目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.6 個々の試験のまとめ
2.7.6.1 臨床試験一覧表
2.7.6.2 個々の臨床薬理試験のまとめ
2.7.6.2.1 非日本人健康被験者を対象とした食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験（MK-8591A-055試験）［参考資料］
2.7.6.2.1.1 試験方法
2.7.6.2.1.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.1.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.1.4 安全性の結果
2.7.6.2.1.5 結論
2.7.6.2.2 非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及びプロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用試験（MK-8591A-014試験）［参考資料］
2.7.6.2.2.1 試験方法
2.7.6.2.2.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.2.4 安全性の結果
2.7.6.2.2.5 結論
2.7.6.2.3 非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（MK-8591A-027試験）［参考資料］
2.7.6.2.3.1 試験方法
2.7.6.2.3.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.3.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.3.4 安全性の結果
2.7.6.2.3.5 結論
2.7.6.2.4 日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（MK-8591A-039試験）［参考資料］
2.7.6.2.4.1 試験方法
2.7.6.2.4.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.4.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.4.4 安全性の結果
2.7.6.2.4.5 結論
2.7.6.2.5 非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（MK-8591-001試験）［参考資料］

2.7.6.2.5.1 試験方法
2.7.6.2.5.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.5.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.5.4 安全性の結果
2.7.6.2.5.5 結論
2.7.6.2.6 非日本人健康被験者を対象とした用量漸増反復投与試験（MK-8591-002試験）［参考資料］
2.7.6.2.6.1 試験方法
2.7.6.2.6.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.6.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.6.4 安全性の結果
2.7.6.2.6.5 結論
2.7.6.2.7 非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（MK-8591-009試験）［参考資料］
2.7.6.2.7.1 試験方法
2.7.6.2.7.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.7.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.7.4 安全性の結果
2.7.6.2.7.5 結論
2.7.6.2.8 日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（MK-8591-015試験）［評価資料］
2.7.6.2.8.1 試験方法
2.7.6.2.8.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.8.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.8.4 安全性の結果
2.7.6.2.8.5 結論
2.7.6.2.9 非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（MK-8591-025試験）［参考資料］
2.7.6.2.9.1 試験方法
2.7.6.2.9.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.9.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.9.4 安全性の結果
2.7.6.2.9.5 結論
2.7.6.2.10 非日本人健康被験者を対象とした ISL-TP の終末相半減期を評価する試験（[redacted]-004試験　パート1）［参考資料］
2.7.6.2.10.1 試験方法
2.7.6.2.10.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.10.3 薬物動態の結果

2.7.6.2.10.4 安全性の結果
2.7.6.2.10.5 結論
2.7.6.2.11 非日本人中等度肝機能障害者を対象とした単回投与試験（MK-8591-030試験）［参考資料］
2.7.6.2.11.1 試験方法
2.7.6.2.11.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.11.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.11.4 安全性の結果
2.7.6.2.11.5 結論
2.7.6.2.12 非日本人重度腎機能障害者を対象とした単回投与試験（MK-8591-026試験）［参考資料］
2.7.6.2.12.1 試験方法
2.7.6.2.12.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.12.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.12.4 安全性の結果
2.7.6.2.12.5 結論
2.7.6.2.13 非日本人健康被験者を対象としたDORとの薬物相互作用試験（MK-8591-010試験）［参考資料］
2.7.6.2.13.1 試験方法
2.7.6.2.13.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.13.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.13.4 安全性の結果
2.7.6.2.13.5 結論
2.7.6.2.14 非日本人健康被験者を対象としたDTG及びTDFとの薬物相互作用試験（MK-8591-005試験）［参考資料］
2.7.6.2.14.1 試験方法
2.7.6.2.14.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.14.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.14.4 安全性の結果
2.7.6.2.14.5 結論
2.7.6.2.15 非日本人健康被験者を対象としたラミブジン（3TC）との薬物相互作用試験（MK-8591-058試験）［参考資料］
2.7.6.2.15.1 試験方法
2.7.6.2.15.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.15.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.15.4 安全性の結果
2.7.6.2.15.5 結論
2.7.6.2.16 非日本人健康被験者を対象とした経口避妊薬（LNG/EE）との薬物相互作用試

験（MK-8591-006試験）［参考資料］
2.7.6.2.16.1 試験方法
2.7.6.2.16.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.16.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.16.4 安全性の結果
2.7.6.2.16.5 結論
2.7.6.2.17 非日本人被験者を対象としたメサドンとの薬物相互作用試験（MK-8591-029試験）［参考資料］
2.7.6.2.17.1 試験方法
2.7.6.2.17.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.17.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.17.4 安全性の結果
2.7.6.2.17.5 結論
2.7.6.2.18 非日本人健康被験者を対象とした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（MK-8591-040試験）［参考資料］
2.7.6.2.18.1 試験方法
2.7.6.2.18.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.18.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.18.4 安全性の結果
2.7.6.2.18.5 結論
2.7.6.2.19 未治療の非日本人 HIV-1感染症患者を対象とした単回投与試験（MK-8591-003試験）［参考資料］
2.7.6.2.19.1 試験方法
2.7.6.2.19.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.19.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.19.4 薬力学の結果
2.7.6.2.19.5 安全性の結果
2.7.6.2.19.6 結論
2.7.6.2.20 非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 試験（MK-8591-032試験）［評価資料］
2.7.6.2.20.1 試験方法
2.7.6.2.20.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.20.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.20.4 薬力学の結果
2.7.6.2.20.5 安全性の結果
2.7.6.2.20.6 結論
2.7.6.3 個々の臨床試験のまとめ
2.7.6.3.1 国際共同第III相試験（MK-8591A-051試験）［評価資料］

2.7.6.3.1.1 試験の概要
2.7.6.3.1.2 結果
2.7.6.3.1.3 結論
2.7.6.3.1.4 付録
2.7.6.3.2 国際共同第III相試験（MK-8591A-052試験）［評価資料］
2.7.6.3.2.1 試験の概要
2.7.6.3.2.2 結果
2.7.6.3.2.3 結論
2.7.6.3.2.4 付録
2.7.6.3.3 海外第II相試験（MK-8591-011試験）［評価資料］
2.7.6.3.3.1 試験の概要
2.7.6.3.3.2 結果
2.7.6.3.3.3 結論
2.7.6.3.4 国際共同第III相試験（MK-8591A-017試験）［参考資料］
2.7.6.3.4.1 試験の概要
2.7.6.3.4.2 結果
2.7.6.3.4.3 結論
2.7.6.3.5 国際共同第III相試験（MK-8591A-018試験）［参考資料］
2.7.6.3.5.1 試験の概要
2.7.6.3.5.2 結果
2.7.6.3.5.3 結論
2.7.6.3.6 国際共同第III相試験（MK-8591A-020試験）［参考資料］
2.7.6.3.6.1 試験の概要
2.7.6.3.6.2 結果
2.7.6.3.6.3 結論
2.7.6.3.7 国際共同第III相試験（MK-8591A-054試験）［参考資料］
2.7.6.3.7.1 試験の概要
2.7.6.3.7.2 結果
2.7.6.3.7.3 結論
2.7.6.3.8 国際共同第III相試験（MK-8591A-033試験）［参考資料］
2.7.6.3.8.1 試験の概要
2.7.6.3.8.2 結果
2.7.6.3.8.3 結論
2.7.6.3.9 国際共同第III相試験（MK-8591A-053試験）［参考資料］
2.7.6.3.9.1 試験の概要
2.7.6.3.9.2 結果
2.7.6.3.9.3 結論

表一覧

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧（生物薬剤学試験及び臨床薬理試験）
表 2.7.6.1-2 臨床試験一覧（患者対象試験）
表 2.7.6.2.1-1 治験薬の内容（055試験）
表 2.7.6.2.1-2 被験者の内訳（055試験）
表 2.7.6.2.1-3 被験者の背景（055試験）
表 2.7.6.2.1-4 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を食後（処置 B）又は空腹時（処置 A）に単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの 要約統計量（055試験）
表 2.7.6.2.1-5 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を食後（処置 B）又は空腹時（処置 A）に単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの 要約統計量（055試験）
表 2.7.6.2.1-6 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC（処置 A）又は同用量の DOR+ISL 各単剤（処置 C）を単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの 要約統計量（055試験）
表 2.7.6.2.1-7 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC（処置 A）又は同用量の DOR+ISL 各単剤（処置 C）を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの 要約統計量（055試験）
表 2.7.6.2.2-1 治験薬の用法及び用量（014試験）
表 2.7.6.2.2-2 治験薬の内容（014試験）
表 2.7.6.2.2-3 被験者の内訳（014試験）
表 2.7.6.2.2-4 被験者の背景（014試験）
表 2.7.6.2.2-5 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1、FMF2又は同用量の DOR+ISL 各単剤を単回経口投与した際の 血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較（014試験）
表 2.7.6.2.2-6 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1を単独又はパントプラゾール40 mg の1日1回5日間投与と併用して 単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較（014試験）
表 2.7.6.2.2-7 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF2を単独又はパントプラゾール40 mg の1日1回5日間投与と併用して 単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較（014試験）
表 2.7.6.2.2-8 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1、FMF2又は同用量の DOR+ISL 各単剤を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（014試験）
表 2.7.6.2.2-9 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1を単独又はパントプラゾール40 mg の1日1回5日間投与と併用して単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（014試験）
表 2.7.6.2.2-10 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF2を単独又はパントプラゾ

ール40 mg の1日1回5日間投与と併用して 単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（014試験）
表 2.7.6.2.3-1　治験薬の内容（027試験）
表 2.7.6.2.3-2　被験者の内訳（027試験）
表 2.7.6.2.3-3　被験者の背景（027試験）
表 2.7.6.2.3-4　健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の3種類の配合剤（試験製剤 A、B 又は C）及び標準製剤を単回投与した際の 血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較（027試験）
表 2.7.6.2.3-5　健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の3種類の配合剤（試験製剤 A、B 又は C）及び標準製剤を単回投与した際の 血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（027試験）
表 2.7.6.2.4-1　被験者の内訳（039試験）
表 2.7.6.2.4-2　被験者の背景（039試験）
表 2.7.6.2.4-3　日本人健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を空腹時及び食後に単回経口投与した際の 血漿中 DOR の薬物動態パラメータの要約統計量（039試験）
表 2.7.6.2.4-4　日本人健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を空腹時及び食後に単回経口投与した際の 血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（039試験）
表 2.7.6.2.5-1　治験薬の内容（001試験）
表 2.7.6.2.5-2　被験者の内訳（001試験）
表 2.7.6.2.5-3　被験者の背景（001試験）
表 2.7.6.2.5-4　健康被験者に ISL 5～400 mg を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（001試験）
表 2.7.6.2.5-5　健康被験者に ISL 5～400 mg を単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量（001試験）
表 2.7.6.2.6-1　治験薬の内容（002試験）
表 2.7.6.2.6-2　被験者の内訳（002試験）
表 2.7.6.2.6-3　被験者の背景（002試験）
表 2.7.6.2.6-4　健康被験者に ISL 10、30及び100 mg を週1回（1、8及び15日目）反復経口投与した際の血漿中 ISL の 薬物動態パラメータの要約統計量（002試験）
表 2.7.6.2.6-5　健康被験者に ISL 10、30及び100 mg を週1回（1、8及び15日目）反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の 薬物動態パラメータの要約統計量（002試験）
表 2.7.6.2.7-1　治験薬の内容（009試験）
表 2.7.6.2.7-2　被験者の内訳（009試験）
表 2.7.6.2.7-3　被験者の背景（009試験）
表 2.7.6.2.7-4　健康被験者に ISL 5 mg を1日1回42日間（パネル A）又は0.25及び0.75 mg を28日間（パネル B 及び C）反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の 薬物動態パラメータの要約統計量（009試験）
表 2.7.6.2.7-5　健康被験者に ISL 5 mg を1日1回42日間（パネル A）又は0.25及び0.75 mg を28日

間（パネル B 及び C）反復経口投与した際の血漿中及び尿中 ISL の 薬物動態パラメータの要約統計量（009試験）
表 2.7.6.2.7-6　健康被験者に ISL 5 mg を1日1回42日間（パネル A）又は0.25及び0.75 mg を28日間（パネル B 及び C）反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-DP の 薬物動態パラメータの要約統計量（009試験）
表 2.7.6.2.8-1　治験薬の割付（015試験、パート1）
表 2.7.6.2.8-2　治験薬の割付（015試験、パート2）
表 2.7.6.2.8-3　治験薬の割付（015試験、パート3）
表 2.7.6.2.8-4　用法・用量及び治験薬の内容（015試験）
表 2.7.6.2.8-5　被験者の内訳（015試験、パート1：パネル A～E）
表 2.7.6.2.8-6　被験者の内訳（015試験、パート1：パネル H 及び I）
表 2.7.6.2.8-7　被験者の内訳（015試験、パート2）
表 2.7.6.2.8-8　被験者の内訳（015試験、パート3）
表 2.7.6.2.8-9　被験者の背景（015試験、パート1：パネル A～E）
表 2.7.6.2.8-10　被験者の背景（015試験、パート1：パネル H 及び I）
表 2.7.6.2.8-11　被験者の背景（015試験、パート2）
表 2.7.6.2.8-12　被験者の背景（015試験、パート3）
表 2.7.6.2.8-13　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量 （015試験、パート1）
表 2.7.6.2.8-14　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg を単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量 （015試験、パート1）
表 2.7.6.2.8-15　日本人健康男性被験者に DOR 100 mg を単回経口投与した際の DOR の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（015試験、パート2）
表 2.7.6.2.8-16　日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg＋DOR 100 mg を1日1回21日間反復経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（015試験、パート3）
表 2.7.6.2.8-17　日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg＋DOR 100 mg を1日1回21日間反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量（015試験、パート3）
表 2.7.6.2.8-18　日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg＋DOR 100 mg を1日1回21日間反復経口投与した際の DOR の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（015試験、パート3）
表 2.7.6.2.8-19　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の 器官別大分類ごとの有害事象発現例数（015試験、パート1：パネル A～E）
表 2.7.6.2.8-20　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の 器官別大分類ごとの有害事象発現例数（015試験、パート1：パネル H 及び I）
表 2.7.6.2.8-21　日本人健康男性被験者に DOR 100 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の 器

官別大分類ごとの有害事象発現例数（015試験、パート2）
表 2.7.6.2.8-22 日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg + DOR 100 mg 又はプラセボを1日1回21日間反復経口投与した際の 器官別大分類ごとの有害事象発現例数（015試験、パート3）
表 2.7.6.2.8-23 日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の 器官別大分類ごとの副作用発現例数（015試験、パート1：パネル A～E）
表 2.7.6.2.8-24 日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の 器官別大分類ごとの副作用発現例数（015試験、パート1：パネル H 及び I）
表 2.7.6.2.8-25 日本人健康男性被験者に DOR 100 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の 器官別大分類ごとの副作用発現例数（015試験、パート2）
表 2.7.6.2.8-26 日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg + DOR 100 mg 又はプラセボを1日1回21日間反復経口投与した際の 器官別大分類ごとの副作用発現例数（015試験、パート3）
表 2.7.6.2.9-1 治験薬の内容（025試験）
表 2.7.6.2.9-2 被験者の内訳（025試験）
表 2.7.6.2.9-3 被験者の背景（025試験）
表 2.7.6.2.9-4 健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約62 µCi）を単回投与した際の 血漿中 ISL 及び総放射能の薬物動態パラメータの要約統計量（025試験）
表 2.7.6.2.9-5 健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約62 µCi）を単回投与した際の投与量に対する排泄率の算術平均（025試験）
表 2.7.6.2.9-6 健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg を単回経口投与した際の[^{14}C] ISL の未変化体及び代謝物の要約（025試験）
表 2.7.6.2.10-1 用法・用量及び治験薬の内容（004試験、パート1）
表 2.7.6.2.10-2 被験者の内訳（004試験、パート1）
表 2.7.6.2.10-3 被験者の背景（004試験、パート1）
表 2.7.6.2.10-4 健康被験者に ISL 30 mg を単独で単回経口投与又は [redacted] 1200 mg と併用投与した際の ISL の 血漿中薬物動態パラメータの比較と要約統計量（004試験、パート1）
表 2.7.6.2.10-5 健康被験者に ISL 30 mg を単独で単回経口投与又は [redacted] 1200 mg と併用投与した際の PBMC 中 ISL-TP の 薬物動態パラメータの比較と要約統計量（004試験、パート1）
表 2.7.6.2.10-6 健康被験者に ISL 30 mg を単独で単回経口投与又は [redacted] 1200 mg と併用投与した際の乾燥血液試料中の血中総 ISL と血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（004試験、パート1、第1期及び3期）
表 2.7.6.2.11-1 被験者の内訳（030試験）
表 2.7.6.2.11-2 被験者の背景（030試験）
表 2.7.6.2.11-3 中等度肝機能障害者及び対照健康被験者に ISL 60 mg を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較 （030試験）

表 2.7.6.2.11-4　中等度肝機能障害者及び対照健康被験者に ISL 60 mg を単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの比較（030試験）
表 2.7.6.2.12-1　被験者の内訳（026試験）
表 2.7.6.2.12-2　被験者の背景（026試験）
表 2.7.6.2.12-3　重度腎機能障害者及び対照健康被験者に ISL 60 mg を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（026試験）
表 2.7.6.2.12-4　重度腎機能障害者及び対照健康被験者に ISL 60 mg を単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの比較　（026試験）
表 2.7.6.2.13-1　治験薬の内容（010試験）
表 2.7.6.2.13-2　被験者の内訳（010試験）
表 2.7.6.2.13-3　被験者の背景（010試験）
表 2.7.6.2.13-4　健康被験者に DOR 100 mg を単独で1日1回反復経口投与又は ISL 2.25 mg の1日1回反復経口投与と併用した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの要約統計量（010試験）
表 2.7.6.2.13-5　健康被験者に ISL 2.25 mg を単独で1日1回反復経口投与又は DOR 100 mg の1日1回反復経口投与と併用した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（010試験）
表 2.7.6.2.14-1　被験者の内訳（005試験）
表 2.7.6.2.14-2　被験者の背景（005試験）
表 2.7.6.2.14-3　健康被験者に ISL 20 mg を単独又は DTG 50 mg + TDF 300 mg の1日1回反復経口投与と併用して単回経口投与した際の ISL の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（005試験）
表 2.7.6.2.14-4　健康被験者に DTG 50 mg + TDF 300 mg の1日1回反復経口投与を単独又は ISL 20 mg の単回経口投与と併用した際の DTG の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量　（005試験）
表 2.7.6.2.14-5　健康被験者に DTG 50 mg + TDF 300 mg の1日1回反復経口投与を単独又は ISL 20 mg の単回経口投与と併用した際の TFV の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量　（005試験）
表 2.7.6.2.15-1　被験者の内訳（058試験）
表 2.7.6.2.15-2　被験者の背景（058試験）
表 2.7.6.2.15-3　健康被験者に ISL を単独又は3TC と併用して単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量（058試験）
表 2.7.6.2.15-4　健康被験者に ISL を単独又は3TC と併用して単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量　（058試験）
表 2.7.6.2.16-1　治験薬の内容（006試験）
表 2.7.6.2.16-2　被験者の内訳（006試験）
表 2.7.6.2.16-3　被験者の背景（006試験）
表 2.7.6.2.16-4　健康女性被験者に LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を単独又は ISL 20 mg の週1回3週

間投与と併用して単回投与した際の LNG の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量 （006試験）
表 2.7.6.2.16-5 健康女性被験者に LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を単独又は ISL 20 mg の週1回3週間投与と併用して単回投与した際の EE の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量 （006試験）
表 2.7.6.2.17-1 治験薬の内容（029試験）
表 2.7.6.2.17-2 被験者の内訳（029試験）
表 2.7.6.2.17-3 被験者の背景（029試験）
表 2.7.6.2.17-4 メサドン維持療法を受けている被験者に、メサドン 20～200 mg を単独及び ISL 60 mg と併用して投与した際の 用量補正した R 体メサドンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（029試験）
表 2.7.6.2.17-5 メサドン維持療法を受けている被験者に、メサドン 20～200 mg を単独及び ISL 60 mg と併用して投与した際の 用量補正した S 体メサドンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（029試験）
表 2.7.6.2.17-6 メサドン維持療法を受けている被験者に、メサドン 20～200 mg を単独及び ISL 60 mg と併用して投与した際の 用量補正した総メサドンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（029試験）
表 2.7.6.2.18-1 治験薬の内容（040試験）
表 2.7.6.2.18-2 被験者の内訳（040試験）
表 2.7.6.2.18-3 被験者の背景（040試験）
表 2.7.6.2.18-4 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 と併用して単回経口投与した際のアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの 要約統計量（040試験）
表 2.7.6.2.18-5 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 と併用して単回経口投与した際の2-OH アトルバスタチンの 血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（040試験）
表 2.7.6.2.18-6 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 と併用して単回経口投与した際の4-OH アトルバスタチンの 血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（040試験）
表 2.7.6.2.18-7 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 と併用して単回経口投与した際のメトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの 要約統計量（040試験）
表 2.7.6.2.19-1 治験薬の内容（003試験）
表 2.7.6.2.19-2 被験者の内訳（003試験）
表 2.7.6.2.19-3 被験者の背景（003試験）
表 2.7.6.2.19-4 ART 未治療の HIV-1感染症患者に ISL 0.5～30 mg を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量 （003試験）
表 2.7.6.2.19-5 ART 未治療の HIV-1感染症患者に ISL 0.5～30 mg を単回経口投与した際の

PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量（003試験）
表 2.7.6.2.19-6　ART 未治療の HIV-1感染症患者に ISL 0.5～30 mg を単回経口投与した際の投与後168時間における血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの変化量（log_{10} copies/mL）及び投与後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変化量の要約統計量　（003試験）
表 2.7.6.2.20-1　治験薬の用法・用量及び治験薬の内容（032試験）
表 2.7.6.2.20-2　被験者の内訳（032試験）
表 2.7.6.2.20-3　被験者の背景（032試験）
表 2.7.6.2.20-4　健康被験者に ISL 0.75 mg 及び240 mg を単回経口投与した際の ISL と M4の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量　（032試験）
表 2.7.6.2.20-5　濃度－QTc 解析の要約：健康被験者に ISL 0.75 mg 又は240 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推定値　（032試験）
表 2.7.6.2.20-6　濃度－QTc 解析の要約：健康被験者に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 推定値（032試験）
表 2.7.6.2.20-7　健康被験者に ISL 0.75 mg、240 mg、モキシフロキサシン400 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の 器官別大分類ごとの有害事象発現例数（032試験）
表 2.7.6.2.20-8　健康被験者に ISL 0.75 mg、240 mg、モキシフロキサシン400 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の 器官別大分類ごとの副作用発現例数（032試験）
表 2.7.6.3.1-1　有害事象の要約 051試験（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.7.6.3.1-2　有害事象の要約 051試験（日本人集団）（0～48週時）
表 2.7.6.3.2-1　有害事象の要約 052試験（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.7.6.3.2-2　有害事象の要約 052試験（日本人集団）（0～48週時）
表 2.7.6.3.3-1　有害事象の要約 011試験（APaT 集団）（0～144週時）
表 2.7.6.3.3-2　有害事象の要約 011試験（APaT 集団、パート4に移行した被験者）（144～192週時）
表 2.7.6.3.4-1　有害事象の要約 017試験（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.7.6.3.4-2　有害事象の要約 017試験（APaT 集団）（0～96週時）
表 2.7.6.3.5-1　有害事象の要約 018試験（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.7.6.3.5-2　有害事象の要約 018試験（APaT 集団）（0～144週時）
表 2.7.6.3.6-1　有害事象の要約 020試験（APaT 集団）（0～48週時）
表 2.7.6.3.6-2　有害事象の要約 020試験（APaT 集団）（0～144週時）
表 2.7.6.3.7-1　有害事象の要約 054試験（APaT 集団）（利用可能な全データ）
表 2.7.6.3.8-1　有害事象の要約 033試験（APaT 集団、コホート1）
表 2.7.6.3.9-1　有害事象の要約 053試験（センチネルコホート）
表 2.7.6.3.9-2　有害事象の要約 053試験（APaT 集団）

図一覧

図 2.7.6.2.9-1　健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg を単回経口投与した際のプール血漿を分析した代表的なラジオクロマトグラム（025試験）
図 2.7.6.2.9-2　健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg を単回経口投与した際のプール尿（0～96時間）の代表的なラジオクロマトグラム（025試験）
図 2.7.6.2.20-1　試験デザイン（032試験）
図 2.7.6.3.1-1　治験デザイン（051試験）
図 2.7.6.3.2-1　治験デザイン（052試験）

付録一覧

付録 2.7.6.3.1-1 有害事象の発現状況（発現割合5%以上） 051試験（APaT 集団）（0～48週時）
付録 2.7.6.3.1-2 副作用の発現状況（発現割合1%以上） 051試験（APaT 集団）（0～48週時）
付録 2.7.6.3.1-3 有害事象の発現状況（発現割合0%超） 051試験（日本人集団）（0～48週時）
付録 2.7.6.3.1-4 副作用の発現状況（発現割合0%超） 051試験（日本人集団）（0～48週時）
付録 2.7.6.3.2-1 有害事象の発現状況（発現割合5%以上） 052試験（APaT 集団）（0～48週時）
付録 2.7.6.3.2-2 副作用の発現状況（発現割合1%以上） 052試験（APaT 集団）（0～48週時）
付録 2.7.6.3.2-3 有害事象の発現状況（発現割合0%超） 052試験（日本人集団）（0～48週時）
付録 2.7.6.3.2-4 副作用の発現状況（発現割合0%超） 052試験（日本人集団）（0～48週時）

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
3TC	Lamivudine	ラミブジン
Ae	Amount excreted	排泄量
AE	Adverse event	有害事象
Ae0-24	Amount excreted from time 0 to 24 hours postdose	投与後0時間から24時間までの排泄量
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与された全ての被験者
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
AUC0-24/D	Dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	用量補正した投与後0時間から24時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-672	Area under the concentration-time curve from time 0 to 672 hours	投与後0時間から672時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-6wk	Area under the concentration-time curve from time 0 to 6 week sample	投与後0時間から6週間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-last	Area under the concentration-time curve from time 0 to time of 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
AUC%extrap	Percentage extrapolation on AUC0-inf	AUC0-inf における観測データから外挿した AUC の割合
BIC	Bictegravir	ビクテグラビル
BIC/FTC/TAF	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide	ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミド
BLQ	Below the limit of quantitation	定量限界未満
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
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
C24/D	Dose-normalized concentration at 24 hours postdose	用量補正した投与後24時間の濃度
C504	Concentration at 504 hours postdose	投与後504時間の濃度
C672	Concentration at 672 hours postdose	投与後672時間の濃度
Cavg	Average concentration	平均濃度
CCC	Concordance correlation coefficient	一致率相関係数
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	CKD-EPI 式
CD4	Cluster of differentiation 4	分化抗原群4

略号	英語	日本語
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約つき経時データ解析
CLr	Renal clearance	腎クリアランス
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
Cmax/D	Dose-normalized Cmax	用量補正した Cmax
COVID-19	Coronavirus disease caused by SARS-CoV-2	SARS-CoV-2による新型コロナウイルス感染症
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSCV	Clinically significant confirmed viremia	臨床的意義のある確認されたウイルス血症
Ctrough	Trough concentration	トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
DAIDS	Division of AIDS	—
DAO	Data as observed	—
DBL	Database lock	データベース固定
DDFM=KR	Denominator degrees of freedom for the fixed effect	固定効果に対する分母の自由度
DILI	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Doravirine（MK-1439）	ドラビリン（MK-1439）
DOR/3TC/TDF	Doravirine/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate (MK-1439A)	ドラビリン／ラミブジン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（MK-1439A）
DOR/ISL	Doravirine/Islatravir (MK-8591A)	ドラビリン／イスラトラビル（MK-8591A）
DOR+ISL	Co-administration of doravirine and islatravir	ドラビリン及びイスラトラビル各単剤の併用投与
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
ECI	Event of clinical interest	注目すべき事象
eDMC	external Data monitoring committee	外部データモニタリング委員会
EE	Ethinyl Estradiol	エチニルエストラジオール
EFV	Efavirenz	エファビレンツ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-R	Full analysis set-Resistance	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDC	Fixed-dose combination	固定用量配合剤
fe	Fraction of dose excreted	投与量に対する排泄率
FMF	Preliminary fixed dose formulation	高用量（DOR/ISL 100 mg/0.75 mg）の固定用量配合剤
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
HBc	Hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス

略号	英語	日本語
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス1型
HRMS	High resolution mass spectrometry	高解像度質量分析法
HTE	Heavily treatment experienced	—
ICC	Intraclass correlation coefficient	クラス内相関係数
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
InSTI	Integrase strand transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
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
IU	International units	国際単位
LC-HRMS	Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry	液体クロマトグラフィー－高解像度質量分析法
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
NR	Normal range	正常範囲
OF	Observed failure	—
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PCC	Pearson's correlation coefficients	ピアソンの相関係数
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PI	Protease Inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLWH	People living with HIV	—
PP	Posterior probability	事後確率
PPI	Proton-pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QD	Once daily	1日1回
QTc	Corrected QT interval	補正した 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	1週間に1回
λz	Apparent first-order terminal elimination rate constant	終末相での見かけの消失速度定数
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SAS	Statistical Analysis System	—
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式

