表 2.6.6-17　MK-6482 を経口投与したラットにおける MK-6482 及び PT3317 の平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-9011）：試験 91 日

				Sex-Combined			
				MK-6482		PT3317	
Dose (mg/kg/day)	Group	Parameter	Units	Mean	SE	Mean	SE
30	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	µg*hr/mL	66.3	4.98	0.391	0.0311
		C_{max}	µg/mL	10.6	1.45	0.0830	0.0252
		T_{max}	hr	0.500	NC	1.00	NC
100	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	µg*hr/mL	215	13.9	3.85	0.541
		C_{max}	µg/mL	27.8	1.62	1.06	0.252
		T_{max}	hr	1.00	NC	1.00	NC
300	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	µg/*hr/mL	466	46.3	22.7	5.14
		C_{max}	µg/mL	39.6	2.63	3.13	0.590
		T_{max}	hr	1.00	NC	1.00	NC

AUC0-24hr= area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax= maximum plasma concentration; NC = not calculated; SE=standard error; TK=toxicokinetic; Tmax=time at maximum plasma concentration
Plasma MK-6482 and PT3317 concentrations in all control group animals were below the LLQ of the bioanalytical method.

結論として、MK-6482をラットに0、30、100及び300 mg/kg/日（QD）の用量で、13週間投与した際の忍容性は良好であった。試験22日及び／又は92日において MK-6482に関連した用量依存性のある赤血球系及び網状赤血球数の減少（30 mg/kg/日以上の群）、血小板数の増加（100 mg/kg/日以上の群の雄及び30 mg/kg/日以上の群の雌）、並びにクロールの減少（100 mg/kg/日以上の群）が認められた。これらの変化は一般状態の変化及び病理組織学的所見は伴わなかった。投与期間終了時の MK-6482に関連した病理組織学的所見は、30 mg/kg/日以上の群の精巣（精細管変性）、精巣上体（精子減少）及びハーダー腺（単細胞壊死）に認められた。精巣及び精巣上体の変化は剖検所見（小型化）及び臓器重量の変化（減少）と関連していた。100 mg/kg/日以上の群では心臓重量の増加がみられ、300 mg/kg/日群では剖検又は病理組織学的所見を伴わない肝臓重量の増加がみられた。

以上の結果から、NOAEL は雄で30 mg/kg/日未満、雌で300 mg/kg/日以上であった。

2.6.6.3.7　ビーグル犬を用いた28日間反復経口投与毒性試験（28日間及び90日間の回復期間を含む）（TT #[redacted]-7821）

MK-6482を性成熟したビーグル犬に28日間経口投与した際の毒性及び TK、並びに28日間（試験57日）及び90日間（試験119日）の回復期間後の回復性を評価するため、本 GLP 試験を行った[2.6.7.7.E 項]。心血管系に対する影響（心電図及び血圧）も評価した（結果は[2.6.2.4.1.3 項]に述べる）。

MK-6482（[redacted]処方を0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液に懸濁）又は0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液のみを28日間（QD）、強制経口投与した。試験デザインは[表 2.6.6-18]に示した。毒性の評価は死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科検査、心電図及び血圧測定（[2.6.2.4.1.3 項]）、臨床検査［血液学、凝固系、血液生化学（重炭酸塩などの通常では検査しない項目を含む）及び尿検査］、剖検並びに病理組織学的検査に基づいて行った。さらに、血清中エリスロポエチン測定及び雄の生殖パラメータ（精子運動性、精子数、異常精子数及び精子形成段階）についても評価した。血液サンプルは試験1日及び28日の TK 評価のために採取した。

表 2.6.6-18　ビーグル犬を用いた 28 日間反復経口投与毒性試験
（28 日間及び 90 日間の回復期間を含む）：試験デザイン（TT #[redacted]-7821）

Treatment Group	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Conc. (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)	Number of Animals					
				Main		Recovery (28-day)		Recovery (90-day)	
				M	F	M	F	M	F
1. Control [a]	0	0	5	3	3	2	2	2	2
2. Low Dose	1	0.2		3	3	2	2	2	2
3. Mid Dose	5	1		3	3	2	2	2	2
4. High Dose	30	6		3	3	2	2	2	2

F = female; M = male; Conc. = Concentration
a　Control animals received the vehicle (0.5% methylcellulose and 0.5% Tween 80 in water).

MK-6482を雌雄のイヌに1、5及び30 mg/kg/日（QD）の用量で28日間経口投与した際の忍容性は良好であり、90日間の回復期間後も同様であった。MK-6482に関連した一般状態、体重増加量、摂餌量、心電図、眼科検査、凝固系、血液生化学及び尿検査パラメータ、並びにエリスロポエチン濃度への影響は認められなかった。MK-6482に関連した剖検所見及び臓器重量の変化は認められなかった。

用量依存性のある進行性の赤血球量、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少（試験29日の対照群と比べて最大-36%）及び網状赤血球数の顕著な減少がすべての投与群の動物でみられ、MK-6482の薬理作用による変化と考えられた。これらの減少は、病理組織学的検査において1 mg/kg/日以上の群でみられた大腿骨骨髄（ごく軽度から中等度）及び胸骨骨髄（ごく軽度から軽度）における造血細胞減少と関連していた。しかしながら、予想された血清中エリスロポエチン濃度の減少はみられず、イヌにおける本測定系の感度の限界が関係している可能性が考えられた。28日間の回復期間では血液学的検査値の変化は次第に回復し、概して雌は雄に比べて回復に時間を要したが、網状赤血球数及び赤血球分布幅の大幅な増加、並びに造血細胞減少の完全な回復がみられた。骨髄細胞検査の所見は5 mg/kg/日以上の群での血液学的検査値の変化と一致しており、用量依存的な骨髄球系／赤芽球系比率の上昇が認められたが、28日間の回復期間後に回復した。

雄の生殖機能に対する影響は、28日間の投与期間又は28日若しくは90日間の回復期間終了時まで認められなかった。精巣及び精巣上体では、投与群又は28日若しくは90日間の回復群の動物において、MK-6482に関連した肉眼所見、臓器重量の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。

MK-6482及び PT3317の TK プロファイル（雌雄合算値）を[表 2.6.6-19]及び[表 2.6.6-20]にそれぞれ示した。TK 分析の結果から、MK-6482及び O-グルクロン酸抱合体である PT3317は投与後0.5時間には血中にみられ、その後一又は二峰性の吸収がみられた。このことから腸肝循環又は消化管通過の際の吸収／代謝率の違いが示唆され、特に高用量では明らかであった。消失相の半減期は、多くの例で半減期に幅がみられたため明確には評価できず、算出できた例では MK-6482で7.8～10.1時間、PT3317で6.6時間（試験28日の高用量群の雌1例のみ）であった。MK-6482及び PT3317の試験1日及び28日における TK はいずれも用量依存的かつ非線形で飽和しており、その増加は用量比を下回った（30倍の用量の増加に対して Cmax 及び AUC0-24は4～11倍の増加）。MK-6482及び PT3317のいずれにおいても、用量で補正した全身曝露（Cmax 及び AUC0-24）は試験1日及び28日の両方で用量の増加に伴い減少し、反復投与による蓄積は僅かであり、明らかな性差はみられなかった。

表 2.6.6-19　MK-6482 を経口投与したビーグル犬における MK-6482 の平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-7821）：試験 1 日及び 28 日（雌雄合算値）

Day	Dose Level [a] (mg/kg/day)	AUC0-24hr [b] (µg*hr/mL)	Cmax [b] (µg/mL)	Tmax [b] (hr)
1	1	5.56	0.513	1.00
	5	16.1	1.11	1.50
	30	36.7	2.49	1.50
28	1	7.37	0.613	1.50
	5	19.8	1.44	1.00
	30	38.1	2.90	1.50

AUC0-24hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; Tmax = time at maximum plasma concentration
a　There were no quantifiable MK-6482 plasma concentrations in any samples from the vehicle control group.
b　Average of mean male and female toxicokinetic parameters.

表 2.6.6-20　MK-6482 を経口投与したビーグル犬における PT3317 の平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-7821）：試験 1 日及び 28 日（雌雄合算値）

Day	Dose Level [a] (mg/kg/day)	AUC0-24hr [b] (µg*hr/mL)	Cmax [b] (µg/mL)	Tmax [b] (hr)
1	1	1.11	0.157	1.00
	5	3.09	0.274	2.00
	30	6.26	0.602	1.50
28	1	1.88	0.238	2.00
	5	5.79	0.580	1.50
	30	16.8	1.55	1.50

AUC0-24hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; Tmax = time at maximum plasma concentration
a　There were no quantifiable PT3317 plasma concentrations in any samples from the vehicle control group.
b　Average of mean male and female toxicokinetic parameters.

