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）

薬物動態パラメータ	パネル A 日本人 CYP2C19 EM (N=12)	パネル B 日本人 CYP2C19 IM (N=12)	パネル C 日本人 CYP2C19 PM (N=12)	パネル D 白人 (N=13)
AUC0-inf (ng·hr/mL)†	11530 (9460, 14052)	15295 (12549, 18641)	22281 (18281, 27155)	8217 (6795, 9937)
Cmax (ng/mL)†	614 (542, 696)	672 (593, 761)	742 (655, 841)	499 (443, 563)
Tmax (hr)‡	2.50 (0.50, 9.00)	2.00 (1.00, 4.00)	2.25 (0.50, 4.00)	2.00 (0.50, 4.00)
t1/2 (hr)§	14.1 (16.7)	17.6 (24.7)	25.0 (30.8)	13.5 (41.0)

AUC0-inf：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、Cmax：最高血漿中濃度、CYP：チトクロム P450、EM：Extensive metabolizer、IM：Intermediate metabolizer、PM：Poor metabolizer、t1/2：終末相消失半減期、Tmax：最高血漿中濃度到達時間
† 自然対数変換後に分散モデルにより算出した最小二乗平均及びその95%信頼区間を逆変換
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

Source: [5.3.3.3.1: P007] Table 11-1

2.7.2.2.3.2　MK-6482-020（020試験）

本試験は、中等度肝機能障害被験者及びマッチングさせた対照健康被験者を対象とした、非無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同試験であり、1日目に MK-6482 80 mg を単回経口投与した。

合計17例の男性被験者（精管切除術又は外科的避妊手術を受けた者）及び女性被験者（妊娠の可能性がない者のみ）を組み入れた。内訳は、Child-Pugh 分類に基づく中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh スコアが7～9点）が9例（9例中5例は、総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超～3倍以下の範囲内）及び対照健康被験者が8例であった。各対照健康被験者の被験者背景を、中等度肝機能障害被験者の平均年齢（±15歳）、平均 BMI（±20%）、性別（各群で男性／女性の比率が同様）及び UGT2B17の表現型（EM が2例以上及び IM が2例以上）とマッチングさせた。

UGT2B17の表現型は、中等度肝機能障害被験者9例のうち、EM（検査機関より NM と報告された）が3例、IM が4例、PM が2例であった。対照健康被験者8例では、EM が2例、IM が5例、PM が1例であった。UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者を除外するため、スクリーニング時にCYP2C19の遺伝子多型も確認した。CYP2C19の表現型は、中等度肝機能障害被験者9例のうち、RM が4例、EM が4例、IM が1例であった。対照健康被験者8例では、ultra rapid metabolizer が1例、RM が1例、EM が5例、IM が1例であった。

<u>薬物動態</u>

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を[表 2.7.2-4]に示す。Child-Pugh 分類に基づく中等度肝機能障害被験者では、対照健康被験者に比べ、MK-6482の曝露量（AUC0-

inf）は52%高かった。詳細な薬物動態データを（[5.3.3.3.3: P020] 11 項）に示す。

安全性

中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者に対する MK-6482 80 mg の単回経口投与は概して安全で、忍容性は良好であった。合計2例［中等度肝機能障害被験者1例（11.1%）及びマッチングさせた対照健康被験者1例（12.5%）］に2件の有害事象（それぞれ、中等度の消化不良及び頭痛）が認められ、うち1件（頭痛）は治験薬と関連ありと判定された。臨床検査、バイタルサイン及び安全性心電図の評価において、臨床的に意味のある結果は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象及び中止に至った有害事象はなかった。詳細な安全性データを（[5.3.3.3.3: P020] 12 項）に示す。

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）

	中等度肝機能障害被験者				対照健康被験者				中等度肝機能障害被験者／対照健康被験者	
MK-6482の薬物動態パラメータ	n	GM	90% CI	SD†	n	GM	90% CI	SD†	GMR	90% CI
AUC0-inf‡ (ng•hr/mL)	9	22500	(14500, 34800)	0.705	8	14800	(11800, 18600)	0.341	1.52	(0.95, 2.43)
AUC0-last‡ (ng•hr/mL)	9	20500	(14000, 30100)	0.615	8	14400	(11400, 18300)	0.354	1.43	(0.93, 2.18)
AUC0-24‡ (ng•hr/mL)	9	10500	(8540, 12900)	0.335	8	9650	(7980, 11700)	0.283	1.09	(0.84, 1.42)
Cmax‡ (ng/mL)	9	852	(715, 1010)	0.281	8	870	(709, 1070)	0.307	0.98	(0.76, 1.26)
Tmax§ (hr)	9	2.00	(0.50, 3.00)		8	2.00	(1.00, 3.00)			
Apparent terminal t1/2‖ (hr)	9	23.5	70.5		8	15.4	16.4			

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC0-24：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：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-last：投与後0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BMI：体格指数、CI：信頼区間、Cmax：最高血漿中濃度、EM：Extensive metabolizer、GCV：幾何平均に基づく変動係数、GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、IM：Intermediate metabolizer、t1/2：消失半減期、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17
中等度肝機能障害被験者：Child-Pugh スコアが7～9点の中等度肝機能障害被験者
対照健康被験者：平均年齢（±15歳）、平均 BMI（±20%）、性別（各群で男性／女性の比率が同様）及び UGT2B17の表現型（EMが2例以上及び IM が2例以上）でマッチングさせた対照健康被験者
† SD：線形固定効果モデルにより算出した各群の標準偏差。SD × 100は実測尺度での変動係数%の近似値。
‡ 自然対数変換後に線形固定効果モデルにより算出した最小二乗平均及びその信頼区間の逆変換値。
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び GCV (%)

Source: [5.3.3.3.3: P020] Table 11-2

2.7.2.2.3.3　MK-6482-021（021試験）

本試験は、末期腎不全被験者及びマッチングさせた対照健康被験者を対象とした、非無作為化、非盲検、並行群間、単施設試験であった。末期腎不全被験者には HD 前（第2期）及び HD 後（第1期）に MK-6482 120 mg を単回経口投与し、対照健康被験者には MK-6482 120 mg を単回経口投与した（[5.3.3.3.4: P021] 2 項）。

合計14例（末期腎不全被験者8例及び対照健康被験者6例）を組み入れた。末期腎不全被験者8例

のうち、7例が試験を完了し、1例が第1期完了後に同意撤回により試験を中止した。対照健康被験者6例は、全例が試験を完了した。各対照健康被験者の被験者背景を、末期腎不全被験者の平均年齢（±15歳）、平均 BMI（±20%）、性別（各群で男性／女性の比が同様）及び UGT2B17の表現型（EMが2例以上及び IM が2例以上）とマッチングさせた。

UGT2B17の表現型は、末期腎不全被験者8例のうち、EM（検査機関より NM と報告された）が3例、IM が4例、PM が1例であった。マッチングさせた対照健康被験者6例では、EM が2例、IM が4例であった。CYP2C19の表現型は、末期腎不全被験者8例のうち、RM が2例、EM が1例、IM が5例であった。マッチングさせた対照健康被験者6例では、RM が1例、EM が3例、IM が2例であった。

薬物動態

末期腎不全被験者［HD 前投与（第2期）及び HD 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を[表 2.7.2-5]に示す。また、末期腎不全被験者に HD 前投与（第2期）及び HD 後投与（第1期）で 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を[表 2.7.2-5]に示す。末期腎不全被験者の MK-6482の曝露量（AUC0-inf）は、対照健康被験者と比べて、HD 前投与で6%低く、HD 後投与で14%高かった。詳細な薬物動態データを（[5.3.3.3.4: P021] 11 項）に示す。

安全性

末期腎不全被験者及び対照健康被験者に対する MK-6482 120 mg の単回経口投与の忍容性は概して良好であった。マッチングさせた対照健康被験者の1例（16.7%）において、MK-6482 120 mg 投与後に中等度の頭痛が1件報告された。本事象は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。本事象は、14.5時間で回復した。

末期腎不全被験者の1例（12.5%）において、重篤な有害事象が1件報告された。本被験者は、HD 前投与（第2期）の MK-6482 120 mg 投与後4.3日に1件の重度の重篤な有害事象（菌血症）が見られた。本事象は32.8日で回復し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図の評価において、臨床的に意味のある結果は認められなかった。死亡、注目すべき事象及び中止に至った有害事象はなかった。詳細な安全性データを（[5.3.3.3.4: P021] 12 項）に示す。

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）

	末期腎不全被験者（HD 前投与）				末期腎不全被験者（HD 後投与）				対照健康被験者			
MK-6482の薬物動態パラメータ	N	GM	90% CI	SD†	N	GM	90% CI	SD†	N	GM	90% CI	SD†
AUC0-inf*,‡ (ng•hr/mL)	7	17300	(10700, 28100)	0.778	8	21100	(12500, 35600)	0.722	6	18500	(13400, 25700)	0.398
AUC0-last‡ (ng•hr/mL)	7	15900	(10400, 24200)	0.669	8	19000	(12100, 29700)	0.631	6	17900	(13000, 24600)	0.388
AUC0-24‡ (ng•hr/mL)	7	10800	(8020, 14600)	0.478	8	12300	(8940, 17000)	0.445	6	13200	(10300, 16900)	0.300
Cmax‡ (ng/mL)	7	1110	(844, 1450)	0.445	8	907	(674, 1220)	0.398	6	1300	(1060, 1610)	0.257

	末期腎不全被験者（HD 前投与）／対照健康被験者		末期腎不全被験者（HD 後投与）／対照健康被験者		末期腎不全被験者（HD 前投与）／末期腎不全被験者（HD 後投与）	
	GMR	90% CI	GMR	90% CI	GMR	90% CI
AUC0-inf*,‡ (ng•hr/mL)	0.94	(0.54, 1.61)	1.14	(0.64, 2.02)	0.82	(0.76, 0.89)
AUC0-24‡ (ng•hr/mL)	0.82	(0.57, 1.17)	0.93	(0.64, 1.36)	0.88	(0.81, 0.96)
Cmax‡ (ng/mL)	0.85	(0.62, 1.17)	0.70	(0.50, 0.98)	1.22	(1.03, 1.44)

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC0-24：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：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-last：投与後0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BMI：体格指数、CI：信頼区間、Cmax：最高血漿中濃度、EM：Extensive metabolizer、GCV：幾何平均に基づく変動係数、GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、HD：血液透析、IM：Intermediate metabolizer、UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17
末期腎不全被験者（血液透析前）：血液透析開始の約2時間前に MK-6482 120 mg を投与（第2期）
末期腎不全被験者（血液透析後）：血液透析終了直後に MK-6482 120 mg を投与（第1期）
対照健康被験者：MK-6482 120 mg を投与。平均年齢（±15歳）、平均 BMI（±20%）、性別（各群で男性／女性の比が同様）及び UGT2B17の表現型（EM が2例以上及び IM が2例以上）でマッチングさせた対照健康被験者
* 1例の末期腎不全被験者（HD 前及び HD 後）では AUC0-inf に対する外挿部分の割合が25%を超えた。
† SD：線形混合効果モデルにより算出した各群の標準偏差。SD × 100は実測尺度での変動係数%の近似値。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより算出した最小二乗平均及びその信頼区間の逆変換値。

