目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1 背景及び概観
2.7.1.1.1 製剤開発の概要
2.7.1.1.1.1 DOR/ISL の製剤処方
2.7.1.1.2 溶解性及び溶出性の概要
2.7.1.1.2.1 DOR と ISL の溶解性及び膜透過性
2.7.1.1.2.2 溶出試験
2.7.1.1.3 製剤の in vivo での挙動に関する概要
2.7.1.1.4 生体試料中薬物濃度分析法の概要
2.7.1.1.4.1 血漿中 DOR 濃度測定法
2.7.1.1.4.2 血漿中 ISL 及び M4濃度測定法
2.7.1.1.4.3 その他の血漿中濃度測定法
2.7.1.1.4.4 血漿以外の生体試料中濃度測定法
2.7.1.1.4.5 In vivo における ISL のキラル配置
2.7.1.2 個々の試験結果の要約
2.7.1.2.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験（055試験）
2.7.1.2.2 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の相対的バイオアベイラビリティ及びプロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用試験（014試験）
2.7.1.2.3 3種類の DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の相対的バイオアベイラビリティ試験（027試験）
2.7.1.2.4 日本人健康成人被験者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の食事の影響試験（039試験）
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ
2.7.1.3.2 相対的バイオアベイラビリティ
2.7.1.3.3 食事及び胃酸抑制剤の影響
2.7.1.3.3.1 食事の影響
2.7.1.3.3.2 胃酸抑制剤の影響
2.7.1.4 結論
2.7.1.5 付録
2.7.1.5.1 臨床試験で使用した DOR/ISL FDC 及び ISL 製剤
2.7.1.5.2 DOR/ISL FDC の臨床開発プログラムにおいて使用した生体試料中濃度測定法

2.7.1.5.3　DOR、ISL 及び ISL 代謝物 M4の血漿中濃度測定法のバリデーションデータ
2.7.1.5.4　ISL-DP 及び ISL-TP の PBMC 中濃度測定法のバリデーションデータ
2.7.1.5.5　DOR、ISL 及び ISL 代謝物 M4の血漿中濃度測定法の臨床試験での分析性能
2.7.1.5.6　相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験で得られた薬物動態パラメータの概要

表一覧

表 2.7.1-1　臨床開発プログラムに用いた ISL 製剤
表 2.7.1-2　臨床開発プログラムに用いた DOR/ISL FDC
表 2.7.1-3　ISL DFC の処方
表 2.7.1-4　プロトタイプ製剤（FMF1及び FMF2）の製剤組成
表 2.7.1-5　DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC 及び市販予定製剤（100 mg/0.25 mg）の 製剤組成
表 2.7.1-6　イスラトラビル水和物の溶解度（37°C）
表 2.7.1-7　市販予定製剤用の溶出試験条件
表 2.7.1-8　臨床試験で使用した血漿中 ISL 濃度測定法と測定施設
表 2.7.1-9　健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC（N=24）又は同用量の DOR+ISL 各単剤（N=23）を空腹時に単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較　（055試験）
表 2.7.1-10　健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を高脂肪食摂取後（N=23）又は空腹時（N=24）に単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較（055試験）
表 2.7.1-11　健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（FMF1及び FMF2）又は DOR+ISL 各単剤を単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較（N=20）　（014試験）
表 2.7.1-12　健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（FMF1及び FMF2）を単独又はパントプラゾール40 mg の1日1回5日間投与と併用投与した際の DOR 及び ISL の 血漿中薬物動態の比較［N=20（FMF1+FMF2）］（014試験）
表 2.7.1-13　健康被験者に3種類の DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC 試験製剤又は標準製剤を単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較（027試験）
表 2.7.1-14　日本人健康成人被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を空腹時（N=14）　又は食後（N=13）に単回経口投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較（039試験）

図一覧

図 2.7.1-1　ISL 水和物の化学構造
図 2.7.1-2　DOR/ISL FDC と DOR 錠（100 mg）及び ISL DFC（0.25又は0.75 mg）［ISL FFP（0.25又は0.75 mg）］間の相対的バイオアベイラビリティを評価した試験

付録一覧

付録 2.7.1-1 臨床試験で使用した DOR/ISL FDC 及び ISL 製剤
付録 2.7.1-2 バリデートした血漿中 DOR 濃度測定法の概要
付録 2.7.1-3 バリデートした血漿中 ISL 濃度測定法の概要
付録 2.7.1-4 バリデートした血漿中又は PBMC 中 ISL 代謝物（M4、ISL-DP 及び ISL-TP）濃度測定法の概要
付録 2.7.1-5 血漿中 DOR 濃度測定法 ANI 11059のバリデーションデータの概要
付録 2.7.1-6 血漿中 ISL 濃度測定法 BP-0074のバリデーションデータの概要
付録 2.7.1-7 血漿中 ISL 濃度測定法 BP-0112のバリデーションデータの概要
付録 2.7.1-8 血漿中 ISL 濃度測定法 ANI 11080のバリデーションデータの概要
付録 2.7.1-9 血漿中 ISL 濃度測定法 TM.2584のバリデーションデータの概要
付録 2.7.1-10 血漿中 M4濃度測定法 BP-0326のバリデーションデータの概要
付録 2.7.1-11 血漿中 M4濃度測定法 [redacted]1872-20のバリデーションデータの概要
付録 2.7.1-12 PBMC 中 ISL-DP 及び ISL-TP 濃度測定法 TM.3874のバリデーションデータの概要
付録 2.7.1-13 血漿中 DOR 濃度測定法 ANI 11059の臨床試験での分析性能
付録 2.7.1-14 血漿中 ISL 濃度測定法 BP-0074の臨床試験での分析性能
付録 2.7.1-15 血漿中 ISL 濃度測定法 BP-0112の臨床試験での分析性能
付録 2.7.1-16 血漿中 ISL 濃度測定法 ANI 11080の臨床試験での分析性能
付録 2.7.1-17 血漿中 ISL 濃度測定法 TM.2584の臨床試験での分析性能
付録 2.7.1-18 血漿中 M4濃度測定法 BP-0326及び [redacted]1872-20の臨床試験での分析性能
付録 2.7.1-19 PBMC 中 ISL-DP 及び ISL-TP 濃度測定法 TM.3874の臨床試験での分析性能
付録 2.7.1-20 相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験で得られた薬物動態パラメータの概要

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADA	Adenosine deaminase	アデノシンデアミナーゼ
AME	Absorption, Metabolism and Excretion	吸収、代謝及び排泄
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC0-24	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後0時間から24時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後0時間から無限大時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積
AUC0-last	Area under the concentration-time curve from time 0 to last measurable concentration	投与後0時間から最終測定可能時点までの濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System	－
C24	Concentration at 24 hours postdose	投与後24時間の濃度
C168	Concentration at 168 hours postdose	投与後168時間の濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
DFC	Dry-filled-capsule(s)	乾燥充填カプセル
DOR	Doravirine（MK-1439）	ドラビリン（MK-1439）
DOR/ISL	Doravirine/Islatravir（MK-8591A）	ドラビリン／イスラトラビル（MK-8591A）
DOR+ISL	Co-administration of doravirine and islatravir	ドラビリン及びイスラトラビル各単剤の併用投与
FCT	Film-coated-tablet	フィルムコーティング錠
FDC	Fixed-dose combination	固定用量配合剤
FMF	Preliminary fixed dose formulation	高用量（DOR/ISL 100 mg/0.75 mg）の固定用量配合剤
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
HIV-1	Human immunodeficiency virus type one	ヒト免疫不全ウイルス1型
ISL	Islatravir（MK-8591）	イスラトラビル（MK-8591)
ISL-DP	Islatravir diphosphate	イスラトラビル二リン酸体
ISL-MP	Islatravir monophosphate	イスラトラビル一リン酸体
ISL-TP	Islatravir triphosphate	イスラトラビル三リン酸体
LC-MS/MS	Liquid chromatography – tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
NRTI	Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤
NRTTI	Nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor	ヌクレオシド系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤
OSF	On-site formulation	院内調製製剤
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPI	Proton-pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
SE	Single entity	単剤
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tmax	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ISL（イスラトラビル、MK-8591）は、頻度の高いNRTI耐性変異株に対して強力な抗ウイルス活性を有する新規作用機序のヌクレオシド系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤（NRTTI）である。

ISLはDOR（ドラビリン、MK-1439）との固定用量配合剤（FDC）として、1日1回投与のHIV-1感染症治療薬として開発しており、DOR 100 mg（DOR単剤の承認用量）とISL 0.25 mgを含有する。以降DOR及びISLのFDCをDOR/ISL（ドラビリン／イスラトラビル、MK-8591A）FDCとする。

DORはNNRTIであり、他の抗レトロウイルス薬と併用して経口投与する錠剤として、米国、EU、カナダ及び世界の他の国々で製造販売承認を取得している。本邦においては、ピフェルトロ®錠100mg（販売名）[1.7 項]として、2020年1月に製造販売承認を取得している。

ISLの臨床開発では乾燥充填カプセル（DFC）とISL水和物を含むon-site formulation（OSF）懸濁液の2種類の製剤をISL単独製剤として使用した。DOR/ISL FDCは即放性フィルムコーティング錠（FCT）である。100 mgのDORと0.75 mgのISLを含有するDOR/ISL FCTであるFMF1及びFMF2の2種類を初期製剤として開発し、第I相試験（014試験）で相対的バイオアベイラビリティを評価した[2.7.1.2.2 項][2.7.1.3.2 項]。FMF1及びFMF2を投与した際の薬物動態プロファイルは、DOR 100 mg + ISL 0.75 mg各単剤投与時と類似していた[2.7.1.2.2 項]。高用量［DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）］での第Ⅲ相試験用製剤を開発するためのリード処方には、FMF2を選択した。

当初、第Ⅲ相試験では、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDCで評価を行った。しかし、プログラム全体においてISLの用量依存的な総リンパ球数及びCD4陽性T細胞数の減少が認められたことにより、DOR/ISLの臨床開発が一時的に中断された。その後、市販予定製剤として開発した低用量製剤［DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC］を用いてDOR/ISL第Ⅲ相臨床開発プログラムを再開し、その結果を本申請資料に含めた。この新たなFDCは、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FCTに基づき開発し、ISLの用量を減量（0.25 mg）し、酸化チタンを含まないフィルムコーティングを用いた。第Ⅲ相試験では100 mg/0.25 mg用量のDOR/ISL FCTを使用し、これを市販予定製剤とした。相対的バイオアベイラビリティ試験（055試験）において、市販予定製剤とDOR（100 mg）及びISL（0.25 mg）の各単剤を比較したところ、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC投与時の曝露量は各単剤投与時と同程度であった[2.7.1.2.1 項]。

ISLの主要な生物薬剤学的特性は以下のとおりである。

- ISLはBCSクラスIの化合物であり、DORとのFDCとして製剤化される[2.7.1.1.2.1 項]。
- ヒトAME試験より、ISLの平均吸収率は91%である[2.7.1.3.1 項]。
- DOR/ISL臨床開発プログラムから得られたデータに基づくと、市販予定製剤を含む全ての主要製剤の薬物動態学的特性（すなわちAUC及びCmax）は概して類似している[2.7.1.3.2

項]。

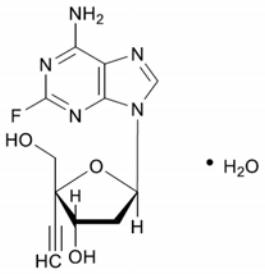
- ISL は食事に関係なく投与することができる[2.7.1.3.3.1 項]。
- ISL は胃内 pH を調節する薬剤と制限なく併用可能である[2.7.1.3.3.2 項]。

本項では、FDC としての DOR/ISL に焦点を当てる。DOR/ISL 臨床開発プログラムの一環として実施した第 I 相試験の概要を[表 2.7.2-1]に示す。ISL 及び DOR/ISL FDC を用いて実施した生物薬剤学試験の概要を[2.7.1.2 項]及び[付録 2.7.1-1]に示す。薬物相互作用試験を含む、ISL の生物薬剤学的特性及び他の臨床薬理学的特性の両方を評価した試験については[2.7.2 項]に記載する。

2.7.1.1.1　製剤開発の概要

DOR/ISL FDC は DOR 及び ISL を含有する FDC である。DOR は[redacted]として開発した。ISL は BCS クラス I（高溶解性及び高膜透過性）の化合物であることから、臨床開発開始時には ISL 水和物を含む OSF 懸濁液及び典型的な開発初期製剤（FFP）である DFC を使用した。ISL についての詳細は、[2.7.1.1.2 項]に示す。

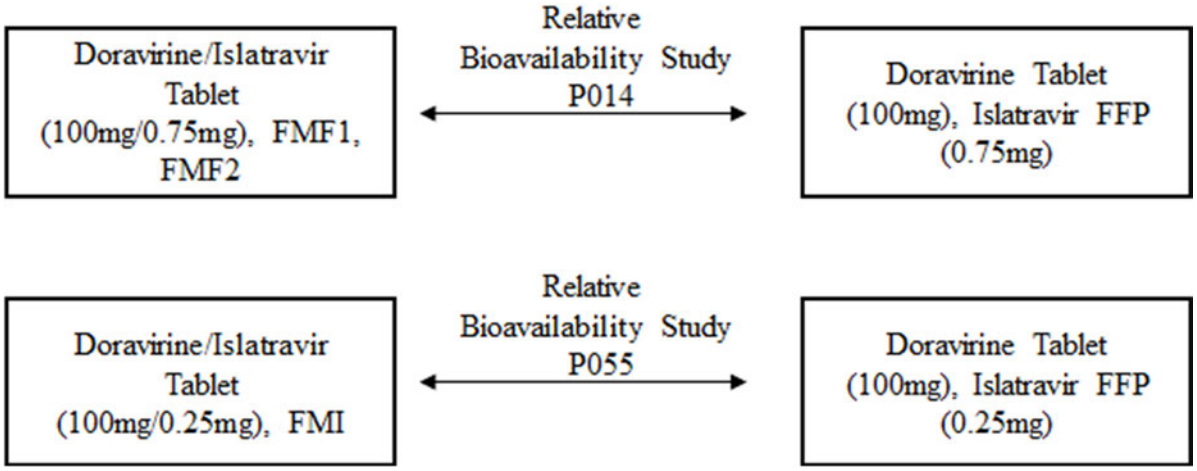
図 2.7.1-1　ISL 水和物の化学構造



Source: [2.3.S.1.2 項]

DOR/ISL FDC は頑健かつ許容可能な品質特性を有する即放性 FCT として開発した。DOR/ISL FDC 並びに DOR 及び ISL 各単剤投与における両者間の相対的バイオアベイラビリティは[図 2.7.1-2]に示す試験で評価した。第 I 相相対的バイオアベイラビリティ試験（014試験）において、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の2種類のプロトタイプ製剤（FMF1及び FMF2、[2.7.1.1.1.1.2 項]）投与時の曝露量は、DOR 100 mg＋ISL 0.75 mg 各単剤投与時の曝露量と同程度であった。相対的バイオアベイラビリティ試験の結果に基づき、第Ⅲ相試験（017、018、019、020及び033試験）に用いる DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の製剤開発のためのリード処方として FMF2を選択した[表 2.7.1-2]。市販予定製剤では ISL の用量を0.75 mg から0.25 mg に減量し、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC として別途第 I 相相対的バイオアベイラビリティ試験（055試験）にて評価した[2.7.1.2.1 項]。055試験において、市販予定製剤投与時の薬物動態は、DOR 100 mg＋ISL 0.25 mg 各単剤投与時と同程度であった[2.7.1.1.3 項]。第Ⅲ相試験（051、052、053及び054試験）では、市販予定製剤の DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を使用した。

図 2.7.1-2　　DOR/ISL FDC と DOR 錠（100 mg）及び ISL DFC（0.25 又は 0.75 mg）[ISL FFP（0.25 又は 0.75 mg）] 間の相対的バイオアベイラビリティを評価した試験



DFC = dry-filled capsule(s); DOR = doravirine; FDC = fixed dose combination; FFP = fit for purpose; FMF1 = preliminary fixed dose formulation 1; FMF2 = preliminary fixed dose formulation 2; FMI = final market image; ISL = islatravir; SE = single entity

各臨床試験に使用した製剤について、ISL OSF 懸濁液及び DFC は[表 2.7.1-1]、DOR/ISL FDC は[表 2.7.1-2]参照のこと。

表 2.7.1-1　　臨床開発プログラムに用いた ISL 製剤

Formulation	Potency (mg)	Clinical Study Protocols
ISL OSF†	1 mg/mL, 20 mg/mL	P001
ISL DFC	0.25	P003, P009, P010, P011, P015, P055
	0.75	P011, P014, P015, P032
	1	P002, P003, P004, P005, P009, P010, P058
	2.25	P011
	10	P002, P003, P004, P005, P006, P009, P015, P026
	30	P015, P029, P030, P032, P040
	100	P002, P003
[^{14}C] ISL OSF(1mg/mL)†	10	P025

DFC = dry-filled capsule(s); ISL = islatravir; OSF = on-site formulation
†ISL OSF contained ISL monohydrate in [redacted] at concentration of 1 mg/mL and 20 mg/mL
Source: [3.2.P.2.2 項]

表 2.7.1-2 臨床開発プログラムに用いた DOR/ISL FDC

Formulation	Potency	Phase	Clinical Study Protocols
FMF1 (DOR/ISL)	100mg/0.75mg	1	P014
FMF2 (DOR/ISL)	100mg/0.75mg	1	P014
DOR/ISL Tablet (100mg/0.75mg)	100mg/0.75mg	1	P027, P039
		2	P011, P028
		3	P017, P018, P019, P020, P033
Proposed market formulation DOR/ISL Tablet	100mg/0.25mg	1	P055
		3	P051, P052, P053, P054

DOR = doravirine; FDC = fixed dose combination; FMF1 = preliminary fixed dose formulation 1; FMF2 =preliminary fixed dose formulation 2; FMI = final market image; ISL = islatravir
Note: More details are in [付録 2.7.1-1].

