ISL-TP の薬物動態：

健康男性被験者に対して第1期及び第3期の1日目に ISL 30 mg を投与後、PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータ（AUC0-168、AUC0-6wk 及び C168）を主要解析と同様の線形混合効果モデルを用いて評価し、PBMC 中 ISL-TP の AUC0-168、AUC0-6wk 及び C168の幾何平均比（第3期の ISL-TP／第1期の ISL-TP）及び90%信頼区間を推定した。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。

血中総 ISL の薬物動態：

健康男性被験者に対して第1期及び第3期の1日目に ISL 30 mg を投与後、血中総 ISL 及び血漿中 ISL の薬物動態パラメータ（AUC0-168、AUC0-inf 及び Cmax）を主要解析と同様の線形混合効果モデルを用いて評価した。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。

時点を一致させた血中濃度と血漿中濃度の関係を、回帰モデルを用いて特徴づけ、全ての時点のデータから相関係数を計算した。反応変数を血中濃度、血漿中濃度を共変量、血漿中濃度の傾きを変量効果、切片を0と仮定する線形混合効果モデルで解析し、散布図を、回帰直線、相関及び傾き（95%信頼区間）とともに示した。散布図の各点と回帰直線の当てはまりも考慮し、他の共変量を追加したモデルを用いて探索的に解析した。血中濃度と血漿中濃度の相関の評価のために PCC、CCC 及び ICC を計算した。

血中総 ISL 及び血漿中 ISL の薬物動態パラメータ（AUC0-168、AUC0-inf 及び Cmax）を自然対数変換し、試料の種類（血中総 ISL 又は血漿中 ISL）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。AUC0-168、Cmax 及び C168の幾何平均比（血中総 ISL／血漿中 ISL）の90%信頼区間を計算した。

【安全性】

有害事象の発現例数を要約し、一覧表を作成した。また、副作用の発現例数を要約した。無作為化された全ての被験者（パート1：14例）を安全性解析に含めた。

2.7.6.2.10.2　被験者の内訳及び背景

本試験（パート1）の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.10-2]及び[表 2.7.6.2.10-3]に示す。

表 2.7.6.2.10-2 被験者の内訳（004 試験、パート 1）

	All Subjects	
	n	(%)
Participants in population	14	
Sex (Age Range in Years)		
Male	14	(19 to 56)
Status for Trial		
Completed	14	(100.0)
Status for Study medication in Trial		
Completed	14	(100.0)

Data source: [5.3.3.1.6: P004] Table 10-1

表 2.7.6.2.10-3 被験者の背景（004 試験、パート 1）

	All Subjects	
	n	(%)
Participants in population	14	
Sex		
Male	14	(100.0)
Age (Years)		
Adults (between 18 and 64 years)	14	(100.0)
Mean	42.5	
SD	12.1	
Median	45.5	
Range	19 to 56	
Race		
Black Or African American	12	(85.7)
White	2	(14.3)
Race by Ethnicity		
Hispanic Or Latino	1	(7.1)
Black Or African American	1	(7.1)
Not Hispanic Or Latino	12	(85.7)
Black Or African American	10	(71.4)
White	2	(14.3)
Unknown	1	(7.1)
Black Or African American	1	(7.1)
Weight (kg)		
Participants with data	14	
Mean	90.3	
SD	12.7	
Median	91.6	
Range	72 to 108	
BMI (kg/m^2)		
Participants with data	14	
Mean	29.1	
SD	2.9	
Median	28.6	
Range	24 to 33	

Data source: [5.3.3.1.6: P004] Table 10-3

2.7.6.2.10.3 薬物動態の結果

本試験（パート1）では、ISL を投与した被験者14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。

健康被験者に ISL 30 mg を単独又は[redacted]1200 mg と併用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[表 2.7.6.2.10-4]及び[表 2.7.6.2.10-5]に示す。ISL-TP の曝露量（AUC0-168、AUC0-6wk 及び C168）は、ISL の単独投与時と MK-8588との併用投与時で類似しており、ISL-TP は Cmax 到達後一相性の消失を示した。

健康被験者に ISL 30 mg を単独又は[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を[表 2.7.6.2.10-6]に示す [redacted]併用時（第3期）及び非併用時（第1期）の血中における総 ISL の AUC0-inf 及び AUC0-168は血漿中 ISL に比べて高く、それぞれ約6倍及び4倍に相当した。血中総 ISL 濃度と血漿中 ISL 濃度は概して相関したが、第1期及び第3期のいずれにおいても投与後時間の経過とともに相関性が低下する傾向を示した。

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）

Pharmacokinetic Parameters	MK-8591 Alone			[redacted] with MK-8591			Ratio ([redacted] with MK-8591/MK-8591 Alone)		
	N	GM	95 % CI	N	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	Pseudo Within Subject % CV [b]
$AUC_{0-\infty}$ (μM*hr) [a]	14	3.08	(2.75, 3.46)	14	3.11	(2.71, 3.57)	1.01	(0.94, 1.08)	10.2
AUC_{0-168} (μM*hr) [a]	14	2.80	(2.49, 3.14)	14	2.80	(2.43, 3.23)	1.00	(0.94, 1.07)	10.2
C_{max} (μM) [a]	14	0.532	(0.415, 0.683)	14	0.537	(0.395, 0.728)	1.01	(0.76, 1.34)	42.6
T_{max} (hr) [c]	14	1.00	(0.48, 2.03)	14	1.00	(0.50, 3.98)			
$t_{1/2}$ (hr) [d]	14	73.0	17.3	14	79.2	14.5			

GM = Geometric mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric mean ratio.

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

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

[c] Median; minimum, maximum.

[d] Geometric Mean; % CV.

MK-8591 Alone (Period 1): single oral dose of 30 mg MK-8591 on Day 1 in Period 1

[redacted] with MK-8591 (Period 3): single oral dose of 1200 mg [redacted] co-administered with a single oral dose of 30 mg MK-8591 on Day 1 in Period 3.

Data source: [5.3.3.1.6: P004] Table 2

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）

Pharmacokinetic Parameters	MK-8591 Alone			[redacted] with MK-8591			Ratio ([redacted] with MK-8591/MK-8591 Alone)		Pseudo Within Subject % CV [b]
	N	GM	95 % CI	N	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	
$AUC_{0\text{-}16h}$ (pmol*hr/10^6 cells) [a]	14	882	(718, 1080)	14	983	(864, 1120)	1.11	(1.00, 1.24)	15.8
$AUC_{0\text{-}6wk}$ (pmol*hr/10^6 cells) [a]	14	1660	(1340, 2070)	14	1740	(1490, 2020)	1.04	(0.94, 1.16)	15.4
C_{16h} (pmol*hr/10^6 cells) [a]	14	3.68	(2.89, 4.70)	14	3.76	(3.10, 4.56)	1.02	(0.91, 1.15)	17.3
$t_{1/2\ 0\text{-}6wk}$ (hr) [d]	14	195	25.6	14	195	17.3			
$t_{1/2\ 0\text{-}9wk}$ (hr) [d,c]				14	185	14.0			

GM = Geometric mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric mean ratio.

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

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

[d] Geometric Mean; % CV.

MK-8591 Alone (Period 1): single oral dose of 30 mg MK-8591 on Day 1 in Period 1

[redacted] with MK-8591 (Period 3): single oral dose of 1200 mg [redacted] co-administered with a single oral dose of 30 mg MK-8591 on Day 1 in Period 3.

[c] Data was not collected for MK-8591 alone.

Data source: [5.3.3.1.6: P004] Table 3

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）

Pharmacokinetic Parameters	Venous Dried Blood			Plasma			Ratio (Dried Blood/Plasma)		rMSE [b]
	N	GM	95 % CI	N	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	
MK-8591 30 mg Alone (Period 1)									
$AUC_{0-\infty}$ (µM*hr) [a]	14	18.0	(15.5, 20.9)	14	3.08	(2.65, 3.59)	5.84	(5.27, 6.47)	0.15
AUC_{0-168} (µM*hr) [a]	14	11.5	(9.92, 13.3)	14	2.80	(2.42, 3.24)	4.10	(3.74, 4.50)	0.14
C_{max} (µM) [a]	14	0.615	(0.485, 0.781)	14	0.532	(0.420, 0.676)	1.16	(1.10, 1.22)	0.08
MK-8591 30 mg with [redacted] 1200 mg (Period 3)									
$AUC_{0-\infty}$ (µM*hr) [a]	14	18.4	(15.8, 21.4)	14	3.11	(2.67, 3.62)	5.92	(5.40, 6.50)	0.14
AUC_{0-168} (µM*hr) [a]	14	11.7	(10.2, 13.5)	14	2.80	(2.44, 3.23)	4.18	(3.83, 4.56)	0.13
C_{max} (µM) [a]	14	0.582	(0.455, 0.746)	14	0.537	(0.419, 0.688)	1.09	(0.85, 1.38)	0.36

GM = Geometric mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric mean ratio.

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

[b] Square root of conditional mean square error (residual error) from the linear mixed-effect model. When multiplied by 100, approximates the within-subject % CV on the raw scale.

MK-8591 Alone (Period 1): single oral dose of 30 mg MK-8591 on Day 1 in Period 1

[redacted] with MK-8591 (Period 3): single oral dose of 1200 mg [redacted] co-administered with a single oral dose of 30 mg MK-8591 on Day 1 in Period 3.

Data source: [5.3.3.1.6: P004] Table 5

C Confidential

2.7.6.2.10.4 安全性の結果

本試験（パート1）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。14例中12例に有害事象が認められ、2件を除き軽度又は中等度であった。1例の被験者で重度又は生命を脅かす可能性があるレベルのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び横紋筋融解症が認められたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。2例以上で認められた有害事象は頭痛（5例）、悪心（4例）、挫傷（3例）、上腹部痛（2例）、下痢（2例）、鼓腸（2例）、血管穿刺部位内出血（2例）及び毛包炎（2例）であった。副作用は2例（悪心）で報告された。報告された悪心はいずれも2日以内に回復し、軽度であった。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。

2.7.6.2.10.5 結論

1) 健康成人被験者に[redacted]と ISL を併用投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。
2) 血中総 ISL 濃度と血漿中 ISL 濃度は概して相関したが、投与後時間の経過とともに相関性が低下する傾向を示した。
3) PBMC 中 ISL-TP は、一相性の消失を示した。

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］

治験総括報告書[5.3.3.3.1: P030]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.11.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人中等度肝機能障害者を対象にISLの薬物動態を検討する単回投与試験／030試験

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

2020年11月5日～2021年9月13日

開発の相

第I相

目的

【主要目的】

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ISLの血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、Tmax、t1/2、CL/F及びVz/F）を評価する。

【副次目的】

1) 中等度肝機能障害者にISLを投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 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（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、C24、C168、C672、Tmax及びt1/2）を評価する。

試験デザイン

本試験は、各6例の中等度肝機能障害者及び対照健康被験者を対象とした、非盲検、単回投与試験であった。中等度肝機能障害者を組み入れた後、対照健康被験者を組み入れ、ISL 60 mgを単回経口投与した。対照健康被験者の個々の年齢及びBMIは、肝機能障害者の平均年齢及びBMIの±10歳及び±2.0 kg/m^{2}の範囲内とし、対照健康被験者の男女の人数は肝機能障害者の男女の人数の

±1以内とした。

投与期間

単回

用法・用量

ISL 60 mg（30 mg × 2カプセル）を単回経口投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に年齢が18歳以上75歳以下で、中等度肝機能障害（Child-Pugh スコアが7～9）を有する男性及び女性又は健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中 ISL と PBMC 中 ISL-TP の薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与後672時間までの規定した時点で採取した。血漿中 ISL の薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、Tmax、t1/2、CL/F 及び Vz/F）及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、C24、C168、C672、Tmax 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】

薬物動態評価項目（血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-last 及び Cmax と PBMC 中 ISL-TP の AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、C24、C168及び C672）の個々の値を自然対数変換し、集団（中等度肝機能障害者及び対照健康被験者）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 及び GROUP ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて、集団間の不等分散を許容した。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）。各集団の自然対数尺度上の最小二乗平均の95%信頼区間を計算し、逆変換により、集団の幾何平均及び95%信頼区間を計算した。

主要な推定の目的及び中等度肝機能障害者と健康被験者の比較のために、各薬物動態評価項目の真の平均の差（中等度肝機能障害集団－対照健康集団）の両側90%信頼区間は、このモデルから得られた自然対数尺度上の最小二乗誤差を用いて t 分布に基づいて計算した。これらの90%信頼区間を逆変換し、各薬物動態評価項目の真の幾何平均比（中等度肝機能障害者／対照健康被験者）の90%信頼区間を計算した。

2.7.6.2.11.2 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 2.7.6.2.11-1]及び[表 2.7.6.2.11-2]に示す。

表 2.7.6.2.11-1 被験者の内訳（030 試験）

	Participants with Moderate Hepatic Impairment		Healthy Matched Control Participants		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	6		6		12	
Status of Trial						
Completed	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)
Status for Study Medication						
Started	6		6		12	
Completed	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)

Data source: [5.3.3.3.1: P030] Table 10-1

表 2.7.6.2.11-2 被験者の背景（030 試験）

	Participants with Moderate Hepatic Impairment		Healthy Matched Control Participants		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	6		6		12	
Sex						
Male	2	(33.3)	3	(50.0)	5	(41.7)
Female	4	(66.7)	3	(50.0)	7	(58.3)
Age (Years)						
18 - 64	3	(50.0)	4	(66.7)	7	(58.3)
> 64	3	(50.0)	2	(33.3)	5	(41.7)
Mean	60.5		59.5		60.0	
SD	9.4		6.6		7.8	
Median	64.5		60.0		64.0	
Range	45 to 69		52 to 67		45 to 69	
Race						
Black Or African American	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(8.3)
White	6	(100.0)	5	(83.3)	11	(91.7)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	4	(66.7)	5	(83.3)	9	(75.0)

C Confidential

被験者の背景（030 試験）（続き）

	Participants with Moderate Hepatic Impairment		Healthy Matched Control Participants		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Hispanic Or Latino	2	(33.3)	1	(16.7)	3	(25.0)
Weight (kg)						
Participants with data	6		6		12	
Mean	77.5		73.8		75.6	
SD	10.1		5.5		8.0	
Median	75.0		72.4		73.5	
Range	64.0 to 92.5		68.0 to 81.0		64.0 to 92.5	
BMI (kg/m^2)						
Participants with data	6		6		12	
Mean	29.7		27.6		28.6	
SD	3.0		1.4		2.5	
Median	30		28		28	
Range	25.6 to 33.0		25.3 to 29.2		25.3 to 33.0	
Total Child-Pugh Score (Range)						
Participants with data	6				6	
Range	7 to 8				7 to 8	

Data source: [5.3.3.3.1: P030] Table 10-2

C Confidential

2.7.6.2.11.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL を投与した被験者12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。中等度肝機能障害者と対照健康被験者に ISL 60 mg を単回経口投与した際の血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.11-3]及び[表 2.7.6.2.11-4]に示す。

対照健康被験者に比べ中等度肝機能障害者では、血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-last 及び Cmax は低い傾向がみられた。PBMC 中 ISL-TP については、対照健康被験者に比べ中等度肝機能障害者で AUC0-inf、AUC0-last、C168及び C672の減少が認められたものの、Cmax 及び C24については両集団で同程度であった。

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）

PK Parameter	Participants with Moderate Hepatic Impairment			Healthy Matched Control Participants			Participants with Moderate Hepatic Impairment / Healthy Matched Control Participants	
	N	GM (95 % CI)	% CV	N	GM (95 % CI)	% CV	GMR	90 % CI
$AUC_{0-\infty}$ (h*umol/L) [a]	6	5.81 (5.08,6.64)	12.8	6	7.74 (5.67,10.6)	29.7	0.75	(0.58,0.96)
AUC_{0-last} (h*umol/L) [a]	6	5.25 (4.55,6.07)	13.8	6	6.97 (5.04,9.63)	30.8	0.75	(0.58,0.98)
C_{max} (umol/L) [a]	6	0.834 (0.440,1.58)	60.9	6	1.28 (0.822,1.98)	41.9	0.65	(0.38,1.14)
T_{max} (h) [b]	6	1.00 (1.00,6.00)		6	1.00 (1.00,2.00)			
Apparent terminal $t_{1/2}$ (h) [c]	6	72.9 (13.6)		6	83.9 (12.0)			
CL/F (L/h) [c]	6	35.1 (12.9)		6	26.5 (30.3)			
Vz/F (L) [c]	6	3714 (18.4)		6	3197 (38.6)			

[a] Back Transformed Least Squares Mean and 95% confidence interval from fixed effects model performed on natural log-transformed values

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

[c] Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent $t_{1/2}$, CL/F, and Vz/F.

% CV= square root of corresponding estimated variance obtained for each population in fixed effect model multiplied by 100.

GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval; CV = Coefficient of variation.

Data source: [5.3.3.3.1: P030] Table 1

Confidential

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）

PK Parameter	Participants with Moderate Hepatic Impairment			Healthy Matched Control Participants			Participants with Moderate Hepatic Impairment / Healthy Matched Control Participants	
	N	GM (95 % CI)	% CV	N	GM (95 % CI)	% CV	GMR	90 % CI
$AUC_{0-\infty}$ (h*umol/L) [a]	6	19500 (15200,25000)	23.8	6	25700 (19000,34700)	28.7	0.76	(0.57,1.00)
AUC_{0-last} (h*umol/L) [a]	6	18600 (14700,23500)	22.3	6	24100 (17300,33600)	31.8	0.77	(0.58,1.03)
C_{max} (umol/L) [a]	6	109 (83.7,141)	24.8	6	113 (68.0,189)	48.7	0.96	(0.63,1.46)
C_{24} (umol/L) [a]	6	103 (74.7,141)	30.3	6	97.6 (54.3,175)	55.9	1.05	(0.65,1.71)
C_{168} (umol/L) [a]	6	39.9 (30.0,53.1)	27.2	6	46.4 (29.6,72.6)	42.7	0.86	(0.59,1.26)
C_{672} (umol/L) [a]	6	3.80 (2.25,6.42)	49.9	6	5.82 (4.38,7.74)	27.1	0.65	(0.42,1.01)
T_{max} (h) [b]	6	24.00 (4.00,48.00)		6	48.00 (24.00,96.00)			
Apparent terminal $t_{1/2}$ (h) [c]	6	148 (18.4)		6	169 (31.9)			

[a] Back Transformed Least Squares Mean and 95% confidence interval from fixed effects model performed on natural log-transformed values

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

[c] Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent $t_{1/2}$.

% CV= square root of corresponding estimated variance obtained for each population in fixed effect model multiplied by 100.

GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval; CV = Coefficient of variation.

Data source: [5.3.3.3.1: P030] Table 2

Confidential

2.7.6.2.11.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者12例を安全性解析対象集団に含めた。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忍容性は概して良好であった。ISL の投与後、12例中2例（中等度肝機能障害者：1例、対照健康被験者：1例）でそれぞれ1件の有害事象（頭痛）が報告された。いずれも軽度で、発現後4時間以内に回復した。重篤な有害事象、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。臨床検査又はバイタルサインに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.2.11.5 結論

1) ISL 60 mg を単回経口投与した際、対照健康被験者と比較して中等度肝機能障害者では、血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-last 及び Cmax が約25%～35%減少した。
2) ISL 60 mg を単回経口投与した際、対照健康被験者と比較して中等度肝機能障害者では、PBMC 中 ISL-TP の AUC0-inf、AUC0-last、C168及び C672の減少（約14%～35%）が認められたものの、Cmax 及び C24は両集団で同程度であった。
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、安全で忍容性は概して良好であった。

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］

治験総括報告書[5.3.3.3.2: P026]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.12.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人重度腎機能障害者を対象にISLの薬物動態を検討する単回投与試験／026試験

実施医療機関

米国、ドイツ、2施設

公表文献

Matthews RP et al., “Safety and pharmacokinetics of islatravir in study participants with severe renal insufficiency”. IAS 2021 (July 2021, virtual).

https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/1914.

治験期間

2020年6月18日～2020年10月19日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

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ISLの血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、Tmax、t1/2、CL/F及びVz/F）を評価する。

【副次目的】

1) 重度腎機能障害者にISLを投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 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（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、C24、C168、C672、Tmax及びt1/2）を評価する。

試験デザイン

本試験は、各6例の重度腎機能障害者及び対照健康被験者を対象とした、非盲検、多施設共同、単回投与試験であった。重度腎機能障害者を組み入れた後、対照健康被験者を組み入れ、ISL 60 mg を単回経口投与した。対照健康被験者の個々の年齢及び体重は、重度腎機能障害者の平均年齢及び体重の±10歳及び±10 kg の範囲内とし、対照健康被験者の男女の人数は腎機能障害者の男女の人数の±1以内とした。

投与期間

単回

用法・用量

ISL 60 mg（10 mg × 6カプセル）を単回経口投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に年齢が18歳以上75歳以下で、血液透析を必要としない重度腎機能障害（eGFR が30 mL/min/1.73 m^2未満）を有する男性及び女性又は健康（eGFR が90 mL/min/1.73 m^2以上）な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中 ISL と PBMC 中 ISL-TP の薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与後672時間までの規定した時点で採取した。血漿中 ISL の薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、Tmax、t1/2、CL/F 及び Vz/F）及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、C24、C168、C672、Tmax 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】

重度腎機能障害者及び健康被験者に ISL 60 mg を単回投与した際の薬物動態評価項目（血漿中

ISL の AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、CL/F 及び Vz/F と PBMC 中 ISL-TP の AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、C24、C168及び C672）の個々の値を自然対数変換し、集団（重度腎機能障害者及び健康被験者）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 及び GROUP ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて、集団間の不等分散を許容した。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）。各集団の自然対数尺度上の最小二乗平均による95%信頼区間を計算し、逆変換により、集団の幾何平均及び95%信頼区間を計算した。

主要な推定の目的及び重度腎機能障害者と健康被験者（正常腎機能者）の比較のために、各薬物動態評価項目の真の平均の差（重度腎機能障害者－健康被験者）の両側90%信頼区間をこのモデルから得られた自然対数尺度上の最小二乗誤差を用いて t 分布に基づいて計算した。これらの90%信頼区間の逆変換をすることにより各薬物動態評価項目の真の幾何平均比（重度腎機能障害者／健康被験者）の90%信頼区間を計算した。

2.7.6.2.12.2 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 2.7.6.2.12-1]及び[表 2.7.6.2.12-2]に示す。

表 2.7.6.2.12-1 被験者の内訳（026 試験）

	Participants with Severe Renal Impairment		Healthy Control Participants		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	6		6		12	
Status for Trial						
Completed	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)
Status for Study medication in Trial						
Started	6		6		12	
Completed	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)

Data source: [5.3.3.3.2: P026] Table 10-1

表 2.7.6.2.12-2 被験者の背景（026 試験）

	Participants with Severe Renal Impairment		Healthy Control Participants	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	6		6	
Sex				
Male	5	(83.3)	4	(66.7)
Female	1	(16.7)	2	(33.3)
Age (Years)				
18 - 64	5	(83.3)	4	(66.7)
>= 65	1	(16.7)	2	(33.3)
Mean	57.7		58.8	
SD	12.9		5.5	
Median	61.0		57.5	
Range	35 to 73		53 to 66	
Race				
Black Or African American	0	(0.0)	1	(16.7)
White	6	(100.0)	5	(83.3)
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	3	(50.0)	3	(50.0)
Not Hispanic Or Latino	3	(50.0)	3	(50.0)
Weight (Kg)				
Participants with data	6		6	
Mean	83.2		80.9	
SD	14.7		4.9	
Median	85.7		80.2	
Range	64 to 102		73 to 88	
BMI (kg/m^2)				
Participants with data	6		6	
Mean	29.5		27.5	
SD	4.1		2.7	
Median	29.2		27.1	
Range	25 to 37		24 to 32	
CKD-EPI eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)				
Participants with data	6		6	

被験者の背景（026 試験）（続き）

	Participants with Severe Renal Impairment		Healthy Control Participants	
	n	(%)	n	(%)
Mean	21.2		97.2	
SD	6.2		5.4	
Median	22.5		96.6	
Range	10 to 27		91 to 106	
BSA (m^2)				
Participants with data	6		6	
Mean	2.0		2.0	
SD	0.2		0.1	
Median	2.0		2.0	
Range	1.7 to 2.2		1.8 to 2.1	
BSA-normalized eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
Participants with data	6		6	
Mean	20.8		94.9	
SD	5.9		10.1	
Median	21.6		95.0	
Range	11 to 27		84 to 112	
BSA-unnormalized eGFR (mL/min)				
Participants with data	6		6	
Mean	23.6		107.1	
SD	7.1		14.2	
Median	24.3		105.3	
Range	13 to 31		92 to 129	
CrCL (C-G equation) (mL/min)				
Participants with data	6		6	
Mean	30.8		110.2	
SD	10.2		14.6	
Median	32.6		112.8	
Range	16 to 44		90 to 133	

BMI = body mass index
BSA = body surface area
CrCL = creatinine clearance based on Cockcroft-Gault
CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
eGFR = estimated glomerular filtration rate

Data source: [5.3.3.3.2: P026] Table 10-2

2.7.6.2.12.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL を投与した被験者12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。重度腎機能障害者と対照健康被験者に ISL 60 mg を単回経口投与した際の血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.12-3]及び[表 2.7.6.2.12-4]に示す。

