目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.2　臨床薬理試験
2.7.2.1　背景
2.7.2.1.1　概観
2.7.2.1.1.1　MK-6482の薬物動態
2.7.2.1.1.2　MK-6482の薬力学
2.7.2.1.1.3　内因性要因及びゲノム薬理学
2.7.2.1.1.4　外因性要因
2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要
2.7.2.1.2.1　血漿蛋白結合及び血球移行性
2.7.2.1.2.2　In vitro 代謝
2.7.2.1.2.3　In vitro トランスポーター試験
2.7.2.1.2.4　ヒトチトクロム P450及びその他の関連酵素の in vitro 阻害作用及び誘導作用
2.7.2.1.3　用法・用量選択及び曝露－反応関係
2.7.2.1.3.1　臨床推奨用法・用量及び設定根拠
2.7.2.1.3.2　MK-6482-005試験（進行腎細胞癌）における曝露－反応関係
2.7.2.1.3.3　MK-6482-004試験（VHL 病関連腫瘍）における曝露－反応関係
2.7.2.1.3.4　日本人における臨床推奨用法・用量の設定根拠
2.7.2.1.4　曝露量の変動の影響
2.7.2.2　個々の試験結果の要約
2.7.2.2.1　非対照臨床試験
2.7.2.2.1.1　MK-6482-001（001試験）
2.7.2.2.2　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験
2.7.2.2.2.1　MK-6482-008（008試験）
2.7.2.2.3　内因性要因を検討した試験
2.7.2.2.3.1　MK-6482-007（007試験）
2.7.2.2.3.2　MK-6482-020（020試験）
2.7.2.2.3.3　MK-6482-021（021試験）
2.7.2.2.3.4　MK-6482-025（025試験）
2.7.2.2.4　外因性要因を検討した試験
2.7.2.2.4.1　MK-6482-009（009試験）
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.2.3.1　母集団薬物動態解析並びに有効性、安全性及び薬力学マーカーに関する曝露－

反応解析
2.7.2.3.1.1　母集団薬物動態解析
2.7.2.3.1.2　有効性に関する曝露－反応解析
2.7.2.3.1.3　安全性に関する曝露－反応解析
2.7.2.3.1.4　薬力学マーカーに関する曝露－反応解析
2.7.2.3.2　ヒトにおける薬物動態
2.7.2.3.2.1　薬物動態プロファイル
2.7.2.3.2.2　薬物動態プロファイルの概要
2.7.2.3.3　内因性要因の評価
2.7.2.3.3.1　年齢
2.7.2.3.3.2　性別
2.7.2.3.3.3　病態／がん種
2.7.2.3.3.4　代謝酵素の表現型（UGT2B17及び CYP2C19の表現型）
2.7.2.3.3.5　体重／BMI
2.7.2.3.3.6　人種／民族
2.7.2.3.3.7　肝機能障害
2.7.2.3.3.8　腎機能障害
2.7.2.3.4　外因性要因の評価
2.7.2.3.4.1　薬物相互作用において基質として MK-6482が受ける影響の評価
2.7.2.3.4.2　薬物相互作用において相互作用薬として MK-6482が与える影響の評価
2.7.2.3.5　薬力学及びその他の安全性評価項目
2.7.2.3.5.1　QTc
2.7.2.4　日本人進行 RCC 患者集団
2.7.2.4.1　日本人患者と非アジア人患者における薬物動態の比較
2.7.2.4.2　有効性に関する曝露―反応関係
2.7.2.4.3　安全性に関する曝露－反応関係
2.7.2.4.3.1　貧血
2.7.2.4.3.2　低酸素症
2.7.2.5　特別な試験
2.7.2.6　結論
2.7.2.7　付録

表一覧

表 2.7.2-1　MK-6482（PT2977）の血漿中薬物動態パラメータの要約（001試験）
表 2.7.2-2　用量漸増パート及び拡大パートの患者における3週目（15日目、投与前）のエリスロポエチン濃度のベースラインからの変化率（001試験）
表 2.7.2-3　日本人及び白人健康女性被験者に MK-6482 40 mg を単回経口投与した際の MK-6482の薬物動態パラメータの要約統計量（007試験）
表 2.7.2-4　Child-Pugh 分類に基づく中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者に MK-6482 80 mg を単回経口投与した際の MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの比較（020試験）
表 2.7.2-5　末期腎不全被験者［血液透析前投与（第2期）及び血液透析後投与（第1期）］及び対照健康被験者に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの比較（021試験）
表 2.7.2-6　日本人健康女性被験者に MK-6482を単回経口投与した際の MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（025試験）
表 2.7.2-7　母集団薬物動態解析に用いた試験の要約
表 2.7.2-8　母集団薬物動態解析で評価した連続変数の共変量の要約
表 2.7.2-9　母集団薬物動態解析で評価した離散変数の共変量の要約
表 2.7.2-10　母集団薬物動態解析における最終モデルの MK-6482の母集団薬物動態パラメータの推定値
表 2.7.2-11　ベイズ推定した薬物動態パラメータの幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数
表 2.7.2-12　服薬を忘れた又は遅延した場合の曝露量の比較
表 2.7.2-13　有効性、バイオマーカー及び安全性に関する E-R 解析に含めた患者数　（004試験）
表 2.7.2-14　有効性、安全性及びバイオマーカーに関する E-R 解析に含めた患者数　（005試験）
表 2.7.2-15　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとの BOR のベースラインからの変化量（%）　（004試験）
表 2.7.2-16　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとの TTR（週）（004試験）
表 2.7.2-17　RCC の手術を受けた RCC 患者の一覧（004試験）
表 2.7.2-18　CNS 腫瘍患者における AUCavgeot の四分位ごとの CNS 病変の ORR　（004試験）
表 2.7.2-19　RCC 患者における AUCavg の四分位ごとの増悪又は死亡までの中央値　（005試験）
表 2.7.2-20　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとのイベント発現までの期間の中央値（005試験）
表 2.7.2-21　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとの DOR の中央値（005試験）
表 2.7.2-22　AUCavg の四分位ごとの Grade 3以上の貧血及び低酸素症の発現状況　（004試験）

表 2.7.2-23　Grade 3以上の貧血の発現割合に関する AUCavg 及び Hgb のベースライン値を予測因子とした線形ロジスティック回帰モデルのパラメータ推定値　（001試験及び004試験）
表 2.7.2-24　治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った 治験薬と関連ありの有害事象の発現症例の一覧（004試験）
表 2.7.2-25　AUCnom の四分位ごとの減量（004試験）
表 2.7.2-26　AUCnom の四分位ごとの休薬（004試験）
表 2.7.2-27　AUCavg の四分位ごとの Grade 3以上及び全 Grade の貧血の発現割合　（005試験）
表 2.7.2-28　AUCavg の四分位ごとの Grade 3以上及び全 Grade の低酸素症の発現割合　（005試験）
表 2.7.2-29　AUCnom の四分位ごとの減量（005試験）
表 2.7.2-30　AUCnom の四分位ごとの投与中止（005試験）
表 2.7.2-31　AUCnom の四分位ごとの休薬（005試験）
表 2.7.2-32　AUCwk3の四分位ごとの Week 3での EPO のベースラインからの変化率　（004試験）
表 2.7.2-33　AUCwk3の四分位ごとの Week 3での EPO のベースライン値からの変化率　（005試験）
表 2.7.2-34　MK-6482 120 mg QD 時の患者の薬物動態パラメータ　（シミュレーション）
表 2.7.2-35　MK-6482 120 mg QD 投与時の累積係数の幾何平均（シミュレーション）
表 2.7.2-36　健康被験者及び患者に MK-6482 120 mg 投与時の 薬物動態パラメータの平均値（CV%）の比較
表 2.7.2-37　母集団薬物動態解析対象集団における MK-6482の曝露量に対する UGT2B17及びCYP2C19の表現型の影響
表 2.7.2-38　人種ごとのベイズ推定した定常状態時の薬物動態パラメータの要約統計量（005試験）

図一覧

図 2.7.2-1　MK-6482（PT2977）の平均血漿中濃度（ng/mL）推移　（正規プロット及び片対数プロット）（001試験）
図 2.7.2-2　投与開始後15日目におけるエリスロポエチンのベースラインからの平均変化率（001試験）
図 2.7.2-3　ヒトにおける MK-6482の代謝物の推定化学構造式
図 2.7.2-4　母集団薬物動態モデルで評価した MK-6482の AUCss、Cmax 及び Cmin に対する共変量の単変量効果（全被験者、120 mg 1日1回投与）
図 2.7.2-5　服薬を忘れた又は遅延した場合の薬物動態プロファイル（中央値）の比較
図 2.7.2-6　RCC 患者における ORR と AUCavgeot との関係のプロット　（AUCavgeot の四分位ごとに ORR を分類し、線形ロジスティック回帰分析を行った）　（004試験）
図 2.7.2-7　RCC 患者における DCR と AUCavgeot との関係のプロット　（AUCavgeot の四分位ごとに DCR を分類し、線形ロジスティック回帰分析を行った）　（004試験）
図 2.7.2-8　RCC 患者における BOR のベースラインからの変化量（%）と AUCavgeot との散布図（004試験）
図 2.7.2-9　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとの BOR のベースラインからの変化量の箱ひげ図（004試験）
図 2.7.2-10　RCC 患者における TTR（週）と AUCavgeot との散布図（004試験）
図 2.7.2-11　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとの TTR（週）の箱ひげ図　（004試験）
図 2.7.2-12　CNS 腫瘍患者における CNS 病変の ORR と AUCavgeot との関係のプロット（AUCavgeot の四分位ごとに ORR を分類し、線形ロジスティック回帰分析を行った）　（004試験）
図 2.7.2-13　RCC 患者における AUCavg の四分位ごとの PFS の Kaplan-Meier 曲線　（005試験）
図 2.7.2-14　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとの OS の Kaplan-Meier 曲線　（005試験）
図 2.7.2-15　RCC 患者における ORR と AUCavgeot との関係のプロット　（AUCavgeot の四分位ごとに ORR を分類し、線形ロジスティック回帰分析を行った）　（005試験）
図 2.7.2-16　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとの DOR の Kaplan-Meier 曲線　（005試験）
図 2.7.2-17　Grade 3以上の貧血及び Grade 3以上の低酸素症の発現時期の分布　（004試験）
図 2.7.2-18　Grade 3以上の貧血（上図）及び Grade 3以上の低酸素症（下図）の発現割合と AUCavg との比較　（AUCavg の四分位ごとの発現割合及び線形ロジスティック回帰分析）（004試験）
図 2.7.2-19　Grade 3以上の貧血の発現割合と Hgb のベースライン値との関係　（Hgb のベースライン値の四分位ごとの発現割合及び線形ロジスティック回帰分析）　（004試験）

