また、パート 3 まで DOR/3TC/TDF を受けていた患者もパート 4 に移行する際に DOR 100 mg／ISL 0.75 mg 配合剤に切り替えた。
評価項目	有効性 主要評価項目 ・24 週及び 48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 主な副次評価項目 ・パート 2 移行の 24 週及び 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 ・192 週時点（パート 4 移行の 48 週後）で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 ・24 週、48 週、96 週、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 ・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 安全性 ・有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象等

解析計画	・有効性解析の主要な解析対象集団は Full analysis set（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患者で構成された。 ・主要評価項目は、24 週及び 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合の群間差の両側 95%信頼区間（CI）に基づいて行った。95%CI は、各層で投与群あたりの患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 スナップショット法を用いた。 ・安全性解析対象集団は All participants as treated（APaT）集団とした。APaT 集団は、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された患者で構成された。

3TC：ラミブジン、DOR：ドラビリン、ISL：イスラトラビル、TDF：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩

［結果］

有効性

＜主要評価項目＞

パート 1～3

24 週及び 48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合

HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、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 0.25 mg、0.75 mg、2.25 mg の用量群（+DOR+3TC）及び DOR/3TC/TDF 群で同程度であった（FDA Snapshot 法）。

・24 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、ISL 0.25 mg、0.75 mg、2.25 mg の用量群（+DOR+3TC）及び DOR/3TC/TDF 群でそれぞれ 93.1%（27/29 例）、100%（30/30 例）、90.3%（28/31 例）及び 90.3%（28/31 例）であった。
・48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、ISL 0.25 mg、0.75 mg、2.25 mg の用量群（+DOR）及び DOR/3TC/TDF 群でそれぞれ 89.7%（26/29 例）、90.0%（27/30 例）、77.4%（24/31 例）及び 83.9%（26/31 例）であった。

＜主な副次評価項目＞

パート 1～3

パート 2 移行の 24 週及び 48 週後で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合

・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 以上の患者の割合は、ISL+DOR（+/- 3TC）群全体で 24 週後に 4.7%（4 例）及び 48 週後に 4.7%（4 例）であった。

24 週、48 週、96 週、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

・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、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。

パート 4

192 週時点（パート 4 移行の 48 週後）で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合

・DOR/ISL 継続群の 85.1%（57/67 例）、DOR/ISL 切替え群の 95.5%（21/22 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+DOR（+/- 3TC）群全体で 83.8%（57 例）は、ウイルス学的抑制を 192 週時まで維持した。

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

・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 758.6 cells/mm^3 から 699.3 cells/mm^3 に減少し、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）。

安全性

パート 1～3

・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、副作用の発現割合は、ISL + DOR（+/-3TC）群全体で 7.8%（7/90 例）、DOR/3TC/TDF 群で 22.6%（7/31 例）であった。

・重篤な副作用は、ISL のいずれの用量群でも認められなかった。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、転帰は回復であった。

・治験薬の投与中止に至った副作用は、ISL 2.25 mg + DOR（+/-3TC）群の 2 例（下痢、悪心及び嘔吐 1 例及び B 型肝炎再活性化 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。

・死亡に至った副作用はいずれの群でも認められなかった。

有害事象の要約（パート 1～3、0～144 週時、APaT 集団）

	ISL＋DOR（+/- 3TC）群 n/N (%)	DOR/3TC/TDF 群 n/N (%)
有害事象	77/90（85.6）	27/31（87.1）
副作用	7/90（7.8）	7/31（22.6）
重篤な有害事象	10/90（11.1）	4/31（12.9）
重篤な副作用	0	1/31（3.2）
投与中止に至った有害事象	3/90（3.3）	1/31（3.2）
投与中止に至った副作用	2/90（2.2）	1/31（3.2）
投与中止に至った重篤な有害事象	1/90（1.1）	1/31（3.2）
投与中止に至った重篤な副作用	0	1/31（3.2）
死亡に至った有害事象	0	1/31（3.2）
死亡に至った副作用	0	0

パート 4

・副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

有害事象の要約（パート 4、144～192 週時、APaT 集団）

	DOR/ISL 継続群 n/N (%)	DOR/ISL 切替え群 n/N (%)
有害事象	36/67（53.7）	14/22（63.6）
副作用	0	0
重篤な有害事象	2/67（3.0）	1/22（4.5）
重篤な副作用	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
投与中止に至った副作用	0	0
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った重篤な副作用	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
死亡に至った副作用	0	0

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相試験：051 試験 [8)]

試験名	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た国際共同第Ⅲ相試験（051 試験）
目的	48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上となった患者の割合により、本剤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。併せて、48 週時までに集積された安全性データにより、本剤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。 ※本項では治験薬投与 48 週時の結果を示す。
試験デザイン	非盲検、無作為化、実薬対照、多施設共同
対象	2 剤又は 3 剤（±PK ブースター）の経口剤を併用した一定の ART により、3 ヵ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られている HIV-1 感染症患者 553 例
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 ・過去又は現在のレジメンのいずれにおいてもウイルス学的失敗の経験がない ・DOR に対する耐性関連変異（V106A/M、V108I、Y188L、H221Y、P225H、F227C/L/V、M230I/L、L234I、P236L、Y318F）が確認されていない
主な除外基準	・HIV-2 に共感染している ・治験薬等の成分のいずれかに対する過敏症又は他の禁忌があると治験担当医師が判断している ・スクリーニング前 30 日以内に、活動性の AIDS 関連日和見感染症の診断を受けている ・活動性の B 型肝炎ウイルス（HBV）感染（HBs 抗原陽性又は HBV DNA 陽性と定義） ・慢性の HCV 感染（HCV RNA が検出）の状態にあり、肝硬変の状態にあると考えられる臨床検査値異常を伴う
試験方法	ベースライン時の ART レジメン［PI を含むレジメン（InSTI と併用するレジメンを含む）、InSTI ベースレジメン（PI と併用するレジメンは除く）、その他すべてのレジメン（PI 及び InSTI を含まない）］を層別因子として、以下の 2 群に 2:1 の比で無作為に割り付けた。 本剤切替え群（368 例） 1 日目にベースライン ART から本剤 1 日 1 回投与に切替え、144 週時まで投与

	ベースライン ART 継続群（185 例） ベースライン ART を 48 週時まで継続し、その後本剤 1 日 1 回投与に切替え、144 週時まで投与
評価項目	有効性 主要評価項目 ・48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上となった患者の割合 主な副次評価項目 ・48 週時点で HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満となった患者の割合及び HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった患者の割合 ・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 ・ウイルス耐性関連変異　等 安全性 ・有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象等
解析計画	・有効性解析の主要な解析対象集団は FAS 及び FAS-R とした。 FAS は、治験薬を 1 回以上投与され、かつベースライン時のデータを必要とする解析のためのベースライン時のデータを有する患者で構成された。 FAS-R には、ベースラインにプロウイルス DNA 耐性データを有する患者を含めた。 ・主要目的の評価は、48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合の群間差の多重性を調整した両側 95%CI に基づいて行った。欠測値の取扱いには、主に FDA スナップショット法を用いた。CI は Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いた層別 Miettinen and Nurminen 法（ベースライン ART レジメンにより層別）に基づき算出した。群間差（本剤切替えーベースライン ART 継続）の多重性を調整した両側 95%CI の上限が 4%未満の場合に、本剤切替え群はベースライン ART 継続群に対して非劣性であるとした。 ・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及び 95%CI は、各投与群のベースラインは同じであり、投与後の各時点における各投与群の平均は異なり得ると仮定した Constrained longitudinal data analysis（cLDA）モデルを用いて推定した。解析モデルには投与群、時点、ベースライン ART レジメンの層、時点と投与群の交互作用、時点と層の交互作用を含めた。 ・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 回以上投与された患者で構成された。 ・安全性データの解析には、層別しない Miettinen and Nurminen 法を用いて、各有害事象カテゴリの発現割合、特定の有害事象、臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動について、群間差の点推定値及び 95%CI を算出した。

ART：抗レトロウイルス療法、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、PI：プロテアーゼ阻害剤

［結果］

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った。

	本剤切替え群	ベースライン ART 継続群	合計
年齢の中央値（範囲）	51 歳（18～83 歳）	51 歳（24～77 歳）	51 歳（18～83 歳）
男性	58.5%（214 / 366 例）	63.8%（118 / 185 例）	60.3%（332 / 551 例）
人種			
黒人又はアフリカ系アメリカ人	45.4%（166 / 366 例）	45.4%（84 / 185 例）	45.4%（250 / 551 例）
白人	38.5%（141 / 366 例）	40.0%（74 / 185 例）	39.0%（215 / 551 例）
アジア人	4.9%（18 / 366 例）	5.4%（10 / 185 例）	5.1%（28 / 551 例）
ベースライン時の CD4 陽性 T 細胞数の平均値	742.1 cells/mm^3	759.7 cells/mm^3	748.0 cells/mm^3
ベースライン時の CD4 陽性 T 細胞数が 500 cells/mm^3 以上	78.4%（287 / 366 例）	83.2%（154 / 185 例）	80.0%（441 / 551 例）
HIV-1 診断からの時間の平均値（範囲）	13.3 年（0.5～39.7 年）	13.3 年（0.5～40.3 年）	13.3 年（0.5～40.3 年）
組入れ前のベースライン ART の期間			
1 年以上	91.5%（335 / 366 例）	93.0%（172 / 185 例）	92.0%（507 / 551 例）
組入れ前のベースライン ART クラス			
InSTI を含むレジメン（PI との併用は除く）	63.7%（233 / 366 例）	65.4%（121 / 185 例）	64.2%（354 / 551 例）
PI を含むレジメン（InSTI との併用レジメンを含む）	6.0%（22 / 366 例）	4.3%（8 / 185 例）	5.4%（30 / 551 例）
PI 及び InSTI を含まないレジメン	30.3%（111 / 366 例）	30.3%（56 / 185 例）	30.3%（167 / 551 例）
過去に HBV に感染（HBc 抗体陽性）	29.0%（106 / 366 例）	29.2%（54 / 185 例）	29.0%（160 / 551 例）

InSTI：インテグラーゼ阻害剤、PI：プロテアーゼ阻害剤

主要評価項目

48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合は、本剤切替え群 1.4%（5/366 例）、ベースライン ART 継続群 4.9%（9/185 例）であった。群間差は-3.58%（95%CI：-7.81, -0.77）で、多重性を調整した 95%CI の上限が事前に規定した非劣性マージンの 4%を下回ったことから、本剤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。

有効性の結果（主要評価項目、48 週時、FAS）

	本剤切替え群	ベースライン ART 継続群
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者の割合†	1.4%（5/366 例）	4.9%（9/185 例）
群間差（95%CI）‡	-3.58%（-7.81, -0.77）、p<0.001	

†FDA スナップショット法

‡Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いた層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。

主な副次評価項目

48 週時点で HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満となった患者の割合及び HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった患者の割合

・48 週時点で HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満の患者の割合は、本剤切替え群で 95.6%（350/366 例）、ベースライン ART 継続群で 95.7%（177/185 例）であった（群間差：-0.08%、95%CI：-3.49, 4.21）。
・48 週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者の割合は、本剤切替え群で 95.6%（350/366 例）、ベースライン ART 継続群で 91.9%（170/185 例）であった（群間差：3.75%、95%CI：-0.31, 8.89）。

48 週時点の CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量

・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、本剤切替え群で 5.41 cells/mm^3、ベースライン ART 継続群で 18.22 cells/mm^3 であった（群間差：-15.43 cells/mm^3、95%CI：-46.32, 15.47）。

ウイルス耐性関連変異

・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。
・本剤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患者は 322 例（87.5%）であり（FAS-R 集団）、313/322 例（97.2%）で 48 週時点のウイルス学的データが得られた。20/322 例（6.2%）がベースライン時点で M184I/V 変異を有し、全例で 48 週時点のウイルス学的データが得られ、19/20 例（95.0%）が 48 週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。また、79/322 例（24.5%）がベースライン時点で NNRTI 耐性関連変異を有し、77/79 例（97.5%）で 48 週時点のウイルス学的データが得られ、74/77 例（96.1%）が 48 週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。ベースライン時点で M184I/V 及び NNRTI 耐性関連変異（DOR に対する耐性関連変異である Y188L を含む）の両方を有していた 1 例が、Clinically significant confirmed viremia（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。

有効性の結果（副次評価項目、48 週時、FAS）

	本剤切替え群	ベースライン ART 継続群
HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満の患者の割合†	95.6%（350/366 例）	95.7%（177/185 例）
群間差（95%CI）‡	-0.08%（95%CI：-3.49, 4.21）	
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者の割合†	95.6%（350/366 例）	91.9%（170/185 例）
群間差（95%CI）‡	3.75%（95%CI：-0.31, 8.89）	
CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値	5.41 cells/mm^3	18.22 cells/mm^3
群間差（95%CI）§	-15.43 cells/mm^3（95%CI：-46.32, 15.47）	
ウイルス学的データがない患者‖の割合	3.0%（11/366 例）	3.2%（6/185 例）

†FDA スナップショット法
‡Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いた層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。
§各投与群のベースラインは同じであり、投与後の各時点における各投与群の平均は異なり得ると仮定した cLDA モデルを用いて推定した。
‖ 以下①～③のいずれかに該当した患者：
①有害事象又は死亡により治験薬を中止し、かつ治験薬投与中の利用可能な最終の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった患者、②その他の理由により治験薬を中止し、かつ治験薬投与中の利用可能な最終の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった患者、③治療継続中であるがデータが欠測している患者

安全性

・48 週時までに認められた副作用の発現割合は、本剤切替え群 12.0%（44/366 例）、ベースライン ART 継続群 4.9%（9/185 例）であった。発現割合が 1%以上の副作用は、本剤切替え群では下痢 3.3%（12/366 例）、疲労及び浮動性めまい 各 1.9%（7/366 例）、腹部膨満、体重増加及び頭痛 各 1.6%（6/366 例）、ベースライン ART 継続群では頭痛 1.1%（2/185 例）であった。
ウイルス学的抑制が得られている HIV 感染症患者を対象とした複数の非盲検試験でも同様に、副作用の発現割合は対照群と比較し被験薬群で高くなる傾向があることが報告されている。
・重篤な副作用はベースライン ART 継続群で精神病性障害が 1 例に認められ、転帰は軽快であった。
・48 週時までに認められた治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤切替え群の下痢 1 例、ベースライン ART 継続群の無力症及び精神病性障害 各 1 例であり、転帰は ART 継続群の精神病性障害の 1 例（軽快）を除き回復であった。
・48 週時までに死亡に至った有害事象がベースライン ART 継続群の 1 例（子宮頚部癌）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

有害事象の要約（0～48 週時、APaT）

	本剤切替え群 n/N (%)	ベースライン ART 継続群 n/N (%)	群間差の推定値（%） 95%CI†
有害事象	291/366（79.5）	155/185（83.8）	-4.3（-10.7, 2.8）
副作用‡	44/366（12.0）	9/185（4.9）	7.2（2.2, 11.6）
Grade 3-4 の副作用‡	1/366（0.3）	1/185（0.5）	-0.3（-2.7, 1.1）
重篤な有害事象	23/366（6.3）	9/185（4.9）	1.4（-3.2, 5.2）
重篤な副作用‡	0/366（0.0）	1/185（0.5）	-0.5（-3.0, 0.5）
投与中止に至った有害事象	2/366（0.5）	4/185（2.2）	-1.6（-4.9, 0.2）
投与中止に至った副作用‡	1/366（0.3）	2/185（1.1）	-0.8（-3.6, 0.6）
投与中止に至った重篤な副作用‡	0	1/185（0.5）	-0.5（-3.0, 0.5）
死亡に至った有害事象	0	1/185（0.5）	-0.5（-3.0, 0.5）
死亡に至った副作用‡	0	0	0.0（-2.0, 1.0）

† 層別しない Miettinen & Nurminen 法に基づく
‡ 治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定された事象

その他の安全性評価項目

絶食下の脂質プロファイル：48 週時点の絶食下における LDL-C 値及び non-HDL-C 値のベースラインからの変化量の平均値の比較により、本剤切替え群におけるベースライン時の ART の各層のいずれにおいても、ベースライン ART 継続群に対する優越性は示されなかった。

HBV 再活性化：48 週時までに HBV 既感染（HBs 抗体陽性及び／又は HBc 抗体陽性、スクリーニング時に HBV DNA は検出されなかった）であった本剤切替え群の 1 例に HBV の再活性化が認められた。HBV 再活性化に関連した有害事象は報告されず、肝機能検査値は正常範囲内であり、HBV に対する治療は不要であった。ベースライン ART 継続群で HBV 再活性化は認められなかった。

腎機能：48 週時点における腎機能パラメータのベースラインからの変化は両群でわずかであり、いずれの群においても臨床的に意味のある変化は認められなかった。

②国際共同第Ⅲ相試験：052 試験[9)]

