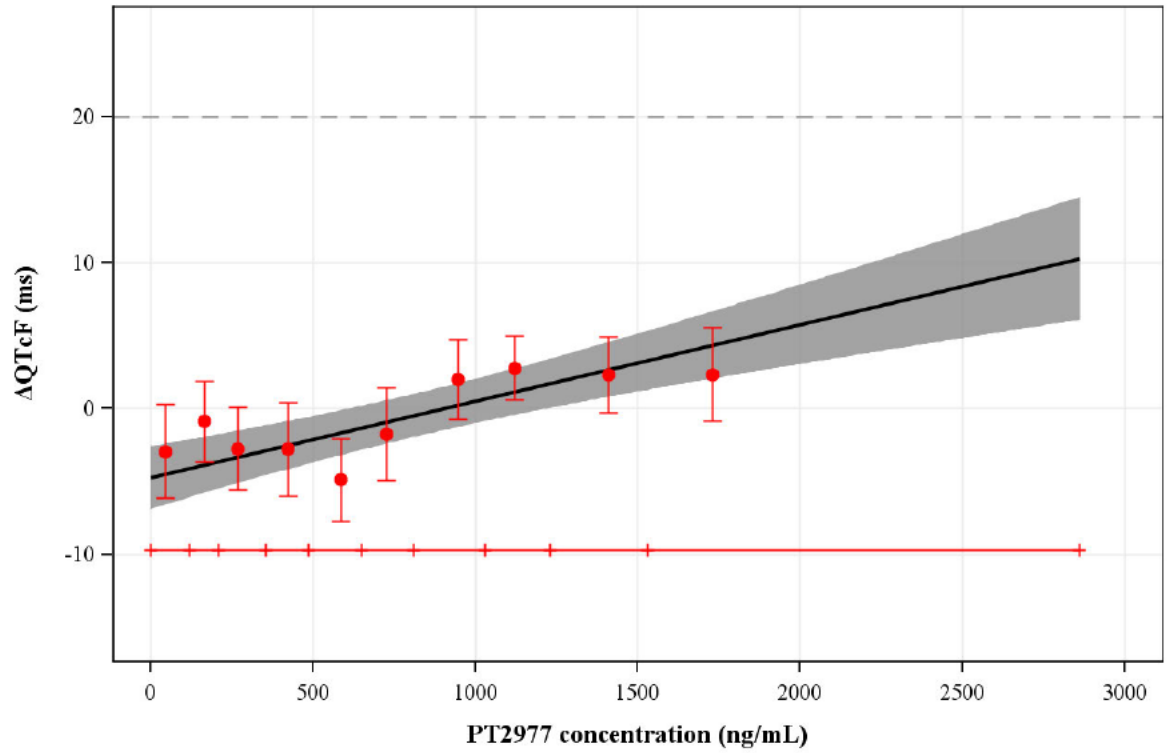
さらに、濃度－QTc 解析を実施したところ、10 msec を超える QTc への影響（ΔQTcF）は、観察された MK-6482及び PT3317の血漿中濃度の範囲内では見られなかった。特に、[図 2.7.2-45]に示すように、モデルで予測した平均 Cmax（1390 ng/mL）での ΔQTcF の予測値は2.6 msec（両側90%信頼区間の上限が4.4 msec）であった[5.3.5.4.2: 05MW65]。004試験で得られた曝露量及び血漿中濃度の範囲内では、20 msec を超える ΔQTcF への影響はなかった。

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）



灰色の網掛け部分と黒い実線：モデルで予測した平均 ΔQTcF 及び90%信頼区間を示しており、ΔQTcF = -4.75 + 0.0053 × 血漿中 MK-6482（PT2977）濃度の式から計算した。
縦棒付きの赤丸：血漿中 MK-6482（PT2977）濃度の各十分位内での中央値における平均 ΔQTcF の実測値及び90%信頼区間を示す。
赤い横線：MK-6482（PT2977）の血漿中濃度範囲を十分位に分割したものである。
各十分位間の面積：データの10%が存在する点を表し、1～2番目の刻みはデータの最初の10%を表し、2～3番目の刻みはデータの10～20%を表し、以下同様に続く。
Source: [5.3.5.4.2: 05MW65] Figure 14.2.9.1

前述の通り、004試験にはUGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者は組み入れられなかった。進行 RCC 患者を対象とした主要な第Ⅲ相試験（005試験）では、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者が組み入れられた。UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者を含む QTcF を用いたカテゴリカル解析において、ベースラインから治験薬最終投与後30日目までの各評価時点における

QTcF のカテゴリーの変動は、MK-6482群と対照群（エベロリムス群）で類似していた[2.7.4.4 項]。

本承認申請に含まれる試験において MK-6482の投与を受けた UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者での QT 間隔の延長リスクを以下に考察した。

本承認申請に含まれる12試験[2.7.6.1 項]中4試験において、合計35例の UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者が MK-6482の投与を受けた（005試験：11例、007試験：10例、013試験：2例、025試験：12例）。007試験及び025試験は、健康被験者を対象とした単回投与試験であった。005試験及び013試験は RCC 患者を対象とし、MK-6482の投与前及び初回投与後の時点において12誘導心電図を1回測定した。

合計35例の UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者における有害事象を確認した。その結果、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（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.2.7.1 項、[5.3.3.3.1: P007] 16.2.7.1 項、[5.3.5.2.2: P013V01] 16.2.7.1 項、[5.3.3.3.2: P025] 16.2.7.1 項）。

したがって、前述の心臓安全性解析に加え、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。

2.7.2.4　日本人進行 RCC 患者集団

005試験での日本人進行 RCC 患者における MK-6482の薬物動態[2.7.2.4.1 項]、有効性[2.7.2.4.2 項]及び安全性[2.7.2.4.3 項]に関する曝露－反応関係を検討した。

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

日本人と非日本人（日本人以外のアジア人及び非アジア人）の MK-6482の薬物動態を比較するため、[表 2.7.2-7]に示す臨床試験の統合データ807例に基づき構築した母集団薬物動態解析を用い、005試験における進行 RCC 患者の薬物動態パラメータをベイズ推定した。005試験の患者数の合計は379例であり、そのうち日本人は29例、日本人以外のアジア人22例、非アジア人は328例であった。定常状態時の MK-6482の薬物動態パラメータを[表 2.7.2-38]に示す。日本人進行 RCC 患者の曝露量（AUCss）は、アジア人以外の患者と比較して、約2倍高かった。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。なお、本項では005試験で MK-6482を投与したすべての日本人患者29例を対象とした結果を示したが、Safety Run-in Cohort を除く無作為化された日本人患者20例でも同様の比較を実施したところ、定常状態時の MK-6482の薬物動態パラメータの要約統計量は大きく異ならなかった[付録 2.7.2-14]。

以下に日本人患者とアジア人以外の患者の曝露量に相違が認められた理由を考察する。UGT2B17の PM の発現頻度は、日本人では約77%、東アジア人では約69%、ヨーロッパ人では約