図 2.7.2-20　AUCavg 及び Hgb のベースライン値を予測因子とする線形ロジスティック回帰モデルに基づく Grade 3以上の貧血の予測発現割合と AUCavg との比較 （Hgb のベースライン値：10、12及び14 g/dL）
図 2.7.2-21　AUCavg の四分位ごとの Grade 3以上の貧血及び低酸素症に関する Kaplan-Meier 曲線（004試験）
図 2.7.2-22　AUCnom の四分位ごとの減量の Kaplan-Meier 曲線 （004試験）
図 2.7.2-23　AUCnom の四分位ごとの休薬の Kaplan-Meier 曲線（004試験）
図 2.7.2-24　Grade 3以上の貧血及び低酸素症の発現時期の分布（005試験）
図 2.7.2-25　全 Grade の貧血及び低酸素症の発現時期の分布（005試験）
図 2.7.2-26　Grade 3以上（上図）及び全 Grade（下図）の貧血の発現割合と AUCavg との比較 （AUCavg の四分位ごとの発現割合及び線形ロジスティック回帰分析）（005試験）
図 2.7.2-27　Grade 3以上（上図）及び全 Grade（下図）の低酸素症の発現割合と AUCavg との比較 （AUCavg の四分位ごとの発現割合及び線形ロジスティック回帰分析）（005試験）
図 2.7.2-28　Hgb のベースライン値に対する Grade 3以上（上図）及び 全 Grade（下図）の貧血の発現割合 （Hgb のベースライン値の四分位ごとの発現割合及び線形ロジスティック回帰分析） （005試験）
図 2.7.2-29　AUCavg 及び Hgb のベースライン値を予測因子とする 線形ロジスティック回帰モデルに基づく Grade 3以上（上図）及び全 Grade（下図）の貧血の 予測発現割合と AUCavg との比較 （Hgb のベースライン値：10、12及び14 g/dL）
図 2.7.2-30　AUCavg の四分位ごとの Grade 3以上（上図）及び全 Grade（下図）の 貧血の Kaplan-Meier 曲線（005試験）
図 2.7.2-31　AUCavg の四分位ごとの Grade 3以上（上図）及び全 Grade（下図）の 低酸素症の Kaplan-Meier 曲線（005試験）
図 2.7.2-32　AUCnom の四分位ごとの減量の Kaplan-Meier 曲線（005試験）
図 2.7.2-33　AUCnom の四分位ごとの投与中止の Kaplan-Meier 曲線（005試験）
図 2.7.2-34　AUCnom の四分位ごとの休薬の Kaplan-Meier 曲線（005試験）
図 2.7.2-35　Week 3での EPO のベースライン値からの変化率と AUCwk3との散布図 （004試験）
図 2.7.2-36　AUCwk3の四分位ごとの Week 3での EPO のベースライン値からの変化率の 箱ひげ図（004試験）
図 2.7.2-37　Week 3での EPO のベースライン値からの変化率と AUCwk3との散布図 （005試験）
図 2.7.2-38　AUCwk3の四分位ごとの Week 3での EPO のベースライン値からの変化率の 箱ひげ図（005試験）
図 2.7.2-39　母集団薬物動態解析に基づく患者に MK-6482 120 mg QD 投与時の 平均薬物動態プロファイルのシミュレーション

図 2.7.2-40　母集団薬物動態解析における患者の肝機能障害別の CL/F
図 2.7.2-41　母集団薬物動態解析における120 mg QD 投与時の肝機能障害別の AUCss
図 2.7.2-42　母集団薬物動態解析における患者の腎機能障害別の CL/F
図 2.7.2-43　母集団薬物動態解析における120 mg QD 投与時の腎機能障害別の AUCss
図 2.7.2-44　統計モデルを用いた経時的な QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）（ECG 解析対象集団）
図 2.7.2-45　血漿中 MK-6482（PT2977）濃度の十分位ごとに集計したモデルに基づく ΔQTcF の予測値（平均値及び90%信頼区間）及び ΔQTcF の実測値（平均値及び90%信頼区間）　（薬物動態－薬力学解析対象集団）
図 2.7.2-46　人種を特定した RCC 患者における ORR と AUCavgeot との関係のプロット（AUCavgeot の四分位ごとに ORR を分類し、ロジスティック回帰分析を行った）　（005試験）
図 2.7.2-47　Grade 3以上（上図）及び全 Grade（下図）の貧血の発現割合と 人種を特定した AUCavg との比較　（AUCavg の四分位ごとの発現割合及びロジスティック回帰分析）（005試験）
図 2.7.2-48　Grade 3以上（上図）及び全 Grade（下図）の低酸素症の発現割合と AUCavg との比較　（AUCavg の四分位ごとの発現割合及びロジスティック回帰分析）（005試験）

付録一覧

付録 2.7.2-1　生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の要約
付録 2.7.2-2　薬物動態パラメータの要約
付録 2.7.2-3　CYP2C19の表現型の定義及び頻度
付録 2.7.2-4　UGT2B17の表現型の定義及び頻度
付録 2.7.2-5　ヨーロッパ人における UGT2B17及び CYP2C19の表現型の頻度
付録 2.7.2-6　東アジア人における UGT2B17及び CYP2C19の表現型の頻度
付録 2.7.2-7　日本人における UGT2B17及び CYP2C19の表現型の頻度
付録 2.7.2-8　南アジア人における UGT2B17及び CYP2C19の表現型の頻度
付録 2.7.2-9　アフリカ人における UGT2B17及び CYP2C19の表現型の頻度
付録 2.7.2-10　米国人における UGT2B17及び CYP2C19の表現型の頻度
付録 2.7.2-11　UGT2B17及び CYP2C19の両酵素が poor metabolizer である頻度
付録 2.7.2-12　UGT2B17及び CYP2C19ごとのベイズ推定した定常状態時の薬物動態パラメータの要約統計量　（母集団薬物動態解析対象集団）
付録 2.7.2-13　UGT2B17及び CYP2C19ごとのベイズ推定した定常状態時の薬物動態パラメータの要約統計量　（005試験）
付録 2.7.2-14　日本人集団の safety run-in cohort を除いた人種ごとのベイズ推定した定常状態時の薬物動態パラメータの要約統計量　（005試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALAG	Absorption lag time	吸収ラグタイム
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-24	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	投与後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-tau	Area under the plasma concentration-time curve over 1 dose interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCavg	AUCss based on average dose intensity up to the event	イベント発現までの平均用量に基づく AUCss
AUCavgeot	AUCss based on average dose intensity until end of treatment or data cutoff date	投与終了時又はデータカットオフ日までの平均用量に基づく AUCss
AUCnom	AUCss based on nominal dose	規定用量に基づく AUCss
AUCss	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCwk3	AUCss based on average dose intensity up to Day 1 of Week 3	Week 3の1日目までの平均用量に基づく AUCss
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BID	Twice daily	1日2回
BMI	Body mass index	体格指数
BOR	Best overall response	最良総合効果
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,u	Unbound maximum plasma concentration	非結合型の最高血漿中濃度
Cmin	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Duration of response	奏効期間
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EM	Extensive metabolizer	—
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
E-R	Exposure-response	曝露－反応
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FFP	Fit-for-purpose	開発初期製剤
FMF	Final market formulation	市販候補製剤
FMI	Final market image	市販予定製剤
GBM	Glioblastoma	多形膠芽腫
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
HD	Hemodialysis	血液透析
Hgb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HIF	Hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子

略号	定義	
IA1	Interim analysis 1	1回目の中間解析
IA2	Interim analysis 2	2回目の中間解析
IC50	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Iin,max,u	Maximum unbound hepatic inlet concentration	肝臓入口における非結合型最大濃度
IM	Intermediate metabolizer	—
IndC50	Concentration eliciting 50 percent of maximum induction	50%誘導濃度
Indmax	Maximum induction	最大誘導濃度
KA	Absorption rate constant	吸収速度定数
LLC-PK	Lilly Laboratory Cell-Porcine Renal Epithelial cell	ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞
LOESS	Locally estimated scatterplot smoothing	局所重み付け回帰
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素化合物排出蛋白質
MDCKII	Madin-Darby Canine Kidney Cells II	イヌ腎臓尿細管上皮細胞 II
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NM	Normal metabolizer	—
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PaO_2	Arterial blood oxygen pressure	動脈血酸素分圧
P_{app}	Apparent permeability	見かけの透過係数
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1	プログラム細胞死1リガンド1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PGx	Pharmacogenomic(s)	ゲノム薬理学
pH	Potential hydrogen	水素イオン指数
PM	Poor metabolizer	—
PR	Partial response	部分奏効
pNET	Pancreatic neuroendocrine tumors	膵神経内分泌腫瘍
PT3317	Inactive major metabolite of MK-6482	MK-6482の非活性代謝物
QD	Once daily	1日1回
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT 間隔
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン第1.1版
RM	Rapid metabolizers	—
RP2D	Recommended phase 2 dose	第 II 相推奨用量
SD	Stable disease	安定（RECIST 1.1）
SpO_2	Percutaneous oxygen saturation	動脈血酸素飽和度

略号	定義	
t1/2	Elimination half-life	消失半減期
Tmax	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Time to response	奏効までの期間
TTS	Time to surgery	手術までの期間
UGT	Uridine 5'-diphosphate glucuronyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vc/F	Apparent volume of central compartment	見かけの中央コンパートメントの分布容積
Vd/F	Apparent total volume of distribution	見かけの総分布容積
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VHL	von Hippel Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ
Vp/F	Apparent volume of peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	見かけの終末相分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景

MK-6482（ベルズチファン、PT2977）は、HIF-2α を強力に阻害する低分子化合物である。HIF-2α は多くのがんで過剰発現し、腫瘍形成を促進する。経口投与した MK-6482は HIF-2α がヘテロ二量体を形成し、DNA への結合を阻害することで、低酸素性シグナル伝達、腫瘍細胞の増殖及び生存を調節する HIF-2α 標的遺伝子の転写及び発現を低下させる。

MK-6482は、VHL 病関連の RCC、CNS 血管芽腫又は pNET の治療を要するが、即時手術を必要としない VHL 病成人患者に対する治療薬として、120 mg QD の用法・用量で米国及び他国で承認されている。また、PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法による前治療歴を有する進行 RCC 成人患者に対する治療薬として、米国では2023年12月に承認された。

