目次

表一覧
図一覧
略号及び用語の定義
2.7.6 個々の試験のまとめ
2.7.6.1 臨床試験一覧表
2.7.6.2 個々の臨床薬理試験のまとめ
2.7.6.2.1 非日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（002試験）
2.7.6.2.1.1 試験方法
2.7.6.2.1.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.1.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.1.4 安全性の結果
2.7.6.2.1.5 結論
2.7.6.2.2 非日本人健康被験者を対象とした市販予定製剤の食事の影響試験（014試験）
2.7.6.2.2.1 試験方法
2.7.6.2.2.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.2.4 安全性の結果
2.7.6.2.2.5 結論
2.7.6.2.3 非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（006試験）
2.7.6.2.3.1 試験方法
2.7.6.2.3.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.3.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.3.4 安全性の結果
2.7.6.2.3.5 結論
2.7.6.2.4 非日本人健康被験者を対象とした MK-6482の[redacted]含有率の影響を評価する試験（019試験）
2.7.6.2.4.1 試験方法
2.7.6.2.4.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.4.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.4.4 安全性の結果
2.7.6.2.4.5 結論
2.7.6.2.5 非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（008試験）
2.7.6.2.5.1 試験方法
2.7.6.2.5.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.5.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.5.4 安全性の結果

2.7.6.2.5.5 結論
2.7.6.2.6 日本人及び白人健康被験者を対象とした単回投与試験（007試験）
2.7.6.2.6.1 試験方法
2.7.6.2.6.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.6.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.6.4 安全性の結果
2.7.6.2.6.5 結論
2.7.6.2.7 非日本人被験者を対象とした肝機能障害の影響を評価する試験（020試験）
2.7.6.2.7.1 試験方法
2.7.6.2.7.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.7.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.7.4 安全性の結果
2.7.6.2.7.5 結論
2.7.6.2.8 非日本人被験者を対象とした腎機能障害の影響を評価する試験（021試験）
2.7.6.2.8.1 試験方法
2.7.6.2.8.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.8.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.8.4 安全性の結果
2.7.6.2.8.5 結論
2.7.6.2.9 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（025試験）
2.7.6.2.9.1 試験方法
2.7.6.2.9.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.9.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.9.4 安全性の結果
2.7.6.2.9.5 結論
2.7.6.2.10 非日本人健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験（009試験）
2.7.6.2.10.1 試験方法
2.7.6.2.10.2 被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.10.3 薬物動態の結果
2.7.6.2.10.4 安全性の結果
2.7.6.2.10.5 結論
2.7.6.3 個々の臨床試験のまとめ
2.7.6.3.1 進行 RCC 患者を対象とした第Ⅲ相試験［国際共同試験］（005試験）
2.7.6.3.1.1 試験概要
2.7.6.3.1.2 結果
2.7.6.3.1.3 結論
2.7.6.3.2 VHL 病関連 RCC 患者を対象とした第Ⅱ相試験［海外試験］（004試験）

2.7.6.3.2.1　試験概要
2.7.6.3.2.2　結果
2.7.6.3.2.3　結論
2.7.6.3.2.4　公表論文
2.7.6.3.3　進行 RCC 患者を対象とした第Ⅱ相試験［海外試験］（013試験）
2.7.6.3.3.1　試験概要
2.7.6.3.3.2　結果
2.7.6.3.3.3　結論
2.7.6.3.4　進行固形がん患者を対象とした第Ⅰ相試験［海外試験］（001試験）
2.7.6.3.4.1　試験概要
2.7.6.3.4.2　結果（パート1）
2.7.6.3.4.3　結論（パート1）
2.7.6.3.4.4　公表文献

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（生物薬剤学試験及び臨床薬理試験）
表 2.7.6.1-2　臨床試験一覧（患者対象試験）
表 2.7.6.2.1-1　治験薬の投与順序（002試験）
表 2.7.6.2.1-2　治験薬の内容（002試験）
表 2.7.6.2.1-3　被験者の内訳（002試験）
表 2.7.6.2.1-4　被験者の背景（002試験）
表 2.7.6.2.1-5　非日本人健康被験者に食後又は空腹時に MK-6482を単回投与した際の MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量［算術平均（%CV)］　（薬物動態解析対象集団）（002試験）
表 2.7.6.2.1-6　非日本人健康被験者に食後又は空腹時に MK-6482を単回投与した際の MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較　（薬物動態解析対象集団）（002試験）
表 2.7.6.2.1-7　非日本人健康被験者に食後又は空腹時に MK-6482を単回投与した際の PT3317の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量［算術平均（%CV)］　（薬物動態解析対象集団）（002試験）
表 2.7.6.2.1-8　非日本人健康被験者に食後又は空腹時に MK-6482を単回投与した際の PT3317の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較　（薬物動態解析対象集団）（002試験）
表 2.7.6.2.2-1　治験薬の投与順序（014試験）
表 2.7.6.2.2-2　治験薬の内容（014試験）
表 2.7.6.2.2-3　被験者の内訳　（All Participants as Treated Population）（014試験）
表 2.7.6.2.2-4　被験者の背景　（All Participants as Treated Population）（014試験）
表 2.7.6.2.2-5　非日本人健康被験者に空腹時及び食後に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の 血漿中薬物動態パラメータの食事の影響の比較（014試験）
表 2.7.6.2.3-1　治験薬の投与順序（006試験）
表 2.7.6.2.3-2　治験薬の内容（006試験）
表 2.7.6.2.3-3　被験者の内訳（006試験）
表 2.7.6.2.3-4　被験者の背景（006試験）
表 2.7.6.2.3-5　非日本人健康被験者に MK-6482を単回投与した際の MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較　（薬物動態解析対象集団）（006試験）
表 2.7.6.2.3-6　非日本人健康被験者に MK-6482を単回投与した際の 用量補正した MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較　（薬物動態解析対象集団）（006試験）
表 2.7.6.2.3-7　非日本人健康被験者に MK-6482を単回投与した際の PT3317の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較　（薬物動態解析対象集団）（006試験）
表 2.7.6.2.3-8　非日本人健康被験者に MK-6482を単回投与した際の 用量補正した PT3317の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較　（薬物動態解析対象集団）（006

試験）
表 2.7.6.2.4-1　投与順序（019試験）
表 2.7.6.2.4-2　治験薬の内容（019試験）
表 2.7.6.2.4-3　被験者の内訳　（All Participants as Treated Population）（019試験）
表 2.7.6.2.4-4　被験者の背景　（All Participants as Treated Population）（019試験）
表 2.7.6.2.4-5　非日本人健康被験者に[redacted]含有率の異なる3種の製剤で MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の 血漿中薬物動態パラメータの比較（019試験）
表 2.7.6.2.5-1　治験薬の内容（008試験）
表 2.7.6.2.5-2　被験者の内訳　（All Participants as Treated Population）（008試験）
表 2.7.6.2.5-3　被験者の背景　（All Participants as Treated Population）（008試験）
表 2.7.6.2.5-4　非日本人健康被験者に[^{14}C] MK-6482 120 mg（約200 µCi）を単回投与した際の血漿中 MK-6482及び総放射能の薬物動態パラメータの要約統計量及び比較並びに放射能累積排泄率（008試験）
表 2.7.6.2.5-5　非日本人健康被験者に[^{14}C] MK-6482 120 mg（約200 µCi）を単回投与した際の未変化体及び代謝物の要約（008試験）
表 2.7.6.2.6-1　治験薬の投与順序（007試験）
表 2.7.6.2.6-2　治験薬の内容（007試験）
表 2.7.6.2.6-3　被験者の内訳　（All Subjects as Treated）（007試験）
表 2.7.6.2.6-4　被験者の背景　（All Subjects as Treated）（007試験）
表 2.7.6.2.6-5　日本人及び白人健康被験者に MK-6482 40 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要約統計量　（Per-Protocol）（007試験）
表 2.7.6.2.6-6　健康被験者に MK-6482 40 mg を単回経口投与した際の CYP2C19の表現型ごとの日本人及び白人における MK-6482の薬物動態の比較　（Per-Protocol）（007試験）
表 2.7.6.2.6-7　日本人及び白人健康被験者に MK-6482 40 mg を単回経口投与した際の PT3317の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量　（Per-Protocol）（007試験）
表 2.7.6.2.6-8　日本人健康被験者に MK-6482 40 mg を単回経口投与した際の CYP2C19の表現型ごとの MK-6482の薬物動態の比較　（Per-Protocol）（007試験）
表 2.7.6.2.6-9　日本人及び白人健康被験者に MK-6482 40 mg を単回経口投与した際の 有害事象発現例数（いずれかの群で発現割合0%超）　（All Subjects as Treated）（007試験）
表 2.7.6.2.6-10　日本人及び白人健康被験者に MK-6482 40 mg を単回経口投与した際の副作用発現例数（いずれかの群で発現割合0%超）　（All Subjects as Treated）（007試験）
表 2.7.6.2.7-1　治験薬の内容（020試験）
表 2.7.6.2.7-2　被験者の内訳　（All Participants as Treated Population）（020試験）
表 2.7.6.2.7-3　被験者の背景　（All Participants as Treated Population）（020試験）
表 2.7.6.2.7-4　Child-Pugh 分類に基づく非日本人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要約統計量（020試験）

