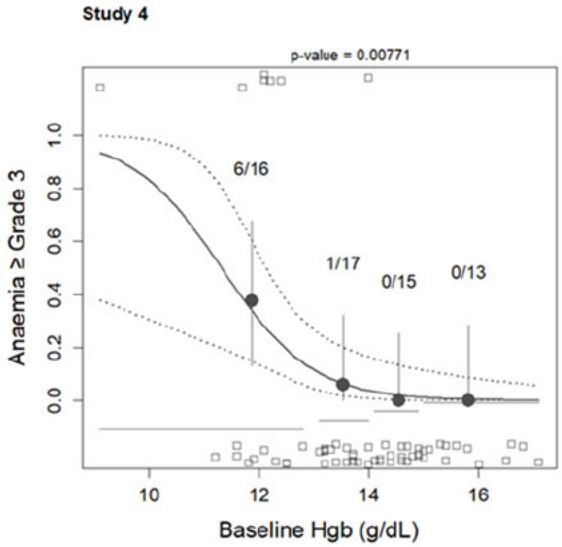
Hgb のベースライン値は、Grade 3以上の貧血の発現に関する予測因子として評価した。Hgb のベースライン値の四分位ごとに Grade 3以上の貧血の発現割合をプロットし、線形ロジスティック回帰分析の結果を[図 2.7.2-19]に示す。Grade 3以上の貧血については、Hgb のベースライン値との間に統計的に有意な関係が認められ、Grade 3以上の貧血の発現割合は Hgb のベースライン値の下側の四分位で高かった。

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）



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。
001試験の Hgb のベースライン値の平均値：12.2 g/dL、004試験の Hgb のベースライン値の平均値：13.8 g/dL
CI：信頼区間、Hgb：ヘモグロビン

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 42

このことから、001試験及び004試験のデータを併合し、Hgb のベースライン値をロジスティック回帰モデルに組み入れた。試験間の相違の影響を評価したところ、有意でなかったことから、両試験データを併合し、Grade 3以上の貧血の発現割合について、曝露量及び Hgb のベースライン値の両方を予測因子としたロジスティック回帰分析を実施した。このモデルのパラメータ推定値を[表 2.7.2-23]に示す。また、Hgb のベースライン値が異なる場合（10、12及び14 g/dL）のモデルに基づく AUCavg と Grade 3以上の貧血の発現割合との関係のシミュレーションを[図 2.7.2-20]に示す。Hgb のベースライン値が低い場合（例：10 g/dL）は、曝露量の影響が顕著であり、Grade 3以上の貧血の発現割合が高くなると予測され、Hgb のベースライン値が高い場合（例：14 g/dL）の発現割合はごくわずかであった。004試験における Hgb のベースライン値の平均値／中央値は

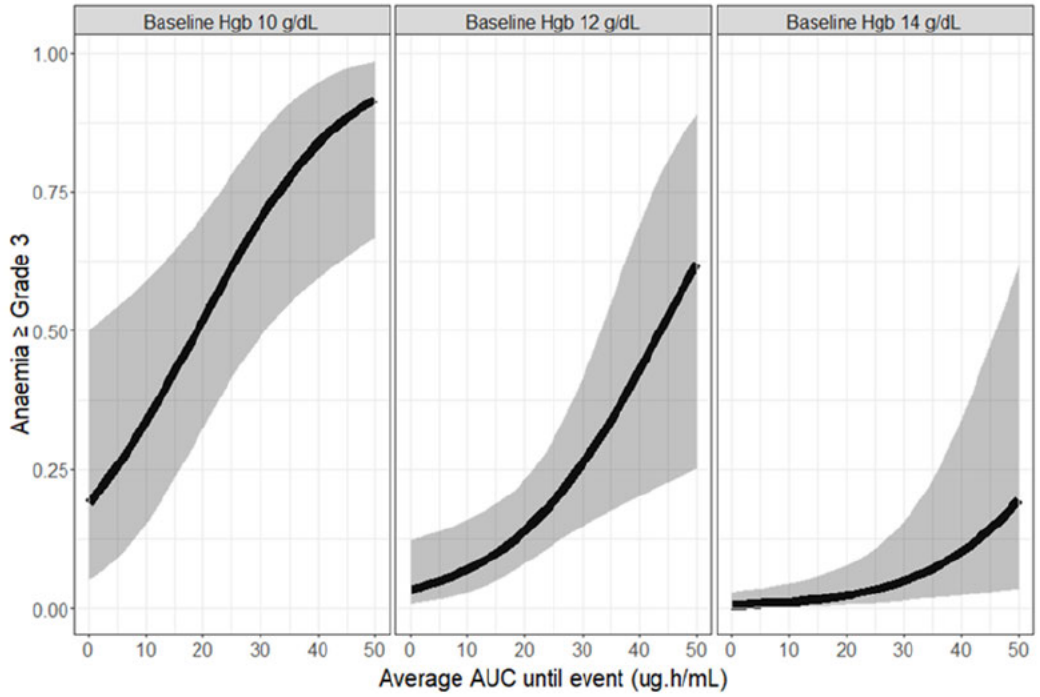
後者に近かった。

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）

パラメータ	推定値	標準誤差	P 値
Intercept	7.639	2.335	0.00107
AUCavg	0.07253	0.02643	0.006073
Hgb のベースライン値	-0.8872	0.1961	6.037e-06

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、Hgb：ヘモグロビン
Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Table 56

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）



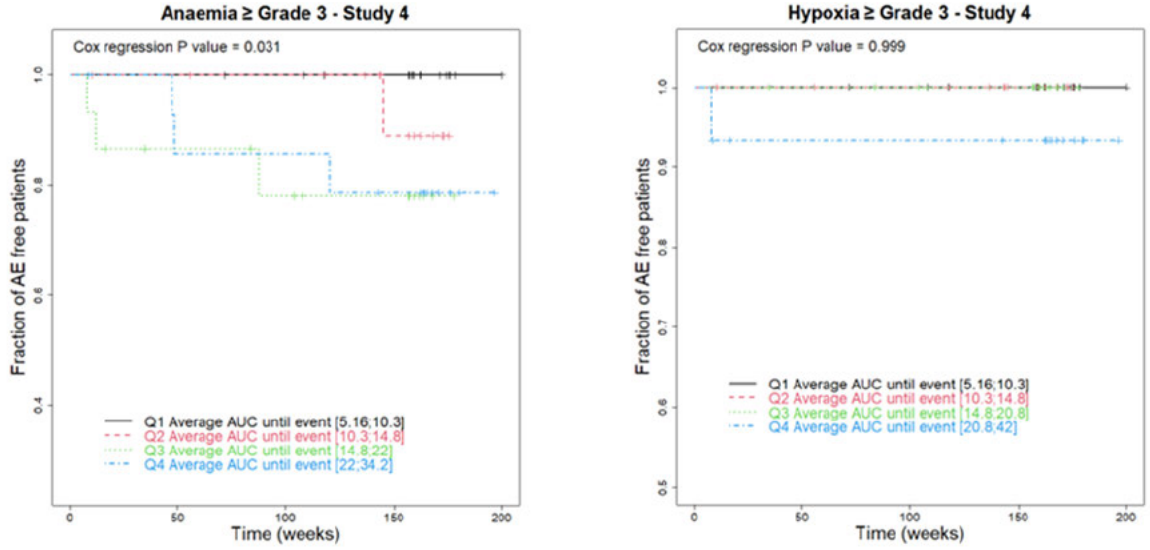
実線及び灰色エリアは、logit (prob[event])を AUC × slope(AUC)　＋　Hgb のベースライン値 × slope(Hgb) ＋ 切片で表したロジスティック回帰モデルから予測した発現割合及びその95% CI を示す。
AUCavg：イベント発現までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、Hgb：ヘモグロビン
Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 44

2.7.2.3.1.3.2.3　Time-to-Event 解析

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についても、Kaplan-Meier 曲線を作成した[図 2.7.2-21]。Time-to-Event 解析の結果は、ロジスティック回帰分析の結果と一貫していた。Kaplan-Meier 曲線では、Grade 3以上の貧血の発現に対する曝露量の影響

が認められたが、Grade 3以上の低酸素症に対する曝露量の影響は認められなかった。Cox 比例ハザードモデルにより、Grade 3以上の貧血に対する統計的に有意な曝露量の影響が確認された。この解析では、Hgb のベースライン値を考慮していないため、イベント発現の曝露量依存性を過大評価している可能性がある。Grade 3以上の貧血の発現割合に関する Hgb のベースライン値の四分位ごとの有意な結果は、Kaplan-Meier 解析でも同様に認められた［[5.3.5.3.2: 08J766] Figure 45（本項ではデータは示していない）］。

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）



+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。
AE：有害事象、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、Hgb：ヘモグロビン、Q：四分位

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 45

2.7.2.3.1.3.2.4　初回投与量の減量及び投与中止までの期間

004試験において開始用量として120 mg QD 投与を受けた患者61例を対象に、初回投与量の減量及び投与中止までの期間を評価した。治験薬と関連ありの有害事象により治験薬を減量した患者は8例であった。治験薬と関連ありの有害事象により休薬した患者は13例であった。治験薬と関連ありの有害事象により投与中止した患者は2例であった。データが限られていたため、投与中止に関する E-R 解析は実施しなかった。治験薬と関連ありの有害事象により治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った患者の概要を[表 2.7.2-24]に示す。減量した8例中4例は休薬例でもあり、休薬した1例は最終的に投与中止した。

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）

イベント	USUBJID†	初回イベントの発現時期（週）	AUC (μg·hr/mL)	副作用	Grade
減量	SUBJ 1	7.9	11.02	Arthralgia Fatique	2
	SUBJ 2	56	21.97	Fatigue	1
	SUBJ 3	8.7	23.43	Fatigue	3
	SUBJ 4	6.3	27.07	Fatigue	3
	SUBJ 5	10.4	28.00	Fatigue	2
	SUBJ 6	47.4	29.83	Anemia	3
	SUBJ 7	168.3	30.27	Anemia	3
	SUBJ 8	8.0	43.53	Hypoxia	3
休薬	SUBJ 1	13	5.176	Vertigo	1
	SUBJ 2	79.9	8.616	Nausea	1
	SUBJ 3	53.1	10.77	Abdominal pain	1
	SUBJ 4	4.3	11.02	Dizziness	2
	SUBJ 5	0.1	12.9	Fatigue	1
	SUBJ 6	0.6	13.62	Headache	1
	SUBJ 7	4.3	17.42	Anemia	2
	SUBJ 8	12	17.92	Fatigue	2
	SUBJ 9	4.4	18.09	Fatigue	1
	SUBJ 10	132.3	18.41	Fatigue	2
	SUBJ 11	20.1	21.97	Anemia	2
	SUBJ 12	8.4	23.43	Sensation of foreign body	-
	SUBJ 13	0.6	27.07	Nausea	1
中止	SUBJ 1	107.9	17.92	Haemorrhage intracranial	2
	SUBJ 2	7.0	22.74	Dizziness	1

† USUBJID はマスキングした。

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Table 57

004試験においてAUCnomの四分位ごとに層別した治験薬を減量した被験者数を[表 2.7.2-25]に示す。減量は、曝露量の上側の四分位でより頻繁にみられた。

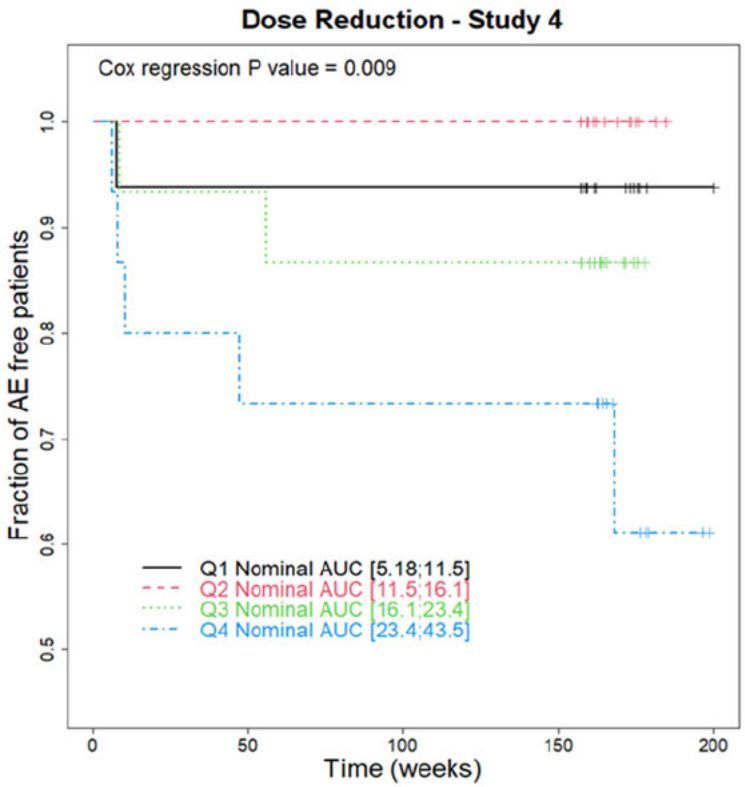
MK-6482の AUCnom の四分位ごとに層別した Kaplan-Meier プロットを作成した[図 2.7.2-22]。Cox 比例ハザードモデルにより、統計的に有意な曝露量の影響が確認され、観察された曝露量の範囲内で曝露量が高いほど、減量する割合が高いことが示唆された。