結論として、ビーグル犬に MK-6482（[redacted]処方）を1、5及び30 mg/kg/日の用量で28日間経口投与した際の忍容性は良好であり、用量依存性を示す可逆的かつ顕著な赤血球量の減少が認められ、骨髄の病理組織学的検査でみられた造血細胞減少と関連していた。赤血球パラメータの変化は可逆的であり、いずれの用量においても一般状態の変化及び病理組織学的所見がみられなかったことから、NOAEL は30 mg/kg/日以上と判断され、この用量での平均 AUC0-24及び Cmax はそれぞれ38.1 µg•hr/mL 及び2.90 µg/mL であった（雌雄合算値）。

2.6.6.3.8　ビーグル犬を用いた13週間反復経口投与毒性試験（28日間の回復期間を含む）（TT #[redacted]-7808）

MK-6482を性成熟したビーグル犬に13週間経口投与した際の毒性及び TK、並びに28日間の回復期間後の回復性を評価するため、本 GLP 試験を行った[2.6.7.7.F 項]。心血管系に対する影響（心電図及び血圧）も評価した（結果は[2.6.2.4.1.3 項]に述べる）。

MK-6482（[redacted]処方を0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液に懸濁）又は0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液のみを13週間（QD）、強制経口投与した。試験デザインは[表 2.6.6-21]に示した。毒性の評価は死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科検査、心電図及び血圧測定（[2.6.2.4.1.3 項]）、臨床検査（血液学、凝固系、血液生化学及び尿検査）、剖検並びに病理組織学的検査に基づいて行った。さらに、血清中乳酸脱水素酵素及び血漿中ハプトグロビン評価のための追加の採血を行い、雄の生殖パラメータ（精子運動性、精子数、異常精子数及び精子形成段階）についても評価した。血液サンプルは試験1日及び91日の TK 評価のために採取した。

表 2.6.6-21　ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験
（28 日間の回復期間を含む）：試験デザイン（TT #[redacted]-7808）

Treatment Group	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Conc. (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)	Number of Animals			
				Main		Recovery	
				M	F	M	F
1. Control [a]	0	0	5	4	4	2	2
2. Low Dose	1	0.2		4	4	2	2
3. Mid Dose	5	1		4	4	2	2
4. High Dose	30	6		4	4	2	2

F = female; M = male; Conc. = concentration
a　Control animals received the vehicle (0.5% methylcellulose and 0.5% Tween 80 in water).

MK-6482を雌雄のイヌに1、5及び30 mg/kg/日（QD）の用量で13週間経口投与した際の忍容性は良好であり、28日間の回復期間後も同様であった。MK-6482に関連した一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、心電図、眼科検査、凝固系及び尿検査パラメータへの影響は認められなかった。MK-6482に関連した剖検及び病理組織学的所見、並びに臓器重量の変化は認められず、精巣及び精巣上体でも変化はみられなかった。

試験13週の投与群のすべての動物で用量依存性のある進行性の赤血球量、ヘモグロビン、ヘマトクリット値（同時対照群と比べて最大約-50%）の顕著な減少がみられ、MK-6482の薬理作用に基づく変化と考えられた。血液学的検査値の変化は28日間の回復期間中に次第に回復した。すべての用量において数例の動物で、可逆的な血清重炭酸塩のごく軽度から軽度の増加がみられたが、血清ナトリウム、カリウム及びクロールの濃度に変化がみられなかったことから有害ではないと考えられた。

13週間の投与期間終了時の検査では雄生殖器に所見は認められなかった。しかしながら、28日間の回復期間後に高用量群の1例において異常精子比率の増加、精子運動性の低下及び精子数の減少がみられた。この動物の精巣及び精巣上体の病理組織学的検査では関連する変化が認められず（精子形成サイクルも正常）、他の高用量群の雄でも精子検査パラメータに臨床的に重要な変化はみられなかったことから、1例でみられたこれらの所見は偶発的と考えられた。

MK-6482及び PT3317の TK プロファイル（雌雄合算値）を[表 2.6.6-22]及び[表 2.6.6-23]にそれぞれ示した。TK 分析の結果から、MK-6482及び代謝物である PT3317は投与後0.5時間には血中にみられ、その後一又は二峰性の吸収がみられた。このことから腸肝循環又は小腸の様々な部位を通過する際の吸収／代謝率の違いが示唆された。最後に定量可能であった血漿中 MK-6482及び PT3317は、雌雄ともに最終採血時点（投与後24時間）に検出された。MK-6482及び PT3317の試験1日及び91日における TK はいずれも用量依存的であったが、その増加は用量比を下回った。MK-6482及び PT3317のいずれにおいても、用量で補正した全身曝露（Cmax 及び AUC0-24）は試験1日及び91日の両方で用量の増加に伴い減少した。反復投与による蓄積は僅かであり、明らかな性差はみられなかったものの、高用量の雌では試験1日の MK-6482の曝露が雄よりも僅かに高く、試験1日及び91日の PT3317の曝露は雄よりも雌で高かった。

表 2.6.6-22　MK-6482 を経口投与したビーグル犬における MK-6482 の平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-7808）：試験 1 日及び 91 日（雌雄合算値）

Day	Dose Level [a] (mg/kg/day)	AUC0-24hr [b] (µg*hr/mL)	Cmax [b] (µg/mL)	Tmax [b] (hr)
1	1	4.67	0.375	1.50
	5	11.1	0.897	13.0
	30	23.2	2.23	12.5
91	1	6.94	0.564	1.50
	5	18.3	1.37	0.75
	30	29.6	2.03	3.63

AUC0-24hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; Tmax = time at maximum plasma concentration
a　There were no quantifiable MK-6482 plasma concentrations in any samples from the vehicle control group.
b　Average of mean male and female toxicokinetic parameters.

表 2.6.6-23　MK-6482 を経口投与したビーグル犬における PT3317 の平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-7808）：試験 1 日及び 91 日（雌雄合算値）

Day	Dose Level [a] (mg/kg/day)	AUC0-24hr [b] (µg*hr/mL)	Cmax [b] (µg/mL)	Tmax [b] (hr)
1	1	0.973	0.114	2.50
	5	3.04	0.315	13.0
	30	5.29	0.643	13.0
91	1	1.82	0.194	2.00
	5	6.71	0.661	1.75
	30	11.7	1.06	2.00

AUC0-24hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; Tmax = time at maximum plasma concentration
a　There were no quantifiable PT3317 plasma concentrations in any samples from the vehicle control group.
b　Average of mean male and female toxicokinetic parameters.

結論として、雌雄のビーグル犬に MK-6482（[redacted]処方）を1、5及び30 mg/kg/日の用量で13週間経口投与した際の忍容性は良好であり、用量依存性を示す可逆的かつ顕著な赤血球量の減少がすべての用量で認められた。赤血球パラメータの変化は可逆的であり、いずれの用量においても一般状態の変化及び病理組織学的所見がみられなかったことから、NOAEL は30 mg/kg/日以上と判断され、この用量での平均 AUC0-24及び Cmax はそれぞれ29.6 µg•hr/mL 及び2.03 µg/mL であった（雌雄合算値）。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ICH S2（R1）（医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス）に従い、標準的な遺伝毒性コアバッテリー試験を実施した結果、変異原性又は遺伝毒性を示唆する結果はみられなかった。遺伝毒性試験の結果を以下に要約する。

2.6.6.4.1　In vitro 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（非 GLP 試験）（TT #[redacted]-7842）

Salmonella typhimurium（TA98、TA100、TA1535及び TA1537株）及び *Escherichia coli*（WP2 *uvr*A 株）を用い、外因性代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下における MK-6482及び／又はその代謝物の復帰突然変異誘発能を評価するため、本試験（非 GLP）を行った。

DMSO を用いて MK-6482の用量を8段階に調製し、プレート法により評価を実施した。沈殿及び細胞毒性の結果を[表 2.6.6-24]に示す。

表 2.6.6-24　沈殿及び細胞毒性の結果（TT #[redacted]-7842）

Tester Strains	Without Metabolic Activation		With Metabolic Activation	
	Precipitate	Toxicity [a]	Precipitate	Toxicity [a]
TA98	≥1500	5000 (as reduction in revertants)	≥1500	Not observed
TA100	≥1500	Not observed	≥1500	Not observed
TA1535	≥1500	≥1500 (as reduction in revertants)	≥1500	Not observed
TA1537	≥1500	Not observed	≥1500	Not observed
WP2 *uvr*A	≥1500	Not observed	≥1500	Not observed

a　Toxicity is defined as at least moderately reducing background lawn (code 3 or higher as defined on the tables) or 50% reduction in revertants compared to the negative controls.