Source: [5.3.3.3.4: P021] Table 11-2

Confidential

2.7.2.2.3.4　MK-6482-025（025試験）

本試験は、非盲検、複数パネル、単回投与試験であり、妊娠の可能性がない日本人健康女性被験者24例を組み入れた。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。パネル A 及び B には UGT2B17 PM/CYP2C19 IM の被験者を、パネル C 及び D には UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者を組み入れた。また、パネル A（6例）及び C（6例）の被験者には MK-6482 80 mg を単回投与し、パネル B（6例）及び D（6例）の被験者には MK-6482 120 mg を単回投与した。以降、各パネルの被験者の表現型を、パネル A 及び B では PM/IM、パネル C 及び D では PM/PM と記載する。

薬物動態

PM/IM 及び PM/PM の表現型を有する日本人健康女性被験者に MK-6482 80及び120 mg を単回投与した際、PM/PM における MK-6482の AUC0-inf は、同一用量（80又は120 mg）ごとに比べた場合、PM/IM よりも高かったが、MK-6482の Cmax は PM/IM と PM/PM で類似していた。MK-6482 の AUC0-inf の幾何平均比（90%信頼区間）は、パネル C（PM/PM 80 mg）／パネル A（PM/IM 80 mg）が1.33（1.13, 1.56）、パネル D（PM/PM 120 mg）／パネル B（PM/IM 120 mg）が1.27（1.07, 1.50）であった（[5.3.3.3.2: P025] Table 11-2）。MK-6482 80及び120 mg を投与した PM/PM 及び PM/IM 被験者では、AUC0-inf は概して用量に比例して増加し、t1/2の幾何平均は PM/PM（80及び120 mg でそれぞれ30.6時間及び32.8時間）の方が PM/IM（80及び120 mg でそれぞれ23.7時間及び22.6時間）より長かった[表 2.7.2-6]。

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（[5.3.3.3.2: P025] 12 項）に示す。

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）

薬物動態パラメータ	パネル A 80 mg (PM/IM)	パネル B 120 mg (PM/IM)	パネル C 80 mg (PM/PM)	パネル D 120 mg (PM/PM)
N	6	6	6	6
AUC0-inf (ng·hr/mL)†	45700 (39800, 52400)	61600 (53600, 70700)	60800 (52900, 69800)	78000 (67000, 90700)‖
Cmax (ng/mL)†	1600 (1390, 1830)	1840 (1600, 2120)	1660 (1440, 1910)	1950 (1700, 2240)
Tmax (hr)‡	2.00 (0.50, 3.00)	4.00 (2.00, 5.00)	2.50 (1.00, 5.00)	2.00 (1.50, 5.00)
t1/2 (hr)§	23.7 (23.1)	22.6 (19.9)	30.6 (12.3)	32.8 (32.2)‖

AUC0-inf：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、Cmax：最高血漿中濃度、CYP：チトクロム P450、IM：Intermediate metabolizer、PM：Poor metabolizer、PM/IM：UGT2B17 PM/CYP2C19 IM、PM/PM：UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM、t1/2：終末相消失半減期、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、UGT：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及びその95%信頼区間を逆変換
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）
‖ n=5（治験薬投与後24時間に同意撤回したため）

Source: [5.3.3.3.2: P025] Table 11-1

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）

本試験は、非無作為化、非盲検、投与順序固定、反復投与試験であり、最大15例の妊娠の可能性がない非日本人健康女性を組み入れた。1日目にミダゾラム2 mg を投与、2～7日目に MK-6482 120 mg を QD 投与し、8日目に MK-6482 120 mg とミダゾラム2 mg を併用投与した。第1期は1日目、第2期は2～9日目で構成された。MK-6482及びミダゾラムの薬物動態評価用の採血を、1、2及び8日目の治験薬投与後24時間まで実施した。安全性は試験期間を通して評価した。

<u>薬物動態</u>

MK-6482 120 mg を1日1回反復投与した際、ミダゾラムの AUC0-inf の幾何平均比（90%信頼区間）（ミダゾラム ＋MK-6482／ミダゾラム単独）は0.60（0.53, 0.69）であり、AUC0-inf が約40%減少した。同様に AUC0-24の幾何平均比（90%信頼区間）は0.60（0.53 0.67）であった。ミダゾラムの Cmax の幾何平均比（90%信頼区間）（ミダゾラム ＋MK-6482／ミダゾラム単独）は0.66（0.55, 0.78）であり、Cmax が約34%低下した。ミダゾラムの Tmax の中央値に変化はなかった（両群ともに0.50時間）。ミダゾラムの見かけの t1/2の幾何平均（変動係数）は、ミダゾラム単独で5.12時間（47.7%）、MK-6482併用で4.63時間（48.6%）であった（[5.3.3.4.1: P009] 11 項）。本試験の結果から、MK-6482は弱い CYP3A4誘導作用を示す可能性があることが示唆された。CYP3A4についての薬物相互作用に関する PBPK 解析については、[2.7.2.3.4.2 項]に示す。

安全性

本試験における MK-6482とミダゾラムの併用投与の忍容性は概して良好であった。すべての有害事象は1回のみ報告され、程度は軽度であった。重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象及び注目すべき事象は認められなかった。赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンはMK-6482投与中に低下し、投与終了から事後検査の間に概して定常状態に達すると考えられた。網状赤血球数も投与中に低下したが、事後検査までに回復した（[5.3.3.4.1: P009] 12 項）。

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

進行 RCC 患者及び VHL 病関連腫瘍患者における臨床推奨用法・用量である120 mg QD 投与時の MK-6482の曝露量を表す母集団薬物動態パラメータ推定、並びに MK-6482の薬物動態に対する内因性／外因性要因の影響の評価を目的に、母集団薬物動態解析を実施した。

また、進行 RCC 患者及び VHL 病関連腫瘍患者に対する現行の臨床推奨用法・用量のリスク・ベネフィットの評価及び妥当性に関する情報を得るため、E-R 解析を行った。

さらに、MK-6482の薬力学的作用の特徴を明らかにするため、薬力学的マーカーに関する探索的 E-R 解析を実施した。

これらの解析方法及び結果の要約を以下に示す。E-R 解析の結果は、VHL 病関連腫瘍患者（004試験）と進行 RCC 患者（005試験）に分けて考察した。詳細な解析及び結果については、母集団薬物動態解析及び E-R 解析の報告書に記述した[5.3.5.3.3: 08FSXN] [5.3.5.3.2: 08J766] [5.3.5.3.1: 08FSX7]。

2.7.2.3.1.1　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.1.1.1　データ及び方法

母集団薬物動態解析に含めた試験の概要を[表 2.7.2-7]に示す。001試験、004試験及び005試験以外の試験はすべて完了している。データカットオフは、001試験及び004試験では2022年4月1日、005試験では2022年11月1日であった。最終的な母集団薬物動態解析には、004試験の VHL 病関連腫瘍患者61例及び005試験の進行 RCC 患者381例を含む812例から得られた血漿中濃度データを対象とした。母集団薬物動態解析の解析計画書を[5.3.5.3.4: 08BQS5]に示す。001試験、002試験、004試験、006試験、007試験、005試験、013試験、014試験及び025試験の PGx 解析のための生体試料分析報告書をそれぞれ[5.3.1.4.28: 0895V2]、[5.3.1.4.29: 089YPY]、[5.3.1.4.30: 08FD0H]、[5.3.1.4.31: 089YQ2]、[5.3.1.4.32: 08FTBT]に示す。

表 2.7.2-7　母集団薬物動態解析に用いた試験の要約

試験番号	内容	被験者数	用量	対象集団
MK-6482-001試験 [5.3.5.2.3: P001V02]	第Ⅰ相試験 用量漸増／拡大パート	95 用量漸増パート：N＝43（RCC患者22例及びST患者21例）； 拡大パート：N＝52（全RCC患者）	用量漸増パート：20、40、80、120、160及び240 mg QD（それぞれN＝6～7）、120 mg BID（N＝6） 拡大パート：120 mg QD	ST/RCC
MK-6482-002試験 [5.3.1.1.1: P002]	第Ⅰ相試験 食事の影響試験	16	食後及び空腹時に 120 mg SD	HV
MK-6482-004試験 [5.3.5.2.1: P004V02]	第Ⅱ相試験 単群試験	61	120 mg QD	VHL-RCC
MK-6482-005試験 [5.3.5.1.2: P005V02]	第Ⅲ相試験 無作為化試験	381	120 mg QD	RCC
MK-6482-006試験 [5.3.1.2.1: P006]	第Ⅰ相試験 相対的バイオアベイラビリティ試験	18	製剤A：120 mg SD 製剤B：12及び200 mg SD	HV
MK-6482-007試験 [5.3.3.3.1: P007]	第Ⅰ相試験 日本での薬物動態試験	49	40 mg SD	遺伝子多型を指定したHV
MK-6482-013試験 [5.3.5.2.2: P013V01]	第Ⅱ相試験 無作為化試験	154	120 mg QD 200 mg QD	RCC
MK-6482-014試験 [5.3.1.1.2: P014]	第Ⅰ相試験 食事の影響試験	14	食後及び空腹時に 120 mg SD	HV
MK-6482-025試験 [5.3.3.3.2: P025]	第Ⅰ相試験 日本での薬物動態試験	24	80 mg SD 又は120 mg SD	遺伝子多型を指定したHV
本解析では、FMIとFMFは同じとみなした。FMFは最初の製造工程を用いて製造されたのもであり、FMIを市販製剤とするためにin vitro試験で最適化及びブリッジングした。各試験で使用した製剤は、[表 2.7.1-2]を参照すること。 BID：1日2回、FFP：開発初期製剤、FMF：市販候補製剤、FMI：市販予定製剤、HV：健康被験者、N：被験者数、QD：1日1回、RCC：腎細胞癌、SD：単回投与、ST：固形がん（進行、RCC以外）、VHL：フォン・ヒッペル・リンドウ、VHL-RCC：VHL病関連RCC				

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Table 1

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル（NONMEM）を用いた。解析及び報告書の作成は、FDA、EMA及び本邦の母集団薬物動態解析に関するガイドラインに従った。最終解析には被験者807例及び薬物動態評価検体8256個を含むデータを用いた。母集団薬物動態解析で評価したベースライン時の共変量は[表 2.7.2-8]及び[表 2.7.2-9]に要約した。

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

共変量（単位）	算術平均（標準偏差）	中央値	範囲（最小値－最大値）
年齢（歳）	58.9 (12.3)	60.0	19.0 - 90.0
体重（kg）	80.0 (20.5)	78.0	42.1 - 166
Body mass index (BMI) (kg/m^2)	27.1 (5.55)	26.5	15.4 - 52.0
身長（cm）	171 (10.7)	172	144 - 199
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（U/L）	22.7 (21.8)	17.0	5.00 - 320
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（U/L）	22.1 (14.5)	19.0	5.00 - 240
推算糸球体濾過量（eGFR）（mL/min/1.73 m^2）	67.3 (22.6)	63.7	19.6 - 171

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Table 6

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

共変量	カテゴリー	被験者数 (807例中の割合%)
性別	男性	529 (65.6%)
	女性	278 (34.4%)
人種	白人	611 (75.7%)
	黒人	38 (4.7%)
	アジア人	118 (14.6%)
	アメリカ先住民	3 (0.4%)
	太平洋諸島の住民	2 (0.2%)
	複数／その他	10 (1.2%)
	欠測	25 (3.1%)
民族	非ヒスパニック系	677 (83.9%)
	ヒスパニック系	88 (10.9%)
	欠測	42 (5.2%)
病態	Healthy	121 (15.0%)
	RCC	604 (74.8%)
	ST	21 (2.6%)
	VHL-RCC	61 (7.6%)
食事†	空腹時	792 (98.1%)
	食後	15 (1.9%)
製剤†	製剤 A（FFP 製剤）	177 (21.9%)
	製剤 B（FMF 製剤）	630 (78.1%)
CYP2C19の表現型	Poor	60 (7.4%)
	Intermediate	210 (26.0%)
	Extensive	313 (38.8%)
	Rapid‡	195 (24.2%)
	Ultrarapid	6 (0.7%)
	欠測	23 (2.9%)
UGT2B17の表現型	Poor	143 (17.7%)
	Intermediate	355 (44.0%)
	Extensive	289 (35.8%)
	Missing	20 (2.5%)
肝機能障害（NCI 分類）	正常	752 (93.2%)
	軽度	51 (6.3%)
	中等度	1 (0.1%)
	欠測	3 (0.4%)
腎機能障害	正常	165 (20.4%)
	軽度	380 (47.1%)
	中等度	254 (31.5%)
	重度	3 (0.4%)
	欠測	5 (0.6%)