2.7.1.1.1.1 DOR/ISL の製剤処方

2.7.1.1.1.1.1 DOR 及び ISL の初期製剤

DOR は[redacted]として製剤に配合しており、その処方は、本邦で承認済みのピフェルトロ®錠100mg の[redacted]と同じである。

[2.7.1.1.2.1 項]に記載したとおり、ISL は BCS クラス I の化合物で、初期の第 I 相臨床試験（001 試験）では典型的な開発初期製剤である OSF 懸濁液を、その後の第 I 相試験及び第 II 相試験（011 試験）では DFC を使用した。ISL DFC の詳細な処方を[表 2.7.1-3]に示す。

表 2.7.1-3 ISL DFC の処方

成分	配合目的	単位含量（mg/カプセル）						
		0.25 mg	0.75 mg	1 mg	2.25 mg	10 mg	30 mg	100 mg
イスラトラビル水和物*	有効成分	0.2653	0.7958	1.061	2.387	10.61	31.83	106.1
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	---	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]色[redacted]カプセル[redacted]号	---	1カプセル	1カプセル	1カプセル	1カプセル	1カプセル	----	---
[redacted]色[redacted]カプセル[redacted]号	---	---	---	---	---	---	1カプセル	---
[redacted]色[redacted]カプセル[redacted]号	---	---	---	---	---	---	---	1カプセル

* イスラトラビル水和物1.061 g は、イスラトラビルとして1 g
Source: [2.3.P.2.2 項]

2.7.1.1.1.1.2　DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の開発

DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の開発において、[redacted] は市販のピフェルトロ®錠100 mg で開発した処方（[redacted]：[redacted]＝[redacted]：[redacted] w/w）及び製造工程を用いた[表 2.7.1-4]。ISL については、初期の臨床試験で使用した OSF 及び DFC と同じく ISL 水和物を使用し、頑健な薬物動態プロファイル、安定性及び製造工程を担保するために、ピフェルトロ®錠100mg と共通の添加剤を配合した。

相対的バイオアベイラビリティ試験（014試験）では、[redacted] をそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%含有する FMF1及び FMF2の2種類のプロトタイプの FDC 製剤について評価した[表 2.7.1-4]。014試験のデータから、FMF1と FMF2はいずれも、DOR FCT 及び ISL DFC 各単剤と同様の薬物動態特性を有することが示された[図 2.7.1-2]。この試験結果に基づき、今後の第 II 相及び第III相試験に用いる DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の製剤開発のためのリード処方として FMF2を選択した[表 2.7.1-2]。

第 II 相試験と第III相試験で使用した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC は、フィルムコーティングの色を[redacted]（FMF2）から[redacted]に変更したこと及びその他軽微な変更を行ったことを除き、[redacted]は FMF2と同一である。当該 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の詳細な処方を[表 2.7.1-5]及び[2.3.P.2.2 項]に示す。

表 2.7.1-4　プロトタイプ製剤（FMF1 及び FMF2）の製剤組成

成分	単位あたりの分量	
	100 mg/0.75 mg（FMF1）	100 mg/0.75 mg（FMF2）
	mg/錠	mg/錠
[redacted] ドラビリン [redacted]† [redacted]†	100.0	100.0
イスラトラビル水和物‡	0.7960	0.7960
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]
乳糖水和物		
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		
素錠の質量		
フィルムコーティング用懸濁液		
精製水†	---	----
フィルムコーティング用混合末、[redacted]§	[redacted]	[redacted]‖
総質量		

† [redacted]
‡ イスラトラビル水和物1.061 g は、イスラトラビルとして1 g
§ フィルムコーティング用混合末構成成分：[redacted]及び[redacted]
‖ 第 II 相及び第III相試験で使用した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の処方は、[redacted]は FMF2と同じで、フィルムコーティングの色を[redacted]（FMF2）から[redacted]に変更した

Source: [2.3.P.2.2 項]

2.7.1.1.1.3　DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 市販予定製剤の開発

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の開発では、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC のリード処方から、(a) ISL の用量を減量し、(b) 錠剤へ刻印を追加し、(c) [redacted]を含まないフィルムコーティングへ変更した。[表 2.7.1-5]に製剤処方を示す。この製剤処方にて市販予定製剤とし、第Ⅲ相試験（051、052、053及び054試験）で使用した。

表 2.7.1-5　DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC 及び市販予定製剤（100 mg/0.25 mg）の製剤組成

成分	FDC のリード処方 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）		市販予定製剤 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）	
	mg/錠	%	mg/錠	%
ドラビリン[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
イスラトラビル水和物†	0.7958	[redacted]	0.2653	[redacted]
乳糖水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠質量	[redacted]	100.00	[redacted]	100.00
フィルムコーティング用混合末1‡	[redacted]	[redacted]	-	-
フィルムコーティング用混合末2§	-	-	[redacted]	[redacted]
カルナウバロウ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
錠剤総質量	[redacted]	-	815.4	-

† イスラトラビル水和物1.061 g は、イスラトラビルとして1 g
‡ [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含む
§ ヒプロメロース、炭酸カルシウム、乳糖水和物、トリアセチン、酸化鉄を含む
Source: [2.3.P.2.1 項]

臨床試験（055試験）を実施し、ピフェルトロ®錠及び ISL DFC（0.25 mg）の併用投与に対する DOR/ISL 市販予定製剤（100 mg/0.25 mg）の相対的バイオアベイラビリティを評価した[2.7.1.2.1 項]。幾何平均比（FDC／各単剤）（90%信頼区間）は、DOR の AUC0-last 及び Cmax についてはそれぞれ0.93（0.88～0.99）及び0.86（0.78～0.95）で、ISL の AUC0-last 及び Cmax についてはそれぞれ1.02（0.95～1.10）及び0.87（0.75～1.01）であった。この結果から、FDC 投与時と各単剤投与時の薬物動態プロファイルが同様であることが示された。

2.7.1.1.2　溶解性及び溶出性の概要

2.7.1.1.2.1　DOR と ISL の溶解性及び膜透過性

DOR は低溶解性及び高膜透過性であり、BCS クラスⅡに分類される。

BCS の定義によると、1回最大用量が、pH 1.2～6.8の範囲で250 mL 以下の水性溶媒に溶解する場合、原薬は高溶解性に分類される。ISL 水和物は様々な溶媒及び水において、生理学的 pH の範

囲で[redacted]mg/mL 以上の溶解度を示すため（[表 2.7.1-6]）、高溶解性の化合物と考えられる。

表 2.7.1-6　　イスラトラビル水和物の溶解度（37°C）

溶媒[pH]	溶解度（mg/mL）
水	[redacted]
pH 2 緩衝液	
pH 4 緩衝液	
pH 6 緩衝液	
pH 8 緩衝液	
SGF（人工胃液、pH 1.2）	
SGF（人工胃液、pH 1.8）	
FaSSIF（空腹時人工腸液、pH 6.5）	

Source: [2.3.P.2.1.1.2 項]

ヒト AME 試験（025試験）において、ISL の平均吸収率は91%であったことから（[2.7.2.1.4.2 項]）、ISL は BCS クラス I の要件（高溶解性及び高膜透過性）を満たしている。

2.7.1.1.2.2　　溶出試験

DOR/ISL 錠の溶出試験の試験条件を[表 2.7.1-7]に示す。

表 2.7.1-7　　市販予定製剤用の溶出試験条件

装置	パドル法
パドル回転数	毎分[redacted]回転
試験液	pH[redacted]の[redacted] mmol/L[redacted]緩衝液（[redacted] mmol/L[redacted]及び[redacted]w/v%[redacted]を含む）
試験液量	[redacted]mL
試験液温度	37 ± 0.5°C
規格値†	DOR の[redacted]分間の Q 値：[redacted]%、ISL の[redacted]分間の Q 値：[redacted]%

Source: [2.3.P.5.2 項]
† 提案する規格値の詳細な情報及び根拠はそれぞれ[2.3.P.5.1 項]及び[2.3.P.5.6 項]参照

この溶出試験法は、製剤品質を担保するための、DOR/ISL FDC の DOR 及び ISL の溶出率の評価に適した方法であると考えられる。DOR/ISL 錠の溶出試験法の開発では、[redacted] DOR/ISL 錠の in vitro 溶出プロファイルも活用した。詳細は[2.3.P.2.2.4 項]に記載する。

[redacted]又は[redacted]が溶出性に及ぼす影響について、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を用いて評価した。[redacted]又は[redacted]により溶出速度は[redacted]が、この影響は臨床的に問題となるものではないと考えられた[2.3.P.5.6 項]。DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC 及び DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の処方の違いは、ISL 用量を減量したこと及びフィルムコーティ

ング用混合末のみで、素錠部は同じ添加剤を含有しているため[2.3.P.2.2 項]、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を用いた評価で得られた所見は、市販予定製剤である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC にも適用できると考えられる。したがって、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を用いた評価で得られた所見を、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の溶出試験法の開発及び規格設定に活用した。

2.7.1.1.3 製剤の in vivo での挙動に関する概要

DOR の in vivo での挙動については、DOR の製造販売承認申請に含めて提出した。

OSF 懸濁液及び DFC として使用した ISL 単剤製剤は臨床において十分な曝露量を示し、ISL の薬物動態は検討した最高用量である400 mg まで概して線形だったことから、検討用量の範囲において、ISL は一貫して吸収されることが示唆された[2.7.2.2 項]。

DOR/ISL FDC の薬物動態特性は DOR 及び ISL 各単剤と同様である。相対的バイオアベイラビリティ試験（014試験[2.7.1.2.2 項]及び055試験[2.7.1.2.1 項]）の結果から、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC 及び市販予定製剤である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 投与時の曝露量は、それぞれ DOR 100 mg + ISL 0.75 mg 及び DOR 100 mg + ISL 0.25 mg 各単剤投与時の曝露量と比較して臨床的に意味のある違いはないことが示された。DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC は第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験で使用し、市販予定製剤である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC は第Ⅰ及びⅢ相試験で使用した[表 2.7.1-2]。

2.7.1.1.4 生体試料中薬物濃度分析法の概要

2.7.1.1.4.1 血漿中 DOR 濃度測定法

市販の DOR の濃度測定法は、DOR の製造販売承認申請資料の一部として提出した。本申請に含めた臨床試験では、LC-MS/MS を用いた測定法 ANI 11059[付録 2.7.1-2]でヒト血漿中の DOR 濃度を測定した。この濃度測定法では、安定同位体で標識した内部標準物質を添加した血漿検体を液－液抽出し、MS/MS を検出器として装備した LC で分析し、重み付き線形回帰により作成した検量線に基づいて濃度を算出した。本申請に含めた臨床試験における血漿中 DOR 濃度測定法のバリデーション及び検体測定は全て、実施当時の規制当局のガイドラインに従って実施した。[付録 2.7.1-5]にヒト血漿中 DOR 濃度測定法のバリデーションと安定性のデータの概要を示す。[付録 2.7.1-2]及び[付録 2.7.1-5]には、ヒト血漿中 DOR 濃度測定法の包括的なバリデーション報告書に関する参照情報を含めた。

本測定法で得られる試験検体中濃度に関する適格性の評価は、ブランク血漿に既知濃度の DOR を添加した品質管理検体を測定して実施した。本測定法の分析精度は15%以下、且つ真度は±15%以内であった。ただし、LLOQ（1.00 ng/mL）では分析精度が20%以下、且つ真度が±20%以内であった。また、ヒト血漿中の DOR の長期安定性を-20°C 及び-80°C で評価し、全ての検体を確立

した安定期間内で測定した。

各臨床試験における血漿中 DOR 濃度の測定性能に関するデータを[付録 2.7.1-13]に示す。本申請に含めた臨床試験における DOR に関する薬物濃度測定報告書は全て、各治験総括報告書の付録、及び／又は個別の報告書として本承認申請資料中に含めており、個別報告書の参照情報は[付録 2.7.1-13]に記載した。

2.7.1.1.4.2　血漿中 ISL 及び M4濃度測定法

ヒト血漿中 ISL 濃度の測定は確立した測定法[付録 2.7.1-3]で行った。血漿中 ISL 濃度測定法では、安定同位体で標識した内部標準物質を添加した血漿検体を除蛋白（BP-0074、BP-0112及び ANI 11080）又は液－液抽出（TM.2584）し、MS/MS を検出器として装備した LC で分析し、重み付き線形回帰により作成した検量線に基づいて濃度を算出した。臨床試験における血漿中 ISL 濃度測定法のバリデーション及び検体測定は全て、実施当時の関連する規制当局のガイドラインに従って実施した。[付録 2.7.1-6]、[付録 2.7.1-7]、[付録 2.7.1-8]及び[付録 2.7.1-9]にヒト血漿中 ISL 濃度測定法のバリデーションと安定性のデータの概要を示す。また、[付録 2.7.1-3]、[付録 2.7.1-6]、[付録 2.7.1-7]、[付録 2.7.1-8]及び[付録 2.7.1-9]に、ヒト血漿中 ISL 濃度測定法のバリデーション報告書に関する参照情報を含めた。[表 2.7.1-8]に各臨床試験で用いたヒト血漿中 ISL 濃度測定法と測定施設をまとめた。

これらの測定法で得られる試験検体中濃度に関する適格性の評価は、ブランク血漿に既知濃度の ISL を添加した品質管理検体を測定して実施した。これらの測定法の分析精度は15%以下、且つ真度は±15%以内であった。ただし、LLOQ［1.00 ng/mL（BP-0074）、0.100 ng/mL（BP-0112及び ANI 11080）、0.0200 ng/mL（TM.2584）］では分析精度が20%以下、且つ真度が±20%以内であった。また、ヒト血漿中の ISL の長期安定性を-20°C 及び-70°C で評価し、全ての検体を確立した安定期間内で測定した。血漿中で確立した安定期間は[付録 2.7.1-6]、[付録 2.7.1-7]、[付録 2.7.1-8]及び[付録 2.7.1-9]に記載した。

各臨床試験における血漿中 ISL 濃度の測定性能に関するデータを[付録 2.7.1-14]、[付録 2.7.1-15]、[付録 2.7.1-16]及び[付録 2.7.1-17]に示す。ISL の臨床試験に関する薬物濃度測定報告書は全て、各治験総括報告書の付録、及び／又は個別の報告書として本承認申請資料中に含めており、個別報告書の参照情報は[付録 2.7.1-14]、[付録 2.7.1-15]、[付録 2.7.1-16]及び[付録 2.7.1-17]に記載した。

ISL はアデノシンデアミナーゼ（ADA）によって M4（[redacted]と同じ）に代謝される。ヒト AME 試験（025試験）[2.7.2.2.1.5 項]より、M4は主要な血漿中代謝物であったため、ヒト血漿中 M4濃度の測定法 BP-0326及び[redacted]1872-20を開発した[付録 2.7.1-4]。これらのヒト血漿中 M4濃度測定法では、安定同位体で標識した内部標準物質を添加した血漿検体を塩析支援液－液抽出し、MS/MS を検出器として装備した LC で分析し、重み付き線形回帰により作成した検量線に基

づいて濃度を算出した。臨床試験における血漿中 M4濃度測定法のバリデーション及び検体測定は全て、実施当時の関連する規制当局のガイドラインに従って実施した。[付録 2.7.1-10]及び[付録 2.7.1-11]にヒト血漿中M4濃度測定法のバリデーションと安定性のデータの概要を示す。また、[付録 2.7.1-4]、[付録 2.7.1-10]及び[付録 2.7.1-11]に、ヒト血漿中M4濃度測定法のバリデーション報告書に関する参照情報を含めた。

これらの測定法で得られる試験検体中濃度に関する適格性の評価は、ブランク血漿に既知濃度のM4を添加した品質管理検体を測定して実施した。本測定法の分析精度は15%以下、且つ真度は±15%以内であった。ただし、LLOQ（0.500 ng/mL）では分析精度が20%以下、且つ真度が±20%以内であった。また、ヒト血漿中の M4の長期安定性を-20°C 及び-70°C で評価し、全ての検体を確立した安定期間内で測定した。

また、各臨床試験における血漿中 M4濃度の測定性能に関するデータを[付録 2.7.1-18]に示す。M4の臨床試験に関する薬物濃度測定報告書は全て、各治験総括報告書の付録、及び／又は個別の報告書として本承認申請資料中に含めており、個別報告書の参照情報は[付録 2.7.1-18]に記載した。

表 2.7.1-8 臨床試験で使用した血漿中 ISL 濃度測定法と測定施設

Clinical Study ID	ISL Plasma Assay ID	Bioanalytical Site
MK-8591-001	BP-0074	Merck (West Point, PA)
MK-8591-002	BP-0074	Merck (West Point, PA)
MK-8591-003	BP-0112	Merck (West Point, PA)
MK-8591-005	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-009	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-010	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-011	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-013	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-015	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-016	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-025	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-026	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-029	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-030	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-032	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-040	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591-058	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
[redacted]004	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-014	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-017	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-018	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)

MK-8591A-020	ANI 11080	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-027	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-028	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-033	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-039	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-051	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-052	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-053	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-054	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)
MK-8591A-055	TM.2584	[redacted] ([redacted] Canada)

2.7.1.1.4.3　その他の血漿中濃度測定法

薬物相互作用試験、QT/QTc 試験（032試験）又は第Ⅱ相試験（013試験、016試験）での DOR、ISL 及び M4以外の分析物の血漿中濃度測定には、バリデートした濃度測定法を使用した。自社化合物ではない化合物の濃度測定報告書については、使用した測定法のバリデーション報告書を添付し、各治験総括報告書[5.3.3.4.2: P005][5.3.3.4.4: P006][5.3.3.4.5: P029][5.3.4.1.1: P032][5.3.3.4.6: P040][5.3.3.4.3: P058]の付録、及び／又は個別の報告書[5.3.1.4.1: 04H4JZ][5.3.1.4.2: 04MVWX][5.3.1.4.3: 0850QF][5.3.1.4.4: 07VYCN][5.3.1.4.5: 06G35G][5.3.1.4.6: 07X06T][5.3.1.4.7: 08R2FV]として本承認申請資料中に含めた。また、自社化合物に関しては、013試験の[redacted]及び[redacted]004試験の[redacted]に関する濃度測定報告書を各治験総括報告書の付録、及び／又は個別の報告書[5.3.1.4.8: 08R2FT][5.3.1.4.9: 05JC6M]として本承認申請資料中に含めた。

2.7.1.1.4.4　血漿以外の生体試料中濃度測定法

ISL と M4のヒト尿中濃度はフルバリデーションにより確立した測定法 BP-0337を用いて同時測定した。この測定法では、ISL 及び M4のそれぞれを安定同位体で標識した内部標準物質を添加した尿検体を塩析支援液－液抽出し、MS/MS を検出器として装備した LC で分析し、重み付き線形回帰により作成した検量線に基づいて濃度を算出した。本測定法のバリデーション及び検体測定は全て、実施当時の関連する規制当局のガイドラインに従って実施した。また、本測定法で得られる試験検体中濃度に関する適格性の評価は、ブランク試料に既知濃度の ISL 及び M4を添加した品質管理検体を測定して実施した。本測定法の分析精度は15%以下、且つ真度は±15%以内であった。ただし、LLOQ（ISL 及び M4はいずれも5.00 ng/mL）では分析精度が20%以下、且つ真度が±20%以内であった。本濃度測定法のバリデーションデータの概要はバリデーション報告書[5.3.1.4.10: 07X0HJ]に記載した。001、002、003、009、015、016、018、026、028、030、033、058及び[redacted]004試験の尿中濃度測定報告書は、各治験総括報告書の付録、及び／又は個別の報告書[5.3.1.4.11: 07X0KN][5.3.1.4.12: 044VCZ][5.3.1.4.13: 04848Q][5.3.1.4.14: 05PT3B][5.3.1.4.15: 04TC97][5.3.1.4.16: 06D6WS][5.3.1.4.3: 0850QF][5.3.1.4.17: 08KTWG][5.3.1.4.18: 07WRY3][5.3.1.4.19:

085TKW][5.3.1.4.20: 07X063][5.3.1.4.21: 08KS7N][5.3.1.4.22: 08QRGH][5.3.1.4.23: 05R6JR]として本承認申請資料中に含めた。