試験名	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た国際共同第Ⅲ相試験（052 試験）
目的	48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上となった患者の割合により、本剤切替え群の抗ウイルス効果を BIC/FTC/TAF（配合剤）継続群と比較し、評価する。 併せて、48 週時までに集積された安全性データにより、BIC/FTC/TAF から本剤への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。 ※本項では治験薬投与 48 週時の結果を示す。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、実薬対照、多施設共同
対象	BIC/FTC/TAF により、3 ヵ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られている HIV-1 感染症患者 514 例
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 により、3 ヵ月間以上ウイルス学的抑制が得られている ・過去又は現在のレジメンのいずれにおいてもウイルス学的失敗の経験がない ・DOR に対する耐性関連変異（V106A/M、V108I、Y188L、H221Y、P225H、F227C/L/V、M230I/L、L234I、P236L、Y318F）が確認されていない
主な除外基準	・HIV-2 に共感染している ・治験薬等の成分のいずれかに対する過敏症又は他の禁忌があると治験担当医師が判断している ・スクリーニング前 30 日以内に、活動性の AIDS 関連日和見感染症の診断を受けている ・活動性の B 型肝炎ウイルス（HBV）感染（HBs 抗原陽性又は HBV DNA 陽性と定義） ・慢性の HCV 感染（HCV RNA が検出）の状態にあり、肝硬変の状態にあると考えられる臨床検査値異常を伴う
試験方法	層別せず以下の 2 群に 2:1 の比で無作為に割り付け、盲検下で 1 日 1 回投与した。 ・本剤切替え群（343 例） 1 日目に BIC/FTC/TAF から本剤に切替え、144 週時まで継続（併せて BIC/FTC/TAF プラセボを 144 週時まで継続） ・BIC/FTC/TAF 継続群（171 例） BIC/FTC/TAF を 144 週時まで継続（併せて本剤プラセボを 144 週時まで継続）
評価項目	有効性 主要評価項目 ・48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上となった患者の割合 主な副次評価項目 ・48 週時点で HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満となった患者の割合及び HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった患者の割合 ・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 ・48 週時点のウイルス耐性関連変異　等 安全性 有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象等

解析計画	・有効性解析の主要な解析対象集団は FAS 及び FAS-R とした。 FAS は、治験薬を 1 回以上投与され、かつベースライン時のデータを必要とする解析のためのベースライン時のデータを有する患者で構成された。 FAS-R には、ベースラインにプロウイルス DNA 耐性データを有する患者を含めた。 ・主要目的の評価は、48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合の群間差の多重性を調整した両側 95%CI に基づいて行った。欠測値の取扱いには、主に FDA スナップショット法を用いた。CI は層別しない Miettinen and Nurminen 法に基づき算出した。群間差（本剤切替え－BIC/FTC/TAF 継続）の多重性を調整した両側 95%CI の上限が 4%未満の場合に、本剤切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対して非劣性であるとし、両側 95%CI の上限が 0%未満の場合に、優越性を示すとした。 ・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及び 95%CI は、各投与群のベースラインの平均値は同じであり、投与後の各時点における各投与群の平均値は異なり得ると仮定した cLDA モデルを用いて推定した。解析モデルには投与群、時点、時点と投与群の交互作用を含めた。 ・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 回以上投与された患者で構成された。 ・安全性データの解析には、層別しない Miettinen and Nurminen 法を用いて、各有害事象カテゴリの発現割合、特定の有害事象、臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動について、群間差の点推定値及び 95%CI を算出した。

BIC：ビクテグラビル、FTC：エムトリシタビン、TAF：テノホビルアラフェナミド

［結果］

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った。

	本剤切替え群	BIC/FTC/TAF 継続群	合計
年齢の中央値（範囲）	47.0（19～77）	48.0（23～75）	47.0（19～77）
男性	268 / 342（78.4%）	135 / 171（78.9%）	403 / 513（78.6%）
人種			
白人	206 / 342 （60.2%）	106 / 171 （62.0%）	312 / 513 （60.8%）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	111 / 342 （32.5%）	47 / 171 （27.5%）	158 / 513 （30.8%）
アジア人	20 / 342 （5.8%）	10 / 171 （5.8%）	30 / 513 （5.8%）
その他	3 / 342 （0.9%）	7 / 171 （4.1%）	10 / 513 （1.9%）
不明	2 / 342 （0.6%）	1 / 171 （0.6%）	3 / 513 （0.6%）
ベースライン時の CD4 陽性 T 細胞数の平均値（範囲）	722.8 （113～2975）	705.8 （141～2017）	717.1 （113～2975）
ベースライン時の CD4 陽性 T 細胞数が 500 cells/mm^3 以上	254 / 342 （74.3%）	130 / 171 （76.0%）	384 / 513 （74.9%）
HIV-1 診断からの時間の中央値（範囲）	11.3 年 （1～41）	10.6 年 （1～44）	11.0 年 （1～44）
組入れ前の BIC/FTC/TAF 治療期間			
3 年未満	150 / 342 （43.9%）	69 / 171 （40.4%）	219 / 513 （42.7%）
3 年以上 5 年未満	141 / 342 （41.2%）	77 / 171 （45.0%）	218 / 513 （42.5%）
5 年以上	51 / 342 （14.9%）	25 / 171 （14.6%）	76 / 513 （14.8%）

	本剤切替え群	BIC/FTC/TAF 継続群	合計
組入れ時点で経験した ART の種類			
1 種類目	104 / 342 （30.4%）	54 / 171 （31.6%）	158 / 513 （30.8%）
2 種類目	58 / 342 （17.0%）	29 / 171 （17.0%）	87 / 513 （17.0%）
3 種類目	61 / 342 （17.8%）	29 / 171 （17.0%）	90 / 513 （17.5%）
4 種類目以上	119 / 342 （34.8%）	59 / 171 （34.5%）	178 / 513 （34.7%）
過去に HBV に感染していた （HBc 抗体陽性）	86 / 342 （25.1%）	46 / 171 （26.9%）	132 / 513 （25.7%）

ART：抗ウイルス療法、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

主要評価項目

48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合は、本剤切替え群 1.5%（5/342 例）、BIC/FTC/TAF 継続群 0.6%（1/171 例）であった。群間差は 0.88%（95%CI：-1.86, 2.90）で、多重性を調整した 95%CI の上限が事前に規定した非劣性マージンの 4%を下回ったことから、本剤切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対する非劣性を示した。

多重性を調整した 95%CI の上限が 0%未満でなかったことから、本剤切替え群の BIC/FTC/TAF 継続群に対する優越性は示されなかった。

有効性の結果（主要評価項目、48 週時、FAS）

	本剤切替え群	BIC/FTC/TAF 継続群
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者の割合†	1.5%（5/342 例）	0.6%（1/171 例）
群間差（95%CI）‡	0.88%（-1.86, 2.90）、p<0.001	

†FDA スナップショット法

‡層別しない Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。

副次評価項目

48 週時点で HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満となった患者の割合及び HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった患者の割合

・48 週時点で HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満の患者の割合は、本剤切替え群で 91.8%（314/342 例）、BIC/FTC/TAF 継続群で 94.2%（161/171 例）であり、両群で同程度であった（群間差：-2.34%、95%CI：-6.72, 2.83）。

・48 週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者の割合は、本剤切替え群で 91.5%（313/342 例）、BIC/FTC/TAF 継続群で 94.2%（161/171 例）であり、両群で同程度であった（群間差：-2.63%、95%CI：-7.05, 2.56）。

48 週時点の CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量

・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、本剤切替え群で 30.40 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 継続群で 28.19 cells/mm^3 であり、両群で同程度であった（群間差：4.85 cells/mm^3、95%CI：-29.94, 39.64）。

ウイルス耐性関連変異

・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。
・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患者は 309 例（90.1%）であり（FAS-R 集団）、285/309 例（92.2%）で 48 週時点のウイルス学的データが得られた。24/309 例（7.8%）がベースライン時点で M184I/V 変異を有し、20/24 例で 48 週時点のウイルス学的データが得られ、18/20 例（90.0%）が 48 週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。2/20 例（10%）が 48 週時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であり、この 2 例はベースライン時点で NNRTI 耐性変異も有していた。また、82/309 例（26.5%）がベースライン時点で NNRTI 耐性関連変異を有し、75/82 例（91.5%）で 48 週時点のウイルス学的データが得られ、73/75 例（97.3%）が 48 週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。

有効性の結果（副次評価項目、48 週時、FAS）

	本剤切替え群	BIC/FTC/TAF 継続群
HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満の患者の割合†	91.8%（314/342 例）	94.2%（161/171 例）
群間差（95%CI）‡	-2.34%（95%CI：-6.72, 2.83）	
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者の割合†	91.5%（313/342 例）	94.2%（161/171 例）
群間差（95%CI）‡	-2.63%（95%CI：-7.05, 2.56）	
CD4 陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値	30.40 cells/mm^3	28.19 cells/mm^3
群間差（95%CI）§	4.85 cells/mm^3（95%CI：-29.94, 39.64）	
ウイルス学的データがない患者‖の割合	7.0%（24/342 例）	5.3%（9/171 例）

†FDA スナップショット法
‡層別しない Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。
§各投与群のベースラインは同じであり、投与後の各時点における各投与群の平均は異なり得ると仮定した cLDA モデルを用いて推定した。
‖ 以下①～③のいずれかに該当した患者：
①有害事象又は死亡により治験薬を中止し、かつ治験薬投与中の利用可能な最終の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった患者、②その他の理由により治験薬を中止し、かつ治験薬投与中の利用可能な最終の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった患者、③治療継続中であるがデータが欠測している患者

安全性

・48 週までに認められた副作用の発現割合は、本剤切替え群 10.2%（35/342 例）、BIC/FTC/TAF 継続群 9.4%（16/171 例）であった。発現割合が 1%以上の副作用は、本剤切替え群では下痢 1.5%（5/342 例）、鼓腸、頭痛及びそう痒症 各 1.2%（4/342 例）、BIC/FTC/TAF 継続群では体重減少、食欲減退、異常な夢及び睡眠障害 各 1.2%（2/171 例）であった。
・48 週までに認められた重篤な副作用は本剤切替え群の 1 例（免疫性血小板減少症）であり、転帰は回復であった。
・48 週までに認められた治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤切替え群の 4 例（不眠症、寝汗、免疫性血小板減少症及びリンパ球数減少 各 1 例）並びに BIC/FTC/TAF 継続群の 2 例（疲労、四肢不快感及び下痢 各 1 例）であり、転帰はリンパ球数減少の 1 例（軽快）を除き回復であった。
・48 週までに死亡に至った有害事象は認められなかった。

有害事象の要約（0～48 週時、APaT）

	本剤切替え群 n/N (%)	BIC/FTC/TAF 継続群 n/N (%)	群間差の推定値（%） 95%CI†
有害事象	255/342（74.6）	122/171（71.3）	3.2（-4.7, 11.6）
副作用‡	35/342（10.2）	16/171（9.4）	0.9（-5.1, 6.0）
Grade 3-4 の副作用‡	4/342（1.2）	0	1.2（-1.0, 3.0）
重篤な有害事象	15/342（4.4）	11/171（6.4）	-2.0（-7.1, 1.9）
重篤な副作用‡	1/342（0.3）	0	0.3（-1.9, 1.6）
投与中止に至った有害事象	10/342（2.9）	3/171（1.8）	1.2（-2.3, 3.9）
投与中止に至った副作用‡	4/342（1.2）	2/171（1.2）	0.0（-3.1, 2.0）
投与中止に至った重篤な副作用‡	1/342（0.3）	0	0.3（-1.9, 1.6）
死亡に至った有害事象	0	0	0.0（-2.2, 1.1）
死亡に至った副作用	0	0	0.0（-2.2, 1.1）

†層別しない Miettinen & Nurminen 法に基づく
‡治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定された事象

その他の安全性評価項目

HBV 再活性化：48 週までに本剤切替え群の 2 例に HBV 再活性化が認められた。いずれも HBV 既感染例であった（HBs 抗体陽性及び／又は HBc 抗体陽性、スクリーニング時に HBV DNA は検出されなかった）。HBV 再活性化が認められた 2 例では、HBV 再活性化に関連する有害事象は報告されておらず、肝機能検査値は正常範囲内で、HBV に対する治療は不要であった。BIC/FTC/TAF 継続群で HBV 再活性化は認められなかった。

腎機能：48 週時点における腎機能パラメータのベースラインからの変化は両群でわずかであり、いずれの投与群においても臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「Ⅴ．5．(6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件： 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること

a) 製造販売後臨床試験：第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、非盲検試験（051 試験）（実施中）

b) 製造販売後臨床試験：第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験（052 試験）（実施中）

c) 製造販売後臨床試験：第Ⅲ相非盲検試験（054 試験）（実施中）

d) 一般使用成績調査：日常の診療下における HIV 感染症に対する本剤の安全性に関する情報の確認を行う（実施予定）

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

＜ドラビリン＞

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤：ネビラピン※、リルピビリン

＜イスラトラビル＞

ヌクレオシド系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤：該当しない

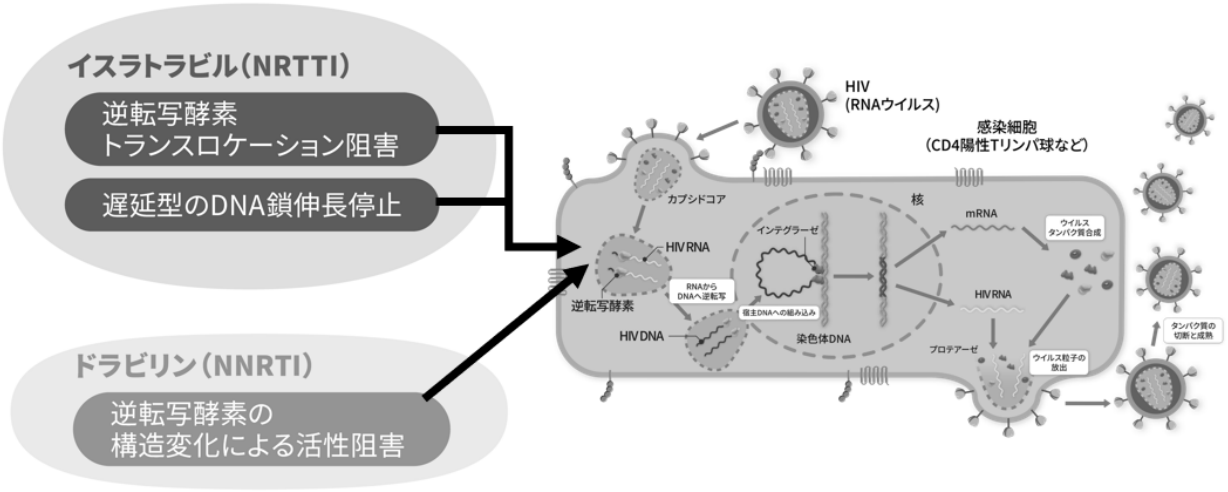
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

※ネビラピンは販売中止

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は一般的な NNRTI 耐性関連アミノ酸置換を有する HIV-1 に対して阻害作用を示す NNRTI であるドラビリンと、逆転写酵素の転移（トランスロケーション）の阻害、遅延型の DNA 鎖伸長停止を含む作用機序により HIV-1 の複製を阻害する NRTTI であるイスラトラビルの配合剤である。なお、イスラトラビルは内因性のキナーゼを介して薬理活性を有するイスラトラビル三リン酸（ISL-TP）に細胞内で変換される。



ドラビリン及びイスラトラビルの作用機序

＜ドラビリン＞

ドラビリンは、ピリジノン型の NNRTI であり、HIV-1 逆転写酵素を非競合的に阻害することにより、HIV-1 の複製を阻害する。組換え野生型 HIV-1 逆転写酵素を用いた生化学的試験において、ドラビリンの RNA 依存性 DNA 合成に対する IC_{50} 値は 12.2±2.0 nmol/L（n=3）であった。ドラビリンは、ヒト細胞 DNA ポリメラーゼ α、β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ を阻害しない[10)]。

＜イスラトラビル＞

イスラトラビルは、デオキシアデノシン型の NRTTI である。イスラトラビルは、細胞内のキナーゼを介して薬理活性を有する ISL-TP にリン酸化される。新生ウイルス DNA に取り込まれた ISL-TP は、即時型のチェーンターミネーターとして逆転写酵素のトランスロケーションを阻害する。トランスロケーションが生じた場合、1 つのヌクレオチドの付加を伴いウイルス DNA の構造的変化が起こり、遅延型のチェーンターミネーターとして作用する。イスラトラビルは、ヒト末梢血単核細胞（PBMC）において HIV-1 逆転写酵素に対する強力かつ特異的な阻害作用を示す（IC_{50} 値

は 0.21±0.12 nmol/L）。ISL-TP は、ヒト細胞 DNA ポリメラーゼ β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ を阻害しない。ISL-TP のヒト細胞 DNA ポリメラーゼ α に対する *in vitro* 阻害作用は弱い（IC_{50} 値は 29.6 μmol/L）。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 抗ウイルス作用

＜ドラビリン＋イスラトラビル＞[11)]

GFP レポーター遺伝子導入 MT4 細胞（MT4-GFP 細胞）を用いたウイルス複製法によりドラビリンとイスラトラビルの併用時の抗ウイルス活性を評価した結果、ドラビリンとイスラトラビルの併用処置は HIV-1 複製阻害に対して相加的であり、拮抗作用は認められなかった。

＜ドラビリン＞[10)，12)]

MT4-GFP 細胞に野生型 HIV-1 実験室株を感染させた試験系において、100%正常ヒト血清存在下でのドラビリンの EC_{50} 値は 12±4.4 nmol/L であった。HIV-1 分離株（A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、G 及び H）に対するドラビリンの EC_{50} 値は 1.2～10 nmol/L の範囲であった。

HIV-1 サブタイプを用いて検討した NNRTI 阻害活性の変化倍率

Subtype (n)	A（5）	A1（13）	AE（5）	AG（18）	B（7）	BF（4）	C（22）	D（9）	G（8）	H（2）
変化倍率†	0.84 ± 0.33	0.68 ± 0.19	0.79 ± 0.44	0.92 ± 0.40	0.99 ± 0.42	1.44 ± 0.73	1.07 ± 0.36	0.94 ± 0.29	0.93 ± 0.27	0.30 ± 0.01

