

審議結果報告書

令和7年6月9日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ウェリレグ錠40mg
[一般名] ベルズチファン
[申請者名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和6年7月22日

[審議結果]

令和7年6月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌について8年、フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍について10年とされ、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] ウェリレグ錠 40 mg
 [一般名] ベルズチファン
 [申請者] MSD 株式会社
 [申請年月日] 令和6年7月22日

令和7年5月28日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前												
106	表 94	<p style="text-align: center;">表 94 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>追加の医薬品安全性監視活動</th> <th>有効性に関する調査・試験</th> <th>追加のリスク最小化活動</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 及び VHL 病関連腫瘍） </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> VHL 病関連腫瘍患者を対象とした臨床試験（015 試験のコホート B1） </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供 </td> </tr> </tbody> </table>	追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 及び VHL 病関連腫瘍） 	<ul style="list-style-type: none"> VHL 病関連腫瘍患者を対象とした臨床試験（015 試験のコホート B1） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供 	<p style="text-align: center;">表 94 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>追加の医薬品安全性監視活動</th> <th>有効性に関する調査・試験</th> <th>追加のリスク最小化活動</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 及び VHL 病関連腫瘍） </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> VHL 病関連腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（015 試験のコホート B1） </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供 </td> </tr> </tbody> </table>	追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 及び VHL 病関連腫瘍） 	<ul style="list-style-type: none"> VHL 病関連腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（015 試験のコホート B1） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供
		追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動											
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 及び VHL 病関連腫瘍） 	<ul style="list-style-type: none"> VHL 病関連腫瘍患者を対象とした臨床試験（015 試験のコホート B1） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供 													
追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動													
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 及び VHL 病関連腫瘍） 	<ul style="list-style-type: none"> VHL 病関連腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（015 試験のコホート B1） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供 													

（下線部変更）

以上

審査報告書

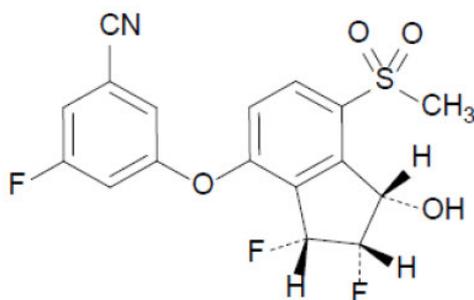
令和7年5月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ウェリレグ錠 40 mg
[一 般 名] ベルズチファン
[申 請 者] MSD 株式会社
[申 請 年 月 日] 令和6年7月22日¹⁾
[剤 形・含 量] 1錠中にベルズチファン 40 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： C₁₇H₁₂F₃NO₄S

分子量： 383.34

化学名：

(日 本 名) 3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-7-(メタンシルホニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-イル]オキシ}-5-フルオロベンズニトリル

(英 名) 3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-(methanesulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl]oxy}-5-fluorobenzonitrile

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R5 薬) 第 596 号、令和6年2月9日付け医薬薬審発 0209 第2号)²⁾

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

¹⁾ ①根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び②フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍に係る承認申請が、それぞれ①令和6年7月22日及び②令和6年9月17日に行われた。その後、上記①の承認申請に纏められ、上記②の承認申請は取り下げられた。

²⁾ 指定された効能・効果は「フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病関連の腫瘍性病変」であり、申請効能・効果のうち根治切除不能又は転移性の腎細胞癌は指定の対象外である。

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のフォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍及びがん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、出血及び骨折について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍

がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法及び用量]

通常、成人には、ベルズチファンとして、1日1回120mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和7年4月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ウェリレグ錠 40 mg
[一般名]	ベルズチファン
[申請者]	MSD 株式会社
[申請年月日]	令和6年7月22日 ³⁾
[剤形・含量]	1錠中にベルズチファン 40 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病関連腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、ベルズチファンとして、1日1回 120 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	25
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	36
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	101
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	101

[略語等一覧]

別記のとおり。

³⁾ ①根治切除不能又は転移性の RCC 及び②VHL 病関連腫瘍に係る承認申請が、それぞれ①令和6年7月22日及び②令和6年9月17日に行われた。その後、上記①の承認申請に纏められ、上記②の承認申請は取り下げられる予定である。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

HIF-2 α は、低酸素環境下で活性化し、赤血球造血等を促進することで低酸素環境に対する適応反応を誘導する転写因子である。HIF-2 α は、PAS-B ドメインを介して ARNT と結合することでヘテロ二量体を形成し、DNA 上の HRE に結合し転写活性を誘導することで、細胞周期の制御や血管新生に関わる遺伝子等の発現を調節し、腫瘍の増殖等に関与すると考えられている (Nat Chem Biol 2013; 9: 271-6、Nat Rev Cancer 2012; 12: 9-22 等)。

BEL は、米国 Peloton Therapeutics 社により創製された HIF-2 α に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、HIF-2 α の PAS-B ドメインに結合し、HIF-2 α と ARNT との結合を阻害することで、下流の遺伝子等の発現を抑制し、アポトーシスを誘導すること、血管新生を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

Peloton Therapeutics 社により、進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (001 試験) が 2016 年 12 月から実施された。その後、VHL 病関連腫瘍に係る臨床開発として、Peloton Therapeutics 社により、1 つ以上の RCC 病変を有する VHL 病患者を対象とした海外第 II 相試験 (004 試験) が 2018 年 5 月から実施された。また、RCC に係る臨床開発として、申請者により、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (005 試験) が 2020 年 2 月より実施された。

米国では、004 試験を主要な試験成績として、2021 年 1 月に承認申請が行われ、2021 年 8 月に「WELIREG is a hypoxia-inducible factor inhibitor indicated for treatment of adult patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease who require therapy for associated renal cell carcinoma (RCC), central nervous system (CNS) hemangioblastomas, or pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), not requiring immediate surgery.」を効能・効果として承認された。その後、005 試験を主要な試験成績として、2023 年 7 月に承認申請が行われ、2023 年 12 月に「WELIREG is a hypoxia-inducible factor inhibitor indicated for treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) following a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor and a vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor (VEGF-TKI).」を効能・効果として承認された。EU では、004 試験及び 005 試験を主要な試験成績として、2023 年 11 月に承認申請が行われ、2025 年 2 月に「WELIREG is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with advanced clear cell renal cell carcinoma that progressed following two or more lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies.」及び「WELIREG is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with von Hippel-Lindau disease who require therapy for associated, localised renal cell carcinoma (RCC), central nervous system (CNS) haemangioblastomas, or pancreatic neuroendocrine tumours (pNET), and for whom localised procedures are unsuitable.」を効能・効果として承認された。

なお、2025 年 2 月時点において、BEL は VHL 病関連腫瘍及び RCC に係る効能・効果にて、それぞれ 40 以上及び 30 以上の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (007 試験) が 20■年■月から実施された。また、005 試験への患者登録が 20■年■月から開始された。

今般、004 試験及び 005 試験を主要な試験成績として、VHL 病関連腫瘍及び RCC に係る BEL の承認申請が行われた。

なお、BEL は、「フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病関連の腫瘍性病変」を予定される効能・効果として、2024 年 2 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R5 薬) 第 596 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～淡褐色の粉末であり、性状、熱分析、溶解性、旋光性、吸湿性、分配係数及び pH について検討された。

原薬の化学構造は、UV-VIS、IR、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認された。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]⁴⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA		管理方法
性状		製造方法、規格及び試験方法
確認試験		製造方法、規格及び試験方法
純度	含量	製造方法、規格及び試験方法
	類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
鏡像異性体		製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒		製造方法、規格及び試験方法
水分		製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[REDACTED] 及び [REDACTED] を行う工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]⁵⁾、[REDACTED]⁶⁾、[REDACTED]⁷⁾ 及び [REDACTED]⁸⁾ が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (類縁物質 (HPLC)、鏡像異性体 (HPLC)、残留溶媒 (GC))、水分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) [REDACTED]

5) [REDACTED]

6) [REDACTED]

7) [REDACTED]

8) [REDACTED]

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）+高密度ポリエチレン容器	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン容器で室温保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 40 mg 含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II ブルー (■) が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は■、■混合/滑沢混合、圧縮/粉碎、滑沢混合、打錠、コーティング並びに包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP 及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
■	製造方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法
■	製造方法
含量均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は■、■及び■工程とされ、■、■、■並びに■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（NIR 又は HPLC/紫外吸収スペクトル⁹⁾）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装 () / アルミニウム箔 / ()	48 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	() / アルミニウム箔)	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP () / アルミニウム箔 / () / アルミニウム箔) に包装し、室温保存するとき 48 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 HIF-2 α に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト HIF-2 α (組換えタンパク) の PAS-B ドメインへの ()¹⁰⁾ の結合に対する BEL の阻害作用が、SPA 法により検討された。その結果、HIF-2 α の PAS-B ドメインに対する BEL の IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差、n=21) は 0.0064±0.0006 μ mol/L¹¹⁾ であった。一方、HIF-2 α の PAS-B ドメインに対する PT3317 (グルクロン酸抱合体) の IC₅₀ 値 (n=1) は 100 μ mol/L 超であった。

3.1.2 HIF-2 α と ARNT のヘテロ二量体形成に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.4、4.2.1.1.5)

ヒト淡明細胞型 RCC 由来 786-O 細胞株¹²⁾ を用いて、HIF-2 α と ARNT のヘテロ二量体化に対する BEL の阻害作用が、免疫沈降法により検討された。その結果、BEL による HIF-2 α と ARNT のヘテロ二量体形成に対する阻害作用が認められた。

ヒト肝細胞癌由来 Hep3B 細胞株を用いて、HIF-2 α 又は HIF-1 α と ARNT のヘテロ二量体化に対する BEL の阻害作用が、免疫沈降法により検討された。その結果、BEL による HIF-2 α と ARNT のヘテロ二

⁹⁾ ()

¹⁰⁾ HIF-2 α の PAS-B ドメインに対する K_D 値が () nmol/L である () に、() 標識した化合物。150 nmol/L の () が用いられた。

¹¹⁾ IC₅₀ の個別値が 0.005 nmol/L 未満の場合は、0.005 nmol/L として計算された。

¹²⁾ VHL 遺伝子の変異及び HIF-1 α の機能欠損が報告されている (Mol Cancer Ther 2006; 5: 2606-12、Carcinogenesis 2007; 28: 529-36 等)。なお、VHL 遺伝子の変異は β ドメインに位置する 105 位のグリシンに対応するコドンの 1 塩基欠損によるフレームシフト変異である (Mol Cancer Ther 2006; 5: 2606-12 及び Expert Rev Anticancer Ther 2008; 8: 63-73)。