15%と報告されている[付録 2.7.2-4]。また、CYP2C19の PM の発現頻度は、日本人では約19%、東アジア人では約13%、ヨーロッパ人では約2%と報告されている[付録 2.7.2-3]。日本人では、UGT2B17 PM/CYP2C19 IM の頻度が最も高く（約37%）[付録 2.7.2-7]、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の頻度は約15%であり[付録 2.7.2-11]、ヨーロッパ人での頻度と比べて高い。ここで母集団薬物動態解析を用いてこれら遺伝子多型が MK-6482の曝露量に及ぼす影響を検討した。例えば、日本人に比較的多く存在する UGT2B17 PM 及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM である被験者における曝露量（AUCss）は、基準被験者集団（UGT2B17 EM 及び CYP2C19 EM 又は IM）と比較して、それぞれ2.65倍及び3.32倍増加すると予測された[表 2.7.2-37]。さらに内因性要因が曝露量に及ぼす影響を母集団薬物動態解析にて検討するために体重、年齢、UGT2B17及び CYP2C19の表現型をモデルに組み込んだ結果、人種及び民族は共変量として検出されなかった。以上、日本人患者とアジア人以外の患者での曝露量の違いが生じた原因は、人種及び民族より、UGT2B17及び CYP2C19の表現型の相違による寄与が大きいと考えられる。

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）

パラメータ	日本人患者 (N = 29)	日本人以外のアジア人患者 (N = 22)	アジア人以外の患者 (N = 328)
Cmax (μg/mL)†	2.53 (39.1%)	2.19 (35.4%)	1.42 (39.5%)
AUC0-24 (μg·hr/mL)†	39.9 (54.5%)	35.4 (46.5%)	19.0 (55.1%)
t1/2 (hr)†	19.8 (43.1%)	20.7 (43.2%)	13.2 (46.8%)
Tmax (hr)‡	2.30 (0.80, 7.60)	2.00 (0.90, 7.20)	2.00 (0.80, 9.50)
定常状態までの到達時間（days）†	4.43 (39.3%)	4.61 (39.8%)	3.13 (39.3%)

Cmax：最高血漿中濃度、AUC0-24：投与後0時間から24時間（投与間隔）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t1/2：消失半減期、Tmax：最高血漿中濃度到達時間
† 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）
‡ 中央値（最小値，最大値）

Source: [5.3.5.3.12: 08HRL2] Tables 3 and 8

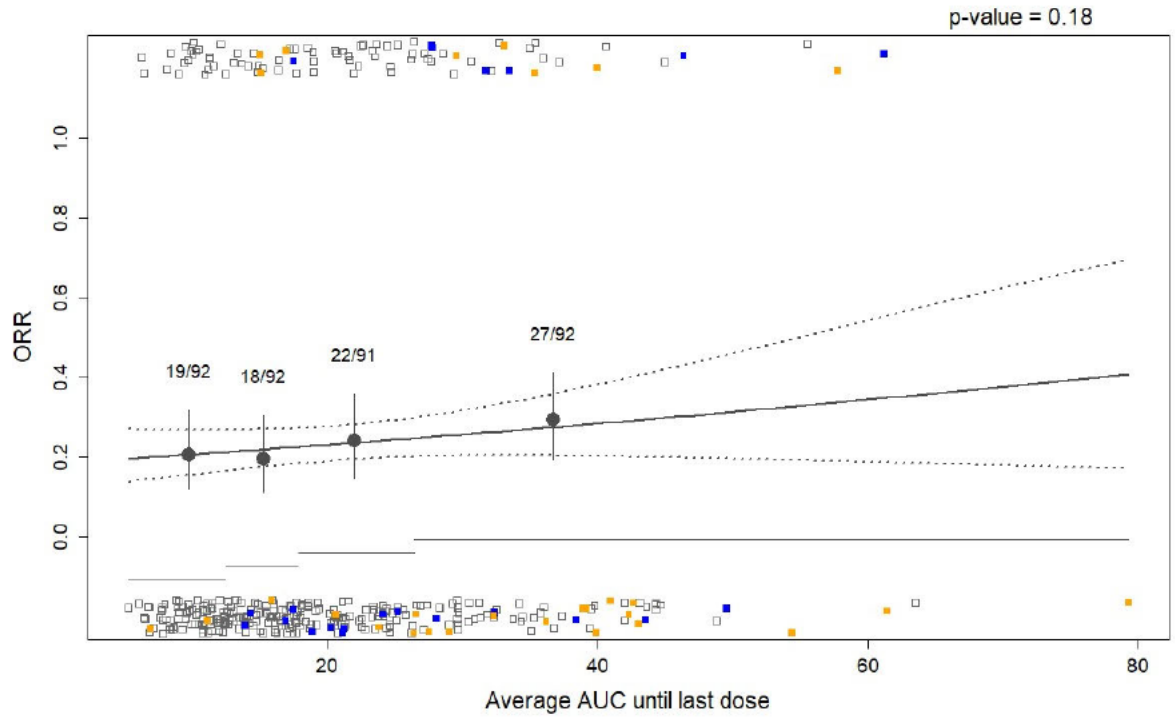
2.7.2.4.2　有効性に関する曝露—反応関係

日本人進行 RCC 患者における有効性と MK-6482の曝露量との関係を評価するため、以下の検討を行った。005試験の成績に基づいて ORR の判定を有効性の指標として、AUCavgeot を四分位ごとにプロットし、ロジスティック回帰分析を行った[図 2.7.2-15]。さらに個別のプロットを人種（日本人、日本人以外のアジア人、非アジア人）ごとに特定し、視覚的に傾向を比較した[図 2.7.2-46]。その結果、例数は限られているものの、日本人患者における奏効の有無別の曝露量の分布は、非日本人患者の分布に含まれた。したがって、曝露量と ORR 判定の関係において、非日本人患者と比較して、特に日本人患者の分布に系統的な偏りは認められなかったことから、曝露量の増減にかかわらず ORR の判定が一定である関係は日本人患者にも適用できると考えた。

この結果は、005試験の日本人患者における ORR データを用いた統計解析に関しては、患者数及びイベント数が限られており、信頼区間の幅が広いことから、結果の解釈には注意が必要であ

るものの、概して全集団と明確に異なる傾向は認められなかったこととも矛盾しなかった＜RCC [2.7.3.6.2 項]＞。

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）



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。
灰色プロット：非アジア人、青色プロット：日本人以外のアジア人、黄色プロット：日本人
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: [5.3.5.3.13: 08HRKZ] Figure 1