表 2.7.6.2.7-5　Child-Pugh 分類に基づく非日本人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要約統計量並びに比較（020試験）
表 2.7.6.2.8-1　治験薬の内容（021試験）
表 2.7.6.2.8-2　被験者の内訳　（All Participants as Treated Population）（021試験）
表 2.7.6.2.8-3　被験者の背景　（All Participants as Treated Population）（021試験）
表 2.7.6.2.8-4　非日本人末期腎不全被験者［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要約統計量（021試験）
表 2.7.6.2.8-5　非日本人末期腎不全被験者［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要約統計量並びに比較（021試験）
表 2.7.6.2.8-6　非日本人末期腎不全被験者［HD 前投与（第2期）］に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の MK-6482の透析液中薬物動態パラメータの要約統計量（021試験）
表 2.7.6.2.9-1　治験薬の投与順序（025試験）
表 2.7.6.2.9-2　治験薬の内容（025試験）
表 2.7.6.2.9-3　被験者の内訳　（All Participants as Treated）（025試験）
表 2.7.6.2.9-4　被験者の背景　（All Participants as Treated）（025試験）
表 2.7.6.2.9-5　日本人健康被験者に MK-6482 80又は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要約統計量　（Per-Protocol）（025試験）
表 2.7.6.2.9-6　MK-6482を単回経口投与した際の日本人健康被験者（各パネル：n=6）における表現型間の MK-6482の薬物動態の比較　（Per-Protocol）（025試験）
表 2.7.6.2.9-7　日本人健康被験者に MK-6482 80又は120 mg を単回経口投与した際の 有害事象発現例数（いずれかの群で発現割合0%超）　（All Participants as Treated）（025試験）
表 2.7.6.2.9-8　日本人健康被験者に MK-6482 80又は120 mg を単回経口投与した際の 副作用発現例数（いずれかの群で発現割合0%超）　（All Participants as Treated）（025試験）
表 2.7.6.2.10-1　治験薬の内容（009試験）
表 2.7.6.2.10-2　被験者の内訳　（All Participants as Treated Population）（009試験）
表 2.7.6.2.10-3　被験者の背景　（All Participants as Treated Population）（009試験）
表 2.7.6.2.10-4　非日本人健康被験者にミダゾラム2 mg を単独で単回経口投与及び MK-6482 120 mg を1日1回反復経口投与にミダゾラム2 mg を併用投与した際のミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量並びに比較（009試験）
表 2.7.6.3-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（005試験 IA1）
表 2.7.6.3-2　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（005試験 IA2）
表 2.7.6.3-3　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（004試験）

表 2.7.6.3-4　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（013試験）
表 2.7.6.3-5　MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（1及び3週目）（パート1）（薬物動態解析集団）（001試験）
表 2.7.6.3-6　有害事象の要約（パート1）（安全性解析対象集団）（001試験）

図一覧

図 2.7.6.2.6-1　日本人及び白人健康被験者に MK-6482 40 mg を単回経口投与した際の MK-6482 の血漿中濃度推移（算術平均）（007試験）
図 2.7.6.2.6-2　日本人及び白人健康被験者に MK-6482 40 mg を単回経口投与した際の PT3317 の血漿中濃度推移（算術平均）（007試験）
図 2.7.6.2.9-1　日本人健康被験者に MK-6482 80又は120 mg を単回経口投与した際の MK-6482 の血漿中濃度推移（算術平均+標準偏差）（025試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All participants as treated	治験薬が1回以上投与されたすべての患者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-24	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	投与後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf/D	Dose-normalized AUC0-inf	用量補正した AUC0-inf
AUC0-last	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration	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
AUC0-last/D	Dose-normalized AUC0-last	用量補正した AUC0-last
AUC0-tau	Area under the plasma concentration-time curve over 1 dose interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCext	Percentage of AUC0-inf obtained by extrapolation	AUC0-inf に対する外挿部分の割合
BID	Twice daily	1日2回
BMI	Body mass index	体格指数
C24	Plasma concentration at 24 hours post dose	投与後24時間の血漿中濃度
CBR	Clinical benefit rate	臨床的有用率
ccRCC	Clear cell renal cell carcinoma	淡明細胞型腎細胞癌
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax/D	Dose-normalized Cmax	用量補正した Cmax
Cmin	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computerized tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Ctrough	Trough plasma concentration	トラフ血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効期間
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EM	Extensive metabolizer	—
EORTC QLQ-C30	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30	—
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 dimensions-5 levels	—

略号	定義	
ESA	Erythropoiesis-stimulating agents	赤血球造血刺激因子製剤
EuroQoL	European Quality of Life	—
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-disease-related symptoms	—
GBM	Glioblastoma multiforme	多形膠芽腫
HD	Hemodialysis	血液透析
HIF	Hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
HR QoL	Health-related quality of life	—
IA	Interim analysis	中間解析
ICI	Immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害剤
IM	Intermediate metabolizer	—
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium	—
ITT	Intention-to-treat	無作為化されたすべての患者
KPS	Karnofsky Performance Status	カルノフスキーパフォーマンスステータス
λz	Terminal elimination rate constant	消失速度定数
LGR	Linear growth rate	線形成長速度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPR,AUC0-inf	MW-adjusted metabolite-to-parent AUC0-inf ratio	分子量で補正した代謝物と未変化体の AUC0-inf の比
MPR,Cmax	MW-adjusted metabolite-to-parent Cmax ratio	分子量で補正した代謝物と未変化体の Cmax の比
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	Not estimable	—
NM	Normal metabolizer	—
NR	Not reached	—
ORR	Objective response rate / Overall response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PM	Poor metabolizer	—
pNET	Pancreatic neuroendocrine tumors	膵神経内分泌腫瘍
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient reported outcomes	患者アンケート
PS	Performance status	全身状態の指標
PT3317	Inactive major metabolite of MK-6482	MK-6482の非活性代謝物
QD	Once daily	1日1回
QoL	Quality of life	生活の質
Rac	Accumulation ratio	累積係数
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン

略号	定義	
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン第1.1版
RM	Rapid metabolizer	—
RP2D	Recommended phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
SAS	Statistical Analysis System	—
SD	Stable disease	安定（RECIST 1.1）
SD	Standard deviation	標準偏差
t1/2	Terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
Tmax	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTD	Time to deterioration	悪化までの期間
TTR	Time to response	奏効までの期間
TTS	Time to surgery	手術までの期間
UGT	Uridine 5’-diphosphate glucuronyl transferase	ウリジン5’-二リン酸グルクロン酸転移酵素
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VHL	von Hippel-Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ
Vz/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	見かけの終末相分布容積

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　　臨床試験一覧表

本申請の臨床データパッケージの一覧表を[表 2.7.6.1-1]及び[表 2.7.6.1-2]に示す。

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（生物薬剤学試験及び臨床薬理試験）

試験の種類	試験番号（実施地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路）	割付けされた症例数（例）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相試験	002試験（海外）	[5.3.1.1.1: P002]	薬物動態（FFP の食事の影響）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	MK-6482（FFP）120 mg を空腹時に単回経口投与 MK-6482（FFP）120 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与	16	単回	完了 完全な報告書
第 I 相試験	014試験（海外）	[5.3.1.1.2: P014]	薬物動態（FMI の食事の影響）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	MK-6482（FMI）120 mg を空腹時に単回経口投与 MK-6482（FMI）120 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与	14	単回	完了 完全な報告書
第 I 相試験	006試験（海外）	[5.3.1.2.1: P006]	薬物動態（FFP と FMF との相対的バイオアベイラビリティ）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー	MK-6482（FFP）120 mg を単回経口投与 MK-6482（FMF）120 mg を単回経口投与 MK-6482（FMF）200 mg を単回経口投与	18	単回	完了 完全な報告書
第 I 相試験	019試験（海外）	[5.3.1.2.2: P019]	薬物動態（[redacted]含有率の影響）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー	MK-6482（FMI、[redacted]）120 mg を単回経口投与 MK-6482（[redacted]）120 mg を単回経口投与 MK-6482（[redacted]）120 mg を単回経口投与	18	単回	完了 完全な報告書
第 I 相試験	008試験（海外）	[5.3.3.1.1: P008]	薬物動態（マスバランス）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検、1期	[^{14}C]MK-6482 120 mg（約 200 µCi）を単回経口投与	6	単回	完了 完全な報告書
第 I 相試験	007試験（日本）	[5.3.3.3.1: P007]	薬物動態（CYP2C19表現型の影響、日本人と白人の比較）、安全性及び忍容性	日本人及び白人健康被験者	非無作為化、非盲検	MK-6482（FMF）40 mg を単回経口投与	49	単回	完了 完全な報告書

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（生物薬剤学試験及び臨床薬理試験）（続き）

試験の種類	試験番号（実施地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路）	割付けされた症例数（例）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅰ相試験	020試験（海外）	[5.3.3.3.3: P020]	薬物動態（肝機能障害の影響）、安全性及び忍容性	非日本人中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者	非無作為化、非盲検	MK-6482（FMI）80 mg を単回経口投与	17	単回	完了 完全な報告書
第Ⅰ相試験	021試験（海外）	[5.3.3.3.4: P021]	薬物動態（腎機能障害の影響）、安全性及び忍容性	非日本人末期腎不全被験者及び対照健康被験者	非無作為化、非盲検	MK-6482（FMI）120 mg を単回経口投与	14	単回	完了 完全な報告書
第Ⅰ相試験	025試験（日本）	[5.3.3.3.2: P025]	薬物動態（UGT2B17 PM/CYP2C19 IM 及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM）、安全性及び忍容性	日本人健康被験者	非無作為化、非盲検	MK-6482（FMI）80 mg を単回経口投与 MK-6482（FMI）120 mg を単回経口投与	24	単回	完了 完全な報告書
第Ⅰ相試験	009試験（海外）	[5.3.3.4.1: P009]	薬物動態（ミダゾラムとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非無作為化、非盲検、投与順序固定	第1期：ミダゾラム2 mg を単回経口投与 第2期：第2～7日に MK-6482（FMF）120 mg を1日1回経口投与、第8日に MK-6482（FMF）120 mg 及びミダゾラム2 mg を併用で経口投与	14	反復（7日間）	完了 完全な報告書

CYP：チトクロム P450、FFP：開発初期製剤、FMF：市販候補製剤、FMI：市販予定製剤、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

