試験デザイン

本試験は、6～8例（計画例数）の健康被験者を対象とした非盲検、1期、単回投与試験であった。6例の被験者を組み入れ、UGT2B17の EM 及び IM はそれぞれ4例及び2例であった。ここでUGT2B17及び CYP2C19がいずれも PM の被験者は、MK-6482の曝露量の増加が見込まれ、この個体間変動の増大が試験結果に影響する可能性がある。さらにこれらの被験者では、放射能の体内残存期間が想定より延長する懸念があることから、本試験から除外した。

第1日に、[^{14}C] MK-6482 120 mg（約200 µCi）を単回経口投与した。血漿、尿及び糞検体を採取し、総放射能を評価した。また、血漿、尿及び糞検体の代謝物を評価した。MK-6482濃度は血漿検体についてのみ測定した。治験薬投与後120時間までの検体測定結果で、以下の基準をすべて満たした場合に治験実施医療機関より被験者を退所させた。

- 尿中及び糞中より、投与した放射能が90%を超えて排泄された場合
- 治験薬投与後24時間以降に採取した尿及び糞検体において、2回連続で検出された放射能が投与した放射能の1%未満であった場合

投与期間

単回

用法・用量

第1日に、[^{14}C] MK-6482 120 mg を単回経口投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.5-1]に示す。

表 2.7.6.2.5-1 治験薬の内容（008 試験）

薬剤	力価	剤形
[^{14}C] MK-6482	120 mg	懸濁液

Source: [5.3.3.1.1: P008] Table 9-1

診断／選択基準

スクリーニング時に18歳以上65歳以下、推定クレアチニンクリアランスが90 mL/min 超、かつUGT2B17*2/2の遺伝子型を持たず、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

評価基準

【薬物動態】

[^{14}C] MK-6482を単回経口投与した際の MK-6482濃度測定用血漿検体並びに総放射能濃度測定用及び代謝物分析用の血漿検体を、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。た

だし、被験者が退所するための基準を満たさない場合、投与後336時間又は被験者が基準を満たすまで規定した間隔で検体を採取した。総放射能濃度測定用及び代謝物分析用の尿及び糞検体を投与前及び投与後336時間までの規定した時点で採取した。MK-6482及び総放射能の血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-24、Cmax、C24、t1/2及び Tmax）を推定した。また、尿中及び糞中の総放射能の薬物動態パラメータ（排泄量及び投与量に対する累積排泄率）を算出した。血漿、尿及び糞検体の代謝物を分析した。

【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】

各被験者の AUC 及び Cmax を自然対数変換し、測定対象（MK-6482、総放射能）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて AUC 及び Cmax を評価した。健康被験者に[^{14}C] MK-6482を単回経口投与した際の MK-6482及び総放射能の AUC 及び Cmax について、幾何平均及び95%信頼区間を算出した。血漿中総放射能に占める MK-6482の曝露量の割合を推定するために、AUC 及び Cmax の幾何平均比（MK-6482／総放射能）及びその95%信頼区間を算出した。健康被験者に[^{14}C] MK-6482を単回経口投与した際の尿中及び糞中の放射能累積排泄率［投与した総放射能に対する割合（%)］の算術平均及びその95%信頼区間を算出した。

【安全性】

[^{14}C] MK-6482の安全性及び忍容性は、有害事象及びその他の安全性評価項目により評価した。臨床的に必要とされる場合、安全性臨床検査、ECG 又はバイタルサインの要約統計量を算出した。

2.7.6.2.5.2　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 2.7.6.2.5-2]及び[表 2.7.6.2.5-3]に示す。

表 2.7.6.2.5-2 被験者の内訳

（All Participants as Treated Population）（008 試験）

	[^{14}C] MK-6482	
	n	(%)
総被験者数	6	
試験の内訳		
完了	6	(100.0)
治験薬投与の内訳		
完了	6	(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: [5.3.3.1.1: P008] Table 10-1

表 2.7.6.2.5-3 被験者の背景

（All Participants as Treated Population）（008 試験）

	[^{14}C] MK-6482	
	n	(%)
総被験者数	6	
性別		
男性	2	(33.3)
女性	4	(66.7)
年齢（歳）		
0～20	0	(0.0)
21～30	0	(0.0)
31～40	2	(33.3)
41～50	0	(0.0)
51～60	4	(66.7)
60超	0	(0.0)
平均	49.5	
標準偏差	11.0	
中央値	55.0	
範囲	35 to 60	
人種		
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	(16.7)
白人	5	(83.3)
民族		
非ヒスパニック系又は非ラテン系	6	(100.0)
身長（cm）		
データを有する被験者数	6	
平均	168.9	
標準偏差	11.6	
中央値	167.2	
範囲	155.0 to 185.3	
体重（kg）		
データを有する被験者数	6	
平均	80.9	
標準偏差	12.9	
中央値	80.3	
範囲	66.1 to 100.3	
BMI（kg/m^2）		
データを有する被験者数	6	
平均	28.2	
標準偏差	0.9	
中央値	28.2	
範囲	27.0 to 29.2	
BMI：体格指数		

Source: [5.3.3.1.1: P008] Table 10-2

2.7.6.2.5.3　薬物動態の結果

本試験では、[^{14}C] MK-6482を投与した被験者6例全例から得られたデータを薬物動態解析対象とした。健康被験者に[^{14}C] MK-6482を単回経口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を[表 2.7.6.2.5-4]に示す。288時間までの検体採取期間で、尿中及び糞中の総放射能累積排泄率は101%であり、投与後96時間までに大部分（93%）が排泄された。投与量に対する放射能累積排泄率は、糞中（51.7%）及び尿中（49.6%）でおおむね同程度であった。放射能累積排泄率の範囲は95.8%～112%であり、6例の被験者で類似していた。

AUC0-24及び Cmax の幾何平均比（MK-6482／総放射能）（90%信頼区間）は、それぞれ0.62（0.54, 0.71）及び0.68（0.59, 0.79）であり、投与後0～24時間において、血漿中の放射能の大部分が未変化体に由来することが示唆された。Tmax の中央値は、血漿中の MK-6482及び総放射能のいずれも投与後0.75時間であった。血漿中の MK-6482及び総放射能の t1/2の幾何平均は、それぞれ10.6及び39.7時間であった。

[^{14}C] MK-6482 120 mg（約200 µCi）を単回経口投与した際の血漿中、尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の要約を[表 2.7.6.2.5-5]に示す。

代謝物を分析した結果、MK-6482は血漿中では主に未変化体として存在しており、投与後0～48時間の未変化体の総放射能に対する割合は73%であった。また血漿中に存在する代謝物として総量は多くないものの M2（チオシアン酸塩）、M4（モノヒドロキシ化グルクロン酸抱合体）、M9（ヒドロキシ化代謝物）及び M16（PT3317、グルクロン酸抱合体）が検出された。また、M26（脱フッ素化ヒドロキシ化グルクロン酸抱合体）、M30（脱フッ素化酸化代謝物）及び M31（脱フッ素化酸化代謝物）も微量検出された。これらのうち血漿中の主な代謝物は M16であり、総放射能に対する割合は9%であった。また M2は、血漿中の t1/2が長く、この性質を反映して総放射能の t1/2も未変化体に比べ長かった。なお血漿中における総放射能に対する割合が10%を超える代謝物は認められなかった。

尿中では、M16が主な代謝物であり、投与量に対する割合は32%であった。糞中では、M9が主な代謝物であり、投与量に対する割合は42%であった。尿中のその他の代謝物である M4及び M9の投与量に対する割合は、それぞれ4%及び3%であった。M26、M27（脱フッ素化ヒドロキシ化グルクロン酸抱合体）、M30、M31及び M32（脱シアノ化ヒドロキシ化グルクロン酸抱合体）も尿中で検出されたが、投与量に対する割合は約1%又はそれ未満であった。糞中の代謝物である M14、M18（脱フッ素化酸化代謝物）及び M28（シアノ基の加水分解によるカルボン酸）の投与量に対する割合は、それぞれ3%、2%及び4%であった。

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）

薬物動態パラメータ	MK-6482			総放射能			MK-6482／総放射能		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	95% CI for GMR	被験者内%CV‖
AUC0-inf (h*ng/mL 又は h*ngEq/mL)†	6	15500	(9480, 25400)	6	36900	(21800, 62500)	0.42	(0.36, 0.49)	10.6
AUC0-24 (h*ng/mL 又は h*ngEq/mL)†	6	12300	(8500, 17900)	6	19800	(14900, 26400)	0.62	(0.54, 0.71)	9.0
Cmax (ng/mL 又は ngEq/mL)†	6	1620	(1360, 1930)	6	2370	(2020, 2780)	0.68	(0.59, 0.79)	9.6
C24 (ng/mL 又は ngEq/mL)†	6	181	(72.4, 451)	6	385	(206, 718)	0.47	(0.34, 0.65)	21.5
Tmax (hr)‡	6	0.75	(0.50, 1.00)	6	0.75	(0.50, 1.00)	-	-	-
t1/2 (hr)§	6	10.6	39.6	6	39.7	99.8	-	-	-
投与量に対する放射能累積排泄率									
	尿			糞			合計		
放射能累積排泄率（%）	49.6			51.7			101.3		
95% CI	(43.2, 55.9)			(45.6, 57.9)			(95.3, 107.3)		

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95%信頼区間を逆変換
‡ 中央値及び範囲（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[($\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2 * \sigma_{12}$) / 2]。$\sigma_1^2$及び$\sigma_2^2$は、それぞれ MK-6482及び総放射能に対応する対数尺度上の分散の推定値、σ_{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: [5.3.3.1.1: P008] Table 11-1

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）

		総放射能に対する割合（%）［投与量に対する割合（%）］		
代謝物	化学構造	血漿（0～48時間）	尿（0～96時間）	糞（0～144時間）
MK-6482	未変化体	73	12 (6)	微量
M2	チオシアン酸塩	2	ND	ND
M4	P+O+Glu	3	8 (4)	ND
M9	P+O	2	6 (3)	81 (42)
M14	P+O-F+S	ND	ND	5 (3)
M16	P+Glu	9	65 (32)	ND
M18	P+O-F+S	ND	ND	4 (2)
M20	P+O-F	ND	ND	微量
M26	P+O-F+Glu	微量	3 (1)	ND
M27	P+O-F+Glu	ND	2 (1)	ND
M28	P-N+O+OH	ND	ND	7 (4)
M29	P-F+O+H	ND	ND	微量
M30	P-2F+O	微量	微量	ND
M31	P-2F	微量	微量	微量
M32	P-CN+OH+Glu	ND	微量	ND
M33	P-CN+OH	ND	ND	微量