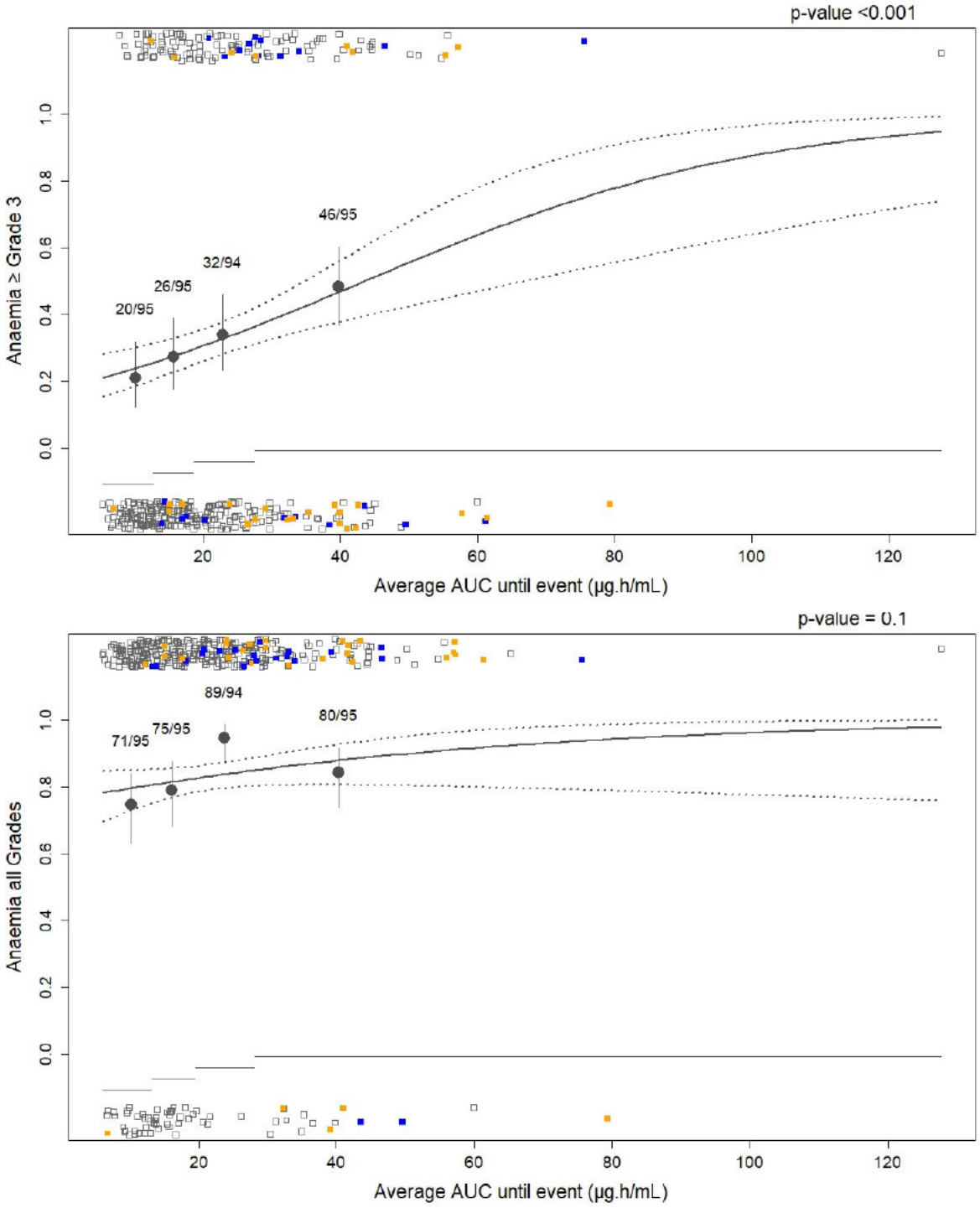
2.7.2.4.3　安全性に関する曝露－反応関係

2.7.2.4.3.1　貧血

日本人進行 RCC 患者における MK-6482の曝露量と安全性の関係を評価するため、貧血の発現頻度を指標として、E-R 解析を実施した。005試験の結果を用い、AUCavg の四分位ごとに層別した Grade 3以上及び全 Grade の貧血の発現割合と AUCavg とのロジスティック回帰分析において、AUCavg の人種を特定し、視覚的に傾向を比較した[図 2.7.2-47]。Grade 3以上及び全 Grade の貧血の発現割合ともに、日本人患者の貧血発現の有無別の曝露量の分布は、非日本人患者の分布に含まれた。したがって、Grade 3以上の貧血に対して認められた正の曝露－反応関係及び全 Grade の

貧血は曝露量の増加に応じてほぼ一定であった傾向に人種による系統的な偏りは認められなかったことから、日本人患者においても同様の傾向を示すと考えた。この結果は、005試験の安全性解析の結果[2.7.4.8 項]とも矛盾しない。

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）

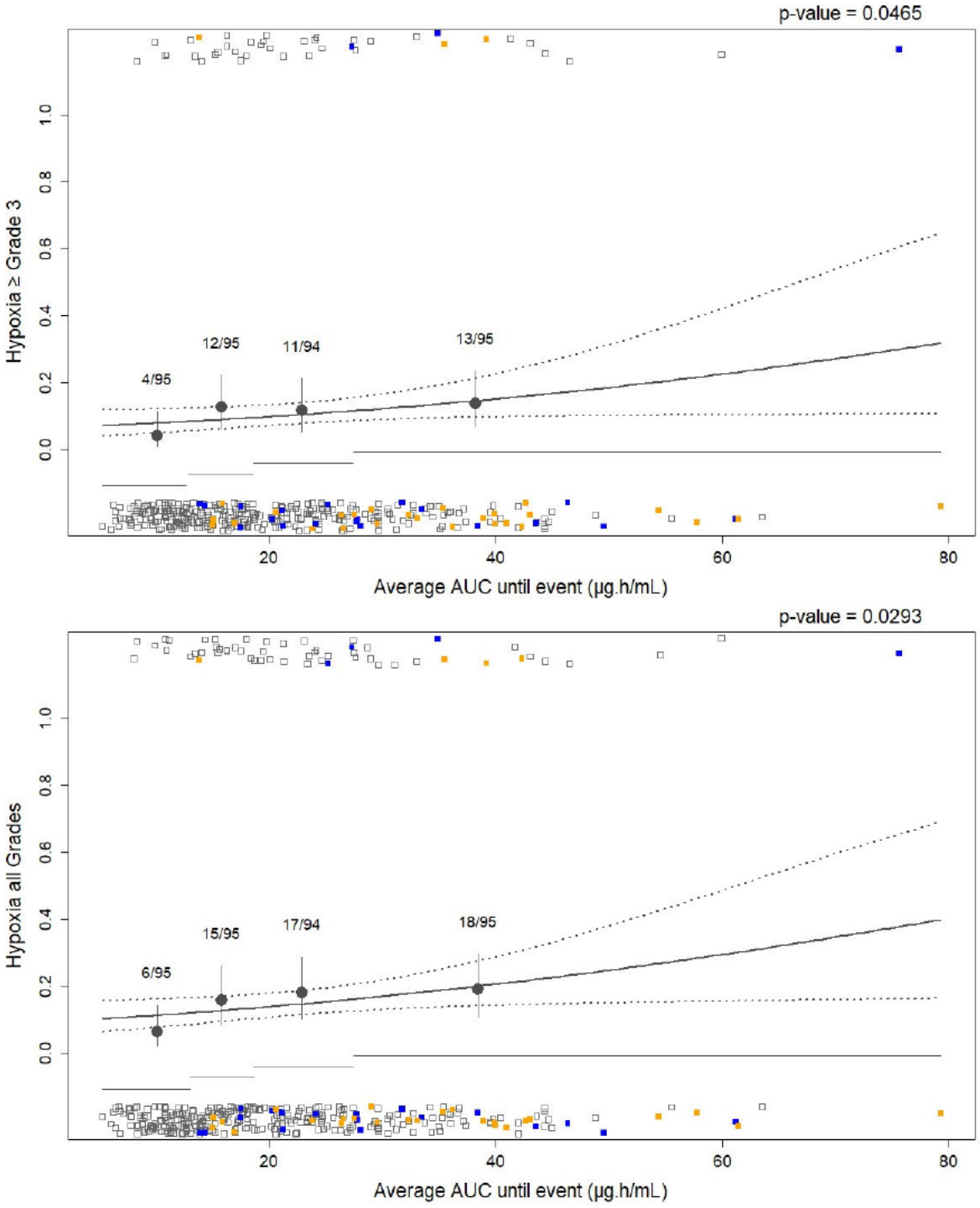


白色の四角は AUC の個別値を示し、イベント発現例（上段）とイベント発現なし例（下段）を示す。可視化しやすくなるよう縦軸にプロットをずらした。数字は曝露量の四分位ごとの n/N を示す（n はイベント発現例数、N は総例数）。
黒点及び垂直線は、四分位ごとの平均曝露量におけるイベント発現割合及びその95% CI を表し、実線は logit (prob[event])を AUC × 傾き+切片のロジスティック回帰線を表し、破線は95% CI、水平線は曝露量の四分位の幅を示す。
灰色プロット：非アジア人、青色プロット：日本人以外のアジア人、黄色プロット：日本人
AUC：イベント発現までの平均用量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: [5.3.5.3.13: 08HRKZ] Figure 3