平均値 ± 標準偏差

† 薬剤感受性標準株の EC_{50} 値（4.2 nmol/L）との比較

＜イスラトラビル＞[13)]

初代培養 PBMC 及び単球由来マクロファージに野生型 HIV-1 実験室株を感染させた試験系において、イスラトラビルの EC_{50} 値は 1 nmol/L 未満であった。HIV-1 分離株（A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、F1、G 及び H）に対するイスラトラビルの EC_{50} 値は 2.4～6.9 nmol/L の範囲であった。HIV-2 株に対するイスラトラビルの EC_{50} 値は 0.25～0.76 nmol/L の範囲であった。

初代培養 PBMC 及び単球由来マクロファージにおけるイスラトラビルの抗ウイルス活性

（n）	初代培養 PBMC（6）	単球由来マクロファージ（3）
EC_{50}	0.21 ± 0.12	0.03 ± 0.03

平均値 ± 標準偏差（nmol/L）

HIV-1 サブタイプを用いて検討したイスラトラビルの抗ウイルス活性の変化倍率

Subtype (n)	A (5)	A1 (3)	AE (5)	AG (5)	B (6)	BF (5)	C (5)	D (5)	F1 (4)	G (5)	H (2)
変化倍率†	0.88 ± 0.09	0.66 ± 0.10	0.52 ± 0.13	0.90 ± 0.15	0.77 ± 0.17	0.74 ± 0.16	0.94 ± 0.21	0.71 ± 0.16	0.85 ± 0.29	0.90 ± 0.15	0.55 ± 0.16

平均値 ± 標準偏差

† 薬剤感受性標準株の EC_{50} 値（6.0 nmol/L）との比較

2) 薬剤耐性

① *In vitro* 試験

＜ドラビリン＋イスラトラビル＞

ドラビリンとイスラトラビルは相補的な耐性プロファイルを有する。イスラトラビルはドラビリン耐性変異を有する変異株に対して高い抗ウイルス作用を示し、F227 変異を有する変異株の大部分はイスラトラビルに対して高い感受性を示した。ドラビリンは M184I 及び M184V 変異を有する変異株に対して高い抗ウイルス作用を示した。

＜ドラビリン＞

由来及びサブタイプの異なる野生型 HIV-1 及び NNRTI 耐性 HIV-1 を細胞に感染させ、培養してドラビリン耐性株を選択した結果、HIV-1 逆転写酵素の V106A、V106M、V106I、V108I、F227L、F227C、F227V、F227I、H221Y、M230I、L234I、P236L 及び Y318F 変異が認められた[14)]。

＜イスラトラビル＞

現時点においてイスラトラビルに対する耐性関連変異は特定されていない。由来及びサブタイプの異なる野生型 HIV-1 を細胞に感染させ、イスラトラビルと培養した結果認められた HIV-1 逆転写酵素の M41L、L74I、V90I、A114S、A158T、C162Y、T165A、M184I、M184V、A400T 変異（単一又は多重変異）を有する HIV-1 に対するイスラトラビルの IC_{50} 値は野生型 HIV-1 と比較して 0.6～64.8 倍変化した。

イスラトラビルの耐性選択試験で認められた置換を有する HIV-1 変異株パネルを用いた VIKING 法による 100% 正常ヒト血清存在下での イスラトラビルの抗ウイルス活性及び臨床での出現頻度

HIV-1 変異株	IC_{50}（nM） †	変化倍率‡	出現頻度§（全 HIV 感染者）	出現頻度§（NRTI 治療経験のある HIV 感染者）
WT	1.06 ± 0.21 (n=40)	1.0	ND	ND
M41L	0.80 ± 0.06 (n=6)	0.8	9.85	25.01
L74I	0.97 ± 0.09 (n=12)	0.9	1.54	4.02
V90I	0.93 ± 0.15 (n=13)	0.9	3.47	6.55
A114S	2.10 ± 0.31 (n=11)	2.0	0.01	0.01
A158T	0.97 ± 0.12 (n=9)	0.9	0.20	0.37
C162Y	0.63 ± 0.08 (n=5)	0.6	2.42	2.86
T165A	0.90 ± 0.13 (n=6)	0.8	0.09	0.16
M184I	6.56 ± 1.37 (n=18)	6.2	0.95	2.90
M184V	7.25 ± 1.81 (n=18)	6.8	20.69	56.26
A400T	0.77 ± 0.12 (n=4)	0.7	66.39	69.17
M41L/A114S	3.31 ± 0.69 (n=4)	3.1	0.00	0.00
M41L/M184V	5.98 ± 0.83 (n=5)	5.6	6.50	16.55
L74I/M184I	4.44 ± 0.73 (n=5)	4.2	0.03	0.09
V90I/M184I	5.86 ± 1.75 (n=5)	5.5	0.31	0.98
A114S/M184V	40.14 ± 3.97 (n=9)	37.9	0.00	0.01
C162Y/M184I	3.87 ± 0.28 (n=5)	3.6	0.05	0.15
C162Y/M184V	13.33 ± 1.15 (n=5)	12.6	0.69	1.72
T165A/M184I	7.80 ± 0.95 (n=5)	7.4	0.00	0.01
T165A/M184V	13.78 ± 2.24 (n=5)	13.0	0.03	0.10
M184V/H221Y	7.93 ± 0.66 (n=6)	7.5	1.78	5.27
M41L/A114S/M184V	68.68 ± 5.79 (n=5)	64.8	0.00	0.00
M41L/A114S/M184V/A400T	62.34 ± 4.56 (n=4)	58.8	0.00	0.00

IC_{50}：50%阻害濃度、ND：not determined、NRTI：ヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬、WT：野生型

† IC_{50} ：幾何平均 ± 標準偏差

‡ 変化倍率（fold-change）：（変異株に対する IC_{50}）／（野生株に対する IC_{50}）

§ 各変異株の出現頻度：（特定の置換を有する HIV 感染者数／指定残基について配列情報が得られた HIV 感染者数）×100
指定残基において追加の置換や混合を有する変異体を除外せず、Stanford HIV Drug Resistance Database を用いて算出した。頻度データは2019年2月時点のデータベースに基づく。

② 臨床試験 [15)]

051試験及び052試験において、本剤切替え群（708例）のうち、4週間隔で2回連続して HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上となり薬剤耐性検査を受けた治験参加者3例では、48週時点までの治験薬投与中にドラビリン又はイスラトラビル耐性変異は認められなかった。
051試験及び052試験において、本剤切替え群の598例から、ベースライン時のプロウイルス DNA 耐性データ及び48週時のウイルス学的データが得られた。このうちベースライン時に、NNRTI 耐性関連変異†が152例（25%）に、M184I/V 変異が40例（7%）に認められた。ベースライン時に NNRTI 耐性関連変異及び M184I/V 変異が認められた治験参加者のそれぞれ97%及び93%が48週時点のウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満）を維持した。

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

3) 交差耐性

＜ドラビリン＞

K103N、Y181C 又は K103N/Y181C 変異を有する HIV-1 実験室株では、100%正常ヒト血清存在下で評価した結果、ドラビリンに対する感受性が 3 倍未満に低下した [12)]。

100%血清存在下 MT4-GFP 細胞株を用いて測定した HIV-1 変異株に対するドラビリンの抗ウイルス活性（EC_{50}、nmol/L）

HIV-1 変異株	野生型	K103N	Y181C	K103N/Y181C
EC_{50}	12.0 ± 4.4（61）	21 ± 6.8（45）	31 ± 10（44）	33 ± 4.2（7）

平均値±標準偏差、（ ）：n 数

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

＜イスラトラビル＞[16)]

現時点においてイスラトラビルに対する耐性関連変異は特定されていない。NRTI 耐性関連変異を有する臨床分離株を用いて *in vitro* 抗ウイルス作用を評価した結果、M184I 又は M184V 変異によりイスラトラビルの活性がそれぞれ 3.9 倍及び 5 倍低下した。イスラトラビルの活性は、チミジンアナログ変異により 1.2～18 倍未満低下した。また、イスラトラビルの活性は逆転写酵素領

域の 69 位の挿入変異により 10 倍低下、69 位の挿入変異に M184I/V 変異も有する場合には 21 倍低下した。

NRTI 耐性臨床分離株に対するイスラトラビルの抗ウイルス活性の変化倍率†

HIV-1 変異株	IC_{50} の変化倍率
M184I	3.9 ± 0.4（5）
M184V	5.0 ± 0.9（5）
K65R	0.16 ± 0.04（7）
K65R+M184I/V	2.1 ± 0.3（7）
K65R+L74I+M184V	2.4（1）
K65R+L74V+Y115F+M184V	1.2 ± 0.3（2）
K65R+T69I+Q151M	0.26（1）
K65R+T69I+Q151M+M184V	2.71（1）
69Ins	10 ± 4（5）
69Ins+M184I/V	21 ± 2（4）
K70E+M184I/V	2.3 ± 0.7（6）
L74V	0.21 ± 0.07（3）
L74V+M184V	2.3 ± 0.4（2）
Q151M	0.25 ± 0.11（5）
Q151M+M184I/V	3.1 ± 2.5（6）
2TAMs+L74I	3.1（1）
2TAMs+M184I	1.8（1）
2TAMs+L74I+M184V	14（1）
3TAMs	3.0 ± 0.4（3）
3TAMs+L74V	1.2 ± 0.4（4）
3TAMs+M184I/V	11 ± 5（8）
4TAMs	1.5（1）
4TAMs+M184I	4.7（1）
4TAMs+M184V	14 ± 4（2）
5TAMs+L74V	1.9 ± 0.6（3）
6TAMs	3.6 ± 1.0（5）
6TAMs+M184I/V	18 ± 9（4）

平均値±標準偏差、（ ）：n 数
† （変異株の IC_{50} 値）/（野生型の IC_{50} 値）により算出

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与（055 試験：外国人データ）

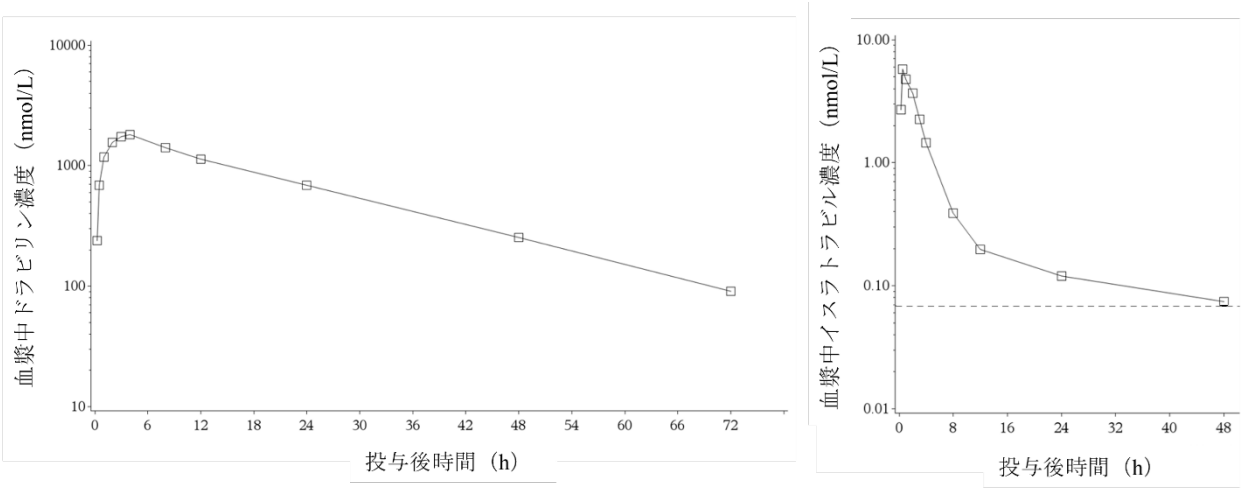
健康治験参加者 24 例に本剤（ドラビリン 100 mg/イスラトラビル 0.25 mg）を空腹時単回経口投与した際のドラビリン及びイスラトラビルの血漿中薬物動態パラメータと、平均血漿中濃度推移は以下のとおりであった（外国人データ）。

単回経口投与後の薬物動態パラメータ

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

24例、幾何平均値（幾何変動係数%）
† 中央値 [最小値, 最大値]

単回経口投与後の平均血漿中濃度推移



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

2) 反復投与

ドラビリン及びイスラトラビルの薬物動態は、健康治験参加者と HIV 感染症患者の間で類似している。1 日 1 回投与では、ドラビリンは投与 2 日目までに概して定常状態に達し、$AUC_{0\text{-}24h}$ の累積係数は 1.2～1.4 であった。イスラトラビルは投与 7 日目までに概して定常状態に達し、$AUC_{0\text{-}24h}$ の累積係数は約 1.8 であり、有効半減期は約 21 時間と推定された（009 試験：外国人データ）。

母集団薬物動態解析に基づき推定した、HIV-1 感染症患者にドラビリン 100 mg を 1 日 1 回投与した際、及びイスラトラビル 0.25 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態でのドラビリン及びイスラトラビルの薬物動態パラメータは以下のとおりであった（ドラビリンは外国人データ）。

反復経口投与後の定常状態における薬物動態パラメータ

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

幾何平均値 (幾何変動係数%)

3) その他

イスラトラビルの活性体である ISL-TP は PBMC 中で投与後約 8 時間で C_{max} に到達し、終末相半減期の幾何平均は 186 時間であった。イスラトラビルを 1 日 1 回投与した際、PBMC 中 ISL-TP の C_{24} は概して 21 日以内に定常状態に到達し、定常状態における PBMC 中 ISL-TP の $AUC_{0\text{-}24}$ の累積係数は、約 11.5 であった。この特性及びその高い効力から、HIV-1 感染症の治療にイスラトラビルを 1 日 1 回投与することは妥当と考えられる。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（055 試験：外国人データ）

健康治験参加者 24 例に本剤を高脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口投与したところ、ドラビリンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 17%及び 18%上昇した。イスラトラビルの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 13%上昇及び 20%減少した [17)]。

本試験で得られた薬物動態パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間は、臨床的に意味のある影響を示さない曝露量の変動許容範囲内であることから、高脂肪食摂取後に本剤を投与しても、ドラビリン又はイスラトラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響はないと考えられ、食事に関係なく投与可能であることが支持された。

なお、第Ⅲ相試験においても、本剤は食事に関係なく投与した。

2) 併用薬の影響

本剤は HIV-1 感染症治療薬の 2 剤レジメンであり、他の抗 HIV-1 薬との併用を推奨しない。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」、「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

＜臨床薬物相互作用試験＞

① ドラビリンの薬物動態に対する併用薬の影響（外国人データ）

臨床薬物相互作用試験において、中程度及び強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ）の反復投与時にドラビリンを併用投与した際、ドラビリンの AUC 及び C_{24h} に臨床的に意味のある低下が認められた（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」、「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）。

ドラビリンを強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール、リトナビル）と併用投与した際、ドラビリンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 3 倍に増加し、C_{max} は 25～30%増加した。しかしながら、第Ⅲ相試験において、有害事象、副作用、重篤な有害事象、死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象の 96 週時までの発現割合は、強力な CYP3A4 阻害剤を併用の有無別の患者で概して大きな違いはなく、第 I 相試験では 100 mg 投与時（定常状態）の約 6.5 倍までの曝露量で良好な忍容性が認められており、臨床的に意味のある併用による安全性上の影響は示されなかった。ドラビリンと強力な CYP3A 阻害剤を併用投与する際の用量調節は不要である。

併用薬がドラビリンの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の 1 回用量及び用法	ドラビリンの 1 回用量及び用法	例数	ドラビリンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）[90%CI]（影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	C_{24h}
抗真菌薬						
ケトコナゾール	400 mg QD 反復	100 mg 単回	10	3.06 [2.85, 3.29]	1.25 [1.05, 1.49]	2.75 [2.54, 2.98]
抗抗酸菌薬						
リファンピシン	600 mg 単回	100 mg 単回	11	0.91 [0.78, 1.06]	1.40 [1.21, 1.63]	0.90 [0.80, 1.01]
	600 mg QD 反復	100 mg 単回	10	0.12 [0.10, 0.15]	0.43 [0.35, 0.52]	0.03 [0.02, 0.04]
リファブチン	300 mg QD 反復	100 mg 単回	12	0.50 [0.45, 0.55]	0.99 [0.85, 1.15]	0.32 [0.28, 0.35]
	300 mg QD 反復	100 mg BID 反復	15	1.03 [0.94, 1.14] §	0.97 [0.87, 1.08] §	0.98 [0.88, 1.10] §‖
抗 HIV 薬						
イスラトラビル	2.25 mg QD 反復	100 mg QD 反復	9	1.13 [1.01, 1.28]	1.11 [0.99, 1.25]	1.12 [0.95, 1.32]
リトナビル	100 mg BID 反復	50 mg 単回	8	3.54 [3.04, 4.11]	1.31 [1.17, 1.46]	2.91 [2.33, 3.62]
ドルテグラビル	50mg QD 反復	200 mg QD 反復	11	1.00 [0.89, 1.12]	1.06 [0.88, 1.28]	0.98 [0.88, 1.09]
エファビレンツ†‡	600mg QD 反復	100 mg QD 1 日目	17	0.38 [0.33, 0.45]	0.65 [0.58, 0.73]	0.15 [0.10, 0.23]
	600mg QD 反復	100 mg QD 14 日目	17	0.68 [0.58, 0.80]	0.86 [0.77, 0.97]	0.50 [0.39, 0.64]