FFP：開発初期製剤、FMF：市販候補製剤、HV：健康被験者、NCI：米国国立がん研究所、RCC：（進行）腎細胞癌、ST：固形がん（進行、RCC 以外）、VHL：フォン・ヒッペル・リンドウ、VHL-RCC：VHL 病関連 RCC

† クロスオーバー試験により、食事及び製剤の影響を評価した。002試験及び014試験は食事に関するクロスオーバー試験であり、006試験は製剤に関するクロスオーバー試験であった。本表では、各共変量で各被験者で1回のみカウントする。この場合、被験者は最初の食事の状況又は製剤の種類に分類される。腎機能障害及び肝機能障害（NCI 分類）の定義の詳細は、母集団薬物動態報告書の Appendix 1.1の Table 20に記載している。

‡ 005試験及び013試験では、CYP2C19の rapid 及び ultrarapid の表現型を rapid としてデータベースに記録した。

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Table 7

2.7.2.3.1.1.2　結果

MK-6482の薬物動態は、中央コンパートメントから1次消失する2-コンパートメントモデルで最も良く表現された。MK-6482の CL/F は5.52 L/h と推定された。また、経口投与後の MK-6482の吸収は一次吸収で最も良く表現され、空腹時投与時の KA は2.43 hr^{-1}、ALAG は0.165時間であった。Vc/F 及び Vp/F は、それぞれ86.9 L 及び33.3 L（Vd＝Vc＋Vp＝120 L）と推定された。グラフにより用量補正した血漿中濃度を確認したところ、重要な非線形性は認められなかった。

最終モデルの母集団薬物動態パラメータの推定値は[表 2.7.2-10]に示す。

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

パラメータ	推定値	%RSE	95% CI	%Shrinkage
固定効果				
CL/F (L/h)	5.52	2.60	5.24; 5.80	-
Vc/F (L)	86.5	2.10	83.0; 90.0	-
Q/F (L/h)	5.42	11.5	4.20; 6.64	-
Vp/F (L)	33.4	5.60	29.7; 37.1	-
KA (/h)	2.43	1.30	2.37; 2.49	-
ALAG (h)	0.165	1.10	0.161; 0.169	-
KA-FED	-0.870	6.90	-0.988; -0.752	-
CL-WT	0.605	10.0	0.487; 0.723	-
V-WT	1.02	3.00	0.959; 1.08	-
CL-UGT2B17 EMs	0.413	11.7	0.319; 0.507	-
CL-UGT2B17 PMs	-0.394	6.20	-0.442; -0.346	-
CL-CYP2C19 PMs	-0.204	19.4	-0.282; -0.126	-
CL-CYP2C19 UMs/RMs	0.136	29.4	0.0576; 0.214	-
F-UGT2B17 PMs	0.135	12.9	0.101; 0.169	-
KA-FORM	-0.396	3.20	-0.421; -0.371	-
Age exponent on Vc/F	-0.164	26.3	-0.248; -0.0795	-
Age exponent on CL/F	-0.366	18.3	-0.498; -0.234	-
変量効果				
IIV on CL/F	0.153	6.60	0.128; 0.178	7.5
IIV on Vc/F	0.0128	18.6	0.00843; 0.0172	44.1
IIV on Vp/F	0.146	37.4	0.135; 0.157	59.0
IIV on KA	1.19	5.00	1.13; 1.257	19.2
残差変動				
RES HV	0.266	4.90	0.241; 0.291	-
RES PAT	0.313	2.00	0.301; 0.325	-
EPS	1 FIX	0	-	7.3

次の η 間の相関を推定した：CL/F-V2/F：40.9%、CL/F-V3/F：24.1%、V2/F-V3/F：37.5%
CI：信頼区間、CL/F：見かけの全身クリアランス、CYP：シトクロム P450、EPS：ε（ランダム誤差）、F：バイオアベイラビリティ、FMF：市販候補製剤、HV：健康被験者、IIV：個体間変動、KA：吸収速度定数、PAT：患者、Q/F：見かけのコンパートメント間クリアランス、RES：比例誤差、RSE：相対標準誤差、UGT：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素、Vc/F：見かけの中央コンパートメントの分布容積、Vp/F：見かけの末梢コンパートメントの分布容積

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Table 11

NONMEM による固定効果、変量効果及び残差変動の推定値に加えて、KA、定常状態時の CL/F、Vc/F、Vp/F 及び Vd/F、並びに投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC0-tau 又は AUC0-24）、t1/2などの PK パラメータの幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数を算出した。これらは、最終

モデルを用いてベイズ推定した[表 2.7.2-11]。

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

パラメータ	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数
CL/F (L/h)	5.89	60.6%
Vc/F (L)	86.9	27.6%
Vp/F (L)	33.3	31.5%
Vd/F (L)	120	28.2%
KA (1/h)	1.37	112%
AUCss (ug*h/mL)	20.1	68.8%
t1/2 eff (h)	14.2	47.9%

AUCss：投与間隔における定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、F：バイオアベイラビリティ、KA：吸収速度定数、SS：定常状態、t1/2 eff：有効消失半減期、Vc/F：見かけの中央コンパートメントの分布容積、Vd/F：見かけの総分布容積、Vp/F：見かけの末梢コンパートメントの分布容積

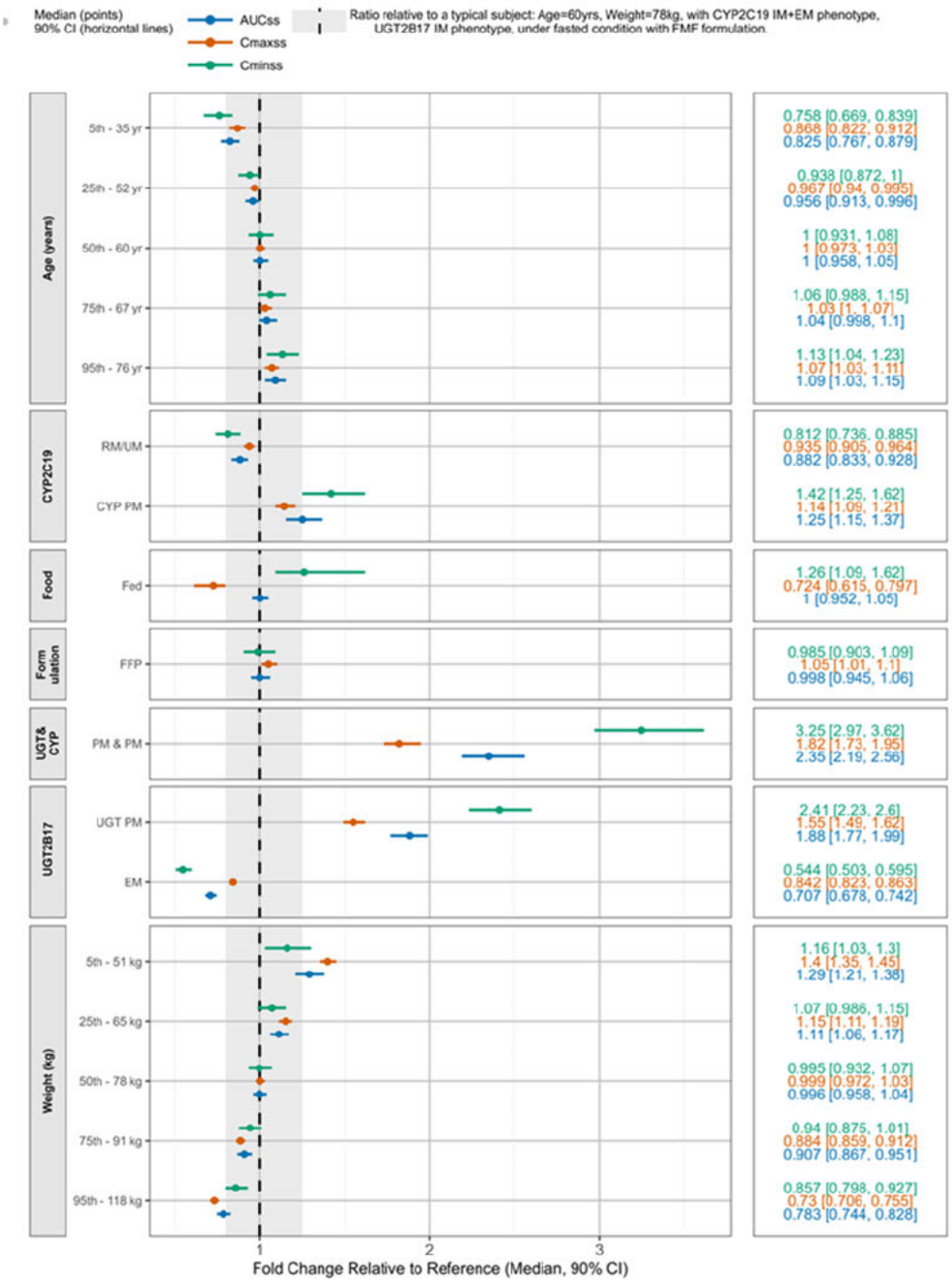
Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Table 13

最終モデルでは、クリアランス（CL/F、Q/F）及び分布容積（Vc/F、Vp/F）に対する体重、KA に対する食事及び製剤、CL/F 及び Vc/F に対する年齢、CL/F 及び F に対する UGT2B17表現型、並びに CL/F に対する CYP2C19の表現型が有意な共変量として検出された。パラメータ推定値の頑健性を保つため、モデル選択及びモデル簡略化基準に基づき、CYP2C19の表現型は、RM と UM を併合した RM/UM、EM と IM を併合した EM/IM 及び PM の3カテゴリーとした。CL/F は UGT2B17の3つの表現型（EM、IM 及び PM）で異なったが、F は UGT2B17の2つの表現型（EM と IM を併合した EM/IM 及び PM）で異なるモデルとした。

食事及び製剤はいずれも KA に影響を及ぼし、KA を低下させる（食後投与で-87%、FMF 投与で-40%）ことが明らかになった。このことは、食事の影響試験（002試験及び014試験）及び製剤比較試験（006試験）にて食後投与時に Cmax が低下した結果と一貫した[2.7.1.2 項]。

統計学的に有意な各共変量が、120 mg QD 投与時の MK-6482の曝露量に及ぼす影響をシミュレーションにより評価した。曝露量に対する各共変量の影響を、検討する共変量以外は典型的な値に固定することで（母集団薬物動態解析集団の典型的な被験者：UGT2B17 IM 及び CYP2C19 EM 又は IM を有する60歳、体重78 kg の被験者）相対的に評価した。連続変数の共変量は、解析集団の5パーセント点～95パーセント点で示した。離散変数の共変量の影響は基準となる集団に対する倍数として表現した。母集団薬物動態モデルに基づく MK-6482の AUCss、Cmax 及び Cmin に対する有意な共変量の影響のフォレストプロットを[図 2.7.2-4]に示す。共変量の90%予測区間は、概して臨床で観察された曝露量の範囲内であった。