2.7.2.4.3.2　低酸素症

日本人進行 RCC 患者において、曝露量と低酸素症の発現の関係を検討するために、005試験における AUCavg の四分位ごとに層別した Grade 3以上及び全 Grade の低酸素症の発現割合と AUCavg を用いてロジスティック回帰分析を行った。さらに AUCavg の人種を特定し、視覚的に傾向を比較した[図 2.7.2-48]。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が、非日本人患者における低酸素症発現の有無別の曝露量の分布に日本人患者も含まれた。したがって、日本人患者においても、非日本人患者における E-R 関係と同様の傾向を示すと考えられる。この結果は、005試験の安全性解析の結果[2.7.4.8 項]とも矛盾しなかった。

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）



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。
灰色プロット：非アジア人、青色プロット：日本人以外のアジア人、黄色プロット：日本人
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 : [5.3.5.3.13: 08HRKZ] Figure 5

2.7.2.5　特別な試験

特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.6　結論

MK-6482の主要な結論は以下のとおりである。

- 進行 RCC 患者における MK-6482の臨床推奨用法・用量は120 mg QD であり、これは005試験の有効性及び安全性試験データによって裏付けられるとともに、005試験での曝露－反応関係を考慮したものである。また、日本人集団での曝露量は非アジア人集団に比べ増加したものの、005試験において、日本人集団の有効性は概して全集団と明確に異なる傾向は認められず、日本人集団の安全性も全集団の結果と概して同様であったことから、日本人患者でも120 mg QD が適用でき、内因性要因による用量調節は必要ないと考えた。
- 005試験における120 mg QD 投与で得られた広範な曝露量の範囲内で、PFS に関する E-R 解析を実施したところ、進行 RCC 患者では MK-6482の曝露量と正の相関があることが示唆された。しかし、ORR 及び DOR は、MK-6482の曝露量との相関は認められなかった。
- E-R 解析では、概して MK-6482の曝露量が高いことに伴う重大な安全上の懸念は示されていない。005試験の進行 RCC 患者を対象とした安全性に関する E-R 解析では、120 mg QD 投与で得られた広範な曝露量の範囲内で、Grade 3以上の貧血との間に正の相関が認められたが、全 Grade の貧血に対しては認められなかった。さらに、Hgb のベースライン値が低値であることは貧血の重要な予測因子である。
- 005試験では、進行 RCC 患者において、IA1に比べ長い追跡期間の IA2で、Grade 3以上及び全 Grade の低酸素症に関する緩やかな正の曝露－反応関係が認められた。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及び全 Grade の低酸素症の発現件数は、IA1と IA2で同程度であった。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。
- MK-6482の標的結合の薬力学マーカーである血清中 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。004試験及び005試験において、EPO の低下率は類似していた。
- MK-6482は主に UGT2B17及び CYP2C19により代謝され、一部 CYP3A4により代謝される。主な代謝物は、MK-6482の *O*-グルクロン酸抱合体である PT3317であった。PT3317は、未変化体と同様の半減期を有する。また、PT3317は非活性代謝物であり（HIF-2α を阻害しない）、薬物相互作用を引き起こさないと考えられる。
- 母集団薬物動態解析に基づき、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 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（軽度及び中等度の腎機能障害）、肝機能障害（NCI 分類した軽度の肝機

能障害）及び代謝酵素（UGT2B17、CYP2C19）の片方のみの表現型などの内因性要因は、MK-6482の曝露量（AUC）に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。MK-6482のリスク・ベネフィットプロファイルに基づくと、いずれの患者集団においても用量調節は必要ない。

- UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM である被験者では、60歳、体重78 kg、UGT2B17 EM、CYP2C19 EM 又は IM を有する典型的な被験者と比較して、MK-6482の AUCss は約3.3倍増加すると予想される。
- 健康被験者に放射能標識した MK-6482を経口投与後、尿中に投与量の約49.6%、糞中に投与量の51.7%が排泄された（主に非活性代謝物として）。
- MK-6482が、主要な CYP 又は UGT 及び薬物トランスポーターを阻害して、臨床曝露量で薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。MK-6482は CYP3A4の弱い誘導作用があり、MK-6482の曝露量が高い患者では中程度の誘導作用があると予測されるが、CYP1A2又はCYP2B6の誘導作用はないと考えられる。
- 薬物動態のシミュレーション及び有効性及び安全性に関する曝露－反応関係から、投与忘れがあった場合、次回予定投与時刻に2倍量を服用することは避け、投与忘れに気づいた時点で1回分を服用してもよいことが裏付けられた。
- 時点別解析及び濃度－QTc 解析に基づき、004試験において臨床用量である120 mg QD 投与時に得られた曝露量及び血漿中濃度の範囲内では、QTc 間隔の平均値の大きな延長（20 ms 超）はなかったことから、臨床的に意味のある QTc 延長は認められなかった。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た。

2.7.2.7　付録

付録 2.7.2-1　生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の要約

第5部での項	第5部での試験の種類	試験番号	治験実施計画書標題／試験デザイン	用量／投与期間	試験の進行状況
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	002試験	非日本人健康被験者を対象とした MK-6482の無作為化、非盲検、単回投与、食事の影響試験 無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	120 mg（FFP）、単回投与	完了 割付け：16例 完了：13例
		014試験	非日本人健康被験者を対象とした MK-6482市販予定製剤（錠剤）の薬物動態に対する食事の影響を評価する試験 無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	120 mg（FMI）、単回投与	完了 割付け：14例 完了：14例
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	006試験	非日本人健康被験者を対象とした MK-6482の製剤 A と製剤 B の相対的バイオアベイラビリティ、薬物動態及び安全性を比較する、無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー、第 I 相試験 無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー	120 mg（FFP）、 120 mg（FMF）、 200 mg（FMF）、 単回投与	完了 割付け：18例 完了：17例
		019試験	非日本人健康被験者を対象とした MK-6482の薬物動態に対する[redacted]含有率の影響を評価する、無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー、単回投与試験 無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー	120 mg（[redacted]の FMI）、 120 mg（[redacted]の錠剤）、 120 mg（[redacted]の錠剤）、 単回投与	完了 割付け：18例 完了：17例
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	008試験	非日本人健康被験者を対象とした吸収、代謝、排泄及びマスバランスの評価試験 非無作為化、非盲検、1パネル、1期	[^{14}C]-MK-6482 120 mg、 単回投与	完了 割付け：6例 完了：6例