対照健康被験者に比べ、重度機能障害者の血漿中 ISL の AUC0-inf 及び AUC0-last は高かったが、血漿中 ISL の Cmax の幾何平均は両集団で同程度であった。血漿中 ISL の Tmax の中央値は対照健康被験者と比較して重度腎機能障害者で僅かに遅延し、t1/2も長かった。この t1/2の延長は、

クリアランスの低下が認められたことと一貫していた。

PBMC 中 ISL-TP については、対照健康被験者に比べ重度腎機能障害者で AUC0-inf 及び AUC0-last は高かったものの、Cmax 及び C24については両集団で同程度であった。対照健康被験者に比べ重度腎機能障害者では、PBMC 中 ISL-TP の C168及び C672は約2～3倍高く、Tmax は遅延し、t1/2も長かった。

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）

Pharmacokinetic Parameters	Participants With Severe Renal Impairment			Healthy Control Participants			Participants With Severe Renal Impairment / Healthy Control Participants
	N	GM (95% CI)	% CV	N	GM (95% CI)	% CV	GMR (90% CI)
AUC0-∞ (hr*µM)[a]	6	14.4 (11.8, 17.6)	19.1	6	6.54 (4.77, 8.98)	30.1	2.20 (1.68, 2.88)
AUC0-last (hr*µM)[a]	6	11.0 (9.17, 13.1)	17.1	6	5.68 (4.06, 7.94)	31.9	1.93 (1.46, 2.55)
Cmax (µM)[a]	6	1.23 (1.06, 1.42)	14.0	6	1.19 (0.699, 2.04)	51.2	1.03 (0.67, 1.57)
CL/F (L/hr)[a]	6	14.2 (11.6, 17.4)	19.1	6	31.3 (22.8, 42.9)	30.1	0.46 (0.35, 0.60)
Vz/F (L)[a]	6	2610 (2170, 3140)	17.6	6	3250 (2100, 5030)	41.6	0.80 (0.56, 1.14)
Tmax (hr)[b]	6	1.03 (1.00, 2.00)		6	0.75 (0.50, 1.00)		
Apparent terminal t1/2 (hr)[c]	6	127 (7.7)		6	72.0 (15.5)		

[a] Back Transformed Least Squares Mean and 95% confidence interval from fixed 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
% CV= square root of corresponding estimated variance obtained for each population in fixed effect model multiplied by 100
CI = Confidence interval; CV = Coefficient of variation; GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio

Data source: [5.3.3.3.2: P026] Table 1

C Confidential

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）

Pharmacokinetic Parameters	Participants With Severe Renal Impairment			Healthy Control Participants			Participants With Severe Renal Impairment / Healthy Control Participants
	N	GM (95% CI)	% CV	N[d]	GM (95% CI)	% CV	GMR (90% CI)
AUC0-∞ (hr*pmol/10^6 cells)[a]	6	5810 (3890, 8700)	38.3	6	3920 (2830, 5420)	31.0	1.48 (1.03, 2.14)
AUC0-last (hr*pmol/10^6 cells)[a]	6	5200 (3670, 7370)	33.3	6	3780 (2720, 5230)	31.1	1.38 (0.98, 1.93)
Cmax (pmol/10^6 cells)[a]	6	20.3 (15.1, 27.4)	28.4	6	21.6 (13.7, 34.1)	43.3	0.94 (0.64, 1.39)
C24 (pmol/10^6 cells)[a]	6	18.4 (14.2, 23.8)	24.7	6	19.0 (12.9, 28.2)	37.4	0.97 (0.69, 1.35)
C168 (pmol/10^6 cells)[a]	6	8.06 (4.69, 13.9)	51.7	5	4.43 (0.938, 20.9)	125.1	1.82 (0.55, 6.02)
C672 (pmol/10^6 cells)[a]	6	1.96 (0.982, 3.92)	66.0	6	0.730 (0.489, 1.09)	38.2	2.69 (1.51, 4.80)
Tmax (hr)[b]	6	36.00 (24.00, 240.12)		6	24.00 (4.00, 239.78)		
Apparent terminal t1/2 (hr)[c]	6	181 (48.4)		6	131 (19.0)		

[a] Back Transformed Least Squares Mean and 95% confidence interval from fixed 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] One sample missing for C168
% CV= square root of corresponding estimated variance obtained for each population in fixed effect model multiplied by 100
CI = Confidence interval; CV = Coefficient of variation; GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; PBMC=Peripheral blood mononuclear cell

Data source: [5.3.3.3.2: P026] Table 2

C Confidential

2.7.6.2.12.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者12例を安全性解析対象集団に含めた。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忍容性は概して良好であった。ISLの投与後、12例中1例（重度腎機能障害者）で1件の有害事象（四肢痛）が報告された。本有害事象は中等度であり、治験終了時までに回復した。また、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。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。

2.7.6.2.12.5 結論

1) ISL 60 mgを単回経口投与した際、対照健康被験者に比べ、重度腎機能障害者では血漿中ISLのAUC0-inf及びAUC0-lastが平均で約2倍に増加した。重度腎機能障害者では、血漿中ISLのTmaxの遅延、t1/2の延長、クリアランスの低下が認められた。
2) ISL 60 mgを単回経口投与した際、対照健康被験者に比べ、重度機能障害者ではPBMC中ISL-TPのAUC0-inf及びAUC0-lastはそれぞれ48%及び38%増加した。重度腎機能障害者では、PBMC中ISL-TPのTmaxが遅延し、t1/2が延長したが、Cmax及びC24は対照健康被験者と同程度であったことから、PBMCへのISLの取込み及びISL-TPへのリン酸化は腎機能障害による影響を受けないことが示唆された。重度腎機能障害者ではC168及びC672の増加が認められたが、ばらつきが大きく、また、Ctroughが高くなることで有効性が低下することは考えにくい。
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、安全で忍容性は概して良好であった。

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］

治験総括報告書[5.3.3.4.1: P010]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.13.1 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ISLとDORの相互作用を評価する試験／010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) ISLの反復投与がDORの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価する。
2) DORの反復投与（定常状態における血漿中濃度）がISLを反復投与した際のISLの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

ISLを単独で反復投与、DORを単独で反復投与及びISL+DORを反復投与した際の安全性と忍容性を評価する。

仮説

血漿中DORのAUC0-24、C24及びCmaxに対し、臨床的に意味のあるISLの影響が認められない。すなわち、血漿中DORのAUC0-24、C24及びCmaxの幾何平均比（ISL+DOR/DOR単独）の90%信頼区間が0.5～2.0の範囲内である。

試験デザイン

本試験は、14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、2期、投与順序固定、反復投与試験であり、ISL と DOR の双方向の薬物相互作用を評価した。第1期では、DOR 100 mg 又はプラセボを1日1回5日間反復経口投与した。第2期では、ISL 2.25 mg 又はプラセボを1日1回、1～19日目に反復経口投与し、15～19日目には、DOR 100 mg 又はプラセボを ISL と併用して反復経口投与した。被験者を実薬：プラセボ=5：2の比で割り付け、第1期でプラセボを投与した被験者に、第2期でもプラセボを投与した。第1期と第2期の間には休薬期間を設けなかった。

投与期間

第1期：反復（5日間）

第2期：反復（19日間）

用法・用量

第1期では、DOR 100 mg（100 mg×1錠）又はプラセボを1日1回5日間反復経口投与した。第2期では、ISL 2.25 mg（1 mg×2カプセル+0.25 mg×1カプセル）又はプラセボを1日1回19日間及び DOR 100 mg（100 mg×1錠）又はプラセボを1日1回5日間反復経口投与した。

治験薬の内容を[表 2.7.6.2.13-1]に示す。

表 2.7.6.2.13-1 治験薬の内容（010 試験）

Bulk Product Description	Manufacturing Lot Number
MK-1439 100 mg Placebo Tablets MK-1439 100 mg Tablets MK-8591 0.25 mg, 1 mg Placebo Capsules MK-8591 0.25 mg Capsules MK-8591 1 mg Capsules	[redacted]

Data source: [5.3.3.4.1: P010] Table 9-3

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】

DOR と ISL の血漿中薬物濃度測定用検体を、投与前並びに最終投与後24時間（第1期の5日目又は第2期の14日目）及び336時間（第2期の19日目）までの規定した時点で採取した。以下の DOR（第1期の5日目及び第2期の19日目）と ISL（第2期の14日目及び19日目）の薬物動態パラメータを算出した。

AUC0-24、C24、Cmax、Tmax、Cavg 及び t1/2

【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 AUC0-24、C24及び Cmax の値を自然対数変換し、投与条件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。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投与条件間の不等分散を許容し、同一被験者内における各投与条件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）。

仮説の評価のために、この線形混合効果モデルにより各薬物動態パラメータの真の投与条件間の差［（ISL+DOR）－（DOR 単独）］の両側90%信頼区間を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、AUC0-24、C24及び Cmax の真の幾何平均比［（ISL+DOR）／（DOR 単独）］の両側90%信頼区間を求めた。DOR の AUC0-24、C24及び Cmax の両側90%信頼区間が事前に規定した0.5～2.0内にある場合、DOR の AUC0-24、C24及び Cmax に対して ISL は臨床的な影響を及ぼさないという仮説を支持することとした。ISL の AUC0-24及び Cmax についても自然対数変換後に同様のモデルを用いて解析し、ISL の血漿中薬物評価に対する DOR の影響を評価した。

2.7.6.2.13.2　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 2.7.6.2.13-2]及び[表 2.7.6.2.13-3]に示す。

表 2.7.6.2.13-2 被験者の内訳（010 試験）

	MK-1439 Alone N (%)	MK-8591 + MK-1439 N (%)	Placebo N (%)	Overall N (%)
Subjects in population	10	10	4	14
Trial Disposition				
Completed	10 (100.0)	9 (90.0)	4 (100.0)	13 (92.9)
Discontinued	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Protocol Violation	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

MK-1439 Alone: Multiple oral doses of 100 mg MK-1439 administered QD on Days 1 to 5 in Period 1
MK-8591 + MK-1439: Multiple oral doses of 2.25 mg MK-8591 administered QD on Days 1 to 19 in Period 2 with 100 mg MK-1439 coadministered QD on Days 15 to 19 in Period 2
Placebo: Placebo to MK-1439 and/or MK-8591 in Periods 1 and 2
Each subject is counted only once on each row within each treatment column based on the latest corresponding disposition record.
Source: [P010MK8591: adam-adsl]

Data source: [5.3.3.4.1: P010] Table 10-1

表 2.7.6.2.13-3 被験者の背景（010 試験）

	Active†		Placebo		Overall	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Subjects in population	10		4		14	
Gender						
Female	0	(0.0)	2	(50.0)	2	(14.3)
Male	10	(100.0)	2	(50.0)	12	(85.7)
Age (Years)						
19 to 29	5	(50.0)	0	(0.0)	5	(35.7)
30 to 39	4	(40.0)	2	(50.0)	6	(42.9)
40 to 49	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(7.1)
50 to 55	0	(0.0)	2	(50.0)	2	(14.3)
Mean	29.9		42.5		33.5	
SD	6.69		13.87		10.50	
Median	28.0		42.5		30.5	
Range	23 to 43		30 to 55		23 to 55	
Race						
American Indian or Alaska Native	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(7.1)
Black or African American	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(7.1)
Multiple	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(7.1)
White	7	(70.0)	4	(100.0)	11	(78.6)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	1	(10.0)	1	(25.0)	2	(14.3)
Not Hispanic or Latino	9	(90.0)	3	(75.0)	12	(85.7)
Height (cm)						
Mean	179.9		172.0		177.6	
Range	163 to 187		158 to 180		158 to 187	
Weight (kg)						
Mean	89.32		82.55		87.39	
Range	80.7 to 104.6		62.2 to 100.5		62.2 to 104.6	
BMI (kg/m²)						
Mean	27.605		27.510		27.578	
Range	24.25 to 31.75		24.77 to 30.98		24.25 to 31.75	

† Active = At least 1 dose of MK-1439 or MK-8591
BMI = Body mass index
SD = Standard deviation
Age is calculated from the date of first dosing.
Source: [P010MK8591: adam-adsl]

Data source: [5.3.3.4.1: P010] Table 10-2

2.7.6.2.13.3 薬物動態の結果

本試験では、DOR 及び ISL を投与した被験者10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。被験者1例が、尿中薬物検査で陽性になり、治験担当医師の判断で第2期の18日目に治験を中止した。本被験者では、第1期の5日目（DOR 単独）及び第2期の14日目（ISL 単独）の全ての薬物動態評価用採血が完了しており、中止までに得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。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 DOR の血漿中薬物動態パラメータの要約、及び 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 ISL の血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.13-4]及び[表 2.7.6.2.13-5]に示す。

血漿中 DOR の AUC0-24、C24及び Cmax は、DOR 単独投与時と ISL 併用時で同程度であり、幾何平均比の90%信頼区間が事前に規定した0.5～2.0の範囲に含まれたため、仮説が支持された。DOR の Tmax の中央値及び t1/2の幾何平均も、DOR 単独投与時と ISL 併用時で同程度であった。

血漿中 ISL の AUC0-24、Cmax 及び Tmax は、ISL 単独投与時と DOR 併用時で同程度であった。ISL の t1/2の幾何平均は、単独投与時と比較して DOR 併用時に約6倍に延長したが、単独投与時のデータに合わせ投与後24時間までの血漿中濃度データに基づいて推定した t1/2の幾何平均は両投与条件で同程度であった。

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）

MK-1439 Pharmacokinetic Parameters	MK-1439 Alone			MK-8591 + MK-1439			MK-8591 + MK-1439 / MK-1439 Alone		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV[†]
AUC0-24[‡] (nM•hr)	10	34000	(27700, 41700)	9	38600	(30800, 48300)	1.13	(1.01, 1.28)	13.6
C24[‡] (nM)	10	773	(594, 1010)	9	866	(642, 1170)	1.12	(0.95, 1.32)	18.8
Cmax[‡] (nM)	10	2440	(2000, 2990)	9	2710	(2220, 3310)	1.11	(0.99, 1.25)	13.5
Tmax[§] (hr)	10	2.50	(0.50, 4.01)	9	2.00	(1.00, 4.01)			
Cavg[‖] (nM)	10	1420	29.2	9	1610	32.7			
Apparent terminal t½[‖] (hr)	10	14.1	35.3	9	14.6	23.2			

MK-1439 Alone: Multiple oral doses of 100 mg MK-1439 administered QD on Days 1 to 5 in Period 1
MK-8591 + MK-1439: Multiple oral doses of 2.25 mg MK-8591 administered QD on Days 1 to 19 in Period 2 with 100 mg MK-1439 coadministered QD on Days 15 to 19 in Period 2
Note: One subject was discontinued on Day 18 of Period 2 and therefore was not included in the MK-8591 + MK-1439 treatment data.
[†]Pseudo within-subject %CV = 100 x sqrt[(σ_A^2 + σ_B^2 - 2σ_{AB})/2], where σ_A^2 and σ_B^2 are the estimated variance on the log scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
[‡]Back-transformed least-squares mean and confidence interval from the linear mixed-effects model performed on natural-log transformed values.
[§]Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[‖]Geometric mean and geometric percent coefficient of variation reported for Cavg and apparent terminal t½. Time frame for calculation of Apparent terminal t1/2 for the "MK-1439 Alone" period was 0-24 hrs while the "MK-8591 + MK-1439" period it was 0-120 hrs.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio
Source: [P010MK-8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.4.1: P010] Table 11-1

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）

MK-8591 Pharmacokinetic Parameters	MK-8591 Alone			MK-8591 + MK-1439			MK-8591 + MK-1439 / MK-8591 Alone		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV[†]
AUC0-24[‡] (nM•hr)	10	254	(213, 302)	9	270	(232, 314)	1.06	(1.01, 1.12)	6.2
Cmax[‡] (nM)	10	63.5	(48.2, 83.6)	9	68.3	(54.2, 86.2)	1.08	(0.91, 1.27)	19.2
Tmax[§] (hr)	10	0.52	(0.50, 1.00)	9	0.50	(0.50, 2.00)			
Cavg[‖] (nM)	10	10.6	24.8	9	11.2	22.3			
Apparent terminal t½[‖] (hr)	10	21.0	15.9	9	128	9.4			

MK-8591 Alone: Multiple oral doses of 2.25 mg MK-8591 administered QD on Days 1 to 14 in Period 2
MK-8591 + MK-1439: Multiple oral doses of 2.25 mg MK-8591 administered QD on Days 1 to 19 in Period 2 with 100 mg MK-1439 coadministered QD on Days 15 to 19 in Period 2
Note: One subject was discontinued on Day 18 of Period 2 and therefore was not included in the MK-8591 + MK-1439 treatment data.
[†]Pseudo within-subject %CV = 100 x sqrt[(σ_A^2 + σ_B^2 - 2σ_{AB})/2], where σ_A^2 and σ_B^2 are the estimated variance on the log scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
[‡]Back-transformed least-squares mean and confidence interval from the linear mixed-effects model performed on natural-log transformed values.
[§]Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[‖]Geometric mean and geometric percent coefficient of variation reported for Cavg and apparent terminal t½. Time frame for calculation of Apparent terminal t1/2 for the "MK-8591 Alone" period was 0-24 hrs while the "MK-8591 + MK-1439" period it was 0-336 hrs.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio
Source: [P010MK-8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.4.1: P010] Table 11-2

2.7.6.2.13.4 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。健康被験者に DOR 100 mg を単独で反復投与、ISL 2.25 mg を単独で反復投与及び DOR 100 mg と ISL 2.25 mg を併用で反復投与した際の忍容性は概して良好であった。治験薬投与後に14例中8例で17件の有害事象が報告され、7例で報告された有害事象（ISL 単独：1例1件、DOR 単独：3例3件及び ISL+DOR：4例7件）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。1例が、尿中薬物検査陽性のため、第2期の18日目に治験を中止したが、有害事象により中止した被験者はいなかった。いずれの有害事象も軽度であり、ISL 又は DOR と関連なしと判定された1件の紅斑（治験終了時に軽快）を除き、いずれも治験終了時までに回復した。2例以上で認められた副作用は傾眠（2例）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。

2.7.6.2.13.5 結論

1) 血漿中 DOR の AUC0-24、C24及び Cmax の幾何平均比（ISL+DOR/DOR 単独）の90%信頼区間が0.5～2.0の範囲内に含まれ、ISL は DOR の血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-24、C24及び Cmax）に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
2) 血漿中 ISL の AUC0-24及び Cmax の幾何平均比（ISL+DOR/ISL 単独）が1に近かったことから、事前に範囲を規定していなかったが、DOR は ISL の血漿中薬物動態パラメータ

（AUC0-24及び Cmax）に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

3) 健康被験者に DOR 100 mg を単独で反復投与、ISL 2.25 mg を単独で反復投与及び DOR 100 mg と ISL 2.25 mg を併用で反復投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.14 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］

治験総括報告書[5.3.3.4.2: P005]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.14.1 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ISLとDTG及びTDFの双方向の薬物相互作用を評価する試験／005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

1) ISL 20 mgを単回投与した際の血漿中薬物動態を、ISL単独投与時とDTG 50 mg + TDF 300 mgの1日1回反復投与との併用時で比較する。
2) DTGの定常状態における薬物動態を、DTG 50 mg + TDF 300 mgの単独投与時とISL 20 mgの単回投与との併用時で比較する。
3) TFV（TDFの同化産物）の定常状態における薬物動態を、DTG 50 mg + TDF 300 mgの単独投与時とISL 20 mgの単回投与との併用時で比較する。
4) ISL 20 mgを単独投与及びDTG 50 mg + TDF 300 mgの反復投与と併用した際の安全性と忍容性を評価する。

仮説

1) 定常状態におけるDTGのAUC0-24及びC24は、DTG 50 mg + TDF 300 mgの単独投与時とISLの単回投与との併用時で同程度である。すなわち、DTGのAUC0-24及びC24の幾何平均比（DTG+TDF+ISL／DTG+TDF単独）が0.50～2.00の範囲内である。
2) 定常状態におけるTFVのAUC0-24及びCmaxは、DTG 50 mg + TDF 300 mgの単独投与時

と ISL の単回投与との併用時で同程度である。すなわち、TFV の AUC0-24及び Cmax の幾何平均比（DTG+TDF+ISL／DTG+TDF 単独）が0.50～2.00の範囲内である。

試験デザイン

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

投与期間

第1期：単回

第2期：反復（DTG 及び TDF、11日間）、単回（ISL）

用法・用量

第1期の1日目に ISL 20 mg（10 mg×2カプセル）を単回経口投与した。第2期の1～11日目に DTG 50 mg（50 mg×1錠）+TDF 300 mg（300 mg×1錠）を1日1回反復経口投与し、8日目に ISL 20 mg（10 mg×2カプセル）を単回経口投与した。

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妊娠の可能性のない女性

評価基準

【薬物動態】

ISL、DTG 及び TFV の血漿中薬物濃度測定用検体を、投与前及び ISL の投与後96時間（ISL：第1期の1日目及び第2期の8日目）又は DTG+TDF の投与後24時間（DTG 及び TFV：第2期の7日目及び8日目）までの規定した時点で採取した。ISL を単独又は DTG+TDF と併用投与した際の ISL の血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-inf、Cmax、Tmax 及び t1/2）並びに DTG と TDF を単独又は ISL と併用投与した際の DTG 及び TFV の血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-24、Cmax、C24、Tmax 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】

ISL の AUC0-inf 及び Cmax の値を自然対数変換し、投与条件を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて投与条件間の不等分散を許容し、同一被験者内における各投与条件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）。この線形混合効果モデルから AUC0-inf 及び Cmax の最小二乗平均の差の両側90%信頼区間を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、AUC0-inf 及び Cmax の幾何平均比（ISL+DTG+TDF）／（ISL 単独）の両側90%信頼区間を求めた。

DTG の AUC0-24及び C24の値を自然対数変換し、上記と同じモデルを用いて解析し、AUC0-24及び C24の幾何平均比と両側90%信頼区間を算出し、1つ目の仮説を評価した。AUC0-24及び C24の幾何平均比（ISL+DTG+TDF）／（DTG+TDF 単独）の両側90%信頼区間が事前に規定した0.50～2.00内にある場合、DTG の定常状態における薬物動態パラメータは DTG 50 mg＋TDF 300 mg の単独投与時と ISL 単回投与との併用時で同程度であるという仮説を支持することとした。Cmax についても上記と同じモデルを用いて解析した。

TFV の AUC0-24及び Cmax の値を自然対数変換し、上記と同じモデルを用いて解析し、AUC0-24及び Cmax の幾何平均比と両側90%信頼区間を算出し、2つ目の主要な仮説を評価した。AUC0-24及び Cmax の幾何平均比の両側90%信頼区間が事前に規定した0.50～2.00内にある場合、TFV の定常状態における薬物動態パラメータは DTG 50 mg + TDF 300 mg の単独投与時と ISL 単回投与との併用時で同程度であるという仮説を支持することとした。

2.7.6.2.14.2 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 2.7.6.2.14-1]及び[表 2.7.6.2.14-2]に示す。

表 2.7.6.2.14-1 被験者の内訳（005 試験）

	MK-8591 Alone N (%)	MK-8591 + DTG + TDF N (%)	Overall N (%)
Subjects in population	12	12	12
Trial Disposition			
Completed	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Discontinued	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MK-8591 Alone: A single oral dose of 20 mg MK-8591 on Day 1 of Period 1
MK-8591 + DTG + TDF: Multiple oral QD doses of 50 mg DTG and 300 mg TDF on Days 1 to 11 coadministered with a single oral dose of 20 mg MK-8591 on Day 8 in Period 2
Each subject is counted only once on each row within each treatment column based on the latest corresponding disposition record.
TDF = Tenofovir disoproxil fumarate; DTG = Dolutegravir

Data source: [5.3.3.4.2: P005] Table 10-1

表 2.7.6.2.14-2 被験者の背景（005 試験）

	Overall	
	N	(%)
Subjects in population	12	
Gender		
Female	7	(58.3)
Male	5	(41.7)
Age (yrs)		
<18	0	(0.0)
18 to 55	12	(100.0)
>55	0	(0.0)
Mean	39.2	
SD	8.1	
Median	39.0	
Range	25 to 53	
Race		
Black or African American, Asian	1	(8.3)
White	11	(91.7)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	11	(91.7)
Not Hispanic or Latino	1	(8.3)
Height (cm)		
Mean	163.8	
Range	156 to 175	
Weight (kg)		
Mean	71.7	
Range	58 to 88	
BMI (kg/m²)		
Mean	26.7	
Range	21 to 31	

Age is calculated from the date of first dosing.
BMI = Body mass index

Data source: [5.3.3.4.2: P005] Table 10-2

2.7.6.2.14.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL、DTG 及び TDF を投与した被験者12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。健康被験者に ISL 20 mg を単独で単回経口投与又は 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を[表 2.7.6.2.14-3]に示す。DTG+TDF との併用投与により、ISL の AUC0-inf は28%増

加したが、Cmax、Tmax 及び t1/2は DTG+TDF の併用時と非併用時で同程度であった。

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を[表 2.7.6.2.14-4]に示す。DTG の定常状態における AUC0-24及び C24は、ISL の併用時と非併用時で同程度であった。幾何平均比の90%信頼区間が事前に規定した0.50～2.00の範囲に含まれたことから、仮説1)が支持され、ISL の単回経口投与は DTG の定常状態の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。同様に、DTG の定常状態における Cmax、Tmax 及び t1/2についても、ISL の併用時と非併用時で同程度であった。