略号	英語	日本語
SOC	System organ class	器官別大分類
t1/2	Elimination half-life	消失半減期
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビルアラフェナミド
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
TFV	Tenofovir	テノホビル
Tmax	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	終末相の見かけの分布容積

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

本申請の臨床データパッケージの一覧表を[表 2.7.6.1-1]及び[表 2.7.6.1-2]に示す。

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（生物薬剤学試験及び臨床薬理試験）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実施地域）	報告書の添付場所	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路、投与期間）	割り付けされた被験者数（例）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相（参考資料）	055試験（海外）	[5.3.1.2.1 : P055]	薬物動態（食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、3期、クロスオーバー	処置 A：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を空腹時単回経口投与 処置 B：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を食後に単回経口投与 処置 C：DOR 100 mg + ISL 0.25 mg を空腹時単回経口投与	24	単回	完了 完全な報告書
第 I 相（参考資料）	014試験（海外）	[5.3.1.2.2 : P014]	薬物動態（2種類の製剤の相対的バイオアベイラビリティ、PPI との薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、3期、クロスオーバー、投与順序固定（第4期のみ）	第1～3期： DOR 100 mg + ISL 0.75 mg を単回経口投与 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC FMF1を単回経口投与 DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC FMF2を単回経口投与 第4期： パントプラゾール40 mg を-4～1日目に QD 反復経口投与し、1日目に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC FMF1又は FMF2を併用して単回経口投与	21	単回（DOR、ISL、DOR/ISL FMF1及び FMF2） 反復（パントプラゾール、5日間）	完了 完全な報告書
第 I 相（参考資料）	027試験（海外）	[5.3.1.2.3 : P027]	薬物動態（3種類の製剤の相対的バイオアベイラビリティ）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、4期、クロスオーバー	DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC（標準製剤、試験製剤 A、試験製剤 B 及び試験製剤 C）を単回経口投与	28	単回	完了 完全な報告書
第 I 相（参考資料）	039試験（国内）	[5.3.1.2.4 : P039]	薬物動態（食事の影響）	日本人健康被験者	非盲検、無作為化、2投与順序、2処置、クロスオーバー	DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC を空腹時又は食後に単回経口投与	14	単回	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	報告書の添付場所	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路、投与期間）	割り付けされた被験者数（例）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	001試験 （海外）	[5.3.3.1.1 : P001]	薬物動態（単回経口投与及び食事の影響）及び安全性	非日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3期、交互パネル、用量漸増	各投与期に ISL（経口懸濁液）5、15、30、100、200、400 mg 又は30 mg（食後）若しくはプラセボを単回経口投与	24	単回	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	002試験 （海外）	[5.3.3.1.2 : P002]	薬物動態（反復経口投与）及び安全性	非日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増	ISL 10、30及び100 mg 又はプラセボを3回（1、8及び15日目）QW 投与	24	反復（3回）	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	009試験 （海外）	[5.3.3.1.3 : P009]	薬物動態（反復経口投与）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	パネル A：ISL 5 mg 又はプラセボを42日間 QD 反復経口投与 パネル B 及び C：それぞれ ISL 0.25 mg 及び0.75 mg 又はプラセボを28日間 QD 反復経口投与	36	パネル A：反復（42日間） パネル B 及び C：反復（28日間）	完了 完全な報告書
第 I 相 （評価資料）	015試験 （国内）	[5.3.3.1.4 : P015]	薬物動態（単回及び反復経口投与）、安全性及び忍容性	日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	パート1：ISL 0.25、0.75、2.25、10、30、60及び120 mg 又はプラセボを単回経口投与 パート2：DOR 100 mg 又はプラセボを単回経口投与 パート3：ISL 2.25 mg + DOR 100 mg 又はプラセボを21日間 QD 反復経口投与	80	パート1：単回 パート2：単回 パート3：反復（21日間）	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	025試験 （海外）	[5.3.3.1.5 : P025]	薬物動態（マスバランス）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検	[^{14}C]ISL 10 mg（約62 µCi）を単回経口投与	6	単回	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	004試験 （海外）	[5.3.3.1.6 : P004]	薬物動態（6週間フォローアップ時の PBMC 中 ISL-TP の終末相半減期）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検、非無作為化、並行群間	パート1 第1期：ISL 30 mg を単回経口投与 第2期：[redacted] 1600 mg を投与し、その3日後に [redacted] 1200 mg を単回経口投与 第3期：[redacted] 1200 mg + ISL 30 mg を単回経口投与	14 （パート1）	単回（ISL）及び反復（[redacted]、3回）	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 (資料の分類)	試験番号 (実施地域)	報告書の添付場所	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路、投与期間）	割り付けされた被験者数(例)	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	030試験 （海外）	[5.3.3.3.1 : P030]	薬物動態（肝機能障害の影響）、安全性及び忍容性	非日本人中等度肝機能障害者及び正常肝機能被験者	非盲検	ISL 60 mg を単回経口投与	正常肝機能者：6 中等度肝機能障害者：6	単回	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	026試験 （海外）	[5.3.3.3.2 : P026]	薬物動態（腎機能障害の影響）、安全性及び忍容性	非日本人重度腎機能障害者及び正常腎機能被験者	非盲検、多施設共同	ISL 60 mg を単回経口投与	正常腎機能者：6 重度腎機能障害者：6	単回	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	010試験 （海外）	[5.3.3.4.1 : P010]	薬物動態（ISL と DOR の薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期、投与順序固定	第1期：DOR 100 mg 又はプラセボを1～5日目に QD 反復経口投与 第2期：ISL 2.25 mg 又はプラセボを1～19日目に QD 反復経口投与し、DOR 100 mg 又はプラセボを15～19日目に併用して QD 反復経口投与	14	第1期：反復（5日間） 第2期：反復（19日間）	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	005試験 （海外）	[5.3.3.4.2 : P005]	薬物動態（DTG 及び TDF との薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検、2期、投与順序固定	第1期：ISL 20 mg を単回経口投与 第2期：DTG 50 mg + TDF 300 mg を11日間 QD 反復経口投与し、8日目に ISL 20 mg を併用で単回経口投与	12	第1期：単回 第2期：反復（DTG+TDF、11日間）、単回（ISL）	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	058試験 （海外）	[5.3.3.4.3 : P058]	薬物動態（3TC との薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検、非無作為化、2期、投与順序固定	第1期：ISL 2 mg を単回経口投与 第2期：3TC 300 mg を27日間 QD 反復経口投与し、6日目に ISL 2 mg を併用で単回経口投与	20	第1期：単回 第2期：反復（3TC、27日間）、単回（ISL）	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実施地域）	報告書の添付場所	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路、投与期間）	割り付けされた被験者数（例）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相（参考資料）	006試験（海外）	[5.3.3.4.4 : P006]	薬物動態（LNG/EE との薬物相互作用）、安全性及び忍容性	閉経後又は卵巣摘出後の非日本人健康成人女性被験者	非盲検、2期、投与順序固定	第1期：LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を単回経口投与 第2期：ISL 20 mg を3回 QW で経口投与し（1、8及び15日目）、15日目に LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を併用で単回経口投与	14	第1期：単回 第2期：反復（ISL、週1回3週間）、単回（LNG/EE）	完了 完全な報告書
第 I 相（参考資料）	029試験（海外）	[5.3.3.4.5 : P029]	薬物動態（メサドンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	メサドン維持療法を受けている被験者	非盲検、非無作為化、多施設共同	一定レジメンのメサドンを-14日目以上前～退所後まで継続して QD 反復経口投与、2日目に ISL 60 mg を併用で単回経口投与	14	単回（ISL） 反復（メサドン維持療法、29日以上）	完了 完全な報告書
第 I 相（参考資料）	040試験（海外）	[5.3.3.4.6 : P040]	薬物動態（アトルバスタチン及びメトホルミンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検、非無作為化、投与順序固定	第1期：アトルバスタチン 20 mg＋ メトホルミン 1000 mg を単回経口投与 第2期：ISL 60 mg をアトルバスタチン 20 mg＋ メトホルミン 1000 mg と併用して単回経口投与	14	単回	完了 完全な報告書
第 I 相（参考資料）	003試験（海外）	[5.3.4.2.1 : P003]	薬物動態（単回経口投与）、薬力学（抗レトロウイルス活性）、安全性及び忍容性	抗レトロウイルス薬による治療経験のない非日本人 HIV-1感染症患者	非盲検	ISL 0.5、1、2、10又は30 mg を単回経口投与	30	単回	完了 完全な報告書
第 I 相（評価資料）	032試験（海外）	[5.3.4.1.1 : P032]	薬物動態（単回経口投与）及び薬力学（QTc 間隔）	非日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー	順序1及び2：モキシフロキサシン400 mg→プラセボ又はその逆順のクロスオーバー 順序3：プラセボ→プラセボ 順序4：ISL 0.75 mg→ISL 240 mg	63	単回	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1-2　臨床試験一覧（患者対象試験）

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	報告書の 添付場所	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路、投与期間）	割付けされた被験者数 （例） ［日本人集団（例）］	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相 （評価資料）	051試験 （国際共同）	[5.3.5.1.1: P051V01]	有効性及び安全性	ART によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者	非盲検、無作為化、実薬対照	DOR/ISL 切替え群： 1日目～144週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与 144週時～240週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与（任意の延長パート） ベースライン ART 継続群： 1日目～48週時：ベースライン ART 48週時～144週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与 144週時～240週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与（任意の延長パート）	DOR/ISL 切替え群： 368（10） ベースライン ART 継続群：185（3）	実施中 完全な 報告書
第Ⅲ相 （評価資料）	052試験 （国際共同）	[5.3.5.1.2: P052V01]	有効性及び安全性	BIC/FTC/TAF によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者	二重盲検、無作為化、実薬対照	DOR/ISL 切替え群： 1日目～144週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与（二重盲検） 144週時～240週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 継続群： 1日目～144週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（二重盲検） 144週時～240週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与（任意の非盲検延長パート）	DOR/ISL 切替え群： 343（13） BIC/FTC/TAF 継続群： 171（4）	実施中 完全な 報告書

C Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	報告書の添付場所	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路、投与期間）	割付けされた被験者数 （例） ［日本人集団（例）］	試験の進行状況・報告書の種類
後期第Ⅱ相 （評価資料）	011試験 （海外）	[5.3.5.1.3: P011] [5.3.5.1.4: P011V01]	有効性、安全性及び薬物動態［ISL＋DOR (+/-3TC)］	抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者	二重盲検、無作為化、実薬対照、用量設定	パート1（1日目から24週時まで） 投与群1：ISL 0.25 mg＋DOR 100 mg＋3TC 300 mg を QD、経口投与 投与群2：ISL 0.75 mg＋DOR 100 mg＋3TC 300 mg を QD、経口投与 投与群3：ISL 2.25 mg＋DOR 100 mg＋3TC 300 mg を QD、経口投与 投与群4（対照群）：DOR/3TC/TDF を QD、経口投与 （投与群1～4いずれも盲検） パート2（24週時から60週時以降まで） 投与群1：ISL 0.25 mg＋DOR 100 mg を QD、経口投与 投与群2：ISL 0.75 mg＋DOR 100 mg を QD、経口投与 投与群3：ISL 2.25 mg＋DOR 100 mg を QD、経口投与 投与群4（対照群）：DOR/3TC/TDF を QD、経口投与 （投与群1～3は盲検、投与群4は非盲検） パート3（60週時以降から144週時まで） 投与群1～3：ISL 0.75 mg＋DOR 100 mg を QD、経口投与 投与群4（対照群）：DOR/3TC/TDF を QD、経口投与 （投与群1～4いずれも非盲検） パート4（144週時から192週時まで） 投与群1～4：ISL 0.75 mg＋DOR 100 mg の FDC を QD、経口投与（非盲検）	パート1 投与群1：31 投与群2：30 投与群3：31 投与群4：31	完了 完全な 報告書

C Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	報告書の添付場所	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路、投与期間）	割付けされた被験者数（例） ［日本人集団（例）］	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相 （参考資料）	017試験 （国際共同）	[5.3.5.1.6: P017V01] [5.3.5.1.7: P017V02]	有効性及び安全性	ART によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者	非盲検、無作為化、実薬対照	DOR/ISL 切替え群： 1日目～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与 ベースライン ART 継続群： 1日目～48週時：ベースライン ART 48週時～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与	DOR/ISL 切替え群： 336（[redacted]） ベースライン ART 継続群：336（[redacted]）	完了[a] 完全な報告書
第Ⅲ相 （参考資料）	018試験 （国際共同）	[5.3.5.1.8: P018V01] [5.3.5.1.9: P018V02]	有効性及び安全性	BIC/FTC/TAF によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者	二重盲検、無作為化、実薬対照	DOR/ISL 切替え群： 1日目～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（盲検） 96週時～144週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（非盲検） 144週時～168週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 継続群： 1日目～96週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（盲検） 96週時～144週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（非盲検） 144週時～168週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）（任意の非盲検延長パート）	DOR/ISL 切替え群： 322（[redacted]） BIC/FTC/TAF 継続群： 321（[redacted]）	完了[a] 完全な報告書

Confidential

試験の種類 (資料の分類)	試験番号 (実施地域)	報告書の 添付場所	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路、投与期間）	割付けされた被験者数 (例) ［日本人集団（例）］	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相 （参考資料）	020試験 （国際共同）	[5.3.5.1.10: P020V03]	有効性及び安全性	抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者	二重盲検、無作為化、実薬対照	DOR/ISL 群： 1日目～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（二重盲検） 96週時～144週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（非盲検） 144週時～168週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与（任意の非盲検延長パート） BIC/FTC/TAF 群： 1日目～96週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（二重盲検） 96週時～144週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（非盲検） 144週時～168週時：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）QD、経口投与（任意の非盲検延長パート）	DOR/ISL 群： 298（[redacted]） BIC/FTC/TAF 群： 301（[redacted]）	完了[a] 完全な 報告書
第Ⅲ相 （参考資料）	054試験 （国際共同）	[5.3.5.2.1: P054V01]	有効性及び安全性	第Ⅲ相試験で DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の QD 投与を受けた HIV-1感染症患者	非盲検、単群、用量減量、継続投与	1日目～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与 96週時～240週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与（任意の延長パート）	641（[redacted]）	実施中 完全な 報告書
第Ⅲ相 （参考資料）	033試験 （国際共同）	[5.3.5.2.2: P033V01]	安全性及び忍容性	第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験で DOR/ISL の投与を受けた HIV-1感染症患者	非盲検、単群、継続投与	コホート1（ウイルス学的抑制が得られている患者）： 1日目～96週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与 コホート2（Heavily Treatment-Experienced の患者）： 1日目～192週時：DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）QD、経口投与	コホート1[b]：655（[redacted]） コホート2：-	実施中 完全な 報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	報告書の添付場所	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路、投与期間）	割付けされた被験者数 （例） ［日本人集団（例）］	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相 （参考資料）	053試験 （国際共同）	[5.3.5.4.1: P053_stat_report]	有効性及び安全性	抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者	二重盲検、無作為化、実薬対照	DOR/ISL 群： 1日目～96週時[c]：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与（二重盲検） BIC/FTC/TAF 群： 1日目～96週時[c]：BIC/FTC/TAF（50 mg/200 mg/25 mg）（二重盲検）	141（[redacted]） センチネルコホート[d]： 97（[redacted]）	実施中 簡略化された報告書

a. 投与完了後の安全性フォローアップのみ実施中。
b. [5.3.5.2.2: P033V01]ではコホート1の結果を示した。
c. 報告書の作成後、治験実施計画書を改訂し、二重盲検の期間を96週から144週に延長し、任意の非盲検延長パート［144週時～240週時：DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）QD、経口投与］を追加した[5.4: 08SLCH]。
d. スクリーニング時の HIV-1 RNA 量が100,000 copies/mL 以下の被験者が各投与群に少なくとも30例が組み入れられ、24週時に到達して HIV-1 RNA 量のデータが得られた被験者をセンチネルコホートとした。

C Confidential

2.7.6.2 個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1 非日本人健康被験者を対象とした食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験（MK-8591A-055試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.1.2.1: P055]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 最終製剤の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響並びに DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 最終製剤と DOR+ISL 各単剤投与時の間で相対的バイオアベイラビリティを評価する試験／055試験

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

1) DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 最終製剤を投与した際の DOR 及び ISL の血漿中薬物動態に対する食事の影響を評価する。
2) DOR 及び ISL の薬物動態を DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 最終製剤投与時と同用量の DOR+ISL 各単剤投与時で比較する。

【副次目的】

DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 最終製剤及び DOR+ISL 各単剤投与時の安全性と忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、24例の非日本人健康成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、無作為化、3期、

クロスオーバー試験であった。各投与期の1日目にDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDCを空腹時（処置A）、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDCを食後（処置B）又はDOR 100 mg＋ISL 0.25 mg各単剤を空腹時（処置C）に単回経口投与した。各投与の間には14日以上の休薬期間を設けた。

投与期間

単回

用法・用量

各投与期に、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 1錠又はDOR 100 mg 1錠 ＋ISL 0.25 mg 1カプセルを単回経口投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.1-1]に示す。

表 2.7.6.2.1-1　　治験薬の内容（055 試験）

Treatment Name	Treatment/ Type	Study Drug Name	Study Drug Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s)	Dosage Levels	Route of Administration	Regimen/Treatment Period	Use	IMP/ NIMP/ AxMP	Sourcing
A	Experimental	DOR/ISL (MK-8591A)	Drug	Tablet (FDC)	100 mg/ 0.25 mg	100 mg/ 0.25 mg	Oral	Single dose, Day 1	Test product	IMP	Sponsor
B	Experimental	DOR/ISL (MK-8591A)	Drug	Tablet (FDC)	100 mg/ 0.25 mg	100 mg/ 0.25 mg	Oral	Single dose, Day 1	Test product	IMP	Sponsor
C	Experimental	DOR (MK-1439)	Drug	Tablet	100 mg	100 mg	Oral	Single dose, Day 1	Test product	IMP	Sponsor
	Experimental	ISL (MK-8591)	Drug	Capsule	0.25 mg	0.25 mg	Oral	Single dose, Day 1	Test product	IMP	Sponsor

Data source: [5.3.1.2.1: P055] Synopsis

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.0 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

DOR と ISL の血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後72時間（DOR）又は96時間（ISL）までの規定した時点で採取した。DOR 及び ISL の血漿中薬物動態パラメータ［AUC0-inf、AUC0-last、Cmax 及び C24（C24は DOR のみ）］を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

DOR 及び ISL の血漿中薬物動態パラメータ［AUC0-inf、AUC0-last、Cmax 及び C24（C24は DOR のみ）］を自然対数変換し、処置及び時期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて薬物動態パラメータごとに解析した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて処置間の不等分散を許容し、同一被験者内における異なる処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果に対する分母の自由度の計算には、Kenward & Roger の方法を用いた（DDFM=KR）。

各薬物動態パラメータにおける、自然対数尺度上の最小二乗平均の処置間の差［（DOR/ISL FDC 食後－DOR/ISL FDC 空腹時）及び（DOR/ISL FDC 空腹時－DOR+ISL 各単剤を空腹時）］の90%信頼区間は、上記の線形混合効果モデルから得られた誤差の分散の推定値を用いて t 分布に基づき算出した。最小二乗平均の差と90%信頼区間を逆変換することにより、幾何平均比［（DOR/ISL FDC 食後／DOR/ISL FDC 空腹時）及び（DOR/ISL FDC 空腹時／DOR+ISL 各単剤を空腹時）］とその90%信頼区間を算出した。

【安全性】

治験薬を投与した全被験者を安全性解析対象集団とし、本集団を安全性及び忍容性の評価に用いた。

2.7.6.2.1.2 被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.1-2]及び[表 2.7.6.2.1-3]に示す。

表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（055 試験）

	Randomized Treatment Sequence						
Category	**ABC**	**ACB**	**BAC**	**BCA**	**CAB**	**CBA**	**Overall**
Dosed	4	4	4	4	4	4	24
Completed Study	4 (100%)	3 (75%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	23 (96%)
Discontinued From Study	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Non-Compliance	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)

Treatment A: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 under fasting conditions
Treatment B: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast
Treatment C: 100 mg DOR (1 x 100 mg DOR tablet) and 0.25 mg ISL (1 x 0.25 mg capsule) coadministered on Day 1 under fasting conditions
FDC = Fixed-dose combination
Source: [P055MK8591A: adam-adsl]

Data source: [5.3.1.2.1: P055] Table 10-1

表 2.7.6.2.1-3　被験者の背景（055 試験）

		Randomized Treatment Sequence						
Trait	**Category/Statistic**	**ABC (N = 4)**	**ACB (N = 4)**	**BAC (N = 4)**	**BCA (N = 4)**	**CAB (N = 4)**	**CBA (N = 4)**	**Overall (N = 24)**
Sex	Female	1 (25%)	3 (75%)	2 (50%)	1 (25%)	2 (50%)	4 (100%)	13 (54%)
	Male	3 (75%)	1 (25%)	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)	0 (0%)	11 (46%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	1 (25%)	3 (13%)
	Asian	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (4%)
	Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
	White	2 (50%)	4 (100%)	4 (100%)	2 (50%)	4 (100%)	1 (25%)	17 (71%)
	White, American Indian or Alaska Native	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
	White, Black or African American	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (4%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (17%)
	Not Hispanic or Latino	2 (50%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	3 (75%)	3 (75%)	20 (83%)
Age (yr)	n	4	4	4	4	4	4	24
	Mean	33.5	40.3	32.0	35.3	36.5	36.0	35.6
	SD	8.89	6.95	4.69	4.57	7.94	7.26	6.65
	Minimum	22	32	27	32	29	26	22
	Median	35.5	41.5	31.5	33.5	35.0	37.5	35.0
	Maximum	41	46	38	42	47	43	47
Body Mass Index (kg/m^2)	n	4	4	4	4	4	4	24
	Mean	29.045	25.678	25.063	27.488	27.093	23.370	26.289
	SD	1.0505	3.3383	5.3191	4.0189	3.2395	3.2889	3.6968
	Minimum	28.00	20.86	20.53	21.56	22.32	18.85	18.85
	Median	28.935	26.760	24.180	29.175	28.380	24.025	27.715
	Maximum	30.31	28.33	31.36	30.04	29.29	26.58	31.36
Height (cm)	n	4	4	4	4	4	4	24
	Mean	171.8	165.8	176.3	177.5	177.0	164.5	172.1
	SD	11.32	7.93	15.11	11.90	4.69	4.73	10.41
	Minimum	162	155	163	163	170	158	155
	Median	171.0	167.0	173.0	178.0	179.0	166.0	169.0
	Maximum	183	174	196	191	180	168	196

C Confidential

被験者の背景（055 試験）（続き）

		Randomized Treatment Sequence						
Trait	**Category/Statistic**	**ABC (N = 4)**	**ACB (N = 4)**	**BAC (N = 4)**	**BCA (N = 4)**	**CAB (N = 4)**	**CBA (N = 4)**	**Overall (N = 24)**
Weight (kg)	n	4	4	4	4	4	4	24
	Mean	85.95	71.03	79.65	87.65	84.95	63.50	78.79
	SD	12.294	13.111	28.886	21.823	11.183	11.264	18.066
	Minimum	73.5	57.7	54.4	57.0	71.2	46.9	46.9
	Median	86.15	70.20	71.65	92.50	86.65	67.85	76.65
	Maximum	98.0	86.0	120.9	108.6	95.3	71.4	120.9

Treatment A: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 under fasting conditions
Treatment B: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast
Treatment C: 100 mg DOR (1 x 100 mg DOR tablet) and 0.25 mg ISL (1 x 0.25 mg capsule) coadministered on Day 1 under fasting conditions
FDC = Fixed-dose combination
Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using screening measurements.
Source: [P055MK8591A: adam-adsl]

Data source: [5.3.1.2.1: P055] Table 10-2

C Confidential

2.7.6.2.1.3 薬物動態の結果

本試験では、DOR/ISL を投与した被験者24例から得られた血漿中薬物濃度データを用いて薬物動態解析を行った。そのうち1例は第1期の投与後に治験を中止したため、第1期の投与後48時間より後の薬物濃度測定用検体が採取できなかった。

食事の影響

健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を食後（処置 B）又は空腹時（処置 A）に単回経口投与した際の血漿中 DOR 及び血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.1-4]及び[表 2.7.6.2.1-5]に示す。

DOR 単剤で、臨床的に意味のある影響を示さない曝露量の変動の許容範囲は、HIV-1感染症患者に100 mg を1日1回投与した際の定常状態において、C24が0.6倍以上（下限）及び AUC0-24が3.0倍以内（上限）である。本試験で得られた薬物動態パラメータの幾何平均比及び90%信頼区間はこの範囲内であることから、高脂肪食摂取後の DOR の薬物動態の変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

高脂肪食摂取後の ISL の Tmax は約1.2時間遅延したが、AUC は同程度であったことから、食後投与で ISL の吸収速度は低下するものの吸収量には影響を及ぼさないことが示唆された。ISL の Cmax の低下は安全性に影響を及ぼさないと考えられる。血漿中 ISL の AUC は、有効性の指標である PBMC 中 ISL-TP の C24と相関がある。食後及び空腹時投与後の ISL の AUC の結果から、食事の有無は有効性に影響しないと考えられた。

以上のことから、高脂肪食摂取後に DOR/ISL FDC を投与しても、DOR 又は ISL の薬物動態に臨床的に意味のある影響はないと考えられ、食事に関係なく投与可能であることが支持された。

表 2.7.6.2.1-4 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を食後（処置 B）又は空腹時（処置 A）に単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの要約統計量（055 試験）

	Treatment B (Test)*			Treatment A (Reference)					
Parameter (unit)	n	Geometric LSMs	95% Confidence Interval	n	Geometric LSMs	95% Confidence Interval	GMR	90% Confidence Interval	Intra-participant CV%
AUC0-last (nM·hr)	23	47900	43000 - 53300	23#	39900	35700 - 44600	1.20	1.14 - 1.27	10.59
AUC0-inf (nM·hr)	23	49700	44700 - 55300	24	42600	37900 - 47800	1.17	1.10 - 1.24	11.39
Cmax (nM)	23	2150	1960 - 2360	24	1830	1640 - 2040	1.18	1.11 - 1.25	11.28
C24 (nM)	23	850	738 - 979	24	650	563 - 750	1.31	1.21 - 1.41	14.61

Treatment B: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast (Test)
Treatment A: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 under fasting conditions (Reference)
* One participant was dropped after the 48 hour blood draw in Period 1 (Treatment A).
# AUC0-last value was not included in the statistical analysis for 1 participant in Period 1 (Treatment A).
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric Mean Ratio (GMR) = (Test/Reference)
Intra-participant CV% = 100×square root([Var(X)+Var(Y)-2Cov(X,Y)]/2), where Var(X) and Var(Y) are the estimated variances on the log scale for the two treatments being compared and Cov(X,Y) is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.
DOR = Doravirine; ISL = Islatravir; FDC = Fixed-dose combination
Source: [P055MK8591A: adam-adpp]

Data source: [5.3.1.2.1: P055] Table 1

表 2.7.6.2.1-5 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を食後（処置 B）又は空腹時（処置 A）に単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（055 試験）

	Treatment B (Test)*			Treatment A (Reference)					
Parameter (unit)	n	Geometric LSMs	95% Confidence Interval	n	Geometric LSMs	95% Confidence Interval	GMR	90% Confidence Interval	Intra-participant CV%
AUC0-last (nM·hr)	23	23.2	21.3 - 25.3	24	20.5	18.2 - 23.1	1.13	1.07 - 1.19	10.87
AUC0-inf (nM·hr)	23	26.8	24.5 - 29.4	24	23.8	21.0 - 27.0	1.13	1.07 - 1.19	11.05
Cmax (nM)	23	4.84	4.33 - 5.41	24	6.02	5.00 - 7.24	0.80	0.71 - 0.91	24.80

Treatment B: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast (Test)
Treatment A: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 under fasting conditions (Reference)
* One participant was dropped after the 48 hour blood draw in Period 1 (Treatment A).
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric Mean Ratio (GMR) = (Test/Reference)
Intra-participant CV% = 100×square root([Var(X)+Var(Y)-2Cov(X,Y)]/2), where Var(X) and Var(Y) are the estimated variances on the log scale for the two treatments being compared and Cov(X,Y) is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.
DOR = Doravirine; ISL = Islatravir; FDC = Fixed-dose combination
Source: [P055MK8591A: adam-adpp]

Data source: [5.3.1.2.1: P055] Table 2

相対的バイオアベイラビリティ

健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC（処置 A）又は同用量の DOR+ISL 各単剤（処置 C）を空腹時に単回経口投与した際の血漿中 DOR 及び血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.1-6]及び[表 2.7.6.2.1-7]に示す。

DOR の有効性に関する薬物動態パラメータ（C24）は DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 及び DOR+ISL 各単剤投与時で類似しており、また、FDC 投与時の AUC 及び Cmax の僅かな減少は安全性に影響を及ぼさないと考えられる。