表 2.7.2-25　AUCnom の四分位ごとの減量（004 試験）

	四分位				全体 (N=61)
	Q1 (N = 16)	Q2 (N = 15)	Q3 (N = 15)	Q4 (N = 15)	
AUC (μg•hr/mL)	5.2 - 11.5	11.5 - 16.1	17.4 - 23.4	25.6 - 43.5	5.2 - 43.5
減量：n (%)	1 (6)	0 (0)	2 (13)	5 (33)	8 (13)
AUC：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 58

図 2.7.2-22　AUCnom の四分位ごとの減量の Kaplan-Meier 曲線
（004 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。
AE：有害事象、AUCnom：規定用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、Q：四分位
Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 47

2.7.2.3.1.3.2.5　初回の休薬までの期間

治験薬と関連ありの有害事象により休薬した患者の概要を[表 2.7.2-24]に示す。004試験において AUCnom の四分位ごとに層別して、休薬に至った有害事象が発現した被験者数を[表 2.7.2-26]に示す。休薬はランダムに発現し、曝露量の四分位で均等に分布していた。

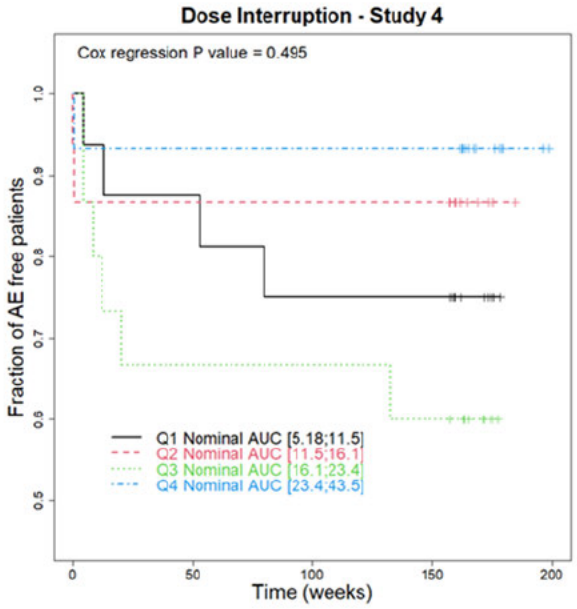
MK-6482の AUCnom の四分位ごとに層別化した Kaplan-Meier 曲線を作成した[図 2.7.2-23]。Cox 比例ハザードモデルにより、統計的に有意な曝露量の影響は認められなかった。

表 2.7.2-26　AUCnom の四分位ごとの休薬（004 試験）

	四分位				全体 (N=61)
	Q1 (N = 16)	Q2 (N = 15)	Q3 (N = 15)	Q4 (N = 15)	
AUCnom (µg·hr/mL)	5.2 - 11.5	11.5 - 16.1	17.4 - 23.4	25.6 - 43.5	5.2 - 43.5
休薬：n (%)	4 (25)	2 (13)	6 (40)	1 (7)	13 (21)
AUCnom：規定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 59

図 2.7.2-23　AUCnom の四分位ごとの休薬の Kaplan-Meier 曲線（004 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。
AE：有害事象、AUCnom：規定用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、Q：四分位
Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 48

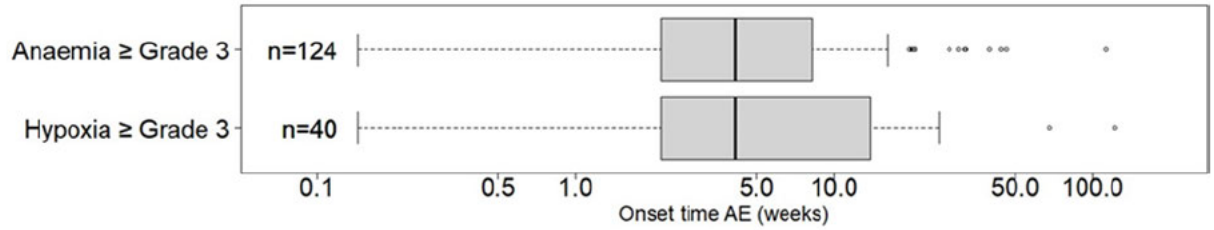
2.7.2.3.1.3.3　MK-6482-005試験（進行 RCC）の結果

005試験における安全性に関する E-R 解析の結果を以下に示す。解析の詳細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。

2.7.2.3.1.3.3.1　発現時期の分布

005試験において、Grade 3以上の貧血及び低酸素症が発現するまでの期間の中央値は、投与開始後いずれも4.14週であった[図 2.7.2-24]。全 Grade の貧血及び低酸素症が発現するまでの中央値は、投与開始後それぞれ4.14週間及び4.21週間であった[図 2.7.2-25]。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。

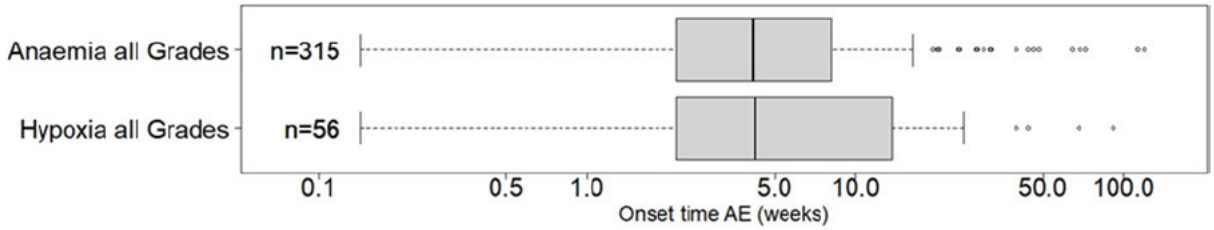
図 2.7.2-24　Grade 3 以上の貧血及び低酸素症の発現時期の分布（005 試験）



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、点は四分位範囲を1.5倍した範囲外の外れ値を示す。
AE：有害事象

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 10

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）



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、点は四分位範囲を1.5倍した範囲外の外れ値を示す。
AE：有害事象

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 10

2.7.2.3.1.3.3.2　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以上及び全 Grade の貧血、並びに Grade 3以上及び全 Grade の低酸素症の発現割合をそれぞれ[表 2.7.2-27]及び[表 2.7.2-28]に示す。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 とこれらの有害事象の発現割合との関係を定量化した。ロジスティック回帰モデルから得られた有害事象の発現割合に対する AUCavg の傾きの p 値を各プロット内に示す（該当する場合）。

Grade 3以上の貧血の発現割合は約33%（124例）であり、全 Grade では約83%（315例）であった。Grade 3以上の貧血については曝露量依存性が認められたが、全 Grade の貧血については認められなかった[表 2.7.2-27]。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。

低酸素症が発現した患者数は少なかった。Grade 3以上の低酸素症の発現割合は約11%（40例）であり、全 Grade では約15%（56例）であった。Grade 3以上及び全 Grade の低酸素症について緩やかな正の曝露－反応関係が、IA2では認められたが[図 2.7.2-27]、追跡期間が IA2より短い IA1では正の曝露－反応関係は認められなかった。Grade 3以上の低酸素症の発現件数（IA1で37件、IA2

で39件）と全 Grade の低酸素症の発現件数（IA1及び IA2で54件）は同程度であった[5.3.5.1.1: P005V01] [5.3.5.1.2: P005V02]。AUCavg を予測因子としたロジスティック回帰分析では、観察された曝露量の範囲内で曝露量の影響に正の傾向が認められた。

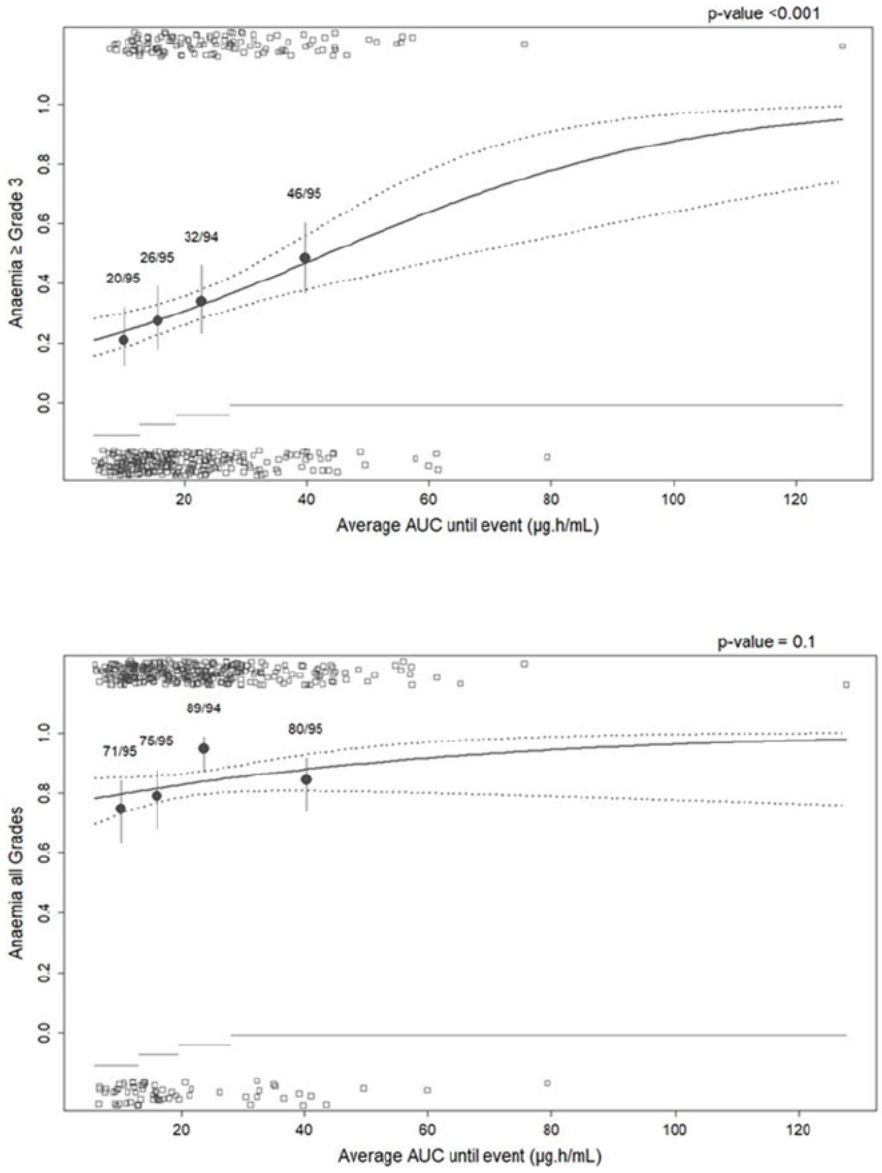
表 2.7.2-27　AUCavg の四分位ごとの Grade 3 以上及び全 Grade の貧血の発現割合（005 試験）

	四分位				全体 (N = 379)
	Q1 (N = 95)	Q2 (N = 95)	Q3 (N = 94)	Q4 (N = 95)	
AUCavg (μg·h/mL)の平均値（範囲）	10.1 (5.25 - 12.7)	15.7 (12.7 – 18.5)	22.7 (18.6 – 27.4)	39.7 (27.5 – 128)	22.0 (5.25-128)
Grade 3以上の貧血：n (%)	20 (21)	26 (27)	32 (34)	46 (48)	124 (33)
AUCavg (μg·h/mL)の平均値（範囲）	10.3 (6.06 – 13.1)	16.2 (13.2 - 19.5)	23.8 (19.6 - 28.1)	40.3 (28.1 – 128)	22.6 (6.06 – 128)
全 Grade の貧血：n (%)	71 (75)	75 (79)	89 (95)	80 (84)	315 (83)