本試験においてMK-6482は陰性（非変異原性物質）であることが示された[表 2.6.6-25]。陽性対照及び溶媒対照の値はすべて基準範囲内であり、試験成立に必要なすべてのクライテリアが満たされていた。

表 2.6.6-25　細菌を用いた復帰突然変異試験の結果（TT #[redacted]-7842）

Tester Strains	Without Metabolic Activation	With Metabolic Activation
TA98	Negative	Negative
TA100	Negative	Negative
TA1535	Negative	Negative
TA1537	Negative	Negative
WP2 *uvr*A	Negative	Negative

2.6.6.4.1.2　細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 試験）（TT #[redacted]-7825）

本 GLP 試験では、外因性代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下において、*Salmonella typhimurium* 複数菌株の特定の遺伝子座及び *Escherichia coli*（WP2 *uvr*A 株）のトリプトファン遺伝子座に対するMK-6482の復帰突然変異誘発能を評価した。溶媒は DMSO を用いた。

予備試験では、6.67、10.0、33.3、66.7、100、333、667、1000、3333及び5000 µg/plate の用量で検討を行った。細胞毒性は認められなかった。沈殿は3333 µg/plate の用量から認められた。予備試験の結果に基づき、復帰突然変異試験の最高用量は5000 µg/plate を選択した。

本試験は50、150、500、1500及び5000 µg/plate の用量で実施した。細胞毒性は認められなかった。沈殿は1500 µg/plate の用量から認められたが、5000 µg/plate まで評価に影響は及ぼさなかった。また、S9活性化の存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの供試菌株においても変異原性

陽性を示唆する結果はみられなかった。

以上の結果から、外因性代謝活性化系存在下及び非存在下において、*Salmonella typhimurium* の複数菌株の特定の遺伝子座及び *Escherichia coli*（WP2 *uvr*A 株）のトリプトファン遺伝子座に対する MK-6482の復帰突然変異誘発能はみられなかった。

2.6.6.4.1.3　哺乳類細胞である TK6細胞を用いた in vitro 小核試験（TT #[redacted]-7843）

TK6細胞を用いて外因性代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下にて MK-6482及び／又はその代謝物の小核誘発作用を評価するために本試験（非 GLP）を行った。

被験物質は DMSO を用いて調製し、S9存在下（4時間処理）及び非存在下（27時間処理）で評価した。被験物質はすべての評価濃度で容易に溶解し、試験系の浸透圧又は pH に有害な影響を及ぼさなかった。

MK-6482は最大推奨濃度（1 mM）まで評価された。S9存在下又は非存在下において小核形成細胞の有意な増加はみられなかった（$p>0.05$）。

試験結果を[表 2.6.6-26]に示す。陽性対照及び溶媒対照の値はすべて基準範囲内であり、バリデーション基準をすべて満たしていた。

MK-6482は本試験プロトコルの条件及び基準において陰性であった。

表 2.6.6-26　TK6 細胞を用いた in vitro 小核試験の結果　（TT #[redacted]-7843）

Condition	Test Article	Concentration	PD [a]	Cytotoxicity (%) [b]	Percentage of MN Cells [c]
4 Hour Treatment with S9	DMSO	NA	1.6	0	0.60
	MK-6482	92.0 µg/mL	1.5	8	0.30
	MK-6482	188 µg/mL	1.4	11	0.50
	MK-6482	383 µg/mL	1.1	32	0.50
	Cyclophosphamide	3 µg/mL	1.0	38	1.70*
27 Hour Treatment without S9	DMSO	NA	1.9	0	0.50
	MK-6482	31.5 µg/mL	2.0	0	0.50
	MK-6482	131 µg/mL	1.4	30	0.50
	MK-6482	383 µg/mL	0.9	52	0.40
	Vinblastine	12 ng/mL	1.3	32	6.30**

DMSO = Dimethyl sulfoxide; NA = Not applicable; * $p<0.05$, ** $p<0.01$, Fisher's exact test relative to DMSO control
a　Population doubling
b　Percent relative to vehicle control
c　Percent of micronucleated mononucleate (MN) cells in mononucleated cells counted

2.6.6.4.1.4　哺乳類細胞であるヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 小核試験（TT #[redacted]-7826）

ヒト末梢血リンパ球を用いて外因性代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下にて、MK-6482の小核誘発作用を評価するために、本 GLP 試験を行った。DMSO を溶媒として用いた。

予備毒性試験では0.0383から383 µg/mL（1 mM）の濃度まで評価され、383 µg/mL（1 mM）は本試験系の限界濃度であった。非活性化及び S9活性化条件下の4時間曝露群では、細胞毒性（CBPIが溶媒対照群と比較して≥45%）はいずれの濃度でも認められなかった。非活性化条件下の24時間曝露群では、細胞毒性は114.9 µg/mL 以上の濃度で認められた。これらの結果から、非活性化及びS9活性化条件下の4時間曝露群の濃度は25～383 µg/mL、非活性化条件下の24時間曝露群の濃度は10～150 µg/mL を選択した。

小核試験では、非活性化及び S9活性化条件下の4時間曝露群では、細胞毒性（CBPI が溶媒対照群と比較して50±5%）はいずれの濃度でも認められなかった。非活性化条件下の24時間曝露群では細胞毒性は80 µg/mL 以上の濃度で認められた。小核形成を評価するための試験濃度は、非活性化及び S9活性化条件下の4時間曝露群では100、150及び383 µg/mL、非活性化条件下の24時間曝露群では10、50及び80 µg/mL を選択した。

非活性化又は S9活性化条件下において、小核形成細胞の有意な増加及び用量依存的な増加は認められなかった（p>0.05、フィッシャーの正確確率検定及びコクラン・アーミテージ検定）。

以上の結果から、MK-6482には外因性代謝活性化系存在下及び非存在下において小核誘発作用はないことが示された。

2.6.6.4.2　In vivo 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1　ラットを用いた2日間経口投与による in vivo 哺乳類骨髄赤血球小核試験（TT #[redacted]-9018）

MK-6482を2日間 BID で経口投与した SD ラットの骨髄小核試験を実施し、MK-6482の小核誘発作用を評価した。用量設定試験と本試験に分けて試験を実施し、血液学的パラメータを用量設定試験の終了時に評価した。

本試験の用量設定のため、SD ラット雌雄各3匹に10、30及び100 mg/kg BID（20、60及び200 mg/kg/日）の用量で MK-6482（[redacted]処方）を投与する用量設定試験を実施した。MK-6482の調製可能な最高濃度である20 mg/mL に基づいて、用量設定試験の最高用量は200 mg/kg/日が選択された。動物の一般状態及び生死を観察するとともに、血液学的検査及び骨髄検査（細胞毒性の評価のため）を実施した。用量設定試験のいずれの用量でも忍容性が認められたため、同用量を本試験で評価した。

本試験では SD ラット（5匹／群）に陰性対照（0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液）又は MK-6482（[redacted]処方）を10、30及び100 mg/kg BID（20、60及び200 mg/kg/日）の用量で2日間投与した。陽性

対照標本として、以前実施された試験（[redacted]，Canada, GLP-compliant Study No 14308）でシクロフォスファミド（20 mg/kg、10 mL/kg）を試料採取より24時間前に投与した雄ラット3匹のスライドを用いた。

試験期間中の MK-6482の投与液分析では、投与液はすべて使用基準を満たしていた。

用量設定試験及び本試験では死亡、投与に関連した一般状態の顕著な変化及び体重の変化はみられなかった。

染色体損傷による小核形成を評価するために多染性赤血球を1匹あたり計4000個評価した。さらに骨髄毒性を評価するため、1匹につき少なくとも計500個の赤血球あたりの多染性赤血球の比率（%多染性赤血球／赤血球）を算出した。

陰性対照群の多染性赤血球／赤血球比率及び小核を有する多染性赤血球の出現頻度は施設の背景値の範囲内であった。シクロフォスファミドを投与した陽性対照群では、同時陰性対照群と比較して小核形成の統計学的に有意な増加が認められた。陰性対照及び陽性対照の結果から、本評価系の妥当性が示された。

MK-6482を投与した動物では、同時陰性対照群と比較して多染性赤血球／赤血球比率の顕著な減少は認められず、MK-6482は重度の骨髄毒性を引き起こさないことが示唆された。MK-6482を投与した雌雄ラットでは、同時陰性対照群と比較して小核を有する多染性赤血球の出現頻度に統計学的に有意な増加は認められず、MK-6482は小核誘発作用を有さないと考えられた。MK-6482投与群の平均値は陰性対照群の背景値の分布の95%の範囲内であった。

以上の結果より、MK-6482を2日間 BID で雌雄 SD ラットに200 mg/kg/日の用量まで経口投与した小核試験では、MK-6482は多染性赤血球に染色体異常を引き起こさなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

MK-6482は VHL 関連腫瘍患者に対してがんの再発リスクを低減することを目的として長期間投与される可能性があるため、医薬品[redacted]（#[redacted]）において非臨床試験パッケージに関する相談を実施し、MK-6482のげっ歯類を用いたがん原性試験成績を本邦におけるMK-6482の承認取得後に提出することで機構と合意した。現在、rasH2 Tg マウスを用いた6ヵ月間がん原性試験及びラットを用いた2年間がん原性試験をそれぞれ実施中である。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。28日及び13週間のラット及びイヌを用いた毒性試験の生殖器の病理組織学的検査において、雌生殖器には影響が認められなかった。しかしながら、ラットを用いた反復投与毒性試験では精巣毒性とそれに伴う精子検査で