FDC 投与時の ISL の Cmax の僅かな減少は安全性に影響を及ぼさないと考えられる。また、有効性の指標である ISL-TP の C24と相関がある血漿中 ISL の AUC の幾何平均比（FDC／DOR+ISL 各単剤）は1に近かった。

以上のことから、DOR 及び ISL を DOR/ISL FDC 又は DOR+ISL 各単剤のいずれの方法で投与しても、DOR 及び ISL の薬物動態に臨床的に意味のある違いはないと考えられた。

表 2.7.6.2.1-6 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC（処置 A）又は同用量の DOR+ISL 各単剤（処置 C）を単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの要約統計量（055 試験）

	Treatment A (Test)			Treatment C (Reference)*					
Parameter (unit)	n	Geometric LSMs	95% Confidence Interval	n	Geometric LSMs	95% Confidence Interval	GMR	90% Confidence Interval	Intra-participant CV%
AUC0-last (nM·hr)	23#	39900	35700 - 44600	23	42900	38200 - 48100	0.93	0.88 - 0.99	12.07
AUC0-inf (nM·hr)	24	42600	37900 - 47800	23	46100	41600 - 51100	0.92	0.87 - 0.98	11.90
Cmax (nM)	24	1830	1640 - 2040	23	2130	1860 - 2440	0.86	0.78 - 0.95	19.21
C24 (nM)	24	650	563 - 750	23	664	556 - 793	0.98	0.91 - 1.05	13.40

Treatment A: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 under fasting conditions (Test)
Treatment C: 100 mg DOR (1 x 100 mg DOR tablet) and 0.25 mg ISL (1 x 0.25 mg capsule) coadministered on Day 1 under fasting conditions (Reference)
* One participant was dropped after the 48 hour blood draw in Period 1 (Treatment A).
# AUC0-last value was not included in the statistical analysis for 1 participant in Period 1 (Treatment A).
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric Mean Ratio (GMR) = (Test/Reference)
Intra-participant CV% = 100×square root([Var(X)+Var(Y)-2Cov(X,Y)]/2), where Var(X) and Var(Y) are the estimated variances on the log scale for the two treatments being compared and Cov(X,Y) is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.
DOR = Doravirine; ISL = Islatravir; FDC = Fixed-dose combination
Source: [P055MK8591A: adam-adpp]

Data source: [5.3.1.2.1: P055] Table 3

表 2.7.6.2.1-7 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC（処置 A）又は同用量の DOR+ISL 各単剤（処置 C）を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（055 試験）

	Treatment A (Test)			Treatment C (Reference)*					
Parameter (unit)	n	Geometric LSMs	95% Confidence Interval	n	Geometric LSMs	95% Confidence Interval	GMR	90% Confidence Interval	Intra-participant CV%
AUC0-last (nM·hr)	24	20.5	18.2 - 23.1	23	20.1	17.9 - 22.6	1.02	0.95 - 1.10	14.27
AUC0-inf (nM·hr)	24	23.8	21.0 - 27.0	22&	23.6	20.7 - 26.9	1.01	0.94 - 1.09	14.83
Cmax (nM)	24	6.02	5.00 - 7.24	23	6.92	5.89 - 8.13	0.87	0.75 - 1.01	30.58

Treatment A: 100 mg/0.25 mg DOR/ISL (1 x 100 mg/0.25 mg DOR/ISL FDC tablet) on Day 1 under fasting conditions (Test)
Treatment C: 100 mg DOR (1 x 100 mg DOR tablet) and 0.25 mg ISL (1 x 0.25 mg capsule) coadministered on Day 1 under fasting conditions (Reference)
* One participant was dropped after the 48 hour blood draw in Period 1 (Treatment A).
& The λz interval was not assigned for 1 participant (i.e., the terminal disposition phase could not be robustly characterized), the values of λz and λz dependent parameters (i.e., AUC0-inf, AUC%extrap, t½, λz, CL/F, and Vz/F) were considered not calculable and were not reported.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric Mean Ratio (GMR) = (Test/Reference)
Intra-participant CV% = 100×square root([Var(X)+Var(Y)-2Cov(X,Y)]/2), where Var(X) and Var(Y) are the estimated variances on the log scale for the two treatments being compared and Cov(X,Y) is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.
DOR = Doravirine; ISL = Islatravir; FDC = Fixed-dose combination
Source: [P055MK8591A: adam-adpp]

Data source: [5.3.1.2.1: P055] Table 4

2.7.6.2.1.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者24例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にDOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC 及び DOR+ISL 各単剤を単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。24例中9例で16件の有害事象が報告され、そのうち6例10件の有害事象が治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。2例以上で認められた副作用は、頭痛（3例）であった。全ての有害事象は軽度であり、治験終了時までに回復した。重篤な有害事象、注目すべき有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に治験薬と関連する臨床的に意味のある変化はなかった。

2.7.6.2.1.5 結論

1) 高脂肪食摂取後に DOR/ISL FDC を投与しても、DOR 又は ISL の薬物動態に臨床的に意味のある影響はないと考えられ、食事に関係なく投与可能であることが支持された。
2) DOR 及び ISL を DOR/ISL FDC 又は DOR+ISL 各単剤のいずれの方法で投与しても、DOR 及び ISL の薬物動態に臨床的に意味のある違いはないと考えられた。
3) DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）FDC を空腹時又は食後に単回経口投与、及び DOR 100 mg + ISL 0.25 mg 各単剤を空腹時に単回経口投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.2 非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及びプロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用試験（MK-8591A-014試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.1.2.2: P014]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象に2種類の DOR/ISL FDC の薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティ並びにプロトンポンプ阻害剤が DOR 及び ISL の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／014試験

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

1) DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1又は FMF2を単回投与した際の DOR の薬物動態（AUC0-24、Cmax 及び C24）を同一用量の DOR+ISL 各単剤を同時投与した際と比較する。
2) パントプラゾールの1日1回5日間投与が DOR/ISL FDC の FMF1及び FMF2を単回投与した際の DOR の薬物動態（AUC0-24、Cmax 及び C24）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1) DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1又は FMF2を単回投与した際の ISL の薬物動態（AUC0-24及び Cmax）を同一用量の DOR+ISL 各単剤を同時投与した際と比較する。
2) パントプラゾールの1日1回5日間投与が DOR/ISL FDC の FMF1及び FMF2を単回投与した際の ISL の薬物動態（AUC0-24及び Cmax）に及ぼす影響を評価する。
3) DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1及び FMF2を単回経口投与又は同一用量の

DOR+ISL 各単剤を同時に単回経口投与した際の安全性と忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

1) 少なくとも1つの FDC（FMF1又は FMF2）の DOR の薬物動態は、DOR+ISL 各単剤を単回投与した際の薬物動態と類似している。すなわち、少なくとも1つの FDC において、血漿中 DOR の AUC0-24及び Cmax の幾何平均比［FDC／（DOR+ISL 各単剤）］が0.80～1.25の範囲内にあり、血漿中 DOR の C24の幾何平均比［FDC／（DOR+ISL 各単剤）］が0.80以上である。
2) DOR の薬物動態が単剤投与時と類似していることが示された FDC（FMF1又は FMF2）を投与した際に、パントプラゾールが DOR の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。すなわち、DOR の AUC0-24、Cmax 及び C24の幾何平均比［（FDC +パントプラゾール）／FDC］が、0.6～3.0の範囲内である。

試験デザイン

本試験は、21例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、無作為化、3期、クロスオーバー、及び投与順序固定（4期目のみ）試験であった。第1期～第3期に、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1、FMF2又は同一用量の DOR+ISL 各単剤のいずれかを単回投与し、第4期では、パントプラゾール40 mg を FMF1又は FMF2と併用投与した。パントプラゾールは1日1回5日間投与し、5日目に FMF1又は FMF2を併用投与した。各期の投与の間には7日以上の休薬期間を設けた。第4期のパントプラゾールの最初の4回の投与を除き、全ての投与は空腹時に行った。

投与期間

単回（DOR/ISL FDC 及び DOR+ISL 各単剤）

反復（パントプラゾール、5日間）

用法・用量／製剤番号

治験薬の用法及び用量を[表 2.7.6.2.2-1]に、治験薬の内容を[表 2.7.6.2.2-2]に示す。

表 2.7.6.2.2-1 治験薬の用法及び用量（014 試験）

Intervention Name	Dose Formulation	Unit Dose Strengths	Route of Administration	Regimen/Treatment Period/Vaccination Regimen
MK-8591A FMF1	Tablet	MK-8591 0.75 mg/ MK-1439 100 mg	Oral	Single dose, Day 1 Periods 1-4 per allocation schedule
MK-8591A FMF2	Tablet	MK-8591 0.75 mg/ MK-1439 100 mg	Oral	Single dose, Day 1 Periods 1-4 per allocation schedule
MK-8591	Capsule	0.75 mg	Oral	Single dose, Periods 1-3 per allocation schedule
MK-1439	Tablet	100 mg	Oral	Single dose, Periods 1-3 per allocation schedule
Pantoprazole, PPI	Tablet	40 mg	Oral	Period 4 QD 5 days (Days -4 through 1)
FMF1=final market formulation Formulation-1; FMF2=final market formulation Formulation-2; PPI=proton pump inhibitor; QD=once daily.				

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Synopsis

表 2.7.6.2.2-2 治験薬の内容（014 試験）

Bulk Product Description	Manufacturing Lot Number
DFC MK-8591 ( ) 0.75 mg ( )	
MK-1439 100 MG FCT	
FCT MK-8591A 100/0.75 mg (FMF1, %)	
FCT MK-8591A 100/0.75 mg (FMF2, %)	
DFC=Dry filled capsule; FCT=Film coated tablet; FMF1=Final market formulation Formulation-1; FMF=Final market formulation Formulation-2; . Pantoprazole sodium (, 40 mg,) was provided by the investigator. Lot , expiration .	

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Synopsis

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

DOR と ISL の血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。DOR 及び ISL の血漿中薬物動態パラメータ［AUC0-24、Cmax、Tmax、t1/2及び C24（DOR のみ)］を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

薬物動態解析対象集団

第1期～第3期を全て完了した19例のデータ及び2例の一部のデータを薬物動態解析対象とした。2例のうち1例は FMF1の投与期を完了し、もう1例は FMF2及び DOR+ISL 各単剤の投与期を完了した。FMF1、FMF2及び DOR+ISL 各単剤の投与群はそれぞれ20例で解析した。第4期のデータは FMF1+PPI を完了した10例及び FMF2+PPI を完了した6例を薬物動態解析対象とした。

主要目的

血漿中 DOR の AUC0-24の値を自然対数変換し、投与群及び時期を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて評価した。無構造型の共分散構造を仮定した。真の平均の差［FMF1－（DOR+ISL 各単剤）］及び［FMF2－（DOR+ISL 各単剤）］の自然対数尺度上の両側90%信頼区間をこのモデルから計算し、得られた両側90%信頼区間を逆変換することにより、血漿中 DOR の AUC0-24の真の幾何平均比［FMF1／（DOR+ISL 各単剤）］及び［FMF2／（DOR+ISL 各単剤）］の両側90%信頼区間を計算した。血漿中 DOR の Cmax 及び C24についても同様に、2つの FDC を DOR+ISL 各単剤と比較した。

主要仮説1に関しては、2つの FDC の3つ全ての薬物動態パラメータに対し、Hochberg のステップアップ法で評価した。

主要仮説2に関しては、第1期～第4期の全てのデータを用いたが、第4期のデータのみについては、無作為化の下で FMF1を投与した被験者を FMF1の解析に、FMF2を投与した被験者を FMF2の解析に含めた。

血漿中 DOR の AUC0-24の値を自然対数変換し、投与群及び時期を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて評価した。無構造型の共分散構造を仮定した。真の平均の差［（FMF1+PPI）－FMF1］又は［（FMF2+PPI）－FMF2］の自然対数尺度上の両側90%信頼区間を上記のモデルから計算し、得られた両側90%信頼区間を逆変換することにより、血漿中 DOR の AUC0-24の真の幾何平均比［（FMF1+PPI）／FMF1］又は［（FMF2+PPI）／FMF2］の両側90%信頼区間を計算した。血漿中 DOR の Cmax 及び C24も同様に、FDC+PPI を FDC 単独投与と比較した。

副次目的

血漿中 ISL の薬物動態データを主要目的と同様に解析した。

第1期～第3期のデータを一つ目の副次目的（FDC と DOR+ISL 各単剤の比較）の解析対象とした。二つ目の副次目的（FDC+PPI と FDC 単独投与の比較）の解析は、第1期～第4期の全てのデータを解析対象とした。

【安全性】

治験薬を投与した全被験者の有害事象を一覧表及び表形式で提示し、要約した。

2.7.6.2.2.2 被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.2-3]及び[表 2.7.6.2.2-4]に示す。

表 2.7.6.2.2-3　　被験者の内訳（014 試験）

	Group 1		Group 2		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	11		10		21	
Trial Disposition						
Completed	11	(100.0)	9	(90.0)	20	(95.2)
Discontinued	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(4.8)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(4.8)
Subject Study Medication Disposition						
Started	11		10		21	
Completed	10	(90.9)	8	(80.0)	18	(85.7)
Discontinued	1	(9.1)	2	(20.0)	3	(14.3)
Adverse Event	0	(0.0)	2	(20.0)	2	(9.5)
Non-Compliance With Study	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(4.8)

Note: Subjects were divided into 2 groups based on the treatment they received in Period 4.
Group 1: SE, FMF1, or FMF2 crossover Periods 1-3; FMF1 + PPI Period 4
Group 2: SE, FMF1, or FMF2 crossover Periods 1-3; FMF2 + PPI Period 4
FMF1 = MK-8591A FMF Formulation 1 ([redacted]% [redacted]) MK-8591 0.75 mg / MK-1439 100 mg;
FMF1+PPI = MK-8591A FMF1 coadministered with 40-mg proton pump inhibitor pantoprazole;
FMF2 = MK-8591A FMF Formulation 2 ([redacted]% [redacted]) MK-8591 0.75 mg / MK-1439 100 mg;
FMF2+PPI = MK-8591A FMF2 coadministered with 40-mg proton pump inhibitor pantoprazole;
SE = Coadministered 0.75-mg MK-8591 and 100-mg MK-1439 single entities.
FMF=final market formulation; [redacted]; SE=single entity.

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 10-1

Confidential

表 2.7.6.2.2-4 被験者の背景（014 試験）

	Group 1		Group 2		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	11		10		21	
Gender						
Male	5	(45.5)	5	(50.0)	10	(47.6)
Female	6	(54.5)	5	(50.0)	11	(52.4)
Age (Years)						
Adults (between 18 and 64 years)	11	(100.0)	10	(100.0)	21	(100.0)
Mean	34.6		40.9		37.6	
SD	10.3		10.2		10.5	
Median	35.0		40.0		35.0	
Range	20 to 54		28 to 54		20 to 54	
Race						
Black Or African American	7	(63.6)	3	(30.0)	10	(47.6)
Multiple	1	(9.1)	1	(10.0)	2	(9.5)
American Indian Or Alaska Native, Black Or African American	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(4.8)
Black Or African American, White	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(4.8)
White	3	(27.3)	6	(60.0)	9	(42.9)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(4.8)
Not Hispanic Or Latino	10	(90.9)	10	(100.0)	20	(95.2)

Note: Subjects were divided into 2 groups based on the treatment they received in Period 4.
Group 1: SE, FMF1, or FMF2 crossover Periods 1-3; FMF1 + PPI Period 4
Group 2: SE, FMF1, or FMF2 crossover Periods 1-3; FMF2 + PPI Period 4
FMF1 = MK-8591A FMF Formulation 1 ([redacted]%[redacted]) MK-8591 0.75 mg / MK-1439 100 mg;
FMF1+PPI = MK-8591A FMF1 coadministered with 40-mg proton pump inhibitor pantoprazole;
FMF2 = MK-8591A FMF Formulation 2 ([redacted]%[redacted]) MK-8591 0.75 mg / MK-1439 100 mg;
FMF2+PPI = MK-8591A FMF2 coadministered with 40-mg proton pump inhibitor pantoprazole;
SE = Coadministered 0.75-mg MK-8591 and 100-mg MK-1439 single entities.
FMF=final market formulation; [redacted]; SE=single entity.

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 10-2

2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果

本試験では、DOR/ISL を投与した被験者20例から得られた血漿中薬物濃度データを用いて薬物動態解析を行った。なお、マトリックス効果の影響により不完全な薬物動態プロファイルを示した1例は FMF1投与後の ISL のデータを薬物動態解析から除外した。健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1、FMF2又は同用量の DOR+ISL 各単剤を単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.6.2.2-5]に示す。また、健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1若しくは FMF2を単独又はパントプラゾール40 mg の1日1回5日間投与と併用して単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.6.2.2-6]及び[表 2.7.6.2.2-7]に示す。

FMF1又は FMF2を単回投与した際の DOR の薬物動態は、DOR+ISL 各単剤単回投与時と類似していた。両 FDC 製剤とも、血漿中 DOR の AUC0-24及び Cmax の幾何平均比［FDC／（DOR+ISL

各単剤）］の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲に含まれ、血漿中 DOR の C24の幾何平均比［FDC／（DOR+ISL 各単剤）］の90%信頼区間は0.80を上回った。また、FMF1及び FMF2をパントプラゾールと併用投与した際の DOR の AUC0-24、Cmax 及び C24の幾何平均比［（FDC+パントプラゾール）／FDC］の90%信頼区間は0.6～3.0の範囲に含まれ、パントプラゾールの併用により DOR の薬物動態は臨床的に意味のある影響を受けないことが示された。

健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1、FMF2又は同用量の DOR+ISL 各単剤を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.6.2.2-8]に示す。また、健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1若しくは FMF2を単独又はパントプラゾール40 mg の1日1回5日間投与と併用して単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.6.2.2-9]及び[表 2.7.6.2.2-10]に示す。

FMF1及び FMF2を単回投与した際の血漿中 ISL の AUC0-24及び Cmax は、DOR+ISL 各単剤単回投与時と類似していた。FMF1及び FMF2をパントプラゾールと併用投与した際の ISL の AUC0-24及び Cmax は、パントプラゾールの非併用時と同程度であった。

表 2.7.6.2.2-5 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1、FMF2 又は同用量の DOR+ISL 各単剤を単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較（014 試験）

MK1439 Pharmacokinetic Parameters	SE(Reference)			FMF1(Test)			FMF2(Test)			FMF1/ SE			Pseudo within subject % CV [b]	FMF2/ SE			Pseudo within subject % CV [b]
	N[a]	GM	95 % CI	N[a]	GM	95 % CI	N[a]	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	95 % CI		GMR	90 % CI	95 % CI	
AUC0-24 (nM*hr) [a]	20	27800.00	(24900.0, 31100.00)	20	29900.00	(25700.0, 34900.00)	20	30300.00	(26700.0, 34600.00)	1.08	(0.99, 1.17)	(0.98, 1.19)	14.334	1.09	(1.01, 1.18)	(0.99, 1.20)	14.070
Cmax (nM) [a]	20	2090.00	(1810.00, 2420.00)	20	2270.00	(1910.00, 2700.00)	20	2290.00	(2000.00, 2620.00)	1.09	(0.98, 1.20)	(0.96, 1.23)	18.105	1.09	(0.98, 1.21)	(0.96, 1.24)	18.984
C24 (nM) [a]	20	648.00	(565.00, 745.00)	20	668.00	(573.00, 778.00)	20	657.00	(559.00, 772.00)	1.03	(0.96, 1.11)	(0.94, 1.12)	12.864	1.01	(0.94, 1.10)	(0.92, 1.12)	14.388
Tmax (hr) [c]	20	2.02	(1.00, 8.02)	20	3.00	(1.00, 8.00)	20	3.00	(1.98, 8.02)								
Apparent t1/2 (hr) [d]	20	15.25	29.1	20	13.42	26.4	20	14.41	29.2								

SE = Coadministered MK-8591 and MK-1439 single entities
FMF1 = MK-8591A FMF Formulation 1 ([redacted])
FMF2 = MK-8591A FMF Formulation 2 ([redacted])
CI = Confidence Interval; CV = Coefficient of Variation; FMF=Final Market Formulation; GM = Geometric Least-Square Mean; GMR = Geometric Least-Square Mean Ratio; SE = Single Entity

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

[b] Pseudo Within-Subject % CV = $100 * (\sqrt{(\hat{\sigma}_A^2 + \hat{\sigma}_B^2 - 2\hat{\sigma}_{AB})/2})$, where $\hat{\sigma}_A^2$ and $\hat{\sigma}_B^2$ are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and $\hat{\sigma}_{AB}^2$ is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

[c] Median (min, max) reported for Tmax.

[d] Geometric mean, percent CV reported for t½. The percent CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt(exp(s^2) - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.

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

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 11-1

表 2.7.6.2.2-6 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1 を単独又はパントプラゾール 40 mg の 1 日 1 回 5 日間投与と併用して単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較（014 試験）

MK1439 Pharmacokinetic Parameters	FMF1			FMF1+PPI			FMF1+PPI/ FMF1			Pseudo within subject % CV [b]
	N	GM	95 % CI	N*	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	95 % CI	
AUC0-24 (nM*hr) [a]	11	27400.00	(21300.00, 35300.00)	10	26100.00	(20600.00, 33100.00)	0.95	(0.82, 1.11)	(0.79, 1.15)	19.033
Cmax (nM) [a]	11	2120.00	(1620.00, 2790.00)	10	1960.00	(1510.00, 2530.00)	0.92	(0.75, 1.13)	(0.72, 1.19)	25.435
C24 (nM) [a]	11	625.00	(482.00, 811.00)	10	585.00	(479.00, 714.00)	0.94	(0.82, 1.07)	(0.80, 1.10)	16.237
Tmax (hr) [c]	11	3.00	(1.00, 8.00)	10	3.02	(0.50, 4.00)				
Apparent t1/2 (hr) [d]	11	13.27	28.2	10	14.26	28.3				

FMF1 = MK-8591A FMF Formulation 1 ([redacted])

PPI = proton pump inhibitor, pantoprazole

FMF1+PPI = pantoprazole once daily for 5 days with FMF1 coadministered on the 5th day

CI = Confidence Interval; CV = Coefficient of Variation; FMF=Final Market Formulation; GM = Geometric Least-Square Mean; GMR = Geometric Least-Square Mean Ratio; SE = Single Entity

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

[b] Pseudo Within-Subject % CV $= 100 * (\sqrt{(\hat{\sigma}_A^2 + \hat{\sigma}_B^2 - 2\hat{\sigma}_{AB})/2})$, where $\hat{\sigma}_A^2$ and $\hat{\sigma}_B^2$ are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and $\hat{\sigma}_{AB}^2$ is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

[c] Median (min, max) reported for Tmax.

[d] Geometric mean, percent CV reported for t½. The percent CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt(exp(s^2) - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.

* One participant discontinued after receiving FMF1 intervention and before receiving FMF1+PPI.

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 11-2

表 2.7.6.2.2-7 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF2 を単独又はパントプラゾール 40 mg の 1 日 1 回 5 日間投与と併用して単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較（014 試験）

MK1439 Pharmacokinetic Parameters	FMF2			FMF2+PPI			FMF2+PPI/ FMF2			Pseudo within subject % CV [b]
	N	GM	95 % CI	N[e]	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	95 % CI	
AUC0-24 (nM*hr) [a]	10	32300.00	(28400.00, 36900.00)	6	30200.00	(23900.00, 38100.00)	0.93	(0.78, 1.11)	(0.75, 1.16)	14.289
Cmax (nM) [a]	10	2340.00	(2050.00, 2670.00)	6	2300.00	(1810.00, 2910.00)	0.98	(0.80, 1.20)	(0.76, 1.26)	18.586
C24 (nM) [a]	10	723.00	(568.00, 921.00)	6	651.00	(477.00, 889.00)	0.90	(0.76, 1.07)	(0.72, 1.12)	13.641
Tmax (hr) [c]	10	3.50	(2.00, 8.02)	6	2.50	(1.02, 4.00)				
Apparent t1/2 (hr) [d]	10	15.25	23.4	6	15.45	20.5				

FMF2 = MK-8591A FMF Formulation 2 ([redacted])

PPI = proton pump inhibitor, pantoprazole

FMF2+PPI = pantoprazole once daily for 5 days with FMF2 coadministered on the 5th day

CI = Confidence Interval; CV = Coefficient of Variation; FMF=Final Market Formulation; GM = Geometric Least-Square Mean; GMR = Geometric Least-Square Mean Ratio; SE = Single Entity

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

[b] Pseudo Within-Subject % CV = $100 * (\sqrt{(\hat{\sigma}_A^2 + \hat{\sigma}_B^2 - 2\hat{\sigma}_{AB})/2})$, where $\hat{\sigma}_A^2$ and $\hat{\sigma}_B^2$ are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and $\hat{\sigma}_{AB}^2$ is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

[c] Median (min, max) reported for Tmax.

[d] Geometric mean, percent CV reported for t½. The percent CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt(exp(s^2) - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.

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

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 11-3

表 2.7.6.2.2-8 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1、FMF2 又は同用量の DOR+ISL 各単剤を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（014 試験）

MK8591 Pharmacokinetic Parameters	SE(Reference)			FMF1(Test)			FMF2(Test)			FMF1/ SE			Pseudo within subject % CV [b]	FMF2/ SE			Pseudo within subject % CV [b]
	N*	GM	95 % CI	N*[f]	GM	95 % CI	N*	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	95 % CI		GMR	90 % CI	95 % CI	
AUC0-24 (nM*hr) [a]	20	69.80	(63.60, 76.70)	19	71.10	(63.10, 80.20)	20	70.40	(63.90, 77.50)	1.02	(0.96, 1.08)	(0.95, 1.09)	10.048	1.01	(0.97, 1.05)	(0.96, 1.06)	7.204
Cmax (nM) [a]	20	28.50	(24.60, 33.00)	19	26.00	(21.10, 31.90)	20	25.80	(22.00, 30.40)	0.91	(0.80, 1.05)	(0.77, 1.08)	23.767	0.91	(0.81, 1.01)	(0.80, 1.03)	19.657
Tmax (hr) [c]	20	0.50	(0.50, 1.02)	19	0.50	(0.25, 3.00)	20	0.50	(0.50, 2.00)								
Apparent t1/2 (hr) [d]	20	11.81	169.9	19	11.60	174.4	20	8.84	125.6								

SE = Coadministered MK-8591 and MK-1439 single entities

FMF1 = MK-8591A FMF Formulation 1 ([redacted])

FMF2 = MK-8591A FMF Formulation 2 ([redacted])

CI = Confidence Interval; CV = Coefficient of Variation; FMF=Final Market Formulation; GM = Geometric Least-Square Mean; GMR = Geometric Least-Square Mean Ratio; SE = Single Entity

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

[b] Pseudo Within-Subject % CV = $100 * (\sqrt{(\hat{\sigma}_A^2 + \hat{\sigma}_B^2 - 2\hat{\sigma}_{AB})/2})$, where $\hat{\sigma}_A^2$ and $\hat{\sigma}_B^2$ are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and $\hat{\sigma}_{AB}^2$ is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

[c] Median (min, max) reported for Tmax.

[d] Geometric mean, percent CV reported for t½. The percent CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt(exp(s^2) - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.

* Partial data from one participant who was discontinued before receiving FMF2 and SE and another participant who was discontinued before receiving FMF1 were combined.

[f] One participant had an incomplete PK profile for MK-8591 following FMF1 intervention.

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 11-4

表 2.7.6.2.2-9 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1 を単独又はパントプラゾール 40 mg の 1 日 1 回 5 日間投与と併用して単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（014 試験）

MK8591 Pharmacokinetic Parameters	FMF1			FMF1+PPI			FMF1+PPI/ FMF1			Pseudo within subject % CV [b]
	N	GM	95 % CI	N*	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	95 % CI	
AUC0-24 (nM*hr) [a]	11	62.80	(53.30, 73.90)	10	60.20	(50.40, 72.10)	0.96	(0.87, 1.06)	(0.85, 1.08)	11.667
Cmax (nM) [a]	11	24.60	(18.50, 32.80)	10	23.00	(16.30, 32.20)	0.93	(0.73, 1.18)	(0.70, 1.25)	28.985
Tmax (hr) [c]	11	0.50	(0.25, 1.00)	10	0.50	(0.28, 3.00)				
Apparent t1/2 (hr) [d]	11	7.08	139.6	10	10.04	259.3				

FMF1 = MK-8591A FMF Formulation 1 ([redacted])

PPI = proton pump inhibitor, pantoprazole

FMF1+PPI = pantoprazole once daily for 5 days with FMF1 coadministered on the 5th day

CI = Confidence Interval; CV = Coefficient of Variation; FMF=Final Market Formulation; GM = Geometric Least-Square Mean; GMR = Geometric Least-Square Mean Ratio; SE = Single Entity

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

[b] Pseudo Within-Subject % CV $= 100 * (\sqrt{(\hat{\sigma}_A^2 + \hat{\sigma}_B^2 - 2\hat{\sigma}_{AB})/2})$, where $\hat{\sigma}_A^2$ and $\hat{\sigma}_B^2$ are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and $\hat{\sigma}_{AB}^2$ is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

[c] Median (min, max) reported for Tmax.