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: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Table 12

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）



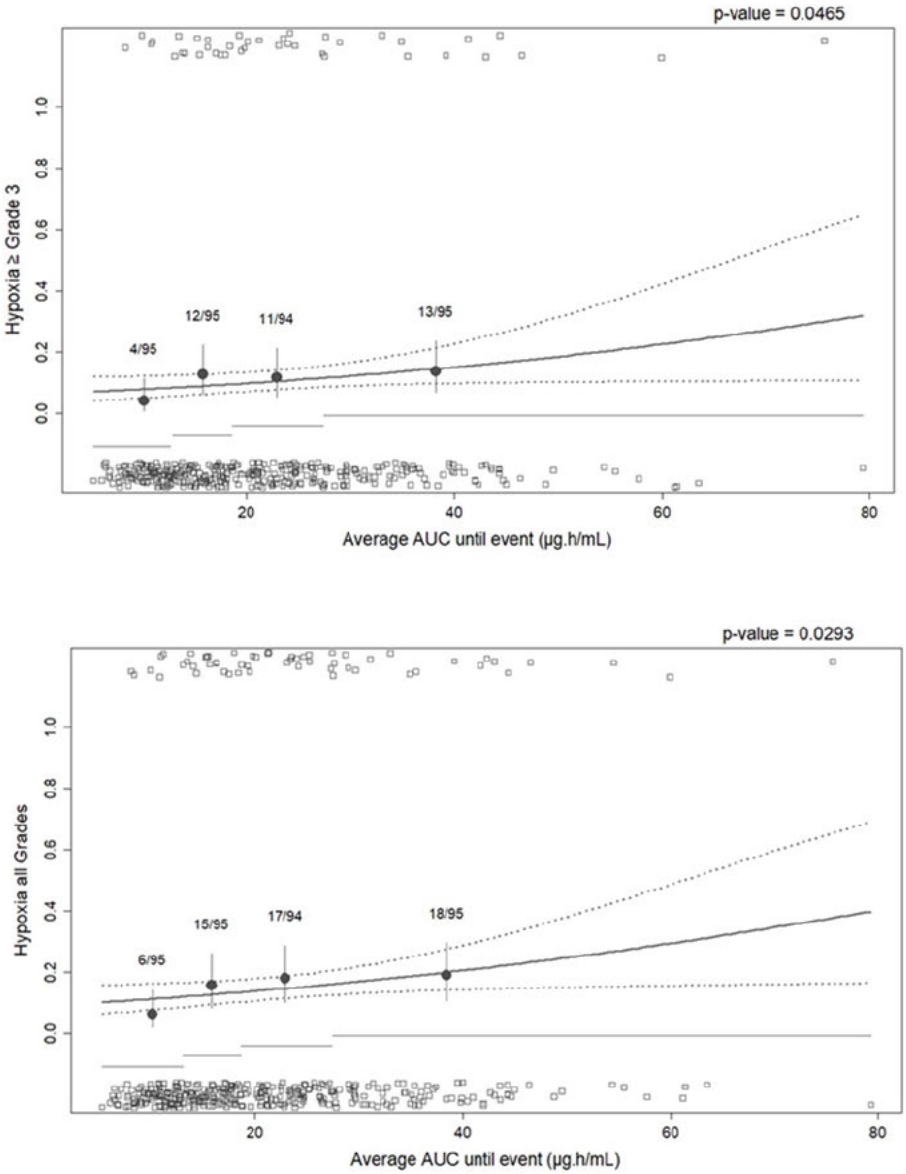
白色の四角は AUC の個別値を示し、イベント発現例（上段）とイベント発現なし例（下段）を示す。可視化しやすくなるよう縦軸にプロットをずらした。数字は曝露量の四分位ごとの n/N を示す（n はイベント発現例数、N は総例数）。
黒点及び垂直線は、四分位ごとの平均曝露量におけるイベント発現割合及びその95% CI を表し、実線は logit (prob[event])を AUCavg × 傾き+切片のロジスティック回帰線を表し、破線は95% CI、水平線は曝露量の四分位の幅を示す。
AUCavg：イベント発現までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 12

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）

	四分位				全体 (N = 379)
	Q1 (N = 95)	Q2 (N = 95)	Q3 (N = 94)	Q4 (N = 95)	
AUCavg (µg·h/mL)の平均値（範囲）	10.1 (5.25-12.7)	15.8 (12.9 – 18.6)	22.9 (18.6 – 27.4)	38.2 (27.4 – 79.3)	21.7 (5.25 – 79.3)
Grade 3以上の低酸素症：n (%)	4 (4)	12 (13)	11 (12)	13 (14)	40 (11)
AUCavg (µg·h/mL)の平均値（範囲）	10.1 (5.25 – 13.0)	15.8 (13.1 – 18.6)	22.9 (18.7 – 27.4)	38.4 (27.4 – 79.3)	21.8 (5.25 – 79.3)
全 Grade の低酸素症：n (%)	6 (6)	15 (16)	17 (18)	18 (19)	56 (15)
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: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Table 12

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）

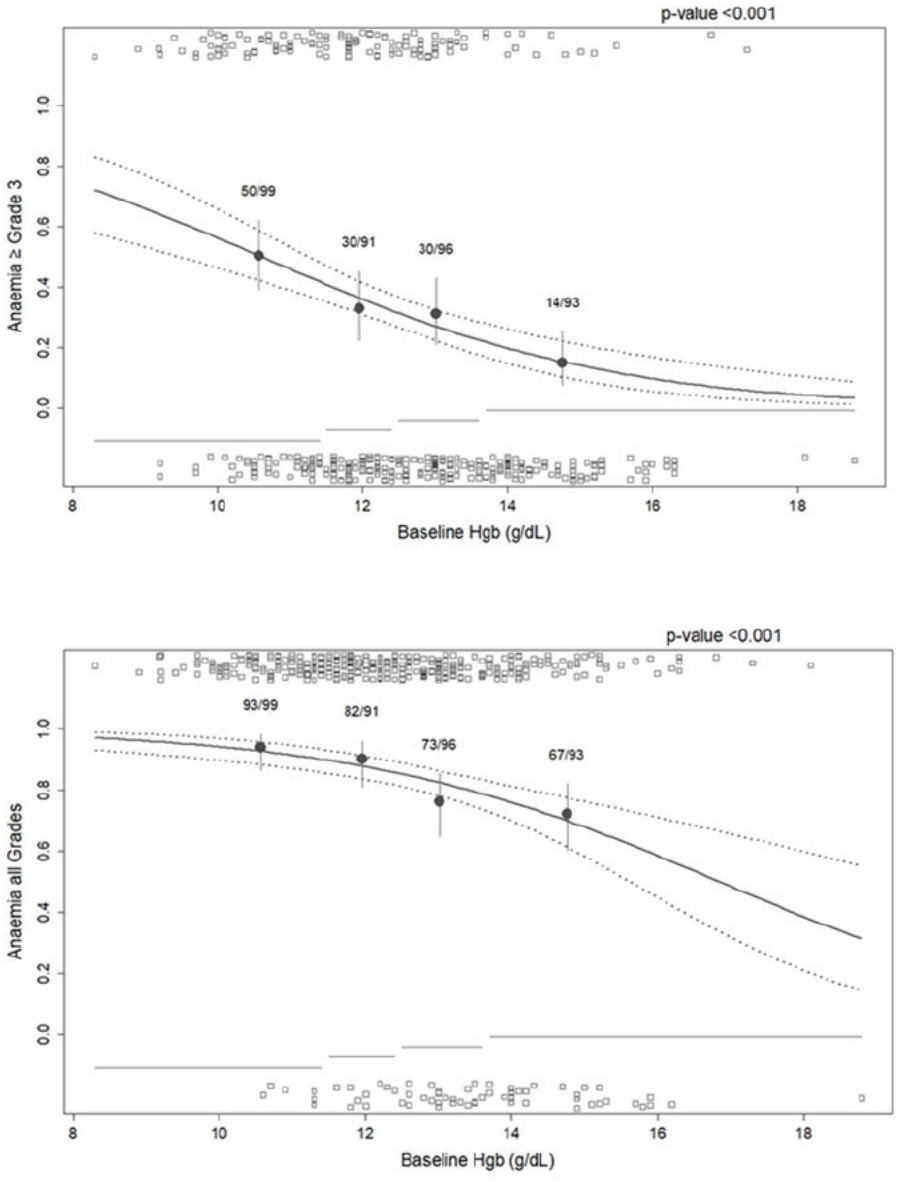


白色の四角は AUC の個別値を示し、イベント発現例（上段）とイベント発現なし例（下段）を示す。可視化しやすくなるよう縦軸にプロットをずらした。数字は曝露量の四分位ごとの n/N を示す（n はイベント発現例数、N は総例数）。
黒点及び垂直線は、四分位ごとの平均曝露量におけるイベント発現割合及びその95% CI を表し、実線は logit (prob[event])を AUC × 傾き+切片のロジスティック回帰線を表し、破線は95% CI、水平線は曝露量の四分位の幅を示す。
AUCavg：イベント発現までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間
Source : [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 12

004試験における安全性に関する E-R 解析と一貫して、Hgb のベースライン値は貧血の発現割合の重要な予測因子であることが明らかになった。したがって、Hgb のベースライン値を、進行 RCC 患者における Grade 3以上及び全 Grade の貧血の発現割合の予測因子としても評価した。Hgb のベースライン値の四分位ごとに Grade 3以上及び全 Grade の貧血の発現割合をプロットし、p 値が

0.001未満となった線形ロジスティック回帰モデルを当てはめた図を[図 2.7.2-28]に示す。

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）

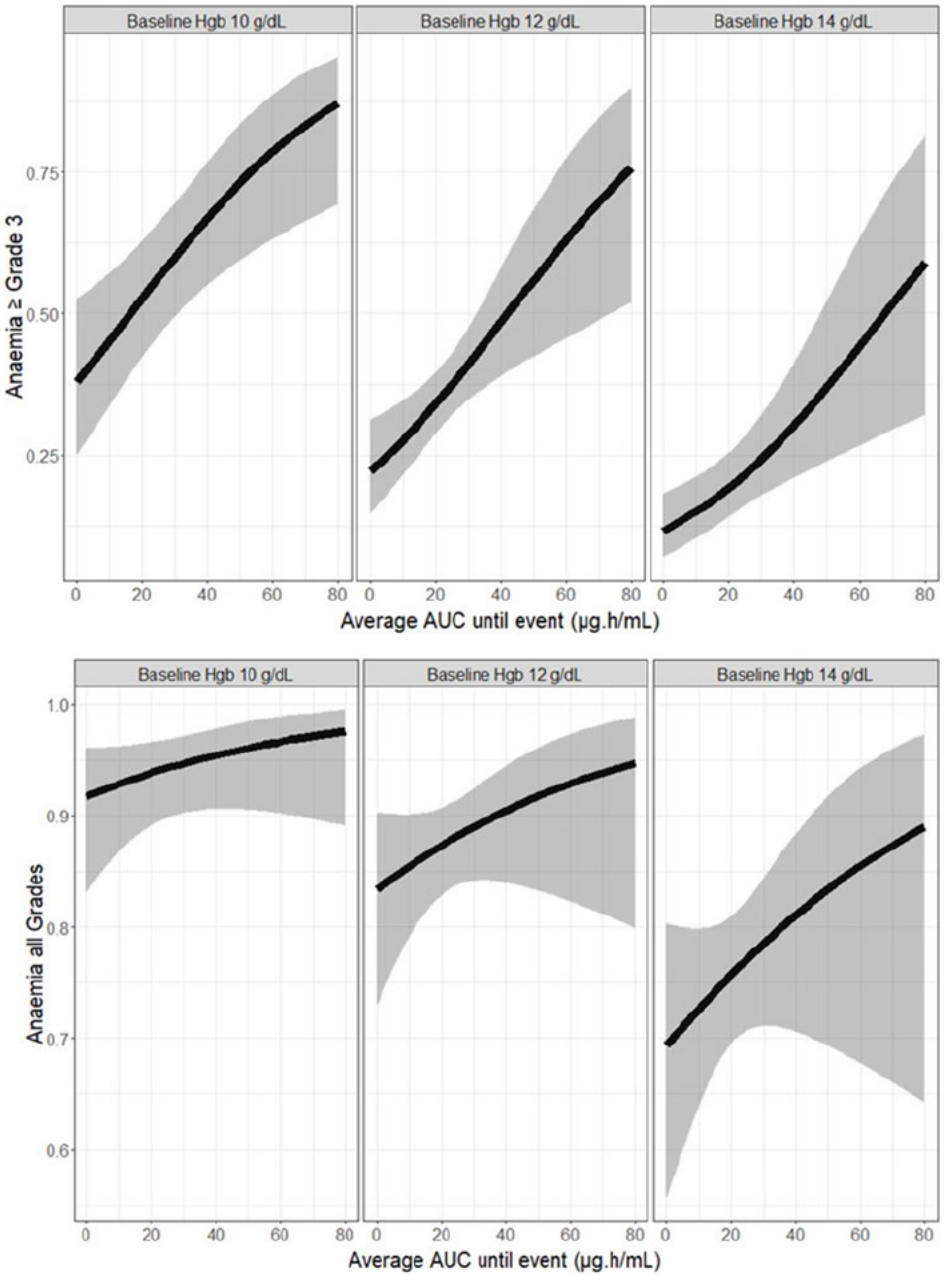


白色の四角は AUC の個別値を示し、イベント発現例（上段）とイベント発現なし例（下段）を示す。可視化しやすくなるよう縦軸にプロットをずらした。数字は Hgb のベースライン値の四分位ごとの n/N を示す（n はイベント発現例数、N は総例数）。黒点及び垂直線は、四分位ごとの平均 Hgb のベースライン値におけるイベント発現割合及びその95% CI を表し、実線は logit (prob[event])を Hgb のベースライン値×傾き+切片のロジスティック回帰線を表し、破線は95% CI、水平線は曝露量の四分位の幅を示す。
CI：信頼区間、Hgb：ヘモグロビン