表 2.7.6.1-2　臨床試験一覧（患者対象試験）

試験の種類	試験番号（実施地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法）	割付けされた症例数（日本人集団†）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相試験	005試験（国際共同）	[5.3.5.1.1: P005V01] [5.3.5.1.2: P005V02]	有効性及び安全性の評価	進行 RCC 患者	多施設共同、非盲検	Safety Run-in Cohort‡：MK-6482 120 mg QD	9例（9例）	—§	実施中
					無作為化、多施設共同、非盲検	本体パート：MK-6482 120 mg QD エベロリムス 10 mg QD	MK-6482 120 mg QD：374例（20例） エベロリムス 10 mg QD：372例（24例）		
第Ⅱ相試験	004試験（海外）	[5.3.5.2.1: P004V02]	有効性、安全性及び薬物動態の評価	VHL 病関連 RCC 患者#	非無作為化、多施設共同、非盲検	MK-6482 120 mg QD	61例	—‖	実施中
第Ⅱ相試験	013試験（海外）	[5.3.5.2.2: P013V01]	有効性、薬物動態及び安全性の評価	進行 RCC 患者	無作為化、並行群間、多施設共同、非盲検	MK-6482 120 mg QD MK-6482 200 mg QD	MK-6482 120 mg QD：76例 MK-6482 200 mg QD：78例	—§	実施中
第Ⅰ相試験	001試験（海外）	[5.3.5.2.3: P001V02]	安全性、薬物動態・薬力学及び有効性の評価	進行固形がん患者	非無作為化、多施設共同、非盲検	パート1A（用量漸増）：MK-6482 20～240 mg QD 又は 120 mg BID パート1B：120 mg QD パート2：120 mg BID	パート1：進行固形がん患者95例 パート1A：進行固形がん患者43例 パート1B：進行 RCC 患者52例 パート2：GBM 患者25例	—¶	実施中

GBM：多形膠芽腫、RCC：腎細胞癌、QD：1日1回、BID：1日2回、VHL：von Hippel-Lindau
† 本邦の治験実施医療機関で組み入れられた患者集団
‡ Safety Run-in Cohort の結果は[2.7.4.7]項に示す。
§ RECIST 1.1に基づく疾患進行、許容できない有害事象の発現、治験薬の投与が継続できないほどの併発疾患、治験担当医師の判断による治験の中止、又は投与中止を要する管理上の理由のいずれかに該当するまで、治験薬投与を継続可能とした。
# 他の VHL 病関連腫瘍（CNS 血管芽腫、pNET 等）を有する患者も含めた。
‖ 治験薬との関連ありと判定された許容できない毒性や疾患進行が認められない限り、治験薬投与を継続可能とした。
¶ 治験薬との関連ありと判定された許容できない毒性や疾患進行が認められない限り1年間までは治験担当医師の判断により、1年を超える場合は治験担当医師及び治験依頼者の合意により、治験薬投与を継続可能とした。
データカットオフ日：001試験及び004試験：2022年4月1日、005試験：（IA1）2022年11月1日及び（IA2）2023年6月13日、013試験：2023年2月10日

C Confidential

2.7.6.2 個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1 非日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（002試験）

治験総括報告書[5.3.1.1.1: P002]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／002試験

治験依頼者

Peloton Therapeutics, Inc.

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

2018年2月23日～2018年5月26日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者に MK-6482 120 mg を単回投与した際の薬物動態に対する食事の影響を評価する。

【副次目的】

非日本人健康被験者に MK-6482 120 mg を単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、16例（計画例数）の健康女性及び精管切除術を受けた健康男性を対象とした、無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー試験であった。無作為化された順序で、各投与期で2つの食

事条件（空腹時及び食後）のうちいずれかを単回投与した[表 2.7.6.2.1-1]。空腹時投与では、一晩絶食後（10時間以上）に MK-6482を投与した。食後投与では、高脂肪食摂取開始30分後に MK-6482を投与した。各投与期の投与は14日以上間隔を空けた。

表 2.7.6.2.1-1 治験薬の投与順序（002 試験）

投与順序	被験者数	第1期	第2期
1	8	120 mg（食後）	120 mg（空腹時）
2	8	120 mg（空腹時）	120 mg（食後）

Source: [5.3.1.1.1: P002] Table 9-1

投与期間

単回

用法・用量

第1期及び第2期で、MK-6482 120 mg（開発初期製剤40-mg 錠 × 3錠）を空腹時又は食後に単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.1-2]に示す。

表 2.7.6.2.1-2 治験薬の内容（002 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-6482	40-mg	錠剤

Source: [5.3.1.1.1: P002] 9.4.2 項

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の健康成人女性及び精管切除術を受けた健康成人男性

評価項目

【薬物動態】

空腹時又は高脂肪食摂取後に MK-6482を単回経口投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後192時間までの規定した時点で採取した。ノンコンパートメント解析により MK-6482及びその非活性代謝物 PT3317の血漿中薬物動態パラメータ［Cmax、Tmax、AUC0-last、AUC0-inf、CL/F（MK-6482のみ）、Vz/F（MK-6482のみ）、λz、t1/2、MPR,Cmax 及び MPR,AUC0-inf］を算出した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン、酸素飽和度、12誘導心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

薬物動態解析対象集団における MK-6482及び PT3317の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量［被験者数、算術平均、幾何平均、中央値、標準偏差、算術平均の標準誤差、変動係数（%）、幾何平均に基づく変動係数（%）、最小値及び最大値］を要約した。

食事の影響を評価するため、薬物動態解析対象集団の Cmax、AUC0-last 及び AUC0-inf を自然対数変換し、線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、食事条件、投与順序及び投与期を固定効果、投与順序内被験者を変量効果として含めた。最小二乗平均の差（食後－空腹時）及びその90%信頼区間を各パラメータの対数変換値を用いて算出した後に逆変換して幾何平均比（%）及びその90%信頼区間を得た。幾何平均比の90%信頼区間が80.00%から125.00%の範囲内である場合、食事の影響は無いと判断した。

Tmax は、Wilcoxon の符号付順位検定による統計学的有意性及び差（食後－空腹時）の中央値の90%信頼区間によって比較した。

【安全性】

安全性データは一覧表を作成し、必要に応じて、要約統計量を示した。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.1-3]及び[表 2.7.6.2.1-4]に示す。

表 2.7.6.2.1-3 被験者の内訳（002 試験）

内訳	投与順序1 （食後／空腹時） （n = 8）	投与順序2 （空腹時／食後） （n = 8）	合計 （N = 16）
解析対象集団			
安全性	8	8	16
薬物動態	8	8	16
被験者数（%）			
組入れ	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
完了	7 (87.5)	6 (75.0)	13 (81.3)
中止	1† (12.5)	2‡ (25.0)	3 (18.8)
中止理由			
有害事象	0	2‡ (25.0)	2 (12.5)
被験者による同意撤回	1† (12.5)	0	1 (6.3)

n：各投与順序の被験者数、N：総被験者数
各投与順序及び合計の安全性解析集団の被験者数を分母として、割合（%）を算出した。
† 食後及び空腹時に投与を受けたが、試験を完了しなかった。
‡ 1例は、食後及び空腹時に投与を受けたが、試験を完了しなかった。別の1例は、空腹時投与のみ受けた。

Source: [5.3.1.1.1: P002] 10.1 項、Table 14.1.1

表 2.7.6.2.1-4 被験者の背景（002 試験）

内訳	投与順序1 （食後／空腹時） （n = 8）	投与順序2 （空腹時／食後） （n = 8）	合計 （N = 16）
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	32.4 (7.85)	38.0 (5.78)	35.2 (7.27)
中央値	32.0	39.5	35.0
範囲	22, 44	28, 44	22, 44
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	70.01 (9.355)	70.84 (12.037)	70.43 (10.423)
中央値	68.05	67.05	67.60
範囲	55.5, 84.1	55.1, 90.1	55.1, 90.1
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	165.38 (8.597)	164.44 (7.844)	164.91 (7.965)
中央値	166.50	166.50	166.50
範囲	153.5, 182.0	153.5, 176.0	153.5, 182.0
BMI（kg/m^2）			
平均値（標準偏差）	25.60 (2.851)	26.23 (4.177)	25.91 (3.470)
中央値	24.55	26.30	25.45
範囲	22.4, 30.2	21.3, 31.7	21.3, 31.7
性別（%）			
女性	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
人種（%）			
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (62.5)	2 (25.0)	7 (43.8)
白人	3 (37.5)	6 (75.0)	9 (56.3)
民族（%）			
ヒスパニック系又はラテン系	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	6 (75.0)	8 (100.0)	14 (87.5)

BMI：体格指数、n：各投与順序の被験者数、N：総被験者数
各背景において、各投与順序及び合計のデータがある安全性解析集団の被験者数を分母として、割合（%）を算出した。

Source: [5.3.1.1.1: P002] Table 14.1.2

2.7.6.2.1.3　　薬物動態の結果

本試験では、MK-6482を投与し、少なくとも1つの薬物動態パラメータを算出した全被験者16例を薬物動態解析対象集団に含めた。なお、投与順序2の1例は、空腹時投与を受けたが、食後投与を受けなかった。当該被験者は、空腹投与時のデータのみ解析に含めた。非日本人健康被験者に食後又は空腹時に MK-6482を単回経口投与した際の MK-6482及び PT3317の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量をそれぞれ[表 2.7.6.2.1-5]及び[表 2.7.6.2.1-6]、パラメータ比較の要約をそれぞれ[表 2.7.6.2.1-7]及び[表 2.7.6.2.1-8]に示す。

MK-6482及び PT3317の血漿中薬物動態パラメータの統計学的な比較から、いずれも血漿中曝露量（AUC0-last 及び AUC0-inf）に対する食事の影響は認められなかった。しかし、MK-6482及び PT3317の食後の血漿中 Cmax は、空腹時投与と比較してそれぞれ約35%及び39%低下した。また、食後の Tmax は遅延し、MK-6482及び PT3317の差（食後－空腹時）の中央値はそれぞれ2及び4時間であった。MPR,Cmax 及び MPR,AUC0-inf の算術平均より、分子量で補正した PT3317の曝露量は未変化体（MK-6482）の約16%及び19%であった。

表 2.7.6.2.1-5 非日本人健康被験者に食後又は空腹時に MK-6482 を単回投与した際の MK-6482 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量［算術平均（%CV)］（薬物動態解析対象集団）（002 試験）