量体化に対する阻害作用が認められた一方、HIF-1 α と ARNT のヘテロ二量体形成に対する阻害作用は認められなかった。

3.1.3 HIF-2 α の下流遺伝子の転写活性に対する阻害作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.2, 4.2.1.1.3, 4.2.1.1.4, 4.2.1.1.5)

HRE を含むプロモーターにより発現調節されるルシフェラーゼ遺伝子を導入した 786-O 細胞株を用いて、HIF-2 α の転写活性に対する BEL の阻害作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、BEL の IC₅₀ 値 (n=1) は 0.015 μ mol/L であった。

786-O 細胞株を用いて、HIF-2 α の標的遺伝子である *CCND1*、*SLC2A1*、*SERPINE1* 及び *VEGFA* 遺伝子¹³⁾ の mRNA 発現量に対する BEL の影響が RT-PCR 法により検討された。その結果、BEL 投与により *CCND1*、*SLC2A1*、*SERPINE1* 及び *VEGFA* 遺伝子の mRNA 発現量の減少が認められた (表 5)。

表 5 786-O 細胞株における HIF-2 α の標的遺伝子の mRNA 発現量^{*1} に対する BEL の阻害作用

	BEL (μ mol/L)						
	0.001	0.003	0.01	0.03	0.1	0.3	1
<i>CCND1</i>	0.901 \pm 0.076	0.813 \pm 0.054 ^{*2}	0.567 \pm 0.103 ^{*2}	0.384 \pm 0.071 ^{*2}	0.205 \pm 0.007 ^{*2}	0.109 \pm 0.008 ^{*2}	0.112 \pm 0.002 ^{*2}
<i>SLC2A1</i>	0.873 \pm 0.017 ^{*2}	0.901 \pm 0.045 ^{*2}	0.703 \pm 0.053 ^{*2}	0.543 \pm 0.033 ^{*2}	0.398 \pm 0.062 ^{*2}	0.294 \pm 0.036 ^{*2}	0.264 \pm 0.031 ^{*2}
<i>SERPINE1</i>	0.826 \pm 0.105 ^{*2}	0.862 \pm 0.106	0.531 \pm 0.037 ^{*2}	0.431 \pm 0.047 ^{*2}	0.313 \pm 0.021 ^{*2}	0.229 \pm 0.016 ^{*2}	0.269 \pm 0.035 ^{*2}
<i>VEGFA</i>	0.964 \pm 0.071	0.944 \pm 0.121	0.790 \pm 0.103 ^{*2}	0.735 \pm 0.074 ^{*2}	0.473 \pm 0.053 ^{*2}	0.428 \pm 0.047 ^{*2}	0.378 \pm 0.032 ^{*2}

平均値 \pm 標準偏差、n=3、*1: 対照 (DMSO) 群の平均 mRNA 発現量に対する BEL 群の mRNA 発現量の比、*2: 対照群に対して p<0.05 (一元配置分散分析及び Dunnett の多重比較検定)

786-O 細胞株を用いて、HIF-2 α により発現調節される VEGF-A の産生量に対する BEL の影響が、ELISA 法により検討された。その結果、BEL の IC₅₀ 値 (n=1) は 0.018 μ mol/L であった。

低酸素条件下 (1%) で培養した Hep3B 細胞株を用いて、HIF-2 α の標的遺伝子である *EPO*¹⁴⁾ 及び *SERPINE1* 遺伝子並びに HIF-1 α の標的遺伝子である *PGK1*¹⁵⁾ 及び *PDK1* 遺伝子¹⁶⁾ の mRNA 発現量に対する BEL の影響が RT-PCR 法により検討された。その結果、BEL 投与により *EPO* 及び *SERPINE1* 遺伝子の mRNA 発現量の減少が認められた一方、*PGK1* 及び *PDK1* 遺伝子の mRNA 発現量に対しては影響が認められなかった (表 6)。

¹³⁾ 転写活性化領域の一つである CTAD ドメインが欠損した HIF-2 α を発現させたヒト淡明細胞型 RCC 由来 WT7 細胞において、*CCND1*、*SLC2A1*、及び *VEGFA* 遺伝子の mRNA 発現量が上昇した旨 (Mol Cell Biol 2007; 27: 2092-102)、並びにヒト RCC 由来 RCC4 細胞株において、*HIF-2 α* 遺伝子の発現抑制により *SERPINE1* 遺伝子の mRNA 量が減少した旨が報告されている (Cancer Res 2006; 66: 6264-70)。

¹⁴⁾ Cre リコンビナーゼによって *HIF-2 α* 遺伝子を欠損するコンディショナルノックアウトマウスにおいて、血清中 *EPO* の発現量が野生型マウスと比較して低い旨が報告されている (Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 2301-6)。

¹⁵⁾ 低酸素条件下で培養した *HIF-1 α* 遺伝子を導入した 786-O 細胞株において、野生型の 786-O 細胞株と比較して *PGK1* 遺伝子の mRNA の発現が上昇する旨が報告されている (Mol Cell Biol 2003; 23: 9361-74)。

¹⁶⁾ 低酸素条件下で培養した *HIF-1 α* 遺伝子を欠損する MEF 細胞株において、野生型の MEF 細胞株と比較して *PDK1* の発現が減少する旨が報告されている (Cell Metab 2006; 3: 177-85)。

表 6 低酸素条件下 (1%) の Hep3B 細胞株における HIF-2 α の標的遺伝子の mRNA 発現量^{*1} に対する BEL の阻害作用

	BEL ($\mu\text{mol/L}$)							
	対照 ^{*2}	0.001	0.003	0.01	0.03	0.1	0.3	1
<i>EPO</i>	3.057 \pm 0.318	4.043 \pm 0.498	3.857 \pm 0.449	2.710 \pm 0.112	2.504 \pm 0.203	1.513 \pm 0.047	1.114 \pm 0.175	0.720 \pm 0.099
<i>SERPINE1</i>	7.774 \pm 1.971	9.244 \pm 0.989	10.803 \pm 2.969 ^{*3}	10.113 \pm 2.960 ^{*3}	5.003 \pm 0.775	4.631 \pm 0.975 ^{*3}	2.502 \pm 0.243	2.071 \pm 0.972 ^{*3}
<i>PGKI</i>	2.712 \pm 0.161	2.961 \pm 0.366	2.898 \pm 0.195	3.285 \pm 0.271	2.998 \pm 0.380	3.812 \pm 0.674	3.704 \pm 0.506	3.591 \pm 0.499
<i>PDK1</i>	4.406 \pm 0.327	3.823 \pm 0.519	4.070 \pm 0.201	4.524 \pm 0.247	4.380 \pm 0.207	5.056 \pm 0.232	6.141 \pm 0.245	5.355 \pm 0.333

平均値 \pm 標準偏差、n=3、*1：酸素条件 20%の対照 (DMSO) 群の平均 mRNA 発現量に対する各群の mRNA 発現量の比、*2：DMSO、*3：n=2

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.8、4.2.1.1.9)

786-O 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (3 例/群) を用いて、平均腫瘍体積が 350 mm³ に達した時点から BEL 0.3、1 又は 3 mg/kg を BID で 3 日間経口投与し、最終投与 12 時間後の①血漿中におけるヒト VEGF-A 濃度及び②腫瘍組織中における *CCND1*、*SLC2A1*、*SERPINE1* 及び *VEGFA* 遺伝子の mRNA 発現量に対する BEL の影響が、①ELISA 法及び②RT-PCR 法により検討された。その結果、血漿中におけるヒト VEGF-A 濃度は表 7 のとおりであった。また、②*CCND1*、*SLC2A1*、*SERPINE1* 及び *VEGFA* 遺伝子の mRNA 発現量について、対照¹⁷⁾ 群と比較して、BEL 群において統計学的に有意な減少が認められた (表 8)。

表 7 786-O 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスにおける VEGF-A の産生量

投与量 (mg/kg)	血漿中ヒト VEGF-A 濃度 (pg/mL)	血漿中 BEL 濃度 ^{*1} ($\mu\text{mol/L}$)	投与量 (mg/kg)	血漿中ヒト VEGF-A 濃度 (pg/mL)	血漿中 BEL 濃度 ^{*1} ($\mu\text{mol/L}$)
対照 ^{*2}	121.1	—	1	0	0.090
	90.54	—		0	0.068
	17.81	—		0	0.054
0.3	7.102	<0.05	3	0	0.183
	0	<0.05		0	0.130
	0	<0.05		0	0.145

n=3 (個別値)、—：検出せず、*1：LC-MS/MS により計測、*2：10%エタノール、30%PEG400、0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80

表 8 786-O 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスにおける HIF-2 α の標的遺伝子の mRNA 発現量^{*1} に対する BEL の影響

	投与量 (mg/kg)		
	0.3	1	3
<i>CCND1</i>	0.411 \pm 0.070 ^{*2}	0.223 \pm 0.082 ^{*2}	0.189 \pm 0.092 ^{*2}
<i>SLC2A1</i>	0.735 \pm 0.022	0.308 \pm 0.132 ^{*2}	0.379 \pm 0.157 ^{*2}
<i>SERPINE1</i>	0.494 \pm 0.050 ^{*2}	0.237 \pm 0.017 ^{*2}	0.241 \pm 0.097 ^{*2}
<i>VEGFA</i>	0.868 \pm 0.118	0.538 \pm 0.083 ^{*2}	0.583 \pm 0.188 ^{*2}

平均値 \pm 標準偏差、n=3、*1：対照群の平均 mRNA 発現量に対する各群の mRNA 発現量の比、*2：対照群に対して p<0.05 (一元配置分散分析及び Dunnett の多重比較検定)

VHL 遺伝子を欠損する¹⁸⁾ ヒト淡明細胞型 RCC 由来 A498 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (4 例/群) を用いて、平均腫瘍体積が 350 mm³ に達した時点から BEL 0.3 又は 1 mg/kg を BID で 3 日間経口投与し、最終投与 12、24 及び 36 時間後の腫瘍組織中における *CCND1*、*SERPINE1*、*VEGFA*、*SLC2A1*、

¹⁷⁾ 10%エタノール、30%PEG400、0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80

¹⁸⁾ β -ドメインに位置する 144 位のグリシンに対応するコドンを含む 4 塩基欠損によるフレームシフト変異である (Mol Cancer Ther 2006; 5: 2606-12 及び Expert Rev Anticancer Ther 2008; 8: 63-73)。

PGK1 及び *PDK1* 遺伝子の mRNA 発現量に対する BEL の影響が、RT-PCR 法により検討された。その結果、BEL 最終投与 12 時間後の腫瘍組織中において、対照¹⁵⁾ 群と比較して、BEL 群で HIF-2 α の標的遺伝子である *CCND1*、*SLC2A1*、*SERPINE1* 及び *VEGFA* 遺伝子の mRNA 発現量の統計学的に有意な減少が認められ、最終投与 24 時間後までに対照¹⁵⁾ 群と同程度まで回復した。一方、HIF-1 α の標的遺伝子である *PGK1* 及び *PDK1* 遺伝子の mRNA 発現量に対しては、影響が認められなかった (表 9)。