CN：シアノ基、F：フッ素、Glu：グルクロン酸抱合、LC-HRMS：液体クロマトグラフィー高分解能質量分析、ND：未検出、O：酸素、OH：ヒドロキシ基、P：未変化体、S：硫黄
血漿、尿及び糞検体を LC-HRMS 法及び放射能検出により分析した。数値は未変化体及び代謝物に由来する総放射能に対する割合（%）、括弧内の数値は投与量に対する割合（%）を示す。微量の代謝物は HRMS 法のみで検出された。

Source: [5.3.3.1.1: P008] Table 11-2

2.7.6.2.5.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者6例を安全性解析対象集団に含めた。

6例中4例（66.7%）で6件の有害事象が報告されが、2例以上で報告された有害事象はなかった。すべての有害事象の程度は軽度であった。

1例で2件（紅斑及びそう痒症）の副作用が報告された。

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、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変化はなかった。

2.7.6.2.5.5　結論

【薬物動態】

- 非日本人健康被験者へ[^{14}C] MK-6482を単回経口投与した際、投与後288時間までの間で、投与量に対する尿中及び糞中の総放射能排泄率は101%であった。
- MK-6482は、主に尿及び糞へ代謝物として排泄された。糞中及び尿中での投与量に対する放射能累積排泄率はほぼ同程度であり、それぞれ51.7%及び49.6%であった。
- 経口投与した MK-6482の約6%が未変化体として尿中へ排泄された。
- MK-6482は、糞中で未変化体がほぼ検出されなかったことから、おおむね完全に吸収され

たことが示唆された。

- 血漿中では、MK-6482は、そのほとんどが未変化体で存在することが示された（投与後48時間までの間で総放射能に対する割合は73%）。

【安全性】

- 非日本人健康被験者に[^{14}C] MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。

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）

治験総括報告書[5.3.3.3.1: P007]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.6.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／007試験

治験依頼者

MSD 株式会社

実施医療機関

日本、2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】

日本人及び白人健康被験者に MK-6482を単回経口投与した際の MK-6482及び非活性代謝物

PT3317の血漿中薬物動態データを得る。

【副次目的】

日本人健康被験者の CYP2C19 EM、IM 及び PM に MK-6482を単回経口投与した際の血漿中薬物動態データを比較する。

日本人及び白人健康被験者に MK-6482を単回経口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、最大54例（計画例数）の妊娠の可能性がない健康女性を対象とした、非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験であった。本試験は4つのパネルで構成され、各被験者には MK-6482 40 mg を単回経口投与した[表 2.7.6.2.6-1]。各パネルでの投与は、並行して又は任意の順番で実施した。

表 2.7.6.2.6-1 治験薬の投与順序（007 試験）

パネル	用量
A	MK-6482 40 mg （単回経口投与）
B	
C	
D	
パネル A†：12例の健康日本人 CYP2C19 EM パネル B†：12例の健康日本人 CYP2C19 IM パネル C†：12例の健康日本人 CYP2C19 PM パネル D‡：12～18例の健康白人 †　パネル A、B 及び C では、それぞれ約7例以上の UGT2B17 PM を含む。 ‡　パネル D では、UGT2B17及び CYP2C19の表現型を事前規定しない。	

Source : [5.3.3.3.1: P007] 9.1 項

投与期間

単回

用法・用量

MK-6482 40 mg（市販候補製剤40-mg 錠 × 1錠）を単回投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.6-2]に示す。

表 2.7.6.2.6-2 治験薬の内容（007 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-6482	40-mg	錠剤

Source: [5.3.3.3.1: P007] synopsis

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が30 kg/m^{2}以下、20歳以上64歳以下の妊娠の可能性がない健康女性

評価基準

【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21日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 PT3317の血漿中薬物動態パラメータ［Cmax、Tmax、AUC0-last、AUC0-inf、AUCext、CL/F（MK-6482のみ）、Vz/F（MK-6482のみ）、λz、t1/2、MPR,Cmax（分子量で補正した代謝物と未変化体の Cmax の比）及び MPR,AUC0-inf（分子量で補正した代謝物と未変化体の AUC0-inf の比）］を算出した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン（安静時）、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】

モデルに基づく薬物動態の要約

各被験者の MK-6482及び PT3317の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC0-last 及び AUC0-inf）を自然対数変換し、パネルを要因とする分散分析モデルを用いて薬物動態パラメータごとに評価した。分散分析モデルを用いて、幾何平均及びその95%信頼区間をパネル（日本人 EM、IM、PM 及び白人）ごとに算出した。

さらに、AUC0-inf 及び Cmax を自然対数変換し、分散分析モデルを用いて、日本人における CYP2C19の表現型間（EM vs. IM、EM vs. PM 及び IM vs. EM）の幾何平均比及びその90%信頼区間を算出した。

日本人及び白人の薬物動態プロファイルの比較

CYP2C19の表現型ごと（EM、IM 又は PM）の日本人と白人の薬物動態プロファイルを比較するため、各被験者の MK-6482の Cmax 及び AUC0-inf を自然対数変換し、パネルを要因とする分散分析モデルを用いて薬物動態パラメータごとに評価した。最小二乗平均に基づく幾何平均比［日本

人の CYP2C19の表現型（EM、IM 又は PM）／白人］及びその90%信頼区間を算出した。

また、CYP2C19の表現型ごとに日本人と白人の薬物動態を比較するため、各被験者の MK-6482 の Cmax 及び AUC0-inf を自然対数変換し、人種（日本人又は白人）、CYP2C19の表現型（EM、IM 又は PM）及び人種と CYP2C19の表現型の交互作用を要因とする分散分析モデルを用いて薬物動態パラメータごとに評価した。CYP2C19の表現型ごとに最小二乗平均に基づく幾何平均比（日本人／白人）及びその90%信頼区間を算出した。各人種（日本人又は白人）の被験者が4例以上の CYP2C19の表現型のみをモデルに含めた。

【安全性】

すべての有害事象はパネルごとに集計した。身体所見、バイタルサイン、酸素飽和度、12誘導心電図、安全性臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、及びそれらのベースラインからの変化量について要約統計量を算出した。安全性の変数によっては、ベースラインからの変化量を実測尺度（ベースラインからの変化量）にて計算、又は対数尺度上で計算し逆変換（ベースラインからの変化率）して表示した。

2.7.6.2.6.2　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 2.7.6.2.6-3]及び[表 2.7.6.2.6-4]に示す。なお、白人での CYP2C19の表現型は EM/RM が10例、IM が2例、PM が1例だった。

表 2.7.6.2.6-3 被験者の内訳

（All Subjects as Treated）（007 試験）

	パネル A（日本人 CYP2C19 EM）		パネル B（日本人 CYP2C19 IM）		パネル C（日本人 CYP2C19 PM）		パネル D（白人）		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	12		12		12		13		49	
試験の内訳										
完了	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	13	(100.0)	49	(100.0)
治験薬投与の内訳										
投与開始	12		12		12		13		49	
完了	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	13	(100.0)	49	(100.0)
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: [5.3.3.3.1: P007] Table 10-1

表 2.7.6.2.6-4 被験者の背景

（All Subjects as Treated）（007 試験）

	パネル A（日本人 CYP2C19 EM）		パネル B（日本人 CYP2C19 IM）		パネル C（日本人 CYP2C19 PM）		パネル D（白人）		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	12		12		12		13		49	
性別										
女性	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	13	(100.0)	49	(100.0)
年齢（歳）										
0 to 49	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
50 to 59	11	(91.7)	8	(66.7)	10	(83.3)	7	(53.8)	36	(73.5)
60 to 64	1	(8.3)	4	(33.3)	2	(16.7)	5	(38.5)	12	(24.5)
>=65	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
平均	57.7		58.7		57.2		58.2		57.9	
標準偏差	2.5		4.4		3.5		4.8		3.8	
中央値	58.0		58.0		57.0		59.0		58.0	
範囲	53 to 63		50 to 64		52 to 64		50 to 65		50 to 65	
人種										
アジア人	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	0	(0.0)	36	(73.5)
白人	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(100.0)	13	(26.5)
民族ごとの人種										
ヒスパニック系又はラテン系	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
白人	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(92.3)	48	(98.0)
アジア人	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	0	(0.0)	36	(73.5)
白人	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(92.3)	12	(24.5)
身長（cm）										
データを有する被験者数	12		12		12		13		49	
平均	155.7		157.4		156.6		162.7		158.2	
標準偏差	5.1		3.7		6.0		5.5		5.7	
中央値	155.3		158.2		156.6		162.2		158.2	
範囲	146.4 to 164.0		149.5 to 163.3		146.0 to 165.0		156.2 to 171.0		146.0 to 171.0	
体重（kg）										
データを有する被験者数	12		12		12		13		49	
平均	53.0		53.3		51.9		65.6		56.1	

表 2.7.6.2.6-4 被験者の背景

（All Subjects as Treated）（007 試験）（続き）

	パネル A（日本人 CYP2C19 EM）		パネル B（日本人 CYP2C19 IM）		パネル C（日本人 CYP2C19 PM）		パネル D（白人）		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
標準偏差	7.3		6.5		5.1		9.0		9.0	
中央値	52.3		53.4		53.2		66.6		54.1	
範囲	43.4 to 66.2		43.7 to 64.0		43.1 to 60.5		51.0 to 76.9		43.1 to 76.9	
Body Mass Index（kg/m^2）										
<25	11	(91.7)	11	(91.7)	12	(100.0)	8	(61.5)	42	(85.7)
>=25	1	(8.3)	1	(8.3)	0	(0.0)	5	(38.5)	7	(14.3)
データを有する被験者数	12		12		12		13		49	
平均	21.8		21.6		21.1		24.7		22.4	
標準偏差	2.5		2.6		1.4		3.0		2.8	
中央値	20.9		21.9		21.0		24.3		21.9	
範囲	18.7 to 27.4		17.8 to 25.5		19.0 to 23.2		20.9 to 29.4		17.8 to 29.4	
UGT2B17表現型										
UGT2B17 EM	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(30.8)	4	(8.2)
UGT2B17 IM	2	(16.7)	1	(8.3)	3	(25.0)	6	(46.2)	12	(24.5)
UGT2B17 PM	10	(83.3)	11	(91.7)	9	(75.0)	3	(23.1)	33	(67.3)
CYP2C19表現型ごとのUGT2B17表現型										
CYP2C19 EM/RM	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(76.9)	22	(44.9)
UGT2B17 EM	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(23.1)	3	(6.1)
UGT2B17 IM	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(38.5)	7	(14.3)
UGT2B17 PM	10	(83.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(15.4)	12	(24.5)
CYP2C19 IM	0	(0.0)	12	(100.0)	0	(0.0)	2	(15.4)	14	(28.6)
UGT2B17 EM	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
UGT2B17 IM	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(7.7)	2	(4.1)
UGT2B17 PM	0	(0.0)	11	(91.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(22.4)
CYP2C19 PM	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(100.0)	1	(7.7)	13	(26.5)
UGT2B17 IM	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(25.0)	0	(0.0)	3	(6.1)
UGT2B17 PM	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(75.0)	1	(7.7)	10	(20.4)
年齢：治験薬投与時の年齢。すべての被験者が、同意書に署名時は64歳以下であった。										