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）



灰色エリアは0.8～1.25の比に相当する。垂直の破線は典型的な被験者での比を1として示す。点及びひげは、それぞれ中央値及び90% CI を示す。
AUCss：投与間隔における定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CYP：シトクロム P450、EM：extensive metabolizer、FFP：開発初期製剤、FMF：市販候補製剤、IM：intermediate metabolizer、PM：poor metabolizer、UGT：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN]: Figure 13

体重、年齢、UGT2B17及びCYP2C19の表現型をモデルに組み込んだ結果、内因性要因である性別、人種、民族、病態／がん種（健康成人、VHL 病関連 RCC、RCC、固形がん）、腎機能障害（eGRF に基づく中等度までの腎機能障害）及び肝機能障害（NCI 分類に基づく軽度までの肝機能障害）のいずれも、最終モデルにおいて有意な共変量として検出されなかった。

内因性要因が薬物動態に及ぼす影響については、[2.7.2.3.3 項]でさらに考察する。

2.7.2.3.1.1.3　母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション

母集団薬物動態モデルを用いて、以下のシナリオに関する追加のシミュレーションを実施した。

2.7.2.3.1.1.3.1　服薬し忘れ又は服薬遅延が曝露量に及ぼす影響

予定された服薬が行われなかった場合の患者への適切な対応に関する情報を得るため、薬物動態シミュレーションにより、MK-6482の曝露量への影響を評価した。服薬後0、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、9、12、18、24時間、及びその後は次の服薬まで6時間ごとに、72時間までの時点で、経時的な薬物濃度プロファイルを予測した。各シナリオにつき、004試験の共変量を組み込んだ患者集団に対して仮想の臨床試験（1試験に付き61例）を10回実施した。

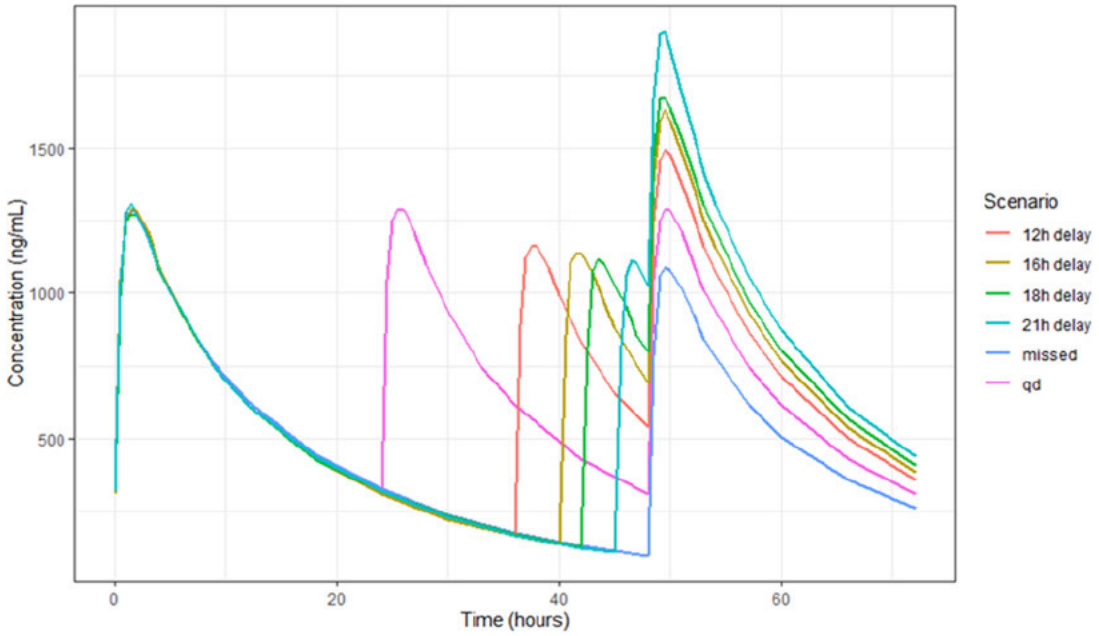
服薬前は定常状態であったと仮定して、以下の服薬シナリオについて評価した。

- シナリオ1：0、24及び48時間で服薬［QD 服薬］
- シナリオ2：0及び48時間で服薬。2回目の服薬を忘れた。［服薬忘れ］
- シナリオ3：0、36及び48時間で服薬。2回目の服薬は12時間遅れた。［12時間の遅延］
- シナリオ4：0、40及び48時間で服薬。2回目の服薬は16時間遅れた。［16時間の遅延］
- シナリオ5：0、42及び48時間で服薬。2回目の服薬は18時間遅れた。［18時間の遅延］
- シナリオ6：0、45及び48時間で服薬。2回目の服薬を21時間遅れた（すなわち、通常の次回服薬予定時刻の3時間前）。［21時間の遅延］

詳細な方法及び結果は[5.3.5.3.2: 08J766]に示す。

各シナリオの薬物動態プロファイルの中央値を重ね合わせた濃度推移を[図 2.7.2-5]に示す。各シナリオにおける AUC、Cmax 及び Cmin などの曝露量は[表 2.7.2-12]に示す。

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



Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 12

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

シナリオ	服薬時間（h）	**AUC0-72 (µg·hr/mL)** 中央値	**AUC0-72 (µg·hr/mL)** p5-p95	平均 AUC0-24 (µg·hr/mL) 中央値	平均 AUC0-24 (µg·hr/mL) p5-p95	Cmax (ng/mL) 中央値	Cmax (ng/mL) p5-p95	Cmin (ng/mL) 中央値	Cmin (ng/mL) p5-p95
#1: 通常の QD で服薬した場合	0, 24, 48 h	49.5	21.1 - 107.1	16.5	7.0 - 35.7	1290.1	663.2 - 2271.7	306.2	84.7 - 955.3
#2: 服薬を忘れた場合	0, 48 h	34.9	13.2 - 85.0	11.6	4.4 - 28.3	1093.1	550.4 - 1875.9	96.0	11.0 - 531.2
#3: 2回目の服薬が遅れた場合（12時間）	0, 36, 48 h	48.3	20.8 - 103.8	16.1	6.9 - 34.6	1496.0	783.2 - 2532.4	163.8	36.4 - 644.2
#4: 2回目の服薬が遅れた場合（16時間）	0, 40, 48 h	47.8	20.5 - 102.4	15.9	6.8 - 34.1	1633.6	860.1 - 2689.0	133.0	26.2 - 565.6
#5: 2回目の服薬が遅れた場合（18時間）	0, 42, 48 h	47.4	20.9 - 113.3	15.8	7.0 - 37.8	1674.8	905.0 - 2943.7	127.4	20.4 - 613.1
#6: 2回目の服薬が遅れた場合（21時間）	0, 45, 48 h	47.1	19.7 - 103.2	15.7	6.6 - 34.4	1900.0	1033.1 - 3089.7	106.0	14.2 - 511.4

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC0-72：投与後0時間から72時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC0-24：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、Cmax：最高血漿中濃度、Cmin：最小血漿中濃度、h：時間、p：パーセント点、QD：1日1回
シナリオ1を除くすべてのシナリオで、定常状態ではないため、AUC は台形法により算出した。

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Table 17

これらのシミュレーションに基づくと、シナリオ2［服薬忘れ］の場合、1日の曝露量（AUC0-24）の3日間の平均値は、服薬忘れがなかったシナリオ1［QD 服薬］に比べ、30%減少する（11.6 µg·hr/mLvs 16.5 µg·hr/mL）。2回目の休薬が3日間の平均 AUC0-24に及ぼす影響は小さいと考えられるが、シナリオ6［21時間の遅延］の Cmax は、シナリオ1［QD 服薬］に比べ、約50%高く、シナリオ6［21時間の遅延］及びシナリオ2［服薬忘れ］の Cmin は、シナリオ1［QD 服薬］の定常状態時の Cmin に比べ、約3分の1であった。

シナリオ2［服薬忘れ］における AUC の30%減少は、比較的一定の曝露－反応関係が認められている曝露量の範囲内であるものの、服薬忘れが続いた場合、低い曝露量の患者（平均 AUC0-24の5パーセント点）では、最適なベネフィットが得られない可能性がある。しかし、遅延して服薬した場合（例えば、12、16、18、21時間の遅延）であっても、次回の服薬で典型的な被験者の AUC まで回復させることが可能である。次回服薬予定時刻（48時間）に近い時間に服薬した場合、一時的に Cmax が上昇する可能性がある。ただし、用量漸増試験（001試験）で評価した240 mg QD 又は120 mg BID の高用量服薬時の Cmax（これらの用量での定常状態時の Cmax の幾何平均は、それぞれ2475 ng/mL 及び2560 ng/mL であった[表 2.7.2-1]）には、概してこのような高い Cmax が含まれており、安全上の問題は認められなかった。しかし、この Cmax は120 mg QD 服薬の臨床経験と比較して高い側にあるため、次回予定服薬時に2倍の用量を服薬することは、リスク・ベネフィットの観点から理想的ではない。また、2倍の用量を服薬しても、服薬忘れによる曝露量が低下した時間を補うことはできず、服用後はほぼ定常状態の曝露量（AUC）が維持されるため、この必要性は低い。したがって、このシミュレーション結果は、一般に服薬忘れがあった場合、通常の次回服薬予定時刻に2倍の用量を服薬することは避け、遅延しても気づいた時点で規定用量の服薬を指導する根拠となる結果であった。

なお開発初期での進行中の患者対象試験における服薬の遅延及び服薬し忘れに対する対応を示す。

001試験：「投与予定時刻から服薬遅延が4時間以内であった場合、その分を投与してもよい。次回投与予定時刻の8時間前から治験薬を投与してはならない。治験薬投与後に患者が嘔吐した場合は、その分の治験薬を再投与せず、予定されている次回投与から治験薬の投与を再開する。」

004試験：「投与予定時刻から服薬遅延が4時間以内であった場合、その分を投与してもよい。治験薬投与後に患者が嘔吐した場合は、その分の治験薬を再投与せず、次回予定されている用量で治験薬の投与を再開する。」

本シミュレーション結果に基づき、その後、進行 RCC 患者を対象とした主要な第Ⅲ相試験（005試験）において、以下の文言を含めた。

005試験：「投与を忘れた場合、予定していた投与時間後6時間以内であればその分を投与してよい。治験薬投与後に患者が嘔吐した場合は、その分の治験薬は再投与せず、予定されている次回投与から治験薬の投与を再開する。」

2.7.2.3.1.2　有効性に関する曝露－反応解析

2.7.2.3.1.2.1　データ及び方法

VHL 病関連腫瘍（004試験）及び進行 RCC（005試験）患者を対象に、臨床推奨用法・用量である120 mg QD 投与時の E-R 解析を実施した。MK-6482の曝露量は、母集団薬物動態モデルを用いて算出した。VHL 病関連腫瘍患者における E-R 解析の解析計画書を[5.3.5.3.5: 08FGZF]に、進行 RCC 患者における E-R 解析の解析計画書を[5.3.5.3.6: 08BQS7]に示す。有効性に関する E-R 解析の結果は、004試験については[2.7.2.3.1.2.2 項]、005試験については[2.7.2.3.1.2.3 項]に示す。

