目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.2 臨床薬理試験
2.7.2.1 背景及び概観
2.7.2.1.1 背景
2.7.2.1.2 ISL 及び DOR/ISL 臨床薬理プログラムの概要
2.7.2.1.3 DOR の臨床薬理プログラムの概要
2.7.2.1.4 ISL の臨床薬理プロファイル
2.7.2.1.4.1 ISL の薬物動態
2.7.2.1.4.2 ISL の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）
2.7.2.1.4.3 内因性要因
2.7.2.1.4.4 外因性要因
2.7.2.1.4.5 薬力学及び安全性
2.7.2.1.5 ISL の in vitro 試験の概要
2.7.2.1.5.1 血漿蛋白質結合及び血液－血漿分配
2.7.2.1.5.2 In vitro 代謝
2.7.2.1.5.3 肝細胞における ISL の in vitro 取込み及び同化
2.7.2.1.5.4 PBMC における ISL の in vitro 取込み及び同化
2.7.2.1.5.5 代謝物 M4の in vitro 抗ウイルス活性
2.7.2.1.5.6 ヒトチトクロム P450及び他の関連酵素の阻害及び誘導に関する in vitro 評価
2.7.2.1.5.7 In vitro トランスポーター試験
2.7.2.1.6 ISL の用量設定
2.7.2.1.6.1 第III相試験の ISL の用量設定
2.7.2.1.6.2 臨床推奨用量
2.7.2.1.6.3 日本人の PLWH に対する臨床推奨用量の設定根拠
2.7.2.1.7 ISL の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の根拠
2.7.2.2 個々の試験結果の要約
2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験及び初期忍容性試験
2.7.2.2.1.1 健康被験者を対象とした ISL の用量漸増単回投与及び食事の影響試験（001試験）
2.7.2.2.1.2 健康被験者を対象とした ISL の用量漸増反復投与試験（002試験）
2.7.2.2.1.3 健康被験者を対象とした ISL の1日1回反復投与試験（009試験）
2.7.2.2.1.4 日本人健康男性被験者を対象とした単回及び反復投与試験（015試験）
2.7.2.2.1.5 健康被験者を対象に吸収、代謝及び排泄を評価する単回投与試験（025試

験）
2.7.2.2.1.6 ISL の終末相半減期の評価（[redacted]-004試験）
2.7.2.2.2 内因性要因を検討した試験
2.7.2.2.2.1 肝機能障害者の薬物動態（030試験）
2.7.2.2.2.2 腎機能障害者の薬物動態（026試験）
2.7.2.2.3 外因性要因を検討した試験
2.7.2.2.3.1 ISL の薬物動態に対する併用薬の影響
2.7.2.2.3.2 併用薬の薬物動態に対する ISL の影響
2.7.2.2.4 薬力学及び安全性を評価する試験
2.7.2.2.4.1 抗 HIV-1薬による治療経験のない HIV-1感染症患者を対象に ISL 単独療法による抗ウイルス活性を評価する試験（003試験）
2.7.2.2.4.2 ISL の QT/QTc 試験（032試験）
2.7.2.2.5 複数試験のデータに基づく解析の要約
2.7.2.2.5.1 第III相試験の用量設定のための解析
2.7.2.2.5.2 予定臨床推奨用量設定のための解析
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.2.3.1 ヒトにおける薬物動態
2.7.2.3.1.1 定常状態
2.7.2.3.1.2 線形性（時間依存性）
2.7.2.3.1.3 用量比例性
2.7.2.3.1.4 ヒトにおける吸収、分布、代謝及び排泄
2.7.2.3.2 内因性要因の評価
2.7.2.3.2.1 年齢
2.7.2.3.2.2 性別
2.7.2.3.2.3 体重
2.7.2.3.2.4 民族及び人種
2.7.2.3.2.5 病態
2.7.2.3.2.6 肝機能障害
2.7.2.3.2.7 腎機能障害
2.7.2.3.2.8 妊娠
2.7.2.3.3 ISL の薬物相互作用評価
2.7.2.3.3.1 併用薬が ISL に及ぼす影響
2.7.2.3.3.2 ISL が併用薬に及ぼす影響
2.7.2.3.3.3 併用の可能性が想定される薬剤との薬物相互作用
2.7.2.3.4 薬力学及び特別な試験
2.7.2.3.4.1 抗 HIV-1薬による治療経験のない HIV-1感染症患者における ISL 単独投与の抗ウイルス活性（003試験）
2.7.2.3.4.2 ISL の QTc 間隔に対する影響（032試験）

2.7.2.3.4.3 ISL の PK/PD の概要
2.7.2.4 特別な試験
2.7.2.5 結論
2.7.2.6 付録
2.7.2.6.1 生物薬剤学プログラム及び臨床薬理プログラムの要約
2.7.2.6.2 薬物動態パラメータの要約

表一覧

表 2.7.2-1 DOR/ISL 臨床開発プログラムにおける第 I 相臨床薬理試験及び生物薬剤学試験
表 2.7.2-2 In vitro におけるヒトでの ISL と代謝物 M4の 血漿中蛋白質結合型分率及び血液／血漿中濃度比
表 2.7.2-3 健康成人被験者に ISL 0.25（28日間）、0.75（28日間）及び5 mg（42日間）を QD 反復経口投与した際の定常状態における 血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約（009試験）
表 2.7.2-4 日本人健康男性被験者に ISL を単回経口投与した際の血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約（各用量 N=6）（015試験）
表 2.7.2-5 健康被験者に ISL 30 mg を単回投与した際の薬物動態の要約（9週間後、N=14）（[redacted]-004試験）
表 2.7.2-6 中等度肝機能障害者及び対照健康被験者に ISL 60 mg を単回投与した際の薬物動態の比較（各 N=6）（030試験）
表 2.7.2-7 重度腎機能障害者及び対照健康被験者に ISL 60 mg を単回投与した際の 薬物動態の比較（各 N=6）（026試験）
表 2.7.2-8 健康被験者に LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を単独又は ISL 20 mg の QW 投与と併用して単回投与した際の LNG 及び EE の血漿中薬物動態の要約（N=14）（006試験）
表 2.7.2-9 健康被験者に DTG 50 mg + TDF 300 mg を単独又は ISL 20 mg の単回投与と併用投与した際の DTG 及び TFV の定常状態における血漿中薬物動態の要約（N=12）（005試験）
表 2.7.2-10 健康被験者にアトルバスタチン 20 mg + メトホルミン 1000 mg を単独又は ISL 60 mg の単回投与と併用した際のアトルバスタチン、メトホルミン、2-OH アトルバスタチン及び4-OH アトルバスタチンの血漿中薬物動態の要約（N=14）（040試験）
表 2.7.2-11 治験薬の割付けの要約（032試験）
表 2.7.2-12 健康被験者にプラセボ（N=40）、ISL 0.75 mg（N=28）、ISL 240 mg（N=26）又はモキシフロキサシン 400 mg（N=28）を単回投与した際の、治療群及び評価時点ごとの QTcP のベースラインからの変化量の要約統計量（032試験）
表 2.7.2-13 ウイルス学的抑制が得られている被験者を対象とした DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) の第III相試験（051及び052試験）の曝露－有効性解析
表 2.7.2-14 ISL の QD、QW 及び Q4W 投与における総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の変化（PK/PD モデルに基づくシミュレーション）
表 2.7.2-15 HIV-1感染症患者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 又は健康被験者に ISL 0.25 mg の単剤を投与した際の、定常状態における ISL 及び ISL-TP の薬物動態パラメータの 要約

表 2.7.2-16　ウイルス学的抑制が得られたHIV-1感染症患者を対象とした第III相試験における日本人及び非日本人被験者の定常状態での血漿中ISLの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による評価）

図一覧

図 2.7.2-1 母集団薬物動態モデルに基づく PBMC 中 ISL-TP の 平均（90%PI）濃度-時間プロファイル
図 2.7.2-2 健康被験者に ISL 0.75 mg（N=28）、ISL 240 mg（N=26）及びモキシフロキサシン 400 mg（N=28）を単回投与した際の、評価時点及び治療群ごとのプラセボ補正した QTcP（msec）のベースラインからの変化量の平均値とその90%信頼区間（032試験）
図 2.7.2-3 ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者におけるリンパ球数の 平均（95%信頼区間）推移（PK/PD モデルに基づくシミュレーション）（各用量710例）
図 2.7.2-4 ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者における CD4陽性 T 細胞数の平均（95%信頼区間）推移（PK/PD モデルに基づくシミュレーション）（各用量710例）
図 2.7.2-5 ISL 0.25 mg を QD 経口投与した際の、定常状態における血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の濃度推移（母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション）
図 2.7.2-6 健康成人被験者に ISL 0.25、0.75及び5 mg を42日間（5 mg）及び28日間（0.25 mg 及び0.75 mg）QD 反復投与した際の、血漿中 ISL（左図）及び PBMC 中 ISL-TP（右図）の C24の経時推移（片対数スケール、各用量 N=9）（009試験）
図 2.7.2-7 健康被験者において同定された ISL の代謝物
図 2.7.2-8 第III相試験でウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を QD 投与した際の、定常状態における血漿中 ISL の AUC0-24に対する 内因性要因の影響
図 2.7.2-9 第III相試験のウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者における定常状態での ISL の AUC と民族との関係（母集団薬物動態解析による評価）
図 2.7.2-10 第III相試験のウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者における定常状態での血漿中 ISL の AUC0-24の分布（母集団薬物動態解析による評価）
図 2.7.2-11 母集団薬物動態解析に基づく ISL の AUC と病態との関係

付録一覧

付録 2.7.2-1 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の要約
付録 2.7.2-2 第 I 相試験の薬物動態結果の要約

略号及び用語の定義

略号	定義	
3TC	Lamivudine	ラミブジン
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
ART	Antiretroviral Therapy	抗レトロウイルス療法
ARV	Antiretroviral	抗レトロウイルス
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC0-168	Area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours	投与後0時間から168時間までの濃度－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
AUC0-48	Area under the concentration-time curve from time 0 to 48 hours	投与後0時間から48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
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BCS	Biopharmaceutics Classification System	－
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C168	Concentration at 168 hours postdose	投与後168時間の濃度
C24	Concentration at 24 hours postdose	投与後24時間の濃度
Cavg	Average concentration	平均濃度
CD4	Cluster of differentiation 4	分化抗原群4
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	CKD-EPI 式
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	Renal clearance	腎クリアランス
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
CNT	Concentrative nucleoside transporter	濃縮型ヌクレオシドトランスポーター
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
dCK	Deoxycytidine kinase	デオキシシチジンキナーゼ
DFC	Dry-filled-capsules	乾燥充填カプセル
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Doravirine (MK-1439)	ドラビリン（MK-1439）
DOR/ISL	Doravirine/Islatravir (MK-8591A)	ドラビリン／イスラトラビル（MK-8591A）
DOR+ISL	Co-administration of doravirine and islatravir	ドラビリン及びイスラトラビル各単剤の併用投与
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
ECG	Electrocardiogram	心電図
EE	Ethinyl Estradiol	エチニルエストラジオール

eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ENT	Equilibrative nucleoside transporter	平衡型ヌクレオシドトランスポーター
FDC	Fixed-dose combination	固定用量配合剤
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
GCV	Geometric coefficient of variation	幾何平均に基づく変動係数
GM	Geometric mean	幾何平均
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
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IIV	Interindividual variability	個体間変動
InSTI	Integrase strand transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
IQ	Inhibitory quotient	―
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
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
Kin	Zero-order rate of cell production	0次細胞生成速度
Km	Half-maximal effect concentration (Michaelis constant)	ミカエリス定数
Kout	First-order rate of loss	1次細胞消失速度
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
M&S	Modeling and simulation	モデリング&シミュレーション
M4	Islatravir metabolite M4, 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyinosine	イスラトラビルの代謝物 M4、4'-エチニル-2-フルオロ-2'デオキシイノシン
M4-DP	M4 monophosphate	M4二リン酸体
M4-MP	M4 diphosphate	M4一リン酸体
M4-TP	M4 triphosphate	M4三リン酸体
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素排出輸送体
MDRD	Modification of diet in renal disease	―
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性蛋白質
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
N	Number	例数
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
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OSF	On-site formulation	院内調製製剤
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PI	Prediction interval	予測区間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLWH	People living with HIV	―

Q4W	Once four weeks	4週間に1回
QD	Once daily	1日1回
QM	Once monthly	月1回
QR/F	Apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction	Fridericia 式による補正 QT 間隔
QTcP	QT interval corrected by population-specific correction factor	集団特異的補正係数で補正した QT 間隔
QW	Once weekly	週1回
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SCM	Stepwise covariate modeling	ステップワイズ共変量モデリング
SIV	Simian immunodeficiency virus	サル免疫不全ウイルス
t1/2	Elimination half-life	消失半減期
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
TFV	Tenofovir	テノホビル
Tmax	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vc/F	Apparent volume of central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

ドラビリン（DOR、MK-1439）は NNRTI であり、HIV-1感染症に対する治療薬として承認されている。イスラトラビル（ISL、MK-8591）は NRTTI であり、複製 DNA 鎖の転移（トランスロケーション）阻害、遅延型の DNA 鎖伸長停止及び誤取り込みを含む複数の作用機序により HIV-1の複製を阻害する。DOR 及び ISL は in vitro において耐性出現に対する高いバリアを有しており、相補的な耐性プロファイルを示す。DOR と ISL を組み合わせた FDC である DOR/ISL（MK-8591A）（100 mg/0.25 mg）は、ウイルス学的抑制が得られている PLWH に対する1日1回（QD）投与による2剤経口投与レジメンとして開発している。

本項では、ISL を単剤又は DOR/ISL FDC として投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び PK/PD を評価した第 I 相臨床薬理プログラムの概要を示す。臨床薬理試験には488例の被験者を組み入れ、主に健康被験者を対象に試験を実施した[5.3.5.3.3: 06FFWW]。これらの試験には、ISL の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した用量漸増単回及び反復投与試験、中等度肝機能障害者又は重度腎機能障害者を対象に内因性要因を検討した試験、薬物相互作用試験、QT/QTc 試験、及び HIV-1感染症患者を対象に抗ウイルス活性を評価した試験を含めた。臨床薬理プログラムとして実施した第 I 相試験20試験の概要を[表 2.7.2-1]に示す。これら20試験のうち4試験（014、027、039及び055試験）は ISL 及び DOR/ISL FDC を用いて実施した生物薬剤学試験であり、[2.7.1.2 項]に示す。第 I 相試験の安全性及び忍容性の統合データは[5.3.5.3.3: 06FFWW]に示す。

表 2.7.2-1 DOR/ISL 臨床開発プログラムにおける第 I 相臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

Study Type/Study	Protocol Number
Healthy Participant PK and Initial Tolerability Studies	
Single ascending dose study of ISL	MK-8591-001
Multiple ascending dose study of ISL	MK-8591-002
Multiple daily dose study of ISL	MK-8591-009
Single and Multiple dose study in Japanese healthy male participants	MK-8591-015
Human absorption, metabolism and excretion study	MK-8591-025
Assessment of the terminal half-life of ISL	[redacted]-004
Intrinsic Factor Studies	
PK in participants with severe renal insufficiency	MK-8591-026
PK in participants with moderate hepatic insufficiency	MK-8591-030
Extrinsic Factor Studies	
ISL drug interaction study with DOR	MK-8591-010
ISL drug interaction study with DTG and TDF	MK-8591-005
ISL drug interaction study with 3TC	MK-8591-058
ISL drug interaction study with LNG/EE	MK-8591-006
ISL drug interaction study with methadone	MK-8591-029
ISL drug interaction study with atorvastatin and metformin	MK-8591-040
Pharmacodynamic and Special Safety Studies	
Monotherapy antiviral activity in treatment-naïve people living with HIV-1	MK-8591-003
Thorough QT/QTc study	MK-8591-032

Bioavailability Studies	
Bioavailability and tolerability of 2 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) FDCs and the effect of pantoprazole on the PK of DOR/ISL	MK-8591A-014
Bioavailability and tolerability of alternative preparations of DOR/ISL (100 mg/0.75 mg)	MK-8591A-027
Food effect on DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) in Japanese healthy male participants	MK-8591A-039
Bioavailability and food effect study with final market formulation DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) in healthy participants	MK-8591A-055

3TC=lamivudine; DOR=doravirine; DTG=dolutegravir; EE=ethinyl estradiol; FDC=fixed-dose combination; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; ISL=islatravir; LNG=levonorgestrel; PK=pharmacokinetic(s); QT=interval between Q and T waves on electrocardiogram; QTc=heart rate-corrected QT interval; TDF=tenofovir disoproxil.

また、本項では、血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態をより明確にするために実施した母集団薬物動態解析の結果も示す[2.7.2.2.5.2.1 項]。このモデルは、ISL 単独、DOR+ISL 又は DOR/ISL を評価した第 I 相試験9試験、第 II 相試験4試験及び第 III 相試験5試験から得られた2321例のデータに基づいて構築した。また、3536例の総リンパ球数又は3291例の CD4陽性 T 細胞数の実測データを用いて PK/PD モデリングを実施し、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の変化に対する ISL-TP の曝露量の影響を評価した[2.7.2.2.5.2.2.2 項]。さらに、曝露－反応解析を実施して、血漿中 ISL の曝露量と主要な有効性評価項目との関係を検討した[2.7.2.2.5.2.2.1 項]。以上より、ISL 0.25 mg の用量選択、臨床的に意味のある影響がみられない ISL の曝露量の変動許容範囲の評価、並びに内因性及び外因性要因が ISL の曝露量や反応に及ぼす影響の評価を実施した。

本項では ISL の臨床薬理プロファイルを中心に記載するが、単剤として市販されている DOR に関する主要な臨床薬理データも要約する。DOR の臨床薬理プロファイルは既に明らかになっており、DOR の添付文書に記載している[1.7 項]。[2.7.2.2.3.1.1 項]及び[2.7.2.2.3.2.2 項]に示したように、DOR 及び ISL の薬物動態は、各単剤を併用投与した際と DOR/ISL FDC として投与した際で類似しており、DOR と ISL の間に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。したがって、各薬剤の臨床薬理プロファイルは、薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響を含め、DOR/ISL FDC として投与した場合にも適用可能である。

2.7.2.1.2 ISL 及び DOR/ISL 臨床薬理プログラムの概要

臨床薬理プログラムの一環として実施した20試験の一覧を[表 2.7.2-1]に示す。20試験のうち4試験（014、027、039及び055試験）は ISL 及び DOR/ISL FDC の生物薬剤学試験として実施した。これらの試験の内容については[2.7.1.2 項]に示す。

第 I 相試験20試験には488例を組み入れ、治験薬を1回以上投与した。そのうち328例が男性、160例が女性であり、被験者のほとんど（91.4%）は健康成人であった。その他の被験者集団として、中等度肝機能障害者6例、重度腎機能障害者6例及び抗 HIV-1薬による治療経験のない HIV-1感染症男性患者30例を組み入れた[付録 2.7.2-1]。

第 I 相試験全体で390例に ISL 又は DOR/ISL FDC を1回以上投与した。ISL を単回投与で400 mg まで、週1回（QW）3週間の反復投与で100 mg まで、及び QD 6週間の反復投与で5 mg までの用量

を投与した。

臨床薬理試験での ISL 単剤投与時は主に ISL の DFC を用いた。055試験では、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第Ⅲ相試験で使用した市販予定製剤である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の、DOR（100 mg）+ISL（0.25 mg）各単剤投与時に対する相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した。最初に実施した第Ⅲ相試験（017、018、020及び033試験）では、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を用いた。014試験では、DOR/ISL（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 DOR（100 mg）+ISL（0.75 mg）各単剤投与時に対する相対的バイオアベイラビリティを評価し、027試験では製造及び保存方法が異なる FDC の相対的バイオアベイラビリティも評価した。しかし、ISL の用量依存的な総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の低下により DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の臨床開発を中止したため、その後、DOR/ISL の用量を100 mg/0.75 mg から100 mg/0.25 mg に変更し、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）］での第Ⅲ相試験を開始した（051、052、053及び054試験）。

薬物動態解析では、血漿中及び尿中の ISL、並びに活性体である PBMC 中の ISL-TP を測定した。ISL は細胞に取り込まれてリン酸化されると考えられ、標的である CD4陽性 T 細胞中の活性ヌクレオチド濃度の確立した測定において、循環血中のリンパ球及び単球を含む PBMC が用いられる。

また、ISL の臨床薬理プロファイルを更に評価するために母集団薬物動態解析を実施した。本解析は、ISL 単独、DOR+ISL 又は DOR/ISL FDC を投与した被験者を対象とし、薬物動態評価用の頻回採血を行った第 I 相試験（207例）の薬物濃度データ、並びにスパースな採血を行った第 II 相試験（445例）及び第Ⅲ相試験［DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を投与した711例を含む1669例］の薬物濃度データに基づいて解析を実施した。本母集団薬物動態解析では、ISL の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を検討するために共変量の評価を実施した。

ISL 及び DOR/ISL FDC の臨床薬理プログラムの主要な結果は以下のとおりである。

吸収、分布、代謝及び排泄

- 投与量に対する[^{14}C]ISL の平均尿中排泄量の割合より推定した ISL の平均吸収率は91%であった。
- ISL は経口投与後速やかに吸収され、血漿中 ISL の Tmax の中央値は1時間であった。
- 食事や胃酸分泌抑制剤は 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。
- ISL は経口投与後速やかに PBMC 中に取り込まれ、細胞内で ISL から ISL-MP、次いで ISL-DP、最後に ISL-TP へと順次リン酸化される。リン酸化の律速段階は ISL から ISL-MP への変換であり、dCK により触媒される。PBMC 中 ISL-TP の Tmax の中央値は約8時間であった。
- ISL はアデノシンデアミナーゼ（ADA）により主に ISL のデオキシイノシン代謝物である M4（4'-エチニル-2-フルオロ-2'デオキシイノシン）に代謝される。[^{14}C]ISL を単回投与し

た際、ISL及びM4は血漿中の主要な薬物関連物質であり、血漿中総放射能のそれぞれ58%及び31%を占めた。M4は、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいても循環血中の主要な代謝物であり、その濃度は予定臨床推奨用量投与時のヒトにおけるM4濃度の223倍以上であった。In vitroでは、PBMC中でM4のリン酸化は認められなかった。細胞を用いた評価において、M4のHIV-1に対する抗ウイルス活性は僅かであり、臨床上のリスクをもたらすと予想されるオフターゲット活性もみられなかった。

- ISLの血漿蛋白結合率は低く、結合型分率は3%であった。M4の血漿蛋白結合率も同様に低く、結合型分率は6%であった。
- ISLは主にM4への代謝（CYPを介さない経路）を介して消失するとともに、未変化体の腎排泄も大きく寄与している。したがって、ISLはCYPを介した薬物相互作用を受けないと考えられる。ISLは薬物トランスポーター（OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K及びP-gp）の基質ではないことから、これらの経路を介した薬物相互作用を受けないと考えられる。また、胆汁排泄を介したISLの未変化体の排泄は僅かであった。

薬物動態

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

内因性及び外因性要因

- 第Ⅰ相試験及び母集団薬物動態解析から、年齢、性別、体重、民族及び人種は、ISL の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、これらの要因に基づいた用量調節は必要ないことが示された。また、ISL の薬物動態は、日本人と非日本人で概して類似していた。
- 中等度の肝機能障害により ISL の曝露量は減少したが、臨床的に意味のあるものではなかった。ISL の薬物動態に対する重度肝機能障害の影響は評価していない。重度の肝機能障害は、臨床的に意味のある ISL の曝露量の低下を引き起こす可能性がある。
- 軽度及び中等度の腎機能障害は ISL の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害により ISL の曝露量は臨床的に意味のある増加を示したことから、末期腎不全を有する患者では重度腎機能障害者と同程度又はそれ以上の曝露量増加を示すと予想される。透析患者における ISL の薬物動態は評価していない。
- ISL の薬物動態は、健康成人と HIV-1感染症患者で概して類似していた。
- ISL について、主要な薬物トランスポーターや薬物代謝酵素を介した薬物相互作用のリスクは低い。
- ISL を3TC（dCK の基質）と併用投与した際、ISL-TP の AUC0-inf は臨床的に意味のある低下を示した。他の dCK 基質についても、ISL のリン酸化を阻害し、ISL-TP の曝露量を低下させる可能性がある。3TC 以外の dCK 基質と ISL の併用投与については、臨床試験による評価を行っていない。
- ISL と ADA 阻害剤（ペントスタチン等）の併用投与については臨床試験による評価を行っていない。ADA 阻害剤との併用により、ISL の曝露量について臨床的に意味のある増加が生じる可能性がある。
- DOR と ISL の間には臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

曝露－反応解析

- 曝露－反応解析の結果、第Ⅲ相試験の DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）投与における ISL の曝露量の範囲では、有効性に曝露量依存性は認められなかった。
- PK/PD モデリングの結果、ISL 0.25 mg の QD 投与では、対照群と比較して総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数の臨床的に意味のある減少は認められなかった。

臨床推奨用量及び臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲

- 臨床試験で得られた有効性、安全性及び曝露－反応解析の結果を総合的に評価し、ウイルス学的抑制が得られている PLWH に対する臨床推奨用量として DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与を選択した。
- 第Ⅰ、第Ⅱ及び第Ⅲ相試験の結果から、臨床的に同様の有効性及び安全性プロファイルが得られると予想される血漿中 ISL の AUC の相対的変化に基づき、ISL の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲を、ISL 0.25 mg 投与時の血漿中 AUC を基準

として0.6～1.8倍と設定した。

QTc 間隔への影響

- ISL 0.75 mg［最初に実施した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）での第Ⅲ相試験の用量］又は 240 mg（ISL 0.25 mg を QD 投与した際の定常状態における Cmax の1000倍を超える用量）のいずれにおいても、QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

ISL の第 I 相試験における安全性及び忍容性

- 第 I 相試験全体で390例に ISL 又は DOR/ISL を1回以上投与した。ISL を単回投与で400 mg まで、QW 3週間の反復投与で100 mg まで、及び QD 6週間の反復投与で5 mg までの用量を投与した。忍容性は概して良好であり、明らかに用量依存的な傾向が認められた特定の有害事象はなかった。第 I 相試験の安全性データは臨床薬理試験の安全性の概要[5.3.5.3.3: 06FFWW]に要約する。

2.7.2.1.3 DOR の臨床薬理プログラムの概要

DOR は、他の抗レトロウイルス薬と併用投与する単剤並びに3TC 及び TDF との FDC として、HIV-1感染症治療薬として米国、EU、カナダ及びそ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、DOR 単剤がピフェルトロ®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。成人における DOR の承認用量は100 mg QD 投与であり、リファブチンと併用する場合は100 mg 1日2回投与に増量する。強力な CYP3A 誘導剤との併用投与は禁忌である。詳細は添付文書[1.7 項]に示す。

本項では、DOR の主要な臨床薬理データを要約する。DOR の臨床開発プログラムの要約は、製造販売承認申請時に提出した（eCTD 受付番号310828004）。

36試験の第 I 相試験を実施し、DOR の安全性、忍容性、薬物動態及び PK/PD を評価した（eCTD 受付番号310828004、2.7.2 項）。

DOR の第 I 相試験には700例を組み入れ、治験薬を1回以上投与した。そのうち435例が男性、265例が女性であった。被験者の大半（666例）は健康成人であり、このうち12例は高齢（65歳超）男性、12例は高齢女性であった。組み入れたその他の被験者集団は、中等度肝機能障害者8例、重度腎機能障害者8例、HIV-1感染症男性患者18例であった。これら第 I 相試験全体で、678例に DOR を1回以上投与した。DOR は、単回投与で1200 mg まで、QD 反復投与で10日間、750 mg まで評価した。DOR（ART を併用）又は DOR/3TC/TDF のいずれかの投与を受けた被験者を対象とした母集団薬物動態解析も実施した。解析は、薬物動態評価用の頻回採血を行った第 I 相試験（353例）の薬物濃度データ、並びにスパースな採血を行った後期第 II 相試験（217例の HIV-1感染症患者）及び第Ⅲ相試験（約730例の HIV-1感染症患者）の薬物濃度データを用いて実施した。本母集団薬物動態解析では、DOR の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を検討するために共変量

の評価を実施した。

DOR の臨床薬理プログラムの主要な結果は以下のとおりである。

吸収、分布、代謝及び排泄

- DOR の絶対的バイオアベイラビリティは約64%であった。
- DOR は経口投与後速やかに吸収され、血漿中 DOR の Tmax の中央値は2時間であった。
- 食事や胃酸分泌抑制剤は DOR 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。
- 非臨床データから DOR は P-gp の基質であることが示唆されたが、臨床データに基づくと DOR の吸収や分布における P-gp の寄与は重要ではなかった。
- DOR の血漿蛋白結合率は中程度であった（結合型分率は76%）。代謝物 M9の血漿蛋白結合率は DOR より高かった（結合型分率は91%）。
- DOR は主に CYP3A により酸化代謝物 M9に代謝される。[^{14}C]DOR を単回投与した際、DOR 及び M9は血漿中の主要な薬物関連物質であり、血漿中総放射能のそれぞれ約75%及び12.9%を占めた。M9は、非臨床安全性試験及び in vitro 試験より、ヒトの曝露量と比較して十分に高い曝露量まで HIV 逆転写酵素を阻害せず、オフターゲット活性も示さないことが示唆された。
- DOR は主に M9への酸化的代謝により消失し、排泄物中の主要代謝物は M9である。未変化体の尿中排泄又は胆汁排泄は僅かであった。

薬物動態

- 健康被験者における DOR の AUC、Cmax 及び C24は用量比を下回って増加した。
- DOR の血漿中濃度は一相性の消失を示し、終末相における t1/2の幾何平均は約15時間であった。
- HIV-1感染症患者に DOR 100 mg を QD 投与した際の定常状態における DOR の AUC0-24、C24及び Cmax の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は、それぞれ37.8 μM·hr（29.2%）、930 nM（63.1%）及び2.26 μM（18.5%）であった。
- DOR を QD 投与した際、2日目までに概して定常状態に到達し、AUC0-24、Cmax 及び C24の平均累積係数は1.2～1.4であった。DOR の薬物動態は時間依存的ではなく、単回投与後の DOR の薬物動態から反復投与後の定常状態における薬物動態を予測可能であった。

内因性及び外因性要因

- 年齢、性別、人種、民族及び体重／BMI は、DOR の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、AUC 及び C24の変化は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であった。