Source: [5.3.3.3.1: P007] Table 10-2

2.7.6.2.6.3　薬物動態の結果

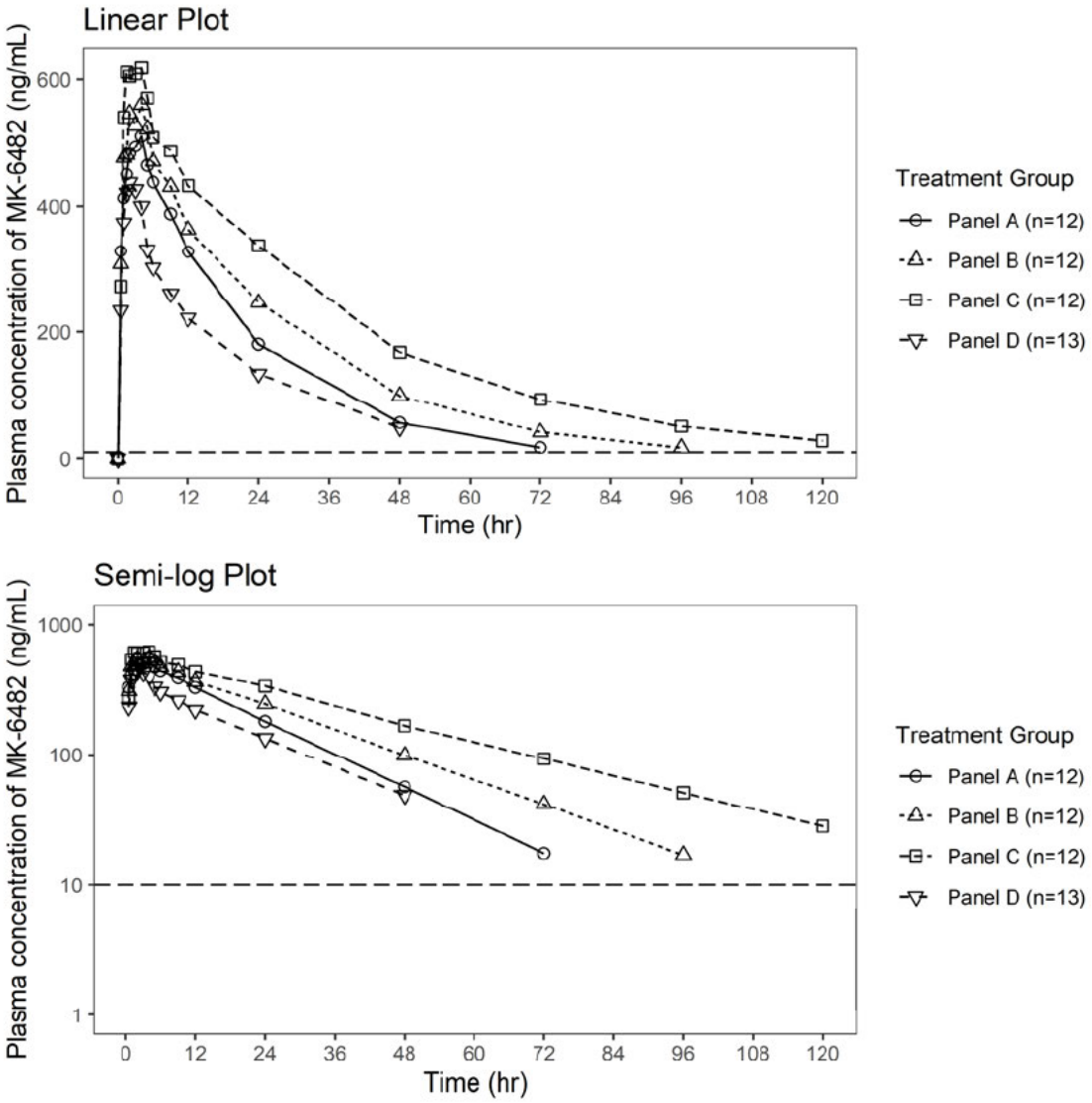
本試験では、MK-6482を投与した全被験者49例から得られた MK-6482及び PT3317の血漿中濃度の全データを薬物動態解析に用いた。

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の平均血漿中濃度推移を[図 2.7.6.2.6-1]に、MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を[表 2.7.6.2.6-5]に示す。また、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の薬物動態の比較を[表 2.7.6.2.6-6]に示す。

MK-6482 40 mg を単回経口投与した際、MK-6482の Tmax の中央値は2.0～2.5時間であった。日本人 CYP2C19 EM、IM、PM 及び白人において、MK-6482の t1/2はそれぞれ14.1、17.6、25.0及び

13.5時間であった。MK-6482の AUC0-inf 及び Cmax は、それぞれ、日本人 CYP2C19 EM で11530 ng·hr/mL 及び614 ng/mL、日本人 CYP2C19 IM で15295 ng·hr/mL 及び672 ng/mL、日本人 CYP2C19 PM で22281 ng·hr/mL 及び742 ng/mL、白人で8217 ng·hr/mL 及び499 ng/mL であった。日本人の CYP2C19 EM、IM 及び PM における MK-6482の AUC0-inf は、白人と比較して、それぞれ1.40倍、1.86倍及び2.71倍に上昇した。

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）



定量下限（LLOQ）：10.0 ng/mL
50%を超える被験者で濃度が LLOQ を下回ったため、パネル A、B、C 及び D でそれぞれ投与後72、96、120及び48時間以降の平均濃度を表示しなかった。

Source: [5.3.3.3.1: P007] Figure 11-1

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）

薬物動態パラメータ	パネル A（日本人 CYP2C19 EM）	パネル B（日本人 CYP2C19 IM）	パネル C（日本人 CYP2C19 PM）	パネル D（白人）	rMSE
N	12	12	12	13	-
AUC0-inf (h· ng/mL)†	11530 (9460, 14052)	15295 (12549, 18641)	22281 (18281, 27155)	8217 (6795, 9937)	0.340
AUC0-last (h· ng/mL)†	11161 (9120, 13660)	14835 (12122, 18156)	21529 (17591, 26348)	7659 (6308, 9300)	0.347
Cmax (ng/mL)†	614 (542, 696)	672 (593, 761)	742 (655, 841)	499 (443, 563)	0.215
Tmax (h)‡	2.50 (0.50, 9.00)	2.00 (1.00, 4.00)	2.25 (0.50, 4.00)	2.00 (0.50, 4.00)	-
$t_{1/2}$ (h)§	14.1 (16.7)	17.6 (24.7)	25.0 (30.8)	13.5 (41.0)	-
CL/F (L/h)§	3.47 (18.5)	2.62 (25.2)	1.80 (35.7)	4.87 (51.7)	-
Vz/F (L)§	70.5 (13.4)	66.4 (15.7)	64.9 (12.6)	94.6 (21.7)	-
AUCext (%)§	2.79 (52.1)	2.76 (43.0)	3.18 (36.2)	5.74 (58.1)	-
λz (/h)§	0.0492 (16.7)	0.0394 (24.7)	0.0277 (30.8)	0.0515 (41.0)	-
MPR,Cmax§	0.0136 (166)	0.00893 (62.6)	0.0154 (170)	0.123 (120)	-
MPR,AUC0-inf§	0.0779 (37.3)	-	0.0643 (8.81)	0.100 (33.3)	-

rMSE：分散分析モデルから算出した平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE × 100は実測尺度での被験者間変動係数%の近似値。
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及びその95%信頼区間を逆変換
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

Source: [5.3.3.3.1: P007] Table 11-1

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）

薬物動態パラメータ	パネル A（日本人 CYP2C19 EM）／パネル D（白人） GMR (90% CI)	パネル B（日本人 CYP2C19 IM）／パネル D（白人） GMR (90% CI)	パネル C（日本人 CYP2C19 PM）／パネル D（白人） GMR (90% CI)
AUC0-inf†	1.40 (1.12, 1.76)	1.86 (1.48, 2.34)	2.71 (2.16, 3.41)
Cmax†	1.23 (1.06, 1.42)	1.35 (1.16, 1.56)	1.49 (1.29, 1.72)