[d] Geometric mean, percent CV reported for $t_{½}$. The percent CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt(exp(s^2) - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.

* One participant discontinued after receiving FMF1 intervention and before receiving FMF1+PPI.

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 11-5

表 2.7.6.2.2-10 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF2 を単独又はパントプラゾール 40 mg の 1 日 1 回 5 日間投与と併用して単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（014 試験）

MK8591 Pharmacokinetic Parameters	FMF2			FMF2+PPI			FMF2+PPI/ FMF2			Pseudo within subject % CV [b]
	N	GM	95 % CI	N[e]	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	95 % CI	
AUC0-24 (nM*hr) [a]	10	76.70	(70.60, 83.20)	6	80.20	(69.90, 92.00)	1.05	(0.94, 1.16)	(0.91, 1.20)	9.362
Cmax (nM) [a]	10	26.10	(22.80, 30.00)	6	25.80	(17.60, 37.80)	0.99	(0.72, 1.35)	(0.67, 1.46)	27.876
Tmax (hr) [c]	10	0.75	(0.50, 1.05)	6	0.75	(0.50, 2.00)				
Apparent t1/2 (hr) [d]	10	12.29	122.7	6	55.33	27.3				

FMF2 = MK-8591A FMF Formulation 2 ([redacted])

PPI = proton pump inhibitor, pantoprazole

FMF2+PPI = pantoprazole once daily for 5 days with FMF2 coadministered on the 5th day

CI = Confidence Interval; CV = Coefficient of Variation; FMF=Final Market Formulation; GM = Geometric Least-Square Mean; GMR = Geometric Least-Square Mean Ratio; SE = Single Entity

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

[b] Pseudo Within-Subject % CV = $100 * (\sqrt{(\hat{\sigma}_A^2 + \hat{\sigma}_B^2 - 2\hat{\sigma}_{AB})/2})$, where $\hat{\sigma}_A^2$ and $\hat{\sigma}_B^2$ are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and $\hat{\sigma}_{AB}^2$ is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

[c] Median (min, max) reported for Tmax.

[d] Geometric mean, percent CV reported for t½. The percent CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt(exp(s^2) - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.

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

Data source: [5.3.1.2.2: P014] Table 11-6

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者21例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にDOR/ISL を空腹時に単回投与及び DOR/ISL とパントプラゾールを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。21例中9例で有害事象が報告され、このうち6例で副作用が認められた。ほとんどの有害事象は軽度であり、全ての有害事象は治験終了時までに回復した。2例の被験者が有害事象により治験を中止した。1例は、DOR+ISL 各単剤投与後に歯痛のため治験を中止した。本有害事象は軽度で、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。別の1例は、血便排泄及び嘔吐を伴う上腹部痛により治験を中止した。本有害事象はパントプラゾールの投与開始から約2日後に発現した。上腹部痛は中等度、血便排泄及び嘔吐は軽度と判定され、いずれも治験薬との関連ありと判定された。2例以上で認められた副作用は頭痛（3例）であり、DOR+ISL 各単剤投与後に2例、FMF2投与後に1例で報告された。いずれも投与開始後24時間以内に発現し、軽度と判定された。重篤な有害事象、注目すべき有害事象、妊娠及び死亡はなかった。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に治験薬と関連する臨床的に意味のある変化はなかった。

2.7.6.2.2.5 結論

1) DOR の薬物動態は、DOR/ISL FDC（FMF1及び FMF2）を単回投与した際と、同用量の DOR+ISL 各単剤を単回投与した際で類似していた。
2) パントプラゾールの1日1回5日間投与は、DOR/ISL FDC（FMF1及び FMF2）を単回投与した際の 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。
3) ISL の AUC0-24及び Cmax は、DOR/ISL FDC（FMF1及び FMF2）を単回投与した際と、同用量の DOR+ISL 各単剤を単回投与した際で類似していた。
4) ISL の AUC0-24及び Cmax は、DOR/ISL FDC（FMF1及び FMF2）の単独投与時とパントプラゾールの1日1回5日間投与の併用時で同程度であった。
5) DOR 100 mg 及び ISL 0.75 mg を DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC の FMF1又は FMF2として単回経口投与、若しくは各単剤を同時に単回経口投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.3 非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（MK-8591A-027試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.1.2.3: P027]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象に3種類の DOR/ISL の薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを評価する試験／027試験

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

1) 血漿中 DOR の薬物動態（AUC0-inf 及び Cmax）及び血漿中 ISL の薬物動態（AUC0-24及び Cmax）を DOR/ISL 試験製剤 A 投与時と DOR/ISL 標準製剤投与時で比較する。
2) 血漿中 DOR の薬物動態（AUC0-inf 及び Cmax）及び血漿中 ISL の薬物動態（AUC0-24及び Cmax）を DOR/ISL 試験製剤 B 又は C 投与時と DOR/ISL 標準製剤投与時で比較する。

【副次目的】

DOR/ISL 標準製剤、試験製剤 A、B 及び C を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

単回投与後の DOR 及び ISL の薬物動態が、試験製剤 A と標準製剤で類似している。すなわち、DOR の AUC0-inf 及び Cmax 並びに ISL の AUC0-24及び Cmax の幾何平均比（試験製剤 A／標準製剤）が0.80～1.25の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本試験は、28例の非日本人健康成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、無作為化、4期、クロスオーバー、単回投与試験であった。被験者を4つの群に割り付け、各投与期に、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）標準製剤、試験製剤 A、B 及び C を空腹時に投与した。各投与の間には14日間以上の休薬期間を設けた。

投与期間

単回

用法・用量

各投与期に、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC1錠を単回経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.3-1]に示す。標準製剤は DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の第Ⅲ相試験（017、018、020及び033試験）で使用した市販用の固定用量配合剤（FDC）であり、第Ⅲ相試験の保管条件下で保管した。試験製剤 A は第Ⅲ相試験で使用した FDC であり、[redacted]。試験製剤 B は、第Ⅲ相試験用製剤と比較し、[redacted]は第Ⅲ相試験用製剤と同じであった。試験製剤 C は、[redacted]製剤であった。

表 2.7.6.2.3-1 治験薬の内容（027 試験）

Arm Name	Intervention	Unit Dose and Frequency	Route of Administration
Reference	DOR/ISL	100 mg/0.75 mg; single dose	Oral
Test A	DOR/ISL	100 mg/0.75 mg; single dose	Oral
Test B	DOR/ISL	100 mg/0.75 mg; single dose	Oral
Test C	DOR/ISL	100 mg/0.75 mg; single dose	Oral

Data source: [5.3.1.2.3: P027] Synopsis

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上33 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

DOR と ISL の血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後72時間（DOR）又は96時間（ISL）

までの規定した時点で採取した。DOR 及び ISL の血漿中薬物動態パラメータ［AUC0-24（ISL のみ）、AUC0-inf、Cmax、AUC0-last、C24、Tmax、t1/2、CL/F 及び Vz/F］を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

DOR の AUC0-inf、Cmax、AUC0-last 及び C24の値を自然対数変換し、投与群及び時期を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて主要仮説を評価した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて、製剤間の不等分散を許容し、同一被験者内における各製剤の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger による方法を用いた（DDFM=KR）。

血漿中 DOR の AUC0-inf、Cmax、AUC0-last 及び C24の真の製剤間の差（試験製剤 A－標準製剤）の両側90%信頼区間をこの線形混合効果モデルにより自然対数尺度上で計算した。その両側90%信頼区間を逆変換することにより、血漿中 DOR の AUC0-inf、Cmax、AUC0-last 及び C24の真の幾何平均比（試験製剤 A／標準製剤）の両側90%信頼区間を算出した。また、試験製剤 A 及び標準製剤の血漿中 DOR の AUC0-inf、Cmax、AUC0-last 及び C24の幾何平均及び両側95%信頼区間を算出した。

試験製剤 A と標準製剤の血漿中 ISL の AUC0-24、Cmax、AUC0-inf、AUC0-last 及び C24を同様に解析した。また、試験製剤 A 及び標準製剤の血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-24、AUC0-last、Cmax 及び C24の幾何平均の両側95%信頼区間を算出した。

DOR（AUC0-inf 及び Cmax）及び ISL（AUC0-24及び Cmax）の4つ全ての薬物動態パラメータの幾何平均比の両側90%信頼区間が事前に規定した範囲に含まれる場合、試験製剤 A 及び標準製剤は類似しているという仮説を満たすこととした。

上記と同様のモデルを用いて血漿中 DOR の AUC0-inf、Cmax、AUC0-last 及び C24の真の幾何平均比（試験製剤 B／標準製剤）の最小二乗平均の推定値と両側90%信頼区間を計算した。また、標準製剤、試験製剤 B 及び試験製剤 C の血漿中 DOR の AUC0-inf、Cmax、そして C24の幾何平均の両側95%信頼区間を算出した。標準製剤に対する試験製剤 B 及び試験製剤 C の血漿中 ISL の AUC0-24と Cmax についても、同様に解析した。また、標準製剤、試験製剤 B 及び試験製剤 C の血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-24、AUC0-last、Cmax 及び C24の幾何平均の両側95%信頼区間を算出した。

【安全性】

治験薬を投与した全被験者の有害事象を一覧表及び表形式で提示し、要約した。

2.7.6.2.3.2 被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.3-2]及び[表 2.7.6.2.3-3]に示す。

表 2.7.6.2.3-2 被験者の内訳（027 試験）

	All Participants	
	n	(%)
Participants in population	28	
Status for Trial		
Completed	23	(82.1)
Discontinued	5	(17.9)
Lost To Follow-Up	2	(7.1)
Withdrawal By Subject	3	(10.7)
Status for Study Medication in Trial		
Started	28	
Completed	24	(85.7)
Discontinued	4	(14.3)
Adverse Event	1	(3.6)
Withdrawal By Subject	3	(10.7)

Data source: [5.3.1.2.3: P027] Table 10-1

表 2.7.6.2.3-3 被験者の背景（027 試験）

	Total	
	n	(%)
Participants in population	28	
Sex		
Male	10	(35.7)
Female	18	(64.3)
Age (Years)		
18 to 65	28	(100.0)
Mean	44.9	
SD	10.6	
Median	46.0	
Range	19 to 62	
Race		
Black Or African American	3	(10.7)
White	25	(89.3)
Race by Ethnicity		
Hispanic Or Latino	21	(75.0)
White	21	(75.0)
Not Hispanic Or Latino	7	(25.0)
Black Or African American	3	(10.7)
White	4	(14.3)
Weight (kg)		
Participants with data	28	
Mean	75.4	
SD	13.6	
Median	75.3	
Range	50.6 to 93.0	
BMI (kg/m2)**		
Participants with data	28	
Mean	27.7	
SD	3.6	
Median	28	
Range	21.9 to 33.0	

Data source: [5.3.1.2.3: P027] Table 10-2

2.7.6.2.3.3 薬物動態の結果

本試験では、DOR/ISL を投与した被験者28例から得られた血漿中薬物濃度データを用いて薬物動態解析を行った。そのうち4例は第2期の投与後に治験を中止した。第4期までの投与を完了した24例のうち1例は投与終了後に追跡不能となったため、第4期の投与後12時間より後の薬物濃度測定用検体が採取できなかった。健康被験者に3種類の配合剤（試験製剤 A、B 又は C）と標準製剤を単回投与した際の血漿中 DOR 及び血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.3-4]及び[表 2.7.6.2.3-5]に示す。

血漿中 DOR の AUC0-inf 及び Cmax 並びに血漿中 ISL の AUC0-24の幾何平均比（試験製剤 A／標準製剤）の90%信頼区間は、0.80～1.25の範囲に含まれたものの、血漿中 ISL の Cmax の幾何平

均比（試験製剤 A／標準製剤）の90%信頼区間の上限は、1.25をわずかに上回った。したがって、単回投与後の DOR 及び ISL の薬物動態が標準製剤と試験製剤 A で類似しているという仮説は支持されなかった。

試験製剤 B 又は C と標準製剤との比較に関して事前に規定した基準はなかったが、試験製剤 B 投与後の血漿中 DOR の AUC0-inf 及び Cmax と血漿中 ISL の AUC0-24及び Cmax 並びに試験製剤 C 投与後の血漿中 DOR の AUC0-inf 及び血漿中 ISL の AUC0-24は、標準製剤投与時と類似していた。試験製剤 C 投与後の血漿中 DOR 及び血漿中 ISL の Cmax は、標準製剤投与時と比較して約20%低かった。

表 2.7.6.2.3-4 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の 3 種類の配合剤（試験製剤 A、B 又は C）及び標準製剤を単回投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの比較（027 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Test A		Test B		Test C		Reference	
	N	GM (95 % CI)	N	GM (95 % CI)	N	GM (95 % CI)	N	GM (95 % CI)
$AUC_{0-\infty}$ (nM*hr)	26	48500 (44900,52300)	26	50700 (47200,54500)	24[e]	46000 (41400,51100)	27	48100 (43000,53800)
C_{max} (nM)	26	2570 (2270,2910)	26	2600 (2320,2920)	25	1890 (1600,2230)	27	2410 (2040,2860)
AUC_{0-last} (nM*hr)	26	46200 (42500,50100)	26	48200 (44700,51900)	25	41300 (37200,46000)	27	45100 (40300,50600)
C_{24} (nM)	26	687 (620,762)	26	734 (664,812)	24[e]	690 (623,765)	27	671 (586,770)
T_{max} (h) [c]	26	1.52 (0.5,4)	26	2.52 (0.5,8.02)	25	3 (1,8.1)	27	2.02 (0.5,8)
$t_{1/2}$ (h) [d]	26	15.5 (27.3)	26	15.5 (29)	24[e]	18.3 (33.8)	27	16.5 (30.8)
CL/F (L/h) [d]	26	4.84 (19.4)	26	4.64 (17.1)	24[e]	5.07 (26.3)	27	4.87 (28.4)
Vz/F (L) [d]	26	108 (35.9)	26	104 (34.6)	24[e]	134 (36.6)	27	116 (42.3)

Treatment Comparison	Test A/Reference		Test B/Reference		Test C/Reference	
	GMR (90% CI) [a]	Pseudo Within-Subject % CV [b]	GMR (90% CI) [a]	Pseudo Within-Subject % CV [b]	GMR (90% CI) [a]	Pseudo Within-Subject % CV [b]
$AUC_{0-\infty}$ (nM*hr)	1.01 (0.92,1.10)	14.5	1.05 (0.97,1.14)	21.6	0.96 (0.85,1.08)	24.4
C_{max} (nM)	1.07 (0.92,1.24)	23.6	1.08 (0.96,1.21)	32.9	0.78 (0.66,0.93)	35.7
AUC_{0-last} (nM*hr)	1.02 (0.93,1.12)	15.5	1.07 (0.98,1.16)	23.2	0.92 (0.80,1.04)	27.6
C_{24} (nM)	1.02 (0.93,1.12)	11.8	1.09 (1.00,1.19)	17.4	1.03 (0.93,1.14)	21.5

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

[b] Pseudo Within-Subject % CV = 100 x sqrt($(\sigma^2_X+\sigma^2_Y-2\sigma_{XY})/2$) , where σ^2_X and σ^2_Y are the estimated variances on the log scale for the two treatments being compared, and σ_{XY} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

[c] Median (min, max) reported for T_{max}.

[d] Geometric mean, percent CV reported for $t_{1/2}$, CL/F and Vz/F. The percent CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt(exp(s2) - 1), where s2 is the observed variance on the natural log-scale.

[e] One subject only had samples up to 12 hours. Therefore, due to insufficient samples on the terminal phase, $t_{1/2}$ and related PK parameters ($AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, C_{24}, CL/F and Vz/F) were not calculated.

Reference = DOR/ISL FDC; Test A = DOR/ISL FDC, [redacted]

Test B = DOR/ISL FDC, [redacted] Test C = DOR/ISL FDC, [redacted]

FDC = fixed dose combination; DOR = doravirine; ISL = islatravir; CI = confidence interval; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio.

Data source: [5.3.1.2.3: P027] Table 11-1

表 2.7.6.2.3-5 健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の 3 種類の配合剤（試験製剤 A、B 又は C）及び標準製剤を単回投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの比較（027 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Test A		Test B		Test C		Reference	
	N	GM (95 % CI)	N	GM (95 % CI)	N	GM (95 % CI)	N	GM (95 % CI)
$AUC_{0\text{-}24}$ (nM*hr)	26	70.9 (64.4,77.9)	26	70.4 (64.7,76.6)	24[e]	66.3 (60.6,72.5)	27	70.6 (64.2,77.6)
C_{max} (nM)	26	28.6 (24.6,33.3)	26	26.3 (22.5,30.7)	25	21.6 (18.1,25.8)	27	27.1 (22.2,33.1)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM*hr)	26	107 (97.6,118)	26	108 (98.1,118)	24[e]	102 (93.5,112)	27	107 (97.3,118)
$AUC_{0\text{-}last}$ (nM*hr)	26	90.7 (82.5,99.7)	26	90.7 (83.2,98.9)	25	84.2 (76.9,92.2)	27	90.8 (82.5,99.9)
C_{24} (nM)	26	0.434 (0.391,0.48)	26	0.441 (0.4,0.487)	24[e]	0.423 (0.382,0.47)	27	0.437 (0.396,0.482)
T_{max} (h) [c]	26	0.5 (0.25,2)	26	0.508 (0.25,3)	25	0.517 (0.25,2)	27	0.517 (0.25,4)
$t_{1/2}$ (h) [d]	26	63.4 (16.4)	26	63.4 (17.6)	24[e]	67.5 (15)	27	63.3 (13.6)
CL/F (L/h) [d]	26	23.9 (24.4)	26	23.6 (23.8)	24[e]	25.1 (24.7)	27	23.6 (25)
Vz/F (L) [d]	26	2190 (28.8)	26	2160 (24.9)	24[e]	2440 (26.3)	27	2150 (29.7)

Treatment Comparison	Test A/Reference		Test B/Reference		Test C/Reference	
	GMR (90% CI) [a]	Pseudo Within-Subject % CV [b]	GMR (90% CI) [a]	Pseudo Within-Subject % CV [b]	GMR (90% CI) [a]	Pseudo Within-Subject % CV [b]
$AUC_{0\text{-}24}$ (nM*hr)	1.00 (0.96,1.05)	10.9	1.00 (0.96,1.04)	11.4	0.94 (0.88,1.00)	13.0
C_{max} (nM)	1.05 (0.88,1.26)	30.2	0.97 (0.84,1.12)	34.8	0.80 (0.65,0.97)	41.1
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM*hr)	1.00 (0.96,1.04)	10.5	1.00 (0.97,1.04)	10.4	0.96 (0.90,1.02)	12.7
$AUC_{0\text{-}last}$ (nM*hr)	1.00 (0.95,1.05)	11.2	1.00 (0.96,1.04)	12.1	0.93 (0.87,0.99)	13.9
C_{24} (nM)	0.99 (0.95,1.04)	10.6	1.01 (0.97,1.05)	11.2	0.97 (0.92,1.02)	10.9

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

[b] Pseudo Within-Subject % CV = 100 x sqrt $((\sigma^2x+\sigma^2y-2\sigma xy)/2)$, where σ^2x and σ^2y are the estimated variances on the log scale for the two treatments being compared, and σxy is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

[c] Median (min, max) reported for T_{max}.

[d] Geometric mean, percent CV reported for $t_{1/2}$, CL/F and Vz/F. The percent CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt($\exp(s^2)$ - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.

[e] One subject only had samples up to 12 hours. Therefore, due to insufficient samples on the terminal phase, $t_{1/2}$ and related PK parameters ($AUC_{0\text{-}\infty}$, $t_{1/2}$, C_{24}, CL/F and Vz/F) were not calculated.

Reference = DOR/ISL FDC; Test A = DOR/ISL FDC, [redacted]

Test B = DOR/ISL FDC, [redacted] Test C = DOR/ISL FDC, [redacted]

FDC = fixed dose combination; DOR = doravirine; ISL = islatravir; CI = confidence interval; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio.

Data source: [5.3.1.2.3: P027] Table 11-2

2.7.6.2.3.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者28例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の3種類の試験製剤及び標準製剤を単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。28例中16例で有害事象が報告され、1件（無呼吸）を除き全ての有害事象が軽度又は中等度であった。副作用は7例で報告され、そのうち2例以上で認められた副作用は、頭痛（3例）及び関節痛（2例）であった。頭痛はいずれも発現後3日以内に回復し、軽度又は中等度であった。関節痛もいずれも発現後5日以内に回復し、軽度であった。

本試験にて重篤な有害事象として無呼吸（生命を脅かす可能性のある事象）が1件報告されたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。その後、被験者は追跡不能となったが、治験実施施設への聴取の結果、被験者は回復したと推定された。また、1例の被験者がCOVID-19（中等度）により、治験薬の投与を中止した。妊娠及び死亡はなく、治験薬と関連した有害事象により中止した被験者もいなかった。

2.7.6.2.3.5 結論

1) 血漿中DORのAUC0-inf及びCmax並びに血漿中ISLのAUC0-24の幾何平均比（試験製剤A／標準製剤）の90%信頼区間は、0.80～1.25の範囲に含まれたものの、血漿中ISLのCmaxの幾何平均比（試験製剤A／標準製剤）の90%信頼区間の上限は、1.25をわずかに上回った。したがって、単回投与後のDOR及びISLの薬物動態が標準製剤と試験製剤Aで類似しているという仮説は支持されなかった。
2) 試験製剤B又はCと標準製剤との比較に関して事前に規定した基準はなかったが、試験製剤B投与後の血漿中DORのAUC0-inf及びCmaxと血漿中ISLのAUC0-24及びCmax並びに試験製剤C投与後の血漿中DORのAUC0-inf及び血漿中ISLのAUC0-24は、標準製剤投与時と類似していた。試験製剤C投与後の血漿中DOR及び血漿中ISLのCmaxは、標準製剤投与時と比較して約20%低かった。
3) DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）の3種類の試験製剤及び標準製剤を単回経口投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.4 日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（MK-8591A-039試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.1.2.4: P039]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.4.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康成人被験者を対象としたDOR/ISL（100 mg/0.75 mg）投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する単回投与試験／039試験

実施医療機関

日本、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

日本人健康成人被験者を対象に、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を単回経口投与した際のDOR及びISLの血漿中薬物動態パラメータに対する食事の影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、14例の日本人健康成人男性被験者を対象とした、非盲検、無作為化、2投与順序、2処置、クロスオーバー、単回投与試験であった。空腹時（処置A）又は高脂肪食摂取後（処置B）のDOR/ISLの単回経口投与について、投与順序1（処置A→B）又は投与順序2（処置B→A）に7例ずつ割り付けた。各投与期の治験薬投与の間には、少なくとも14日間の休薬期間を設けた。

投与期間

単回

用法・用量

処置 A では、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC1錠を空腹時に単回経口投与、処置 B では、DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）FDC1錠を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}以下で、20歳以上45歳以下の健康な男性又は女性

評価基準

【薬物動態】

DOR と ISL の血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後72時間（DOR）又は投与後96時間（ISL）までの規定した時点で採取した。薬物動態の主要な評価項目として、血漿中 DOR 及び血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-last、AUC0-24、Cmax、Tmax、t1/2、C24、CL/F 及び Vz/F を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

薬物動態の解析には Per-Protocol 集団を用いた。Per-Protocol 集団は、科学的モデルに沿った薬効が十分に反映されるデータが得られるよう、治験実施計画書を遵守した被験者の部分集団から構成される。

DOR 及び ISL の AUC0-inf を自然対数変換し、処置及び時期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにより、無構造型の共分散行列を用いて、処置間の不等分散を許容し、同一被験者内における異なる処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果に対する分母の自由度の計算には、Kenward & Roger の方法を用いた（DDFM=KR）。

自然対数尺度上の処置間の平均値の差（食後投与－空腹時投与）の90%信頼区間は、モデルの誤差を用い t 分布に基づいて計算した。算出した信頼区間を逆変換することにより、AUC0-inf の幾何平均比（食後投与／空腹時投与）とその90%信頼区間を算出した。AUC0-last、AUC0-24、Cmax、C24についても、AUC0-inf と同様の方法で解析した。

【安全性】

治験薬を投与した全被験者を安全性解析対象集団とし、本集団を安全性及び忍容性の評価に用いた。

臨床検査値、12誘導心電図及びバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量について要約統計量を示し、グラフを作成した。安全性の変数によっては、ベースラインからの変化量を実測尺度（ベースラインからの変化量）にて計算、又は対数尺度上で計算し逆変換（ベースラインからの変化率）して表示した。

2.7.6.2.4.2 被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.4-1]及び[表 2.7.6.2.4-2]に示す。

表 2.7.6.2.4-1 被験者の内訳（039 試験）

	Treatment A		Treatment B		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	14		13		14	
Completed	13	(92.9)	13	(100.0)	13	(92.9)
Discontinued	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(7.1)
Adverse Event	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(7.1)

Page 1 of 1

Program Name: t_ds1.sas / Output: t_ds1.rtf
Date of Table Generation: 20[redacted]11:01
Data Source: P039MK8591A: adam-adsl;

Data source: [5.3.1.2.4: P039] Table 10-1

表 2.7.6.2.4-2 被験者の背景（039 試験）

	n	(%)
Subjects in population	14	
Gender		
Male	14	(100.0)
Female	0	(0.0)
Age category (Years)		
< 65	14	(100.0)
>= 65	0	(0.0)
Age (Years)		
Mean	28.6	
SD	6.8	
Median	27.5	
Range	20 to 41	
Race		
Asian	14	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	14	(100.0)
Weight (kg)		
Subjects with data	14	
Mean	62.59	
SD	5.22	
Median	61.45	
Range	53.7 to 69.3	
Height (cm)		
Subjects with data	14	
Mean	170.77	
SD	3.57	
Median	170.45	
Range	164.7 to 176.1	
BMI (kg/m^2)		
Subjects with data	14	
Mean	21.46	
SD	1.59	
Median	21.70	
Range	18.9 to 23.7	

Page 1 of 1

Program Name: t_dm1.sas / Output: t_dm1.rtf
Date of Table Generation: 20[redacted]11:01
Data Source: P039MK8591A: adam-adsl;

Data source: [5.3.1.2.4: P039] Table 10-2

2.7.6.2.4.3 薬物動態の結果

本試験では、DOR/ISL を投与した被験者14例から得られた血漿中薬物濃度データを用いて薬物

動態解析を行った。ただし、被験者1例が第1期終了後に試験を中止したため、高脂肪食摂取後に投与を受けた被験者は13例となった。日本人健康被験者に DOR/ISL を空腹時と高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の血漿中 DOR 及び血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.4-3]及び[表 2.7.6.2.4-4]に示す。

食後投与時の DOR の AUC0-inf の幾何平均は空腹時投与時と比較して32%増加した。DOR の Cmax の幾何平均は食後投与時と空腹時投与時で類似していた。食後投与時の DOR の Tmax の中央値は、空腹時投与時と比較して4.00時間遅延した。DOR の t1/2の幾何平均は食後投与時と空腹時投与時で同程度であった。

ISL の AUC0-inf の幾何平均は食後投与時と空腹時投与時で同程度であった。食後投与時の ISL の Cmax の幾何平均は空腹時投与時と比較して43%減少した。食後投与時の ISL の Tmax の中央値は、空腹時投与時と比較して1.50時間遅延した。ISL の t1/2の幾何平均は食後投与時と空腹時投与時で同程度であった。

表 2.7.6.2.4-3 日本人健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を空腹時及び食後に単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの要約統計量（039 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment A (Fasted)			Treatment B (Fed)			Treatment B / Treatment A		Pseudo within-subject %CV ‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC0-inf (nM・hr) †	14	36600	(29100, 46100)	13	48300	(41800, 55800)	1.32	(1.13, 1.54)	22.7
AUC0-24 (nM・hr) †	14	25400	(20800, 31000)	13	33200	(30300, 36300)	1.31	(1.12, 1.52)	22.5
AUC0-last (nM・hr) †	14	35300	(28300, 44200)	13	46900	(41100, 53600)	1.33	(1.14, 1.55)	22.7
Cmax (nM) †	14	2130	(1690, 2680)	13	2330	(2090, 2600)	1.09	(0.89, 1.34)	30.2
C24 (nM) †	14	522	(402, 678)	13	779	(641, 946)	1.49	(1.29, 1.72)	21.0
Tmax (hr) ‡	14	2.00	[0.50, 4.00]	13	6.00	[1.00, 12.00]	-	-	-
t1/2 (hr) §	14	13.8	(24.0)	13	12.5	(25.8)	-	-	-
CL/F (L/hr) §	14	6.42	(39.5)	13	4.86	(27.0)	-	-	-
V/F (L) §	14	128	(35.3)	13	87.7	(12.4)	-	-	-

Page 1 of 1

Treatment A: Single oral dose administration of DOR/ISL 100 mg/0.75 mg in the fasted state, Treatment B: Single oral dose administration of DOR/ISL100 mg/0.75 mg in the fed state

† Back-transformed least-squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values

‡ Median; minimum, maximum

§ Geometric mean; geometric percent coefficient of variation, calculated as 100 x sqrt(exp(s^2)-1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale

‖ Pseudo within-subject %CV = 100*sqrt((s_A^2 +s_B^2-2s_{AB})/2), where s_A^2 and s_B^2 are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and s_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model