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を[表 2.7.6.2.14-5]に示す。TFV の定常状態における AUC0-24及び Cmax は、ISL の併用時と非併用時で同程度であった。幾何平均比の90%信頼区間が事前に規定した0.50～2.00の範囲に含まれたことから、仮説2)が支持され、ISL の単回経口投与は TFV の定常状態の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。同様に、TFV の定常状態における C24、Tmax 及び t1/2についても、ISL の併用時と非併用時で同程度であった。

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）

MK-8591	MK-8591 Alone			MK-8591 + DTG + TDF			MK-8591 + DTG + TDF/ MK-8591 Alone		Pseudo-Within Subject %CV[†]
Pharmacokinetic Parameter	n	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC0-∞[‡] (μM•hr)	12	1.97	(1.77, 2.19)	12	2.51	(2.31, 2.74)	1.28	(1.19, 1.37)	9.8
Cmax[‡] (μM)	12	0.479	(0.403, 0.568)	12	0.510	(0.438, 0.593)	1.07	(0.93, 1.22)	18.6
Tmax[§] (hr)	12	0.75	(0.50, 3.01)	12	1.00	(0.50, 2.01)			
Apparent terminal t½[‖] (hr)	12	56.59	15.1	12	55.89	10.4			

MK-8591 Alone: A single oral dose of 20 mg MK-8591 on Day 1 in Period 1
MK-8591 + DTG + TDF: Multiple oral QD doses of 50 mg DTG and 300 mg TDF on Days 1 to 11 coadministered with a single oral dose of 20 mg MK-8591 on Day 8 in Period 2
[†]Pseudo within-subject %CV = 100 x sqrt[(σ^2_A + σ^2_B - 2 x σ_{AB})/2], where σ^2_A and σ^2_B are the estimated variances on the log-scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
[‡]Back-transformed least-squares means and confidence intervals from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
[§]Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[‖]Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal t½.
TDF = Tenofovir disoproxil fumarate; DTG = Dolutegravir
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval

Data source: [5.3.3.4.2: P005] Table 1

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）

DTG	DTG + TDF Alone			MK-8591 + DTG + TDF			MK-8591 + DTG + TDF/DTG + TDF Alone		Pseudo-Within Subject %CV[†]
Pharmacokinetic Parameter	n	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC0-24[‡] (ng•hr/mL)	12	48000	(37900, 60900)	12	52000	(42700, 63200)	1.08	(1.02, 1.14)	7.5
Cmax[‡] (ng/mL)	12	3500	(2770, 4430)	12	3570	(2950, 4330)	1.02	(0.94, 1.11)	11.5
C24[‡] (ng/mL)	12	1120	(861, 1470)	12	1240	(990, 1550)	1.10	(1.03, 1.17)	8.6
Tmax[§] (hr)	12	2.50	(0.50, 4.13)	12	3.00	(1.00, 6.03)			
Apparent terminal t½[‖] (hr)	12	15.19	14.0	12	15.48	16.2			

DTG + TDF Alone: Multiple oral QD doses of 50 mg DTG and 300 mg TDF on Days 1 to 7 in Period 2
MK-8591 + DTG + TDF: Multiple oral QD doses of 50 mg DTG and 300 mg TDF on Days 1 to 11 coadministered with a single oral dose of 20 mg MK-8591 on Day 8 in Period 2
[†]Pseudo within-subject %CV = 100 x sqrt[(σ^2_A + σ^2_B - 2 x σ_{AB})/2], where σ^2_A and σ^2_B are the estimated variances on the log-scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
[‡]Back-transformed least-squares means and confidence intervals from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
[§]Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[‖]Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal t½.
TDF = Tenofovir disoproxil fumarate; DTG = Dolutegravir
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval

Data source: [5.3.3.4.2: P005] Table 2

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）

TFV	DTG + TDF Alone			MK-8591 + DTG + TDF			MK-8591 + DTG + TDF/DTG + TDF Alone		Pseudo-Within Subject %CV[†]
Pharmacokinetic Parameter	n	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC0-24[‡] (ng•hr/mL)	12	2220	(1990, 2480)	12	2330	(2110, 2570)	1.05	(0.96, 1.14)	11.4
Cmax[‡] (ng/mL)	12	339	(297, 387)	12	333	(282, 393)	0.98	(0.88, 1.10)	15.5
C24[‡] (ng/mL)	12	42.6	(37.3, 48.8)	12	44.8	(40.3, 49.7)	1.05	(0.97, 1.14)	10.9
Tmax[§] (hr)	12	1.00	(0.50, 1.01)	12	1.01	(0.51, 2.01)			
Apparent terminal t½[‖] (hr)	12	13.70	12.2	12	13.20	11.0			

DTG + TDF Alone: Multiple oral QD doses of 50 mg DTG and 300 mg TDF on Days 1 to 7 in Period 2
MK-8591 + DTG + TDF: Multiple oral QD doses of 50 mg DTG and 300 mg TDF on Days 1 to 11 coadministered with a single oral dose of 20 mg MK-8591 on Day 8 in Period 2
[†]Pseudo within-subject %CV = 100 x sqrt[(σ^2_A + σ^2_B - 2 x σ_{AB})/2], where σ^2_A and σ^2_B are the estimated variances on the log-scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
[‡]Back-transformed least-squares means and confidence intervals from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
[§]Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[‖]Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal t½.
TDF = Tenofovir disoproxil fumarate; DTG = Dolutegravir; TFV = Tenofovir
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval

Data source: [5.3.3.4.2: P005] Table 3

2.7.6.2.14.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者12例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者に ISL 20 mg を単独投与及び DTG 50 mg + TDF 300 mg と併用投与した際の忍容性は概して良好であった。治験薬投与後、12例中6例で13件の有害事象が報告され、そのうち5例で報告された有害事象

（ISL 単独：3例4件、DTG+TDF 単独：3例6件及び ISL+DTG+TDF：1例1件）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。いずれの有害事象も軽度から中等度で、治験終了時までに回復が認められた。2例以上で認められた副作用は頭痛であり、ISL 単独投与後に2例、DTG+TDF 単独投与後に1例で報告された。その他の副作用はいずれも1例ずつで報告された。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みられなかった。

2.7.6.2.14.5 結論

1) DTG+TDF の1日1回反復投与と併用した際の ISL の AUC0-inf 及び Cmax の幾何平均比（ISL+DTG+TDF／ISL 単独）は、それぞれ1.28及び1.07であった。
2) DTG の AUC0-24と C24の幾何平均比（DTG+TDF+ISL／DTG+TDF 単独）及び90%信頼区間が事前に規定した0.50～2.00の範囲に含まれ、ISL の単回経口投与は、定常状態における DTG の AUC0-24及び C24に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
3) TFV の AUC0-24と Cmax の幾何平均比（TDF+DTG+ISL／TDF+DTG 単独）及び90%信頼区間が事前に規定した0.50～2.00の範囲に含まれ、ISL の単回経口投与は、定常状態における TFV の AUC0-24及び Cmax に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
4) 健康被験者に ISL 20 mg を単独投与及び DTG 50 mg + TDF 300 mg と併用投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.15 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］

治験総括報告書[5.3.3.4.3: P058]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.15.1 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3TC の反復投与が ISL を単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／058試験

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

2024年2月7日～2024年7月14日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

PBMC 中 ISL-TP の薬物動態を ISL 単独投与時と3TC の反復投与との併用時で比較する。

【副次目的】

1) 血漿中 ISL の薬物動態を ISL 単独投与時と3TC の反復投与との併用時で比較する。
2) ISL と3TC 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

本試験は、20例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、非無作為化、2期、投与順序固定、薬物相互作用試験であった。第1期では、1日目に ISL 2 mg を単回経口投与した。第2期では、1～27日目に3TC 300 mg を1日1回反復経口投与し、6日目に ISL 2 mg を併用で単回経口投与した。第1期と第2期の投与の間には35日以上の休薬期間を設けた。

投与期間

第1期：単回

第2期：反復（3TC）、単回（ISL）

用法・用量

第1期の1日目に ISL 2 mg（1 mg×2カプセル）を単回経口投与した。第2期の1～27日目に3TC 300 mg（150 mg×2錠）を1日1回反復経口投与し、6日目に ISL 2 mg（1 mg×2カプセル）を単回経口投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 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】

ISL を単独又は3TC と併用投与した際の血漿中 ISL と PBMC 中 ISL-TP の薬物濃度測定用検体を、投与前及び ISL の投与後35日までの規定した時点で採取し、薬物動態パラメータ（C168、C24、AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、Tmax 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】

PBMC 中 ISL-TP 及び血漿中 ISL の各薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、C24 及び C168）の値を自然対数変換し、投与条件［3TC+ISL（処置 B）、ISL 単独（処置 A）］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。無構造型の共分散行列を用いて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）。幾何平均比［(3TC+ISL）／ISL 単独］の両側90%信頼区間を算出した。投与条件ごとの最小二乗平均に基づく幾何平均の95%信頼区間も算出した。

SAS の PROC MIXED により上述の線形混合効果モデルを用いた解析を行った。

なお、C24及びC168に関しては、全ての値がLLOQ以上の場合に上述の標準的な統計解析を行ったが、BLQが認められた場合は、その割合がいずれの投与条件でも50%以下であった場合にBLQを0として以下の解析を行った（本試験では血漿中ISLのC168が該当）。つまり、BLQとなった被験者も含めて中央値、最小値及び最大値を算出した。ノンパラメトリック解析を用いて統計的比較を行い、信頼区間はWalsh平均とWilcoxonの符号付き順位検定統計量の正規分布への近似により算出した。

2.7.6.2.15.2　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 2.7.6.2.15-1]及び[表 2.7.6.2.15-2]に示す。

表 2.7.6.2.15-1　　被験者の内訳（058 試験）

Category	Overall
Dosed	20
Completed Study	20 (100%)
Discontinued From Study	0 (0%)
Treatment A: 2 mg ISL on Day 1 of Period 1 Treatment B: 300 mg lamivudine administered QD for 27 days with 2 mg ISL co-administered on Day 6 of Period 2 QD = Once daily; ISL = Islatravir Source: [P058MK8591: adam.adsl]	

Data source: [5.3.3.4.3: P058] Table 10-1

表 2.7.6.2.15-2 被験者の背景（058 試験）

Trait	Category/Statistic	Overall (N = 20)
Sex	Female	8 (40%)
	Male	12 (60%)
Race	Black or African American	2 (10%)
	Multiple	3 (15%)
	White	15 (75%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	1 (5%)
	Not Hispanic or Latino	19 (95%)
Age (yr)	n	20
	Mean	38.2
	SD	9.56
	Minimum	24
	Median	37.0
	Maximum	54
Body Mass Index (kg/m²)	n	20
	Mean	26.485
	SD	2.4535
	Minimum	22.76
	Median	25.650
	Maximum	31.65
Height (cm)	n	20
	Mean	171.3
	SD	11.63
	Minimum	152
	Median	172.0
	Maximum	189
Weight (kg)	n	20
	Mean	78.54
	SD	15.245
	Minimum	57.0
	Median	74.40
	Maximum	104.1

Treatment A: 2 mg ISL on Day 1 of Period 1
Treatment B: 300 mg lamivudine administered QD for 27 days with 2 mg ISL co-administered on Day 6 of Period 2
Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using screening measurements.
QD = Once daily
Source: [P058MK8591: adam.adsl]

Data source: [5.3.3.4.3: P058] Table 10-2

2.7.6.2.15.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL 及び3TC を投与した被験者20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。ISL+3TC の投与では、3例の被験者で投与前の PBMC 中 ISL-TP の濃度が Cmax の5%を超えていたため、当該被験者の ISL+3TC 投与時のデータは ISL+3TC 投与時の統計要約量の算出から除外した。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を[表 2.7.6.2.15-3]に示す。3TC との併用投与により、PBMC 中 ISL-TP の AUC0-last、AUC0-inf、Cmax、C24及び C168は、それぞれ88%、87%、76%、78%及び87%減少した。PBMC 中 ISL-TP の Tmax は3TC の併用時と非併用時で同程度（約12時間）であっ

たが、t1/2は ISL 単独投与時では約159時間であったのに対し、3TC との併用時では約96時間に短縮した。

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を[表 2.7.6.2.15-4]に示す。3TC との併用投与により、血漿中 ISL の AUC0-last、AUC0-inf 及び Cmax は、それぞれ18%、9%及び18%増加し、C24は40%減少した。血漿中 ISL の Tmax は、ISL 単独投与時では0.77時間であったのに対し、3TC との併用時では1.00時間に延長した。t1/2はISL 単独投与時では約82時間であったのに対し3TC との併用時では約63時間に短縮した。

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）

		Treatment B* (Test)			Treatment A (Reference)					
Population	**Pharmacokinetic Parameters (unit)**	**n**	**Geometric LSMs**	**95% Confidence Interval**	**n**	**Geometric LSMs**	**95% Confidence Interval**	**GMR**	**90% Confidence Interval**	**Intra-participant CV%**
All Participants	AUC0-last (pmol·hr/10^6 cells)	17	22.7	18.5 - 27.9	20	188	159 - 223	0.12	0.11 - 0.14	20.30
	AUC0-inf (pmol·hr/10^6 cells)	16 #	26.5	21.9 - 32.1	20	198	168 - 232	0.13	0.12 - 0.15	17.62
	Cmax (pmol/10^6 cells)	17	0.232	0.193 - 0.277	20	0.977	0.840 - 1.14	0.24	0.20 - 0.27	24.76
	C24 (pmol/10^6 cells)	17	0.176	0.135 - 0.230	20	0.810	0.695 - 0.944	0.22	0.18 - 0.26	30.18
	C168 (pmol/10^6 cells)	17	0.0503	0.0413 - 0.0614	20	0.377	0.310 - 0.458	0.13	0.11 - 0.16	30.00

Treatment B: 300 mg lamivudine administered QD for 27 days with 2 mg ISL co-administered on Day 6 of Period 2 (Test)
Treatment A: 2 mg ISL on Day 1 of Period 1 (Reference)
*Three participants in Treatment B had a predose concentration > 5% of their corresponding Cmax and were excluded from the descriptive statistics.
#One participant (Treatment B) λz interval could not be robustly characterized, therefore AUC0-inf was considered not calculable and was 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.
ISL = Islatravir; PBMC ISL-TP = Peripheral blood mononuclear cell islatravir-triphosphate; QD = Once Daily
Source: [P058MK8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.4.3: P058] Table 1

Confidential

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）

	Treatment B (Test)			Treatment A (Reference)					
Pharmacokinetic Parameters (unit)	**n**	**Geometric LSMs**	**95% Confidence Interval**	**n**	**Geometric LSMs**	**95% Confidence Interval**	**GMR**	**90% Confidence Interval**	**Intra-participant CV%**
AUC0-last (nM·hr)	20	288	266 - 311	20	243	225 - 262	1.18	1.14 - 1.23	6.76
AUC0-inf (nM·hr)	19 #	297	275 - 321	20	272	250 - 295	1.09	1.05 - 1.14	7.33
Cmax (nM)	20	69.2	63.3 - 75.7	20	58.9	54.0 - 64.2	1.18	1.11 - 1.25	11.10
C24 (nM)	20	0.635	0.573 - 0.704	20	1.05	0.970 - 1.15	0.60	0.57 - 0.64	10.59
C168* (nM)	20	0.0924	0.00 - 0.157	20	0.245	0.148 - 0.402	.	. - .	.

Treatment B: 300 mg lamivudine administered QD for 27 days with 2 mg ISL co-administered on Day 6 of Period 2 (Test)
Treatment A: 2 mg ISL on Day 1 of Period 1 (Reference)
*Four participants had BLQ values for C168. Since ≤ 50% of participants had BLQ values in both treatments, BLQ values were set to zero and the median, minimum, and maximum were reported for C168.
#One participant (Treatment B) λz interval could not be robustly characterized, therefore AUC0-inf was considered not calculable and was 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.
ISL = Islatravir; QD = Once Daily
Source: [P058MK8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.4.3: P058] Table 2

Confidential

2.7.6.2.15.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者20例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者に ISL 2 mg を単独投与及び3TC 300 mg の1日1回反復投与と併用投与した際の忍容性は概して良好であった。治験薬投与後、20例中5例で11件の有害事象が報告され、そのうち1例5件の有害事象（ISL 単独：3件及び ISL+3TC：2件）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。いずれの有害事象も軽度で、治験終了時までに回復が認められた。重篤な有害事象、注目すべき有害事象、死亡及び妊娠はなく、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。

2.7.6.2.15.5 結論

1) ISL を3TC の1日1回反復投与と併用した際の PBMC 中 ISL-TP の AUC0-last、AUC0-inf、Cmax、C24及び C168は、ISL 単独投与時と比較して、それぞれ88%、87%、76%、78%及び87%減少した。
2) ISL を3TC の1日1回反復投与と併用した際の血漿中 ISL の AUC0-last、AUC0-inf 及び Cmax は、ISL 単独投与時と比較して、それぞれ18%、9%及び18%増加し、C24は40%減少した。
3) 健康被験者に ISL と3TC を併用投与した際、安全で忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.16 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］

治験総括報告書[5.3.3.4.4: P006]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.16.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

閉経後又は卵巣摘出後の非日本人健康成人女性被験者を対象に ISL の週1回反復経口投与が経口避妊薬（LNG/EE）を単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／006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】

閉経後又は卵巣摘出後の健康成人女性被験者に ISL の週1回反復経口投与が経口避妊薬[redacted]又は同等品（LNG 0.15 mg/EE 0.03 mg）を単回投与した際の薬物動態（AUC0-inf、Cmax、Tmax 及び t1/2）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

閉経後又は卵巣摘出後の健康成人女性被験者に ISL と[redacted]又は同等品（LNG/EE）を併用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】

[redacted]又は同等品（LNG/EE）を単回投与した際の LNG 及び EE の血漿中薬物動態が、ISL の週1回反復経口投与との併用時と非併用時で同程度である。すなわち、

1) LNG の AUC0-inf の幾何平均比（ISL+LNG/EE／LNG/EE 単独）が0.8～1.50の範囲内であ

る。

2)　EE の AUC0-inf の幾何平均比（ISL+LNG/EE／LNG/EE 単独）が0.8～1.25の範囲内である。

【副次仮説】

健康被験者に ISL の反復投与と [redacted] 又は同等品（LNG/EE）の単回投与を併用した際の忍容性は概して良好である。

試験デザイン

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

投与期間

第1期：単回

第2期：反復（ISL、週1回3週間）、単回（LNG/EE）

用法・用量

第1期の1日目に、LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg×1錠）を単回投与した。第2期に ISL 20 mg（10 mg×2カプセル）を週1回3週間反復投与（1、8及び15日目）し、15日目に LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg×1錠）を単回投与した。

治験薬の内容を[表 2.7.6.2.16-1]に示す。

表 2.7.6.2.16-1　治験薬の内容（006 試験）

Treatment Code	Drug	Potency	Dosage Form	Batch No.	Manufacturer
A	[redacted] (Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol Tablets USP, 0.15 mg/0.03 mg)	0.15 mg/ 0.03 mg	Tablet	[redacted]	Manufactured for: [redacted]
B	MK-8591 10 mg Capsules	10 mg	Capsule	[redacted]	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.

Data source: [5.3.3.4.4: P006] Table 9-2

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下の健康な閉経後又は卵巣摘出後の女性

評価基準

【薬物動態】

LNG と EE の血漿中濃度測定用検体を、第1期の1日目及び第2期の15日目の LNG/EE 投与前と投与後120時間までの規定した時点で採取した。LNG 及び EE の薬物動態パラメータ（AUC0-inf、Cmax、Tmax 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】

LNG 及び EE の AUC0-inf の値を自然対数変換し、投与条件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。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投与条件間の不等分散を許容し、同一被験者内における各投与条件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）。

LNG/EE+ISL 投与時の LNG 及び EE の AUC0-inf を LNG/EE 単独投与時と比較した。上記の線形混合効果モデルにより各薬物動態パラメータの真の投与条件間の最小二乗平均の差［（LNG/EE+ISL）—（LNG/EE 単独）］の両側90%信頼区間を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、AUC0-inf の真の幾何平均比［（LNG/EE+ISL）／（LNG/EE 単独）］の両側90%信頼区間を求めた。これらの幾何平均比の両側90%信頼区間が目標範囲内（LNG の AUC0-inf の両側90%信頼区間が0.8～1.50内及び EE の AUC0-inf の両側90%信頼区間が0.8～1.25内）にある場合、LNG 及び EE の血漿中 AUC0-inf は LNG/EE の単独投与時と ISL の週1回反復投与との併用時で同程度であるという主要仮説を支持することとした。LNG 及び EE の Cmax に対しては、ISL の併用時と非併用時で同程度と判断する基準を事前に設けなかったが、同様な解析を実施した。

2.7.6.2.16.2 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 2.7.6.2.16-2]及び[表 2.7.6.2.16-3]に示す。

表 2.7.6.2.16-2 被験者の内訳（006 試験）

Subject Disposition	All Combined
Randomized	14 (100.0%)
Discontinued	1 (7.1%)
Lost To Follow-Up	1 (7.1%)
Completed	13 (92.9%)

Data source: [5.3.3.4.4: P006] Table 10-1

表 2.7.6.2.16-3 被験者の背景（006 試験）

		Overall N = 14
Age (years)	Mean ± SD	54.7 ± 4.1
	Median	55.5
	Range	50 - 64
Age Groups n (%)	18 - 44	0 (0.0%)
	45 - 54	6 (42.9%)
	55 - 65	8 (57.1%)
	> 65	0 (0.0%)
Sex n (%)	Female	14 (100.0%)
Race[1] n (%)	Black Or African American	8 (57.1%)
	White	3 (21.4%)
	White And Asian	1 (7.1%)
	Other	2 (14.3%)
Ethnicity n (%)	Hispanic Or Latino	5 (35.7%)
	Not Hispanic Or Latino	9 (64.3%)
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.6 ± 2.5
	Median	27.7
	Range	21.3 - 29.6
Height (cm)	Mean ± SD	164.4 ± 8.1
	Median	165.1
	Range	150 - 183
Weight (kg)	Mean ± SD	72.0 ± 9.3
	Median	72.3
	Range	56 - 91

[1] Race was self reported by subjects
Data source: [5.3.3.4.4: P006] Table 10-2

2.7.6.2.16.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL 及び LNG/EE 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。健康女性被験者に LNG/EE を単独又は ISL と併用投与した際の LNG 及び EE の血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.16-4]及び[表 2.7.6.2.16-5]に示す。

LNG と EE の AUC0-inf、Cmax、t1/2及び Tmax は、LNG/EE の単独投与時と ISL との併用投与時で同程度であった。なお、EE のベースラインの濃度は全て定量限界未満であった。

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）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment A[1] LNG/EE			Treatment B[2] LNG/EE + MK-8591			Treatment B/ Treatment A		
	N	GM[3]	95% CI[3,5]	N	GM[3]	95% CI[3,5]	GMR	90% CI	Within-Subject CV(%)[4]
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	14	142	(110, 182)	14	160	(126, 203)	1.13	(1.06, 1.20)	9.2%
C_{max} (nM)	14	11.4	(9.07, 14.2)	14	11.0	(8.45, 14.2)	0.965	(0.881, 1.06)	13.6%
T_{max}[3] (hr)	14	1.00	(0.50, 1.50)	14	1.00	(0.50, 1.50)	-	-	-
t1/2[5] (hr)	14	34.48	26.2	14	38.22	21.1	-	-	-

[1] **Treatment A:** Single dose of LNG/EE tablet (0.15 mg/0.03 mg)
[2] **Treatment B:** MK-8591 20 mg (2 x 10 mg capsules) once weekly for 3 weeks with a single dose of LNG/EE (0.15 mg/0.03 mg) on Day 15
[3]Median (Min, Max) reported for Tmax.
[4]Within-Subject CV(%) will be estimated based on the elements of the variance-covariance matrix: CV(%) = $100*\mathrm{sqrt}[(s^2_A + s^2_B - 2*s_{AB})/2]$.
[5]Geometric CV(%) is reported for t1/2
All estimates for AUC0-∞ and Cmax, are based upon the linear mixed-effects model. Statistics for other parameters are calculated directly.