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	ドラビリンの1回用量及び用法	例数	ドラビリンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）[90%CI]（影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	C_{24h}
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	300 mg QD 反復	100 mg 単回	7	0.95 [0.80, 1.12]	0.80 [0.64, 1.01]	0.94 [0.78, 1.12]
ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	300/300mg 単回	100mg 単回	15	0.96 [0.87, 1.06]	0.97 [0.88, 1.07]	0.94 [0.83, 1.06]
抗 HCV 薬						
エルバスビル・グラゾプレビル‡	50/200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	1.56 [1.45, 1.68]	1.41 [1.25, 1.58]	1.61 [1.45, 1.79]
レジパスビル・ソホスブビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	1.15 [1.07, 1.24]	1.11 [0.97, 1.27]	1.24 [1.13, 1.36]
制酸薬						
水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム	1,600/1,600 mg 単回	100 mg 単回	14	1.01 [0.92, 1.11]	0.86 [0.74, 1.01]	1.03 [0.94, 1.12]
パントプラゾール‡	40 mg QD 反復	100 mg 単回	13	0.83 [0.76, 0.91]	0.88 [0.76, 1.01]	0.84 [0.77, 0.92]
オピオイド系鎮痛薬						
メサドン	20～200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	0.74 [0.61, 0.90]	0.76 [0.63, 0.91]	0.80 [0.63, 1.03]

CI：信頼区間、QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与
AUC：ドラビリンが単回投与の場合は $AUC_{0\text{-}inf}$、反復投与の場合は $AUC_{0\text{-}24h}$
† エファビレンツ投与終了後、ドラビリンに切り替えたときの薬物動態を評価
‡ 国内発売なし
§ドラビリン 100 mg の QD 反復投与を非併用時として比較
‖ 併用時は投与 12 時間後、非併用時は投与 24 時間後に測定
（注）エファビレンツ、エルバスビル及びグラゾプレビルは承認整理済である。

② 併用薬の薬物動態に対するドラビリンの影響（外国人データ）

臨床薬物相互作用試験において、ドラビリンは下表に示す薬剤との併用で、これらの併用薬の薬物動態に臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こさないことが確認されている。

ドラビリンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	ドラビリンの1回用量及び用法	例数	併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）[90%CI]（影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	C_{24h}
CYP3A4 基質						
ミダゾラム	2 mg 単回	120 mg QD 反復	7	0.82 [0.70, 0.97]	1.02 [0.81, 1.28]	―
抗 HIV 薬						
イスラトラビル	2.25 mg QD 反復	100 mg QD 反復	9	1.06 [1.01, 1.12]	1.08 [0.91, 1.27]	―
ドルテグラビル	50 mg QD 反復	200 mg QD 反復	11	1.36 [1.15, 1.62]	1.43 [1.20, 1.71]	1.27 [1.06, 1.53]

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	ドラビリンの1回用量及び用法	例数	併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）[90%CI]（影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	C_{24h}
ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	300/300 mg 単回	100 mg 単回	15	ラミブジン		
				0.94 [0.88, 1.00]	0.92 [0.81, 1.05]	－ [－，－]
				テノホビル		
				1.11 [0.97, 1.28]	1.17 [0.96, 1.42]	－ [－，－]
抗 HCV 薬						
エルバスビル・グラゾプレビル†	50/200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	エルバスビル		
				0.96 [0.90, 1.02]	0.96 [0.91, 1.01]	0.96 [0.89, 1.04]
				グラゾプレビル		
				1.07 [0.94, 1.23]	1.22 [1.01, 1.47]	0.90 [0.83, 0.96]
レジパスビル・ソホスブビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	レジパスビル		
				0.92 [0.80, 1.06]	0.91 [0.80, 1.02]	－
				ソホスブビル		
				1.04 [0.91, 1.18]	0.89 [0.79, 1.00]	－
				GS-331007（ソホスブビル代謝物）		
				1.03 [0.98, 1.09]	1.03 [0.97, 1.09]	－
経口避妊薬						
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル	0.03/0.15 mg 単回	100 mg QD 反復	19	エチニルエストラジオール		
				0.98 [0.94, 1.03]	0.83 [0.80, 0.87]	－
				レボノルゲストレル		
				1.21 [1.14, 1.28]	0.96 [0.88, 1.05]	－
スタチン薬						
アトルバスタチン	20 mg 単回	100 mg QD 反復	14	0.98 [0.90, 1.06]	0.67 [0.52, 0.85]	－
糖尿病治療薬						
メトホルミン	1000 mg 単回	100 mg QD 反復	14	0.94 [0.88, 1.00]	0.94 [0.86, 1.03]	－
オピオイド系鎮痛薬						
メサドン	20～200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	R-メサドン		
				0.95 [0.90, 1.01]	0.98 [0.93, 1.03]	0.95 [0.88, 1.03]
				S-メサドン		
				0.98 [0.90, 1.06]	0.97 [0.91, 1.04]	0.97 [0.86, 1.10]

CI：信頼区間、QD：1 日 1 回投与、－：該当データなし
AUC：併用薬が単回投与の場合は $AUC_{0\text{-}inf}$、反復投与の場合は $AUC_{0\text{-}24h}$
† 国内発売なし
（注）エルバスビル及びグラゾプレビルは承認整理済である。

③ イスラトラビルの薬物動態に対する併用薬の影響（外国人データ）

ドラビリンをイスラトラビルと併用投与した際、ドラビリンはイスラトラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

また、ドラビリン 100 mg／イスラトラビル 0.75 mg 配合剤をパントプラゾールと併用して単回投与した際、血漿中イスラトラビルの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は単独投与時と同程度であり、胃酸抑制剤はドラビリン又はイスラトラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。よって、本剤と胃内 pH を調節する薬剤は制限なく併用可能である。

ラミブジンとの併用による影響は「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」の項を参照のこと。

併用薬がイスラトラビルの薬物動態に及ぼす影響

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

CI：信頼区間、QD：1 日 1 回投与、－：該当データなし、AUC：併用薬が単回投与の場合は $AUC_{0\text{-}inf}$、反復投与の場合は $AUC_{0\text{-}24h}$

† イスラトラビル三リン酸の細胞内濃度に基づく

‡ 国内発売なし

④ 併用薬の薬物動態に対するイスラトラビルの影響（外国人データ）

臨床薬物相互作用試験において、イスラトラビルは下表に示す薬剤との併用で、これらの併用薬の薬物動態に臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こさないことが確認されている。

イスラトラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	イスラトラビルの1回用量及び用法	例数	併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）[90%CI]（影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	C_{24h}
抗 HIV 薬						
ドラビリン	100 mg QD 反復	2.25 mg QD 反復	9	1.13 [1.01, 1.28]	1.11 [0.99, 1.25]	1.12 [0.95, 1.32]
経口避妊薬						
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル	0.03/0.15 mg 単回	20 mg QW 反復	14	エチニルエストラジオール		
				1.05 [0.98, 1.11]	1.02 [0.97, 1.08]	－
				レボノルゲストレル		
				1.13 [1.06, 1.20]	0.97 [0.88, 1.06]	－

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	イスラトラビルの1回用量及び用法	例数	併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）[90%CI]（影響なし=1.00）		
				AUC	C_{max}	C_{24h}
スタチン薬／糖尿病治療薬						
アトルバスタチン・メトホルミン	20/1,000 mg 単回	60 mg 単回	14	アトルバスタチン		
				1.04 [1.00, 1.10]	0.86 [0.72, 1.04]	1.01 [0.93, 1.10]
				メトホルミン		
				0.87 [0.79, 0.96]	0.80 [0.70, 0.91]	1.13 [1.00, 1.26]
オピオイド系鎮痛薬						
メサドン	20～200 mg QD 反復	60 mg 単回	13	R-メサドン		
				1.03 [1.00, 1.07]	1.02 [0.96, 1.09]	1.06 [1.03, 1.10]
				S-メサドン		
				1.03 [0.99, 1.07]	1.01 [0.94, 1.09]	1.08 [1.04, 1.13]

CI：信頼区間、QD：1日1回投与、QW：1週間1回投与、－：該当データなし、AUC：併用薬が単回投与の場合は $AUC_{0\text{-}inf}$、反復投与の場合は $AUC_{0\text{-}24h}$

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回1錠（ドラビリンとして100 mg及びイスラトラビルとして0.25 mgを含有）を1日1回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

＜ドラビリン＞

ノンコンパートメントモデル解析及び母集団薬物動態解析（「Ⅶ．3．(1) 解析方法」の項参照）

＜イスラトラビル＞

母集団薬物動態解析（「Ⅶ．3．(1) 解析方法」の項参照）

(2) 吸収速度定数

＜ドラビリン＞

母集団薬物動態解析に基づく血漿中ドラビリンの吸収速度定数は1.40 hr^{-1}であった。

＜イスラトラビル＞

母集団薬物動態解析に基づく血漿中イスラトラビルの吸収速度定数は3.91 hr^{-1}であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

＜ドラビリン＞（外国人データ）

外国人健康治験参加者 11 例を対象としてドラビリン 100 μg を単回静脈内投与した際、血漿クリアランス（CL）は 3.73 L/hr であった [18]。また、母集団薬物動態解析に基づく血漿中ドラビリンの見かけのクリアランス（CL/F）は 7.08 L/hr であった。

＜イスラトラビル＞

母集団薬物動態解析に基づく血漿中 ISL の CL/F は 27.7 L/hr であった。

(5) 分布容積

＜ドラビリン＞（外国人データ）

外国人健康治験参加者 11 例を対象としてドラビリン 100 μg を単回静脈内投与した際、分布容積は 60.5 L であった [18]。また、母集団薬物動態解析に基づく血漿中ドラビリンの見かけの分布容積は 181 L であった。

＜イスラトラビル＞（外国人データ）

母集団薬物動態解析に基づく血漿中 ISL の見かけの分布容積は 264 L であった。

(6) その他

該当資料なし

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

ドラビリン及びイスラトラビルのいずれにおいても、臨床推奨用法・用量を選択するため、及び薬物動態に対する内因性／外因性要因の影響の評価のために母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル（NONMEM）により実施した。

＜ドラビリン＞

ドラビリンの母集団薬物動態モデルを、第 I 相試験 20 試験、後期第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験を含め、ドラビリン単剤又はドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を投与した健康治験参加者 341 例及び HIV-1 感染症患者 959 例のデータから構築した。

ドラビリンの血漿中の薬物動態は一次吸収速度定数（Ka）、中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）及び線形クリアランス（CL/F）で記述される 1-コンパートメントモデルにより適切に表現された [19]。

＜イスラトラビル＞

イスラトラビルの母集団薬物動態モデルを、第 I 相試験 9 試験、第Ⅱ相試験 4 試験及び第Ⅲ相試験 5 試験の 18 試験全体で合計 2321 例の治験参加者データを用いて構築した。血漿中のイスラトラビル及び末梢血単核球（PBMC）中の ISL-TP の薬物動態は一次吸収（Ka）、中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）及び中心コンパートメントからの線形クリアランス（CL/F）、さらには

PBMC への移行及びそこでのリン酸化を反映した速度定数を含むパラメータで記述される 5 つのコンパートメントからなるモデルにより適切に表現された[20]。

(2) パラメータ変動要因

ドラビリンとイスラトラビルのいずれにおいても、年齢、体重、性別、人種／民族による臨床的に意味のある薬物動態への影響は認められなかった。本剤について、18 歳未満の参加者を対象とした試験は実施していない。第 I 相試験結果に基づく内因性及び外因性要因による影響については、「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」及び「Ⅶ. 10 特定の背景を有する患者」を参照のこと。

＜ドラビリン＞

母集団薬物動態解析において、腎機能障害による臨床的に意味のある薬物動態への影響は認められなかった。軽度、中等度及び重度腎障害を有する患者においてドラビリンの用量調節は不要である。

＜イスラトラビル＞

母集団薬物動態解析において、軽度腎機能障害を有する治験参加者（eGFR：≥60 ～ <90 mL/min/1.73 m^2）及び中等度腎機能障害を有する治験参加者（eGFR：≥30 ～ <60 mL/min/1.73 m^2）でイスラトラビルの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められなかった。軽度及び中等度腎障害を有する患者においてイスラトラビルの用量調節は不要である。

4. 吸収

＜ドラビリン＞（外国人データ）

ドラビリン 100 μg 単回静脈内投与試験及びドラビリン 100 mg 単回経口投与試験のデータに基づき母集団薬物動態解析により推定したドラビリン 100 mg 経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは約 64%であった[21]。

＜イスラトラビル＞

イスラトラビルの絶対バイオアベイラビリティは不明である。

（参考）

イスラトラビル由来物質（イスラトラビル及び代謝物 M4）の尿中排泄率により、吸収率の下限を推定することが可能であり、ヒト AME 単回投与試験から得られた平均尿中排泄率のデータより、イスラトラビルの平均吸収率は少なくとも 91%と推定される[22]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜ドラビリン＞（*In vivo* データ）

ラットに[^{14}C]ドラビリン 5 mg/kg を経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー試験において、脳へのわずかな移行性が認められた[23]。

In vitro 試験においてドラビリンはヒト P-糖蛋白質（P-gp）の基質であり、臨床用量 100 mg での低い血漿中非結合型濃度（1 μmol/L 未満）では、ドラビリンの脳への移行が制限されると考えられた。

＜イスラトラビル＞（*In vivo* データ）

ラットに[^{14}C]イスラトラビル 3 mg/kg を経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー試験において、投与後 1 時間での脳における組織／血漿中濃度比は 0.04～0.20 であり、ラットでイスラトラビルの中枢移行性は低いことが示唆された[24)]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜ドラビリン＞（*In vivo* データ）

妊娠ラットの妊娠 6～20 日目にドラビリン 5 又は 450 mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、妊娠 20 日目の最終投与 2 及び 24 時間後の血漿中濃度を測定した。この 2 時点での母動物に対する胎児のドラビリンの血漿中濃度比は 0.48～0.52 であった。

妊娠ウサギの妊娠 7～20 日目にドラビリン 300 mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、妊娠 20 日目に母動物及び胎児のドラビリンの血漿中濃度を測定した。妊娠 20 日目の最終投与 4 及び 24 時間後に母動物及び胎児の血液試料を採取した。この 2 時点での母動物に対する胎児のドラビリンの血漿中濃度比は 0.36～0.40 であった。

これらの結果から、ドラビリンはラット及びウサギの胎盤を通過することが示された[25)]。

＜イスラトラビル＞（*In vivo* データ）

妊娠ラットの妊娠 6～20 日目に 3 又は 50 mg/kg/日でイスラトラビル懸濁液を経口投与し、妊娠 20 日の投与後 0.5 及び 1 時間で母動物と胎児の血液試料を採取し、血漿中薬物濃度を測定した。すべてのラットは計画された試験終了時まで生存した。胎児/母動物の血漿中イスラトラビル濃度比は 0.463～0.877 であり、イスラトラビルはラットの胎盤を通過することが示された[24)]。

(3) 乳汁への移行性

＜ドラビリン＞（*In vivo* データ）

授乳ラットに妊娠 6 日目～授乳 14 日目までドラビリン 5 又は 450 mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、授乳 14 日目に母動物血漿及び乳汁中の濃度を測定した結果、5 及び 450 mg/kg/日の投与後の乳汁中のドラビリン濃度は母動物血漿中濃度より高く、それぞれ約 1.47 倍及び 1.32 倍であった。この結果より、授乳ラットの乳汁中へ血漿中ドラビリンが移行することが示された[26)]。

＜イスラトラビル＞（*In vivo* データ）

母ラットに妊娠 6 日目～授乳 10 日目までイスラトラビル 10 mg/kg/日で投与した。授乳 10 日目における仔ラットのイスラトラビル濃度は、母ラットの投与後 1 時間及び 3 時間の血漿中濃度のそれぞれ 0.1%及び 1.5%であった。仔ラットの血漿中にイスラトラビルが存在していたことから、イスラトラビルはラットの乳汁中に排泄されることが示された[27)]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

＜ドラビリン＞（*In vivo* データ）

ラットに[^{14}C]ドラビリン 5 mg/kg を経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー試験において、放射能は組織の広範に分布し、全体として消化管内容物、胆汁及び尿で最も高濃度で認められた。中枢神経系組織、眼水晶体及び骨を除く大部分の組織中濃度は、血中濃度より高かった[23)]。

非臨床動物種及びヒトから採取した新鮮血と血漿を用いて、*in vitro* におけるドラビリンの血球への移行性を検討した結果、マウスの血液／血漿中濃度比は 0.65～0.71 であったが、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液／血漿中濃度比は約 1 であった。

＜イスラトラビル＞（*In vivo* データ、*In vitro* データ）
ラットに[^{14}C]イスラトラビル 3 mg/kg を経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー試験において、放射能は広範囲の組織に分布し、大部分の組織で投与後 1 時間に最も高い放射能濃度を示した。大部分の組織では組織/血漿中濃度比は 1 より大きかったが、中枢神経系、眼及び生殖器等の一部の組織では組織/血漿中濃度比は 1 未満であった。投与後 168 時間までにすべての組織中濃度は定量下限未満となった[24)]。
非臨床動物種及びヒトから採取した新鮮血と血漿を用いて、*in vitro* におけるイスラトラビルの血球への移行性を検討した結果、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける血液／血漿中濃度比は 1.1～1.3 であった。
サル及びヒト血液を用いた *in vitro* 試験で、イスラトラビルは PBMC 中で効率的にリン酸化され、活性体である ISL-TP が生成されることが示された。ISL-TP は細胞内に保持され、細胞外では検出されなかった。