溶解したヒト PBMC 中の ISL リン酸化同化物の濃度測定は確立した測定法で行った。001、002、003、009、015、018、033及び [redacted]004試験で使用した2つの測定法では、データの使用目的に適合する評価項目と許容基準による限定的なバリデーションを行った。最初の PBMC 中濃度測定法は001試験と002試験で使用され、分析対象物は ISL、ISL-MP、ISL-DP 及び ISL-TP であった[5.3.1.4.24: 05PLMD]。改訂した PBMC 中濃度測定法[5.3.1.4.24: 05PLMD][5.3.1.4.25: 0843VX]は分析対象物として ISL-DP 及び ISL-TP を含んでおり、その後の臨床試験で使用した。これらの PBMC 中濃度測定法では、安定同位体で標識した内部標準物質を添加した検体を除蛋白し、MS/MS を検出器として装備した LC で分析し、重み付き線形回帰により作成した検量線に基づいて濃度を算出した。測定法の適格性評価及び検体測定は、探索的な分析物に関する社内ガイドラインに従って実施した。また、これらの PBMC 中濃度測定法で得られる試験検体中濃度に関する適格性の評価は、ブランク試料に既知濃度の分析対象物質を添加した品質管理検体を測定して実施した。2つの測定法の LLOQ は、最初の測定法では ISL が0.250 ng/mL、ISL-MP、ISL-DP 及び ISL-TP が 0.500 ng/mL であり、改訂した測定法では ISL-DP 及び ISL-TP が0.100 ng/mL であった。全ての検討濃度で、分析精度が25%以下、且つ真度が±25%以内であった。本 PBMC 中濃度測定法の適格性評価データの概要は適格性評価報告書[5.3.1.4.24: 05PLMD][5.3.1.4.25: 0843VX]に記載している。

016、026、028及び030試験ではデータの使用目的に適合する評価項目と許容基準により確立した測定法 TM.2623を用いて、溶解したヒト PBMC 中の ISL-DP 及び ISL-TP 濃度を同時測定した。この測定法では、安定同位体で標識した内部標準物質を添加した PBMC 検体を除蛋白し、MS/MS を検出器として装備した LC で分析し、重み付き線形回帰により作成した検量線に基づいて濃度を算出した。本測定法のバリデーション及び検体測定は [redacted] 社の [redacted]（[redacted] Canada）における探索的な分析物に関する標準手順書に従い実施した。また、本測定法で得られる試験検体中濃度に関する適格性の評価は、ブランク試料に既知濃度の分析対象物質を添加した品質管理検体を測定して実施した。LLOQ（ISL-DP 及び ISL-TP はいずれも0.100 ng/mL）以上の濃度では分析精度が25%以下、且つ真度が±25%以内であった。本測定法の品質保証データの概要は適格性評価報告書[5.3.1.4.26: 06G34H]に示す。

また、058試験ではバリデートした測定法 TM.3874を用いて溶解したヒト PBMC 中の ISL-DP 及び ISL-TP 濃度を同時測定した。この測定法では、安定同位体で標識した内部標準物質を添加した PBMC 検体を固相抽出し、MS/MS を検出器として装備した LC で分析し、重み付き線形回帰により作成した検量線に基づいて濃度を算出した。本測定法のバリデーション及び検体測定は全て、実施当時の関連する規制当局のガイドラインに従って実施した。また、本測定法で得られる試験検体中濃度に関する適格性の評価は、ブランク試料に既知濃度の分析対象物質を添加した品質管理検体を測定して実施した。LLOQ（ISL-DP 及び ISL-TP はいずれも0.100 ng/mL）を超える濃度では分析精度が15%以下、且つ真度が±15%以内、LLOQ では分析精度が20%以下、且つ真度が±20%

以内であった。[付録 2.7.1-12]にヒト PBMC 中濃度測定法のバリデーションと安定性のデータの概要を示す。[付録 2.7.1-4]及び[付録 2.7.1-12]に、ヒト PBMC 中濃度測定法のバリデーション報告書に関する参照情報を含めた。また、058試験における PBMC 中濃度の測定性能に関するデータを[付録 2.7.1-19]に示す。

016及び[redacted]004試験では、データの使用目的に応じた乾燥血液検体中の総 ISL 濃度測定法を用いた。乾燥血液を溶離させた後、ISL-MP、ISL-DP 及び ISL-TP は全て酸性フォスファターゼを用いて酵素的に ISL に変換した。したがって、測定試料中の濃度は ISL とそのリン酸体同化物を含む総 ISL に相当する。全ての検討濃度の範囲で、本測定法の分析精度は25%以下、且つ真度は±25%以内であった。本測定法の品質保証データの概要は試験報告書[5.3.1.4.27: 05KGRS]に示す。

ヒト PBMC 中濃度測定報告書は全て、各治験総括報告書の付録、及び／又は個別の報告書として本承認申請資料中に含めた。また、058試験の PBMC 中濃度測定に関する個別報告書の参照情報は[付録 2.7.1-19]に記載している。

また、009試験の組織溶解検体、016試験の乾燥血液検体及び組織溶解検体、並びに[redacted]-004試験の乾燥血液検体について、目的に応じた予備的な測定を行った。これらの濃度測定報告書は各治験総括報告書の付録、及び／又は個別の報告書[5.3.1.4.28: 04T57T][5.3.1.4.29: 083SYB][5.3.1.4.30: 08409L][5.3.1.4.31: 05QNHL]として本承認申請資料中に含めた。

2.7.1.1.4.5 In vivo における ISL のキラル配置

ISL は3つのキラル中心を有しており、その絶対配置は（1'R、3'S、4'R）である。In vivo において、3つのキラル中心のうち1つ又は2つで反転が起こると、6つのジアステレオマーが形成され、3つ全てのキラル中心で反転が起こると、エナンチオマー（1'S、3'R、4'S）が生成される。キラル反転による ISL のジアステレオマー生成の可能性は、高分解能質量分析器を装備した LC でヒトのプール血漿検体を分析することにより評価した。この血漿検体は、025試験で[^{14}C]ISL 10 mg を単回経口投与した6例の被験者から投与後0～24時間の時点で採取した血漿をプールして調製した。アキラル液体クロマトグラフィーを用いて、ISL を4つのジアステレオマー（1'S、3'S、4'R）、（1'R、3'R、4'S）、（1'R、3'R、4'R）及び（1'S, 3'S, 4'S）と分離し、且つ2つのジアステレオマー（1'S, 3'R, 4'R）及び（1'R, 3'S, 4'S）と部分的に分離することで、ISL のジアステレオマーへの変換可能性について分析した。この分析において、ISL がジアステレオマーへの変換は示されなかった。1つ又は2つのキラル中心で反転が認められなかったことから、3つのキラル中心全てで同時に反転が起こりエナンチオマー（1'S、3'R、4'S）を生成する可能性も低いと考えられる。本評価に関する詳細については、025試験の治験総括報告書[5.3.3.1.5: P025]に含めた。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験（055試験）

本試験は24例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、無作為化、3期、クロスオーバー試験であり、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 最終製剤の薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価し、また、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 最終製剤投与時及び同用量の DOR+ISL 各単剤を同時投与した際の薬物動態を比較した。

各投与期の第1日目に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の空腹時投与、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の食後投与、又は DOR 100 mg + ISL 0.25 mg 各単剤の空腹時投与のいずれかを無作為に単回経口投与で行った。各投与期の治験薬投与の間には、14日以上の休薬期間を設けた[5.3.1.2.1: P055]。

相対的バイオアベイラビリティ

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を投与した際、DOR 100 mg + ISL 0.25 mg 各単剤を投与した際と比較して、DOR 及び ISL の曝露量に臨床的に意味のある違いはなかった。DOR/ISL FDC 又は DOR+ISL 各単剤を単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較を[表 2.7.1-9]に示す。

表 2.7.1-9 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC（N=24）又は同用量の DOR+ISL 各単剤（N=23）を空腹時に単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較（055 試験）

		GMR [90% CI]
Drug	**PK Parameter**	**FDC/Single Entity**
DOR	**AUC0-last**	0.93 [0.88, 0.99]
	AUC0-inf	0.92 [0.87, 0.98]
	Cmax	0.86 [0.78, 0.95]
	C24	0.98 [0.91, 1.05]
ISL	**AUC0-last**	1.02 [0.95, 1.10]
	AUC0-inf	1.01 [0.94, 1.09]
	Cmax	0.87 [0.75, 1.01]

AUC0-inf = area under the curve from time 0 to infinity; AUC0-last = area under the curve from time 0 to last measurable concentration; C24 = concentration at 24 hours; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration; DOR = doravirine; FDC = fixed dose combination; GMR = geometric mean ratio; ISL = islatravir; PK = pharmacokinetic(s)
Data Source: [5.3.1.2.1: P055] Table 3 and 4

食事の影響

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を高脂肪食摂取後に投与した際、空腹時に DOR/ISL

（100 mg/0.25 mg）FDC を投与した際と比較して、DOR 及び ISL の曝露量に臨床的に意味のある違いは認められなかった。ISL の Tmax は0.78時間（空腹時）から2.00時間（食後）に遅延し、ISL の吸収速度の低下が示唆されたが、ISL の AUC が空腹時と食後で同程度であったことから、ISL の吸収量に対して意味のある食事の影響は認められなかった。DOR/ISL FDC を高脂肪食摂取後又は空腹時に単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較を[表 2.7.1-10]に示す。

表 2.7.1-10　健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を高脂肪食摂取後（N=23）又は空腹時（N=24）に単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較（055 試験）

		GMR [90% CI]
Drug	**PK Parameter**	**FDC Fed/FDC Fasted**
DOR	**AUC0-last**	1.20 [1.14, 1.27]
	AUC0-inf	1.17 [1.10, 1.24]
	Cmax	1.18 [1.11, 1.25]
	C24	1.31 [1.21, 1.41]
ISL	**AUC0-last**	1.13 [1.07, 1.19]
	AUC0-inf	1.13 [1.07, 1.19]
	Cmax	0.80 [0.71, 0.91]
Median Tmax:　DOR Fed = 4.00 h, DOR Fasted = 4.00 h, ISL Fed = 2.00 h, ISL Fasted = 0.78 h		

AUC0-inf = area under the curve from time 0 to infinity; AUC0-last = area under the curve from time 0 to last measurable concentration; C24 = concentration at 24 hours; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration; DOR = doravirine; FDC = fixed dose combination; GMR = geometric mean ratio; ISL = islatravir; PK = pharmacokinetic(s); Tmax = time to maximum concentration
Data Source: [5.3.1.2.1: P055] Table 1 and 2

2.7.1.2.2　DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の相対的バイオアベイラビリティ及びプロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用試験（014試験）

本試験は、21例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、無作為化、3期、クロスオーバーのデザインに加えて、投与順序を固定した第4期を含む試験であり、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の2種類の製剤（FMF1及び FMF2）をそれぞれ投与した際及び同用量の DOR+ISL 各単剤を同時投与した際の薬物動態を比較し、また、DOR 及び ISL の薬物動態に対するパントプラゾールの影響を評価した。

第1期～第3期に、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1、FMF2又は同用量の DOR+ISL 各単剤のいずれかを単回投与した。第4期では、パントプラゾール40 mg を1日1回5日間投与し、5日目に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（FMF1又は FMF2）を併用投与した[5.3.1.2.2: P014]。

第1期～第3期

DOR/ISL FDC（FMF1及び FMF2）を単回投与した際の DOR と ISL の薬物動態は、DOR+ISL 各単剤を単回投与した際とそれぞれ類似していた。FMF1と FMF2又は DOR+ISL 各単剤を単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較を[表 2.7.1-11]に示す。詳細な薬物動態の結果は[付録 2.7.1-20]に示す。結果の考察及び解釈については[2.7.1.3.2 項]を参照のこと。

表 2.7.1-11　健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（FMF1 及び FMF2）又は DOR+ISL 各単剤を単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較（N=20）（014 試験）

		GMR [90% CI]	
Drug	**PK Parameter**	**FMF1/Single Entity**	**FMF2/Single Entity**
DOR	**AUC0-24**	1.08 [0.99, 1.17]	1.09 [1.01, 1.18]
	Cmax	1.09 [0.98, 1.20]	1.09 [0.98, 1.21]
	C24	1.03 [0.96, 1.11]	1.01 [0.94, 1.10]
ISL	**AUC0-24**	1.02 [0.96, 1.08]	1.01 [0.97, 1.05]
	Cmax	0.91 [0.80, 1.05]	0.91 [0.81, 1.01]

AUC0-24 = area under the curve from time 0 to 24 hours; C24 = concentration at 24 hours; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration; DOR = doravirine; FDC = fixed dose combination; FMF1 = preliminary fixed dose formulation 1; FMF2 = preliminary fixed dose formulation 2; GMR = geometric mean ratio; ISL = islatravir; PK = pharmacokinetic(s)
Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 11-1 and 11-4

第4期

DOR 及び ISL の薬物動態に胃酸抑制剤は影響を及ぼさないことが示された。FMF1と FMF2を単独又はパントプラゾールと併用投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較を[表 2.7.1-12]に示す。結果の考察及び解釈については[2.7.1.3.3.2 項]を参照のこと。

表 2.7.1-12　健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（FMF1 及び FMF2）を単独又はパントプラゾール 40 mg の 1 日 1 回 5 日間投与と併用投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較［N=20（FMF1+FMF2）］（014 試験）

Drug	PK Parameter	GMR [90% CI]	
		FMF1+PPI /FMF1	FMF2 + PPI/FMF2
DOR	AUC0-24	0.95 [0.82, 1.11]	0.93 [0.78, 1.11]
	Cmax	0.92 [0.75, 1.13]	0.98 [0.80, 1.20]
	C24	0.94 [0.82, 1.07]	0.90 [0.76, 1.07]
ISL	AUC0-24	0.96 [0.87, 1.06]	1.05 [0.94, 1.16]
	Cmax	0.93 [0.73, 1.18]	0.99 [0.72, 1.35]

AUC0-24 = area under the curve from time 0 to 24 hours; C24 = concentration at 24 hours; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration; DOR = doravirine; FDC = fixed dose combination; FMF1 = preliminary fixed dose formulation 1; FMF2 = preliminary fixed dose formulation 2; GMR = geometric mean ratio; ISL = islatravir; PK = pharmacokinetic(s); PPI = proton pump inhibitor (ie, pantoprazole)
Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 11-2, 11-3, 11-5 and 11-6

2.7.1.2.3　3種類の DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の相対的バイオアベイラビリティ試験（027試験）

本試験は、28例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、無作為化、4期、クロスオーバー、単回投与試験であり、3種類の DOR/ISL FDC（試験製剤 A、B 及び C）を DOR/ISL 標準製剤と比較した。各投与期に、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を単回投与し、各投与の間には14日以上の休薬期間を設けた[5.3.1.2.3: P027]。In vitro での溶出速度は、全ての試験製剤（A、B 及び C）で標準製剤よりも遅かったため、臨床において薬物動態に意味のある差があるかを評価した。本試験で使用した DOR/ISL 錠の溶出プロファイルの詳細は[3.2.P.2.2.4 項]に示す。

- 試験製剤 A：[redacted]
- 試験製剤 B：[redacted]
- 試験製剤 C：[redacted]
- 標準製剤：参考試験である高用量（100 mg/0.75 mg）を用いた第Ⅲ相試験で使用した。

[redacted]は、DOR 及び ISL の生物学的性能に意味のある影響を及ぼさなかった。試験製剤 A、B 及び C と標準製剤を投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較を[表 2.7.1-13]に示す。結果の考察及び解釈については[2.7.1.3.2 項]を参照のこと。

表 2.7.1-13　健康被験者に 3 種類の DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC 試験製剤又は標準製剤を単回投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較（027 試験）

		GMR [90% CI]		
Drug	**PK Parameter**	**Test A/Ref**	**Test B/Ref**	**Test C/Ref**
DOR	**AUC0-inf**	1.01 [0.92,1.10]	1.05 [0.97,1.14]	0.96 [0.85,1.08]
	Cmax	1.07 [0.92,1.24]	1.08 [0.96,1.21]	0.78 [0.66,0.93]
	C24	1.02 [0.93,1.12]	1.09 [1.00,1.19]	1.03 [0.93,1.14]
ISL	**AUC0-inf**	1.00 [0.96,1.04]	1.00 [0.97,1.04]	0.96 [0.90,1.02]
	Cmax	1.05 [0.88,1.26]	0.97 [0.84,1.12]	0.80 [0.65,0.97]
	C24	0.99 [0.95,1.04]	1.01 [0.97,1.05]	0.97 [0.92,1.02]

AUC0-inf = area under the curve from time 0 to infinity; C24 = concentration at 24 hours; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration; DOR = doravirine; FDC = fixed dose combination; GMR = geometric mean ratio; ISL = islatravir; PK = pharmacokinetic(s); Ref = reference
Test A=DOR/ISL FDC, [redacted] (N=26)
Test B= DOR/ISL FDC, [redacted] (N=26)
Test C=DOR/ISL FDC, [redacted] (N=25 for Cmax, N=24 for AUC0-inf and C24)
Reference=DOR/ISL FDC (ie, FDC used in DOR/ISL Phase 3 clinical studies (N=27)
Data source: [5.3.1.2.3: P027] Table 14.2-1 and 14.2-8

2.7.1.2.4　日本人健康成人被験者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の食事の影響試験（039試験）

本試験は、14例の日本人健康男性被験者を対象とした、非盲検、無作為化、2期、クロスオーバー、単回投与試験であり、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を評価した。各投与期において、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を空腹時又は食後に単回投与し、投与の間には14日以上の休薬期間を設けた[5.3.1.2.4: P039]。

食事は DOR 及び ISL 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。DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を空腹時又は食後に単回経口投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較を[表 2.7.1-14]に示す。詳細な薬物動態の結果は[付録 2.7.1-20]に示す。結果の考察及び解釈については[2.7.1.3.3.1 項]を参照のこと。

表 2.7.1-14 日本人健康成人被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を空腹時（N=14）又は食後（N=13）に単回経口投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態の比較（039 試験）

Drug	PK Parameter	GMR [90% CI] Fed/Fasted
DOR	AUC0-inf	1.32 [1.13, 1.54]
	AUC0-last	1.33 [1.14, 1.55]
	Cmax	1.09 [0.89, 1.34]
	C24	1.49 [1.29, 1.72]
ISL	AUC0-inf	1.07 [1.01, 1.12]
	AUC0-last	1.05 [0.99, 1.10]
	Cmax	0.57 [0.40, 0.81]
	C24	1.05 [0.99, 1.12]

AUC0-inf = area under the curve from time 0 to infinity; AUC0-last = area under the curve from time 0 to last measurable concentration; C24 = concentration at 24 hours; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration; DOR = doravirine; FDC = fixed dose combination; GMR = geometric mean ratio; ISL = islatravir; PK = pharmacokinetic(s); Tmax = time to maximum concentration
High fat breakfast calories: (1) Total calories for nonvegetarian: 500.4 in fat, 220 in carbohydrates, and 124.4 in protein;(2) Total calories for vegetarian: 513 in fat, 236 in carbohydrates, and 148 in protein.
Median Tmax: DOR Fed = 6h, DOR Fasted = 2h, ISL Fed = 2h, ISL Fasted = 0.5h
Data source: [5.3.1.2.4: P039] Table 11-1 and 11-2