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 13

Hgb のベースライン値が異なる場合（10、12及び14 g/dL）のモデルに基づく AUCavg と Grade 3 以上及び全 Grade の貧血の発現割合との関係のシミュレーションを[図 2.7.2-29]に示す。これらの結果から、Hgb のベースライン値が低い場合（例：10 g/dL）は、Grade 3以上又は全 Grade の貧血の発現割合が高くなると予測され、Hgb のベースライン値が高い場合（例：14 g/dL）は、Grade 3 以上の貧血の発現割合は低くなることが示された。

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）



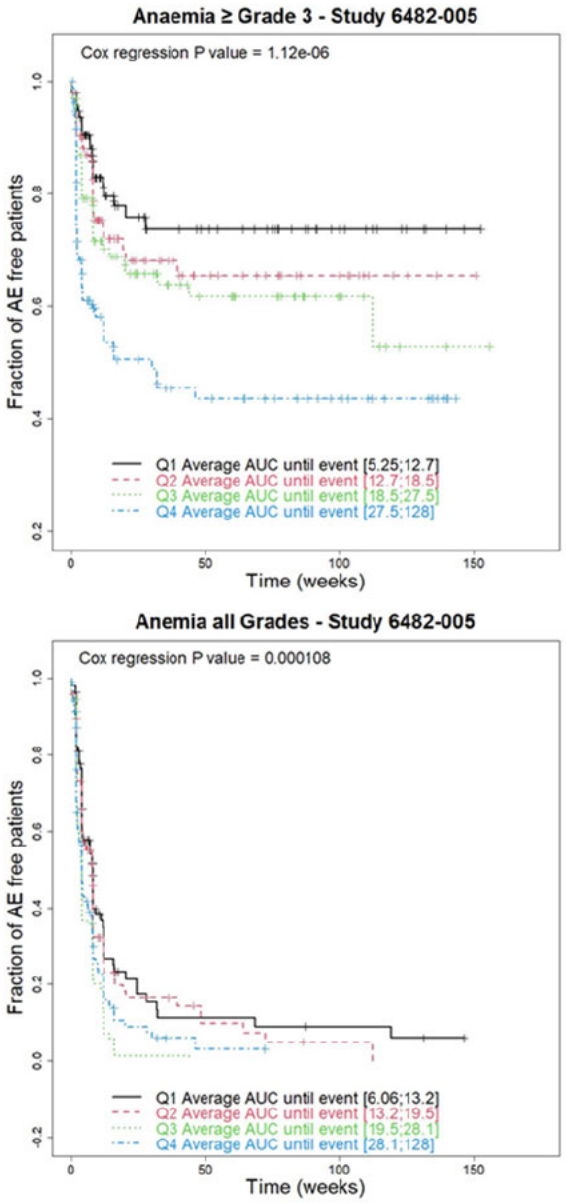
実線及び灰色エリアは、logit (prob[event])を AUC × slope(AUC) + Hgb のベースライン値 × slope(Hgb) + 切片で表したロジスティック回帰モデルから予測した発現割合及びその95% CI を示す。
AUCavg：イベント発現までの平均用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、Hgb：ヘモグロビン
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 15

2.7.2.3.1.3.3.3　Time-to-Event 解析

AUCavg の四分位ごとに層別した Grade 3以上及び全 Grade の貧血、並びに Grade 3以上及び全 Grade の低酸素症の発現割合の Kaplan-Meier 曲線を作成した[図 2.7.2-30] [図 2.7.2-31]。Time-to-Event 解析の結果は、ロジスティック回帰分析の結果と一貫していた。Kaplan-Meier 曲線から、

Grade 3以上及び全 Grade の貧血並びに低酸素症の発現に対する曝露量の影響が示された。Cox 比例ハザードモデルに基づく p 値より、貧血に対して曝露量は明らかな傾向があることが確認された。ただし、この解析では Hgb のベースライン値を考慮していないため、イベント発現の曝露量依存性を過大評価している可能性がある。

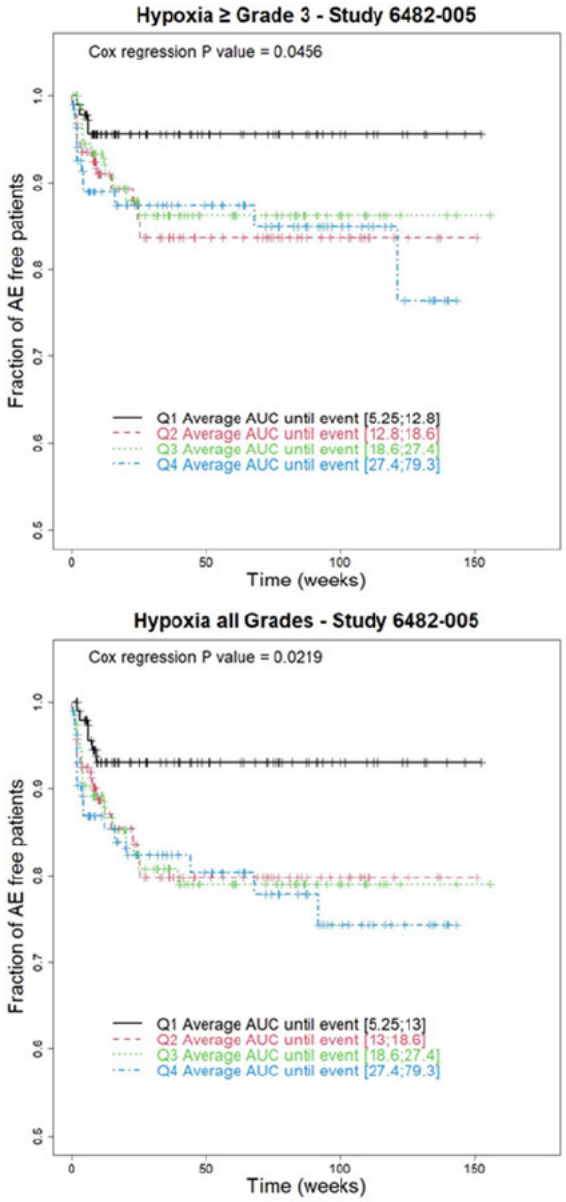
図 2.7.2-30　AUCavg の四分位ごとの Grade 3 以上（上図）及び全 Grade（下図）の貧血の Kaplan-Meier 曲線（005 試験）



+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。
AE：有害事象、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、Hgb：ヘモグロビン、Q：四分位

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 16

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）



+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。
AE：有害事象、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、Hgb：ヘモグロビン、Q：四分位

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 16

2.7.2.3.1.3.3.4　初回の減量、投与中止及び休薬までの期間

005試験で開始用量として120 mg QD 投与を受けた患者379例を対象に、初回の減量、投与中止及び休薬までの期間を評価した。治験薬と関連ありの有害事象により減量した患者は46例であった。治験薬と関連ありの有害事象により投与中止した患者は12例であった。減量した46例中2例は最終的に投与中止した。治験薬と関連ありの有害事象により休薬した患者は80例であった。治験薬と関連ありの有害事象により減量、投与中止及び休薬した患者は多数であったため、これらの被験者の一覧表は E-R 解析の報告書[5.3.5.3.1: 08FSX7]に示す。

005試験において、AUCnom の四分位ごとに層別した減量、投与中止及び休薬した被験者数を、それぞれ[表 2.7.2-29]、[表 2.7.2-30]及び[表 2.7.2-31]に示す。減量は、曝露量の上側の四分位でより頻繁にみられた。

MK-6482の AUCnom の四分位ごとに層別した減量、投与中止及び休薬の Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ[図 2.7.2-32]、[図 2.7.2-33]及び[図 2.7.2-34]に示す。Cox 比例ハザードモデルにより、曝露量と正の傾向が認められ、観察された曝露量の範囲内では、曝露量が高いほど、減量、投与中止及び休薬の可能性が高くなることが確認された。

表 2.7.2-29　AUCnom の四分位ごとの減量（005 試験）

	四分位				全体 (N = 379)
	Q1 (N = 95)	Q2 (N = 95)	Q3 (N = 94)	Q4 (N = 95)	
AUCnom (μg·hr/mL)	6.1 – 13.8	13.8 – 20.5	20.6 – 29.2	29.4 – 128	6.1 – 128
減量：n (%)	5 (5)	9 (9)	10 (11)	22 (23)	46 (12)
観察された AUC の最大値及び最小値は、[図 2.7.2-32]に示す理論的な四分位の境界とわずかに異なる。 AUCnom：予定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：数、Q：四分位					

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Table 14

表 2.7.2-30　AUCnom の四分位ごとの投与中止（005 試験）

	四分位				全体 (N = 379)
	Q1 (N = 95)	Q2 (N = 95)	Q3 (N = 94)	Q4 (N = 95)	
AUCnom (μg·hr/mL)	6.1 – 13.8	13.8 – 20.5	20.6 – 29.2	29.4 – 128	6.1 – 128
投与中止：n (%)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	7 (7)	12 (3)
観察された AUC の最大値及び最小値は、[図 2.7.2-33]に示す理論的な四分位の境界とわずかに異なる。 AUCnom：予定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：数、Q：四分位					

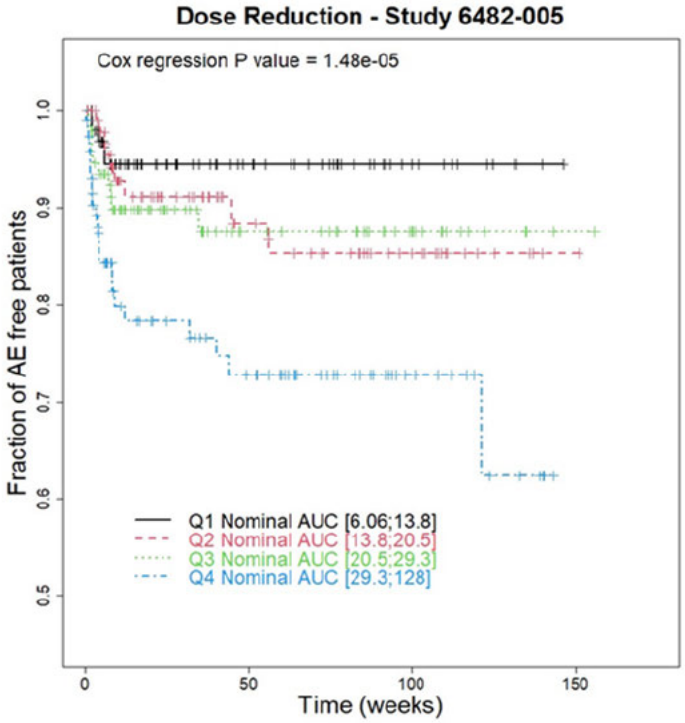
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Table 16