2.7.2.1.1　概観

MK-6482の臨床薬理（第 I 相）試験にて、非 RCC 固形がん患者、健康被験者、中等度肝機能障害被験者及び末期腎不全被験者を対象に MK-6482の薬物動態及び薬力学を評価した。本項で要約した第 I 相試験の一覧を[付録 2.7.2-1]に示す。ヒト初回投与試験である MK-6482-001試験（001試験）では、固形がん患者（大半が進行 RCC 患者）を対象に MK-6482の薬物動態、薬力学、安全性、忍容性及び有効性を検討した。開発初期に実施した本試験では、ヒトにおいて MK-6482を20～240 mg の用量範囲（120 mg BID 投与を含む）で初回投与後及び定常状態時（15日目）に頻回採血し、MK-6482の薬物動態を評価した。VHL 病関連腫瘍患者を対象とした主要な第 II 相試験である MK-6482-004試験（004試験）及び進行 RCC 患者を対象とした主要な第III相試験である MK-6482-005試験（005試験）では、MK-6482 120 mg 初回投与後及び定常状態時に少数回の薬物動態評価用検体を採取した。また、遺伝子多型を有する2つの代謝酵素（UGT2B17及び CYP2C19）が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、MK-6482-007試験（007試験）及び MK-6482-025試験（025試験）を実施した。これらの代謝酵素はいずれも MK-6482の代謝に関与する酵素である。さらに、健康成人に[^{14}C] MK-6482を120 mg（200 µCi）の用量で経口投与した際の MK-6482の吸収、代謝、排泄及びマスバランスを検討した［MK-6482-008試験（008試験）］。加えて、第 I 相試験において中等度肝機能障害［MK-6482-020試験（020試験）］及び末期腎不全［MK-6482-021試験（021試験）］が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

MK-6482の薬物動態は主に第 I 相試験のデータに基づいて評価した。第 I 相試験では、MK-6482 240 mg までの QD 投与（120 mg BID 投与を含む）を受けた固形がん患者95例、並びに MK-6482 200 mg までの単回投与又は120 mg QD で7日間反復投与を受けた健康被験者172例、中等度肝機能障害被験者9例及び末期腎不全被験者8例を対象とした。[2.7.2.2 項]に記載した用量漸増試験（001試験）、健康被験者を対象とした4試験［007試験、008試験、MK-6482-009試験（009試験）及び025試験］並びに中等度肝機能障害被験者及び末期腎不全被験者を対象とした2試験（020試験及び021試験）の薬物動態の結果の要約を[付録 2.7.2-2]に示す。

また、フェニトイン（中程度の CYP2C19誘導剤）が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を検討するための薬物相互作用試験［MK-6482-035試験（035試験）］を実施予定である。この試験は本承認申請時点では終了していないが、[付録 2.7.2-1]に要約した。

MK-6482の臨床開発プログラムでは、FFP[redacted]錠、FMF フィルムコーティング錠及び FMI フィルムコーティング錠の3種類の MK-6482の錠剤が使用された。FMI フィルムコーティング錠は、FMF と処方が同一である。臨床試験で使用した FFP、FMF 及び FMI の処方を[表 2.7.1-1]に示す。臨床試験で使用した製剤の状況を[表 2.7.1-2]に示す。生物薬剤学試験として、臨床での FFP と FMF との同等性を評価した MK-6482-006試験（006試験）、MK-6482での薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した2試験［MK-6482-002試験（002試験）及び MK-6482-014試験（014試験）］及び FMI の経口バイオアベイラビリティに対する[redacted]含有率（最大[redacted]）の影響を評価した MK-6482-019試験（019試験）の4つの第 I 相試験を実施した[2.7.1.2 項]。これらの4試験の薬物動態の結果を[付録2.7.1-12]に示す。

さらに、第 I 相試験（001試験、002試験、006試験、007試験、014試験及び025試験）、第 II 相無作為化用量試験（013試験）、VHL 病関連腫瘍患者を対象とした主要な第 II 相試験（004試験）及び進行 RCC 患者を対象とした主要な第III相試験（005試験）のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した[2.7.2.3.1 項]。

内因性要因として、患者背景である年齢、性別、体重／BMI、人種、民族、病態／がん種（健康被験者、VHL 病関連 RCC、進行 RCC 又はその他の非 RCC 進行固形がん患者）、腎機能障害及び肝機能障害を選択し、これらの内因性要因が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を、非線形混合効果モデルを用いて評価した。また、UGT2B17及び CYP2C19はともに遺伝子多型を有する代謝酵素であることから、UGT2B17及び CYP2C19の表現型が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響についても評価した。

外因性要因の評価のため、in vitro 試験に基づき、MK-6482が基質となる及び／又は MK-6482が併用薬の薬物動態に作用する影響を検討した[2.7.2.3.4 項]。また、臨床薬物相互作用試験において、MK-6482 120 mg QD 反復投与時の CYP3A4誘導作用を検討した（009試験）。

進行 RCC 患者における用法・用量の妥当性を裏付けるため、有効性[2.7.2.3.1.2 項]、安全性[2.7.2.3.1.3 項]及び薬力学マーカー[2.7.2.3.1.4 項]に関する E-R 解析を実施した。関連する様々な腫瘍特異的な離散／連続変数及びイベント発現までの期間（すなわち、ORR、DCR、BOR、TTR、TTS、DOR 及び PFS）と曝露量との関係を評価した。Grade 3以上の貧血及び Grade 3以上の低酸素症の安全性評価項目について、減量、投与中止及び休薬を考慮した曝露量を用いて評価した。さらに、標的結合のバイオマーカーである EPO の曝露－反応関係も検討した。

QTc 間隔に対する MK-6482の影響は、004試験のデータを用いた時点別解析及び濃度－QTc 解析により、ベースラインからの変化量の平均値を評価した。これらの解析に基づき、004試験で得られた曝露量及び血漿中濃度の範囲内では、MK-6482に起因する QTc 間隔の大きな延長（平均で

20 ms 超）はなかった。また、これまでに MK-6482の投与を受けた UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者（005試験、007試験、013試験及び025試験）では、MK-6482に起因すると考えられる QT 間隔の延長を示唆する有害事象（心電図異常を含む）は認められなかったことから、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の表現型である患者においても、QT 間隔の延長リスクは低いと考えられる[2.7.2.3.5.1 項]。

2.7.2.1.1.1　MK-6482の薬物動態

進行固形がん患者に MK-6482を投与した際（001試験）、1～2時間以内に最高血漿中濃度に達した（Tmax）。MK-6482の Cmax 及び AUC0-tau は、20～120 mg QD まで用量に従い増加したが、120～240 mg QD の用量では、これらの薬物動態パラメータは概して類似していた。定常状態時（15日目）の MK-6482の t1/2の平均値は、20～240 mg QD の用量漸増範囲で12.9～21.5時間であり、AUC の累積係数（15日目／1日目）は1.27～1.54であった。用量漸増範囲における定常状態時の被験者間変動（変動係数）は、Cmax で13%～65%、定常状態時の AUC で30%～64%であった[2.7.2.2.1.1 項]。

001試験の拡大パートでは、進行 RCC 患者を対象に120 mg QD 投与での薬物動態を評価した。定常状態時の Cmax 及び AUC0-tau の幾何平均は、それぞれ1.7 µg/mL（4.4 µM）及び18.1 µg·hr/mL（47.3 µM·hr）であった[2.7.2.2.1.1 項]。また、定常状態時の Cmax 及び AUC0-tau の算術平均は、それぞれ1.8 µg/mL（4.7 µM）及び20.4 µg·hr/mL（52.7 µM·hr）であった[2.7.2.2.1.1 項]。

MK-6482 120 mg を、健康被験者に単回投与した際の Cmax 及び AUC と、VHL 病患者及び非 RCC 進行固形がん患者での Cmax 及び AUC を比較したところ、これらのパラメータの平均値は健康被験者と患者で概して類似しており、健康被験者を対象とした試験の結果を患者へ外挿できることが支持された[2.7.2.3.2.1 項]。

001試験において進行 RCC 患者に MK-6482 120 mg QD を投与した際、MK-6482のグルクロン酸抱合体である *O*-グルクロン酸抱合体（PT3317）の Cmax 及び AUC0-24の算術平均は、それぞれ0.6 µg/mL（1.0 µM）及び6.5 µg·hr/mL であった[2.6.4.5 項]。GLP 適用のイヌを用いた13週間反復投与毒性試験では、PT3317の血漿中曝露量は11.7 µg·hr/mL であり[表 2.6.6-23]、臨床での曝露量と比較して約1.9倍高かった。PT3317は HIF-2α を阻害せず[2.6.2.2.1.2 項]、薬物相互作用を引き起こさないと予想される[2.6.4.7 項]。PT3317の終末相における t1/2の平均値は13.9時間であり、MK-6482と類似しており、代謝速度が律速となる薬物動態プロファイルであることが示唆される。

最終的な母集団薬物動態解析において、MK-6482 120 mg QD 投与時の定常状態における Cmax 及び AUCss の幾何平均は、それぞれ1.5 µg/mL（3.9 µM）及び20.8 µg·hr/mL（53.5 µM·hr）と予測された[2.7.2.3.2.1 項]。

2.7.2.1.1.2　MK-6482の薬力学

HIF-2α は、成人の腎臓及び肝臓における EPO の合成を調節する主要な転写因子である[4.3:05BTDF]。したがって、循環血中の EPO 濃度が MK-6482のオンターゲット作用の薬力学マーカーとなる。

血清中 EPO 濃度は、MK-6482の初回投与後数時間以内に急速に低下し、その後も低下し続け、投与開始後約2～3週間で一定となった[5.3.5.2.3: P001V02] [5.3.5.2.1: P004V02]。その後、EPO 値は徐々に上昇し、投与後12週間でベースライン値に回復した[5.3.5.2.1: P004V02]。EPO 低下についてMK-6482の濃度依存的な作用が認められ、MK-6482の曝露量が高いほど EPO 濃度のベースライン値からの低下が大きくなる傾向が認められ、この関係は MK-6482の曝露量が高くなると一定に達すると考えられた[2.7.2.3.1.4 項]。120 mg QD 投与された VHL 病関連腫瘍患者（004試験）では、定常状態である3週目（15日目）の EPO 濃度のベースライン値からの平均変化率は-60.2%であった[2.7.2.3.1.4.2.1 項]。同様に、進行 RCC 患者（005試験）における EPO 濃度のベースライン値からの平均変化率は-60.2%であった[2.7.2.3.1.4.3.1 項]。

2.7.2.1.1.3　内因性要因及びゲノム薬理学

母集団薬物動態解析に基づき、MK-6482の薬物動態に対する患者背景の影響を評価した。検討した要因は、年齢、性別、代謝酵素の表現型（UGT2B17及び CYP2C19の遺伝子多型）、体重／BMI、人種、民族、病態／がん種（健康被験者、VHL 病関連 RCC 患者、進行 RCC 患者又はその他の非 RCC 進行固形がん患者）、腎機能障害（軽度及び中等度）及び肝機能障害（NCI 分類で軽度）である。

母集団薬物動態解析対象集団の典型的な被験者は60歳、体重78 kg、UGT2B17 IM 及び CYP2C19 EM 又は IM である。MK-6482の曝露量（AUCss）に対する共変量の単変量解析に基づくと、評価した内因性要因の影響は、概して典型的な被験者の約0.8～1.25倍の範囲内であった。