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ

市販されている DOR 100 mg 錠の絶対的バイオアベイラビリティは64%である。

ISL の絶対的バイオアベイラビリティは臨床試験で直接的な検討を行っていない。しかしながら、ISL 由来物質（ISL 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（025試験、[2.7.2.2.1.5 項]）から得られた平均尿中排泄率のデータより、ISL の平均吸収率は少なくとも91%と推定した[2.7.2.3.1.4 項]。

2.7.1.3.2 相対的バイオアベイラビリティ

3つの臨床試験を実施して、様々な DOR/ISL FDC の生物薬剤学的性能の評価を行った。055試験では、市販予定製剤［DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC］を DOR（100 mg）錠及び ISL（0.25 mg）DFC 各単剤と比較した。014試験では、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（FMF1及び FMF2：それぞれ[redacted]%及び[redacted]%の[redacted] を含有[2.7.1.1.1.1.2 項]）を DOR＋ISL 各単剤と比較した。027試験では、3種類の異なる FDC を高用量（100 mg/0.75 mg）での第Ⅲ相試験で使用した FDC 製剤［DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC］と比較し、[redacted]での薬物動態を評価した。

055試験では、市販予定の最終製剤である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を DOR（100 mg） + ISL（0.25 mg）各単剤投与時と比較し、相対的バイオアベイラビリティを評価した[2.7.1.2.1 項]。

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 又は DOR（100 mg） ＋ISL（0.25 mg）各単剤投与時の血漿中 DOR の Cmax、AUC0-last、AUC0-inf 及び C24の幾何平均比（FDC／DOR+ISL 各単剤）［90%信頼区間］は、それぞれ0.86[0.78, 0.95]、0.93[0.88, 0.99]、0.92[0.87, 0.98]及び0.98[0.91, 1.05]であった。有効性と関連がある DOR の薬物動態パラメータ（C24）は、FDC 投与時と各単剤投与時で類似しており、また、FDC 投与時の AUC 及び Cmax の減少は安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられる。血漿中 ISL の Cmax、AUC0-last 及び AUC0-inf の幾何平均比（FDC／DOR+ISL 各単剤）［90%信頼区間］は、それぞれ0.87[0.75, 1.01]、1.02[0.95, 1.10]及び1.01[0.94, 1.09]であった。ISL の Cmax の減少は安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられる。また、有効性の指標である ISL-TP の C24と相関がある血漿中 ISL の AUC[2.7.2.2.5.2.2.1 項]の幾何平均比（FDC／DOR+ISL 各単剤）は1に近かった。以上より、DOR/ISL FDC 投与時と DOR+ISL 各単剤投与時で認められた DOR 及び ISL の薬物動態の差は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

014試験において、FMF1及び FMF2を投与した際の DOR と ISL の血漿中薬物動態は、DOR+ISL 各単剤を投与した際と類似していた[2.7.1.2.2 項][付録 2.7.1-20]。[表 2.7.1-11]に示したとおり、FMF1及び FMF2ともに DOR の AUC0-24と Cmax の幾何平均比（FDC／DOR+ISL 各単剤）（90%信頼区間）は事前に設定した許容範囲（0.80～1.25）に含まれており、ISL の AUC0-24と Cmax も FDC 投与時及び DOR+ISL 各単剤投与時で同程度であった（ISL については許容範囲を設定していなかった）。第Ⅲ相試験（DOR/ISL 100 mg/0.75 mg）で使用する FDC 製剤を開発するためのリード処方として FMF2が選択され、また、FMF2の処方を元に市販予定製剤である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を開発した。014試験では、初期の臨床試験で使用した ISL 単剤と DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の相対的な曝露の差異を評価し、DOR/ISL FDC と DOR 単剤の間に特段の薬物動態の違いはないことも確認した。

027試験では、3種類の異なる DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（試験製剤 A、B 及び C）の相対的バイオアベイラビリティを、高用量での第Ⅲ相試験で使用した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC と比較した[2.7.1.2.3 項]。試験製剤 A と標準製剤との比較では、許容範囲として生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）を事前に規定したが、試験製剤 B 及び試験製剤 C では事前に許容範囲を設定しなかった。試験製剤 A の DOR の曝露量（AUC0-inf、Cmax 及び C24）の幾何平均比（試験製剤／標準製剤）及び90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である0.80～1.25の範囲に含まれており、試験製剤 B の DOR の曝露量も標準製剤と同程度であった。試験製剤 C については、DOR の AUC0-inf 及び C24の幾何平均比（試験製剤／標準製剤）は1に近かったが、Cmax の幾何平均は標準製剤より22%低かった（90%信頼区間：[0.66, 0.93]）。DOR の有効性と密接に関連しているパラメータは血漿中 C24であり、Cmax が低いことは臨床的に重要ではない。血漿中 ISL の AUC0-24と C24は、試験製剤 A で、標準製剤と比較して生物学的同等性の判定基準内であり、試験製剤 B 及び C についても標準製剤と同程度であった。試験製剤 A では、血漿中 ISL の Cmax の幾何平均比（試験製剤／標準製剤）の90%信頼区間の上限が生物学的同等性の判定基準を僅かに上回った（90%信頼区間の上限値=1.26)。試験製剤 B の血漿中 ISL の Cmax の幾何平均は標準製剤と同程度であり、試験製剤 C では20%低かった。有効性の主要な指標である ISL-TP の C24と最も強い相

関を示すのは血漿中 ISL の AUC であり[2.7.2.2.5.2.2.1 項]、試験製剤 A 及び C の ISL の Cmax の変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。本試験より、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の溶出試験によって認められた溶出率の変化は、DOR 及び ISL の薬物動態に臨床的に意味のある変化をもたらさないことが示された。また、本試験は、市販予定の DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の臨床上適切な溶出規格を決定する上で有用であった。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の溶出試験法の開発の詳細については[3.2.P.2.2.4 項]に示す。

2.7.1.3.3 食事及び胃酸抑制剤の影響

2.7.1.3.3.1 食事の影響

DOR 及び ISL の薬物動態に対する食事の影響は、市販予定の最終製剤である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC と高用量（100 mg/0.75 mg）の第III相試験で使用した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の両方で評価した。これらには以下の試験が含まれる。

- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験（055試験）[2.7.1.2.1 項]。
- 日本人健康被験者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の食事の影響評価試験（039試験）[2.7.1.2.4 項]。

健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC（055試験）、及び日本人健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（039試験）を高脂肪食摂取後に投与した際、空腹時投与と比較して血漿中 ISL の AUC0-inf 及び AUC0-last に意味のある変化は認められなかった。このことから、ISL の吸収量は食事の影響を受けないことが示唆された。空腹時投与と比較して、食後投与では、ISL の Tmax の中央値が1.2～1.5時間遅延した[2.7.1.2.1 項][2.7.1.2.4 項]ことから、吸収の遅延が示唆された。

空腹時投与と比較して、高脂肪食摂取後の血漿中 ISL の Cmax は約20%（055試験）及び約43%（039試験）低下した[表 2.7.1-10][表 2.7.1-14]。有効性の主要な指標は血漿中 ISL の AUC であることから[2.7.2.2.5.2.2.1 項]、血漿中 ISL の Cmax の低下（及び Tmax の遅延）は臨床的に意味のあるものではない。

要約すると、食事は ISL の吸収速度に影響を及ぼすが、吸収量には影響を及ぼさず、食事の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。また、DOR の血漿中曝露量に関して、食事の影響は臨床的に問題となるものではなかった。したがって、DOR/ISL FDC は食事に関係なく投与することができる。第III相試験においても、DOR/ISL は食事に関係なく投与されている。

2.7.1.3.3.2 胃酸抑制剤の影響

胃酸抑制剤が ISL の薬物動態に及ぼす影響は、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（FMF1又は FMF2）の単回投与（胃酸抑制剤併用又は非併用）を評価した第 I 相試験（014試験）において検討した

[2.7.1.2.2 項]。FMF1又は FMF2をパントプラゾールと併用投与した際、血漿中 ISL の AUC0-24及び Cmax は、FMF1又は FMF2単独投与時と同程度であった[表 2.7.1-12]。幾何平均比（FDC+パントプラゾール／FDC 単独）は、ISL の全般的な安全性及び有効性に基づき設定された臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲内（0.6～1.8）[2.7.2.1.7 項]であった。同試験において、血漿中 DOR の AUC0-24、Cmax 及び C24は、パントプラゾールの併用時と非併用時で類似していた。

014試験により、胃酸抑制剤は DOR 又は ISL の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。本試験は最終製剤である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC では実施しなかったが、014試験で検討した FMF2［DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC］と最終製剤は組成が類似しており、ISL の含有量及び非機能性フィルムコーティングのみが異なることから[2.7.1.1.1.1.3 項]、本結果は最終製剤［DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC］にも適用できると考えられる。また、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 及び FMF2［DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC］の両製剤は、それぞれの用量の DOR+ISL 各単剤と同様の薬物動態を示した[2.7.1.1.3 項]。さらに、in vitro 試験のデータより、ISL は BCS クラス I の化合物であり、生理学的 pH の全範囲で高い溶解性（1.4 mg/mL 超）を示したことから[表 2.7.1-6]、ISL の溶解度及び薬物放出は異なる pH でも影響を受けない。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC は胃内 pH を調節する薬剤と制限なく併用可能である。

2.7.1.4　結論

本項で要約した in vitro 試験及び in vivo 試験により、DOR、ISL 及び DOR/ISL FDC の生物薬剤学的特性に関して以下の結論が裏付けられた。

- DOR は BCS クラスⅡの化合物である。ISL は BCS クラス I の化合物である。ISL の平均吸収率は高い（91%）。
- DOR 及び ISL の曝露量は、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）又は DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）のいずれの用量の FDC として投与した場合も、同用量の DOR＋ISL の各単剤を投与した場合と同程度であった。
- FDC として投与した際に DOR 又は ISL のいずれについても臨床的に意味のある食事の影響が認められなかったことから、DOR/ISL FDC は食事に関係なく投与可能である。
- DOR/ISL FDC を胃酸抑制剤と併用投与しても、DOR 又は ISL の薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかったことから、DOR/ISL FDC と胃内 pH を調節する薬剤は制限なく併用可能である。
- DOR/ISL FDC の溶出は、[redacted]臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.1.5　付録

2.7.1.5.1　臨床試験で使用した DOR/ISL FDC 及び ISL 製剤

付録 2.7.1-1　臨床試験で使用した DOR/ISL FDC 及び ISL 製剤

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
8558-004	A Study of [redacted] Drug-Drug Interaction with MK-8591 and [redacted] Once Daily Pharmacokinetics	MK-8591 10 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
8591-001	A Single Rising Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MK-8591 in Healthy Adults	MK-8591 oral suspension 1 mg/mL (100 mL)	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 oral suspension 20 mg/mL (100 mL)	[redacted]	[redacted]
		Placebo for MK-8591 oral suspension (473 mL)	[redacted]	N/A
8591-002	A Multiple Rising Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MK-8591 in Healthy Adults	MK-8591 100 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 10 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 1 mg Capsules	[redacted]	[redacted]

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
8591-003	A Single-Dose Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Retroviral Activity of MK-8591 Monotherapy in Anti-Retroviral Therapy (ART)-Naïve, HIV-1 Infected Patients	MK-8591 0.25 mg Capsules	Lot ID: [redacted]	[redacted]
		MK-8591 1 mg Capsules	Lot ID: [redacted]	[redacted]
		MK-8591 10 mg Capsules	Lot ID: [redacted]	
		MK-8591 100 mg Capsules	Lot ID: [redacted]	
8591-005	A Study to Assess the Two-Way Interaction of MK-8591 and Dolutegravir/Tenofovir	MK-8591 10 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
8591-006	A Study to Assess the Effects of Multiple, Once Weekly Oral Doses of MK-8591 on the Single-Dose Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive (Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol) in Healthy Adult Postmenopausal or Oopherectomized Female Subjects	MK-8591 10 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
8591-009	A Multiple-Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Daily MK-8591 Administration in Healthy Adult Subjects	MK-8591 0.25 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 1 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 Placebo Capsules	[redacted]	N/A
8591-010	A Study to Evaluate the Potential Interaction of MK-8591 with MK-1439 (Doravirine) in Healthy Adult Subjects	MK-8591 Placebo Capsules	[redacted]	N/A
		MK-8591 0.25 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 1 mg Capsules	[redacted]	[redacted]

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
8591-011	A Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Antiretroviral Activity, and Pharmacokinetics of MK-8591 Given in Combination with Doravirine (DOR) and Lamivudine (3TC) in HIV-1-Infected Treatment-Naïve Adults	MK-8591 0.75mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 0.25mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 0.75 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 0.25 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 0.75 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
		MK-8591 2.25 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 2.25 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591A 100/0.75 mg Tablet	[redacted]	**Islatravir:** [redacted] **Doravirine:** [redacted]
			[redacted]	**Islatravir:** [redacted] **Doravirine:** [redacted]
			[redacted]	**Islatravir:** [redacted] **Doravirine:** [redacted]

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
8591-013	A Phase 2b, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Dose-Ranging Clinical Study to Evaluate a Switch to Islatravir (ISL) and [redacted] Once-Weekly in Adults with HIV-1 Virologically Suppressed on Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF) Once-Daily	MK-8591 Placebo Capsules	[redacted]	N/A
		MK-8591 20 mg Capsules		[redacted]
		MK-8591 20 mg Capsules		[redacted]
		MK-8591 20 mg Capsules		[redacted]
		MK-8591 20 mg Capsules		[redacted]
		MK-8591 20 mg Capsules		[redacted]
		MK-8591 20 mg Capsules		[redacted]
8591A-014	An Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Two Formulations of MK-8591A and the Effect of a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of MK-8591A in Healthy Participants	MK-8591 0.75 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591A 100/0.75 mg Tablets (FMF1, [redacted]%[redacted])	[redacted]	**Islatravir:** [redacted] **Doravirine** [redacted]
		MK-8591A 100/0.75 mg Tablets (FMF2, [redacted]%[redacted])	[redacted]	**Islatravir:** [redacted] **Doravirine:** [redacted]

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
8591A-015	A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Rising Dose of MK-8591, Single Dose of MK-1439 and Multiple Dose of MK-8591 with MK-1439 in Japanese Healthy Male Subjects	MK-8591 30 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 0.25 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 0.75 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 10 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 30 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		Placebo Sz 0 Capsules	[redacted]	N/A
		Placebo Sz 3 Capsules	[redacted]	N/A
8591-016	A Phase 2a, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral MK-8591 Once-Monthly in Participants at Low-Risk for HIV-1 Infection	MK-8591 30 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		Placebo Capsules	[redacted]	N/A

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
8591A-017	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy	MK-8591A 100/0.75 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
8591A-018	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1Virologically Suppressed on Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF)	MK-8591A 100/0.75 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
		MK-8591A Placebo Tablets	[redacted]	N/A

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
8591A-019	A Phase 3, Randomized, Clinical Study in HIV-1-Infected Heavily Treatment-Experienced Participants Evaluating the Antiretroviral Activity of Blinded Islatravir (ISL), Doravirine (DOR), and Doravirine/Islatravir (DOR/ISL), Each Compared to Placebo, and the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability of Open-Label DOR/ISL	MK-8591 0.75 mg Capsules	[redacted]	Islatravir [redacted]
		MK-8591A Capsule Placebo	[redacted]	N/A
		MK-8591 0.75 mg Capsules	[redacted]	Islatravir [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted]
		MK-8591A 100/0.75 mg Tablets	[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A Placebo Tablets		N/A
8591A-020	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability of Doravirine/Islatravir Once-Daily in HIV-1 Infected Treatment-Naïve Participants	MK-8591A 100/0.75 mg Tablets		Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A Placebo Tablets	[redacted]	N/A
8591-022	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-blind Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Islatravir Once-	MK-8591 60 mg Tablet	[redacted]	[redacted]

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
	Monthly as Preexposure Prophylaxis in Cisgender Women at High Risk for HIV-1 Infection	MK-8591 60 mg Placebo	[redacted]	N/A
8591-025	A Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Islatravir (MK-8591) in Healthy Adult Subjects	[^{14}C] MK8591 Oral Suspension 10 mg (1mg/mL)	[redacted]	[redacted]
8591-026	An Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Islatravir (MK-8591) in Subjects with Severe Renal Impairment	MK-8591 10 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
8591A-027	An Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Three Experimental Presentations of the Fixed Dosed Combination of Doravirine/Islatravir (MK-8591A) in Healthy Participants	MK-8591A 100/0.75 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A 100/0.75 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A 100/0.75 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A 100/0.75 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
8591A-028	A Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Doravirine/Islatravir in Pediatric Participants with HIV-1 Infection who are Virologically Suppressed or Treatment-Naïve, are Less Than 18 Years of Age, and Weigh Greater Than or Equal to 35 kg	MK-8591A 100/0.75 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
8591-029	A Clinical Trial to Study the Effect of a Single Dose of Islatravir (MK-8591) on the Pharmacokinetics of Methadone	MK-8591 30 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
8591-030	An Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Islatravir (MK-8591) in Participants with Moderate Hepatic Impairment	MK-8591 30 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
8591-032	A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Islatravir (MK-8591) on the QTc Interval in Healthy Adult Participants	MK-8591 0.75 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		Sz 3 Placebo Capsules	[redacted]	N/A
		Sz 0_Placebo Capsules	[redacted]	N/A
		MK-8591 0.75 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591 0.75 mg Capsules	[redacted]	Islatravir [redacted]
8591A-033	A Phase 3 Open-label Rollover Clinical Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once daily for the Treatment of HIV-1 Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL in a Phase 2 or Phase 3 DOR/ISL Clinical Study	MK-8591A 100/0.75mg Tablet	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A 100/0.75 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
8591A-039	A Single-dose Clinical Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Doravirine/Islatravir (MK-8591A) Final Market Image Formulation in Healthy Adult Japanese Participants	MK-8591A 100/0.75mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
8591-040	A Two-Period Fixed Sequence Study to Evaluate the Effects of a Single Oral Dose of Islatravir (MK-8591) on the Single-Dose Pharmacokinetics of Atorvastatin and Metformin in Healthy Adult Participants	MK-8591 30 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
8591A-051	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.25 mg) Once-Daily in Participants With HIV-1 Who Are Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy	MK-8591A 100/0.25mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A 100/0.25mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
8591A-052	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.25 mg) Once-Daily in Participants With HIV-1 Who Are Virologically Suppressed on Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF)	MK-8591A Placebo Tablets	[redacted]	N/A
		MK-8591A 100/0.25mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
8591A-053	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.25 mg) Once-Daily in HIV-1 Infected Treatment-Naïve Participants	MK-8591A 100/0.25mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir Doravirine [redacted]

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A Placebo Tablets	[redacted]	N/A
8591A-054	A Phase 3 Open-label Clinical Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL [100 mg/0.25 mg]) Once Daily for the Treatment of HIV-1 Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) QD in a Phase 3 Clinical Study	MK-8591A 100/0.25mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A 100/0.25 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]