(6) 血漿蛋白結合率
＜ドラビリン＞（*In vitro* データ）
ドラビリンはヒト血漿蛋白に 76%結合した。

＜イスラトラビル＞（*In vitro* データ）
イスラトラビルはヒト血漿蛋白に 3%結合した。

6. 代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路
＜ドラビリン＞（*In vitro* データ）
ドラビリンは主に酸化的代謝により消失し、CYP3A4 による代謝が主要な代謝経路である。

＜イスラトラビル＞（*In vitro* データ）
イスラトラビルの主要代謝経路はアデノシンデアミナーゼによるデオキシイノシン体（代謝物 M4：4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシイノシン）への代謝である。
また、イスラトラビルは、PBMC へ取り込まれた後、細胞内でイスラトラビル一リン酸体（ISL-MP）、続いてイスラトラビル二リン酸体（ISL-DP）、最終的に薬理活性を有する ISL-TP に逐次的にリン酸化された。リン酸化の律速段階であるイスラトラビルから ISL-MP へのリン酸化はデオキシシチジンキナーゼによって触媒される。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
＜ドラビリン＞（*In vitro* データ）
ドラビリンの酸化的代謝は主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与する。ドラビリンの代謝における CYP3A4 及び CYP3A5 の相対的な寄与は、CYP3A5 と比較して CYP3A4 の触媒効率が約 20 倍高いことが示された。また、腸管及び肝臓では CYP3A4 が優位に発現している。これらのことから、ヒトでは CYP3A4 がドラビリンの消失に主な役割を果たしていることが示唆された。ドラビリンは主に CYP3A4 で代謝されるため、ドラビリンの血漿中濃度は CYP3A4 誘導剤の併用により低下、CYP3A4 阻害剤の併用により上昇するおそれがある[28)]。

（参考：CYP 及び他の関連酵素の阻害及び誘導作用）
ドラビリンが CYP で代謝される薬物の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い[28)]。
ドラビリンは主要な CYP 分子種である CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の阻害剤ではなかった。また、ドラビリンは臨床的に意味のある濃度で、CYP1A2 及び 2B6 の誘導剤ではなかった。*In vitro* において、ドラビリンの濃度が 10 及び 20 μmol/L において、CYP3A4 の mRNA の弱い誘導作用が認められた。しかし、臨床試験において、ドラビリンを CYP3A4 の基質であるミダゾラムと併用投与しても、ミダゾラムの薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられなかった[28)]。

＜イスラトラビル＞
非臨床動物種での *in vivo* 代謝試験により、ISL の主要な代謝経路は M4 への酸化的脱アミノ反応であり、グルクロン酸抱合はマイナーな代謝経路であることが示された。健康治験参加者に[^{14}C]イスラトラビルを経口投与した臨床試験では、血漿中及び尿中の主要な ISL 関連物質は M4 であり（循環血中の放射能の 31%、尿中で投与量の 53%）、他の代謝物は微量であった。*In vitro* 代謝試験から、イスラトラビルは主にアデノシンデアミナーゼ（Adenosine deaminase：ADA）によって M4 へ代謝されることが示された。速度論的試験の結果から、ヒト ADA を介した M4 への酸化的脱アミノ反応は 250 μmol/L までのイスラトラビル濃度では飽和せず、Km 値が 250 μmol/L を超える高い代謝能を有する過程であることが示唆された。イスラトラビルの消失には未変化体の腎排泄に加え、CYP ではなく ADA による代謝が主として関与することから、CYP 又は UGT の阻害剤又は誘導剤を併用投与しても、臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低い。

（参考：CYP 及び他の関連酵素の阻害及び誘導作用）
In vitro 試験では、100 μmol/L までの濃度のイスラトラビル及び M4 はいずれも、主要な薬物代謝酵素である CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、UGT1A1 及び UGT2B7 に対して阻害作用を示さず、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった[29)]。

併用薬の影響については「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項を参照のこと。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
＜ドラビリン＞（外国人データ）
健康治験参加者 6 例を対象とした[^{14}C]ドラビリン 351 mg（約 211 μCi）単回経口投与試験において、主に尿中に排泄された主要な代謝物は酸化代謝物 M9 であった。M9 は HIV-1 逆転写酵素に対する活性を示さず、オフターゲット活性も示さなかった。循環血漿中には主にドラビリン及び酸化代謝物 M9 が存在し、[^{14}C]ドラビリン単回投与後の血漿中総放射能のそれぞれ約 76%及び 12.9%を占めていた[30)]。

＜イスラトラビル＞（*In vitro* データ）
サル及びヒト血液を用いた *in vitro* 試験で、イスラトラビルは PBMC 中で効率的にリン酸化され、活性体である ISL-TP が生成されることが示された。ISL-TP は細胞内に保持され、細胞外では検出されなかった。

母集団薬物動態解析に基づくと、HIV-1 感染症患者に本剤又は健康治験参加者にイスラトラビル 0.25 mg の単剤を投与した際の、定常状態における血漿中イスラトラビル濃度に対する PBMC 中 ISL-TP 濃度の比は、概して 1000 を超えていた。

外国人健康男性治験参加者 6 例を対象とした[^{14}C]イスラトラビル 10 mg（約 60 μCi）単回経口投与試験において、イスラトラビルは血漿中の主要な薬物関連物質であり、循環血中の放射能（$AUC_{0\text{-}48}$）の約 58%を占めた。M4 は血漿中の主要代謝物であり、循環血中の放射能の 31%を占めた[31)]。このことから、主要代謝物である M4 について細胞を用いた追加試験を行った結果、M4 の HIV-1 に対する抗ウイルス活性は僅かであり、臨床上のリスクをもたらすと予想されるオフターゲット活性もみられなかった[32)]。

7. 排泄

＜ドラビリン＞（外国人データ）

ドラビリンの消失において腎排泄の寄与は低く、投与量の約 6%が未変化体として尿中に排泄された[33)]。また、吸収されたドラビリンは主として酸化的代謝により消失し、ドラビリンの消失において未変化体の胆汁中排泄は重要ではないと考えられる[34)]。

＜イスラトラビル＞（外国人データ）

イスラトラビルは主に M4 への代謝を介して消失し、未変化体の腎排泄も消失に大きく寄与している。健康治験参加者に[^{14}C]標識イスラトラビルを経口投与した際、投与放射能の 91.4%（主に代謝物 M4）が尿中に、6.3%が糞中に排泄された。尿中に排泄された未変化体は投与量の 32%であった。イスラトラビルの消失において未変化体の胆汁中排泄は重要ではないと考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

＜ドラビリン＞（*In vitro* データ）[35)]

ドラビリンは P-糖蛋白質（P-gp）の基質であるが、ドラビリンは良好に受動輸送され、ドラビリンの体内動態における P-gp の重要性は低く、P-gp の阻害剤はドラビリンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。ドラビリンは肝取込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（Organic Anion Transporting Polypeptide：OATP）1B1 及び OATP1B3、並びに排出トランスポーターである乳癌耐性蛋白質（Breast Cancer Resistance Protein：BCRP）の基質ではなかった。そのため、これらのトランスポーターに対する阻害剤はドラビリンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

In vitro においてドラビリンは OATP1B1、OATP1B3、BCRP、P-gp、有機アニオントランスポーター（Organic Anion Transporter：OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（Organic Cation Transporter：OCT）2、多剤毒素排出タンパク（Multidrug And Toxin Extrusion：MATE）1 及び MATE2K に対し阻害作用を示した（IC_{50} 値はそれぞれ 39、31、51、>300、>75、16、67、>50 及び >50 μmol/L）が、これらのトランスポーターを阻害することで臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こすことはないと考えられた。

In vitro にてドラビリンは 50 μmol/L までの濃度で胆汁酸排泄ポンプ（Bile Salt Export Pump：BSEP）を阻害しなかったことから、臨床用量で BSEP の阻害による薬物相互作用は生じないと考えられる。また、*in vitro* にてドラビリンは 100 μmol/L の濃度では P-gp を阻害しなかったことから、P-gp の基質の薬物動態を変化させる薬物相互作用は生じないと考えられる。

＜イスラトラビル＞（*In vitro* データ）[36)]

イスラトラビルは OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K 又は P-gp の基質ではないことから、これらの薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を受けないと考えられる。

イスラトラビルは BCRP の基質であることが示されたが、イスラトラビルの吸収率は高く（推定平均吸収率は 91%）、ヒトでは顕著な胆汁排泄は認められなかったことに加え、ヒト腎皮質における BCRP の発現は低く、腎 BCRP を介した臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いと考えられることから、イスラトラビルは BCRP を介した薬物間相互作用を受けないと考えられる。
イスラトラビルの OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、MATE1、MATE2K、P-gp、BSEP、MRP2、MRP3 及び MRP4 に対する IC_{50} 値は 75 μmol/L 以上であり、これらの薬物トランスポーターに対して阻害作用を示さなかった。イスラトラビルが主要な薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

イスラトラビルは平衡型ヌクレオシドトランスポーター（Equilibrative Nucleoside Transporter：ENT）1 及び ENT2 の基質ではなかったが、濃縮型ヌクレオシドトランスポーター（Concentrative Nucleoside Transporter：CNT）3 の基質であり、CNT1 及び CNT2 に対しても弱い基質認識性を有する可能性が示唆されており、PBMC 中への取込みには受動拡散とヌクレオシドトランスポーターによる輸送の両方が関与する。イスラトラビルの PBMC への取込みに複数の経路が関与していること、及び CNT の輸送能は高く、輸送の飽和はないと考えられることから、PBMC へのイスラトラビルの取込みにおいて、臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられる。
イスラトラビルの代謝物 M4 は BCRP、OAT3 及び MATE2K の基質である。M4 の腎排泄に糸球体ろ過及び複数の排出輸送が寄与していることを考慮すると、腎薬物トランスポーターの阻害による M4 との重大な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

ドラビリンとイスラトラビルのいずれにおいても、年齢、体重、性別、人種／民族による臨床的に意味のある薬物動態への影響は認められなかった。本剤について、18 歳未満の参加者を対象とした試験は実施していない。

(1) 腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対しては、本剤を用量調節することなく投与可能である。重度の腎機能障害を有する患者ではイスラトラビルの血中濃度が上昇するおそれがあるため、重度の腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与は推奨されない。

＜ドラビリン＞

重度腎機能障害（eGFR：<30 mL/min/1.73 m^2 かつ透析を受けていない）を有する治験参加者 8 例と腎機能正常治験参加者 8 例を比較した試験において、単回投与時のドラビリンの AUC は重度腎機能障害を有する治験参加者の方が 43%高かった。透析中の参加者を対象とした試験は実施していない[37)]。

ドラビリンの血漿中薬物動態に対する腎機能障害の影響（幾何平均（95%CI））

	$AUC_{0\text{-}inf}$（μmol・h/L）	C_{max}（nmol/L）	C_{24hr}（nmol/L）
重度腎機能障害者	64.5（47.4, 87.8）	1580（1210, 2080）	943（710, 1250）
腎機能正常者	45.1（33.2, 61.4）	1900（1450, 2500）	684（515, 908）
幾何平均比†（90%CI）	1.43（1.00, 2.04）	0.83（0.61, 1.15）	1.38（0.99, 1.92）

† 重度腎機能障害者／腎機能正常者

母集団薬物動態解析では、ドラビリン 100 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態における AUC の幾何平均は、軽度及び中等度腎機能障害を有する患者（eGFR：≥60 ～ <90 mL/min/1.73 m^2 及び≥30 ～ <60mL/min/1.73 m^2）では腎機能正常患者よりそれぞれ 5%及び 20%高いと予測されたが、臨床的に意味のある薬物動態への影響はなかった。
軽度、中等度及び重度腎障害を有する患者においてドラビリンの用量調節は不要である。
末期腎不全を有する治験参加者及び透析中の治験参加者を対象とした試験は実施していない。（外国人データ）（「Ⅷ．6．(2) 腎機能障害患者」の項参照）

＜イスラトラビル＞
重度腎機能障害を有する治験参加者（eGFR：<30 mL/min/1.73 m^2）6 例を腎機能正常治験参加者 6 例と比較した試験において、単回投与時のイスラトラビルの AUC は重度腎機能障害を有する治験参加者で約 2 倍であった。母集団薬物動態解析では、定常状態におけるイスラトラビルの AUC は、軽度及び中等度腎機能障害を有する治験参加者（eGFR：≥60 ～ <90 mL/min/1.73 m^2 及び≥30 ～ <60 mL/min/1.73 m^2）では腎機能正常治験参加者よりそれぞれ 15%及び 31%高いと予測された。
イスラトラビルの血中濃度が上昇するおそれがあるため、重度腎機能障害又は末期腎不全を有する患者への投与は推奨しない。
末期腎不全を有する参加者及び透析中の参加者を対象とした試験は実施していない。（外国人データ）（「Ⅷ．6．(2) 腎機能障害患者」の項参照）

(2) 肝機能障害
軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者では有効性が低下するリスクはないと考えられ、本剤の用量調節は不要である。
重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）がイスラトラビルの薬物動態に及ぼす影響は評価していないが、重度の肝機能障害を有する患者ではイスラトラビルの曝露量が臨床的に意味のある低下を示す可能性があることから、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与は推奨されない。

＜ドラビリン＞
中等度肝機能障害を有する治験参加者（Child-Pugh 分類 B）8 例を肝機能正常治験参加者 8 例と比較した試験において、ドラビリン 100mg 単回投与時の血漿中曝露量（AUC）の幾何平均比（中等度肝機能障害／肝機能正常）は 0.99 であった [38)]。

ドラビリンの血漿中薬物動態に対する肝機能障害の影響（幾何平均（95%CI））

	$AUC_{0\text{-}inf}$（μmol・h/L）	C_{max}（nmol/L）	C_{24hr}（nmol/L）
中等度肝機能障害者	53.9（41.5, 70.0）	1850（1420, 2420）	842（658, 1080）
肝機能正常者	54.6（42.1, 71.0）	2050（1570, 2680）	847（662, 1080）
幾何平均比†（90%CI）	0.99（0.72, 1.35）	0.90（0.66, 1.24）	0.99（0.74, 1.33）

† 中等度肝機能障害者/肝機能正常者

軽度及び中等度肝機能障害を有する患者においてドラビリンの用量調節は不要である。
重度肝機能障害を有する参加者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした試験は実施していない。（外国人データ）（「Ⅷ．6．(3) 肝機能障害患者」の項参照）

＜イスラトラビル＞
中等度肝機能障害を有する参加者（Child-Pugh 分類 B）6 例を肝機能正常参加者 6 例と比較した試験において、中等度肝機能障害を有する治験参加者における単回投与時のイスラトラビルの AUC は、肝機能正常治験参加者より 25%低かったが、この曝露量の減少は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。
軽度及び中等度肝機能障害を有する患者においてイスラトラビルの用量調節は不要である。
重度肝機能障害を有する参加者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした試験は実施していない。しかしながら、重度肝機能障害によりイスラトラビルの曝露量が顕著に減少するおそれがある。（外国人データ）（「Ⅷ．6．(3) 肝機能障害患者」の項参照）

(3) 高齢者
＜ドラビリン＞（外国人データ）
第 I 相試験において、ドラビリン 100 mg 単回経口投与時の血漿中曝露量（AUC）の幾何平均比（65 歳以上/65 歳未満）は 0.85～0.97 であった[39]。母集団薬物動態解析では、ドラビリン 100 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態における血漿中曝露量（AUC）の幾何平均は、65 歳以上の患者で 65 歳未満の患者より 30%高いと予測された[19]。
第 I 相試験及び母集団薬物動態解析において、65 歳以上及び 65 歳未満の治験参加者間でドラビリンの薬物動態に臨床的に意味のある差はみられなかった[19),39]。高齢患者に対するドラビリンの用量調節は不要である。

＜イスラトラビル＞
母集団薬物動態解析では、年齢がイスラトラビルのクリアランスに対する統計的に有意な共変量として特定されたが、年齢群間でのイスラトラビルの曝露量の差は僅かであった。第Ⅲ相試験の HIV-1 感染症患者のうち、18～50 歳の治験参加者は、50～65 歳の治験参加者と比較してイスラトラビルの AUC が 13%低く、65～83 歳の治験参加者は、50～65 歳の治験参加者と比較してイスラトラビルの AUC が 14%高かった。これらの幾何平均比及び 90%信頼区間は全てイスラトラビルの臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲に含まれていることから、高齢者で臨床的に意味のある変化はないと考えられ、高齢患者に対するイスラトラビルの用量調節は不要である。

11. その他
曝露－有効性解析
＜ドラビリン＞
海外第Ⅲ相試験[40),41)]の併合データから、血漿中ドラビリンの PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）と有効性指標との関連を検討したところ、統計学的に有意な関連が認められた。特にドラビリンの C_{tau} と各有効性指標との間で関連が認められ、C_{tau} の下位 10 パーセンタイル（0.6 倍）以下の PK を示す患者においてウイルス学的反応がやや低値を示した。
一方、海外後期第Ⅱ相試験[42)]及び海外第Ⅲ相試験[43)]のデータから、血漿中ドラビリンの PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}）と有効性指標との関連を検討したが、いずれの PK パラメータにおいても有効性指標との関連は認められなかった。