母集団薬物動態解析における AUCss の幾何平均は20.8 μg·hr/mL であった[表 2.7.2-34]。60歳、体重78 kg、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM を有する被験者では、基準被験者集団（UGT2B17 EM 及び CYP2C19 EM 又は IM）と比較して、AUCss が3.32倍高くなると予測された[表 2.7.2-37]。UGT2B17の表現型、CYP2C19の表現型及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM であるおおよその頻度を[付録 2.7.2-3]から[付録 2.7.2-11]に示す。

また、母集団薬物動態解析に基づき、日本人進行 RCC 患者の曝露量（AUCss）を推定し、アジア人以外の患者と比較したところ約2倍の増加が認められた。一方で、この日本人患者の曝露量を、欧米人集団よりは日本人集団と比較的類似する UGT2B17及び CYP2C19の表現型の発現頻度を有する日本人以外のアジア人患者と比較したところ、ほぼ同様であった[2.7.2.4.1 項]。なお、母集団薬物動態モデルを用いた内因性要因の検討より、体重、年齢、UGT2B17及び CYP2C19の表現型を組み込んだ結果、人種及び民族は共変量として検出されていない。したがって、日本人患者にお

ける曝露量の非アジア人患者との相違は、人種及び民族の相違よりは UGT2B17及び CYP2C19の表現型の相違の寄与が大きいと考えられる。

2.7.2.1.1.4　外因性要因

MK-6482の薬物相互作用は、in vitro 評価、009試験及び PBPK 解析により検討した[2.7.2.1.2.2 項] [2.7.2.1.2.3 項] [2.7.2.1.2.4 項] [2.7.2.3.4 項] [2.7.2.2.4.1 項]。

MK-6482 120 mg QD 投与とミダゾラム（CYP3A4の基質）を併用投与した際、ミダゾラムの AUC は約40%減少し、Cmax は約34%減少した。これは MK-6482が弱い CYP3A4の誘導剤であることと一貫していた（009試験）。PBPK モデルに基づくと、MK-6482濃度が高い患者において MK-6482は中程度の誘導作用があると予測される。MK-6482を併用投与した際、CYP3A の基質の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。

pH が上昇しても MK-6482[redacted]及び[redacted]の溶解度は低下しない。したがって、胃内 pH を調節する薬剤（プロトンポンプ阻害剤等）の併用の有無にかかわらず、FMI を投与することができる[2.7.1.4 項]。

In vitro 試験により、MK-6482が代謝酵素又はトランスポーターを阻害する可能性を評価した[2.7.2.1.2.3 項] [2.7.2.1.2.4 項]。MK-6482は、主要な CYP 又は UGT 及び薬物トランスポーターを阻害する可能性は低いことが示された。

なお、中程度の CYP2C19誘導剤であるフェニトインが MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験を実施予定である（035試験）。

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要

MK-6482を投与したヒト生体試料を用いた in vitro 試験で、血漿蛋白結合率、血球移行性、MK-6482の消失に関与する酵素及び薬物相互作用について検討した。In vitro 試験の詳細及び非臨床動物種との比較については、[2.6.4 項]に示した。

2.7.2.1.2.1　血漿蛋白結合及び血球移行性

MK-6482のヒト血漿蛋白結合率は平衡透析法を用いて測定した。10 µM の MK-6482濃度でのヒト血漿蛋白結合は中等度であった（血漿蛋白非結合率は約55%）[2.6.4.4.3 項]。

In vitro 試験における血液／血漿中濃度比は0.88であり、MK-6482は赤血球に選択的に分布しないことが示唆された[2.6.4.4.4 項]。

2.7.2.1.2.2　In vitro 代謝

ヒト肝細胞及び HEPATOPAC 共培養系を用いた試験において、MK-6482は酸化及びグルクロン酸抱合化（PT3317の生成）により代謝された。遺伝子組換え CYP 及び UGT を用いた試験より、MK-6482はUGT2B17、CYP2C19及びCYP3A4の基質であることが示された[2.6.4.7.1 項]。UGT2B17及び CYP2C19は遺伝子多型を有する代謝酵素であり、MK-6482の消失に対するこれら2つの代謝酵素の相対的な寄与を母集団薬物動態解析によりさらに検討した[2.7.2.3.3.4項]。これらの結果から、MK-6482は主に UGT2B17によるグルクロン酸抱合化及び CYP2C19による酸化により代謝され、CYP3A4によっても一部代謝されることが示唆された。ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験で認められたすべての代謝物は、非臨床安全性試験で用いた動物種由来の細胞を用いた in vitro 試験でも認められた。In vitro 試験及び in vivo 試験で生成された代謝物の推定構造式を[2.6.5.13 項]に示す。

2.7.2.1.2.3　In vitro トランスポーター試験

MK-6482は LLC-PK1細胞及び MDCKII 細胞のいずれにおいても高い膜透過性を示し、P_{app} はそれぞれ29×10^{-6} cm/秒及び26×10^{-6} cm/秒であった[2.6.4.7.1.2 項]。In vitro 試験で、MK-6482は取り込みトランスポーターである OATP1B1及び OATP1B3の弱い基質であることが示されたが、肝細胞では能動的な取り込みは認められなかったことから、MK-6482のトランスポーターによる取り込みは肝細胞への分布の重要な経路ではないことが示唆された。MK-6482はヒト P-gp の弱い基質であることが示されたが、MK-6482は BCRP の基質ではなかった[2.6.4.7.1.2 項]。これらのデータから、トランスポーターは MK-6482の曝露量に関与する主要な要因ではないことが裏付けられた。

ヒトトランスポーターである P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1/1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及び MATE2-K に対する MK-6482の阻害作用を評価した。臨床的に意味のある曝露量［Cmax は 1.8 µg/mL（4.7 µM）[2.7.2.1.1.1 項]、非結合型 Cmax は1.0 µg/mL（2.6 µM）、Iin,max,u は14.7 µM］において阻害作用を評価した。その結果、MATE2-K を除き、MK-6482はこれらのトランスポーターを阻害しないと考えられた[2.6.4.7.2.2 項]。MATE2-K の基質は MATE1及び OCT2の基質になり得ること、MK-6482がこれらの他のトランスポーターに対して阻害作用を示さないこと、ヒト腎臓において MATE1及び OCT2と比べて MATE2-K の蛋白質の量が相対的に少ないことから、MATE2-K 阻害の臨床的な影響は小さいと考えられる。

2.7.2.1.2.4　ヒトチトクロム P450及びその他の関連酵素の in vitro 阻害作用及び誘導作用

In vitro 試験において、MK-6482は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及び CYP3A4に対して強力な可逆的阻害作用を示さなかった。すべての CYP 分子種に対する MK-6482の IC50は、CYP2C19を除いて（280.5 µM）、300 µM を上回った。これらの IC50は、Cmax の平均値1.8 µg/mL（4.7 µM）及び非結合型 Cmax,u の平均値1.0 µg/mL（2.6 µM）（001試験のパート

1B）[2.7.2.2.1.1 項]よりも高かった。同様に、PT3317はこれらの酵素を阻害しないと考えられた。PT3317の IC50の最小値は167 μM（CYP3A4）であり、これは Cmax の平均値0.6 μg/mL（1.0 μM）及び非結合型 Cmax,u の平均値0.3 μg/mL（0.47μM）（001試験のパート1B）[2.7.2.2.1.1 項]よりも高かった。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6又は CYP3A4に対して時間依存的な阻害作用を示す可能性は、MK-6482及び PT3317ともに低かった。

MK-6482は主要な UGT 分子種である UGT1A1、1A4、1A6、1A9及び2B7に対して阻害作用を示さなかった（IC50 > 300 μM）[2.6.5.18 項]。UGT2B17に対する MK-6482の IC50は45 μM であり、これは Cmax,u の平均値1.0 μg/mL（2.6 μM）の10倍超であることから、臨床用量での曝露量で阻害が引き起こされる可能性は低かった。MK-6482の消失に UGT2B17が関与していることを考慮すると、120～200 mg の用量で AUC は線形的に増加したことから、これらの曝露量では UGT2B17は阻害されないことが裏付けられる。PT3317は、UGT 分子種である UGT1A4、1A6、1A9、2B7及び2B17に対して阻害作用を示さなかった（IC50＞300 μM)。UGT1A1に対する PT3317の IC50は149 μM であり、Cmax,u の平均値0.47 μM の300倍超であったことから、臨床的に意味のある曝露量で阻害が引き起こされる可能性は低いことが示唆された[2.6.5.18 項]。

MK-6482の最大30 μM で、CYP1A2又は CYP2B6の mRNA レベルにほとんど又は全く影響を及ぼさなかったことから、MK-6482は臨床的に意味のある濃度［Cmax は1.8 μg/mL（4.7 μM）、Cmax,u は1.0 μg/mL（2.6 μM）］で CYP1A2又は CYP2B6を誘導する可能性は低かった。CYP3A4の mRNA 発現量は、MK-6482 30 μM までの濃度で濃度依存的に増加し、最大で16.1倍に達した。MK-6482による CYP3A4の誘導の臨床的な意味は[2.7.2.3.4.2 項]に示す。

MK-6482が代謝酵素を阻害及び誘導する可能性についての詳細は、それぞれ[2.6.4.7.2 項]及び[2.6.4.7.3 項]に示す。

2.7.2.1.3　用法・用量選択及び曝露－反応関係

進行 RCC 患者における MK-6482の臨床推奨用法・用量は、120 mg QD とした。その設定根拠を[2.7.2.1.3.1 項]に、曝露－反応関係を[2.7.2.1.3.2 項]に示す。また、進行 RCC の適応症とは異なるが参考として VHL 病関連腫瘍患者における曝露－反応関係を[2.7.2.1.3.3 項]に示す。さらに、日本人における臨床推奨用法・用量の設定根拠を[2.7.2.1.3.4 項]に示す。

2.7.2.1.3.1　臨床推奨用法・用量及び設定根拠

ヒト初回投与試験である001試験は、進行固形がん患者を対象とした広い用量範囲で用量漸増した試験である。用量漸増パート1A（43例）では、20～240 mg（120 mg BID 投与を含む）の MK-6482を投与した際の薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を評価した[2.7.2.2.1.1 項]。

MK-6482の曝露量（Cmax 及び AUC0-tau）は、概して20～120 mg QD の範囲内では、用量に応じて増加したものの、それより高い用量から240 mg QD の範囲内では、用量に応じた増加は認め