C Confidential

Clinical Study Number	Protocol Description	Dose	Drug Product Batch number	Drug Substance Batch Number
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
				Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
		MK-8591A 100/0.25 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine
			[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine
8591A-055	An Open-Label Study to Evaluate the Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of Doravirine/Islatravir (100 mg/0.25 mg) Fixed-dose Combination Tablet and to Compare the Pharmacokinetics of Doravirine/Islatravir to Doravirine and Islatravir Single Entities in Healthy Adult Participants	MK-8591 0.25 mg Capsules	[redacted]	[redacted]
		MK-8591A 100/0.25 mg Tablets	[redacted]	Islatravir [redacted] Doravirine [redacted]
8591-058	An Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Lamivudine on the Single Dose Pharmacokinetics of Islatravir in Healthy Participants	MK-8591 1 mg Capsule	[redacted]	[redacted]

C Confidential

2.7.1.5.2　DOR/ISL FDC の臨床開発プログラムにおいて使用した生体試料中濃度測定法

以下の表中に DOR/ISL FDC の臨床開発プログラムで使用した DOR、ISL と ISL 代謝物（M4、ISL-DP 及び ISL-TP）に関するヒト血漿中又は PBMC 中濃度測定法の概要を示す。

付録 2.7.1-2　バリデートした血漿中 DOR 濃度測定法の概要

Analytes	DOR
Validation type	Full
eCTD reference number	n/a
Method ID	ANI 11059
Duration of time method is in use	[redacted] – present
Bioanalytical site	[redacted] Canada [redacted]
Matrix	Plasma
Platform	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)
Format	Liquid-liquid extraction after addition of stable-isotope labeled internal standards, with analysis via LC-MS/MS
Stock reference, lot number, expiration date	MK-1439 ([redacted]), [redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	1.00 to 1,000 ng/mL
Matrix study population	Normal
Link to reports and applicable amendments	157103ANVL, Revision 4 [5.3.1.4.32: 06DFGM]
Synopsis of amendment history	Rev 01 added dilution integrity data, Rev 02 added extended stability data, Rev 03 presented/performed validation tests according to the latest requirements, Rev 04 added extended stability data

C Confidential

付録 2.7.1-3　バリデートした血漿中 ISL 濃度測定法の概要

Analytes	ISL			
Validation type	Full	Full	Full	Full
eCTD reference number	n/a	n/a	n/a	n/a
Method ID	BP-0074	BP-0112	ANI 11080	TM.2584
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted] – present	[redacted] – present
Bioanalytical site	Merck & Co., Inc. West Point, PA 19486, USA	Merck & Co., Inc. West Point, PA 19486, USA	[redacted] Canada	[redacted] Canada
Matrix	Plasma			
Platform	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)			
Format	Protein precipitation after addition of stable-isotope labeled internal standards, with analysis via LC-MS/MS			Liquid-liquid extraction after addition of stable-isotope labeled internal standards, with analysis via LC-MS/MS
Stock reference, lot number, expiration date	MK-8591 Lot [redacted], Exp: [redacted]	MK-8591 Lot [redacted], Exp [redacted] Lot [redacted], Exp [redacted]	MK-8591 Lot [redacted], Exp [redacted] Lot [redacted], Exp [redacted], Lot [redacted], Exp [redacted] Lot [redacted], Exp [redacted]	MK-8591 Lot [redacted], Exp [redacted] Lot [redacted], Exp [redacted] Lot [redacted], Exp [redacted] Lot [redacted], Exp [redacted] Lot [redacted], Exp [redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	1.00 to 1000 ng/mL	0.100 to 100 ng/mL	0.100 to 100 ng/mL	0.0200 to 20 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal, disease	Normal, disease	Normal, disease
Link to reports and applicable amendments	VRBP0074MK8591 [5.3.1.4.33: 03ZZM0]	VRBP0112MK8591 [5.3.1.4.34: 05G23W]	167015AOFN [5.3.1.4.35: 08RB55]	197094AWMP [5.3.1.4.36: 08QLCD]
Synopsis of amendment history	Original validation	Original validation	Original validation Rev 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07: extended stability (solution, matrix and whole blood); accuracy and precision; matrix selectivity	Original validation Rev 01, 02, 03, 04: extended stability (solution, matrix and whole blood); evaluated spiked matrix effect in compliance with ICH M10

C Confidential

付録 2.7.1-4　バリデートした血漿中又は PBMC 中 ISL 代謝物（M4、ISL-DP 及び ISL-TP）濃度測定法の概要

Analytes	M4 (	(	ISL-DP, ISL-TP
Validation type	Full	Full	Full
eCTD reference number	n/a	n/a	n/a
Method ID	BP-0326	1872-20	TM.3874
Duration of time method is in use	/20 – /20	/20 – present	/20 - present
Bioanalytical site	Merck & Co., Inc. West Point, PA 19486, USA	Canada.	Canada.
Matrix	Plasma	Plasma	PBMC lysate
Platform	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)		
Format	Salt-assisted liquid-liquid extraction after addition of stable-isotope labeled internal standards, with analysis via LC-MS/MS		Solid phase extraction
Stock reference, lot number, expiration date	Lot: , Exp: 20	Lot: , Exp: 20	ISL-DP, Lot: ISL-TP, Lot:
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.500 to 500 ng/mL	0.500 to 500 ng/mL	0.100 to 40.0 ng/mL
Matrix study population	Normal, disease	Normal, disease	Normal
Link to reports and applicable amendments	VRBP0326MK8591 [5.3.1.4.37: 05R8N4]	BVP-1872-20 [5.3.1.4.38: 07W6R2]	237044BEDZ [5.3.1.4.39: 08SDR9]
Synopsis of amendment history	Original validation	Original validation	Original validation

C Confidential

2.7.1.5.3　DOR、ISL 及び ISL 代謝物 M4の血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

以下の表中に DOR/ISL の臨床開発プログラムで使用した DOR、ISL と ISL 代謝物 M4に関するヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータの概要を示す。

付録 2.7.1-5　血漿中 DOR 濃度測定法 ANI 11059 のバリデーションデータの概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of MK-1439 (1 to 1000 ng/ml) in Human EDTA K_2 Plasma. [redacted] Report Number: 157103ANVL [5.3.1.4.32: 06DFGM]		
Method description	LC-MS/MS method for the determination of MK-1439 in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and MK-1439 reference standard. MK-1439 Calibrator Concentrations: 1.00, 2.00, 20.0, 100, 200, 400, 800, and 1000 ng/mL		
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and MK-1439 reference standard. MK-1439 QC concentrations: 1.00, 3.00, 500, and 750 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	Control human plasma from commercial suppliers ([redacted]). MK-1439 reference standards from Merck & Co (lot [redacted]).		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.32: 06DFGM]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3A
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	MK-1439: -1.32% to 1.66%	Table 3A
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	MK-1439: ≤ 4.08%	Table 3A
Performance of QCs during accuracy and precision runs (n=3 runs)	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	MK-1439: -2.72% to -0.83%	Table 4A
	Inter-batch %CV	MK-1439: ≤ 4.32%	Table 4A
	Total Error (TE)	Not calculated	Not calculated
Matrix selectivity	Eight (8) randomly selected blank human EDTA K_2 plasma sources (including one (1) hyperlipemic and one (1) 5% hemolyzed EDTA K_2 plasma sources) were analyzed as blank (without analyte and IS), ZS (with IS) and spiked at the LLQC level. All samples were		Table 10A

	analyzed in singlet to determine the extent to which endogenous human EDTA K_2 plasma components may contribute to chromatographic interference with the analyte and the internal standard. The analyte % interference ranged from 0.00% to 1.86%. The internal standard % Interference ranged from 0.00% to 0.01%. The mean bias of the LLQC was 3.25% with a CV of 3.18%.	
Matrix effect	The matrix effect was measured at two analyte concentrations, i.e. low (QC1) and upper (ULOQ) levels prepared in normal matrix (n=6), hyperlipemic matrix (n=1) and 5% hemolyzed matrix (n=1). Two reference neat solutions were prepared at concentrations equivalent to the QC1 (RSQC1) and ULOQ (RSULOQ). Those solutions were used to reconstitute eight (8) different lots of extracted human EDTA K_2 control plasma (MEQC1 and MEULOQ). Eight (8) replicates each of RSQC1 and RSULOQ, and the eight (8) MEQC1 and MEULOQ samples were analyzed in a single run. For each concentration level, analyte and internal standard matrix factors were calculated separately first and then a normalized matrix factor was calculated. The results met the pre-established acceptance criteria.	Table 12A, 13A
Hemolysis effect	Established as part of the matrix specificity and matrix effect evaluations.	Table 10A. 12A, 13A
Lipemic effect	Established as part of the matrix specificity and matrix effect evaluations.	Table 10A. 12A, 13A
Dilution linearity & hook effect	MK-1439: 2000 ng/mL tested (n=6) with a 20-fold dilution factor. Mean bias was -2.92%, CV was 2.97%. 4857.14 ng/mL tested (n=6) with a 10-fold dilution factor. Mean bias was -9.42%, CV was 4.00%.	Table 8.1A, 8.2A
Bench-top/process stability	21h 35min of bench-top (room temperature) stability for Low and High QC samples was established. Mean % bias was -3.83% and -1.51% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 1.92% and 2.00% CV for the low and high QCs, respectively. 25h 05 min of bench-top (4ºC) stability for Low and High QC samples was established. Mean % bias was -3.22% and -4.02% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 0.94% and 1.74% CV for the low and high QCs, respectively.	Table 19A, 20A
Freeze (-80ºC)-Thaw stability	MK-1439: Low and high QC samples were prepared, stored at -80°C and subjected to four freeze-thaw cycles. Mean % bias was determined to be -1.44% and -4.02% for the low and high QCs, respectively. Precision CV (n=6) was 1.99% and 2.37% for the low and high QCs, respectively.	Table 18A
Freeze (-20ºC)-Thaw stability	MK-1439: Low and high QC samples were prepared, stored at -20°C and subjected to four freeze-thaw cycles. Mean % bias was determined to be 0.22% and -3.37% for the low and high QCs, respectively. Precision CV (n=6) was 2.73% and 2.42% for the low and high QCs, respectively.	Table 17A
Long-term storage	Low and high QC samples were prepared and stored at -20°C and -80°C. Stability at -20°C was established for 819 days. MK-1439: Mean % bias was -6.56% and -3.33% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 2.34% and 1.65% CV for the low and high QCs, respectively.	Table 21.5A, 22.4A

	Stability at -80°C was established for 607 days. MK-1439: Mean % bias was 5.28% and -3.12% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 1.98% and 1.45% CV for the low and high QCs, respectively.	
Parallelism	Not applicable.	Not applicable.
Carryover	Carryover within the bioanalytical method was evaluated in the validation by injecting one or more blank samples immediately following an upper limit of quantitation standard. Relative carryover was determined by calculating the peak area response of the carryover blanks as a percentage of mean peak area of the LLOQ standards for each run. Carryover was ≤3.31% for MK-1439.	Table 14A

C Confidential

付録 2.7.1-6　血漿中 ISL 濃度測定法 BP-0074 のバリデーションデータの概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report for the Determination of MK-8591 in Human Plasma (HPLC-MS/MS). Report Number: VRBP0074MK8591 [5.3.1.4.33: 03ZZM0]		
Method description	LC-MS/MS method for the determination of ISL in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. Calibrator Concentrations: 1.00, 2.00, 5.00, 50.0, 100, 500, 800, and 1000 ng/mL.		
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. QC concentrations: 1.00, 3.00, 75.0, and 750 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	Control human plasma from commercial suppliers. ISL reference standards from Merck & Co., Inc..		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.33: 03ZZM0]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.3% to 8.0%	Table 1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 6.4%	Table 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	-1.2% to 6.0%	Table 2
	Inter-batch %CV	≤ 9.2%	Table 2
	Total Error (TE)	Not calculated	Not calculated
Selectivity & matrix effect	Analysis of Low and High QC samples prepared in 6 different lots of control matrix. CV for IS normalized matrix factors was ≤4.8%		Table 9
Interference & specificity	Six lots of control matrix tested. No significant interference was observed in any of the lots tested.		Table 18
Hemolysis effect	One lot of hemolyzed blank was tested. No significant interference was observed.		Table 18
Lipemic effect	One lot of lipemic blank was tested. No significant interference was observed.		Table 18
Dilution linearity & hook effect	10000 ng/mL tested (n=5) with a 20-fold dilution factor. Mean bias was 5.0%, CV was 1.3%.		Table 6
Bench-top/process stability	16 hours of bench-top stability for Low and High QC samples was established. Mean % bias		Table 5

	was -0.3% and 3.2% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=5) was 3.1% and 1.1% CV for the low and high QCs, respectively.	
Freeze (-20°C)-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at -20°C and subjected to three freeze-thaw cycles. Mean % bias was determined to be -0.7% and 2.3% for the low and high QCs, respectively. Precision CV (n=5) was 3.9% and 2.3% for the low and high QCs, respectively.	Table 5
Long-term storage	Low and high QC samples were prepared and stored at -20°C and -70°C. Stability at -20°C was established for 167 days. Mean % bias was -7.0% and -2.9% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=5) was 6.4% and 1.5% CV for the low and high QCs, respectively. Stability at -70°C was established for 167 days. Mean % bias was -7.3% and -3.1% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=5) was 2.0% and 2.1% CV for the low and high QCs, respectively.	Table 13,14
Parallelism	Not applicable.	Not applicable.
Carryover	Carryover within the bioanalytical method was evaluated in the validation by injecting one or more carryover double blanks immediately following an upper limit of quantitation standard. Relative carryover was determined by calculating the peak area of the carryover blanks as a percentage of mean peak area of the LLOQ standards for the run. Carryover was 0%.	Table 20

C Confidential

付録 2.7.1-7　血漿中 ISL 濃度測定法 BP-0112 のバリデーションデータの概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report for the Determination of MK-8591 in Human Plasma (HPLC-MS/MS). Report Number: VRBP0112MK8591 [5.3.1.4.34: 05G23W]		
Method description	LC-MS/MS method for the determination of ISL in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. Calibrator Concentrations: 0.100, 0.200, 0.500, 5.00, 10.0, 50.0, 80.0, and 100 ng/mL.		
Validated assay range	0.100 to 100 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. QC concentrations: 0.100, 0.300, 7.50, and 75.0 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	Control human plasma from commercial suppliers. ISL reference standards from Merck & Co., Inc..		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.34: 05G23W]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.0% to 2.2%	Table 1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 8.7%	Table 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs (n=3 runs)	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	-1.2% to 9.0%	Table 2
	Inter-batch %CV	≤ 4.6%	Table 2
	Total Error (TE)	Not calculated	Not calculated
Selectivity & matrix effect	Analysis of Low and High QC samples prepared in 6 different lots of control matrix. CV for IS normalized matrix factors was ≤1.6%		Table 8
Interference & specificity	Six lots of control matrix tested. No significant interference was observed in any of the lots tested.		Table 13
Hemolysis effect	One lot of hemolyzed blank was tested. No significant interference was observed.		Table 13
Lipemic effect	One lot of lipemic blank was tested. No significant interference was observed.		Table 13
Dilution linearity & hook effect	750 ng/mL tested (n=5) with a 20-fold dilution factor. Mean bias was 3.5%, CV was 2.9%.		Table 6
Bench-top/process stability	17 hours of bench-top stability for Low and High QC samples was established. Mean % bias		Table 5

	was -0.7% and 1.7% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=5) was 4.6% and 2.8% CV for the low and high QCs, respectively.	
Freeze (-20°C)-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at -20°C and subjected to three freeze-thaw cycles. Mean % bias was determined to be 1.7% and 3.6% for the low and high QCs, respectively. Precision CV (n=5) was 3.8% and 2.4% for the low and high QCs, respectively.	Table 5
Long-term storage	Low and high QC samples were prepared and stored at -20°C and -70°C. Stability at -20°C was established for 289 days. Mean % bias was -10.7% and -10.4% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=5) was 6.7% and 1.1% CV for the low and high QCs, respectively. Stability at -70°C was established for 289 days. Mean % bias was 0.0% and -1.2% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=5) was 3.8% and 1.2% CV for the low and high QCs, respectively.	Table 10,11
Parallelism	Not applicable.	Not applicable.
Carryover	Carryover within the bioanalytical method was evaluated in the validation by injecting one or more carryover double blanks immediately following an upper limit of quantitation standard. Relative carryover was determined by calculating the peak area of the carryover blanks as a percentage of mean peak area of the LLOQ standards for the run. Carryover was 0%.	Table 15

付録 2.7.1-8　血漿中 ISL 濃度測定法 ANI 11080 のバリデーションデータの概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of MK-8591 (100 to 100000 pg/mL) in Human EDTA K_2 Plasma. Report Number: 167015AOFN [5.3.1.4.35: 08RB55]		
Method description	LC-MS/MS method for the determination of ISL in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. Calibrator Concentrations: 100.00, 200.00, 2000.00, 10000.00, 20000.00, 40000.00, 80000.00, and 100000.00 pg/mL.		
Validated assay range	100.00 to 100000.00 pg/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. QC concentrations: LLQC 100.00, QC1 300.00, QC2 50000.00, and QC3 75000.00 pg/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	Control human EDTA K_2 plasma used was obtained from [redacted] ([redacted] USA) ISL reference standards from Merck & Co., Inc..		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.35: 08RB55]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3.2
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-0.96% to 6.28% (outlier value included) -0.96% to 2.97% (outlier value excluded)	Table 3.2 Table 3.1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 20.66% (outlier value included) ≤ 6.97% (outlier value excluded)	Table 3.2 Table 3.1
Performance of QCs during accuracy and precision runs (n=3 runs)	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	-2.88% to 13.78% (outlier value included) -2.88% to 0.10% (outlier value excluded)	Table 4.2 Table 4.1
	Inter-batch %CV	≤ 52.09% (outlier value included) ≤ 6.58% (outlier value excluded)	Table 4.2 Table 4.1
	Total Error (TE)	Not calculated	Not calculated
Selectivity & matrix effect	Analysis of QC1 and ULOQ samples prepared in 8 different lots of control matrix. CV for IS normalized matrix factors was ≤3.42%		Table 12, 13
Interference & specificity	8 lots of control matrix tested. No significant interference was observed in any of the lots tested.		Table 10
Hemolysis effect	One lot of hemolyzed blank was tested. No significant interference was observed.		Table 10
Lipemic effect	One lot of lipemic blank was tested. No significant interference was observed.		Table 10

Dilution linearity	500000 pg/mL tested (n=6) with a 20-fold dilution factor. Mean bias was -1.78%, CV was 0.63%. 980769.23 pg/mL tested (n=6) with a 20-fold dilution factor. Mean bias was -3.89%, CV was 3.14%	Table 8.1, 8.2
Bench-top/process stability	23 hour 35 minutes of bench-top stability for QC1 and QC3 samples was established. Mean % bias was -1.52% and -5.35% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 7.92% and 0.60% CV for the low and high QCs, respectively.	Table 19
Freeze (-20°C)-Thaw stability	QC1 and QC3 were prepared, stored at -20°C and subjected to 6 freeze-thaw cycles. Mean % bias was determined to be -5.44% and -5.03% for the low and high QCs, respectively. Precision CV (n=6) was 3.49% and 2.58% for the low and high QCs, respectively.	Table 17
Freeze (-80°C)-Thaw stability	QC1 and QC3 were prepared, stored at -80°C and subjected to 6 freeze-thaw cycles. Mean % bias was determined to be -5.17% and -5.86% for the low and high QCs, respectively. Precision CV (n=6) was 5.75% and 2.15% for the low and high QCs, respectively.	Table 18
Long-term storage	QC1 and QC3 were prepared and stored at -20°C and -80°C. Stability at -20°C was established for 1353 days. Mean % bias was 1.57% and −1.38% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 3.03% and 1.28% CV for the low and high QCs, respectively. Stability at -80°C was established for 378 days. Mean % bias was -1.53% and 0.82% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 2.27% and 1.85% CV for the low and high QCs, respectively.	Table 21.7, 22.3
Parallelism	Not applicable.	Not applicable.
Carryover	Carryover within the bioanalytical method was evaluated in the validation by injecting blank samples immediately after ULOQ samples at the beginning and at the end of each run. The relative carryover for each run was determined by calculating peak area response in blank samples versus the mean responses in the LLOQ standards of the run. Carryover was not significant (≤8.76%).	Table 14