各被験者に対して、予定用量（120 mg QD）及び実投与歴に基づいてシミュレーションを実施し、E-R 解析で必要となる曝露量を予測した。モデルに基づく予測値を用いた場合、Cmax 及び Cmin は AUC と高い相関を示す。安全性及び有効性に関する E-R 解析のいずれにおいても、最も頑健な曝露量である AUC を選択した。有効性の指標である腫瘍縮小や安全性の指標とした貧血及び低酸素症は、その時点での薬物濃度の高低が直接影響する（すなわち、Cmin 又は Cmax が相関している）というより、薬物の曝露期間が長く持続した際に発現すると考えられる。したがって1日の血漿中薬物濃度の平均を表現するパラメータである AUC を解析に使用した。

なお用量の減量及び休薬を考慮するため、以下の AUC を用いた。

- イベント発現（又はイベントが発現しなかった場合は、投与終了又はデータカットオフ日までの打切り）までの平均用量に基づく AUCss［AUCavg］
- 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［AUCavgeot］
- Week 3の1日目までの平均用量に基づく AUCss［AUCwk3］

さらに、規定の用量が投与された場合の AUCss［AUCnom］を算出した。

004試験では、以下のリストの RCC 病変に関連する評価項目を評価した。

- CR 又は PR と定義された ORR
- CR、PR 又は SD と定義された DCR
- BOR、すなわちベースラインからの標的病変組織の最良変化率（%）
- TTR
- TTS

005試験では、以下のリストの RCC 病変に関連する評価項目を評価した。

- PFS
- OS
- CR 又は PR と定義された ORR
- DOR

004試験に加えて、RCC 腫瘍、CNS 血管芽腫病変及び膵臓病変を有する患者の部分集団を対象に、有効性評価項目（ORR、DCR、TTR、BOR）を評価した[5.3.5.3.2: 08J766]。

ORR 及び DCR については、各患者を奏効例又は非奏効例に分類した。奏効した（ORR、DCR）確率（奏効が認められた患者の割合）と MK-6482の曝露量との関係をプロットし、曝露量の四分位ごとに分類した患者集団で確率を算出した。ORR 及び DCR についての曝露量の指標は、投与終了又はデータカットオフ日までの平均 AUC［AUCavgeot］とした。ロジスティック回帰分析を用いて、曝露－反応関係を定量的に評価した。

BOR 及び TTR については、曝露－反応関係の傾向を視覚化するため、曝露量に対する散布図（LOESS の平滑線を使用）、並びに曝露量の四分位点ごとのこれらの評価項目の箱ひげ図を作成し、記述統計量を算出した。BOR、TTR 及び TTS についての曝露量の指標は、投与終了又はデータカットオフ日までの平均 AUC［AUCavgeot］とした。また、VHL 病関連 RCC 腫瘍に対する TTS の一覧を示す[表 2.7.2-17]。

PFS 及び DOR については、MK-6482の曝露量の四分位ごとに層別して、Kaplan-Meier プロットを作成した。四分位ごとに層別した PFS 及び DOR の記述統計量も同様に算出した。PFS についての曝露量の指標は、病勢進行又は打切りまでの平均 AUC［AUCavg］とした。DOR についての曝露量の指標は、投与終了時又はデータカットオフ日までの平均 AUC［AUCavgeot］とした。

004試験での有効性、安全性及び薬力学マーカーに関する E-R 解析に含めた患者数を[表 2.7.2-13]に示す。副作用による用量減量、休薬及び中止を解析するため、VHL 病関連腫瘍患者61例を解析に含めた。

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）

E-R 解析	MK-6482-004試験
有効性：RCC 腫瘍	61
有効性：CNS 腫瘍	50
有効性：膵腫瘍	61
バイオマーカー／薬力学マーカー：EPO	61
安全性：Grade 3以上の貧血、Grade 3以上の低酸素症	61
安全性：減量、休薬、中止	61
CNS：中枢神経系、EPO：エリスロポエチン、E-R：曝露－反応、RCC：腎細胞癌	

Source: [5.3.5.3.2: 08J766]: Table 18

005試験での有効性、安全性及び薬力学マーカーに関する E-R 解析に含めた患者数を[表 2.7.2-14]に示す。

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）

E-R 解析	MK-6482-005試験
有効性：OS、PFS、ORR、DOR、BOR	379
安全性：Grade 3以上及びすべての Grade の貧血、Grade 3以上及びすべての Grade の低酸素症、減量、休薬、中止	379
バイオマーカー／薬力学マーカー：Week 3の EPO	318
BOR：最良総合効果、DOR：奏効期間、EPO：エリスロポエチン、E-R：曝露－反応、ORR：奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間	

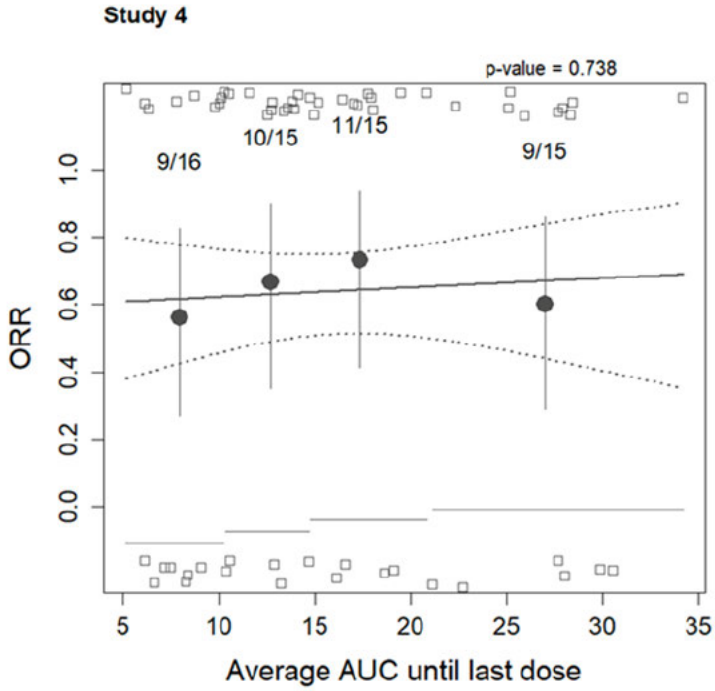
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7]: Table 2

2.7.2.3.1.2.2　MK-6482-004試験（VHL 病関連腫瘍）の結果

2.7.2.3.1.2.2.1　RCC 患者における ORR

004試験における有効性に関する E-R 解析データセットに含まれた VHL 病関連腫瘍患者61例のうち、39例（64%）が ORR 奏効例であった。曝露量の四分位ごとの奏効例数及び割合は、無奏効例と同様であり、曝露量との間に有意な傾向は認められなかった。AUCavgeot の四分位ごとの ORR のプロットと個々のデータに対する線形ロジスティック回帰の結果を[図 2.7.2-6]に示す。これより、検討した曝露量の範囲で ORR は、曝露上昇にかかわらず一定の関係を示すことが確認された。

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）

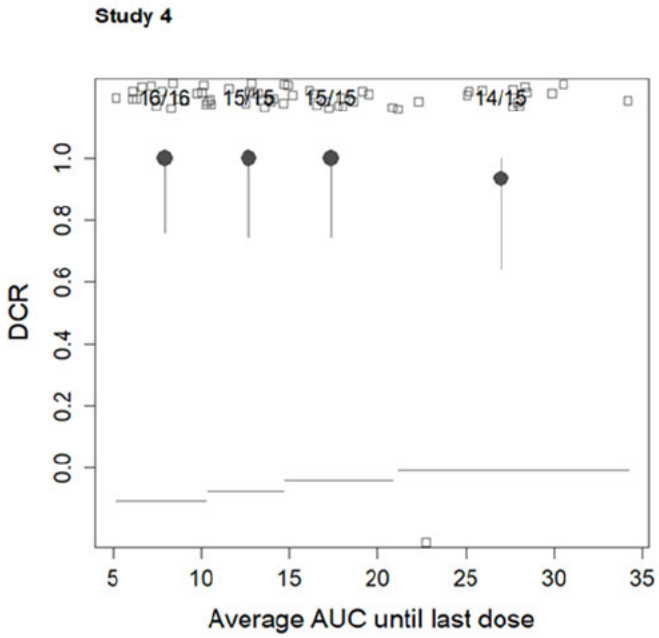


白色の四角は AUC の個別値を示し、イベント発現例（上段）とイベント発現なし例（下段）を示す。可視化しやすくなるよう縦軸にプロットをずらした。数字は曝露量の四分位ごとの n/N を示す（n はイベント発現例数、N は総例数）。
黒点及び垂直線は、四分位ごとの平均曝露量におけるイベント発現割合及びその95% CI を表し、実線は logit (prob[event])を AUC × 傾き ＋ 切片のロジスティック回帰線を表し、破線は95% CI、水平線は曝露量の四分位の幅を示す。
AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、ORR：完全奏効又は部分奏効と定義された奏効率、RCC：腎細胞癌
Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 16

2.7.2.3.1.2.2.2　　RCC 患者における DCR

004試験における DCR 奏効例は61例中60例（98%）であった。1例を除く全例が DCR 奏効例であり、曝露－反応関係は一定であった。DCR と AUCavgeot 四分位点の関係を[図 2.7.2-7]に示す。

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）



白色の四角は AUC の個別値を示し、イベント発現例（上段）とイベント発現なし例（下段）を示す。可視化しやすくなるよう縦軸にプロットをずらした。数字は曝露量の四分位ごとの n/N を示す（n はイベント発現例数、N は総例数）。
黒点及び垂直線は、四分位ごとの平均曝露量におけるイベント発現割合及びその95% CI を表し、実線は logit (prob[event])を AUC × 傾き ＋ 切片のロジスティック回帰線を表し、破線は95% CI、水平線は曝露量の四分位の幅を示す。
AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、DCR：病勢コントロール率、RCC：腎細胞癌
Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 17

2.7.2.3.1.2.2.3　　RCC 患者における BOR

AUCavgeot の四分位ごとに層別して、ベースラインからの標的病変の最良変化量（%）で表した BOR の平均値（標準偏差）及び中央値（範囲）を算出した[表 2.7.2-15]。曝露量と BOR との関係を検討するため、散布図[図 2.7.2-8]及び箱ひげ図[図 2.7.2-9]を作成したところ、曝露量との間に明らかな傾向は認められなかった。004試験において、曝露量の下側の四分位におけるベースラインからの変化率の平均値は-42.2%であったのに対し、曝露量の上側の四分位では-53.5%であった。

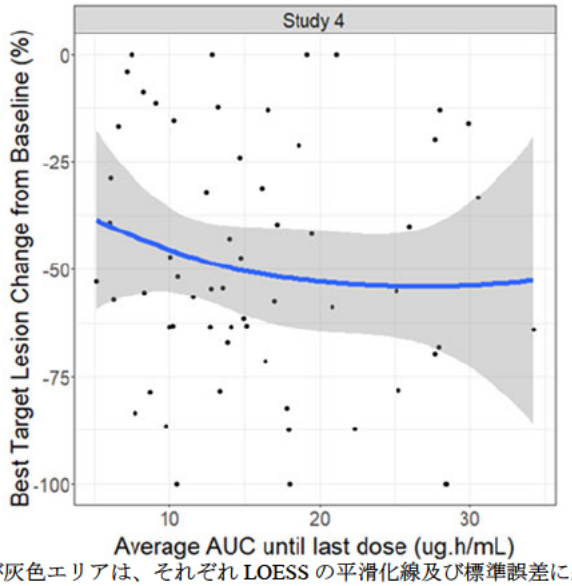
表 2.7.2-15　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとの BOR のベースラインからの変化量（%）
（004 試験）