GM: geometric mean; CI: confidence interval; GMR: least-squares geometric mean ratio

Program Name: t_pk1_2.sas / Output: t_pk1_2.rtf
Date of Table Generation: 20[redacted]19:23
Data Source: P039MK8591A: adam-adsl; adpp

Data source: [5.3.1.2.4: P039] Table 11-1

表 2.7.6.2.4-4 日本人健康被験者に DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を空腹時及び食後に単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（039 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment A (Fasted) N	GM	95% CI	Treatment B (Fed) N	GM	95% CI	Treatment B / Treatment A GMR	90% CI	Pseudo within-subject %CV ‖
AUC0-inf (nM・hr) †	14	95.1	(85.6, 106)	13	101	(93.4, 110)	1.07	(1.01, 1.12)	7.7
AUC0-24 (nM・hr) †	14	66.1	(59.7, 73.3)	13	69.1	(64.0, 74.6)	1.05	(0.99, 1.11)	8.1
AUC0-last (nM・hr) †	14	83.0	(75.1, 91.7)	13	86.8	(80.2, 94.0)	1.05	(0.99, 1.10)	7.4
Cmax (nM) †	14	31.5	(23.4, 42.2)	13	17.9	(14.5, 22.2)	0.57	(0.40, 0.81)	50.9
C24 (nM) †	14	0.373	(0.338, 0.412)	13	0.393	(0.354, 0.436)	1.05	(0.99, 1.12)	8.2
Tmax (hr) ‡	14	0.50	[0.25, 2.00]	13	2.00	[1.00, 3.00]	-	-	-
t1/2 (hr) §	14	56.9	(10.5)	13	63.1	(9.1)	-	-	-
CL/F (L/hr) §	14	26.9	(19.6)	13	25.2	(13.8)	-	-	-
V/F (L) §	14	2210	(14.7)	13	2290	(15.1)	-	-	-

Page 1 of 1

Treatment A: Single oral dose administration of DOR/ISL 100 mg/0.75 mg in the fasted state, Treatment B: Single oral dose administration of DOR/ISL100 mg/0.75 mg in the fed state

† Back-transformed least-squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values

‡ Median; minimum, maximum

§ Geometric mean; geometric percent coefficient of variation, calculated as 100 x sqrt(exp(s^2)-1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale

‖ Pseudo within-subject %CV = 100*sqrt((s_A^2 +s_B^2-2s_{AB})/2), where s_A^2 and s_B^2 are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and s_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model

GM: geometric mean; CI: confidence interval; GMR: least-squares geometric mean ratio

Program Name: t_pk1_1.sas / Output: t_pk1_1.rtf
Date of Table Generation: 20[redacted]19:22
Data Source: P039MK8591A: adam-adsl; adpp

Data source: [5.3.1.2.4: P039] Table 11-2

2.7.6.2.4.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者14例を安全性解析対象集団に含めた。DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を高脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口投与したときの忍容性は概して良好であった。14例中1例に有害事象（第二度房室ブロック）が認められ、高脂肪食摂取後のDOR/ISLの投与前に治験を中止した。本有害事象は軽度で、治験終了時までに回復した。重篤な有害事象、注目すべき有害事象、死亡又は副作用は報告されなかった。

2.7.6.2.4.5 結論

1) 食後投与時のDORのAUC0-infの幾何平均は空腹時投与時と比較して32%増加し、DORのCmaxの幾何平均は食後投与時と空腹時投与時で類似していた。
2) 食後投与時のDORのTmaxの中央値は空腹時投与時と比較して4.00時間遅延し、DORのt1/2の幾何平均は食後投与時と空腹時投与時で同程度であった。
3) ISLのAUC0-infの幾何平均は食後投与時と空腹時投与時で同程度であり、食後投与時のISLのCmaxの幾何平均は空腹時投与時と比較して43%減少した。
4) 食後投与時のISLのTmaxの中央値は空腹時投与時と比較して1.50時間遅延し、ISLのt1/2の幾何平均は食後投与時と空腹時投与時で同程度であった。
5) DOR/ISL（100 mg/0.75 mg）を食後又は空腹時に単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.5 非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（MK-8591-001試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.3.1.1: P001]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.5.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康成人被験者を対象に ISL の安全性及び薬物動態を評価する用量漸増単回投与試験／001試験

実施医療機関

ベルギー、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

1) 健康成人被験者に ISL を用量漸増単回投与した際の安全性を評価する。
2) 健康成人被験者に ISL を単回経口投与した際の ISL-TP の薬物動態プロファイルを予備的に検討し、PBMC 中の薬物動態パラメータ（AUC0-inf、Tmax、Cmax、C168及び t1/2）を評価する。
3) 健康成人被験者に ISL を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態プロファイルを予備的に検討し、薬物動態パラメータ（AUC0-inf、Tmax、Cmax 及び t1/2）を評価する。

【副次目的】

1) ISL を単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する。
2) ISL を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する。

仮説

許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示す用量のうち少なくとも1用量で、PBMC 中 ISL-

TP の C168の真の幾何平均が0.53 pmol/10^6 cells 以上である。

試験デザイン

本試験は、24例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対象、3期、交互パネル、用量漸増単回投与試験であった。被験者を3つのパネル（パネル A、B 又は C）のうち1パネルに組み入れた後、各パネルで被験者8例を ISL（6例）又はプラセボ（2例）のいずれかに無作為に割り付け、3つの投与期（第1～3期）にわたり投与した。各投与期でパネルごとに交互に投与を行い、各投与の後に用量漸増した。安全性評価のため次用量の投与の前に少なくとも10日間の期間を設け、各被験者の投与と投与の間は、27日間以上の間隔を空けた。第1期において、パネル A では ISL 15 mg 又はプラセボ、パネル B では ISL 30 mg 又はプラセボ、パネル C では ISL 100 mg 又はプラセボを投与した。第2期では、パネル A に ISL 200 mg 又はプラセボ、パネル B に ISL 400 mg 又はプラセボ、パネル C に ISL 5 mg 又はプラセボを投与した。第3期にパネル B では食後に ISL 30 mg 又はプラセボを投与し、食事の影響を検討した。ISL 15 mg 投与後に、ISL-TP の C168が目標濃度（0.53 pmol/10^6 cells）に到達したため、高用量での投与を予定していたパネル A 及び C の第3期は実施しなかった。

投与期間

単回

用法・用量

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.5-1]に示す。

表 2.7.6.2.5-1 治験薬の内容（001 試験）

Panel	Intervention	Unit Dose and Frequency	Formulation
A	ISL	15, 200 mg; single dose	Oral suspension
B	ISL	30, 400, and 30 mg (fed); single dose	Oral suspension
C	ISL	100, 5 mg; single dose	Oral suspension
A, B, and C	Placebo	0 mg; single dose	Oral suspension

Data source: [5.3.3.1.1: P001] Synopsis

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が32.0 kg/m^2以下で、18歳以上60歳以下の健康な男性及び妊娠の可能性のない女性

評価基準

【薬物動態】

PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL の薬物濃度測定用検体を、投与前並びに投与後96時間（ISL）及び936時間（ISL-TP）までの規定した時点で採取した。PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL の薬物動態パラメータ［AUC0-inf、Cmax、Tmax、C168（ISL-TP のみ）及び t1/2］を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

C168（PBMC のみ）、AUC0-inf、Cmax を自然対数変換し、用量を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより、PBMC 中 ISL-TP と血漿中 ISL に関して、それぞれパラメータごとに評価した。対数変換後の値及び t 分布を用いて、各パネルの最小二乗平均の95%信頼区間を計算した。自由度の計算は、Kenward & Roger による方法を用いて計算した（DDFM=KR）。最小二乗平均並びにその信頼区間の下限及び上限を逆変換し、実測値の尺度上の幾何平均及び信頼区間を計算した。PBMC 中 ISL-TP の C168の真の幾何平均が0.53 pmol/10^6 cells 以上となる事後分布の確率は無情報事前分布を用い、正規分布を仮定して計算した。1用量以上で事後確率が70%で、安全性及び忍容性のプロファイルが許容範囲内である場合に、主要な薬物動態の仮説を満たすとした。

ISL 30 mg での食事の影響を評価するために、AUC0-inf、Cmax 及び C168（PBMC のみ）の幾何平均比と90%信頼区間を測定対象物質（PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL）ごとに計算した。

PBMC 中 ISL-TP の C168の用量比例性を探索的に評価した。最初に、対数用量、パネル及び対数用量とパネルの交互作用を固定効果、パネル内被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて、パネルの効果を探索的に解析した。対数用量とパネルの交互作用及びパネルの効果は有意水準0.05で統計的に有意でなかったため、最終モデルに含めなかった。最終モデルは対数用量を共変量及びパネル内被験者を変量効果に含めた。全パネルから全体の傾きを推定した。観察された薬物動態データを用量に対してプロットし、元の尺度での回帰式及び Schéffe による95%信頼領域を示した。PBMC 中 ISL-TP の C168と同様に、AUC0-inf（血漿中 ISL）及び Cmax（血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP）の用量比例性も評価した。

【安全性】

安全性及び忍容性は有害事象及び他の安全性評価項目（バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査値）により評価した。1回以上治験薬を投与した全被験者の有害事象は一覧表及び表形式で記述的に要約した。

2.7.6.2.5.2 被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.5-2]及び[表 2.7.6.2.5-3]に示す。

表 2.7.6.2.5-2 被験者の内訳（001 試験）

	Panel A		Panel B		Panel C		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	8		8		8		24	
Status for Trial								
Completed	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	24	(100.0)

Panel A= placebo or MK-8591 15 mg/200 mg
Panel B= placebo or MK-8591 30 mg/400 mg/30 mg with food
Panel C= placebo or MK-8591 100 mg/5 mg

Data source: [5.3.3.1.1: P001] Table 10-1

表 2.7.6.2.5-3 被験者の背景（001 試験）

	Panel A		Panel B		Panel C		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	8		8		8		24	
SEX								
Male	5	(62.5)	8	(100.0)	6	(75.0)	19	(79.2)
Female	3	(37.5)	0	(0.0)	2	(25.0)	5	(20.8)
Age (Years)								
18 to 60	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	24	(100.0)
Mean	55.8		54.9		53.0		54.5	
SD	2.5		5.1		6.3		4.8	
Median	55.5		57.5		54.5		56.5	
Range	52 to 59		46 to 60		43 to 60		43 to 60	
Race								
White	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	24	(100.0)
Ethnicity								
Not Hispanic Or Latino	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	24	(100.0)
Weight (kg)								
Participants with data	8		8		8		24	
Mean	83.3		87.1		77.5		82.6	
SD	13.1		10.1		6.9		10.7	
Median	83.6		85.5		75.0		79.7	
Range	65.9 to 103.3		75.4 to 104.5		70.4 to 90.2		65.9 to 104.5	
BMI (kg/m2)**								
Participants with data	8		8		8		24	
Mean	25.7		27.8		26.5		26.7	
SD	2.2		3.0		2.5		2.6	
Median	26		28		25		26	
Range	22.3 to 29.1		24.2 to 32.0		23.9 to 31.6		22.3 to 32.0	

Panel A= placebo or MK-8591 15 mg/200 mg
Panel B= placebo or MK-8591 30 mg/400 mg/30 mg with food
Panel C= placebo or MK-8591 100 mg/5 mg

Data source: [5.3.3.1.1: P001] Table 10-2

2.7.6.2.5.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL を投与した被験者24例から得られた血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物濃度データを用いて薬物動態解析を行った。健康被験者に ISL 5～400 mg 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を、それぞれ[表 2.7.6.2.5-4]及び[表 2.7.6.2.5-5]に示す。

ISL は速やかに吸収され、空腹時投与での Tmax の中央値は0.5時間であった。投与後96時間までの血漿中薬物濃度データを用いた解析の結果、血漿中濃度の減少は、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）と約50～60時間の t1/2で緩徐に消失する終末相の二相性を示した。ISL の血漿中曝露量は、15～400 mg の用量範囲で、ほぼ用量比例的に増加した。高脂肪食摂取後に ISL 30 mg を投与した際の血漿中 ISL の Tmax はやや遅延し、食後投与時の Cmax は空腹時投与時と比べて50%低かった。血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-168及び AUC0-last は空腹時と食後で同程度であった。PBMC 中 ISL-TP の AUC0-inf、AUC0-168、Cmax 及び C168は空腹時と食後で同程度であった。

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 濃度は過小評価されている可能性がある。各投与期の間で ISL-TP 濃度の過小評価の程度に違いがあるかは不明である。PBMC 中 ISL-TP の薬物動態は、5～400 mg の用量範囲で概して用量比例性を示した。15～400 mg の全ての用量で、PBMC 中 ISL-TP の C168の真の平均値が0.53 pmol/10^6 cells を超える事後確率は70%を上回った。

表 2.7.6.2.5-4　　健康被験者に ISL 5～400 mg を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（001 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Panel C 5 mg N = 6		Panel A 15 mg N = 6		Panel B 30 mg N = 6		Panel C 100 mg N = 6	
	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI
AUC0-∞ (hr*umol/L) [a]	- [d]		1.58	(1.41, 1.78)	3.91	(3.48, 4.39)	11.7	(10.3, 13.2)
AUC0-168 (hr*umol/L) [a]	0.366	(0.324, 0.412)	1.41	(1.25, 1.59)	3.74	(3.31, 4.21)	10.9	(9.69, 12.3)
AUClast (hr*umol/L) [a]	0.353 [e]	(0.314, 0.396)	1.26 [e]	(1.12, 1.42)	3.45	(3.07, 3.88)	10.1	(8.98, 11.3)
Cmax (nmol/L) [a]	147	(120, 181)	390	(317, 480)	1070	(867, 1310)	3200	(2600, 3930)
Tmax (hr) [b]	0.50	(0.50, 0.50)	0.50	(0.25, 1.00)	0.50	(0.25, 0.50)	0.50	(0.25, 0.50)
Apparent t1/2 (hr) [c]	- [d]		51.40	16.6	48.59	13.0	58.88	7.6
CL/F (L/hr) [c]	- [d]		32.47	17.8	26.67	15.9	29.26	15.8
Vz/F (L) [c]	- [d]		2407.77	15.3	1869.35	6.5	2485.61	13.6

Pharmacokinetic Parameters	Panel A 200 mg N = 6		Panel B 400 mg N = 6		Panel B 30 mg (fed) N=6	
	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI
AUC0-∞ (hr*umol/L) [a]	25.6	(22.8, 28.8)	48.3	(43.1, 54.2)	4.30	(3.82, 4.83)
AUC0-168 (hr*umol/L) [a]	24.1	(21.4, 27.2)	47.2	(41.9, 53.1)	3.91	(3.47, 4.41)
AUClast (hr*umol/L) [a]	22.3	(19.8, 25.0)	44.6	(39.8, 50.0)	3.49	(3.11, 3.92)
Cmax (nmol/L) [a]	6180	(5030, 7600)	9910	(8070, 12200)	542	(441, 666)
Tmax (hr) [b]	0.50	(0.50, 0.50)	0.50	(0.50, 1.00)	1.75	(0.50, 4.02)
Apparent t1/2 (hr) [c]	61.42	8.2	48.46	7.2	63.55	20.8
CL/F (L/hr) [c]	27.32	8.6	27.83	15.5	24.25	21.1
Vz/F (L) [c]	2420.57	12.6	1946.07	17.4	2223.84	13.9

GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval.

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

[b] Median (min, max) reported for Tmax.

[c] Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent t1/2, CL/F and Vz/F.

[d] Not determined due to insufficient data at the terminal phase.

[e] For 5mg dose, AUC0-last is AUC0-12hr for 4 subjects, AUC0-16hr for 1 subject and AUC0-24hr for 1 subject. For 15mg dose, AUC0-last is AUC0-48hr for 2 subjects and AUC0-96hr for 4 subjects.

Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effects model = 0.069 for AUC0-∞, 0.082 for AUC0-168, 0.080 for AUClast, 0.206 for Cmax. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject coefficient of variation.

Data source: [5.3.3.1.1: P001] Table 11-1

C Confidential

表 2.7.6.2.5-5　　健康被験者に ISL 5～400 mg を単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量（001 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Panel C 5 mg N = 6		Panel A 15 mg N = 6		Panel B 30 mg N = 6		Panel C 100 mg N = 6	
	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI
AUC0-∞ (hr*pmol/10^6 cells) [a]	162	(120, 217)	670	(499, 900)	1420	(1060, 1900)	2480	(1850, 3330)
AUC0-168 (hr*pmol/10^6 cells) [a]	91.6	(73.5, 114)	341	(274, 425)	871	(700, 1080)	1260	(1010, 1560)
Cmax (pmol/10^6 cells) [a]	1.06	(0.829, 1.37)	3.65	(2.85, 4.69)	8.21	(6.39, 10.5)	13.8	(10.7, 17.7)
C168hr (pmol/10^6 cells) [a]	0.292	(0.189, 0.454)	1.24	(0.797, 1.92)	2.76	(1.78, 4.29)	4.79	(3.09, 7.43)
Tmax (hr) [b]	9.00	(6.00, 24.25)	6.00	(6.00, 48.07)	24.00	(6.00, 48.00)	24.00	(12.00, 48.00)
Apparent t1/2 (hr) [c]	126.00	50.3	161.45	29.7	118.17	23.8	171.28	80.5
Pharmacokinetic Parameters	Panel A 200 mg N = 6		Panel B 400 mg N = 6		Panel B 30 mg (fed) N=6 [d,e]			
	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI		
AUC0-∞ (hr*pmol/10^6 cells) [a]	5180	(3850, 6960)	9320	(6950, 12500)	1370	(975, 1920)		
AUC0-168 (hr*pmol/10^6 cells) [a]	3100	(2490, 3860)	5300	(4260, 6580)	660	(520, 838)		
Cmax (pmol/10^6 cells) [a]	38.4	(29.9, 49.3)	63.6	(49.6, 81.6)	7.85	(6.11, 10.1)		
C168hr (pmol/10^6 cells) [a]	7.73	(4.98, 12.0)	18.3	(11.8, 28.4)	2.71	(1.67, 4.40)		
Tmax (hr) [b]	6.00	(6.00, 12.00)	12.08	(6.08, 24.13)	17.97	(6.00, 24.00)		
Apparent t1/2 (hr) [c]	159.64	27.4	160.32	16.6	144.65	62.6		

GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; PBMCs = Peripheral blood mononuclear cells; TP= Triphosphate.

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

[b] Median (min, max) reported for Tmax.

[c] Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent t1/2.

[d] N=5 for AUC0-168 and C168; one subject missed the study visits after 96hr in 30 mg fed treatment for personal reasons.

[e] N=4 for AUC0-∞ and Apparent t1/2; one subject missed the study visits after 96hr in 30 mg fed treatment for personal reasons and another subject's terminal phase could not be determined.

Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effects model = 0.231 for AUC0-∞, 0.208 for AUC0-168, 0.247 for Cmax, 0.510 for C168. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject coefficient of variation.

Data source: [5.3.3.1.1: P001] Table 11-2

C Confidential

2.7.6.2.5.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者24例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者に ISL 5～400 mg を単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。ISL 投与後、24例中16例で30件の非重篤な有害事象が報告され、副作用はなかった。2例以上の被験者で報告された有害事象は、頭痛（9例）、上咽頭炎（4例）、口腔ヘルペス（2例）であった。全ての有害事象は軽度又は中等度と判定され、治験終了時までに回復した。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.5.5 結論

1) 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に ISL 5～400 mg を単回経口投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。
2) ISL 15 mg 以上では、ISL-TP の C168が薬物動態学的閾値である0.53 pmol/10^6 cells を上回った。
3) 血漿中 ISL の Cmax 及び AUC は、15～400 mg の範囲で用量比例的に増加した。
4) 食後投与時の血漿中 ISL の Tmax はやや遅延し、Cmax は空腹時投与時と比べて50%低かった。血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-168及び AUC0-last は空腹時と食後で同程度であった。PBMC 中 ISL-TP の薬物動態に対し、高脂肪食摂取による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.7.6.2.6 非日本人健康被験者を対象とした用量漸増反復投与試験（MK-8591-002試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.3.1.2: P002]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.6.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康成人被験者を対象に ISL の安全性及び薬物動態を評価する用量漸増反復投与試験／002試験

実施医療機関

ベルギー、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

1) 健康成人被験者に ISL を用量漸増反復投与した際の安全性を評価する。
2) 健康成人被験者に ISL を反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態プロファイルを予備的に検討し、薬物動態パラメータ（AUC0-24、AUC0-168、Tmax、Cmax、C24、C168及び t1/2）を算出する。
3) 健康成人被験者に ISL を反復経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態プロファイルを予備的に検討し、薬物動態パラメータ（AUC0-24、AUC0-168、Tmax、Cmax 及び t1/2）を算出する。

仮説

許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示す用量のうち少なくとも1用量で、PBMC 中 ISL-TP の C168（パネル A、B 及び C）又は C24（パネル D 及び E）の真の幾何平均が0.53 pmol/10^6 cells 以上である。

試験デザイン

本試験は、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、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増反復投与試験であった。被験者を各パネル（A、B 及び C）8例ずつ無作為に割り付け、1、8及び15日目に ISL（6例）又はプラセボ（2例）を週1回計3回投与した。被験者は、1つのパネルにのみ参加した。

投与期間

反復（3回）

用法・用量

パネル A、B 及び C で、ISL 10、30及び100 mg 又はプラセボを1、8及び15日目に経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.6-1]に示す。

表 2.7.6.2.6-1 治験薬の内容（002 試験）

Intervention	Unit Dose and Frequency	Formulation
ISL	10, 30, or 100 mg doses once weekly for 3 weeks	Oral capsules
Placebo	0 mg once weekly for 3 weeks	Oral capsules

Data source: [5.3.3.1.2: P002] Synopsis

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が32 kg/m^{2}以下で、18歳以上60歳以下の健康な男性及び妊娠の可能性のない女性

評価基準

【薬物動態】

PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL の薬物濃度測定用検体を、投与前並びに投与後168時間（ISL）及び336時間（ISL-TP）までの規定した時点で採取した。PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータ（AUC0-24、AUC0-168、Tmax、Cmax、C24、C168及び t1/2）及び血漿中 ISL の薬物動態パラメータ（AUC0-24、AUC0-168、Tmax、Cmax 及び t1/2）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

薬物動態の目標値

PBMC 中 ISL-TP の C168を自然対数変換し、用量、時点（1日目、8日目及び15日目）、用量と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより評価した。PBMC 中 ISL-TP の C168の幾何平均と90%信頼区間を1日目、8日目及び15日目の用量ごとに計算した。PBMC 中 ISL-TP の C168の真の幾何平均が0.53 pmol/10^6 cells 以上となる事後分布の確率は正規分布を仮定し Jeffrey's の無情報事前分布を用いて、1日目、8日目及び15日目の用量ごとに計算した。15日目の PBMC 中 ISL-TP の真の C168が、ISL の非臨床試験（アカゲザル）から得られ、事前に設定した閾値（0.53 pmol/10^6 cells）以上となる事後確率が少なくとも1用量で70%となり、安全性及び忍容性のプロファイルが許容範囲内である場合に、薬物動態の主要な仮説を満たすとした。PBMC 中 ISL-TP の AUC0-168及び Cmax 並びに ISL の C168、AUC0-168及び Cmax も同様に解析した。

用量比例性

15日目のデータを用いて探索的に用量比例性を評価した。ISL の AUC0-168の主要な評価の用量比例性は対数変換後の AUC を従属変数、対数用量を説明変数とする冪モデルを用いた。冪モデルを用いて対数用量の回帰係数の推定値及び95%信頼区間を計算した。

薬物動態データを用量に対してプロットし、元の尺度での推定された回帰式及び Schéffe による95%信頼領域を示した。ISL の Cmax 及び C168の用量比例性についても、ISL の AUC0-168と同様に評価した。

解析対象集団には、少なくとも１つの薬物動態データが得られ治験の手順を遵守した全被験者を含めた。ISL を投与された18例が解析対象集団であった。輸送途中の融解による PBMC 検体の損失のため、ISL 10 mg 投与後の投与15日目の PBMC 中 ISL-TP の C168のデータは1例、t1/2のデータは3例のみとなった。

【安全性】

1回以上治験薬を投与した被験者を安全性及び忍容性の解析に含めた。有害事象は記述的に要約し、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査値の評価項目は記述的に要約した。

2.7.6.2.6.2 被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.6-2] 及び[表 2.7.6.2.6-3]に示す。

表 2.7.6.2.6-2 被験者の内訳（002 試験）

	MK-8591 10 mg		MK-8591 30 mg		MK-8591 100 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	6		6		6		6		24	
Status for Trial										
Completed	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)

Data source: [5.3.3.1.2: P002] Table 10-1

表 2.7.6.2.6-3 被験者の背景（002 試験）

	MK-8591 10 mg		MK-8591 30 mg		MK-8591 100 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	6		6		6		6		24	
Sex										
Male	5	(83.3)	3	(50.0)	5	(83.3)	4	(66.7)	17	(70.8)
Female	1	(16.7)	3	(50.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	7	(29.2)
Age (Years)										
18 to 60	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)
Mean	43.8	55.0	43.7	43.2	46.4	43.8	55.0	43.7	43.2	46.4
SD	13.9	4.7	7.7	13.9	11.3	13.9	4.7	7.7	13.9	11.3
Median	46.0	56.0	45.0	49.5	50.5	46.0	56.0	45.0	49.5	50.5
Range	23 to 59	48 to 60	35 to 52	18 to 54	18 to 60	23 to 59	48 to 60	35 to 52	18 to 54	18 to 60
Race										
Multiple	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
Black Or African American, White	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
White	6	(100.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(95.8)
Ethnicity										
Not Hispanic Or Latino	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)
SD= Standard deviation										

Data source: [5.3.3.1.2: P002] Table 10-2

Confidential

2.7.6.2.6.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL を投与した被験者18例から得られた血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物濃度データを用いて薬物動態解析を行った。健康被験者に ISL 10、30及び100 mg を週1回反復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を、それぞれ[表 2.7.6.2.6-4]及び[表 2.7.6.2.6-5]に示す。

ISL を週1回反復投与した際の血漿中 ISL の蓄積は僅かであった。ISL 10 mg 投与群の初回投与の投与後48時間及び最終投与の投与後96時間で、全被験者の血漿中濃度は LLOQ（3.41 nM）を下回っていた。

ISL 10、30及び100 mg を投与した際の ISL-TP の累積係数は、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 C168でやや蓄積が認められたが（累積係数はそれぞれ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。初回投与で全ての用量において PBMC 中 ISL-TP の C168が薬物動態学的閾値である 0.53 pmol/10^6 cells に到達した。

PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL の薬物動態は、10～100 mg の用量範囲で概して用量比例的に増加した。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、対数用量に対する回帰係数の推定値は1.0に近かった。

表 2.7.6.2.6-4　健康被験者に ISL 10、30 及び 100 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）反復経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（002 試験）

Pharmacokinetic Parameters	10 mg N = 6	30 mg N = 6	100 mg N = 6
Day 1 (First Dose)			
AUC0-168 (hr*umol/L) [a]	0.713 (0.606, 0.840)	3.26 (2.77, 3.84)	9.62 (8.17, 11.3)
Cmax (nmol/L) [a]	193 (133, 280)	647 (445, 940)	1470 (1010, 2140)
Tmax (hr) [b]	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 1.00)	2.00 (1.00, 6.00)
Day 15 (Last Dose)			
AUC0-168 (hr*umol/L) [a]	0.867 (0.736, 1.02)	3.98 (3.38, 4.68)	12.0 (10.2, 14.1)
Cmax (nmol/L) [a]	241 (166, 350)	637 (439, 926)	1850 (1270, 2680)
Tmax (hr) [b]	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.12)	1.00 (1.00, 6.00)
Apparent t1/2 (hr) [c]	16.48 (157.32)	74.21 (14.20)	87.14 (9.61)
Accumulation Ratio: Day 15 / Day 1			
AUC0-168 (hr*umol/L) [d]	1.22 (1.08, 1.36)	1.22 (1.09, 1.37)	1.25 (1.11, 1.40)
Cmax (nmol/L) [d]	1.25 (0.82, 1.92)	0.99 (0.64, 1.51)	1.26 (0.82, 1.93)

GM=geometric least-squares mean; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; N=number of participants.

[a] Back-transformed least squares mean and 95% confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.

[b] Median (min, max) reported for Tmax.

[c] Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent t1/2.

[d] Back-transformed least squares mean difference and 90% confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values.

Square root of conditional mean-squared error (residual error) from the linear mixed-effect model = 0.114 for AUC0-168hr, 0.422 for Cmax. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject CV.