C Confidential

付録 2.7.1-9　血漿中 ISL 濃度測定法 TM.2584 のバリデーションデータの概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of MK-8591 (20 to 20000 pg/mL) in Human EDTA K_2 Plasma. Report Number: 197094AWMP [5.3.1.4.36: 08QLCD]		
Method description	LC-MS/MS method for the determination of ISL in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. Calibrator concentrations: 20.00, 40.00, 400.00, 2000.00, 4000.00, 8000.00, 16000.00, and 20000.00 pg/mL.		
Validated assay range	20.00 to 20000.00 pg/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. QC concentrations: LLQC 20.00, QC1 60.00, QC2 10000.00, and QC3 15000.00 pg/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	Control human EDTA K_2 plasma used was obtained from [redacted] ([redacted] USA) and [redacted] ([redacted] USA) ISL reference standards from Merck & Co., Inc..		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.36: 08QLCD]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3A
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.43% to 1.93%	Table 3A
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.74%	Table 3A
Performance of QCs during accuracy and precision runs (n=3 runs)	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	-4.23% to 2.49%	Table 4A
	Inter-batch %CV	≤ 8.96%	Table 4A
	Total Error (TE)	Not calculated	Not calculated
Selectivity & matrix effect	Analysis of QC1 and ULOQ samples prepared in 8 different lots of control matrix. CV for IS normalized matrix factors was ≤2.31%		Table 11.1A, 11.2A
Interference & specificity	8 lots of control matrix tested. No significant interference was observed in any of the lots tested.		Table 9A
Hemolysis effect	One lot of hemolyzed blank matrix was tested. No significant interference was observed.		Table 9A
Lipemic effect	One lot of lipemic blank matrix was tested. No significant interference was observed.		Table 9A
Dilution linearity & hook effect	200000 pg/mL tested (n=6) with a 20-fold dilution factor. Mean bias was 1.28%, CV was 2.53%.		Table 8.1A, 8.2A, 8.3A

	1000000.00 pg/mL tested (n=6) with a 100-fold dilution factor. Mean bias was –6.92%, CV was 1.03% 2000000.00 pg/mL tested (n=6) with a 400-fold dilution factor, Mean bias was 1.90%, CV was 3.56%	
Bench-top/process stability	23 hour 34 minutes of bench-top stability for QC1 and QC3 samples was established. Mean % bias was -7.59% and -0.30% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 7.63% and 3.25% CV for the low and high QCs, respectively.	Table 18A
Freeze (-20°C)-Thaw stability	QC1 and QC3 were prepared, stored at -20°C and subjected to 6 freeze-thaw cycles. Mean % bias was determined to be 5.83% and -0.09% for the low and high QCs, respectively. Precision CV (n=6) was 1.92% and 0.93% for the low and high QCs, respectively.	Table 16A
Freeze (-80°C)-Thaw stability	QC1 and QC3 were prepared, stored at -80°C and subjected to 6 freeze-thaw cycles. Mean % bias was determined to be 2.71% and 0.90% for the low and high QCs, respectively. Precision CV (n=6) was 2.25% and 0.76% for the low and high QCs, respectively.	Table 17A
Long-term storage	QC1 and QC3 were prepared and stored at -20°C and -80°C. Stability at -20°C was established for 1035 days. Mean % bias was 3.72% and 1.43% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 2.37% and 2.99% CV for the low and high QCs, respectively. Stability at -80°C was established for 1035 days. Mean % bias was 2.74% and 2.66% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=6) was 4.30% and 1.63% CV for the low and high QCs, respectively.	Table 20.5A, 21.5A
Parallelism	Not applicable.	Not applicable.
Carryover	Carryover during method validation was evaluated by injecting a zero standard (ZS) sample immediately after a ULOQ sample and a blank sample (BLK) immediately after a ZS sample, at the beginning and at the end of each run. The relative carryover for each run was determined by calculating peak area response in ZS samples (for analyte carryover) versus the mean analyte responses in the LLOQ standards of the run. Carryover was not significant (≤16.86%).	Table 13A

C Confidential

付録 2.7.1-10　　血漿中 M4 濃度測定法 BP-0326 のバリデーションデータの概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report for the Determination of [redacted] (MK-8591 Metabolite) in Human Plasma (HPLC-MS/MS). Report Number: VRBP0326MK8591 [5.3.1.4.37: 05R8N4]		
Method description	LC-MS/MS method for the determination of ISL M4 metabolite in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. Calibrator Concentrations: 0.500, 1.00, 5.00, 25.0, 100, 250, 450, and 500 ng/mL.		
Validated assay range	0.500 to 500 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. QC concentrations: 0.500, 1.50, 15.8, and 375 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	Control human plasma from commercial suppliers. M4 reference standards from Merck & Co., Inc..		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.37: 05R8N4]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.2% to 1.6%	Table 1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 6.0%	Table 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs (n=3 runs)	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	-5.3% to 1.3%	Table 2
	Inter-batch %CV	≤ 6.8%	Table 2
	Total Error (TE)	Not calculated	Not calculated
Selectivity & matrix effect	Analysis of Low and High QC samples prepared in 6 different lots of control matrix. CV for IS normalized matrix factors was ≤3.1%		Table 9
Interference & specificity	Six lots of control matrix tested. No significant interference was observed in any of the lots tested.		Table 20
Hemolysis effect	One lot of hemolyzed blank matrix was tested. No significant interference was observed.		Table 20
Lipemic effect	One lot of lipemic blank matrix was tested. No significant interference was observed.		Table 20
Dilution linearity & hook effect	4000 ng/mL tested (n=5) with a 20-fold dilution factor. Mean bias was 4.3%, CV was 2.9%.		Table 7
Bench-top/process stability	4 hours of bench-top (on ice) stability for Low and High QC samples was established.		Table 5

	Mean % bias was -5.3% and -0.5% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=5) was 4.8% and 1.7% CV for the low and high QCs, respectively.	
Freeze (-20ºC)-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at -20ºC and subjected to three freeze-thaw cycles (thawed on ice). Mean % bias was determined to be -4.7% and -0.3% for the low and high QCs, respectively. Precision CV (n=5) was 3.6% and 1.5% for the low and high QCs, respectively.	Table 5
Long-term storage	Low and high QC samples were prepared and stored at -20ºC and -70ºC. Stability at -20ºC was established for 132 days. Mean % bias was -4.7% and -1.1% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=5) was 2.8% and 1.2% CV for the low and high QCs, respectively. Stability at -70°C was established for 48 days. Mean % bias was -4.7% and 0.3% for the low and high QCs, respectively. Precision (n=5) was 2.4% and 0.9% CV for the low and high QCs, respectively.	Table 13,15
Parallelism	Not applicable.	Not applicable.
Carryover	Carryover within the bioanalytical method was evaluated in the validation by injecting one or more carryover double blanks immediately following an upper limit of quantitation standard. Relative carryover was determined by calculating the peak area of the carryover blanks as a percentage of mean peak area of the LLOQ standards for the run. Carryover was 0%.	Table 22

付録 2.7.1-11　血漿中 M4 濃度測定法 [redacted] 1872-20 のバリデーションデータの概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of M4 Metabolite of MK-8591 (MK-8591-M4) in Human Plasma. Report Number: [redacted] 1872-20 Validation Report Version 1.0 [5.3.1.4.38: 07W6R2]		
Method description	LC-MS/MS method for the determination of ISL:-M4 metabolite in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. Calibrator Concentrations: 0.500, 1.00, 5.00, 25.0, 100, 250, 450, and 500 ng/mL.		
Validated assay range	0.500 to 500 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and ISL reference standard. QC concentrations: 1.50, 15.8, and 375 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	Control human plasma from commercial suppliers. MK-8591-M4 reference standards from Merck & Co., Inc..		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.38: 07W6R2]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6
	Cumulative accuracy (%Nominal) from LLOQ to ULOQ	94.4% to 105.8%	Table 6
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 8.0%	Table 6
Performance of QCs during accuracy and precision runs (n=3 runs)	Cumulative accuracy (%Nominal) in 3 QCs	99.5% to 105.1%	Table 3
	Inter-batch %CV	≤ 8.6%	Table 3
	Total Error (TE)	Not calculated	Not calculated
Selectivity & matrix effect	Analysis of Low and High QC samples prepared in 8 different lots of control matrix. CV for IS normalized matrix factors was ≤1.6%		Table 26,27
Interference & specificity	Eight lots of blank matrix were tested. No significant interference was observed.		Table 23
Hemolysis effect	2.0% hemolyzed human plasma was used to prepare QC A and QC C samples. Six replicate samples at each concentration level were extracted and analyzed. Precision of samples prepared in hemolyzed human plasma was ≤5.3% while accuracy (%Nominal) ranged from 95.5% to 103.3%		Table 28
Lipemic effect	Blank lipemic human plasma was used to prepare QC A and QC C samples. Six replicate		Table 29

	samples at each concentration level were extracted and analyzed. Precision of samples prepared in lipemic human plasma was ≤3.0% while accuracy (%Nominal) ranged from 96.8% to 104.7%.	
Dilution linearity & hook effect	750 ng/mL tested (n=6) with a 2-fold dilution factor. Mean accuracy (%Nominal) was 94.7%, CV was 1.0%. 1880 ng/mL tested (n=6) with a 5-fold dilution factor. Mean accuracy (%Nominal) was 93.6%, CV was 1.3%.	Table 21,22
Bench-top/process stability	20.25 hours of bench-top (5 ± 3°C) stability for QC A (1.50 ng/mL), QC C (375 ng/mL) and QC 5D (1880 ng/mL) samples was established. Mean % bias was 2.7%, -2.1% and -3.7% for the QC A, QC C and QC 5D, respectively. Precision (n=6) was 3.3%, 8.1% and 5.3% CV for the QC A, QC C and QC 5D, respectively.	Table 10
Freeze (-80°C)-Thaw stability	QC A (1.50 ng/mL), QC C (375 ng/mL) and QC 5D (1880 ng/mL) samples were prepared, stored at -80°C and subjected to 4 freeze-thaw cycles (thawed by keeping the samples at room temperature for 5 minutes then transferring to an ice-water bath). Mean % bias was determined to be 0.7%, -0.8% and -1.6% for the QC A, QC C and QC 5D, respectively. Precision CV (n=6) was 14.4%, 4.1% and 5.3% for the QC A, QC C and QC 5D, respectively.	Table 8
Long-term storage	QC A (1.50 ng/mL), QC C (375 ng/mL) and QC 5D (1880 ng/mL) samples were prepared and stored at -80°C. Stability at -80°C was established for 196 days. Mean %bias was -0.7%, -4.3%, and -8.5% for the QC A, QC C and QC 5D, respectively. Precision (n=5) was 3.7%, 2.9% and 1.5% CV QC A, QC C and QC 5D, respectively.	Table 4
Parallelism	Not applicable.	Not applicable.
Carryover	Carryover within the bioanalytical method was evaluated in the validation by serial injections of the following samples: the extracted upper limit of quantitation (CO-ULOQ), followed by two (2) replicates of extracted blank samples (CO-BLK) and one (1) extracted LLOQ (CO-LLOQ) sample. Relative carryover was determined by calculating the peak area of the carryover blanks as a percentage of peak area of the LLOQ standard sample for the run. Carryover was 0%.	Table 24

C Confidential

2.7.1.5.4　ISL-DP 及び ISL-TP の PBMC 中濃度測定法のバリデーションデータ

以下の表中に DOR/ISL の臨床開発プログラムで使用した ISL-DP 及び ISL-TP に関するヒト PBMC 中濃度測定法のバリデーションデータの概要を示す。

付録 2.7.1-12　PBMC 中 ISL-DP 及び ISL-TP 濃度測定法 TM.3874 のバリデーションデータの概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Autmated Extraction for the Determination of MK-8591-Diphosphate and MK-8591-Triphosphate (100 to 40000 pg/mL) in Human PBMC (Sodium Heparin). Project Number: 237044BEDZ [5.3.1.4.39: 08SDR9]		
Method description	LC-MS/MS method for the determination of ISL-diphosphate (ISL-DP) and ISL-triphosphate (ISL-TP) in human peripheral blood mononuclear cells (PBMC)		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human PBMC and ISL-DP and ISL-TP reference standards. Calibrator Concentrations: ISL-DP: 102.53, 205.06, 1025.30, 4101.20, 8202.40, 16404.80, 32809.60, 41012.00 pg/mL ISL-TP: 100.00, 200.00, 1000.00, 4000.00, 8000.00, 16000.00, 32000.00, 40000.00 pg/mL		
Validated assay range	100 to 40000 pg/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Control human PBMC and ISL-DP and ISL-TP reference standard. QC concentrations: ISL-DP: 102.55, 307.65, 20510.00, and 30765.00 pg/mL ISL-TP: 100.00, 300.00, 20000.00, and 30000.00 pg/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	Control human PBMC from commercial suppliers (supplier lot number [redacted]). ISL-DP and ISL-TP reference standards from Merck & Co., Inc.. ISL-DP, [redacted], lot number [redacted], 10mM in solution; ISL-TP, [redacted], lot number [redacted], 10mM in solution		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.39: 08SDR9]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3A, 3B
	Cumulative accuracy (%Bias) from LLOQ to ULOQ	ISL-DP: -1.99% to 1.20% ISL-TP: -4.89% to 2.55%	Table 3A, 3B

	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	ISL-DP: ≤ 3.94% ISL-TP: ≤ 4.61%	Table 3A, 3B
Performance of QCs during accuracy and precision runs (n=3 runs)	Cumulative accuracy (%Bias) in 4 QCs (n=18 at each QC level)	ISL-DP: -0.78% to 1.86%; ISL-TP: -5.56% to -0.03%	Table 4A, 4B
	Inter-batch %CV (n=18 at each QC level)	ISL-DP: ≤4.55% ISL-TP: ≤ 6.27%	Table 4A, 4B
	Total Error (TE)	Not calculated	Not calculated
Matrix effect	Analysis of Low and High QC samples prepared in 7 different lots of control matrix, with n=3 for each lot. ISL-DP: At QC1 (307.65 pg/mL), mean %bias was -7.47% to -0.82%; %CV ≤6.03%; at QC3 (30765.00 pg/mL), mean %bias was -5.83% to 3.15%; %CV ≤ 4.82% ISL-TP: At QC1 (300.00 pg/mL), mean %bias was -11.69% to -6.22%, %CV ≤5.06%; at QC3 (30000.00 pg/mL), mean %bias was -5.69% to 0.17%, %CV was ≤ 5.71%		Table 14A,14B, 15A, 15B
Matrix selectivity	Six randomly selected blank human PBMC sources and one surrogate matrix preparation were analyzed as blank samples (without analyte and internal standard, n=1). All samples were analyzed to determine the extent to which endogenous matrix components may contribute to chromatographic interference with the analytes and the internal standards. The results met the pre-established acceptance criteria. No significant interference was observed. ISL-DP: analyte interference ranged from 0.19% to 0.72%; internal standard interference ranged from 0.00% to 0.02% ISL-TP: analyte interference ranged from 0.24% to 3.40%; internal standard interference ranged from 0.01% to 0.07%		Table 11A, 11B
Potential interference from commonly used drugs	Low (QC1) quality control samples in human PBMC were fortified with the following drugs at their respective therapeutic concentrations: acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, cotinine, dextromethorphan, dimenhydrinate, diphenhydramine, ethinyl estradiol, ibuprofen, levonorgestrel, nicotine, pseudoephedrine and salicylic acid. ISL-DP: mean %bias was -7.22% to 1.66%, %CV was ≤6.43%; ISL-TP: mean %bias was -12.50% to -2.44%, %CV was ≤6.56%		Table 12A, 12B
Dilution linearity	ISL-DP: 164080.00 pg/mL tested (n=6) with a 20-fold dilution factor. Mean accuracy (%Bias) was 1.35%, CV was 3.87%. ISL-TP: 160000 pg/mL tested (n=6) with a 20-fold dilution factor. Mean accuracy (%Bias) was -14.40%, CV was 8.98%.		Table 10A, 10B
Bench-top/process stability	19 hours 59 min of bench-top (room temperature) stability for QC1 and QC3 PBMC samples was established. ISL-DP: at QC1 (307.65 pg/mL), mean %bias was 4.79%, %CV was 2.41%; at QC3 (30765.00 pg/mL), %bias was 4.56%, %CV was 0.61%;		Table 24A, 24B

	ISL-TP: at QC1 (300.00 pg/mL), mean %bias was -7.17%, %CV was 5.79%; at QC3 (30000 pg/mL), %bias was -3.98%, %CV was 3.26%.	
Freeze (-80ºC)-Thaw stability	QC1 and QC3 PBMC samples were prepared, stored at -80ºC and subjected to 4 freeze-thaw cycles. ISL-DP: at QC1 (307.65 pg/mL), mean %bias was -3.46%, %CV was 4.09%; at QC3 (30765.00 pg/mL), %bias was -2.84%, %CV was 9.11%; ISL-TP: at QC1 (300.00 pg/mL), mean %bias was -8.78%, %CV was 3.49%; at QC3 (30000 pg/mL), %bias was -5.94%, %CV was 9.84%.	Table 21A, 21B
Long-term storage	QC1 and QC3 PBMC samples were prepared and stored at -80°C. Stability in matrix for ISL-DP and ISL-TP was established for up to 199 days. Stability for 154 days: ISL-DP: at QC1 (307.65 pg/mL), %Bias was -2.80%, %CV was 4.00%, at QC3 (30765.00 pg/mL), %Bias was -1.48%, %CV was 1.84%; ISL-TP: at QC1 (300.00 pg/mL), %Bias was -10.34%, %CV was 4.03%; at QC3 (30000.00 pg/mL), %Bias was -5.24%, %CV was 4.21%. Stability for 199 days: ISL-DP: at QC1 (307.65 pg/mL), %Bias was -5.63%, %CV was 3.19%, at QC3 (30765.00 pg/mL), %Bias was -6.10%, %CV was 3.38%; ISL-TP: at QC1 (300.00 pg/mL), %Bias was -10.73%, %CV was 8.71%; at QC3 (30000.00 pg/mL), %Bias was -10.15%, %CV was 5.19%.	Table 28.1A, 28.1B, 28.2A, 28.2B
Parallelism	Not applicable.	Not applicable.
Carryover	Carryover during method validation was evaluated by injecting a blank sample (BLK) sample immediately after a ULOQ sample, at the beginning and at the end of each run. The results from these experiments were used to evaluate a potential carryover issue which could arise during study sample analysis. The relative carryover for each run was determined by calculating peak area response in BLK samples (for the analytes and internal standards carryover) versus the mean analyte and internal standard responses in the LLOQ standards of the run. The results met the pre-established acceptance criteria. ISL-DP: carryover was <2.76% ISL-TP: carryover was <3.67%	Table 16A, 16B