薬物動態パラメータ	食後（n = 15‡）	空腹時（n = 16‡）
Cmax (ng/mL)	762.4 (40.0)	1126 (22.4)
Tmax† (h)	6.00 (2.00 - 9.00)	2.00 (1.50 - 4.00)
AUC0-last (h·ng/mL)	16330 (61.8)	18440 (62.4)
AUC0-inf (h·ng/mL)	17580 (57.2) n = 14	18760 (62.0)
CL/F (L/h)	9.076 (56.8) n = 14	8.746 (54.2)
Vz/F (L)	265.8 (102.3) n = 14	142.2 (24.3)
λz (/h)	0.04423 (40.7) n = 14	0.06025 (45.9)
t1/2 (h)	19.10 (55.4) n = 14	14.34 (55.3)

%CV：変動係数（%)、h：時間、n：被験者数
† Tmax：中央値（範囲）
‡ 特段にことわりがない限り、記載された被験者数で薬物動態パラメータの要約統計量を算出

Source: [5.3.1.1.1: P002] Table 14.2.2

表 2.7.6.2.1-6 非日本人健康被験者に食後又は空腹時に MK-6482 を単回投与した際の MK-6482 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較
（薬物動態解析対象集団）（002 試験）

薬物動態パラメータ	食後		空腹時		食後／空腹時 GMR (%)	90%信頼区間		被験者内 %CV	被験者間 %CV
	N	GM	N	GM		下限	上限		
Cmax (ng/mL)	15	710.31	16	1099.24	64.62	56.872	73.418	20.04	26.04
AUC0-last (h·ng/mL)	15	14675.42	16	15612.22	94.00	88.452	99.895	9.41	64.40
AUC0-inf (h·ng/mL)	14	15378.57	16	15927.13	96.56	91.006	102.444	8.81	62.44

薬物動態パラメータ	食後		空腹時		差（食後－空腹時）				p 値
	N	中央値	N	中央値	N	中央値	90%信頼区間		
							下限	上限	
Tmax (h)	15	6.00	16	2.00	15	2.00	0.02	4.00	0.0007

%CV：変動係数（%）、GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、h：時間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、N：被験者数

Source: [5.3.1.1.1: P002] Table 14.2.2、Table 14.2.3

表 2.7.6.2.1-7 非日本人健康被験者に食後又は空腹時に MK-6482 を単回投与した際の PT3317 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量［算術平均（%CV）］
（薬物動態解析対象集団）（002 試験）

薬物動態パラメータ	食後（n = 15‡）	空腹時（n = 16‡）
Cmax (ng/mL)	194.8 (80.3)	278.4 (61.4)
Tmax† (h)	6.00 (1.00 - 9.00)	2.00 (1.00 - 4.00)
AUC0-last (h·ng/mL)	2456 (51.9)	2514 (47.1)
AUC0-inf (h·ng/mL)	2931 (31.8) n = 12	3019 (28.1) n = 14
λz (/h)	0.04664 (37.3) n = 12	0.05502 (42.7) n = 15
t1/2 (h)	17.22 (42.2) n = 12	15.09 (45.5) n = 15
MPR,Cmax (ratio)	0.1850 (72.2)	0.1853 (71.4)
MPR,AUC0-inf (ratio)	0.1606 (58.1) n = 12	0.1648 (64.6) n = 14

%CV：変動係数（%）、h：時間、n：被験者数
Cmax の MPR［MW（分子量）で補正した metabolite（代謝物；PT3317）と parent（未変化体；MK-6482）の曝露量の比］は、(Cmax,metabolite/Cmax,parent) × (MW,parent/MW,metabolite)より算出した。MW,parent は 383.34 g/mol、MW,metabolite の分子量は559.47 g/mol とした。同様に、AUC0-inf を用いて MPR,AUC を算出した。
† 中央値（範囲）
‡ 特段にことわりがない限り、記載された被験者数で薬物動態パラメータの要約統計量を算出

Source: [5.3.1.1.1: P002] Table 14.2.2

表 2.7.6.2.1-8 非日本人健康被験者に食後又は空腹時に MK-6482 を単回投与した際の PT3317 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較（薬物動態解析対象集団）（002 試験）

薬物動態パラメータ	食後		空腹時		食後／空腹時 GMR (%)	90%信頼区間		被験者内 %CV	被験者間 %CV
	N	GM	N	GM		下限	上限		
Cmax (ng/mL)	15	122.92	16	200.47	61.31	50.819	73.977	29.63	120.32
AUC0-last (h·ng/mL)	15	1844.37	16	1976.46	93.32	83.551	104.225	17.19	105.85
AUC0-inf (h·ng/mL)	12	2785.80	14	2851.56	97.69	90.582	105.365	10.15	28.66

薬物動態パラメータ	食後		空腹時		差（食後－空腹時）				p 値
	N	中央値	N	中央値	N	中央値	90%信頼区間		
							下限	上限	
Tmax (h)	15	6.00	16	2.00	15	4.00	0.50	4.00	0.0002

%CV：変動係数（%）、GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、h：時間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、N：被験者数

Source: [5.3.1.1.1: P002] Table 14.2.2、Table 14.2.3

2.7.6.2.1.4 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者16例を安全性解析対象集団に含めた。

16例中7例（43.8%）で14件の有害事象が報告された［食後投与：5例（33.3%）、空腹時投与：3例（18.8%）］。2例以上で報告された有害事象は頭痛（2例、すべて食後投与）であった。

2例（12.5%）において副作用（頭痛及び下痢1例並びに頭痛1例）が認められた。

2例が有害事象のために治験を中止した。1例は、空腹時のみに MK-6482の投与を受け、胆石症の有害事象のために中止した。もう1例は、食後及び空腹時に MK-6482の投与を受け、帯状疱疹の有害事象のために中止した。いずれの有害事象も軽度で、治験薬との関連はたぶんなしと判定された。

14件中13件の有害事象は軽度で、1件は中等度（腹痛）であった。死亡並びに重度及び重篤な有害事象は認められなかった。すべての有害事象は試験完了までに回復した。

2例において、身体所見の異常（帯状疱疹及び腹痛）が認められたが、いずれも軽度で、治験薬との関連はたぶんなしと判定された。

臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に意味のある変化は見られなかった。

2.7.6.2.1.5 結論

1) MK-6482 120 mg を単回経口投与した際、MK-6482の血漿中曝露量（AUC0-last 及び AUC0-inf）に対する食事の影響は認められなかった。しかし、食後の MK-6482の血漿中 Cmax は、空腹時投与と比べて約35%低下した。また、食後の Tmax は遅延した［差（食

後－空腹時）の中央値は2時間］。

2) MK-6482 120 mg を単回経口投与した際、PT3317の血漿中曝露量（AUC0-last 及び AUC0-inf）に対する食事の影響は認められなかった。しかし、食後の PT3317の血漿中 Cmax は、空腹時投与と比べて約39%低下した。また、食後の Tmax は遅延した［差（食後－空腹時）の中央値は4時間］。

3) 非日本人健康被験者に空腹時又は食後に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際、忍容性は良好であった。

2.7.6.2.2 非日本人健康被験者を対象とした市販予定製剤の食事の影響試験（014試験）

治験総括報告書[5.3.1.1.2: P014]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／014試験

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者に MK-6482市販予定製剤（錠剤）120 mg を単回投与した際の血漿中薬物動

態に対する高脂肪食摂取の影響を空腹時での血漿中薬物動態と比較して評価する。

【副次目的】

非日本人健康被験者に MK-6482市販予定製剤（錠剤）120 mg を高脂肪食摂取後及び空腹時に投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

MK-6482市販予定製剤（錠剤）120 mg を単回投与した際の血漿中 AUC0-inf は、高脂肪食摂取に大きく影響を受けない。すなわち、血漿中 AUC0-inf の真の幾何平均比（食後／空腹時）の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内である。

試験デザイン

本試験は、14例（計画例数）の精管切除術を受けた健康男性及び妊娠の可能性がない健康女性を対象とした、無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー試験であった。無作為化された順序で、各投与期で2つの食事条件（空腹時及び食後）のうちいずれかを単回投与した[表 2.7.6.2.2-1]。空腹時投与では、一晩絶食後（10時間以上）に MK-6482 120 mg を投与した。食後投与では、一晩絶食した後（10時間以上）に、MK-6482 120 mg を投与する30分前に高脂肪食摂取を開始した。各投与期の投与は7日以上間隔を空けた。

表 2.7.6.2.2-1 治験薬の投与順序（014 試験）

投与順序	被験者数	第1期	第2期
1	7	120 mg（食後）	120 mg（空腹時）
2	7	120 mg（空腹時）	120 mg（食後）

Source: [5.3.1.1.2: P014] 9.1 項

投与期間

単回

用法・用量

第1期及び第2期で、MK-6482 120 mg（市販予定製剤40-mg 錠 × 3錠）を空腹時又は食後に単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.2-2]に示す。

表 2.7.6.2.2-2 治験薬の内容（014 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-6482	40-mg	錠剤

Source: [5.3.1.1.2: P014] 9.4.1 項

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下、18歳以上65歳以下、推定クレアチニンクリアランスが70 mL/min 超で、CYP2C19の遺伝子型に基づき PM ではなく、精管切除術を受けた健康男性及び妊娠の可能性がない健康女性

評価項目

【薬物動態】

空腹時又は高脂肪食摂取後に MK-6482を単回経口投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。ノンコンパートメント解析により MK-6482の血漿中薬物動態パラメータ［AUC0-inf、AUC0-last、Cmax、Tmax 及び t1/2］を算出した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン、酸素飽和度、12誘導心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

2期、クロスオーバーデザインの試験に適した線形混合効果モデルを用いて、仮説を評価した。モデルには、食事条件（空腹時及び食後）及び投与期を固定効果として含めた。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて、食事条件間の不等分散を許容し、同一被験者内における2つの食事条件の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger 法を用いた。

自然対数変換した AUC0-inf の最小二乗平均の差（食後－空腹時）及びその90%信頼区間を算出した。最小二乗平均の差及びその90%信頼区間を逆変換することにより元の尺度に戻した。高脂肪食は MK-6482 120 mg を単回投与した際の血漿中 AUC0-inf に大きな影響を及ぼさないという仮説は、AUC0-inf の幾何平均比の90%信頼区間が0.80～1.25の範囲内に含まれる場合に支持される。各食事条件における幾何平均及びその90%信頼区間も算出した。