表 2.7.2-31　AUCnom の四分位ごとの休薬（005 試験）

	四分位				全体 (N = 379)
	Q1 (N = 95)	Q2 (N = 95)	Q3 (N = 94)	Q4 (N = 95)	
AUCnom (μg·hr/mL)	6.1 – 13.8	13.8 – 20.5	20.6 – 29.2	29.4 – 128	6.1 – 128
休薬：n (%)	15 (16)	18 (19)	21 (22)	26 (27)	80 (21)
観察された AUC の最大値及び最小値は、[図 2.7.2-34]に示す理論的な四分位の境界とわずかに異なる。 AUCnom：予定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：数、Q：四分位					

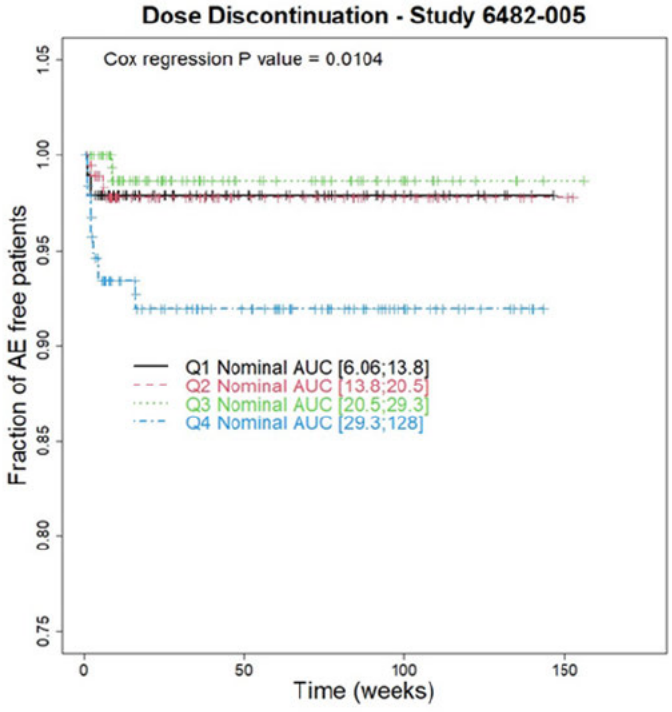
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Table 15

図 2.7.2-32　AUCnom の四分位ごとの減量の Kaplan-Meier 曲線（005 試験）



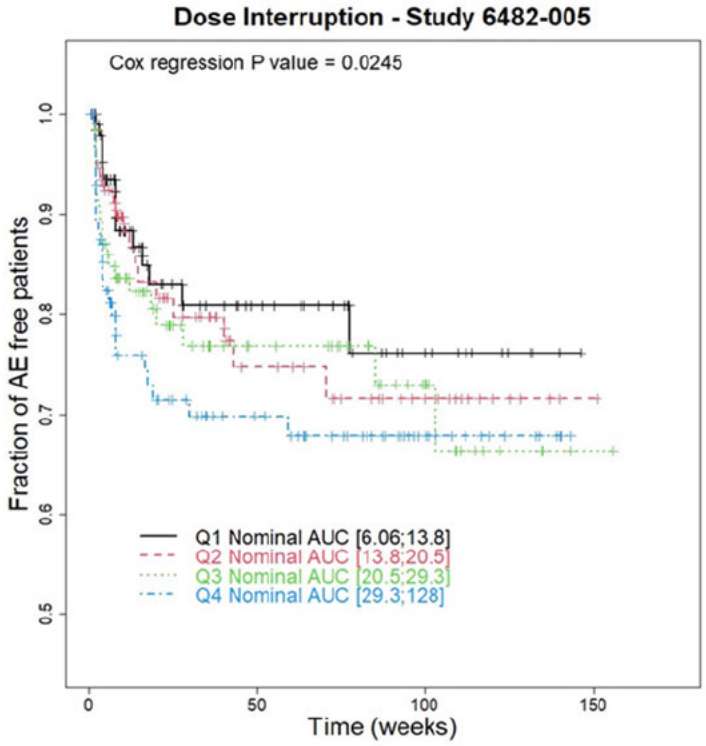
+記号は治験中止又はその他の理由による打切り例を示す。
AE：有害事象、AUCnom：規定用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、Q：四分位
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 18

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）



+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。
AE：有害事象、AUCnom：規定用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、Q：四分位
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 20

図 2.7.2-34　AUCnom の四分位ごとの休薬の 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。
AE：有害事象、AUCnom：規定用量に基づく定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、Q：四分位
Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 19

2.7.2.3.1.4　薬力学マーカーに関する曝露－反応解析

2.7.2.3.1.4.1　方法

薬力学マーカーに関する 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。

VHL 病関連腫瘍患者（004試験）及び進行 RCC 患者（005試験）を対象に、標的結合のバイオマーカーとしての EPO のデータを評価した。004試験及び005試験における Hgb に関する追加の E-R 解析の結果をそれぞれ[5.3.5.3.2: 08J766]及び[5.3.5.3.1: 08FSX7]に示す。

Week 3（Day 15）での EPO のベースライン値からの変化率及び／又は Week 3（Day 15）での EPO のベースライン値からの変化量の絶対値について曝露－反応の傾向を検討した。箱ひげ図（曝露量により層別化）及び LOESS を含めた散布図を作成して、データの傾向を視覚化した。曝露量の指標は、Day 1から Week 3までの平均 AUC（AUCwk3）を用いた。

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

2.7.2.3.1.4.2.1　Week 3（Day 15）での EPO のベースラインからの変化率

AUCwk3の四分位ごとに層別した Week 3での EPO のベースライン値からの変化率の平均値（標準偏差）及び中央値（範囲）を[表 2.7.2-32]に示す。曝露量と Week 3での EPO のベースライン値

からの変化率との関係を検討するため、散布図[図 2.7.2-35]及び箱ひげ図[図 2.7.2-36]を作成した。004試験において、EPO 濃度は MK-6482の投与により低下し、ベースライン値からの変化率の平均値は-60.2%であった。曝露量が高いほどベースライン値からの変化率が大きくなる傾向が認められた。004試験では、ベースライン値からの変化率の平均値は、曝露量の下側の四分位で50.7%、上側の四分位で64.1%であった。曝露量依存的な EPO 低下の関係は、曝露量が高くなると一定に達すると考えられた。

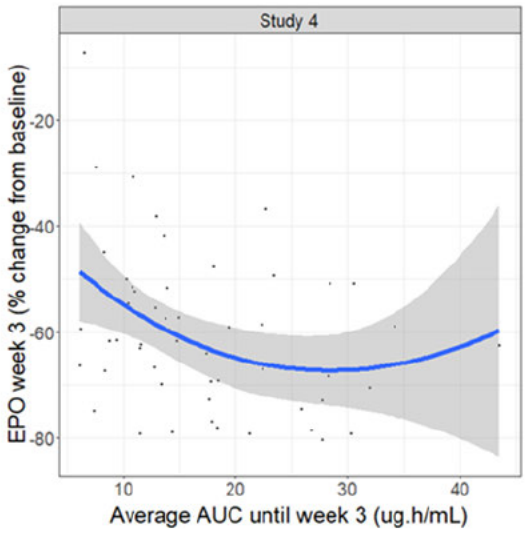
表 2.7.2-32　AUCwk3 の四分位ごとの Week 3 での EPO のベースラインからの変化率（004 試験）

	四分位				全体 (N=52)
	Q1 (N＝13)	Q2 (N＝13)	Q3 (N＝13)	Q4 (N＝13)	
AUCwk3 (μg·hr/mL)	8.37 (6.1 ; 10.9)	12.9 (11 ; 14.4)	18.1 (14.8 ; 22.4)	28.3 (22.7 ; 43.5)	14.6 (6.1 ; 43.5)
Week 3での EPO（cfb%）の平均値（標準偏差）	-50.7 (18.8)	-59.7 (12.4)	-66.2 (9.31)	-64.1 (13.8)	-60.2 (14.9)
Week 3での EPO（cfb%）の中央値（範囲）	-54.7 (-74.9 ; -7.23)	-59.6 (-79.2 ; -38.1)	-66.9 (-79.2 ; -47.7)	-68.3 (-80.4 ; -36.8)	-61.7 (-80.4 ; -7.23)

AUCwk3：Week 3の1日目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、EPO：エリスロポエチン、cfb%：ベースライン値からの変化量（%）、N：数、Q：四分位

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Table 47

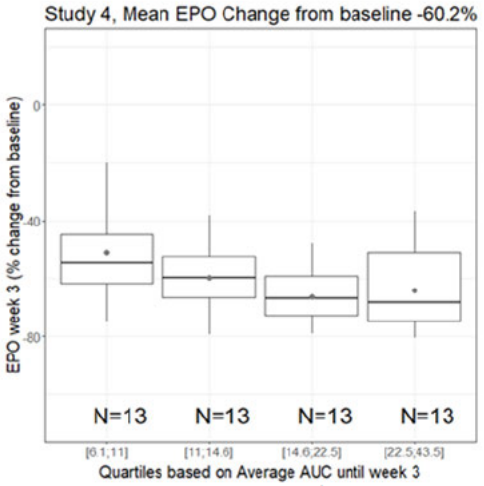
図 2.7.2-35　Week 3 での EPO のベースライン値からの変化率と AUCwk3 との散布図（004 試験）



点は個別値を示す。実線及び灰色エリアは、それぞれ LOESS の平滑線及び標準誤差に基づく信頼区間を示す。
AUCwk3：Week 3の1日目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、EPO：エリスロポエチン、LOESS：局所重み付け回帰

Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 32

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）



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、ひげは四分位範囲の1.5倍までの範囲を示す。
AUCwk3：Week 3の1日目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、EPO：エリスロポエチン
Source: [5.3.5.3.2: 08J766] Figure 33

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

2.7.2.3.1.4.3.1　Week 3での EPO のベースラインからの変化率

AUCwk3の四分位ごとに層別した Week 3での EPO のベースライン値からの変化率の平均値（標準偏差）及び中央値（範囲）を[表 2.7.2-33]に示す。曝露量と Week 3での EPO のベースライン値からの変化率との関係を検討するため、散布図[図 2.7.2-37]及び箱ひげ図[図 2.7.2-38]を作成した。EPO は MK-6482の投与により低下し、Week 3での EPO のベースライン値からの平均変化率は-60.2%であった。EPO のベースライン値からの変化率は、曝露量が高いほど大きかった。これまでと同様に、曝露量依存的な EPO 低下の関係は、より高い曝露量では一定に達すると考えられた。

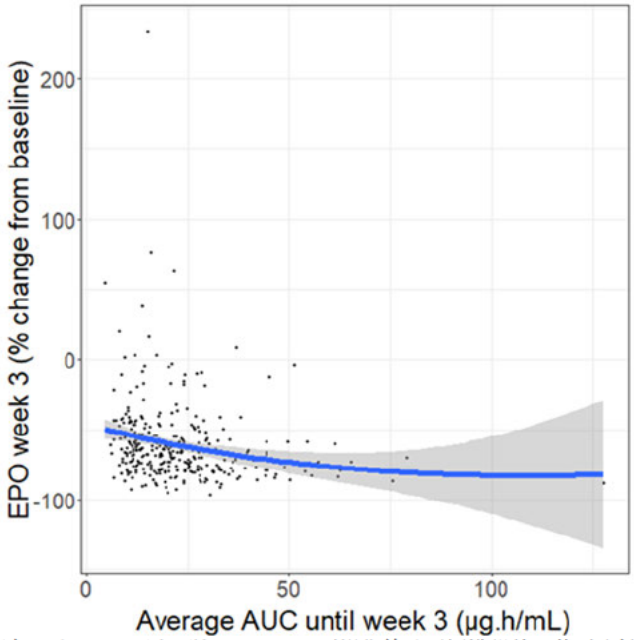
表 2.7.2-33　AUCwk3 の四分位ごとの Week 3 での EPO のベースライン値からの変化率（005 試験）

	四分位				全体 (N = 318)
	Q1 (N = 80)	Q2 (N = 79)	Q3 (N = 79)	Q4 (N = 80)	
AUCwk3 (µg·hr/mL)の中央値（範囲）	10.6 (4.73 12.7)	16.1 (13.0; 19.4)	23.4 (19.5; 27.6)	35.8 (27.6; 128)	19.4 (4.73; 128)
Week 3での EPO（cfb%）の平均値（標準偏差）	-55.8 (24.5)	-54.9 (43.2)	-61.0 (25.2)	-68.9 (20.3)	-60.2 (30.0)
Week 3での EPO（cfb%）の中央値（範囲）	-61.1 (-92.3; 54.3)	-63.8 (-90.3; 234)	-66.2 (-94.8; 63.2)	-76.0 (-96.4; 8.50)	-66.3 (-96.4; 234)