	四分位				全体 (N=60)
	Q1 (N=15)	Q2 (N=15)	Q3 (N=15)	Q4 (N=15)	
AUCavgeot の中央値（範囲）（μg·hr/mL）	7.75 (5.16;10.1)	12.8 (10.3;14.1)	17.0 (14.7;19.5)	27.7 (20.8;34.2)	14.4 (5.16;34.2)
BOR のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）	-42.2 (29.4)	-50.3 (26.3)	-49.4 (28.9)	-53.5 (32.0)	-48.9 (28.8)
BOR のベースラインからの変化量の中央値（範囲）	-47.1 (-86.5;0)	-54.5 (-100;0)	-47.4 (-100;0)	-58.8 (-100;0)	-54.4 (-100;0)

AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、BOR：最良総合効果（標的病変のベースラインからの最良変化量と定義）、RCC：腎細胞癌

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Table 30

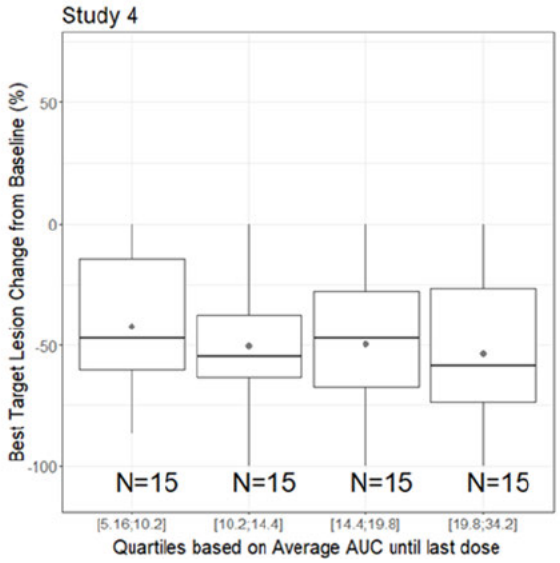
図 2.7.2-8　RCC 患者における BOR のベースラインからの変化量（%）と AUCavgeot との散布図（004 試験）



点は個別値を示す。実線及び灰色エリアは、それぞれ LOESS の平滑化線及び標準誤差に基づく信頼区間を示す。
AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、BOR：最良総合効果（標的病変のベースラインからの最良変化量と定義）、LOESS：局所重み付け回帰

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 20

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）



点は平均値、ヒンジは25パーセント点、中央値、75パーセント点、ひげは四分位範囲を1.5倍した範囲を示す。
AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、BOR：最良総合効果（標的病変のベースラインからの最良変化量と定義）

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 21

2.7.2.3.1.2.2.4　　RCC 患者における TTR

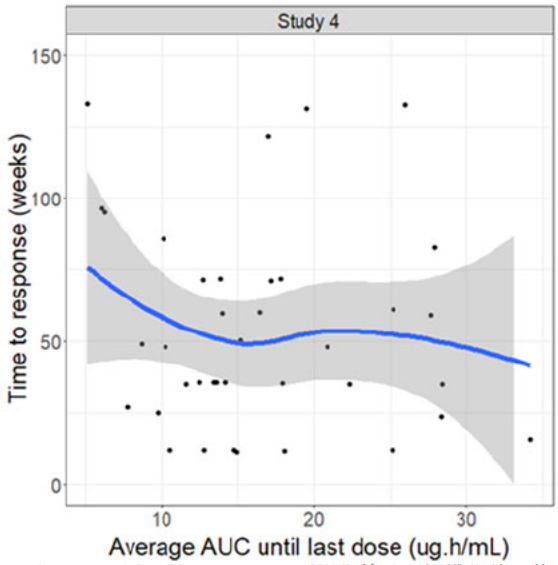
AUCavgeot の四分位ごとに層別化して、TTR の平均値（標準偏差）及び中央値（範囲）を算出した[表 2.7.2-16]。曝露量と TTR との関係を検討するため、散布図[図 2.7.2-10]及び箱ひげ図[図 2.7.2-11]を作成したところ、曝露量との間に意味のある傾向は認められなかった。

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）

	四分位				全体 (N=39)
	Q1 (N＝10)	Q2 (N＝10)	Q3 (N＝9)	Q4 (N＝10)	
AUCavgeot の中央値（範囲）（μg·hr/mL）	9.25 (5.16;10.5)	13.5 (11.6;14.8)	17.2 (14.9;19.5)	26.8 (20.8;34.2)	14.8 (5.16;34.2)
TTR の平均値（標準偏差）（週）	63 (38.4)	40.5 (21.2)	62.7 (42.4)	50.6 (36.2)	54 (35.1)
TTR の中央値（範囲）（週）	53.6 (12;133)	35.8 (12;71.7)	60 (11.6;131)	41.6 (12.1;132)	48.1 (11.6;133)
AUCavgeot ：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、TTR：奏効までの期間					

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Table 32

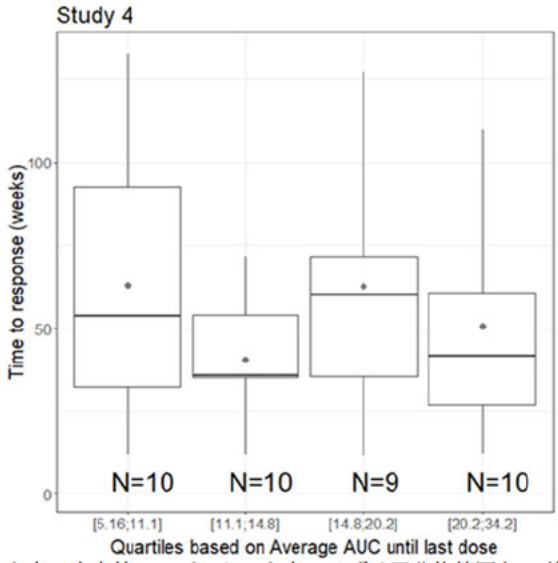
図 2.7.2-10　RCC 患者における TTR（週）と AUCavgeot との散布図（004 試験）



点は個別値を示す。実線及び灰色エリアは、それぞれ LOESS の平滑化線及び標準誤差に基づく信頼区間を示す。
AUCavgeot：投与終了時までの 平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、LOESS：局所重み付け回帰、
TTR：奏効までの期間

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 22

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）



点は平均値、ヒンジは25パーセント点、中央値、75パーセント点、ひげは四分位範囲を1.5倍した範囲を示す。
AUCavgeot：投与終了時までの 平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、TTR：奏効までの期間

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 23

2.7.2.3.1.2.2.5　RCC 患者における TTS

004試験では7例が手術を受けた[表 2.7.2-17]。TTS と MK-6482の曝露量との間に明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.2-17　RCC の手術を受けた RCC 患者の一覧（004 試験）

イベント	USUBJID†	手術までの時間（週）	AUCavgeot (µg·hr/mL)
手術	SUBJ 1	52.14	6.133
手術	SUBJ 2	140.7	10.57
手術	SUBJ 3	79	9.085
手術	SUBJ 4	170.3	17.22
手術	SUBJ 5	136.1	13.23
手術	SUBJ 6	122.6	7.156
手術	SUBJ 7	148.9	7.472
† USUBJID はマスキングした。			

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Table 35

2.7.2.3.1.2.2.6　CNS 患者における ORR

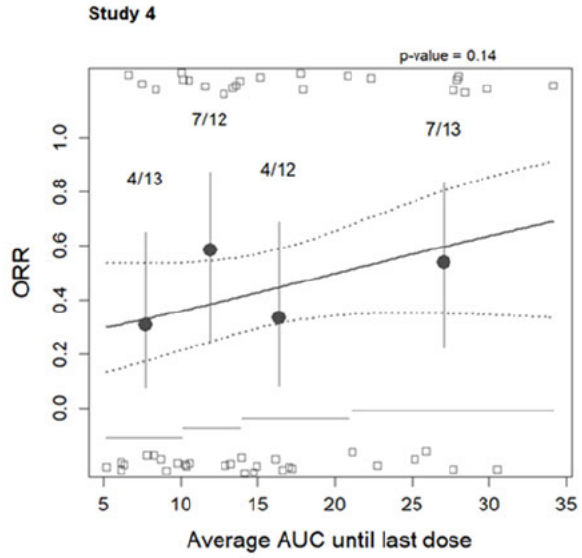
AUCavgeot の四分位ごとに層別した ORR の要約統計量を[表 2.7.2-18]に示す。004試験では、有効性に関する E-R 解析のデータセットに含まれる CNS 腫瘍患者50例のうち、22例（44%）が CNS 病変の ORR 奏効例であった。曝露量の四分位ごとの奏効例数に明らかな傾向は認められなかった。さらに曝露量の影響を検討するため、個別データを用いてロジスティック回帰分析を実施したところ、観察された曝露量の範囲内で有意な曝露－反応関係は認められなかった。AUCavgeot の四分位点に対する ORR のプロット及び線形ロジスティック回帰分析の結果を[図 2.7.2-12]に示す。

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）

	四分位				全体 (N=50)
	Q1 (N = 13)	Q2 (N = 12)	Q3 (N = 12)	Q4 (N = 13)	
AUCavgeot (µg·hr/mL)	5.2 –10.1	10.1 – 13.8	13.9 – 20.8	21.1 - 34.2	5.2 - 34.2
ORR, n (%)	4 (31)	7 (58)	4 (33)	7 (54)	22 (44)
AUCavgeot ：投与終了時までの 平均用量に基づく定常状態時の濃度－時間曲線下面積、CNS：中枢神経系、ORR：完全奏効又は部分奏効と定義された奏効率					

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Table 38

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）



白色の四角は AUC の個別値を示し、イベント発現例（上段）とイベント発現なし例（下段）を示す。可視化しやすくなるよう縦軸にプロットをずらした。数字は曝露量の四分位ごとの n/N を示す（n はイベント発現例数、N は総例数）。
黒点及び垂直線は、四分位ごとの平均曝露量におけるイベント発現割合及びその95% CI を表し、実線は logit (prob[event])を AUC×傾き+切片のロジスティック回帰線を表し、破線は95% CI、水平線は曝露量の四分位の幅を示す。
AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CNS：中枢神経系、ORR：完全奏効又は部分奏効と定義された奏効率

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 25

2.7.2.3.1.2.3　MK-6482-005試験（進行 RCC）の結果

本項では、005試験で進行 RCC 患者から得られた IA2（データカットオフ：2023年6月13日）の結果を示す。詳細な解析及び結果については、E-R 解析の報告書[5.3.5.3.1: 08FSX7]を参照すること。

2.7.2.3.1.2.3.1　PFS

AUCavg の四分位ごとの PFS の要約統計量を[表 2.7.2-19]に示す。増悪又は死亡は、379例中291例（77%）で認められた。患者の50%が増悪又は死亡した時点は24.1週であり、いずれの曝露量の四分位においても信頼区間は広かった。MK-6482の曝露量の四分位ごとに層別した PFS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.2-13]に示す。Q1及び Q2の曝露量での Kaplan-Meier 曲線は重なったが、Q3及び Q4の曝露量での Kaplan-Meier 曲線には解離がみられ、Cox 比例ハザードモデルに基づく p 値は <0.05であった。このことから、曝露量と IA2での増悪又は死亡までの期間との間に正の相関があることを示唆していると考えられる。