の変化が認められたことから、MK-6482は雄ラットの受胎能に影響を与える可能性が示唆された。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生毒性予備試験にてMK-6482を評価した結果を以下に示す。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験も計画されていたため、ウサギの忍容性試験を実施した。しかしながら、ラットを用いた胚・胎児発生毒性予備試験でみられた明らかな胚・胎児毒性に基づき、ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験の実施は不要と考えられた。

2.6.6.6.2.1 ラットを用いた経口投与胚・胎児発生毒性及びトキシコキネティクス予備試験（TT#[redacted]-7004）

MK-6482をラットの妊娠6～17日に経口投与した際の発生毒性及び母動物における MK-6482のTK（妊娠7日）及び血液学的パラメータ（妊娠18日）を評価するため、本試験を実施した[2.6.7.13.A項]。

交尾が確認された雌 Crl:CD（SD）ラット（妊娠0日を交尾確認日とした）を4群（1群あたり妊娠ラット14匹）に群分けした。試験開始時点の週齢は約10週齢であった。3、30及び100 mg/kg BID（6、60及び200 mg/kg/日）の用量の MK-6482 [[redacted]処方、0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液に懸濁]又は0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液のみを妊娠ラットの妊娠6～17日に BID で経口投与した。投与量は過去のラットを用いた反復投与毒性試験（28日又は13週間）の結果に基づいて設定され、これらの試験では投与に関連した中等度の赤血球パラメータの減少がすべての用量で認められた。すべての動物で投与容量は5 mL/kg とし、BID（約12時間間隔）で投与した。

母動物の毒性は死亡、一般状態、体重、摂餌量に基づいて評価した。血漿中の MK-6482の濃度は、すべての投与群の動物から妊娠7日に非絶食下で採取した検体を用いて測定した。血液学的パラメータは、すべての投与群及び対照群の動物から妊娠18日に非絶食下で採取した検体を用いて評価した。妊娠21日には生存妊娠ラット全例を安楽殺した後、妊娠子宮重量を記録し、その後各妊娠ラットの子宮内容物を検査した。発生毒性は胚・胎児生存率（妊娠ラット1匹あたりの黄体数、着床数、生存胎児数により評価）、胎児重量、性比、胎児外表、内臓、骨格検査に基づいて評価した。また胎盤の肉眼検査も実施した。

母動物は全例、計画剖検時まで生存した。MK-6482に関連した母動物の体重及び体重増加量の減少が60 mg/kg/日以上の群でみられ、同用量での着床後胚損失及び／又は胎児体重の減少（後述）による二次的な影響と考えられた。60及び200 mg/kg/日群の母動物の平均体重増加量は、妊娠期間を通して対照群よりも低く（妊娠6～21日の対照群と比較してそれぞれ-46%、-66%）、投与期間終了後に減少幅は最大となった（妊娠18～21日の対照群と比較してそれぞれ-79%、-96%）。また、60 mg/kg/日以上の群では妊娠子宮重量の顕著な減少がみられ（対照群と比較して60及び200 mg/kg/日群でそれぞれ-77%、-96%）、これは胚・胎児生存率及び／又は胎児体重の減少（後述）によるものと考えられた。したがって、妊娠子宮重量で母動物の体重増加量を補正した場合、対照群と比較して60 mg/kg/日群では平均値に差はみられず、200 mg/kg/日群ではごく僅かな減少（-19%）であった。また、200 mg/kg/日群では MK-6482に関連した母動物の摂餌量の減少が認め

られ、同群でみられた着床後胚損失の二次的影響と考えられた。

MK-6482の薬理作用によると考えられる赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン）の減少が60 mg/kg/日以上の群でみられ（対照群と比較して60 mg/kg/日群、200 mg/kg/日群それぞれ-21%～-23%、-19%～-22%）、200 mg/kg/日群では網状赤血球数の減少（対照群と比較して-35%）もみられた。

60 mg/kg/日以上の群ではMK-6482に関連した胚・胎児致死がみられ、平均着床後胚損失率の増加（対照群：10.2%、60mg/kg/日群：83%、200 mg/kg/日群：100%）が認められた。これらの胚損失の増加は、対照群に比べ胚吸収が増加したことに起因していた。これに関連して、60 mg/kg/日群では生存胎児数が減少し（母動物1匹あたりの生存胎児数は対照群9.9匹に対して60 mg/kg/日群2.3匹）、200 mg/kg/日群では生存胎児は認められなかった。

6及び60 mg/kg/日群では MK-6482に関連した平均生存胎児体重の減少がみられ、対照群と比較して雄ではそれぞれ-11%、-42%、雌では-12%、-46%であった。

60 mg/kg/日群ではMK-6482に関連した所見として、胎児18匹中4匹（母動物5匹中2匹）にドーム状頭部がみられたが、対照群では認められず、発達遅延の二次的な影響と考えられた。平均胎児体重は60 mg/kg/日群では雄雌それぞれ3.53、3.11 g、対照群では雄雌それぞれ6.06、5.78 g であったのに対し、ドーム状頭部がみられた胎児は群の中でも最も小さく、胎児体重は2.64～2.94 g であった。

MK-6482に関連した肋骨の奇形（第13肋骨の低形成及び／又は欠損）が6 mg/kg/日群の胎児1匹（母動物平均1.0%）、60 mg/kg/日群の胎児2匹（母動物2匹、母動物平均8.3%）に認められたが、対照群ではみられなかった。60 mg/kg/日群における母動物平均発現頻度は背景値の範囲（0%～1.1%）を超えていた。

さらに、6及び60 mg/kg/日群ではMK-6482に関連した骨化減少がみられた。平均仙尾椎骨数は同時対照群（10.4）及び背景値（9.9～11.4、2010～2014年に実施された6試験の対照群の値）と比較して、6及び60 mg/kg/日群では減少していた（それぞれ9.4、7.2）。また胸骨分節の不完全骨化が60 mg/kg/日群で認められたが（母動物平均35%）、対照群ではみられなかった。

妊娠7日の TK パラメータの平均値を[表 2.6.6-27]に示す。

表 2.6.6-27　MK-6482 を経口投与したラットにおける平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-7004）：妊娠 7 日

Dose Level [a]		Sex	AUC0-12hr (µg*hr/mL)	AUC0-24hr [b] (µg*hr/mL)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)
(mg/kg/dose)	(mg/kg/day)					
3	6	Female	1.30	2.60	0.534	1.0
30	60		7.43	14.9	1.30	2.0
100	200		14.1	28.2	1.69	2.0

AUC0-12hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours;
AUC0-24hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration;
Tmax = time at maximum plasma concentration
a　Doses were administered twice daily, 12 hours apart (± 15 minutes).
b　AUC0-24hr was calculated by AUC0-12hr multiplied by two.

MK-6482の平均血漿中 AUC0-12及び Cmax 値は、すべての用量間で概して用量比を下回った。

以上の結果より、本試験では MK-6482を妊娠ラットに0、3、30及び100 mg/kg BID（0、6、60及び200 mg/kg/日）で妊娠6から17日に経口投与した。薬理作用に起因した赤血球量の減少が60 mg/kg/日以上の群の母動物でみられ、網状赤血球数の減少が200 mg/kg/日群でみられた。60 mg/kg/日以上の群の母動物では体重増加量及び／又は摂餌量の減少がみられ、これらは胚・胎児致死及び／又は胎児体重減少の二次的な影響と考えられた。すべての用量で発生毒性が認められ、6及び60 mg/kg/日群では胎児体重の減少、骨化減少及び奇形が、60 mg/kg/日以上の群では胚・胎児致死の増加がみられた。したがって、ラットの発生毒性に対する無影響量は特定できなかった。

2.6.6.6.2.2　非妊娠ウサギを用いた9日間経口投与による探索的忍容性及び TK 試験（TT#[redacted]-7003）

MK-6482を非妊娠ウサギに QD 又は BID で、8日間経口投与した際の忍容性を確認するため本試験を実施した。さらに、MK-6482及びそのグルクロン酸抱合体である PT3317の TK プロファイルを試験1日に評価した（[2.6.7.11 項]）。

Dutch Belted ウサギの雌15匹（約26週齢）を3匹／群で5群に群分けした。ウサギに3、30及び100 mg/kg/日若しくは100 mg/kg BID の用量の MK-6482 ［[redacted]処方、0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液に懸濁］又は0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液のみを経口投与した。MK-6482を本媒体を用いてウサギに反復投与した際の毒性プロファイルは評価されておらず、後の試験における用量設定の補助データとして用量反応性及び血漿中全身曝露を評価するため、本試験における用量範囲を選択した。すべての動物で投与容量は5 mL/kg に設定した。

忍容性は死亡、一般状態（ケージでの観察を含む）、体重、推定摂餌量（餌箱の残餌から算出）を基に評価した。血液サンプルをすべてのウサギから試験1日に採取し、血漿中の被験物質濃度を測定した。さらに、投与前及び試験9日にすべてのウサギから採取した血液を用い、血液学的検査を実施した。試験終了時にウサギはコロニーに戻した。