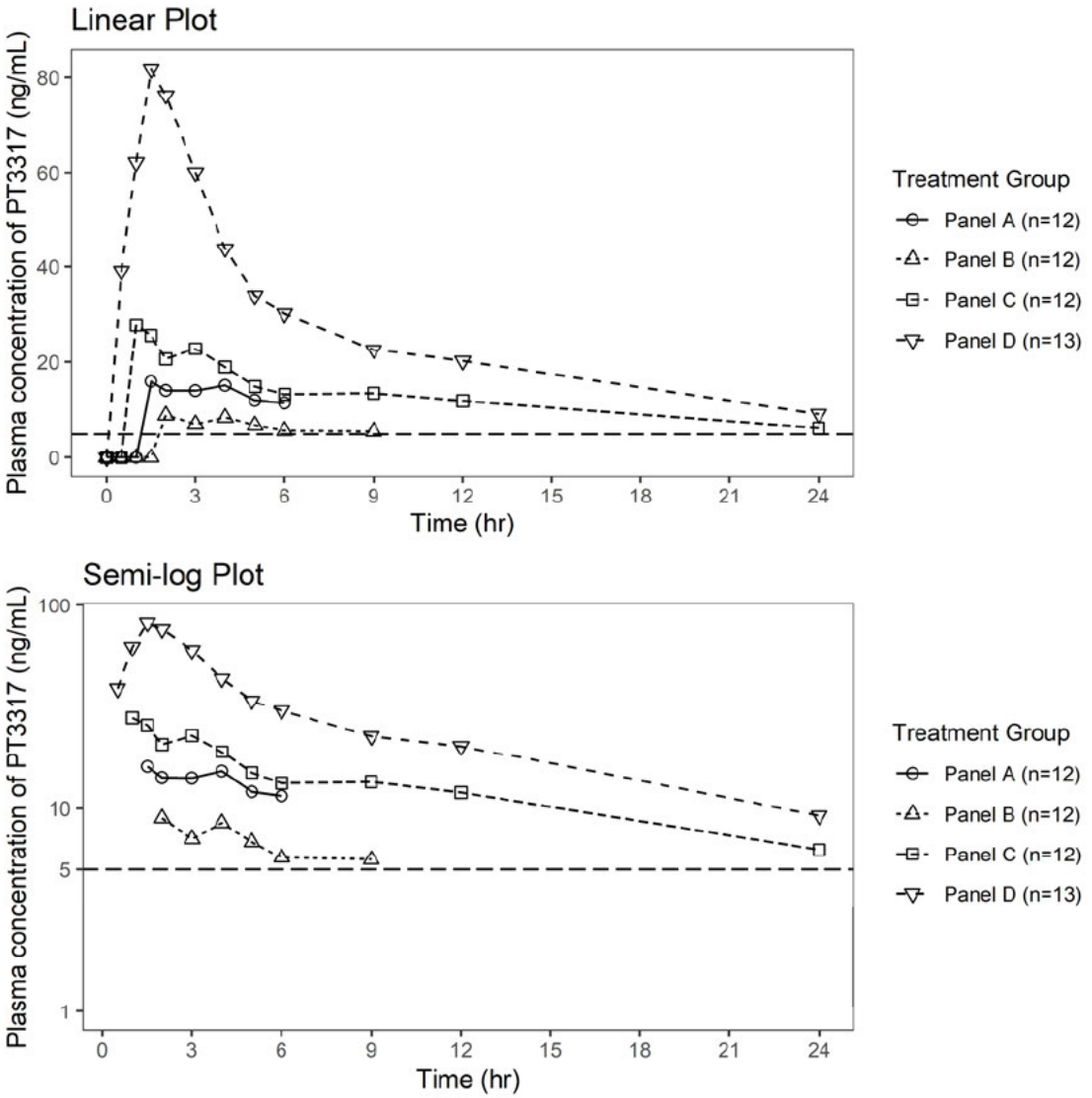
GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均の差及びその90%信頼区間を逆変換

Source: [5.3.3.3.1: P007] Table 11-2

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の平均血漿中濃度推移を[図 2.7.6.2.6-2]に、PT3317の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を[表 2.7.6.2.6-7]に示す。

MK-6482 40 mg を単回経口投与した際、PT3317の Tmax の中央値（範囲）は1.5～2.5時間であった。日本人 CYP2C19 EM、IM、PM 及び白人において、t1/2はそれぞれ12.7時間、18.8時間、25.5時間及び12.1時間であった。PT3317の Cmax は、日本人 CYP2C19 EM、IM、PM 及び白人において、それぞれ13.2、8.75、16.6及び88.3 ng/mL であった。PT3317の AUC0-inf は、日本人 CYP2C19 EM、PM 及び白人において、それぞれ、1192（N = 2）、1254（N = 3）及び1008 ng·hr/mL（N = 8）であった。すべての日本人 CYP2C19 IM 及び一部の CYP2C19 EM、PM、白人被験者では、被験者の血漿中 PT3317濃度は比較的低く、短時間で定量下限に到達したことから、PT3317の AUC0-inf の算出しなかった。MPR,Cmax は、日本人 CYP2C19 EM、IM、PM 及び白人において、それぞれ0.014、0.009、0.015及び0.123であった。MPR,AUC0-inf は、日本人 CYP2C19 EM、PM 及び白人において、それぞれ0.078、0.064及び0.100であった。

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）



定量下限（LLOQ）：5.00 ng/mL
50%を超える被験者で濃度が LLOQ を下回ったため、パネル A、B、C 及び D でそれぞれ投与後6、9、24及び24時間以降の平均濃度を表示しなかった。

Source: [5.3.3.3.1: P007] Figure 11-6

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）

薬物動態パラメータ	パネル A（日本人 CYP2C19 EM）		パネル B（日本人 CYP2C19 IM）		パネル C（日本人 CYP2C19 PM）		パネル D（白人）		rMSE
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	-
AUC0-inf (h· ng/mL)†	2	1192 (821, 1731)	0	-	3	1254 (925, 1701)	8	1008 (837, 1215)	0.237
AUC0-last (h· ng/mL)†	10	63.1 (25.8, 154)	12	30.7 (13.6, 69.4)	12	139 (61.8, 315)	11	611 (261, 1430)	1.397
Cmax (ng/mL)†	10	13.2 (6.95, 25.0)	12	8.75 (4.88, 15.7)	12	16.6 (9.28, 29.8)	11	88.3 (48.0, 162)	1.001
Tmax (h)‡	10	2.00 (0.50, 5.00)	12	2.50 (1.00, 5.00)	12	2.50 (0.50, 5.00)	11	1.50 (0.50, 3.00)	-
$t_{1/2}$ (h)§	8	12.7 (87.9)	8	18.8 (48.9)	10	25.5 (55.4)	11	12.1 (25.4)	-
AUCext (%)§	8	46.1 (111)	8	64.6 (43.0)	10	39.9 (121)	11	22.6 (48.5)	-
λz (/h)§	8	0.0547 (87.9)	8	0.0368 (48.9)	10	0.0271 (55.4)	11	0.0572 (25.4)	-

rMSE：分散分析モデルから算出した平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE × 100は実測尺度での被験者間変動係数%の近似値。CI：信頼区間、GM：幾何平均

† 自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及びその95%信頼区間を逆変換

‡ 中央値（最小値, 最大値）

§ 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

Source: [5.3.3.3.1: P007] Table 11-5

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の薬物動態の比較を[表 2.7.6.2.6-8]に示す。

日本人の CYP2C19の表現型の間で、MK-6482の Cmax は類似していたものの、AUC0-inf には顕著な違いが認められた。CYP2C19 PM において MK-6482の AUC0-inf は、CYP2C19 IM 及び EM と比較して、それぞれ1.46倍及び1.93倍上昇した。CYP2C19 IM において MK-6482の AUC0-inf は、CYP2C19 EM と比較して、1.33倍上昇した。

日本人被験者において、UGT2B17 PM における MK-6482の AUC0-inf の幾何平均は16631 h·ng/mLであり、UGT2B17 IM の幾何平均（12132 ng·hr/mL）よりも高いことが示された（[5.3.3.3.1: P007] Table 11-8）。それに応じて、主要なグルクロン酸代謝物である PT3317の UGT2B17 PM における AUC0-last の幾何平均は36.4 ng·hr/mL であり、UGT2B17 IM の幾何平均（957 ng·hr/mL）よりもかなり低かった（[5.3.3.3.1: P007] Table 11-9）。

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）

薬物動態パラメータ	パネル C（日本人 CYP2C19 PM）／パネル B（日本人 CYP2C19 IM） GMR (90% CI)	パネル C（日本人 CYP2C19 PM）／パネル A（日本人 CYP2C19 EM） GMR (90% CI)	パネル B（日本人 CYP2C19 IM）／パネル A（日本人 CYP2C19 EM） GMR (90% CI)
AUC0-inf†	1.46 (1.15, 1.84)	1.93 (1.53, 2.44)	1.33 (1.05, 1.68)
Cmax†	1.11 (0.95, 1.28)	1.21 (1.04, 1.40)	1.09 (0.94, 1.27)

GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CI：信頼区間
†　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90%信頼区間を逆変換

Source: [5.3.3.3.1: P007] Table 11-6

2.7.6.2.6.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者49例を安全性解析対象集団に含めた。有害事象発現例数を[表 2.7.6.2.6-9]に、副作用発現例数を[表 2.7.6.2.6-10]に示す。

全体で、38.8%（49例中19例）の被験者が1件以上の有害事象を発現した。最も多く報告された有害事象（全体で5%以上）は、頭痛（16.3%）、背部痛（8.2%）、悪心（6.1%）及び尿中白血球陽性（6.1%）であった。全体で、32.7%（49例中16例）の被験者が1件以上の副作用を発現した。最も多く報告された副作用（全体で5%以上）は、頭痛（12.2%）及び悪心（6.1%）であった。ほとんどの副作用は軽度で、4件の中等度の副作用（頭痛、腹部不快感、悪心及び食欲減退が各1件）が3例の被験者で報告された。

有害事象による死亡又は他の重篤な有害事象は報告されなかった。治験の中止に至った有害事象はなかった。その他の注目すべき有害事象はなかった。

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）

	パネル A（日本人 CYP2C19 EM）		パネル B（日本人 CYP2C19 IM）		パネル C（日本人 CYP2C19 PM）		パネル D（白人）		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	12		12		12		13		49	
1件以上の有害事象を発現した被験者数	5	(41.7)	3	(25.0)	3	(25.0)	8	(61.5)	19	(38.8)
有害事象を発現しなかった被験者数	7	(58.3)	9	(75.0)	9	(75.0)	5	(38.5)	30	(61.2)
心臓障害	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(4.1)**
第一度房室ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(2.0)
動悸	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
胃腸障害	**2**	**(16.7)**	**2**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(7.7)**	**5**	**(10.2)**
腹部不快感	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
悪心	2	(16.7)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.1)
口腔知覚不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(7.7)**	**1**	**(2.0)**
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
感染症および寄生虫症	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(7.7)**	**2**	**(4.1)**
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
尿路感染	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**2**	**(16.7)**	**2**	**(16.7)**	**1**	**(7.7)**	**5**	**(10.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(2.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
尿沈渣陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(2.0)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(8.3)	1	(7.7)	3	(6.1)

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）（続き）

	パネル A（日本人 CYP2C19 EM）		パネル B（日本人 CYP2C19 IM）		パネル C（日本人 CYP2C19 PM）		パネル D（白人）		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.0)**
食欲減退	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(8.3)**	**6**	**(46.2)**	**7**	**(14.3)**
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(2.0)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(30.8)	4	(8.2)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
神経系障害	**3**	**(25.0)**	**2**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(38.5)**	**10**	**(20.4)**
異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
頭痛	1	(8.3)	2	(16.7)	0	(0.0)	5	(38.5)	8	(16.3)
感覚鈍麻	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
坐骨神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
味覚障害	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)