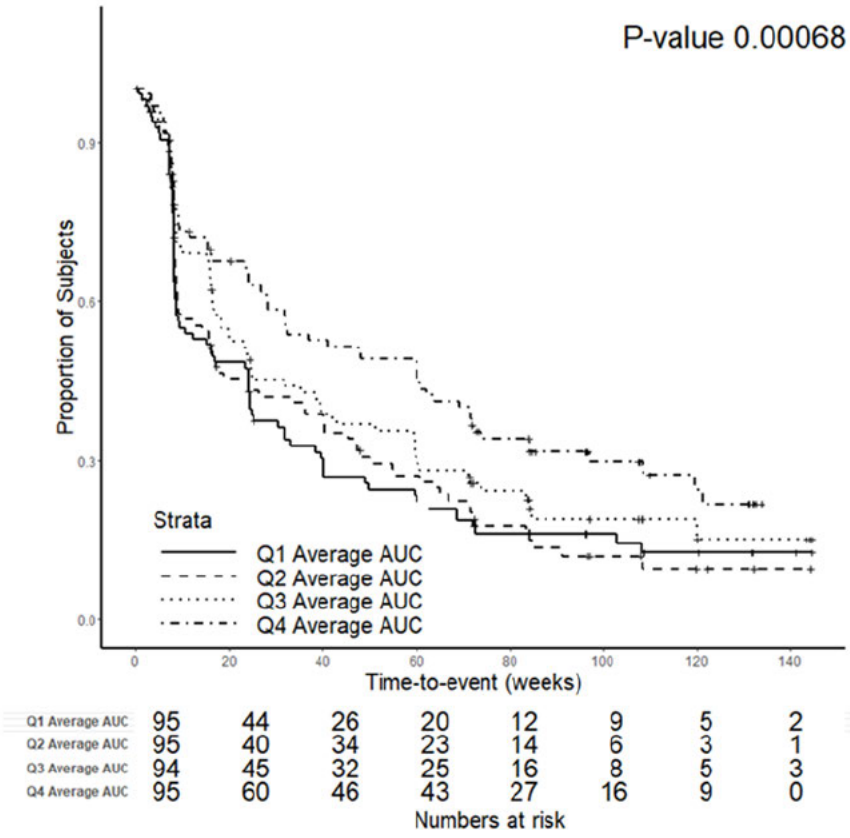
表 2.7.2-19　RCC 患者における AUCavg の四分位ごとの増悪又は死亡までの中央値（005 試験）

AUCavg の四分位	患者数	増悪又は死亡した患者数（%）	AUCavg (µg·hr/mL) の中央値（範囲）	増悪又は死亡した患者が50%に到達するまでの時間（90% CI）（週）
1st quartile	95	78 (82%)	10.1 (5.25, 12.5)	16.3 (8.57, 24.7)
2nd quartile	95	79 (83%)	15.5 (12.5, 18.0)	16.1 (9.00, 40.3)
3rd quartile	94	69 (73%)	21.7 (18.0, 26.5)	23.9 (16.6, 41.0)
4th quartile	95	65 (68%)	35.0 (26.5, 79.3)	48.1 (28.3, 71.6)
全体	379	291 (77%)	18.0 (5.25, 79.3)	24.1 (18.1, 31.7)

AUCavg：イベント発現までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Table 6

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）



+記号は治験中止又はその他の理由による打切り例を示す。
AUCavg：イベント発現までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、PFS：無増悪生存期間、Q：四分位点

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 4

2.7.2.3.1.2.3.2　OS

IA1及びIA2でのOSの結果はエベロリムス群と比較して、統計的な有意差は認められなかったものの、改善傾向が認められた[5.3.5.1.2: P005V02]。データカットオフ時点の最終解析での全イベント数の約91%が観察され、OS のハザード比の推定値は0.88であり、MK-6482群で好ましい結果

であった［95%信頼区間：0.73～1.07、p 値（片側）=0.09941］。IA2での p 値は、有意水準である0.014を下回らなかった。IA2のデータを用いた AUCavgeot の四分位ごとの OS の要約統計量を[表 2.7.2-20]に示す。379例中212例でイベントが発現した。イベント発現までの期間の中央値は97.1週間であった。MK-6482の曝露量の四分位ごとに層別した OS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.2-14]に示す。Q1～Q3の曝露量での Kaplan-Meier 曲線はほぼ重なったものの、現時点のデータでは、Q4の曝露量での Kaplan-Meier 曲線には解離が認められた。なお OS のデータの性質より、今後の症例集積による評価も重要であると考えられる。

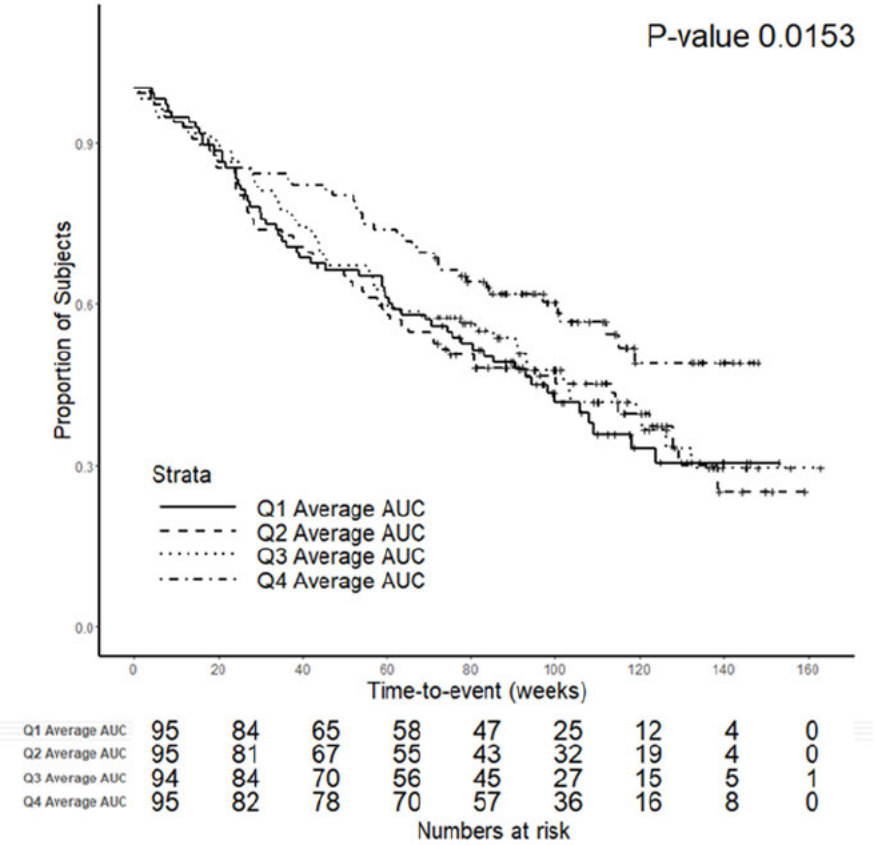
表 2.7.2-20　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとのイベント発現までの期間の中央値（005 試験）

AUCavgeot の四分位	患者数	イベント発現した患者数（%）	AUCavgeot (μg·hr/mL) の中央値（範囲）	OS の中央値（90% CI）（週）
1st quartile	95	58 (61%)	10.1 (5.25, 12.5)	85.6 (61.4, 109.3)
2nd quartile	95	58 (61%)	15.5 (12.5, 18.0)	80.6 (58.7, 127.9)
3rd quartile	94	54 (57%)	21.7 (18.0, 26.5)	93.1 (61.9, 126.4)
4th quartile	95	42 (44%)	35.0 (26.5, 79.3)	118.9 (100.9, NA)
Total	379	212 (56%)	18.0 (5.25, 79.3)	97.1 (80.9, 113.4)

AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、OS：全生存期間、NA=算出不能、上限は不明

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Table 7

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）

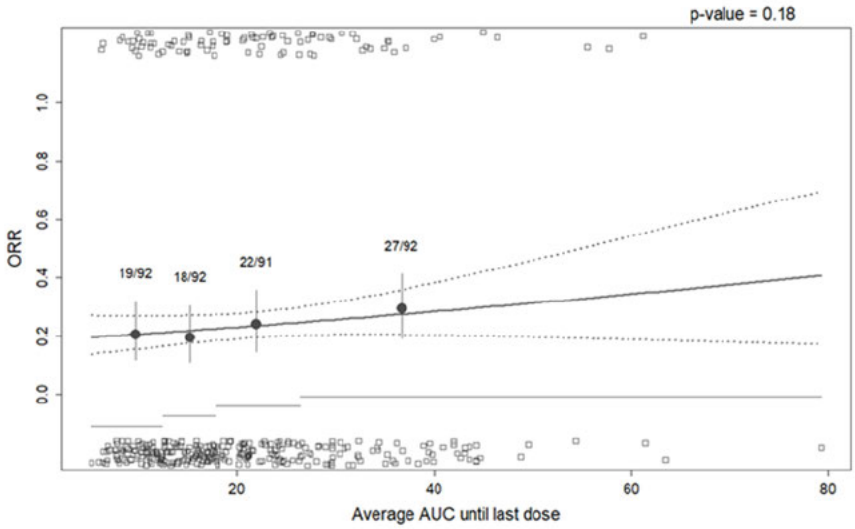


+記号は治験中止又はその他の理由による打切り例を示す。
AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、OS：全生存期間、Q：四分位点
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 5

2.7.2.3.1.2.3.3　ORR

005試験における有効性に関する E-R 解析のデータセットに含まれた RCC 患者367例のうち、86例（23.4%）が ORR 奏効例であった。AUCavgeot の四分位ごとに ORR の発現をプロットし、個別データを用いた線形ロジスティック回帰分析の結果を[図 2.7.2-15]に示す。観察された曝露量の範囲では、ロジスティック回帰分析の p 値は0.05を超えており、ORR と曝露量との間に明らかな傾向は認められなかった。

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）



白色の四角は AUC の個別値を示し、イベント発現例（上段）とイベント発現なし例（下段）を示す。可視化しやすくなるよう縦軸にプロットをずらした。数字は曝露量の四分位ごとの n/N を示す（n はイベント発現例数、N は総例数）。
黒点及び垂直線は、四分位ごとの平均曝露量におけるイベント発現割合及びその95% CI を表し、実線は logit (prob[event])を AUC×傾き+切片のロジスティック回帰線を表し、破線は95% CI、水平線は曝露量の四分位の幅を示す。
AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、ORR：完全奏効又は部分奏効と定義された全奏効率、RCC：腎細胞癌
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 6

2.7.2.3.1.2.3.4　DOR

ORR 奏効例は86例であり、37例（43%）で DOR が得られた。曝露量 AUCavg の四分位ごとの定量可能な DOR（37例）の要約統計量を[表 2.7.2-21]に、Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.2-16]に示す。曝露量の四分位ごとの DOR に明らかな差は認められなかった。