Data source: [5.3.3.1.2: P002] Table 11-1

Confidential

表 2.7.6.2.6-5　健康被験者に ISL 10、30 及び 100 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量（002 試験）

Pharmacokinetic Parameters	10 mg N = 6	30 mg N = 6	100 mg N = 6
Day 1 (First Dose)			
AUC0-168 (hr*pmol/10^6 cells) [a]	341 (256, 454)	1160 (872, 1550)	3150 (2370, 4200)
Cmax (pmol/10^6 cells) [a]	3.79 (2.68, 5.34)	13.2 (9.34, 18.6)	31.3 (22.2, 44.2)
C168 (pmol/10^6 cells) [a]	0.988 (0.761, 1.28)	3.67 (2.83, 4.76)	13.5 (10.4, 17.6)
Tmax (hr) [b]	48.00 (24.00, 96.03)	9.00 (6.00, 24.13)	18.00 (6.00, 48.00)
Day 15 (Last Dose) [e]			
AUC0-168 (hr*pmol/10^6 cells) [a]	476 (357, 634)	1570 (1180, 2100)	4740 (3560, 6320)
Cmax (pmol/10^6 cells) [a]	6.38 (4.52, 9.00)	19.6 (13.9, 27.7)	46.7 (33.1, 65.9)
C168 (pmol/10^6 cells) [a]	1.30 (0.740, 2.29) [e]	5.36 (4.13, 6.96)	14.3 (11.0, 18.6)
Tmax (hr) [b]	18.00 (6.00, 48.00)	15.00 (6.00, 24.00)	24.00 (12.00, 48.00)
Apparent t1/2 (hr) [c]	91.71 (17.76) [e]	136.72 (25.38)	153.14 (20.37)
Accumulation Ratio: Day 15 / Day 1			
AUC0-168 (hr*pmol/10^6 cells) [d]	1.40 (1.04, 1.87)	1.36 (1.01, 1.82)	1.50 (1.12, 2.02)
Cmax (pmol/10^6 cells) [d]	1.68 (1.17, 2.43)	1.49 (1.03, 2.14)	1.49 (1.03, 2.15)
C168 (pmol/10^6 cells) [d]	1.32 (0.82, 2.12)	1.46 (1.17, 1.83)	1.06 (0.85, 1.33)

GM=geometric least-squares mean; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; N=number of participants; PBMCs=Peripheral blood mononuclear cells; TP=Triphosphate.

[a] Back-transformed least squares mean and 95% confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.

[b] Median (min, max) reported for Tmax.

[c] Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent t1/2.

[d] Back-transformed least squares mean difference and 90% confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values.

[e] N=1 for C168; N=3 for t1/2 for 10 mg on Day 15.

Square root of conditional mean-squared error (residual error) from the linear mixed-effect model = 0.289 for AUC0-168hr, 0.227 for Cmax and 0.362 for C168hr When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject CV.

Data source: [5.3.3.1.2: P002] Table 11-2

C Confidential

2.7.6.2.6.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者24例を安全性解析対象集団に含めた。健康成人被験者にISL 10、30及び100 mgを週1回、3週間反復経口投与した際の忍容性は概して良好であった。24例中9例で有害事象が報告された。最もよくみられた有害事象は頭痛（3例）であり、このうち2例が治験薬との関連ありと判定された。全ての有害事象は軽度又は中等度と判定され、治験終了時までに回復した。重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変化はなかった。

2.7.6.2.6.5 結論

1) 健康成人被験者にISL 10、30及び100 mgを週1回、3週間経口投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。
2) 初回投与で全ての用量においてPBMC中ISL-TPのC168が薬物動態学的閾値である0.53 pmol/10^6 cellsに到達した。
3) ISLを週1回投与した際、ISL-TPのAUC0-168及びCmaxに若干の蓄積が認められた。比較的短い半減期から予想されたように、血漿中ISLの蓄積は僅かであった。
4) PBMC中ISL-TP及び血漿中ISLの薬物動態は、10、30及び100 mgの範囲で概して用量比例的に増加した。

2.7.6.2.7 非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（MK-8591-009試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.3.1.3: P009]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.7.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康成人被験者を対象に ISL を1日1回投与した際の安全性及び薬物動態を評価する反復投与試験／009試験

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

健康成人被験者を対象に ISL を1日1回反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 健康成人被験者に ISL を1日1回反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態を評価し、薬物動態パラメータ（AUC0-24、Cmax、Cavg、C24、Tmax 及び t1/2）を算出する。
2) 健康成人被験者に ISL を1日1回反復経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態を評価し、薬物動態パラメータ（AUC0-24、Cmax、Cavg、C24、Tmax 及び t1/2）を算出する。

【探索的目的】

1) 血漿中 ISL 濃度と PBMC 中 ISL-TP 濃度の関係性を評価する。
2) ISL を反復経口投与した際の未変化体 ISL の尿中排泄を評価する。
3) ISL を反復経口投与した際の直腸中（男性のみ）及び膣組織中の ISL、ISL-TP 及び ISL-DP 濃度を評価する。

仮説

【主要仮説】

ISL を単回投与した際に PBMC 中 ISL-TP の C24の真の幾何平均が0.05 pmol/10^6 cells を超える用量において、忍容性が良好である。

試験デザイン

本試験は、36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、プラセボ対照、反復投与試験であり、3つのパネルから構成された。パネル A と B は並行して実施され、パネル A の予備的な安全性及び薬物動態データを評価した上でパネル C の実施を決定した。各パネルで被験者を ISL（9例）又はプラセボ（3例）のうち、いずれかに無作為に割り付けた。

投与期間

パネル A：反復（42日間）

パネル B：反復（28日間）

パネル C：反復（28日間）

用法・用量

パネル A では、ISL 5 mg 又はプラセボを1日1回42日間反復経口投与した。パネル B 及び C では、それぞれ ISL 0.25 mg 及び0.75 mg 又はプラセボを1日1回28日間反復経口投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.7-1]に示す。

表 2.7.6.2.7-1　治験薬の内容（009 試験）

薬剤	力価	剤形
ISL	0.25 mg	カプセル
ISL	1 mg	カプセル
ISL のプラセボ	0 mg	カプセル

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^2以上32 kg/m^2以下で、19歳以上55歳以下の健康な男性及び妊娠の可能性のない女性

評価基準

【薬物動態】

PBMC 中 ISL-TP 及び ISL-DP 並びに血漿中 ISL の薬物濃度測定用検体を、投与前、投与期間中及び最終投与後42日（パネル A）又は35日（パネル B 及び C）までの規定した時点で採取した。尿中 ISL の薬物濃度測定用検体を、投与後1、28及び／又は42日の投与前及び投与後24時間まで採取した。ISL、ISL-TP 及び ISL-DP 濃度測定用に、投与後の規定した時点で、直腸（男性のみ）及び膣組織の生検を実施した。PBMC 中 ISL-TP 及び ISL-DP 並びに血漿中 ISL の薬物動態パラメータ（AUC0-24、Cmax、Cavg、C24、Tmax 及び t1/2）、そして尿中 ISL の薬物動態パラメータ（Ae0-24、CLr 及び fe）を算出した。また、PBMC 中 ISL-TP の平均濃度が約0.05 pmol/10^6 cells に到達した時間も推定した。さらには、ISL 0.25 mg、0.75 mg 及び5 mg を反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の C24と血漿中 ISL の Cmax との関連性を評価した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

PBMC 中 ISL-TP の C24を自然対数変換し、用量、時点、用量と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより評価した。PBMC 中 ISL-TP の C24の各用量での幾何平均と90%信頼区間を、薬物動態検体採取日ごとに計算した。PBMC 中 ISL-TP の AUC0-24及び Cmax 並びに血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-DP の AUC0-24、Cmax 及び C24についても、同様に解析した。

PBMC 中 ISL-TP の C24の真の幾何平均が0.05 pmol/10^6 cells 超となる事後分布の確率は正規分布を仮定し Jeffrey's の無情報事前分布を用いて用量ごとに計算し、1用量以上で70%となり、忍容性が概して良好な場合に薬物動態の主要な仮説を満たすとした。PBMC 中 ISL-TP、ISL-DP 及び血漿中 ISL は時点及び用量ごとに記述統計量［例数（N）、算術平均（AM）、標準偏差（SD）、算術平均に基づく変動係数（ACV）、中央値（Med）、最小値（Min）、最大値（Max）、幾何平均（GM）、幾何平均に基づく変動係数（GCV）］を計算した。

【安全性】

有害事象及び副作用の発現例数を用量ごとに記述的に要約し一覧表を作成した。副作用の発現例数の要約は用量ごとに記述的に要約した。臨床検査値、12誘導心電図及びバイタルサインにつ

いては、個別値において意味のある変化が認められなかったため、記述統計量で要約しなかった。

2.7.6.2.7.2 被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.7-2]及び[表 2.7.6.2.7-3]に示す。

表 2.7.6.2.7-2 被験者の内訳（009 試験）

	0.25 mg MK-8591 N (%)	0.75 mg MK-8591 N (%)	5 mg MK-8591 N (%)	Placebo N (%)	Overall N (%)
Subjects in Population	9	9	9	9	36
Trial Disposition					
Completed	8 (88.9)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	35 (97.2)
Discontinued	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Withdrawal by Subject	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

0.25 mg MK-8591 (Panel B): 0.25 mg MK-8591 (1 x 0.25 mg capsule) administered QD for 28 consecutive days
0.75 mg MK-8591 (Panel C): 0.75 mg MK-8591 (3 x 0.25 mg capsules) administered QD for 28 consecutive days
5 mg MK-8591 (Panel A): 5 mg MK-8591 (5 x 1 mg capsules) administered QD for 42 consecutive days
Placebo: Placebo to MK-8591 (Panels A, B and C)
Each subject is counted only once for Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.
Source: [P009MK8591: adam-adsl]

Data source: [5.3.3.1.3: P009] Synopsis

表 2.7.6.2.7-3 被験者の背景（009 試験）

	0.25 mg MK-8591		0.75 mg MK-8591		5 mg MK-8591		Placebo	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Subjects in population	9		9		9		9	
Gender								
Female	0	(0.0)	3	(33.3)	1	(11.1)	2	(22.2)
Male	9	(100.0)	6	(66.7)	8	(88.9)	7	(77.8)
Age (Years)								
19 to 29	2	(22.2)	1	(11.1)	3	(33.3)	2	(22.2)
30 to 39	5	(55.6)	2	(22.2)	3	(33.3)	0	(0.0)
40 to 49	1	(11.1)	4	(44.4)	2	(22.2)	5	(55.6)
50 to 59	1	(11.1)	2	(22.2)	1	(11.1)	2	(22.2)
Mean	36.1		41.3		32.9		42.8	
SD	8.95		7.95		11.25		9.47	
Median	34.0		42.0		30.0		47.0	
Range	26 to 53		29 to 51		19 to 53		27 to 55	
Race								
American Indian or Alaska Native	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Black or African American	2	(22.2)	1	(11.1)	2	(22.2)	0	(0.0)
Multiple	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)
White	7	(77.8)	7	(77.8)	6	(66.7)	9	(100.0)
Ethnicity								
Hispanic or Latino	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Not Hispanic or Latino	8	(88.9)	9	(100.0)	9	(100.0)	8	(88.9)
Height (cm)								
Mean	177.0		171.8		172.9		175.1	
Range	167 to 188		163 to 184		156 to 186		164 to 186	
Weight (kg)								
Mean	85.99		83.08		79.62		89.26	
Range	70.5 to 95.8		67.1 to 96.5		54.8 to 92.6		68.8 to 106.8	
BMI (kg/m^2)								
Mean	27.577		28.020		26.463		29.021	
Range	20.18 to 31.36		25.31 to 31.15		22.53 to 30.79		23.90 to 31.92	

0.25 mg MK-8591 (Panel B): 0.25 mg MK-8591 (1 x 0.25 mg capsule) administered QD for 28 consecutive days
0.75 mg MK-8591 (Panel C): 0.75 mg MK-8591 (3 x 0.25 mg capsules) administered QD for 28 consecutive days
5 mg MK-8591 (Panel A): 5 mg MK-8591 (5 x 1 mg capsules) administered QD for 42 consecutive days
Placebo: Placebo to MK-8591 (Panels A, B and C)
Age is calculated from the date of first dosing.
BMI = Body mass index
SD = Standard deviation
Source: [P009MK8591: adam-adsl]

Data source: [5.3.3.1.3: P009] Table 10-2

2.7.6.2.7.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL を投与した被験者27例から得られた薬物濃度データを用いて薬物動態解析を行った。パネル B（ISL 0.25 mg）の1例が自己都合により63日目に治験を中止したが、当該被験者の薬物濃度測定用検体の採取は完了していた。ISL の尿中排泄率は5 mg 群及び0.75 mg 群で同程度であり、過去試験での測定値とも矛盾していなかったことから、0.25 mg 群の尿検体の分析は不要であると考え、パネル B（ISL 0.25 mg）の尿中薬物動態解析は実施しなかった。健康被験者に ISL を反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP、血漿中及び尿中 ISL 並びに PBMC 中 ISL-DP の薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.7-4]、[表 2.7.6.2.7-5]並びに[表 2.7.6.2.7-6]に示す。

健康被験者に ISL 5 mg を1日1回42日間（パネル A）又は0.25及び0.75 mg を28日間（パネル B 及び C）反復経口投与した際の初回及び最終投与後の ISL-TP の C24は、検討した全ての用量におい

て薬物動態学的閾値である0.05 pmol/10^6 cells を超えており、PBMC 中 ISL-TP の C24の真の幾何平均が0.05 pmol/10^6 cells を超える事後確率は0.99を上回った。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時間までに約0.05 pmol/10^6 cells に到達した。PBMC 中 ISL-TP の AUC0-24、Cmax 及び Cavg の幾何平均は、検討した用量範囲において用量の増加に伴って上昇し、また、反復投与による蓄積がみられた。

血漿中 ISL の AUC0-24、Cmax 及び Cavg の幾何平均は、検討した用量範囲において用量の増加に伴って上昇した。AUC0-24と Cavg は、各用量で反復投与により増加していることから蓄積が認められたが、Cmax は1日目と反復投与後で同程度であった。ISL の t1/2は長いため、終末相における t1/2と投与後24時間までで算出した t1/2は異なっていた。用量の増加に伴ってみられた t1/2の延長は、定量下限により低用量になるほど評価可能な採血時点が減少し、十分なポイントで終末相が評価ができなかった可能性があるが、PBMC から血漿への未変化体 ISL の再分布により、単回投与後と比較して t1/2が延長した可能性も考えられる。

尿中 ISL の Ae、CLr 及び fe の幾何平均は、ISL 0.75～5 mg の範囲で用量の増加に伴って上昇し、0.75及び5 mg 投与時の Ae と fe の幾何平均は反復投与により増加した。CLr の幾何平均は1日目と反復投与後で同程度であった。

いずれの用量においても、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。

直腸組織生検の結果、ISL 0.25～5 mg の用量範囲において、ISL、ISL-DP 及び ISL-TP の直腸組織中濃度はそれぞれ57200 - 1290000、37000 - 456000及び11100 - 205000 fmol/g tissue であった。膣組織の生検は少数の被験者でのみ得られた（ISL 0.75 mg で3例及び ISL 5 mg で1例）。ISL 0.75 mg を反復投与した際の3例の膣組織生検の結果、膣組織中 ISL-DP の濃度は定量下限（8830 fmol/g tissue）未満であり、膣組織中 ISL 及び ISL-TP 濃度の幾何平均はそれぞれ33400及び13500 fmol/g tissue であった。

表 2.7.6.2.7-4 健康被験者に ISL 5 mg を 1 日 1 回 42 日間（パネル A）又は 0.25 及び 0.75 mg を 28 日間（パネル B 及び C）反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量（009 試験）

		MK-8591 Dose								
		0.25 mg MK-8591			0.75 mg MK-8591			5 mg MK-8591		
Pharmacokinetic Parameters	Day	N	GM	GCV	N	GM	GCV	N	GM	GCV
AUC0-24 (pmol•hr/10^6 cells)	1	9	2.36	20.1	9	7.72	31.9	9	57.3	21.5
	28	9	27.3	40.4	9	72.0	24.4	9	520	12.5
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	626	27.3
Cmax (pmol/10^6 cells)	1	9	0.124	26.3	9	0.478	41.3	9	3.11	31.2
	28	9	1.80	44.1	9	6.87	58.5	9	30.5	15.8
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	40.7	24.7
Cavg (pmol/10^6 cells)	1	9	0.0985	20.0	9	0.323	31.9	9	2.39	21.5
	28	9	1.14	40.4	9	3.00	24.4	9	21.7	12.5
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	26.1	27.3
Tmax (hr)	1	9	23.92	(4.00, 23.98)	9	23.92	(8.00, 23.94)	9	12.00	(4.00, 23.93)
	28	9	8.00	(0.00, 12.02)	9	4.01	(4.00, 168.25)	9	4.01	(0.00, 12.04)
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	12.00	(1.02, 72.00)
Apparent terminal $t_{1/2}$ (hr)	1	1	.	.	.	.	.	.	.	.
	28	8	186	16.4	8	177	18.3	1	.	.
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	209	11.4

0.25 mg MK-8591 (Panel B): 0.25 mg MK-8591 (1 x 0.25 mg capsule) administered QD for 28 consecutive days.
0.75 mg MK-8591 (Panel C): 0.75 mg MK-8591 (3 x 0.25 mg capsule) administered QD for 28 consecutive days.
5 mg MK-8591 (Panel A): 5 mg MK-8591 (5 x 1 mg capsule) administered QD for 42 consecutive days.
[T]The sampling interval for 0.25 mg and 0.75 mg dose was 24 hours on Day 1 and 840 hours on Day 28. For the 5 mg dose the sampling interval was 24 hours on Days 1 and 28, and 1008 hours on Day 42.
. = Value not reportable
Apparent terminal $t_{1/2}$ could not be estimated for all subjects due to absence of a terminal elimination phase.
NA = Not applicable. Sampling ended on Day 28 for 0.25 and 0.75 mg MK-8591
GM = Geometric mean; GCV = Geometric coefficient of variation
GMs and GCVs presented in this table are non-model based.
Median (min, max) reported for Tmax
Source: [P009MK8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.1.3: P009] Table 2

表 2.7.6.2.7-5 健康被験者に ISL 5 mg を 1 日 1 回 42 日間（パネル A）又は 0.25 及び 0.75 mg を 28 日間（パネル B 及び C）反復経口投与した際の血漿中及び尿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（009 試験）

		MK-8591 Dose								
		0.25 mg MK-8591			0.75 mg MK-8591			5 mg MK-8591		
Pharmacokinetic Parameters	Day	N	GM	GCV	N	GM	GCV	N	GM	GCV
AUC0-24 (nM•hr)	1	9	17.5	14.4	9	53.4	21.4	9	395	20.7
	28	9	32.0	12.5	9	87.2	19.9	9	622	13.8
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	675	14.8
Cmax (nM)	1	9	7.81	27.7	9	18.4	34.1	9	124	32.5
	28	9	8.51	20.5	9	18.4	33.2	9	138	28.0
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	141	26.2
Cavg (nM)	1	9	0.728	14.4	9	2.22	21.4	9	16.5	20.7
	28	9	1.33	12.5	9	3.63	19.9	9	25.9	13.8
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	28.1	14.8
Tmax (hr)	1	9	0.55	(0.51, 1.00)	9	0.58	(0.50, 1.01)	9	1.00	(0.50, 1.00)
	28	9	0.59	(0.52, 1.00)	9	1.00	(0.50, 2.00)	9	0.59	(0.52, 1.01)
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	1.00	(0.50, 1.01)
Apparent terminal $t_{½}$[T] (hr)	1	9	2.07	11.0	9	5.19	87.7	9	9.38	12.1
	28	9	86.9	89.5	9	122	23.1	9	25.4	21.5
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	230	10.2
Ae[‡] (nmol)	1	NA	NA	NA	8	396	295.4	9	4490	35.8
	28	NA	NA	NA	9	697	103.5	NA	NA	NA
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	6780	17.6
CLr[‡] (L/hr)	1	NA	NA	NA	8	7.76	257.1	9	11.4	44.2
	28	NA	NA	NA	9	7.99	90.4	NA	NA	NA
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	10.0	21.4
fe[‡] (%)	1	NA	NA	NA	8	15.5	295.4	9	26.3	35.8
	28	NA	NA	NA	9	27.2	103.5	NA	NA	NA
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	39.8	17.6

0.25 mg MK-8591 (Panel B): 0.25 mg MK-8591 (1 x 0.25 mg capsule) administered QD for 28 consecutive days.
0.75 mg MK-8591 (Panel C): 0.75 mg MK-8591 (3 x 0.25 mg capsule) administered QD for 28 consecutive days.
5 mg MK-8591 (Panel A): 5 mg MK-8591 (5 x 1 mg capsule) administered QD for 42 consecutive days.
[T]The sampling interval for 0.25 mg and 0.75 mg dose was 24 hours on Day 1 and 840 hours on Day 28. For the 5 mg dose the sampling interval was 24 hours on Days 1 and 28, and 1008 hours on Day 42.
[‡]Urine PK parameters.
NA = Not applicable. Urine samples were not analyzed for 0.25 mg MK-8591 and sampling ended on Day 28 for 0.25 and 0.75 mg MK-8591
GM = Geometric mean; GCV = Geometric coefficient of variation
GMs and GCVs presented in this table are non-model based.
Median (min, max) reported for Tmax
Source: [P009MK8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.1.3: P009] Table 3

表 2.7.6.2.7-6 健康被験者に ISL 5 mg を 1 日 1 回 42 日間（パネル A）又は 0.25 及び 0.75 mg を 28 日間（パネル B 及び C）反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-DP の薬物動態パラメータの要約統計量（009 試験）

		MK-8591 Dose								
		0.25 mg MK-8591			0.75 mg MK-8591			5 mg MK-8591		
Pharmacokinetic Parameters	Day	N	GM	GCV	N	GM	GCV	N	GM	GCV
AUC0-24 (pmol•hr/10^6 cells)	1	6	0.274	39.8	8	0.663	48.8	9	6.25	36.5
	28	9	3.80	57.6	9	6.91	25.4	9	58.9	24.4
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	69.9	27.9
Cmax (pmol/10^6 cells)	1	6	0.0193	26.4	8	0.0451	79.0	9	0.380	30.0
	28	9	0.329	43.5	9	0.868	44.6	9	4.54	36.2
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	5.45	28.0
Cavg (pmol/10^6 cells)	1	6	0.0115	39.7	8	0.0277	48.7	9	0.261	36.5
	28	9	0.158	57.6	9	0.288	25.4	9	2.46	24.4
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	2.91	27.9
Tmax (hr)	1	6	10.04	(8.00, 23.98)	8	17.96	(8.00, 23.94)	9	8.01	(4.00, 23.92)
	28	9	4.00	(1.00, 12.02)	9	4.01	(0.00, 168.00)	9	0.00	(0.00, 4.02)
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	8.01	(1.00, 72.00)
Apparent terminal $t_{½}$[T] (hr)	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	28	5	208	61.9	8	99.6	54.2	.	.	.
	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	193	20.8

0.25 mg MK-8591 (Panel B): 0.25 mg MK-8591 (1 x 0.25 mg capsule) administered QD for 28 consecutive days.
0.75 mg MK-8591 (Panel C): 0.75 mg MK-8591 (3 x 0.25 mg capsule) administered QD for 28 consecutive days.
5 mg MK-8591 (Panel A): 5 mg MK-8591 (5 x 1 mg capsule) administered QD for 42 consecutive days.
[T]The sampling interval for 0.25 mg and 0.75 mg dose was 24 hours on Day 1 and 840 hours on Day 28. For the 5 mg dose the sampling interval was 24 hours on Days 1 and 28, and 1008 hours on Day 42.
. = Value not reportable
Apparent terminal $t_{½}$ could not be estimated for all subjects due to absence of a terminal elimination phase.
NA = Not applicable. Sampling ended on Day 28 for 0.25 and 0.75 mg MK-8591
GM = Geometric mean; GCV = Geometric coefficient of variation
GMs and GCVs presented in this table are non-model based.
Median (min, max) reported for Tmax
Source: [P009MK8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.1.3: P009] Table 11-10

2.7.6.2.7.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者36例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者に ISL 0.25～5 mg を42日間（5 mg）又は28日間（0.25及び0.75 mg）1日1回反復経口投与した際の忍容性は概して良好であった。1例の被験者で直腸生検の実施後に重篤な有害事象（直腸の出血）が報告された。本有害事象は治験手順との関連ありとされたが、治験薬との関連はなしと判定された。治験薬投与後に36例中17例で有害事象が報告され、そのうち4例（ISL 0.25 mg で2例、ISL 0.75 mg で2例）が治験薬との関連ありと判定された。最もよくみられた有害事象は頭痛（6例）、口腔咽頭痛（4例）及び浮動性めまい（3例）であった。副作用は、貧血、鼓腸、頭痛及び発疹であり、各1例で報告された。有害事象は全て軽度で、貧血を除き、治験終了時までに回復した。注目すべき有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に ISL と関連した臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.2.7.5 結論

1) 健康被験者に ISL 0.25～5 mg を42日間（5 mg）又は28日間（0.25及び0.75 mg）1日1回反復経口投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。

2) ISL 0.25、0.75及び5 mg を単回及び1日1回反復経口投与した際、PBMC 中 ISL-TP の C24の真の幾何平均が0.05 pmol/10^6 cells を超える事後確率は0.99を上回った。
3) 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時間までに約0.05 pmol/10^6 cells に到達した。
4) PBMC 中 ISL-TP の AUC0-24、Cmax 及び Cavg の幾何平均は、検討した用量範囲において用量の増加に伴って上昇し、また、反復投与による蓄積がみられた。
5) 血漿中 ISL の AUC0-24、Cmax 及び Cavg の幾何平均は、検討した用量範囲において用量の増加に伴って上昇した。AUC0-24と Cavg は、各用量で反復投与により増加したが Cmax は1日目と反復投与後で同程度であった。ISL の t1/2は長いため、終末相における t1/2と投与後24時間までで算出した t1/2は異なっていた。用量の増加に伴ってみられた t1/2の延長は、定量下限により評価可能な採血時点が限られ解析が制限された可能性があるが、PBMC から血漿への未変化体 ISL の再分布により、単回投与後と比較して t1/2が延長した可能性も考えられる。
6) 尿中 ISL の Ae、CLr 及び fe の幾何平均は、ISL 0.75～5 mg の範囲で用量の増加に伴って上昇し、0.75及び5 mg 投与時の Ae 及び fe の幾何平均は反復投与により増加した。CLr の幾何平均は1日目と反復投与後で同程度であった。
7) いずれの用量においても、PBMC 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。

2.7.6.2.8 日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（MK-8591-015試験）［評価資料］

治験総括報告書[5.3.3.1.4: P015]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.8.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康成人男性を対象に安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とした ISL の用量漸増単回、DOR の単回及び ISL と DOR の併用反復投与試験／015試験

実施医療機関

日本、1施設

公表文献

1) Hirano T, Iwasa T, Li M, Nakamura K, Tsuchiya S, Shiomi M, et al. Phase I clinical trial to evaluate pharmacokinetics and safety for islatravir, a Novel Anti-HIV Agent in Japanese [The Japanese Society for AIDS Research 2020]. Abstract O-C6-1. The Journal of AIDS Research. 2020; 22 Suppl 4: 433.
2) Hirano T, Iwasa T, Li M, Nakamura K, Tsuchiya S, Shiomi M, et al. Phase I clinical trial to evaluate pharmacokinetics and safety for doravirine, a Novel Anti-HIV Agent in Japanese [The Japanese Society for AIDS Research 2020]. Abstract O-C6-2. The Journal of AIDS Research. 2020; 22 Suppl 4: 433.
3) Takahashi K, Hirano T, Iwasa T, Nakamura K, Tsuchiya S, Shiomi M, et al. Phase 1 clinical trial of islatravir, a novel anti-HIV agent, to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics in Japanese healthy subjects [The 41st Annual Scientific Meeting of The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics] Abstract 1-P-48. Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2020; 51 Suppl: S274.
4) Iwasa T, Takahashi K, Hirano T, Nakamura K, Shiomi M, Tsuchiya S, et al. Pharmacokinetic Investigation of Islatravir and Doravirine in Domestic Phase I Study for Participation in Global Clinical Trials of Islatravir, a Novel Anti-HIV Agent [The 41st Annual Scientific Meeting of The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics] Abstract 1-P- 49 Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2020; 51 Suppl: S274.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

パート1

日本人健康男性被験者に ISL を用量漸増単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2

日本人健康男性被験者に DOR を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート3

日本人健康男性被験者に ISL+DOR を反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

パート1

日本人健康男性被験者に ISL を用量漸増単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL の薬物動態を評価する。

パート2

日本人健康男性被験者に DOR を単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態を評価する。

パート3

1) 日本人健康男性被験者に ISL+DOR を反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL の薬物動態を評価する。
2) 日本人健康男性被験者に ISL+DOR を反復経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態を評価する。

仮説

1) PBMC 中 ISL-TP の C24（ISL 0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg）の真の幾何平均が少なくとも1用量で0.05 pmol/10^6 cells を上回る。
2) PBMC 中 ISL-TP の C168（ISL 10 mg 及び30 mg）の真の幾何平均が少なくとも1用量で 0.05 pmol/10^6 cells を上回る。
3) PBMC 中 ISL-TP の C672（ISL 60 mg 及び120 mg）の真の幾何平均が少なくとも1用量で 0.05 pmol/10^6 cells を上回る。