Data source: [5.3.3.4.4: P006] Table 11-1

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）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment A[1] LNG/EE			Treatment B[2] LNG/EE + MK-8591			Treatment B/ Treatment A		
	N	GM[3]	95% CI[3,5]	N	GM[3]	95% CI[3,5]	GMR	90% CI	Within-Subject CV(%)[4]
AUC 0-∞ (pM·hr)	14	2658	(2198, 3215)	14	2780	(2406, 3213)	1.05	(0.981, 1.11)	9.5%
C_{max} (pM)	14	208	(173, 249)	14	212	(178, 253)	1.02	(0.971, 1.08)	7.6%
T_{max}[3] (hr)	14	1.50	(1.00, 2.00)	14	1.50	(1.00, 2.00)	-	-	-
t1/2[5] (hr)	14	20.39	15.6	14	20.71	12.6	-	-	-

[1] **Treatment A:** Single dose of LNG/EE tablet (0.15 mg/0.03 mg)
[2] **Treatment B:** MK-8591 20 mg (2 x 10 mg capsules) once weekly for 3 weeks with a single dose of LNG/EE tablet (0.15 mg/0.03 mg) on Day 15
[3]Median (Min, Max) reported for Tmax.
[4]Within-Subject CV(%) will be estimated based on the elements of the variance-covariance matrix: CV(%) = 100*sqrt[(s^2_A+s^2_B -2*s_{AB})/2].
[5]Geometric CV(%) is reported for t1/2
All estimates for AUC0-∞ and Cmax, are based upon the linear mixed-effects model. Statistics for other parameters are calculated directly.
Data source: [5.3.3.4.4: P006] Table 11-2

2.7.6.2.16.4 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。閉経後又は卵巣摘出後の健康女性被験者に、LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を単回投与、ISL 20 mg を週1回3週間反復投与及び LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）と ISL 20 mg を併用投与した際の忍容性は概して良好であった。治験薬投与後、14例中7例で17件の有害事象が報告された。そのうち、2例で3件が LNG/EE の単独投与後、6例で8件が ISL の単独投与後、3例で6件が LNG/EE と ISL の併用投与後に報告された。いずれの有害事象も軽度であり、治験終了時までに回復が認められた。2例で報告された4件の有害事象（頭痛、熱感、鼓腸及び腟分泌物）が治験薬との関連ありと判定された。2例以上で報告された有害事象は尿検査異常及びそう痒症で、いずれも LNG/EE+ISL 投与後に2例で認められたが、治験薬との関連はなしと判定された。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治験薬と関連する臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.2.16.5 結論

1) LNG 及び EE の AUC0-inf の幾何平均比（LNG/EE+ISL／LNG/EE 単独）の90%信頼区間は事前に規定した0.8～1.50及び0.8～1.25の範囲に含まれ、ISL の週1回反復投与は、LNG/EE

を単回投与した際の LNG 及び EE の血漿中曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2)　健康女性被験者において、LNG/EE（0.15 mg/0.03 mg）を ISL 20 mg の週1回反復投与と併用した際、安全で忍容性は概して良好であった。

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］

治験総括報告書[5.3.3.4.5: P029]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.17.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人被験者を対象に ISL の単回投与がメサドンの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／029試験

実施医療機関

米国、2施設

治験期間

2020年10月16日～2021年7月9日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

ISL がメサドンの血漿中薬物動態（メサドンの S 体及び R 体の AUC0-24）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1) ISL がメサドンの血漿中薬物動態（メサドンの S 体と R 体の Cmax、C24及び Tmax 並びに総メサドンの AUC0-24、Cmax、C24及び Tmax）に及ぼす影響を評価する。
2) ISL とメサドンを併用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】

1) メサドン（R 体）の血漿中 AUC0-24が、メサドン単独投与時と ISL との併用投与時で同程度である。つまり、メサドン（R 体）の用量補正した AUC0-24（AUC0-24/D）の幾何平均比（メサドン+ISL／メサドン単独）が0.70～1.43の範囲内である。

2) メサドン（S 体）の血漿中 AUC0-24が、メサドン単独投与時と ISL との併用投与時で同程度である。つまり、メサドン（S 体）の AUC0-24/D の幾何平均比（メサドン+ISL／メサドン単独）が2.0より小さい。

【副次仮説】

1) メサドン（R 体）の血漿中 Cmax が、メサドン単独投与時と ISL との併用投与時で同程度である。つまり、メサドン（R 体）の用量補正した Cmax（Cmax/D）の幾何平均比（メサドン+ISL／メサドン単独）が1.43より小さい。
2) メサドン（S 体）の血漿中 Cmax が、メサドン単独投与時と ISL との併用投与時で同程度である。つまり、メサドン（S 体）の Cmax/D の幾何平均比（メサドン+ISL／メサドン単独）が2.0より小さい。

試験デザイン

本試験は、メサドン維持療法を受けている14例の成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、非無作為化、2施設、単回投与試験であった。被験者は少なくとも14日間の導入期の間、診療を受けている病院で標準的なメサドン療法を受けた。1日目に治験実施医療機関での投与を開始し、導入期と同じ製剤及び用量のメサドンの投与を続けた。2日目に ISL 60 mg を併用して単回投与した。被験者は ISL の投与後168時間まで入所し、その間、毎日メサドンの投与を受けた。退所後は、診療を受けている病院で、メサドンの維持療法を継続した。

投与期間

単回（ISL）

反復（メサドン維持療法、29日以上）

用法・用量

1日目の14日以上前より、メサドンを1日1回投与した（メサドン維持療法）。1日目と2日目の朝に、メサドン維持療法で使用している用量のメサドンを空腹時に投与した。2日目の朝に ISL 60 mg（30 mg×2カプセル）を単回経口投与した。入所中及び退所後も、メサドン維持療法を継続した。

治験薬の内容を[表 2.7.6.2.17-1]に示す。

表 2.7.6.2.17-1　　治験薬の内容（029 試験）

Arm Name	Arm Type	Intervention Name	Intervention Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Adminis-tration	Regimen/ Treatment Period/ Vaccination Regimen	Use	IMP/ NIMP	Sourcing
Run-in	Experimental	Methadone	Drug	Per Local Guidelines	Varies	20 - 200 mg	Oral	Once daily for 14 days prior to Day 1	Experimental	NIMP	Provided Locally by Outpatient Clinic
Maintenance Therapy	Experimental	Methadone	Drug	Per Local Guidelines	Varies	20 - 200 mg	Oral	Once daily Days 1 - 9	Experimental	IMP	Provided Locally by Site
Maintenance Therapy	Experimental	Methadone	Drug	Per Local Guidelines	Varies	20 - 200 mg	Oral	Once daily Days 10 - 15	Experimental	NIMP	Provided Locally by Outpatient Clinic
ISL	Experimental	ISL	Drug	Capsule	30 mg	60 mg	Oral	Single Dose Day 2	Experimental	IMP	Provided Centrally by Sponsor
The classification of Investigational Medicinal Product (IMP) and Non-Investigational Medicinal Product (NIMP) in this table is based on guidance issued by the European Commission and applies to countries in the European Economic Area (EEA). Country differences with respect to the definition/classification of IMP/NIMP may exist. In these circumstances, local legislation is followed.											

Data source: [5.3.3.4.5: P029] Table 9-1

C Confidential

診断／選択基準

メサドン維持療法を受けている、18歳以上65歳以下の男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中メサドン濃度測定用検体を、1日目と2日目の投与前及び投与後24時間までの規定した時点で採取した。血漿中 ISL 濃度測定用検体を、2日目の投与前及び投与後168時間までの規定した時点で採取した。メサドンの R 体及び S 体並びに総メサドンの血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-24/D、Cmax/D、C24/D 及び Tmax）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数及び酸素飽和度）、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】

主要仮説

R 体メサドンの AUC0-24を各被験者のメサドンの用量で補正後、解析した。解析前に R 体メサドンの AUC0-24/D を自然対数変換した。投与条件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投与条件間の不等分散を許容し、同一被験者内における2投与条件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）。R 体メサドンの AUC0-24/D の投与条件間の最小二乗平均の差の両側90%信頼区間を自然対数尺度上で計算した。その自然対数尺度上の両側90%信頼区間を逆変換することにより、AUC0-24/D の幾何平均比［（メサドン+ISL）／（メサドン単独）］の両側90%信頼区間を求めた。R 体メサドンの AUC0-24/D の幾何平均比［（メサドン+ISL）／（メサドン単独）］の両側90%信頼区間が0.70～1.43内にある場合、R 体メサドンの AUC0-24はメサドンの単独投与時と ISL の併用時で同程度であるという仮説を支持することとした。

S 体メサドンの投与量で補正した AUC0-24を同様なモデルで解析し、S 体メサドンの幾何平均比［（メサドン+ISL）／（メサドン単独）］及び両側90%信頼区間を計算した。S 体メサドンの AUC0-24/D の幾何平均比［（メサドン+ISL）／（メサドン単独）］の両側90%信頼区間が2.0未満の場合、S 体メサドンの AUC0-24はメサドンの単独投与時と ISL の併用時で同程度であるという

仮説を支持することとした。

副次仮説

メサドンのR体及びS体の投与量で補正したCmaxを同様のモデルで解析し、幾何平均比［（メサドン+ISL）／（メサドン単独）］及び両側90%信頼区間を計算した。R体メサドンのCmax/Dの幾何平均比の両側90%信頼区間が1.43未満の場合、R体メサドンのCmaxはメサドン単独投与時とISLの併用時で同程度であるという仮説を支持することとした。また、S体メサドンのCmax/Dの幾何平均比の両側90%信頼区間が2.0未満の場合、S体メサドンのCmaxはメサドン単独投与時とISLの併用時で同程度であるという仮説を支持することとした。

推定

メサドンのR体及びS体の投与量で補正したC24、AUC0-24、Cmax及び総メサドンのC24を上記と同様のモデルで解析した。各評価項目の幾何平均比［（メサドン+ISL）／（メサドン単独）］及び両側90%信頼区間を計算した。

2.7.6.2.17.2　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 2.7.6.2.17-2]及び[表 2.7.6.2.17-3]に示す。

表 2.7.6.2.17-2　　被験者の内訳（029 試験）

	All Participants	
	n	(%)
Participants in population	14	
Status for Trial		
Completed	13	(92.9)
Discontinued	1	(7.1)
Other	1	(7.1)
Status for Study Medication in Trial		
Completed	13	(92.9)
Discontinued	1	(7.1)
Physician Decision	1	(7.1)

Data source: [5.3.3.4.5: P029] Table 10-1

Confidential

表 2.7.6.2.17-3 被験者の背景（029 試験）

	All Participants	
	n	(%)
Participants in population	14	
Sex		
Male	9	(64.3)
Female	5	(35.7)
Age (Years)		
18-55 years	12	(85.7)
56-65 years	2	(14.3)
Mean	43.5	
SD	12.0	
Median	42.0	
Range	26 to 63	
Race		
Multiple	1	(7.1)
White,asian	1	(7.1)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(7.1)
White	12	(85.7)
Race by Ethnicity		
Hispanic Or Latino	3	(21.4)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(7.1)
White	2	(14.3)
Not Hispanic Or Latino	11	(78.6)
Multiple	1	(7.1)
White	10	(71.4)
Weight(kg)		
Participants with data	14	
Mean	74.3	
SD	12.2	
Median	73.1	
Range	55.2 to 98.7	
BMI(kg/m^2)		
Participants with data	14	
Mean	25.3	
SD	3.6	
Median	24.3	
Range	19.6 to 32.4	

Data source: [5.3.3.4.5: P029] Table 10-2

2.7.6.2.17.3 薬物動態の結果

本試験では、メサドン及び ISL を投与した被験者13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。1例が1日目の投与後1時間の薬物動態評価用採血の後に治験を中止し、データが不十分であったため薬物動態解析には含めなかった。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を[表 2.7.6.2.17-4]に示す。R 体メサドンの AUC0-24/D の幾何平均比（メサドン+ISL／メサドン単独）の両側90%信頼区間は事前に規定した0.70～1.43の範囲に含まれたことから、主要仮説が支持された。R 体メサドンの Cmax/D の幾何平均比（メサドン+ISL／メサドン単独）の両側90%信頼区間についても、事前に規定した1.43よりも小さかったことから、

副次仮説が支持された。R 体メサドンの C24/D の幾何平均は、メサドン単独投与時に比べ、ISL との併用時で6%上昇した。Tmax の中央値は ISL の併用時及び非併用時で同程度であった。

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を[表 2.7.6.2.17-5]に示す。S 体メサドンの AUC0-24/D の幾何平均比（メサドン+ISL／メサドン単独）の両側90%信頼区間は事前に規定した2.0より小さかったことから、主要仮説が支持された。S 体メサドンの Cmax/D の幾何平均比（メサドン+ISL／メサドン単独）の両側90%信頼区間についても、事前に規定した2.0よりも小さかったことから、副次仮説が支持された。S 体メサドンの C24/D の幾何平均は、メサドン単独投与時に比べ、ISL との併用時で8%上昇した。Tmax の中央値は ISL の併用時及び非併用時で同程度であった。

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を[表 2.7.6.2.17-6]に示す。総メサドンの AUC0-24/D、Cmax/D 及び C24/D の幾何平均は、メサドン単独投与時に比べ、ISL との併用時でそれぞれ3%、1%及び7%上昇した。Tmax の中央値は ISL の併用時及び非併用時で同程度であった。

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）

R-Methadone Pharmacokinetic Parameters	Methadone + Islatravir			Methadone Alone			Methadone + Islatravir / Methadone Alone		Pseudo Within Subject % CV [c]
	N	GM	95 % CI	N	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	
AUC0-24/D (ng*h/mL/mg) [a]	13	63.9	(52.2, 78.1)	13	61.9	(49.3, 77.7)	1.03	(1.00, 1.07)	5.1
Cmax/D (ng/mL/mg) [a]	13	3.71	(3.14, 4.40)	13	3.64	(3.00, 4.43)	1.02	(0.96, 1.09)	9.1
C24/D (ng/mL/mg) [a]	13	2.23	(1.78, 2.78)	13	2.09	(1.63, 2.69)	1.06	(1.03, 1.10)	4.5
Tmax (h) [b]	13	2.00	(0.67, 4.00)	13	2.00	(1.47, 3.00)			

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

[b] Median (minimum, maximum) reported for Tmax.

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

AUC0-24/D, Cmax/D and C24/D = Dose normalized AUC0-24, Cmax and C24 respectively; CI = Confidence Interval; CV=Coefficient of Variation; GM = Geometric Mean; GMR = Least-Squares Geometric Mean Ratio.

Data source: [5.3.3.4.5: P029] Table 1

Confidential

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）

S-Methadone Pharmacokinetic Parameters	Methadone + Islatravir			Methadone Alone			Methadone + Islatravir / Methadone Alone		Pseudo Within Subject % CV [c]
	N	GM	95 % CI	N	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	
AUC0-24/D (ng*h/mL/mg) [a]	13	65.1	(51.7, 82.0)	13	63.1	(48.9, 81.5)	1.03	(0.99, 1.07)	5.7
Cmax/D (ng/mL/mg) [a]	13	4.31	(3.49, 5.32)	13	4.25	(3.45, 5.25)	1.01	(0.94, 1.09)	10.1
C24/D (ng/mL/mg) [a]	13	2.07	(1.60, 2.68)	13	1.91	(1.44, 2.54)	1.08	(1.04, 1.13)	6.4
Tmax (h) [b]	13	2.00	(0.67, 3.00)	13	1.50	(1.02, 3.00)			

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

[b] Median (minimum, maximum) reported for Tmax.

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

AUC0-24/D, Cmax/D and C24/D = Dose normalized AUC0-24, Cmax and C24 respectively; CI = Confidence Interval; CV=Coefficient of Variation; GM = Geometric Mean; GMR = Least-Squares Geometric Mean Ratio.

Data source: [5.3.3.4.5: P029] Table 2

Confidential

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）

Total-Methadone Pharmacokinetic Parameters	Methadone + Islatravir			Methadone Alone			Methadone + Islatravir / Methadone Alone		Pseudo Within Subject % CV [c]
	N	GM	95 % CI	N	GM	95 % CI	GMR	90 % CI	
AUC0-24/D (ng*h/mL/mg) [a]	13	129	(105, 160)	13	126	(99.1, 159)	1.03	(0.99, 1.07)	5.3
Cmax/D (ng/mL/mg) [a]	13	8.02	(6.64, 9.68)	13	7.91	(6.48, 9.66)	1.01	(0.95, 1.08)	9.4
C24/D (ng/mL/mg) [a]	13	4.32	(3.42, 5.45)	13	4.03	(3.10, 5.23)	1.07	(1.03, 1.11)	5.4
Tmax (h) [b]	13	2.00	(0.67, 3.00)	13	2.00	(1.47, 3.00)			

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

[b] Median (minimum, maximum) reported for Tmax.

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

AUC0-24/D, Cmax/D and C24/D = Dose normalized AUC0-24, Cmax and C24 respectively; CI = Confidence Interval; CV=Coefficient of Variation; GM = Geometric Mean; GMR = Least-Squares Geometric Mean Ratio.

Data source: [5.3.3.4.5: P029] Table 3

Confidential

2.7.6.2.17.4 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。1例の被験者で薬物濃度測定用の採血ラインが確保できず、治験担当医師の判断により、1日目のメサドンの投与後に本試験を中止した。メサドン維持療法を受けている被験者に、ISL 60 mg を併用投与した際の忍容性は概して良好であった。治験薬の投与後、14例中6例で12件の有害事象が報告された。そのうち、2例で2件がメサドンの単独投与後、4例で10件がメサドンと ISL の併用投与後に報告された。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、治験終了時までに回復した。副作用は2例で2件（嘔吐及びそう痒症）報告されたが、いずれも軽度であった。重篤な有害事象、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。

2.7.6.2.17.5 結論

1) メサドン（R 体及び S 体）の血漿中 AUC0-24は、メサドン単独投与時と ISL との併用時で同程度であった。
2) メサドン（R 体及び S 体）の血漿中 Cmax は、メサドン単独投与時と ISL との併用時で同程度であった。
3) メサドンの R 体及び S 体の C24/D の幾何平均は、メサドン単独投与時に比べ、ISL との併用時でそれぞれ6%及び8%上昇した。
4) 総メサドンの AUC0-24/D、Cmax/D 及び C24/D の幾何平均は、メサドン単独投与時に比べ、ISL との併用時でそれぞれ3%、1%及び7%上昇した。
5) メサドン維持療法に ISL の単回投与を併用した際、安全で忍容性は概して良好であった。

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]

治験総括報告書[5.3.3.4.6: P040]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.18.1 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 ISL の単回投与がアトルバスタチン及びメトホルミンを単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する2期投与順序固定試験／040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】

ISL の単回経口投与がアトルバスタチン及びメトホルミンの血漿中曝露（AUC0-inf）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1) ISL の単回経口投与がアトルバスタチン及その代謝物（2-OH アトルバスタチン及び4-OH アトルバスタチン）の血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価する。
2) ISL の単回経口投与がメトホルミンの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価する。
3) ISL をアトルバスタチン及びメトホルミンと併用して単回経口投与した際の安全性と忍容性を評価する。

仮説

1) アトルバスタチンの AUC0-inf が ISL の単回経口投与の併用により臨床的に意味のある影響を受けない。つまり、アトルバスタチンの AUC0-inf の幾何平均比（アトルバスタチン+

メトホルミン+ISL／アトルバスタチン+メトホルミン）が0.50～2.00の範囲内である。

2) メトホルミンの AUC0-inf が ISL の単回経口投与の併用により臨床的に意味のある影響を受けない。つまり、メトホルミンの AUC0-inf の幾何平均比（メトホルミン+アトルバスタチン+ISL／メトホルミン+アトルバスタチン）が0.50～2.00の範囲内である。

試験デザイン

本試験は、14例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、非盲検、非無作為化、投与順序固定試験であった。第1期に、アトルバスタチン 20 mg + メトホルミン 1000 mg を単回投与した。第2期に、ISL 60 mg をアトルバスタチン 20 mg + メトホルミン 1000 mg とともに単回投与した。各期の投与の間には5日以上の休薬期間を設けた。

投与期間

単回

用法・用量

治験薬の内容を[表 2.7.6.2.18-1]に示す。

表 2.7.6.2.18-1　　治験薬の内容（040 試験）

Arm Name	Arm Type	Intervention Name	Intervention Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period/ Vaccination Regimen	Use	IMP/ NIMP	Sourcing
Treatment A	Experimental	Atorvastatin	Drug	Tablet	20 mg	20 mg	Oral	1 day	Experimental	IMP	CRU
Treatment A	Experimental	Metformin	Drug	Tablet	1000 mg	1000 mg	Oral	1 day	Experimental	IMP	CRU
Treatment B	Experimental	MK-8591 (ISL)	Drug	Capsule	30 mg	60 mg	Oral	1 day	Experimental	IMP	Sponsor
Treatment B	Experimental	Atorvastatin	Drug	Tablet	20 mg	20 mg	Oral	1 day	Experimental	IMP	CRU
Treatment B	Experimental	Metformin	Drug	Tablet	1000 mg	1000 mg	Oral	1 day	Experimental	IMP	CRU

CRU = clinical research unit; IMP = investigational medicinal product; NIMP = noninvestigational medicinal product.

The classification of IMP and NIMP in this table is based on guidance issued by the European Commission and applies to countries in the European Economic Area. Country differences with respect to the definition/classification of IMP/NIMP may exist. In these circumstances, local legislation is followed.

Data source: [5.3.3.4.6: P040] Table 9-2

C Confidential

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 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妊娠の可能性のない女性

評価基準

【薬物動態】

アトルバスタチン、アトルバスタチンの代謝物（2-OH アトルバスタチン及び4-OH アトルバスタチン）及びメトホルミンの血漿中濃度測定用検体を、第1期と第2期の投与前並びに投与後72時間までの規定した時点で採取した。ISL の血漿中濃度測定用検体を第2期の投与前及び投与後168時間までの規定した時点で採取した。ISL の併用時と非併用時のアトルバスタチン、アトルバスタチンの代謝物（2-OH アトルバスタチン及び4-OH アトルバスタチン）及びメトホルミンの血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、C24、Tmax 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、グルコースモニタリング及び臨床検査（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】

投与条件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。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投与条件間の不等分散を許容し、同一被験者内における2投与条件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）。

アトルバスタチンの AUC0-inf の値を自然対数変換し、最小二乗平均の差の両側90%信頼区間を自然対数尺度上で計算した。自然対数尺度上の最小二乗平均の差の両側90%信頼区間を逆変換することにより、AUC0-inf の幾何平均比［(アトルバスタチン+メトホルミン+ISL）／（アトルバスタチン+メトホルミン)］の両側90%信頼区間を算出した。アトルバスタチンの AUC0-inf の幾何平均比の両側90%信頼区間が0.50～2.00内にある場合に、ISL の併用によるアトルバスタチンの AUC0-inf への影響はないという仮説を支持することとした。

メトホルミンの AUC0-inf を同様のモデルを用いて解析した。AUC0-inf の幾何平均比［(アトルバスタチン+メトホルミン+ISL）／（アトルバスタチン+メトホルミン)］の両側90%信頼区間を算出した。メトホルミンの AUC0-inf の幾何平均比の両側90%信頼区間が0.50～2.00内にある場合に、

ISL の併用によるメトホルミンの AUC0-inf への影響はないという仮説を支持することとした。

アトルバスタチンの AUC0-last、Cmax 及び C24、メトホルミンの AUC0-last、Cmax 及び C24、そしてアトルバスタチンの代謝物の AUC0-last、AUC0-inf、Cmax 及び C24を自然対数変換後に同様なモデルを用いて、幾何平均比の点推定値及び両側90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.18.2 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 2.7.6.2.18-2]及び[表 2.7.6.2.18-3]に示す。

表 2.7.6.2.18-2 被験者の内訳（040 試験）

	All Participants	
	n	(%)
Participants in population	14	
Status for Trial		
Completed	14	(100.0)
Discontinued	0	(0.0)
Status for Study Medication in Trial		
Started	14	
Completed	14	(100.0)
Discontinued	0	(0.0)
Each Participant is counted once for study disposition based on the latest corresponding disposition record. Source: [P040MK8591: adam-adsl]		

Data source: [5.3.3.4.6: P040] Table 10-1

表 2.7.6.2.18-3 被験者の背景（040 試験）

	Overall	
	N	(%)
Participants in Study	14	
Sex		
Female	4	(28.6)
Male	10	(71.4)
Age (yrs)		
n	14	
Mean	36.6	
SD	10.25	
Median	33.5	
Range	22 to 55	
Race		
Asian	1	(7.1)
Black or African American	1	(7.1)
White	12	(85.7)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	11	(78.6)
Not Hispanic or Latino	3	(21.4)
Height (cm)		
Mean	169.4	
Range	157 to 184	
Weight (kg)		
Mean	80.95	
Range	59.9 to 97.2	
BMI (kg/m^2)		
Mean	28.214	
Range	23.00 to 31.00	

Age is calculated from the date of informed consent.
BMI = Body mass index
SD = Standard deviation
Source: [P040MK8591: adam-adsl]

Data source: [5.3.3.4.6: P040] Table 10-2

2.7.6.2.18.3 薬物動態の結果

本試験では、アトルバスタチン、メトホルミン及び 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。

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を[表 2.7.6.2.18-4]に示す。アトルバスタチンの AUC0-inf の幾何平均比（アトルバスタチン+メトホルミン+ISL／アトルバスタチン+メトホルミン）の90%信頼区間が0.50～2.00の範囲に含まれ、アトルバスタチンの薬物動態は ISL により臨床的に意味のある影響を受けなかった。アトルバスタチンの AUC0-last 及び C24の幾何平均は ISL の併用時と非併用時で同程度あり、Cmax は ISL の非併用時に比べ、併用時に14%減少した。Tmax の中央値及び t1/2の幾何平均は、ISL の併用時と非併用時で同程度であった。

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 アトルバスタチン及び4-OH アトルバスタチンの血漿中薬物動態パ

ラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.18-5]及び[表 2.7.6.2.18-6]に示す。2-OH アトルバスタチンの AUC0-inf、AUC0-last、Cmax 及び C24の幾何平均比（アトルバスタチン+メトホルミン+ISL／アトルバスタチン+メトホルミン）は1に近かった。2-OH アトルバスタチンの Tmax の中央値及び t1/2の幾何平均は ISL の併用時と非併用時で同程度であった。4-OH アトルバスタチンの AUC0-inf、AUC0-last、Cmax 及び C24の幾何平均は、アトルバスタチン+メトホルミンの単独投与時に比べて、ISL の併用時で7%～13%増加した。4-OH アトルバスタチンの Tmax の最小値と最大値の範囲及び t1/2の幾何平均は、ISL の併用時と非併用時で同程度であった。