【安全性】

安全性の評価は、主に有害事象の発現割合及び重症度に基づく。有害事象は、安全性解析対象集団に対して、食事条件ごとに、被験者数を表に示した。個々の検査は一覧表で示した。ベースラインは、すべての検査で第1日の投与前と定義した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.2-3]及び[表 2.7.6.2.2-4]に示す。

表 2.7.6.2.2-3 被験者の内訳

（All Participants as Treated Population）（014 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	14	
性別（年齢範囲）		
男性	5	(27 to 53)
女性	9	(44 to 64)
試験の内訳		
完了	14	(100.0)
治験薬投与の内訳		
投与開始	14	
完了	14	(100.0)
試験の内訳及び治験薬投与の内訳では、最新の記録に基づき、各被験者を1回カウントした。		

Source: [5.3.1.1.2: P014] Table 10-1

表 2.7.6.2.2-4 被験者の背景

（All Participants as Treated Population）（014 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	14	
性別		
男性	5	(35.7)
女性	9	(64.3)
年齢（歳）		
<=20	0	(0.0)
21 to <= 30	1	(7.1)
31 to <=40	0	(0.0)
41 to <= 50	3	(21.4)
51 to <= 60	8	(57.1)
> 60	2	(14.3)
平均	52.0	
標準偏差	9.5	
中央値	53.5	
範囲	27 to 64	
人種		
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5	(35.7)
白人	9	(64.3)
民族		
ヒスパニック系又はラテン系	5	(35.7)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	9	(64.3)
身長（cm）		
データを有する被験者数	14	
平均	170.3	
標準偏差	8.2	
中央値	171.3	
範囲	159 to 181	
体重（kg）		
データを有する被験者数	14	
平均	81.0	
標準偏差	8.2	
中央値	83.5	
範囲	62 to 94	
BMI（kg/m^2）		
データを有する被験者数	14	
平均	27.9	
標準偏差	2.0	
中央値	27.9	
範囲	24 to 32	
BMI：体格指数		

Source: [5.3.1.1.2: P014] Table 10-2

2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果

本試験では、MK-6482を投与した全被験者14例から得られたすべての MK-6482の血漿中濃度データを薬物動態解析に用いた。非日本人健康被験者に食後又は空腹時に 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比較を[表 2.7.6.2.2-5]に示す。

MK-6482の AUC0-inf の幾何平均比（食後／空腹時）は1.00（90%信頼区間：0.94, 1.07）であり、高脂肪食は、MK-6482 120 mg を単回投与した際の血漿中 AUC0-inf に大きな影響を及ぼさなかっ

た。MK-6482の Cmax の幾何平均比（食後／空腹時）は0.76（90%信頼区間：0.64, 0.91）であり、空腹時と比較して食後では Cmax（幾何平均）は約24%低かった。食後投与では、Tmax（中央値）は約2時間遅延した（食後：3.54時間、空腹時：1.33時間）。

表 2.7.6.2.2-5 非日本人健康被験者に空腹時及び食後に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの食事の影響の比較（014 試験）

薬物動態パラメータ	食後			空腹時			食後／空腹時		
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	GMR	90% CI	被験者内%CV‖
AUC0-inf (h·ng/mL)†	14	21100	(16300, 27200)	14	21000	(16100, 27500)	1.00	(0.94, 1.07)	9.7
AUC0-last (h·ng/mL)†	14	20400	(16000, 26000)	14	20300	(15700, 26100)	1.00	(0.94, 1.07)	10.0
Cmax (ng/mL)†	14	1180	(1030, 1350)	14	1540	(1280, 1870)	0.76	(0.64, 0.91)	26.8
Tmax (h)‡	14	3.54	(0.53, 12.00)	14	1.33	(0.98, 6.00)	-	-	-
t1/2 (h)§	14	13.0	51.4	14	14.0	53.1	-	-	-

GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CV：変動係数
† 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90%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%CV = 100×sqrt[exp(s^2)-1]）。s^2は自然対数尺度上での被験者間分散の実現値。
‖ 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_{Fed}^2 + \sigma_{Fasted}^2 - 2\times\sigma_{FedFasted}$)/2]。$\sigma_{Fed}^2$及び$\sigma_{Fasted}^2$は、投与順序ごとの対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{FedFasted}$は共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

Source: [5.3.1.1.2: P014] Table 11-1

Confidential

2.7.6.2.2.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者14例を安全性解析対象集団に含めた。

14例中5例（35.7%）で有害事象が報告された［食後投与：1例（7.1%）、空腹時投与：5例（35.7%）］。2例以上で報告された有害事象は頭痛（3例、すべて空腹時投与）のみであった。すべての有害事象の程度は軽度であった。

副作用は頭痛及び下痢であった。

重篤な有害事象、死亡、治験薬投与中止に至った有害事象又は注目すべき有害事象はなかった。

臨床検査に臨床的に意味のある変化はなかった。バイタルサイン、身体所見、心電図又は酸素飽和度に臨床的に意味のある変化はなかった。

2.7.6.2.2.5　結論

【薬物動態】

- 血漿中 AUC0-inf の幾何平均比（食後／空腹時）の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であり、高脂肪食は MK-6482市販予定製剤（錠剤）120 mg を単回投与した際の血漿中 AUC0-inf に大きな影響を及ぼさなかった。
- 市販予定製剤（錠剤）を投与した際の MK-6482の曝露量に対する食事の影響は、開発初期製剤（錠剤）を投与した際の食事の影響試験（002試験）の結果と一貫していた。
- 高脂肪食は、MK-6482市販予定製剤（錠剤）120 mg を単回投与した際の血漿中 AUC0-last に大きな影響を及ぼさなかった。
- 高脂肪食により、Tmax は約2時間遅延し、Cmax は約24%低下した。

【安全性】

- 非日本人健康被験者に空腹時又は食後に MK-6482市販予定製剤（錠剤）120 mg を単回経口投与した際、忍容性は良好であった。

2.7.6.2.3　非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（006試験）

治験総括報告書[5.3.1.2.1: P006]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／006試験

治験依頼者

Peloton Therapeutics, Inc.

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者にMK-6482［開発初期製剤（以下、製剤A）及び市販候補製剤（以下、製剤B）］120 mg及びMK-6482（製剤B）200 mgを単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

【副次目的】

非日本人健康被験者にMK-6482を投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、18例（計画例数）の妊娠の可能性がない健康女性及び精管切除術を受けた健康男性を対象とした、無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー試験であった。無作為化された順序で、各投与期で3つの処置のうちいずれかを単回投与した[表 2.7.6.2.3-1]。処置AではMK-6482の製剤Aを、処置B及びCではMK-6482の製剤B（2用量）を単回投与した。各投与期の投与は7日以上間隔を空けた。

表 2.7.6.2.3-1 治験薬の投与順序（006 試験）

投与順序	被験者数	第1期	第2期	第3期
1	3	A	B	C
2	3	B	C	A
3	3	C	A	B
4	3	A	C	B
5	3	C	B	A
6	3	B	A	C
処置 A（標準製剤）：MK-6482（製剤 A）120 mg（40-mg 錠 ×3錠）を経口投与 処置 B（試験製剤）：MK-6482（製剤 B）120 mg（40-mg 錠 ×3錠）を経口投与 処置 C（試験製剤）：MK-6482（製剤 B）200 mg（40-mg 錠 ×5錠）を経口投与				

Source: [5.3.1.2.1: P006] Table 9-1

投与期間

単回

用法・用量

第1期から第3期で、MK-6482（製剤 A：開発初期製剤）120 mg（40-mg 錠 ×3錠）、MK-6482（製剤 B：市販候補製剤）120 mg（40-mg 錠 × 3錠）又は MK-6482（製剤 B：市販候補製剤）200 mg（40-mg 錠 ×5錠）を単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.3-2]に示す。

表 2.7.6.2.3-2 治験薬の内容（006 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-6482製剤 A（標準製剤）	40-mg	錠剤
MK-6482製剤 B（試験製剤）	40-mg	錠剤

Source: [5.3.1.2.1: P006] 9.1 項

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の妊娠の可能性のない健康成人女性及び精管切除術を受けた健康成人男性

評価項目

【薬物動態】

MK-6482を単回経口投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後120時間までの規定した時点で採取した。ノンコンパートメント解析により MK-6482及びその非活性代謝物 PT3317の血漿中薬物動態パラメータ［Cmax、Cmax/D、Tmax、AUC0-last、AUC0-last/D、AUC0-inf、AUC0-inf/D 及び t1/2（ただし D は投与量である）］を算出した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン、酸素飽和度、12誘導心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

3つの処置の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、薬物動態解析対象集団の MK-6482及び PT3317の AUC0-last、AUC0-inf 及び Cmax を自然対数変換し、線形混合効果モデルを用いて解析した。また、異なる用量での処置［MK-6482（製剤 B）200 mg と MK-6482（製剤 A）120 mg 又は MK-6482（製剤 B）120 mg］の比較では、対応する自然対数変換した用量補正後のパラメータ（AUC0-last/D、AUC0-inf/D 及び Cmax/D）を用いた。

モデルには、投与期、投与順序及び処置を固定効果、投与順序内被験者を変量効果として含めた。最小二乗平均の差（試験製剤－標準製剤）及びその90%信頼区間を各パラメータの対数変換値を用いて算出した後に逆変換して幾何平均比（%）を得た。必要に応じて、各パラメータと処置の組み合わせについて、幾何平均比（及びその90%信頼区間）を示した。各パラメータにおける MK-6482の製剤 A 及び製剤 B の同等性は、MK-6482において幾何平均比（%）の90%信頼区間が80.00%～125.00%の範囲内である場合に示されることとした。3つの処置間で可能なすべての組み合わせについて対比較を行った。