すべての被験者を該当する行及び列ごとに1回カウントした。
MedDRA Version: 23.0

Source: [5.3.3.3.1: P007] Table 12-2

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）

	パネル A（日本人 CYP2C19 EM）		パネル B（日本人 CYP2C19 IM）		パネル C（日本人 CYP2C19 PM）		パネル D（白人）		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	12		12		12		13		49	
1件以上の副作用を発現した被験者数	5	(41.7)	3	(25.0)	2	(16.7)	6	(46.2)	16	(32.7)
副作用を発現しなかった被験者数	7	(58.3)	9	(75.0)	10	(83.3)	7	(53.8)	33	(67.3)
心臓障害	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(4.1)**
第一度房室ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(2.0)
動悸	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
胃腸障害	**2**	**(16.7)**	**2**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(7.7)**	**5**	**(10.2)**
腹部不快感	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
悪心	2	(16.7)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.1)
口腔知覚不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(7.7)**	**1**	**(2.0)**
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**2**	**(16.7)**	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(6.1)**
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
尿沈渣陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(2.0)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(8.3)	0	(0.0)	2	(4.1)
代謝および栄養障害	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.0)**
食欲減退	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(7.7)**	**1**	**(2.0)**
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
神経系障害	**3**	**(25.0)**	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(30.8)**	**8**	**(16.3)**
異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.0)
頭痛	1	(8.3)	1	(8.3)	0	(0.0)	4	(30.8)	6	(12.2)
感覚鈍麻	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
味覚障害	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)

すべての被験者を該当する行及び列ごとに1回カウントした。
MedDRA Version: 23.0

Source: [5.3.3.3.1: P007] Table 12-3

2.7.6.2.6.5　結論

【薬物動態】

- 日本人及び白人健康被験者に MK-6482を単回経口投与した際の MK-6482の曝露量は、日本人 CYP2C19 PM で最も高く、IM、EM 及び白人の順であった。日本人 CYP2C19 EM、IM 及び PM における MK-6482の AUC0-inf は、白人と比較して、それぞれ1.40倍、1.86倍及び2.71倍上昇した。
- 日本人において、CYP2C19 PM における MK-6482の AUC0-inf は、CYP2C19 IM 及び EM と比較して、それぞれ1.46倍及び1.93倍上昇した。CYP2C19 IM における MK-6482の AUC0-inf は、CYP2C19 EM と比較して1.33倍上昇した。

- 日本人において、UGT2B17 PM では、UGT2B17 IM と比較して、MK-6482の曝露量は高く、PT3317の曝露量は低かった。

【安全性】

- 日本人及び白人健康被験者に MK-6482 40 mg を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。

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）

治験総括報告書[5.3.3.3.3: P020]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.7.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人被験者を対象とした 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／020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、2施設

治験期間

2022年6月24日～2024年1月2日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

非日本人中等度肝機能障害被験者に MK-6482 80 mg を単回経口投与した際の MK-6482の血漿中

薬物動態を、マッチングさせた対照健康被験者の血漿中薬物動態と比較する。

【副次目的】

非日本人中等度肝機能障害被験者に MK-6482 80 mg を単回経口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、中等度肝機能障害被験者及びマッチングさせた対照健康被験者を対象とした、非無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同試験であった。

治験薬投与前28日以内に被験者のスクリーニングを実施し、MK-6482 80 mg を単回経口投与した。

合計17例の男性被験者（精管切除術又は外科的避妊手術を受けた者）及び女性被験者（妊娠の可能性がない者のみ）を組み入れた。内訳は、Child-Pugh 分類に基づく中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh スコアが7～9点）が9例（9例中5例は、総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超～3倍以下の範囲内）及び被験者背景をマッチングさせた対照健康被験者が8例であった。

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

投与期間

単回

用法・用量

MK-6482 80 mg（市販予定製剤40-mg 錠 × 2錠）を単回経口投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.7-1]に示す。

表 2.7.6.2.7-1 治験薬の内容（020 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-6482	40-mg	錠剤

Source: [5.3.3.3.3: P020] Table 9-2

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.0 kg/m^{2}以上40.0 kg/m^{2}以下、18歳以上75歳以下の男性被験者（精管切除術又は外科的避妊手術を受けた者）及び女性被験者（妊娠の可能性がない者のみ）。中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh スコアが7～9点）を少なくとも8例組み入れ、そのうち少なくとも5例は総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超～3倍以下（NCI 臓器機能不全ワーキンググループ分類における中等度肝機能障害のビリルビンの基準）であるようにした。各対照健康被験者は、中等度肝機能障害被験者の平均年齢（±15歳）、平均体格指数（BMI）（±20%）、性別（各群で男性／女性の比が同様）及び UGT2B17の表現型（EM が2例以上及び IM が2例以上）とマッチングさせた。

評価基準

【薬物動態】

MK-6482の血漿中薬物濃度測定用検体を1日目の投与前及び投与後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の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、AUC0-24、AUC0-inf、AUC0-last、AUC0-24、t1/2、CL/F 及び Vz/F）を算出した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン（安静時）、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】

各被験者の MK-6482の薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-24、AUC0-last 及び Cmax）を自然対数変換し、集団（中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者）を固定効果として含めた線形固定効果モデルを用いて薬物動態パラメータごとにそれぞれ評価した。このモデルは SAS PROC MIXED の REPEATED 及び GROUP ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて、集団間の不等分散を許容した。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（DDFM=KR）。自然対数尺度上で最小二乗平均及び t 分布に基づく90%信頼区間を集団ごとに算出した。最小二乗平均及びその90%信頼区間を逆変換し、元の尺度での各集団の幾何平均の推定値及び信頼区間を求めた。

Child-Pugh 分類に基づく中等度肝機能障害被験者と対照健康被験者を比較するため、各薬物動態パラメータに対し、最小二乗平均の差（中等度肝機能障害被験者－対照健康被験者）及びその両側90%信頼区間を、前述のモデルを用いて算出した。最小二乗平均及びその90%信頼区間を逆変換し、各薬物動態パラメータの幾何平均比（中等度肝機能障害被験者／対照健康被験者）及びそ

の90%信頼区間を算出した。

【安全性】

各被験者のすべての有害事象、バイタルサイン、12誘導心電図、酸素飽和度及び安全性臨床検査の一覧表を作成し、グループごとに集計し表にまとめた。必要に応じ、安全性臨床検査、バイタルサイン及び／又は12誘導心電図の要約統計量を算出した。

2.7.6.2.7.2　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 2.7.6.2.7-2]及び[表 2.7.6.2.7-3]に示す。

表 2.7.6.2.7-2 被験者の内訳

（All Participants as Treated Population）（020 試験）

	中等度肝機能障害被験者		対照健康被験者	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	9		8	
試験の内訳				
完了	9	(100.0)	8	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)
治験薬投与の内訳				
投与開始	9		8	
完了	9	(100.0)	8	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)
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: [5.3.3.3.3: P020] Table 10-1

表 2.7.6.2.7-3 被験者の背景

（All Participants as Treated Population）（020 試験）

	中等度肝機能障害被験者		対照健康被験者	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	9		8	
性別				
女性	8	(88.9)	8	(100.0)
男性	1	(11.1)	0	(0.0)
年齢（歳）				
データを有する被験者数	9	(100.0)	8	(100.0)
平均	60.7		61.4	
標準偏差	2.69		5.63	
中央値	60.0		61.0	
範囲	57 to 66		53 to 69	
人種				
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	(0.0)	2	(25.0)
白人	9	(100.0)	6	(75.0)
民族				
ヒスパニック系又はラテン系	2	(22.2)	3	(37.5)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	7	(77.8)	5	(62.5)
身長（cm）				
データを有する被験者数	9	(100.0)	8	(100.0)
平均	166.4		163.2	
標準偏差	8.56		9.10	
中央値	166.0		165.0	
範囲	155 to 181		150 to 176	
体重（kg）				
データを有する被験者数	9	(100.0)	8	(100.0)
平均	87.24		80.61	
標準偏差	14.579		16.726	
中央値	90.00		79.60	
範囲	62.6 to 107.2		59.2 to 114.1	
Body Mass Index（kg/m^2）				
データを有する被験者数	9	(100.0)	8	(100.0)
平均	31.444		30.000	

表 2.7.6.2.7-3 被験者の背景

（All Participants as Treated Population）（020 試験）（続き）

	中等度肝機能障害被験者		対照健康被験者	
	n	%	n	(%)
Body Mass Index（kg/m^2）				
標準偏差	4.5031		3.2950	
中央値	31.000		29.500	
範囲	25.00 to 39.00		26.00 to 37.00	
Child-Pugh スコア				
データを有する被験者数	9	(100.0)		
平均	8.0			
標準偏差	0.71			
中央値	8.0			
範囲	7 to 9			
UGT2B17表現型				
Intermediate Metabolizer	4	(44.4)	5	(62.5)
Normal Metabolizer	3	(33.3)	2	(25.0)
Poor Metabolizer	2	(22.2)	1	(12.5)
CYP2C19表現型				
Intermediate Metabolizer	1	(11.1)	1	(12.5)
Normal Metabolizer	4	(44.4)	5	(62.5)
Rapid Metabolizer	4	(44.4)	1	(12.5)
Ultra-rapid Metabolizer	0	(0.0)	1	(12.5)
Extensive metabolizer は、normal metabolizer として集計した。				

Source: [5.3.3.3.3: P020] Table 10-2

2.7.6.2.7.3　薬物動態の結果

本試験では、全被験者17例から得られたデータを薬物動態解析に用いた。

Child-Pugh 分類に基づく中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者に MK-6482 80 mg を単回経口投与した際の MK-6482の血漿中薬物動態パラメータを[表 2.7.6.2.7-4]に示す。また、中等度肝機能障害被験者と対照健康被験者との MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.6.2.7-5]に示す。

中等度肝機能障害被験者における AUC0-inf、AUC0-last、AUC0-24及び Cmax は、対照健康被験者と比較して、それぞれ約1.52倍、1.43倍、1.09倍及び0.98倍であった。

中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者での Tmax の中央値はいずれも2.00時間であった。中等度肝機能障害被験者での t1/2の幾何平均（23.5時間）は、対照健康被験者（15.4時間）より長かった。