＜イスラトラビル＞
国際共同第Ⅲ相試験（051 及び 052 試験）の薬物動態データと有効性データを用いて曝露－反応解析を実施し、イスラトラビルの曝露量と 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合、及び 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合との関係性を検討した。母集団薬物動態解析から得られた血漿中イスラトラビルの $AUC_{0\text{-}24}$ の推定値に基づき、患者を

四分位に層別した。48 週時のイスラトラビルの曝露量と HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者の割合及び HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合との間に意味のある傾向は認められなかった。これらの結果は、イスラトラビル 0.25 mg を 1 日 1 回投与した際の曝露量の範囲で、同様の有効性が期待できるという結論を支持するものである。

曝露－安全性解析

＜ドラビリン＞

海外後期第Ⅱ相試験[42]及び海外第Ⅲ相試験[40),41)]の併合データから、血漿中ドラビリンの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{tau}）と投与 8 週後及び投与 48 週後時点における精神神経系有害事象の発現の有無、並びに投与 48 週後時点における空腹時脂質（LDL-C 及び non-HDL-C）との関連を検討したが、いずれの PK パラメータにおいても臨床的に意義のある関係性は認められなかった。

＜イスラトラビル＞

第Ⅱ相試験（011、013、016 及び 028 試験）と国際共同第Ⅲ相試験（017、018、020、051 及び 052 試験）の薬物動態データと安全性データを用いて曝露－反応解析を実施し、総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数に対する ISL-TP の曝露量の影響を評価した。曝露－反応モデリングの結果、対照群と比較して、イスラトラビル 0.25 mg を 1 日 1 回投与した際の ISL-TP の曝露量では、総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 ドラビリンは主に CYP3A4 によって代謝される。強力な CYP3A4 誘導剤リファンピシンとの臨床薬物相互作用試験において、リファンピシンとの併用によりドラビリンの血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} はそれぞれ 88%及び 97%低下した。リファンピシンと同様に、強力な CYP3A4 誘導作用を有する、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、エンザルタミド、アパルタミド、ミトタン、イボシデニブ、エンコラフェニブ、セイヨウオトギリソウ含有食品との併用においてもドラビリンの血漿中濃度が大幅に低下するおそれがある。これらの薬剤又は食品との併用によって、本剤の治療効果が減弱するおそれがあるため設定した。

イスラトラビルはデオキシシチジンキナーゼにより細胞内でリン酸化される。デオキシシチジンキナーゼの高親和性の基質であるラミブジンとの臨床薬物相互作用試験において、ラミブジンとの併用によりイスラトラビルの活性本体である ISL-TP の細胞内 $AUC_{0\text{-}inf}$ が 87%、C_{max} が 76%低下した。デオキシシチジンキナーゼに対しラミブジンと同程度の親和性を示すエムトリシタビンとの併用でも同程度の ISL-TP の細胞内濃度の低下が予想される。これらの薬剤との併用によって、本剤の治療効果が減弱するおそれがあるため設定した。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

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

・本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。

・本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。

・本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

・本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。［10.1、10.2 参照］

（解説）

抗HIV薬の使用において共通する一般的な注意喚起事項として記載した。

・根治療法ではなく、血中HIV-1 RNA量の減少やCD4陽性T細胞数の増加が認められた場合でも、その後 HIV 感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連疾患を発症する場合があることから設定した。

・本剤の長期投与時の有効性及び安全性について検討中であるため設定した。

・抗 HIV 療法を医師の指示どおり行わなかった場合、薬剤耐性発現等の治療失敗リスクが増加するため設定した。

・併用薬剤との相互作用を避けるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は末期腎不全の患者（eGFR <30mL/min/1.73m^2）

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

（解説）

重度の腎機能障害のある治験参加者では、臨床的に意味があると考えられるイスラトラビルの血漿中濃度の増加がみられた。末期腎不全の患者では、イスラトラビルの血漿中濃度は重度腎機能障害のある患者と同程度又はそれ以上に増加すると予想される。以上より、重度の腎機能障害のある患者又は末期腎不全の患者への本剤の投与は推奨しないこととした。

なお、透析患者を対象としたイスラトラビル及びドラビリンの薬物動態は評価していない。（「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者

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

（解説）
中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害のある治験参加者では、イスラトラビルの血漿中濃度の減少がみられたが、臨床的に意味のあるものではなかった。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者では臨床的に意味のあるイスラトラビルの血漿中濃度低下に至る可能性がある。
以上より、重度の肝機能障害のある患者には本剤の投与は推奨しないこととした。（「Ⅶ. 10. (2) 肝機能障害」の項参照）

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物の生殖発生毒性試験において、臨床推奨用量の8倍（ドラビリン）及び532倍（イスラトラビル）以上の曝露量で本剤の成分を個別に投与した際に発生への影響は認められなかった。
ドラビリン（100 mg）／イスラトラビル（0.25 mg又は0.75 mg）を投与した臨床試験において15例の妊娠が報告されているが、妊娠合併症及び先天的異常の傾向はなかった。

（解説）
ドラビリン及びイスラトラビルの動物実験において、臨床推奨用量を超える曝露量で実施した生殖発生毒性試験では妊娠及び胚胎児発生への有害な影響はみられず、ヒトにおいても、妊娠合併症及び先天的異常の傾向はなかった。（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）
データが非常に限られているが、妊婦への抗 HIV 薬による治療は妊婦と胎児に双方に多大な有益性をもたらすと考えられ、国内記載要領上の「投与が推奨されないもの」の定義には該当しないと評価した。
以上から、ドラビリン単剤の電子添文に記載された注意喚起レベルに合わせて、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与することとした。

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

（解説）
乳汁を介して HIV 母児感染の可能性があり、国内では HIV 感染者の母乳育児は推奨されていない。また、ヒトを対象とした本剤又は各成分の乳汁中への移行試験は実施していないが、動物実験（ラット）ではドラビリン及びイスラトラビルの乳汁中又は乳汁を介した乳児への移行が確認されている。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）
以上から、授乳を避けさせることとした。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性が確立していないことを示すため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない（「Ⅶ. 10. (3) 高齢者」の項参照）

7. 相互作用

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

（解説）
イスラトラビルは主にアデノシンデアミナーゼによって代謝される。アデノシンデアミナーゼ阻害剤との併用によりイスラトラビルの血漿中濃度が増加するおそれがあるが、国内でアデノシンデアミナーゼ阻害剤が販売されていないため、アデノシンデアミナーゼ阻害剤は併用禁忌及び併用注意に設定していない。なお、第Ⅲ相試験ではアデノシンデアミナーゼ阻害剤を併用禁止としており、臨床試験による評価を行っていない。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

（解説）
「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」の項 解説参照。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

（解説）
ドラビリンは主に CYP3A4 によって代謝される。ドラビリンと CYP3A4 誘導作用を有するリファブチンとの臨床薬物相互作用試験において、リファブチンとの併用により、ドラビリンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24h} は、それぞれ約 50%及び約 68%低下したことから設定した。なお、リファブチン併用時の用法及び用量については、「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。
デオキシシチジンキナーゼ基質との併用によりイスラトラビルの活性本体である ISL-TP の細胞内濃度が低下するおそれがある（「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」2.1 項の解説参照）。ラミブジンを除いて、デオキシシチジンキナーゼの基質であるヌクレオシド系代謝拮抗剤については臨床試験による評価を行っていないため設定した。

8. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

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

（解説）

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た 2 つの国際共同第Ⅲ相試験［051 試験（非盲検切替え試験）及び 052 試験（盲検切替え試験）］で報告された 48 週時点の副作用を記載した。頻度は 051 試験と 052 試験の統合結果に基づき、治験担当医師により本剤との関連ありと判定された有害事象を示した。

1%以上 3%未満の欄には、本剤が投与された 708 例のうち 8 例以上に発現した副作用、1%未満の欄には 7 例以下に発現した副作用を記載した。

副作用は、051 試験と 052 試験で報告されたすべての有害事象を考慮に入れたものであり、本剤と関連ありと判定された有害事象と臨床的に同義である事象や密接に関係する臨床状態を含めた。

「不眠症」は不眠症及び早朝覚醒型不眠症、「腹痛」は上腹部痛及び腹部不快感、「発疹」は発疹及び斑状丘疹状皮疹を含めた。

また、本剤の配合成分であるドラビリンを含む治療で製造販売後に報告された副作用を頻度不明として記載した。

以下に、国際共同第Ⅲ相臨床試験における本剤の副作用発現頻度一覧を示す。

◆副作用発現頻度一覧表

	051 試験 本剤切替え群		051 試験 ベースライン ART 継続群		052 試験 本剤切替え群		052 試験 BIC/FTC/TAF 継続群		本剤投与例 合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象症例数	366		185		342		171		708	
副作用発現例数	44	(12.0)	9	(4.9)	35	(10.2)	16	(9.4)	79	(11.2)
副作用の種類										
血液およびリンパ系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
免疫性血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球減少症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	**2**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
動悸	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
耳および迷路障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
回転性めまい	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
眼部腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

	051 試験 本剤切替え群		051 試験 ベースライン ART 継続群		052 試験 本剤切替え群		052 試験 BIC/FTC/TAF 継続群		本剤投与例 合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象症例数	366		185		342		171		708	
副作用発現例数	44	(12.0)	9	(4.9)	35	(10.2)	16	(9.4)	79	(11.2)
副作用の種類										
胃腸障害	**24**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(4.7)**	**5**	**(2.9)**	**40**	**(5.6)**
腹部不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)
腹部膨満	6	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	9	(1.3)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
便習慣変化	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
便秘	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.6)	3	(0.4)
下痢	12	(3.3)	0	(0.0)	5	(1.5)	1	(0.6)	17	(2.4)
口内乾燥	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
鼓腸	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(0.6)	6	(0.8)
胃腸障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.6)	6	(0.8)
舌潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**10**	**(2.7)**	**2**	**(1.1)**	**3**	**(0.9)**	**2**	**(1.2)**	**13**	**(1.8)**
無力症	1	(0.3)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
早期満腹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
疲労	7	(1.9)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.6)	8	(1.1)
空腹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
発熱	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
B 型肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
B 型肝炎再活性化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	**8**	**(2.2)**	**2**	**(1.1)**	**6**	**(1.8)**	**4**	**(2.3)**	**14**	**(2.0)**
アミラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
CD4 リンパ球減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)
糸球体濾過率減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.4)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
体重減少	2	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.3)	2	(1.2)	3	(0.4)
体重増加	6	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(1.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(1.8)	1	(0.1)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(1.2)	1	(0.1)
食物嫌悪	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.6)	2	(0.3)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
骨痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

	051 試験 本剤切替え群		051 試験 ベースライン ART 継続群		052 試験 本剤切替え群		052 試験 BIC/FTC/TAF 継続群		本剤投与例 合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象症例数	366		185		342		171		708	
副作用発現例数	44	(12.0)	9	(4.9)	35	(10.2)	16	(9.4)	79	(11.2)
副作用の種類										
神経系障害	**13**	**(3.6)**	**3**	**(1.6)**	**8**	**(2.3)**	**3**	**(1.8)**	**21**	**(3.0)**
健忘	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注意力障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
浮動性めまい	7	(1.9)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	9	(1.3)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
頭痛	6	(1.6)	2	(1.1)	4	(1.2)	0	(0.0)	10	(1.4)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
嗜眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
記憶障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
錯感覚	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.6)	2	(0.3)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害	**7**	**(1.9)**	**2**	**(1.1)**	**7**	**(2.0)**	**3**	**(1.8)**	**14**	**(2.0)**
異常な夢	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(1.2)	4	(0.6)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)
うつ病	1	(0.3)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)
不眠症	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.8)
易刺激性	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)
リビドー消失	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
精神病性障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(1.2)	1	(0.1)
早朝覚醒型不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
微量アルブミン尿	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(0.8)**	**1**	**(0.5)**	**7**	**(2.0)**	**2**	**(1.2)**	**10**	**(1.4)**
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
毛質異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪線状隆起	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
寝汗	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(0.6)	4	(0.6)
発疹	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	**3**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.4)**
潮紅	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ほてり	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA version 27.0
同一症例に同一副作用（PT）が複数回発現した場合、これらを 1 例 1 件として集計した。
治験薬投与開始日（Day 1）から 48 週時又は Day 337 までに発現した事象を含む。
051 試験：ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症成人患者を対象に、ベースライン ART から本剤 1 日 1 回へ切り替えた際の有効性及び安全性を評価する無作為化、非盲検、実薬対照国際共同第Ⅲ相試験
052 試験：ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症成人患者を対象に、BIC/FTC/TAF から本剤 1 日 1 回へ切り替えた際の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照国際共同第Ⅲ相試験

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与
設定されていない

11. 適用上の注意
設定されていない

12. その他の注意
(1) 臨床使用に基づく情報
15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

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

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

（解説）

本剤の承認用量であるドラビリン 100 mg／イスラトラビル 0.25 mg を 1 日 1 回投与した 051 試験及び 052 試験において、両群ともほとんどの治験参加者で 48 週時の総リンパ球数の値及び CD4 陽性 T 細胞数の値がベースライン値の±30%の範囲内であり、48 週時までにベースラインから総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数が減少した治験参加者の割合は、本剤群と対照群で同程度であり、臨床的に意味のある減少は認められなかった。

しかしながら、イスラトラビルを推奨用量（0.25 mg）よりも高用量（0.75 mg）で 1 日 1 回経口投与した 017 試験及び 018 試験において、48 週時までにベースラインから認められた総リンパ球数

及び CD4 陽性 T 細胞数が減少した治験参加者の割合は、対照群と比較してドラビリン／イスラトラビル切替え群で高値であったことから、参考情報として本項で情報提供することとした。
なお、017 試験及び 018 試験でみられた総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少は、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の投与中止後 6 ヵ月以内にベースラインの±30%以内の値に回復した。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100 mg 及びイスラトラビルとして 0.25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

＜ドラビリン＞[44)]

試験*	細胞／動物種（性、動物数）	投与経路	投与量／濃度	結果
hERG 試験	CHO-K1 細胞	*in vitro*	10、30、100 μmol/L	ドラビリンは hERG 電流を抑制し、IC_{50} 値は 88 μmol/L、IC_{20} 値は 19μmol/L であった（ヒトへのドラビリン 100 mg 1 日 1 回投与時におけるヒト非結合型 C_{max} のそれぞれ 162 倍及び 35 倍）。
心血管系及び呼吸系（テレメトリー試験）	イヌ（雌雄各 2 匹）	経口	0、0.5、2、10 mg/kg 単回	影響認められず
中枢神経系（FOB 試験）	ラット（雄 6 匹）	経口	0、5、75、450 mg/kg/日 単回	影響認められず

***** 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）準拠試験
hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
CHO：チャイニーズハムスター卵巣
FOB：機能観察総合評価

＜イスラトラビル＞[45)]

試験*	細胞／動物種（性、動物数）	投与経路	投与量／濃度	結果
hERG 試験	CHO-K1 細胞	*in vitro*	30、100、300 μmol/L	イスラトラビルは hERG 電流を抑制し、IC_{50} は 291 μmol/L 超であった（ヒトへのイスラトラビル 0.25 mg 1 日 1 回投与におけるヒト非結合型 C_{max} の 86,866 倍）。
心血管系及び呼吸器系（テレメトリー試験）	サル（4 匹：雄 3 匹及び雌 1 匹）	経口	0、30、100 mg/kg 単回	血行動態（心拍数及び血圧）並びに呼吸系に対する無影響量は 30 mg/kg（ヒトへのイスラトラビル 0.25 mg 1 日 1 回投与における C_{max} の 5,130 倍）であった。QTci 間隔に対する無影響量は 100 mg/kg（ヒトへのイスラトラビル 0.25 mg 1 日 1 回投与における C_{max} の 10,290 倍）であった。
中枢神経系（FOB 試験）	ラット（雄 6 匹）	経口	0、3、10、50 mg/kg 単回	影響認められず

***** 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）準拠試験
hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
CHO：チャイニーズハムスター卵巣
QTci（individual corrected QT）間隔：個体別補正法を用いて心拍数補正を行った QT 間隔
FOB：機能観察総合評価

(3) その他の薬理試験

＜ドラビリン＞[46)]

ドラビリンのオフターゲット作用を 110 種類以上の標準的酵素及びその他の受容体結合アッセイパネルを用いて検討した。ドラビリンはリガンド結合アッセイで 5-HT_{2B} 受容体とのみ中等度の親和性を示し、その IC_{50} 値は 2.5 μmol/L であった。細胞を用いた 5-HT_{2B} の機能アッセイにおいて、イノシトール-1-リン酸の蓄積により検討したドラビリンのアゴニスト又はアンタゴニスト作用は認められなかった。したがって、ドラビリンは 5-HT_{2B} 受容体に結合してもこの受容体機能に影響しない。また、ヒト血漿中の主要代謝物である M9 も *in vitro* スクリーニングパネルを用いてオフターゲット作用を検討したが、最大 10 μmol/L の濃度で有意な作用は認められなかった。

＜イスラトラビル＞[47)]