Tmax は、Wilcoxon の符号付順位検定による統計学的有意性及び差（試験製剤－標準製剤）の中央値の95%信頼区間によって比較した。

【安全性】

安全性データは一覧表を作成し、必要に応じて、要約統計量を示した。

2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.3-3]及び[表 2.7.6.2.3-4]に示す。

表 2.7.6.2.3-3 被験者の内訳（006 試験）

	投与順序 1：ABC (n = 3)	投与順序 2：BCA (n = 3)	投与順序 3：CAB (n = 3)	投与順序 4：ACB (n = 3)	投与順序 5：CBA (n = 3)	投与順序 6：BAC (n = 3)	合計 (N=18)
被験者数							
組入れ	3	3	3	3	3	3	18
完了（%）	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3(100.0)	17 (94.4)
中止（%）	1† (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
中止理由（%）							
有害事象	1† (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)

n：各投与順序の被験者数、N：総被験者数
各投与順序及び合計において無作為割付された被験者数を分母として、割合（%）を算出した。
† 第2期の投与後に試験を中止し、MK-6482（製剤 B）200 mg の投与を受けなかった。

Source: [5.3.1.2.1: P006] 10.1 項、Table 14.1.1

表 2.7.6.2.3-4 被験者の背景（006 試験）

	投与順序 1：ABC (n＝3)	投与順序 2：BCA (n＝3)	投与順序 3：CAB (n＝3)	投与順序 4：ACB (n＝3)	投与順序 5：CBA (n＝3)	投与順序 6：BAC (n＝3)	合計 (N=18)
年齢（歳）							
平均（標準偏差）	42.0 (7.21)	45.7 (4.16)	35.7 (9.87)	46.0 (1.00)	42.0 (6.56)	41.7 (12.86)	42.2 (7.52)
中央値	44.0	47.0	31.0	46.0	43.0	47.0	45.5
範囲	34, 48	41, 49	29, 47	45, 47	35, 48	27, 51	27, 51
体重（kg）							
平均（標準偏差）	88.13 (12.287)	73.73 (11.015)	75.20 (8.711)	74.67 (14.908)	80.87 (6.742)	68.13 (11.179)	76.79 (11.354)
中央値	83.80	68.40	76.80	69.80	78.80	66.60	77.70
範囲	78.6, 102.0	66.4, 86.4	65.8, 83.0	62.8, 91.4	75.4, 88.4	57.8, 80.0	57.8, 102.0
身長（cm）							
平均（標準偏差）	173.83 (10.890)	160.17 (5.530)	159.00 (6.928)	160.67 (12.423)	170.83 (7.687)	157.83 (6.825)	163.72 (9.731)
中央値	170.50	159.50	155.00	154.00	174.50	161.00	162.25
範囲	165.0, 186.0	155.0, 166.0	155.0, 167.0	153.0, 175.0	162.0, 176.0	150.0, 162.5	150.0, 186.0
BMI（kg/m^2）							
平均（標準偏差）	29.00 (0.361)	28.40 (2.166)	29.30 (2.400)	28.57 (1.629)	27.63 (1.950)	27.50 (4.851)	28.40 (2.287)
中央値	28.90	27.20	29.30	29.30	28.50	30.20	28.95
範囲	28.7, 29.4	27.1, 30.9	26.9, 31.7	26.7, 29.7	25.4, 29.0	21.9, 30.4	21.9, 31.7
性別（%）							
女性	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100.0)	15 (83.3)
男性	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	3 (16.7)
人種（%）							
アジア人	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (5.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (44.4)
白人	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (44.4)
マルチレイシャル	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
民族（%）							
ヒスパニック系又はラテン系	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	5 (27.8)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	13 (72.2)

BMI：体格指数、n：各投与順序の被験者数、N：総被験者数
各背景において、各投与順序及び合計のデータがある安全性解析集団の被験者数を分母として、割合（%）を算出した。

Source: [5.3.1.2.1: P006] Table 14.1.2

2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果

本試験では、MK-6482を投与し、少なくとも1つの薬物動態パラメータを算出した全被験者18例を薬物動態解析対象集団に含めた。なお、投与順序1の1例が、製剤 A 120 mg 及び製剤 B 120 mg の投与を受けたが、製剤 B 200 mg の投与を受けなかった。当該被験者は、製剤 A 120 mg 及び製剤 B 120 mg の投与時のデータのみ解析に含めた。

いずれの製剤及び用量においても単回投与時の MK-6482及び PT3317の薬物動態の特徴を把握可能であった。MK-6482及び PT3317の Tmax の中央値はいずれの製剤及び用量においても約2時

間であり、速やかに代謝物に変換されることが示された。MK-6482及びPT3317のt1/2の幾何平均はいずれの製剤及び用量においても約13時間であった。

非日本人健康被験者にMK-6482を単回投与した際のMK-6482の相対的バイオアベイラビリティを[表 2.7.6.2.3-5]に示す。

同一用量（120 mg）の製剤A及び製剤Bでは、MK-6482のAUCの幾何平均比（製剤B／製剤A）の信頼区間は同等性の範囲に含まれた。一方、製剤BのMK-6482のCmaxは、製剤Aと比べて、約13%下回り、幾何平均比の信頼区間は同等性の範囲に含まれなかった。さらに製剤B で200 mg投与時のMK-6482のAUC及びCmaxは、製剤A及び製剤Bで異なる用量（120 mg）を投与した時と比較して、曝露量が約39～62%上昇した。MK-6482のTmaxは、いずれの製剤及び用量においても統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2.3-5 非日本人健康被験者にMK-6482を単回投与した際のMK-6482の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較（薬物動態解析対象集団）（006試験）

比較	薬物動態パラメータ	試験製剤		標準製剤		GMR (%)	90%信頼区間
		N	GM	N	GM		
製剤B 120 mg（試験製剤）vs 製剤A 120 mg（標準製剤）	AUC0-last (h·ng/mL)	18	17464.45	18	18878.65	92.51	87.68 - 97.61
	AUC0-inf (h·ng/mL)	18	17843.16	18	19274.39	92.57	87.73 - 97.68
	Cmax (ng/mL)	18	1138.42	18	1311.07	86.83	76.14 - 99.02
製剤B 200 mg（試験製剤）vs 製剤B 120 mg（試験製剤）†	AUC0-last (h·ng/mL)	17	28356.55	18	17464.45	162.37	153.70 - 171.53
	AUC0-inf (h·ng/mL)	17	28836.87	18	17843.16	161.61	152.97 - 170.74
	Cmax (ng/mL)	17	1815.99	18	1138.42	159.52	139.48 - 182.43
製剤B 200 mg（試験製剤）vs 製剤A 120 mg（標準製剤）	AUC0-last (h·ng/mL)	17	28356.55	18	18878.65	150.20	142.18 - 158.68
	AUC0-inf (h·ng/mL)	17	28836.87	18	19274.39	149.61	141.61 - 158.06
	Cmax (ng/mL)	17	1815.99	18	1311.07	138.51	121.12 - 158.41

N：被験者数、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
† 比較の際に製剤B 120 mg（試験製剤）を分母とした。

Source: [5.3.1.2.1: P006] Table 14.2.1.3

非日本人健康被験者にMK-6482を単回投与した際の用量補正した薬物動態パラメータに基づくMK-6482の相対的バイオアベイラビリティを[表 2.7.6.2.3-6]に示す。

製剤Bの異なる2用量（120及び200 mg）の比較で、用量で補正したMK-6482のAUC及びCmaxの幾何平均比（200 mg/120 mg）の信頼区間はそれぞれ同等性の範囲に含まれた。さらに製剤A（120 mg）及び製剤B（200 mg）の比較で、用量で補正したAUCの幾何平均比（製剤B／製剤A）の信頼区間は同等性の範囲に含まれた。一方で、同様に補正したCmaxの幾何平均比の信頼区間は同等性の範囲に完全には含まれず、製剤Bは、製剤Aと比べて、約17%下回った。

表 2.7.6.2.3-6 非日本人健康被験者に MK-6482 を単回投与した際の
用量補正した MK-6482 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較
（薬物動態解析対象集団）（006 試験）

比較	薬物動態パラメータ	試験製剤		標準製剤		GMR (%)	90%信頼区間
		N	GM	N	GM		
製剤 B 200 mg（試験製剤）vs 製剤 B 120 mg（試験製剤）†	AUC0-last/D (h·ng/mL/mg)	17	141.78	18	145.54	97.42	92.22 - 102.92
	AUC0-inf/D (h·ng/mL/mg)	17	144.18	18	148.69	96.97	91.78 - 102.44
	Cmax/D (ng/mL/mg)	17	9.08	18	9.49	95.71	83.69 - 109.46
製剤 B 200 mg（試験製剤）vs 製剤 A 120 mg（標準製剤）	AUC0-last/D (h·ng/mL/mg)	17	141.78	18	157.32	90.12	85.31 - 95.21
	AUC0-inf/D (h·ng/mL/mg)	17	144.18	18	160.62	89.77	84.97 - 94.84
	Cmax/D (ng/mL/mg)	17	9.08	18	10.93	83.11	72.67 - 95.04

N：被験者数、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
† 比較の際には製剤 B 120 mg（試験製剤）を分母とした。

Source: [5.3.1.2.1: P006] Table 14.2.1.3

非日本人健康被験者に MK-6482を単回投与した際の PT3317の相対的バイオアベイラビリティを[表 2.7.6.2.3-7]に示す。

MK-6482の代謝物である PT3317の薬物動態についても評価を行った。未変化体（MK-6482）と同様に、同一用量（120 mg）の製剤 A 及び製剤 B では、PT3317の AUC の幾何平均比（製剤 B／製剤 A）の信頼区間は同等性の範囲に含まれたが、Cmax では含まれなかった。さらに製剤 B で 200 mg 投与時の PT3317の AUC 又は Cmax は、製剤 A 及び製剤 B で異なる用量（120 mg）を投与した時と比較して、曝露量が約27%～71%上昇した。PT3317の Tmax は、いずれの製剤及び用量においても統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2.3-7 非日本人健康被験者に MK-6482 を単回投与した際の
PT3317 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較
（薬物動態解析対象集団）（006 試験）