観察された AUC の最大値及び最小値は、[図 2.7.2-38]に示す理論的な四分位の境界とわずかに異なる。
AUCwk3：Week 3の1日目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、EPO：エリスロポエチン、cfb%：ベースライン値からの変化量（%）、N：数

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Table 17

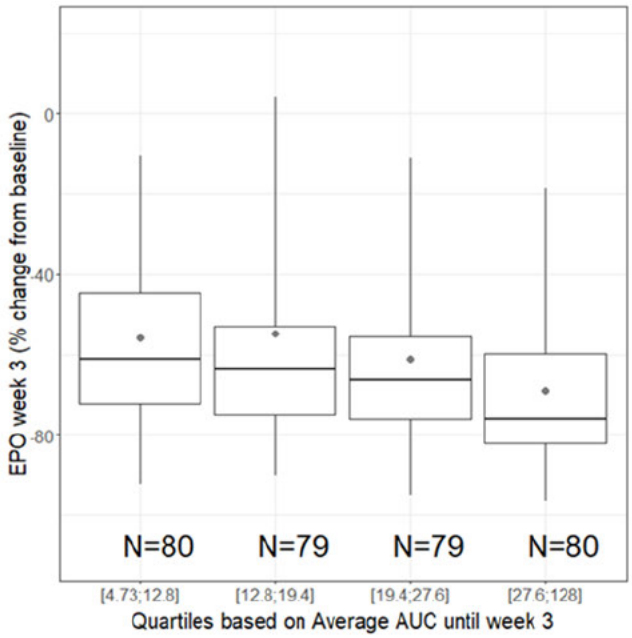
図 2.7.2-37　Week 3 での EPO のベースライン値からの変化率と AUCwk3 との散布図（005 試験）



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。
AUCwk3：Week 3の1日目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、EPO：エリスロポエチン、LOESS：局所重み付け回帰

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 21

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）



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、ひげは四分位範囲の1.5倍の範囲を示す。
AUCwk3：Week 3の1日目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、EPO：エリスロポエチン

Source: [5.3.5.3.1: 08FSX7] Figure 22

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

母集団薬物動態解析用データセットの共変量を用いて、最終的な母集団薬物動態モデルに基づきシミュレーションした MK-6482 120 mg QD 投与時の薬物動態パラメータを[表 2.7.2-34]に、平均血中濃度推移を[図 2.7.2-39]に示す。投与後24、48、72、96、120、144及び168時間におけるトラフ濃度の予測平均値は、それぞれ336、480、547、581、599、609及び614 ng/mL である[5.3.5.3.3: 08FSXN]。シミュレーション結果より、患者における MK-6482の定常状態到達時間の中央値は投与開始から約3日である。患者における MK-6482 120 mg QD 投与時の Cmax、Cmin 及び AUC0-24 の累積係数の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）（定常状態時の薬物動態パラメータ値を初回投与後の値で除して算出）は、それぞれ1.44（23.0%）、1.58（23.4%）及び1.54（25.0%）であった[表 2.7.2-35]。

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）

薬物動態パラメータ	幾何平均（%CV）	算術平均（標準偏差）
AUC Dose 1 (µg·h/mL)	13.5 (42.7%)	14.7 (6.17)
AUC_{ss} (µg·h/mL)	20.8 (64.3%)	24.9 (16.7)
Cmin Dose 1 (ng/mL)	270 (79.3%)	336 (223)
Cmin,ss (ng/mL)	428 (110.2%)	622 (583)
Cmax Dose 1 (ng/mL)	1070 (36.1%)	1130 (380)
Cmax,ss (ng/mL)	1540 (46.1%)	1700 (820)
Tmax Dose 1 (h)	2.12 (64.8%)	2.61 (2.24)
Tmax at SS (h)	1.98 (56.8%)	2.30 (1.43)

パラメータは、初回投与時及び定常状態時の120 mg QD 投与後の24時間の薬物動態プロファイルのシミュレーションにより算出した。
AUC：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、CV：変動係数、QD：1日1回、SS：定常状態、Tmax：最高血漿中濃度到達時間

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Table 14

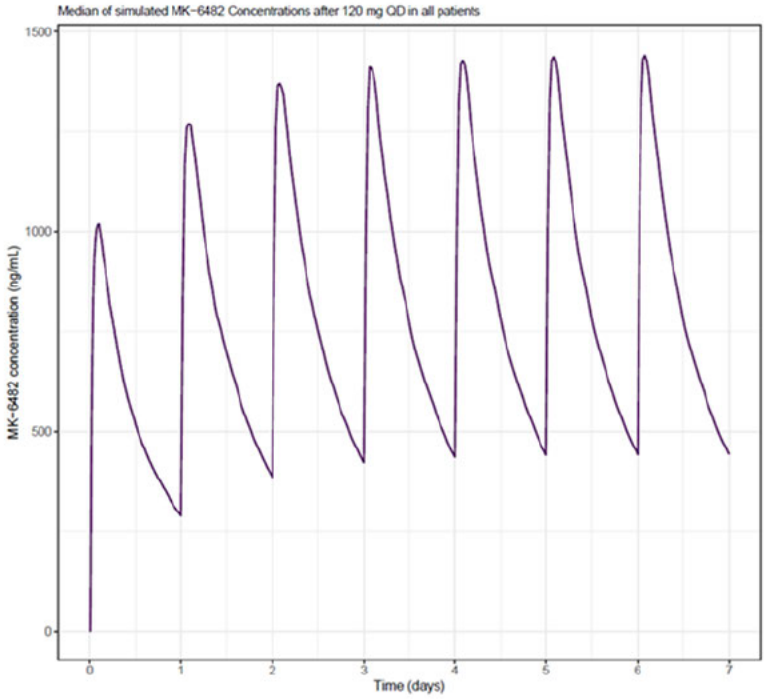
表 2.7.2-35　MK-6482 120 mg QD 投与時の累積係数の幾何平均（シミュレーション）

パラメータ	幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）	
	全体（N = 807）	025試験（N=24）
AUC	1.54 (25.0%)	2.29 (16.6%)
Cmin	1.58 (23.4%)	2.29 (17.1%)
Cmax	1.44 (23.0%)	2.10 (15.9%)

曝露量の累積係数は、定常状態時の曝露量又は MK-6482 120 mg 単回投与後の曝露量のシミュレーションに基づき算出した。
AUC：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、QD：1日1回

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Table 15

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



QD：1日1回

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Figure 11

母集団薬物動態解析に基づき、患者に120 mg QD 投与した際の定常状態時の 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。

さらに、全試験を通して、健康被験者（002試験及び006試験）に120 mg を単回投与した際の Cmax 及び AUC の平均値と VHL 病関連 RCC 患者（004試験）及び非 VHL 病患者（001試験）の Cmax 及び AUC の平均値と比較したところ、これらの薬物動態パラメータは健康被験者と患者で概して類似しており、健康被験者対象試験の結果を患者へ外挿することの妥当性が示された[表 2.7.2-36]。

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

薬物動態パラメータ	試験番号			
	MK-6482-002	MK-6482-006	MK-6482-001	MK-6482-004
N	16	18	52	61†
対象集団	健康被験者	健康被験者	進行 RCC 患者	VHL 病関連 RCC 患者
AUC0-tau (μg·hr/mL)	18.8‡ (62.0)	21.5‡ (47.5)	20.4§ (49.8)	16.7 (52.3)†
Cmax (μg/mL)	1.1 (22.4)	1.4 (25.5)	1.3‖ (38.3)　[初回投与] 1.8‖ (38.1)　[定常状態]	1.4 (39.8)†

この表に記載した値は、様々な集団／試験間で比較するため、FFP 製剤に基づく結果である。
† 薬物動態パラメータは、母集団薬物動態モデルを用いてシミュレートした120 mg QD 投与した際の定常状態時の24時間までの薬物動態プロファイルに基づき算出した。幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数を表す。
‡ MK-6482-002試験及び MK-6482-006試験の AUC0-inf を示す。
§ MK-6482-001の定常状態時の AUC0-tau を示す。
‖ MK-6482-001の初回投与時（1日目）及び定常状態時（15日目）の Cmax を示す。

Source: [5.3.1.1.1: P002] Table 11-2、[5.3.1.2.1: P006] Table 14.2.1.2、[5.3.5.2.3: P001V02] Table 11-6、[5.3.5.3.2: 08J766] Table 15

2.7.2.3.2.2　薬物動態プロファイルの概要

2.7.2.3.2.2.1　吸収

MK-6482は BCS クラスⅡ（低溶解性、高膜透過性）の化合物である[2.7.1.1.3.1 項]。健康被験者に MK-6482 120 mg を空腹時単回投与した際の Tmax の中央値は2時間（1.5～4時間）であった。002試験及び014試験では、高脂肪・高カロリー食の摂取は MK-6482の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、食事の有無にかかわらず MK-6482は投与可能である[2.7.1.3.2 項]。pH が上昇しても MK-6482及び MK-6482の[redacted]の溶解度は低下しなかったことから、制酸剤の影響を検討する試験は実施しなかった[2.7.1.1.4 項]。

母集団薬物動態解析の結果から、MK-6482 120 mg QD 投与した際、定常状態時の Tmax の幾何平均は、投与後約2時間（1.98時間、変動係数：56.8%）と予測される[表 2.7.2-34]。

2.7.2.3.2.2.2　分布及び蛋白結合

母集団薬物動態解析に基づき、患者に MK-6482 120 mg QD 投与した際、Vc/F 及び Vp/F の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は、それぞれ86.9 L（27.6%）及び33.3 L（31.5%）であり、Vd/F（Vc/F＋Vp/F）は120 L（28.2%）であった[表 2.7.2-11]。このことから、組織への分布は比較的緩やかであることが示唆され、ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー試験において、MK-6482由来の放射能は速やかかつ可逆的に組織に分布した結果と一貫している[2.6.4.4.1 項]。また、ヒトでの MK-6482の血漿蛋白結合率は45%であった[2.6.4.4.3 項]。

2.7.2.3.2.2.3　代謝

MK-6482は、UGT2B17を介してグルクロン酸抱合体 M16（PT3317）を生成し、CYP2C19を介し

て代謝され、一部 CYP3A4を介してヒドロキシル化体 M9を含む酸化代謝物が生成される。[^{14}C] MK-6482 120 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際、尿中の主な代謝物は PT3317であり、投与量の32%を占めた。一方、糞中の主な代謝物は M9であり、投与量の42%を占めた。最初の探索的な PGx 解析[5.3.5.3.7: 05NHZL]では、UGT2B17が発現する被験者における MK-6482の最も重要な代謝経路は UGT2B17であり、CYP2C19も主要な経路であることが示された。その後、これらの経路の寄与を母集団薬物動態解析により検証した[2.7.2.3.1 項]。

PT3317はヒト血漿中の循環血中代謝物であり、ヒトでの主な代謝物である（[^{14}C] MK-6482経口投与後の総放射能の約9%に相当）。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す可能性は低い[2.6.4.7.2 項]。PT3317の曝露量は、GLP 適用のラットを用いた13週間反復投与毒性試験での曝露量よりヒトでの曝露量は十分に低く、GLP 適用のイヌを用いた13週間反復投与毒性試験での曝露量と臨床曝露量は同程度であった（臨床用量である MK-6482 120 mg 投与時の曝露量の約1.8倍）[2.6.4.5.1 項]。ヒトにおける MK-6482の代謝物の推定化学構造式を[図 2.7.2-3]に示す。

2.7.2.3.2.2.4　排泄

MK-6482は主にグルクロン酸抱合化及び酸化代謝により消失し、代謝物は尿中及び糞中に排泄された。糞中（51.7%）及び尿中（49.6%）への排泄はほぼ同程度であった。MK-6482の経口投与量の約6%が未変化体として尿中で回収されたことから、腎クリアランスは主要な消失経路ではないことが示唆された。糞中から検出された未変化体は微量であったことから、MK-6482はほぼ完全に吸収され、糞中への排泄は重要な消失経路ではないことが示唆された。

母集団薬物動態解析に基づくと、患者に MK-6482を投与した際の CL/F の平均値（変動係数）は5.89 L/h（60.6%）であり、t1/2の平均値は約14時間であった[表 2.7.2-11]。