- DOR の薬物動態は、日本人と非日本人で概して類似していた[5.3.3.1.4: P015]。
- 中等度の肝機能障害は、DOR 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。中等度の肝機能障害が DOR の薬物動態に及ぼす影響は僅かであり、かつ DOR のクリアランスは低いことから、重度の肝機能障害を有する患者において DOR の曝露量は臨床的に意味のある増加を示さないと考えられる。しかし、重度肝機能障害者における DOR の薬物動態は評価していない。
- 重度の腎機能障害は、DOR 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。末期腎不全患者における DOR の薬物動態は十分に評価しておらず、透析患者でも評価していない。
- DOR の薬物動態は、健康成人と HIV-1感染症患者で概して類似していた。
- DOR は in vitro において、主要なトランスポーター、CYP 又は UGT1A に対して顕著な阻害作用又は誘導作用を示さなかった。
- 臨床薬物相互作用試験より、DOR は臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こさないことが確認されている。
- 他剤が DOR の薬物動態に及ぼす影響については、CYP3A 誘導剤又は阻害剤のみが該当し、この中でも CYP3A 誘導剤のみが DOR の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼすと考えられる。
  - 中程度及び強力な CYP3A 誘導剤の反復投与時に DOR を併用投与した際、DOR の AUC 及び C24に臨床的に意味のある低下が認められた。
  - リファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）と DOR を併用投与した際、DOR の AUC0-inf 及び C24は、それぞれ約88%及び97%減少した。DOR と強力な CYP3A 誘導剤との併用投与は禁忌である。
  - CYP3A 誘導剤であるリファブチンとの併用投与により、DOR の AUC0-inf 及び C24は、それぞれ約50%及び68%減少した。DOR とリファブチンを併用投与する際は、DOR の用量を100 mg QD から100 mg1日2回投与に増量することが推奨される。リファブチンと併用で DOR/ISL FDC を服用する場合は、DOR/ISL FDC を QD で1錠服用し、DOR/ISL FDC 服用の約12時間後に DOR 100 mg を1錠服用することが推奨される。
  - DOR を強力な CYP3A 阻害剤と併用投与した際、DOR の AUC0-inf は約3倍に増加し、Cmax は25～30%増加したが、DOR と強力な CYP3A 阻害剤を併用投与する際の用量調節は不要である。

<u>QTc 間隔への影響</u>

- 臨床用量である100 mg QD 投与時の定常状態における予測 Cmax 及び AUC のそれぞれ4.1倍及び3.1倍に相当する DOR の曝露量で、QTc 間隔に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

臨床用量及び臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲

- DOR の承認用量は100 mg QD 投与である。
- 第 I 相、後期第 II 相及び第III相試験の結果に基づき、DOR の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲は0.6～3.0倍と設定された。

2.7.2.1.4 ISL の臨床薬理プロファイル

2.7.2.1.4.1 ISL の薬物動態

ISL 単剤及び DOR/ISL FDC として投与した第 I 相試験、並びに第 I 、第 II 及び第III相試験の併合データを用いた母集団薬物動態解析により、ISL の薬物動態を評価した。本項で検討した第 I 相試験の薬物動態パラメータの要約を[付録 2.7.2-2]に示す。母集団薬物動態解析より得られた結果は[2.7.2.3 項]に示す。

健康被験者では、単回経口投与で400 mg まで[5.3.3.1.1: P001]、QW 3週間反復経口投与で100 mg まで[5.3.3.1.2: P002]及び QD 6週間反復経口投与で5 mg まで[5.3.3.1.3: P009]投与した際、血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の曝露量は概して用量に比例して増加した。ISL の薬物動態は健康被験者と HIV-1感染症患者で概して類似しており[2.7.2.3.2.5 項]、健康被験者で評価した薬物動態は HIV-1 感染症患者の薬物動態に外挿することが可能である。

ISL を経口投与した際、血漿中 ISL の Tmax の中央値は1時間であった。ISL を QD 反復投与した際、血漿中 ISL の C24は概して7日以内に定常状態に到達し、平均累積係数は約1.8であった[2.7.2.3.1.1 項]。血漿中 ISL の濃度は Cmax 到達後に二相性の消失を示し、初期の速やかな消失の後、緩徐な消失を示す（PBMC 中 ISL-TP の終末相と並行する）。血漿中 ISL の有効半減期は約21時間、終末相半減期は約230時間であった。

ISL を経口投与した際、ISL は細胞内に速やかに取り込まれたのちにリン酸化され、ISL-TP へと変換される。PBMC 中 ISL-TP 濃度は約8時間で Cmax に到達し、終末相半減期の幾何平均は186時間であった。ISL を QD 投与した際、PBMC 中 ISL-TP の C24は概して21日以内に定常状態に到達し、定常状態における PBMC 中 ISL-TP の AUC0-24の累積係数は、約11.5であった。この特性及びその高い効力から、HIV-1感染症の治療に ISL を QD 投与することは妥当と考えられる。

2.7.2.1.4.2 ISL の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）

吸収

ISL は BCS クラス I に分類される化合物であり、速やかに吸収され、血漿中 Tmax の中央値は1時間であった。ISL の平均吸収率は91%と推定され、用量に依存しない吸収を示した[2.7.2.3.1.4.1 項]。ISL の絶対的バイオアベイラビリティは評価していない。ISL を食後に投与又はプロトンポンプ阻害剤と併用投与した際、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。したがって、ISL は食事に関係なく投与でき、胃内 pH を調節する薬剤とも制限なく併用投与することが可能である[2.7.2.3.1.4.1 項]。

分布

ISL の血漿蛋白結合率は低く、ヒト血漿中における結合型分率は3%であった。ISL は PBMC 内に速やかに取り込まれて PBMC 中に分布し、効率的にリン酸化される。母集団薬物動態解析に基づくと、血漿中 ISL の見かけの分布容積は264 L である[2.7.2.3.1.4.2 項]。

代謝

ISL は CYP を介さず、主に ADA による酸化的脱アミノ化を介して代謝される。尿中に排泄された主な薬物関連物質はデオキシイノシン代謝物 M4（投与量の53%）であったことから、ヒトにおける ISL の主な消失経路は酸化的脱アミノ化であることが示唆された。M4は、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいても循環血中の主要な代謝物であり、その濃度はヒトに予定臨床推奨用量を投与した際の濃度の223倍以上であった。ISL は内因性の細胞内キナーゼによりリン酸化され、活性型の ISL-TP となる[2.7.2.3.1.4.3 項]。

排泄

ISL は、主に腎クリアランスの主要な機序である糸球体ろ過を介して腎排泄される。ヒトに ISL を反復経口投与した際の腎クリアランス（CLr）は7.99～10.0 L/h（133～167 mL/min）であった。この値は正常な糸球体ろ過速度よりも高いことから、ISL の腎排泄には能動的な尿細管分泌も寄与している（CLr の約10%～30%）と考えられる。ISL の消失における胆汁／腸管からの排泄の寄与はごく僅かであった[2.7.2.3.1.4.4 項]。

2.7.2.1.4.3 内因性要因

第 I 相臨床薬理試験及び／又は母集団薬物動態解析において、年齢、性別、体重、人種、民族、腎機能障害（軽度、中等度及び重度）及び肝機能障害（軽度及び中等度）が ISL の薬物動態に及ぼす影響を評価した。母集団薬物動態解析では、年齢、体重、病態（HIV-1感染又は健康）及び腎機能が ISL の血漿クリアランスの有意な共変量として特定されたが、ISL の曝露量に対するこれらの内因性要因（重度腎機能障害を除く）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。性別、民族及び人種も 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[2.7.2.3.2 項]。DOR/ISL は、年齢、性別、体重、民族又は人種による用量調節をすることなく投与可能である。

第 I 相試験（015試験）では、日本人健康男性被験者を対象に ISL を単回及び反復投与した際の薬物動態を評価した。015試験とそれまでに実施した試験（002、009及び010試験）のデータを比較したところ、日本人と非日本人の間で ISL の薬物動態は概して類似しており、この結果は、日本人健康被験者（015試験）及び日本人 HIV-1感染症患者（第Ⅲ相試験）を含む母集団薬物動態解析の結果と一貫していた。

第 I 相試験（030試験）では、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者を対象に、ISL を単回投与した際の薬物動態を評価した。中等度肝機能障害者では、対照健康被験者と比較して血漿中 ISL の AUC が約25%減少した。この減少は臨床的に意味のあるものではなく、軽度又は中等度（Child-Pugh 分類 A 又は B）の肝機能障害を有する PLWH での用量調節は必要ないことが示唆された。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）が ISL の薬物動態に及ぼす影響は評価していないが、重度の肝機能障害を有する患者では ISL の曝露量が臨床的に意味のある低下を示す（すなわち、変動許容範囲外となる）可能性がある[2.7.2.3.2.6 項]。したがって、重度の肝機能障害を有する PLWH に対する DOR/ISL の投与は推奨されない。

母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して、ISL の曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。第 I 相試験（026試験）では、重度腎機能障害者［CKD-EPI 式（2009）に基づく eGFR が15 mL/min/1.73 m^2以上30 mL/min/1.73 m^2未満］を対象に、ISL を単回投与した際の薬物動態を評価した。重度腎機能障害者における血漿中 ISL の AUC は、対照健康被験者と比較して約2倍であった[2.7.2.2.2.2 項]。この結果は、ISL のクリアランスに対する有意な共変量として eGFR が特定された母集団薬物動態モデルの結果と一貫している。重度腎機能障害者で認められた血漿中 ISL の AUC の増加は、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を超えたものであり、臨床的に意味のある影響であることが示唆された[2.7.2.3.2.7 項]。末期腎不全を有する患者では重度腎機能障害者と同程度又はそれ以上の ISL の曝露量増加を示すと予想される。したがって、重度腎機能障害又は末期腎不全を有する PLWH（eGFR が30 mL/min/1.73 m^2未満）への DOR/ISL の投与は推奨されない。軽度又は中等度の腎機能障害を有する PLWH では用量調節は不要である。血液透析、持続的腎代替療法及び慢性腹膜透析が ISL の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

2.7.2.1.4.4 外因性要因

ISL 及び M4は、主要な薬物代謝酵素である CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A、UGT1A1 及び UGT2B7を阻害せず、CYP1A2、2B6又は3A4を誘導しないことから、薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。さらに、臨床で想定される濃度範囲では、ISL 及び M4は薬物トランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、BCRP、P-gp 及び BSEP を阻害しない。また、ISL は MRP2、MRP3又は MRP4も阻害しない。ISL は CYP によって代謝されず、主に ADA による M4への代謝によって消失する。また、未変化体の腎排泄も大きく寄与している。以上のことから、ISL と M4は、主要な薬物代謝酵素又は薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の影響を受けず、また引き起こすこともないと予想される[2.7.2.3.3.1 項]。

<u>併用薬が ISL に及ぼす影響</u>

DOR を ISL と併用投与した際、DOR は 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[2.7.2.2.3.1.1 項]。

ISL は細胞内キナーゼにより ISL から ISL-MP、次いで ISL-DP、最後に活性本体である ISL-TP へと連続的にリン酸化される。ISL から ISL-MP への最初のリン酸化段階は dCK により触媒される。dCK の基質となる他の薬剤と併用した場合、dCK によるリン酸化が競合することで ISL が薬物相互作用を受け、ISL-TP の曝露量が減少する可能性がある[2.7.2.3.3.1 項]。

ISL と3TC（dCK の基質であり、ISL と比較して dCK に対する親和性が高い）を併用投与した際、ISL-TP の AUC0-inf が87%減少した[2.7.2.2.3.1.3 項]。この減少は、臨床的に意味のあるものと考えられた。したがって、ISL と3TC 又は FTC（dCK に対して3TC と同程度の親和性を持つ別の dCK 基質）との併用投与は禁忌である。その他の dCK 基質（一部のヌクレオシド系代謝拮抗薬であるゲムシタビン、クラドリビン、シタラビン、フルダラビン、クロファラビンなどを含むがこれらに限定されない）が ISL-TP に及ぼす影響は臨床試験による評価を行っていないが、併用投与により ISL-TP の曝露量が減少する可能性がある。したがって、ISL と他の dCK 基質との併用投与は推奨されない。

ISL は、腎排泄と非 CYP 経路である ADA による代謝を介して消失するため、ADA 阻害剤（ペントスタチン等）と併用投与した際に、脱アミノ化経路の阻害を介して ISL が薬物相互作用の影響を受ける可能性がある。この薬物相互作用については臨床試験で評価しておらず、DOR/ISL の第Ⅲ相試験[5.3.5.1.1: P051V01][5.3.5.1.2: P052V01]ではペントスタチンの併用は禁止していた。ADA 阻害剤との併用により臨床的に意味のある ISL の曝露量の増加が生じる可能性があるため、ISL と ADA 阻害剤の併用投与は推奨されない。定常状態の TDF 及び DTG と ISL を併用投与した際の ISL の AUC0-inf の増加（28%）は、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であった[2.7.2.1.7 項]。同様に、パントプラゾールを ISL と併用投与した際も、臨床的に意味のある影響は認められなかった[2.7.1.3 項]。

併用薬に対する ISL の影響

In vitro 薬物相互作用試験及び第 I 相臨床薬理試験のいずれにおいても、ISL は併用薬に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。第 I 相試験において、LNG、EE、メサドン、DOR、アトルバスタチン、メトホルミン、DTG 及び TFV の薬物動態は、ISL の併用時と非併用時で類似しており、臨床的に意味のある併用の影響はないことが示唆された[2.7.2.3.3.2 項]。

2.7.2.1.4.5 薬力学及び安全性

2.7.2.1.4.5.1 抗ウイルス活性

未治療の HIV-1感染症患者を対象とした後期第 I 相抗ウイルス単独療法試験（003試験）では、0.5～30 mg の ISL を単回経口投与した際、投与後7日に平均で1.0 $\log_{10}$以上の HIV-1 RNA の減少が認められた[2.7.2.2.4.1 項]。

2.7.2.1.4.5.2 安全性－QTc 間隔への影響

QT/QTc 試験（032試験）[2.7.2.2.4.2 項]において、QTcP を用いて評価した結果、検討した用量である ISL 0.75 mg［最初に実施した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）での第Ⅲ相試験の用量］又は240 mg（臨床推奨用量である ISL 0.25 mg QD 投与時の定常状態における Cmax 及び AUC0-24のそれぞれ約1100倍及び約675倍の曝露量に相当する用量）のいずれにおいても、QT 間隔に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。すなわち、ISL 0.75 mg 又は240 mg を経口投与した際の QTcP のベースラインからの変化量の平均値をプラセボと比較したところ、90%信頼区間の上限は投与後のいずれの時点でも10 msec を超えなかった[図 2.7.2-2] [表 2.7.2-12]。QTcP の増加量の平均値（95%信頼区間）が最大となったのは、ISL 240 mg 投与後4時間（5.78 [2.98, 8.58]）であった。

2.7.2.1.5 ISL の in vitro 試験の概要

包括的な in vitro 試験を実施し、ヒトにおける ISL の血漿蛋白質結合、血液－血漿分配、取込み及びリン酸化、体内動態に関連する酵素及びトランスポーターの役割、並びに代謝を評価した[2.6.4 項]。現行の規制ガイドラインに従って in vitro 試験を実施し、ISL 及び M4の薬物相互作用の可能性を評価した。詳細な結果は[2.6.4.7 項]に示す。

2.7.2.1.5.1 血漿蛋白質結合及び血液－血漿分配

ISL 及び代謝物 M4の血漿蛋白質への可逆的結合率は低かった。ヒト血漿蛋白質結合及び血液－血漿分配には、検討した最高濃度（10 μM）まで濃度依存性はみられなかった[2.6.4.4 項]。ヒト血漿又は血液中における ISL と M4の平均結合型分率及び血液／血漿中濃度比を[表 2.7.2-2]に示す。ISL の血液／血漿中濃度比が1.3であったことから、ISL のヒト血球への移行性は中程度であることが示唆された[2.6.4.4.5 項]。

表 2.7.2-2 In vitro におけるヒトでの ISL と代謝物 M4 の血漿中蛋白質結合型分率及び血液／血漿中濃度比

Analyte	Mean Percent Bound in Human Plasma[a]	Blood to Plasma Concentration Ratio[b]
ISL	3	1.3
Metabolite M4	6	0.6

[a]Concentration independent binding (up to 10 μM)
[b]Concentration independent partitioning

Data Source: [2.6.4.4.4 項][2.6.4.4.5 項][2.6.4.4.7 項][2.6.4.4.8 項]

2.7.2.1.5.2 In vitro 代謝

肝細胞及び腸管 S9画分を用いて ISL の in vitro 代謝を検討した結果、いずれの動物種においても ISL の代謝率は低かった。ISL をヒト肝細胞とインキュベートした際、検討した実験条件下に

おいて代謝物は検出されなかった。ヒト腸管 S9画分において、ISL の酸化的脱アミノ化により M4 が生成したが、その代謝速度は遅かった[2.6.4.5 項]。ISL を発現系ヒト ADA とインキュベートした際、M4の生成が認められた[2.6.4.7 項]。

2.7.2.1.5.3 肝細胞における ISL の in vitro 取込み及び同化

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において、ISL の肝細胞への取り込みは、検討した濃度（100 µM まで）では飽和しないことが示唆された。検討した ISL 濃度において、ISL から ISL-MP、ISL-DP 及び ISL-TP への同化が認められたが、ISL-MP、ISL-DP 及び ISL-TP の細胞内濃度は ISL の濃度よりも低かった[2.6.4.5.2.2 項]。

2.7.2.1.5.4 PBMC における ISL の in vitro 取込み及び同化

ヒト新鮮血中で ISL をインキュベーションした後、PBMC における ISL の取込み及び同化を in vitro で評価した。ISL の取込み及び同化は効率的に行われ、各同化物（ISL-MP、ISL-DP 及び ISL-TP）の細胞内濃度は ISL の細胞内濃度よりも顕著に高かった[2.6.4.5.2.3 項]。ISL は受動拡散と能動輸送によって PBMC 中へ取り込まれ、ヌクレオシドトランスポーターの阻害剤によって取込みは部分的に影響を受けた。ISL は CNT3の基質であり、CNT1及び CNT2の弱い基質である可能性があるが、ENT1又は ENT2の基質ではない[2.6.4.7.1.3.1.3 項]。これらのことから、CNT は ISL の PBMC への取込みに関与している可能性が高いが、ENT の関与は重要ではないと考えられる。ISL の PBMC への取込みには複数の経路が関与していること、及び CNT を介した輸送は高い輸送能を有していることから、PBMC への ISL の取込みに関連した臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられる[2.6.4.7 項]。

2.7.2.1.5.5 代謝物 M4の in vitro 抗ウイルス活性

ISL の代謝物 M4は、PBMC 中で野生型 HIV-1及び既承認の NRTI に耐性を示す HIV-1変異株に対して弱い抗ウイルス活性を示した。In vitro において、ヒト PBMC 中での野生型 HIV-1に対する M4の抗ウイルス活性は、ISL より9000倍低かった。また、M4の M184V/I 変異ウイルスに対する活性は野生型 HIV-1に対する活性と比較して3～4倍低下し、K65R 変異ウイルスに対しては野生型 HIV-1と比較して5倍上昇した。PBMC 中の取込み及び同化を検討する別の in vitro 試験では、M4 のリン酸体（M4-MP、M4-DP 及び M4-TP）は全て定量下限未満であり、PBMC への蓄積はないことが示唆された。以上より、M4は抗ウイルス活性に寄与せず、耐性発現の選択圧にもならないと考えられる[2.6.2.2.1.7 項]。

2.7.2.1.5.6 ヒトチトクロム P450及び他の関連酵素の阻害及び誘導に関する in vitro 評価

ISL 及び M4の CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A に対する IC_{50}は100 μM を超えており、これらCYP 分子種に対して可逆的な阻害作用を示さず、時間依存的な阻害も示さなかった。また、ISL と M4の UGT1A1又は2B7に対する IC_{50}も100 μM を超えており、UGT1A1又は2B7に対して阻害作用を示さなかった。これらの結果より、ISL や M4による主要な CYP 分子種、UGT1A1又は2B7の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる[2.6.4.7.2 項]。

ヒト凍結肝細胞を用いた試験において、ISL と M4は0.1～20 μM の濃度範囲で CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA 及び酵素活性を誘導しなかったことから、ISL と M4はこれらの核内受容体経路の誘導を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる[2.6.4.7.3 項]。ISL から ISL-MP への最初のリン酸化は dCK によって触媒されるが、dCK は HIV 治療薬の NRTI である3TC 及び FTC のリン酸化にも関与している[2.6.4.7.1.2 項]。酵素反応速度論試験の結果、ISL は dCK の低親和性基質であり、その Km 値は106 μM であったのに対し、3TC 及び FTC の Km 値はそれぞれ3.2 μM 及び2.4 μM であり、親和性は高かった。dCK に対する基質親和性に有意な差があったことから、3TC 及び FTC を dCK による ISL-MP 生成の阻害剤として評価したところ、両薬剤とも ISL-MP の生成を阻害し、IC_{50}はそれぞれ4.4 μM 及び2.5 μM であった。これらの結果は、ISL を3TC、FTC 及びその他の dCK 基質と併用投与した際、ISL が dCK を介した薬物相互作用を受ける可能性があることを示しており、ISL と3TC を併用投与した第 I 相試験の結果と矛盾しない[2.7.2.2.3.1.3 項]。

2.7.2.1.5.7 In vitro トランスポーター試験

ISL の OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、MATE1、MATE2K、P-gp、BSEP、MRP2、MRP3及び MRP4に対する IC_{50}は75 μM 以上であり、これらの薬物トランスポーターに対して阻害作用を示さなかった。これらの IC_{50}値は、予定臨床推奨用量の ISL を投与した際の定常状態における予測 Cmax よりも顕著に高かった（10000倍超）[2.7.2.3.1 項][2.6.4.7.2.3 項]。同様に、M4の OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K、P-gp、BCRP 及び BSEP に対する IC_{50}は50 μM 以上であり、これらの薬物トランスポーターに対して阻害作用を示さなかった[2.6.4.7.2.4 項]。したがって、ISL 及び M4が主要な薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

ISL は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K 及び P-gp の基質ではないことから、これらの薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を受けないと考えられる。ISL は BCRP の基質であることが示されたが、ISL の吸収率は高く（推定平均吸収率は91%[2.7.2.3.1.4.1 項]）、ヒトでは顕著な胆汁排泄は認められなかったことに加え、ヒト腎皮質における BCRP の発現は低く、腎 BCRP を介した臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いと考えられることから[2.6.4.7 項]、ISL は BCRP を介した薬物間相互作用を受けないと考えられる[2.7.2.3.3.1 項] [2.6.4.7.1.3.1.3 項]。

[2.7.2.1.5.4 項]で述べたように、PBMC への ISL の取込みは、受動拡散及びヌクレオシドトランスポーターを介した取込みの両方を介して行われる。複数の取込み経路が関与していること、CNT の輸送能が高いこと、及び CNT を介した薬物相互作用を報告している文献が検索されなかったことを考慮すると、PBMC への ISL の取込みの過程で臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられる。

M4は OAT1、OCT2、MATE1及び P-gp の基質ではないが、OAT3、MATE2K 及び BCRP の基質であることが示された。M4の腎排泄に糸球体ろ過及び複数の排出輸送が寄与していることを考慮すると、腎薬物トランスポーターの阻害による M4との重大な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる[2.6.4.7.1.3 項]。

2.7.2.1.6 ISL の用量設定

成人における DOR の臨床推奨用量（100 mg）は、DOR の臨床開発プログラムの一環として実施した個々の臨床試験及び併合解析から得られたデータに基づく総合的な評価により裏付けられた市販用量である。

DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を用いた第Ⅲ相試験を開始したが、ISL の用量依存的な総リンパ球数及びリンパ球サブセット数（CD4陽性 T 細胞数）の減少が認められたため中止した。高用量の第Ⅲ相試験（017、018、020及び033試験）の結果は、参考資料として提出する。

本項では、DOR/ISL FDC として DOR 100 mg QD と併用する ISL 0.25 mg QD の設定根拠の要約、並びに有効性及び安全性に関する ISL の曝露－反応解析について記載する。

2.7.2.1.6.1 第Ⅲ相試験の ISL の用量設定

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第Ⅲ相試験では、HIV-1感染症に対する頑健な抗ウイルス活性を得るために、DOR 100 mg と併用する ISL の1日用量として0.25 mg を選択した。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の有効性及び忍容性は良好であり、HIV-1感染症患者のリンパ球数に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測された。

野生型及び M184I/V 変異ウイルスに対する抗ウイルス活性を維持するのに十分な ISL-TP の曝露量を確保するため、母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションを実施し、予測された IQ［(ISL-TP の C24）／（in vitro での野生型ウイルスに対する IC_{50}値0.0487 μM)］値を目標値である5（IQ5）と比較した（in vitro での ISL-TP の野生型ウイルスに対する IC_{50} は 0.00974 pmol/10^6 cells[4.2.1.1.9: PD011]であり、細胞の容量を0.2 pL/cell[2.6.5.13.6 項]とすると、0.0487 μM と算出される)。この解析に基づくと、ISL 0.25 mg の初回投与後では ISL-TP の C24の90%予測区間の下限が野生型ウイルスにおける IQ5に相当する濃度に到達すると予測された。M184I/V 変異株では、抗ウイルス活性が in vitro で5倍低下するため、ISL 0.25 mg を4回 QD 投与した後に、ISL-TP の C24の90%予測区間の下限が M184I/V 変異ウイルスにおける IQ5に相当する濃

度に到達すると予測された[5.4: 08S7DD]。

抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相用量設定試験（011試験）では、検討した ISL の用量範囲（0.25～2.25 mg）で同程度のウイルス学的抑制が認められ、この用量範囲で最大の有効性が得られることが示唆された。このことにより、DOR/ISL 100 mg/0.25 mg の用量の妥当性が更に裏付けられている[2.7.3.2.1 項]。この試験の解析では、有効性及び曝露パラメータのどの組み合わせについても、曝露量と有効性との間に統計的に有意な関係は認められず、曝露量依存性はないことが示唆された[5.3.5.3.4: 056F0K]。

さらに、ISL-TP の曝露量と総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の変化量との曝露－安全性の関係を評価するために、PK/PD 解析を実施した[5.3.5.3.5: 08CK9B]。この解析結果は、ISL 0.25 mg 投与時の総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の変動は標準治療と同様であるという結論を支持するものであった。PK/PD モデリングでは、総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数変化の曝露依存性に影響を及ぼす臨床的に意味のある内因性要因は特定されなかった。

以上より、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は有効であり、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測されたことから、第Ⅲ相試験で評価する用量として選択し、その有効性及び安全性を051試験と052試験で確認した。

2.7.2.1.6.2 臨床推奨用量

051及び052試験の有効性の結果から、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は HIV-1感染症患者におけるウイルス学的抑制の維持に有効であることが示された[2.7.3.2.2 項]。さらに、曝露－反応解析を実施し、有効性の曝露量依存性を評価した[2.7.2.2.5.2.2.1 項]。これらの解析は、051及び052試験の ISL 曝露量及び有効性データを用いて実施した。ISL の曝露量とウイルス学的抑制の割合との間に明確な関連性は認められなかった。ISL 0.25 mg を投与した際の曝露量の範囲では、曝露－有効性関係は全体的に概して一定であることが示された。

第Ⅲ相試験では、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の忍容性は概して良好であった[2.5.5.6 項]。PK/PD モデルを用いて ISL-TP の曝露量と総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の変動との関連性を検討したところ[2.7.2.2.5.2.2.2 項]、ISL 0.25 mg をウイルス学的抑制が得られている患者集団に投与した際、対照群と比較して、総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数に臨床的に意味のある変化は認められないことが示され、その結果は051及び052試験で得られた安全性データと一貫していた[2.7.4.3.1.5 項]。

以上より、安全性及び有効性データ並びに母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析結果を総合すると、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を臨床推奨用量とすることが支持された。

2.7.2.1.6.3 日本人の PLWH に対する臨床推奨用量の設定根拠

015試験を含む臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析の結果から、日本人と非日本人との間で ISL の薬物動態に意味のある人種差は認められなかった[2.7.2.3.2.4 項]。また、日本人の HIV-1感染症患者における有効性の結果は、051及び052試験の全体集団と概して同様の傾向がみられ[2.5.4.6 項]、日本人特有の安全性に関する懸念は認められなかった[2.5.5.4 項]。さらに、HIV-1感染症治療における医療環境に国内外で大きな違いはない[2.5.1.4.3 項]。これらの結果から、日本人 PLWH においても DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を臨床推奨用量として設定することは適切と考えられる。

2.7.2.1.7 ISL の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の根拠

「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」とは、ISL 0.25 mg QD 投与時と臨床的に同様の有効性及び安全性を示す ISL の曝露量の範囲である。臨床的に重要とならない ISL の AUC0-24の変化量を規定するこの変動許容範囲を、0.6倍（下限）から1.8倍（上限）と設定した。ISL の AUC0-24の変動がこの許容範囲内である場合、安全性及び有効性プロファイルは臨床推奨用量である0.25 mg QD 投与時と同様と考えられる。

ISL の活性体である ISL-TP の PBMC 中曝露量（C24及び AUC0-24）は、それぞれ ISL の有効性及び安全性と関連していると考えられる。定常状態における血漿中 ISL の AUC0-24は、PBMC 中 ISL-TP の曝露量（C24及び AUC0-24）と強いかつ一貫した相関を示す[2.7.2.3.1 項]。したがって、血漿中 ISL の AUC0-24は、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を規定する薬物動態学的指標として適切と考えられる。この変動許容範囲は、以下の点から支持された。

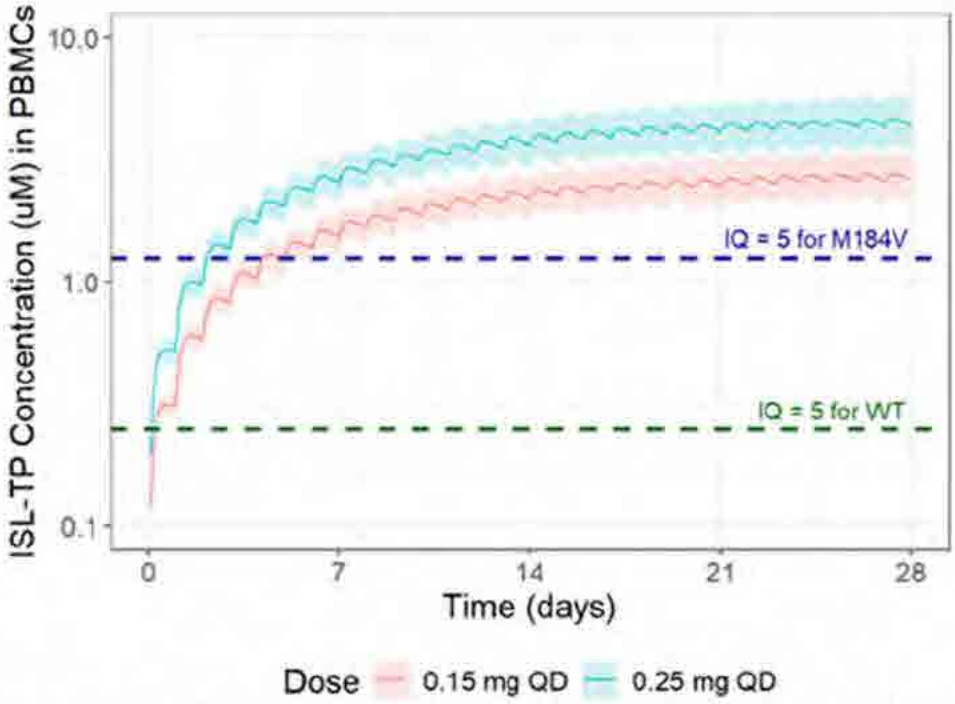
1) 野生型ウイルス及び M184I/V 変異株のいずれに対しても、目標とする IQ5に相当する濃度を上回る ISL-TP トラフ濃度が得られたこと。
2) 第Ⅲ相試験（051及び052試験；48週時までのデータ）で認められた曝露量の範囲内で曝露－有効性関係が一定であったこと。
3) 曝露－安全性解析より、CD4陽性 T 細胞数に臨床的に意味のある変化が認められなかったこと。