ウサギは全例、試験終了時まで生存した。一般状態の変化又は MK-6482に関連した平均体重、体重増加量及び摂餌量への影響はみられなかった。

MK-6482の薬理作用（赤血球産生の抑制）に一致して、3 mg/kg/日以上の群で非常に軽度から顕著な網状赤血球数の減少がみられ、30 mg/kg/日以上の群における非常に軽度な赤血球パラメータの減少と関連していた（同時対照群の平均値と比較して、30 mg/kg/日以上の群で平均赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値は-7%～-16%、3 mg/kg/日以上の群で平均網状赤血球数は-34%～-82%）。

MK-6482及びそのグルクロン酸抱合体である PT3317の TK パラメータをそれぞれ[表 2.6.6-28]及び[表 2.6.6-29]に示す。

表 2.6.6-28　MK-6482 を経口投与した非妊娠ウサギにおける
MK-6482 の平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-7003）：試験 1 日

Dose	Sex	AUC0-12hr (µg*hr/mL)	AUC0-24hr (µg*hr/mL)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)
3 mg/kg	Female	NC	1.35	0.156	1.7
30 mg/kg		NC	8.59	0.657	2.3
100 mg/kg		NC	11.8	0.703	3.3
100 mg/kg BID [a]		5.48	NC	0.592	4.7

AUC0-12hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours;
AUC0-24hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration;
NC = Not calculated; Tmax = time at maximum plasma concentration
a　BID = 2nd dose delivered 12 hours after the first dose for a total daily dose of 200 mg/kg

表 2.6.6-29　MK-6482 を経口投与した非妊娠ウサギにおける
PT3317 の平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-7003）：試験 1 日

Dose	Sex	AUC0-12hr (µg*hr/mL)	AUC0-24hr (µg*hr/mL)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)
3 mg/kg	Female	NC	3.77	0.465	1.7
30 mg/kg		NC	22.6	1.70	3.7
100 mg/kg		NC	29.4	1.81	4.0
100 mg/kg BID [a]		17.4	NC	1.85	4.7

AUC0-12hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours;
AUC0-24hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration;
NC = Not calculated; Tmax = time at maximum plasma concentration
a　BID = 2nd dose delivered 12 hours after the first dose for a total daily dose of 200 mg/kg

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

MK-6482を投与したラットにおいて胚・胎児致死がみられたことから、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

2.6.6.6.4　新生児（幼若動物）を用いた試験

MK-6482の小児への投与は予定されていないため、新生児（幼若動物）を用いた非臨床試験は実施しなかった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

MK-6482は経口投与製剤であるため、独立した局所刺激性試験は行わなかったが、口腔及び消化管における局所刺激性をラット及びイヌを用いた28日間反復投与毒性試験（GLP）の中で評価した。局所刺激性を示唆する肉眼所見及び病理組織学的所見はみられなかった。

これに加えて、局所刺激性試験（ウシ摘出角膜の混濁度及び透過性試験、並びにMatTek EpiDerm™ MTT 刺激性試験）を労働安全衛生プログラムをサポートするために実施した。MK-6482は非刺激性物質に分類された。

2.6.6.7.1 ウシ摘出角膜の混濁度及び透過性試験（TT #[redacted]-7811）

本試験はドレイズ試験の代替法として眼刺激性を評価するために実施した（[2.6.7.16 項]）。角膜（5検体）に20%MK-6482溶液0.75 mL を曝露し、混濁度測定及びフルオレセインナトリウム塩の透過性を評価した。本評価法において、MK-6482は非刺激性物質に分類された。

2.6.6.7.2 MatTek EpiDerm™ MTT 皮膚刺激性試験（TT #[redacted]-7812）

本試験はドレイズ試験の代替法として皮膚刺激性を評価するために実施した（[2.6.7.16 項]）。MatTek EpiDerm™ MTT 皮膚刺激性試験は皮膚に対するハザードを定量的に評価するために確立された試験法である。

MatTek EpiDerm™の組織検体に MK-6482（100 mg）を1、4、24時間、又は陽性対照として1% Triton®X-100を4及び9時間曝露した（duplicate）。陰性対照（未処理組織）は同じ手順で4時間のみ評価した。処理後、組織生存性を MTT の取込み及び還元により評価した。それぞれの検体の吸光度は540 nm で測定し、バックグラウンドの吸光度は690 nm で測定した。生存率は陰性対照群の値からの割合（%）として示した。各測定時点の平均生存率を基に、ET_{50}（陰性対照検体と比較した際に生存率が50%低下する時点）を算出した。ET_{50}値を用いて刺激性の分類を行った。

MK-6482は非刺激性物質に分類された（ET_{50}>24.0時間）。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性／免疫原性試験

通常の反復投与毒性試験において、MK-6482による抗原性に起因すると考えられる所見又は変化は認められなかった。したがって、抗原性／免疫原性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

通常の反復投与毒性試験において、MK-6482による免疫毒性を示唆する所見は認められなかった[2.6.6.3 項]。したがって、ICH S8（医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン）に従い、追加の免疫毒性試験は実施しなかった。各動物種における反復投与毒性試験の結果から、自己免疫若しくは有害な炎症反応、又はリンパ組織における有害な反応はみられなかった。これらの試験の

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査を統合した証拠の重み付け評価から、MK-6482が免疫毒性を引き起こす可能性は低いと考えられた。

さらに、マウス局所リンパ節試験を労働安全衛生プログラムのサポートとして実施した[2.6.6.8.2.1 項]。本試験では、MK-6482による皮膚感作性は認められなかった。

2.6.6.8.2.1 マウス局所リンパ節試験（TT #[redacted]-7813）

マウスを用いた局所リンパ節試験では、MK-6482［DMF 中に25%（w/v）］、陽性対照［25%（v/v）α-ヘキシルシンナムアルデヒド］又は溶媒対照（DMF）を3日間（QD）連続で CBA/J マウス5匹（雌）の各耳介の外側部に局所塗布した。耳介厚の測定及び各動物の観察結果から、MK-6482による耳介の肥厚及び紅斑は認められなかった。

剖検では耳介リンパ節が採取され、LNC の単細胞懸濁液が調製された。LNC 懸濁液を用い、BrdU 取込みを指標としたフローサイトメトリーによる解析が行われた。増殖 LNC（BrdU 陽性）の量を局所リンパ節における増殖反応の指標として測定した。

溶媒対照群と比較して、MK-6482に関連した刺激性指標の増加がみられなかったため、MK-6482は皮膚感作性物質ではないと考えられた。

2.6.6.8.3 作用機序

作用機序は主要な薬理試験の一部として評価した[2.6.2 項]。作用機序を検討するための追加試験は実施していない。

2.6.6.8.4 依存性

MK-6482は血液脳関門を通過する薬剤であるが[2.6.4.4 項]、MK-6482及びそのヒト主要代謝物である PT3317に薬物乱用傾向を示唆する薬理学的プロファイルはみられていない。さらに、中枢神経系の安全性薬理試験及び通常の反復投与毒性試験では向精神作用（鎮静又は覚醒作用）は認められなかった。したがって、動物を用いた依存性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.5 代謝物

In vitro 試験で肝臓試料中に認められたすべてのヒト代謝物は、非臨床安全性試験に用いた動物種にも認められた[2.6.4.5 項]。MK-6482の O-グルクロン酸抱合体である PT3317は臨床試験で定量され、血漿中における総放射能に対する割合は約9%であった。したがって、PT3317はヒトでの主要代謝物と考えられる[2.7.2.3.2.2.3 項]。O-グルクロン酸抱合体のような第 II 相代謝物は一般に毒性学的な懸念はないと考えられているが[4.3: 05M8TF]、反復投与毒性試験の一部として代謝物 PT3317の毒性を評価するとともに、PT3317の血漿中濃度測定も実施した[2.6.6.3 項]。PT3317の最大曝露量はラット及びイヌでそれぞれ3%及び35%（MK-6482比）であった。イヌを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験において PT3317の最も高い曝露（AUC0-24：11.7 µg•hr/mL）がみられ、ヒトにおける PT3317曝露（AUC0-24：6.5 µg•hr/mL）を超えていた[2.7.2.1.1.1 項]。したがって、PT3317

の安全性はイヌで十分に評価されている。ラットを用いた胚・胎児発生毒性予備試験[2.6.6.6.2.1 項]では、MK-6482に起因した胚・胎児致死及び催奇形性がみられたため、PT3317に関する評価は不要と考えられた。