表 9 A498 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスにおける HIF の標的遺伝子の mRNA 発現量*に対する BEL の影響

		投与量 (mg/kg)				投与量 (mg/kg)	
		0.3	1			0.3	1
<i>CCND1</i>	12 時間後	0.648±0.094	0.190±0.059	<i>VEGFA</i>	12 時間後	0.649±0.045	0.138±0.065
	24 時間後	1.236±0.064	0.865±0.090		24 時間後	1.154±0.054	0.826±0.049
	36 時間後	1.378±0.075	1.381±0.038		36 時間後	1.144±0.063	1.158±0.038
<i>SLC2A1</i>	12 時間後	0.517±0.059	0.301±0.049	<i>PGK1</i>	12 時間後	0.822±0.048	0.863±0.052
	24 時間後	0.972±0.100	0.782±0.241		24 時間後	1.136±0.036	1.091±0.142
	36 時間後	0.695±0.098	0.909±0.119		36 時間後	1.182±0.097	1.340±0.096
<i>SERPINE1</i>	12 時間後	0.605±0.065	0.240±0.063	<i>PDK1</i>	12 時間後	1.057±0.089	1.040±0.098
	24 時間後	0.908±0.116	0.642±0.556		24 時間後	1.469±0.105	1.383±0.368
	36 時間後	0.814±0.186	1.226±0.271		36 時間後	1.437±0.172	1.528±0.122

平均値±標準偏差、n=4、*：各評価時点における対照群の平均 mRNA 発現量に対する BEL 群の mRNA 発現量の比

3.1.4 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1.9)

A498 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (4 例/群) を用いて、平均腫瘍体積が 350 mm³ に達した時点から BEL 0.3 又は 1 mg/kg を BID で 3 日間経口投与し、最終投与 12 時間後のアポトーシス誘導作用が、腫瘍組織中の Ki67 (増殖細胞のマーカー) 及び活性型カスパーゼ 3 (アポトーシスのマーカー) の発現を指標とした IHC 法により検討された。その結果、Ki67 陽性細胞の用量依存的な減少傾向及び活性型カスパーゼ 3 陽性細胞の用量依存的な増加傾向が認められた。

3.1.5 血管新生に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.9)

A498 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (4 例/群) を用いて、平均腫瘍体積が 350 mm³ に達した時点から BEL 0.3 又は 1 mg/kg を BID で 3 日間経口投与し、最終投与 12 時間後の血管新生阻害作用が、腫瘍組織中の CD31 (腫瘍組織の血管内皮マーカー) の発現を指標とした IHC 法により検討された。その結果、CD31 陽性細胞の用量依存的な減少傾向が認められた。

3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.6.1 *in vivo*

3.1.6.1.1 RCC 由来細胞株及び RCC 患者由来腫瘍組織片 (CTD 4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11)

786-O 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (8 例/群) を用いて、BEL の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 300 mm³ に達した時点 (第 0 日目) から BEL 0.3、1 又は 3 mg/kg が BID で 28 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 28 日目において、対照¹⁵⁾ 群と比較して、すべての BEL 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

VHL 遺伝子変異を有する¹⁹⁾ 淡明細胞型 RCC 患者由来 CTG-0824 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、BEL の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 150~300 mm³ に達した時点 (第 0 日目) から BEL 3 mg/kg が BID で 28 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 28 日目において、対照¹⁵⁾ 群と比較して、BEL 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

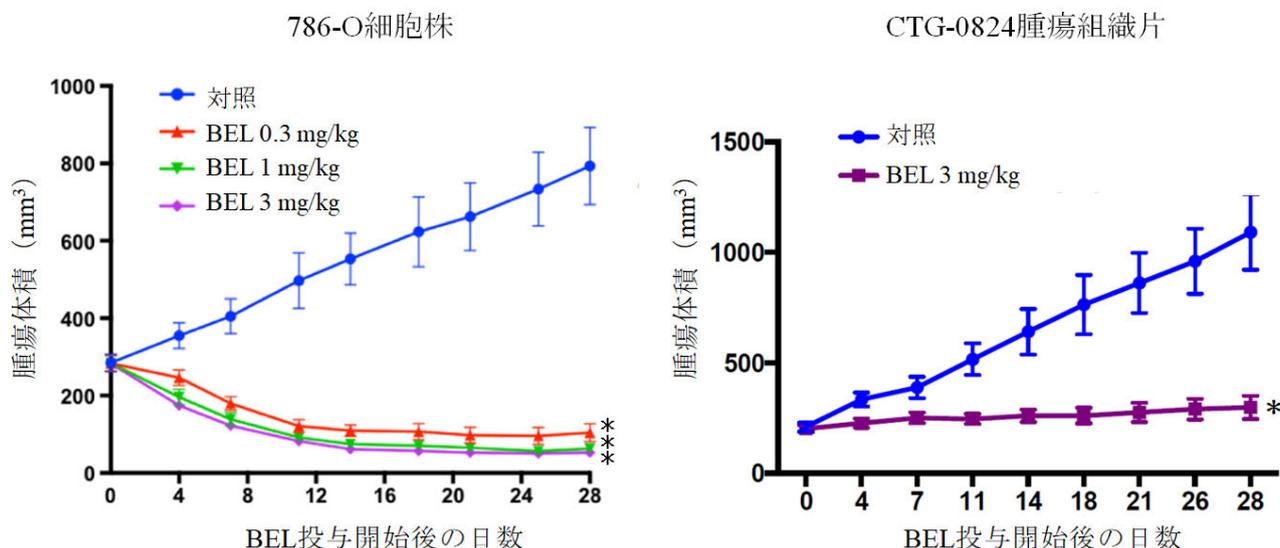


図 1 786-O 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス及び CTG-0824 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける BEL の腫瘍増殖抑制作用
n=8、平均値±標準誤差、(左図)*: 対照群に対して p<0.0001 (Student's t 検定)、
(右図)*: 対照群に対して p<0.001 (一元配置分散分析及び Tukey の多重比較検定)

A498 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (4 例/群) を用いて、BEL の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 350 mm³ に達した時点から BEL 0.3 又は 1 mg/kg が BID で 3 日間経口投与され、最終投与 12、24 及び 36 時間後の腫瘍重量が算出された。その結果は、図 2 のとおりであった。

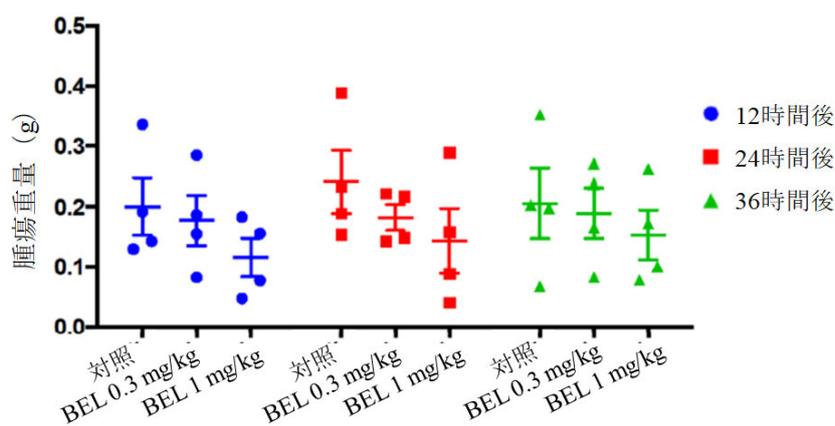


図 2 A498 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスにおける BEL の腫瘍増殖抑制作用
n=4、平均値±標準誤差

¹⁹⁾ β ドメインに位置する 145 位のグリシンに対応するコドンが 1 塩基変異により終止コドンとなるナンセンス変異である (Expert Rev Anticancer Ther.2008; 8: 63-73)。

瘍体積が算出された。その結果、腫瘍組織片の試験終了日²³⁾において、**■**²⁴⁾を除く腫瘍組織片では対照¹⁵⁾群とBEL群の腫瘍体積に統計学的に有意な差異は認められなかった (Student's t 検定)。

膀胱癌患者由来①**■**及び②**■**腫瘍組織片をそれぞれ皮下移植したヌードマウス (8例/群)を用いて、BELの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が①約161 mm³又は②約152 mm³に達した時点 (第0日目) からBEL 3又は30 mg/kgがBIDで28日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、①第28日目及び②第24日目において、いずれの腫瘍組織片を移植したマウスでも対照¹⁵⁾群とBEL群の腫瘍体積に統計学的に有意な差異は認められなかった (①一元配置分散分析及びDunnett T3検定、並びに②一元配置分散分析及びTukey HSD多重比較検定)。

胆管癌患者由来①**■**及び②**■**腫瘍組織片をそれぞれ皮下移植したヌードマウス (8例/群)を用いて、BELの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が①約106 mm³又は②約162 mm³に達した時点 (第0日目) からBEL 3又は30 mg/kgがBIDで28日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、①第26日目及び②第25日目において、いずれの腫瘍組織片を移植したマウスでも対照¹⁵⁾群とBEL群の腫瘍体積に統計学的に有意な差異は認められなかった (一元配置分散分析及びTukey HSD多重比較検定)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、イオンチャネル及び酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1)

126種類の受容体、イオンチャネル及び酵素に対するBEL 10又は12.5 µmol/Lの阻害作用が、パッチクランプ法等により、検討された。その結果、BEL 10又は12.5 µmol/Lにより50%以上の阻害作用が認められた受容体等はなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラット (10例/群)を用いた4週間反復投与毒性試験 (5.2参照)において、BEL 3、10又は100 mg/kgがBIDで経口投与され、中枢神経系に対するBELの影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、BEL投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

hERGを導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対するBEL 10及び50 µmol/Lの影響が検討された。その結果、BEL 10及び50 µmol/LによるhERGカリウム電流の阻害率 (平均値±標準偏差、n=3)は、それぞれ6.7±2.0及び16.3±0.4%であり、IC₅₀値は50 µmol/L超であった。

²³⁾ ①**■**、②**■**、③**■**、④**■**、⑤**■**、⑥**■**、⑦**■**、⑧**■**、⑨**■**、**■**、⑩**■**、⑪**■**、⑫**■**、⑬**■**、⑭**■**、⑮**■**、⑯**■**、⑰**■**、⑱**■**、⑲**■**及び⑳**■**腫瘍組織片について、それぞれ①第32日目、②第27日目、③第27日目、④第29日目、⑤第28日目、⑥第18日目、⑦第27日目、⑧第36日目、⑨第32日目、⑩第39日目、⑪第7日目、⑫第17日目、⑬第26日目、⑭第21日目、⑮第27日目、⑯第24日目、⑰第28日目、⑱第32日目、⑲第37日目及び⑳第21日目が試験終了日とされた。