Confidential

第5部での項	第5部での試験の種類	試験番号	治験実施計画書標題／試験デザイン	用量／投与期間	試験の進行状況
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書	007試験	日本人及び白人健康被験者を対象とした MK-6482の薬物動態を評価する単回投与試験 非無作為化、非盲検、多施設、複数パネル、1期	40 mg（FMF）、 単回投与	完了 割付け：49例 完了：49例
		020試験	MK-6482の薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価する非盲検、単回投与試験 非無作為化、非盲検、多施設、並行グループ	80 mg（FMI）、 単回投与	完了 割付け：17例 完了：17例
		021試験	MK-6482の薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価する非盲検、単回投与試験 非無作為化、非盲検、単施設、並行グループ	120 mg（FMI）、 単回投与	完了 割付け：14例 完了：13例
		025試験	日本人健康被験者を対象とした MK-6482の薬物動態を評価する単回投与試験 非無作為化、非盲検、非対照、並行アサイン	80 mg（FMI）、 120 mg（FMI）、 単回投与	完了 割付け：24例 完了：24例
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書	009試験	非日本人健康被験者を対象としたミダゾラムの薬物動態に対する MK-6482の反復投与の影響を評価する試験 非無作為化、非盲検、固定順序、単施設	120 mg（FMF）、 反復投与	完了 割付け：14例 完了：14例
		035試験	非日本人健康被験者を対象とした MK-6482の薬物動態に対するフェニトインの反復投与の影響を評価する試験 非盲検、固定順序、2期	120 mg（FMI）、 単回投与	計画中
5.3.5.2	非対照試験報告書	001試験	進行固形がん患者を対象とした MK-6482の用量漸増及び拡大第 I 相試験 非無作為化、非盲検、2パート、用量漸増パート及び拡大パート	パート1A（用量漸増）： 20～240 mg QD（FFP）、 120 mg BID（FFP） パート1B（拡大）： 120 mg QD（FFP）	実施中
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、PK：薬物動態、QD：1日1回					

付録 2.7.2-2　薬物動態パラメータの要約

試験番号	試験デザイン／対象集団	用量	投与日又は投与期	N	分析対象物質	GM (GCV%)						
						Cmax (ng/mL)	Tmax†	AUC0-inf (ng·hr/mL)	AUC0-last (ng·hr/mL)	t½ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
Healthy Subject PK and Initial Tolerability Studies												
008	Open-label, nonrandomized, no treatment control study	120 mg [^{14}C] MK-6482	Day 1	6	MK-6482	1620 (16.7)	0.75 (0.50-1.00)	15500 (49.7)	15200 (50.8)	10.6 (39.6)	7.97 (50.0)	121 (17.5)
Intrinsic Factor PK Studies												
007	Open-label, nonrandomized, multi-site, multi-panel, single period PK study Panel A (Japanese CYP2C19 EM)	40 mg SD / FMF	Day 1	12	MK-6482	614 (24.2)	2.50 (0.50-9.00)	11500 (18.5)	11200 (18.9)	14.1 (16.7)	3.47 (18.5)	70.5 (13.4)
	Panel B (Japanese CYP2C19 IM)	40 mg SD / FMF	Day 1	12	MK-6482	672 (21.7)	2.00 (1.00-4.00)	15300 (25.2)	14800 (24.8)	17.6 (24.7)	2.62 (25.2)	66.4 (15.7)
	Panel C (Japanese CYP2C19 PM)	40 mg SD / FMF	Day 1	12	MK-6482	742 (19.8)	2.25 (0.50-4.00)	22300 (35.7)	21500 (36.0)	25.0 (30.8)	1.80 (35.7)	64.9 (12.6)
	Panel D (Caucasian)	40 mg SD / FMF	Day 1	13	MK-6482	499 (21.3)	2.00 (0.50-4.00)	8220 (51.7)	7660 (53.8)	13.5 (41.0)	4.87 (51.7)	94.6 (21.7)
020	Open-label, nonrandomized, multi-site, parallel-group study Moderate hepatic impairment group	80 mg SD / FMI	Day 1	9	MK-6482	852 (28.7)	2.00 (0.50-3.00)	22500 (80.3)	20500 (67.8)	23.5 (70.5)	3.56 (80.3)	121 (18.1)
	Healthy control group	80 mg SD / FMI	Day 1	8	MK-6482	870 (31.4)	2.00 (1.00-3.00)	14800 (35.1)	14400 (36.5)	15.4 (16.4)	5.39 (35.1)	120 (27.4)
021	Open-label, nonrandomized, single-site, parallel-group study ESRD group after HD	120 mg SD / FMI	Period 1, Day 1	8	MK-6482	907 (46.7)	4.00 (1.50-9.00)	21100 (91.3)	19000 (75.1)	17.1 (57.6)	5.68 (91.3)	140 (29.5)
	ESRD group before HD	120 mg SD / FMI	Period 2, Day 1	7	MK-6482	1110 (44.0)	2.00 (1.00-3.00)	17100 (91.3)	15600 (76.5)	15.1 (68.1)	7.00 (91.3)	152 (33.5)
	Healthy control group	120 mg SD / FMI	Period 1, Day 1	6	MK-6482	1300 (26.1)	1.00 (0.50-3.00)	18500 (41.4)	17900 (40.3)	13.9 (20.9)	6.48 (41.4)	130 (25.5)

付録 2.7.2-2　薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験デザイン／対象集団	用量	投与日又は投与期	N	分析対象物質	GM (GCV%)						
						Cmax (ng/mL)	Tmax†	AUC0-inf (ng·hr/mL)	AUC0-last (ng·hr/mL)	t½ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
025	Open-label, nonrandomized, no treatment control, parallel assignment study Panel A (PM/IM)‡	80 mg / FMI	Day 1	6	MK-6482	1600 (1390, 1830)	2.00 (0.50, 3.00)	45700 (39800, 52400)	45000 (39300, 51500)	23.7 (23.1)	1.75 (19.0)	59.9 (11.0)
	Panel B (PM/IM)‡	120 mg / FMI	Day 1	6	MK-6482	1840 (1600, 2120)	4.0 0 (2.00, 5.00)	61600 (53600, 70700)	60500 (52800, 69300)	22.6 (19.9)	1.95 (20.4)	6 3.5 (11.5)
	Panel C (PM/PM)‡	80 mg / FMI	Day 1	6	MK-6482	1660 (1440, 1910)	2.50 (1.00, 5.00)	60800 (52900, 69800)	59400 (51900, 68000)	30.6 (12.3)	1.32 (8.2)	58.0 (10.8)
	Panel D (PM/PM) ‡	120 mg /FMI	Day 1	6	MK-6482	1950 (1700, 2240)	2.00 (1.50, 5.00)	78000 (67000, 90700)§	76200 (65700, 88400)§	32.8 (32.2)§	1.54 (14.4)§	72.9 (18.2)§

C Confidential

付録 2.7.2-2　薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験デザイン／対象集団	用量	投与日又は投与期	N	分析対象物質	GM (GCV%)						
						Cmax (pg/mL)	Tmax†	AUC0-inf (pg·hr/mL)	AUC0-last (pg·hr/mL)	t½ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
Extrinsic Factor PK Study Reports												
009	Open-label, nonrandomized, fixed-sequence, no treatment control study	Period 1: SD midazolam 2 mg Period 2: belzutifan 120 mg qd × 7 days; SD midazolam 2 mg	Day 2	14	MK-6482	1400 (24.1)	2.00 (1.00-4.08)	---	---	---	---	---
			Day 8	13	MK-6482	2020 (30.6)	2.00 (1.00-4.05)	---	---	---	---	---
			Period 1	14	ミダゾラム	11400 (37.8)	0.50 (0.25-2.00)	27700 (43.2)	---	5.12 (47.7)	72.1 (43.2)	533 (33.5)
			Period 2	13	ミダゾラム	7470 (29.3)	0.50 (0.25-1.00)	16800 (33.7)	---	4.63 (48.6)	119 (33.7)	797 (32.7)