有効性を基に設定した、臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の下限

母集団薬物動態解析及び第Ⅲ相試験の結果より、臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の下限を ISL 0.25 mg 投与時の血漿中 AUC を基準として0.6倍とした。母集団薬物動態解析の結果、0.15 mg（ISL 0.25 mg 投与時を基準とした際の AUC の GMR=0.6に相当）の用量では、ISL-TP の C24の90%予測区間の下限は初回投与後に野生型 HIV-1 ウイルスの IQ5を上回り、7回投与後で M184I/V 変異ウイルスの IQ5も上回った[図 2.7.2-1]。ISL 0.15 mg 投与時の定常状態では ISL-TP の C24は2.95 μM（幾何平均）となり、その90%予測区間の下限は野生型及び M184I/V

変異ウイルスの IQ5のそれぞれ約12倍及び約2倍であった。このことから、ISL 0.15 mg 投与時の ISL-TP 濃度は、野生型及び M184I/V 変異ウイルスのいずれにおいても、有効性に関する目標濃度（IQ5）に対し十分なマージンがあることが示された。

図 2.7.2-1　母集団薬物動態モデルに基づく PBMC 中 ISL-TP の平均（90%PI）濃度-時間プロファイル



IQ=inhibitory quotient; ISL-TP=islatravir triphosphate; PBMC=peripheral blood mononuclear cell; QD = once daily; WT = wild type.
Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Figure 16

さらに、051及び052試験の主要評価項目で曝露量依存性が認められなかったことも、変動許容範囲の下限を0.6と設定する裏付けとなった。48週時において、血漿中 ISL の AUC が低いことにより HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合が高くなること、及び HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合が低くなることはなかった[2.7.2.2.5.2.2.1 項]。これらの結果から、ISL の有効性プロファイルは、ISL の AUC が0.25 mg 投与時の幾何平均から0.6倍（又は AUC=0.0188 μM·hr）まで下がったとしても ISL 0.25 mg 投与時と類似していると考えられ、これは051及び052試験で認められた結果と一貫している。したがって、変動許容範囲の下限として0.6を設定した。

安全性を基に設定した、臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の上限

総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数に対する曝露－安全性解析に基づき、臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の上限を ISL 0.25 mg 投与時の血漿中 AUC を基準として

1.8倍とした。PK/PD モデル解析により、ISL 0.45 mg（ISL 0.25 mg 投与時を基準とした際の AUC の GMR=1.8に相当）では、実薬対照と比較して CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量に生じる差は約5%と予測された[2.7.2.2.5.2.2.2 項]。公表済みの試験の調査によると、既承認の ART で実施された臨床試験における CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの平均変化率は-5～+10%の範囲であった[5.4: 08S7DD]。したがって、CD4陽性 T 細胞数がベースラインから最大5%まで減少しても臨床的に意味のあるものではないと考えられる。PK/PD モデリングでは、総リンパ球数の予測変化は ISL と対照群で類似していたが、PLWH において免疫レベルと直接相関するのは CD4陽性 T 細胞であることから、CD4陽性 T 細胞数の予測変化に基づいて臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の上限を設定した。これらの結果に基づき、ISL の AUC が 0.25 mg 投与時の幾何平均から1.8倍（又は AUC=0.0565 μM·hr）まで上がったとしても、ISL の安全性プロファイルは ISL 0.25 mg 投与時と類似していると考えられる[5.3.5.3.7: 08RQJH]。したがって、変動許容範囲の上限として1.8を設定した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では、臨床薬理試験16試験の試験デザイン及び主要な結果を簡潔に要約する。生物薬剤学試験及び食事の影響試験4試験は、ISL 及び DOR/ISL FDC を用いて実施した[2.7.1 項]。生物薬剤学試験及び臨床薬理試験で得られた薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[付録 2.7.1-20]及び[付録 2.7.2-2]に示す。

2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験及び初期忍容性試験

2.7.2.2.1.1 健康被験者を対象とした ISL の用量漸増単回投与及び食事の影響試験（001試験）

本試験は、24例の健康男性及び妊娠の可能性のない女性被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3期、交互パネル、用量漸増単回投与試験であった。3つのパネルに被験者を8例ずつ組み入れ、各パネルで ISL 又はプラセボ（3:1の比）の経口懸濁液を3つの投与期にわたり投与した。

- パネル A：15 mg、200 mg 又はプラセボ
- パネル B：30 mg、400 mg、30 mg（食後）又はプラセボ
- パネル C：5 mg、100 mg 又はプラセボ

本試験での PBMC 検体の調製は検体取扱い手順を逸脱していたため、ISL-TP が不安定となり、報告された ISL-TP 濃度は正確でない可能性があった。したがって、本試験で報告された ISL-TP 濃度は過小評価されている可能性があるため、本項には含めず、母集団薬物動態解析にも含めなかった[5.3.3.1.1: P001]。

結果

- ISL は速やかに吸収され、血漿中 ISL の Tmax の中央値は0.5時間であった。
- 血漿中 ISL 濃度の減少は、急速に消失する初期相（最初の6～12時間で Cmax の約10分の1に低下）と49～61時間の t1/2（幾何平均）で緩徐に消失する終末相の二相性を示したが、投与後96時間までの血漿中薬物濃度データを用いて解析したため、t1/2の評価には限界があった。
- 血漿中 ISL の曝露量（AUC0-inf 及び Cmax）は、15～400 mg の用量範囲で、ほぼ用量に比例して増加した。
- ISL 30 mg を投与した際の血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-168及び AUC0-last は、高脂肪食摂取時と空腹時で同程度であった。食後投与時では ISL の吸収はやや遅延し（血漿中 Tmax の中央値は空腹時で0.5時間であったのに対し食後で1.75時間）、Cmax は空腹時投与時と比べて50%低かった。

2.7.2.2.1.2 健康被験者を対象とした ISL の用量漸増反復投与試験（002試験）

本試験は、24例の健康成人男性及び妊娠の可能性のない女性被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増反復投与試験であった。各パネルに8例ずつ組み入れ、1、8及び15日目に ISL の DFC（10、30、100 mg）又はプラセボ（3:1の比）を週1回計3回投与した[5.3.3.1.2: P002]。

結果

- 血漿中 ISL の蓄積はほとんど又は全く認められなかった。
- PBMC 中 ISL-TP の累積係数の幾何平均は、AUC0-168で1.36～1.50、Cmax で1.49～1.68であった。ISL 10 mg 及び30 mg 投与時の ISL-TP の C168でやや蓄積が認められたが（累積係数の幾何平均はそれぞれ1.32及び1.46）、100 mg 投与時の C168では、蓄積はほとんど又は全く認められなかった。
- PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL の濃度は、10～100 mg の用量範囲で概して用量に比例して増加した。血漿中 ISL の AUC0-168及び Cmax 並びに PBMC 中 ISL-TP の AUC0-168、Cmax 及び C168について、パワーモデルにおける対数用量に対する回帰直線の傾きの推定値は1.0に近かった。

2.7.2.2.1.3 健康被験者を対象とした ISL の1日1回反復投与試験（009試験）

本試験は、36例の健康成人男性及び妊娠の可能性のない女性を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3パネル、反復投与試験であり、各パネルに12例ずつ組み入れた。パネル A では、ISL 5 mg 又はプラセボ（3:1の比）を42日間 QD 反復経口投与した。パネル B では、ISL 0.25 mg 又はプラセボ（3:1の比）を28日間 QD 反復経口投与した。パネル C では、ISL 0.75 mg 又はプラセ

ボ（3:1の比）を28日間 QD 反復経口投与した[5.3.3.1.3: P009]。

結果

- 主要な薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-3]に示す。
- ISL 0.25、0.75及び5 mg を単回経口投与及び QD 反復経口投与した際、ISL は速やかに吸収され、血漿中 ISL の Tmax の中央値は0.55～1.00時間であった。
- ISL を単回投与した際、検討した用量範囲での ISL-TP の Tmax の中央値は12～23.92時間であった。反復投与すると、Tmax は短縮する傾向にあった（中央値：4.01～12時間）。
- PBMC 中 ISL-TP 濃度の幾何平均は、全ての用量において、1日目の投与後1.0時間までに薬物動態学的閾値である0.05 pmol/10^6 cells に到達した。
- 投与後28日（0.25 mg、0.75 mg）及び42日（5 mg）における定常状態の PBMC 中 ISL-TP の C24は、薬物動態学的閾値である0.05 pmol/10^6 cells のそれぞれ約17、66及び420倍であった。
- ISL 0.75～5 mg の用量範囲において、CLr の幾何平均は7.99～10.0 L/hr（133～167 mL/min）であった。
- いずれの用量（ISL 0.25、0.75及び5 mg）においても、PBMC 中 ISL-TP の C24と血漿中 ISL の Cmax との間に明らかな相関は認められなかった。

表 2.7.2-3　健康成人被験者に ISL 0.25（28 日間）、0.75（28 日間）及び 5 mg（42 日間）を QD 反復経口投与した際の定常状態における血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約（009 試験）

Analyte (Matrix)	PK Parameter	GM (%GCV)		
		ISL 0.25 mg[a]	ISL 0.75 mg[a]	ISL 5 mg[b]
ISL (Plasma)	AUC0-24 (μM·hr)	0.0320 (12.5)	0.0872 (19.9)	0.675 (14.8)
	Cmax (μM)	0.00851 (20.5)	0.0184 (33.2)	0.141 (26.2)
	$t_{1/2}$ (hr)	86.9 (89.5)	122 (23.1)	230 (10.2)
ISL-TP[c] (PBMC)	AUC0-24 (μM·hr)	137 (40.4)	360 (24.4)	3130 (27.3)
	Cmax (μM)	9.00 (44.1)	34.4 (58.5)	204 (24.7)
	Cavg (μM)	5.70 (40.4)	15.0 (24.4)	131 (27.3)
	C24 (μM)	7.10 (20.7)	12.4 (31.1)	88 (20.7)
	$t_{1/2}$ (hr)	186 (16.4)	177 (18.3)	209 (11.4)

AUC0-24=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C24=concentration at 24 hours; Cavg=average concentration; Cmax=maximum concentration; GCV=geometric coefficient of variation; GM=geometric mean; ISL=islatravir; ISL-TP=islatravir triphosphate; PBMC=peripheral blood mononuclear cell; PK=pharmacokinetic(s); qd=once daily; t1/2= half-life

[a] PK Parameters at Day 28 (ISL 0.25 mg qd and ISL 0.75 mg qd was administered for 28 consecutive days)

[b] PK Parameters at Day 42 (ISL 5 mg qd was administered for 42 consecutive days)

[c] ISL-TP concentrations values have been converted from pmol/10^6 cells (in the source) to μM using a cell volume of 0.200 pL per PBMC [Sec. 2.6.5.13.6] for consistency across the document.

Data Source: [5.3.3.1.3: P009] Table 2, 3, 14-13, 14-15 and 14-17

C Confidential

2.7.2.2.1.4 日本人健康男性被験者を対象とした単回及び反復投与試験（015試験）

本試験は、80例の日本人健康男性被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3パート試験であった。

パート1では、ISL（0.25、0.75、2.25、10、30、60及び120 mg）又はプラセボを単回経口投与した。パート2では、DOR（100 mg）又はプラセボを単回経口投与した。パート3では、DOR 100 mg + ISL 2.25 mg 又はプラセボを21日間 QD 反復経口投与した。各パートで、被験者を実薬又はプラセボの投与に3:1の比で割り付けた[5.3.3.1.4: P015]。

結果

- 主要な薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-4]に示す。
- PBMC 中 ISL-TP の C24（0.25、0.75及び2.25 mg 投与時）の幾何平均の90%信頼区間の下限は、薬物動態学的閾値として設定していた0.05 pmol/10^6 cells（0.25 μM）を上回った。
- 血漿中 ISL と PBMC 中 ISL-TP の AUC0-inf 及び Cmax は、0.25～120 mg の範囲でほぼ用量に比例して増加した。
- 反復経口投与後の平均血漿中 AUC0-24は、ISL 及び DOR でそれぞれ1.50及び1.19倍（21日目／1日目）に増加し、21日目の PBMC 中 ISL-TP の C24は1日目に比べて約10倍であった。
- ISL の薬物動態は、日本人健康被験者と非日本人健康被験者で同様であった。

表 2.7.2-4 日本人健康男性被験者に ISL を単回経口投与した際の血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約（各用量 N=6）（015 試験）

Analyte (Matrix)	PK Parameter	GM (%GCV)						
		ISL 0.25 mg	ISL 0.75 mg	ISL 2.25 mg	ISL 10 mg	ISL 30 mg	ISL 60 mg	ISL 120 mg
ISL (Plasma)	AUC0-inf (μM·hr)	0.0192 (20.2)	0.0555 (11.8)	0.299 (21.3)	1.50 (16.8)	3.51 (15.9)	7.81 (17.1)	18.2 (12.8)
	Cmax (μM)	0.00822 (31.2)	0.0190 (10.6)	0.0666 (33.5)	0.314 (38.7)	0.697 (33.4)	1.49 (36.0)	2.49 (13.0)
	$t_{1/2}$ (hr)	1.94 (13.1)	3.87 (20.5)	64.5 (25.3)	114 (7.14)	103 (5.44)	160 (22.1)	173 (12.0)
ISL-TP[a] (PBMC)	AUC0-inf (μM·hr)	152 (53.0)	362 (12.5)	1300 (26.4)	5350 (16.4)	14300 (15.0)	39100 (16.0)	68500 (17.9)
	Cmax (μM)	0.675 (20.8)	1.94 (17.5)	9.45 (34.4)	28.3 (15.3)	81.0 (32.5)	226 (15.4)	500 (31.2)
	C24 (μM)	0.530 (15.5)	1.77 (20.1)	7.30 (17.8)	-	-	-	-
	C168 (μM)	-	-	-	9.20 (20.7)	30.9 (13.1)	-	-
	C672 (μM)	-	-	-	-	-	7.50 (29.7)	13.2 (33.3)
	$t_{1/2}$ (hr)	202 (76.6)	169 (19.1)	165 (19.9)	162 (13.6)	172 (12.6)	237 (22.8)	279 (6.99)

AUC0-inf=area under the concentration-time curve from 0 to infinity; C24=concentration at 24 hours; C168=concentration at 168 hours; C672=concentration at 672 hours; Cmax=maximum concentration; GCV=geometric coefficient of variation; GM=geometric mean; ISL=islatravir; ISL-TP=islatravir triphosphate; PBMC=peripheral blood mononuclear cell; PK=pharmacokinetic(s); t1/2= half-life

[a] ISL-TP concentrations values have been converted from pmol/10^6 cells (in the source) to μM using a cell volume of 0.200 pL per PBMC [Sec. 2.6.5.13.6] for consistency across the document.

Data Source: [5.3.3.1.4: P015] Table 14.2-8~14.2-14 and 14.2-22~14.2-28

C Confidential

2.7.2.2.1.5 健康被験者を対象に吸収、代謝及び排泄を評価する単回投与試験（025試験）

本試験は、6例の健康男性被験者を対象とした、非盲検、単回投与試験であった。被験者に[^{14}C]ISL 10 mg（約60 μCi）を単回経口投与した。血液（全血及び血漿）、尿及び糞検体を採取した[5.3.3.1.5: P025]。

結果

- 投与した放射能に対する平均排泄率は97.7%で、糞中に6.3%、尿中に91.4%が排泄された。尿中排泄率が高いことから、ISL の吸収は良好であることが示唆された。
- 尿中放射能の大部分は代謝物 M4及び未変化体 ISL であり、それぞれ投与量の53%及び32%を占めた。また、2種類のグルクロン酸抱合体が尿中に微量に検出された。
- ISL は血漿中の主要な薬物関連物質であり、循環血中の放射能（AUC0-48）の約58%を占めた。
- M4は血漿中の主要代謝物であり、循環血中の放射能の31%を占めた。

2.7.2.2.1.6 ISL の終末相半減期の評価（[redacted]-004試験）

本試験は、26例（パート1：14例、パート2：12例）の健康男性及び妊娠の可能性のない女性被験者を対象とした、非盲検、非無作為化、2パート、並行群間試験であり、ISL を開発中の InSTI である[redacted]と併用した際の薬物動態を評価した。本項では、ISL-TP の終末相半減期を長期間（第1期では投与後6週間まで、第3期では投与後9週間まで）評価したパート1の第1期及び第3期の要約のみを記載する[表 2.7.2-5]。パート2では[redacted]の薬物動態のみを評価した。

パート1の第1期では、ISL 30 mg を単独で単回投与した。第2期では、[redacted]を反復投与（1日目に1600 mg、4日目に1200 mg）した。第3期では、第2期の2回目の投与の7日後に[redacted] 1200 mg とともに ISL 30 mg を単回投与した。PBMC 中 ISL-TP の薬物濃度測定用検体を ISL の投与後9週間までの規定した時点で採取した[5.3.3.1.6: P004]。

結果

- ISL 30 mg を単独又は[redacted]と併用して単回投与した際の血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の主要な薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-5]に示す。
- 血漿中 ISL の曝露量（AUC0-inf）は、ISL 30 mg の単独投与時と[redacted]との併用投与時で類似していた。したがって、第3期の ISL-TP の結果（[redacted]との併用時）は、ISL-TP の終末相半減期の評価に利用可能と考えられる。
- ISL-TP の t1/2の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は、185（14.0%）時間であった。ISL-TP の t1/2は、ISL の単独投与時と[redacted]との併用投与時で同程度であった。

表 2.7.2-5 健康被験者に ISL 30 mg を単回投与した際の薬物動態の要約（9 週間後、N=14）（[redacted]-004 試験）

Analyte (Matrix)	PK Parameter	GM (%GCV)
ISL (Plasma)	AUC0-inf (nM·hr)[a,b]	3080 (20.2)
	Cmax (nM)[a,b]	532 (45.2)
	t1/2 (hr)[b]	73.0 (17.3)
ISL-TP (PBMC)	t1/2 (hr) - Weeks 0-6[b]	195 (25.6)
	t1/2 (hr) - Weeks 0-9[c]	185 (14.0)

AUC0-inf=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; Cmax=maximum concentration; GCV=geometric coefficient of variation; GM=geometric mean; ISL=islatravir; ISL-TP=islatravir triphosphate; PBMC=peripheral blood mononuclear cell; PK=pharmacokinetic(s); t1/2= half-life
[a] Plasma ISL PK parameter values have been converted from µM units (in the source) to nM units in this table for consistency across the document.
[b] Evaluation from Period 1 (single dose 30 mg ISL administered alone)
[c] Evaluation from Period 3 (single dose 30 mg ISL co-administered with multiple doses [redacted]); study demonstrated no meaningful effect of [redacted] on ISL PK

Data Source: [5.3.3.1.6: P004] Table 14-17 and 14-18

2.7.2.2.2 内因性要因を検討した試験

2.7.2.2.2.1 肝機能障害者の薬物動態（030試験）

本試験は、6例の中等度肝機能障害（Child-Pugh スコアが7～9）を持つ成人男性及び女性並びに6例の対照健康被験者を対象とした、非盲検、単回投与試験であった。ISL 60 mg を単回経口投与し、投与後672時間までの規定した時点で薬物濃度測定用検体を採取した[5.3.3.3.1: P030]。

結果

- 中等度肝機能障害者と対照健康被験者に ISL 60 mg を単回投与した際の ISL、M4及び ISL-TP の主要な薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-6]に示す。
- 中等度の肝機能障害により ISL の曝露量は減少したが、臨床的に意味のあるものではなかった。

表 2.7.2-6 中等度肝機能障害者及び対照健康被験者に ISL 60 mg を単回投与した際の薬物動態の比較（各 N=6）（030 試験）

Analyte (Matrix)	PK Parameter	GMR [90% CI]
ISL (Plasma)	AUC0-inf	0.75 [0.58, 0.96]
	Cmax	0.65 [0.38, 1.14]
M4 Metabolite (Plasma)	AUC0-inf	1.20 [0.76, 1.90]
	Cmax	1.10 [0.60, 2.00]
ISL-TP (PBMC)	AUC0-inf	0.76 [0.57, 1.00]
	Cmax	0.96 [0.63, 1.46]

AUC0-inf=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration; GMR=geometric mean ratio; ISL=islatravir; ISL-TP=islatravir triphosphate; PBMC=peripheral blood mononuclear cell; PK=pharmacokinetic(s)

Data Source: [5.3.3.3.1: P030] Table 11-1, 11-2 and 11-3

2.7.2.2.2.2 腎機能障害者の薬物動態（026試験）

本試験は、6例の重度腎機能障害（CKD-EPI 式に基づく eGFR が30 mL/min/1.73 m^2未満）を持つ透析を必要としない患者及び6例の対照健康被験者を対象とした、非盲検、単回投与試験であった。ISL 60 mg を単回経口投与し、投与後672時間までの規定した時点で薬物濃度測定用検体を採取した[5.3.3.3.2: P026]。

結果

- 重度腎機能障害者と対照健康被験者に ISL 60 mg を単回投与した際の ISL、M4及び ISL-TP の主要な薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-7]に示す。
- 重度腎機能障害者では、対照健康被験者と比較して、ISL 及び M4の t1/2が延長し、CL/F は減少した。
- 重度の腎機能障害により血漿中 ISL の薬物動態は臨床的に意味のある増加を示した。

表 2.7.2-7 重度腎機能障害者及び対照健康被験者に ISL 60 mg を単回投与した際の薬物動態の比較（各 N=6）（026 試験）

Analyte (Matrix)	PK Parameter	GMR [90% CI]
ISL (Plasma)	AUC0-inf	2.20 [1.68, 2.88]
	Cmax	1.03 [0.67, 1.57]
M4 Metabolite (Plasma)	AUC0-inf	5.28 [3.27, 8.53]
	Cmax	1.82 [0.97, 3.43]
ISL-TP (PBMC)	AUC0-inf	1.48 [1.03, 2.14]
	Cmax	0.94 [0.64, 1.39]

AUC0-inf=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration; GMR=geometric mean ratio; ISL=islatravir; ISL-TP=islatravir triphosphate; PBMC=peripheral blood mononuclear cell; PK=pharmacokinetic(s)

Data Source: [5.3.3.3.2: P026] Table 11-1, 11-2 and 11-3

2.7.2.2.3 外因性要因を検討した試験

2.7.2.2.3.1 ISL の薬物動態に対する併用薬の影響

2.7.2.2.3.1.1 ISL と DOR の薬物相互作用試験（010試験）

本試験は、14例の健康成人男性及び妊娠の可能性のない女性被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期、投与順序固定、反復投与試験であり、ISL と DOR の双方向の薬物相互作用を評価した。第1期では、DOR 100 mg 又はプラセボ（5:2の比）を5日間 QD 反復経口投与した。第2期では、ISL 2.25 mg 又はプラセボを、1～19日目に QD 反復経口投与し、15～19日目には、DOR 100 mg 又はプラセボを ISL 又はプラセボと併用して5日間 QD 反復経口投与した。第1期の DOR 又はプラセボの最終投与と第2期の ISL 又はプラセボの初回投与の間には休薬期間を設けなかった。第1期でプラセボを投与した被験者に、第2期でもプラセボを投与した[5.3.3.4.1: P010]。

ISL の薬物動態に対する DOR の影響を以下に要約する。DOR の薬物動態に対する ISL の影響は[2.7.2.2.3.2.2 項]に示す。

結果

- 血漿中 ISL の AUC0-24及び Cmax の幾何平均比（ISL+DOR／ISL 単独）［90%信頼区間］は、それぞれ1.06 [1.01, 1.12]及び1.08 [0.91, 1.27]であった。
- DOR は、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。

2.7.2.2.3.1.2 ISL と DTG 及び TDF との薬物相互作用試験（005試験）

本試験は、12例の健康成人男性及び妊娠の可能性のない女性被験者を対象とした、非盲検、2期、投与順序固定試験であり、ISL と DTG+TDF の双方向の薬物相互作用を評価した。第1期では、ISL 20 mg を単回経口投与した。第2期では、1～11日目に、DTG 50 mg + TDF 300 mg を QD 反復経口投与し、8日目に ISL 20 mg を併用で単回経口投与した。第1期の ISL の投与と第2期の DTG+TDF の初回投与の間には7日以上の休薬期間を設けた[5.3.3.4.2: P005]。

ISL の薬物動態に対する DTG+TDF の影響を以下に要約する。DTG 及び TFV の薬物動態に対する ISL の影響は[2.7.2.2.3.2.3 項]に示す。

結果

- 血漿中 ISL の AUC0-inf 及び Cmax の幾何平均比（ISL+DTG+TDF／ISL 単独）［90%信頼区間］は、それぞれ1.28 [1.19, 1.37]及び1.07 [0.93, 1.22]であった。
- 定常状態の DTG 及び TDF と ISL を併用投与した際、ISL の平均 AUC0-inf は28%増加したが、臨床的に意味のある変化ではなかった。

2.7.2.2.3.1.3 ISL と3TC の薬物相互作用試験（058試験）

本試験は、20例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、非無作為化、2期、投与順序固定試験であり、ISL と3TC の薬物相互作用を評価した。第1期の1日目に ISL 2 mg を単回経口投与し、35日以上の休薬期間を設けた後、第2期を開始した。第2期では、1～27日目に3TC 300 mg を QD 反復経口投与し、6日目に ISL 2 mg を併用で単回経口投与した[5.3.3.4.3: P058]。

ISL の薬物動態に対する3TC の影響を以下に要約する。

結果

- PBMC 中 ISL-TP の AUC0-inf、Cmax 及び C24の幾何平均比（ISL+3TC／ISL 単独）［90%信頼区間］は、それぞれ0.13 [0.12, 0.15]、0.24 [0.20, 0.27]及び0.22 [0.18, 0.26]であった。
- ISL 2 mg の単回投与と3TC 300 mg の QD 反復投与を併用した際、ISL-TP の曝露量に臨床的に意味のある減少が認められた。

2.7.2.2.3.2 併用薬の薬物動態に対する ISL の影響

2.7.2.2.3.2.1 ISL と LNG/EE の薬物相互作用試験（006試験）

本試験は、14例の閉経後又は卵巣摘出後の健康成人女性被験者を対象とした、非盲検、2期、投与順序固定、薬物相互作用試験であった。第1期に、LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を単回投与した。第2期に、ISL 20 mg を3週間 QW 反復投与（1、8及び15日目）し、15日目に LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を併用投与した。第1期の投与後には7日以上の休薬期間を設けた[5.3.3.4.4: P006]。

結果

血漿中 LNG 及び EE の幾何平均比（LNG+EE+ISL/LNG+EE）［90%信頼区間］を[表 2.7.2-8]に示す。ISL は LNG 又は EE 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。

表 2.7.2-8　健康被験者に LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を単独又は ISL 20 mg の QW 投与と併用して単回投与した際の LNG 及び EE の血漿中薬物動態の要約（N=14）（006 試験）

Drug	PK Parameter	GMR [90% CI]
LNG	AUC0-inf	1.13 [1.06, 1.20]
	Cmax	0.965 [0.881, 1.06]
EE	AUC0-inf	1.05 [0.981, 1.11]
	Cmax	1.02 [0.971, 1.08]

AUC0-inf=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration; EE=ethinyl estradiol; GMR=geometric mean ratio; LNG=levonorgestrel; PK=pharmacokinetic(s)

Data Source: [5.3.3.4.4: P006] Table 11-1 and 11-2

2.7.2.2.3.2.2　ISL と DOR の薬物相互作用試験（010試験）

試験デザイン及び ISL の薬物動態に対する DOR の影響は[2.7.2.2.3.1.1 項]を参照のこと。

DOR の薬物動態に対する ISL の影響を以下に要約する。

結果

- 血漿中 DOR の AUC0-24、C24及び Cmax の幾何平均比（DOR+ISL／DOR 単独）［90%信頼区間］は、それぞれ1.13 [1.01, 1.28]、1.12 [0.95, 1.32]及び1.11 [0.99, 1.25]であった。
- ISL は DOR 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。

2.7.2.2.3.2.3　ISL と DTG 及び TDF との薬物相互作用試験（005試験）

試験デザイン及び ISL の薬物動態に対する DTG+TDF の影響は[2.7.2.2.3.1.2]を参照のこと。

DTG 及び TFV（TDF の同化物）の薬物動態に対する ISL の影響を[表 2.7.2-9]に示す。ISL は定常状態における DTG 及び TFV 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。

結果

表 2.7.2-9　健康被験者に DTG 50 mg + TDF 300 mg を単独又は ISL 20 mg の単回投与と併用投与した際の DTG 及び TFV の定常状態における血漿中薬物動態の要約（N=12）（005 試験）

Drug	PK Parameter	GMR [90% CI]
DTG	AUC0-24	1.08 [1.02, 1.14]
	C24	1.10 [1.03, 1.17]
	Cmax	1.02 [0.94, 1.11]
TFV	AUC0-24	1.05 [0.96, 1.14]
	C24	1.05 [0.97, 1.14]
	Cmax	0.98 [0.88, 1.10]

AUC0-24=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C24=concentration at 24 hours; CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration; DTG=dolutegravir; GMR=geometric mean ratio; PK=pharmacokinetic(s); TDF= tenofovir disoproxil fumarate; TFV= tenofovir

Data Source: [5.3.3.4.2: P005] Table 11-2 and 11-3

2.7.2.2.3.2.4　ISL とメサドンの薬物相互作用試験（029試験）

本試験は、メサドン維持療法を受けている14例の成人男性及び女性被験者を対象とした非盲検、非無作為化試験であり、メサドンの薬物動態に対する ISL の影響を評価した。-14日以上前から退所後まで、被験者がメサドン維持療法で使用している用量のメサドンを投与した。2日目に ISL 60 mg をメサドンと併用して単回投与した[5.3.3.4.5: P029]。