2.7.2.3.2.2.5　定常状態

母集団薬物動態解析に基づくと、MK-6482 120 mg QD 投与時の Cmax、Cmin 及び AUC0-24の累積係数の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は、それぞれ1.44（23.0%）、1.58（23.4%）及び1.54（25.0%）であった[表 2.7.2-35]。また、定常状態までの到達時間は約4日であった[表 2.7.2-38]。

2.7.2.3.2.2.6　線形性及び用量比例性

001試験において120 mg を超える用量を単回及び反復投与した際、MK-6482の薬物動態に用量比例性は認められなかった[表 2.7.2-1]。しかし、相対的バイオアベイラビリティ試験である006試験（クロスオーバー試験）において健康被験者に120 mg 及び200 mg の FMF を単回投与した際、AUC 及び Cmax ともに用量比例性（約1.6倍の増加）が認められた（[5.3.1.2.1: P006]: Table 11-3）。001試験で得られた薬物動態のデータは、各パネルの被験者数が少ないこと（約6～7例）、並行群

間で薬物動態を比較したこと、及び薬物動態の個体間変動が中程度から高度であったため、200 mg までの用量に比例した曝露量の増加が認められなかった可能性がある。また、007試験及び025試験のデータを統合して、遺伝子多型別に40～120 mg までの用量比例性を評価したところ、UGT2B17 PM/CYP2C19 IM 又は UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の曝露量は、概して用量に比例して増加した[5.3.5.3.11: 08HN6Q]。

2.7.2.3.3　内因性要因の評価

第 I 相試験及び／又は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、すなわち年齢、性別、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）、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、腎機能障害及び肝機能障害の影響を検討した。UGT2B17 PM 及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM である表現型を除いて、評価した内因性要因の影響は概して小さく、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。典型的な被験者と比較した各共変量の影響の評価について以下に考察する。母集団薬物動態モデルにおける典型的な被験者は60歳、体重 78 kg、UGT2B17が IM 及び CYP2C19が EM 又は IM を有する。

2.7.2.3.3.1　年齢

母集団薬物動態モデルにおいて、年齢（範囲：19～90歳）は Vc/F 及び CL/F に対する有意な共変量であり、いずれのパラメータも加齢に伴い減少した[2.7.2.3.1.1 項]。母集団薬物動態解析対象集団の5～95パーセント点の年齢（35～76歳）の影響の評価では、典型的な被験者と比較して曝露量の変化は-23%～17%であった[図 2.7.2-4]。この曝露量の変化の程度及び曝露－反応関係を考慮すると[2.7.2.3.1.2.2 項] [2.7.2.3.1.2.3 項]、年齢の曝露量に対する影響は臨床的に意味があるものではない。

2.7.2.3.3.2　性別

母集団薬物動態解析では、性別（男性／女性）は有意な共変量ではないと考えられた[2.7.2.3.1.1 項]。母集団薬物動態解析用データセットには、男性529例及び女性278例が含まれた[表 2.7.2-9]。体重、年齢及び代謝酵素（UGT2B17及び CYP2C19）の表現型などの他の有意な共変量を考慮すると、性別は MK-6482の薬物動態に有意な影響を及ぼさないと考えられた。共変量解析の詳細な説明は母集団薬物動態解析の報告書[5.3.5.3.3: 08FSXN]に記載されている。

2.7.2.3.3.3　病態／がん種

母集団薬物動態解析では、病態又はがん種（健康被験者、VHL 病関連腫瘍患者、進行 RCC 患者

又は非 RCC 進行固形がん患者に分類）は有意な共変量ではなかった[2.7.2.3.1.1 項]。母集団薬物動態解析用データセットには、健康被験者121例、進行 RCC 患者604例、非 RCC 進行固形がん患者21例及び VHL 病関連腫瘍患者61例が含まれた[表 2.7.2-9]。体重、年齢及び代謝酵素（UGT2B17及び CYP2C19）の表現型などの他の有意な共変量を考慮すると、病態又はがん種は MK-6482の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.3.3.4　代謝酵素の表現型（UGT2B17及び CYP2C19の表現型）

母集団薬物動態解析では、UGT2B17及び CYP2C19の表現型が有意な共変量として特定された[2.7.2.3.1.1 項]。母集団薬物動態解析用データセットには、UGT2B17の表現型が PM で143例、IM で355例、EM で289例（欠測は20例）、及び CYP2C19の表現型が PM で60例、IM で210例、EM で313例、RM で195例（005試験及び013試験では、RM と UM を併合した）、UM で6例（欠測は23例）が含まれた[表 2.7.2-9]。また、このデータセットには、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM を有する被験者35例が含まれた。

UGT2B17及び CYP2C19の表現型は CL/F に有意な影響を及ぼした。また、in vitro 試験から、MK-6482の主要代謝経路は UGT2B17によるグルクロン酸抱合化（PT3317を生成）及び CYP2C19による酸化であることが示唆されていることから、機序的な考察と一致している。さらに、小腸には UGT2B17が存在するため、MK-6482のグルクロン酸抱合化は消化管でも起こる可能性があり、UGT2B17の表現型で消化管での代謝が異なり、相対的 F に影響を及ぼす可能性がある。モデルでは、CL に対して UGT2B17の3つの表現型（EM、IM、PM）及び CYP2C19の3つの表現型（RM/UM、EM/IM、PM）が影響し、F に対して UGT2B17の2つの表現型［PM、非 PM（すなわち EM/IM）］が影響を及ぼす。

UGT2B17及び CYP2C19はともに遺伝子多型があるため、これらの代謝酵素の特定の表現型、特にこれらの代謝酵素のいずれかが PM 及び両酵素が PM の表現型が、曝露量に及ぼす影響を把握するため、シミュレーションにより単変量（両酵素が PM の場合は2変量）として薬物動態に及ぼす影響を評価した。母集団薬物動態解析対象集団における典型的な被験者の代謝酵素の表現型は UGT2B17 IM 及び CYP2C19 EM 又は IM であったが、母集団薬物動態解析対象集団では代謝速度が速い表現型を有する被験者が多かったため、この集団での表現型間で統計的に意味のある曝露量の変化を評価する目的で、基準被験者集団として UGT2B17 EM 及び CYP2C19 EM 又は IM を選択した。母集団薬物動態解析に基づく、基準被験者集団に対する本解析の結果を[表 2.7.2-37]に示す。また、母集団薬物動態解析対象集団及び005試験における代謝酵素の表現型ごとの定常状態時の薬物動態パラメータの要約統計量を、それぞれ[付録 2.7.2-12]及び[付録 2.7.2-13]に示す。

基準被験者集団（UGT2B17 EM 及び CYP2C19 EM 又は IM）と比較して、CYP2C19 RM/UM、CYP2C19 PM、UGT2B17 IM、UGT2B17 PM 及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者における曝露量（AUCss）の変化は、それぞれ0.879倍、1.25倍、1.41倍、2.65倍及び3.32倍と予測された。MK-6482の曝露量の範囲内で良好なリスク・ベネフィットプロファイルが認められたことか

ら、これらの特定の代謝酵素の表現型に対して用量調節は必要ないと考えられる[表 2.7.2-37]。

UGT2B17及びCYP2C19の表現型の部分集団を用いて、患者の有害事象について追加の探索的な評価を実施した。結果は、PGx 解析の報告書[5.3.5.3.8: 05NJ27]に記載している。

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

薬物動態パラメータ	UGT2B17 EM 及び CYP2C19 EM 又は IM との比較	
	代謝酵素の表現型	変化倍率
AUCss (μg·h/mL)	CYP2C19 PM	1.25
	CYP2C19 RM/UM	0.879
	UGT2B17 IM	1.41
	UGT2B17 PM	2.65
	UGT2B17 PM & CYP2C19 PM	3.32
Cmax,ss (ng/mL)	CYP2C19 PM	1.11
	CYP2C19 RM/UM	0.945
	UGT2B17 IM	1.19
	UGT2B17 PM	1.84
	UGT2B17 PM & CYP2C19 PM	2.16
Cmin,ss (ng/mL)	CYP2C19 PM	1.50
	CYP2C19 RM/UM	0.777
	UGT2B17 IM	1.83
	UGT2B17 PM	4.39
	UGT2B17 PM & CYP2C19 PM	5.94

AUC：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、EM：extensive metabolizer、IM：intermediate metabolizer、PM：poor metabolizer、RM：rapid metabolizer、ss：定常状態、UM：ultrarapid metabolizer

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Table 16

2.7.2.3.3.5　体重／BMI

ベースラインの体重（母集団薬物動態解析用データセットでの範囲：42.1～166 kg）は統計的に有意な共変量であったことから、CL/F、Q/F 及び分布容積にアロメトリック係数を用いて母集団薬物動態モデルに体重を組み込んだ[2.7.2.3.1.1 項]。推定されたこれらのアロメトリック係数（クリアランス及び分布容積に対してそれぞれ0.61及び1.02）は、一般的に報告されている低分子化合物のクリアランス（0.75）及び分布容積（1.0）に対するアロメトリック係数と近い値に収束した[5.4: 05MQ7X]。5～95パーセント点の体重（51～118 kg）の影響の評価では、曝露量の変化は21%～-28%であった。前述した曝露－反応関係に基づくと[2.7.2.3.1.2 項] [2.7.2.3.1.3 項]、この体重が及ぼす曝露量への影響は、低分子化合物で想定される曝露量への影響と一致しており、臨床的に意味のあるものではなく、用量調節は必要ない。BMI と体重は相関するため、体重をモデルに組み込んだ後、BMI は検討しなかった。探索的なプロットでは、体重をモデルに組み込んだ後、BMI の影響は示されなかった。

2.7.2.3.3.6　人種／民族

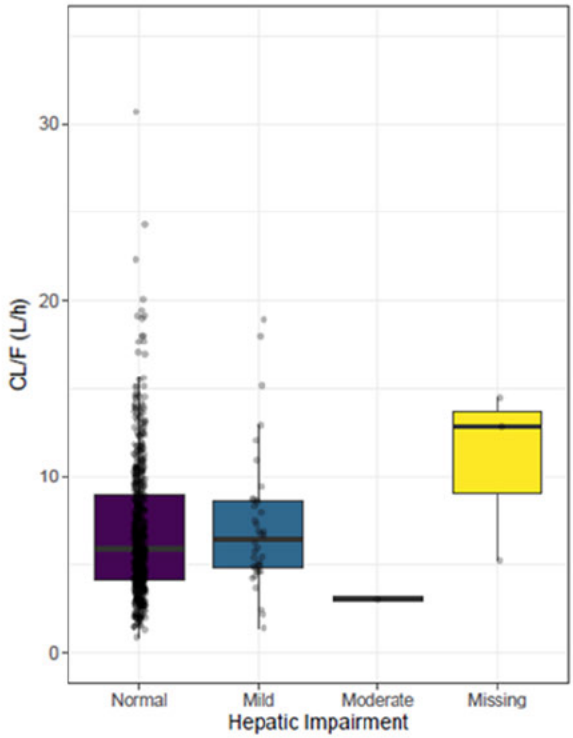
母集団薬物動態解析では、人種又は民族は有意な共変量ではなかった[2.7.2.3.1.1 項]。人種によ

って、特定の代謝酵素の遺伝子型／表現型の頻度が異なることが知られている。母集団薬物動態解析用データセットには、白人611例、黒人38例、アジア人118例、アメリカ先住民3例、太平洋諸島系2例、その他10例及び欠測25例が含まれており、非ヒスパニック系677例、ヒスパニック系88例及び欠測42例であった。

2.7.2.3.3.7　肝機能障害

母集団薬物動態解析では、肝機能障害（NCI 分類により評価）は有意な共変量ではなかった[2.7.2.3.1.1 項]。母集団薬物動態解析用データセットには、正常な肝機能を有する被験者が752例、肝機能障害が軽度51例、中等度1例、欠測3例が含まれた[表 2.7.2-9]。母集団薬物動態解析における患者の肝機能障害別の120 mg QD 投与時の CL/F 及び予測 AUCss をそれぞれ[図 2.7.2-40]及び[図 2.7.2-41]に示す。さらに、第 I 相試験において中等度肝機能障害が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を検討した（020試験）。結果の詳細は[2.7.2.2.3.2 項]に示す。これらの結果より、中等度肝機能障害患者では、MK-6482の曝露量が高くなる傾向が認められ、副作用の発現割合や重症度が高くなる可能性がある。