比較	薬物動態パラメータ	試験製剤		標準製剤		GMR (%)	90%信頼区間
		N	GM	N	GM		
製剤 B 120 mg（試験製剤）vs 製剤 A 120 mg（標準製剤）	AUC0-last (h·ng/mL)	18	1992.17	18	2179.37	91.41	83.75 - 99.77
	AUC0-inf (h·ng/mL)	17	2282.24	17	2520.83	90.54	84.52 - 96.98
	Cmax (ng/mL)	18	203.57	18	222.56	91.47	79.98 - 104.61
製剤 B 200 mg（試験製剤）vs 製剤 B 120 mg（試験製剤）†	AUC0-last (h·ng/mL)	17	3412.29	18	1992.17	171.29	156.62 - 187.32
	AUC0-inf (h·ng/mL)	17	3670.44	17	2282.24	160.83	149.89 - 172.56
	Cmax (ng/mL)	17	282.66	18	203.57	138.85	121.04 - 159.28
製剤 B 200 mg（試験製剤）vs 製剤 A 120 mg（標準製剤）	AUC0-last (h·ng/mL)	17	3412.29	18	2179.37	156.57	143.17 - 171.23
	AUC0-inf (h·ng/mL)	17	3670.44	17	2520.83	145.60	135.73 - 156.20
	Cmax (ng/mL)	17	282.66	18	222.56	127.01	110.72 - 145.70

N：被験者数、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
† 比較の際には製剤 B 120 mg（試験製剤）を分母とした。

Source: [5.3.1.2.1: P006] Table 14.2.1.3

非日本人健康被験者に MK-6482を単回投与した際の用量補正した薬物動態パラメータに基づくPT3317の相対的バイオアベイラビリティを[表 2.7.6.2.3-8]に示す。

製剤 B の異なる2用量（120及び200 mg）の比較で、用量で補正した PT3317の AUC の幾何平均比（200 mg/120 mg）の信頼区間はそれぞれ同等性の範囲に含まれたが、Cmax では含まれなかった。さらに製剤 A（120 mg）及び製剤 B（200 mg）の比較で、用量で補正した AUC の幾何平均比（製剤 B／製剤 A）の信頼区間は同等性の範囲に含まれたが、Cmax では含まれなかった。

表 2.7.6.2.3-8 非日本人健康被験者に MK-6482 を単回投与した際の
用量補正した PT3317 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び比較
（薬物動態解析対象集団）（006 試験）

比較	薬物動態パラメータ	試験製剤		標準製剤		GMR (%)	90%信頼区間
		N	GM	N	GM		
製剤 B 200 mg（試験製剤）vs 製剤 B 120 mg（試験製剤）†	AUC0-last/D (h·ng/mL/mg)	17	17.06	18	16.60	102.77	93.97 - 112.39
	AUC0-inf/D (h·ng/mL/mg)	17	18.35	17	19.02	96.50	89.93 - 103.54
	Cmax/D (ng/mL/mg)	17	1.41	18	1.70	83.31	72.62 - 95.57
製剤 B 200 mg（試験製剤）vs 製剤 A 120 mg（標準製剤）	AUC0-last/D (h·ng/mL/mg)	17	17.06	18	18.16	93.94	85.90 - 102.74
	AUC0-inf/D (h·ng/mL/mg)	17	18.35	17	21.01	87.36	81.44 - 93.72
	Cmax/D (ng/mL/mg)	17	1.41	18	1.85	76.20	66.43 - 87.42

N：被験者数、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
† 比較の際には製剤 B 120 mg（試験製剤）を分母とした。

Source: [5.3.1.2.1: P006] Table 14.2.1.3

2.7.6.2.3.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者18例を安全性解析対象集団に含めた。

18例中10例（55.6%）で55件の有害事象が報告された［製剤 A 120 mg：8例（44.4%）、製剤 B 200 mg：7例（41.2%）、製剤 B 120 mg：6例（33.3%）］。2例以上で報告された有害事象は、頭痛（8例）、悪心（6例）、便秘（3例）、下痢（3例）、腹痛（2例）、背部痛（2例）、外陰腟そう痒症（2例）、呼吸困難（2例）であった。頭痛は、製剤 A 120 mg で5例（27.8%）、製剤 B 200 mg で4例（23.5%）、製剤 B 120 mg で2例（11.1%）であった。すべての有害事象の程度は軽度であった。1例（5.6%）の被験者で、治験薬と関連なしと判定された非感染性尿道炎、背部痛、性器紅斑及び外陰腟腫脹、並びに治験薬との関連はたぶんなしと判定された恥骨上痛のため治験を中止した。

10例（55.6%）において副作用が認められた［製剤 A 120 mg：7例（38.9%）、製剤 B 200 mg：5例（29.4%）、製剤 B 120 mg：3例（16.7%）］。2例以上で報告された副作用は、頭痛（7例）、悪心（6例）、下痢（3例）、便秘（2例）、腹痛（2例）であった。

重篤な有害事象又は死亡はみられなかった。臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図及び身体所見に臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.3.5　結論

1) 同一用量（120 mg）の製剤 A 及び製剤 B では、MK-6482及び PT3317の AUC の幾何平均の信頼区間は同等性の範囲に含まれたが、Cmax では含まれなかった。
2) 製剤 B の異なる2用量（120及び200 mg）では、用量で補正した MK 6482の AUC0-last、AUC0-inf 及び Cmax の幾何平均の信頼区間はそれぞれ同等性の範囲に含まれた。さらに用

量で補正した PT3317の AUC0-last 及び AUC0-inf の幾何平均の信頼区間は同等性の範囲に含まれたが、Cmax では含まれなかった。

3) 用量及び製剤の異なる製剤 A 120 mg 及び製剤 B 200 mg の曝露量を比較したところ、用量で補正した MK-6482及び PT3317の AUC0-last 及び AUC0-inf の幾何平均の信頼区間は同等性の範囲に含まれたが、Cmax では含まれなかった。

4) 非日本人健康被験者に MK-6482の製剤 A 120 mg、製剤 B 120 mg 及び製剤 B 200 mg を単回経口投与した際、忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.4　非日本人健康被験者を対象とした MK-6482の[redacted]含有率の影響を評価する試験（019試験）

治験総括報告書[5.3.1.2.2: P019]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.4.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／019試験

治験依頼者

Merck, Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

非日本人健康成人被験者に MK-6482 120 mg を市販予定製剤（錠剤）及び異なる[redacted]含有

率（[redacted]及び[redacted]）の錠剤で単回投与した際の MK-6482の薬物動態を比較する。

【副次目的】

非日本人健康成人被験者に MK-6482 120 mg を市販予定製剤（錠剤）及び異なる[redacted]含有率（[redacted]及び[redacted]）の錠剤で単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

[redacted]及び[redacted]の[redacted]を含有する製剤で120 mg を単回投与した際の血漿中 AUC0-inf は、市販予定製剤と比較して本質的な低下は認められない。すなわち、[redacted]が[redacted]の市販予定製剤に対する[redacted]及び[redacted]の[redacted]を含有する製剤の血漿中 AUC0-inf の真の幾何平均比は、0.80以上である。

試験デザイン

本試験は、18例（計画例数）の妊娠の可能性がない健康女性及び精管切除術を受けた健康男性を対象とした、無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー試験であった。無作為化された順序で、各投与期で3つの処置のうちいずれかを単回投与した[表 2.7.6.2.4-1]。処置 R1では[redacted]が[redacted]の市販予定製剤（錠剤）を、処置 T1では[redacted]の[redacted]を含有する錠剤を、処置 T2では[redacted]の[redacted]を含有する錠剤を単回投与した。各投与期の投与は7日以上間隔を空けた。

表 2.7.6.2.4-1 投与順序（019 試験）

投与順序†	被験者数	第1期	第2期	第3期
1	3	R1	T1	T2
2	3	R1	T2	T1
3	3	T1	R1	T2
4	3	T1	T2	R1
5	3	T2	R1	T1
6	3	T2	T1	R1
R1：標準製剤1 = [redacted]が[redacted]の MK-6482市販予定製剤（錠剤）（40-mg 錠 ×3錠） T1：試験製剤1 = [redacted]の[redacted]を含有する MK-6482錠（40-mg 錠 ×3錠） T2：試験製剤2 = [redacted]の[redacted]を含有する MK-6482錠（40-mg 錠 ×3錠）				

Source: [5.3.1.2.2: P019] Table 9-1

投与期間

単回

用法・用量

第1期から第3期で、MK-6482 120 mg（40-mg 錠 ×3錠）を、[redacted]が[redacted]の市販予定製剤（錠剤）（標準製剤、R1）並びに[redacted]及び[redacted]の[redacted]を含有する錠剤（試験製剤、それぞれT1及びT2）で単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.4-2]に示す。

表 2.7.6.2.4-2 治験薬の内容（019 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-6482（[redacted]）（R1）	40-mg	錠剤
MK-6482（[redacted]）（T1）	40-mg	錠剤
MK-6482（[redacted]）（T2）	40-mg	錠剤
R1：標準製剤1＝[redacted]が[redacted]の MK-6482市販予定製剤（錠剤） T1：試験製剤1＝[redacted]の[redacted]を含有する MK-6482錠 T2：試験製剤2＝[redacted]の[redacted]を含有する MK-6482錠		

Source: [5.3.1.2.2: P019] Table 9-2

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下で、CYP2C19の遺伝子型に基づき PM ではない精管切除術を受けた健康男性及び妊娠の可能性がない健康女性

評価項目

【薬物動態】

MK-6482を単回経口投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。ノンコンパートメント解析により、MK-6482の血漿中薬物動態パラメータ［AUC0-inf、AUC0-24、Cmax、Tmax 及び t1/2］を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、酸素飽和度、12誘導心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

異なる含有率の[redacted]（[redacted]及び[redacted]）を含有する製剤での MK-6482の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、3期、クロスオーバーデザインの試験に適した線形混合効果モデルを用いて[redacted]が[redacted]の標準製剤に対する[redacted]及び[redacted]の[redacted]を含有する製剤を120 mg 投与時の AUC0-inf の幾何平均比（[redacted]、[redacted]）及びその90%信頼区間を算出した。3種類の[redacted]含有率の製剤すべてにおいて、個々の AUC0-inf は自然対数変換し、処置及び投与期を固

定効果とした線形混合効果モデルを用いて評価した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて、処置間の不等分散を許容し、同一被験者内における処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger 法を用いた。