結果

- R 体及び S 体メサドンの AUC0-24、Cmax 並びに C24の用量補正した幾何平均比（メサドン+ISL／メサドン単独）［90%信頼区間］は、それぞれ以下のとおりであった。
  - AUC0-24：1.03 [1.00, 1.07]及び1.03 [0.99, 1.07]
  - Cmax：1.02 [0.96, 1.09]及び1.01 [0.94, 1.09]
  - C24：1.06 [1.03, 1.10]及び1.08 [1.04, 1.13]
- ISL はメサドン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。

2.7.2.2.3.2.5　ISL とアトルバスタチン及びメトホルミンとの薬物相互作用試験（040試験）

本試験は、14例の健康成人男性及び妊娠の可能性のない女性被験者を対象とした、非盲検、非無作為化、投与順序固定試験であり、アトルバスタチン及びメトホルミンの薬物動態に対する ISL の影響を評価した。第1期に、アトルバスタチン 20 mg + メトホルミン 1000 mg を単回経口投与した。第2期に、ISL 60 mg をアトルバスタチン 20 mg + メトホルミン 1000 mg とともに単回経口投与した。各期の投与の間には5日以上の休薬期間を設けた[5.3.3.4.6: P040]。

結果

血漿中アトルバスタチン、メトホルミン、2-OH アトルバスタチン及び4-OH アトルバスタチンの幾何平均比（アトルバスタチン+メトホルミン+ISL／アトルバスタチン+メトホルミン）［90%信頼区間］を[表 2.7.2-10]に示す。ISL は、アトルバスタチン及びメトホルミン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。

表 2.7.2-10 健康被験者にアトルバスタチン 20 mg + メトホルミン 1000 mg を単独又は ISL 60 mg の単回投与と併用した際のアトルバスタチン、メトホルミン、2-OH アトルバスタチン及び 4-OH アトルバスタチンの血漿中薬物動態の要約（N=14）（040 試験）

PK parameter	GMR [90% CI]			
	Atorvastatin	Metformin	2-OH atorvastatin	4-OH atorvastatin
AUC0-inf	1.04 [1.00, 1.10]	0.87 [0.79, 0.96]	1.00 [0.95, 1.05]	1.10 [0.96, 1.26]
AUC0-last	1.04 [0.99, 1.10]	0.88 [0.80, 0.97]	0.99 [0.94, 1.04]	1.12 [1.03, 1.22]
Cmax	0.86 [0.72, 1.04]	0.80 [0.70, 0.91]	0.98 [0.84, 1.15]	1.07 [0.90, 1.26]
C24	1.01 [0.93, 1.10]	1.13 [1.00, 1.26]	1.01 [0.92, 1.10]	1.13 [1.02, 1.24]

AUC0-inf=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC0-last= area under the concentration-time curve from time 0 to last measurable concentration; C24= concentration at 24 hours; CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration; GMR=geometric mean ratio; PK=pharmacokinetic(s)

Data Source: [5.3.3.4.6: P040] Table 11-1, 11-2, 11-3 and 11-4

2.7.2.2.4 薬力学及び安全性を評価する試験

2.7.2.2.4.1 抗 HIV-1薬による治療経験のない HIV-1感染症患者を対象に ISL 単独療法による抗ウイルス活性を評価する試験（003試験）

本試験は、30例の ART による治療経験のない HIV-1感染症男性患者を対象とした、非盲検、複数パネル、単回投与試験であった。被験者を、5つのパネルに6例ずつ組み入れ、ISL 0.5、1、2、10及び30 mg を単回経口投与した[5.3.4.2.1: P003]。

結果

- ISL は速やかに吸収され、血漿中 Tmax の中央値は0.5～1時間であった。
- ISL 10 mg 及び30 mg を投与した際、ISL の t1/2の幾何平均は約57～60時間で、二相性の消失を示した。ISL 0.5 mg 投与時の正確な t1/2は定量下限のため算出できなかった。
- 血漿中 ISL の薬物動態は概して線形性を示した。
- PBMC 中 ISL-TP の Tmax の中央値は8～24時間、t1/2の幾何平均は約76～118時間であった。
- 投与後168時間におけるプラセボ補正した血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの減少量

の平均値は、ISL 0.5 mg 投与時に目標としていた0.5 log_{10} copies/mL を超え、全ての用量で1.17 log_{10} copies/mL 以上となった。

- ISL 10 mg 及び30 mg を投与した際、7日目に PBMC 中 ISL-TP 濃度が薬物動態学的閾値である0.53 pmol/10^6 cells を超えた。低用量（0.5、1及び2 mg）では、有効性の目標値（0.5 log_{10} copies/mL）を超えたが、7日目に薬物動態学的閾値は超えなかった。

2.7.2.2.4.2 ISL の QT/QTc 試験（032試験）

本試験は、63例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー試験であり、QTc 間隔に対する ISL の影響を評価した[5.3.4.1.1: P032]。

本試験は[表 2.7.2-11]で示すとおり、4つの投与順序で2期にわたり実施した。

表 2.7.2-11 治験薬の割付けの要約（032 試験）

Treatment Sequences	N	Period 1	Period 2
Sequence 1	14	A	B
Sequence 2	14	B	A
Sequence 3	7	B	B
Sequence 4	28	C	D

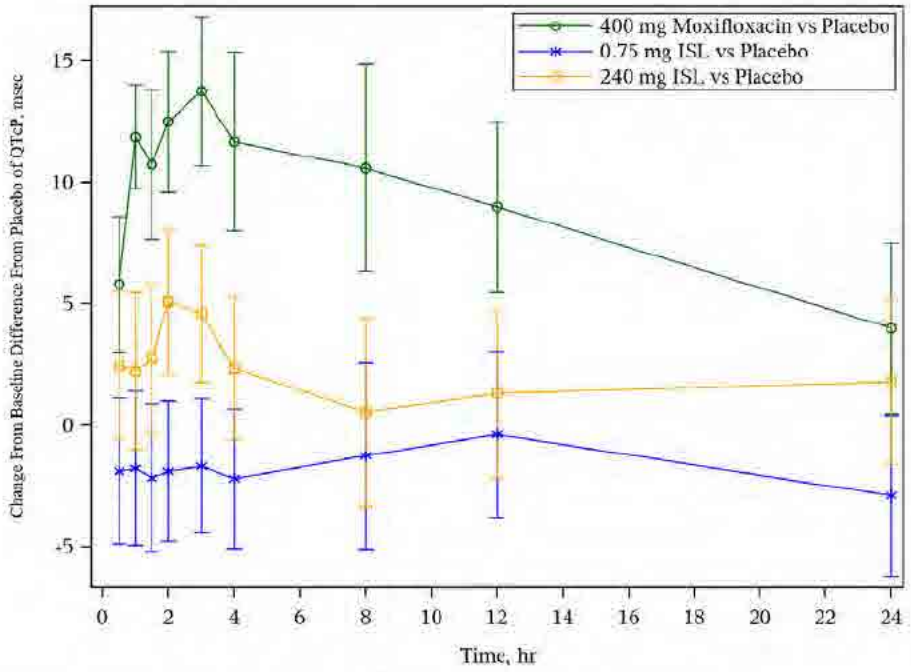
ISL=islatravir; N=number of participants; PBO=placebo
Treatment A=moxifloxacin 400 mg and ISL 0.75 mg PBO and ISL 240 mg PBO
Treatment B= moxifloxacin 400 mg PBO and ISL 0.75 mg PBO and ISL 240 mg PBO
Treatment C=ISL 0.75 mg and ISL 240 mg PBO and moxifloxacin 400 mg PBO
Treatment D= ISL 240 mg and ISL 0.75 mg PBO and moxifloxacin 400 mg PBO

Data Source: [5.3.4.1.1: P032]

結果

RR 間隔に対する QTcF 間隔の回帰直線の傾き（プラセボ及び投与前のデータに基づき推定）の95%信頼区間に0が含まれず、QTcF は不十分な補正と判断されたため、QTcP を適用した。結果の要約を[図 2.7.2-2]及び[表 2.7.2-12]に示す。

図 2.7.2-2 健康被験者に ISL 0.75 mg（N=28）、ISL 240 mg（N=26）及びモキシフロキサシン 400 mg（N=28）を単回投与した際の、評価時点及び治療群ごとのプラセボ補正した QTcP（msec）のベースラインからの変化量の平均値とその 90%信頼区間（032 試験）



ISL=islatravir; QTcP= QT interval corrected by population-specific correction factor
Data Source: [5.3.4.1.1: P032] Figure 11-6

表 2.7.2-12 健康被験者にプラセボ（N=40）、ISL 0.75 mg（N=28）、ISL 240 mg（N=26）又はモキシフロキサシン 400 mg（N=28）を単回投与した際の、治療群及び評価時点ごとの QTcP のベースラインからの変化量の要約統計量（032 試験）

Treatment	Time (hr)	QTcP Value (msec)			Change From Baseline (msec)	
		N	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Placebo[a]	Predose	40	409.83	(403.65, 416.02)		
	0.5	39	407.70	(401.17, 414.22)	-1.98	(-3.94, -0.02)
	1	40	409.17	(403.20, 415.14)	-0.66	(-2.37, 1.04)
	1.5	40	409.14	(402.81, 415.47)	-0.69	(-2.76, 1.38)
	2	40	409.11	(402.92, 415.31)	-0.72	(-2.93, 1.49)
	3	40	410.41	(404.44, 416.39)	0.58	(-1.24, 2.40)
	4	39	412.73	(406.85, 418.62)	3.37	(1.42, 5.31)
	8	40	404.28	(398.45, 410.11)	-5.55	(-8.91, -2.19)
	12	39	405.89	(400.47, 411.31)	-3.90	(-6.92, -0.89)
	24	38	405.53	(399.82, 411.23)	-4.43	(-7.09, -1.76)
0.75 mg ISL	Predose	27	412.90	(405.72, 420.09)		
	0.5	26	410.10	(402.79, 417.41)	-2.98	(-5.54, -0.42)
	1	26	411.26	(403.96, 418.56)	-1.38	(-3.64, 0.87)
	1.5	26	409.39	(402.39, 416.39)	-1.92	(-4.57, 0.73)
	2	28	409.90	(402.96, 416.83)	-1.58	(-3.90, 0.74)
	3	28	411.07	(404.00, 418.14)	-0.20	(-2.80, 2.40)
	4	27	413.79	(407.03, 420.54)	2.29	(-0.90, 5.49)
	8	27	406.19	(399.78, 412.60)	-5.89	(-8.79, -2.99)
	12	26	407.74	(401.87, 413.60)	-2.83	(-6.35, 0.70)
	24	27	406.94	(401.04, 412.84)	-5.97	(-9.12, -2.81)
240 mg ISL	Predose	26	414.66	(408.04, 421.28)		
	0.5	26	413.55	(406.53, 420.57)	-1.11	(-3.64, 1.42)
	1	25	415.17	(407.52, 422.81)	-0.09	(-4.69, 4.51)
	1.5	26	415.47	(408.88, 422.05)	0.81	(-2.31, 3.92)
	2	25	416.83	(409.75, 423.91)	2.89	(-0.08, 5.86)
	3	26	418.70	(411.50, 425.90)	4.04	(1.65, 6.43)
	4	25	418.43	(410.80, 426.05)	4.49	(2.25, 6.73)
	8	26	408.01	(402.25, 413.78)	-6.65	(-10.01, -3.29)
	12	24	409.00	(403.01, 415.00)	-3.76	(-7.09, -0.43)
	24	26	411.77	(404.05, 419.50)	-2.89	(-6.59, 0.82)
400 mg Moxifloxacin	Predose	27	411.83	(402.99, 420.68)		
	0.5	26	417.95	(408.92, 426.98)	4.88	(2.24, 7.53)
	1	27	425.32	(416.41, 434.23)	12.07	(9.56, 14.58)

表 2.7.2-12 健康被験者にプラセボ（N=40）、ISL 0.75 mg（N=28）、ISL 240 mg（N=26）又はモキシフロキサシン 400 mg（N=28）を単回投与した際の、治療群及び評価時点ごとの QTcP のベースラインからの変化量の要約統計量（032 試験）（続き）

Treatment	Time (hr)	QTcP Value (msec)			Change From Baseline (msec)	
		N	Mean	95% CI	Mean	95% CI
400 mg Moxifloxacin	1.5	26	423.73	(414.02, 433.44)	11.88	(9.35, 14.40)
	2	28	425.19	(416.21, 434.18)	12.81	(10.40, 15.22)
	3	27	426.91	(418.86, 434.96)	15.54	(12.66, 18.42)
	4	27	428.41	(420.01, 436.82)	16.65	(12.86, 20.44)
	8	27	418.61	(410.58, 426.64)	6.62	(2.97, 10.27)
	12	27	417.15	(409.62, 424.68)	5.79	(2.83, 8.75)
	24	28	413.94	(406.17, 421.71)	1.56	(-1.40, 4.52)

CI = Confidence interval, N denotes the number of participants for each level of treatment with QTcP change from baseline value.
[a] Participants in Sequence 3 who had PBO in both Periods 1 and 2 were counted twice.
Average of measurements over three predose time points serves as baseline.
Non-model-based means and 95% CIs calculated based on t-distribution.

Data Source: [5.3.4.1.1: P032] Table 11-8

ISL 240 mg の投与時においても、QTc 間隔の延長は認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg を単回投与した際の Cmax におけるプラセボ補正した QTcP のベースラインからの変化量の平均値の両側90%信頼区間の下限は5 msec を上回っており、本試験での QTc 間隔の評価は十分な感度を有していることが確認された。

2.7.2.2.5 複数試験のデータに基づく解析の要約

本項では、ISL の薬物動態及び曝露－反応関係を評価するために実施したモデリングについて記載する。

DOR の薬物動態に関しては、DOR の臨床開発プログラムで既に十分に評価している。また、第Ⅰ相試験（010試験）で、DOR と ISL との間に薬物相互作用はないことが示されている[2.7.2.2.3.1.1 項]。さらに、DOR の曝露－反応関係は既に提出した DOR の製造販売承認申請資料中に記載しており、DOR/ISL の臨床開発プログラムにおける第Ⅲ相試験では DOR の市販用量である100 mg を使用した。これらのことから、本申請において DOR に関する追加の母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析は実施しなかった。

2.7.2.2.5.1 第Ⅲ相試験の用量設定のための解析

最初に実施した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験で DOR/ISL の有効性及び安全性を評価していたが、ISL の用量依存的な総リンパ球数及びリンパ球サブセット数（CD4陽性 T 細胞数）の減少が認められたため、開発を中止した。その後、第Ⅲ相試験で検討する新たな用量として DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を選択することの妥当性を示すために、母集団薬物動態解析及び曝露

－安全性解析を実施した。これらの解析について以下に記載する。

2.7.2.2.5.1.1 母集団薬物動態解析

第Ⅲ相試験の ISL の用量を選択するために、非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析を実施し、ISL 及び ISL-TP の薬物動態を評価した。

母集団薬物動態モデリングでは、第 I 相試験7試験（001、002、003、009、015、026及び[redacted]-004試験）、第Ⅱ相試験1試験（011試験）及び第Ⅲ相試験2試験（017及び018試験）で得られた ISL、ISL-TP 及び総 ISL（全血）の薬物動態データを用いた。薬物濃度測定用検体を頻回採取した第 I 相試験と少数回採取した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の合計908例（健康被験者143例、HIV-1感染症患者765例）から得られた9787ポイント（7025ポイントの血漿中 ISL、2363ポイントの PBMC 中 ISL-TP 及び399ポイントの乾燥血中総 ISL）の薬物濃度データを解析に用いた。

血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態は、一次吸収（Ka）、中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）及び中心コンパートメントからの線形クリアランス（CL/F）で記述される5つのコンパートメントからなる構造モデルで表現した。血漿中 ISL から PBMC 中 ISL-TP への変換の遅延は、細胞中への取込み及び細胞内での変換の両方を含む速度定数（K23）で表現した。ISL-TP から ISL への逆変換速度は非常に遅いことが知られているため、この逆変換過程には別の速度定数（K43）を割り当てた。乾燥血液中総 ISL は、血漿中 ISL と PBMC 中 ISL-TP の加重和としてモデル化し、Ka、CL/F 及び見かけのコンパートメント間のクリアランス（QR/F）に個体間変動（IIV）を含めた。各分析対象物にはそれぞれ固有の残差変動を設定し、血漿中 ISL には、投与後0.25時間以内と0.25時間より後に採取した検体に対して別々の残差変動を設定した。共変量の選択にはステップワイズ法（SCM）を用い、forward ステップでは $p<0.01$、backward ステップでは $p<0.001$を有意水準とした。母集団薬物動態の最終モデルには、年齢、体重、病態（HIV-1感染又は健康）及び eGFR を CL/F に対する共変量として含めた。

更なる詳細は、モデリング＆シミュレーション報告書[5.3.5.3.6: 06G3H7]に示す。

2.7.2.2.5.1.2 曝露－反応解析

2.7.2.2.5.1.2.1 曝露－安全性解析

PBMC 中 ISL-TP と経時的な総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の変化との関係を明らかにするために、経時的な PK/PD モデルを構築した。いずれのモデルでも、ISL-TP 濃度は母集団薬物動態解析で得られた各被験者の薬物動態パラメータのベイズ推定に基づいて予測した[2.7.2.2.5.1.1項]。

リンパ球モデル

リンパ球モデルは、第Ⅱ相試験2試験（011及び016試験）及び第Ⅲ相試験2試験（017及び018試験）のデータを用いて構築し、治験薬投与後に1回以上総リンパ球数を測定した被験者データのみ

を用いた。合計で1676例（既治療被験者1313例、未治療被験者121例及び健康被験者242例）の被験者から得られた13005ポイントの総リンパ球数データをモデル構築に用い、ISL 2.25 mg の QD 投与及び ISL 120 mg の月1回（QM）投与までの用量のデータを含めた。リンパ球動態は、0次生成（Kin）及び一次消失（Kout）による1-コンパートメントターンオーバーモデルにより最もよく表現された。Kin はベースラインのリンパ球数及び平均滞留時間（MRT）の関数として表し、Kout は MRT 及びべき関数を用いた ISL-TP による効果（drug effect）の関数として表した。HIV 治療の状況（未治療又は既治療）によるベースライン時の差を考慮するために、治療状況（未治療又は既治療）をベースラインのリンパ球数及び MRT の共変量として組み込んだ。IIV をベースラインの総リンパ球数及び ISL-TP による drug effect の傾きに含めた。

CD4陽性 T 細胞モデル

CD4陽性 T 細胞モデルは、後期第 II 相試験1試験（011試験）及び第III相試験2試験（017及び018試験）のデータを用いて構築した。なお、健康被験者では CD4陽性 T 細胞数の定期的なモニタリングを実施していないため、016試験は含めなかった。モデル構築には、治験薬投与後に1回以上 CD4陽性 T 細胞数を測定した被験者データのみを含めた。合計で1342例（既治療被験者1220例及び未治療被験者121例）の被験者から得られた6783ポイントの CD4陽性 T 細胞数データをモデル構築に用い、ISL 2.25 mg QD 投与までの用量のデータを含めた。CD4陽性 T 細胞の動態は、depot コンパートメントへの0次生成（Kin）及び observed コンパートメントからの一次消失（Kout）による2-コンパートメントターンオーバーモデルにより最もよく表現された。Kout は線形関数を用いて、ISL-TP による drug effect の関数として表した。HIV 治療の状況（未治療又は既治療）によるベースライン時の差を考慮するために、治療状況（未治療又は既治療）をベースラインの CD4陽性 T 細胞数の共変量として組み込んだ。IIV をベースライン時の CD4陽性 T 細胞数及び Kout に含めた。

PK/PD モデルを用いたシミュレーションの結果から、ISL 0.25 mg QD では、標準的な ART と比較して総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数の変化に意味のある違いはないことが示唆された。

更なる詳細は、モデリング＆シミュレーション報告書[5.3.5.3.5: 08CK9B]に示す。

2.7.2.2.5.2 予定臨床推奨用量設定のための解析

ウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第III相臨床試験（051及び052試験）の48週時の結果が得られた後、第 I 相試験から051及び052試験を含む第III相試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態モデルと曝露－安全性モデルを更新した。これらの解析結果を以下に記載する。さらに、051及び052試験の主要な有効性評価項目に基づいて曝露－有効性解析を実施した。以下にその詳細を示す。これらの解析結果を総合して、臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の設定及び臨床推奨用量の妥当性の

根拠とした。

2.7.2.2.5.2.1 母集団薬物動態解析

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第Ⅲ相試験のデータを含む第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までのデータを用い、[2.7.2.2.5.1.1 項]で記載した母集団薬物動態モデルを更新した。既にモデル構築に含めていた試験の長期追跡データに加えて、第Ⅰ相試験2試験（039及び058試験）、第Ⅱ相試験3試験（013、016及び028試験）及び第Ⅲ相試験3試験（020、051及び052試験）のデータを解析に加えた。解析は、18試験全体で合計2321例の被験者（健康被験者371例及びHIV-1感染症患者1950例）から得られた20229ポイントの薬物濃度データ（血漿中ISL：16230ポイント及びPBMC中ISL-TP：3999ポイント）を用いて実施した。解析対象集団には732例（32%）の女性被験者が含まれた。また、白人1342例（58%）、黒人691例（30%）及びアジア人165例（7%）が含まれた。腎機能正常者は1386例（60%）であり、軽度、中等度及び重度の腎機能障害者は、それぞれ826例（36%）、102例（4%）及び7例（0.3%）であった。年齢及び体重の中央値（範囲）は、それぞれ42歳（9～83歳）及び78 kg（36～205 kg）であった。

このモデルは[2.7.2.2.5.1.1 項]に記載した以前のモデルと同じ5つのコンパートメントで表現され、以下に記載する点を変更した。まず、総ISLをモデルから除外した。また、中心コンパートメントとPBMCコンパートメントとの間のコンパートメント間クリアランス（QR/F）を、K23を用いたパラメータ設定に変更した。さらに、以前のモデルで固定したK45は推定した。058試験のデータを加えてdCK基質としての相互作用に関する項をK23に組み込み、3TC存在下でのISLからISL-TPへのリン酸化の減少を表現した。IIVはKA、CL/F及びK23に含めた。残差変動をISLとISL-TPに対して設定し、血漿中ISLには投与後0.5時間以内と0.5時間より後に採取した検体に対して別々の残差変動を設定した。ステップワイズ法による共変量の探索により、年齢、体重、eGFR及び病態（HIV-1感染又は健康）がCL/Fに対する共変量として確認された。

シミュレーションに基づく視覚的な予測性能評価によるモデル評価により、このモデルは実測データの平均推移を正確に表現し、実測データはモデルに基づくシミュレーションデータの5%点及び95%点の範囲内に概して分布していたことから、このモデルはISL及びISL-TP濃度を適切に表現することが示された。

ISLの血漿中薬物動態に及ぼす内因性要因の影響を明らかにするため、解析データセットに含まれる第Ⅲ相試験の被験者の共変量データ及び各被験者の薬物動態パラメータのベイズ推定値を用いて、母集団薬物動態の最終モデルに基づきシミュレーションを実施した。臨床上の意義を評価するために、各内因性要因の部分集団の定常状態におけるISLの曝露量を、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と比較した。

また、第Ⅲ相試験（017、018、020、051及び052試験）のデータを用いて、日本人と非日本人被験者のISLの薬物動態における人種差の評価も実施した。解析には、日本人被験者合計44例の血

漿中 ISL 濃度を用いた。ISL の薬物動態に及ぼす人種の影響の詳細は[2.7.2.3.2.4 項]に示す。

臨床推奨用量の裏付けとなる母集団薬物動態解析の詳細は、モデリング＆シミュレーション報告書[5.3.5.3.7: 08RQJH]に記載した。

2.7.2.2.5.2.2 曝露－反応解析

2.7.2.2.5.2.2.1 曝露－有効性解析

ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第Ⅲ相試験（051及び052試験）において、四分位解析を実施し、血漿中 ISL の曝露量と有効性評価項目との関係を検討した。有効性評価の主要評価項目は48週時の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合、副次評価項目は48週時の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満の被験者の割合であった。母集団薬物動態の最終モデルに基づき、051及び052試験の全ての被験者における曝露量を推定した[2.7.2.2.5.2.1 項]。これらの曝露量を四分位値により層別し、有効性評価項目を満たした割合を各四分位で比較した。血漿中 ISL の AUC は PBMC 中 ISL-TP の曝露量と強いかつ一貫した相関を示したことから、この解析では血漿中 ISL の AUC を有効性の主要な薬物動態学的指標として用いた[2.7.2.3.1 項]。

合計1060例の被験者データを用いて解析を行った（ISL 投与：704例及び実薬対照投与：356例）。4例の被験者では定常状態における曝露量の推定値が得られず、解析条件に合致するデータではなかったため、いずれの評価項目においても解析から除外した。全体として、いずれの有効性評価項目についても、血漿中 ISL の AUC0-24が低いことにより有効性が低下する一貫した傾向は認められなかった[表 2.7.2-13]。また、血漿中 ISL の C24と有効性評価項目との間に曝露－反応関係は認められなかった[5.3.5.3.7: 08RQJH]。以上より、第Ⅲ相試験で ISL 0.25 mg を投与した際に得られる曝露量の範囲内で、曝露量に依存して有効性は変化しないと考えられた。

表 2.7.2-13 ウイルス学的抑制が得られている被験者を対象とした DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) の第Ⅲ相試験（051 及び 052 試験）の曝露－有効性解析

Efficacy Endpoint at Week 48	Control	ISL AUC0-24 Quartile			
		Q1	Q2	Q3	Q4
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	10/356 (2.8%)	2/177 (1.1%)	3/177 (1.7%)	3/174 (1.7%)	2/176 (1.1%)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	331/356 (93.0%)	166/177 (93.8%)	167/177 (94.4%)	159/174 (91.4%)	171/176 (97.2%)

AUC0-24=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; HIV-1= human immunodeficiency virus type 1; ISL=islatravir; RNA= ribonucleic acid
Values are reported as n/N, where n is the number of cases for each endpoint and N is the total number of participants in that exposure quartile.
AUC quartile cutoffs are [0.0189, 0.0294), [0.0294, 0.0325), [0.0325, 0.0357), [0.0357, 0.0503] in μM·hr.
Note: control was standard antiretroviral therapy in P051 and bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in P052.
Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Table 16

臨床推奨用量の裏付けとなる曝露－有効性解析の更なる詳細は、モデリング&シミュレーション報告書[5.3.5.3.7: 08RQJH]に記載した。

2.7.2.2.5.2.2.2 曝露－安全性解析

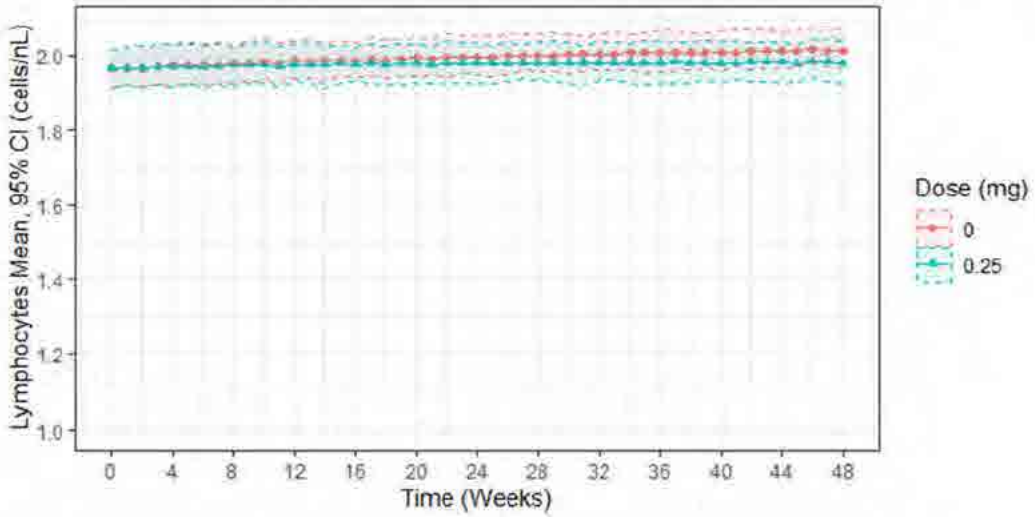
ISL-TP の曝露量と総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の変化との関係を更に明らかにするために、[2.7.2.2.5.1.2.1 項]で記載した経時的な PK/PD モデルを DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第Ⅲ相試験データも含めて更新した。既に解析に用いていた3試験（016、017及び018試験）の長期追跡データに加え、青少年を対象とした第Ⅱ相試験（028試験）、ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（013試験）、抗 HIV-1薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（020試験）及びウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第Ⅲ相試験（051及び052試験）のデータを追加した。いずれのモデルでも、ISL-TP 濃度は更新した母集団薬物動態モデルから得られた各被験者の薬物動態パラメータのベイズ推定値に基づいて予測した[2.7.2.2.5.2.1 項]。

リンパ球モデル

最終解析データセットとして、9試験の3536例の被験者から得られた38874ポイントの測定値を用い、リンパ球モデルを更新した。リンパ球モデルの構造は、いくつかの点を除き、以前のモデル[2.7.2.2.5.1.2.1 項]と同様であった。新たなデータを含めた後、Kout に影響を及ぼさない ISL-TP 濃度の閾値に関するパラメータを追加することで、モデルの適合度は改善した。さらに、Kout に対する ISL-TP 濃度の影響（drug effect）は、線形関数で最もよく表現された。最終モデルでは、ベースライン時の総リンパ球数及び MRT に対する有意な共変量として体重と年齢が特定された。ISL-TP による drug effect の傾き、ベースライン時の総リンパ球数、MRT 及び Kin に IIV を含めた。

本リンパ球モデルを用いたシミュレーションの結果は、以前に構築したリンパ球モデル[2.7.2.2.5.1.2.1 項]、並びに051及び052試験で認められた安全性データ[2.7.4.3.1.5 項]と一貫していた。このモデルでは、ISL 0.25 mg を投与した際の48週時における総リンパ球数のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は、対照群よりも1.7%（[0.8%, 2.7%]）低くなると予測された[図 2.7.2-3]。

図 2.7.2-3 ウイルス学的抑制が得られた HIV-1 感染症患者におけるリンパ球数の平均（95%信頼区間）推移（PK/PD モデルに基づくシミュレーション）（各用量 710 例）



051試験（373例）と052試験（337例）の全実薬投与例にプラセボ又は ISL 0.25 mg を QD 投与したと想定した場合のシミュレーションを実施した。
ART=antiretroviral therapy; CI=confidence interval; ISL=islatravir; QD=once daily
Note: the lower bound of y-axis is set to the bottom of the reference range for lymphocytes (1 cell/nL).
A dose of 0 mg represents standard ART.
Data Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Figure 20