られなかった。RP2D は、安全性、薬物動態及び120 mg QD を超える用量で薬力学的反応（EPO 低下）が一定になる可能性を考慮して、120 mg QD 投与を選択した。標的結合を示す薬力学マーカーである EPO は、検討したすべての用量で MK-6482濃度の増加に伴って低下した。この作用は用量及び濃度依存的であると考えられ、80～120 mg QD 投与を超える用量では、さらなる低下は認められなかった。したがって、240 mg/日までの用量では MTD に到達しなかったこと、また120 mg QD を超える用量で曝露量及び薬力学に意味のある増強が認められなかったことから、120 mg QD 投与を RP2D として選択した[5.3.5.2.3: P001V02]。

MK-6482は、120 mg QD の用法・用量で米国及び他国で承認されており、進行 RCC 及び VHL 病関連腫瘍の成人患者の治療に使用されている。臨床推奨用法・用量である120 mg QD 投与は、進行 RCC 患者を対象とした無作為化第Ⅲ相試験（005試験）から得られた有効性及び安全性データ、並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応関係によって裏付けられている。

004試験の2022年4月1日のデータカットオフでの有効性の結果から、MK-6482 120 mg QD 投与された VHL 病関連腫瘍患者で MK-6482の臨床的に意味のあるベネフィットが示された。MK-6482投与群で、VHL 病関連 RCC、VHL 病関連 CNS 血管芽種及び VHL 病関連 pNET 患者において臨床的に意味のある ORR が認められた[5.3.5.2.1: P004V02]。VHL 病関連 RCC 患者の ORR（RECIST 1.1に基づく中央判定）は63.9%（95%信頼区間：50.6～75.8）（61例中39例）であり、CR は4例（6.6%）、PR は35例（57.4%）に認められた。奏効が確認されたすべての患者において、MK-6482に対する効果は持続的であった。データカットオフの時点で、DOR の中央値は未到達であった。

005試験は、進行 RCC 患者を対象とした MK-6482 120 mg QD 投与とエベロリムス投与を比較する無作為化第Ⅲ相試験である。1回目の中間解析（IA1）（データカットオフ日：2022年11月1日、最後の被験者が無作為化されてから9ヵ月後）の時点で、MK-6482は、2つの主要評価項目のうちの1つである PFS（RECIST 1.1に基づく中央判定）について、統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。PFS のハザード比は0.75［95%信頼区間：0.63～0.90、p 値（片側）=0.00077］であり、p 値は事前に規定した統計的有意水準0.0021を下回った。すなわち、MK-6482投与群で、病態の進行又は死亡リスクは25%低下した。IA1では、もう1つの主要評価項目である OS については、統計的な有意差は認められなかったものの、エベロリムス群と比較して MK-6482群で改善傾向が認められた。MK-6482は、IA1での ORR（RECIST 1.1に基づく中央判定）について、エベロリムス群と比較して、MK-6482群で統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた＜RCC [2.7.3.2.1.2.3.1 項]＞。2回目の中間解析（IA2）（データカットオフ日：2023年6月13日、最後の被験者が無作為化されてから16ヵ月後）の時点で、PFS のハザード比は0.74［95%信頼区間：0.63～0.88、p 値（片側）=0.00031］であり、IA1の結果と一貫していた。OS の結果も、IA1と同様であり（ハザード比：0.88）、統計的に有意ではなかったものの、改善傾向が認められた。IA2での ORR は22.7%であり、IA1での結果と一貫していた＜RCC [2.7.3.2.1.2.3.2 項]＞。

2.7.2.1.3.2　MK-6482-005試験（進行腎細胞癌）における曝露－反応関係

有効性

[2.7.2.1.3.1 項]で要約したとおり、005試験で得られた概して良好な有効性及び安全性の試験成績は、進行 RCC 患者に対する MK-6482 120 mg QD 投与の妥当性を支持するものであった。

005試験は単一の用量（120 mg QD 投与）のみの評価であったが、AUC の個体間変動の影響により、治療期間中の AUCavg の最小値に対する95パーセント点の比は約8.2倍（5.25～43.1 μg·hr/mL）、120 mg QD 投与時の定常状態時の AUC の最小値に対する95パーセント点の比は約9.4倍（5.96～56.2 μg·hr/mL）であった。これより、120 mg QD 投与後の広範な曝露量にわたって、進行 RCC 患者における主要な臨床的有効性評価項目の探索的 E-R 解析が可能であった[5.3.5.3.1: 08FSX7]。この解析では、曝露－反応関係を評価するために p 値を示しているが、多重性は調整していない。

進行 RCC 患者において、単一の用量（120 mg QD 投与）で得られた広範な曝露量の範囲内で、曝露量（AUC）と有効性評価項目である PFS 及び OS（IA1及び IA2の両方で immature）との間に正の相関が認められた[図 2.7.2-13] [図 2.7.2-14]。しかし、ORR では、観察された曝露量の範囲で、曝露量の影響は認められなかった[図 2.7.2-15]。同じ曝露量の範囲内で、DOR の中央値も曝露量で説明できなかった[図 2.7.2-16]。005試験での E-R 解析の詳細は、[2.7.2.3.1.2.3 項]及び[5.3.5.3.1: 08FSX7]に示す。

安全性

E-R 解析では、概して MK-6482の曝露量の増加に伴う重大な安全上の懸念は示されていない。安全性に関する E-R 解析の詳細は[2.7.2.3.1.3.3 項]に示す。IA1での結果と同様に IA2で、進行 RCC 患者において、Grade 3以上の貧血に対して正の曝露－反応関係が認められたが、全 Grade の貧血に対しては認められなかった[図 2.7.2-26]。特に、Hgb のベースライン値と貧血との間にも強い関連性が認められ、Hgb のベースライン値が低いほど貧血の発現割合は高かった[図 2.7.2-28]。なお、Grade 3以上及び全 Grade の低酸素症に関して、IA2（IA1と比較して追跡期間が長かった）では緩やかな正の曝露－反応関係が認められた[図 2.7.2-27]。この関係は IA1では認められていない。一方、Grade 3以上の低酸素症の発現件数（IA1で37件、IA2で39件）及び全 Grade の低酸素症の発現件数（IA1及び IA2のいずれでも54件）は、IA1と IA2で同程度であった[5.3.5.1.1: P005V01] [5.3.5.1.2: P005V02]。これら低酸素症に対する曝露－反応関係は、IA1と IA2での発現件数に明確な相違はなくデータが限定的であり、現時点では IA1及び IA2の解析結果に一貫性がみられていない。

2.7.2.1.3.3　MK-6482-004試験（VHL 病関連腫瘍）における曝露－反応関係

有効性

[2.7.2.1.3.1 項]で要約したとおり、004試験で得られた概して良好な有効性及び安全性の試験成績は、VHL 病関連腫瘍患者に対する MK-6482 120 mg QD 投与の妥当性を支持するものであった。

004試験は単一の用量（120 mg QD 投与）のみの評価であったが、AUC の個体間変動の影響により、治療期間中の AUCavg の最小値に対する95パーセント点の比は約7倍（5.16～34.2 µg·hr/mL）、120 mg QD 投与時の定常状態時の AUC の最小値に対する95パーセント点の比は約8.5倍（5.2～43.5 µg·hr/mL）であった。これより、120 mg QD 投与後の広範な曝露量に対する VHL 病関連腫瘍患者における主要な臨床的有効性評価項目の E-R 解析が可能であった[5.3.5.3.2: 08J766]。また、001試験の非 VHL 病関連進行 RCC 患者を対象とした有効性に関する E-R 解析も並行して実施し、包括的に評価した。これらの有効性に関する E-R 解析の詳細は[2.7.2.3.1.2.2 項]及び[5.3.5.3.2: 08J766]に示す。

VHL 病関連腫瘍患者では、単一の用量（120 mg QD 投与）で得られた広範な曝露量の範囲内で、曝露量（AUC）と様々な有効性評価項目（ORR、DCR、PFS、BOR、TTR 及び TTS）との関係を検討した結果、曝露量の変化にかかわらず、これら有効性はほぼ一定であった。さらに CNS 血管芽腫病変及び膵臓病変に対する有効性の曝露－反応関係も検討したところ、いずれも検討した曝露量の範囲内では、曝露量が変化しても、有効性はほぼ一定であった[5.3.5.3.2: 08J766]。

<u>安全性</u>

VHL 病関連 RCC 患者を対象とした E-R 解析では、概して MK-6482の曝露量の増加に伴う重大な安全上の懸念は示されていない。安全性に関する E-R 解析の詳細は[2.7.2.3.1.3.2 項]に示す。004試験では、Grade 3の貧血に関して正の曝露－反応関係が認められた[図 2.7.2-18]。特に、Hgb のベースライン値と Grade 3の貧血との間にも強い関連性が認められた[図 2.7.2-19]。004試験では、MK-6482の曝露量が高いほど Grade 3の貧血のリスクが高くなるが、VHL 病関連腫瘍患者は進行 RCC 患者と比較して Hgb のベースライン値が高いため、そのリスクは比較的低いと考えられる[5.3.5.3.2: 08J766] [5.3.5.3.1: 08FSX7]。VHL 病関連腫瘍患者では、Grade 3の低酸素症（1例）に関して明確な曝露－反応関係は認められなかった[図 2.7.2-18]。

2.7.2.1.3.4　日本人における臨床推奨用法・用量の設定根拠

母集団薬物動態解析に基づき、MK-6482を進行 RCC 患者に臨床推奨用法・用量である120 mg QD で投与した際の日本人集団の曝露量（AUCss）を推定した結果、非アジア人集団より約2倍の増加が認められた。一方で、この日本人集団の曝露量を、欧米人集団よりは日本人集団と比較的類似する UGT2B17及び CYP2C19の表現型の発現頻度を有する日本人以外のアジア人集団と比較したところ、ほぼ同様であった[2.7.2.4.1 項]。なお、母集団薬物動態モデルを用いた内因性要因の検討より、体重、年齢、UGT2B17及び CYP2C19の表現型を組み込んだ結果、人種及び民族は共変量として検出されていない。

有効性に関して、日本人を含む前治療歴を有する進行 RCC 患者を対象に、MK-6482を120 mg QD で投与した005試験を実施した結果、PFS は MK-6482群で統計的かつ臨床的に意味のある改善

を示し、OS は改善傾向を示した＜RCC [2.7.3.2.1.2 項]＞。当該試験成績に基づき有効性を指標とした E-R 解析を行ったところ、曝露量と有効性評価項目である PFS 及び OS（IA2で immature）との間に正の相関が認められたが、ORR 及び DOR では、曝露量の影響は認められなかった。日本人集団における奏効の有無別の曝露量の分布は全集団に含まれ、曝露量と奏効の有無との関係に人種による系統的な偏りは認められなかった[2.7.2.4.2 項]。これは、005試験の有効性データに基づき実施した日本人部分集団解析の結果、すなわち日本人集団の有効性が概して全集団と明確に異なる傾向が認められなかったこと＜RCC [2.7.3.6.2 項]＞と一貫していた。