試験全体の第一種の過誤の確率を制御するため、Hochberg による検定手順を用いた。まず、線形混合効果モデルを用いて、各 AUC0-inf の幾何平均比（[redacted]、[redacted]）に対する90%信頼区間を算出した。[redacted]が[redacted]の標準製剤に対する[redacted]及び[redacted]の[redacted]を含有する製剤の AUC0-inf の幾何平均比の90%信頼区間の下限が0.80以上の場合、[redacted]及び[redacted]の[redacted]を含有する製剤120 mg を単回投与した際の血漿中 AUC0-inf は、市販予定製剤と比較して本質的な低下は認められないという仮説が支持される。[redacted]が[redacted]の標準製剤に対する[redacted]又は[redacted]の[redacted]を含有する製剤の AUC0-inf の幾何平均比の90%信頼区間の下限のいずれか一方のみが0.80以上の場合、その特定の比較について、さらに幾何平均比の95%信頼区間を算出し、この95%信頼区間の下限が0.80以上の場合、血漿中 AUC0-inf の本質的な低下は認められないという仮説が支持される。

【安全性】

安全性の評価は、主に有害事象の発現割合、頻度及び重症度に基づく。有害事象は、安全性データセットのすべての被験者から、処置ごとに、被験者数を表に示した。個々の検査結果は一覧表で示した。ベースラインは、すべての検査で第1日の投与前と定義した。

2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.4-3]及び[表 2.7.6.2.4-4]に示す。

表 2.7.6.2.4-3 被験者の内訳

（All Participants as Treated Population）（019 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	18	
性別（年齢範囲）		
男性	11	(22 to 64)
女性	7	(53 to 64)
試験の内訳		
完了	17	(94.4)
中止	1	(5.6)
追跡不能	1†	(5.6)
治験薬投与の内訳		
投与開始	18	
完了	16	(88.9)
中止	2	(11.1)
治験担当医師の判断	1†	(5.6)
その他	1‡	(5.6)

試験の内訳及び治験薬投与の内訳では、最新の記録に基づき、各被験者を1回カウントした。
† 第1期で[redacted]が[redacted]の MK-6482（R1）の投与を受けた後、治験担当医師の判断で治験薬投与を中止し、その後、追跡不能となった。
‡ 第1期で[redacted]の[redacted]を含有する MK-6482（T2）の投与を受けた後、その他（個人的）の理由で治験薬投与を中止した。

Source: [5.3.1.2.2: P019] 10.1 項、Table 10-1

表 2.7.6.2.4-4 被験者の背景

（All Participants as Treated Population）（019 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	18	
性別		
男性	11	(61.1)
女性	7	(38.9)
年齢（歳）		
<=20	0	(0.0)
21 to <= 30	1	(5.6)
31 to <= 40	3	(16.7)
41 to <= 50	2	(11.1)
51 to <= 60	6	(33.3)
> 60	6	(33.3)
平均	52.1	
標準偏差	12.0	
中央値	56.0	
範囲	22 to 64	
人種		
白人	18	(100.0)
民族		
非ヒスパニック系又は非ラテン系	18	(100.0)
身長（cm）		
データを有する被験者数	18	
平均	177.8	
標準偏差	11.5	
中央値	181.0	
範囲	164 to 197	
体重（kg）		
データを有する被験者数	18	
平均	80.7	
標準偏差	16.2	
中央値	76.8	
範囲	60 to 112	
BMI（kg/m^2）		
データを有する被験者数	18	
平均	25.3	
標準偏差	3.6	
中央値	24.9	
範囲	20 to 31	
BMI：体格指数		

Source: [5.3.1.2.2: P019] Table 10-2

2.7.6.2.4.3　薬物動態の結果

本試験では、MK-6482を投与した被験者18例から得られた評価可能な血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。なお、2例が第1期のみ（それぞれ、[redacted]が[redacted]の製剤及び[redacted]を含有する製剤の投与）完了したが、第2期以降の投与を受けなかった。当該被験者は、第1期の投与時のデータのみ解析に含めた。非日本人健康被験者に[redacted]含有率の異なる3種の製剤でMK-6482 120 mgを単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.6.2.4-5]に示す。

MK-6482の AUC0-inf の幾何平均比（90%信頼区間）は、[redacted]の製剤に対する[redacted]

[redacted]を含有する製剤（T1/R1）で1.03（0.96, 1.10）、[redacted]の製剤に対する[redacted]を含有する製剤（T2/R1）で1.01（0.96, 1.05）であった。MK-6482の AUC0-24の幾何平均比（90%信頼区間）は、T1/R1及び T2/R1で、それぞれ0.98（0.93, 1.03）及び0.95（0.91, 1.00）であった。MK-6482の Cmax の幾何平均比（90%信頼区間）は、T1/R1及び T2/R1で、それぞれ0.98（0.85, 1.12）及び0.95（0.84, 1.08）であった。Tmax の中央値は3製剤で同程度であった（[redacted]：2.00時間、[redacted]及び[redacted]：1.50時間）。[redacted]が[redacted]の製剤並びに[redacted]及び[redacted]の[redacted]を含有する製剤を投与した際の MK-6482の t1/2の幾何平均は、それぞれ11.6時間、14.5時間及び13.0時間であった。

表 2.7.6.2.4-5 非日本人健康被験者に[redacted]含有率の異なる 3 種の製剤で MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの比較（019 試験）

薬物動態パラメータ	MK-6482 120 mg ([redacted])			MK-6482 120 mg ([redacted])			MK-6482 120 mg ([redacted])			MK-6482[redacted] / MK-6482[redacted]			MK-6482[redacted] / MK-6482[redacted]		
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	GMR	90% CI	被験者内% CV‖	GMR	90% CI	被験者内% CV‖
AUC0-inf (h·ng/mL)†	17	17900	(14800, 21700)	16	18500	(14700, 23200)	17	18000	(14500, 22400)	1.03	(0.96, 1.10)	11.0	1.01	(0.96, 1.05)	7.0
AUC0-24 (h·ng/mL)†	17	12900	(11400, 14600)	16	12600	(10900, 14600)	17	12300	(10700, 14100)	0.98	(0.93, 1.03)	8.6	0.95	(0.91, 1.00)	7.5
Cmax (ng/mL)†	17	1220	(1090, 1360)	16	1190	(1020, 1390)	17	1160	(989, 1360)	0.98	(0.85, 1.12)	21.8	0.95	(0.84, 1.08)	20.8
Tmax (h)‡	17	2.00	(0.50, 4.00)	16	1.50	(0.50, 4.00)	17	1.50	(0.50, 5.00)	-	-	-	-	-	-
t1/2 (h)§	17	11.6	45.1	16	14.5	67.5	17	13.0	31.9	-	-	-	-	-	-

GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CV：変動係数
† 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90%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%CV = 100×sqrt[exp(s^2)-1]）。s^2は自然対数尺度上での被験者間分散の実現値。
‖ 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\times\sigma_{12}$)/2]。$\sigma_1^2$及び$\sigma_2^2$は、投与順序ごとの対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{12}$は共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

Source: [5.3.1.2.2: P019] Table 11-1

2.7.6.2.4.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者18例を安全性解析対象集団に含めた。

18例中12例（66.7%）で有害事象が報告され、処置間の有害事象の発現割合は類似していた。治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、すべての有害事象は試験完了までに回復した。2例以上で報告された有害事象は、頭痛（6例）、静脈炎（4例）、血管穿刺部位出血（2例）及び傾眠（2例）であった。頭痛は、[redacted]の製剤で3例（17.6%）、[redacted]を含有する製剤で3例（17.6%）、[redacted]を含有する製剤で1例（6.3%）であった。中等度と判定された有害事象は頭痛（3件）及び筋肉痛（1件）であり、その他すべての有害事象は軽度であった。

9例（50.0%）において副作用が認められた［[redacted]を含有する製剤：6例（35.3%）、[redacted]を含有する製剤：3例（18.8%）、[redacted]の製剤：3例（17.6%）］。2例以上で報告された副作用は、頭痛（6例）及び傾眠（2例）であった。

重篤な有害事象、死亡、有害事象による中止及び注目すべき事象はみられなかった。

2.7.6.2.4.5　結論

【薬物動態】

- [redacted]及び[redacted]の[redacted]を含有する製剤120 mg を単回投与した際の血漿中 AUC0-inf は、市販予定製剤と比較して本質的な低下は認められなかった。すなわち、[redacted]が[redacted]の市販予定製剤に対する[redacted]及び[redacted]の[redacted]を含有する製剤の血漿中 AUC0-inf の真の幾何平均比は0.80以上であった。
- 血漿中 MK-6482の AUC0-inf の幾何平均比（90%信頼区間）は、[redacted]の製剤に対する[redacted]を含有する製剤（T1/R1）で1.03（0.96, 1.10）、[redacted]の製剤に対する[redacted]を含有する製剤（T2/R1）で1.01（0.96, 1.05）であった。
- 血漿中 MK-6482の AUC0-24の幾何平均比（90%信頼区間）は、T1/R1及び T2/R1で、それぞれ0.98（0.93, 1.03）及び0.95（0.91, 1.00）であった。
- 血漿中 MK-6482の Cmax の幾何平均比（90%信頼区間）は、T1/R1及び T2/R1で、それぞれ0.98（0.85, 1.12）及び0.95（0.84, 1.08）であった。
- Tmax の中央値は3製剤で同程度であった（[redacted]：2.00時間、[redacted]及び[redacted]：1.50時間）。

【安全性】

- 非日本人健康被験者に[redacted]が[redacted]の MK-6482、[redacted]又は[redacted]の[redacted]を含有する MK-6482を投与した際、忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.5　非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（008試験）

治験総括報告書[5.3.3.1.1: P008]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.5.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／008試験

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

1) 非日本人健康被験者を対象に[^{14}C] MK-6482 120 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の排出経路及びマスバランスを評価する。
2) 非日本人健康被験者を対象に[^{14}C] MK-6482 120 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の血漿中の総放射能及び薬物動態を評価する。
3) ヒトにおける MK-6482の代謝を評価し、生体試料中の主な代謝物を同定する。

【副次目的】

1) 非日本人健康被験者を対象に[^{14}C] MK-6482 120 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。