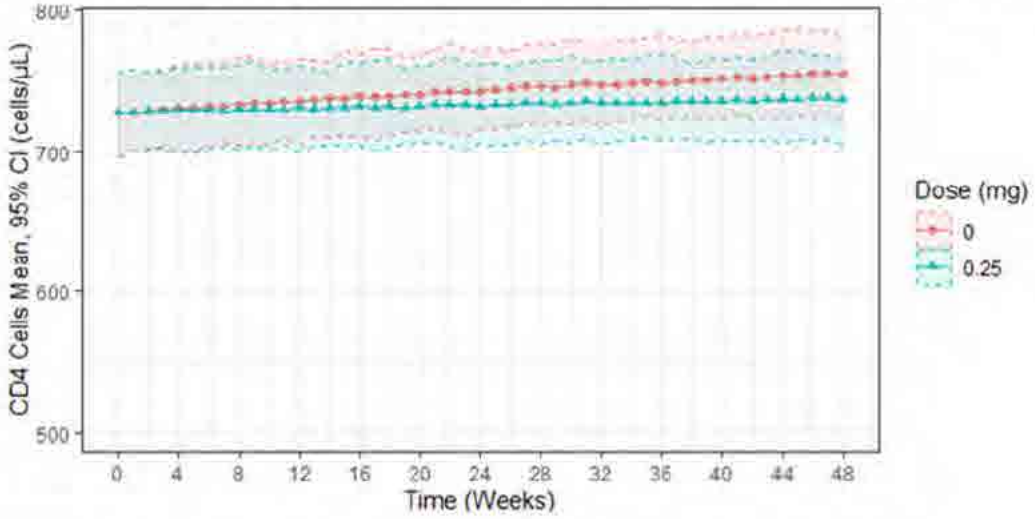
CD4陽性 T 細胞モデル

最終解析データセットとして、3291例の被験者から得られた27439ポイントの測定値を用いてCD4陽性 T 細胞モデルを更新した。CD4陽性 T 細胞モデルの構造は、以前のモデル[2.7.2.2.5.1.2.1 項]と類似しているが、ISL-TP の効果（drug effect）はべき関数で最もよく特徴付けられた。リンパ球モデルとは異なり、CD4陽性 T 細胞モデルでは閾値パラメータを推定できなかった。最終モデルでは、リンパ球モデルと同様にベースライン時の CD4陽性 T 細胞数及び MRT に対する有意な共変量として体重と年齢が特定され、ISL-TP による drug effect の傾き、ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数及び MRT に IIV を含めた。

CD4陽性 T 細胞モデルを用いたシミュレーションの結果は、以前に構築した CD4陽性 T 細胞モデル[2.7.2.2.5.1.2.1 項]、並びに051及び052試験で観察された安全性データ[2.7.4.3.1.5 項]と一貫していた。このモデルでは、ISL 0.25 mg を投与した際の48週時における CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は、対照群よりも2.7%（[2.3%, 3.0%]）低くなると

予測された[図 2.7.2-4]。ISL 0.45 mg の用量では、48週時における CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は、対照群と比較して5.2%（[4.5%、5.8%]）低くなると予測された[5.3.5.3.7: 08RQJH]。

図 2.7.2-4　ウイルス学的抑制が得られた HIV-1 感染症患者における CD4 陽性 T 細胞数の平均（95%信頼区間）推移（PK/PD モデルに基づくシミュレーション）（各用量 710 例）



051試験（373例）と052試験（337例）の全実薬投与例にプラセボ又は ISL 0.25 mg を QD 投与したと想定した場合のシミュレーションを実施した。
ART=antiretroviral therapy; CD4+ T-cell= cluster of differentiation 4-positive T lymphocyte; CI=confidence interval; ISL=islatravir; QD=once daily
Note: the lower bound of y-axis is set to the bottom of the reference range for CD4+ T-cells (500 cells/µL).
A dose of 0 mg represents standard ART.
Data Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Figure 20

全体として、曝露－安全性解析により、ISL 0.25 mg は総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数の臨床的に意味のある減少を引き起こさないことが示され、この予測結果は051及び052試験で観察された結果と一貫していた。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られた安全性データ並びにこの PK/PD 解析の結果より、推奨用量である ISL 0.25 mg QD 投与の忍容性は概して良好であることが示された。

臨床推奨用量の裏付けとなる曝露－安全性解析の詳細は、モデリング＆シミュレーション報告書[5.3.5.3.7: 08RQJH]に記載した。

臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の設定のための、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の減少に関連する薬物動態学的指標の評価

総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の最終 PK/PD モデルを用いてシミュレーションを実施し、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の減少に関連する ISL の薬物動態学的指標（Cmax 又は AUC）を特定した。この検討は、安全性に基づく臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の上限[2.7.2.1.7 項]を設定する際に使用する薬物動態パラメータを適切に選択するために

行った。

QD、QW、Q4W の投与レジメンについて、ISL を含まない ART の投与を受けた被験者の48週時のベースラインからの細胞数の変化量に対する、ISL を含む ART の投与を受けた被験者の48週時のベースラインからの細胞数の変化量の比を予測した。用量は投与間隔に比例して増量したため、ISL-TP の Cmax は増加したが、いずれの投与レジメンでも定常状態における ISL-TP の AUC は一定であった。Q4W 投与時の Cmax は QD 投与及び QW 投与時と比較して高かったが、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の減少の程度に意味のある変化は認められなかった[表 2.7.2-14]。このことから、総リンパ球数及び CD4陽性 T 細胞数の減少に関連する主要な薬物動態学的指標は、ISL-TP の Cmax ではなく ISL-TP の AUC であることが示唆された。血漿中 ISL の AUC は、PBMC 中 ISL-TP の AUC と強いかつ一貫した相関を示すことから[2.7.2.3.1 項]、安全性に基づく臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の上限の設定に ISL の AUC0-24を用いることは妥当と考えられた[2.7.2.1.7 項]。

表 2.7.2-14　ISL の QD、QW 及び Q4W 投与における総リンパ球数及び CD4 陽性 T 細胞数の変化（PK/PD モデルに基づくシミュレーション）

		ISL at Steady State		ISL-TP at Steady State		48-Week Control-Adjusted Ratio[a]	
Dose (mg)	Frequency	Cmax (μM)	$AUC_{0\text{-}4wk}$ (μM·hr)	Cmax (μM)	$AUC_{0\text{-}4wk}$ (μM·hr)	Lymphocytes	CD4
0.25 (1x)	qd	0.00336	0.865	4.97	3260	0.986	0.981
1.75 (7x)	qw	0.0190	0.865	6.68	3260	0.986	0.981
7.00 (28x)	q4w	0.0742	0.865	15.5	3260	0.976	0.979

AUC0-4wk= area under the concentration-time curve from time 0 to 4 weeks; ART=antiretroviral therapy; CD4+ T-cell=cluster of differentiation 4-positive T lymphocyte; Cmax=maximum concentration; ISL=islatravir; ISL-TP=islatravir triphosphate; qd=once daily; qw=once weekly; q4w=every 4 weeks
Notes: Simulation assumes a typical, virologically suppressed participant.
[a]Defined as the ratio of the change from baseline in cell counts at 48 weeks in participants receiving islatravir to the change from baseline in cell counts at 48 weeks in participants receiving standard ART.
Data Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Table 34

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、第 I 相臨床薬理試験と母集団薬物動態解析の結果に基づき、内因性及び外因性要因の影響を含めた ISL の薬物動態プロファイルについて総合的に考察した。健康被験者及び HIV-1 感染症患者を対象に評価した ISL の薬物動態パラメータの要約を[付録 2.7.2-2]に示す。本項では、PLWH における予定臨床推奨用量である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）に関連する解析に重点を置き、データ全体に基づいて ISL の臨床薬理プロファイルについて記述する。

市販されている DOR の臨床薬理プロファイルは[2.7.2.1.3 項]に示す。DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC における DOR 100 mg は、DOR 単剤の臨床推奨用量と同じである。

DOR/ISL 臨床開発プログラムでは、健康被験者及び HIV-1感染症患者に単剤又は DOR/ISL FDC

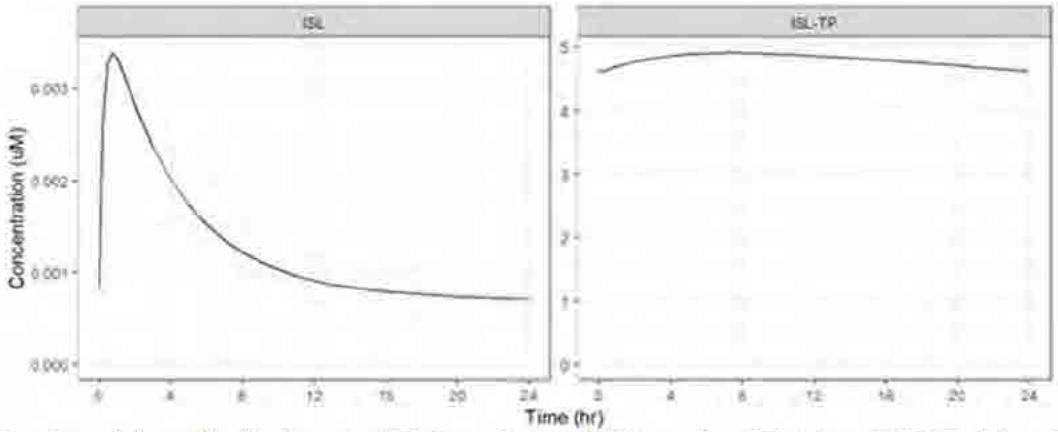
として ISL を投与した際の ISL の薬物動態を検討した。本臨床プログラムで使用した ISL 単剤の製剤は、OSF と DFC であった。相対的バイオアベイラビリティ試験（014及び055試験）では、DOR/ISL FDC と ISL DFC の間で ISL の曝露量は同程度であることが示された[2.7.1.3.2 項]。[2.7.1.3.2 項]に記載したように、DOR/ISL FDC 投与時の DOR 及び ISL の主要な薬物動態パラメータ（AUC 及び Cmax）は、各単剤の併用投与時と同程度であった。さらに、DOR と ISL の併用投与は、DOR 又は ISL のいずれの薬物動態にも臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[2.7.2.2.3.1.1 項][2.7.2.2.3.2.2 項]。したがって、DOR/ISL FDC を投与した際の ISL の薬物動態は、単剤で投与した際の ISL の薬物動態と同様と見なすことができ、単剤で投与した際の ISL の臨床薬理プロファイルは、DOR/ISL FDC として投与した場合にも適用できる。同様に、単剤で投与した際の DOR の臨床薬理プロファイルは、DOR/ISL FDC として投与した場合にも適用できる。

本項に示した ISL の薬物動態特性は、市販予定製剤である DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の対象患者集団に外挿することが可能である。

2.7.2.3.1 ヒトにおける薬物動態

ISL は経口投与後、速やかに吸収されて全身循環に入り、その後二相性の消失を示す。ISL は循環血中の主要な薬物関連物質であり、細胞内で活性体である ISL-TP に変換される。ISL 0.25 mg を QD 投与した際の定常状態における ISL 及び ISL-TP の平均血漿中濃度推移を[図 2.7.2-5]に示す。

図 2.7.2-5 ISL 0.25 mg を QD 経口投与した際の、定常状態における血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の濃度推移（母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション）



eGFR=estimated glomerular filtration rate; HIV=human immunodeficiency virus; ISL=islatravir; ISL-TP=islatravir triphosphate; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease
Note: The solid line represents the concentration-time profile for a typical individual living with HIV (37 years old, white, 78.8 kg, eGFR of 98.1 mL/min/1.73m^2 by MDRD) over a single dosing interval.
Data Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Figure 15

ISL は速やかに吸収され、Tmax の中央値は1時間、終末相半減期は230時間であった（5 mg 投与時）[2.7.2.2.1.3 項]。QD 経口投与後の血漿中 ISL の累積係数は約1.8倍であり（009試験の ISL 0.25 mg

投与時の AUC0-24に基づく）、血漿中 ISL の有効半減期は約21時間と推定された。PBMC 中 ISL-TP の Tmax は血漿中 ISL の Tmax と比較して遅く、ISL を反復投与した際、細胞内 ISL-TP 濃度は約8時間で Cmax に到達し、終末相半減期は186時間であった（0.25 mg 投与時）[2.7.2.2.1.3 項]。QD 投与後の PBMC 中 ISL-TP の累積係数は、約11.5倍であった（009試験の ISL 0.25 mg 投与時の AUC0-24に基づく）。全体として、PBMC 中 ISL-TP の分布及び動態は血漿中 ISL と異なるため、PBMC 中 ISL-TP の濃度推移は ISL よりも平坦であった。しかしながら、血漿中 ISL の AUC は、PBMC 中 ISL-TP の曝露量と強いかつ一貫した相関を示すことから、ISL の AUC は細胞内への取込み及び ISL-TP への変換も反映する指標であることが示唆された[5.3.5.3.7: 08RQJH]。このように、血漿中 ISL の AUC が ISL-TP の曝露量の妥当な代替指標と考えられることから、血漿中 ISL の AUC を用いて、内因性要因が ISL の薬物動態に及ぼす影響を評価した。

母集団薬物動態解析に基づくと、健康被験者と HIV-1感染症患者の間で血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態は同様であった。全体として、血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の曝露量には中程度の個体間変動が認められた。HIV-1感染症患者と健康被験者における、定常状態での血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の曝露量の要約を[表 2.7.2-15]に示す。

表 2.7.2-15 HIV-1 感染症患者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 又は健康被験者に ISL 0.25 mg の単剤を投与した際の、定常状態における ISL 及び ISL-TP の薬物動態パラメータの要約

Analyte (Matrix)	PK Parameter	Healthy Participants[a] N=9	Participants with HIV[b] N=1669
ISL (Plasma)	AUC0-24 (μM·hr)	0.0320 (12.5%)	0.0314 (15.3%)
	Cmax (μM)	0.00851 (20.5%)	0.00345 (5.5%)
	C24 (μM)	0.000597 (22.7%)	0.000779 (22.3%)
ISL-TP (PBMC)	AUC0-24 (μM·hr)	137 (40.4%)	119 (15.1%)
	Cmax (μM)	9.00 (44.1%)	5.14 (14.8%)
	C24 (μM)	7.10 (20.7%)	4.91 (15.4%)

AUC0-24=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C24=concentration at 24 hours; Cmax=maximum concentration; ISL=islatravir; ISL-TP=islatravir triphosphate; N=number of participants; PBMC=peripheral blood mononuclear cell; PK=pharmacokinetic(s); t1/2=apparent terminal half-life
Values reported as geometric mean (geometric coefficient of variation). To facilitate comparison, ISL-TP concentration estimates for healthy participants were converted from pmol·hr/10^6 cells to μM by dividing by a volume of 0.2 pL/cell. ISL concentration estimates for healthy participants were converted from nM to μM.
[a] Estimates for healthy participants are based on Day 28 PK results for the 0.25 mg dose group in P009.
[b] Estimates for virologically suppressed participants are based on population PK modeling.
Data Source: [5.3.3.1.3: P009] Table 11-2, 11-3, 14-13 and 14-19, [5.3.5.3.7: 08RQJH] Table 12 and 29

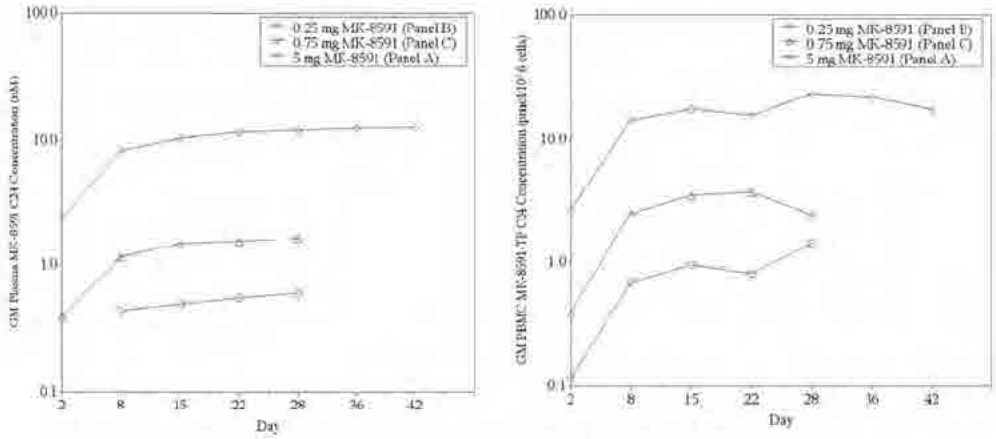
2.7.2.3.1.1 定常状態

ISL 10～100 mg を QW（002試験）及び ISL 0.25～5 mg を QD（009試験）で反復経口投与した際

の薬物動態を評価した。ISL を QD 投与した際の定常状態における血漿中 ISL の C24及び PBMC 中 ISL-TP の C24の経時推移を[図 2.7.2-6]に示す[5.3.3.1.3: P009]。

ISL を QD 投与した際、血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP 濃度は、それぞれ約7日及び約21日で定常状態に到達し、累積係数はそれぞれ約1.8倍及び約11.5倍であった[5.3.3.1.3: P009]。この結果は、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD 投与の第Ⅲ相試験（051及び052試験；48週時までのデータ）で PBMC 中 ISL-TP 濃度が定常状態に到達していることを裏付けるものであった。

図 2.7.2-6 健康成人被験者に ISL 0.25、0.75 及び 5 mg を 42 日間（5 mg）及び 28 日間（0.25 mg 及び 0.75 mg）QD 反復投与した際の、血漿中 ISL（左図）及び PBMC 中 ISL-TP（右図）の C24 の経時推移（片対数スケール、各用量 N=9）（009 試験）



C24=concentration at 24 hours; GM=geometric mean; PBMC=peripheral blood mononuclear cell
Data Source: [5.3.3.1.3: P009] Figure 11-7 and 11-14

2.7.2.3.1.2 線形性（時間依存性）

健康被験者を対象とした第 I 相試験データに基づくと、ISL の薬物動態は線形で、時間依存性はみられなかった[2.7.2.2.1 項]。同様に、母集団薬物動態モデリングでは、単回及び反復投与後の ISL の薬物動態は、濃度又は時間依存的なクリアランスを含めずに表現され[2.7.2.2.5.2.1 項]、さらに、評価した用量（ISL 0.25～400 mg）において、PBMC への ISL の取込み及び ISL-TP へのリン酸化は、血漿と PBMC コンパートメント間の線形クリアランス（一次速度）によって十分に特徴付けられた[5.3.5.3.7: 08RQJH]。

2.7.2.3.1.3 用量比例性

ISL 5～400 mg（001試験）、ISL 10～100 mg（002試験）及び ISL 0.25～5 mg（009試験）の用量範囲で、血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の用量比例性を評価した。冪モデルの回帰直線の傾きの推定値及びその信頼区間から、血漿中 ISL と PBMC 中 ISL-TP の曝露量は検討した用量範囲において概して用量に比例して増加することが示唆された[5.3.3.1.1: P001][5.3.3.1.2: P002][5.3.3.1.3:

P009]。日本人健康被験者を対象とした試験（015試験）でも用量比例性を探索的に検討したところ、血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP のいずれの曝露量も、検討した用量範囲（0.25～120 mg）で概して用量に比例して増加した[5.3.3.1.4: P015]。

2.7.2.3.1.4 ヒトにおける吸収、分布、代謝及び排泄

2.7.2.3.1.4.1 吸収

ISL は BCS クラス I に分類される化合物であり[2.7.1.1.1 項]、速やかに吸収され（血漿中 Tmax の中央値は1時間）、未変化体又は代謝物の尿中排泄率より算出した平均吸収率は91%であった[2.7.2.2.1.5 項]。

食後投与又はプロトンポンプ阻害剤との併用による胃内 pH の変化は ISL の薬物動態に影響を及ぼさなかった[2.7.1.3 項]ことから、ISL は食事に関係なく投与でき、胃内 pH を調節する薬剤とも制限なく併用可能である。

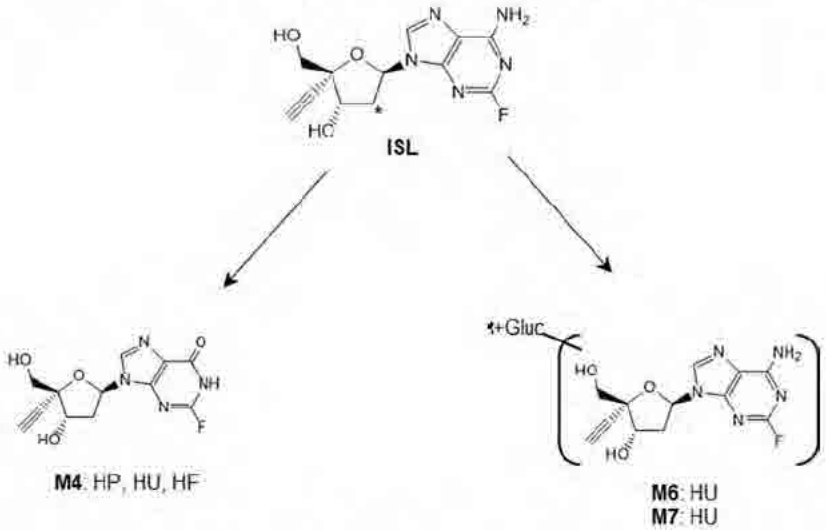
2.7.2.3.1.4.2 分布

In vitro において、ヒト血漿中での ISL の蛋白質結合型分率は3%であった[2.7.2.1.5.1 項]。ISL は PBMC 内に速やかに取り込まれて PBMC 中に分布し、効率的にリン酸化される。血液－血漿分配比は約1.3であったことから、ヒト血球への ISL の移行性は中程度であることが示唆された[2.7.2.1.5.1 項]。母集団薬物動態解析に基づくと、血漿中 ISL の見かけの分布容積は264 L であり、ISL は組織に分布することが示唆された[5.3.5.3.7: 08RQJH]。

2.7.2.3.1.4.3 代謝

ヒトに[^{14}C]ISL 10 mg を経口投与した際の ISL の代謝プロファイルを検討した[5.3.3.1.5: P025]。同定された代謝物を[図 2.7.2-7]に示す。ヒトでは ISL は酸化的脱アミノ化を受けるとともに、抱合経路でも僅かに代謝される。尿中に認められた主要代謝物は M4であり、投与量の53%を占めた[2.7.2.2.1.5 項]。尿中には微量の ISL のグルクロン酸抱合体も認められた。血漿中では、ISL は総放射能の58%を占め、M4は放射能の31%を占める循環血中の主要代謝物であった。このことから、M4が主要代謝物であると考えられるため、追加の評価を実施した。細胞を用いた試験において、M4の HIV-1に対する抗ウイルス活性は僅かであり、臨床上のリスクをもたらすと予想されるオフターゲット活性もみられなかった。M4の終末相半減期は未変化体 ISL よりも短かった[5.3.3.3.2: P026][5.3.3.3.1: P030]。さらに、マウス、ラット及びサルを含む非臨床安全性試験で用いた動物種における M4の血漿中曝露量は、ヒトに臨床推奨用量を投与した際の曝露量の223倍以上と推定されたことから、M4の安全性は非臨床安全性試験で十分に評価されている[2.6.6.8.5 項]。ヒト血漿中及び排泄物中に検出された M4以外の全ての代謝物は、マウス、ラット、ウサギ及びサルの in vitro/in vivo 試験でも認められた[2.6.4.5 項]。

図 2.7.2-7 健康被験者において同定された ISL の代謝物



Gluc= glucuronic acid; HF=human feces; HP = human plasma; HU = human urine: ISL=islatravir
*Denotes position of ^{14}C label

ISL は経口投与後速やかに PBMC 中に取り込まれ、細胞内で ISL から ISL-MP、次いで ISL-DP、最後に ISL-TP へと順次リン酸化される。このうち、PBMC 中では ISL-TP の濃度が最も高かった。リン酸化の律速段階は ISL から ISL-MP への変換であり、dCK により触媒される。ISL-TP は in vitro 及び in vivo のいずれにおいても効率的に生成されるが、血漿中を循環したり、ISL の消失に寄与したりすることはないと考えられる。

第 I 相試験で検討した用量及び投与レジメンを通じて、血漿中 ISL 濃度に対する PBMC 中 ISL-TP 濃度の比は、定常状態では概して1000を超えていた[表 2.7.2-15]。PBMC 中 ISL-TP と高い相関を示す血漿中 ISL は主要な内因性要因の影響を受けなかったことから、ISL の取込み及び ISL-TP へのリン酸化は特殊な患者集団でも健康被験者と同様であることが示唆された。

2.7.2.3.1.4.4 排泄

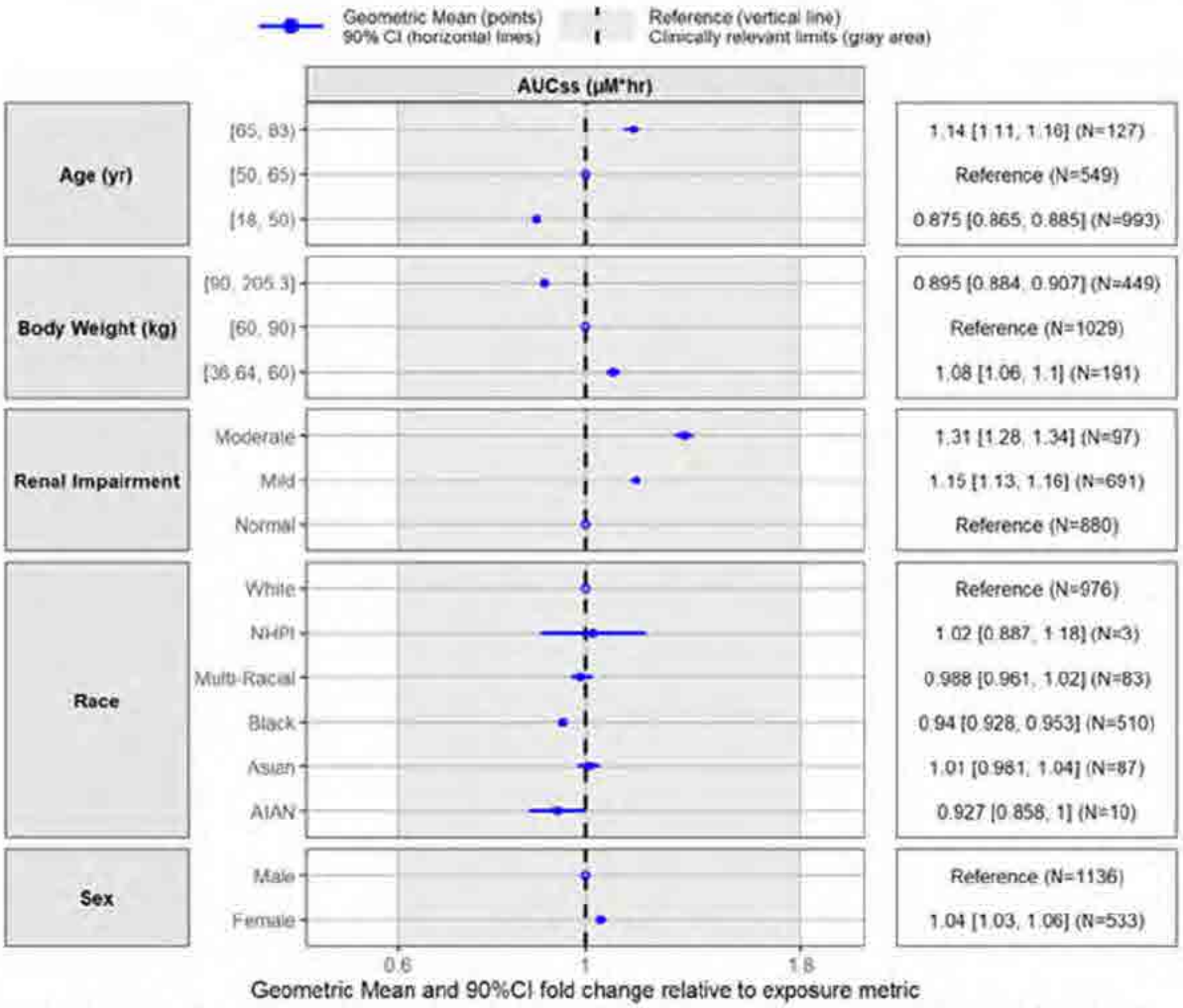
ISL は主に M4への代謝を介して消失し、未変化体の腎排泄も消失に大きく寄与している。[^{14}C]ISL 10 mg を単回経口投与した際、投与放射能の91.4%が尿中に、6.3%が糞中に排泄された[2.7.2.2.1.5 項]。尿中に検出された主な薬物関連物質は代謝物 M4（53.0%）であり、微量のグルクロン酸抱合体（M6及び M7）も認められた。尿中に排泄された ISL 未変化体は、投与量の32.0%であった。ISL を QD 反復経口投与した際の CLr は7.99～10.0 L/h であった[2.7.2.2.1.3 項]。この値は正常な糸球体ろ過速度よりも高いことから、ISL の腎排泄には能動的な尿細管分泌も関与している（CLr の約10%～30%）と考えられる[付録 2.7.2-2]。

ISL のヒト乳汁中への移行については検討していないが、母ラットに ISL を連日経口投与した非臨床試験から、授乳中の仔ラットの血漿中に ISL が存在することが示された[2.6.6.6.3.1 項]。このことから、ISL はラットの乳汁中に排泄されることが示された。

2.7.2.3.2 内因性要因の評価

本項では、第Ⅰ相臨床薬理試験の結果及び第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（051及び052試験を含む）の併合データを用いた母集団薬物動態モデルによる共変量解析の結果について総合的に論述する。第Ⅲ相試験の被験者における主要な内因性要因の影響を[図 2.7.2-8]のフォレストプロットに示す。母集団薬物動態解析の結果、年齢、体重及び eGFR が有意な共変量として特定されたが、正常～中等度腎障害を有する患者において、これらの共変量は ISL の曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。このことは、これらの共変量に基づく部分集団間で有効性[2.7.3.3.3 項]及び安全性プロファイル[2.7.4.5.1 項]が概して同様であったことからも裏付けられた。

図 2.7.2-8 第Ⅲ相試験でウイルス学的抑制が得られた HIV-1 感染症患者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を QD 投与した際の、定常状態における血漿中 ISL の AUC0-24 に対する内因性要因の影響



AIAN=American Indian or Alaska Native; AUCss=area under the concentration-time curve at steady state; CI=confidence interval; eGFR=estimated glomerular filtration rate; N=number of participants; NHPI=Native Hawaiian or Other Pacific Islander

Note: Shaded region represents the clinical bounds of (0.6, 1.8) established for the program. Brackets around age and body weight categories indicate whether the value is inclusive (square bracket) or exclusive (parentheses).