Confidential

付録 2.7.2-2　薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験デザイン／対象集団	用量	投与日又は投与期	N	分析対象物質	GM (GCV%)						
						Cmax (ng/mL)	Tmax†	AUC0-inf (ng·hr/mL)	AUC0-last (ng·hr/mL)	t½ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
Study Reports and Related Information of Uncontrolled Clinical Studies												
001	Open-label, non-randomized, 2-part, dose-escalation and expansion cohort study Part 1A: (dose escalation) MK-6482 20 to 240 mg QD and 120 mg BID/FFP	20 mg	Day 1	6	MK-6482	158 (50.5)	1.75 (0.5–4.1)	1841 (75.2)	1398 (51.2)	9.86 (69.9)	14.31 (51.2)	200.4 (39.9)
		40 mg	Day 1	6	MK-6482	534 (38.8)	1.50 (0.5–2.0)	8087 (56.4)	5240 (28.2)	14.73 (54.8)	7.63 (28.2)	162.2 (35.6)
		80 mg	Day 1	6	MK-6482	1097 (57.5)	1.04 (0.5–2.0)	22813 (32.6)	11729 (39.0)	19.01 (42.8)	6.82 (39.0)	165.9 (89.2)
		120 mg	Day 1	6	MK-6482	1340 (55.4)	1.52 (0.5-4.1)	31402 (47.0)	17136 (26.2)	21.33 (46.0)	7.00 (26.2)	224.6 (47.6)
		160 mg	Day 1	6	MK-6482	1931 (40.8)	1.80 (1.2–4.0)	22236 (34.9)	16284 (29.4)	11.73 (51.3)	9.83 (29.4)	166.2 (65.2)
		240 mg	Day 1	7	MK-6482	2169 (69.1)	2.00 (1.0–4.0)	33155 (46.6)	22786 (48.3)	13.64 (36.4)	10.53 (48.3)	207.2 (72.5)
		120 mg BID	Day 1	6	MK-6482	1201 (38.7)	1.63 (0.5–4.0)	16287 (25.9)	8567 (27.8)	13.40 (14.2)	14.00 (27.8)	320.3 (14.4)
		20 mg	Day 15	6	MK-6482	210 (67.5)	1.00 (0.5–1.6)	2430 (122.2)	1772 (88.4)	11.23 (74.4)	11.28 (88.4)	182.8 (27.4)
		40 mg	Day 15	6	MK-6482	510 (41.8)	1.52 (1.0–4.0)	10785 (89.8)	6589 (46.2)	16.09 (63.5)	6.07 (46.2)	140.9 (24.5)
		80 mg	Day 15	6	MK-6482	1316 (40.0)	2.00 (0.5–2.0)	29549 (85.0)	16786 (51.3)	18.48 (60.6)	4.77 (51.3)	127.0 (57.0)
		120 mg	Day 15	6	MK-6482	1746 (36.1)	2.00 (0.5-6.1)	42523 (71.7)	24157 (39.7)	18.72 (47.1)	4.97 (39.7)	134.2 (31.3)

C Confidential

付録 2.7.2-2　薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験デザイン／対象集団	用量	投与日又は投与期	N	分析対象物質	GM (GCV%)						
						Cmax (ng/mL)	Tmax†	AUC0-inf (ng·hr/mL)	AUC0-last (ng·hr/mL)	t½ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
001	Part 1A: (dose escalation) MK-6482 20 to 240 mg QD and 120 mg BID/FFP	160 mg	Day 15	6	MK-6482	2028 (13.1)	1.01 (0.5–2.0)	29407 (64.7)	21058 (40.4)	12.12 (49.2)	7.60 (40.4)	132.8 (20.2)
		240 mg	Day 15	7	MK-6482	2475 (45.3)	1.55 (1.0–2.0)	38517 (24.4)	26811 (31.5)	13.35 (31.7)	8.95 (31.5)	172.4 (61.1)
		120 mg BID	Day 15	6	MK-6482	2560 (33.4)	1.52 (1.0–2.0)	39830 (10.9)	21219 (34.2)	13.83 (24.1)	5.66 (34.2)	128.9 (38.3)
	Part 1B: (dose expansion) MK-6482 120 mg QD/FFP	120 mg	Day 1	52	MK-6482	1212 (49.8)	1.62 (0.5-23.7)	19885 (69.9)	12862 (50.0)	14.59 (45.7)	9.33 (50.0)	194.0 (43.4)
		120 mg	Day 15	52	MK-6482	1671 (38.4)	1.50 (0.5-4.3)	27170 (82.8)	18116 (54.3)	13.99 (46.7)	6.62 (54.3)	132.9 (27.6)

AUC：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 AUC、AUC0-last：投与後0時間から最終測定可能時点までの AUC、BID：1日2回、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、Cmax：最大血漿中濃度、EM：extensive metabolizer、ESRD：末期腎不全、FFP：開発初期製剤（経口圧縮錠）、FMF：市販候補製剤、FMI：市販予定製剤、GCV：幾何平均に基づく変動係数、GMR：幾何平均比、HD：血液透析、IM：intermediate metabolizer、N：被験者数、PK：薬物動態、PM：poor metabolizer、SD：単回投与、t1/2：消失半減期、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、Vz/F：分布容積

† 中央値（最小値－最大値）

‡ Cmax、AUC0-inf 及び AUC0-last は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の差及びその95%信頼区間の逆変換を示す。

§ n = 5（治験薬投与後24時間に同意撤回したため）

Source: [5.3.3.1.1: P008]、[5.3.3.3.1: P007]、[5.3.3.3.2: P025]、[5.3.3.4.1: P009]、[5.3.5.2.3: P001V02]、[5.3.3.3.3: P020]、[5.3.3.3.4: P021]

Confidential

付録 2.7.2-3　CYP2C19 の表現型の定義及び頻度

表現型	定義	予想される表現型の頻度（%）†					
		ヨーロッパ人	東アジア人	日本人	アフリカ系アメリカ人	中央／南アジア人	ラテン系
Ultra-rapid metabolizer: UM	Individuals carrying two increased function alleles of *CYP2C19*	4.68	0.04	NA	4.29	2.92	2.88
Rapid Metabolizer: RM	Individuals carrying one increased function allele of *CYP2C19* and no reduced or loss-of-function alleles.	27.22	2.53	NA	23.74	18.57	24.53
Extensive Metabolizer: EM	Individuals carrying no altered function alleles of *CYP2C19*.	39.56	38.40	32.4	33.03	29.55	52.24
Intermediate Metabolizer: IM	Individuals carrying one or two reduced or one loss-of- function function allele of *CYP2C19* or two reduced function alleles.	26.15	46.01	48.4	34.18	40.81	19.19
Poor Metabolizer: PM	Individuals carrying two loss-of-function function alleles of *CYP2C19*.	2.39	13.02	19.19	4.76	8.16	1.16

CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19
† CYP2C19の表現型の定義及び頻度は、https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials, March 2020を参照した[5.4: 05LLGC]。日本人については、J Clin Pharmacol. 2010 Aug;50(8):929-40を参照した[5.4: 05LLGB]。

付録 2.7.2-4　UGT2B17 の表現型の定義及び頻度

表現型	遺伝子多型‡	予想される表現型の頻度（%）†					
		ヨーロッパ人	東アジア人	日本人	南アジア人	アフリカ人	混血アメリカ人
Extensive Metabolizer: EM	*1/*1	40.95	3.37	1.92	18.00	56.88	42.36
Intermediate Metabolizer: IM	*1/*2	44.53	27.98	21.15	43.76	37.37	46.40
Poor Metabolizer: PM	*2/*2	14.51	68.65	76.92	38.24	5.75	11.24

UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17
† 頻度は1000 genomes Phase3v5を参照した[5.4: 04MLC2]。ラテン系の頻度は「混血アメリカ人」、アフリカ系アメリカ人の頻度は「アフリカ人」を参照した。
‡ 本表での*1は、UGT2B17*2アレルを有しないことを意味する。

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

表現型		予想される表現型の頻度（%）†		
		UGT2B17 Phenotype		
		Extensive Metabolizer: EM	Intermediate Metabolizer: IM	Poor Metabolizer: PM
CYP2C19 Phenotype	Ultra-rapid metabolizer: UM	1.92	2.08	0.68
	Rapid Metabolizer: RM	11.15	12.12	3.95
	Extensive Metabolizer: EM	16.20	17.61	5.74
	Intermediate Metabolizer: IM	10.71	11.64	3.79
	Poor metabolizer: PM	0.98	1.07	0.35

CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19、UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17
† CYP2C19の表現型の定義及び頻度は、https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials, March 2020を参照した[5.4: 05LLGC]。UGT2B17の表現型の頻度は、1000 genomes Phase3v5を参照した[5.4: 04MLC2]。

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

表現型		予想される表現型の頻度（%）†		
		UGT2B17 Phenotype		
		Extensive Metabolizer: EM	Intermediate Metabolizer: IM	Poor Metabolizer: PM
CYP2C19 Phenotype	Ultra-rapid metabolizer: UM	0.00	0.01	0.03
	Rapid Metabolizer: RM	0.09	0.71	1.74
	Extensive Metabolizer: EM	1.29	10.74	26.36
	Intermediate Metabolizer: IM	1.55	12.87	31.58
	Poor metabolizer: PM	0.44	3.64	8.94

CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19、UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17
† CYP2C19の表現型の定義及び頻度は、https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials, March 2020を参照した[5.4: 05LLGC]。UGT2B17の表現型の頻度は、1000 genomes Phase3v5を参照した[5.4: 04MLC2]。

付録 2.7.2-7　日本人における UGT2B17 及び CYP2C19 の表現型の頻度

表現型		予想される表現型の頻度（%）†		
		UGT2B17 Phenotype		
		Extensive Metabolizer: EM	Intermediate Metabolizer: IM	Poor Metabolizer: PM
CYP2C19 Phenotype	Ultra-rapid metabolizer: UM	NA	NA	NA
	Rapid Metabolizer: RM	NA	NA	NA
	Extensive Metabolizer: EM	0.65	6.80	24.95
	Intermediate Metabolizer: IM	0.97	10.16	37.27
	Poor metabolizer: PM	0.38	4.03	14.78

CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19、UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17
† CYP2C19の表現型の頻度は、J Clin Pharmacol. 2010 Aug;50(8):929-40を参照した[5.4: 05LLGB]。UGT2B17の表現型の頻度は、1000 genomes Phase3v5を参照した[5.4: 04MLC2]。

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

表現型		予想される表現型の頻度（%）†		
		UGT2B17 Phenotype		
		Extensive Metabolizer: EM	Intermediate Metabolizer: IM	Poor Metabolizer: PM
CYP2C19 Phenotype	Ultra-rapid metabolizer: UM	0.53	1.28	1.12
	Rapid Metabolizer: RM	3.34	8.13	7.10
	Extensive Metabolizer: EM	5.32	12.93	11.30
	Intermediate Metabolizer: IM	7.35	17.86	15.61
	Poor metabolizer: PM	1.47	3.57	3.12

CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19、UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17
† CYP2C19の表現型の定義及び頻度は、https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials, March 2020を参照した[5.4: 05LLGC]。UGT2B17の表現型の頻度は、1000 genomes Phase3v5を参照した[5.4: 04MLC2]。

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

表現型		予想される表現型の頻度（%）†		
		UGT2B17 Phenotype		
		Extensive Metabolizer: EM	Intermediate Metabolizer: IM	Poor Metabolizer: PM
CYP2C19 Phenotype	Ultra-rapid metabolizer: UM	2.44	1.60	0.24
	Rapid Metabolizer: RM	13.50	8.87	1.32
	Extensive Metabolizer: EM	18.79	12.34	1.84
	Intermediate Metabolizer: IM	19.44	12.77	1.90
	Poor metabolizer: PM	2.71	1.78	0.27

CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19、UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17
† CYP2C19の表現型の定義及び頻度は、https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials, March 2020を参照した[5.4: 05LLGC]。UGT2B17の表現型の頻度は、1000 genomes Phase3v5を参照した[5.4: 04MLC2]。

付録 2.7.2-10 米国人における UGT2B17 及び CYP2C19 の表現型の頻度

表現型		予想される表現型の頻度（%）†			CYP2C19 Total
		UGT2B17 Phenotype			
		Extensive Metabolizer: EM	Intermediate Metabolizer: IM	Poor Metabolizer: PM	
CYP2C19 Phenotype	Ultra-rapid metabolizer: UM	1.65	1.73	0.64	4.02
	Rapid Metabolizer: RM	10.17	10.71	3.96	24.84
	Extensive Metabolizer: EM	16.73	17.61	6.51	40.85
	Intermediate Metabolizer: IM	11.12	11.71	4.33	27.16
	Poor metabolizer: PM	1.28	1.34	0.50	3.12
UGT2B17 Total		40.95	43.1	15.94	

CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19、UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17

† CYP2C19の表現型の定義及び頻度は、PharmGKB (https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials) March 2020を参照した。UGT2B17の表現型の頻度は、1000 Genomes Phase 3v5を参照した。American Community Survey 2018 1-Year estimates に基づき、各人種／民族について次の値を用いて重み付けを行った。白人60.2%、ヒスパニック系又はラテン系18.3%、黒人又はアフリカ系アメリカ人12.3%、東アジア人4.3%、アジア系インド人1.3%（南アジア人とした）、その他3.6% (https://data.census.gov/cedsci/table?t=Asian&tid=ACSDP1Y2018.DP05&hidePreview=false)（その他での表現型の頻度はヨーロッパ人、東アジア人、アフリカ系アメリカ人、南アジア人、ラテン系で報告されている頻度の平均とした）。

付録 2.7.2-11 UGT2B17 及び CYP2C19 の両酵素が poor metabolizer である頻度

表現型	予想される表現型の頻度（%）						
	ヨーロッパ人	東アジア人	日本人	アフリカ系アメリカ人	南アジア人	ラテン系	米国人#
CYP2C19 PM†	2.39	13.02	19.19	4.76‖	8.16¶	1.16	3.12
UGT2B17 PM‡	14.51	68.65	76.92	5.75	38.24	11.24	15.94
Dual CYP2C19 and UGT2B17 PMs§	0.35	8.94	14.76	0.27	3.12	0.13	0.50

CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19、UGT2B17：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素2B17

† CYP2C19の表現型の定義及び頻度は、PharmGKB (https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials) March 2020を参照した。ただし、日本人については[5.4: 05LLGB]を参照した。

‡ 頻度は1000 genomes Phase3v5を参照した。ラテン系の頻度は「混血アメリカ人」、アフリカ系アメリカ人の頻度は「アフリカ人」を参照した。

§ UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM である頻度は、CYP2C19及び UGT2B17の PM の頻度を乗じることにより算出した。なお、各集団における CYP2C19及び UGT2B17の PM の頻度はそれぞれ独立していると仮定した。

‖ 頻度はアフリカ系アメリカ人とアフリカ系カリブ人から算出したが、推定値の算出に用いた被験者の大半はアフリカ系アメリカ人であった。

¶ 頻度は南アジア人と中央アジア人から算出したが、推定値の算出に用いた被験者の大半は南アジア人であった。

CYP2C19の表現型の定義及び頻度は、PharmGKB (https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials) March 2020を参照した。UGT2B17の表現型の頻度は、1000 Genomes Phase 3v5を参照した。American Community Survey 2018 1-Year estimates に基づき、各人種／民族について次の値を用いて重み付けを行った。白人60.2%、ヒスパニック系又はラテン系18.3%、黒人又はアフリカ系アメリカ人12.3%、東アジア人4.3%、アジア系インド人1.3%（南アジア人とした）、その他3.6% (https://data.census.gov/cedsci/table?t=Asian&tid=ACSDP1Y2018.DP05&hidePreview=false)（その他での表現型の頻度はヨーロッパ人、東アジア人、アフリカ系アメリカ人、南アジア人、ラテン系で報告されている頻度の平均とした）。

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）

UGT2B17	PM			IM			EM		
CYP2C19	PM (N=35)	IM/EM (N=97)	RM/UM (N=11)	PM (N=17)	IM/EM (N=253)	RM/UM (N=105)	PM (N=8)	IM/EM (N=196)	RM/UM (N=85)
Cmax (μg/mL)†	3.67 (27.0%)	2.54 (27.1%)	2.26 (22.5%)	1.89 (21.1%)	1.55 (33.6%)	1.34 (35.3%)	1.25 (37.9%)	1.23 (33.5%)	1.10 (34.6%)
AUC0-24 (μg·hr/mL)†	66.2 (29.4%)	42.7 (32.8%)	34.9 (33.9%)	27.0 (32.5%)	21.8 (43.7%)	17.6 (43.3%)	15.5 (45.8%)	14.5 (44.7%)	12.8 (42.6%)
t1/2 (hr)†	29.3 (24.8%)	22.8 (34.5%)	21.4 (41.5%)	16.9 (32.0%)	15.3 (36.4%)	13.0 (34.8%)	12.5 (21.6%)	10.5 (36.8%)	9.99 (33.9%)
Tmax (hr)‡	2.30 (0.80, 6.40)	2.20 (0.70, 7.60)	1.60 (0.80, 4.20)	1.90 (0.60, 4.40)	1.80 (0.30, 9.50)	1.80 (0.70, 7.70)	1.50 (0.70, 3.00)	1.75 (0.50, 9.10)	1.90 (0.50, 8.00)
定常状態までの到達時間（days）†	6.33 (23.7%)	5.03 (32.7%)	4.75 (39.0%)	3.81 (29.0%)	3.52 (31.6%)	3.09 (28.9%)	2.98 (19.0%)	2.58 (30.0%)	2.54 (26.7%)

AUC0-24：投与後0時間から24時間（投与間隔）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19、EM：extensive metabolizer、IM：intermediate metabolizer、PM：poor metabolizer、RM：rapid 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、UM：ultra-rapid metabolizer

† 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）

‡ 中央値（最小値，最大値）

Source: [5.3.5.3.12: 08HRL2] Tables 5 and 10

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）

UGT2B17	PM			IM			EM		
CYP2C19	PM (N=11)	IM/EM (N=46)	RM/UM (N=5)	PM (N=8)	IM/EM (N=125)	RM/UM (N=52)	PM (N=3)	IM/EM (N=86)	RM/UM (N=43)
Cmax (μg/mL)†	3.20 (34.6%)	2.53 (26.9%)	2.36 (32.1%)	1.78 (16.6%)	1.59 (32.4)	1.25 (38.0%)	1.07 (11.0%)	1.25 (33.7%)	1.14 (32.2%)
AUC0-24 (μg·hr/mL)†	55.6 (35.5%)	44.1 (30.9%)	40.6 (36.6%)	22.8 (31.8%)	22.7 (42.7%)	16.4 (46.2%)	14.1 (5.9%)	15.0 (45.4%)	13.5 (39.0%)
t1/2 (hr)†	26.7 (33.6%)	25.1 (27.9%)	26.7 (25.2%)	14.2 (28.7%)	15.3 (36.7%)	12.2 (38.1%)	12.2 (30.8%)	10.2 (38.0%)	9.93 (30.4%)
Tmax (hr)‡	2.00 (0.80, 5.70)	2.30 (1.00, 7.60)	2.10 (1.40, 4.20)	1.40 (0.80, 3.00)	2.00 (0.80, 9.50)	2.10 (1.10, 7.70)	2.40 (1.40, 3.00)	2.00 (1.00, 9.10)	1.90 (1.00, 8.00)
定常状態までの到達時間（days）†	5.85 (31.9%)	5.52 (26.3%)	5.87 (23.6%)	3.28 (25.4%)	3.52 (32.2%)	2.93 (30.9%)	2.91 (29.0%)	2.51 (30.1%)	2.47 (23.4%)

AUC0-24：投与後0時間から24時間（投与間隔）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、CYP2C19：チトクロム P450酵素2C19、t1/2：消失半減期、EM：extensive metabolizer、IM：intermediate metabolizer、PM：poor metabolizer、RM：rapid metabolizer、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、UM：ultra-rapid metabolizer

† 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）

‡ 中央値（最小値，最大値）

Source: [5.3.5.3.12: 08HRL2] Tables 6 and 11

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）

パラメータ	日本人患者 (N = 20)	日本人以外のアジア人患者 (N = 22)	アジア人以外の患者 (N = 328)
Cmax (μg/mL)†	2.36 (42.0%)	2.19 (35.4%)	1.42 (39.5%)
AUC0-24 (μg·hr/mL)†	36.1 (61.3%)	35.4 (46.5%)	19.0 (55.1%)
t1/2 (hr)†	18.9 (48.9%)	20.7 (43.2%)	13.2 (46.8%)
Tmax (hr)‡	2.35 (1.20, 7.60)	2.00 (0.90, 7.20)	2.00 (0.80, 9.50)
定常状態までの到達時間（days）†	4.26 (44.3%)	4.61 (39.8%)	3.13 (39.3%)

AUC0-24：投与後0時間から24時間（投与間隔）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、t1/2：消失半減期、Tmax：最高血漿中濃度到達時間
† 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）
‡ 中央値（最小値，最大値）

Source: [5.3.5.3.12: 08HRL2] Tables 4 and 9