²⁴⁾ 試験終了日直前の最終測定時点である第14日目までは腫瘍増殖抑制作用が認められていなかったこと等から、BELが抗悪性腫瘍増殖作用を示したのではないと判断された。

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響

イヌ (①14 又は②12 例/群) を用いた①4 週間又は②13 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、BEL 1、5、及び 30 mg/kg が QD で経口投与され、血圧 (平均動脈圧、収縮期血圧及び拡張期血圧)、心拍数及び心電図 (PR、QT、QTc 及び QRS 間隔) に対する BEL の影響が検討された。その結果、BEL 投与による影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、BEL 3、10 及び 100 mg/kg が BID で経口投与され、各群 8 例で呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する BEL の影響が検討された。その結果、BEL 投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、BEL の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 BEL の作用機序及び有効性について

申請者は、BEL の①作用機序並びに②RCC 及び③VHL 病関連腫瘍に対する有効性について、それぞれ以下のように説明している。

① BEL の作用機序：

VHL はユビキチン E3 リガーゼ複合体の構成タンパクであり、HIF-2 α の特定の水酸化プロリン残基に結合し、HIF-2 α をユビキチン化することにより、プロテアソームによる分解を促進する (J Clin Oncol 2018; 36: 908-10)。VHL 遺伝子の不活性化は VHL 遺伝子変異に加え、DNA メチル化によっても生じることが報告されている (Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91: 9700-4)。

HIF-2 α は、低酸素環境下で活性化し、赤血球造血等を促進することで低酸素環境に対する適応反応を誘導する転写因子である。マクロファージ以外の正常細胞における HIF-2 α の発現量は、低酸素環境下を除き、VHL によって低濃度に制御されている (Am J Pathol 2000; 157: 411-21)。HIF-2 α は、PAS-B ドメインを介して ARNT と結合することでヘテロ二量体を形成し、DNA 上の HRE に結合し転写活性を誘導することで、細胞周期の制御や血管新生に関わる遺伝子等の発現を調節し、腫瘍の増殖等に関与すると考えられている (Nat Chem Biol 2013; 9: 271-6、Nat Rev Cancer 2012; 12: 9-22 等)。

BEL は、HIF-2 α に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、HIF-2 α の蓄積が認められる腫瘍細胞において、HIF-2 α の PAS-B ドメインに結合し (3.1.1 参照)、HIF-2 α と ARNT との結合を阻害することで (3.1.2 参照)、細胞周期の制御に関わる *CCND1*、血管新生に関わる *VEGFA* 遺伝子等の発現を抑制する (3.1.3 参照)。その結果、BEL は、腫瘍組織のアポトーシスを誘導すること (3.1.4 参照)、血管新生を阻害すること (3.1.5 参照) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

② RCC に対する有効性：

RCC の約 80% が淡明細胞型であり (J Urol 2010; 183: 1309-15 及び Cancer 2000; 89: 604-14)、散発性 (非遺伝性) の淡明細胞型 RCC の約 90% 以上では VHL 遺伝子の体細胞変異又はエピジェネティックな遺伝子発現制御により、VHL の機能欠損が生じることで、HIF-2 α 等が蓄積し、血管新生、増殖等に関連

する低酸素下で誘導される遺伝子が過剰発現することが報告されている (Nat Genet 2013; 45: 860-7, Front Oncol 2018; 8: 214 等)。なお、散発性の淡明細胞型 RCC と比べると頻度は低いものの、淡明細胞型以外の組織型の RCC においても *VHL* 遺伝子異常が認められることが報告されている (J Surg Oncol 2002; 80: 52-60)。

上記①に記載した BEL の作用機序に加えて、BEL は *VHL* 変異を有する RCC 患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.6.1.1 参照) を考慮すると、RCC に対する BEL の有効性は期待できると考える。

③ *VHL* 病関連腫瘍に対する有効性：

VHL 病関連腫瘍では、生殖細胞系列の *VHL* 遺伝子変異により、*VHL* の機能欠損が認められる (Diagnostics (Basel) 2024; 14: 1909)。*VHL* 病は、1 型 (PPGL のリスクが低い) と 2 型 (PPGL のリスクが高い)、2 型はさらに 2A 型 (RCC のリスクが低い)、2B 型 (RCC のリスクが高い) 及び 2C 型 (PPGL のみ発現) に分類される (Lancet 2003; 361: 2059-67 及び Hematol Oncol Clin North Am 2023; 37: 809-25)。このうち、1 型は RCC、CNS 血管芽腫及び網膜血管腫、2A 型は PPGL、CNS 血管芽腫及び網膜血管腫、2B 型は RCC、PPGL、CNS 血管芽腫及び網膜血管腫、2C 型は PPGL の臨床表現型を示すことが多く、*HIF-2α* の発現量は 1 型が最も高く、2B 型、2A 型及び 2C 型の順で高いことが報告されている (J Clin Oncol 2016; 34: 2172-81 及び Hematol Oncol Clin North Am 2023; 37: 809-25)。

なお、RCC、CNS 血管芽腫、網膜血管腫及び PPGL 以外の *VHL* 病関連腫瘍について、pNET では非腫瘍組織検体と比較して、*HIF-2α* の発現量が高いことが報告されている (Reports 2020; 3: 30 及び Clin Cancer Res 2012; 18: 2838-49) もの、*VHL* 病関連内リンパ嚢腫瘍、睪嚢胞性病変 (睪漿液性嚢胞腺腫)、精巣上体嚢胞腺腫及び子宮広間膜嚢胞腺腫における *HIF-2α* の発現状況に関する報告は見つけられなかった。

上記①に記載した BEL の作用機序に加えて、以下の点を考慮すると、BEL は *VHL* 病関連腫瘍に対する有効性が期待できると考える。

- *VHL* 病関連腫瘍と散発性 (非遺伝性) の RCC において、*VHL* の機能欠損に至る機序は異なるものの、*VHL* 病関連腫瘍においても *VHL* の機能欠損により *HIF-2α* が蓄積した場合、RCC と同一の分子メカニズムにより、血管新生、増殖等に関連する遺伝子が過剰発現することで腫瘍増殖に至ると考えられること
- BEL は *VHL* 遺伝子を欠損するヒト淡明細胞型 RCC 由来 UMRC2 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.6.1.1 参照)

一方で、*VHL* 病関連腫瘍の型の違いにより、*HIF-2α* の発現量が異なることが報告されていること (Hematol Oncol Clin North Am 2023; 37: 809-25) を考慮すると、*VHL* 病関連腫瘍の分類や腫瘍発生部位の差異が BEL の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEL の作用機序に係る申請者の説明を了承した。

RCC 及び *VHL* 病関連腫瘍に対する有効性について、申請者の説明を踏まえると、*HIF-2α* の蓄積が認められる RCC 及び *VHL* 病関連腫瘍に対しては BEL の有効性が期待できると判断する。一方で、BEL は *HIF-2α* 非依存的に増殖する腫瘍に対して十分な抗腫瘍効果を示さない結果が得られていること (3.1.6.1.2 参照) を考慮すると、淡明細胞型 RCC 以外の組織型の RCC、及び RCC 以外の *VHL* 病関連

腫瘍に対する有効性については、臨床試験成績を含めて検討することが適切と考えることから、それぞれ「7.R.4.1.1 BELの臨床的位置付け及び投与対象について」及び「7.R.2.2.4 RCC以外のVHL病関連腫瘍に対する有効性について」の項において議論する。

また、VHL病関連腫瘍に対するBELの有効性に影響を及ぼす因子等に関する情報については、BELの臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物におけるBELのPKは、イヌ等において検討された。また、BELの血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

イヌ血漿中におけるBELの定量は、LC-MS/MS法により行われた（定量下限：20.0 ng/mL）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：54.2 ng Eq./g）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性イヌにBEL 1 mg/kgを単回静脈内投与又はBEL 5 mg/kgを単回経口投与し、血漿中BEL濃度が検討された（表10）。BELを経口投与した際のBAは33%であった。

表10 BELのPKパラメータ（雄性イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与量 (投与経路)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
1 mg/kg (静脈内)	—	—	13.2±1.1	13.6±1.8	1.4±0.1	1.6±0.3
5 mg/kg (経口)	1.5±0.1	2 (2, 2)	24.5±9.9	13.9±4.9	—	—

平均値±標準偏差、n=3、—：算出せず、*：中央値（最小値、最大値）

4.1.2 反復投与

雌雄イヌにBEL 1、5及び30 mg/kgをQDで13週間反復経口投与し、血漿中BEL濃度が検討された（表11）。BELの曝露量に明確な性差は認められず、反復投与によるBELの顕著な蓄積は認められなかった。また、BELのC_{max}及びAUC_{24h}は検討された用量範囲において用量比を下回って増加した。BELの曝露量が用量比を下回って増加した理由について、申請者は、BELは溶解性が低いこと（6.1.2参照）から、高用量になるにつれてBELの吸収率が低下することに起因すると考える旨を説明している。

表11 BELのPKパラメータ（雌雄イヌ、13週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)		t _{max} [*] (h)		AUC _{24h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	1	0.375±0.0689	0.374±0.092	1 (1, 2)	2 (1, 4)	4.43±0.97	4.84±0.978
	5	0.783±0.385	1.01±0.251	2 (0.5, 24)	24 (1, 24)	9.82±4.79	12.4±3.27
	30	1.22±0.976	3.24±1.05	1 (1, 24)	24 (24, 24)	14.5±6.03	31.8±6.93
91	1	0.572±0.0987	0.556±0.0889	1 (0.5, 2)	2 (0.5, 4)	6.71±1.36	7.09±1.85
	5	1.34±0.637	1.40±0.351	0.5 (0.5, 1)	1 (0.5, 2)	16.9±6.24	19.6±6.42
	30	1.94±1.16	2.12±0.357	7 (0.5, 24)	0.3 (0, 12)	28.8±20.6	29.8±7.53