One participant is excluded from the renal impairment subgroups as they were categorized as having severe renal impairment based on eGFR.
Data Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Figure 17

2.7.2.3.2.1 年齢

母集団薬物動態解析に用いた2321例の被験者全体における年齢の中央値（範囲）は42歳（9～83歳）であった。本解析では、年齢が ISL のクリアランスに対する有意な共変量として特定されたが、年齢群間での ISL の曝露量の差は僅かであった。第Ⅲ相試験の HIV-1感染症患者のうち、18～50歳の被験者は、50～65歳の被験者と比較して ISL の AUC が13%低く、65～83歳の被験者は、50～65歳の被験者と比較して ISL の AUC が14%高かった[図 2.7.2-8]。幾何平均比及び90%信頼区間は全て ISL の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲に含まれていることから、これらは臨床的に意味のある差ではないと考えられる。この結論は臨床試験データと一貫しており、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第Ⅲ相試験で検討した年齢範囲において、有効性[2.7.3.3.3 項]及び安全性[2.7.4.5.1 項]プロファイルに差は認められなかった。

2.7.2.3.2.2 性別

ISL の曝露量に性別間で特段の違いは認められなかった。母集団薬物動態解析に用いた2321例のうち、1589例（68.5%）が男性、732例（31.5%）が女性であった。本解析では性別は有意な共変量として特定されず、第Ⅲ相試験の被験者集団では、男性と女性の ISL の AUC に差は認められなかった[図 2.7.2-8]。

2.7.2.3.2.3 体重

母集団薬物動態解析には、体重の中央値（範囲）が77 kg（36～205 kg）の被験者2321例のデータを用いた。本解析では、体重が CL/F に対する統計的に有意な共変量として特定されたが、第Ⅲ相試験の被験者集団において、ISL の AUC に対する体重の影響は比較的小さかった。体重60～90 kg の基準体重群と比較して、体重90～205 kg の被験者では ISL の AUC の推定値が11%低く、体重36～60 kg の被験者では8%高かった[図 2.7.2-8]。これら各体重群の幾何平均比の90%信頼区間は、ISL の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲に完全に含まれており、様々な体重の被験者間で有効性又は安全性プロファイルに差がないことが示唆された。以上より、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は体重による用量調節をすることなく投与可能である。

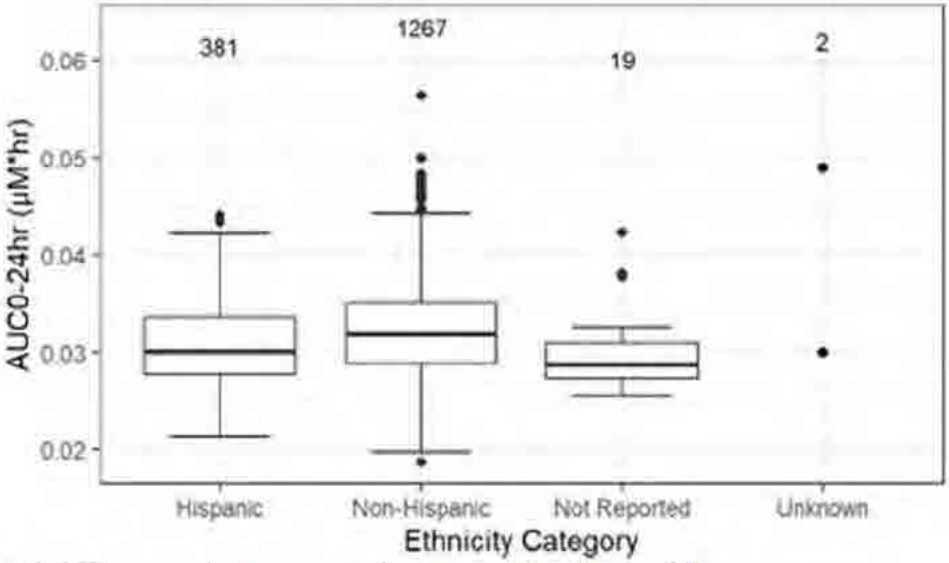
2.7.2.3.2.4 民族及び人種

母集団薬物動態解析で、共変量として民族及び人種を評価した。解析に含めた被験者の民族は、1800例（77.6%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系、487例（21.0%）はヒスパニック系又はラテン系であった。34例（1.5%）の被験者では民族は不明であった。解析に含めた被験者の人種は、

1342例（57.8%）が白人、165例（7.1%）がアジア人、691例（29.8%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、14例（0.6%）がアメリカ先住民又はアラスカ先住民、及び3例（0.1%）がハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系であった。さらに、98例（4.2%）が混合人種及び8例（0.3%）の被験者の人種情報が不明であった。

母集団薬物動態解析において、民族及び人種はいずれも有意な共変量として特定されなかった。第Ⅲ相試験に組み入れた被験者では、ISL の AUC に対する民族及び人種の影響は小さかった。ヒスパニック系又はラテン系の被験者では、非ヒスパニック系又は非ラテン系の被験者と ISL の AUC は同程度であった[図 2.7.2-9]。人種に関しては、アメリカ先住民又はアラスカ先住民の ISL の AUC が白人と比較して7%低かったが、幾何平均比及び90%信頼区間が ISL の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲に含まれることから、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。他の全ての人種群では、ISL の AUC の白人との差はより小さかった。全体として、いずれの民族及び人種においても、曝露量の差は、ISL の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲内であった。

図 2.7.2-9　第Ⅲ相試験のウイルス学的抑制が得られた HIV-1 感染症患者における定常状態での ISL の AUC と民族との関係（母集団薬物動態解析による評価）

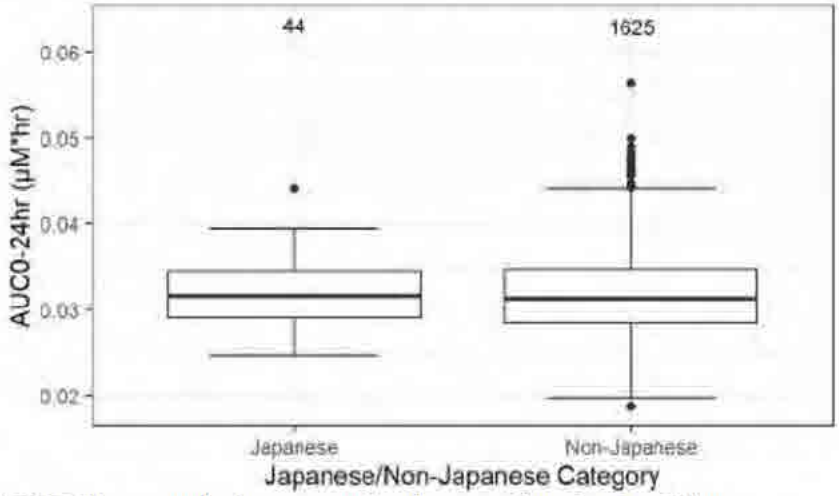


AUC0-24hr=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours
Notes: Numbers above each boxplot represent the number of participants in that subgroup.
Data Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Figure 27

この母集団薬物動態解析の結果は、日本人健康成人被験者を対象に ISL の薬物動態を評価した第 I 相試験（015試験）で認められた結果と一貫していた[2.7.2.2.1.4 項]。015試験で認められた ISL の薬物動態は、非日本人を対象とした試験（002、009及び010試験）で認められた薬物動態と概して同様であった。また、母集団薬物動態解析から得られた日本人集団と非日本人集団との ISL の薬物動態の比較を[図 2.7.2-10]及び[表 2.7.2-16]に示す。日本人と非日本人で ISL の AUC0-24の分

布は概して重なっており、薬物動態パラメータは概して類似していた。以上より、日本人集団における ISL の薬物動態プロファイルは、非日本人集団と概して同様であった。

図 2.7.2-10 第Ⅲ相試験のウイルス学的抑制が得られた HIV-1 感染症患者における定常状態での血漿中 ISL の AUC0-24 の分布（母集団薬物動態解析による評価）



AUC0-24hr=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours
Data Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Figure 27

表 2.7.2-16 ウイルス学的抑制が得られた HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験における日本人及び非日本人被験者の定常状態での血漿中 ISL の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による評価）

PK Parameter	Japanese Individuals (N=44)		Non-Japanese Individuals (N=1625)	
	Geometric Mean (CV%)	Median (q05, q095)	Geometric Mean (CV%)	Median (q05, q095)
AUC0-24 (μM*hr)	0.0319 (12.2%)	0.0317 [0.0270,0.0379]	0.0314 (15.3%)	0.0314 [0.0245,0.0401]
Cmax (μM)	0.00347 (4.5%)	0.00345 [0.00327,0.00370]	0.00345 (5.5%)	0.00344 [0.00317,0.00379]
C24 (μM)	0.000797 (17.6%)	0.000790 [0.000624,0.00102]	0.000778 (22.4%)	0.000780 [0.000541,0.00110]

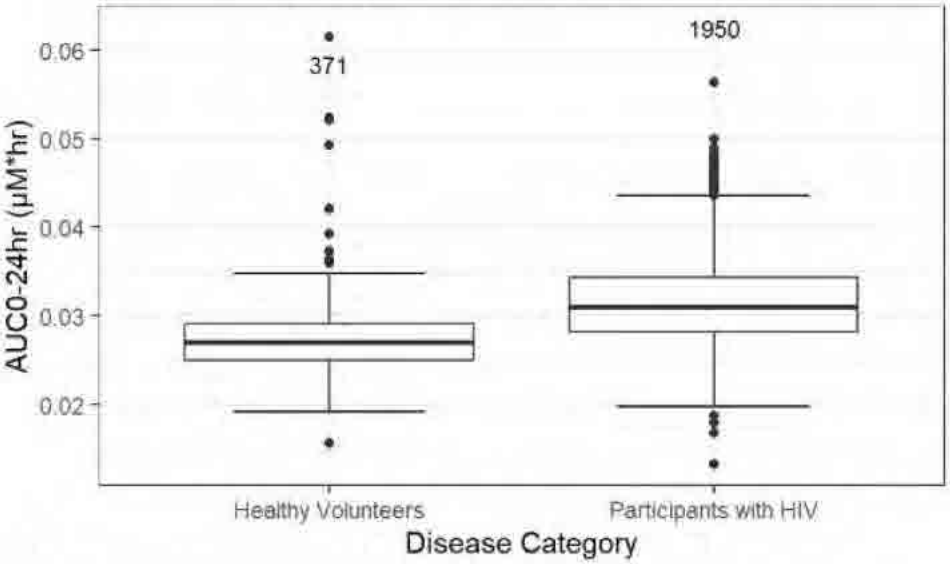
AUC0-24=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C24=concentration at 24 hours; Cmax=maximum concentration; CV=coefficient of variation; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); q05=5th percentile; q95 = 95th percentile
Data Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Table 30

第Ⅲ相試験の結果より、民族又は人種間で有効性[2.7.3.3.3 項]又は安全性[2.7.4.5.1 項]プロファイルに変化は認められなかったことから、民族及び人種により臨床的に意味のある薬物動態への影響がないことは、臨床データによって更に裏付けられた。以上より、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）は人種又は民族による用量調節をすることなく投与可能である。

2.7.2.3.2.5 病態

健康被験者371例（16.0%）及びHIV-1感染症患者1950例（84.0%）のデータに基づき、母集団薬物動態解析により病態（HIV-1感染又は健康）の影響を評価した。このモデルで、病態はCL/Fに対して統計的に有意な共変量であった[2.7.2.2.5.2.1 項]が、健康被験者におけるISLのAUCはHIV-1感染症患者より僅かに低い程度であり[図 2.7.2-11]、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。以上より、ISLの薬物動態は健康被験者とHIV-1感染症患者で概して同様と考えられる。

図 2.7.2-11 母集団薬物動態解析に基づくISLのAUCと病態との関係



AUC0-24hr=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours
Notes: Numbers above each boxplot represent the number of participants in that subgroup.
Data Source: [5.3.5.3.7: 08RQJH] Figure 27

2.7.2.3.2.6 肝機能障害

第Ⅲ相試験ではChild-Pugh分類に基づくデータは収集しなかったため、母集団薬物動態解析では内因性要因として評価しなかった。

第I相試験（030試験）において、中等度肝機能障害（Child-Pugh分類B）を有する被験者を対象にISLの曝露量を評価した。本試験では、中等度肝機能障害者におけるISLのAUC0-infは、対照健康被験者と比較して約25%低かった[2.7.2.2.2.1 項]。この曝露量の減少は、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であった。軽度肝機能障害者については評価していないが、この患者集団におけるISLの曝露量の減少は、中等度肝機能障害者で認められた減少よりも小さいと予想される。以上より、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者では有効性が低下するリスクはないと考えられ、DOR/ISLの用量として100 mg/0.25 mgを設定可能である。

重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）がISLの薬物動態に及ぼす影響は評価していないが、重度の肝機能障害を有する患者ではISLの曝露量が臨床的に意味のある低下を示す可能性があることから、重度の肝機能障害を有するPLWHに対するDOR/ISLの投与は推奨されない。

2.7.2.3.2.7 腎機能障害

軽度（推定クレアチニンクリアランス60～89 mL/min）及び中等度（推定クレアチニンクリアランス30～59 mL/min）の腎機能障害を有する被験者を第Ⅲ相試験に組み入れた。クレアチニンクリアランスはCockcroft-Gault式を用いて推定した。

腎機能障害がISLの曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態解析により評価した。母集団薬物動態解析では、MDRD式を用いてeGFRを算出した。腎機能に関するデータが得られた計2321例の被験者を解析の対象とした。eGFR値の範囲は11.5～360 mL/min/1.73 m^2であり、1386例（59.7%）は腎機能が正常な被験者（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）、826例（35.6%）は軽度腎機能障害者（eGFR<90～≥60 mL/min/1.73 m^2）、102例（4.4%）は中等度腎機能障害者（eGFR<60～≥30 mL/min/1.73 m^2）及び7例（0.3%）は重度腎機能障害者（eGFR<30～≥15 mL/min/1.73 m^2）であった。

このモデルでは、eGFRはCL/Fに対する統計的に有意な共変量であり、eGFRが低いほど血漿クリアランスが低下することが示された。これは、腎排泄がISLの重要な消失経路であることと矛盾しない。第I相AME試験では、投与量の32%がISLとして尿中に排泄された[2.7.2.2.1.5 項]。第Ⅲ相試験のHIV-1感染症患者を対象にISLの曝露量に対する腎機能の影響を更に検討したところ、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者におけるAUCの幾何平均比（軽度及び中等度腎機能障害を有する患者／腎機能が正常な患者）［90%信頼区間］は、それぞれ1.15[1.13, 1.16]及び1.31[1.28, 1.34]であった。これらの推定値は、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であり、軽度又は中等度の腎機能障害を有するPLWHに対する用量調節は不要である。

腎機能障害者を対象とした第I相試験（026試験）では、ISLのAUC0-infの幾何平均比（重度腎機能障害者／対照健康被験者）［90%信頼区間］は2.20[1.68, 2.88]であった。ISLのAUCの幾何平均比は臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の上限である1.8を上回ったことから、重度腎機能障害の影響は臨床的に意味があると考えられ、末期腎不全を有する患者では重度腎機能障害者と同程度又はそれ以上のISLの曝露量増加を示すと予想される。透析患者を対象としたISLの評価は実施していない。

以上より、軽度又は中等度の腎機能障害を有するPLWHに対しては、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）を用量調節することなく投与可能である。重度腎機能障害又は末期腎不全を有するPLWHにISLを投与することは推奨されない。

2.7.2.3.2.8 妊娠

DOR/ISLの第Ⅲ相試験に組み入れた被験者がISL投与期間に妊娠した場合、治験を継続する選択肢が与えられた。ISLの濃度を測定するために、各妊娠ステージで少なくとも1回の薬物濃度測定用検体を採取することが治験実施計画書で規定されていた。妊娠中の薬物動態データは非常に限られており、ISLの曝露量に対する妊娠の影響を適切に評価することは困難であった。妊娠した被験者におけるISLの安全性及び有効性データは、別の報告書[5.3.5.3.8: 08L2GP]に記載する。妊娠がDORの薬物動態に及ぼす影響は十分に検討されていない。

2.7.2.3.3 ISL の薬物相互作用評価

In vitro 試験及び臨床薬理試験の結果から、ISL が薬物相互作用を受ける又は引き起こす可能性は全般的に低いことが示唆された。DOR に関する臨床薬理及び薬物相互作用プロファイルは十分に評価済みである[1.7 項]。

DOR/ISL を CYP3A 誘導剤と併用投与すると、DOR の血漿中濃度が低下する可能性があり、その結果、DOR/ISL の有効性が低下する可能性がある。DOR の増量が推奨される誘導剤（リファブチン）との併用について[1.7 項]は、DOR/ISL FDC においても同様に DOR を増量する必要があると考えられる。例えば、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC をリファブチンと併用する場合、DOR/ISL FDC 1錠を QD 投与し、DOR/ISL 投与の約12時間後に DOR 100 mg 1錠を投与して、DOR の血漿中濃度を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に維持する必要がある。

本項では、ISL の薬物相互作用評価及びその臨床的意義について要約する。

2.7.2.3.3.1 併用薬が ISL に及ぼす影響

[2.7.2.2.3.1.1 項]に示したように、DOR と ISL の間に薬物相互作用は認められなかった。

ISL は、腎排泄（32%）と非 CYP 経路である ADA による代謝（53%）を介して消失する[2.7.2.2.1.5 項]。In vitro 薬物相互作用試験において、ISL は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K 及び P-gp の基質ではなく、BCRP の基質であることが示された。しかし、ISL の吸収は良好であり（ISL の推定吸収率は91%[2.7.2.2.1.5 項]）、顕著な胆汁中排泄は認められなかったことを考慮すると、これらの薬物トランスポーター阻害剤を介した薬物相互作用を受けないと考えられる。

ISL を ADA 阻害剤（ペントスタチン等）と併用投与すると、脱アミノ化経路が阻害され、ISL の曝露量が増加する可能性がある。しかし、この薬物相互作用については臨床試験で評価しておらず、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の第Ⅲ相試験[5.3.5.1.1: P051V01][5.3.5.1.2: P052V01]ではペントスタチンの併用は禁止していた。ADA 阻害剤との併用により、ISL の曝露量について臨床的に意味のある増加が生じる可能性があるため、ISL と ADA 阻害剤の併用投与は推奨されない。

ISL は細胞内キナーゼにより ISL から ISL-MP、次いで ISL-DP、最後に活性本体である ISL-TP へと順次リン酸化される。ISL から ISL-MP へのリン酸化は dCK により触媒されるため、dCK の基質となる化合物は、ISL のリン酸化を競合的に阻害する可能性がある。ISL と3TC（ISL よりも dCK に対する親和性が高い別の dCK 基質）を併用投与したところ、活性本体である ISL-TP の AUC0-inf が87%減少した[2.7.2.2.3.1.3 項]。この ISL-TP の曝露量低下により有効性が期待される曝露量の範囲を下回るため、ISL と3TC との薬物相互作用は臨床的に意味のあるものと考えられる。したがって、ISL と3TC の併用投与は禁忌である。さらに、ISL-TP の曝露量について同程度の減少が予想されるため、ISL と FTC（dCK に対して3TC と同程度の親和性を有する別の dCK 基質）との併用も禁忌である。

その他の dCK の基質［一部のヌクレオシド系代謝拮抗薬（ゲムシタビン、クラドリビン、シタ

ラビン、フルダラビン及びクロファラビン）を含むがこれらに限定されない］が ISL-TP の薬物動態に及ぼす影響については、臨床試験で評価していないが、ISL との併用投与により ISL-TP の曝露量が低下する可能性がある。dCK に対するそれぞれの親和性と臨床投与レジメンにおけるこれら dCK 基質の予測細胞内濃度の比較に基づくと、ISL-TP の薬物動態に対する影響は3TC で認められた影響よりも小さいと予想される。しかし、これらの薬物相互作用に関する臨床データがないことから、ISL と他の dCK 基質との併用投与は推奨されない。

ヒト PBMC への ISL の取込みには受動拡散とヌクレオシドトランスポーターの両方が関与しており、複数の取込み経路が関与していること、CNT を介した輸送は高い輸送能を有していること、及び CNT を介した薬物相互作用の報告がないことを考慮すると、PBMC への ISL の取込み時に臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと予想される[2.7.2.1.5.4 項]。

2.7.2.3.3.2 ISL が併用薬に及ぼす影響

In vitro において、ISL は主要な CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6又は3A）に対して可逆的阻害作用又は時間依存的阻害作用を示さず、UGT1A1又は2B7に対しても可逆的阻害作用を示さなかった。また、ISL は CYP1A2、2B6又は3A4を誘導しなかった[2.6.4.7 項]。したがって、これらの CYP 分子種に対する ISL の影響を評価する臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

ISL は75 μM 以上の濃度で OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、MATE1、MATE2K、P-gp、BSEP、MRP2、MRP3及び MRP4を阻害しなかった。100 μM で OCT2、OAT3及び BCRP を15～35%阻害したことから、これらに対する IC_{50}値は約100 μM 超であることが示唆された。100 μM は、単回投与時の最高用量（400 mg）で観察された Cmax よりも顕著に高い濃度である[5.3.3.1.1: P001]。したがって、ISL がトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

2.7.2.3.3.3 併用の可能性が想定される薬剤との薬物相互作用

2.7.2.3.3.3.1 抗 HIV-1治療薬

第 I 相薬物相互作用試験において、ISL を DOR（010試験）並びに DTG 及び TDF（005試験）と併用投与した際の薬物動態を評価した。

ISL と DOR を併用投与した際、DOR は ISL の薬物動態に対して、また ISL は DOR の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。加えて、単剤（DOR 及び ISL）及び2種類の DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を評価した第 I 相相対的バイオアベイラビリティ試験（014試験）では、DOR と ISL の薬物動態は各単剤同時投与時と FDC 投与時で同程度であった[2.7.1.3 項]。さらに、ウイルス学的抑制が得られた HIV-1感染症患者を対象とした DOR/ISL の第Ⅲ相試験では、DOR/ISL FDC の有効性が示され、忍容性も概して良好であった[2.7.3 項][2.7.4 項]。

同様に、DTG 及び TDF を ISL と併用投与した際、DTG 及び TFV の血漿中曝露量に臨床的に意

味のある変化は認められなかった[2.7.2.2.3.1.2 項]。血漿中 ISL の AUC0-inf は28%増加したが、曝露量の変動許容範囲に基づくと[2.7.2.1.7 項]、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

[2.7.2.3.3.1 項]に示したように、3TC と ISL を併用投与した際、ISL-TP の AUC0-inf が87%減少した。したがって、ISL と3TC 又は FTC（dCK に対して3TC と同程度の親和性を有する別の dCK 基質）との併用投与は禁忌である。その他の dCK 基質が ISL の薬物動態に及ぼす影響は臨床試験で評価を行っていないことから、ISL とその他の dCK 基質との併用投与も推奨されない。

2.7.2.3.3.3.2 オピオイド代替療法

メサドン及び他の麻薬性鎮痛薬は CYP により代謝されるが、in vitro で ISL の CYP に対する影響は認められなかったことから[2.7.2.3.3.2 項]、ISL はメサドンの薬物動態に対して影響を及ぼさないと考えられる。第 I 相試験（029試験）では、ISL と R 体及び S 体メサドンとの薬物相互作用を評価した。メサドンを ISL と併用投与した際、R 体及び S 体メサドンの薬物動態に統計的に有意な影響は認められなかった[2.7.2.2.3.2.4 項]。これらの結果及び in vitro 試験のデータに基づくと、ISL とオピオイド代替療法（メサドン及び CYP を介した代謝を受ける他の薬剤）は用量を調節することなく併用可能である。

2.7.2.3.3.3.3 HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）の代謝は複雑であり、スタチンファミリーに属する薬剤は CYP3A4及び／又は CYP2C9により代謝され、P-gp 及び各種有機酸トランスポーターを介して輸送されると考えられている。アトルバスタチンは肝臓で代謝され、肝取込みトランスポーターである OATP1B1や P-gp 及び BCRP の基質である[5.4: 04N925][5.4: 04N94C]。ISL は CYP 又は主要な薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こさないと考えられ[2.7.2.3.3.2 項]、したがって in vivo でスタチン濃度に影響を及ぼすことはないと考えられる。第 I 相薬物相互作用試験（040試験）では、アトルバスタチン（最も一般的に使用されている HMG-CoA 還元酵素阻害剤）と ISL を併用投与し、アトルバスタチンの薬物動態に対する ISL の影響を評価した。アトルバスタチンの血漿中 AUC0-inf 及び Cmax はいずれも意味のある変化を示さなかった[2.7.2.2.3.2.5 項]。ISL は用量調節することなく HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用可能である。

2.7.2.3.3.3.4 経口避妊薬

ホルモン避妊薬は CYP の誘導の影響を受けるが、ISL は CYP に影響を及ぼさないため、in vivo ではホルモン避妊薬の薬物動態に対し、ISL は影響を及ぼさないと考えられる。加えて、第 I 相薬物相互作用試験（006試験）で、EE 及び LNG を含有する経口避妊薬の薬物動態に及ぼす ISL の影響を評価した。その結果、ISL は EE 又は LNG のいずれの薬物動態にも臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.2.3.2.1 項]。ISL は用量を調節することなく、EE 及び／又は

LNG を含有する避妊薬及び他のホルモン避妊薬と併用可能である。

2.7.2.3.3.3.5 糖尿病治療薬

メトホルミンは2型糖尿病の治療に広く使用されており、OCT 及び MATE を介した輸送を阻害する化合物の影響を受ける。In vitro において、ISL はこれらのトランスポーターに影響を及ぼさなかった[2.7.2.3.3.2 項]ことから、in vivo でもメトホルミンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。第 I 相薬物相互作用試験（040試験）で、メトホルミンの薬物動態に対する ISL の影響を評価した結果、ISL はメトホルミンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[2.7.2.2.3.2.5 項]。したがって、用量を調節することなく ISL とメトホルミンを併用投与することが可能である。

2.7.2.3.3.3.6 抗マイコバクテリア薬

リファンピシンやリファブチンなどの抗マイコバクテリア薬は ARV と併用されることが多いが、CYP や P-gp を含む種々のトランスポーターの誘導剤としてよく知られている。ISL は CYP によって代謝されず、P-gp の基質ではない[2.7.2.3.3.2 項]ため、リファンピシン及びリファブチンは ISL の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

DOR/ISL を CYP3A 誘導剤と併用投与すると、DOR の血漿中濃度が低下する可能性があり、その結果、DOR/ISL の有効性が低下する可能性がある。DOR/ISL FDC と強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン等）との併用は禁忌である。DOR の増量が推奨されるリファブチン（CYP3A 誘導剤）との併用について[1.7 項]、DOR/ISL FDC についても同様に DOR を増量する必要があると考えられる。例えば、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC をリファブチンと併用する場合、DOR/ISL FDC 1錠を QD 投与し、DOR/ISL FDC 投与の約12時間後に DOR 100 mg 1錠を追加で投与すべきである。

2.7.2.3.4 薬力学及び特別な試験

抗 HIV-1薬による治療経験のない HIV-1感染症男性被験者における ISL 単独投与による抗ウイルス活性（003試験）[2.7.2.2.4.1 項]、及び健康被験者における QTc 間隔に対する ISL の影響（032試験）[2.7.2.2.4.2 項]を評価した。これらの結果を以下に要約する。

2.7.2.3.4.1 抗 HIV-1薬による治療経験のない HIV-1感染症患者における ISL 単独投与の抗ウイルス活性（003試験）

003試験は、抗 HIV-1薬による治療経験のない HIV-1感染症男性患者30例を対象とした用量漸増単回投与試験であった[2.7.2.2.4.1 項]。観察された血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの平均減少量は、全ての用量（0.5、1、2、10及び30 mg）でプラセボデータと比較して1.17 $\log_{10}$ copies/mL

以上であった。ISL の全ての用量で、投与後168時間におけるプラセボ補正した HIV-1 RNA のベースラインからの変化量の平均値は有効性の目標値である0.5 log10 copies/mL を上回った[5.3.4.2.1: P003]。

2.7.2.3.4.2 ISL の QTc 間隔に対する影響（032試験）

ISL の臨床開発プログラム全体を通じて、ECG に関する臨床的に意味のある所見は認められなかった[2.7.4.4.3 項][5.3.5.3.3: 06FFWW]。QT/QTc 評価試験（032試験）では、ISL 0.75 mg（高用量の第Ⅲ相試験での用量に相当）及び240 mg（治療用量を十分に超える用量）のいずれにおいても、QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった[2.7.2.2.4.2 項]。

2.7.2.3.4.3 ISL の PK/PD の概要

非臨床試験及び臨床試験のいずれにおいても、ISL は強い PK/PD 関係を示した。その頑健な関係は以下より裏付けられる。

- ISL は in vitro で HIV-1複製の強力かつ特異的な阻害剤であり、ヒト PBMC における野生型ウイルスに対する ISL-TP の IC_{50}は0.00974 pmol/10^6 cell（0.0487 μM）である。逆転写酵素に M184I 及び M184V 変異を含む臨床 HIV-1分離株は、野生型ウイルスと比較して、ISL に対する感受性がそれぞれ3.9倍及び5倍低かった[2.6.2.2.1.3 項]。しかしながら、ISL は野生型及び主要な耐性変異株に対し強力な抗ウイルス作用を有し、それらの IC_{50}値を考慮すると、ISL は比較的低濃度で広範なサブタイプ及び変異株に対して効果を有することが期待される。
- SIV に感染したサルを用いた非臨床試験で ISL の抗ウイルス効果を評価した。3.9、13及び18.2 mg/kg QW 投与では、7日目に溶媒投与群と比較してほぼ最大のウイルス量減少が認められた[2.6.2.2.3.1 項]。
- 抗 HIV-1薬による治療経験のない HIV-1感染症患者に ISL を経口投与した際、広範な用量範囲（0.5、1、2、10及び30 mg）で抗レトロウイルス活性が認められたことから、ISL の高い in vivo 活性が更に示された。観察された HIV-1 RNA 量の減少は、最低用量0.5 mg を含む検討した用量範囲において、ISL の単回投与後7日間以上持続した[2.7.2.2.4.1 項]。

2.7.2.4 特別な試験

第 I 相 QT/QTc 評価試験（032試験）を実施した。本試験の要約を[2.7.2.2.4.2 項]に示す。臨床薬理試験として、その他の特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.5 結論

ISL 及び DOR/ISL の臨床薬理プロファイルは十分に評価されており、HIV-1感染症の治療における DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC の用量設定を支持するものであった。臨床薬理に関する主要な結論は以下のとおりである。