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を[表 2.7.6.2.18-7]に示す。メトホルミンの AUC0-inf の幾何平均比（アトルバスタチン+メトホルミン+ISL／アトルバスタチン+メトホルミン）の90%信頼区間が0.50～2.00の範囲に含まれ、メトホルミンの薬物動態は ISL により臨床的に意味のある影響を受けなかった。メトホルミンの AUC0-last 及び Cmax の幾何平均は、ISL の非併用時に比べ、併用時でそれぞれ12%及び20%減少し、C24は ISL の併用時に13%上昇した。Tmax の中央値及び t1/2の幾何平均は ISL 併用時と非併用時で同程度であった。

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）

Atorvastatin Pharmacokinetic Parameters	Atorvastatin + Metformin			Atorvastatin + Metformin + ISL			Atorvastatin + Metformin + ISL / Atorvastatin + Metformin		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV[a]
AUC0-inf[b] (pg•hr/mL)	14	35400	(26500, 47400)	14	37000	(28800, 47600)	1.04	(1.00, 1.10)	7.1
AUC0-last[b] (pg•hr/mL)	14	34800	(26000, 46600)	14	36400	(28300, 46700)	1.04	(0.99, 1.10)	7.2
Cmax[b] (pg/mL)	14	8200	(5890, 11400)	14	7080	(5150, 9740)	0.86	(0.72, 1.04)	27.4
C24[b] (pg/mL)	14	312	(220, 443)	14	317	(230, 437)	1.01	(0.93, 1.10)	12.5
Tmax[c] (hr)	14	0.50	(0.26, 1.50)	14	0.50	(0.49, 2.50)			
Apparent terminal t1/2[d] (hr)	14	12.0	24.3	14	13.3	15.4			

Atorvastatin + Metformin: 20 mg atorvastatin + 1000 mg metformin
Atorvastatin + Metformin + ISL: 60 mg ISL + 20 mg atorvastatin + 1000 mg metformin
[a]Pseudo within-participant %CV = 100 x sqrt[(σ_A^2 + σ_B^2 - 2σ_{AB})/2], where σ_A^2 and σ_B^2 are the estimated variance on the log scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
[b]Back-transformed least-squares mean and confidence interval from the linear mixed-effects model performed on natural-log transformed values.
[c]Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[d]Geometric mean and geometric percent coefficient of variation reported for apparent terminal t1/2.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio; ISL = Islatravir
Source: [P040MK8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.4.6: P040] Table 1

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）

2-OH Atorvastatin Pharmacokinetic Parameters	Atorvastatin + Metformin			Atorvastatin + Metformin + ISL			Atorvastatin + Metformin + ISL / Atorvastatin + Metformin		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV[a]
AUC0-inf[b] (pg•hr/mL)	14	50800	(39800, 64900)	14	50500	(40300, 63400)	1.00	(0.95, 1.05)	7.6
AUC0-last[b] (pg•hr/mL)	14	49600	(38900, 63100)	14	49200	(39300, 61500)	0.99	(0.94, 1.04)	7.8
Cmax[b] (pg/mL)	14	5380	(4060, 7120)	14	5270	(4160, 6680)	0.98	(0.84, 1.15)	23.8
C24[b] (pg/mL)	14	451	(329, 617)	14	454	(330, 626)	1.01	(0.92, 1.10)	13.2
Tmax[c] (hr)	14	1.00	(0.50, 3.00)	14	1.00	(0.49, 3.00)			
Apparent terminal t1/2[d] (hr)	14	12.7	23.3	14	12.8	23.6			

Atorvastatin + Metformin: 20 mg atorvastatin + 1000 mg metformin
Atorvastatin + Metformin + ISL: 60 mg ISL + 20 mg atorvastatin + 1000 mg metformin
[a]Pseudo within-participant %CV = 100 x sqrt[(σ_A^2 + σ_B^2 - 2σ_{AB})/2], where σ_A^2 and σ_B^2 are the estimated variance on the log scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
[b]Back-transformed least-squares mean and confidence interval from the linear mixed-effects model performed on natural-log transformed values.
[c]Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[d]Geometric mean and geometric percent coefficient of variation reported for apparent terminal t1/2.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio; ISL = Islatravir
Source: [P040MK8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.4.6: P040] Table 11-3

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）

4-OH Atorvastatin Pharmacokinetic Parameters	Atorvastatin + Metformin			Atorvastatin + Metformin + ISL			Atorvastatin + Metformin + ISL / Atorvastatin + Metformin		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV[a]
AUC0-inf[b] (pg•hr/mL)	12	5930	(4750, 7390)	12	6530	(4910, 8680)	1.10	(0.96, 1.26)	16.2
AUC0-last[b] (pg•hr/mL)	14	4060	(3140, 5240)	14	4540	(3430, 6000)	1.12	(1.03, 1.22)	12.6
Cmax[b] (pg/mL)	14	132	(99.6, 176)	14	141	(111, 181)	1.07	(0.90, 1.26)	25.0
C24[b] (pg/mL)	14	78.4	(63.1, 97.5)	14	88.5	(70.1, 112)	1.13	(1.02, 1.24)	14.5
Tmax[c] (hr)	14	1.75	(0.50, 16.00)	14	12.02	(0.50, 16.02)			
Apparent terminal t1/2[d] (hr)	12	31.4	47.9	12	28.3	26.5			

Atorvastatin + Metformin: 20 mg atorvastatin + 1000 mg metformin
Atorvastatin + Metformin + ISL: 60 mg ISL + 20 mg atorvastatin + 1000 mg metformin
The parameters of 1 participant following intervention Atorvastatin + Metformin + ISL were calculated on carry-over adjusted concentrations.
AUC0-inf and apparent terminal t1/2 could not be calculated for 2 participants following intervention Atorvastatin + Metformin and for another 2 participants following intervention Atorvastatin + Metformin + ISL because the apparent terminal elimination phase could not be well characterized.
Eight participants following intervention Atorvastatin + Metformin and eight participants following intervention Atorvastatin + Metformin + ISL have AUC0-inf % extrapolation part ≥25% of AUC0-inf.
[a]Pseudo within-participant %CV = 100 x sqrt[(σ_A^2 + σ_B^2 - 2σ_{AB})/2], where σ_A^2 and σ_B^2 are the estimated variance on the log scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
[b]Back-transformed least-squares mean and confidence interval from the linear mixed-effects model performed on natural-log transformed values.
[c]Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[d]Geometric mean and geometric percent coefficient of variation reported for apparent terminal t1/2.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio; ISL = Islatravir
Source: [P040MK8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.4.6: P040] Table 11-4

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）

Metformin Pharmacokinetic Parameters	Atorvastatin + Metformin			Atorvastatin + Metformin + ISL			Atorvastatin + Metformin + ISL / Atorvastatin + Metformin		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV[a]
AUC0-inf[b] (ng•hr/mL)	14	11500	(10600, 12500)	14	10000	(8550, 11700)	0.87	(0.79, 0.96)	15.0
AUC0-last[b] (ng•hr/mL)	14	11200	(10300, 12200)	14	9830	(8420, 11500)	0.88	(0.80, 0.97)	14.7
Cmax[b] (ng/mL)	14	1970	(1770, 2190)	14	1580	(1350, 1830)	0.80	(0.70, 0.91)	19.6
C24[b] (ng/mL)	14	33.5	(29.6, 37.8)	14	37.7	(34.1, 41.7)	1.13	(1.00, 1.26)	17.2
Tmax[c] (hr)	14	2.00	(1.00, 3.00)	14	1.99	(0.50, 4.01)			
Apparent terminal t1/2[d] (hr)	14	18.6	69.4	14	14.1	66.2			

Atorvastatin + Metformin: 20 mg atorvastatin + 1000 mg metformin
Atorvastatin + Metformin + ISL: 60 mg ISL + 20 mg atorvastatin + 1000 mg metformin
[a]Pseudo within-participant %CV = 100 x sqrt[(σ_A^2 + σ_B^2 - 2σ_{AB})/2], where σ_A^2 and σ_B^2 are the estimated variance on the log scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
[b]Back-transformed least-squares mean and confidence interval from the linear mixed-effects model performed on natural-log transformed values.
[c]Median (Minimum, Maximum) reported for Tmax.
[d]Geometric mean and geometric percent coefficient of variation reported for apparent terminal t1/2.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio; ISL = Islatravir
Source: [P040MK8591: adam-adpp]

Data source: [5.3.3.4.6: P040] Table 2

2.7.6.2.18.4 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。健康被験者に、ISL をアトルバスタチン及びメトホルミンと併用して単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。14例中4例で有害事象が報告され、そのうち3例（アトルバスタチン+メトホルミン：3例、アトルバスタチン+メトホルミン+ISL：2例）でみられた有害事象が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下痢であり、アトルバスタチン+メトホルミン投与後に1例で、アトルバスタチン+メトホルミン+ISL 投与後に1例で報告された。2例の被験者で無症候性低血糖が報告され、そのうちの1例では両投与期の投与後約3時間で低血糖が認められ、いずれもメトホルミンのみに関連すると考えられた。もう1例では第2期の投与前に低血糖が認められ、治験薬との関連はなしと判定された。両被験者には、治験実施計画書の規定とおり、経口グルコース溶液を投与した。1件の中等度の低血糖を除きいずれの有害事象も軽度であり、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認められなかった。

2.7.6.2.18.5 結論

1) アトルバスタチンをメトホルミンとともに単回経口投与した際のアトルバスタチンの血漿中曝露（AUC0-inf）は、ISL の単回経口投与の併用により臨床的に意味のある影響を受け

なかった。

2) メトホルミンをアトルバスタチンとともに単回経口投与した際のメトホルミンの血漿中曝露（AUC0-inf）は、ISL の単回経口投与の併用により臨床的に意味のある影響を受けなかった。
3) アトルバスタチンの AUC0-last 及び C24の幾何平均は ISL の併用時と非併用時で同程度あり、Cmax は ISL の非併用時と比べ、併用時で14%減少した。Tmax 及び t1/2は ISL の併用時と非併用時で同程度であった。
4) 2-OH アトルバスタチンの AUC0-inf、AUC0-last、Cmax 及び C24の幾何平均比（アトルバスタチン+メトホルミン+ISL／アトルバスタチン+メトホルミン）は1に近かった。アトルバスタチン+メトホルミン投与後の2-OH アトルバスタチンの Tmax 及び t1/2は ISL の併用時と非併用時で同程度であった。
5) 4-OH アトルバスタチンの AUC0-inf、AUC0-last、Cmax 及び C24は、ISL の非併用時に比べて、ISL の併用時で7%～13%増加した。アトルバスタチン+メトホルミン投与後の4-OH アトルバスタチンの Tmax 及び t1/2は ISL の併用時と非併用時で同程度であった。
6) メトホルミンの AUC0-last 及び Cmax の幾何平均は、ISL の非併用時に比べ、併用時でそれぞれ12%及び20%減少し、C24は ISL の併用時に13%上昇した。Tmax 及び t1/2は ISL の併用時と非併用時で同程度であった。
7) 健康被験者に ISL をアトルバスタチン及びメトホルミンと併用して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。

2.7.6.2.19 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］

治験総括報告書[5.3.4.2.1: P003]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.19.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

抗レトロウイルス療法未治療の HIV-1感染症患者を対象に ISL 単独投与の安全性、忍容性、薬物動態及び抗レトロウイルス活性を検討する単回投与試験／003試験

実施医療機関

ドイツ、1施設

公表文献

Lancet HIV. 2020 Mar;7(3):e164-e172. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30372-8. Epub 2020 Jan 3.

治験期間

2015年9月17日～2017年5月11日

開発の相

後期第 I 相

目的

【主要目的】

1) HIV-1感染症患者における ISL の抗レトロウイルス活性を、プラセボを投与した過去試験の被験者と比較検討する。
2) HIV-1感染症患者を対象に ISL の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) HIV-1感染症患者に ISL を単回経口投与した際の PBMC 中 ISL-TP の薬物動態プロファイルを評価し、薬物動態パラメータを算出する。
2) HIV-1感染症患者に 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評価し、薬物動態パラメータを算出する。
3) ISL 及び ISL-TP の薬物動態と薬力学的作用（ウイルス量減少）との関連性を評価し、臨

床用量となりうる範囲を絞り込む。

仮説

【主要仮説】

許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示す少なくとも1つの用量で、投与後168時間における血漿中 HIV-1 RNA（log_{10} copies/mL）のベースラインからの変化量を指標とした際に、プラセボ群と比較して ISL 群で優れた抗レトロウイルス活性を示す。つまり、血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの減少量は ISL 群とプラセボ群で少なくとも0.5 log_{10} copies/mL 以上の差がある。

試験デザイン

本試験は、42例（計画例数）の抗レトロウイルス療法（ART）未治療の非日本人 HIV-1感染症患者を対象に ISL 単独投与の安全性、忍容性、薬物動態及び抗レトロウイルス活性を評価する、非盲検、複数パネル、単回投与試験であった。被験者30例を、5つのパネルに6例ずつ組み入れた。被験者に ISL 0.5、1、2、10又は30 mg を投与した。さらに2つのパネル（ISL 0.25 mg 及び30 mg）を計画していたが、実施しなかった。

投与期間

単回

用法・用量

パネル A～E で、ISL 10、2、30、1又は0.5 mg を単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.19-1]に示す。

表 2.7.6.2.19-1 治験薬の内容（003 試験）

Product Name & Potency	Dosage Form
MK-8591 1 mg	Capsule
MK-8591 10 mg	Capsule
MK-8591 100 mg	Capsule
MK-8591 0.25 mg	Capsule
Note: Sponsor may provide MK-8591 0.25 mg capsule for dose selection flexibility, if it is required. Additionally, ART that is initiated during the study will be sourced locally by the clinical site.	

Data source: [5.3.4.2.1: P003] 16.1.1.4 Table 8 Product Descriptions

Confidential

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が35 kg/m^{2}以下で、18歳以上60歳以下の ART 未治療の HIV-1感染症患者（男性及び女性）

評価基準

【薬物動態】

PBMC 中 ISL-TP と血漿中 ISL の薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与後21日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、AUC0-168、AUC0-last（ISL のみ）、Tmax、Cmax、C168（ISL-TP のみ）及び t1/2］を算出した。

【薬力学】

投与後168時間の血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの変化量（$\log_{10}$ copies/mL）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

【抗レトロウイルス活性】

全てのパネルの被験者の投与後168時間における血漿中 HIV-1 RNA（$\log_{10}$ copies/mL）を併合し、用量、時点（投与前、投与後168時間）及び用量と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする経時測定型のデータの解析モデルに基づき解析した。ベースライン及び投与後168時間の測定値を反応ベクトルとした。平均値の経時的推移に制約を置かないよう、時点をカテゴリ変数として扱った。投与後168時間における各用量のベースラインからの変化量の平均値を推定した。正規分布の尤度及び平坦な事前分布を用いて、投与後168時間におけるベースラインからの変化量の真の平均値の事後分布を求めた。過去の単独療法の HIV-1の治験（MK-0518-004、MK-1439-005、MK-6186-007及び MK-1972-003）から得られたプラセボの被験者のデータを治験及び時点（投与前、投与後168時間）を固定効果、被験者を変量効果とする経時測定型のデータの解析モデルに基づき別途、解析した。その後、ISL の各用量及びプラセボの事後分布を用いて、各用量とプラセボの間の真の平均値の差の事後分布を求めた。さらに、ISL とプラセボのベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA（$\log_{10}$ copies/mL）の変化量の真の平均値の差が0.5 $\log_{10}$ copies/mL 以上となる事後確率を求めた。許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示す少なくとも1用量以上で80%の事後確率を示す場合に薬力学の主要仮説は支持されることとした。この事後確率は、全ての用量につい

C Confidential

て計算した。

【薬物動態】

全てのパネルの被験者の血漿中 ISL の AUC0-inf、AUC0-168、AUC0-last、Cmax 及び PBMC 中 ISL-TP の AUC-0-inf、AUC-0-168、Cmax 及び C168を併合して自然対数変換した後、用量を固定効果とする線形モデルに基づき解析した。自然対数尺度上で t 分布に基づく平均値の95%信頼区間を算出した。平均値の推定値を逆変換し、元の尺度での幾何平均を求めた。正規分布の尤度及び平坦な事前分布を用いて、各用量の PBMC 中 ISL-TP の C168の真の幾何平均が0.53 pmol/10^6 cells 以上となる事後確率を計算した。必要に応じて、誤差項に関する等分散性、正規性の統計モデルの仮定からの乖離について検討した。

【安全性】

有害事象の発現を記述的に要約した。

2.7.6.2.19.2 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 2.7.6.2.19-2]及び[表 2.7.6.2.19-3]に示す。

表 2.7.6.2.19-2 被験者の内訳（003 試験）

	0.5 mg (Panel E)		1 mg (Panel D)		2 mg (Panel B)		10 mg (Panel A)		30 mg (Panel C)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	6		6		6		6		6		30	
Status for Trial												
Completed	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	30	(100.0)

Data source: [5.3.4.2.1: P003] Table 10-1

表 2.7.6.2.19-3 被験者の背景（003 試験）

	0.5 mg (Panel E)		1 mg (Panel D)		2 mg (Panel B)		10 mg (Panel A)		30 mg (Panel C)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	6		6		6		6		6		30	
Sex												
Male	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	30	(100.0)
Age (Years)												
18 to 60	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	30	(100.0)
Mean	35.5		32.7		42.2		31.5		35.5		35.5	
SD	11.3		12.7		9.8		10.0		9.1		10.6	
Median	29.5		27.0		42.5		28.0		32.5		31.5	
Range	26 to 51		23 to 55		31 to 56		24 to 49		26 to 49		23 to 56	
Race												
Asian	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)
White	6	(100.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	29	(96.7)
Ethnicity												
Hispanic Or Latino	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	3	(10.0)
Not Hispanic Or Latino	6	(100.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	4	(66.7)	6	(100.0)	27	(90.0)
SD= Standard deviation												

Data source: [5.3.4.2.1: P003] Table 10-2

Confidential

2.7.6.2.19.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL を投与した被験者30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。HIV-1感染症患者に ISL を単回経口投与した際の血漿中 ISL 及び PBMC 中 ISL-TP の薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.19-4]及び[表 2.7.6.2.19-5]に示す。

ISL は経口投与後、速やかに吸収され、2相性の消失を示した。ISL 0.5 mg 投与時の正確な t1/2 は定量下限のため算出できなかった。用量補正して比較したところ、HIV-1感染症患者における ISL の血漿中薬物動態は、健康被験者（001試験）で観察された薬物動態と概して同様であった。ISL 0.5～30 mg の用量範囲において、血漿中 ISL の薬物動態は概して線形性を示した。

HIV-1感染症患者における PBMC 中 ISL-TP の薬物動態は健康被験者（002試験）と概して同様であった。ISL 10 mg 及び30 mg を投与した際、C168での薬物動態学的閾値である0.53 pmol/10^6 cells を上回った。ISL 0.5～30 mg の用量範囲で、ISL-TP の薬物動態は概して線形性を示した。本試験で観察されたばらつきは、健康被験者を対象としたこれまでの試験で認められた結果と一貫していた。

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）

Pharmacokinetic Parameters	Panel E 0.5 mg N = 6		Panel D 1 mg N = 6		Panel B 2 mg N = 6	
	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI
AUC0-∞ (hr*nmol/L) [a]	38.2	(30.0, 48.7)	88.6	(69.6, 113)	157	(123, 200)
AUC0-168 (hr*nmol/L) [a]	38.3	(30.1, 48.6)	88.3	(69.5, 112)	143	(113, 182)
AUClast (hr*nmol/L) [a]	36.4	(28.8, 46.1)	81.3	(64.3, 103)	128	(101, 161)
Cmax (nmol/L) [a]	20.3	(15.0, 27.3)	38.8	(28.8, 52.3)	43.8	(32.5, 59.0)
Tmax (hr) [b]	0.50	(0.27, 0.50)	0.50	(0.50, 1.00)	0.50	(0.50, 1.00)
Apparent t1/2 (hr) [c]	2.31	16.8	10.35	144.0	47.37	74.5
CL/F (L/hr) [c]	44.65	23.5	38.47	35.1	43.40	41.1
Vz/F (L) [c]	148.94	16.3	574.38	101.7	2965.82	38.8
Pharmacokinetic Parameters	Panel A 10 mg N = 6		Panel C 30 mg N = 6			
	GM	95% CI	GM	95% CI		
AUC0-∞ (hr*nmol/L) [a]	1100	(863, 1400)	3220	(2530, 4110)		
AUC0-168 (hr*nmol/L) [a]	1020	(805, 1300)	3020	(2380, 3840)		
AUClast (hr*nmol/L) [a]	925	(731, 1170)	2750	(2170, 3470)		
Cmax (nmol/L) [a]	235	(175, 317)	679	(504, 915)		
Tmax (hr) [b]	1.00	(0.50, 1.00)	0.75	(0.50, 1.00)		
Apparent t1/2 (hr) [c]	59.64	15.4	56.80	10.9		
CL/F (L/hr) [c]	31.03	17.5	31.75	24.6		
Vz/F (L) [c]	2669.79	20.6	2601.68	25.6		

CI=Confidence interval; GM=Geometric least-squares mean; N=number of participants.

[a] Back-transformed least squares mean and confidence interval from a linear fixed effects model containing a fixed effect for dose level 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.

Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear fixed-effects model = 0.277 for AUC0-∞, 0.274 for AUC0-168, 0.015 for AUClast, 0.021 for Cmax. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject coefficient of variation.

Data source: [5.3.4.2.1: P003] Table 11-3

C Confidential

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）

Pharmacokinetic Parameters	Panel E 0.5 mg N = 6		Panel D 1 mg N = 6		Panel B 2 mg N = 6	
	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI
AUC0-∞ (hr*pmol/10^6 cells) [a]	35.1	(24.9, 49.6)	60.4	(42.8, 85.3)	75.1	(53.1, 106)
AUC0-168 (hr*pmol/10^6 cells) [a]	23.1	(15.8, 34.0)	36.0	(24.5, 52.8)	47.0	(32.0, 68.9)
Cmax (pmol/10^6 cells) [a]	0.263	(0.170, 0.406)	0.408	(0.264, 0.632)	0.496	(0.320, 0.766)
C168hr (pmol/10^6 cells) [a]	0.116	(0.0742, 0.181)	0.164	(0.105, 0.256)	0.188	(0.120, 0.294)
Tmax (hr) [b]	12.00	(4.00, 24.00)	8.00	(4.00, 24.00)	8.00	(4.00, 144.00)
Apparent t1/2 (hr) [c]	91.97	36.3	115.72	12.8	108.49	18.9
Pharmacokinetic Parameters	Panel A 10 mg N = 6		Panel C 30 mg N = 6			
	GM	95% CI	GM	95% CI		
AUC0-∞ (hr*pmol/10^6 cells) [a]	438 [d]	(300, 640)	1380	(975, 1950)		
AUC0-168 (hr*pmol/10^6 cells) [a]	227	(155, 333)	924	(630, 1360)		
Cmax (pmol/10^6 cells) [a]	2.81	(1.82, 4.34)	8.89	(5.75, 13.7)		
C168hr (pmol/10^6 cells) [a]	0.983	(0.630, 1.54)	4.82	(3.09, 7.52)		
Tmax (hr) [b]	12.00	(12.00, 240.00)	24.00	(4.00, 96.00)		
Apparent t1/2 (hr) [c]	118.10 [d]	42.8	76.27	30.3		

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

[a] Back-transformed least squares mean and confidence interval from a linear fixed effects model containing a fixed effect for dose level 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-∞ and Apparent t1/2 for 10 mg

Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effects model = 0.000 for AUC0-∞, 0.015 for AUC0-168, 0.468 for Cmax, 0.460 for C168. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject coefficient of variation.

Data source: [5.3.4.2.1: P003] Table 11-4

C Confidential

2.7.6.2.19.4 薬力学の結果

本試験では、ISL を投与した被験者30例から得られた薬力学的データを解析に含めた。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を[表 2.7.6.2.19-6]に示す。

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の平均値は、プラセボ群と比較して ISL 群で、目標としていた0.5 log_{10} copies/mL 以上の減少が認められた。血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの減少量の平均値の差が ISL 群とプラセボ群との間で 0.5 log_{10} copies/mL 以上である事後確率は、全ての用量で99%を超えた。したがって、許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示す少なくとも1つの用量で事後確率が80%を超えていたことから、主要仮説は満たされた。

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）

Treatment	N	Min	Median	Max	SD	LS Mean [a](95% CI)	PP [b]
Placebo	20	-0.52	-0.04	0.42	0.25	-0.03 (-0.15, 0.09)	< 0.01
0.5 mg MK-8591 (Panel E)	6	-1.62	-1.26	-0.60	0.39	-1.20 (-1.62, -0.79)	> 0.99
1 mg MK-8591 (Panel D)	6	-1.73	-1.29	-0.95	0.26	-1.30 (-1.57, -1.03)	> 0.99
2 mg MK-8591 (Panel B)	6	-1.68	-1.39	-0.83	0.32	-1.35 (-1.69, -1.01)	> 0.99
10 mg MK-8591 (Panel A)	6	-1.97	-1.63	-1.31	0.24	-1.67 (-1.92, -1.41)	> 0.99
30 mg MK-8591 (Panel C)	6	-2.04	-1.57	-1.28	0.25	-1.60 (-1.86, -1.33)	> 0.99

	Posterior Mean	PP [c]
0.5 mg MK-8591 adjusted by Placebo	-1.17	> 99%
1 mg MK-8591 adjusted by Placebo	-1.27	> 99%
2 mg MK-8591 adjusted by Placebo	-1.32	> 99%
10 mg MK-8591 adjusted by Placebo	-1.64	> 99%
30 mg MK-8591 adjusted by Placebo	-1.57	> 99%

CI=confidence interval; LS=least squares; N=number of participants; PP=posterior probability; SD=standard deviation.