2.6.6.8.6　不純物

2.6.6.8.6.1　不純物評価

ICH Q3A（R2）及び ICH Q3B（R2）ガイドラインに従い、安全性確認の必要な閾値を超えるMK-6482のすべての特定された不純物及び分解生成物について、イヌ13週間毒性試験で用いられたロットにより評価を行った。また、潜在的な不純物の安全性を予備的に確認するため、SD ラットを用いた13週間反復投与不純物評価試験を実施した[2.6.6.8.6.2 項]。安全性確認の必要な閾値を超える MK-6482に関連した各不純物及び分解生成物を[表 2.6.6-30]に示す。安全域は MK-6482のヒト1日投与量120 mg に含まれる不純物量に対する各不純物又は分解生成物の用量比で示した。

さらに、出発物質、中間体及び原薬／製剤の各段階で特定された不純物を含む潜在的及び実際の不純物について、ICH M7ガイドラインに基づいて変異原性の評価を行い、その結果を[3.2.S.3.2 項]（原薬）及び[3.2.P.5.5 項]（製剤）に示す。また、ICH M7ガイドラインの注釈1に従い、ヒトにおける不純物の量がいずれも1 mg/日未満であったことから、さらなる変異原性及び遺伝毒性の評価は実施しなかった。

表 2.6.6-30　MK-6482 の不純物及びその用量比

Impurity	Toxicology Study Content (%) [a]	NOAEL [a] (mg/kg/day)	Qualified Level (%) [b, c]	Specification Limits (%)	Margin [d]
[redacted]	[redacted]	30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	30	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ICH = International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use;
NOAEL = No-observed-adverse-effect level
a　TT #[redacted]-7808: A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 28-Day Recovery Period in Beagle Dogs [Sec. 2.6.7.7.F], nonclinical Batch/Lot #[redacted].
b　Based on a clinical dose of 120 mg/day.
c　Qualified level = [% impurity in toxicology study x non-clinical NOAEL dose (mg/kg/day)] / [body surface area conversion factor (i.e.2 for dogs) x 2.4 mg/kg/day clinical dose (e.g., 120 mg/day / 50 kg clinical body weight)]. Based on ICH impurity-related guidelines (e.g., Q3C and Q3D).
d　Margin = Qualified Level/ Specification Limits.

2.6.6.8.6.2　SD ラットを用いた13週間（BID）反復経口投与不純物評価試験（TT #[redacted]-9010）

潜在的な不純物の安全性確認のため MK-6482を SD ラットに13週間経口投与（BID）した際の毒性及び TK 評価のために本 GLP 試験を行った。

試験デザインを[表 2.6.6-31]に示す。

表 2.6.6-31　SD ラットを用いた 13 週間反復経口投与不純物評価試験
：試験デザイン（TT #[redacted]-9010）

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/dose)	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Volume[b] (mL/kg/dose)	Dose Concentration (mg/mL)	Main Study		Toxicokinetics	
						No. of Males	No. of Females	No. of Males	No. of Females
1	Control[a]	0	0	5	0	10	10	3	3
2	MK-6482 Low dose	0.4	0.8	2	0.2	10	10	3	3
3	MK-6482 High dose	1	2	5	0.2	10	10	3	3

MC = Methylcellulose; No. = Number
a　Received 0.5% (w/v) MC and 0.5% (w/v) Tween 80 in reverse osmosis water
b　Based on the most recent body weight measurement. Animals assigned to Groups 1 and 3 were administered 5 mL/kg/dose (10 mL/kg/day), while animals assigned to Group 2 were administered 2 mL/kg/dose (4 mL/kg/day).

一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、眼科検査、臨床検査（血液学、凝固系、血液生化学及び尿検査）、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査に基づいて毒性評価を行った。また、血漿中被験物質濃度を投与群及び対照群の血液サンプルを用いて測定した。

いずれの用量でも MK-6482の忍容性は良好であった。MK-6482に関連した死亡、一般状態、眼科検査所見、体重、体重増加量、摂餌量、凝固系、血液生化学、尿検査及び臓器重量の変化、並びに剖検及び病理組織学的所見は認められなかった。

臨床検査における血液学的検査値の変化は、2 mg/kg/日（雄）のごく軽度の赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン）の減少に限定され、変化の程度が小さいことから毒性学的意義は乏しいと考えられた。

MK-6482を0.8及び2 mg/kg/日の用量（0.4及び1 mg/kg BID）で投与した際の試験13週での TK 評価から、MK-6482の平均血漿中 AUC0-12（雌雄合算値）はそれぞれ0.381及び1.08 µg •hr/mL であり、平均血漿中 Cmax（雌雄合算値）はそれぞれ0.176及び0.385 µg/mL であった。平均血漿中 Cmax には投与後0.5から1時間の間に到達した。Cmax に達した後、MK-6482は速やかに血漿中から消失し、0.8 mg/kg/日の平均血漿中 MK-6482濃度（トラフ値）は Cmax 値に対して7%未満であり、2 mg/kg/日の平均血漿中 MK-6482濃度は Cmax 値に対して1%であった。さらに、MK-6482の全身曝露、AUC0-12及び Cmax 値に明らかな性差は認められず、概して0.8 mg/kg/日と2 mg/kg/日群では用量依存性がみられた。TK パラメータ（雌雄合算値）を[表 2.6.6-32]に示す。

表 2.6.6-32　MK-6482 を経口投与したラットにおける
平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-9010）：試験 13 週（雌雄合算値）

		Dose (mg/kg b.i.d.)			
		0.4 (0.8 mg/kg/day)		1 (2 mg/kg/day)	
		Group		Group	
		2		3	
Parameter	Units	Mean	SE	Mean	SE
AUC0-12 hr	µg*hr/mL	0.381	0.0550	1.08	0.115
Cmax	µg/mL	0.176	0.0171	0.385	0.0175
Tmax	hr	0.500	0.00	0.583	0.0833

AUC0-12hr= area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12hours; Cmax=maximum plasma concentration; SE=standard error; TK=toxicokinetic; Tmax=time at maximum plasma concentration
Animals received 0.4 or 1 mg/kg twice daily (b.i.d.) for a total daily dose of 0.8 or 2 mg/kg/day.
The second dose was administered 12 hours (± 30 minutes) after the first dose.

結論として、MK-6482を SD ラット（雌雄）に0.8及び2 mg/kg/日の用量で13週間（BID）投与した際の忍容性は良好であり、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。さらに、MK-6482に関連した体重、摂餌量、臨床検査（凝固系、血液生化学及び尿検査）及び眼科検査に影響はみられなかった。MK-6482に関連した投与期間中検査所見に毒性学的な意義はなく、2 mg/kg/日で認められたごく軽度の赤血球量の減少に限定された。臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見にMK-6482に関連した変化はみられなかった。

以上の結果から、NOAEL は2 mg/kg/日であった。

2.6.6.8.7　その他の試験

2.6.6.8.7.1　光毒性試験

MK-6482の UV 及び可視光の吸光を評価したところ、290 nm でのモル吸光係数は2,375 L mol^{-1} cm^{-1}であり、他の波長でのモル吸光係数は低値であった（閾値1,000未満）。この結果に基づき、MK-6482を in vivo 光毒性試験で評価した。

2.6.6.8.7.1.1　有色ラットを用いた3日間経口投与光毒性及び TK 試験（TT #[redacted]-9011）

MK-6482を雌の Long-Evans ラットに3日間連続経口投与し、キセノンランプ（太陽光による刺激を模倣）を照射した際の MK-6482の光毒性を評価するために本 GLP 試験を実施した。試験デザインを[表 2.6.6-33]に示す。

表 2.6.6-33　MK-6482 を 3 日間経口投与した有色ラットにおける光毒性及び TK 評価：試験デザイン（TT #[redacted]-9011）

Group	Number of Rats	Descriptor	Dose Level (mg/kg/dose) / Daily Dose (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)	UVA Dose, Joules/cm^2 (J/cm^2)	Interval Between Last Dose and UVR Exposure [a] (hours ± minutes)
1	5 + 3[b]	Control Article	0/0	0	10	10 ± 1	2 ± 15
2	5 + 3[b]	MK-6482	100/200	10	10	10 ± 1	2 ± 15

Tmax = Time at maximum plasma concentration; UVA = Ultraviolet A; UVR = Ultraviolet Radiation
a　Interval based was on the anticipated Tmax of the test article. The actual exposure time of the group was based on the average dosing time of the group.
b　Rats assigned to the bioanalysis phase. These rats were not anesthetized or exposed to UVR.