C Confidential

2.7.1.5.5　DOR、ISL 及び ISL 代謝物 M4の血漿中濃度測定法の臨床試験での分析性能

以下の表中に DOR/ISL の臨床開発プログラムで使用した DOR、ISL と ISL 代謝物 M4に関するヒト血漿中濃度測定法の臨床試験での分析性能を示す。

付録 2.7.1-13　血漿中 DOR 濃度測定法 ANI 11059 の臨床試験での分析性能

Study #	Method; Link to BA report	Run Acceptance Rate*	Std. Curve Performance		QC Performance***		ISR Passing Rate (%)
			Bias (%)	CV (%)	Bias (%)	CV (%)	
MK-8591-010	ANI 11059.01; [5.3.1.4.40: 04SH7T]	100% (6 out of 6 runs)	-1.35 to 0.81	≤3.71	0.34 to 0.80	≤4.88	100
MK-8591-015	ANI 11059.02; [5.3.1.4.41: 05R3Y4]	100% (6 out of 6 runs)	-5.85 to 4.60	≤6.93	0.52 to 4.82	≤5.90	100
MK-8591A-014	ANI 11059.02; [5.3.1.4.42: 058HZL]	100% (9 out of 9 Runs, 10 runs created but Run 1 was never injected because it was lost during extraction)	-5.46 to 4.15	≤5.94	-2.33 to 1.66	≤6.28	100
MK-8591A-027	ANI 11059.02/03; [5.3.1.4.43: 05Q8Q0]	100% (13 of 13 runs)	-1.63 to 1.08	≤6.00	-1.60 to 7.00	≤14.02	86.96
MK-8591A-039	ANI 11059.03; [5.3.1.4.44: 06FQZG]	100% (7 of 7 runs)	-4.77 to 5.41	≤3.61	-2.69 to 1432.67[$]	≤394.13[$]	100
MK-8591A-018	ANI 11059.03; [5.3.1.4.45: 08K5BG]	100% (1 of 1 run)	-3.50 to 4.51	≤7.92	-3.06 to 2.67	≤2.39	NA[&]
MK-8591A-020	ANI 11059.03; [5.3.1.4.46: 08K9VJ]	100% (3 of 3 runs)	-4.33 to 4.98	≤4.46	-1.68 to 6.33	≤2.41	100
MK-8591A-055	ANI 11059.03; [5.3.1.4.47: 08L5L0]	100% (8 of 8 runs)	-1.00 to 0.70	≤4.04	-1.31 to -0.74	≤4.38	97.70
MK-8591A-051**	ANI 11059.03; [5.3.1.4.48: 08R5LG]	100% (3 of 3 runs)	-0.95 to 1.05	≤6.44	-2.0 to -0.13	≤1.70	100

MK-8591A-052**	ANI 11059.03; [5.3.1.4.49: 08R5PF]	100% (3 of 3 runs)	-2.0 to 3.00	≤5.83	-1.11 to 1.38	≤9.63	91.67
MK-8591A-053**	ANI 11059.03; [5.3.1.4.50: 08RSTX]	100% (1 of 1 run)	-1.60 to 4.15	≤6.0	-1.02 to 4.00	≤1.60	NA[&]
MK-8591A-054**	ANI 11059.03; [5.3.1.4.51: 08QTZS]	100% (3 of 3 runs)	-1.12 to 1.33	≤6.45	-1.15 to 0.36	≤8.08	100

* Run acceptance rate and performance statistics for runs with incurred samples
** Run acceptance rate and performance statistics based on interim sample analysis report, as the study is still ongoing
*** Dilution check QC excluded
$ 2 out of 18 QC1 values, one from run #1 and the other from run #2, were outside of the acceptable bias range. Both QCs are included in the statistical calculations presented in the summary table. Calculated statistics without the QC1 confirmed as an outlier yields to a % bias of 8.71% and %CV of 21.72%
[&] ISR was not conducted
Bioanalytical site: [redacted] Canada, [redacted]

C Confidential

付録 2.7.1-14　　血漿中 ISL 濃度測定法 BP-0074 の臨床試験での分析性能

Study #	Method; Link to BA report	Run Acceptance Rate*	Std. Curve Performance		QC Performance**		ISR Passing Rate (%)
			Bias (%)	CV (%)	Bias (%)	CV (%)	
MK-8591-001	BP-0074; [5.3.1.4.12: 044VCZ]	100% (16 of 16 runs)	-1.0 to 1.0	≤4.5	1.0 to 2.3	≤6.6	87.5
MK-8591-002	BP-0074; [5.3.1.4.13: 04848Q]	100% (7 of 7 runs)	-1.5 to 1.0	≤9.1	-2.0 to -0.4	≤8.0	NA

* Run acceptance rate and performance statistics for runs with incurred samples
** Dilution check QC excluded
Bioanalytical site: Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486, USA

C Confidential

付録 2.7.1-15　　血漿中 ISL 濃度測定法 BP-0112 の臨床試験での分析性能

Study #	Method; Link to BA report	Run Acceptance Rate*	Std. Curve Performance		QC Performance**		ISR Passing Rate (%)
			Bias (%)	CV (%)	Bias (%)	CV (%)	
MK-8591-003	BP-0112; [5.3.1.4.52: 05NP6P]	93% (14 of 15 runs)	-1.8 to 1.3	≤5.3	4.0 to 5.6	≤5.3	100

* Run acceptance rate and performance statistics for runs with incurred samples
** Dilution check QC excluded
Bioanalytical site: Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486, USA

C Confidential

付録 2.7.1-16　　血漿中 ISL 濃度測定法 ANI 11080 の臨床試験での分析性能

Study #	Method; Link to BA report	Run Acceptance Rate*	Std. Curve Performance		QC Performance**		ISR Passing Rate (%)
			Bias (%)	CV (%)	Bias (%)	CV (%)	
MK-8591-005	ANI 11080; [5.3.1.4.1: 04H4JZ]	100% (3 of 3 runs)	-11.80 to 2.97	≤7.0	-12.21 to 1.77	≤4.61	100
MK-8591-009	ANI 11080; [5.3.1.4.53: 04RKXV]	100% (8 of 8 runs)	-2.22 to 2.27	≤6.75	-5.38 to -3.46	≤4.94	98.81
MK-8591-010	ANI 11080; [5.3.1.4.40: 04SH7T]	100% (4 of 4 runs)	-2.75 to 3.12	≤7.80	-0.58 to 0.43	≤4.55	100
MK-8591-011	ANI 11080; [5.3.1.4.54: 05MQP6]	100% (9 of 9 runs)	-1.31 to 1.54	≤5.47	1.34 to 6.03	≤5.72	98.68
MK-8591-015	ANI 11080; [5.3.1.4.41: 05R3Y4]	71% (10 of 14 runs[&])	-1.93 to 2.88	≤5.28	-3.48 to -0.07	≤6.34	97.89
MK-8591A-014	ANI 11080; [5.3.1.4.42: 058HZL]	100% (9 of 9 runs)	-1.02 to 1.92	≤8.27	-1.71 to 1.10	≤5.66	98.91
MK-8591A-017	ANI 11080; [5.3.1.4.55: 0877K0]	86% (19 of 22 runs)	-0.97 to 0.93	≤6.03	-1.00 to 312.36[$]	≤677.65[$]	88.31
MK-8591A-018	ANI 11080; [5.3.1.4.45: 08K5BG]	83% (20 of 24 runs)	-2.29 to 2.30	≤5.08	1.49 to 8.72	≤19.11	90.91
MK-8591A-020	ANI 11080; [5.3.1.4.46: 08K9VJ]	85% (28 of 33 runs)	-1.51 to 1.55	≤5.38	-1.74 to -0.65	≤4.68	97.52
[redacted]004	ANI 11080; [5.3.1.4.56: 05GD02]	100% (6 of 6 runs)	-1.51 to 1.54	≤5.08	3.95 to 5.86	≤3.72	98.00

* Run acceptance rate and performance statistics for runs with incurred samples
** Dilution check QC excluded
[$] High % bias and %CV at QC1 due to QC values that were outside the acceptable range (included in statistical calculations)

[&] Among the 4 failed runs, 2 runs were rejected; 2 runs were lost/stopped
Bioanalytical site: [redacted] Canada, [redacted]

C Confidential

付録 2.7.1-17　　血漿中 ISL 濃度測定法 TM.2584 の臨床試験での分析性能

Study #	Method; Link to BA report	Run Acceptance Rate*	Std. Curve Performance		QC Performance***		ISR Passing Rate (%)
			Bias (%)	CV (%)	Bias (%)	CV (%)	
MK-8591-025	TM.2584; [5.3.1.4.57: 06G34W]	67% (2 out of 3 runs)	-1.70 to 3.70	≤10.58	-1.90 to 0.32	≤5.67	100
MK-8591-026	TM.2584; [5.3.1.4.18: 07WRY3]	100% (6 of 6 runs)	-1.30 to 2.75	≤6.59	-1.61 to 0.22	≤2.89	100
MK-8591-029	TM.2584; [5.3.1.4.58: 07VY9Z]	100% (3 of 3 runs)	-2.13 to 2.85	≤2.58	-2.18 to 0.24	≤2.86	100
MK-8591-030	TM.2584; [5.3.1.4.20: 07X063]	100% (6 of 6 runs)	-1.99 to 2.47	≤4.45	-2.81 to -1.52	≤4.54	94.12
MK-8591-032	TM.2584; [5.3.1.4.5: 06G35G]	86% (12 out of 14 runs)	-1.47 to 1.23	≤5.85	-0.09 to 0.58	≤4.74	80.60
MK-8591A-039	TM.2584; [5.3.1.4.44: 06FQZG]	100% (4 of 4 runs)	-1.33 to 2.18	≤4.35	-3.83 to -1.47	≤2.90	100
MK-8591-040	TM.2584; [5.3.1.4.6: 07X06T]	83.3% (5 out of 6 runs)	-2.05 to 1.87	≤6.14	-4.22 to -1.33	≤4.44	98.00
MK-8591A-027	TM.2584; [5.3.1.4.43: 05Q8Q0]	100% (12 of 12 runs)	-2.84 to 12.44	≤4.02	-2.82 to 0.10	≤3.51	99.19
MK-8591-058	TM.2584; [5.3.1.4.22: 08QRGH]	100% (6 of 6 runs)	-1.68 to 0.90	≤6.54	-0.47 to 2.85	≤3.58	100
MK-8591A-028	TM.2584; [5.3.1.4.19: 085TKW]	89% (8 of 9 runs)	-1.52 to 2.44	≤4.46	-0.79 to 1.18	≤7.96	98.04
MK-8591A-055	TM.2584; [5.3.1.4.47: 08L5L0]	100% (8 of 8 runs)	-1.89 to 2.38	≤3.93	1.25 to 4.37	≤4.48	98.85

MK-8591A-033	TM.2584; [5.3.1.4.59: 08L5LH]	100% (7 of 7 runs)	-1.09 to 1.13	≤4.00	0.48 to 3.70	≤7.15	96.08
MK-8591-016	TM.2584; [5.3.1.4.3: 0850QF]	82% (41 of 50 runs)	-2.15 to 4.68	≤5.90	-1.96 to 12.21$	≤144.62$	92.72
MK-8591-013	TM.2584; [5.3.1.4.8: 08R2FT]	84% (16 of 19 runs)	-2.13 to 2.26	≤5.50	-0.62 to 6.43	≤13.50	99.12
MK-8591A-051**	TM.2584; [5.3.1.4.48: 08R5LG]	90.5% (19 of 21 runs)	-1.54 to 3.78	≤7.38	2.44 to 3.80	≤7.77	92.59
MK-8591A-052**	TM.2584; [5.3.1.4.49: 08R5PF]	100% (38 of 38 runs)	-0.87 to 1.90	≤6.48	1.16 to 3.64	≤5.71	79.59
MK-8591A-053**	TM.2584; [5.3.1.4.50: 08RSTX]	100% (9 of 9 runs)	-2.20 to 3.44	≤5.65	1.93 to 4.53	≤3.45	97.92
MK-8591A-054**	TM.2584; [5.3.1.4.51: 08QTZS]	100% (3 of 3 runs)	-1.80 to 2.02	≤4.76	-0.75 to 2.77	≤4.07	TBD****

* Run acceptance rate and performance statistics for runs with incurred samples
** Run acceptance rate and performance statistics based on interim sample analysis report, as the study is still ongoing
*** Dilution check QC excluded
**** Interim report – ISR will be evaluated before final BAR
$ statistical calculation included QCs out of acceptable range
Bioanalytical site: [redacted] Canada, [redacted]

C Confidential

付録 2.7.1-18　　血漿中 M4 濃度測定法 BP-0326 及び [redacted]1872-20 の臨床試験での分析性能

Study #	Method; Link to BA report	Run Acceptance Rate*	Std. Curve Performance		QC Performance**		ISR Passing Rate (%)
			Bias (%)	CV (%)	Bias (%)	CV (%)	
MK-8591-026	BP-0326; [5.3.1.4.60: 06DV3Q] $	100% (6 of 6 runs)	-2.7 to 2.0	≤2.0	-5.3 to 2.5	≤3.0	100
MK-8591-030	[redacted]1872-20; [5.3.1.4.61: 07WZF4] $$	71% (5 of 7 runs)	-4.7 to 4.2	≤5.7	-1.9 to 3.8	≤4.0	100
MK-8591-032	[redacted]1872-20; [5.3.1.4.62: 06G35N] $$	100% (7 of 7 runs)	-5.4 to 6.0	≤8.4	-6.7 to 3.2	≤6.2	100

* Run acceptance rate and performance statistics for runs with incurred samples
** Dilution check QC excluded
$ Bioanalytical site: Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486, USA
$$ Bioanalytical site: [redacted] Canada.

C Confidential

付録 2.7.1-19　PBMC 中 ISL-DP 及び ISL-TP 濃度測定法 TM.3874 の臨床試験での分析性能

Study #	Method; Link to BA report	Run Acceptance Rate*	Std. Curve Performance		QC Performance**		ISR Passing Rate (%)
			Bias (%)	CV (%)	Bias (%)	CV (%)	
MK-8591-058	TM.3874; [5.3.1.4.22: 08QRGH]	ISL-DP: 55% (6 of 11) ISL-TP: 64% (7 of 11)	ISL-DP: -2.35 to 2.29 ISL-TP: -2.92 to 3.96	ISL-DP: ≤7.08 ISL-TP: ≤7.99	ISL-DP: 3.37 to 6.82 ISL-TP: 5.12 to 7.11	ISL-DP: ≤6.52 ISL-TP: ≤5.43	ISL-DP: 85.71 ISL-TP: 96.15

* Run acceptance rate and performance statistics for runs with incurred samples
** Dilution check QC excluded
Bioanalytical site: [redacted] Canada, [redacted]

C Confidential

2.7.1.5.6　相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験で得られた薬物動態パラメータの概要

付録 2.7.1-20　相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験で得られた薬物動態パラメータの概要

Study Number	Study Design	Treatment (Dose, Regimen)	Analyte (Matrix)	Day	N	Geometric Mean (95% CI)							Geometric Mean Ratio (90% CI)				Test/ Reference
						Cmax[a] (nM)	Tmax[b] (hr)	Ct[a] (nM)	t	AUC0-t[a] (nM*hr)	t	$t_{1/2}$[c] (hr)	Ct[a]	t	AUC0-t[a]	t	
8591-P001	A double-blind, randomized, placebo-controlled, alternating panel, rising single dose study	Panel B, Period 1: Islatravir Oral Suspension (30 mg, SD, Fasted)	Islatravir-TP (PBMC)[d]	-	6	8.21 (6.39, 10.5)	24.00 (6.00, 48.00)	2.76 (1.78, 4.29)	168	1420 (1060, 1900)	inf	118.17 (23.8)	-	-	-	-	-
				-	6	-	-	-	-	871 (700, 1080)	168	-	-	-	-	-	-
		Panel B, Period 3: Islatravir Oral Suspension (30 mg, SD, Fed with standard high-fat breakfast)		-	6	7.85 (6.11, 10.1)	17.97 (6.00, 24.00)	2.71 (1.67, 4.40)[e]	168	1370 (975, 1920)[e]	inf	144.65 (62.6)[e]	0.96 (0.74, 1.24)	max	0.96 (0.73, 1.27)[e]	inf	Fed / Fasted
				-	5	-	-	-	-	660 (520, 838)[e]	168	-	0.98 (0.57, 1.67)	168	0.76 (0.61, 0.95)[e]	168	
		Panel B, Period 1: Islatravir Oral Suspension (30 mg, SD, Fasted)	Islatravir (Plasma)	-	6	1070 (867, 1310)[f]	0.50 (0.25, 0.50)	-	-	3.91 (3.48, 4.39)[f]	inf	48.59 (13.0)	-	-	-	-	-
				-	6	-	-	-	-	3.45 (3.07, 3.88)[f]	last	-	-	-	-	-	-
				-	6	-	-	-	-	3.74 (3.31, 4.21)[f]	168	-	-	-	-	-	-
		Panel B, Period 3: Islatravir Oral Suspension (30 mg, SD, Fed with standard high-fat breakfast)		-	6	542 (441, 666)[f]	1.75 (0.50, 4.02)	-	-	4.30 (3.82, 4.83)[f]	inf	63.55 (20.8)	0.51 (0.41, 0.63)	max	1.10 (1.02, 1.18)	inf	Fed / Fasted
				-	6	-	-	-	-	3.49 (3.11, 3.92)[f]	last	-	-	-	1.01 (0.93, 1.10)	last	
				-	6	-	-	-	-	3.91 (3.47, 4.41)[f]	168	-	-	-	1.05 (0.96, 1.14)	168	