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値（最小値、最大値）

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

イヌ腎臓由来MDCK II細胞株を用いて、BELの膜透過性が検討された。その結果、BEL 0.1及び1 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ ²⁵⁾ はそれぞれ 19.0 及び 21.2×10^{-6} cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、 $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ が 10×10^{-6} cm/秒超の場合には高い膜透過性に該当すること (J Pharmacol Toxicol Methods 2013; 68: 334-9) 等を考慮すると、BELの膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット及び雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。アルビノラット及び有色ラットのいずれにおいても、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 0.5 時間後までに最高値に達した。血液中放射能の最高値 (アルビノラット及び有色ラットでそれぞれ 3,140 及び 4,010 ng Eq./g) と比較して組織中放射能の最高値が特に高値を示した組織は、アルビノラットでは肝臓、腎皮質、腎臓、小腸、腎髄質、ハーダー腺及び心筋 (それぞれ 17,000、8,570、8,030、5,880、5,850、5,500 及び 4,710 ng Eq./g)、有色ラットでは、肝臓、腎皮質、腎臓、腎髄質及び小腸 (それぞれ 18,900、10,200、9,730、7,640 及び 6,450 ng Eq./g) であった。有色ラットでは、胃を除くいずれの組織においても、放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限未満となった。アルビノラットでは、投与 72 時間後までの放射能濃度が検討され、投与 72 時間時点における組織中放射能の最高値は食道 (356 ng Eq./g) であった (血液中放射能の最高値 (3,140 ng Eq./g) の 0.11 倍)。有色ラットの皮膚における放射能の組織分布はアルビノラットと同様であったことから、申請者は、BEL 又は BEL の代謝物のメラニンに対する選択的な結合は示唆されていないと考える旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と BEL (10 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 5 時間インキュベートし、平衡透析法により、BEL の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける BEL の血漿タンパク非結合率は、それぞれ 44、45、39、48 及び 55% であった。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と BEL (1 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 10 分間インキュベートし、BEL の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける BEL の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 1.06、0.93、1.00、0.86 及び 0.88 であった。以上より、申請者は、ヒトにおいて、BEL の血球への特異的な分布は認められない旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

BEL の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生毒性予備試験において胚・胎児致死、催奇形性等が認められたこと (5.5 参照) を考慮すると、BEL は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

²⁵⁾ $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ 及び $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ の平均である P_{app} の値及び efflux ratio に基づき算出された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 2 時間インキュベートし、BEL の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における主な代謝物として、M9 (水酸化体) 及び PT3317 (グルクロン酸抱合体) が検出された。

申請者は、以下の検討結果等を踏まえ、ヒトにおける BEL の酸化的代謝には主に CYP2C19 が関与し、BEL のグルクロン酸抱合には主に UGT2B17 が関与すると考える旨を説明している。なお、CYP2C19 及び UGT2B17 を介した BEL の薬物動態学的相互作用については、「6.R.4 CYP2C19 又は UGT2B17 を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) と ^{14}C 標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートし、BEL の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP2C19 及び 3A4 存在下で BEL の代謝物として水酸化体が検出された。一方、検討された他の CYP 分子種の存在下において、BEL の代謝物は検出されなかった。
- ヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B7、2B15 及び 2B17) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと BEL (50 $\mu\text{mol/L}$) を UDPGA 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートし、BEL のグルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種が検討された。その結果、UGT2B17 存在下で BEL の代謝物²⁶⁾ として PT3317 が検出された。一方、検討された他の UGT 分子種の存在下において、PT3317 は検出されなかった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、BEL の血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 168 時間後までの血漿中には、主に未変化体、M2 (チオシアン酸塩) 及び M15 (酸化的脱フッ素化 *N*-アセチルシステイン抱合体) が認められた (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 45.6、23.7 及び 9.56%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与後 24 時間までの尿中には、主に未変化体及び M9 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 3.83 及び 4.01%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に M9 が認められた (投与放射能に対する割合は 26.6%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与後 48 時間までの胆汁中には、主に① M9 のグルクロン酸抱合体、② M7、③ M8 (②及び③はいずれも酸化的脱フッ素化グルタチオン抱合体) 及び M9 並びに④ PT3317 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ① 20.3、② 9.51、③ 22.8²⁷⁾ 及び④ 8.99%)。

²⁶⁾ BEL の代謝物として PT3317 のみが検討された。

²⁷⁾ M8 及び M9 の合計

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。胆管カニューレ未挿入の雄性ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 17.7 及び 74.0% であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 9.72、1.50 及び 85.0% であった。以上より、申請者は、BEL 及び BEL の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

また、申請者は、雌雄イヌに BEL 1、5 及び 30 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与した際に、血漿中 BEL 濃度は腸肝循環を示唆する一又は二峰性の推移を示したことから、BEL は腸肝循環する可能性があると考えられる旨を説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

BEL の乳汁中排泄は検討されていない。申請者は、BEL が低分子化合物であり、中程度の脂溶性（pH 7.0 における logD 値：2.2）を有すること等を考慮すると、BEL は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、BEL を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形 BEL の C_{\max} ($2.6 \mu\text{mol/L}$ ²⁸⁾) 及び「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）におけるカットオフ基準を考慮すると、臨床使用時において、BEL による UGT2B17 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと BEL ($0.39 \sim 300 \mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質²⁹⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する BEL の阻害作用が検討された。その結果、BEL は CYP2C19 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $281 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、BEL は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと BEL (10 及び $300 \mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質³⁰⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する BEL の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、BEL は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

²⁸⁾ 001 試験において BEL 120 mg を QD で反復経口投与した際の第 15 日目における BEL の C_{\max} ($4.7 \mu\text{mol/L}$) 及び BEL のヒト血漿タンパク非結合率 (55%) (4.2.2 参照) に基づき算出された。

²⁹⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルフアンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

³⁰⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びブフラロールが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

- ①ヒト肝ミクロソーム又は②cDNA 発現酵素と BEL (0.3~300 $\mu\text{mol/L}$) を、UGT 分子種 (①1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 並びに②2B17) の基質³¹⁾ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する BEL の阻害作用が検討された。その結果、BEL は UGT2B17 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 45 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、BEL は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、BEL による CYP3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。なお、BEL と CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.5 CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝細胞と BEL (0.1~30 $\mu\text{mol/L}$) を 72 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、BEL による CYP3A4 の mRNA 発現量の増加は、陽性対照³²⁾ の最大 124% であった。一方、CYP1A2 及び 2B6 の mRNA 発現量に明確な増加は認められなかった。
- ヒト肝細胞 (2 ドナー) と BEL (0.25~250 $\mu\text{mol/L}$) を 48 時間インキュベートし、CYP3A4 の mRNA 発現量等が検討された。その結果、BEL による CYP3A4 の mRNA 発現量の増加は、陽性対照³³⁾ の最大 56.6% であった。また、各ヒト肝細胞における① EC_{50} 値及び② E_{max} は、それぞれ①5.4 及び 13.1 $\mu\text{mol/L}$ 並びに②15.2 及び 29.5 倍であった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、以下の検討結果に基づき、BEL は P-gp の基質であることが示された旨を説明している。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した ^{14}C 標識体 (0.1~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、P-gp 非発現細胞株に対する P-gp 発現細胞株における ^{14}C 標識体の efflux ratio の比は、P-gp 阻害剤 (シクロスポリン A 10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下及び非存在下において、それぞれ 1.0~1.3 及び 2.7~2.8 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した ^{14}C 標識体 (0.1~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、BCRP 非発現細胞株に対する BCRP 発現細胞株における ^{14}C 標識体の efflux ratio の比は、いずれの濃度においても 1.4 であった。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び 1B3 を介した ^{14}C 標識体 (0.5 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 又は 1B3 非発現細胞株に対する OATP1B1 又は 1B3 発現細胞株における BEL の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。

また、申請者は、以下の検討結果に加え、BEL を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形 BEL の C_{max} (2.6 $\mu\text{mol/L}$ ²⁶⁾)、 「「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について」 (平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号) におけるカットオフ基準等を考慮

³¹⁾ UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B17 の基質として、それぞれ 17 β -エストラジオール、トリフルオペラジン、デフェリプロン、プロポフォール、ジドブジン及びスコポレチンが用いられた。

³²⁾ CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 $\mu\text{mol/L}$)、フェノバルビタール (750 $\mu\text{mol/L}$) 及びリファンピシン (20 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

³³⁾ CYP3A4 の陽性対照として、リファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

すると、臨床使用時において、BELによるOCT1、MATE1及びMATE2-Kの阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える旨を説明している。

- ヒトP-gp又はBCRPを発現させたMDCK II細胞株を用いて、各トランスポーターの基質³⁴⁾の輸送に対するBEL(10~100 µmol/L)の阻害作用が検討された。いずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、BELは明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒトOCT2、OATP1B1又はOATP1B3を発現させたHEK293細胞株、ヒトOCT1又はMATE1を発現させたCHO細胞株及びヒトOAT1、OAT3又はMATE2-Kを発現させたMDCK II細胞株を用いて、各トランスポーターの基質³⁵⁾の輸送に対するBEL(0.1~300 µmol/L³⁶⁾)の阻害作用が検討された。その結果、BELはOCT1、OCT2、OATP1B1、OAT3、MATE1及びMATE2-K基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀値はそれぞれ46.9、173、149、99.2、39.0及び0.7 µmol/Lであった。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、BELは明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒトBSEPを発現させた昆虫卵巣由来Sf9細胞株から調製した膜小胞を用いて、³H標識したタウロコール酸(1 µmol/L)の輸送に対するBEL(1~300 µmol/L)の阻害作用が検討された。その結果、BELはBSEPの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、BELの非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、BELの薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

*in vitro*試験の結果から、臨床使用時において、BELによるUGT2B17、OCT1、MATE1及びMATE2-Kの阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された(4.5.1及び4.5.3参照)。

また、*in vitro*試験の結果から、BELはP-gpの基質であることが示された(4.5.3参照)。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、上記の薬物動態学的相互作用がBELの臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

- 国際共同第Ⅲ相試験(005試験)のBEL群及び海外第Ⅱ相試験(004試験)において、BELとUGT2B17、OCT1、MATE1若しくはMATE2-Kの基質又はP-gpの阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと
- BELを申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形BELのC_{max}(2.6 µmol/L²⁶⁾)及び「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について(平成30年7月

³⁴⁾ P-gp及びBCRPの基質として、それぞれ³H標識したキニジン(0.1 µmol/L)及び³H標識したプラゾシン(2 µmol/L)が用いられた。

³⁵⁾ ①OCT1、②OCT2、MATE1及びMATE2-K、③OATP1B1、④OATP1B3、⑤OAT1並びに⑥OAT3の基質として、それぞれ①¹⁴C標識したメトホルミン(10 µmol/L)、②¹⁴C標識したメトホルミン(5 µmol/L)、③³H標識したピタバスタチン(0.1 µmol/L)、④³H標識したスルホプロモフタレイン(0.1 µmol/L)、⑤³H標識したシドフォビル(1 µmol/L)及び⑥³H標識したエストロン-3-硫酸(1 µmol/L)が用いられた。