[a] The placebo data were pooled from historical placebo data from recent monotherapy studies in HIV-1 patients ([redacted], MK-1439, [redacted], and [redacted]) and fitted with a longitudinal data analysis model containing fixed effects for study and time, and a random effect for subject. The MK data were fitted with a longitudinal data analysis model containing fixed effects for treatment, time and treatment by time interaction, and a random effect for subject.

[b] PP of true mean in the plasma HIV-1 RNA change from baseline is at least 0.5 log_{10} copies/mL.

[c] PP of true mean difference in the plasma HIV-1 RNA change from baseline between MK-8591 and placebo is at least 0.5 log_{10} copies/mL.

Data source: [5.3.4.2.1: P003] Table 11-1

C Confidential

2.7.6.2.19.5 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者30例を安全性解析対象集団に含めた。ART 未治療のHIV-1感染症患者に ISL を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。30例中27例で有害事象が報告され、このうち13例が副作用であった。2例以上でみられた副作用は頭痛（9例）及び下痢（2例）であった。全ての有害事象は軽度又は中等度で、副作用はいずれも治験終了時までに回復した。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。臨床検査又はバイタルサインに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.2.19.6 結論

1) 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の平均値は、プラセボ群と比較して ISL 群で、目標としていた0.5 $\log_{10}$ copies/mL を超え、全ての用量で1.17 $\log_{10}$ copies/mL 以上となった。血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの減少量の平均値の差が ISL 群とプラセボ群との間で0.5 $\log_{10}$ copies/mL 以上となる事後確率は、全ての用量で99%を超えた。
2) ISL 10 mg 及び30 mg を投与した際、投与7日目において、PBMC 中 ISL-TP が薬物動態学的閾値である0.53 pmol/10^6 cells を超えており、両用量間で有効性に違いはみられないと考えられた。低用量（0.5、1及び2 mg）では、有効性の目標値（0.5 $\log_{10}$ copies/mL）を超えたが、7日目において薬物動態学的閾値は超えなかった。
3) HIV-1感染症患者において、ISL 0.5～30 mg は安全で忍容性は概して良好であった。

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］

治験総括報告書[5.3.4.1.1: P032]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.20.1 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QTc間隔に対するISLの影響を評価する試験／032試験

実施医療機関

米国、1施設

公表文献

Matthews RP, et al. “Islatravir does not prolong QTc in a thorough QT study in healthy participants”. Conference on retroviruses and opportunistic infections(CROI) 2022. Virtual. Feb 2022.

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】

曝露－反応解析を用いてISLがQTc間隔に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1) 曝露－反応解析を用いて、モキシフロキサシンがQTc間隔に及ぼす影響を評価する。
2) ISL及びM4の薬物動態パラメータを算出する。

仮説

【主要仮説】

ISL 0.75 mg及び240 mgを単回投与した際、臨床的に意味のあるQTc間隔の延長が認められない。すなわち、ISL 0.75 mg及び240 mgを単回投与した際の最高血漿中濃度（幾何平均）における

プラセボ補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量は10 msec 未満となる。

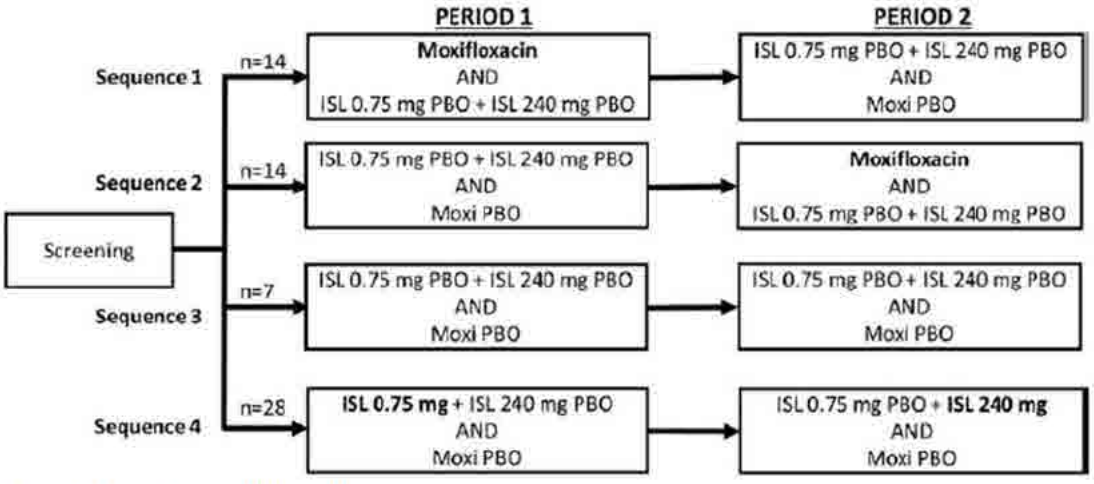
【副次仮説】

モキシフロキサシン400 mg を単回投与した際、QTc 間隔は延長する。すなわち、モキシフロキサシン400 mg を単回投与した際の最高血漿中濃度（幾何平均）におけるプラセボ補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量は、5 msec を超える。

試験デザイン

本試験は、63例の健康成人男性及び女性被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー、単回投与試験であった。本試験は4つの投与順序で2期にわたり実施した。投与順序1及び2（各14例）では、第1期に、モキシフロキサシン400 mg 又はモキシフロキサシンのプラセボのいずれかと ISL 0.75 mg 及び240 mg のプラセボを投与した。第2期では、ISL 0.75 mg 及び240 mg のプラセボと、第1期でモキシフロキサシン400 mg の実薬投与受けた被験者にはモキシフロキサシンのプラセボを、第1期にモキシフロキサシンのプラセボの投与を受けた被験者にはモキシフロキサシン400 mg を投与した。投与順序3（7例）では、第1期及び第2期ともに ISL 0.75 mg 及び240 mg のプラセボとモキシフロキサシンのプラセボを投与した。投与順序4（28例）の第1期では、ISL 0.75 mg と ISL 240 mg のプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボを投与した。第2期では、ISL 240 mg と ISL 0.75 mg のプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボを投与した。試験デザインを[図 2.7.6.2.20-1]に示す。第1期及び第2期の間は、少なくとも7日間空けた。

図 2.7.6.2.20-1 試験デザイン（032 試験）



Moxi = Moxifloxacin, PBO = Placebo
Data source: [5.3.4.1.1: P032] Figure 9-1

投与期間

単回

用法・用量

治験薬の用法・用量及び治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.20-1]に示す。

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）

Arm Name	Arm Type	Inte rvention Name	Inte rvention Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period/	Use	IMP/ NIMP	Sourcing
Sequence 4	Experimental	ISL	Drug	Capsule	30 mg	240 mg	Oral	Period 2/Sequence 4	Experimental	IMP	Provided Centrally by the Sponsor
Sequence 4	Experimental	ISL	Drug	Capsule	0.75 mg	0.75 mg	Oral	Period 1/Sequence 4	Experimental	IMP	Provided Centrally by the Sponsor
Sequences 1 and 2	Active Comparator	Moxifloxacin	Drug	Tablet	400 mg	400 mg	Oral	Period 1/Sequence 1 Period 2/Sequence 2	Diagnostic	NIMP	Provided Locally by the Site
Sequences 1, 2, 3, and 4	Placebo Comparator	ISL 30 mg placebo	Drug	Capsule	0 mg	0 mg	Oral	Period 1/Sequences 1, 2, 3, 4 Period 2/Sequences 1, 2, 3	Placebo	IMP	Provided Centrally by the Sponsor
Sequences 1, 2, 3, and 4	Placebo Comparator	ISL 0.75 mg placebo	Drug	Capsule	0 mg	0 mg	Oral	Period 1/Sequences 1, 2, 3 Period 2/Sequences 1, 2, 3, 4	Placebo	IMP	Provided Centrally by the Sponsor
Sequences 1, 2, 3, and 4	Placebo Comparator	Moxifloxacin placebo	Drug	Tablet	0 mg	0 mg	Oral	Period 1/Sequences 2, 3, 4 Period 2/Sequences 1, 3, 4	Placebo	NIMP	Provided Locally by the Site
The classification of Investigational Medicinal Product (IMP) and Non-Investigational Medicinal Product (NIMP) in this table is based on guidance issued by the European Commission and applies tocountries in the European Economic Area (EEA). Country differences with respect to the definition/classification of IMP/NIMP may exist. In these circumstances, local legislation is followed.											

Data source: [5.3.4.1.1: P032] Table 9-1

C Confidential

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.5 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】

ISL、M4及びモキシフロキサシンの血漿中薬物濃度測定用検体を、第1期及び第2期の投与前及び投与後168時間までの規定した時点で採取した。ISL 及び M4の血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-24、AUC0-168、AUC0-inf、Cmax 及び Tmax）を算出した。

【薬力学】

各投与期の投与約60分前から投与後24時間まで、ホルター心電図測定を実施した。QTc（心拍数で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量を算出した。

統計手法

主要な解析には、血漿中 ISL 濃度とベースラインで補正した ΔQTcP の関係を特徴付ける曝露－反応モデルを用いた。ISL 0.75 mg、240 mg 及びプラセボ投与後の個々の ΔQTcP と各心電図測定時点の時間を一致させた血漿中 ISL 濃度の関係を探索的に図示した。また、濃度－QTc モデリングの white paper（Garnett, 2018）の訂正版で推奨されているように、曝露－反応モデルで用いる仮定の評価及びモデルの当てはまりの診断を実施した。

投与順序4の ISL のデータ及び、投与順序1及び2の時期1又は2、投与順序3の時期1及び2のプラセボのデータを解析に含めた。プラセボの各心電図測定時点の血漿中 ISL 濃度の値は0とした。投与群（ISL=1、プラセボ=0）、時点を固定効果、血漿中 ISL 濃度及びベースラインの QTcP を共変量とした、double compound symmetry の共分散構造を仮定した線形混合効果モデルを用いて ΔQTcP を評価した。各用量で観察された Cmax の幾何平均における ΔΔQTcP（プラセボ－ベースラインで補正した QTcP）の平均値の推定及び片側95%信頼区間の上限（両側90%信頼区間の上限と等価）の計算を実施した。

2つの主要仮説をステップワイズの方法により評価した。ISL 0.75 mg 投与時の QT の影響に関する主要仮説を最初に評価し、ISL 0.75 mg 投与時の仮説を満たした場合に、ISL 240 mg 投与時の仮説を続けて評価することとした。ISL 0.75 mg 投与時の仮説が満たされなかった場合には評価を終了し、ISL 240 mg 投与時の QT の影響に関する仮説は評価しないこととした。

ISL 0.75 mg 投与時に観察された Cmax（幾何平均）での ΔΔQTcP の両側90%信頼区間の上限が10 msec 未満であった場合に、最初の主要仮説（ISL 0.75 mg を単回投与した際、臨床的に意味の

ある QTc 間隔の延長が認められない）は支持されることとした。

最初の主要仮説が満たされた場合に、ISL 240 mg についても同様な手順で評価を行った。ISL 240 mg 投与時に観察された Cmax（幾何平均）での ΔΔQTcP の両側90%信頼区間の上限が10 msec 未満であった場合に、次の主要仮説（ISL 240 mg を単回投与した際、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長が認められない）は支持されることとした。最初の主要仮説が満たされなかった場合、ISL 0.75 mg 投与時の最初の主要仮説を受け入れる十分な根拠がなかったとして、評価を終了することとした。

ISL 0.75 mg 投与時の主要仮説が満たされ、ISL 240 mg 投与時の主要仮説が満たされなかった場合、90%信頼区間の上限が10 msec 未満となる最高濃度をモデルにより推定することとした。

モキシフロキサシンに関する副次解析も曝露－反応モデルを用いて実施し、血漿中モキシフロキサシン濃度と ΔQTcP の関係を解析した。モキシフロキサシン及び投与順序1、2及び3のプラセボのデータを用いて解析した。投与群（モキシフロキサシン=1、プラセボ=0）、時点を固定効果、血漿中モキシフロキサシン濃度及びベースラインの QTcP を共変量とした、double compound symmetry の共分散構造を仮定した線形混合効果モデルを用いて ΔQTcP を評価した。モキシフロキサシンの観察された Cmax（幾何平均）での ΔΔQTcP（プラセボ－ベースラインで補正した QTcP）の平均値の推定及び片側95%信頼区間の下限（両側90%信頼区間の下限と等価）の計算を実施した。

モキシフロキサシン 400 mg 投与時に観察された Cmax（幾何平均）での ΔΔQTcP の両側90%信頼区間の下限が5 msec 超であった場合に、副次仮説（モキシフロキサシン400 mg を単回投与した際、QTc 間隔は延長する）は支持されることとした。

2.7.6.2.20.2 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 2.7.6.2.20-2]及び[表 2.7.6.2.20-3]に示す。

表 2.7.6.2.20-2　被験者の内訳（032 試験）

	A/B		B/A		B/B		C/D		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	14		14		7		28		63	
Status for Trial										
Completed	13	(92.9)	14	(100.0)	7	(100.0)	27	(96.4)	61	(96.8)
Discontinued	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	2	(3.2)
Lost To Follow-Up[a]	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	2	(3.2)
Status for Study Medication in Trial										
Completed	12	(85.7)	14	(100.0)	7	(100.0)	26	(92.9)	59	(93.7)
Discontinued	2	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	4[b]	(6.3)
Adverse Event	2	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	4	(6.3)

[a] Participants completed the study per protocol but were erroneously labeled lost to follow-up due to the inability to contact them to monitor ongoing AEs.

[b] All 4 participants discontinued on Day 1 associated with COVID-19.

A=moxifloxacin 400 mg and ISL 0.75 mg PBO and ISL 240 mg PBO
B=moxifloxacin 400 mg PBO and ISL 0.75 mg PBO and ISL 240 mg PBO
C=ISL 0.75 mg and ISL 240 mg PBO and moxifloxacin 400 mg PBO
D=ISL 240 mg and ISL 0.75 mg PBO and moxifloxacin 400 mg PBO

Data source: [5.3.4.1.1: P032] Table 10-1

C Confidential

表 2.7.6.2.20-3 被験者の背景（032 試験）

	A/B		B/A		B/B		C/D		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	14		14		7		28		63	
Sex										
Male	4	(28.6)	2	(14.3)	2	(28.6)	7	(25.0)	15	(23.8)
Female	10	(71.4)	12	(85.7)	5	(71.4)	21	(75.0)	48	(76.2)
Age (Years)										
18 - 65	14	(100.0)	14	(100.0)	7	(100.0)	28	(100.0)	63	(100.0)
Mean	37.9		41.9		47.7		37.3		39.6	
SD	9.7		12.6		8.2		10.9		11.1	
Median	36.0		44.5		48.0		37.0		41.0	
Range	25 to 58		19 to 61		36 to 61		20 to 64		19 to 64	
Race										
Black Or African American	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(14.3)	3	(10.7)	6	(9.5)
Multiple	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
White	12	(85.7)	13	(92.9)	6	(85.7)	25	(89.3)	56	(88.9)
Ethnicity										
Hispanic Or Latino	12	(85.7)	10	(71.4)	5	(71.4)	22	(78.6)	49	(77.8)
Not Hispanic Or Latino	2	(14.3)	4	(28.6)	2	(28.6)	6	(21.4)	14	(22.2)
Weight (kg)										
Participants with data	14		14		7		28		63	
Mean	68.97		74.70		76.07		75.91		74.12	
SD	10.42		11.52		13.55		12.28		11.91	
Median	67.10		76.10		77.50		72.95		73.20	
Range	55.1 to 96.8		56.7 to 92.6		54.4 to 99.7		52.0 to 102.5		52.0 to 102.5	
BMI (kg/m²)										
Participants with data	14		14		7		28		63	
Mean	26.27		28.32		27.56		28.35		27.80	
SD	2.15		3.04		3.78		2.86		2.93	
Median	26.00		28.65		27.40		28.40		27.80	
Range	22.5 to 30.9		21.0 to 32.4		22.5 to 31.6		22.8 to 32.5		21.0 to 32.5	

A=moxifloxacin 400 mg and ISL 0.75 mg PBO and ISL 240 mg PBO
B=moxifloxacin 400 mg PBO and ISL 0.75 mg PBO and ISL 240 mg PBO
C=ISL 0.75 mg and ISL 240 mg PBO and moxifloxacin 400 mg PBO
D=ISL 240 mg and ISL 0.75 mg PBO and moxifloxacin 400 mg PBO

Data source: [5.3.4.1.1: P032] Table 10-2

2.7.6.2.20.3 薬物動態の結果

本試験では、ISL 及びモキシフロキサシンを投与した被験者56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。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を[表 2.7.6.2.20-4]に示す。

用量補正した ISL の血漿中曝露量（AUC0-inf 及び Cmax）は、第 I 相用量漸増単回投与試験で

得られた結果と同程度であった。また、用量補正した M4の血漿中曝露量（AUC0-inf 及び Cmax）も腎機能障害者（026試験）及び肝機能障害者（030試験）を対象とした第 I 相試験の対照健康被験者コホートの結果と同程度であった。モキシフロキサシン400 mg を投与した際の Cmax は、[5.4: 080J6P]で報告されている数値と同程度であった。

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）

Geometric Mean (%GCV)											
Analyte	**Period**	**Dose (mg)**	**N**	**AUC0-inf (hr*µM)**	**AUC0-168 (hr*µM)**	**AUC0-24 (hr*µM)**	**Cmax (µM)**	**Tmax[a] (hr)**	**t1/2 (hr)**	**Dose Normalized Parameters[b]**	
										AUC0-inf	**Cmax**
Islatravir	1	0.75	28	0.0989 (26.7)	0.0903 (26.3)	0.0641 (23.6)	0.0250 (33.8)	0.50 (0.48-1.00)	65.1 (20.2)	0.132 (26.7)	0.0334 (33.8)
	2	240	26	29.8 (26.6)	28.2 (26.9)	21.2 (27.5)	3.83 (35.5)	1.08 (0.50-8.00)	55.5 (15.5)	0.124 (26.6)	0.0160 (35.5)
M4	1	0.75	28	NR[c]	NR[c]	NR[c]	0.0223 (31.9)	0.52 (0.50-1.58)	NR[c]	NR[c]	8.75 (31.9)
	2	240	26	8.52 (29.6)	8.34 (29.6)	7.18 (31.3)	2.07 (44.5)	1.15 (0.50-4.02)	44.4 (26.6)	10.4 (29.6)	2.54 (44.5)

N = Number of Subjects; NR = Not Reported.
[a] Median (Min-Max).
[b] Dose normalized AUC0-inf and Cmax for Islatravir are reported in (hr*µM/mg) and (µM/mg) respectively. Whereas, dose normalized AUC0-inf and Cmax for M4 are reported in (hr*µM/mmol) and (µM/mmol) respectively.
[c]M4 plasma concentrations were below the limit of quantitation (BLOQ) after 4hr postdose, and there were insufficient data at terminal phases to estimate lambda_z (λ). Therefore, t1/2, AUC0-inf, dose normalized AUC0-inf, AUC0-168 and AUC0-24 were not reported

Data source: [5.3.4.1.1: P032] Table 11-16

Confidential

2.7.6.2.20.4 薬力学の結果

本試験では、ISL 及びモキシフロキサシンを投与した被験者56例を薬力学解析対象集団に含めた。健康被験者に ISL 0.75 mg、240 mg 又はプラセボを単回投与した際の、QTcP のベースラインからの変化量と同じ時点で採取した血漿中 ISL の濃度との関係を検討した。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を[表 2.7.6.2.20-5]に示す。ISL 0.75 mg を単回投与したときの Cmax における ΔΔQTcP（ISL-プラセボ）の90%信頼区間の上限値は10 msec を下回っていた。また、ISL 240 mg を単回投与した際も同様の結果が得られた。このことから、ISL 0.75 mg 及び240 mg は臨床的に意味のある QTc 間隔の延長を引き起こさないという主要仮説が支持された。

モキシフロキサシン濃度と ΔQTcP との関係を濃度－QTc モデルを用いて解析した。モキシフロキサシン400 mg を単回投与した際の Cmax における、プラセボ補正した QTcP のベースラインからの変化量の平均値の推定値を[表 2.7.6.2.20-6]に示す。QTcP のベースラインからの変化量の両側90%信頼区間の下限値が5 msec を上回ったことから、本試験での QTc 間隔の評価は十分な感度を有していると考えられた。モキシフロキサシン400 mg を単回投与した際、QTc 間隔は延長するという副次仮説は支持された。

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）

Dose	N	GM Cmax (μM)	Predicted Placebo-Corrected QTcP Change from Baseline (msec)	
			LS Mean[a]	90% CI[b]
ISL 0.75 mg	28	0.025	-0.73	(-3.19, 1.73)
ISL 240 mg	26	3.835	0.03	(-2.89, 2.96)
Model-based Slope Estimate				
Mean	90% CI		P-value	
0.200965	(-0.2131, 0.6151)		0.4240	

[a]Model-based LS mean difference and 90% CI derived from a linear mixed-effects model with fixed effects for treatment (ISL=1, placebo=0) and time point, and continuous effects for ISL plasma concentration and centered baseline QTcP.
[b]The two-sided 90% CI is equivalent to a one-sided upper 95% CI.
CI = Confidence interval, GM = Geometric mean, LS mean = Least-squares mean

Data source: [5.3.4.1.1: P032] Table 1

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）

Dose	N	GM Cmax (ng/mL)	Predicted Placebo-Corrected QTcP Change from Baseline (msec)	
			LS Mean[a]	90% CI[b]
Moxifloxacin 400 mg	28	1823.14	13.84	(12.10, 15.58)

Model-based Slope Estimate		
Mean	90% CI	P-value
0.006098	(0.0048, 0.0074)	<0.0001

[a]Model-based LS mean difference and 90% CI derived from a linear mixed-effects model with fixed effects for treatment (moxifloxacin=1, placebo=0) and time point, and continuous effects for ISL plasma concentration and centered baseline QTcP.
[b]The two-sided 90% CI is equivalent to a one-sided upper 95% CI.
CI = Confidence interval, GM = Geometric mean, LS mean = Least-squares mean

Data source: [5.3.4.1.1: P032] Table 2

2.7.6.2.20.5 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者63例を安全性解析対象集団に含めた。本試験で認められた器官別大分類ごとの有害事象及び副作用を、それぞれ[表 2.7.6.2.20-7]及び[表 2.7.6.2.20-8]に示す。健康被験者に ISL 0.75 mg 及び240 mg 又は、モキシフロキサシン400 mg を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。4例の被験者が COVID-19又は SARS-CoV-2検査が陽性になったことにより治験薬の投与を中止した。63例中26例の被験者で有害事象が認められ、ISL 0.75 mg 投与後に8件（6例）、ISL 240 mg 投与後に10件（7例）及びモキシフロキサシン400 mg 投与後に28件（9例）報告された。2例以上で報告された有害事象は、ISL 240 mg 投与群で認められた頭痛（3例）及び悪心（2例）並びにモキシフロキサシン投与後に認められた浮動性めまい（2例）、悪心（2例）及び嘔吐（2例）であり、いずれも治験薬との関連ありと判定された。有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、追跡不能となった1件（軽度の乳房うっ滞）を除き、ISL 又はモキシフロキサシン投与後に認められた副作用は全て治験終了時までに回復した。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、副作用により治験を中止した被験者もいなかった。

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）

	ISL 0.75 mg		ISL 240 mg		Moxifloxacin 400 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	28		26		28		33	
with one or more adverse events	6	(21.4)	7	(26.9)	9	(32.1)	7	(21.2)
with no adverse events	22	(78.6)	19	(73.1)	19	(67.9)	26	(78.8)
Cardiac disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.0)**
Palpitations	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Endocrine disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.0)**
Premature menarche	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Eye disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Vision blurred	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**1**	**(3.6)**	**2**	**(7.7)**	**3**	**(10.7)**	**2**	**(6.1)**
Abdominal discomfort	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Diarrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Frequent bowel movements	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Lip swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Nausea	0	(0.0)	2	(7.7)	2	(7.1)	1	(3.0)
Paraesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	1	(3.0)

C Confidential

Confidential

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）（続き）

	ISL 0.75 mg		ISL 240 mg		Moxifloxacin 400 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(10.7)**	**4**	**(12.1)**
Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(3.0)
Chills	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	2	(6.1)
Mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Vessel puncture site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Infections and infestations	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**	**2**	**(6.1)**
COVID-19	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Investigations	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Haemoglobin decreased	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.0)**
Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.1)**	**1**	**(3.0)**
Axillary mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Flank pain	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Limb discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Myalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)

Confidential

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）（続き）

	ISL 0.75 mg		ISL 240 mg		Moxifloxacin 400 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.1)**	**1**	**(3.0)**
Neck mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Pain in extremity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**2**	**(7.1)**	**4**	**(15.4)**	**4**	**(14.3)**	**3**	**(9.1)**
Dizziness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)
Headache	1	(3.6)	3	(11.5)	1	(3.6)	3	(9.1)
Paraesthesia	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Somnolence	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.8)**	**1**	**(3.6)**	**1**	**(3.0)**
Chromaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Dysuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(3.6)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(3.6)**	**1**	**(3.8)**	**1**	**(3.6)**	**2**	**(6.1)**
Breast engorgement	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(3.0)
Breast mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Breast pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Dysmenorrhoea	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Menometrorrhagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)