試験デザイン

本試験は80例の日本人健康男性被験者を対象に ISL を用量漸増単回経口投与、DOR を単回経口

投与及びISL+DORを反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単施設試験であった。

パート1では、被験者を7パネルのうちいずれかに組み入れ、ISL又はプラセボを盲検下で空腹時に単回経口投与した[表 2.7.6.2.8-1]。パート2では、DOR又はプラセボを盲検下で空腹時に単回経口投与した[表 2.7.6.2.8-2]。パート3では、ISL+DOR又はプラセボを盲検下で1日1回21日間反復経口投与した[表 2.7.6.2.8-3]。1日目及び21日目は空腹時に投与した。

表 2.7.6.2.8-1 治験薬の割付（015試験、パート1）

Part 1	Panel A	Panel B	Panel C	Panel D	Panel E	Panel H	Panel I
N=6	MK-8591 0.25 mg	MK-8591 0.75 mg	MK-8591 2.25 mg	MK-8591 10 mg	MK-8591 30 mg	MK-8591 60 mg	MK-8591 120 mg
N=2	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-1

表 2.7.6.2.8-2 治験薬の割付（015試験、パート2）

Part 2	Panel F
N=12	MK-1439 100 mg
N=4	Placebo

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-2

表 2.7.6.2.8-3 治験薬の割付（015試験、パート3）

Part 3	Panel G
N=6	MK-8591 2.25 mg once daily with MK-1439 100 mg once daily
N=2	Placebo

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-3

投与期間

パート1：単回

パート2：単回

パート3：反復（21日間）

用法・用量

用法・用量及び治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.8-4]に示す。ISL及びISLプラセボはカプセル剤、DOR及びDORプラセボは錠剤を投与した。

表 2.7.6.2.8-4 用法・用量及び治験薬の内容（015 試験）

Intervention Group Name	Drug	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use
Part 1 Panel A	MK-8591	0.25 mg	QD	Oral	Single	Investigational
	Placebo	0 mg	QD	Oral	Single	Placebo
Part 1 Panel B	MK-8591	0.75 mg	QD	Oral	Single	Investigational
	Placebo	0 mg	QD	Oral	Single	Placebo
Part 1 Panel C	MK-8591	2.25 mg	QD	Oral	Single	Investigational
	Placebo	0 mg	QD	Oral	Single	Placebo
Part 1 Panel D	MK-8591	10 mg	QD	Oral	Single	Investigational
	Placebo	0 mg	QD	Oral	Single	Placebo
Part 1 Panel E	MK-8591	30 mg	QD	Oral	Single	Investigational
	Placebo	0 mg	QD	Oral	Single	Placebo
Part 1 Panel H	MK-8591	60 mg	QD	Oral	Single	Investigational
	Placebo	0 mg	QD	Oral	Single	Placebo
Part 1 Panel I	MK-8591	120 mg	QD	Oral	Single	Investigational
	Placebo	0 mg	QD	Oral	Single	Placebo
Part 2 Panel F	MK-1439	100 mg	QD	Oral	Single	Investigational
	Placebo	0 mg	QD	Oral	Single	Placebo
Part 3 Panel G	MK-8591 + MK-1439	MK-8591 2.25 mg + MK-1439 100 mg	QD	Oral	21 days	Investigational
	Placebo	MK-8591 0 mg + MK-1439 0 mg	QD	Oral	21 days	Placebo

QD: Once daily

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 9-4

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、20歳以上45歳以下の健康な日本人男性

評価基準

【薬物動態】

パート1

パネル A～E では、PBMC 中 ISL-TP と血漿中 ISL の薬物濃度測定用検体を、投与前並びに投与後336時間（ISL）及び22日（ISL-TP）までの規定した時点で採取した。パネル H 及び I では、PBMC 中 ISL-TP と血漿中 ISL の薬物濃度測定用検体を、投与前並びに投与後672時間（ISL）及び85日

（ISL-TP）までの規定した時点で採取した。PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL の薬物動態パラメータ［AUC0-inf、Cmax、Tmax 及び t1/2（全用量）、AUC0-24及び C24（0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg）、AUC0-168及び C168（10 mg 及び30 mg）、AUC0-672及び C672（60 mg 及び120 mg）、CL/F 及び V/F（全用量、血漿中 ISL のみ）］を算出した。

パート2

血漿中 DOR の薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。DOR の血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-inf、Cmax、Tmax、C24、CL/F、V/F 及び t1/2）を算出した。

パート3

PBMC 中 ISL-TP、血漿中 ISL 及び血漿中 DOR の薬物濃度測定用検体を、投与前並びに投与後72時間（DOR）及び672時間（ISL 及び ISL-TP）までの規定した時点で採取した。PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータ（1日目：C24、21日目：AUC0-inf、AUC0-24、Cmax、Tmax、C24及び t1/2）並びに血漿中 ISL 及び DOR の薬物動態パラメータ（1日目：AUC0-24、Cmax、Tmax 及び C24、21日目：AUC0-inf、AUC0-24、Cmax、Tmax、C24、CL/F、V/F 及び t1/2、両日：蓄積係数）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

パート1

モデルに基づく薬物動態の要約

ISL 及び ISL-TP の薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-24、AUC0-168、AUC0-672、Cmax、C24、C168及び C672）を自然対数変換し、用量を要因とする分散分析モデルを用いてそれぞれ評価した。自然対数尺度上で最小二乗平均及び t 分布に基づく95%信頼区間を用量ごとに算出した。最小二乗平均並びに信頼区間の上下限を逆変換し、元の尺度での幾何平均の推定値及び信頼区間を計算した。

薬物動態の目標値

少なくとも1つの用量において、ISL-TP の C24（0.25 mg、0.75 mg、及び2.25 mg）、C168（10 mg 及び30 mg）及び C672（60 mg 及び120 mg）の幾何平均が0.05 pmol/10^6 cells を超えるという副次目

的の仮説については、以下のステップワイズの手順を用いてそれぞれ検定した。上述の用量のうち、一番高い用量において、薬物動態パラメータの幾何平均の両側90%信頼区間を算出した。90%信頼区間の下限（片側95%信頼区間の下限に相当）が0.05 pmol/10^6 cells を超えた場合、仮説が示される（すなわち、この用量の薬物動態パラメータの真の幾何平均が0.05 pmol/10^6 cells を超える）。前のステップで仮説が示された場合には、1つ下の用量に対して同様な手順を用いた。90%信頼区間の下限が0.05 pmol/10^6 cells を超えない用量（すなわち、薬物動態パラメータの真の幾何平均が0.05 pmol/10^6 cells を超えない用量）までステップワイズの手順を続けた。

用量比例性

ISL と ISL-TP の AUC0-inf（全ての用量）、Cmax（全ての用量）、AUC0-24（0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg）及び C24（0.25 mg、0.75 mg 及び2.25 mg）の用量比例性を探索的に解析し、予備的に評価した。薬物動態パラメータごとに、対数用量を共変量とする線形回帰モデルを用いて対数用量に対する傾きを推定した。（対数変換しない）元の尺度での薬物動態データを用量に対してプロットし、推定された回帰式及び Scheffe による95%信頼領域を示した。

パート2

記述統計量

各被験者の薬物動態パラメータの値の一覧表を作成した。また、下記の（モデルに基づかない）記述統計量を計算した[N（欠測値のない被験者数）、算術平均、標準偏差、算術平均に基づく変動係数（100×標準偏差／算術平均）、中央値、最小値、最大値、幾何平均及びその95%信頼区間、幾何平均に基づく変動係数（100×sqrt (exp (s^2)-1)）。ただし、s^2は自然対数尺度上の分散の実現値である]。

パート3

モデルに基づく薬物動態の要約

ISL の薬物動態パラメータ（AUC0-24、Cmax 及び C24）、ISL-TP の薬物動態パラメータ（C24）及び DOR の薬物動態パラメータ（AUC0-24、Cmax 及び C24）を自然対数変換し、投与日（投与1日目、投与21日目）を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いてそれぞれ評価した。自然対数尺度上で最小二乗平均及び t 分布に基づく95%信頼区間を投与日ごとに算出した。最小二乗平均並びに信頼区間の上下限を逆変換し、元の尺度での幾何平均の推定値及び信頼区間を投与日ごとに計算した。

同様に、ISL の薬物動態パラメータ（AUC0-24、Cmax 及び C24）、ISL-TP の薬物動態パラメータ（C24）及び DOR の薬物動態パラメータ（AUC0-24、Cmax 及び C24）に対し、このモデルより得られた自然対数尺度上での最小二乗平均の差（投与21日目－投与1日目）及び90%信頼区間を逆

変換し、累積係数（投与21日目／投与1日目）の幾何平均及び90%信頼区間を計算した。

【安全性】

投与群ごとに有害事象を要約した。必要に応じて、臨床検査値、12誘導心電図、バイタルサイン、身体所見及びそれらのベースラインからの変化量について要約統計量を算出し、プロットを作成した。変数によっては、対数変換後の値に対してベースラインからの変化量を計算した後、逆変換を行ってベースラインからの変化率として報告した。パート1、パート2及びパート3で得られたデータは分けて解析した。

2.7.6.2.8.2 被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.8-5]、[表 2.7.6.2.8-6]、[表 2.7.6.2.8-7]及び[表 2.7.6.2.8-8]に、背景を[表 2.7.6.2.8-9]、[表 2.7.6.2.8-10]、[表 2.7.6.2.8-11]及び[表 2.7.6.2.8-12]に示す。

表 2.7.6.2.8-5　　被験者の内訳（015 試験、パート 1：パネル A～E）

	Placebo	MK-8591 0.25 mg	MK-8591 0.75 mg	MK-8591 2.25 mg	MK-8591 10 mg	MK-8591 30 mg	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Participants in population	10	6	6	6	6	6	40
Status for Trial							
Started	10	6	6	6	6	6	40
Completed	10 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)
Status for Study Medication in Trial							
Started	10	6	6	6	6	6	40
Completed	10 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.							

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 10-1

表 2.7.6.2.8-6　　被験者の内訳（015 試験、パート 1：パネル H 及び I）

	Placebo		MK-8591 60 mg		MK-8591 120 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		6		6		16	
Status for Trial								
Started	4		6		6		16	
Completed	4	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	16	(100.0)
Status for Study Medication in Trial								
Started	4		6		6		16	
Completed	4	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	16	(100.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.								

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 10-2

C Confidential

表 2.7.6.2.8-7　　被験者の内訳（015 試験、パート 2）

	Placebo		MK-1439 100 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		12		16	
Status for Trial						
Started	4		12		16	
Completed	4	(100.0)	12	(100.0)	16	(100.0)
Status for Study Medication in Trial						
Started	4		12		16	
Completed	4	(100.0)	12	(100.0)	16	(100.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 10-3

表 2.7.6.2.8-8　　被験者の内訳（015 試験、パート 3）

	Placebo		MK-8591 2.25 mg with MK-1439 100 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2		6		8	
Status for Trial						
Started	2		6		8	
Completed	2	(100.0)	6	(100.0)	8	(100.0)
Status for Study Medication in Trial						
Started	2		6		8	
Completed	2	(100.0)	6	(100.0)	8	(100.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 10-4

Confidential

表 2.7.6.2.8-9　　被験者の背景（015 試験、パート 1：パネル A～E）

	Placebo		MK-8591 0.25 mg		MK-8591 0.75 mg		MK-8591 2.25 mg		MK-8591 10 mg		MK-8591 30 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	10		6		6		6		6		6		40	
Sex														
Male	10	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	40	(100.0)
Age (Years)														
20 to 29	7	(70.0)	4	(66.7)	5	(83.3)	4	(66.7)	3	(50.0)	1	(16.7)	24	(60.0)
30 to 39	2	(20.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(33.3)	1	(16.7)	4	(66.7)	11	(27.5)
40 to 45	1	(10.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	5	(12.5)
Participants with data	10		6		6		6		6		6		40	
Mean	26.6		28.5		24.0		24.3		32.2		34.3		28.2	
SD	8.2		9.3		4.4		6.1		9.3		4.5		7.8	
Median	22.0		26.0		22.5		21.0		29.5		34.5		25.5	
Range	21 to 41		20 to 44		20 to 32		20 to 34		22 to 44		29 to 41		20 to 44	
Race														
Asian	10	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	40	(100.0)
Ethnicity														
Not Hispanic Or Latino	10	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	40	(100.0)
Height (cm)														

被験者の背景（015 試験、パート 1：パネル A～E）（続き）

	Placebo		MK-8591 0.25 mg		MK-8591 0.75 mg		MK-8591 2.25 mg		MK-8591 10 mg		MK-8591 30 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants with data	10		6		6		6		6		6		40	
Mean	171.2		168.5		175.0		169.7		170.9		174.2		171.5	
SD	5.1		4.2		5.3		8.0		4.8		8.4		6.1	
Median	172.7		167.3		173.6		170.9		171.9		174.1		172.5	
Range	162.5 to 178.1		164.2 to 176.1		168.4 to 182.2		158.2 to 179.7		162.1 to 174.8		162.6 to 188.1		158.2 to 188.1	
Weight (kg)														
Participants with data	10		6		6		6		6		6		40	
Mean	65.3		62.5		64.3		60.9		66.4		80.7		66.6	
SD	6.1		7.3		7.8		4.6		6.6		13.2		9.7	
Median	66.5		61.2		64.2		60.8		66.2		82.2		65.7	
Range	51.7 to 71.5		53.0 to 73.6		56.3 to 75.9		53.2 to 65.6		56.8 to 75.9		64.5 to 100.5		51.7 to 100.5	
BMI (kg/m^2)														
Participants with data	10		6		6		6		6		6		40	
Mean	22.3		22.0		21.0		21.2		22.7		26.6		22.6	
SD	2.1		1.9		1.9		1.1		1.3		4.0		2.8	
Median	21.9		21.9		20.3		21.3		22.3		28.6		21.8	
Range	19.6 to 26.6		19.7 to 25.4		18.6 to 23.4		19.8 to 23.0		21.6 to 24.9		21.2 to 30.3		18.6 to 30.3	

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-4

Confidential

表 2.7.6.2.8-10　　被験者の背景（015 試験、パート 1：パネル H 及び I）

	Placebo		MK-8591 60 mg		MK-8591 120 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		6		6		16	
Sex								
Male	4	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	16	(100.0)
Age (Years)								
20 to 29	2	(50.0)	1	(16.7)	3	(50.0)	6	(37.5)
30 to 39	2	(50.0)	4	(66.7)	2	(33.3)	8	(50.0)
40 to 45	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(12.5)
Participants with data	4		6		6		16	
Mean	27.8		35.2		30.7		31.6	
SD	6.1		5.7		7.8		6.9	
Median	27.5		37.0		29.5		30.5	
Range	21 to 35		26 to 42		20 to 42		20 to 42	
Race								
Asian	4	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	16	(100.0)
Ethnicity								
Not Hispanic Or Latino	4	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	16	(100.0)
Height (cm)								
Participants with data	4		6		6		16	

C Confidential

被験者の背景（015 試験、パート 1：パネル H 及び I）（続き）

	Placebo		MK-8591 60 mg		MK-8591 120 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mean	171.4		172.9		168.3		170.8	
SD	2.1		5.4		6.1		5.2	
Median	171.6		172.1		168.6		170.8	
Range	168.9 to 173.5		164.5 to 179.6		161.4 to 178.7		161.4 to 179.6	
Weight (kg)								
Participants with data	4		6		6		16	
Mean	71.3		64.9		65.0		66.5	
SD	7.1		7.8		6.5		7.2	
Median	70.4		63.4		67.1		66.5	
Range	63.6 to 80.7		55.4 to 78.6		56.5 to 73.2		55.4 to 80.7	
BMI (kg/m^2)								
Participants with data	4		6		6		16	
Mean	24.3		21.7		23.0		22.8	
SD	2.3		1.7		2.3		2.2	
Median	24.5		20.9		23.0		22.1	
Range	21.3 to 26.8		20.5 to 24.9		19.7 to 25.8		19.7 to 26.8	

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-5

Confidential

表 2.7.6.2.8-11　　被験者の背景（015 試験、パート 2）

	Placebo		MK-1439 100 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		12		16	
Sex						
Male	4	(100.0)	12	(100.0)	16	(100.0)
Age (Years)						
20 to 29	4	(100.0)	11	(91.7)	15	(93.8)
30 to 39	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(6.3)
Participants with data	4		12		16	
Mean	20.0		23.9		22.9	
SD	0.0		5.5		5.0	
Median	20.0		22.0		20.5	
Range	20 to 20		20 to 39		20 to 39	
Race						
Asian	4	(100.0)	12	(100.0)	16	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	4	(100.0)	12	(100.0)	16	(100.0)
Height (cm)						
Participants with data	4		12		16	
Mean	169.0		171.3		170.7	

被験者の背景（015 試験、パート 2）（続き）

	Placebo	MK-1439 100 mg	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
SD	0.7	5.0	4.4
Median	169.2	170.7	169.9
Range	168.1 to 169.6	162.1 to 180.2	162.1 to 180.2
Weight (kg)			
Participants with data	4	12	16
Mean	62.5	66.1	65.2
SD	4.1	6.1	5.8
Median	63.2	65.1	64.9
Range	56.8 to 66.7	55.5 to 80.4	55.5 to 80.4
BMI (kg/m^2)			
Participants with data	4	12	16
Mean	21.9	22.6	22.4
SD	1.5	2.2	2.0
Median	22.2	22.6	22.4
Range	19.7 to 23.3	19.5 to 27.4	19.5 to 27.4

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-6

Confidential

表 2.7.6.2.8-12　　被験者の背景（015 試験、パート 3）

	Placebo		MK-8591 2.25 mg with MK-1439 100 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2		6		8	
Sex						
Male	2	(100.0)	6	(100.0)	8	(100.0)
Age (Years)						
30 to 39	2	(100.0)	4	(66.7)	6	(75.0)
40 to 45	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(25.0)
Participants with data	2		6		8	
Mean	30.0		38.3		36.3	
SD	0.0		3.8		5.0	
Median	30.0		38.0		36.0	
Range	30 to 30		34 to 44		30 to 44	
Race						
Asian	2	(100.0)	6	(100.0)	8	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	2	(100.0)	6	(100.0)	8	(100.0)
Height (cm)						
Participants with data	2		6		8	

C Confidential

被験者の背景（015 試験、パート 3）（続き）

	Placebo		MK-8591 2.25 mg with MK-1439 100 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mean	169.1		169.7		169.5	
SD	5.2		1.5		2.4	
Median	169.1		169.8		169.8	
Range	165.4 to 172.7		167.1 to 171.6		165.4 to 172.7	
Weight (kg)						
Participants with data	2		6		8	
Mean	60.9		69.4		67.3	
SD	3.5		7.6		7.6	
Median	60.9		67.6		64.4	
Range	58.4 to 63.3		62.9 to 83.1		58.4 to 83.1	
BMI (kg/m^2)						
Participants with data	2		6		8	
Mean	21.3		24.1		23.4	
SD	0.1		2.5		2.5	
Median	21.3		23.4		22.3	
Range	21.2 to 21.3		22.0 to 28.2		21.2 to 28.2	

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-7

Confidential

2.7.6.2.8.3 薬物動態の結果

パート1

ISL を投与した被験者42例から得られた血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物濃度データを用いて薬物動態解析を行った。日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg 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をそれぞれ[表 2.7.6.2.8-13]及び[表 2.7.6.2.8-14]に示す。血漿中 ISL と PBMC 中 ISL-TP の AUC0-inf 及び Cmax は0.25～120 mg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。PBMC 中 ISL-TP の C24（0.25～2.25 mg 投与時）、C168（10及び30 mg 投与時）、並びに C672（60及び120 mg の投与時）の幾何平均の90%信頼区間の下限値は、薬物動態学的閾値として設定していた0.05 pmol/10^6 cells を上回った。

パート2

DOR を投与した被験者12例から得られた DOR の血漿中薬物濃度データを用いて薬物動態解析を行った。日本人健康男性被験者を対象に DOR 100 mg 単回経口投与した際の血漿中 DOR の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.8-15]に示す。

パート3

ISL+DOR を投与した被験者6例から得られた血漿中 ISL、PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 DOR の薬物濃度データを用いて薬物動態解析を行った。日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg + DOR 100 mg を1日1回21日間反復経口投与した際の、血漿中 ISL、PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 DOR の薬物動態パラメータの要約をそれぞれ[表 2.7.6.2.8-16]、[表 2.7.6.2.8-17]及び[表 2.7.6.2.8-18]に示す。血漿中の ISL 及び DOR の Tmax は、1日目と21日目で同じであった。反復投与後の血漿中 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。

表 2.7.6.2.8-13　　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg を単回経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（015 試験、パート 1）

Pharmacokinetic Parameter	MK-8591 0.25 mg		MK-8591 0.75 mg		MK-8591 2.25 mg		MK-8591 10 mg		MK-8591 30 mg		MK-8591 60 mg		MK-8591 120 mg		rMSE
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	
AUC0-∞ (nM•hr)†	6	19.2 (16.7, 22.0)	6	55.5 (48.3, 63.7)	6	299 (260, 343)	6	1497 (1303, 1720)	6	3508 (3054, 4030)	6	7807 (6796, 8968)	6	18167 (15814, 20870)	0.167
AUC0-last (nM•hr)†	6	18.0 (15.5, 20.8)	6	53.0 (45.8, 61.4)	6	262 (227, 304)	6	1417 (1225, 1640)	6	3373 (2915, 3903)	6	7668 (6627, 8873)	6	17885 (15456, 20696)	0.176
AUC0-24 (nM•hr)†	6	18.8 (16.2, 21.8)	6	55.4 (47.7, 64.3)	6	202 (174, 234)	---	---	---	---	---	---	---	---	0.171
AUC0-168 (nM•hr)†	---	---	---	---	---	---	6	1280 (1098, 1492)	6	3096 (2656, 3608)	---	---	---	---	0.168
AUC0-672 (nM•hr)†	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	6	7667 (6700, 8774)	6	17884 (15628, 20465)	0.148
Cmax (nM)†	6	8.22 (6.46, 10.5)	6	19.0 (14.9, 24.2)	6	66.6 (52.3, 84.7)	6	314 (247, 400)	6	697 (547, 887)	6	1485 (1167, 1891)	6	2492 (1958, 3173)	0.291
Tmax (hr)‡	6	0.75 (0.25, 1.00)	6	1.00 (0.50, 2.00)	6	1.00 (1.00, 2.00)	6	0.75 (0.50, 2.00)	6	1.00 (0.50, 1.00)	6	1.00 (0.50, 2.00)	6	1.50 (1.00, 2.00)	0.291
Apparent terminal $t_{1/2}$ (hr)§, ‖	6	1.94 (13.1)	6	3.87 (20.5)	6	64.5 (25.3)	6	114 (7.1)	6	103 (5.4)	6	160 (22.1)	6	173 (12.0)	0.291
C24 (nM)†, ¶	---	Not Reported	---	Not Reported	6	1.15 (0.952, 1.38)	---	---	---	---	---	---	---	---	0.185
C168 (nM)†	---	---	---	---	---	---	6	1.24 (1.06, 1.46)	6	2.69 (2.29, 3.16)	---	---	---	---	0.178
C672 (nM)†	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	6	0.606 (0.489, 0.750)	6	1.16 (0.934, 1.43)	0.235
CL/F (L/hr)§	6	44.4 (20.2)	6	46.1 (11.8)	6	25.7 (21.3)	6	22.8 (16.8)	6	29.2 (15.9)	6	26.2 (17.1)	6	22.5 (12.8)	0.235
V/F (L)§	6	124 (16.8)	6	258 (17.8)	6	2390 (23.2)	6	3757 (21.1)	6	4344 (17.8)	6	6062 (23.5)	6	5615 (12.8)	0.235

† Back-transformed least squares mean and 95% confidence interval from an analysis of variance model performed on natural log-transformed values.

‡ Median (minimum, maximum)

§ Geometric mean (percent geometric CV)

‖ Carefully address with analysis limitation at lower three doses (0.25 mg, 0.75 mg and 2.25 mg) for interpretation of apparent terminal $t_{1/2}$. Carefully address that the terminal $t_{1/2}$ was estimated with a total sampling duration that is <3* apparent terminal $t_{1/2}$ for 10 mg.

¶ Not reported because >50% of the subjects had concentration value below the lower limit of quantification for 0.25 mg and 0.75 mg.

rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from an analysis of variance model. rMSE*100% approximates the within-subject percent CV on the raw scale.

GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-8

Confidential

表 2.7.6.2.8-14　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg を単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量（015 試験、パート 1）

Pharmacokinetic Parameter	MK-8591 0.25 mg		MK-8591 0.75 mg		MK-8591 2.25 mg		MK-8591 10 mg		MK-8591 30 mg		MK-8591 60 mg		MK-8591 120 mg		rMSE
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	
AUC0-∞ (pmol•hr/10^6 cells)†, ‖	6	30.3 (24.7, 37.3)	6	72.3 (58.8, 88.9)	6	259 (211, 319)	6	1070 (870, 1315)	6	2846 (2314, 3499)	6	7817 (6357, 9613)	6	13675 (11120, 16817)	0.250
AUC0-last (pmol•hr/10^6cells)†	6	17.4 (15.0, 20.1)	6	54.5 (47.1, 63.0)	6	203 (176, 235)	6	958 (829, 1108)	6	2470 (2136, 2856)	6	7794 (6740, 9013)	6	13637 (11792, 15769)	0.175
AUC0-24 (pmol•hr/10^6 cells)†	6	2.46 (2.11, 2.86)	6	7.01 (6.01, 8.17)	6	29.6 (25.4, 34.5)	---	---	---	---	---	---	---	---	0.176
AUC0-168 (pmol•hr/10^6 cells)†	---	---	---	---	---	---	6	599 (534, 671)	6	1436 (1281, 1610)	---	---	---	---	0.126
AUC0-672 (pmol•hr/10^6 cells)†	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	6	7267 (6259, 8436)	6	12738 (10972, 14788)	0.164
Cmax (pmol/10^6 cells)†	6	0.135 (0.110, 0.165)	6	0.387 (0.315, 0.474)	6	1.89 (1.54, 2.31)	6	5.65 (4.61, 6.93)	6	16.2 (13.2, 19.9)	6	45.1 (36.7, 55.3)	6	100 (81.6, 123)	0.246
Tmax (hr)‡	6	8.00 (8.00, 48.00)	6	24.00 (8.00, 96.55)	6	4.00 (4.00, 24.00)	6	18.00 (6.00, 120.48)	6	18.00 (6.00, 24.00)	6	10.00 (8.00, 12.00)	6	24.00 (6.00, 24.00)	0.246
Apparent terminal $t_{1/2}$ (hr)§, ¶	6	202 (76.6)	6	169 (19.1)	6	165 (19.9)	6	162 (13.6)	6	172 (12.6)	6	237 (22.8)	6	279 (7.0)	0.246
C24 (pmol/10^6 cells)†	6	0.106 (0.0907, 0.123)	6	0.353 (0.302, 0.412)	6	1.46 (1.25, 1.70)	---	---	---	---	---	---	---	---	0.177
C168 (pmol/10^6 cells)†	---	---	---	---	---	---	6	1.84 (1.57, 2.15)	6	6.17 (5.28, 7.21)	---	---	---	---	0.171
C672 (pmol/10^6 cells)†	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	6	1.50 (1.13, 1.98)	6	2.64 (2.00, 3.49)	0.308

† Back-transformed least squares mean and 95% confidence interval from an analysis of variance model performed on natural log-transformed values.
‡ Median (minimum, maximum)
§ Geometric mean (percent geometric CV)
‖ Carefully address that the 4 subjects in 0.25 mg group, 1 subject in 0.75 mg group and 1 subject in 2.25 mg group showed >25% of extraplated part for AUC0-∞.
¶ Carefully address that the terminal $t_{1/2}$ was estimated with a total sampling duration that is <3* apparent terminal $t_{1/2}$ for 0.25 mg, 0.75 mg, 2.25 mg and 30 mg.
rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from an analysis of variance model. rMSE*100% approximates the within-subject percent CV on the raw scale.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-9

Confidential

表 2.7.6.2.8-15 日本人健康男性被験者に DOR 100 mg を単回経口投与した際の DOR の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（015 試験、パート 2）

Pharmacokinetic Parameter	MK-1439 100 mg	
	N	GM (%GCV)
AUC0-∞ (nM•hr)	12	38045 (18.7)
Cmax (nM)	12	2158 (23.2)
Tmax (hr)†	12	2.50 (0.50, 6.00)
Apparent terminal $t_{1/2}$ (hr)	12	12.3 (18.9)
C24 (nM)	12	569 (24.4)
CL/F (L/hr)	12	6.17 (18.7)
V/F (L)	12	110 (26.0)

† Median (minimum, maximum)
GM = Geometric mean; GCV = Geometric coefficient of variation.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-11

表 2.7.6.2.8-16　日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg + DOR 100 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した際の血漿中 ISL の薬物動態パラメータの要約統計量（015 試験、パート 3）