³⁶⁾ OATP1B1及びOATP1B3の検討は1~150 µmol/L、OCT1、OAT1、OAT3及びMATE1の検討は1~300 µmol/L、OCT2の検討は30~300 µmol/L、MATE2-Kの検討は0.1~30 µmol/Lで行われた。

23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号) におけるカットオフ基準を考慮すると、BEL による OCT1 及び MATE1 の阻害作用は弱いと考えること³⁷⁾

- MATE2-K の基質は MATE1 及び OCT2 の基質になり得ること (例: メトホルミン)、BEL による OCT2 及び MATE1 に対する阻害作用はいずれも弱いと考えられることから、BEL が MATE2-K を阻害した場合でも MATE2-K 基質は他経路を介して消失すると考えられること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、UGT2B17、OCT1、MATE1、MATE2-K 及び P-gp を介した BEL の薬物動態学的相互作用に関する *in vitro* 試験の結果は BEL の適正使用のために重要と考えることから、当該試験の結果については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き関連する情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

BEL の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラット、マウス及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験の初回投与後の所見 (表 12) に基づき、BEL の概略の致死量及び急性毒性が評価された。いずれの動物種でも BEL に起因する死亡例は認められず、BEL の経口投与における概略の致死量は、ラット、マウス及びイヌでそれぞれ 300 mg/kg 超、600 mg/kg 超及び 30 mg/kg 超と判断された。単回投与後の急性症状は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラット、マウス及びイヌを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 12)。いずれの動物種においても赤血球系パラメータへの影響が認められた。申請者は、当該所見は BEL の薬理作用である腎臓での EPO 発現に関わる HIF-2 α 阻害に関連する可逆的な変化であり、一般状態の変化及び関連する病理組織学的所見を伴っていないことから、毒性とは判断しなかった旨を説明している。また、申請者は、臨床試験において赤血球系パラメータへの影響と関連する有害事象として貧血が一定の頻度で認められたものの、重篤な有害事象に至った症例は少なく、貧血は BEL の用量調節や適切な支持療法により管理可能であることから、BEL の臨床使用時における貧血は忍容可能である旨を説明している。なお、貧血に関して、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた注意喚起の必要性については、「7.R.2.6 貧血」の項に記載する。

ラットでは BEL 投与により精上皮変性を伴う精巣小型化・軟化及び精巣上体における精子減少、マウスでは精細管変性が認められ、ラットにおける所見は最長 26 週間の休薬期間終了後も回復性を示さなかった。これらの所見に基づき、ラット及びマウスの雄における最小の無毒性量は、それぞれ 2 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日と判断され、当該無毒性量における BEL の血中曝露量 (AUC_{24h}: 1.64 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び

³⁷⁾ BEL による OCT1 の阻害作用の評価において、非結合形 BEL の $I_{\text{inlet,max}}$ (肝臓入り口の血液中での推定最大阻害薬濃度) / K_i は 0.31 であった。また、BEL による MATE1 の阻害作用の評価において、非結合形 BEL の C_{max}/K_i は 0.066 であった (カットオフ基準: 0.02)。

186 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、臨床曝露量³⁸⁾と比較してそれぞれ約 0.04 倍及び 4.7 倍であった。イヌでは、精巣への影響は認められなかった。

ラットの早期安楽殺例では脳における両側対称性の神経変性・壊死が認められた。申請者は、当該所見は 1 例のみに認められ、同用量の BEL をより長期間投与されたラットにおいて同様の所見は認められなかったこと、及び当該所見が認められた動物の脳の病理組織学的特徴は、ラットにおいて自然発生病変として知られる特発性壊死性脳症の特徴と類似していたことから (Toxicol Pathol 2015; 43: 1141-8)、BEL 投与とは関連のない偶発的な所見と判断した旨を説明している。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 + 回復 4 又は 13 週間	0 ^{*1} 、6、20、200	<p>≥ 6 : 赤血球数・Hb・ヘマトクリット・網状赤血球数低値、白血球数^{*4}・好中球数^{*4}・リンパ球数低値^{*4}、血中重炭酸塩高値^{*4}</p> <p>≥ 20 : MCV 低値、血小板数高値^{*4}、単球数低値^{*4}、血中トリグリセリド低値^{*4}、精巣・精巣上体重量低値、低精子形成、精巣多核巨細胞・生殖細胞変性、精巣上体精子減少・細胞残渣、精子数低値・運動性低下・異常精子数増加</p> <p>200 : MCH 低値、RDW 高値、精細管空胞化</p> <p>回復期間 ≥ 20 : 精巣・精巣上体重量低値、精巣小型化・軟化、低精子形成、精巣多核巨細胞・生殖細胞変性、精細管空胞化、精上皮萎縮、精巣上体精子減少・細胞残渣、精子数低値・運動性低下・異常精子数増加 200 : 前立腺重量低値</p>	6 (雄) ≥ 200 (雌)	4.2.3.2.4
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間 + 回復 4 又は 26 週間	0 ^{*1} 、2 ^{*2} 、6、20、200	<p><u>死亡例</u> 200 : 1/15 例 (雄) 脳神経変性・壊死、肝臓暗赤色巣・肝細胞壊死^{*5}、精細管変性、精巣上体精子過少・細胞残渣</p> <p><u>生存例</u> ≥ 2 : 赤血球数・Hb・ヘマトクリット低値、精細管変性 (精上皮内部・表面精子細胞残存のみ) ≥ 6 : MCH・網状赤血球数低値、血中重炭酸塩高値^{*4}、血中トリグリセリド低値^{*4}、精巣上体重量低値、精細管変性・萎縮、精細管内腔生殖細胞消失、精巣上体低精子過少・細胞残渣、精子数低値・運動性低下・形態異常 ≥ 20 : MCV 低値、精巣重量低値、精巣・精巣上体小型化・軟化、精巣上体変色、精巣間質細胞過形成・肥大 200 : 肝臓暗赤色巣・肝細胞壊死^{*6}、腎尿細管上皮硝子滴^{*7}</p> <p>回復期間 ≥ 6 : 精巣・精巣上体重量低値、精巣小型化・軟化、精巣上体小型化、精細管変性・萎縮、精巣上体精子過少・細胞残渣、精子運動性低下 ≥ 20 : 血中トリグリセリド低値^{*4}、精子数低値・異常精子数増加 200 : 網状赤血球数低値^{*4}、下垂体腺腫・限局性過形成^{*6}</p>	2 (雄) ≥ 200 (雌)	4.2.3.2.5

³⁸⁾ PPK 解析により推定された日本人 RCC 患者に BEL 120 mg を QD で投与したときの定常状態における AUC_{24h} (39.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) (6.2.9 参照)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	13 週間	0*3、30、100、300	≥30：赤血球数・ヘマトクリット・Hb・網状赤血球数低値、血小板数高値*4、精巣・精巣上体小型化・重量低値、精巣上体管内精子減少、精細管変性 ≥100：血中クロール低値*4、心臓重量高値*8 300：肝臓重量高値*4	<30 (雄) ≥300 (雌)	4.2.3.2.6
雌雄マウス (CByB6 F1/Tg rasH2)	経口	4 週間	0*3、30、60、150、600	≥30：ヘマトクリット・Hb・MCH・赤血球数低値 ≥60：精巣重量低値 ≥150：精細管変性 600：網状赤血球数低値、血中 ALP・リン高値*4、心臓*8・肝臓*4重量高値	60 (雄) ≥600 (雌)	4.2.3.2.1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 + 回復 4 又は 13 週間	0*1、1、5、30	≥1：赤血球数・Hb・ヘマトクリット・網状赤血球数低値、大腿骨・胸骨・骨髄造血系細胞密度低下、骨髄の骨髄系/赤血球系細胞比高値 回復期間 ≥1：RDW 高値 ≥5：赤血球数低値	≥30	4.2.3.2.7
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13 週間 + 回復 4 週間	0*1、1、5、30	≥1：赤血球数・Hb・ヘマトクリット・網状赤血球数低値 回復性あり	≥30	4.2.3.2.8

*1：0.5%メチルセルロース、0.5%ポリソルベート 80 水溶液、*2：雄のみの用量設定、*3：0.5%メチルセルロース、0.1% HPMCAS-HF、20 mM Tris 水溶液、*4：関連する病理組織学的所見を伴っていないこと及び/又は所見の程度が軽度であることから、毒性学的意義は低いと判断された、*5：肝臓尾状葉のみで認められた所見であることから、当該部位の偶発的な捻転によるものと判断された、*6：発現頻度が施設背景値の範囲内であったこと及びげっ歯類において偶発的に観察される所見と病理組織学的に類似していたことから (Toxicol Pathol. 2010; 38: 5S-81S、J Toxicol Pathol. 2011; 24: 37-40 等)、偶発的な変化と判断された、*7：雄ラットの腎臓で見られる硝子滴は通常 α 2u-グロブリンであり、 α 2u-グロブリンに相当するタンパクはヒトでは存在しないことから (Toxicol Pathol. 2007; 35: 533-40)、ヒトへの外挿性はないと判断された、*8：Hb の低下に伴う二次的な適応反応と判断された

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された (表 13)。いずれの試験においても結果は陰性であったことから、申請者は、BEL は遺伝毒性を示さないと判断している。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μ g/plate 又は μ g/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9- 0*1、50、150、500、1,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1.2
		S9+ 0*1、50、150、500、1,500、5,000			
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (24 時間) 0*1、10、50、80 S9- (4 時間) 0*1、100、150、383 S9+ (4 時間)	陰性	4.2.3.3.1.4
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄	0*2、20、60、200 (2 日間、経口)	陰性	4.2.3.3.2.1

*1：DMSO、*2：0.5%メチルセルロース、0.5%ポリソルベート 80 水溶液

5.4 がん原性試験

BELは進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、本申請に際してがん原性試験は提出されていない。なお、申請者は、BELはVHL関連腫瘍患者に対してがんの再発リスクを低減することを目的として長期間投与される可能性があることから、CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic (rasH2 Tg) マウスを用いた6カ月間がん原性試験及びラットを用いた2年間がん原性試験を実施中である旨を説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄生殖器官への影響がラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で評価された。ラットへのBELの反復投与により、精巣及び精巣上体の異常所見並びに精子検査における精子数低値、精子運動性低下及び形態異常が認められたこと(5.2参照)から、申請者は、BELは雄受胎能に悪影響を及ぼす可能性があるとして判断し、当該試験成績について添付文書において情報提供を行う旨を説明している。なお、いずれの動物種においても雌の生殖器官への影響は認められなかった(5.2参照)。