本試験では死亡、一般状態、皮膚反応、体重、体重増加量、血漿中 MK-6482濃度を評価した。

MK-6482を0（0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液）又は100 mg/kg BID（0又は200 mg/kg/日）の用量で雌の Long-Evans ラットに3日間連続（12時間間隔）で経口投与した。初回投与は試験1日目に行い、最終投与の約2時間後に1回紫外線照射した。200 mg/kg/日群において MK-6482による光毒性を示唆する皮膚反応は認められなかった。試験期間を通して MK-6482投与に関連した死亡、有害な一般状態所見、体重の変化はみられなかった。

2.6.6.8.7.2　予備 TK 試験

2.6.6.8.7.2.1　マウスを用いた探索的単回経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-1033）

MK-6482をマウスに単回経口投与した際の TK 評価のために本試験を行った。

Crl:CD1（ICR）マウスを3群（各群雄10匹）に群分けし、60、200及び600 mg/kg の用量の MK-6482 [[redacted]処方を0.5%（w/v）MC/0.1%（w/v）HPMCAS-HF/20 mM TRIS 水溶液（pH 7.2）を用いて調製]を10 mL/kg の容量で投与した。MK-6482[redacted]処方（[redacted]）の組成は、MK-6482（[redacted]及び[redacted]、[redacted]%）と[redacted]（[redacted]%）からなる。

動物の評価は生死の確認のみを実施した。また、単回投与後の血漿中 MK-6482濃度を測定した。

動物はすべて試験終了時まで生存し、最終採血を終えた後に安楽死を行い、剖検はせずに試験から除外した。

TK パラメータを[表 2.6.6-34]に示す。

表 2.6.6-34　MK-6482 を経口投与した雄マウスにおける
平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-1033）：試験 1 日

Dose (mg/kg)	Group	Parameter	Units	Sex: Male Mean	Sex: Male SE
60	1	AUC0-24 hr	µg*hr/mL	96.6	4.16
		Cmax	µg/mL	15.4	0.960
		Tmax	hr	2.00	NC
200	2	AUC0-24 hr	µg*hr/mL	362	20.0
		Cmax	µg/mL	40.5	6.55
		Tmax	hr	0.500	NC
600	3	AUC0-24 hr	µg*hr/mL	590	53.0
		Cmax	µg/mL	60.7	6.41
		Tmax	hr	1.00	NC

AUC0-24hr= area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax= maximum plasma concentration; NC = not calculated; SE=standard error; TK=toxicokinetic; Tmax=time at maximum plasma concentration

2.6.6.8.7.2.2　SD ラット及び Wistar Han ラットを用いた探索的単回経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-1023）

3種の処方の MK-6482を SD ラット及び Wister Han ラットに単回経口投与した際の TK 評価のために本試験を行った。

Crl:CD（SD）ラット及び Wistar Han ラットを12群（各群雄8匹）に群分けし、MK-6482の[redacted]又は[redacted]処方を3種類の媒体［媒体1：0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液、媒体2：10% Tween 80水溶液、媒体3：0.5%（w/v）MC/0.1%（w/v）HPMCAS-HF/20 mM TRIS 水溶液（pH 7.2）］を用いて100又は300 mg/kg/日の用量に調製し、5 mL/kg の容量で投与した。試験デザインを[表 2.6.6-35]に示す。

表 2.6.6-35　SD ラット及び Wistar Han ラットを用いた探索的単回経口投与 TK 試験：試験デザイン（TT #[redacted]-1023）

Group	Test Article Lot Number/ Vehicle Number	Test Article Dose Level/Vehicle	Strain	Males
1	[redacted]	100 mg/kg in 0.5% Tween 80/0.5% MC	Sprague Dawley	8
2	in Vehicle 1		Wistar Han	8
3	[redacted]	100 mg/kg in 10% Tween 80	Sprague Dawley	8
4	in Vehicle 2		Wistar Han	8
5	[redacted]	100 mg/kg in 0.5% MC/ 0.1% HPMCAS-HF/20 mM TRIS pH 7.2	Sprague Dawley	8
6	in Vehicle 3		Wistar Han	8
7	[redacted]	300 mg/kg in 0.5% Tween 80/0.5% MC	Sprague Dawley	8
8	in Vehicle 1		Wistar Han	8
9	[redacted]	300 mg/kg in 10% Tween 80	Sprague Dawley	8
10	in Vehicle 2		Wistar Han	8
11	[redacted]	300 mg/kg in 0.5% MC/ 0.1% HPMCAS-HF/20 mM TRIS pH 7.2	Sprague Dawley	8
12	in Vehicle 3		Wistar Han	8

HPMCAS-HF =Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-HF; TRIS = Tromethamine
- Vehicle 1: 0.5% (w/v) Tween 80/0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water (0.5% Tween 80/0.5% MC).
- Vehicle 2: 10% (w/w) Tween 80 in deionized water (10% Tween 80).
- Vehicle 3: 0.5% (w/v) methylcellulose/0.1% (w/v) hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-HF with 20 mM tromethamine in deionized water, pH 7.2 ± 0.1 (0.5% MC/0.1% HPMCAS-HF/20 mM TRIS pH 7.2).

動物の評価は生死の確認のみを実施した。また、単回投与後の血漿中被験物質濃度を測定した。

動物はすべて試験終了時まで生存した。

TK パラメータを[表 2.6.6-36]及び[表 2.6.6-37]に示す。

表 2.6.6-36　100 mg/kg の MK-6482 を経口投与したラットにおける
平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-1023）：試験 1 日

Group	Vehicle (Strain)	Parameter	Units	Sex: Male Mean	Sex: Male SE
1	0.5% Tween 80/ 0.5% MC (SD)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	18.1	1.93
		Cmax	µg/mL	1.73	0.278
		Tmax	hr	4.00	NC
2	0.5% Tween 80/ 0.5% MC (WH)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	21.6	1.81
		Cmax	µg/mL	2.35	0.127
		Tmax	hr	2.00	NC
3	10% Tween 80 (SD)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	22.3	1.75
		Cmax	µg/mL	2.65	0.194
		Tmax	hr	0.500	NC
4	10% Tween 80 (WH)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	24.8	2.16
		Cmax	µg/mL	3.00	0.176
		Tmax	hr	1.00	NC
5	0.5% MC/ 0.1% HPMCAS-HF/ 20 mM TRIS pH 7.2 (SD)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	123	13.7
		Cmax	µg/mL	17.0	3.22
		Tmax	hr	2.00	NC
6	0.5% MC/ 0.1% HPMCAS-HF/ 20 mM TRIS pH 7.2 (WH)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	135	11.5
		Cmax	µg/mL	20.6	2.68
		Tmax	hr	1.00	NC

AUC0-24hr= area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax= maximum plasma concentration; HPMCAS-HF= Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-HF; MC= Methylcellulose; NC= not calculated; SD=Sprague Dawley; SE=standard error; TK=toxicokinetic; Tmax=time at maximum plasma concentration; TRIS = Tromethamine; WH=Wistar Han

表 2.6.6-37　300 mg/kg の MK-6482 を経口投与したラットにおける
平均血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-1023）：試験 1 日

Group	Vehicle (Strain)	Parameter	Units	Sex: Male	
				Mean	SE
7	0.5% Tween 80/ 0.5% MC (SD)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	27.2	4.49
		Cmax	µg/mL	2.28	0.300
		Tmax	hr	4.00	NC
8	0.5% Tween 80/ 0.5% MC (WH)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	22.6	3.35
		Cmax	µg/mL	1.79	0.470
		Tmax	hr	4.00	NC
9	10% Tween 80 (SD)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	18.8	1.86
		Cmax	µg/mL	2.65	0.491
		Tmax	hr	1.00	NC
10	10% Tween 80 (WH)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	26.5	1.82
		Cmax	µg/mL	2.93	0.272
		Tmax	hr	1.00	NC
11	0.5% MC/ 0.1% HPMCAS-HF/ 20 mM TRIS pH 7.2 (SD)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	429	38.1
		Cmax	µg/mL	33.5	1.45
		Tmax	hr	1.00	NC
12	0.5% MC/ 0.1% HPMCAS-HF/ 20 mM TRIS pH 7.2 (WH)	AUC0-24hr	µg*hr/mL	408	35.2
		Cmax	µg/mL	30.2	4.17
		Tmax	hr	1.00	NC

AUC0-24hr= area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; Cmax= maximum plasma concentration; HPMCAS-HF= Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-HF; MC= Methylcellulose; NC= not calculated; SD=Sprague Dawley; SE=standard error; TRIS = Tromethamine; TK=toxicokinetic; Tmax=time at maximum plasma concentration; WH=Wistar Han

媒体の種類及び用量にかかわらず、MK-6482の平均血漿中 AUC0-24及び Cmax 値は SD ラットと Wistar Han ラットで同様であった。両系統のラットで媒体1（0.5%MC/0.5%Tween 80水溶液）と媒体2（10% Tween80水溶液）を用いた際の MK-6482の平均血漿中曝露量は類似していた一方で、媒体3［0.5%（w/v）MC/0.1%（w/v）HPMCAS-HF/20 mM TRIS（pH 7.2)］を用いた際の平均血漿中 AUC0-24及び Cmax は、媒体1と比較して顕著に高かった（100 mg/kg で6～10倍、300 mg/kg で15～18倍)。

概して、100 mg/kg 及び300 mg/kg 群の MK-6482の平均血漿中 AUC0-24及び Cmax 値は、すべての媒体及び両系統のラットで用量比を下回っていた（両系統で概して用量比通りの増加を示した媒体3を用いた際の平均血漿中 AUC0-24を除く)。