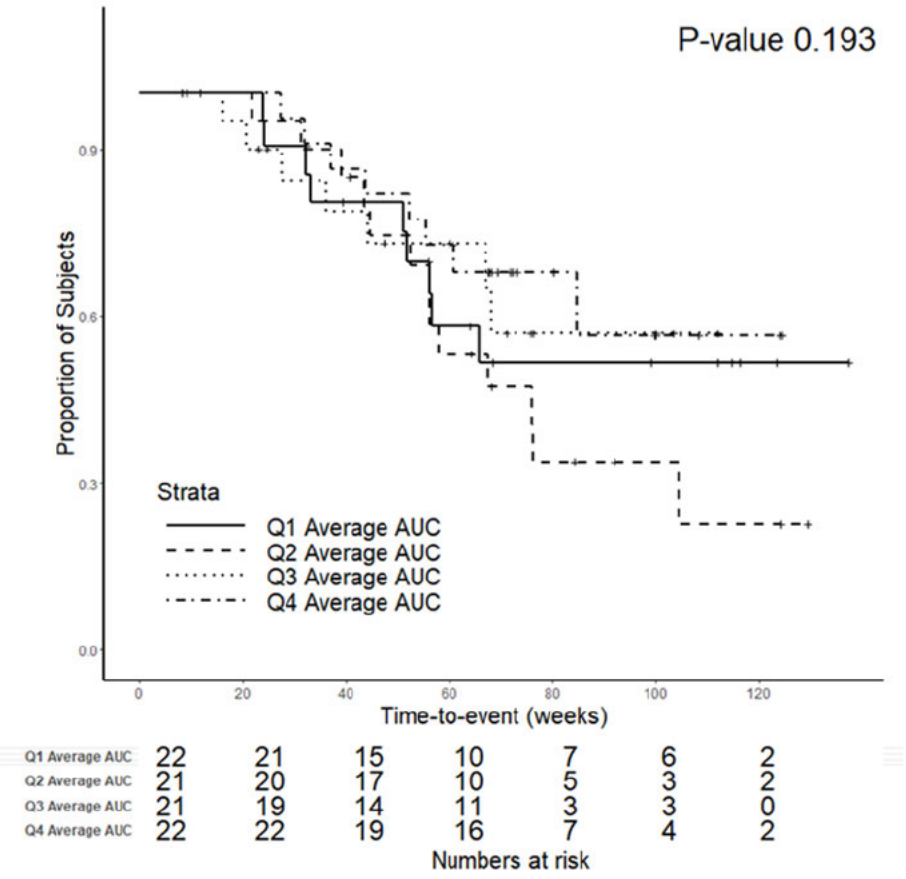
表 2.7.2-21　RCC 患者における AUCavgeot の四分位ごとの DOR の中央値（005 試験）

AUCavgeot の四分位	患者数	定量可能な DOR が得られた患者数（%）	AUCavgeot (μg·hr/mL) の中央値（範囲）	DOR の中央値（90% CI）（週）
1st quartile	22	9 (41%)	10.2 (6.28, 13.3)	NA (56.1, NA)
2nd quartile	21	13 (62%)	16.9 (13.6, 20.7)	67.6 (56.1, NA)
3rd quartile	21	7 (33%)	24.4 (21.2, 27.7)	NA (67.1, NA)
4th quartile	22	8 (36%)	35.2 (27.8, 61.2)	NA (84.7, NA)
全体	86	37 (43%)	20.9 (6.28, 61.2)	NA (67.1, NA)

AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、DOR：奏効期間、NA：算出不能

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Table 10

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）



+記号は治験中止又はその他の理由による打切り例を示す。
AUCavgeot：投与終了時までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、DOR：奏効期間、Q：四分位

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 9

2.7.2.3.1.3　安全性に関する曝露－反応解析

2.7.2.3.1.3.1　データ及び方法

安全性に関するE-R解析の曝露量の算出方法は[2.7.2.3.1.2.1 項]に記載した。004試験及び005試験の安全性に関するE-R解析の結果は、それぞれ[2.7.2.3.1.3.2 項]及び[2.7.2.3.1.3.3 項]に記載した。

004試験では、以下の安全性評価項目を評価した。

- Grade 3以上の貧血（Hgb ≤ 7.9 g/dL）
- Grade 3以上の低酸素症［安静時の酸素飽和度の低下（例：パルスオキシメーターで SpO_2 が88%未満又は PaO_2 が55 mmHg 以下）］
- 初回の減量までの期間
- 初回の休薬までの期間
- 投与中止までの期間

005試験では、以下の安全性評価項目を評価した。：

- Grade 3以上の貧血（Hgb ≤ 7.9 g/dL）
- 貧血（全 Grade）
- Grade 3以上の低酸素症［安静時の酸素飽和度の低下（例：パルスオキシメーターで SpO_2 が88%未満又は PaO_2 が55 mmHg 以下）］
- 低酸素症（全 Grade）
- 初回の減量までの期間
- 初回の休薬までの期間
- 投与中止までの期間

[2.7.2.3.1.2.1 項]で記載したとおり、VHL病関連RCC患者のE-R解析には合計61例、進行RCC患者のE-R解析には379例の患者を用いた。

被験者をイベント発現の有無で分類した。イベントが2回以上発現した場合、初回のイベント発現までの期間をE-R解析に使用した。探索的な安全性に関するE-R解析（例：イベント発現の確率とイベント発現の有無で二分した曝露量の四分位との比較）を実施して、MK-6482の曝露量と安全性評価項目との関係を評価し、予備的な傾向を特定した。上記の探索的な解析を参考にして、MK-6482と安全性評価項目との曝露－反応関係を記述する定量的なE-Rモデルを構築した。曝露－反応関係を定量的に評価する方法としてロジスティック回帰分析を用いた。MK-6482の曝露量の四分位ごとに層別化して、Kaplan-Meier曲線を作成した。貧血及び低酸素症のE-R解析では、曝露量の指標としてAUCavgを用いた結果を示す。

初回の減量時点は、治験薬と関連ありの有害事象により、初回に減量した時点と定義した。休薬又は投与中止等のその他の理由による減量は、減量とみなさなかった。投与中止又はデータカ

ットオフ日まで投与を受けた被験者は打切り例として解析で取り扱った。

初回の休薬時点は、治験薬と関連ありの有害事象により、初回に休薬した時点と定義した。その他の理由による休薬又は投与中止は、休薬とみなさなかった。投与中止又はデータカットオフ日まで投与を受けた被験者は打切り例として解析で取り扱った。

投与中止の時点は、治験薬と関連ありの有害事象により、治験薬の投与を中止した最終時点と定義した。データカットオフ日まで投与を受けていた被験者は、打切り例として解析で取り扱った。

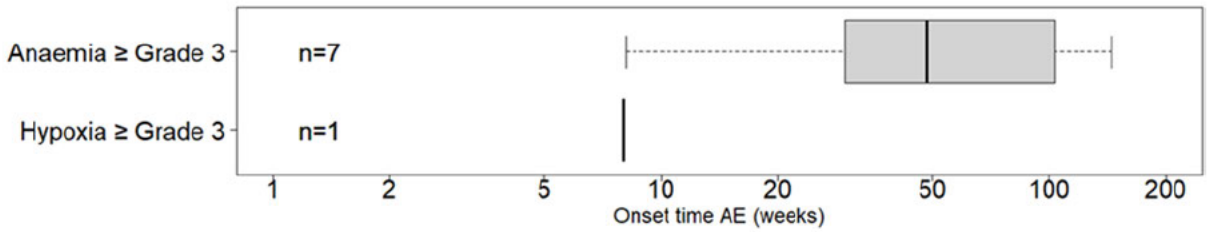
これらの time-to-event の評価項目について、曝露量の四分位ごとに層別した Kaplan-Meier 曲線を作成する予定であった。AUCnom を曝露量の指標として用いた。

2.7.2.3.1.3.2　MK-6482-004試験（VHL 病関連腫瘍）の結果

2.7.2.3.1.3.2.1　発現時期の分布

004試験において、Grade 3以上の貧血及び Grade 3以上の低酸素症が発現するまでの期間の中央値は、投与開始後それぞれ48週間及び8週間であった。個別の有害事象発現までの期間の範囲は8～145週間であった[図 2.7.2-17]。発現時期の中央値は定常状態到達後であったことから、安全性に関する E-R 解析の曝露量の指標として定常状態時の AUC を使用する妥当性が示された。

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）



実線は中央値、箱は25パーセント点～75パーセント点の範囲、ひげは 四分位範囲を1.5倍した範囲を示す。
AE：有害事象

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 39

2.7.2.3.1.3.2.2　曝露量の四分位別及びロジスティック回帰分析でのイベント発現確率

AUCavg の四分位ごとに層別した Grade 3以上の貧血及び低酸素症の発現割合を算出した[表 2.7.2-22]。個別データを用いて、ロジスティック回帰分析を実施し、AUCavg とこれらの安全評価項目の発現割合との関係を定量化した[図 2.7.2-18]。低酸素症については、発現件数が1件であったため、ロジスティック回帰分析は実施しなかった。

004試験における Grade 3以上の貧血の発現割合は約11%（61例中7例）であった。Grade 3以上の貧血について、曝露量依存性が認められた。Grade 3以上の貧血の発現割合は、曝露量の四分位が高いほど高く、これはロジスティック回帰分析において統計的に有意な曝露量の影響が認められたことにより確認された。

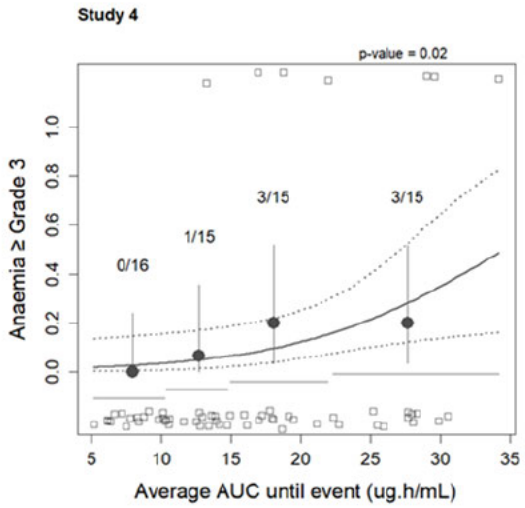
004試験における Grade 3以上の低酸素症の発現割合は約2%（61例中1例）であった。

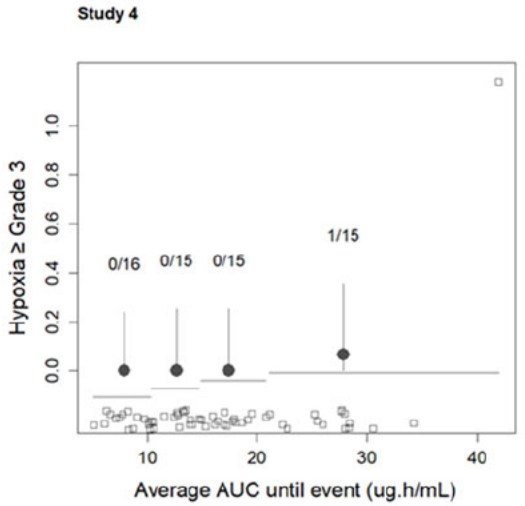
表 2.7.2-22　AUCavg の四分位ごとの Grade 3 以上の貧血及び低酸素症の発現状況（004 試験）

	四分位				全体 (N=61)
	Q1 (N＝16)	Q2 (N＝15)	Q3 (N＝15)	Q4 (N＝15)	
AUCavg (μg·hr/mL)	5.2 – 10.3	10.4 – 14.8	14.9 - 22	22.3 - 34.2	5.2 - 34.2
Grade 3以上の貧血：n (%)	0 (0)	1 (7)	3 (20)	3 (20)	7 (11)
Grade 3以上の低酸素症：n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (2)
AUCavg：イベント発現までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、N 又は n：数、Q：四分位					

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Table 55

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）





白色の四角は AUC の個別値を示し、イベント発現例（上段）とイベント発現なし例（下段）を示す。可視化しやすくなるよう縦軸にプロットをずらした。数字は曝露量の四分位ごとの n/N を示す（n はイベント発現例数、N は総例数）。
黒点及び垂直線は、四分位ごとの平均曝露量におけるイベント発現割合及びその95% CI を表し、実線は logit (prob[event])を AUC×傾き+切片のロジスティック回帰線を表し、破線は95% CI、水平線は曝露量の四分位の幅を示す。
AUCavg：イベント発現までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間
Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 41