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備試験が実施された(表14)。臨床曝露量³⁶⁾の約0.07倍の用量である6 mg/kg/日で胚・胎児死亡、胎児体重減少、骨格奇形及び骨格変異が認められ、無毒性量は得られていない。申請者は、当該試験成績について添付文書にて情報提供を行うとともに、①妊娠又は妊娠している可能性のある女性にはBELを投与しないことが望ましい旨、並びに②妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性についてBEL投与中及び最終投与後1週間³⁹⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨の注意喚起を行う、と説明している。

表14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する予備試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 ~ 17 日	0*1、6、60、200	母動物 ≥60：体重・体重増加量低値*2、子宮重量低値*2、赤血球数・ヘマトクリット・Hb 低値*3 200：摂餌量低値*2、網状赤血球数低値*3 胚・胎児 ≥6：胎児体重低値*4、肋骨低形成・欠損*4、5、平均仙尾椎骨数低値*4、6、 ≥60：胚・胎児死亡、着床後胚損失増加、吸収胚、生存胎児数低値、ドーム状頭部*4、5、胸骨分節不完全骨化*4、6 200：全胎児死亡	母動物： ≥200 胚・胎児： <6	4.2.3.5.2.1

*1：0.5%メチルセルロース、0.5%ポリソルベート 80 水溶液、*2：胚・胎児生存率の低下及び/又は胎児体重の減少に伴う二次的な影響であり毒性学的意義は低いと判断された、*3：BELの薬理作用による可逆的な変化であることから毒性学的意義は低いと判断された、*4：200 mg/kg/日群を除く、*5：奇形、*6：変異

³⁹⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」(令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号)及びPPK解析により推定された日本人RCC患者におけるBELの $t_{1/2}$ (19.8時間、6.2.9参照)の5倍に相当する期間に基づき設定された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 局所刺激性試験

ウシ角膜を用いた眼刺激性試験及びヒト表皮組織モデルを用いた皮膚刺激性試験が実施された（表 15）。いずれの試験においても刺激性を示唆する所見は認められなかったことから、申請者は、BEL は眼及び皮膚に対して刺激性を示さないと判断している。

表 15 局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	試験結果	添付資料 CTD
眼刺激性評価	ウシ角膜	ウシ角膜に濃度 20% の BEL 0.75 mL を曝露し、角膜の混濁度及びフルオレセインナトリウム塩の透過性を測定	刺激性なし	4.2.3.6.1
皮膚刺激性評価	ヒト表皮組織モデル	ヒト表皮組織モデル検体に BEL 100 mg を 1,4 又は 24 時間曝露し、メチルチアゾールテトラゾリウム取込み及び還元を評価することにより組織生存性を評価	刺激性なし	4.2.3.6.2

5.6.2 光安全性試験

BEL の 290 nm の波長におけるモル吸光係数 (2,375 L/mol/cm) は ICH S10 ガイドラインの基準値を超えていたことから、有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験が実施された（表 16）。その結果、光毒性を示唆する所見は認められなかった。

表 16 光毒性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ラット (Long Evans)	BEL 0*又は 200 mg/kg/日を 3 日間経口投与した後に UV-A (42 分、10.29 mJ/cm ²) 及び UV-B (42 分、145 mJ/cm ²) を照射	所見なし	4.2.3.7.7.1

*: 0.5% メチルセルロース、0.5% ポリソルベート 80 水溶液

5.6.3 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験が実施された（表 17）。本試験において影響は認められなかったことから、申請者は、BEL は皮膚感作性物質ではないと判断している。

表 17 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚感作性 評価	雌マウス (CBA/J)	マウスに濃度 25% の BEL を 3 日間連続でマウスの耳介に塗布し、一般状態、耳介厚、耳介リンパ節細胞の 5-ブromo-2'-デオキシウリジン取込みが評価された。	影響なし	4.2.3.7.2.1

5.6.4 代謝物の安全性評価

申請者は、代謝物の安全性について、肝細胞を用いた *in vitro* 試験で認められたすべてのヒト代謝物はラット及びイヌにおいても認められたことから（4.3.1 参照）、BEL の毒性試験において適切に評価されている旨を説明している。なお、BEL の ¹⁴C 標識体投与後のヒト血漿中において、血漿中総放射能に対する割合が 10% を超える代謝物は認められていない（6.2.2.2 参照）。

5.6.5 不純物の安全性評価

申請者は、不純物の安全性評価及び管理について、以下のように説明している。

- 原薬において個別規格が設定された ■ 種の原薬中不純物のうち ■ 種について、イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）の無毒性量（30 mg/kg）投与時におけるこれらの不純物の含量は、

BEL の臨床用量 (120 mg) 投与時における含量の 2.8~35.5 倍であったことから、当該 ■ 種の実薬中不純物の毒性は、イヌを用いた 13 週間反復毒性試験において適切に評価されている。

- 潜在的な不純物の安全性を確認するために、不純物含量の高い BEL を用いて、ラットを用いた 13 週間反復投与不純物毒性試験が実施され、異常所見は認められなかった (表 18)。
- 原薬において個別規格が設定された ■ 種の実薬中不純物のうち、上記のイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験及びラットを用いた 13 週間反復投与不純物毒性試験で用いられた被験物質に含まれなかった ■ 種について、ICH Q3A ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値を超えないよう規格値を設定して管理する。なお、製剤中には ICH Q3B ガイドラインで規定された構造決定が必要とされる閾値を超える不純物は存在しない。
- 出発物質、中間体、原薬及び製剤において特定された潜在的及び実際の不純物について、ICH M7 ガイドラインに従った変異原性評価及び管理戦略の設定を行った。

表 18 不純物の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間	0*、0.8、2	所見なし	4.2.3.7.6.1

* : 0.5% メチルセルロース、0.5% ポリソルベート 80 水溶液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、BEL の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

BEL の経口製剤として、液剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて BEL の PK 等が検討された (表 19)。なお、市販予定錠剤と市販候補錠剤は、錠剤の印字のみが異なり、処方は同一である。

表 19 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口液剤	海外第 I 相試験 (008 試験)
開発初期錠剤 (10 及び 40 mg)	海外第 I 相試験 (001 試験、002 試験*、006 試験*)、海外第 II 相試験 (004 試験*)
市販候補錠剤 (40 mg)	海外第 I 相試験 (001 試験、006 試験、009 試験)、海外第 II 相試験 (004 試験、013 試験)、国内第 I 相試験 (007 試験)、国際共同第 III 相試験 (005 試験)
市販予定錠剤 (40 mg)	海外第 I 相試験 (001 試験、014 試験、020 試験、021 試験)、海外第 II 相試験 (004 試験、013 試験)、国内第 I 相試験 (025 試験)、国際共同第 III 相試験 (005 試験)

* : 40 mg 錠が用いられた

ヒト血漿及び尿中における BEL の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限 : それぞれ 10.0 及び 20.0 ng/mL)。

6.1.1 海外臨床試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 006 試験 < 20 ■ 年 ■ 月 ~ ■ 月 >)

健康成人 18 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、BEL の開発初期錠剤と市販候補錠剤との間の相対的 BA を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、開発初

期錠剤若しくは市販候補錠剤 120 mg 又は市販候補錠剤 200 mg を空腹時⁴⁰⁾に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

開発初期錠剤 120 mg 投与時に対する市販候補錠剤 120 mg 投与時における BEL の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.868 [0.761, 0.990] 及び 0.926 [0.877, 0.977] であった。また、市販候補錠剤 120 mg 投与時に対する市販候補錠剤 200 mg 投与時における BEL の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.60 [1.39, 1.82] 及び 1.62 [1.53, 1.71] であった。

6.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2 : 014 試験<20██年█月~█月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、食事が BEL の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、BEL 120 mg を空腹時³⁸⁾ 又は高脂肪食⁴¹⁾ の摂取開始 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における BEL の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.76 [0.64, 0.91] 及び 1.00 [0.94, 1.07] であり、BEL の t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 1.33 及び 3.54 時間であった。

申請者は、上記の結果に基づき、高脂肪食の摂取による胃内容排出速度の低下により t_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められた可能性があるものの、有効性の指標である腫瘍縮小は BEL の曝露量の累積に起因する可能性が高いと考えられ、任意の期間中の累積した全身曝露量を反映する PK パラメータは AUC であることから (Drug Discovery and Development From Targets and Molecules to Medicines. Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2021. p303-8)、高脂肪食の摂取による BEL の C_{max} の低下が臨床問題となる可能性は低く、BEL は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える旨を説明している。

6.1.2 BEL の PK に及ぼす胃内 pH の影響

胃内 pH が BEL の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、BEL の溶解度は pH 2.0~10.0 の範囲において 9.4~10.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、pH によらず概ね一定であったことを考慮すると、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が BEL の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : 025 試験<2022 年 4 月~10 月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、BEL の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、BEL 80 及び 120 mg を単回経口投与することとされ、CYP2C19 及び UGT2B17 の各表現型集団における血漿中 BEL 濃度が検討された。

BEL の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

⁴⁰⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

⁴¹⁾ 総カロリー 844.8 kcal (ベジタリアン以外) 又は 897 kcal (ベジタリアン) のうち、脂質をそれぞれ 59 又は 57%含む。

表 20 BEL の PK パラメータ

対象	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
CYP2C19 IM かつ UGT2B17 PM である健康成人	80	6	1,600 (22.5)	2.00 (0.50, 3.00)	45,700 (19.0)	23.7 (23.1)
	120	6	1,840 (11.0)	4.00 (2.00, 5.00)	61,600 (20.4)	22.6 (19.9)
CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM である健康成人	80	6	1,660 (17.6)	2.50 (1.00, 5.00)	60,800 (8.2)	30.6 (12.3)
	120	6	1,950 (12.6)	2.00 (1.50, 5.00)	78,000 (14.4) ^{*2}	32.8 (32.2) ^{*2}

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 5 例

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 001 試験 パート 1A 及び 1B <2016 年 12 月 ~ 実施中 [データ カットオフ日 : 20██ 年 █ 月 █ 日⁴²⁾] >)

進行固形癌及び局所進行又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 95 例 (パート 1A : 43 例、パート 1B : 52 例 (PK 解析対象はそれぞれ 43 及び 52 例)) を対象に、BEL の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、パート 1A では BEL 20~240 mg QD 及び 120 mg BID、パート 1B では BEL 120 mg QD で経口投与することとされ、血漿中 BEL 濃度が検討された。

BEL の PK パラメータは表 21 のとおりであった。BEL 20~240 mg を QD で経口投与した際の BEL の蓄積率⁴³⁾ は、1.27~1.54 であった。また、BEL の曝露量は、120 mg QD までの用量範囲では概ね用量に比例して増加した一方、120 mg QD を超える用量範囲では用量比を下回って増加した。申請者は、120 mg QD を超える用量範囲では用量比を下回って増加した理由について、海外第 I 相試験 (006 試験) では 120~200 mg の用量範囲で用量に比例して増加したことから (6.1.1.1 参照)、001 試験では検討した患者数が限られていたこと、BEL の PK パラメータの個体間変動が中程度から高度であったこと等が考えられる旨を説明している。