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）

	中等度肝機能障害被験者			対照健康被験者		
MK-6482の薬物動態パラメータ	n	GM	GCV (%)	n	GM	GCV (%)
AUC0-inf (ng•hr/mL)	9	22500	80.3	8	14800	35.1
AUC0-last (ng•hr/mL)	9	20500	67.8	8	14400	36.5
AUC0-24 (ng•hr/mL)	9	10500	34.5	8	9650	28.8
Cmax (ng/mL)	9	852	28.7	8	870	31.4
CL/F (L/hr)	9	3.56	80.3	8	5.39	35.1
Apparent terminal t1/2 (hr)	9	23.5	70.5	8	15.4	16.4
Tmax† (hr)	9	2.00	(0.50, 3.00)	8	2.00	(1.00, 3.00)
Vz/F (L)	9	121	18.1	8	120	27.4

† 中央値（最小値, 最大値）
GM：幾何平均、GCV：幾何平均に基づく変動係数

Source: [5.3.3.3.3: P020] Table 11-1

C Confidential

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）

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

† SD：線形固定効果モデルにより算出した各群の標準偏差。SD × 100は実測尺度での変動係数%の近似値。
‡ 自然対数変換後に線形固定効果モデルにより算出した最小二乗平均及びその信頼区間の逆変換値。
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数(%)
GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比

Source: [5.3.3.3.3: P020] Table 11-2

2.7.6.2.7.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者17例を安全性解析対象集団に含めた。

中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者に対する MK-6482 80 mg の単回経口投与は概して安全で、忍容性は良好であった。合計2例［中等度肝機能障害被験者1例（11.1%）及び対照健康被験者1例（12.5%）］に2件の有害事象（それぞれ、中等度の消化不良及び頭痛）が認められ、うち1件（頭痛）は治験薬と関連ありと判定された。

臨床検査、バイタルサイン及び安全性心電図の評価において、臨床的に意味のある結果は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象及び治験の中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.2.7.5　結論

【薬物動態】

- 中等度肝機能障害被験者における MK-6482の AUC0-inf 及び AUC0-last の幾何平均は、対照健康被験者と比較して、それぞれ52%及び43%高かった。AUC0-24及び Cmax の幾何平均並びに Tmax の中央値は中等度肝機能障害被験者と対照健康被験者で類似していた。中等度肝機能障害被験者の t1/2の幾何平均は、対照健康被験者より長かった。

【安全性】

- 中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者に対して MK-6482 80 mg を単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。

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）

治験総括報告書[5.3.3.3.4: P021]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.8.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人被験者を対象とした 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／021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

2022年7月12日～2024年4月11日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

非日本人末期腎不全被験者にHD前及びHD後にMK-6482 120 mgを単回経口投与した際の血漿中薬物動態を比較するとともに、マッチングさせた対照健康被験者における血漿中薬物動態とも比較する。

【副次目的】

非日本人末期腎不全被験者にMK-6482 120 mgを単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

HDによるMK-6482の除去の程度を評価する。

試験デザイン

本試験は、末期腎不全被験者及びマッチングさせた対照健康被験者を対象とした、非無作為化、非盲検、並行群間、単施設試験であった。

治験薬投与前28日以内に被験者のスクリーニングを実施した。

末期腎不全被験者にはMK-6482 120 mgを2つの投与期で単回経口投与した。

第1期では、末期腎不全被験者に対して、通常のHD終了直後にMK-6482 120 mgを単回経口投与し、投与後72時間までMK-6482の薬物動態評価用検体を採取した。月曜日、水曜日及び金曜日にHDを実施する被験者には、金曜日のHD終了直後にMK-6482を投与した。火曜日、木曜日及び土曜日にHDを実施する被験者には、土曜日のHD終了直後にMK-6482を投与した。被験者の次回の定期HD（月曜日又は火曜日）は、投与後72時間の採血直後に開始した。投与後72時間以内にHDを開始した場合は、MK-6482の薬物動態評価用検体をHD前に採取した。

第2期では、末期腎不全被験者に対して、通常の予定されたHD開始の約2時間前にMK-6482 120 mgを単回経口投与し、投与後72時間までMK-6482の薬物動態評価用検体を採取した。月曜日、

水曜日及び金曜日に HD を実施する被験者には、金曜日の HD 開始の約2時間前に MK-6482を投与した。火曜日、木曜日及び土曜日に HD を実施する被験者には、土曜日の HD 開始の約2時間前に MK-6482を投与した。投与後2時間の薬物動態評価用検体の採取直後に HD を開始し、HD は4時間実施した。HD 開始時には、透析回路の静脈側から血漿検体を採取し、HD 中は約30分ごとに透析回路の静脈側及び動脈側の血漿検体を採取して MK-6482の薬物動態を評価した。各投与期での MK-6482の投与の間には7日間以上の休薬期間を設けた。

合計14例（末期腎不全被験者8例及び被験者背景をマッチングさせた対照健康被験者6例）を組み入れた。末期腎不全被験者8例のうち、1例が第1期完了後に同意撤回により試験を中止した。

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

投与期間

単回

用法・用量

MK-6482 120 mg（市販予定製剤40-mg 錠 × 3錠）を単回経口投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.8-1]に示す。

表 2.7.6.2.8-1 治験薬の内容（021 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-6482	40-mg	錠剤

Source: [5.3.3.3.4: P021] Table 9-2

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.0 kg/m^{2}以上46.0 kg/m^{2}以下、18歳以上75歳以下の男性被験者（精管切除術又は外科的避妊手術を受けた者）及び女性被験者（妊娠の可能性がない者のみ）。末期腎不全被験者を少なくとも6例、腎機能が正常なマッチングさせた対照健康被験者を少なくとも6例組み入れることとした。各対照健康被験者は、末期腎不全被験者の平均年齢（±15歳）、平均体格指数（BMI）（±20%）、性別（各群で男性／女性の比が同様）及び UGT2B17の表現型（EM が2例以上及び IM が2例以上）とマッチングさせた。

評価基準

【薬物動態】

MK-6482の血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後72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（Cmax、Tmax、AUC0-24、AUC0-inf、AUC0-last、t1/2、CL/F 及び Vz/F）を算出した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン（安静時）、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】

各被験者の薬物動態パラメータ（AUC0-inf、AUC0-24及び Cmax）を自然対数変換し、集団［末期腎不全被験者（HD 前投与及び HD 後投与）及び腎機能が正常な対照健康被験者］を固定効果として含めた線形混合効果モデルを用いて薬物動態パラメータごとにそれぞれ評価した。SAS PROC MIXED の REPEATED 及び SUBJECT ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて、集団間の不等分散を許容し、同一末期腎不全被験者内における HD 前投与及び HD 後投与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（DDFM=KR）。自然対数尺度上で最小二乗平均及び t 分布に基づく90%信頼区間を集団ごとに算出した。最小二乗平均及びその90%信頼区間を逆変換し、元の尺度での各集団の幾何平均の推定値及び信頼区間を求めた。

末期腎不全被験者での HD 前投与及び HD 後投与の薬物動態並びに末期腎不全被験者及び腎機能が正常な被験者の薬物動態を比較するため、各薬物動態パラメータに対し、最小二乗平均の差（末期腎不全被験者の HD 前投与－末期腎不全被験者の HD 後投与、末期腎不全被験者の HD 前投与－対照健康被験者及び末期腎不全被験者の HD 後投与－対照健康被験者）及びその両側90%信頼区間を、前述のモデルを用いて算出した。最小二乗平均及びその90%信頼区間を逆変換し、各薬物動態パラメータの幾何平均比（末期腎不全被験者の HD 前投与／末期腎不全被験者の HD 後投与、末期腎不全被験者の HD 前投与／対照健康被験者及び末期腎不全被験者の HD 後投与／対照健康被験者）及びその90%信頼区間を算出した。HD による血漿中 MK-6482の除去の程度は、最小二乗平均の差に基づく幾何平均比（末期腎不全被験者の HD 前投与／末期腎不全被験者の HD 後投与）及びその90%信頼区間に基づき評価した。

【安全性】

各被験者のすべての有害事象、バイタルサイン、12誘導心電図、酸素飽和度及び安全性臨床検査の一覧表を作成し、グループごとに集計し表にまとめた。必要に応じ、安全性臨床検査、バイタルサイン及び／又は12誘導心電図の要約統計量を算出した。

2.7.6.2.8.2 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 2.7.6.2.8-2]及び[表 2.7.6.2.8-3]に示す。

表 2.7.6.2.8-2 被験者の内訳

（All Participants as Treated Population）（021 試験）

	末期腎不全被験者		対照健康被験者	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		6	
試験の内訳				
完了	7	(87.5)	6	(100.0)
中止	1	(12.5)	0	(0.0)
被験者による同意撤回	1	(12.5)	0	(0.0)
治験薬投与の内訳				
投与開始	8		6	
完了	7	(87.5)	6	(100.0)
中止	1	(12.5)	0	(0.0)
被験者による同意撤回	1	(12.5)	0	(0.0)
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: [5.3.3.3.4: P021] Table 10-1

表 2.7.6.2.8-3 被験者の背景

（All Participants as Treated Population）（021 試験）

	末期腎不全被験者		対照健康被験者	
	n	%	n	(%)
総被験者数	8		6	
性別				
女性	8	(100.0)	6	(100.0)
男性	0	(0.0)	0	(0.0)
年齢（歳）				
データを有する被験者数	8	(100.0)	6	(100.0)
平均	57.3		55.5	
標準偏差	8.48		7.42	
中央値	56.5		54.0	
範囲	45 to 67		46 to 68	
人種				
黒人又はアフリカ系アメリカ人	7	(87.5)	2	(33.3)
白人	0	(0.0)	4	(66.6)
白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1	(12.5)	0	(0.0)
民族				
ヒスパニック系又はラテン系	2	(25.0)	1	(16.6)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	6	(75.0)	5	(83.3)
身長（cm）				
データを有する被験者数	8	(100.0)	6	(100.0)
平均	164.86		165.47	
標準偏差	3.399		8.943	
中央値	166.00		166.30	
範囲	159.0 to 169.0		151.0 to 177.2	
体重（kg）				
データを有する被験者数	8	(100.0)	6	(100.0)
平均	88.75		85.43	
標準偏差	22.088		15.561	
中央値	80.95		79.45	
範囲	66.9 to 128.7		71.6 to 113.0	
Body Mass Index（kg/m^2）				
データを有する被験者	8	(100.0)	6	(100.0)
平均	32.9		31.0	
標準偏差	8.69		3.63	
中央値	30.5		31.0	
範囲	24 to 46		27 to 36	