Confidential

Study Number	Study Design	Treatment (Dose, Regimen)	Analyte (Matrix)	Day	N	Geometric Mean (95% CI)							Geometric Mean Ratio (90% CI)				Test/ Reference
						Cmax[a] (nM)	Tmax[b] (hr)	Ct[a] (nM)	t	AUC0-t[a] (nM*hr)	t	$t_{1/2}$[c] (hr)	Ct[a]	t	AUC0-t[a]	t	
8591A-P014	A randomized, open-label, 3-period crossover, relative bioavailability study, with a fourth fixed-sequence period.	FMF1: Doravirine/Islatravir FDC Tablet (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)	Doravirine (Plasma)	1	20[g]	2270.00 (1910.00, 2700.00)	3.00 (1.00, 8.00)	668.00 (573.00, 778.00)	24	29900.00 (25700.0, 34900.00)	24	13.42 (26.4)	1.09 (0.98, 1.20)	max	1.08 (0.99, 1.17)	24	FMF1/SE
					20[g]	-	-	-	-	-	-	-	1.03 (0.96, 1.11)	24	-	-	
		FMF2: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	20[g]	2290.00 (2000.00, 2620.00)	3.00 (1.98, 8.02)	657.00 (559.00, 772.00)	24	30300.00 (26700.0, 34600.00)	24	14.41 (29.2)	1.09 (0.98, 1.21)	max	1.09 (1.01, 1.18)	24	FMF2/SE
					20[g]	-	-	-	-	-	-	-	1.01 (0.94, 1.10)	24	-	-	
		SE: (Individual Components of (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SEs, SD)		1	20[g]	2090.00 (1810.00, 2420.00)	2.02 (1.00, 8.02)	648.00 (565.00, 745.00)	24	27800.00 (24900.0, 31100.00)	24	15.25 (29.1)	-	-	-	-	-
		FMF1+PPI (40-mg Pantoprazole QD for 5 days with Doravirine/Islatravir FDC Tablet FMF1 Coadministered on the 5th day)		5	10[h]	1960.00 (1510.00, 2530.00)	3.02 (0.50, 4.00)	585.00 (479.00, 714.00)	24	26100.00 (20600.00, 33100.00)	24	14.26 (28.3)	0.92 (0.75, 1.13)	max	0.95 (0.82, 1.11)	24	FMF1+PPI/ FMF1
					10[h]	-	-	-	-	-	-	-	0.94 (0.82, 1.07)	24	-	-	
		FMF1: Doravirine/Islatravir FDC Tablet (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	11	2120.00 (1620.00, 2790.00)	3.00 (1.00, 8.00)	625.00 (482.00, 811.00)	24	27400.00 (21300.00, 35300.00)	24	13.27 (28.2)	-	-	-	-	-
		FMF2+PPI (40-mg Pantoprazole QD for 5 days with Doravirine/Islatravir FDC Tablet FMF2 Coadministered on the 5th day)		5	6[i]	2300.00 (1810.00, 2910.00)	2.50 (1.02, 4.00)	651.00 (477.00, 889.00)	24	30200.00 (23900.00, 38100.00)	24	15.45 (20.5)	0.98 (0.80, 1.20)	max	0.93 (0.78, 1.11)	24	FMF2+PPI/ FMF2
					6[i]	-	-	-	-	-	-	-	0.90 (0.76, 1.07)	24	-	-	
		FMF2: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	10	2340.00 (2050.00, 2670.00)	3.50 (2.00, 8.02)	723.00 (568.00, 921.00)	24	32300.00 (28400.00, 36900.00)	24	15.25 (23.4)	-	-	-	-	-

Study Number	Study Design	Treatment (Dose, Regimen)	Analyte (Matrix)	Day	N	Geometric Mean (95% CI)							Geometric Mean Ratio (90% CI)				Test/ Reference
						Cmax[a] (nM)	Tmax[b] (hr)	Ct[a] (nM)	t	AUC0-t[a] (nM*hr)	t	$t_{1/2}$[c] (hr)	Ct[a]	t	AUC0-t[a]	t	
		FMF1: Doravirine/Islatravir FDC Tablet (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)	Islatravir (Plasma)	1	19[g,j]	26.00 (21.10, 31.90)	0.50 (0.25, 3.00)	-	-	71.10 (63.10, 80.20)	24	11.60 (174.4)	0.91 (0.80, 1.05)	max	1.02 (0.96, 1.08)	24	FMF1/ SE
		FMF2: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	20[g]	25.80 (22.00, 30.40)	0.50 (0.50, 2.00)	-	-	70.40 (63.90, 77.50)	24	8.84 (125.6)	0.91 (0.81, 1.01)	max	1.01 (0.97, 1.05)	24	FMF2/ SE
		SE: (Individual Components of (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SEs, SD)		1	20[g]	28.50 (24.60, 33.00)	0.50 (0.50, 1.02)	-	-	69.80 (63.60, 76.70)	24	11.81 (169.9)	-	-	-	-	-
		FMF1+PPI (40-mg Pantoprazole QD for 5 days with Doravirine/Islatravir FDC Tablet FMF1 Coadministered on the 5th day)		5	10[h]	23.00 (16.30, 32.20)	0.50 (0.28, 3.00)	-	-	60.20 (50.40, 72.10)	24	10.04 (259.3)	0.93 (0.73, 1.18)	max	0.96 (0.87, 1.06)	24	FMF1+PPI/ FMF1
		FMF1: Doravirine/Islatravir FDC Tablet (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	11	24.60 (18.50, 32.80)	0.50 (0.25, 1.00)	-	-	62.80 (53.30, 73.90)	24	7.08 (139.6)	-	-	-	-	-
		FMF2+PPI (40-mg Pantoprazole QD for 5 days with Doravirine/Islatravir FDC Tablet FMF2 Coadministered on the 5th day)		5	6[i]	25.80 (17.60, 37.80)	0.75 (0.50, 2.00)	-	-	80.20 (69.90, 92.00)	24	55.33 (27.3)	0.99 (0.72, 1.35)	max	1.05 (0.94, 1.16)	24	FMF2+PPI/ FMF2
		FMF2: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	10	26.10 (22.80, 30.00)	0.75 (0.50, 1.05)	-	-	76.70 (70.60, 83.20)	24	12.29 (122.7)	-	-	-	-	-

Confidential

Study Number	Study Design	Treatment (Dose, Regimen)	Analyte (Matrix)	Day	N	Geometric Mean (95% CI)							Geometric Mean Ratio (90% CI)				Test/ Reference
						Cmax[a] (nM)	Tmax[b] (hr)	Ct[a] (nM)	t	AUC0-t[a] (nM*hr)	t	$t_{1/2}$[c] (hr)	Ct[a]	t	AUC0-t[a]	t	
8591A-P027	A randomized, open-label, single-site pharmacokinetics, and relative bioavailability study.	Test A: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, under alternate storage conditions (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)	Doravirine (Plasma)	1	26	2570 (2270, 2910)	1.52 (0.5, 4)	687 (620, 762)	24	48500 (44900, 52300)	inf	15.5 (27.3)	1.07 (0.92, 1.24)	max	1.01 (0.92, 1.10)	inf	Test A / Reference
					26	-	-	-	-	46200 (42500, 50100)	last	-	1.02 (0.93, 1.12)	24	1.02 (0.93, 1.12)	last	
		Test B: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, manufactured with alternate conditions (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	26	2600 (2320, 2920)	2.52 (0.5, 8.02)	734 (664, 812)	24	50700 (47200, 54500)	inf	15.5 (29)	1.08 (0.96, 1.21)	max	1.05 (0.97, 1.14)	inf	Test B / Reference
					26	-	-	-	-	48200 (44700, 51900)	last	-	1.09 (1.00, 1.19)	24	1.07 (0.98, 1.16)	last	
		Test C: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, alternate formulation (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	25	1890 (1600, 2230)	3 (1, 8.1)	690 (623, 765)[k]	24	46000 (41400, 51100)[k]	inf	18.3 (33.8)[k]	0.78 (0.66, 0.93)	max	0.96 (0.85, 1.08)[k]	inf	Test C / Reference
					25	-	-	-	-	41300 (37200, 46000)	last	-	1.03 (0.93, 1.14)[k]	24	0.92 (0.80, 1.04)	last	
		Reference: Doravirine/Islatravir FDC formulation (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	27	2410 (2040, 2860)	2.02 (0.5, 8)	671 (586, 770)	24	48100 (43000, 53800)	inf	16.5 (30.8)	-	-	-	-	-
					27	-	-	-	-	45100 (40300, 50600)	last	-	-	-	-	-	
		Test A: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, under alternate storage conditions (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)	Islatravir (Plasma)	1	26	28.6 (24.6, 33.3)	0.5 (0.25, 2)	0.434 (0.391, 0.48)	24	107 (97.6, 118)	inf	63.4 (16.4)	1.05 (0.88, 1.26)	max	1.00 (0.96, 1.04)	inf	Test A / Reference
					26	-	-	-	-	90.7 (82.5, 99.7)	last	-	0.99 (0.95, 1.04)	24	1.00 (0.95, 1.05)	last	
					26	-	-	-	-	70.9 (64.4, 77.9)	24	-	-	-	1.00 (0.96, 1.05)	24	

Confidential

Study Number	Study Design	Treatment (Dose, Regimen)	Analyte (Matrix)	Day	N	Geometric Mean (95% CI)							Geometric Mean Ratio (90% CI)				Test/ Reference
						Cmax[a] (nM)	Tmax[b] (hr)	Ct[a] (nM)	t	AUC0-t[a] (nM*hr)	t	$t_{1/2}$[c] (hr)	Ct[a]	t	AUC0-t[a]	t	
		Test B: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, manufactured with alternate conditions (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	26	26.3 (22.5, 30.7)	0.508 (0.25, 3)	0.441 (0.4, 0.487)	24	108 (98.1, 118)	inf	63.4 (17.6)	0.97 (0.84, 1.12)	max	1.00 (0.97, 1.04)	inf	Test B / Reference
					26	-	-	-	-	90.7 (83.2, 98.9)	last	-	1.01 (0.97, 1.05)	24	1.00 (0.96, 1.04)	last	
					26	-	-	-	-	70.4 (64.7, 76.6)	24	-	-	-	1.00 (0.96, 1.04)	24	
		Test C: Doravirine/Islatravir FDC Tablet, alternate formulation (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	25	21.6 (18.1, 25.8	0.517 (0.25, 2)	0.423 (0.382, 0.47)[k]	24	102 (93.5, 112)[k]	inf	67.5 (15)[k]	0.80 (0.65, 0.97)	max	0.96 (0.90, 1.02)[k]	inf	Test C / Reference
					25	-	-	-	-	84.2 (76.9, 92.2)	last	-	0.97 (0.92, 1.02)[k]	24	0.93 (0.87, 0.99)	last	
					24	-	-	-	-	66.3 (60.6, 72.5)[k]	24	-	-	-	0.94 (0.88, 1.00)[k]	24	
		Reference: Doravirine/Islatravir FDC formulation (100-mg Doravirine/0.75-mg Islatravir, SD)		1	27	27.1 (22.2, 33.1)	0.517 (0.25, 4)	0.437 (0.396, 0.482)	24	107 (97.3, 118)	inf	63.3 (13.6)	-	-	-	-	-
					27	-	-	-	-	90.8 (82.5, 99.9)	last	-	-	-	-	-	
					27	-	-	-	-	70.6 (64.2, 77.6)	24	-	-	-	-	-	

C Confidential

Study Number	Study Design	Treatment (Dose, Regimen)	Analyte (Matrix)	Day	N	Geometric Mean (95% CI)							Geometric Mean Ratio (90% CI)				Test/ Reference
						Cmax[a] (nM)	Tmax[b] (hr)	Ct[a] (nM)	t	AUC0-t[a] (nM*hr)	t	$t_{1/2}$[c] (hr)	Ct[a]	t	AUC0-t[a]	t	
8591A-P039	A randomized, open-label, two-sequence, two-treatment, cross-over, single-site study of Doravirine/ Islatravir in healthy adult Japanese participants.	Treatment A (100 mg Doravirine /0.75 mg Islatravir, SD in the fasted state)	Islatravir (Plasma)	-	14	31.5 (23.4, 42.2)	0.50 (0.25, 2.00)	0.373 (0.338, 0.412)	24	95.1 (85.6, 106)	inf	56.9 (10.5)	-	-	-	-	-
					14	-	-	-	-	83.0 (75.1, 91.7)	last	-	-	-	-	-	-
					14	-	-	-	-	66.1 (59.7, 73.3)	24	-	-	-	-	-	-
		Treatment B (100 mg Doravirine /0.75 mg Islatravir, SD in the fed state)		-	13	17.9 (14.5, 22.2)	2.00 (1.00, 3.00)	0.393 (0.354, 0.436)	24	101 (93.4, 110)	inf	63.1 (9.1)	0.57 (0.40, 0.81)	max	1.07 (1.01, 1.12)	inf	Treatment B / Treatment A
					13	-	-	-	-	86.8 (80.2, 94.0)	last	-	1.05 (0.99, 1.12)	24	1.05 (0.99, 1.10)	last	
					13	-	-	-	-	69.1 (64.0, 74.6)	24	-	-	-	1.05 (0.99, 1.11)	24	
		Treatment A (100 mg Doravirine /0.75 mg Islatravir, SD in the fasted state)	Doravirine (Plasma)	-	14	2130 (1690, 2680)	2.00 (0.50, 4.00)	522 (402, 678)	24	36600 (29100, 46100)	inf	13.8 (24.0)	-	-	-	-	-
					14	-	-	-	-	35300 (28300, 44200)	last	-	-	-	-	-	-
				-	14	-	-	-	-	25400 (20800, 31000)	24	-	-	-	-	-	-
		Treatment B (100 mg Doravirine /0.75 mg Islatravir, SD in the fed state)		-	13	2330 (2090, 2600)	6.00 (1.00, 12.00)	779 (641, 946)	24	48300 (41800, 55800)	inf	12.5 (25.8)	1.09 (0.89, 1.34)	max	1.32 (1.13, 1.54)	inf	Treatment B / Treatment A
					13	-	-	-	-	46900 (41100, 53600)	last	-	1.49 (1.29, 1.72)	24	1.33 (1.14, 1.55)	last	
					13	-	-	-	-	33200 (30300, 36300)	24	-	-	-	1.31 (1.12, 1.52)	24	

Confidential

Study Number	Study Design	Treatment (Dose, Regimen)	Analyte (Matrix)	Day	N	Geometric Mean (95% CI)							Geometric Mean Ratio (90% CI)				Test/ Reference
						Cmax[a] (nM)	Tmax[b] (hr)	Ct[a] (nM)	t	AUC0-t[a] (nM*hr)	t	$t_{1/2}$[c] (hr)	Ct[a]	t	AUC0-t[a]	t	
8591A-P055	A randomized, open-label, 3-period crossover, food-effect and relative bioavailability study in healthy adults.	Treatment A: Single-dose DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) FDC tablet under fasting conditions	Doravirine (Plasma)	1	24	1830 (1640, 2040)	4.00 (1.00, 4.11)	650 (563, 750)	24	42600 (37900, 47800)	inf	15.5 (26.1)	-	-	-	-	-
					23	-	-	-	-	39900 (35700, 44600)	last	-	-	-	-	-	-
		Treatment B: Single-dose DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) FDC tablet following a high-fat meal		1	23	2150 (1960, 2360)	4.00 (2.00, 12.01)	850 (738, 979)	24	49700 (44700, 55300)	inf	13.2 (15.7)	1.31 (1.21, 1.41)	24	1.17 (1.10, 1.24)	inf	Treatment B / Treatment A
					23	-	-	-	-	47900 (43000, 53300)	last	-	1.18 (1.11, 1.25)	max	1.20 (1.14, 1.27)	last	
		Treatment C: Single-dose DOR 100 mg tablet and ISL 0.25 mg capsule SEs under fasting conditions		1	23	2130 (1860, 2440)	3.02 (1.05, 4.02)	664 (556, 793)	24	46100 (41600, 51100)	inf	15.7 (39.1)	0.98 (0.91, 1.05)	24	0.92 (0.87, 0.98)	inf	Treatment A / Treatment C
					23	-	-	-	-	42900 (38200, 48100)	last	-	0.86 (0.78, 0.95)	max	0.93 (0.88, 0.99)	last	
		Treatment A: Single-dose DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) FDC tablet under fasting conditions	Islatravir (Plasma)	1	24	6.02 (5.00, 7.24)	0.78 (0.34, 2.04)	-	-	23.8 (21.0, 27.0)	inf	26.6 (51.3)	-	-	-	-	-
					24	-	-	-	-	20.5 (18.2, 23.1)	last	-	-	-	-	-	-
		Treatment B: Single-dose DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) FDC tablet following a high-fat meal		1	23	4.84 (4.33, 5.41)	2.00 (1.00, 3.00)	-	-	26.8 (24.5, 29.4)	inf	29.6 (45.6)	0.80 (0.71, 0.91)	max	1.13 (1.07, 1.19)	inf	Treatment B / Treatment A
					23	-	-	-	-	23.2 (21.3, 25.3)	last	-	-	-	1.13 (1.07, 1.19)	last	
		Treatment C: Single-dose DOR 100 mg tablet and ISL 0.25 mg capsule SEs under fasting conditions		1	23	6.92 (5.89, 8.13)	0.51 (0.49, 1.02)	-	-	23.6 (20.7, 26.9)[l]	inf	25.7 (67.1)[l]	0.87 (0.75, 1.01)	max	1.01 (0.94, 1.09)[l]	inf	Treatment A / Treatment C
					23	-	-	-	-	20.1 (17.9, 22.6)	last				1.02 (0.95, 1.10)	last	

C Confidential

Study Number	Study Design	Treatment (Dose, Regimen)	Analyte (Matrix)	Day	N	Geometric Mean (95% CI)							Geometric Mean Ratio (90% CI)				Test/ Reference
						Cmax[a] (nM)	Tmax[b] (hr)	Ct[a] (nM)	t	AUC0-t[a] (nM*hr)	t	$t_{1/2}$[c] (hr)	Ct[a]	t	AUC0-t[a]	t	

CI = Confidence Interval; FDC = Fixed Dose Combination; FMF=preliminary fixed dose formulation; N=Number of Participants; PBMC = Peripheral Blood Mononuclear Cells; PPI = Proton Pump Inhibitor; QD = Once Daily; SD = Single Dose; SE = Single Entity; TP = Triphosphate.

SE = Coadministered Islatravir and Doravirine single entities

FMF1 = Doravirine/Islatravir FMF Formulation 1 ([redacted])

FMF2 = Doravirine/Islatravir FMF Formulation 2 ([redacted])

[a] Back-transformed least-squares mean and confidence interval from mixed-effects model performed on natural log-transformed values.

[b] Median (Min, Max) reported for Tmax.

[c] Geometric mean, percent CV reported for t1/2. The percent CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt(exp(s^2) - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.

[d] For analyte Islatravir-TP, Cmax and C168 is reported in pmol/10^6 cells and AUC0-inf is reported in hr*pmol/10^6 cells units.

[e] For AUC0-168 and C168 (N=5) - one participant missed the study visits after 96hr in 30 mg fed treatment for personal reasons. And for AUC0-inf and Apparent t1/2 (N=4) - one participant missed the study visits after 96hr in 30 mg fed treatment for personal reasons and another participant's terminal phase could not be determined.

[f] For analyte Islatravir, Cmax is reported in nmol/Land AUC0-inf, AUClast and AUC0-168 are reported in hr*µmol/L units.

[g] Partial data from one participant who was discontinued before receiving FMF2 and SE and one participant who was discontinued before receiving FMF1 were combined.

[h] One participant discontinued after receiving FMF1 intervention and before receiving FMF1+PPI.

[i] Three participants discontinued intervention after receiving FMF2 and before receiving FMF2+PPI; 1 participant discontinued FMF2+PPI intervention after receiving PPI and before receiving FMF2.

[j] One participant had an incomplete PK profile for Islatravir following FMF1 intervention.

[k] N = 24, one participant only had samples up to 12 hours. Therefore, due to insufficient samples on the terminal phase, t1/2 and related PK parameters (AUC0-inf, t1/2, and C24hr) were not calculated.

[l] N=22, the terminal disposition phase for one participant could not be robustly characterized; therefore, the values for AUC0-inf and t1/2 were considered not calculable and were not reported.

C Confidential