安全性に関して、005試験結果を用いて実施した E-R 解析より、IA1での結果と同様に IA2で、進行 RCC 患者において、Grade 3以上の貧血に対して正の曝露－反応関係が認められたが、全 Grade の貧血に対しては認められなかった。進行 RCC 患者において、IA2（IA1と比較して追跡期間が長かった）で Grade 3以上及び全 Grade の低酸素症に関して緩やかな正の曝露－反応関係が認められた。ただし、日本人集団の貧血及び低酸素症の発現の有無別の曝露量の分布は全集団に含まれ、人種による系統的な偏りは認められなかった[2.7.2.4.3 項]。この結果は、005試験の安全性解析の結果とも矛盾せず、日本人集団に特有の安全性の懸念は認められていない[2.7.4.7 項]。

以上、MK-6482の薬物動態、E-R 解析及び005試験の成績より、日本人進行 RCC 患者に対する MK-6482の用法・用量として120 mg QD を適用することは妥当であり、内因性要因に基づく用量調節は不要と考えた。

2.7.2.1.4　曝露量の変動の影響

AUC は1日の血漿中濃度の平均を表現する薬物動態パラメータであることから、MK-6482の曝露量の指標とした。さらに、有効性の指標である腫瘍縮小及び代表的な安全性の指標である貧血及び低酸素症はいずれも、短時間での濃度の高低（すなわち、Cmin 又は Cmax に対応又は相関する）によって引き起こされたものではなく、MK-6482の曝露期間の累積に薬物効果が起因する可能性が高い。

UGT2B17及び CYP2C19が MK-6482の薬物動態に大きな影響を及ぼす内因性要因であることが確認された。母集団薬物動態解析の結果から、60歳、体重78 kg、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM を有する被験者での MK-6482の AUCss は、基準被験者集団（UGT2B17 EM 及び CYP2C19 EM 又は IM）と比較して、3.32倍高いことが示された。

曝露量の変動の影響に関して、MK-6482の臨床使用経験及び E-R 解析から得られた情報を[2.7.2.3.1.2 項]及び[2.7.2.3.1.3 項]に示す。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では、患者を対象とした用量漸増試験及び健康被験者を対象とした4つの第 I 相試験について、試験デザイン及び主要な結果を簡潔に要約する。MK-6482の開発における臨床薬理試験の要

約表を[付録 2.7.2-1]に示す。また、以下に記載する第 I 相試験において得られた薬物動態パラメータの要約表を[付録 2.7.2-2]に示す。

2.7.2.2.1　非対照臨床試験

2.7.2.2.1.1　MK-6482-001（001試験）

001試験において、進行固形がん患者を対象として、空腹時に単回及び反復投与した際のMK-6482の薬物動態を評価した。パート1A（43例）は、20～240 mg（120 mg BID 投与を含む）の用量範囲で MK-6482の薬物動態、薬力学及び安全性を評価した。パート1B（52例）は、進行 RCC 患者を対象とした120 mg QD 投与の拡大パートである。パート2（21例）は、再発性 GBM 患者をコホート A に組み入れ、120 mg BID 投与した。2022年4月1日のデータカットオフ時点での安全性及び有効性の結果、並びに20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点でのパート1の薬物動態及び薬力学の結果を以下に示す。なお、20[redacted]年[redacted]月以降、追加の薬物動態及び薬力学データは得られていない。

<u>安全性</u>

用量漸増パート（パート1A）では、MTD に到達しなかった。しかし、4件の DLT が認められ、その内訳は、血小板減少症（Grade 4、240 mg QD コホート）、トランスアミナーゼ上昇（Grade 3、20 mg QD コホート）、非血液学的毒性（Grade 3、40 mg QD コホート）及び低酸素症（Grade 3、120 mg BID コホート）であった（[5.3.5.2.3: P001V02] 12.1.1.3.3 項）。いずれの事象も、回復したと判断された。パート1A とパート1B を合わせた全用量群（N=95）において、主な有害事象（発現割合20%以上）は、貧血（71.6%）、疲労（56.8%）、呼吸困難（46.3%）、悪心（33.7%）、低酸素症（28.4%）、関節痛（24.2%）、咳嗽（22.1%）、嘔吐（21.1%）及び末梢性浮腫（21.1%）であった（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 12-2）。主な Grade 3以上の有害事象（発現割合5%以上）は、貧血（22.1%）、低酸素症（15.8%）、副腎機能不全（5.3%）及び ALT 増加（5.3%）であった（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 12-4）。重篤な有害事象は95例中40例（42.1%）に認められた。主な重篤な有害事象（発現割合5%以上）は低酸素症（8.4%）であった（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 12-5）。死亡に至った有害事象は4例（急性腎障害、心停止、急性冠動脈症候群及び自殺企図）（がんに関連した死亡は除く）に認められたが（[5.3.5.2.3: P001V02] 12.1.2.1.1 項）、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（[5.3.5.2.3: P001V02] 16.2.7.1.2 項）。減量に至った有害事象は9例（9.5%）、休薬に至った有害事象は33例（34.7%）に認められた（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 12-1）。有害事象により投与中止に至った10例（10.5%）のうち、2例以上にみられた治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は低酸素症のみであった（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 14.3.1.2.6）。

薬物動態

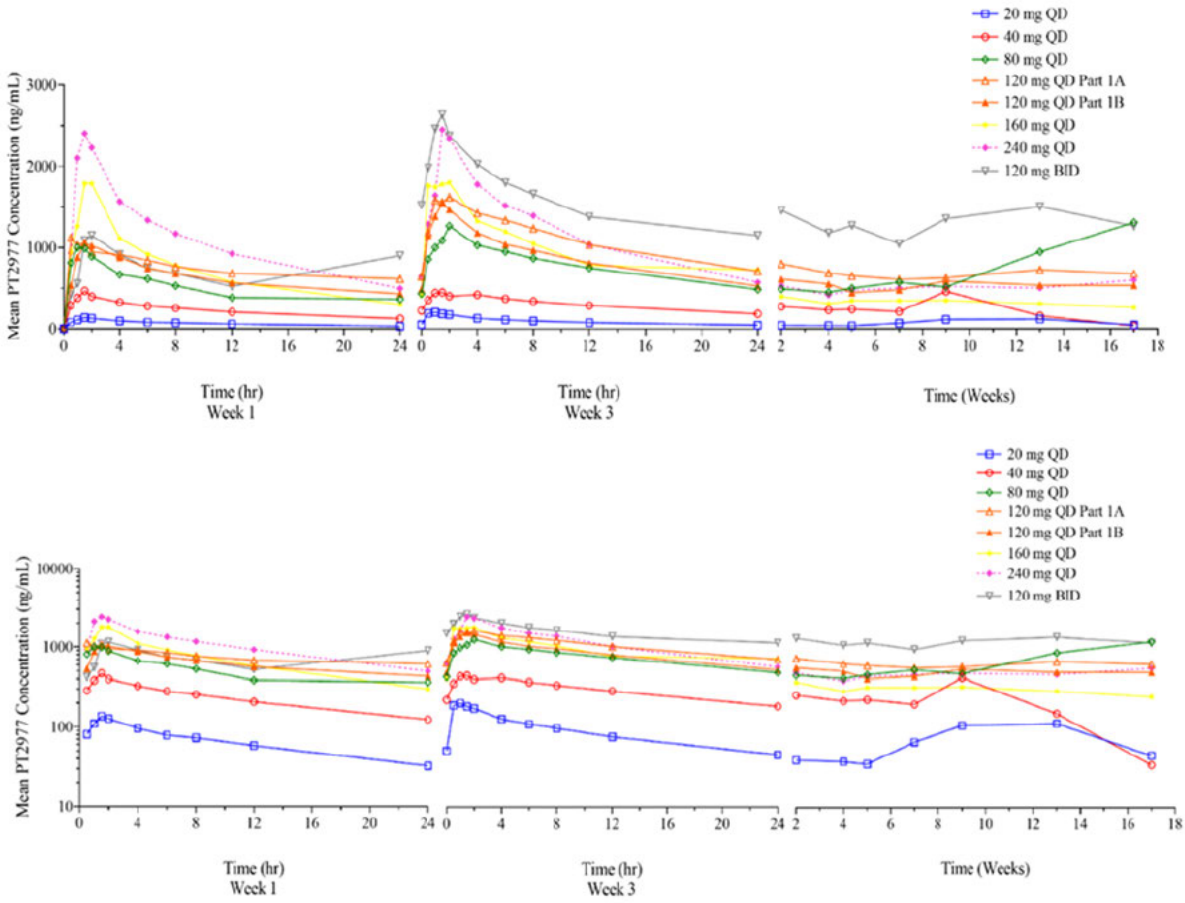
進行固形がん患者にMK-6482を経口投与した際、投与後1～2時間（Tmaxの中央値）にCmaxに到達した。20～120 mgの用量範囲では、Cmax、AUC0-tau及びCminは概して用量に比例して増加した。一方で、120～240 mgの用量範囲では、これらの曝露量は概して用量比を下回って増加した。定常状態におけるMK-6482のt1/2の平均値は20～240 mgの用量漸増範囲で12.9～21.5時間であり、1日目と定常状態の累積係数はAUCで1.27～1.54であった。CL/Fは5.3～14.4 L/hrであった。120 mg BID投与では、TmaxはQD投与と同様であったが、AUCの累積係数は2.38であり、QD投与より高かった。120 mg BID投与時の定常状態（15日目）におけるCmaxは120 mg QD投与時よりも高かったが、240 mg QD投与時と類似していた。120 mg BID投与時のMK-6482の定常状態での曝露量（15日目のAUC0-24）は、240 mg QD投与時の約1.6倍であった。

用量漸増範囲において、単回投与後のCmax及びAUCの変動係数はそれぞれ32%～59%及び24%～44%であり、定常状態におけるCmax及びAUCの変動係数はそれぞれ13%～65%及び30%～64%であった。

進行RCC患者を対象とした120 mg QDの拡大パート（パート1B）では、Tmaxの中央値は1.5時間であった。定常状態において、Cmaxの平均値は1.79 µg/mL（4.7 µM）、AUC0-tauの平均値は20.42 µg·hr/mL（52.69 µM·hr）、Cmin（C24）の平均値は0.528 µg/mL（1.38 µM）であった。t1/2の平均値は15.3時間、AUCの累積係数（15日目／1日目）の平均値は1.49であった。定常状態において、CL/Fは7.56 L/hr、Vd/Fは138 Lであり、広範な組織分布が示唆された。