Source: [5.3.3.3.4: P021] Table 10-2

2.7.6.2.8.3　薬物動態の結果

本試験では、全被験者14例から得られたデータを薬物動態解析に用いた。

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を[表 2.7.6.2.8-4]に示す。また、末期腎不全被験者（HD 前及び HD 後）と対照健康被験者、末期腎不全被験者での HD 前投与と HD 後投与での MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.6.2.8-5]に示す。

末期腎不全被験者に HD 前に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の MK-6482の血漿中 AUC0-inf、AUC0-24及び Cmax は、対照健康被験者と比較して、それぞれ約0.94倍、0.82倍、及び0.85倍であった。末期腎不全被験者に HD 後に MK-6482を投与した際の AUC0-inf、AUC0-24及び

Cmax は、対照健康被験者と比較して、それぞれ約1.14倍、0.93倍、及び0.70倍であった。末期腎不全被験者に HD 前に MK-6482を投与した際の AUC0-inf、AUC0-24及び Cmax は、末期腎不全被験者の HD 後の投与時と比較して、それぞれ約0.82倍、0.88倍、及び1.22倍であった。

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 Tmax の中央値は、それぞれ2.00時間、4.00時間及び1.00時間であり、t1/2の幾何平均はそれぞれ15.1時間、17.1時間及び13.9時間であった。

末期腎不全被験者に HD 前に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際（第2期）の透析液中の MK-6482の薬物動態パラメータを[表 2.7.6.2.8-6]に示す。第2期では、HD は、投与後2時間の薬物動態評価用検体の採取直後に開始した。MK-6482の HD 中（投与後2～6時間）は、約30分ごとに透析回路の静脈側及び動脈側の血漿検体を採取した結果に基づき、HD 中の透析回路の動脈側の AUC［AUC(2-6)Ca］及び静脈側の AUC［AUC(2-6)Cv］を評価した。血漿中 MK-6482の透析クリアランス（$CLD_{,plasma}$）の幾何平均は78.4 mL/min であった。

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）

	末期腎不全被験者（HD 前投与）			末期腎不全被験者（HD 後投与）			対照健康被験者		
MK-6482の薬物動態パラメータ	N	GM	GCV (%)	N	GM	GCV (%)	N	GM	GCV (%)
AUC0-inf[*] (ng•hr/mL)	7	17100	91.3	8	21100	91.3	6	18500	41.4
AUC0-last (ng•hr/mL)	7	15600	76.5	8	19000	75.1	6	17900	40.3
AUC0-24 (ng•hr/mL)	7	10700	50.5	8	12300	50.7	6	13200	30.7
Cmax (ng/mL)	7	1110	44.0	8	907	46.7	6	1300	26.1
Tmax[†] (hr)	7	2.00	(1.00, 3.00)	8	4.00	(1.50, 9.00)	6	1.00	(0.50, 3.00)
Apparent terminal t1/2[‡,§] (hr)	7	15.1	68.1	8	17.1	57.6	6	13.9	20.9
CL/F (L/hr)	7	7.00	91.3	8	5.68	91.3	6	6.48	41.4
Vz/F (L)	7	152	33.5	8	140	29.5	6	130	25.5

[*] 1例の末期腎不全被験者（HD 前及び HD 後）では、AUC0-inf に対する外挿部分の割合が25%を超えた。
[†] 中央値（最大値, 最小値）
[‡] 1例の末期腎不全被験者（HD 後）及び2例の末期腎不全被験者（HD 前及び HD 後）では検体採取期間が t1/2の3倍未満であった。
[§] 1例の末期腎不全被験者（HD 前及び HD 後）では、t1/2は λz の算出に用いられた採血時点の時間幅を超えた。
GM：幾何平均、GCV：幾何平均に基づく変動係数、HD：血液透析

Source: [5.3.3.3.4: P021] Table 11-1

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）

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

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

* 1例の末期腎不全被験者（HD 前及び HD 後）では AUC0-inf に対する外挿部分の割合が25%を超えた。
† SD：線形混合効果モデルにより算出した各群の標準偏差。SD × 100は実測尺度での変動係数%の近似値。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより算出した最小二乗平均及びその信頼区間の逆変換値。
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、HD：血液透析

Source: [5.3.3.3.4: P021] Table 11-2

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）

	末期腎不全被験者（HD 前投与）		
透析液中の血漿中 MK-6482の薬物動態パラメータ	N	GM	GCV (%)
AUC(2-6)Ca (ng•hr/mL)	7	2940	48.9
AUC(2-6)Cv (ng•hr/mL)	7	2250	41.8
$CLD_{,plasma}$ (mL/min)	7	78.4	53.5

GM：幾何平均、GCV：幾何平均に基づく変動係数、HD：血液透析、Ca：透析回路の動脈側、Cv：透析回路の静脈側、$CLD_{,plasma}$：血漿中 MK-6482の透析クリアランス、
AUC(2-6)Ca：HD 中（投与後2～6時間）の透析回路の動脈側採血結果に基づく AUC
AUC(2-6)Cv：HD 中（投与後2～6時間）の透析回路の静脈側採血結果に基づく AUC

Source: [5.3.3.3.4: P021] Table 11-3

2.7.6.2.8.4　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。

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

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

臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図の評価において、臨床的に意味のある結果は認められなかった。死亡、注目すべき事象及び治験の中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.2.8.5　結論

【薬物動態】

- 末期腎不全被験者に HD 前に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の血漿中の MK-6482 の AUC0-inf、AUC0-24及び Cmax は、末期腎不全被験者に HD 後に投与した際と比較して、それぞれ約0.82倍、0.88倍、及び1.22倍であった。
- 末期腎不全被験者に HD 前に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の血漿中の MK-6482 の AUC0-inf、AUC0-24及び Cmax は、対照健康被験者と比較して、それぞれ約0.94倍、0.82倍、及び0.85倍であった。
- 末期腎不全被験者に HD 後に MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の血漿中の MK-6482 の AUC0-inf、AUC0-24及び Cmax は、対照健康被験者と比較して、それぞれ約1.14倍、0.93倍、及び0.70倍であった。
- MK-6482の $CLD_{,plasma}$ の幾何平均は78.4 mL/min であった。

【安全性】

- 末期腎不全被験者及び対照健康被験者に対して MK-6482 120 mg を単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。

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）

治験総括報告書[5.3.3.3.2: P025]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.9.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／025試験

治験依頼者

MSD株式会社

実施医療機関

日本、1施設

治験期間

2022年4月21日～2022年10月1日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

日本人健康被験者に MK-6482を単回経口投与した際の MK-6482の血漿中薬物動態データを得る。

【副次目的】

日本人健康被験者にMK-6482を単回経口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、24例（計画例数）の妊娠の可能性がない健康女性を対象とした、非無作為化、非対照、単施設、非盲検試験であった。本試験は4つのパネルで構成され、各被験者にMK-6482 80又は120 mgを単回経口投与した[表 2.7.6.2.9-1]。パネルA、B及びCは、並行して実施した。パネルDは、パネルA、B及びCの治験薬投与後に開始した。

表 2.7.6.2.9-1 治験薬の投与順序（025 試験）

パネル	例数 [a]	MK-6482の用量
A	6	80 mg
B	6	120 mg
C	6	80 mg
D	6	120 mg

[a]　各パネルにおいて、異なる6例に MK-6482を単回投与

パネル A 及び B：UGT2B17 PM/CYP2C19 IM
パネル C 及び D：UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM

表現型の定義
UGT2B17 PM：del/del アレル
CYP2C19 IM：*1/*2又は*1/*3アレル
CYP2C19 PM：*2/*2、*2/*3又は*3/*3アレル

Source: [5.3.3.3.2: P025] 9.1 項

投与期間

単回

用法・用量

MK-6482 80 mg（市販予定製剤40-mg 錠 × 2錠）又は120 mg（市販予定製剤40-mg 錠 × 3錠）を単回経口投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.9-2]に示す。

表 2.7.6.2.9-2 治験薬の内容（025 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-6482	80 mg（40-mg 錠 × 2錠）（パネル A 及び C）	錠剤
MK-6482	120 mg（40-mg 錠 × 3錠）（パネル B 及び D）	錠剤

Source: [5.3.3.3.2: P025] synopsis

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が30 kg/m^{2}以下、45歳以上64歳以下の妊娠の可能性がない健康女性

評価基準

【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21日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（Cmax、Tmax、AUC0-last、AUC0-inf、CL/F、Vz/F 及び t1/2）を算出した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン（安静時）、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】

各被験者の MK-6482の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC0-last 及び AUC0-inf）を自然対数変換し、パネルを要因とする分散分析モデルを用いて薬物動態パラメータごとにそれぞれ評価した。自然対数尺度上で最小二乗平均及び t 分布に基づく95%信頼区間をパネルごとに算出した。最小二乗平均並びに信頼区間の上限及び下限を逆変換し、元の尺度での幾何平均の推定値及び信頼区間を求めた。

さらに、表現型（UGT2B17 PM/CYP2C19 IM 及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM）間の Cmax 及び AUC0-inf を含む薬物動態パラメータを用量（80及び120 mg）ごとに比較する目的で、最小二乗平均値の比［(パネル C／パネル A）及び（パネル D／パネル B)］及び対応する90%信頼区間をモデルから得られた平均二乗誤差及び t 分布を参照して算出した。パネルで層別した AUC0-inf 及び Cmax を含む薬物動態パラメータの分布図も併せて作成した。

【安全性】

すべての有害事象はパネルごとに集計した。身体所見、バイタルサイン、経皮的酸素飽和度、12誘導心電図、安全性臨床検査値、及びそれらのベースラインからの変化量について要約統計量を算出した。ベースラインからの差異は、評価項目により原尺度で計算（ベースラインからの変化量)、又は自然対数尺度で計算後、逆変換（ベースラインからの変化率）して表示した。

2.7.6.2.9.2　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 2.7.6.2.9-3]及び[表 2.7.6.2.9-4]に示す。

表 2.7.6.2.9-3 被験者の内訳

（All Participants as Treated）（025 試験）

	パネルA 80 mg (PM/IM)		パネルB 120 mg (PM/IM)		パネルC 80 mg (PM/PM)		パネルD 120 mg (PM/PM)		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		6		6		24	
試験の内訳										
完了	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6†	(100.0)	24	(100.0)
治験薬投与の内訳										
投与開始	6		6		6		6		24	
完了	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)

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。
PM/IM：UGT2B17 PM/CYP2C19 IM
PM/PM：UGT2B17/CYP2C19の両酵素がPM
† 1例が治験薬投与後24時間の実施項目完了後に同意撤回した。しかし、事後検査を同意撤回と同日に実施したため、本被験者を治験薬投与完了及び試験完了した被験者として取り扱った。