120 種類の酵素及び受容体のパネルを用いた結合試験では、イスラトラビルは 10 μmol/L でオフターゲット活性（50%以上の阻害）を示さなかった。同様の 113 種類の酵素及び受容体のパネルを用いて活性体であるイスラトラビル三リン酸（ISL-TP）を 20 μmol/L で評価したところ、50%以上の阻害が認められたのは細胞外受容体であるラットプリン作動性 P2Y 受容体（Ki = 0.61 μmol/L）のみであった。また、108 種類の酵素及び受容体のパネルを用いた結合試験では、循環血中の主要なイスラトラビルの代謝物である M4 は 10 μmol/L でオフターゲット活性（50%以上の阻害）を示さなかった。同じパネルを用いて M4 三リン酸（M4-TP）を 10 μmol/L で評価したところ、ヒスタミン H3 受容体（IC_{50} = 10.1 μmol/L、Ki = 4.94 μmol/L）に対して 50%以上の阻害が認められた。PBMC 及び TK6 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、ISL-TP はヒト DNA ポリメラーゼ β 及びヒトミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対して検討した最高濃度（200 μmol/L）まで阻害作用を示さず、ヒト DNA ポリメラーゼ α に対しては弱い阻害作用（IC_{50} = 29.6 μmol/L）を示した。また、ヒト DNA ポリメラーゼアッセイを用いて、M4-TP の DNA ポリメラーゼに対する阻害作用についても検討した結果、M4-TP は検討した最高濃度（250 μmol/L）までヒト DNA ポリメラーゼ α 又はヒトミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対して阻害作用を示さず、ヒト DNA ポリメラーゼ β に対して弱い阻害作用（IC_{50} = 144 ± 29 μmol/L）を示した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

＜ドラビリン＞

該当資料なし

＜イスラトラビル＞

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

＜ドラビリン＋イスラトラビル 併用投与＞[48)]

動物種	投与頻度 投与経路	投与量*／ 投与期間	結果
ラット 雌雄各 10 匹/群	1 日 1 回 経口	0/0 、 0/3 、 30/0 、 30/1、30/3 mg/kg/日 1 ヵ月間	高用量の併用投与で投与期間中検査所見及び病理検査所見が認められなかったことから、無影響量及び無毒性量はドラビリンで 30 mg/kg/ 日以上、イスラトラビルで 3 mg/kg/日以上であった。

*併用投与試験での投与量はドラビリン／イスラトラビルの順に記載した。

＜ドラビリン＞[49)]

動物種	投与経路	投与量／投与期間	結果
rasH2 マウス 雌雄各 15 又は 21 匹/群	経口	0、30、100、300、 450 mg/kg/日 1 ヵ月間	ドラビリンに関連する所見はみられなかったことから、無影響量は 450 mg/kg/日以上であった。
マウス 雌雄各 5 又は 10 匹/群	経口	0、3、30、150、300、 450 mg/kg/日 3 ヵ月間	450 mg/kg/日群で雌雄の体重増加量の減少がみられたことから、無影響量は 300 mg/kg/日であった。 毒性学的意義のある体重変化はないことから、無毒性量は 450 mg/kg/日以上であった。
ラット 雌雄各 10 匹/群	経口	0、5、75、 450 mg/kg/日 2 週間	450 mg/kg/日群で投与後の流涎及び体外尿中結晶が認められたことから、無影響量は 75 mg/kg/日であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 450 mg/kg/日以上であった。
ラット 雌雄各 10 匹/群	経口	0、3、30、 450 mg/kg/日 3 ヵ月間	雌の 30 mg/kg/日以上の群及び雄の 450 mg/kg/日群で投与後の流涎及び体外尿中結晶がみられたことから、無影響量は雌で 3 mg/kg/日、雄で 30 mg/kg/日であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 450 mg/kg/日以上であった。
ラット 雌雄各 15 匹/群	経口	0、3、30、 450 mg/kg/日 6 ヵ月間	450 mg/kg/日群の雌雄における投与後の流涎、30 mg/kg/日以上の群の雄におけるごく軽度から軽度の凝固系検査所見及び 450 mg/kg/日群の雌雄における尿検査所見から、無影響量は雌で 30 mg/kg/日、雄で 3 mg/kg/日であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 450 mg/kg/日以上であった。
イヌ 雌雄各 2 匹/群	経口	10 mg/kg/日 14 日間	ドラビリンに関連する所見はみられなかったことから、無影響量は 10 mg/kg/日以上であった。
イヌ 雌雄各 3 匹/群	経口	0、1、10、 1000 mg/kg/日 3 ヵ月間	1000 mg/kg/日群において便の変色がみられたことから、無影響量は 10 mg/kg/日であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 1000 mg/kg/日以上であった。
イヌ 雌雄各 4 匹/群	経口	0、1、10、 1000 mg/kg/日 9 ヵ月間	1 mg/kg/日以上の群の雌雄で便の変色並びに散発的な軟便及び流涎の発現頻度増加がみられたことから、無影響量は 1 mg/kg/日未満であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 1000 mg/kg/日以上であった。

（GLP 準拠試験）

＜イスラトラビル＞[48)]

動物種	投与頻度 投与経路	投与量／ 投与期間	結果
rasH2 マウス 雌雄各 21 匹/群	1 日 1 回 経口	0、3.5、10、18、35 mg/kg/日 3 ヵ月間	10 mg/kg/日群の雄で認められたごく軽度のリンパ球数及び白血球数の減少に基づき、無影響量は 3.5 mg/kg/日であった。35 mg/kg/日群の雌の平均体重増加量の減少及び雄の精上皮変性に基づき、無毒性量は 18 mg/kg/日であった。
マウス 雌雄各 21 匹/群	1 日 1 回 経口	0、3.5、10、22、45 mg/kg/日 3 ヵ月間	3.5 mg/kg/日群の雄で認められたリンパ球数及び白血球数の減少に基づき、無影響量は 3.5 mg/kg/日未満であった。これらの所見は動物に機能的な影響を及ぼす可能性は低いことから、無毒性量は 45 mg/kg/日以上であった。
ラット 雌雄各 10 匹/群	1 日 1 回 経口	0、3、10、50 mg/kg/日 29 日間	50 mg/kg/日群の雌及び 10 mg/kg/日群の雄における白血球数及びリンパ球数のごく軽度の増加、並びに 50 mg/kg/日群における切歯の象牙芽細胞上皮の変性に基づき、無影響量は雌で 10 mg/kg/日、雄で 3 mg/kg/日であった。萌出後には成長しないヒト成人の歯には外挿されない変化と考えられたことから、成人への外挿性を考慮した無毒性量は 50 mg/kg/日以上であった。
ラット 雌雄各 16 匹/群	1 日 1 回 経口	0、3、10、50 mg/kg/日 6 ヵ月間*	10 mg/kg/日以上の群で認められた切歯の所見に基づき、無影響量及び無毒性量は 3 mg/kg/日であった。急速に成長するラットの切歯における可逆的所見であり、萌出後には成長しないヒト成人の歯には外挿されない変化と考えられたことから、成人への外挿性を考慮した無毒性量は 10 mg/kg/日であった。
ラット 雌雄各 16 匹/群	1 日 1 回 経口	0、1、3、18 mg/kg/日 6 ヵ月間	18 mg/kg/日群で歯（切歯及び臼歯）の所見が認められたことに基づき、無影響量及び無毒性量は 3 mg/kg/日であった。
サル 雌雄各 3 匹	3 日に 1 回 経口	0、5、20、75 mg/kg/回 28 日間	75 mg/kg/回群で認められたイスラトラビルに関連した心拍数の増加、赤血球分布幅のごく軽度の増加及び骨髄塗抹標本の所見に基づき、無影響量は 20 mg/kg/回であった。これらの所見は有害ではないと考えられたことから、無毒性量は 75 mg/kg/回以上であった。
サル 0、5、20 mg/kg/回：雌雄各 4 匹 100 mg/kg/ 回 ：雌雄各 7 匹	3 日に 1 回 経口	0、5、20、100 mg/kg/回 9 ヵ月間**	20 mg/kg/回群における耳介の一時的な皮膚変色に基づき、無影響量は 5 mg/kg/回であった。20 mg/kg/回群で観察された皮膚の変色は有害ではないと考えられたことから、無毒性量は 20 mg/kg/回であった。

（GLP 準拠試験）

*予期しない歯の所見が認められたため、試験 10 週で群構成を変更し、一部の動物では中間剖検（試験 10 週又は試験 27 週）又は回復性を検討するため休薬を行った。

**100 mg/kg/回群では計画外死亡がみられたことから、100 mg/kg/回群では試験 59 日から約半数のサルの回復期間を開始し、残りのサルは試験 61 日に最終投与を行い、試験 63 日に剖検した。

(3) 遺伝毒性試験

＜ドラビリン＞[50)]

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、探索的 7 日間経口投与忍容性試験におけるラット骨髄を用いた小核試験、2 週間経口投与毒性試験におけるラット骨髄を用いた小核試験の成績より、ドラビリンは変異原性及び遺伝毒性を示さなかった。

＜イスラトラビル＞[51)]

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、探索的 5 日間経口投与忍容性試験におけるラット骨髄を用いた小核試験、29 日間経口投与毒性試験におけるラット骨髄を用いた小核試験の成績より、イスラトラビルは変異原性及び遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

＜ドラビリン＞[52)]

雌雄 rasH2 トランスジェニックマウスにドラビリン 0、10、60、300 mg/kg/日を 6 ヵ月間経口投与した。その結果、300 mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 6 倍）の用量までドラビリンに関連した死亡の増加はなく、がん原性を示唆する証拠はみられなかった。

雌雄ラットにドラビリン 0、3、30、450 mg/kg/日を 2 年間経口投与した。ドラビリン投与に関連した腫瘍発生率の増加はなく、腫瘍性病変に対する無影響量は 450 mg/kg/日以上（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の 7.5 倍以上；慢性毒性試験における曝露量より推定）であり、ドラビリン投与による腫瘍形成あるいはがん原性の兆候はなかった。

＜イスラトラビル＞[53)]

雌雄 rasH2 トランスジェニックマウスにイスラトラビル 1.5、4、13 mg/kg/日を 26 週間経口投与した。13 mg/kg/日（ヒトに 25 mg を 1 日 1 回投与したときのイスラトラビル曝露量の 729 倍：3 ヵ月間毒性試験における曝露量より推定）の用量までイスラトラビルに関連した死亡の増加はなく、がん原性を示唆する証拠はみられなかった。

雌雄ラットにイスラトラビル 1、3、10 mg/kg/日を 2 年間経口投与した。イスラトラビル投与に関連した腫瘍発生率の増加はなく、腫瘍性病変に対する無影響量は 10 mg/kg/日以上（ヒトに 25 mg を 1 日 1 回投与したときのイスラトラビル曝露量の 618 倍）であり、イスラトラビル投与による腫瘍形成あるいはがん原性の兆候はなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

＜ドラビリン＞[54)]

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

［ラット：雌雄各 20 匹／群］

0、5、30、450 mg/kg/日の用量で、雌雄に同居前 15 日間と同居期間、さらに雌には妊娠 7 日まで、雄には計画剖検日の前日までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。いずれの投与量においてもドラビリンに関連した生殖毒性はみられなかったことから、雌雄ラットの受胎能パラメータに対する無影響量は 450 mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 7.5 倍）以上であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

［ラット：雌 24 又は 28 匹／群］

0、5、45、450 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 20 日までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。母動物の死亡は認められず、ドラビリンに関連した一般状態、平均母動物体重増加量及び平均摂餌量の変化、並びに剖検所見はみられなかった。また、いずれの投与量においても発生毒性はみられなかったことから、母動物及び発生毒性に対する無影響量は450 mg/kg/日（ヒトに100 mgを1日1回投与したときのドラビリン曝露量の約9倍）以上であった。

［ウサギ：雌 22 匹／群］

0、2、15、300 mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 20 日までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。300 mg/kg/日で平均母動物体重増加量の低値がみられたことから、母動物毒性に対する無影響量は15 mg/kg/日（ヒトに100 mgを1日1回投与したときのドラビリン曝露量の約2倍）であった。また、いずれの投与量においても発生毒性はみられなかったことから、発生毒性に対する無影響量は 300 mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 8.5 倍）以上であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

［ラット：雌 20 匹／群］

0、5、45、450 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から授乳 20 日までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。いずれの投与量においてもドラビリン投与に関連した途中死亡、一般状態、平均母動物体重増加量及び平均摂餌量の変化はみられず、F_0 世代の母動物に対する無影響量は 450 mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 9 倍）以上であった。F_1 世代に対する毒性はなく、有害な変化はみられなかったことから、F_1 世代の発生に対する無毒性量は 450 mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 9 倍）以上であった。

4) 出生児（幼若動物）を用いた試験

［ラット：雌雄各 32 匹／群］

0、10、45、300 mg/kg/日の用量で、生後 14 日目から 55 日目までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。ドラビリンに関連した死亡、一般状態の変化、体重、摂餌量、発育指標及びオープンフィールド活動量への影響並びに血液学的及び血液生化学的検査パラメータ値の変化はみられなかった。終夜蓄尿後の体外でみられた尿中結晶を除き、無影響量は300 mg/kg/日（ヒトに100 mgを1日1回投与したときのドラビリン曝露量の約9倍）以上であった。

＜イスラトラビル＞[55)]

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

［ラット：雌雄各 20 匹／群］

0、1、3、10、18 mg/kg/日の用量で、雌雄に交配前 15 日間及び交配期間中、雌には妊娠 7 日まで、雄には計画剖検日の前日までイスラトラビルを 1 日 1 回経口投与した。いずれの投与量においてもイスラトラビルに関連した生殖毒性はみられなかったことから、雌雄ラットの受胎能パラメータに対する無影響量は 18 mg/kg/日（ヒトに 0.25 mg を 1 日 1 回投与したときのイスラトラビル曝露量の 1,306 倍）以上であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

［ラット：雌 24 匹／群］

0、3、10、50 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 20 日までイスラトラビルを 1 日 1 回経口投与した。母動物の死亡は認められず、イスラトラビルに関連した一般状態、体重、体重増加量及び摂餌量への影響、並びに胎盤の異常及び剖検所見はみられなかった。また、いずれの投与量においても発生毒性はみられなかったことから、母動物及び発生毒性に対する無影響量は 50 mg/kg/日（ヒトに 0.25 mg を 1 日 1 回投与したときのイスラトラビル曝露量の 5,159 倍）以上であった。

［ウサギ：雌 23 匹／群］

0、1、3、10 mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 20 日までイスラトラビルを 1 日 1 回経口投与した。いずれの投与量においても母動物毒性及び発生毒性は認められなかったことから、母動物及び発生毒性に対する無影響量は 10 mg/kg/日（ヒトに 0.25 mg を 1 日 1 回投与したときのイスラトラビル曝露量の 1,322 倍）以上であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

［ラット：雌 20 匹／群］

0、1、3、10 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から授乳 20 日までイスラトラビルを 1 日 1 回経口投与した。いずれの投与量においてもイスラトラビル投与に関連した途中死亡、一般状態、平均母動物体重増加量及び平均摂餌量の変化はみられず、F_0 世代の母動物に対する無影響量は 10 mg/kg/日以上であった。F_1 世代に対する毒性はなく、有害な変化はみられなかったことから、F_1 世代の発生に対する無影響量は 10 mg/kg/日（ヒトに 0.25 mg を 1 日 1 回投与したときのイスラトラビル曝露量の約 532 倍）以上であった。

4) 出生児（幼若動物）を用いた試験

［ラット：雌 25 匹／群］

0、0.3、3、7 mg/kg/日の用量で、母動物には妊娠 6 日から授乳 3 日まで、F_1 世代には生後 4 日目から 20 日目まで、イスラトラビルを 1 日 1 回経口投与し、イスラトラビルによる歯の発生への影響を検討した。いずれの用量においても母動物に途中死亡、一般状態所見はみられず、平均体重、体重増加量及び生殖能にイスラトラビルに関連した変化は認められなかった。F_1 世代に対する毒性は認められなかった。切歯萌出時期にイスラトラビルに関連した影響はみられず、切歯、臼歯、上顎及び下顎にイスラトラビルに関連した肉眼的又は病理組織学的変化は認められなかった。この結果から、歯の発生に関する無影響量は 7 mg/kg/日（ヒトに 0.25 mg を 1 日 1 回投与したときのイスラトラビル 曝露量の 691 倍）以上であった。

(6) 局所刺激性試験

＜ドラビリン＞[56)]

眼刺激性

ウシ摘出角膜を用いた混濁及び透過性試験により、ドラビリンの潜在的な眼刺激性の有無を評価した。5 個体の角膜に 20%ドラビリン懸濁液を 0.75 mL 曝露し、混濁度及びフルオレセインナトリウム透過性を測定した結果、ドラビリンは非刺激性に分類された。

皮膚刺激性

MatTek EpiDerm™ MTT 生存率試験により、ドラビリンの潜在的な皮膚刺激性の有無を評価した。MatTek EpiDerm™組織サンプルをドラビリン（100 mg）で 1、4 及び 24 時間処理した結果、ドラビリンは非刺激性に分類された。

＜イスラトラビル＞[57)]

眼刺激性

ウシ摘出角膜を用いた混濁及び透過性試験により、イスラトラビルの潜在的な眼刺激性の有無を評価した。5 個体の角膜に 20%イスラトラビル製剤を 0.75 mL 曝露し、混濁度及びフルオレセインナトリウム透過性を測定した結果、イスラトラビルは非刺激性に分類された。

皮膚刺激性

MatTek EpiDerm™ MTT 生存率試験により、イスラトラビルの潜在的な皮膚刺激性の有無を評価した。MatTek EpiDerm™組織サンプルをイスラトラビル（100 mg）で 1、4 及び 24 時間処理した結果、イスラトラビルは非刺激性に分類された。

(7) その他の特殊毒性

＜ドラビリン＞[58)]