ヒトにおける吸収、分布、代謝及び排泄

- 投与量に対する[^{14}C]ISL の平均尿中排泄量の割合より推定した ISL の平均吸収率は91%であった。
- ISL は経口投与後速やかに吸収され、血漿中 Tmax の中央値は1時間であった。
- 食事や胃酸分泌抑制剤は 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。
- ISL は経口投与後速やかに PBMC 中に取り込まれ、細胞内で ISL から ISL-MP、次いで ISL-DP、最後に ISL-TP へと順次リン酸化される。リン酸化の律速段階は ISL から ISL-MP への変換であり、dCK により触媒される。PBMC 中 ISL-TP の Tmax の中央値は約8時間であった。
- ISL は ADA により主に ISL のデオキシイノシン代謝物である M4に代謝される。[^{14}C]ISL を単回投与した際、ISL 及び M4は血漿中の主要な薬物関連物質であり、血漿中総放射能のそれぞれ58%及び31%を占めた。M4は、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいても循環血中の主要な代謝物であり、その濃度は予定臨床推奨用量投与時のヒトにおける M4濃度の223倍以上であった。In vitro では、PBMC 中で M4のリン酸化は認められなかった。細胞を用いた評価において、M4の HIV-1に対する抗ウイルス活性は僅かであり、臨床上のリスクをもたらすと予想されるオフターゲット活性もみられなかった。
- ISL の血漿蛋白結合率は低く、結合型分率は3%であった。M4の血漿蛋白結合率も同様に低く、結合型分率は6%であった。
- ISL は主に M4への代謝（CYP を介さない経路）を介して消失するとともに、未変化体の腎排泄も大きく寄与している。したがって、ISL は CYP を介した薬物相互作用を受けないと考えられる。ISL は薬物トランスポーター（OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K 及び P-gp）の基質ではないことから、これらの経路を介した薬物相互作用を受けないと考えられる。また、胆汁排泄を介した ISL の未変化体の排泄は僅かであった。

薬物動態

- ISL 及び ISL-TP ともに薬物動態は線形性を示し、時間依存性は示さなかった。
- 血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の曝露量（AUC0-24、Cmax 及び C24）は、検討した最高用量である400 mg まで概して用量に比例して増加した。
- 血漿中 ISL の有効半減期は約21時間、終末相半減期は約230時間であった。
- PBMC 中 ISL-TP の終末相半減期は約186時間であった。
- ISL を QD 投与した際、ISL は7日目までに、ISL-TP は21日目までに概して定常状態に達

し、AUC0-24の平均累積係数はISLでは約1.8、ISL-TPでは約11.5であった。

- HIV-1感染症患者にISL 0.25 mgをQD投与した際の定常状態における血漿中ISLのAUC0-24、Cmax及びC24の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は、それぞれ0.0314 μM·hr（15.3%）、0.00345 μM（5.5%）及び0.000779 μM（22.3%）であった。
- HIV-1感染症患者にISL 0.25 mgをQD投与した際の定常状態におけるPBMC中ISL-TPのAUC0-24、Cmax及びC24の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は、それぞれ119 μM·hr（15.1%）、5.14 μM（14.8%）及び4.91 μM（15.4%）であった。
- 母集団薬物動態モデルから予測されたISL 0.25 mg投与時の定常状態におけるISL-TPのC24に基づくと、野生型HIV-1に対するISL-TPのIQ（定常状態におけるISL-TPのC24／in vitroにおけるIC_{50}）は約101であった。これは、野生型及びM184I/V変異ウイルスに対する目標値であるIQ5に相当する各濃度のそれぞれ約20倍及び約4倍に相当する濃度であった。

内因性及び外因性要因

- 第I相試験及び母集団薬物動態解析から、年齢、性別、体重、民族及び人種は、ISLの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、これらの要因に基づいた用量調節は必要ないことが示された。また、ISLの薬物動態は、日本人と非日本人で概して類似していた。
- 中等度の肝機能障害によりISLの曝露量は減少したが、臨床的に意味のあるものではなかった。ISLの薬物動態に対する重度肝機能障害の影響は評価していない。重度の肝機能障害は、臨床的に意味のあるISLの曝露量低下を引き起こす可能性がある。軽度又は中等度の肝機能障害を有するPLWHに対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有するPLWHに対するDOR/ISLの投与は推奨されない。
- 軽度及び中等度の腎機能障害はISLの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害により、ISLの曝露量は臨床的に意味のある増加を示したことから、末期腎不全を有する患者では重度腎機能障害者と同程度又はそれ以上の曝露量増加を示すと予想される。透析患者におけるISLの薬物動態は評価していない。軽度又は中等度の腎機能障害を有するPLWHに対しては、用量調節は不要である。重度腎機能障害又は末期腎不全（eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満）を有するPLWHにDOR/ISLを投与することは推奨されない。
- ISLの薬物動態は、健康成人とHIV-1感染症患者で概して類似していた。
- ISLについて、主要な薬物トランスポーターや薬物代謝酵素を介した薬物相互作用のリスクは低い。
- ISLを3TC（dCKの基質）と併用投与した際、ISL-TPのAUC0-infが臨床的に意味のある低下を示した。ISLとFTC（dCKに対して3TCと同程度の親和性を有する別のdCK基質）を併用投与した場合も、ISL-TPの曝露量が同様に減少すると予想される。他のdCK基質についても、ISLのリン酸化を阻害し、ISL-TPの曝露量を低下させる可能性がある。

3TC 以外の dCK 基質と ISL の併用投与については臨床試験による評価を行っていない。ISL と3TC 又は FTC との併用投与は禁忌であり、その他の dCK 基質と ISL の併用投与は推奨されない。

- ISL と ADA 阻害剤（ペントスタチン等）の併用投与については臨床試験による評価を行っていないが、ADA 阻害剤との併用により、ISL の曝露量について臨床的に意味のある増加が生じる可能性がある。ISL と ADA 阻害剤の併用投与は推奨されない。
- DOR と ISL の間には臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

曝露－反応解析

- 曝露－反応解析の結果、第Ⅲ相試験の DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）投与における ISL の曝露量の範囲では、有効性に曝露量依存性は認められなかった。
- PK/PD モデリングの結果、ISL 0.25 mg の QD 投与では、対照群と比較して総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数の臨床的に意味のある減少は認められなかった。

QTc 間隔への影響

- ISL 0.75 mg［最初に実施した DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）での第Ⅲ相試験の用量］又は 240 mg（ISL 0.25 mg を QD 投与した際の定常状態における Cmax の1000倍を超える用量）のいずれにおいても、QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

臨床用量及び臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲

- 臨床試験で得られた有効性、安全性及び曝露－反応解析の結果を総合的に評価し、ウイルス学的抑制が得られている PLWH に対する臨床推奨用量として DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与を選択した。
- 第Ⅰ、第Ⅱ及び第Ⅲ相試験の結果から、臨床的に同様の有効性及び安全性プロファイルが得られると予想される血漿中 ISL の AUC の相対的変化に基づき、ISL の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲を、ISL 0.25 mg 投与時の血漿中 AUC を規準として0.6～1.8倍と設定した。

ISL の第Ⅰ相試験における安全性及び忍容性

- 第Ⅰ相試験全体で390例に ISL 又は DOR/ISL を1回以上投与した。ISL を単回投与で400 mg まで、QW 3週間の反復投与で100 mg まで、及び QD 6週間の反復投与で5 mg までの用量を投与した。忍容性は概して良好であり、明らかに用量依存的な傾向が認められた特定の有害事象はなかった。第Ⅰ相試験の安全性データは臨床薬理試験の安全性の概要[5.3.5.3.3: 06FFWW]に要約する。

2.7.2.6 付録

2.7.2.6.1 生物薬剤学プログラム及び臨床薬理プログラムの要約

付録 2.7.2-1 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の要約

Study Number	Brief Description of Study	Study Design	Treatment	Enrolled/Completed (Male/Female)
Biopharmaceutic Studies				
5.3.1.2 Comparative Bioavailability and Bioequivalence Study Reports				
MK-8591A P014	Bioavailability and tolerability of 2 DOR/ISL (100 mg/0.75 mg) FDCs	Randomized, open-label, 3-period crossover rBA with fixed-sequence period 4 DDI	Period 1-3: DOR (100 mg)/ISL (0.75 mg) (FMF1 and FMF2) SD; DOR (100 mg) + ISL (0.75 mg) SD as single entities Period 4: 40-mg pantoprazole qd for 5 days with FMF1 or FMF2 coadministered on Day 5	21/20 (10/11)
MK-8591A P027	Bioavailability and tolerability of alternative preparations of DOR/ISL	Open-label, SD, randomized, 4-period, crossover	DOR (100 mg)/ISL (0.75 mg) FDC SD	28/23 (10/18)
MK-8591A P039	Food effect in Japanese healthy male participants	Open-label, single dose, randomized, 2-period, crossover	DOR (100 mg)/ISL (0.75 mg) FDC SD fed and fasted	14/13 (14/-)
MK-8591A P055	Relative bioavailability and food effect study of DOR/ISL FDC (100 mg/0.25 mg)	Open-label, 3-period, 3-way crossover	DOR (100 mg)/ISL (0.25 mg) FDC fed and fasted DOR (100 mg) and ISL (0.25 mg) single entities	24/23 11/13

C Confidential

Study Number	Brief Description of Study	Study Design	Treatment	Enrolled/Completed (Male/Female)
Reports of Human PK Studies				
5.3.3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports				
MK-8591 P001	Single ascending dose study of ISL	Double-blind, randomized, placebo-controlled, 3-period, alternating-panel, single-rising dose	SD ISL or placebo (3:1 ratio) in up to 3 treatment periods: • Panel A: 15 mg, 200 mg or placebo • Panel B: 30 mg, 400 mg, 30 mg under fed conditions or placebo • Panel C: 100 mg, 5 mg, or placebo	24/24 (19/5)
MK-8591 P002	Multiple ascending dose study of ISL	Randomized, serial panel, rising-multiple dose, double-blind, placebo-controlled	qw ISL (10, 30, 100 mg) or placebo (3:1 ratio) on Days 1, 8, and 15 across 3 panels	24/24 (17/7)
MK-8591 P009	Multiple daily dose study of ISL	3-panel, randomized, placebo-controlled, double-blind, multiple-dose	Panel A: 5-mg ISL or placebo (3:1 ratio) qd on Days 1 through 42 Panel B: 0.25-mg ISL or placebo (3:1 ratio) qd on Days 1 through 28 Panel C: 0.75-mg ISL or placebo (3:1 ratio) qd on Days 1 through 28	36/35 (30/6)

C Confidential

Study Number	Brief Description of Study	Study Design	Treatment	Enrolled/Completed (Male/Female)
MK-8591 P015	PK in Japanese healthy male participants	Randomized, placebo-controlled, 3-part, double-blind	Part 1: SD ISL (0.25, 0.75, 2.25, 10, 30, 60 and 120 mg) or placebo (3:1 ratio) in each panel. Part 2: SD DOR (100 mg) or placebo (3:1 ratio). Part 3: MD 100 mg DOR + 2.25 mg ISL or placebo (3:1 ratio) for 21 days	80/80 (80/-)
MK-8591 P025	Human absorption, metabolism and excretion study	Single-dose, open-label	10-mg (~ 62 µCi) [^{14}C]ISL SD	6/6 (6/-)
[redacted] P004	Assessment of the terminal t1/2 of ISL	Two-part, parallel-group, single-site, open-label	Part 1: Period 1: 30 mg ISL (single dose) Period 2: 1600 mg [redacted] (single loading dose) + 1200 mg [redacted] (single dose) Period 3: 30 mg ISL coadministered with 1200 mg [redacted] (single dose) Part 2: Group A: 400 mg [redacted] on D1, 20 mg [redacted] QD Days 2-10 Group B: 60 mg [redacted] QD for 10 days	26/25 (24/2)

C Confidential

Study Number	Brief Description of Study	Study Design	Treatment	Enrolled/Completed (Male/Female)
5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports				
MK-8591 P026	PK in participants with severe renal impairment	Open-label, single-dose	60 mg of ISL SD	12/12 (9/3)
MK-8591 P030	PK in participants with moderate hepatic impairment	Open-label, single-dose	60 mg of ISL SD	12/12 (5/7)
5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports				
MK-8591 P005	Two-way DDI study of ISL with DTG and TDF	Open-label, fixed-sequence, 2-period	Period 1: 20-mg ISL SD Period 2: 50-mg DTG and 300-mg TDF qd Days 1 - 11, with SD 20-mg ISL coadministered on Day 8	12/12 (5/7)
MK-8591 P006	DDI study of the effect of ISL on LNG/EE	Open-label, 2-period, fixed-sequence	Period 1: 0.15-mg LNG/0.03-mg EE SD Period 2: 20 mg of ISL qw on Day 1, Day 8, Day 15 with 0.15-mg LNG/0.03-mg EE coadministered on Day 15	14/13 (-/14)
MK-8591 P010	Two-way DDI study of ISL with DOR	Double-blind, placebo-controlled, randomized, fixed-sequence, 2-period, multiple dose	Period 1: 100-mg DOR or placebo (5:2) qd for 5 days Period 2: 2.25-mg ISL or placebo qd Days 1 through 19, with 100-mg DOR or placebo coadministered qd Days 15 through 19	14/13 (12/2)

C Confidential

Study Number	Brief Description of Study	Study Design	Treatment	Enrolled/Completed (Male/Female)
MK-8591 P029	DDI study of the effect of ISL on methadone	Nonrandomized, open-label	20-mg to 200-mg methadone qd Day -14 through discharge. ISL 60 mg coadministered on Day 2	14/13 (9/5)
MK-8591 P040	DDI study of the effect of ISL on atorvastatin and metformin	Nonrandomized, fixed-sequence, open-label	Period 1: SD 20-mg atorvastatin coadministered with SD of 1000-mg metformin Period 2: SD 60-mg ISL coadministered with SD of 20-mg atorvastatin and 1000-mg metformin	14/14 (10/4)
MK-8591 P058	DDI study of the effect of 3TC on ISL	Nonrandomized, fixed-sequence, 2-period, open-label	Period 1: SD ISL (2 mg) Period 2: 3TC (300 mg) qd x 27 days and ISL (2 mg) on Day 6	20/20 12/8

Study Number	Brief Description of Study	Study Design	Treatment	Enrolled/Completed (Male/Female)
Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies				
5.3.4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports				
MK-8591 P032	Thorough QT/QTc study	Randomized, active and placebo-controlled, parallel-nested crossover, double-blind	Sequence 1/2 (N=14): Period 1/2: moxifloxacin 400 mg and ISL 0.75-mg PBO and ISL 240-mg PBO Period 2/1: moxifloxacin 400 mg PBO and ISL 0.75-mg PBO and ISL 240-mg PBO Sequence 3 (N=7): Period 1 and 2: moxifloxacin 400 mg PBO and ISL 0.75 mg PBO and ISL 240-mg PBO Sequence 4 (N=28): Period 1: ISL 0.75 mg and ISL 240-mg PBO and moxifloxacin 400-mg PBO Period 2: ISL 240 mg and ISL 0.75-mg PBO and moxifloxacin 400-mg PBO	63/61 (15/48)

C Confidential

Study Number	Brief Description of Study	Study Design	Treatment	Enrolled/Completed (Male/Female)
5.3.4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports				
MK-8591 P003	Monotherapy antiviral activity in treatment-naïve participants with HIV-1	Open-label, single dose, multiple panel	SD of 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 10 mg, and 30 mg across 5 panels	30/30 (30/-)

3TC=lamivudine; DDI=drug-drug interaction; DOR=doravirine; DTG=dolutegravir; FDC=fixed-dose combination; EE=ethinyl estradiol; FMF=final market formulation; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; ISL=islatravir; LNG=levonorgestrel; N=number of participants; PBO=placebo; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); qd=once daily; QT=interval between Q and T waves on electrocardiogram; QTc=heart rate-corrected QT interval; qw=once weekly; rBA=relative bioavailability; SD=single dose; t1/2=half-life; TDF=tenofovir disoproxil fumarate

C Confidential

2.7.2.6.2 薬物動態パラメータの要約

付録 2.7.2-2 第 I 相試験の薬物動態結果の要約

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
MK-8591 P001	A double-blind, randomized, placebo-controlled, alternating panel, single rising dose study to assess the safety and PK of MK-8591 in healthy adults	5-mg oral SD	ISL (Plasma)	1	6	147 (120, 181)	0.50 (0.50- 0.50)			353 (314, 396)	last	NR					
										366 (324, 412)	168						
		15-mg oral SD		1	6	390 (317, 480)	0.50 (0.25- 1.00)			1580 (1410, 1780)	inf	51.4 (16.6)					
										1260 (1120, 1420)	last						
										1410 (1250, 1590)	168						
		100-mg oral SD		1	6	3200 (2600, 3930)	0.50 (0.25- 0.50)			11700 (10300, 13200)	inf	58.9 (7.6)					
										10100 (8980, 11300)	last						
										10900 (9690, 12300)	168						
		200-mg oral SD		1	6	6180 (5030, 7600)	0.50 (0.50- 0.50)			25600 (22800, 28800)	inf	61.4 (8.2)					

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
										22300 (19800, 25000)	last						
										24100 (21400, 27200)	168						
		400-mg oral SD		1	6	9910 (8070, 12200)	0.50 (0.50- 1.00)			48300 (43100, 54200)	inf	48.5 (7.2)					
										44600 (39800, 50000)	last						
										47200 (41900, 53100)	168						
		30-mg oral SD, fasted		1	6	1070 (867, 1310)	0.50 (0.25- 0.50)			3910 (3480, 4390)	inf	48.6 (13.0)	0.51 (0.41, 0.63)	max	1.10 (1.02, 1.18)	inf	Fed/Fasted
										3450 (3070, 3880)	last				1.01 (0.93, 1.10)	last	
										3740 (3310, 4210)	168				1.05 (0.96, 1.14)	168	
		30-mg oral SD, fed		1	6	542 (441, 666)	1.75 (0.50-4.02)			4300 (3820, 4830)	inf	63.6 (20.8)					
										3490 (3110, 3920)	last						

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
										3910 (3470, 4410)	168						
		5-mg oral SD	ISL-TP[d] (PBMC)	1	6	5.3 (4.15, 6.85)	9.00 (6.00- 24.25)	1.46 (0.945, 2.27)	168	810 (600, 1085)	inf	126 (50.3)					
										458 (368, 570)	168						
		15-mg oral SD		1	6	18.3 (14.3, 23.5)	6.00 (6.00-48.07)	6.20 (3.99, 9.60)	168	3350 (2450, 4500)	inf	161 (29.7)					
										1710 (1370, 2130)	168						
		100-mg oral SD		1	6	69.0 (53.5, 88.5)	24.00 (12.00-48.00)	24.0 (15.5, 37.2)	168	12400 (9250, 16700)	inf	171 (80.5)					
										6300 (5050, 7800)	168						
		200-mg oral SD		1	6	192 (150, 247)	6.00 (6.00-12.00)	38.7 (24.9, 60.0)	168	25900 (19300, 34800)	inf	160 (27.4)					
										15500 (12500, 19300)	168						
		400-mg oral SD		1	6	318 (248, 408)	12.08 (6.08-24.13)	91.5 (59.0, 142)	168	46600 (34800, 62500)	inf	160 (16.6)					

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
										26500 (21300, 32900)	168						
		30-mg oral SD, fasted		1	6	41.1 (32.0, 52.5)	24.00 (6.00-48.00)	13.8 (8.90, 21.5)	168	7100 (5300, 9500)	inf	118 (23.8)	0.96 (0.74, 1.24)	max	0.96 (0.73, 1.27)	inf	Fed/Fasted
										4360 (3500, 5400)	168		0.98 (0.57, 1.67)	168	0.76 (0.61, 0.95)	168	
		30-mg oral SD, fed		1	6	39.3 (30.6, 50.5)	17.97 (6.00- 24.00)	13.6 (8.35, 22.0)	168	6850 (4880, 9600)	inf	145 (62.6)					
										3300 (2600, 4190)	168						
MK-8591 P002	A Multiple Rising Dose Study to Assess the Safety and PK of ISL in Healthy Adults	10-mg qw	ISL (Plasma)	1	6	193 (133, 280)	1.00 (0.50, 2.00)			713 (606, 840)	168		1.25 (0.82, 1.92)	max	1.22 (1.08, 1.36)	168	Day 15/Day 1 (AR)
				15	6	241 (166, 350)	1.00 (0.50, 1.00)			867 (736, 1020)	168	16.48 (157.32)					
		30-mg qw		1	6	647 (445, 940)	1.00 (0.50, 1.00)			3260 (2770, 3840)	168		0.99 (0.64, 1.51)	max	1.22 (1.09, 1.37)	168	
				15	6	637 (439, 926)	1.00 (0.50, 1.12)			3980 (3380, 4680)	168	74.21 (14.20)					
		100-mg qw		1	6	1470 (1010, 2140)	2.00 (1.00, 6.00)			9620 (8170, 11300)	168		1.26 (0.82, 1.93)	max	1.25 (1.11, 1.40)	168	

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
				15	6	1850 (1270, 2680)	1.00 (1.00, 6.00)			12000 (10200, 14100)	168	87.14 (9.61)					
		10-mg qw	ISL-TP[d] (PBMC)	1	6	19.0 (13.4, 26.7)	48.00 (24.00, 96.03)	4.94 (3.81, 6.40)	168	1710 (1280, 2270)	168		1.68 (1.17, 2.43)	max	1.40 (1.04, 1.87)	168	Day 15/Day 1 (AR)
				15	6	31.9 (22.6, 45.0)	18.00 (6.00, 48.00)	6.50 (3.70, 11.5)	168	2380 (1790, 3170)	168	91.71 (17.76)	1.32 (0.82, 2.12)	168			
		30-mg qw		1	6	66.0 (46.7, 93.0)	9.00 (6.00, 24.13)	18.4 (14.2, 23.8)	168	5800 (4360, 7750)	168		1.49 (1.03, 2.14)	max	1.36 (1.01, 1.82)	168	
				15	6	98.0 (69.5, 139)	15.00 (6.00, 24.00)	26.8 (20.7, 34.8)	168	7850 (5900, 10500)	168	136.72 (25.38)	1.46 (1.17, 1.83)	168			
		100-mg qw		1	6	157 (111, 221)	18.00 (6.00, 48.00)	67.5 (52.0, 88.0)	168	15800 (11900, 21000)	168		1.49 (1.03, 2.15)	max	1.50 (1.12, 2.02)	168	
				15	6	234 (166, 330)	24.00 (12.00, 48.00)	71.5 (55.0, 93.0)	168	23700 (17800, 31600)	168	153.14 (20.37)	1.06 (0.85, 1.33)	168			
		30-mg (Suspension) SD	ISL (Plasma)	1	6	1050 (781, 1420)	0.50 (0.25, 0.50)			3680 (3220, 4220)	168	48.59 (13.03)	0.62 (0.43, 0.87)	max	0.89 (0.76, 1.04)	168	30 mg (Solid Capsule) / 30 mg (Suspension)
		30-mg (Solid Capsule) SD		1	6	647 (480, 872)	1.00 (0.50, 1.00)			3260 (2850, 3730)	168						
		100-mg (Suspension) SD		1	6	3230 (2400, 4350)	0.50 (0.25, 0.50)			11000 (9610, 12600)	168	58.88 (7.57)	0.46 (0.32, 0.64)	max	0.88 (0.75, 1.02)	168	100 mg (Solid Capsule) / 100 mg (Suspension)

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		100-mg (Solid Capsule) SD		1	6	1470 (1090, 1980)	2.00 (1.00, 6.00)			9620 (8400, 11000)	168						
MK-8591 P003	A Single-Dose Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, PK, and Anti-Retroviral Activity of ISL Monotherapy in ART-Naïve, Participants with HIV-1	0.5-mg SD	ISL (Plasma)	1	6	20.3 (15.0, 27.3)	0.50 (0.27, 0.50)			38.2 (30.0, 48.7)	inf	2.31 (16.8)					
										36.4 (28.8, 46.1)	last						
										38.3 (30.1, 48.6)	168						
		1-mg SD		1	6	38.8 (28.8, 52.3)	0.50 (0.50, 1.00)			88.6 (69.6, 113)	inf	10.35 (144.0)					
										81.3 (64.3, 103)	last						
										88.3 (69.5, 112)	168						
		2-mg SD		1	6	43.8 (32.5, 59.0)	0.50 (0.50, 1.00)			157 (123, 200)	inf	47.37 (74.5)					
										128 (101, 161)	last						
										143 (113, 182)	168						
		10-mg SD		1	6	235 (175, 317)	1.00 (0.50, 1.00)			1100 (863, 1400)	inf	59.64 (15.4)					
										925 (731, 1170)	last						

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
										1020 (805, 1300)	168						
		30-mg SD		1	6	679 (504, 915)	0.75 (0.50, 1.00)			3220 (2530, 4110)	inf	56.80 (10.9)					
										2750 (2170, 3470)	last						
										3020 (2380, 3840)	168						
		0.5-mg SD	ISL-TP[d] (PBMC)	1	6	1.32 (0.850, 2.03)	12.00 (4.00, 24.00)	0.580 (0.371, 0.905)	168	176 (125, 248)	inf	91.97 (36.3)					
										116 (79.0, 170)	168						
		1-mg SD		1	6	2.04 (1.32, 3.16)	8.00 (4.00, 24.00)	0.820 (0.525, 1.28)	168	302 (214, 427)	inf	115.72 (12.8)					
										180 (123, 264)	168						
		2-mg SD		1	6	2.48 (1.60, 3.83)	8.00 (4.00, 144.00)	0.940 (0.600, 1.47)	168	376 (266, 530)	inf	108.49 (18.9)					
										235 (160, 345)	168						

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		10-mg SD		1	6	14.1 (9.10, 21.7)	12.00 (12.00, 240.00)	4.92 (3.15, 7.70)	168	2190 (1500, 3200)	inf	118.10 (42.8)					
										1135 (775, 1670)	168						
		30-mg SD		1	6	44.5 (28.8, 68.5)	24.00 (4.00, 96.00)	24.1 (15.5, 37.6)	168	6900 (4880, 9750)	inf	76.27 (30.3)					
										4620 (3150, 6800)	168						
[redacted] P004	A Study of [redacted] DDI with ISL and [redacted] Once Daily PK	30-mg ISL SD	ISL (Plasma)	1	14	532 (415, 683)	1.00 (0.48, 2.03)			3080 (2750, 3460)	inf	73.0 (17.3)	1.01 (0.76, 1.34)	max	1.01 (0.94, 1.08)	inf	30 mg ISL + 1200 mg [redacted] / 30 mg ISL
										2800 (2490, 3140)	168				1.00 (0 .94, 1.07)	168	
		30-mg ISL SD + 1200-mg [redacted] qw		1	14	537 (395, 728)	1.00 (0.50, 3.98)			3110 (2710, 3570)	inf	79.2 (14.5)					
										2800 (2430, 3230)	168						
		30-mg ISL SD	ISL-TP[d] (PBMC)	1	14			18.4 (14.5, 23.5)	168	4410 (3590, 5400)	168	195 (25.6)	1.02 (0.91, 1.15)	168	1.11 (1.00, 1.24)	168	30 mg ISL + 1200 mg [redacted] / 30 mg ISL
										8300 (6700, 10400)	1008				1.04 (0.94, 1.16)	1008	

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		30-mg ISL SD + 1200-mg [redacted] SD		1	14			18.8 (15.5, 22.8)		4920 (4320, 5600)	168	195 (17.3)					
										8700 (7450, 10100)	1008						
MK-8591 P005	An open-label, fixed-sequence, 2-period study to assess the 2-way interaction of MK-8591 (ISL) and DTG/TDF in 12 participants	Period 1: ISL Alone (20-mg, oral SD on Day 1)	ISL (Plasma)	1	12	479 (403, 568)	0.75 (0.50, 3.01)			1970 (1770, 2190)	inf	56.59 (15.1)					ISL + DTG + TDF / ISL Alone
		Period 2: ISL + DTG + TDF (Multiple oral qd doses of 50-mg DTG and 300-mg TDF on Days 1 to 11 coadministered with oral SD of 20-mg ISL on Day 8)		8	12	510 (438, 593)	1.00 (0.50, 2.01)			2510 (2310, 2740)	inf	55.89 (10.4)	1.07 (0.93, 1.22)	max	1.28 (1.19, 1.37)	inf	
		Period 2: DTG + TDF Alone (Multiple oral qd doses of 50-mg DTG and 300-mg TDF on Days 1 to 7)	DTG[e] (Plasma)	7	12	3500 (2770, 4430)	2.50 (0.50, 4.13)	1120 (861, 1470)	24	48000 (37900, 60900)	24	15.19 (14.0)					ISL + DTG + TDF / DTG + TDF Alone
		Period 2: ISL + DTG + TDF (Multiple oral qd doses of 50-mg DTG and 300-mg TDF on Days 1 to 11 coadministered with oral SD of		8	12	3570 (2950, 4330)	3.00 (1.00, 6.03)	1240 (990, 1550)	24	52000 (42700, 63200)	24	15.48 (16.2)	1.02 (0.94, 1.11)	max	1.08 (1.02, 1.14)	24	
													1.10 (1.03, 1.17)	24			

Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		20-mg ISL on Day 8)															
		Period 2: DTG + TDF Alone (Multiple oral qd doses of 50-mg DTG and 300-mg TDF on Days 1 to 7)	TFV[e] (Plasma)	7	12	339 (297, 387)	1.00 (0.50, 1.01)	42.6 (37.3, 48.8)	24	2220 (1990, 2480)	24	13.70 (12.2)					ISL + DTG + TDF / DTG + TDF Alone
		Period 2: ISL + DTG + TDF (Multiple oral qd doses of 50-mg DTG and 300-mg TDF on Days 1 to 11 coadministered with oral SD of 20-mg ISL on Day 8)		8	12	333 (282, 393)	1.01 (0.51, 2.01)	44.8 (40.3, 49.7)	24	2330 (2110, 2570)	24	13.20 (11.0)	0.98 (0.88, 1.10)	max	1.05 (0.96, 1.14)	24	
													1.05 (0.97, 1.14)	24			
MK-8591 P006	An open-label, 2-period, fixed-sequence, DDI study to assess the effects of multiple qw oral doses of MK-8591 (ISL) on the SD PK of an oral contraceptive (LNG and EE) in healthy adult postmenopausal or oopherectomized female participants.	Period 1: LNG/EE Tablet (0.15-mg/0.03-mg, SD)	LNG[f] (Plasma)	1	14	11.4 (9.07, 14.2)	1.00 (0.50, 1.50)			142 (110, 182)	inf	34.48 (26.2)					LNG/EE + ISL / LNG/EE alone
		Period 2: LNG/EE + ISL (ISL 20-mg [2 x 10-mg capsules] qw for 3 weeks with a SD of LNG/EE 0.15-mg/0.03-mg on Day 15)		15	14	11.0 (8.45, 14.2)	1.00 (0.50, 1.50)			160 (126, 203)	inf	38.22 (21.1)	0.965 (0.881, 1.06)	max	1.13 (1.06, 1.20)	inf	
		Period 1: LNG/EE Tablet (0.15-mg/0.03-mg, SD)	EE[g] (Plasma)	1	14	208 (173, 249)	1.50 (1.00, 2.00)			2658 (2198, 3215)	inf	20.39 (15.6)					LNG/EE + ISL /