Source: [5.3.3.3.2: P025] 10.1 項、Table 10-1

表 2.7.6.2.9-4 被験者の背景

（All Participants as Treated）（025 試験）

	パネルA 80 mg (PM/IM)		パネルB 120 mg (PM/IM)		パネルC 80 mg (PM/PM)		パネルD 120 mg (PM/PM)		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		6		6		24	
性別										
女性	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)
年齢（歳）										
0 to 49	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(4.2)
50 to 59	4	(66.7)	6	(100.0)	4	(66.7)	4	(66.7)	18	(75.0)
60 to 64	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	5	(20.8)
>=65	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平均	58.3		55.3		57.3		55.2		56.5	
標準偏差	3.4		2.9		2.7		5.9		3.9	
中央値	58.0		55.0		57.5		56.0		57.0	
範囲	53 to 62		51 to 59		53 to 60		45 to 63		45 to 63	
人種										
アジア人	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)
民族ごとの人種										
非ヒスパニック系又は非ラテン系	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)
身長（cm）										
データを有する被験者数	6		6		6		6		24	
平均	152.6		158.1		155.9		159.8		156.6	
標準偏差	5.5		3.8		6.0		4.5		5.4	
中央値	151.9		159.0		156.0		160.5		157.4	
範囲	146.3 to 161.1		153.2 to 162.7		146.9 to 163.1		154.0 to 165.2		146.3 to 165.2	
体重（kg）										
データを有する被験者数	6		6		6		6		24	
平均	54.2		56.3		52.4		63.5		56.6	
標準偏差	4.5		6.3		2.6		6.7		6.5	
中央値	54.9		59.3		52.2		63.5		56.0	
範囲	47.2 to 58.7		45.7 to 61.1		49.4 to 55.7		53.8 to 73.1		45.7 to 73.1	

表 2.7.6.2.9-4 被験者の背景

（All Participants as Treated）（025 試験）（続き）

	Panel A 80 mg (PM/IM)		Panel B 120 mg (PM/IM)		Panel C 80 mg (PM/PM)		Panel D 120 mg (PM/PM)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Body Mass Index（kg/m^2）										
<25	3	(50.0)	4	(66.7)	6	(100.0)	2	(33.3)	15	(62.5)
>=25	3	(50.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	4	(66.7)	9	(37.5)
データを有する被験者数	6		6		6		6		24	
平均	23.5		22.7		21.5		24.8		23.1	
標準偏差	3.1		3.1		1.6		2.9		2.9	
中央値	24.0		24.0		21.5		25.0		24.0	
範囲	20.0 to 28.0		17.0 to 25.0		19.0 to 24.0		20.0 to 29.0		17.0 to 29.0	

年齢：治験薬投与時の年齢。すべての被験者が、同意書に署名時は64歳以下であった。
PM/IM：UGT2B17 PM/CYP2C19 IM
PM/PM：UGT2B17/CYP2C19の酵素がPM

Source: [5.3.3.3.2: P025] Table 10-2

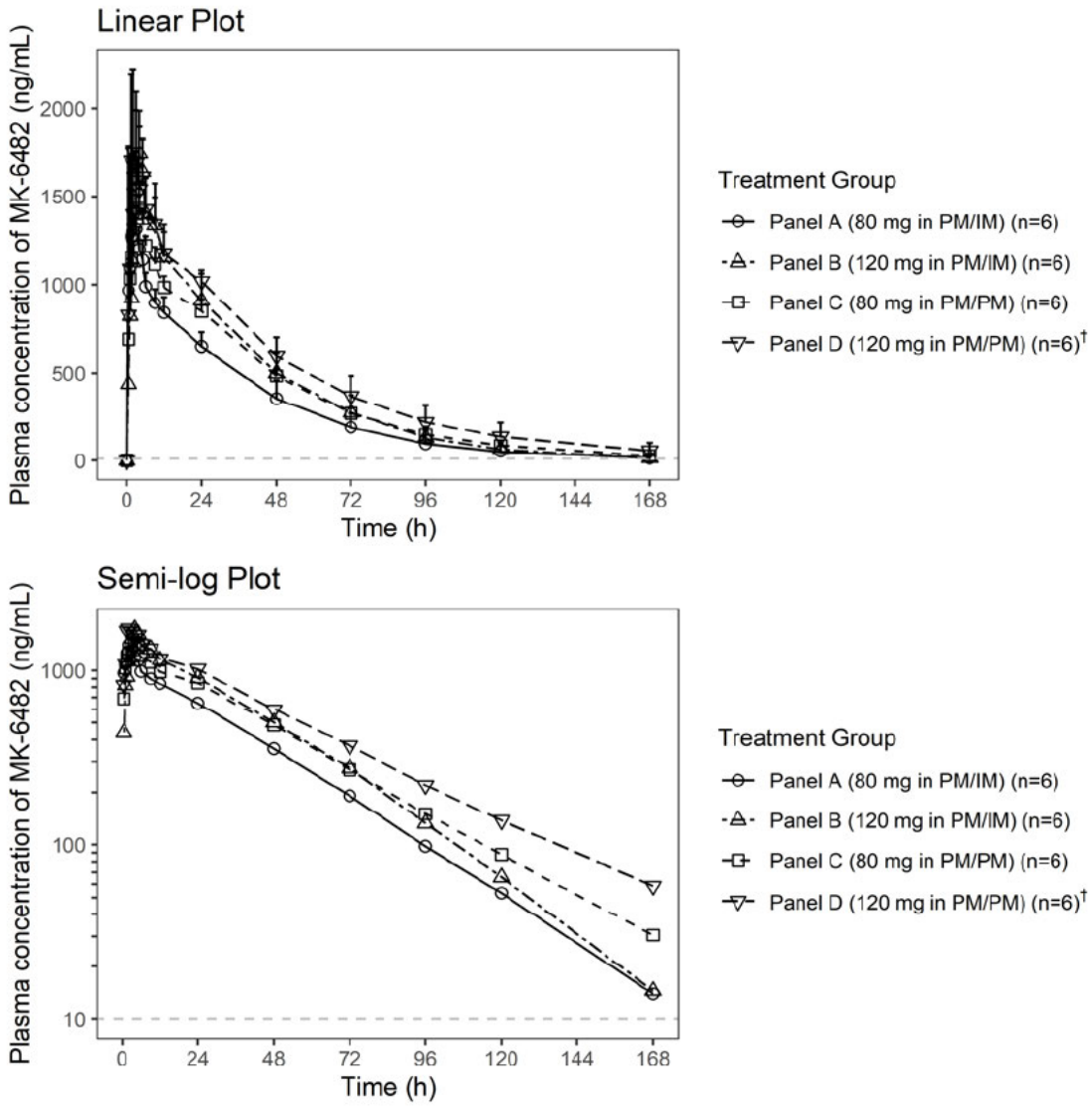
2.7.6.2.9.3　薬物動態の結果

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24例を薬物動態解析対象集団に含めた。なお、パネル D の1例が、治験薬投与後24時間の実施項目完了後に同意撤回した。このため、当該被験者については、採取できた検体に基づき、評価可能な薬物動態パラメータのみ解析に含めた。

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の平均血漿中濃度推移を[図 2.7.6.2.9-1]に、MK-6482の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を[表 2.7.6.2.9-5]に示す。

表現型が UGT2B17 PM/CYP2C19 IM 及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM である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、Tmax の中央値の範囲は2.0～4.0時間であった。UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の t1/2の幾何平均（80 mg：30.6時間、120 mg：32.8時間）は、UGT2B17 PM/CYP2C19 IM（80 mg：23.7時間、120 mg：22.6時間）より長かった。UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の CL/F の幾何平均（80 mg : 1.32 L/hr、120 mg : 1.54 L/hr）は、UGT2B17 PM/CYP2C19 IM（80 mg：1.75 L/hr、120 mg：1.95 L/hr）よりも低かった。Vz/F の幾何平均は UGT2B17 PM/CYP2C19 IM の80及び120 mg と UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の80 mg で同程度であり、パネル D（UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM での120 mg）でわずかに高かった。

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）



定量下限（LLOQ）：10.0 ng/mL
50%を超える被験者で濃度が LLOQ を下回った、又は、平均濃度が LLOQ を下回った時点では、平均濃度を表示しなかった。
PM/IM：UGT2B17 PM/CYP2C19 IM
PM/PM：UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM
† 1例が治験薬投与後24時間に同意撤回したため、治験薬投与後48時間以降は n=5。

Source: [5.3.3.3.2: P025] Figure 11-1

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）

薬物動態パラメータ	Panel A 80 mg (PM/IM)	Panel B 120 mg (PM/IM)	Panel C 80 mg (PM/PM)	Panel D 120 mg (PM/PM)	rMSE
N	6	6	6	6	
AUC0-inf (ng· hr/mL)†	45700 (39800, 52400)	61600 (53600, 70700)	60800 (52900, 69800)	78000 (67000, 90700)‖	0.162
AUC0-last (ng· hr/mL)†	45000 (39300, 51500)	60500 (52800, 69300)	59400 (51900, 68000)	76200 (65700, 88400)‖	0.159
Cmax (ng/mL)†	1600 (1390, 1830)	1840 (1600, 2120)	1660 (1440, 1910)	1950 (1700, 2240)	0.164
Tmax (hr)‡	2.00 (0.50, 3.00)	4.00 (2.00, 5.00)	2.50 (1.00, 5.00)	2.00 (1.50, 5.00)	
t1/2 (hr)§	23.7 (23.1)	22.6 (19.9)	30.6 (12.3)	32.8 (32.2)‖	
CL/F (L/hr)§	1.75 (19.0)	1.95 (20.4)	1.32 (8.2)	1.54 (14.4)‖	
Vz/F (L)§	59.9 (11.0)	63.5 (11.5)	58.0 (10.8)	72.9 (18.2)‖	

CL/F：見かけのクリアランス
Vz/F：見かけの分布容積
rMSE：分散分析モデルから算出した平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE × 100は実測尺度での被験者間変動係数%の近似値。
PM/IM：UGT2B17 PM/CYP2C19 IM
PM/PM：UGT2B17/CYP2C19の両酵素がPM
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及びその95%信頼区間を逆変換
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）
‖ n=5（治験薬投与後24時間に同意撤回したため）

Source: [5.3.3.3.2: P025] Table 11-1