光毒性試験

有色雄ラットに 0、30、450 mg/kg/日を 3 日間経口投与し、最終投与の約 60 分後に太陽光を模した紫外線を単回照射（UVR 曝露）した結果、光毒性を示唆する皮膚反応や眼所見はみられなかった。ドラビリンに関連する変化が眼及び皮膚にみられなかったことから、光毒性に関する無影響量は 450 mg/kg/日以上であった。

免疫毒性試験

マウスを用いた局所リンパ節（LLNA）試験を実施した結果、媒体対照群に比べてドラビリンに関連した刺激指数の増加はみられず、ドラビリンは皮膚感作性物質ではないと考えられた。

不純物の毒性試験

3 ヵ月以上の反復投与毒性試験及び不純物評価のためのラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験を実施し、不純物の安全性を評価した。各試験におけるラットでの不純物の摂取量は、ドラビリン 100 mg を 1 日 1 回投与した際のヒトでの摂取量を上回っていたことから、有効成分中に含まれる各不純物の規格値における安全性が確認された。

＜イスラトラビル＞[59)]

光毒性試験

ICH S10 ガイダンス（医薬品の光安全性評価ガイドライン）に基づき、イスラトラビルは 290～700 nm の光を吸収せず、モル吸光係数は 1,000 L mol^{-1} cm^{-1} 未満であることから、光毒性試験は必要なく、光反応性又は光毒性の評価に関する試験は実施しなかった。

免疫毒性試験

通常の反復投与毒性試験では、マウスにおけるリンパ球数の減少を除き、イスラトラビルに直接的な免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。リンパ球数の減少はサルでも認められたが、所見がみられたのは明らかな毒性を伴う高い曝露に限られた。ラットでは、白血球数及びリンパ球数の増加が高い曝露比でみられたが、程度が小さく病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。したがって、ICH S8「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」に従い、*in vivo* 試験ではマウスを用い、免疫毒性を評価する一連の非臨床試験を実施した。総合的なデータ評価から、臨床推奨用量でのイスラトラビル及び ISL-TP 濃度では、複数の感度の高い免疫毒性学的評価項目に免疫毒性の証拠は認められないことが示唆された。
非臨床試験における血液学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的評価、並びに *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果を総合すると、イスラトラビルは RHD において免疫毒性の懸念を示さないことが示唆された。マウスではリンパ球数の減少が認められたが、臨床推奨用量の ISL-TP 濃度（平均 ISL-TP C_{max} は約 9 μmol/L、0.25mg を 1 日 1 回投与した 009 試験の PK データに基づく）と比較して高い PBMC 中 ISL-TP 濃度（C_{max} は約 30 μmol/L 以上）で認められた。さらに、イスラト

ラビルを投与した動物では感染症及び腫瘍発現率の上昇は認められなかったことから、イスラトラビルは免疫機能を阻害しないことが示唆された。

マウス局所リンパ節（LLNA）試験を実施した結果、溶媒対照に溶解したイスラトラビル［5%、10%及び 25%（w/v）］を局所適用した刺激指数の値から、イスラトラビルは皮膚感作性物質であると考えられた。

メカニズム試験

臨床試験において 0.75 mg 以上の用量のイスラトラビルを 1 日 1 回投与した際に総リンパ球数及びリンパ球サブセット数の減少が認められたため、PBMC 及び TK6 細胞を用いたイスラトラビルの *in vitro* 検討試験を実施し、リンパ球数減少の機序を検討した。さらにマウスを用いた反復投与毒性試験で認められたリンパ球数の減少について検討するため、マウスを用いた検討試験を臨床と同程度の PBMC 中 ISL-TP 濃度で実施した。これらの試験結果から、リンパ球に ISL-TP が選択的に蓄積することで、高い ISL-TP 濃度において細胞増殖抑制及びアポトーシスが誘導されるという結論が支持された。ポリメラーゼ α に対する ISL-TP の阻害作用（IC_{50} = 29.6 μmol/L）を示した *in vitro* における IC_{50}（IC_{50} = 29.6 μmol/L）から、本濃度を超える ISL-TP 濃度による DNA ポリメラーゼ α（DNA 複製及び細胞分裂に関与する酵素）の阻害作用が細胞増殖抑制及びアポトーシスの誘導に寄与している可能性が示唆された。DNA ポリメラーゼ α 阻害はイスラトラビルに固有のものではなく、他のヌクレオシド／ヌクレオチドアナログ（3TC、FTC、ABC 及び TAF）も DNA ポリメラーゼ α の阻害作用を有し、同程度の等モル換算した三リン酸濃度で TK6 細胞の増殖抑制が認められている。

代謝物

ヒトで同定された唯一のイスラトラビルの主要血中代謝物は M4 であった。M4 はマウス、ラット、ウサギ及びサルでも主要な血中代謝物として同定され、M4 の毒性及びがん原性は、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験の一部として評価した。いずれの試験でも、動物における M4 曝露量は RHD におけるヒト平均 M4 曝露量（0.75 nmol/L）を上回っていた（223 倍以上）。したがって、M4 の毒性は非臨床安全性試験において十分に評価されている。

不純物の毒性試験

3 ヵ月以上の反復投与毒性試験及び不純物評価のためのラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験を実施し、不純物の安全性を評価した。各試験におけるラットでの不純物の摂取量は、イスラトラビル 0.25 mg を 1 日 1 回投与した際のヒトでの摂取量を上回っていたことから、有効成分中に含まれる各不純物の規格値における安全性が確認された。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：処方箋医薬品[注)]

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ドラビリン　該当しない

イスラトラビル水和物　該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

湿気を避けるため、瓶のまま密栓して保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤：ジドブジン、ラミブジン、ジドブジン／ラミブジン、アバカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、アバカビル／ラミブジン、エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤：ネビラピン※、リルピビリン、リルピビリン／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、ドラビリン

プロテアーゼ阻害剤：リトナビル、ロピナビル、ダルナビル、ダルナビル／コビシスタット、ダルナビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

インテグラーゼ阻害剤：ラルテグラビル、エルビテグラビル／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミドフマル酸塩／コビシスタット、ドルテグラビル、ドルテグラビル／アバカビル／ラミブジン、ドルテグラビル／リルピビリン、ドルテグラビル／ラミブジン、ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、カボテグラビル

侵入阻害剤：マラビロク

カプシド阻害剤：レナカパビル

※ネビラピンは販売中止

7. 国際誕生年月日

2026 年 3 月 6 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イドビンゾ® 配合錠	2026 年 3 月 6 日	30800AMX00095000	2026 年 4 月 15 日	2026 年 4 月 15 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年：2026 年 3 月 6 日～2036 年 3 月 5 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 97 号（2008 年（平成 20 年）3 月 19 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
イドビンゾ® 配合錠	6250121F1026	6250121F1026	130115101	623011501

14. 保険給付上の注意

HIV 感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。（2003 年（平成 15 年）1 月 10 日障発第 0110001 号）

本製剤の特殊性に鑑み、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。（2026 年（令和 8 年）4 月 14 日保医発 0414 第 1 号）

XI．文献

1. 引用文献

1）Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).
2）EACS Guidelines Version 12.0 October 2023 [Internet].EACS (European AIDS Clinical Society).
3）抗HIV治療ガイドライン 2026年3月版.HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班.
4）社内資料：日本人健康男性被験者を対象とした単回及び反復投与試験（015試験）（2026年3月6日承認、CTD2.7.6.2、2.7.2.2）
5）社内資料：非日本人健康被験者を対象としたQT/QTc試験（032試験）（2026年3月6日承認、CTD2.7.2.2）
6）社内資料：QT/QTc評価試験（017試験）（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2）
7）社内資料：海外第Ⅱ相試験（011試験）（2026年3月6日承認、CTD2.7.6.3）
8）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（051試験）（2026年3月6日承認、CTD2.7.6.3）
9）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（052試験）（2026年3月6日承認、CTD2.7.6.3）
10）Lai MT, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 1652-63. (PMID：24379202)
11）社内資料：ドラビリンとイスラトラビル併用時の*in vitro*抗ウイルス活性（2026年3月6日承認、CTD2.6.2.2）
12）社内資料：NNRTI耐性変異を有するHIV-1実験室株に対するドラビリンの抗ウイルス活性（ピフェルトロ錠2020年1月14日承認、CTD2.6.2.2）
13）社内資料：HIV-1実験室株に対するイスラトラビルの抗ウイルス活性（2026年3月6日承認、CTD2.6.2.2）
14）社内資料：耐性選択試験（ピフェルトロ錠2020年1月14日承認、CTD2.6.2.2）
15）社内資料：ドラビリン又はイスラトラビルに対するウイルス薬剤耐性の発現（2026年3月6日承認、CTD2.7.3.1、2.7.3.2）
16）社内資料：NRTI耐性関連置換を有するHIV-1変異株に対するイスラトラビルの抗ウイルス活性（2026年3月6日承認、CTD2.6.2.2）
17）社内資料：ドラビリン/イスラトラビルの食事の影響試験（055試験）（2026年3月6日承認、CTD2.7.1.2）
18）社内資料：外国人健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（044試験）（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.1.2）
19）社内資料：母集団薬物動態解析（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.6）
20）社内資料：イスラトラビルの薬物動態（2026年3月6日承認、CTD2.7.2.2）
21）社内資料：絶対的バイオアベイラビリティに関する検討（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.1.3）
22）社内資料：バイオアベイラビリティ（2026年3月6日承認、CTD2.7.1.3）
23）社内資料：ドラビリンの組織分布に関する検討（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.4.1、2.6.4.4）
24）社内資料：イスラトラビルの組織分布に関する検討（2026年3月6日承認、CTD2.6.4.4）
25）社内資料：ドラビリンの胎盤移行に関する検討（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.4.4）
26）社内資料：ドラビリンの乳汁移行に関する検討（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.4.6）
27）社内資料：イスラトラビルの排泄に関する検討（2026年3月6日承認、CTD2.6.4.6）
28）社内資料：ドラビリンのCYP代謝及び阻害に関する検討（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、

CTD2.6.4.7）
29）社内資料：ドラビリン/イスラトラビルの非臨床薬物動態試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.4.1）
30）社内資料：ドラビリンの代謝物の活性に関する検討（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3）
31）社内資料：健康被験者を対象に吸収、代謝及び排泄を評価する単回投与試験（025試験）（2026年3月6日承認、CTD2.7.2.2）
32）社内資料：イスラトラビルの代謝に関する検討（2026年3月6日承認、CTD2.7.2.3）
33）社内資料：反復経口投与時の薬物動態に関する検討（001試験）（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2）
34）社内資料：ドラビリンの排泄に関する検討（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3）
35）社内資料：トランスポーターに関する検討（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.4.7、2.6.4.9）
36）社内資料：*In vitro*トランスポーター試験（2026年3月6日承認、CTD2.7.2.1）
37）Ankrom W, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e00326-18. (PMID：29891610)
38）Khalilieh S, et al. *J Clin Pharmacol.* 2017; 57: 777-83. (PMID：28026013)
39）Behm MO, et al. *Antivir Ther.* 2017; 22: 337-44. (PMID：28206979)
40）承認時評価資料：未治療成人HIV-1感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（018試験）（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.6）
41）承認時評価資料：未治療成人HIV-1感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（021試験）（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.6）
42）承認時評価資料：未治療成人HIV-1感染患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験（007試験）（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.6）
43）承認時評価資料：既治療成人HIV-1感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（024試験）（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.7.6）
44）社内資料：安全性薬理試験（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.2.4）
45）社内資料：安全性薬理試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.2.4）
46）社内資料：副次的薬理試験（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.2.3）
47）社内資料：副次的薬理試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.2.3）
48）社内資料：反復投与毒性試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.6.3）
49）社内資料：反復投与毒性試験（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.6.3）
50）社内資料：遺伝毒性試験（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.6.4）
51）社内資料：遺伝毒性試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.6.4）
52）社内資料：がん原性試験（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.6.5）
53）社内資料：がん原性試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.6.5）
54）社内資料：生殖発生毒性試験（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.6.6）
55）社内資料：生殖発生毒性試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.6.6）
56）社内資料：局所刺激性試験（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.6.7）
57）社内資料：局所刺激性試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.6.7）
58）社内資料：その他の毒性試験（ピフェルトロ錠 2020年1月14日承認、CTD2.6.6.8）
59）社内資料：その他の毒性試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2026 年 8 月現在、本剤は米国で承認されている。

国内における承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

HIV-1 感染症

6. 用法及び用量

通常、成人には、1 回 1 錠（ドラビリンとして 100mg 及びイスラトラビルとして 0.25mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。本剤 は食事の有無にかかわらず投与できる。

海外での承認状況

国　　名	米国
販 売 名	IDVYNSO®
効能・効果	本剤は、現在の抗レトロウイルス療法においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA＜50 copies/mL）が達成されており、治療失敗歴がなく、かつドラビリンに対する耐性関連変異が確認されていない成人 HIV-1 感染患者において、現在の抗レトロウイルス療法からの切り替え治療に用いる。
剤型・含量	1 錠中にドラビリン 100 mg 及びイスラトラビル 0.25 mg を含有
承認年月	2026 年 4 月
用法・用量	成人に 1 日 1 回 1 錠を経口投与する。食事の有無にかかわらず投与できる。 ＜用量調節＞ 本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤投与約 12 時間後にドラビリン 100 mg を追加投与すること。

（2026 年 8 月時点の米国添付文書）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物の生殖発生毒性試験において、臨床推奨用量の 8 倍（ドラビリン）及び 532 倍（イスラトラビル）以上の曝露量で本剤の成分を個別に投与した際に発生への影響は認められなかった。ドラビリン（100mg）／イスラトラビル（0.25mg 又は 0.75mg）を投与した臨床試験において 15 例の妊娠が報告されているが、妊娠合併症及び先天的異常の傾向はなかった。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。HIV 母児感染の可能性がある。ラットにおいて、妊娠 6 日から授乳 14 日までの経口投与後（450mg/kg/日）にドラビリンは乳汁中に移行し、乳汁中濃度は母体血漿中濃度（授乳 14 日の投与 2 時間後）の約 1.3 倍であった。ラットにおいて、妊娠 6 日から授乳 10

日までの経口投与後（10mg/kg/日）にイスラトラビルは乳児の血漿中に検出され、乳児血漿中濃度は母体血漿中濃度（授乳 10 日の投与 1 時間後及び 3 時間後）のそれぞれ 0.1%及び 1.5%であった。本剤又は各成分のヒト乳汁中への移行、乳汁産生への影響及び乳児への影響は不明である。

米国添付文書（2026 年 8 月時点）の記載内容
8.1 Pregnancy Pregnancy Exposure Registry There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to IDVYNSO during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263. Risk Summary There are insufficient human data on the use of IDVYNSO during pregnancy to inform a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, no developmental effects were observed when the components of IDVYNSO were administered separately at exposures (AUC) at least 8 (doravirine) and 500 (islatravir) times the exposure at the recommended human dose (RHD) of these components in IDVYNSO (see Data.) The background rate of major birth defects is 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in the clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates individuals and infants from the limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks gestation. Data *Animal Data* Doravirine Doravirine was administered orally to pregnant rabbits (up to 300 mg/kg/day on Gestation Days (GD) 7 to 20) and rats (up to 450 mg/kg/day on GD 6 to 20 and separately from GD 6 to Lactation/Postpartum Day 20). No significant toxicological effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/post-natal (rats) development were observed at exposures (AUC) approximately 9 times (rats) and 8 times (rabbits) the exposure in humans at the RHD. Doravirine was transferred to the fetus through the placenta in embryo-fetal studies, with fetal plasma concentrations of up to 40% (rabbits) and 52% (rats) that of maternal concentrations observed on GD 20. Islatravir Islatravir was administered orally to pregnant rabbits (up to 10 mg/kg/day on GD 7 to 20) and rats (up to 50 mg/kg/day on GD 6 to 20 and separately up to 10 mg/kg from GD 6 to Lactation/Postpartum Day 20). No significant toxicological effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/post-natal (rats) development were observed at exposures (AUC) approximately 500 times (rats) and 1300 times (rabbits) the exposure in humans at the RHD. In rats, islatravir was transferred to the fetus through the placenta in rats, with fetal plasma concentrations of up to 88% that of maternal concentrations observed on GD 20. **8.2 Lactation** Risk Summary It is unknown whether IDVYNSO or any of the components of IDVYNSO is present in human milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. Doravirine is present in the milk of lactating rats, while islatravir was detected in the plasma of nursing pups from lactating rats administered islatravir

(see Data). Potential risks of breastfeeding include (1) HIV-1 transmission (in infants without HIV-1), (2) developing viral resistance (in infants with HIV-1), and (3) serious adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults.

Data

Doravirine: Doravirine was excreted into the milk of lactating rats following oral administration (450 mg/kg/day) from GD 6 to Lactation Day (LD) 14, with milk concentrations approximately 1.5 times that of maternal plasma concentrations observed 2 hours post dose on LD 14.

Islatravir: Islatravir was detected in the plasma of nursing pups (LD 10) from lactating rats following oral administration (10 mg/kg) from GD 6 to LD 10, with concentrations 0.1% and 1.5% the maternal plasma concentrations observed 1 and 3 hours post dose on LD 10, respectively.

＜参考＞

Doravirine	分類
オーストラリア分類： The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy.	B1 （TGA* database）

*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

Category B1：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of IDVYNSO have not been established in pediatric patients less than 18 years of age.

（2026 年 8 月時点）

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

*錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

＜医療従事者向け 製品サイト＞

https://www.msdconnect.jp/products/idvynso/

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年8月改訂