C Confidential

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）（続き）

	ISL 0.75 mg		ISL 240 mg		Moxifloxacin 400 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(3.6)**	**1**	**(3.8)**	**1**	**(3.6)**	**2**	**(6.1)**
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.1)**	**0**	**(0.0)**
Epistaxis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Pharyngeal paraesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**2**	**(7.1)**	**1**	**(3.8)**	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Alopecia	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Rash	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(3.6)	0	(0.0)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)

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

Data source: [5.3.4.1.1: P032] Table 12-2

Confidential

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）

	ISL 0.75 mg		ISL 240 mg		Moxifloxacin 400 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	28		26		28		33	
with one or more adverse events	1	(3.6)	5	(19.2)	6	(21.4)	4	(12.1)
with no adverse events	27	(96.4)	21	(80.8)	22	(78.6)	29	(87.9)
Endocrine disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.0)**
Premature menarche	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Eye disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Vision blurred	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**1**	**(3.6)**	**2**	**(7.7)**	**3**	**(10.7)**	**2**	**(6.1)**
Abdominal discomfort	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Diarrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Frequent bowel movements	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Lip swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Nausea	0	(0.0)	2	(7.7)	2	(7.1)	1	(3.0)
Paraesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	1	(3.0)
General disorders and administration site conditions	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.1)**	**1**	**(3.0)**
Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)

C Confidential

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）（続き）

	ISL 0.75 mg		ISL 240 mg		Moxifloxacin 400 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.1)**	**1**	**(3.0)**
Chills	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Metabolism and nutrition disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.0)**
Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**	**1**	**(3.0)**
Axillary mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Neck mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Pain in extremity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**1**	**(3.6)**	**4**	**(15.4)**	**4**	**(14.3)**	**2**	**(6.1)**
Dizziness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)
Headache	1	(3.6)	3	(11.5)	1	(3.6)	2	(6.1)
Somnolence	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.8)**	**1**	**(3.6)**	**2**	**(6.1)**
Breast engorgement	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)

C Confidential

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）（続き）

	ISL 0.75 mg		ISL 240 mg		Moxifloxacin 400 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.8)**	**1**	**(3.6)**	**2**	**(6.1)**
Dysmenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Menometrorrhagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Pharyngeal paraesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.8)**	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
Rash	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(3.6)	0	(0.0)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)

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

Data source: [5.3.4.1.1: P032] Table 12-3

C Confidential

2.7.6.2.20.6 結論

1) ISL 及び M4の用量補正した血漿中曝露量（AUC0-inf 及び Cmax）は、過去に実施した第Ⅰ相試験で得られた結果と同程度であった。
2) モキシフロキサシン400 mg を投与した際の Cmax は、文献で報告されている値と類似していた。
3) ISL 0.75 mg 及び240 mg を単回投与した際、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められなかった。
4) モキシフロキサシン400 mg を単回投与した際、QTc 間隔の延長が認められた。
5) ISL 0.75 mg 及び240 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。

Confidential

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］

治験総括報告書[5.3.5.1.1: P051V01]（48週時）の概要を以下に示す。

2.7.6.3.1.1 試験の概要

治験実施計画書標題／番号

抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者を対象として、ドラビリン／イスラトラビル（100 mg/0.25 mg）の1日1回投与への切替えを評価する第Ⅲ相無作為化実薬対照非盲検試験／051試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

HIV-1感染症

実施医療機関

南アフリカ、米国、スイス等8ヵ国53施設

治験の状況

本試験は実施中である。本項では治験薬投与48週時の中間解析の結果を示す。

試験開始日	2023年2月20日（最初の被験者の初回来院日）
48週時の中間解析のデータベース固定日	2024年11月17日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、2剤又は3剤（±PK ブースター）の経口剤を併用した ART により、ウイルス学的抑制が3ヵ月間以上得られており、ウイルス学的失敗の経験がなく DOR に対する耐性関連変異が確認されていない HIV-1感染症患者を対象に、ART の安定した継続投与レジメンから DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与への切替えを評価する第Ⅲ相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験である。

本試験は、被験者に DOR/ISL QD 又はベースライン ART を投与する144週間の非盲検治療期（主要パート）で構成される。被験者は、ベースライン時の ART レジメン［PI を含むレジメン（PI 及び InSTI の両方を含んだレジメンを含む）、InSTI ベースレジメン（PI を含まないレジメン）、その

Confidential

他全てのレジメン（PI 及び InSTI を含まない）］を層別因子として、以下の2群に2:1の比で無作為化された。

- 投与群1（DOR/ISL 切替え群）：1日目にベースライン ART から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与に切替え、144週時まで投与
- 投与群2（ベースライン ART 継続群）：ベースライン ART を48週時まで継続し、その後 DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与に切替え、144週時まで投与

144週時に、任意の延長パートへの参加に同意した被験者は、240週時又は DOR/ISL が市販されて使用可能になるまでのいずれか早い時期まで DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与を継続する。

図 2.7.6.3.1-1 治験デザイン（051 試験）



ART＝抗レトロウイルス療法、DOR＝ドラビリン、ISL＝イスラトラビル
[a] 被験者は適格性確認後、可能な限り速やかに組み入れる。スクリーニング時点での臨床検査の再検査結果の取得に予期せぬ遅延が生じた場合には、スクリーニング期間を最長45日までとすることを許容する。
[b] 任意の延長パートを継続する被験者は、24週ごとに来院を実施する。

治験薬

投与群	薬剤名	用量	投与頻度	投与経路	投与期間
投与群1	DOR/ISL	100 mg/0.25 mg	QD	経口	1日目～144週時
	DOR/ISL	100 mg/0.25 mg	QD	経口	144週時～240週時
投与群2	ベースライン ART レジメン	各国又は地域の添付文書に従う	各国又は地域の添付文書に従う	経口	1日目～48週時
	DOR/ISL	100 mg/0.25 mg	QD	経口	48週時～144週時
	DOR/ISL	100 mg/0.25 mg	QD	経口	144週時～240週時
ART＝抗レトロウイルス療法、DOR＝ドラビリン、ISL＝イスラトラビル、QD＝1日1回 主要パートは1日目から144週時、任意の延長パートは144週時から240週時である。					

主な選択基準

- 18歳以上の HIV-1感染症患者

- スクリーニング時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満
- 2剤又は3剤（±PK ブースター）の経口剤を併用した ART により、3ヵ月間以上ウイルス学的抑制が得られている
- 過去又は現在のレジメンのいずれにおいてもウイルス学的失敗の経験がない
- DOR に対する耐性関連変異（V106A/M、V108I、Y188L、H221Y、P225H、F227C/L/V、M230I/L、L234I、P236L、Y318F）が確認されていない

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合により、DOR/ISL 切替え群の抗ウイルス効果をベースライン ART 継続群と比較し、評価する。 仮説1（H1）：DOR/ISL 切替え群の48週時点における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の被験者の割合は、ベースライン ART 継続群に対して劣らない。非劣性マージンは4%とする。	• HIV-1 RNA 量
• 48週時までに集積された安全性データにより、DOR/ISL 切替え群の安全性及び忍容性をベースライン ART 継続群と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象
副次	
• 48週時点における以下の項目の被験者の割合により、DOR/ISL 切替え群の抗ウイルス効果をベースライン ART 継続群と比較し、評価する。 - HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満 - HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	• HIV-1 RNA 量
• 48週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値により、DOR/ISL 切替え群の免疫学的効果をベースライン ART 継続群と比較し、評価する。	• CD4陽性 T 細胞数
• 48週時点、96週時点及び144週時点で、治験薬等に対するウイルス薬剤耐性の発現を評価する。	• ウイルス耐性関連変異
• 48週時点の絶食下における LDL-C 値及び non-HDL-C 値のベースラインからの変化量の平均値により、DOR/ISL 切替え群の絶食下の LDL-C 及び non-HDL-C への影響をベースライン ART クラス［PI を含むレジメン（PI 及び InSTI の両方を含んだレジメンを含む）、InSTI ベースレジメン（PI を含まないレジメン）、PI 及び InSTI を含まないその他全てのレジメン］の各層で、ベースライン ART 継続群と比較し、評価する。 48週時点の DOR/ISL 切替え群のベースライン ART 継続群に対する非劣性（H1）が示された場合、それぞれの階層内で各パラメータについて以下の仮説を検定する。	• 絶食下の LDL-C 及び non-HDL-C

仮説2（H2）：DOR/ISL 切替え群の48週時点の絶食下における LDL-C 値及び non-HDL-C 値のベースラインからの変化量の平均値は、ベースライン ART クラス［PI を含むレジメン（PI 及び InSTI の両方を含んだレジメンを含む）、InSTI ベースレジメン（PI を含まないレジメン）、PI 及び InSTI を含まないその他全てのレジメン］の各層で、ベースライン ART 継続群と比較して優越性を示す。	

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画した例数は501例（DOR/ISL 切替え群：334例、ベースライン ART 継続群：167例）であった。組入れは完了し、553例が無作為化された（DOR/ISL 切替え群：368例、ベースライン ART 継続群：185例）。

統計解析手法

有効性解析の主要な解析対象集団は FAS とした。FAS は、治験薬を1回以上投与され、かつベースライン時のデータを必要とする解析のためのベースライン時のデータを有する被験者と定義し、551例の被験者で構成された（DOR/ISL 切替え群：366例、ベースライン ART 継続群：185例）。主要目的の評価は、48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合の群間差の多重性を調整した両側95% CI に基づいて行った。欠測値の取扱いには、主に FDA Snapshot 法を用いた。CI は Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いた層別 Miettinen and Nurminen 法（ベースライン ART レジメンにより層別）に基づき算出した。群間差（DOR/ISL 切替え－ベースライン ART 継続）の多重性を調整した両側95% CI の上限が4%未満の場合に、DOR/ISL 切替え群はベースライン ART 継続群に対して非劣性であるとした。CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値の群間差及び95% CI は、各投与群のベースラインは同じであり、投与後の各時点における各投与群の平均は異なり得ると仮定した cLDA モデルを用いて推定した。解析モデルには投与群、時点、ベースライン ART レジメンの層、時点と投与群の交互作用、時点と層の交互作用を含めた。

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与された551例の被験者で構成された（DOR/ISL 切替え群：366例、ベースライン ART 継続群：185例）。安全性データの解析には、層別しない Miettinen and Nurminen 法を用いて、各有害事象カテゴリの発現割合、特定の有害事象、臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動について、群間差の点推定値及び95% CI を算出した。48週時点の絶食下の LDL-C 及び non-HDL-C のベースラインからの変化量の平均値の群間差（DOR/ISL 切替え－ベースライン ART 継続）の点推定値及び両側95% CI は、共分散分析モデルを用いて計算した。

2.7.6.3.1.2 結果

2.7.6.3.1.2.1 全集団の結果

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

被験者の内訳

試験の内訳：

- DOR/ISL 切替え群：無作為化368例、試験継続353例、試験完了9例、試験中止6例
- ベースライン ART 継続群：無作為化185例、試験継続177例、試験完了3例、試験中止5例

治験薬投与の内訳：

	DOR/ISL 切替え群	ベースライン ART 継続群
治験薬投与	366	185
投与継続	353	177
投与中止	13	8
投与完了	0	0

人口統計学的特性及びベースライン特性

48週時点において、人口統計学的特性及びベースライン特性は両群で同様であった（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 10-3）。48週時の投与群合計の特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：51.0歳（18～83歳）
- 性別：男性332例（60.3%）、女性219例（39.7%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外465例（84.4%）、ヒスパニック系又はラテン系80例（14.5%）、不明6例（1.1%）
- 人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人250例（45.4%）、白人215例（39.0%）、その他57例（10.3%）、アジア人28例（5.1%）、不明1例（0.2%）
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数の平均値：748.0 cells/mm^3
- 組入れ前のベースライン ART の期間：1年以上507例（92.0%）、1年未満44例（8.0%）
- 組入れ前のベースライン ART クラス：InSTI ベースレジメン（PI を含まないレジメン）354例（64.2%）、PI 及び InSTI を含まないレジメン167例（30.3%）、PI を含むレジメン（PI 及び InSTI の両方を含んだレジメンを含む）30例（5.4%）

2.7.6.3.1.2.1.2 有効性

有効性の主要評価項目

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（FAS 集団、FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で1.4%（5例）、ベースライン ART 継続群で4.9%（9例）であった（群間差：-3.58%、95% CI：-7.81～-0.77）。多重性を調整した95% CI の上限が事前に規定した非劣性マージンの4%を下回ったことから、DOR/ISL 切替え群はベースライン ART 継続群に対する非劣性の基

準（H1）を満たした。

- DOR/ISL 切替え群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者5例のうち、4例が有効性の欠如のために投与を中止し［2例は48週時より前（1例は4週時、1例は12週時）、1例は48週時、1例は60週時］、5例目は医師の判断により治験薬の投与を中止した。
- ベースライン ART 継続群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者9例のうち、8例が治験実施計画書に従い48週時に DOR/ISL に切り替えた。9例目は「その他の理由」により治験薬の投与を中止し、投与中の最終測定時の HIV-1 RNA 量は50 copies/mL 以上であった。

その他の重要な有効性の評価項目

- 48週時点で HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満の被験者の割合（FAS 集団、FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で95.6%（350例）、ベースライン ART 継続群で95.7%（177例）であり（群間差：-0.08%、95% CI：-3.49～4.21）、両群で同程度であった。
- 48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合（FAS 集団、FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で95.6%（350例）、ベースライン ART 継続群で91.9%（170例）であり（群間差：3.75%、95% CI：-0.31～8.89）、両群で同程度であった。
- 48週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値（FAS 集団、DAO 法）は、DOR/ISL 切替え群で5.41 cells/mm^3、ベースライン ART 継続群で18.22 cells/mm^3であり（群間差：-15.43 cells/mm^3、95% CI：-46.32～15.47）、両群で同程度であった。
- 48週時点までの治験薬投与下で、DOR 又は ISL に対する耐性は認められなかった。
- DOR/ISL 切替え群でベースライン時点の HIV-1プロウイルス DNA の耐性データが得られた被験者は322例（87.5%）であり（FAS-R 集団）、313/322例（97.2%）で48週時点のウイルス学的データが得られた。20/322例（6.2%）がベースライン時点で M184I/V 変異を有し、全例で48週時点のウイルス学的データが得られ、19/20例（95.0%）が48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。また、79/322例（24.5%）がベースライン時点で NNRTI 耐性関連変異を有し、77/79例（97.5%）で48週時点のウイルス学的データが得られ、74/77例（96.1%）が48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。ベースライン時点で M184I/V 及び NNRTI 耐性関連変異（DOR に対する耐性関連変異である Y188L を含む）の両方を有していた1例が、CSCV の基準［4週間隔（±1週間）で2回連続して HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 以上］に合致した。

2.7.6.3.1.2.1.3 安全性

48週時までに認められた有害事象

48週時までに認められた有害事象を（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-4）に、副作用を（[5.3.5.1.1: P051V01] Table 14.3-9）に示す。

- 有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群で79.5%、ベースライン ART 継続群で83.8%であった。有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群及びベースライン ART 継続群で同程度であった[表 2.7.6.3.1-1]。
- 有害事象のほとんどは DAIDS の Grade 1又は Grade 2であった。Grade 3又は Grade 4の有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群で10.7%、ベースライン ART 継続群で9.7%であり、ほとんどが治験薬との関連なしと判定された。
- 発現割合が5%以上の有害事象は、DOR/ISL 切替え群では上気道感染（10.4%）、下痢（7.9%）、上咽頭炎（5.5%）及び頭痛（5.2%）、ベースライン ART 継続群では上気道感染（13.5%）、頭痛（7.6%）、関節痛（7.6%）、上咽頭炎（6.5%）、背部痛（5.4%）及び COVID-19（5.4%）であった[付録 2.7.6.3.1-1]。
- 副作用の発現割合は、DOR/ISL 切替え群（12.0%）でベースライン ART 継続群（4.9%）より高かった。発現割合が1%以上の副作用は、DOR/ISL 切替え群では下痢（3.3%）、疲労（1.9%）、浮動性めまい（1.9%）、腹部膨満（1.6%）、体重増加（1.6%）及び頭痛（1.6%）、ベースライン ART 継続群では頭痛（1.1%）であった[付録 2.7.6.3.1-2]。
- 重篤な有害事象は、DOR/ISL 切替え群の23例［肺炎3例、心房細動2例、うっ血性心不全、腹痛、便秘、胃腸出血、胆石症、胃腸炎、骨髄炎、副鼻腔炎、脳振盪、腓骨骨折、頭部損傷、下肢骨折、手首関節骨折、トロポニン I 増加、コントロール不良の糖尿病、椎間板突出、カポジ肉腫、くも膜下出血、失神、自殺企図、蛋白尿、尿路閉塞、子宮頚部障害及び呼吸困難各1例（重複含む）］並びにベースライン ART 継続群の9例（無顆粒球症、失血性貧血、蜂巣炎、ウイルス性上気道感染、靭帯断裂、半月板損傷、子宮頚部癌、浸潤性乳癌、肉腫、移行上皮癌、うつ病及び精神病性障害各1例）に認められた。1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった。重篤な副作用はベースライン ART 継続群の1例（Grade 4の精神病性障害）に認められ、転帰は軽快した。
- 死亡に至った有害事象がベースライン ART 継続群の1例（子宮頚部癌）に認められたが、治験薬との関連なしと判定された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、DOR/ISL 切替え群の2例（下痢及び肺結核各1例）並びにベースライン ART 継続群の4例（無力症、肺結核、精神病性障害及び子宮頚部癌各1例）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は、DOR/ISL 切替え群の1例（Grade 2の下痢）及びベースライン ART 継続群の2例（Grade 2の無力症及び Grade 4の精神病性障害各1例）に認められ、転帰は精神病性障害の1例（軽快）を除き回復した。
- 治験実施計画書で規定された、総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数の減少により投与を中止した被験者は両群ともにいなかった。
- 日和見感染の SMQ（広域及び狭域）に該当する有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群で15.6%、ベースライン ART 継続群で14.1%であり、両群で同程度であった。発現割合が1%以上の有害事象は、DOR/ISL 切替え群ではインフルエンザ（4.1%）、COVID-19（3.8%）、帯状疱疹（1.6%）及び梅毒（1.6%）、ベースライン ART 継続群では COVID-19

（5.4%）、梅毒（1.6%）、インフルエンザ（1.1%）及び食道カンジダ症（1.1%）であった。

- CDC のカテゴリ C に該当する有害事象は、DOR/ISL 切替え群の2例（カポジ肉腫及び肺結核各1例）、ベースライン ART 継続群の4例（食道カンジダ症2例、肺結核及び子宮頚部癌各1例）並びにベースライン ART 継続群で48週時に DOR/ISL に切り替えた1例（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）に認められた。
- 治験実施計画書で規定された HBV の再活性化が DOR/ISL 切替え群の1例に認められた。HBV 再活性化に関連した有害事象は報告されず、この被験者の肝機能検査値は正常範囲内であり、HBV に対する治療を要さず、試験を継続中である。

その他の重要な安全性の評価項目

- 48週時点の絶食下における LDL-C 値及び non-HDL-C 値のベースラインからの変化量の平均値の比較により、DOR/ISL 切替え群におけるベースライン時の ART の各層のいずれにおいても、ベースライン ART 継続群に対する優越性は示されなかった。
- 48週時点の総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、概して両群で同程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 48週時点の体重のベースラインからの変化量の平均値（DAO 法）は、DOR/ISL 切替え群で0.94 kg、ベースライン ART 継続群で-0.18 kg であった（群間差：1.13 kg、95% CI：0.31～1.94）。BMI の臨床的に意味のある変化は、いずれの群においても認められなかった。
- 腎機能のパラメータの変化は両群でわずかであり、いずれの群においても臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- ECI（潜在的 DILI）は認められなかった。肝臓関連の臨床検査値の Grade 3又は Grade 4の変化はわずかであり、概して投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.3.1-1 有害事象の要約

051 試験（APaT 集団）（0～48 週時）

Analysis of Adverse Event Summary

All Participants as Treated

Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Difference in % vs Group 2: Baseline ART
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	366		185		
with one or more adverse events	291	(79.5)	155	(83.8)	-4.3 (-10.7, 2.8)
with no adverse event	75	(20.5)	30	(16.2)	4.3 (-2.8, 10.7)
with drug-related[b] adverse events	44	(12.0)	9	(4.9)	7.2 (2.2, 11.6)
with toxicity grade 3-4 adverse events	39	(10.7)	18	(9.7)	0.9 (-4.9, 6.0)
with toxicity grade 3-4 drug-related[b] adverse events	1	(0.3)	1	(0.5)	-0.3 (-2.7, 1.1)
with non-serious adverse events	290	(79.2)	155	(83.8)	-4.5 (-11.0, 2.6)
with serious adverse events	23	(6.3)	9	(4.9)	1.4 (-3.2, 5.2)
with serious drug-related[b] adverse events	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 0.5)
who died	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 0.5)
who died due to a drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-2.0, 1.0)
discontinued drug due to an adverse event	2	(0.5)	4	(2.2)	-1.6 (-4.9, 0.2)
discontinued drug due to a drug-related[b] adverse event	1	(0.3)	2	(1.1)	-0.8 (-3.6, 0.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	2	(1.1)	-1.1 (-3.9, -0.0)

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

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Difference in % vs Group 2: Baseline ART
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
discontinued drug due to a serious drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 0.5)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.

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

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the later of the Week 48 visit or Day 337. For participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 48 visit, all adverse events that occurred within the earlier of 42 days following the last dose of study intervention or Day 337 are included in this table. For participants who became pregnant, adverse events collected during the pregnancy period (estimated date of conception to date of conclusion of the pregnancy) are reported separately.

For Group 2, the adverse events leading to discontinuation of study drug that occurred through the Week 48 visit date may have resulted in discontinuation of treatment after Week 48 after switch to DOR/ISL.

Estimated differences and CIs were provided in accordance with the statistical analysis plan.

CI=confidence interval.

Source:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.1.2.2 日本人集団の結果

本項では、051試験の有効性及び安全性解析対象集団のうち、日本人集団13例の結果を示す。日本人の有効性及び安全性に関する図表は[5.3.5.4.2: P051V01_J_list]に示す。

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

被験者の内訳

試験の内訳：

- DOR/ISL 切替え群：無作為化10例、試験継続10例、試験完了0例、試験中止0例
- ベースライン ART 継続群：無作為化3例、試験継続3例、試験完了0例、試験中止0例

治験薬投与の内訳：

	DOR/ISL 切替え群	ベースライン ART 継続群
治験薬投与	10	3
投与継続	10	3
投与中止	0	0
投与完了	0	0

人口統計学的特性及びベースライン特性

48週時の投与群合計の人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：38.0歳（30～54歳）
- 性別：男性13例（100.0%）
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数の平均値：539.1 cells/mm^3
- 組入れ前のベースライン ART の期間：1年以上13例（100.0%）
- 組入れ前のベースライン ART クラス：：InSTI ベースレジメン（PI を含まないレジメン）10例（76.9%）、PI 及び InSTI を含まないレジメン3例（23.1%）

2.7.6.3.1.2.2.2 有効性

有効性の主要評価項目

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

その他の重要な有効性の評価項目

- 48週時点で HIV-1 RNA 量が200 copies/mL 未満の日本人被験者の割合（FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で100.0%（10例）、ベースライン ART 継続群で100.0%（3例）であった。

- 48週時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の日本人被験者の割合（FDA Snapshot法）は、DOR/ISL切替え群で100.0%（10例）、ベースラインART継続群で100.0%（3例）であった。
- 48週時点の日本人被験者のCD4陽性T細胞数のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL切替え群で-39.00 cells/mm^3、ベースラインART継続群で-106.67 cells/mm^{3}であった。
- DOR/ISL切替え群でベースライン時点のHIV-1プロウイルスDNAの耐性データが得られた日本人被験者は10例（100%）であり、全例で48週時点のウイルス学的データが得られた。ベースライン時点でM184I/V変異又はNNRTI耐性関連変異を有していた被験者はいなかった。

2.7.6.3.1.2.2.3 安全性

48週時までに日本人集団に認められた有害事象を[付録 2.7.6.3.1-3]に、副作用を[付録 2.7.6.3.1-4]に示す。

- 48週時までの日本人集団の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-2]に示す。有害事象は、DOR/ISL切替え群の6例（60.0%）及びベースラインART継続群の1例（33.3%）に認められた。副作用、DAIDSのGrade 3又はGrade 4の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。
- 2例以上に認められた有害事象は、DOR/ISL切替え群の上咽頭炎（3例）及び梅毒（2例）であった。
- 日和見感染のSMQ（広域及び狭域）に該当する有害事象は、DOR/ISL切替え群の4例（梅毒2例、COVID-19及びインフルエンザ各1例）に認められた。
- 治験実施計画書で規定されたHBVの再活性化は認められなかった。
- 48週時点の総リンパ球数のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、DOR/ISL切替え群で-0.09 × 10^9 cells/L（-4.1%）、ベースラインART継続群で-0.10 × 10^9 cells/L（-6.6%）であった。
- 48週時点のCD4陽性T細胞数のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、DOR/ISL切替え群で-39.00 cells/mm^3（-2.2 %）、ベースラインART継続群で-106.67 cells/mm^3（-15.8 %）であった。
- 48週時点の体重のベースラインからの変化量の平均値は、DOR/ISL切替え群で1.31 kg、ベースラインART継続群で-0.37 kgであった。

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）

Analysis of Adverse Event Summary

All Participants as Treated

Weeks 0-48 (Japan Subgroup)

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Difference in % vs Group 2: Baseline ART
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	10		3		
with one or more adverse events	6	(60.0)	1	(33.3)	26.7 (-33.0, 69.0)
with no adverse event	4	(40.0)	2	(66.7)	-26.7 (-69.0, 33.0)
with drug-related[b] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)
with toxicity grade 3-4 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)
with toxicity grade 3-4 drug-related[b] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)
with non-serious adverse events	6	(60.0)	1	(33.3)	26.7 (-33.0, 69.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)
with serious drug-related[b] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)
who died due to a drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)
discontinued drug due to a drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)

Confidential

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

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART		Difference in % vs Group 2: Baseline ART
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
discontinued drug due to a serious drug-related[b] adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-58.1, 29.4)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.