用量コホート別及び来院別のMK-6482の血漿中濃度－時間プロファイルを[図 2.7.2-1]に示す。

図 2.7.2-1　　MK-6482（PT2977）の平均血漿中濃度（ng/mL）推移
（正規プロット及び片対数プロット）（001 試験）



Source: [5.3.5.2.3: P001V02] Figure 11-7, 11-8

主要な薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-1]に示す。

表 2.7.2-1　　MK-6482（PT2977）の血漿中薬物動態パラメータの要約（001 試験）

薬物動態パラメータ	20 mg QD	40 mg QD	80 mg QD	120 mg QD パート1A	160 mg QD	240 mg QD	120 mg BID	120 mg QD パート1B
	（N = 6）	（N = 6）	（N = 6）	（N = 6）	（N = 6）	（N = 7）	（N = 6）	（N = 52）
1週目（1日目）								
Cmax (ng/mL) Mean (CV%)	173 (47.2)	572 (47.5)	1241 (55.8)	1502 (53.5)	2042 (32.0)	2540 (59.0)	1277 (40.5)	1328 (38.3)
Tmax (hr) Median (Min-Max)	1.75 (0.5–4.1)	1.50 (0.5–2.0)	1.04 (0.5–2.0)	1.52 (0.5–4.1)	1.80 (1.2–4.0)	2.00 (1.0–4.0)	1.63 (0.5–4.0)	1.62 (0.5–23.7)
AUC0-tau (ng·hr/mL) Mean (CV%)	1531 (44.3)	5396 (24.5)	12513 (43.3)	17599 (24.4)	16852 (28.4)	24768 (41.2)	8846 (28.5)	14154 (40.5)
3週目（15日目、定常状態）								
Cmax (ng/mL) Mean (CV%) *GeoMean (GeoCV%)*	245 (65.2) *210 (67.5)*	541 (35.2) *510 (41.8)*	1403 (40.4) *1316 (40.0)*	1833 (32.9) *1746 (36.1)*	2042 (12.6) *2028 (13.1)*	2672 (42.4) *2475 (45.3)*	2672 (33.1) *2560 (33.4)*	1787 (38.1) *1671 (38.4)*
Tmax (hr) Median (Min-Max)	1.00 (0.5–1.6)	1.52 (1.0–4.0)	2.00 (0.5–2.0)	2.00 (0.5-6.1)	1.01 (0.5–2.0)	1.55 (1.0–2.0)	1.52 (1.0–2.0)	1.5 (0.5–4.3)
AUC0-tau (ng·hr/mL) Mean (CV%) *GeoMean (GeoCV%)*	2171 (63.8) *1772 (88.4)*	7137 (46.6) *6589 (46.2)*	18369 (44.1) *16786 (51.3)*	25812 (43.7) *24157 (39.7)*	22272 (34.5) *21058 (40.4)*	27875 (30.3) *26811 (31.5)*	22256 (37.3) *21219 (34.2)*	20424 (49.8) *18116 (54.3)*
Rac for AUC Mean (CV%)	1.27 (22.7)	1.34 (25.1)	1.52 (39.0)	1.54 (49.4)	1.41 (37.6)	1.27 (21.2)	2.38 (24.8)	1.49 (48.2)
t1/2 λz (hr) Mean (CV%)	12.87 (45.6)	18.52 (62.5)	21.48 (70.1)	20.52 (51.6)	13.18 (45.3)	13.88 (30.3)	14.11 (22.1)	15.33 (42.3)
CL/F (mL/hr) Mean (CV%)	14361 (81.8)	6534 (41.3)	5282 (53.3)	5249 (33.5)	8092 (41.1)	9310 (30.7)	5887 (28.9)	7560 (56.9)
Vz/F (mL) Mean (CV%)	188052 (26.4)	143943 (21.1)	141277 (47.3)	138959 (26.6)	135039 (21.3)	195582 (53.6)	134928 (30.6)	137760 (27.7)
Ctau (ng/mL) Mean (CV%)	46 (84.8)	186 (76.7)	487 (54.3)	711 (65.8)	727 (87.6)	572 (27.4)	1381 (57.1)	528 (72.5)

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC0-tau：投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1日2回、CL/F：見かけのクリアランス、Cmax：最高血漿中濃度、Ctau：トラフ血漿中濃度、CV：変動係数、GeoCV：幾何平均に基づく変動係数、GeoMean：幾何平均、Max：最大値、Min：最小値、N：被験者数、QD：1日1回、Rac：累積係数、t1/2 λz：終末相消失半減期、Tau：投与間隔（QD：24時間、BID：12時間）、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、Vz/F：見かけの終末相分布容積

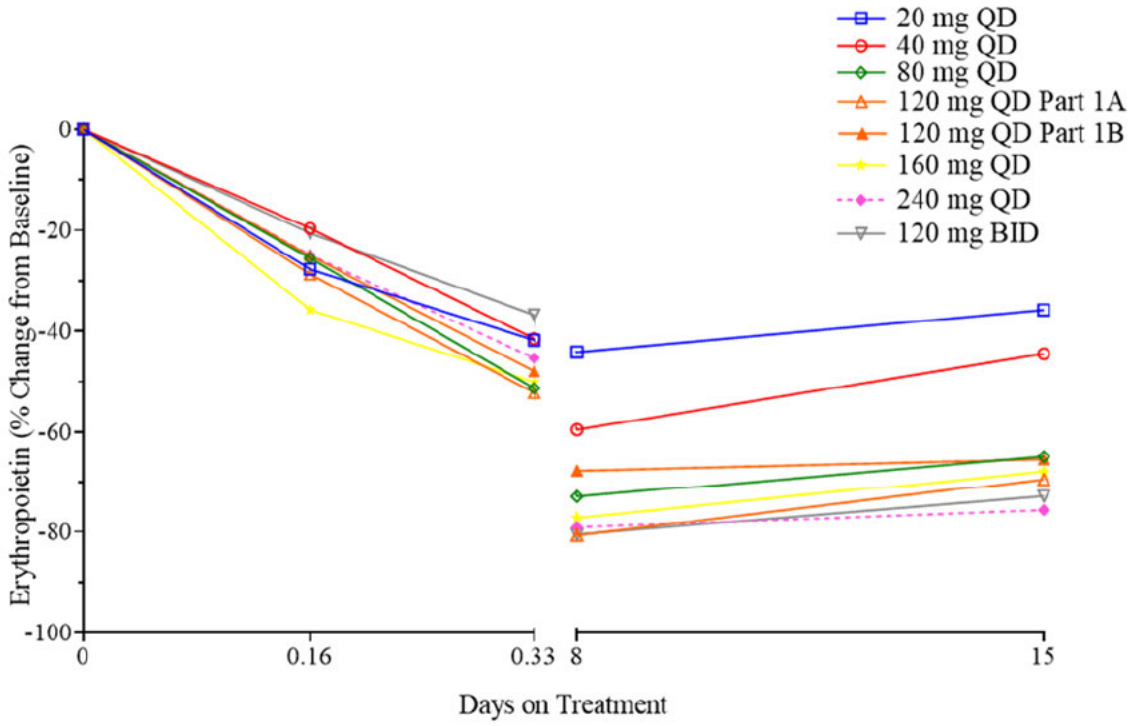
Source: [5.3.5.2.3: P001V02] Table 11-6

進行 RCC 患者を対象とした120 mg QD の拡大コホートでは、MK-6482の非活性代謝物であるグルクロン酸抱合体（PT3317）の Cmax 及び AUC0-24の平均値は、それぞれ0.6 µg/mL 及び6.5 µg·hr/mL であった。PT3317の t1/2の平均値は13.9時間であり、MK-6482と類似しており、代謝速度が律速となる薬物動態プロファイルであることが示唆される（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 11-7）。

薬力学

進行固形がん患者において、EPO 濃度は初回投与後数時間以内に急速に低下し、その後も低下し続け、投与開始後約2～3週間で一定となった[図 2.7.2-2]。

図 2.7.2-2　投与開始後 15 日目におけるエリスロポエチンのベースラインからの平均変化率（001 試験）



8日目（2週目、投与7日後）及び15日目（3週目、投与14日後）の投与前値を図に示す。本解析では、2例の4週目の投与後の値及び2例の5週目の投与後の値を、15日目（3週目）に図示した。160 mg QD の用量コホートの要約データでは、1例を除外した。当該被験者のエリスロポエチンのベースライン値は2.8 mIU/mL であり、正常な生理学的基準範囲の下限値（3.5 mIU/mL）よりも低いうえ、定量下限値（2.5 mIU/mL）に極めて近かった。当該被験者のベースライン値は誤って低値となっている可能性があるため、ベースライン後のすべての値でベースラインからの変化率が見かけ上大幅に増加した。

Source: [5.3.5.2.3: P001V02] Figure 11-14

定常状態（15日目）におけるベースラインからの EPO の平均変化率は約-36%～-76%であり、20～120 mg の用量範囲で概して用量依存的であった[表 2.7.2-2]。80 mg 群及び120 mg 群のベースラインからの平均変化率は類似していたが（それぞれ、-65%及び-69%）、80 mg 群の6例中2例で EPO の低下が35%以下（ベースラインからの平均変化率が-35%以下）であったのに対し、120 mg 群で

は全例で EPO がベースラインから45%以上低下した（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 14.4.2.1.1.2a.1、Table 14.4.2.1.1.2）。パート1B では、進行 RCC 患者に120 mg QD 投与した際、EPO のベースラインからの平均変化率は3週目（15日目）の投与前の時点で-66%であった。

表 2.7.2-2　用量漸増パート及び拡大パートの患者における 3 週目（15 日目、投与前）のエリスロポエチン濃度のベースラインからの変化率（001 試験）

用量・コホート	被験者数	ベースラインからの平均変化率（範囲）
20 mg QD	5	-35.8 (-19.3 to -55.1)
40 mg QD	6	-44.5 (-7.7 to -76.3)
80 mg QD	6	-64.9 (-28.7 to -100.0)
120 mg QD パート1A	6	-69.4 (-45.1 to -89.2)
160 mg QD*	5	-67.8 (-50.0 to -94.7)
240 mg QD	7	-75.7 (-58.7 to -100.0)
120 mg BID	5	-73.0 (-56.2 to -86.2)
120 mg QD パート1B	46	-65.5 (17.8 to -100.0)
120 mg QD (All)	52	-65.9 (17.8 to -100.0)

BID：1日2回、QD：1日1回
被験者数は、各用量コホートで本解析の評価可能であった被験者数（ベースライン時及びベースライン後の欠測値がない被験者数）を示す。
本解析では、2例の4週目の投与後の値及び2例の5週目の投与後の値を、15日目（3週目）に図示した。
*　1例は、エリスロポエチンのベースライン値が2.8 mIU/mL であり、正常な生理学的基準範囲の下限値（3.5 mIU/mL）よりも低いうえ、定量下限値（2.5 mIU/mL）に極めて近かったため、160 mg QD の用量コホートの要約データから除外した。当該被験者のベースライン値は誤って低値となっている可能性があるため、ベースライン後のすべての値でベースラインからの変化率が見かけ上大幅に増加した。当該被験者を含めた場合（N=6）、160 mg QD の用量コホートのベースラインからの平均変化率（範囲）は63.7%（721.4～-94.7）であった。