Pharmacokinetic Parameter	Day 1		Day 21		Accumulation Ratio (Day 21 / Day 1)†	rMSE
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	GMR (90% CI)	
AUC0-24 (nM•hr)‡	6	210 (179, 247)	6	316 (269, 372)	1.50 (1.36, 1.66)	0.087
Cmax (nM)‡	6	82.9 (62.3, 110)	6	85.3 (64.2, 113)	1.03 (0.78, 1.35)	0.234
Tmax (hr)§	6	0.50 (0.50, 1.00)	6	0.50 (0.50, 1.00)	---	---
Apparent terminal $t_{1/2}$ (hr)‖	---	---	6	141 (15.2)	---	---
C24 (nM)‡	6	1.22 (1.00, 1.48)	6	5.30 (4.36, 6.44)	4.34 (3.99, 4.71)	0.071
CL/F (L/hr)‖	---	---	6	24.3 (16.5)	---	---
V/F (L)‖	---	---	6	4924 (10.4)	---	---

† Back-transformed least squares mean difference and 90% confidence interval from a linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
‡ Back-transformed least squares mean and 95% confidence interval from a linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median (minimum, maximum)
‖ Geometric mean (percent geometric CV)
rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from a linear mixed effects model. rMSE*100% approximates the within-subject percent CV on the raw scale.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric mean ratio.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-12

Confidential

表 2.7.6.2.8-17　日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg + DOR 100 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約統計量（015 試験、パート 3）

Pharmacokinetic Parameter	Day 1		Day 21		Accumulation Ratio (Day 21 / Day 1)†	rMSE
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	GMR (90% CI)	
AUC0-24 (pmol•hr/10^6 cells)‡	---	---	6	258 (22.5)	---	---
Cmax (pmol/10^6 cells)‡	---	---	6	18.7 (35.1)	---	---
Tmax (hr)§	---	---	6	14.00 (1.00, 96.88)	---	---
Apparent terminal $t_{1/2}$ (hr)‡	---	---	6	123 (11.5)	---	---
C24 (pmol/10^6 cells)‖	6	1.17 (0.904, 1.51)	6	11.6 (9.01, 15.0)	9.97 (7.43, 13.37)	0.281

† Back-transformed least squares mean difference and 90% confidence interval from a linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
‡ Geometric mean (percent geometric CV)
§ Median (minimum, maximum)
‖ Back-transformed least squares mean and 95% confidence interval from a linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from a linear mixed effects model. rMSE*100% approximates the within-subject percent CV on the raw scale.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric mean ratio.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-13

C Confidential

表 2.7.6.2.8-18　日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg + DOR 100 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した際の DOR の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（015 試験、パート 3）

Pharmacokinetic Parameter	Day 1		Day 21		Accumulation Ratio (Day 21 / Day 1)†	rMSE
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	GMR (90% CI)	
AUC0-24 (nM•hr)‡	6	28676 (24682, 33317)	6	34191 (29428, 39724)	1.19 (1.04, 1.37)	0.116
Cmax (nM)‡	6	2211 (1942, 2518)	6	2510 (2204, 2858)	1.14 (1.01, 1.28)	0.105
Tmax (hr)§	6	2.00 (1.00, 4.00)	6	2.00 (1.00, 4.00)	---	---
Apparent terminal $t_{1/2}$ (hr)‖	---	---	6	15.4 (24.7)	---	---
C24 (nM)‡	6	628 (482, 819)	6	753 (577, 982)	1.20 (1.04, 1.38)	0.118
CL/F (L/hr)‖	---	---	6	6.87 (19.8)	---	---
V/F (L)‖	---	---	6	153 (27.7)	---	---

† Back-transformed least squares mean difference and 90% confidence interval from a linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
‡ Back-transformed least squares mean and 95% confidence interval from a linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median (minimum, maximum)
‖ Geometric mean (percent geometric CV)
rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from a linear mixed effects model. rMSE*100% approximates the within-subject percent CV on the raw scale.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric mean ratio.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-14

Confidential

2.7.6.2.8.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者80例を安全性解析対象集団に含めた。本試験の各パートで認められた器官別大分類ごとの有害事象を[表 2.7.6.2.8-19]、[表 2.7.6.2.8-20]、[表 2.7.6.2.8-21]及び[表 2.7.6.2.8-22]に、副作用を[表 2.7.6.2.8-23]、[表 2.7.6.2.8-24]、[表 2.7.6.2.8-25]及び[表 2.7.6.2.8-26]に示す。日本人健康男性被験者にISL 0.25～120 mgを単独単回経口投与、DOR 100 mgを単独単回経口投与、及びISL 2.25 mg + DOR 100 mgを21日間1日1回反復経口投与した際の忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。組み入れた80例中15例（18.8%）で有害事象が報告され、このうち6例（7.5%）で副作用が報告された。パート1で、2例以上の被験者で報告された有害事象は、起立性低血圧、体位性めまい、心拍数増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。パート2及び3では、2例以上の被験者で報告された有害事象はなかった。いずれの有害事象も軽度であり、1件の血中クレアチニン増加を除き、治験終了時までに回復した。ISL 0.25～120 mgを単回経口投与したパート1では、有害事象の発現頻度及び重症度に用量依存的な傾向は認められなかった。ISL+DORの反復投与においても、有害事象の発現に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン又は心電図にISL又はDORと関連した臨床的に意味のある変化はみられなかった。

表 2.7.6.2.8-19　　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（015 試験、パート 1：パネル A～E）

	Placebo		MK-8591 0.25 mg		MK-8591 0.75 mg		MK-8591 2.25 mg		MK-8591 10 mg		MK-8591 30 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	10		6		6		6		6		6		40	
with one or more adverse events	1	(10.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	3	(50.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	8	(20.0)
with no adverse events	9	(90.0)	6	(100.0)	3	(50.0)	3	(50.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	32	(80.0)
Infections and infestations	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(5.0)**
Bronchitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
Tonsillitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(2.5)
Investigations	**1**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(5.0)**
Alanine aminotransferase increased	1	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
Heart rate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
Nervous system disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(5.0)**
Dizziness postural	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(5.0)**
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.1.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-19

C Confidential

表 2.7.6.2.8-20　　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（015 試験、パート 1：パネル H 及び I）

	Placebo		MK-8591 60 mg		MK-8591 120 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		6		6		16	
with one or more adverse events	1	(25.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	4	(25.0)
with no adverse events	3	(75.0)	5	(83.3)	4	(66.7)	12	(75.0)
Investigations	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(33.3)**	**2**	**(12.5)**
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(6.3)
Heart rate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(6.3)
Nervous system disorders	**1**	**(25.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**
Presyncope	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(6.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.1.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-20

表 2.7.6.2.8-21　　日本人健康男性被験者に DOR 100 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（015 試験、パート 2）

	Placebo		MK-1439 100 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		12		16	
with one or more adverse events	1	(25.0)	1	(8.3)	2	(12.5)
with no adverse events	3	(75.0)	11	(91.7)	14	(87.5)
Investigations	**1**	**(25.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**
Electrocardiogram QT prolonged	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
Heart rate increased	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(8.3)**	**1**	**(6.3)**
Nasal congestion	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(6.3)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(8.3)**	**1**	**(6.3)**
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(6.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.1.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-21

表 2.7.6.2.8-22　日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg + DOR 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（015 試験、パート 3）

	Placebo		MK-8591 2.25 mg with MK-1439 100 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2		6		8	
with one or more adverse events	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(12.5)
with no adverse events	2	(100.0)	5	(83.3)	7	(87.5)
Investigations	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(12.5)**
Blood creatinine increased	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(12.5)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.1.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 2-22

表 2.7.6.2.8-23　　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（015 試験、パート 1：パネル A～E）

	Placebo		MK-8591 0.25 mg		MK-8591 0.75 mg		MK-8591 2.25 mg		MK-8591 10 mg		MK-8591 30 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	10		6		6		6		6		6		40	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.5)
with no adverse events	10	(100.0)	6	(100.0)	5	(83.3)	4	(66.7)	6	(100.0)	6	(100.0)	37	(92.5)
Investigations	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.5)**
Heart rate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
Nervous system disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.5)**
Dizziness postural	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.5)**
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.1.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 12-9

C Confidential

表 2.7.6.2.8-24　　日本人健康男性被験者に ISL 0.25～120 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（015 試験、パート 1：パネル H 及び I）

	Placebo		MK-8591 60 mg		MK-8591 120 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		6		6		16	
with one or more adverse events	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(6.3)
with no adverse events	4	(100.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	15	(93.8)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(6.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.1.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 12-10

Confidential

表 2.7.6.2.8-25　日本人健康男性被験者に DOR 100 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（015 試験、パート 2）

	Placebo		MK-1439 100 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4		12		16	
with one or more adverse events	1	(25.0)	1	(8.3)	2	(12.5)
with no adverse events	3	(75.0)	11	(91.7)	14	(87.5)
Investigations	**1**	**(25.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**
Heart rate increased	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(8.3)**	**1**	**(6.3)**
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(6.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.1.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 12-11

表 2.7.6.2.8-26　日本人健康男性被験者に ISL 2.25 mg + DOR 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（015 試験、パート 3）

	Placebo		MK-8591 2.25 mg with MK-1439 100 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2		6		8	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no adverse events	2	(100.0)	6	(100.0)	8	(100.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 23.1.

Data source: [5.3.3.1.4: P015] Table 12-12

C Confidential

2.7.6.2.8.5 結論

1) 日本人健康男性被験者を対象にISLを単回経口投与した際、PBMC中ISL-TPのC24（0.25～2.25 mg投与時）、C168（10及び30 mg投与時）、並びにC672（60及び120 mg投与時）の幾何平均の90%信頼区間の下限値は、薬物動態学的閾値である0.05 pmol/10^6 cellsを上回った。
2) 日本人健康男性被験者を対象にISLを単回経口投与した際、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。
3) 日本人健康男性被験者にISL 2.25 mg＋DOR 100 mgを1日1回21日間反復経口投与した際、ISL及びDORの血漿中AUC0-24はそれぞれ1.50及び1.19倍（21日目／1日目）に増加し、PBMC中ISL-TPの21日目のC24は1日目に比べて約10倍であった。
4) 日本人健康男性被験者にISL 0.25～120 mgを単回経口投与、DOR 100 mgを単回経口投与、及びISL 2.25 mg＋DOR 100 mgを1日1回21日間反復経口投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.9 非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（MK-8591-025試験）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.3.1.5: P025]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.9.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康成人被験者を対象に ISL の吸収、代謝及び排泄を評価する試験／025試験

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

1) 健康成人男性被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約100 μCi）を単回経口投与した際のマスバランスを評価する。
2) 健康成人男性被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約100 μCi）を単回経口投与した際の ISL 及び総放射能の薬物動態を評価する。
3) ヒトにおける ISL の代謝を評価し、生体試料中の主な代謝物を同定する。

【副次目的】

健康成人男性被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約100 μCi）を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、6例の健康成人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62 μCi）を単回経口投与した。

投与期間

単回

用法・用量

[^{14}C] ISL 10 mg（約62 µCi）を単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.9-1]に示す。

表 2.7.6.2.9-1　　治験薬の内容（025 試験）

Arm Name	ArmType	Intervention Name	Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use	IMP/ NIMP	Sourcing
All Participants	Experimental	[^{14}C]MK-8591	Drug	Oral Suspension	10 mg (1 mg/mL)	10 mg	Oral	Single Dose on Day 1	Experimental	IMP	Provided by the Sponsor
Definition Investigational Medicinal Product (IMP) and Non-Investigational Medicinal Product (NIMP) is based on guidance issued by the European Commission. Regional and/or Country differences of the definition of IMP/NIMP may exist. In these circumstances, local legislation is followed.											

Data source: [5.3.3.1.5: P025] Table 9-1

C Confidential

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}超32 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の健康な男性

評価基準

【薬物動態】

血漿中 ISL 濃度測定用の血液検体を、投与前及び投与後336時間までの規定した時点で採取した。総放射能濃度測定用及び代謝物分析用の血液、尿及び糞検体を、投与前及び投与後336時間までの規定した時点で採取した。血漿中 ISL 及び総放射能の薬物動態パラメータ（AUC0-last、AUC0-inf、Cmax、C24、t1/2及び Tmax）、全血中総放射能の薬物動態パラメータ（AUC0-last、AUC0-inf、Cmax、C24、C168、C504、t1/2及び Tmax）並びに尿中及び糞中の総放射能排泄量と投与量に対する総放射能排泄率を算出した。代謝物については、血漿、尿及び糞検体を用いて検討した。

【安全性】

バイタルサイン、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

解析前に、AUC0-24、Cmax 及び C24を自然対数変換し、分析物（ISL 及び総放射能量）を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて評価した。健康な男性に[^{14}C]ISL を単回経口投与した際の血漿中 ISL 及び総放射能の AUC0-24、Cmax 及び C24の要約統計量、幾何平均及び95%信頼区間をモデルに基づき計算した。総放射能量に対する血漿中 ISL の割合を推定するために、AUC0-24、Cmax 及び C24の幾何平均比（ISL／総放射能量）及び95%信頼区間を計算した。健康な男性に[^{14}C]ISL を単回経口投与した際の尿中及び糞中の総放射能の排泄（投与量に対する総放射能排泄率）について、算術平均及び95%信頼区間を計算した。

総放射能濃度中の ISL 濃度を評価するために用いた分析法では、6例中5例で半減期を評価できなかった。したがって、AUC0-inf は報告しなかった。全被験者の総放射能に基づく AUC0-last は報告したが、分析に伴う変動が大きいと考えられたため、統計的な解析は実施しなかった。総放射能及び血漿中 ISL について、全被験者で定量可能な最終時点は投与後24時間であったため、AUC0-24を統計的な解析に用いた。

各被験者の薬物動態パラメータの値の一覧表を作成した。また、下記の（モデルに基づかない）記述統計量を計算した[N（欠測値のない被験者数）、算術平均、標準偏差、算術平均に基づく変動係数（100×標準偏差／算術平均）、中央値、最小値、最大値、幾何平均、幾何平均に基づく変動係

数（100×sqrt (exp (s^2)-1)）。ただし、s^2は自然対数尺度上の分散の実現値である]。

【安全性】

放射能でラベルされた ISL の安全性及び忍容性は有害事象及び他の安全性評価項目（バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査値）により評価した。1回以上治験薬を投与した全被験者の有害事象は一覧表及び表形式で記述的に要約した。

2.7.6.2.9.2 被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.9-2]及び[表 2.7.6.2.9-3]に示す。

表 2.7.6.2.9-2　　被験者の内訳（025 試験）

	All Participants	
	n	(%)
Participants in population	6	
Status for Study Medication		
Started	6	
Completed	6	(100.0)
Trial Disposition		
Completed	6	(100.0)

Data source: [5.3.3.1.5: P025] Table 10-1

Confidential

表 2.7.6.2.9-3 被験者の背景（025 試験）

	All Participants	
	n	(%)
Participants in population	6	
Sex		
Male	6	(100.0)
Age (Years)		
18-55	6	(100.0)
Mean	38.0	
SD	9.2	
Median	37.0	
Range	29 to 54	
Race		
Asian	1	(16.7)
Black Or African American	4	(66.7)
White	1	(16.7)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	6	(100.0)
BMI(kg/m^2)		
Participants with data	6	
Mean	26.72	
SD	3.63	
Median	27.40	
Range	20.5 to 30.9	
Weight(kg)		
Participants with data	6	
Mean	83.98	
SD	9.50	
Median	86.00	
Range	65.5 to 91.4	

Data source: [5.3.3.1.5: P025] Table 10-2

2.7.6.2.9.3 薬物動態の結果

本試験では、被験者6例から得られたデータを用いて薬物動態解析を行った。健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約62 µCi）を単回経口投与した際の血漿中 ISL 及び総放射能の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.9-4]に示す。ISL は経口投与後、速やかに吸収された。

[^{14}C] ISL 10 mg（約62 µCi）を単回経口投与した後、尿及び糞検体は14日目（336時間）まで採取した。投与量に対する総放射能排泄率は97.7%で、主に尿中に排泄され、糞中にも排泄が認められた[表 2.7.6.2.9-5]。

表 2.7.6.2.9-4 健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約 62 µCi）を単回投与した際の血漿中 ISL 及び総放射能の薬物動態パラメータの要約統計量（025 試験）

Parameter	GM (95 % CI)	Islatravir / Total Radioactivity GMR (95 % CI)	rMSE [b]
Islatravir AUC0-24 (hr*ng/mL) [a]	198 (181, 217)	0.29 (0.27, 0.32)	0.052
Total Radioactivity AUC0-24 (hr*ngEq/mL) [a]	676 (617, 741)		
Islatravir Cmax (ng/mL) [a]	77.2 (63.7, 93.7)	0.35 (0.29, 0.43)	0.136
Total Radioactivity Cmax (ngEq/mL) [a]	218 (180, 265)		
Islatravir C24 (ng/mL) [a]	1.08 (0.969, 1.21)	0.11 (0.09, 0.12)	0.087
Total Radioactivity C24 (ngEq/mL) [a]	10.0 (9.00, 11.2)		
Islatravir Tmax (h) [c]	0.50 (0.50,0.50)		
Total Radioactivity Tmax (h) [c]	0.50 (0.50,0.50)		

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

[b] rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effect model. rMSE*100% approximates the within-subject % CV on the raw scale.

[c] Median (min, max) reported for Tmax.

CI = Confidence Interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio; GM = Geometric least-squares mean.

Data source: [5.3.3.1.5: P025] Table 1

表 2.7.6.2.9-5　　健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約 62 µCi）を単回投与した際の投与量に対する排泄率の算術平均（025 試験）

	Urine	Feces	Total
Fraction of Radioactivity Recovery (%) 95% Confidence Interval	91.4 (87.90, 95.00)	6.3 (3.74, 8.85)	97.7 (96.40, 99.00)

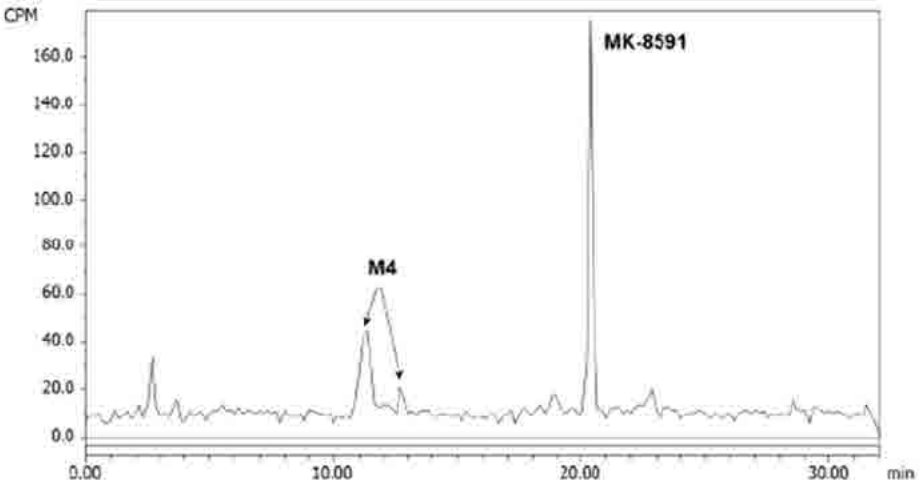
Data source: [5.3.3.1.5: P025] Table 2

C Confidential

血漿中代謝物プロファイル

[^{14}C]ISL 投与時の血漿試料（AUC0-24に比例するように投与後0～24時間の検体をプールした血漿試料）を分析した代表的な血漿中代謝物のラジオクロマトグラムを[図 2.7.6.2.9-1]に示す。放射能ピークから推定した血漿中代謝物及び ISL の割合を[表 2.7.6.2.9-6]に示す。血漿中の主要な放射能成分は ISL 及び M4であった。血漿ラジオクロマトグラムにおいて、血漿中総放射能の7%未満に相当する初期溶出ピークが認められたが、HRMS では同定することができなかった。また、0～24時間のプール血漿試料を用いて ISL のキラルの配置に関する評価も実施したが、解析に用いた実験条件下では ISL がキラル反転することを示すデータは得られなかった。

図 2.7.6.2.9-1 健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg を単回経口投与した際のプール血漿を分析した代表的なラジオクロマトグラム（025 試験）



Data source: [5.3.3.1.5: P025] Figure 1

表 2.7.6.2.9-6 健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg を単回経口投与した際の[^{14}C] ISL の未変化体及び代謝物の要約（025 試験）

		% of Total Radioactivity (% of dose)		
Component	**Description**	**Plasma (0-24 hr)**	**Urine (0-96 hr)**	**Feces (0-144 hr)**
MK-8591	P	58	35 (32.0)[a]	n.d.
M4	P - NH_2 + OH	31	58 (53.0)[a]	trace
M6	P+Gluc	n.d.	trace	n.d.
M7	P+Gluc	n.d.	trace	n.d.
Unidentified	n.i.	<7	1 (0.9)	n.d.

Abbreviations: n.d. = not detected; n.i. = not identified; P = parent drug (MK-8591); Gluc = glucuronide; trace = Metabolites that were detected by HRMS only.
[^{14}C]MK-8591 was administered orally to healthy adult male subjects (N=6) at 10 mg (~62 µCi).
Pooled plasma, urine and feces extracts were analyzed by LC-HRMS with radiometric detection. Values represent the percent radioactivity in the radiochromatogram associated with [^{14}C]MK-8591 related radioactivity.

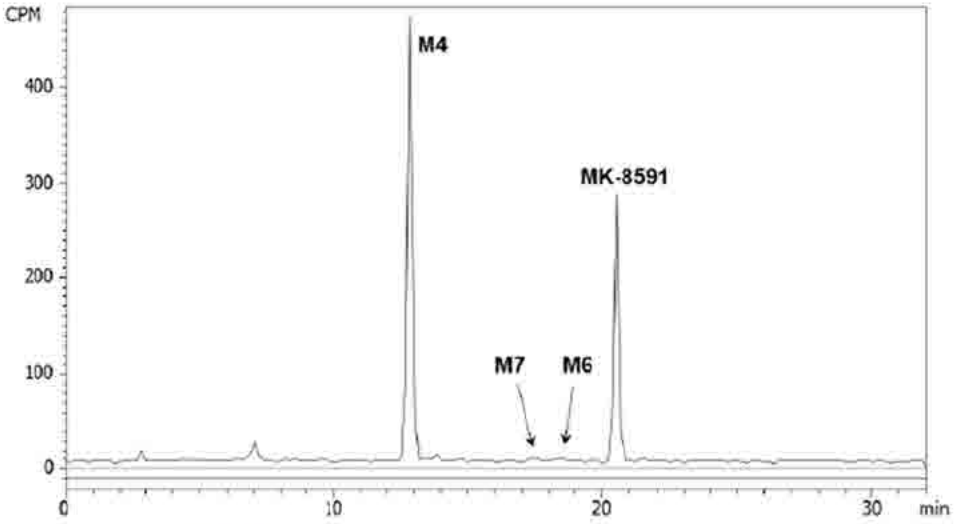
[a] Values in parentheses represent the percent of the dose calculated using the total percent of dose recovered in 0-336 hr urine.

Data source: [5.3.3.1.5: P025] Table 3

尿中代謝物プロファイル

投与後0～96時間でプールした尿試料の代表的なラジオクロマトグラムを[図 2.7.6.2.9-2]に示す。尿中放射能の大部分は代謝物 M4であり、投与量の53%を占めた。未変化体は投与量の32%を占めた。また、ISL から直接的に生成された2種類のグルクロン酸抱合体（M6及び M7）が微量に検出された。尿ラジオクロマトグラム上に投与量の0.9%に相当する初期溶出ピークが認められたが、同定できなかった[表 2.7.6.2.9-6]。

図 2.7.6.2.9-2 健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg を単回経口投与した際のプール尿（0～96 時間）の代表的なラジオクロマトグラム（025 試験）



Data source: [5.3.3.1.5: P025] Figure 2

糞中代謝物プロファイル

糞中に排泄された放射能は少量（6.3%）であった。LC-HRMS 分析において糞中の薬物関連物質として微量の M4が確認された。

2.7.6.2.9.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者6例を安全性解析対象集団に含めた。健康男性被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約62 µCi）を単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象、有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.2.9.5 結論

1) 投与放射能の総排泄率は97.7%であり、尿中に91.4%、糞中に6.3%が排泄された。投与量に対する[^{14}C]ISL の平均尿中排泄量の割合より、吸収された ISL の割合は平均で91%以上

と推定された。

2) 血漿中の ISL は、血漿中総放射能の AUC0-24の約29%、血漿中総放射能の Cmax の約35%に相当した。
3) 投与量の32%が未変化体 ISL として、53%が ISL の酸化的脱アミノ体である代謝物 M4として尿中に排泄されたことから、ISL 及びその主要代謝物の消失には腎排泄が重要な役割を果たしていることが示唆された。
4) M4は尿中の主要な薬物関連物質であり、血漿中の主要代謝物であることから、ISL の主要な代謝経路は酸化的脱アミノ化であることが示唆された。その他の代謝物は微量であったことから、ISL の代謝に大きく寄与している可能性は低い。
5) 健康被験者に[^{14}C] ISL 10 mg（約62 µCi）を単回経口投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.10 非日本人健康被験者を対象としたISL-TPの終末相半減期を評価する試験（[redacted]-004試験 パート1）［参考資料］

治験総括報告書[5.3.3.1.6: P004]の概要を以下に示す。なお、本項では、パート1のISLに関連する内容のみ示し、本承認申請と関連しないパート1の[redacted]に関する内容及びパート2については記載しない。

2.7.6.2.10.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象に、[redacted]とISLの薬物相互作用及び[redacted]の1日1回投与時の薬物動態を評価する試験／004試験

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

パート1

【主要目的】

ISLを単回投与した際の血漿中ISLの薬物動態を[redacted]週1回投与の併用時と非併用時で比較する。

【副次目的】

1) ISL単独投与時又は[redacted]を週1回反復投与で併用時のPBMC中ISL-TP濃度を測定する。
2) 健康成人被験者にISLを単回投与した際の乾燥血液試料中における総ISL濃度を測定し、血漿中ISL濃度及びPBMC中ISL-TP濃度との関係性を検討する。
3) 健康成人被験者に[redacted]とISLを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

パート1

本試験は、14例の健康成人男性被験者を対象とした、非盲検、非無作為化、並行群間試験であった。連続する3つの投与期から構成され、第1期に ISL 30 mg を単回投与し、6週間の休薬期間後、第2期で初期用量として [redacted] 1600 mg を投与し、3日後に [redacted] 1200 mg を投与した。第3期では、第2期の2回目の投与の1週間後に [redacted] 1200 mg とともに ISL 30 mg を単回投与した。

投与期間

パート1：単回（ISL）及び反復（[redacted]、3回）

用法・用量

用法・用量及び治験薬の内容（パート1）を、[表 2.7.6.2.10-1]に示す。

表 2.7.6.2.10-1　用法・用量及び治験薬の内容（004 試験、パート 1）

Arm Name	Arm Type	Intervention Name	Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use	IMP/ NIMP	Sourcing
Part 1	Experimental	ISL	Drug	Capsule	10 mg	30 mg	Oral	Period 1 Day 1 Period 3 Day 1	Experimental	IMP	Provided Centrally by the Sponsor
Part 1	Experimental	[redacted]	Drug	Tablet	100 mg and 150 mg	1600 mg	Oral	Period 2 Day 1	Experimental	IMP	Provided Centrally by the Sponsor
Part 1	Experimental	[redacted]	Drug	Tablet	100 mg and 150 mg	1200 mg	Oral	Period 2 Day 4 Period 3 Day 1	Experimental	IMP	Provided Centrally by the Sponsor
Definitions of Investigational Medicinal Product (IMP) and Non-Investigational Medicinal Product (NIMP) are based on guidance issued by the European Commission. Regional and/or country differences of the definition of IMP/NIMP may exist. In these circumstances, local legislation was followed.											

Data source: [5.3.3.1.6: P004] Table 9-1

C Confidential

診断／選択基準

パート1

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上33 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下の健康な男性

評価基準

パート1

【薬物動態】

ISL と ISL-TP の濃度測定用検体を、投与前及び第1期では投与後6週間、第3期では投与後8週間（7例）及び9週間（7例）までの規定した時点で採取した。乾燥血液試料中の総 ISL 濃度（ISL、ISL-MP、ISL-DP 及び ISL-TP を含む）も測定した。血漿中 ISL の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC0-inf、AUC0-168、Tmax 及び t1/2）、PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータ［AUC0-168、AUC0-6wk、C168及び t1/2（0～6週及び0～20週）］及び血中総 ISL の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC0-inf、AUC0-168及び C168）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

パート1：

薬物動態評価項目の主要解析：

ISL の薬物動態評価項目（AUC0-inf、Cmax 及び C168）の個々の値を自然対数変換し、投与群を固定効果とする線形混合モデルを用いて評価した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて、同一被験者の投与間の不等分散を許容し、異なる投与の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger による方法を用いた（DDFM=KR）。各薬物動態評価項目について、自然対数尺度上の最小二乗平均の差による90%信頼区間を計算した。自然対数尺度上の90%信頼区間を逆変換することで、薬物動態評価項目の真の幾何平均比及び90%信頼区間を計算した。このモデルを用いて、ISL の AUC0-inf、Cmax 及び C168の幾何平均比（第3期の投与1日目の [redacted] + ISL／第1期の投与1日目の ISL）の90%信頼区間を計算した。上記のモデルに基づき、各薬物動態評価項目の幾何平均の95%信頼区間を計算した。

薬物動態評価項目の副次解析：