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

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the later of the Week 48 visit or Day 337. For participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 48 visit, all adverse events that occurred within the earlier of 42 days following the last dose of study intervention or Day 337 are included in this table. For participants who became pregnant, adverse events collected during the pregnancy period (estimated date of conception to date of conclusion of the pregnancy) are reported separately.

For Group 2, the adverse events leading to discontinuation of study drug that occurred through the Week 48 visit date may have resulted in discontinuation of treatment after Week 48 after switch to DOR/ISL.

Estimated differences and CIs were provided in accordance with the statistical analysis plan.

CI=confidence interval.

Source: [P051V01MK8591A: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.7.6.3.1.3 結論

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

- 48週時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の割合について、DOR/ISL切替え群はベースラインART継続群に対して非劣性を示した。48週時点で、ほとんどの被験者のHIV-1 RNA量は50 copies/mL未満であり、ウイルス学的抑制が維持された。
- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）のQD投与の忍容性は概して良好であった。

また、その他の主な結果を以下に示す。

- DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）のQD投与による、総リンパ球数及びCD4陽性T細胞を含むリンパ球サブセット数に対する有害な影響は認められなかった。
- 48週時点までの治験薬投与下で、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）のQD投与への切替えによるDOR又はISLに対する耐性は認められなかった。
- ベースライン時点でM184I/V変異を有し、DOR/ISLの投与を受けた20例の被験者のうち、19例（95.0%）が48週時点でHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満を維持した。
- 48週時点の絶食下におけるLDL-C値及びnon-HDL-C値のベースラインからの変化量の平均値の比較により、DOR/ISL切替え群におけるベースライン時のARTの各層のいずれにおいても、ベースラインART継続群に対する優越性は示されなかった。

2.7.6.3.1.4 付録

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）

Participants With Adverse Events

(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)

All Participants as Treated

Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	366		185	
with one or more adverse events	291	(79.5)	155	(83.8)
with no adverse events	75	(20.5)	30	(16.2)
血液およびリンパ系障害	**4**	**(1.1)**	**12**	**(6.5)**
胃腸障害	**92**	**(25.1)**	**23**	**(12.4)**
下痢	29	(7.9)	3	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**44**	**(12.0)**	**16**	**(8.6)**
感染症および寄生虫症	**167**	**(45.6)**	**87**	**(47.0)**
ＣＯＶＩＤ－１９	14	(3.8)	10	(5.4)
上咽頭炎	20	(5.5)	12	(6.5)
上気道感染	38	(10.4)	25	(13.5)
傷害、中毒および処置合併症	**31**	**(8.5)**	**14**	**(7.6)**
臨床検査	**53**	**(14.5)**	**34**	**(18.4)**

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**28**	**(7.7)**	**15**	**(8.1)**
筋骨格系および結合組織障害	**72**	**(19.7)**	**41**	**(22.2)**
関節痛	16	(4.4)	14	(7.6)
背部痛	18	(4.9)	10	(5.4)
神経系障害	**54**	**(14.8)**	**20**	**(10.8)**
頭痛	19	(5.2)	14	(7.6)
精神障害	**40**	**(10.9)**	**20**	**(10.8)**
腎および尿路障害	**20**	**(5.5)**	**10**	**(5.4)**
生殖系および乳房障害	**20**	**(5.5)**	**11**	**(5.9)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**39**	**(10.7)**	**15**	**(8.1)**
皮膚および皮下組織障害	**49**	**(13.4)**	**19**	**(10.3)**

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
血管障害	**19**	**(5.2)**	**4**	**(2.2)**

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

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 27.1 was used in the reporting of this study.

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the later of the Week 48 visit or Day 337. For participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 48 visit, all adverse events that occurred within the earlier of 42 days following the last dose of study intervention or Day 337 are included in this table. For participants who became pregnant, adverse events collected during the pregnancy period (estimated date of conception to date of conclusion of the pregnancy) are reported separately.

Source:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adae]

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）

Participants With Drug-Related Adverse Events

(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)

All Participants as Treated

Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	366		185	
with one or more drug-related adverse events	44	(12.0)	9	(4.9)
with no drug-related adverse events	322	(88.0)	176	(95.1)
胃腸障害	**24**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**
腹部膨満	6	(1.6)	0	(0.0)
下痢	12	(3.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**10**	**(2.7)**	**2**	**(1.1)**
疲労	7	(1.9)	1	(0.5)
臨床検査	**8**	**(2.2)**	**2**	**(1.1)**
体重増加	6	(1.6)	0	(0.0)
神経系障害	**13**	**(3.6)**	**3**	**(1.6)**
浮動性めまい	7	(1.9)	1	(0.5)
頭痛	6	(1.6)	2	(1.1)

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated
Weeks 0-48

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
精神障害	**7**	**(1.9)**	**2**	**(1.1)**

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

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Relatedness to study drug was determined by the investigator.

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 27.1 was used in the reporting of this study.

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the Week 48 database lock. For participants who discontinued study intervention, all adverse events that occurred within 42 days after the last dose of study intervention are included in this table. For Group 2 participants who discontinued study intervention before switching to DOR/ISL, all adverse events that occurred within 42 days after the last dose of study intervention are summarized under Group 2: Baseline ART. For participants who became pregnant, adverse events collected during the pregnancy period (estimated date of conception to date of conclusion of the pregnancy) are reported separately Participants in Group 2 received 48 weeks of baseline ART medication and then switched to DOR/ISL.

Source:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adae]

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）

Participants With Adverse Events

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

All Participants as Treated

Weeks 0-48 (Japan Subgroup)

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	10		3	
with one or more adverse events	6	(60.0)	1	(33.3)
with no adverse events	4	(40.0)	2	(66.7)
眼障害	**1**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**
白内障	1	(10.0)	0	(0.0)
胃腸障害	**2**	**(20.0)**	**1**	**(33.3)**
肛門直腸腫脹	1	(10.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	1	(33.3)
口内炎	1	(10.0)	0	(0.0)
免疫系障害	**1**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**
薬物過敏症	1	(10.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**4**	**(40.0)**	**1**	**(33.3)**
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(10.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(10.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	3	(30.0)	1	(33.3)

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

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**4**	**(40.0)**	**1**	**(33.3)**
気道感染	0	(0.0)	1	(33.3)
梅毒	2	(20.0)	0	(0.0)
上気道感染	1	(10.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**1**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**
高コレステロール血症	1	(10.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(33.3)**
蛋白尿	0	(0.0)	1	(33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**
咳嗽息	1	(10.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(10.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(10.0)**	**1**	**(33.3)**
皮膚炎	0	(0.0)	1	(33.3)

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

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(10.0)**	**1**	**(33.3)**
発疹	1	(10.0)	0	(0.0)

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

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 27.1 was used in the reporting of this study.

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the later of the Week 48 visit or Day 337. For participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 48 visit, all adverse events that occurred within the earlier of 42 days following the last dose of study intervention or Day 337 are included in this table. For participants who became pregnant, adverse events collected during the pregnancy period (estimated date of conception to date of conclusion of the pregnancy) are reported separately.

Source:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adae]

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）

Participants With Drug-Related Adverse Events

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

All Participants as Treated

Weeks 0-48 (Japan Subgroup)

	Group 1: DOR/ISL		Group 2: Baseline ART	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	10		3	
with one or more drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
with no drug-related adverse events	10	(100.0)	3	(100.0)

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

Relatedness to study drug was determined by the investigator.

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 27.1 was used in the reporting of this study.

This table includes on-treatment adverse events that occurred from Day 1 through the later of the Week 48 visit or Day 337. For participants who discontinued study intervention prior to/at the Week 48 visit, all adverse events that occurred within the earlier of 42 days following the last dose of study intervention or Day 337 are included in this table. For participants who became pregnant, adverse events collected during the pregnancy period (estimated date of conception to date of conclusion of the pregnancy) are reported separately.

Source:　[P051V01MK8591A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（MK-8591A-052試験）［評価資料］

治験総括報告書[5.3.5.1.2: P052V01]（48週時）の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.1 試験の概要

治験実施計画書標題／番号

ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミド（BIC/FTC/TAF）によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者を対象として、ドラビリン／イスラトラビル（100 mg/0.25 mg）の1日1回投与への切替えを評価する第Ⅲ相無作為化実薬対照二重盲検試験／052試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

HIV-1感染症

実施医療機関

米国、英国、チリ等6ヵ国49施設

治験の状況

本試験は実施中である。本項では治験薬投与48週時の中間解析の結果を示す。

試験開始日	2023年2月17日（最初の被験者の初回来院日）
48週時の中間解析のデータベース固定日	2024年11月20日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、BIC/FTC/TAF により、ウイルス学的抑制が3ヵ月間以上得られており、ウイルス学的失敗の経験がなく DOR に対する耐性関連変異が確認されていない HIV-1感染症患者を対象に、DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与への切替えを評価する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同試験である。

本試験は、被験者に DOR/ISL 又は BIC/FTC/TAF を QD 投与する144週間の盲検治療期（主要パート）で構成される。被験者は、層別せず以下の2群に2:1の比で無作為化された。

- 投与群1（DOR/ISL 切替え群）：1日目に BIC/FTC/TAF の QD 投与から DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の QD 投与に切替え、144週時まで継続（併せて BIC/FTC/TAF プラセ

ボを144週時まで継続）

- 投与群2（BIC/FTC/TAF 継続群）：BIC/FTC/TAF の QD 投与を144週時まで継続［併せて DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）プラセボを144週時まで継続］

144週時に、任意の延長パートへの参加に同意した被験者は、240週時又は DOR/ISL が市販されて使用可能になるまでのいずれか早い時期まで DOR/ISL（100 mg/0.25 mg）の投与を継続又は DOR/ISL に切り替えて投与を継続する。

48週時の中間解析の DBL 時点で、本治験総括報告書に関連する解析及び報告書に直接関与する治験依頼者の担当者は盲検解除された。被験者及び治験実施医療機関の担当者は144週時点まで盲検が維持される。

図 2.7.6.3.2-1 治験デザイン（052 試験）



BIC＝ビクテグラビル、DOR＝ドラビリン、FTC＝エムトリシタビン、ISL＝イスラトラビル、OLE パート＝非盲検延長パート、TAF＝テノホビルアラフェナミド

[a] 被験者は適格性確認後、可能な限り速やかに組み入れる。スクリーニング時点での臨床検査の再検査結果の取得に予期せぬ遅延が生じた場合には、スクリーニング期間を最長45日までとすることを許容する。

[b] 148週時の来院は、OLE パートの投与群2の被験者（すなわち、DOR/ISL に切り替えた被験者）のみで実施する。

治験薬

投与群	薬剤名	用量	投与頻度	投与経路	投与期間
投与群1	DOR/ISL	100 mg/0.25 mg	QD	経口	1日目～144週時
	BIC/FTC/TAF プラセボ	0 mg	QD	経口	1日目～144週時
	DOR/ISL	100 mg/0.25 mg	QD	経口	144週時～240週時
投与群2	BIC/FTC/TAF	50 mg/ 200 mg/ 25 mg	QD	経口	1日目～144週時

	DOR/ISL プラセボ	0 mg	QD	経口	1日目～144週時
	DOR/ISL	100 mg/0.25 mg	QD	経口	144週時～240週時
BIC＝ビクテグラビル、DOR＝ドラビリン、FTC＝エムトリシタビン、ISL＝イスラトラビル、QD＝1日1回、TAF＝テノホビルアラフェナミド 主要パートは1日目から144週時、非盲検延長パートは144週時から240週時である。					

主な選択基準

- 18歳以上の HIV-1感染症患者
- スクリーニング時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満
- BIC/FTC/TAF により、3ヵ月間以上ウイルス学的抑制が得られている
- 過去又は現在のレジメンのいずれにおいてもウイルス学的失敗の経験がない
- DOR に対する耐性関連変異（V106A/M、V108I、Y188L、H221Y、P225H、F227C/L/V、M230I/L、L234I、P236L、Y318F）が確認されていない

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• 48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合により、DOR/ISL 切替え群の抗ウイルス効果を BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。 仮説1（H1）：DOR/ISL 切替え群の48週時点における HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、BIC/FTC/TAF 継続群に対して劣らない。非劣性マージンは4%とする。 仮説2（H2）：DOR/ISL 切替え群の48週時点における HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、BIC/FTC/TAF 継続群と比較して優越性を示す。	• HIV-1 RNA 量
• 48週時までに集積された安全性データにより、BIC/FTC/TAF から DOR/ISL への切替え群の安全性及び忍容性を BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象
副次	
• 96週時点及び144週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合により、DOR/ISL 切替え群の抗ウイルス効果を BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。 仮説3（H3）：DOR/ISL 切替え群の96週時点における HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、BIC/FTC/TAF 継続群と比較して優越性を示す。 仮説4（H4）：DOR/ISL 切替え群の144週時点における HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合は、BIC/FTC/TAF 継続群と比較して優越性を示す。	• HIV-1 RNA 量

• 48週時点、96週時点及び144週時点において、以下の項目の被験者の割合により、DOR/ISL 切替え群の抗ウイルス効果を BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。 - HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満 - HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	• HIV-1 RNA 量
• 48週時点、96週時点及び144週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値により、DOR/ISL 切替え群の免疫学的効果を BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。	• CD4陽性 T 細胞数
• 48週時点、96週時点及び144週時点で、治験薬に対するウイルス薬剤耐性の発現を評価する。	• ウイルス耐性関連変異
• 144週時までに集積された安全性データにより、BIC/FTC/TAF から DOR/ISL への切替え群の安全性及び忍容性を BIC/FTC/TAF 継続群と比較し、評価する。	• 有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画した例数は501例（DOR/ISL 切替え群：334例、BIC/FTC/TAF 継続群：167例）であった。組入れは完了し、514例が無作為化された（DOR/ISL 切替え群：343例、BIC/FTC/TAF 継続群：171例）。

統計解析手法

有効性解析の主要な解析対象集団は FAS とした。FAS は、治験薬を1回以上投与され、かつベースライン時のデータを必要とする解析のためのベースライン時のデータを有する被験者と定義し、513例の被験者で構成された（DOR/ISL 切替え群：342例、BIC/FTC/TAF 継続群：171例）。主要目的の評価は、48週時点の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合の群間差の多重性を調整した両側95% CI に基づいて行った。欠測値の取扱いには、主に FDA Snapshot 法を用いた。CI は層別しない Miettinen and Nurminen 法に基づき算出した。群間差（DOR/ISL 切替え－BIC/FTC/TAF 継続）の多重性を調整した両側95% CI の上限が4%未満の場合に、DOR/ISL 切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対して非劣性であるとした。HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合の群間差（DOR/ISL 切替え－BIC/FTC/TAF 継続）の両側95% CI の上限が0%未満の場合、優越性を示したとする。CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値の群間差及び95% CI は、各投与群のベースラインの平均値は同じであり、投与後の各時点における各投与群の平均値は異なり得ると仮定した cLDA モデルを用いて推定した。解析モデルには投与群、時点、時点と投与群の交互作用を含めた。

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は、無作為化され、治験薬が1回以上投与された513例の被験者で構成された（DOR/ISL 切替え群：342例、BIC/FTC/TAF 継続群：171例）。安全性データの解析には、層別しない Miettinen and Nurminen 法を用いて、各有害事象カテゴリの発現割合、特定の有害事象、臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動について、群間差の点推定値及び95% CI を算出した。

2.7.6.3.2.2 結果

2.7.6.3.2.2.1 全集団の結果

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

被験者の内訳

試験の内訳：

- DOR/ISL 切替え群：無作為化343例、試験継続316例、試験完了10例、試験中止17例
- BIC/FTC/TAF 継続群：無作為化171例、試験継続161例、試験完了6例、試験中止4例

治験薬投与の内訳：

	DOR/ISL 切替え群	BIC/FTC/TAF 継続群
治験薬投与	342	171
投与継続	315	161
投与中止	27	10
投与完了	0	0

人口統計学的特性及びベースライン特性

48週時点において、人口統計学的特性及びベースライン特性は両群で同様であった（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 10-3）。48週時の投与群合計の特性を以下に示す。

- 年齢の中央値（範囲）：47.0歳（19～77歳）
- 性別：男性403例（78.6%）、女性110例（21.4%）
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外386例（75.2%）、ヒスパニック系又はラテン系117例（22.8%）、不明10例（1.9%）
- 人種：白人312例（60.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人158例（30.8%）、アジア人30例（5.8%）、その他10例（1.9%）、不明3例（0.6%）
- ベースライン時の CD4陽性 T 細胞数の平均値：717.1 cells/mm^3
- 組入れ時点で経験した ART の種類：1種類目158例（30.8%）、2種類目87例（17.0%）、3種類目90例（17.5%）、4種類目以上178例（34.7%）

2.7.6.3.2.2.1.2 有効性

有効性の主要評価項目

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（FAS 集団、FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で1.5%（5例）、BIC/FTC/TAF 継続群で0.6%（1例）であった（群間差：0.88%、95% CI：-1.86～2.90）。多重性を調整した95% CI の上限が事前に規定した非劣性マージンの4%を下回ったことから、DOR/ISL 切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対する非劣性の基準（H1）を満たした。

- DOR/ISL 切替え群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者5例のうち、4例が投与を

中止した［1例は有効性の欠如（CSCV）、1例は有害事象、1例はその他の理由、1例は同意撤回のため］。5例目は投与を継続しており、その後再びウイルス学的抑制が維持された。

- BIC/FTC/TAF 継続群の HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者1例は投与を継続しており、その後再びウイルス学的抑制が維持された。

48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上の被験者の割合（FAS 集団、FDA Snapshot 法）について、群間差の多重性を調整した95% CI の上限が0%未満でなかったことから、DOR/ISL 切替え群は BIC/FTC/TAF 継続群に対する優越性の基準（H2）を満たさなかった。

その他の重要な有効性の評価項目

- 48週時点で HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満の被験者の割合（FAS 集団、FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で91.8%（314例）、BIC/FTC/TAF 継続群で94.2%（161例）であり（群間差：-2.34%、95% CI：-6.72～2.83）、両群で同程度であった。
- 48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合（FAS 集団、FDA Snapshot 法）は、DOR/ISL 切替え群で91.5%（313例）、BIC/FTC/TAF 継続群で94.2%（161例）であり（群間差：-2.63%、95% CI：-7.05～2.56）、両群で同程度であった。
- 48週時点の CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量の平均値（FAS 集団、DAO 法）は、DOR/ISL 切替え群で30.40 cells/mm^3、BIC/FTC/TAF 継続群で28.19 cells/mm^3であり（群間差：4.85 cells/mm^3、95% CI：-29.94～39.64）、両群で同程度であった。
- 48週時点までの治験薬投与下で、DOR 又は ISL に対する耐性は認められなかった。
- DOR/ISL 切替え群でベースライン時点の HIV-1プロウイルス DNA の耐性データが得られた被験者は309例（90.1%）であり（FAS-R 集団）、285/309例（92.2%）で48週時点のウイルス学的データが得られた。24/309例（7.8%）がベースライン時点で M184I/V 変異を有し、20/24例で48週時点のウイルス学的データが得られ、18/20例（90.0%）が48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。2/20例（10%）が48週時点で HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 以上であり、この2例はベースライン時点で NNRTI 耐性変異も有していた。また、82/309例（26.5%）がベースライン時点で NNRTI 耐性関連変異を有し、75/82例（91.5%）で48週時点のウイルス学的データが得られ、73/75例（97.3%）が48週時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を維持していた。

2.7.6.3.2.2.1.3 安全性

48週時までに認められた有害事象

48週時までに認められた有害事象を（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-4）に、副作用を（[5.3.5.1.2: P052V01] Table 14.3-9）に示す。

- 有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群で74.6%、BIC/FTC/TAF 継続群で71.3%であっ

た。有害事象、副作用、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群及び BIC/FTC/TAF 継続群で同程度であった[表 2.7.6.3.2-1]。

- 有害事象のほとんど（90%超）は DAIDS の Grade 1又は Grade 2であった。Grade 3又は Grade 4の有害事象の発現割合は DOR/ISL 切替え群で7.3%、BIC/FTC/TAF 継続群で7.6%であり、ほとんどが治験薬との関連なしと判定された。
- 発現割合が5%以上の有害事象は、DOR/ISL 切替え群では関節痛（6.4%）、COVID-19（6.1%）、上咽頭炎（6.1%）、下痢（5.8%）及び頭痛（5.0%）、BIC/FTC/TAF 継続群では上咽頭炎（7.6%）、疲労（7.0%）、COVID-19（5.3%）、浮動性めまい（5.3%）及びインフルエンザ（5.3%）であった[付録 2.7.6.3.2-1]。
- 副作用の発現割合は、DOR/ISL 切替え群で10.2%、BIC/FTC/TAF 継続群で9.4%であった。発現割合が1%以上の副作用は、DOR/ISL 切替え群では下痢（1.5%）、鼓腸（1.2%）、頭痛（1.2%）及びそう痒症（1.2%）、BIC/FTC/TAF 継続群では体重減少（1.2%）、食欲減退（1.2%）、異常な夢（1.2%）及び睡眠障害（1.2%）であった[付録 2.7.6.3.2-2]。
- 重篤な有害事象は、DOR/ISL 切替え群の15例［急性膵炎2例、免疫性血小板減少症、鉄欠乏性貧血、膵炎、急性胆嚢炎、急性 C 型肝炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、C 型肝炎、肺炎、RS ウイルス感染、胸部損傷、股関節部骨折、腎明細胞癌、遠隔転移を伴う扁桃癌、脳卒中、頭蓋内圧低下症及び呼吸困難各1例（重複含む）］及び BIC/FTC/TAF 継続群の11例［蜂巣炎3例、貧血、肛門膿瘍、単純ヘルペス、精巣炎、肺炎、出血性関節症、前立腺癌、全般性不安障害、大うつ病、自殺念慮各1例（重複含む）］に認められた。発現割合が1%以上の重篤な有害事象は、BIC/FTC/TAF 継続群の蜂巣炎（1.8%）であった。重篤な副作用は DOR/ISL 切替え群の1例（Grade 4の免疫性血小板減少症）に認められ、転帰は回復した。当該被験者の叙述を（[5.3.5.1.2: P052V01] 16.2.7.2 項）に、その要約を[2.7.6.3.2.4.1 項]に示す。
- 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、DOR/ISL 切替え群の10例（B 型肝炎及び不眠症各2例、免疫性血小板減少症、CD4リンパ球減少、リンパ球数減少、低リン血症、脱毛症、寝汗各1例）並びに BIC/FTC/TAF 継続群の3例（疲労及び四肢不快感の1例、下痢、CD4リンパ球減少各1例）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は、DOR/ISL 切替え群の4例［Grade 1の不眠症、Grade 3の寝汗、Grade 4の免疫性血小板減少症（重篤な有害事象）及びリンパ球数減少（Grade 該当なし）各1例］並びに BIC/FTC/TAF 継続群の2例（Grade 1の疲労及び四肢不快感の1例、Grade 2の下痢1例）に認められ、転帰はリンパ球数減少の1例（軽快）を除き回復した。
- 治験実施計画書で規定された、総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数の減少により投与を中止した被験者の割合は両群共に0.6%であった。
- 日和見感染の SMQ（広域及び狭域）に該当する有害事象の発現割合は、DOR/ISL 切替え群で16.1%、BIC/FTC/TAF 継続群で13.5%であり、両群で同程度であった。発現割合が1%以上の有害事象は、DOR/ISL 切替え群では COVID-19（6.1%）、インフルエンザ（2.6%）、

梅毒（1.5%）及び帯状疱疹（1.2%）、BIC/FTC/TAF 継続群では COVID-19（5.3%）、インフルエンザ（5.3%）及び陰部ヘルペス（1.2%）であった。

- CDC のカテゴリ C に該当する有害事象は認められなかった。
- 治験実施計画書で規定された HBV の再活性化が DOR/ISL 切替え群の2例に認められた。HBV 再活性化に関連した有害事象はいずれの被験者にも認められなかった。2例のうち1例は同意撤回により投与を中止し、もう1例は回復し試験を継続中である。

その他の重要な安全性の評価項目

- 48週時点の総リンパ球数又は CD4陽性 T 細胞数のベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、概して両群で同程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 48週時点の体重のベースラインからの変化量の平均値は小さく、両群で同程度であった。
- 48週時点の脂質及び代謝プロファイル（LDL-C 及び HDL-C）、骨密度（脊椎及び股関節）並びに身体組成の各パラメータのベースラインからの変化量の平均値はわずかであり、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 腎機能のパラメータの変化は両群でわずかであり、いずれの投与群においても臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- DOR/ISL 群の HCV に新規感染した1例の被験者で ECI（潜在的 DILI）が報告された。Grade 3又は Grade 4の変化はわずかであり、概して投与群間で同程度であった。