2.6.6.9　考察及び結論

非臨床試験の結果から、MK-6482のマウス（rasH2 Tg）、ラット（Wistar Han 及び SD）及びイヌを用いた28日間及び／又は13週間試験（GLP）における良好な忍容性が確認された。

投与液選択の際、溶液状態では高曝露を示したが[2.6.4.3 項]、溶液にはエタノール又はジメチルアセトアミドが含まれているため、反復投与毒性試験の溶媒としては適切ではなかった。そのため、曝露量及び溶媒の安定性に基づいて[2.6.4.3 項]、初期の反復投与毒性試験では MK-6482の[redacted]処方並びに媒体として0.5%MC 及び0.5%Tween 80水溶液を選択した。さらに、SD ラットにおける MK-6482（[redacted]処方）の半減期が短いことから、ラットを用いた28日間及び13週間反復投与毒性試験ではより高い曝露を得るために BID 投与を選択した[2.6.4.3 項]。その後、初期の反復投与毒性試験で用いられた処方と比較して、異なる処方及び媒体が全身曝露量の増加に寄与するかどうかを検証するため、ラットを用いて新しい[redacted]処方の曝露量評価を実施した。その結果、0.5%（w/v）MC/0.1%（w/v）HPMCAS-HF/20 mM TRIS 水溶液（pH 7.2）を用いて調製した[redacted]処方の MK-6482が最も高い曝露量を示したことから、後のラット及びマウスを用いた試験ではこの処方を使用した。

MK-6482に関連した赤血球量への影響はマウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験で一貫して認められた。影響の程度は、反復投与により赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値が約30%～50%減少する程度で安定した。赤血球系への影響は有害ではなく、用量依存的（ラット13週間試験でのヘモグロビンは2、6、20及び200 mg/kg/日でそれぞれ約-8.3%、-11%、-17%及び-24%、イヌ13週間試験でのヘモグロビンは1、5及び30 mg/kg/日でそれぞれ約-37%、-43%及び-47%）かつ可逆的であり、MK-6482の薬理作用である腎臓でのエリスロポエチン発現に関わる HIF-2α 阻害に関連したものと考えられた[4.3: 05BTDF]。

ラットでは、MK-6482に関連した有害な毒性が雄生殖器に認められた。肉眼所見として精巣の小型化／軟化、重量低下がみられ、病理組織学的検査では精子減少、精原細胞変性、多核巨細胞（精巣）及び低精子形成（精巣上体）を伴っており、26週間の回復期間後も回復はみられなかった。これらの所見は精子運動性及び精子数の減少、並びに異常精子数の増加と関連していた。一部の動物では、精子の所見は28日間の回復期間終了時の剖検において部分的な回復がみられた。SD ラットの28日間試験では、200 mg/kg/日群の28日間回復期間終了時の前立腺重量は同時対照群と比較して軽度な低下がみられたが、投与期間終了時には前立腺重量の低下はみられなかった。さらに、SD ラットの13週間試験の投与期間終了時に200 mg/kg/日群での前立腺重量の変化はみられなかった。したがって、28日間試験でみられた前立腺重量の低下は偶発的な所見と考えられた。病理組織学的検査における雄生殖器の変性性所見に基づき、SD ラットの28日間及び13週間試験における雄の NOAEL はそれぞれ6 mg/kg/日及び2 mg/kg/日であった。雌の NOAEL は28日間及び13週間試験の両方で高用量の200 mg/kg/日以上であった。

ビーグル犬では、MK-6482に関連した有害な毒性は確認されず、28日間及び13週間試験のいずれにおいても、精子検査及び精巣／精巣上体の病理組織学的検査への影響は認められなかった。

NOAEL は30 mg/kg/日以上であった。

MK-6482のヒト主要代謝物である PT3317は第II相代謝物の O-グルクロン酸抱合体であり、毒性学的に懸念されるものではない。しかしながら、代謝物 PT3317の毒性評価を反復投与毒性試験の一部として実施した。イヌ3ヵ月間毒性試験で PT3317の曝露量は最大となり、これは PT3317のヒトでの曝露を超えていた。したがって、PT3317の安全性はイヌにおいて十分に評価されている。ラットを用いた胚・胎児発生毒性予備試験では、MK-6482による胚・胎児致死及び催奇形性がみられたことから PT3317に関する評価は不要と考えられた。

In vitro の微生物を用いた変異原性試験並びに in vitro 及び in vivo 小核試験において、MK-6482は遺伝毒性を示さなかった。

SD ラットを用いた胚・胎児発生毒性予備試験では、妊娠6～17日の妊娠ラットに3、30及び100 mg/kg BID（6、60及び200 mg/kg/日）の用量で MK-6482（[redacted]処方）を投与した。発生毒性はすべての用量でみられ、60 mg/kg/日以上の群で胚・胎児致死の増加（120 mg QD を投与した際のヒト AUC0-24の約0.4倍）、6及び60 mg/kg/日群で胎児体重の減少、骨化減少、及び奇形が認められた（200 mg/kg/日群では100%の胚・胎児致死により検査可能な胎児は得られなかった）。さらに、ラットに反復投与した一般毒性試験の結果から想定されたとおり、60及び200 mg/kg/日群で赤血球量の減少（同時対照群の平均値と比較してヘモグロビン及びヘマトクリット値で最大約-23%）がみられた。ラットにおける発生毒性に関する NOAEL は特定できなかった。HIF-2α 遺伝子ノックアウトマウスの胚では心血管系障害及び胚致死が報告されていることから[4.3: 05FRRV][4.3: 05FRS2]、ラットの試験で認められた胚・胎児毒性は MK-6482の作用機序に関連する可能性が示唆された。非妊娠ウサギ忍容性試験では、MK-6482の忍容性は良好であった。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験で特定されたリスクに基づき、ウサギを用いたさらなる試験は実施しなかった。

MK-6482は光毒性を示さず、労働安全衛生プログラムに準じて実施した評価において、非刺激性物質及び非皮膚感作性物質に分類された。

新しい処方の MK-6482を用いたラットの試験では、初期のラットの試験で得られた曝露量と比較して約12倍高い全身曝露量が得られたが、新たな毒性は確認されなかった。ラットにおける MK-6482の毒性プロファイルに変化はみられず、雌雄の赤血球量に対する影響及び雄生殖器に対する影響が認められた。

動物とヒトの曝露量比較を[表 2.6.6-38]に示す。

表 2.6.6-38　MK-6482 の曝露量比

Species	Study Duration	Dose Levels (mg/kg/day)	AUC0-24 hr (µg*hr/mL) [a]	Exposure Multiple [b]
Repeat-Dose Toxicity				
Mouse	28-Day [c] (TT #[redacted]-9012)	30	102	2.6
		60 (male NOAEL)	186	4.7
		150	250	6.3
		600 (female NOAEL)	573	14.4
Rat	28 Day [d] (TT #[redacted]-7820)	6 (male NOAEL)	3.82	0.1
		20	8.92	0.2
		200 (female NOAEL)	35.4	0.9
	13 Week [d] (TT #[redacted]-7809)	2 (male NOAEL)	1.64	0.04
		6	3.16	0.1
		20	8.08	0.2
		200 (female NOAEL)	17.8	0.4
	13-Week [c] (TT #[redacted]-9011)	30 (male NOAEL)	66.3	1.7
		100	215	5.4
		300 (female NOAEL)	466	11.7
Dog	28 Day [d] (TT #[redacted]-7821)	1	7.37	0.2
		5	19.8	0.5
		30 (NOAEL)	38.1	1
	13 Week [d] (TT #[redacted]-7808)	1	6.94	0.2
		5	18.3	0.5
		30 (NOAEL)	29.6	0.7
Reproductive and Developmental Toxicity				
Rat	Embryo-fetal development [d] (TT #[redacted]-7004)	6	2.60	0.1
		60	14.9	0.4
		200	28.2	0.7

AUC0-24hr = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; NOAEL = No-observed-adverse-effect level; QD = Once daily

a　AUC0-24hr = 2*AUC0-tau for rat (twice daily dosing) in TT #[redacted]-7820, TT #[redacted]-7809, TT #[redacted]-7004; AUC0-24hr = AUC0-tau for other studies of mouse, dog and rat (once daily dosing)

b　Exposure multiples are based on geometric mean exposures as determined by PopPK analysis, AUC0-24 hr of 39.9 µg*hr/mL (clinical exposure at 120 mg QD in Japanese advanced renal cell carcinoma patients), details of which can be found in the summary of clinical pharmacology studies [Sec. 2.7.2.4]

c　[redacted] form was used for each dose level in 0.5% (w/v) methylcellulose/0.1% HPMCAS-HF with 20mM tromethamine in deionized water, pH 7.2 ± 0.1.

d　[redacted] form was used for each dose level in a vehicle: 0.5% (w/v) Tween 80/0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water

結論として、非臨床試験プロファイルから MK-6482（120 mg QD）ががん患者の治療に安全に使用できることが支持された。

2.6.6.10　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「4.3参考文献」に示した。