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、データ抽出日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Source: [5.3.5.2.3: P001V02] Table 11-10

有効性

パート1のすべての患者における RECIST 1.1に基づく ORR（治験担当医師判定）は、20.7%（95%信頼区間：12.9, 30.4）であり（[5.3.5.2.3: P001V02] 11.1.1 項）、2例の CR が認められた。パート1の奏効例は、退形成性上衣細胞腫患者の1例を除き、すべて RCC 患者であった。合計で、パート1の92例で有効性の評価を行った。RCC 患者（55例）における RECIST 1.1に基づく ORR（治験担当医師判定）は、25.5%（55例中14例、95%信頼区間：14.7, 39.0）であり、1例が CR であった（[5.3.5.2.3: P001V02] 11.1.1 項）。また、BOR が SD であった患者の割合は54.5%（55例中30例）であった（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 11-1）。RCC 患者における DOR の中央値は42.3ヵ月（範囲：3.1+ ～45.6+）であった（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 11-2）。

2.7.2.2.2　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.7.2.2.2.1　MK-6482-008（008試験）

本試験は、非日本人健康成人被験者6例（UGT2B17 EM：4例、UGT2B17 IM：2例）を対象とした[^{14}C] MK-6482の吸収、代謝及び排泄を検討するための非盲検、単回投与試験である。1例はUGT2B17 EM/CYP2C19 PM であった。UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者は、本試験から除外した。[^{14}C]MK-6482を120 mg（約200 µCi）の用量で単回経口投与（経口懸濁液として投与）した後、血漿中濃度測定用の採血並びにすべての尿及び糞検体の採取を投与後288時間まで実施した。

<u>薬物動態</u>

健康成人被験者に[^{14}C] MK-6482を120 mg（約200 µCi）の用量で単回経口投与した際、288時間までの検体採取期間で、投与した放射能の101%が排泄され、投与量に対する放射能累積排泄率は糞中で51.7%、尿中で49.6%であった。放射能累積排泄率は6例の被験者で類似していた。MK-6482は血漿中では主に未変化体として存在しており、投与後0～48時間までのプールした血漿中の放射能の AUC は73%であった。グルクロン酸抱合体である PT3317（M16）の総放射能に対する割合は9%であり、その特性は詳細に検討されている。血漿中に検出された微量代謝物の投与量に対する割合は、M2（チオシアン酸塩）が約2%、M4（モノヒドロキシ化グルクロン酸抱合体）が約3%及び M9（ヒドロキシ化代謝物）が約2%であり、M26、M30及び M31はわずかに検出された[図 2.7.2-3]。M2は、血漿中の t1/2が長く、この性質を反映して総放射能も未変化体に比べ長かった。なお、血漿中における総放射能に対する割合が10%を超える代謝物は認められなかった。

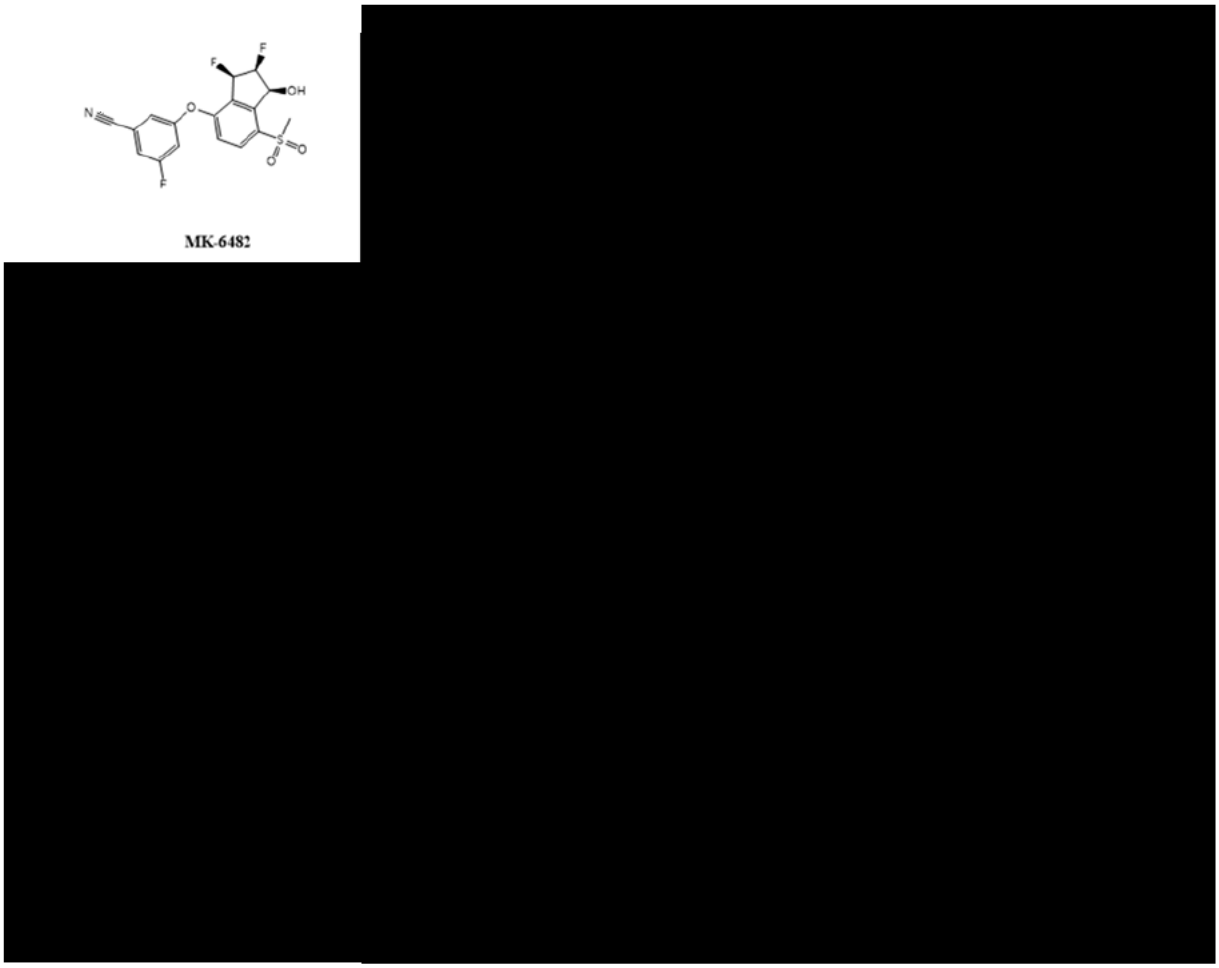
尿中では、グルクロン酸抱合体である PT3317（M16）が主な代謝物であり、投与量に対する割合は32%であった。糞中では M9（ヒドロキシ化代謝物）が主な代謝物であり、投与量に対する割合は42%であった。尿中のその他の代謝物である M4及び M9の投与量に対する割合は、それぞれ4%及び3%であった。尿中には M26、M27、M30及び M32も検出されたが、いずれも投与量に対する割合は約1%又はそれ未満であった。糞中の代謝物である M14、M18（脱フッ素化酸化代謝物）及び M28（シアノ基の加水分解によるカルボン酸）の投与量に対する割合は、それぞれ3%、2%及び4%であった（[5.3.3.1.1: P008] 11 項）。ヒトの排泄物及び血漿中に検出されたすべての主要な代謝物は、ラット及び／又はイヌにおいても認められている。

結論として、投与した放射能の101%が排泄され、マスバランスが達成された。糞中（51.7%）及び尿中（49.6%）への排泄は概して等しく、主に非活性代謝物として排泄された。経口投与した MK-6482の約6%が未変化体として尿中に排泄された。糞中には微量の未変化体が検出され、ほぼ完全に吸収されたことが示された。また、血漿中の放射能の大部分は未変化体（投与後48時間までの血漿中の総放射能に対する割合は73%）であった。

安全性

本試験における MK-6482の忍容性は概して良好であった。詳細な安全性データを（[5.3.3.1.1: P008] 12 項）に示す。

図 2.7.2-3　　ヒトにおける MK-6482 の代謝物の推定化学構造式



Source: [5.3.3.1.1: P008] Figure 11-4

2.7.2.2.3　内因性要因を検討した試験

4つの内因性要因を検討した試験を実施した。

2.7.2.2.3.1　MK-6482-007（007試験）

本試験は、非盲検、複数パネル試験であり、妊娠の可能性がない日本人及び白人健康女性被験者49例を組み入れ、いずれの被験者にも MK-6482 40 mg を単回投与した。スクリーニング期に、被験者候補の UGT2B17及び CYP2C19アレルを特定した。その後、被験者を以下の4つのパネルのうちの1つに振り分けた。

- パネル A：12例の健康日本人 CYP2C19 EM
- パネル B：12例の健康日本人 CYP2C19 IM
- パネル C：12例の健康日本人 CYP2C19 PM
- パネル D：13例の健康白人

パネル A、B 及び C では、各パネルで約7例以上の UGT2B17 PM の被験者を含めた。最終的な UGT2B17 PM の被験者（各パネルにおける PM の被験者の割合）は、パネル A、B 及び C でそれぞれ10例（83.3%）11例（91.7%）及び9例（75%）であった。パネル D（白人）では、UGT2B17 PM の被験者は3例（23.1%）であった。

薬物動態

パネル A～D における MK-6482の AUC0-inf 及び Cmax は、それぞれ8.22～22.28 µg·hr/mL 及び 0.50～0.74 µg/mL の範囲であった[表 2.7.2-3]。日本人パネル（A～C）では、CYP2C19の活性が高いほど AUC 及び Cmax が低下したことから、CYP2C19がヒトにおける MK-6482の消失に寄与していることが示唆された。特に、UGT2B17の表現型の影響を調整した後の CYP2C19 IM 群及び PM 群の AUC は、CYP2C19 EM 群よりもそれぞれ1.33倍及び1.93倍高かった。いずれのパネルにおいても、MK-6482の Tmax の中央値は2～2.5時間であった。日本人パネル（A～C）では、CYP2C19 PM 群の MK-6482の t1/2（25.0時間）は CYP2C19 EM 群（14.1時間）に比べて長く、CYP2C19の消失への寄与がさらに支持された。日本人パネルと白人パネルを比較すると、日本人 CYP2C19 EM、IM 及び PM 群における MK-6482の AUC は、白人パネルと比較してそれぞれ1.40倍、1.86倍及び2.71倍高く、これは UGT2B17 EM 及び IM 被験者の割合が白人パネルで高いことと一致していた。

安全性

本試験における MK-6482の忍容性は概して良好であった。詳細な安全性データを（[5.3.3.3.1: P007] 12 項）に示す。