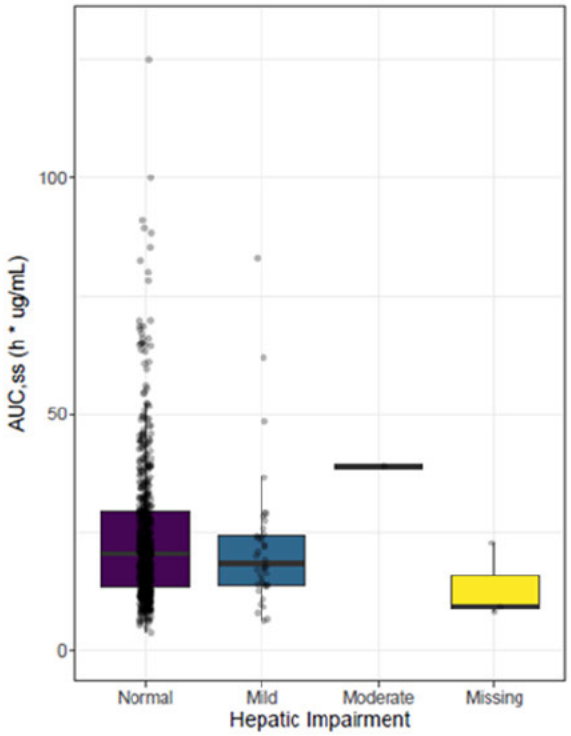
図 2.7.2-40　母集団薬物動態解析における患者の肝機能障害別の CL/F



箱は中央値及び四分位範囲を示す。ひげは四分位範囲の1.5倍の範囲を示す。点は個別値を示す。
CL/F：見かけのクリアランス

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Figure 23

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

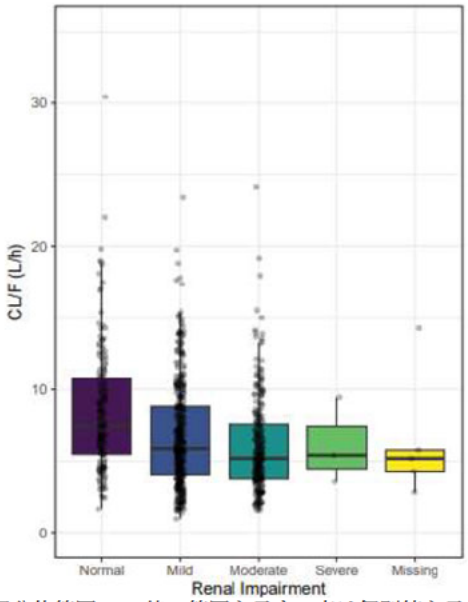


箱は中央値及び四分位範囲を示す。ひげは四分位範囲の1.5倍の範囲を示す。点は個別値を示す。
AUCss：定常状態時の血漿中濃度-時間曲線下面積
Source : [5.3.5.3.3: 08FSXN] Figure 23

2.7.2.3.3.8　腎機能障害

母集団薬物動態解析では、腎機能障害（eGFR により評価）は有意な共変量ではなかった[2.7.2.3.1.1 項]。母集団薬物動態解析用データセットには、正常な腎機能を有する被験者165例、腎機能障害が軽度380例、中等度254例、重度3例及び欠測5例が含まれた[表 2.7.2-9]。母集団薬物動態解析における患者の腎機能障害別の120 mg QD 投与時の CL/F 及び予測 AUCss をそれぞれ[図 2.7.2-42]及び[図 2.7.2-43]に示す。さらに、第 I 相試験において末期腎不全が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を検討した（021試験）。結果の詳細は[2.7.2.2.3.3 項]に示す。

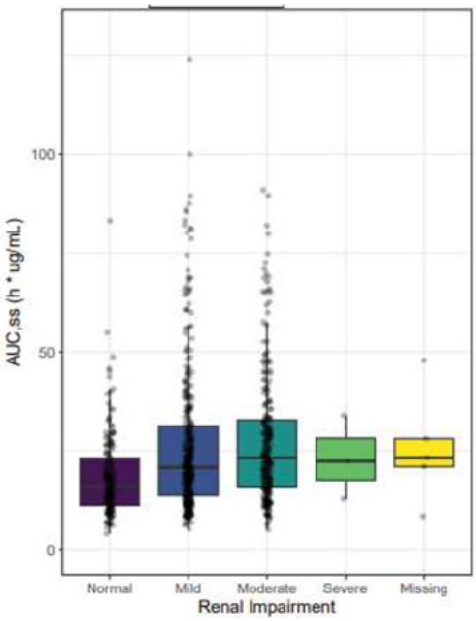
図 2.7.2-42　母集団薬物動態解析における患者の腎機能障害別の CL/F



箱は中央値及び四分位範囲を示す。ひげは四分位範囲の1.5倍の範囲を示す。点は個別値を示す。
CL/F：見かけのクリアランス

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Figure 22

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



箱は中央値及び四分位範囲を示す。ひげは四分位範囲の1.5倍の範囲を示す。点は個別値を示す。
AUCss：定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積

Source: [5.3.5.3.3: 08FSXN] Figure 22

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

MK-6482は主に UGT2B17及び CYP2C19により代謝される。UGT2B17及び CYP2C19の PM で認められた安全性プロファイルは、MK-6482と UGT2B17又は CYP2C19の阻害剤を併用投与した場

合の薬物相互作用として外挿可能である。

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

In vitro 試験より、MK-6482は CYP3A4を誘導する可能性がある[2.6.4.7.3 項]。この誘導作用を定量化するため、PBPK モデルを構築し、MK-6482 120 mg QD 投与がミダゾラムの曝露量に及ぼす影響を予測した[5.3.5.3.9: 05PFJ7]。このモデルの妥当性を、白人及び日本人被験者の薬物動態データを用いて検証した。このモデルは、006試験[2.7.1.2 項]及び007試験[2.7.2.2.3.1 項]に基づきMK-6482の薬物動態の平均的な傾向及び変動、並びに CYP2C19及び UGT2B17の遺伝子多型による曝露量の相対的な変化を表現することができる[2.7.2.3.3.4 項]。その後、臨床におけるミダゾラムとの薬物相互作用試験（009試験）の結果を用いて PBPK モデルを更新し[5.3.5.3.10: 06CGDM]、CYP3A4の誘導に関連するパラメータ（IndC50及び Indmax）をモデルに含めた。

MK-6482 120 mg QD を空腹時に7日間経口投与した後、7日目にミダゾラム2 mg を単回経口投与した際のシミュレーションを白人及び日本人集団で実施した。白人で予測された AUC0-inf の幾何平均比の中央値（90%予測区間）は0.62（0.53～0.70）、Cmax の幾何平均比の中央値（90%予測区間）は0.69（0.62～0.76）であり、009試験で観察された AUC0-inf の幾何平均比の中央値（90%信頼区間）の0.60（0.53～0.69）、Cmax の幾何平均比の中央値（90%信頼区間）の0.66（0.5～0.78）と一致していた[5.3.3.4.1: P009]。また、MK-6482の曝露量が高い日本人集団では、ミダゾラムの AUC0-inf は50%低下し、Cmax は41%低下すると予測されたことから、ミダゾラムとの薬物相互作用の程度は日本人集団でやや大きいと予測された。この高い曝露量及び大きな薬物相互作用は、人種／民族に関係なく、概して PM の表現型で説明することができる。なお、中程度の CYP2C19誘導剤（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試験が計画されている（035試験）[付録 2.7.2-1]。

以上のように、009試験において、MK-6482がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を臨床的に評価した[2.7.2.2.4.1 項]。本試験の薬物動態のデータから、MK-6482 120 mg QD を7日間投与した際、ミダゾラムの AUC0-inf が20%以上50%未満の範囲で減少したことから、MK-6482は CYP3A4をわずかに誘導することが示唆された。また、PBPK モデルより、MK-6482の曝露量が高い患者において、MK-6482は中程度の CYP3A4の誘導作用があると予測される。

MK-6482は P-gp、OATP1B1及び OATP1B3の弱い基質である。ヒトに[^{14}C] MK-6482を経口投与した際（008試験）、糞中で検出された未変化体はごく微量であったことから、P-gp は MK-6482の吸収を制限しないことが示唆された。また、MK-6482は、OATP1B1及び OATP1B3の弱い基質であるが、ヒト肝細胞では能動的取込みは認められなかったことから、MK-6482の肝細胞への取り込みの重要な経路ではないことが示唆された[2.7.2.1.2.3 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。

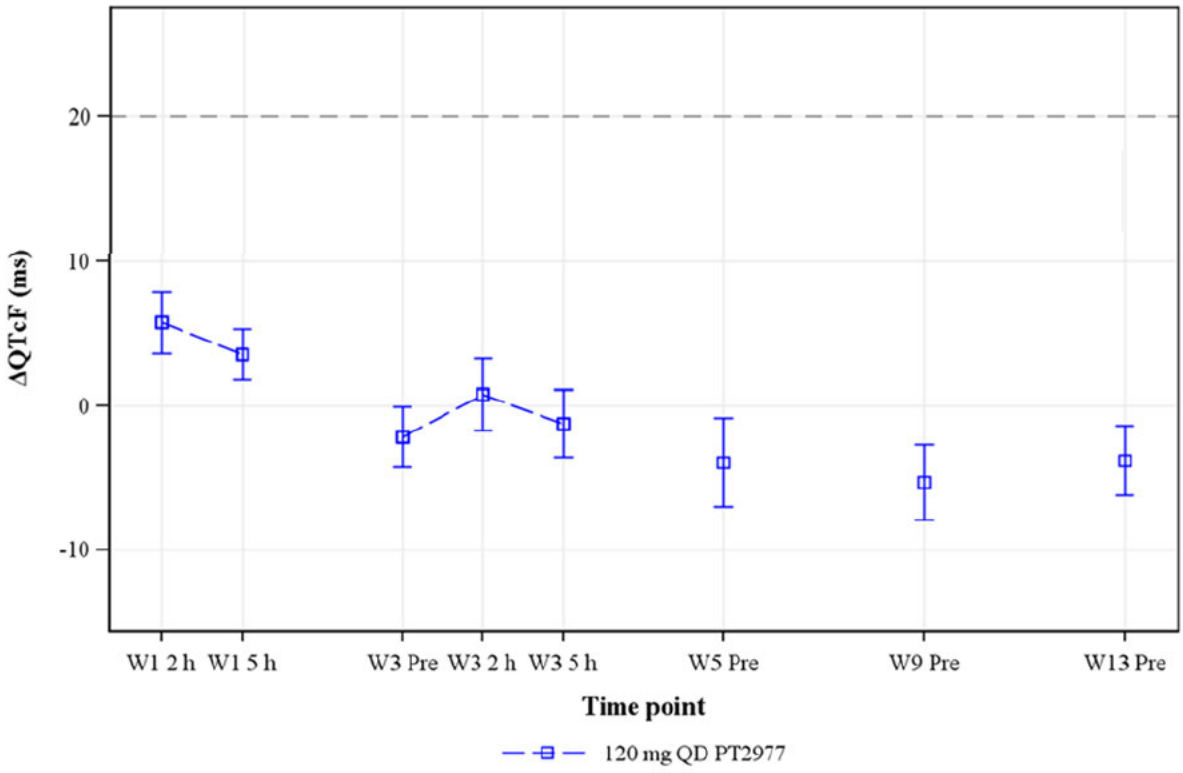
2.7.2.3.5　薬力学及びその他の安全性評価項目

2.7.2.3.5.1　QTc

健康被験者を対象とし、治療用量を上回る用量での MK-6482の曝露量を得ることができる高用量を用いた MK-6482の QTc 延長の可能性を評価する臨床試験は、作用機序に関連する安全上（貧血）のリスクがあることから実施不可能と考えられた。このため、VHL 病関連腫瘍患者を対象とした MK-6482の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相試験（004試験）のデータを用いて心臓安全性解析を実施した。心臓安全性解析に関する統計解析計画は、[5.3.5.4.1: 05N3GS]に記載されている。なお、004試験において、5例の UGT2B17 PM の被験者が MK-6482の投与を受けたが、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者は組み入れられなかった。

[図 2.7.2-44]に示すように、VHL 病関連腫瘍患者（004試験）から得られた QTc 間隔の時点別解析では、QTc 間隔の大きな延長（平均で20 msec 超）はなかった[5.3.5.4.2: 05MW65]。

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）



線形混合効果モデルに基づく最小二乗平均及び90%信頼区間
ΔQTcF = 時間 + 投与 + 時間 × 投与 + ベースラインの QTcF
非構造化共分散構造を用いて反復測定（患者内の時間）を特定
MK-6482 = PT2977

Source: [5.3.5.4.2: 05MW65] Figure 14.2.3.1