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		Period 2: LNG/EE + ISL (ISL 20-mg [2 x 10-mg capsules] qw for 3 weeks with a SD of LNG/EE 0.15-mg/0.03-mg on Day 15)		15	14	212 (178, 253)	1.50 (1.00, 2.00)			2780 (2406, 3213)	inf	20.71 (12.6)	1.02 (0.971, 1.08)	max	1.05 (0.981, 1.11)	inf	LNG/EE alone
MK-8591 P009	A 3-panel, randomized, placebo-controlled, double-blind multiple-dose study to assess the safety and PK of qd MK-8591 (ISL) administration in healthy adult participants	Panel B: 0.25-mg ISL (1 x 0.25-mg Capsule, qd for 28 consecutive days)	ISL (Plasma)	1	9	7.81 (27.7)[h]	0.55 (0.51, 1.00)	0.728 (14.4)[h]	avg	17.5 (14.4)[h]	24	2.07 (11.0)					
					0			NR	24								
				28	9	8.51 (20.5)[h]	0.59 (0.52, 1.00)	1.33 (12.5)[h]	avg	32.0 (12.5)[h]	24	86.9 (89.5)					
								0.571 (0.51, 0.64)[i]	24								
		Panel C: 0.75-mg ISL (3 x 0.25-mg Capsule, qd for 28 consecutive days)		1	9	18.4 (34.1)[h]	0.58 (0.50, 1.01)	2.22 (21.4)[h]	avg	53.4 (21.4)[h]	24	5.19 (87.7)					
					5			0.344 (0.30, 0.39)[i]	24								
				28	9	18.4 (33.2)[h]	1.00 (0.50, 2.00)	3.63 (19.9)[h]	avg	87.2 (19.9)[h]	24	122 (23.1)					
								1.64 (1.46, 1.84)[i]	24								
		Panel A: 5-mg ISL (5 x 1-mg Capsule, qd for 42 consecutive days)		1	9	124 (32.5)[h]	1.00 (0.50, 1.00)	16.5 (20.7)[h]	avg	395 (20.7)[h]	24	9.38 (12.1)					
								2.42 (2.15, 2.72)[i]	24								

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
				28	9	138 (28.0)[h]	0.59 (0.52, 1.01)	25.9 (13.8)[h]	avg	622 (13.8)[h]	24	25.4 (21.5)					
								11.6 (10.29, 12.99)[i]	24								
				42	9	141 (26.2)[h]	1.00 (0.50, 1.01)	28.1 (14.8)[h]	avg	675 (14.8)[h]	24	230 (10.2)					
								12.5 (11.15, 14.08)[i]	24								
		Panel B: 0.25-mg ISL (1 x 0.25-mg Capsule, qd for 28 consecutive days)	ISL-TP[d] (PBMC)	1	9	0.620 (26.3)[h]	23.92 (4.00, 23.98)	0.493 (20.0)[h]	avg	11.8 (20.1)[h]	24	NR					
								0.575 (0.50, 0.65)[i]	24								
				28	9	9.00 (44.1)[h]	8.00 (0.00, 12.02)	5.70 (40.4)[h]	avg	137 (40.4)[h]	24	186 (16.4)					
								4.16 (3.65, 4.75)[i]	24								
		Panel C: 0.75-mg ISL (3 x 0.25-mg Capsule, qd for 28 consecutive days)		1	9	2.39 (41.3)[h]	23.92 (8.00, 23.94)	1.62 (31.9)[h]	avg	38.6 (31.9)[h]	24	NR					
								1.97 (1.70, 2.25)[i]	24								
				28	9	34.4 (58.5)[h]	4.01 (4.00, 168.25)	15.0 (24.4)[h]	avg	360 (24.4)[h]	24	177 (18.3)					
								16.6 (14.5, 19.0)[i]	24								
		Panel A: 5-mg ISL		1	9	15.6 (31.2)[h]	12.00 (4.00, 23.93)	12.0 (21.5)[h]	avg	287 (21.5)[h]	24	NR					

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		(5 x 1-mg Capsule, qd for 42 consecutive days)			9			13.5 (11.8, 15.4)[i]	24								
				28	9	153 (15.8)[h]	4.01 (0.00, 12.04)	109 (12.5)[h]	avg	2600 (12.5)[h]	24	NR					
								105 (91.5, 120)[i]	24								
				42	9	204 (24.7)[h]	12.00 (1.02, 72.00)	131 (27.3)[h]	avg	3130 (27.3)[h]	24	209 (11.4)					
								105 (92.0, 120)[i]	24								
		Panel B: 0.25-mg ISL (1 x 0.25-mg Capsule, qd for 28 consecutive days)	ISL-DP[d] (PBMC)	1	6	0.0965 (26.4)[h]	10.04 (8.00, 23.98)	0.0575 (39.7)[h]	avg	1.37 (39.8)[h]	24	NR					
					5			0.064 (0.05, 0.10)[i]	24								
				28	9	1.65 (43.5)[h]	4.00 (1.00, 12.02)	0.790 (57.6)[h]	avg	19.0 (57.6)[h]	24	208 (61.9)					
								0.435 (0.35, 0.55)[i]	24								
		Panel C: 0.75-mg ISL (3 x 0.25-mg Capsule, qd for 28 consecutive days)		1	8	0.226 (79.0)[h]	17.96 (8.00, 23.94)	0.139 (48.7)[h]	avg	3.32 (48.8)[h]	24	NR					
								0.162 (0.15, 0.20)[i]	24								
				28	9	4.34 (44.6)[h]	4.01 (0.00, 168.00)	1.44 (25.4)[h]	avg	34.6 (25.4)[h]	24	99.6 (54.2)					
								1.42 (1.15, 1.75)[i]	24								
		Panel A: 5-mg ISL		1	9	1.90 (30.0)[h]	8.01 (4.00, 23.92)	1.31 (36.5)[h]	avg	31.3 (36.5)[h]	24	NR					

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		(5 x 1-mg Capsule, qd for 42 consecutive days)		9				1.48 (1.20, 1.80)[i]	24								
				28	9	22.7 (36.2)[h]	0.00 (0.00, 4.02)	12.3 (24.4)[h]	avg	295 (24.4)[h]	24	NR					
								16.4 (13.3, 20.2)[i]	24								
				42	9	27.3 (28.0)[h]	8.01 (1.00, 72.00)	14.6 (27.9)[h]	avg	350 (27.9)[h]	24	193 (20.8)					
								9.35 (7.55, 11.6)[i]	24								
MK-8591 P010	A double-blind, placebo-controlled, randomized, fixed-sequence, 2-period, multiple dose, DDI study to assess the 2-way interaction of MK-8591 (ISL) and MK-1439 (DOR) in 14 healthy adult male and female participants.	Period 1: DOR Alone (Multiple oral doses of 100-mg DOR administered qd on Days 1 to 5	DOR[f] (Plasma)	5	10	2440 (2000, 2990)	2.50 (0.50, 4.01)	1420 (29.2)[h]	avg	34000 (27700, 41700)	24	14.1 (35.3)					ISL + DOR / DOR Alone
								773 (594, 1010)	24								
		Period 2: ISL + DOR (Multiple oral doses of 2.25-mg ISL administered qd on Days 1 to 19 + with 100-mg DOR coadministered qd on Days 15 to 19)		19	9	2710 (2220, 3310)	2.00 (1.00, 4.01)	1610 (32.7)[h]	avg	38600 (30800, 48300)	24	14.6 (23.2)	1.11 (0.99, 1.25)	max	1.13 (1.01, 1.28)	24	
								866 (642, 1170)	24				1.12 (0.95, 1.32)	24			
		Period 2: ISL Alone (Multiple oral doses of 2.25-mg ISL administered qd on Days 1-14)	ISL (Plasma)	14	10	63.5 (48.2, 83.6)	0.52 (0.50, 1.00)	10.6 (24.8)[h]	avg	254 (213, 302)	24	21.0 (15.9)					ISL + DOR / ISL Alone

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		Period 2: ISL + DOR (Multiple oral doses of 2.25-mg ISL administered qd on Day 1 to 19 + with 100-mg DOR co-administered qd on Day 15--19)		19	9	68.3 (54.2, 86.2)	0.50 (0.50, 2.00)	11.2 (22.3)[h]	avg	270 (232, 314)	24	128 (9.4)	1.08 (0.91, 1.27)	max	1.06 (1.01, 1.12)	24	
MK-8591 P015	A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and PK of Single Rising Dose of MK-8591 (ISL), Single Dose of MK-1439 (DOR) and Multiple Dose of MK-8591 with MK-1439 in Japanese Healthy Male Participants	ISL 0.25-mg oral SD	ISL (plasma)	1	6	8.22 (6.46, 10.5)	0.75 (0.25, 1.00)	NR	24	19.2 (16.7, 22.0)	inf	1.94 (13.1)					
										18.0 (15.5, 20.8)	last						
										18.8 (16.2, 21.8)	24						
		ISL 0.75-mg oral SD		1	6	19.0 (14.9, 24.2)	1.00 (0.50, 2.00)	NR	24	55.5 (48.3, 63.7)	inf	3.87 (20.5)					
										53.0 (45.8, 61.4)	last						
										55.4 (47.7, 64.3)	24						
		ISL 2.25-mg oral SD		1	6	66.6 (52.3, 84.7)	1.00 (1.00, 2.00)	1.15 (0.952, 1.38)	24	299 (260, 343)	inf	64.5 (25.3)					
										262 (227, 304)	last						
										202 (174, 234)	24						
		ISL 10-mg oral SD		1	6	314 (247, 400)	0.75 (0.50, 2.00)	1.24 (1.06, 1.46)	168	1497 (1303, 1720)	inf	114 (7.1)					
										1417 (1225, 1640)	last						

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
										1280 (1098, 1492)	168						
		ISL 30-mg oral SD		1	6	697 (547, 887)	1.00 (0.50, 1.00)	2.69 (2.29, 3.16)	168	3508 (3054, 4030)	inf	103 (5.4)					
										3373 (2915, 3903)	last						
										3096 (2656, 3608)	168						
		ISL 60-mg oral SD		1	6	1485 (1167, 1891)	1.00 (0.50, 2.00)	0.606 (0.489, 0.750)	672	7807 (6796, 8968)	inf	160 (22.1)					
										7668 (6627, 8873)	last						
										7667 (6700, 8774)	672						
		ISL 120-mg oral SD		1	6	2492 (1958, 3173)	1.50 (1.00, 2.00)	1.16 (0.934, 1.43)	672	18167 (15814, 20870)	inf	173 (12.0)					
										17885 (15456, 20696)	last						
										17884 (15628, 20465)	672						
		ISL 0.25-mg oral SD	ISL-TP[d] (PBMC)	1	6	0.675 (0.550, 0.825)	8.00 (8.00, 48.00)	0.530 (0.454, 0.615)	24	152 (124, 187)	inf	202 (76.6)					
										87.0 (75.0, 101)	last						
										12.3 (10.6, 14.3)	24						
		ISL 0.75-mg oral SD		1	6	1.94 (1.58, 2.37)	24.00 (8.00, 96.55)	1.77 (1.51, 2.06)	24	362 (294, 445)	inf	169 (19.1)					

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
										273 (236, 315)	last						
										35.1 (30.1, 40.9)	24						
		ISL 2.25-mg oral SD		1	6	9.45 (7.70, 11.6)	4.00 (4.00, 24.00)	7.30 (6.25, 8.50)	24	1300 (1060, 1600)	inf	165 (19.9)					
										1020 (880, 1180)	last						
										148 (127, 173)	24						
		ISL 10-mg oral SD		1	6	28.3 (23.1, 34.7)	18.00 (6.00, 120.48)	9.20 (7.85, 10.8)	168	5350 (4350, 6580)	inf	162 (13.6)					
										4790 (4150, 5540)	last						
										3000 (2670, 3360)	168						
		ISL 30-mg oral SD		1	6	81.0 (66.0, 99.5)	18.00 (6.00, 24.00)	30.9 (26.4, 36.1)	168	14200 (11600, 17500)	inf	172 (12.6)					
										12400 (10700, 14300)	last						
										7180 (6410, 8050)	168						
		ISL 60-mg oral SD		1	6	226 (184, 277)	10.00 (8.00, 12.00)	7.50 (5.65, 9.90)	672	39100 (31800, 48100)	inf	237 (22.8)					
										39000 (33700, 45100)	last						
										36300 (31300, 42200)	672						

Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		ISL 120-mg oral SD		1	6	500 (408, 615)	24.00 (6.00, 24.00)	13.2 (10.0, 17.5)	672	68400 (55600, 84100)	inf	279 (7.0)					
										68200 (59000, 78800)	last						
										63700 (54900, 37900)	672						
		DOR 100-mg oral SD	DOR[f] (plasma)	1	12	2158 (23.2) [h]	2.50 (0.50, 6.00)	569 (24.4)[h]	24	38045 (18.7)[h]	inf						
		DOR 100-mg + ISL 2.25-mg oral QD x 21 days		1	6	2211 (1942, 2518)	2.00 (1.00, 4.00)	628 (482, 819)	24	28676 (24682, 33317)	24						- Day 21/Day 1 (AR)
				21	6	2510 (2204, 2858)	2.00 (1.00, 4.00)	753 (577, 982)	24	34191 (29428, 39724)	24	15.4 (24.7)	1.20 (1.04, 1.38)	24	1.19 (1.04, 1.37)	24	
													1.14 (1.01, 1.28)	max			
			ISL (plasma)	1	6	82.9 (62.3, 110)	0.50 (0.50, 1.00)	1.22 (1.00, 1.48)	24	210 (179, 247)	24						Day 21/Day 1 (AR)
				21	6	85.3 (64.2, 113)	0.50 (0.50, 1.00)	5.30 (4.36, 6.44)	24	316 (269, 372)	24	141 (15.2)	4.34 (3.99, 4.71)	24	1.50 (1.36, 1.66)	24	
													1.03 (0.78, 1.35)	max			
			ISL-TP[d] (PBMCs)	1	6			5.85 (4.52, 7.55)	24								Day 21/Day 1 (AR)
				21	6	93.5 (35.1)[h]	14.00 (1.00, 96.88)	58.0 (45.1, 75.0)	24	1290 (22.5)[h]	24	123 (11.5)	9.97 (7.43, 13.37)	24			
MK-8591 P025	An Open-Label Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of MK-8591 (ISL) in Healthy Adult Participants	[^{14}C]-ISL 10-mg SD	ISL (plasma)	1	6	263 (217, 320)	0.50 (0.50, 0.50)	3.68 (3.30, 4.13)	24	675 (617, 740)	24						

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
MK-8591 P026	An Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the PK of ISL (MK-8591) in Participants with Severe RI	ISL 60-mg SD – participants with severe RI	ISL (plasma)	1	6	1230 (1060, 1420)	1.03 (1.00, 2.00)			14400 (11800, 17600)	inf	127 (7.7)	1.03 (0.67, 1.57)	max	2.20 (1.68, 2.88)	inf	Participants with severe RI/healthy control participants
										11000 (9170, 13100)	last				1.93 (1.46, 2.55)	last	
		ISL 60-mg SD – healthy control participants		1	6	1190 (699, 2040)	0.75 (0.50, 1.00)			6540 (4770, 8980)	inf	72.0 (15.5)					
										5680 (4060, 7940)	last						
		ISL 60-mg SD – participants with severe RI	ISL-TP[d] (PBMC)	1	6	102 (75.5, 137)	36.00 (24.00, 240.12)	92.0 (71.0, 119)	24	29100 (19500, 43500)	inf	181 (48.4)	0.94 (0.64, 1.39)	max	1.48 (1.03, 2.14)	inf	Participants with severe RI/healthy control participants
								40.3 (23.5, 69.5)	168	26000 (18400, 36900)	last		0.97 (0.69, 1.35)	24	1.38 (0.98, 1.93)	last	
								9.80 (4.91, 19.6)	672				1.82 (0.55, 6.02)	168			
													2.69 (1.51, 4.80)	672			
		ISL 60-mg SD – healthy control participants		1	6	108 (68.5, 171)	24.00 (4.00, 239.78)	95.0 (64.5, 141)	24	19600 (14200, 27100)	inf	131 (19.0)					
								22.2 (4.69, 105)	168	18900 (13600, 26200)	last						
								3.65 (2.45, 5.45)	672								
		ISL 60-mg SD – participants with severe RI	M4[f] (plasma)	1	6	1340 (935, 1930)	2.00 (1.00, 2.03)			10700 (6970, 16600)	inf	125 (27.8)	1.82 (0.97, 3.43)	max	5.28 (3.27, 8.53)	inf	Participants with severe RI/healthy control participants
										9360 (6130, 14300)	last				4.74 (2.95, 7.62)	last	
				1	6	737 (338, 1610)	1.00 (0.50, 1.95)			2040 (1210, 3430)	inf	22.7 (79.3)					

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		ISL 60-mg SD – healthy control participants								1970 (1170, 3320)	last						
MK-8591 P029	An Open-Label, Non-Randomized Clinical Trial to Study the Effect of a Single Dose of ISL (MK-8591) on the PK of Methadone	Maintenance dose of methadone (20-200-mg qd)	R-Methadone (plasma)[j]	1	13	3.64 (3.00, 4.43)	2.00 (1.47, 3.00)	2.09 (1.63, 2.69)	24	61.9 (49.3, 77.7)	24						Methadone + ISL / Methadone alone
		Maintenance dose of methadone (20-200-mg qd) + ISL 60-mg SD		1	13	3.71 (3.41, 4.40)	2.00 (0.67, 4.00)	2.23 (1.78, 2.78)	24	63.9 (52.2, 78.1)	24		1.02 (0.96, 1.09)	max	1.03 (1.00, 1.07)	24	
													1.06 (1.03, 1.10)	24			
		Maintenance dose of methadone (20-200-mg qd)	S-Methadone (plasma)[j]	1	13	4.25 (3.45, 5.25)	1.50 (1.02, 3.00)	1.91 (1.44, 2.54)	24	63.1 (48.9, 81.5)	24						Methadone + ISL / Methadone alone
		Maintenance dose of methadone (20-200-mg qd) + ISL 60-mg SD		1	13	4.31 (3.49, 5.32)	2.00 (0.67, 3.00)	2.07 (1.60, 2.68)	24	65.1 (51.7, 82.0)	24		1.01 (0.94, 1.09)	max	1.03 (0.99, 1.07)	24	
													1.08 (1.04, 1.13)	24			
		Maintenance dose of methadone (20-200-mg qd)	Total Methadone (plasma)[j]	1	13	7.91 (6.48, 9.66)	2.00 (1.47, 3.00)	4.03 (3.10, 5.23)	24	126 (99.1, 159)	24						Methadone + ISL / Methadone alone
		Maintenance dose of methadone (20-200-mg qd) + ISL 60-mg SD		1	13	8.02 (6.64, 9.68)	2.00 (0.67, 3.00)	4.32 (3.42, 5.45)	24	129 (105, 160)	24		1.01 (0.95, 1.08)	max	1.03 (0.99, 1.07)	24	
													1.07 (1.03, 1.11)	24			
		Maintenance dose of methadone (20-200-mg qd) + ISL 60-mg SD	ISL (plasma)	1	13	1020 (839, 1250)	2.00 (0.50, 2.00)			7720 (6790, 8770)	inf	86.9 (9.2)					
										4650 (4190, 5170)	24						
										6780 (6120, 7520)	168						

Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
MK-8591 P030	An Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ISL (MK-8591) in Participants with Moderate HI	60-mg ISL SD – participants with moderate HI	ISL (plasma)	1	6	834 (440, 1580)	1.00 (1.00, 6.00)			5810 (5080, 6640)	inf	72.9 (13.6)	0.65 (0.38, 1.14)	max	0.75 (0.58,0.96)	inf	Participants with moderate HI/healthy control participants
										5250 (4550, 6070)	last				0.75 (0.58,0.98)	last	
		60-mg ISL SD - Healthy Controls		1	6	1280 (822, 1980)	1.00 (1.00, 2.00)			7740 (5670, 10600)	inf	83.9 (12.0)					
										6970 (5040,9630)	last						
		60-mg ISL SD – participants with moderate HI	ISL-TP[d] (PBMC)	1	6	109 (83.7, 141)	24.00 (4.00, 48.00)	103 (74.7, 141)	24	19500 (15200, 25000)	inf	148 (18.4)	0.96 (0.63, 1.46)	max	0.76 (0.57, 1.00)	inf	Participants with moderate HI/healthy control participants
								39.9 (30.0, 53.1)	168	18600 (14700, 23500)	last		1.05 (0.65, 1.71)	24	0.77 (0.58,1.03)	last	
								3.80 (2.25, 6.42)	672				0.86 (0.59, 1.26)	168			
													0.65 (0.42, 1.01)	672			
		60-mg ISL SD - Healthy Controls		1	6	113 (68.0, 189)	48.00 (24.00, 96.00)	97.6 (54.3, 175)	24	25700 (19000, 34700)	inf	169 (31.9)					
								46.4 (29.6, 72.6)	168	24100 (17300, 33600)	last						
								5.82 (4.38, 7.74)	672								
		60-mg ISL SD – participants with moderate HI	M4[f] (plasma)	1	6	895 (427, 1880)	1.00 (1.00, 2.00)			2980 (1730, 5130)	inf		1.10 (0.60, 2.00)	max	1.20 (0.76, 1.90)	inf	Participants with moderate HI / healthy control participants
										2860 (1600, 5100)	last				1.22 (0.75,1.97)	last	
				1	6	815 (580, 1140)	1.00 (1.00, 2.00)			2480 (1800, 3420)	inf						

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		60-mg ISL SD - Healthy Controls								2350 (1690, 3260)	last						
MK-8591 P032	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of ISL (MK-8591) on the QTc Interval in Healthy Adult Participants	SD 0.75-mg ISL	ISL (plasma)	1	28	25.0 (33.8)[h]	0.50 (0.48, 1.00)			98.9 (26.7)[h]	inf	65.1 (20.2)					
										64.1 (23.6)[h]	24						
										90.3 (26.3)[h]	168						
		SD 240-mg ISL		1	26	3830 (35.5)[h]	1.08 (0.50, 8.00)			29800 (26.6)[h]	inf	55.5 (15.5)					
										21200 (27.5)[h]	24						
										28200 (26.9)[h]	168						
		SD 0.75-mg ISL	M4[f] (plasma)	1	28	22.3 (31.9)[h]	0.52 (0.50, 1.58)			NR	inf	NR					
										NR	24						
										NR	168						
		SD 240-mg ISL		1	26	2070 (44.5)[h]	1.15 (0.50, 4.02)			8520 (29.6)[h]	inf	44.4 (26.6)					
										7180 (31.3)[h]	24						
										8340 (29.6)[h]	168						
MK-8591 P040	A Non-Randomized, Open-Label, 2-Period Fixed Sequence Study To Evaluate the	Atorvastatin + Metformin	Atorvastatin[k] (plasma)	1	14	8200 (5890, 11400)	0.50 (0.26, 1.50)	312 (220, 443)	24	35400 (26500, 47400)	inf	12.0 (24.3)	0.86 (0.72, 1.04)	max	1.04 (1.00, 1.10)	inf	Atorvastatin + Metformin + 60 mg ISL /

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
	Effects of an Oral SD of ISL (MK-8591) on the SD PK of Atorvastatin and Metformin in Healthy Adult Participants			1	14					34800 (26000, 46600)	last		1.01 (0.93, 1.10)	24	1.04 (0.99, 1.10)	last	Atorvastatin + Metformin
		Atorvastatin + Metformin + 60-mg ISL		1	14	7080 (5150, 9740)	0.50 (0.49, 2.50)	317 (230, 437)	24	37000 (28800, 47600)	inf	13.3 (15.4)					
										36400 (28300, 46700)	last						
		Atorvastatin + Metformin	Metformin[e] (Plasma)	1	14	1970 (1770, 2190)	2.00 (1.00, 3.00)	33.5 (29.6, 37.8)	24	11500 (10600, 12500)	inf	18.6 (69.4)	0.80 (0.70, 0.91)	max	0.87 (0.79, 0.96)	inf	Atorvastatin + Metformin + 60 mg ISL / Atorvastatin + Metformin
										11200 (10300, 12200)	last		1.13 (1.00, 1.26)	24	0.88 (0.80, 0.97)	last	
		Atorvastatin + Metformin + 60-mg ISL		1	14	1580 (1350, 1830)	1.99 (0.50, 4.01)	37.7 (34.1, 41.7)	24	10000 (8550, 11700)	inf	14.1 (66.2)					
										9830 (8420, 11500)	last						
		Atorvastatin + Metformin	2-OH Atorvastatin[k] (Plasma)	1	14	5380 (4060, 7120)	1.00 (0.50, 3.00)	451 (329, 617)	24	50800 (39800, 64900)	inf	12.7 (23.3)	0.98 (0.84, 1.15)	max	1.00 (0.95, 1.05)	inf	Atorvastatin + Metformin + 60 mg ISL / Atorvastatin + Metformin
										49600 (38900, 63100)	last		1.01 (0.92, 1.10)	24	0.99 (0.94, 1.04)	last	
		Atorvastatin + Metformin + 60-mg ISL		1	14	5270 (4160, 6680)	1.00 (0.49, 3.00)	454 (330, 626)	24	50500 (40300, 63400)	inf	12.8 (23.6)					
										49200 (39300, 61500)	last						
		Atorvastatin + Metformin	4-OH Atorvastatin[k] (Plasma)	1	14	132 (99.6, 176)	1.75 (0.50, 16.00)	78.4 (63.1, 97.5)	24	5930 (4750, 7390)[l]	inf	31.4 (47.9)[l]	1.07 (0.90, 1.26)	max	1.10 (0.96, 1.26)	inf	Atorvastatin + Metformin + 60 mg ISL / Atorvastatin + Metformin
										4060 (3140, 5240)	last		1.13 (1.02, 1.24)	24	1.12 (1.03, 1.22)	last	

Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	
		Atorvastatin + Metformin + 60-mg ISL		1	14	141 (111, 181)	12.02 (0.50, 16.02)	88.5 (70.1, 112)	24	6530 (4910, 8680)[l]	inf	28.3 (26.5)[l]					
										4540 (3430, 6000)	last						
MK-8591 P058	A Non-Randomized, Fixed-Sequence, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of 3TC on the SD PK of ISL in Healthy Participants	2-mg ISL	ISL (plasma)	1	20	58.9 (54.0, 64.2)	0.77 (0.50, 1.05)	1.05 (0.970, 1.15)	24	272 (250, 295)	inf	81.5 (16.3)	1.18 (1.11, 1.25)	max	1.09 (1.05, 1.14)	inf	2 mg ISL + 3TC / 2 mg ISL
								0.245 (0.148, 0.402)	168	243 (225, 262)	last		0.60 (0.57, 0.64)	24	1.18 (1.14, 1.23)	last	
		2-mg ISL + 3TC		1	20	69.2 (63.3, 75.7)	1.00 (0.50, 1.01)	0.635 (0.573, 0.704)	24	297 (275, 321)[m]	inf	63.3 (23.7)[m]					
								0.0924 (0.00, 0.157)	168	288 (266, 311)	last						
		2-mg ISL	ISL-TP[d] (PBMC)	6	20	4.89 (4.20, 5.70)	12.17 (4.01, 144.04)	4.05 (3.48, 4.72)	24	990 (840, 1160)	inf	159 (24.1)	0.24 (0.20, 0.27)	max	0.13 (0.12, 0.15)	inf	2 mg ISL + 3TC / 2 mg ISL
								1.89 (1.55, 2.29)	168	940 (795, 1120)	last		0.22 (0.18, 0.26)	24	0.12 (0.11, 0.14)	last	
													0.13 (0.11, 0.16)	168			
		2-mg ISL + 3TC		6	17	1.16 (0.965, 1.39)	12.02 (4.01, 23.52)	0.880 (0.675, 1.15)	24	133 (110, 161)[n]	inf	96.4 (43.8)[n]					
								0.252 (0.207, 0.307)	168	114 (92.5, 140)	last						

3TC=lamivudine; AR=accumulation ratio; ART=anti-retroviral therapy; AUC=area under the curve; AUC0-inf=area under the curve from time 0 to infinity; AUC0-last=area under the curve from time 0 to last PK observation; AUC0-t=area under the curve from time 0 to time t hours; avg=average; CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration; CSR=clinical study report; Ct=concentration at time t hours; DDI=drug-drug interaction; DOR=doravirine; DP=diphosphate; DTG=dolutegravir; EE=ethinyl estradiol; GCV=geometric coefficient of variation; GM=geometric mean; GMR=geometric mean ratio; HI=hepatic impairment; HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; inf=infinity; ISL=islatravir; last=last PK observation; LNG=levonorgestrel; M4=metabolite of ISL; N=approximate number of participants (for actual numbers included in each analysis, refer to respective CSR); NR=not reported; PBMC=peripheral blood mononuclear cell(s); PK=pharmacokinetic(s); qd=once daily; QTc=heart rate-corrected QT interval; qw=once weekly; RI=renal impairment; SD=single dose; t1/2=elimination half-life; TDF=tenofovir disoproxil fumarate; TFV=tenofovir; Tmax=time to maximum concentration; TP=triphosphate
For complete set of results from each study, including details of sampling intervals and actual participant numbers included in each analysis, refer to the respective CSR.
[a] Values reported as GM (95% CI); concentration values reported in nM and AUC values are reported in nM*hr, unless otherwise stated.

C Confidential

Study Number	Brief description of study	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	t1/2[c] (hr)	Ct	t	AUC0-t	t	

[b] Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[c] GM (%GCV) reported for apparent terminal t1/2.
[d] For analytes ISL-TP and ISL-DP, concentration values are reported in µM and AUC values are reported in µM*hr. Conversion was done by using a cell volume of 0.200 pL per PBMC [Sec. 2.6.5.13.6] for consistency across the document.
[e] For analytes DTG, TFV, and metformin, concentration values are reported in ng/mL and AUC values are reported in ng*hr/mL units.
[f] For analytes LNG, DOR, and M4, concentration values are reported in nM and AUC values are reported in nM*hr units.
[g] For analyte EE, concentration values are reported in pM and AUC values are reported in pM*hr units.
[h] Values reported as GM (%GCV).
[i] Values reported as GM (90% CI).
[j] For methadone analytes, dose-normalized values are reported: AUC0-24/D (ng*h/mL/mg), Cmax/D (ng/mL/mg), and C24/D (ng/mL/mg) for R-, S-, and Total methadone, where D=daily methadone dose.
[k] For analytes atorvastatin, 2-OH atorvastatin, and 4-OH atorvastatin, concentration values are reported in pg/mL and AUC values are reported in pg*hr/mL units.
[l] N=12, AUC0-inf cannot be calculated because the apparent terminal elimination could not be characterized for two participants following intervention Atorvastatin + Metformin and two participants following intervention Atorvastatin + Metformin + ISL.
[m] N=19, one participant elimination phase could not be robustly characterized, therefore AUC0-inf and t1/2 were considered not calculable and not reported.
[n] N=16, one participant elimination phase could not be robustly characterized, therefore AUC0-inf and t1/2 were considered not calculable and not reported.