表 21 BEL の PK パラメータ

	用法・用量	投与日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} ^{*2} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
パート 1A	20 mg QD	1	6	158 (50.5)	1.75 (0.5, 4.1)	1,398 (51.2)	9.86 (69.9) ^{*3}
		15	5	210 (67.5)	1.00 (0.5, 1.6)	1,772 (88.4)	11.2 (74.4)
	40 mg QD	1	6	534 (38.8)	1.50 (0.5, 2.0)	5,240 (28.2)	14.7 (54.8)
		15	5	510 (41.8)	1.52 (1.0, 4.0)	6,589 (46.2)	16.1 (63.5)
	80 mg QD	1	6	1,097 (57.5)	1.04 (0.5, 2.0)	11,729 (39.0)	19.0 (42.8) ^{*4}
		15	6	1,316 (40.0)	2.00 (0.5, 2.0)	16,786 (51.3)	18.5 (60.6)
	120 mg QD	1	6	1,340 (55.4)	1.52 (0.5, 4.1)	17,136 (26.2)	21.3 (46.0) ^{*3}
		15	6	1,746 (36.1)	2.00 (0.5, 6.1)	24,157 (39.7)	18.7 (47.1)
	160 mg QD	1	6	1,931 (40.8)	1.80 (1.2, 4.0)	16,284 (29.4)	11.7 (51.3)
		15	6	2,028 (13.1)	1.01 (0.5, 2.0)	21,058 (40.4) ^{*3}	12.1 (49.2) ^{*3}
	240 mg QD	1	7	2,169 (69.1)	2.00 (1.0, 4.0)	22,786 (48.3)	13.6 (36.4)
		15	6	2,475 (45.3)	1.55 (1.0, 2.0)	26,811 (31.5)	13.4 (31.7)
	120 mg BID	1	6	1,201 (38.7)	1.63 (0.5, 4.0)	8,567 (27.8)	13.4 (14.2) ^{*5}
		15	5	2,560 (33.4)	1.52 (1.0, 2.0)	21,219 (34.2)	13.8 (24.1) ^{*4}
パート 1B	120 mg QD	1	51	1,212 (49.8)	1.62 (0.5, 24)	12,862 (50.0) ^{*6}	14.6 (45.7) ^{*7}
		15	47	1,671 (38.4)	1.50 (0.5, 4.3)	18,116 (54.3) ^{*8}	14.0 (46.7) ^{*9}

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: QD 投与では AUC_{24h}、BID 投与では AUC_{12h}、*3: 5 例、*4: 4 例、*5: 3 例、*6: 45 例、*7: 42 例、*8: 46 例、*9: 44 例

42) PK 及び薬力学に係るデータカットオフ日

43) 第 1 日目の AUC_{24h} に対する第 15 日目の AUC_{24h} の比

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 008 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

健康成人⁴⁴⁾ 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 120 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 48 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び PT3317 が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 73 及び 9%)。

投与 288 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) はそれぞれ 49.6 及び 51.7% であった。投与 96 時間後までの尿中には主に PT3317 及び未変化体が検出された (それぞれ 32 及び 6%)。投与 144 時間後までの糞中には主に M9 が検出された (42%)。

6.2.3 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 009 試験<20■■年■月~■■月>)

BEL と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に健康成人を対象とした臨床試験が実施された (表 22)

表 22 BEL が併用薬の PK に及ぼす影響 (BEL の相互作用薬としての検討)

試験名	BEL の用法・用量 (経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (経口投与)	例数 ^{*1}	幾何平均値の比 ^{*2} [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{0-inf}
009	第 2 ~ 8 日目に 120 mg を QD 投与	ミダゾラム (CYP3A 基質)	第 1 及び 8 日目に 2 mg を単回投与	13/14	0.66 [0.55, 0.78]	0.60 [0.53, 0.69]

*1 : BEL 併用時 (第 8 日目) /BEL 非併用時 (第 1 日目)、*2 : BEL 非併用時 (第 1 日目) に対する BEL 併用時 (第 8 日目) の比

6.2.4 肝機能障害が BEL の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.3 : 020 試験<2022 年 6 月~2024 年 1 月>)

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する患者 9 例 (PK 解析対象は 9 例)、及び当該患者と年齢、BMI、性別及び UGT2B17 表現型⁴⁵⁾ を対応させた健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、肝機能障害が BEL の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、BEL 80 mg を単回経口投与することとされ、血漿中 BEL 濃度が検討された。

健康成人に対する中等度の肝機能障害を有する患者における BEL の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.98 [0.76, 1.26] 及び 1.52 [0.95, 2.43] であった。

6.2.5 腎機能障害が BEL の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.4 : 021 試験<2022 年 7 月~2024 年 4 月>)

血液透析を受けている末期腎不全患者 8 例 (PK 解析対象は 8 例)、及び当該患者と年齢、BMI、性別及び UGT2B17 表現型⁴³⁾ を対応させた健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、腎機能障害が BEL の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、BEL 120 mg を単回経口投与することとされた。なお、末期腎不全患者においては、血液透析の実施 2 時間前又は実施直後に BEL を投与することとされ、血漿中 BEL 濃度が検討された。

⁴⁴⁾ CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の健康成人は除外された。

⁴⁵⁾ UGT2B17 EM 及び IM の患者がそれぞれ 2 例以上

健康成人に対する血液透析の①実施 2 時間前又は②実施直後に BEL を投与された末期腎不全患者における BEL の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.85 [0.62, 1.17] 及び 0.94 [0.54, 1.61] 並びに②0.70 [0.50, 0.98] 及び 1.14 [0.64, 2.02] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、腎機能障害は BEL の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、腎機能障害を有する患者に対する BEL の用量調節は不要と考える旨を説明している。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 II 相試験 (004 試験)⁴⁶⁾ のデータに基づき、血漿中 BEL 濃度と $\Delta QTcF$ との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中 BEL 濃度と $\Delta QTcF$ との関連が認められた⁴⁷⁾ものの、BEL を申請用法・用量で投与した際の C_{max} (1,390 ng/mL) における $\Delta QTcF$ の 90%CI の上限値は 4.43 ms と推定された。申請者は、当該結果に基づき、BEL を申請用法・用量で投与した際に、QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える旨を説明している。

また、国内第 I 相試験 (007 試験及び 025 試験) 及び海外第 II 相試験 (013 試験) 並びに国際共同第 III 相試験 (005 試験) の Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群に組み入れられた CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者 (35 例⁴⁸⁾) において、BEL との因果関係が否定できない QT 間隔の延長を示唆する有害事象 (心電図異常を含む) は認められなかった。申請者は、当該結果に基づき、CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者においても、BEL の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.7 PPK 解析

海外第 I 相試験 (001 試験、002 試験、006 試験、014 試験)、海外第 II 相試験 (004 試験、013 試験)、国内第 I 相試験 (007 試験、025 試験)、国際共同第 III 相試験 (005 試験) で得られた BEL の PK データ (807 例、8,256 測定時点)⁴⁹⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version VII)。なお、BEL の PK は、1 次吸収過程及び線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL/F、② V_d/F 、③ V_p/F 及び Q/F、④KA 並びに⑤相対的 BA に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、CYP2C19 表現型 (PM 又はその他) 及び UGT2B17 表現型 (EM、PM 又はその他)、②年齢及び体重、③体重、④食事及び製剤並びに⑤UGT2B17 表現型 (PM 又はその他) の影響が組み込まれた基本モデルを用いて、BEL の (i) CL/F 及び (ii) V_d/F に対する共変量として、それぞれ (i) 人種及び CYP2C19 表現型 (RM 及び UM 又はその他) 並びに (ii) 人種が検討された。その結果、CL/F に対する共変量として、CYP2C19 表現型 (RM 及び UM 又はその他) が新たに選択された。

⁴⁶⁾ CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者は組み入れられなかった。

⁴⁷⁾ 血漿中 BEL 濃度が 1 ng/mL 上昇することに伴い、 $\Delta QTcF$ が 0.005 ms 延長することが推定された。

⁴⁸⁾ CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者は、007 試験で 10 例、025 試験で 12 例、013 試験で 2 例、005 試験の BEL 群で 11 例であった。

⁴⁹⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢: 60 (19, 90) 歳、体重: 78.0 (42.1, 166) kg、人種: 白人 611 例、黒人 38 例、アジア人 118 例、その他又は不明 40 例、食事: 空腹時投与 792 例、食後投与 15 例、製剤: 開発初期錠剤 177 例、市販候補錠剤 630 例、肝機能: 正常 752 例、軽度 51 例、中等度 1 例、不明 3 例、腎機能: 正常 165 例、軽度 380 例、中等度 254 例、重度 3 例、不明 5 例、CYP2C19 表現型: PM 60 例、IM 210 例、EM 313 例、RM 又は UM 201 例、不明 23 例、UGT2B17 表現型: PM 143 例、IM 355 例、EM 289 例、不明 20 例

申請者は、最終モデルに含まれた年齢、体重、食事及び製剤が BEL の曝露量に及ぼす影響は限定的⁵⁰⁾であったことから、当該共変量に基づく用量調節は不要と考える旨を説明している。

なお、CYP2C19 表現型及び UGT2B17 表現型が BEL の曝露量に及ぼす影響については、「6.R.3 CYP2C19 及び UGT2B17 表現型が BEL の PK に及ぼす影響について」の項に記載する。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（005 試験）の BEL 群及び海外第Ⅱ相試験（004 試験）の結果に基づき、BEL の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、BEL の曝露量は PPK 解析⁵¹⁾により推定された。

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

005 試験の BEL 群において、BEL の曝露量 ($AUC_{avg}^{52)}$) と PFS、OS、奏効率及び奏効期間との関連について検討された。その結果、BEL の曝露量の増加に伴い、PFS が延長する傾向が認められた。一方、BEL の曝露量と OS、奏効率及び奏効期間との間に明確な関連は認められなかった。

004 試験において、BEL の曝露量 (AUC_{avg}^{50}) と奏効率との関連について検討された。その結果、BEL の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

005 試験の BEL 群において、BEL の曝露量 (AUC_{avg}^{50}) と全 Grade 及び Grade 3 以上の貧血並びに全 Grade 及び Grade 3 以上の低酸素症の発現割合との関連について検討された。また、BEL の曝露量 (AUC_{ss}) と減量に至った患者の割合、休薬に至った患者の割合及び投与中止に至った患者の割合との関連について検討された。その結果、BEL の AUC_{avg} の増加に伴い、Grade 3 以上の貧血並びに全 Grade 及び Grade 3 以上の低酸素症の発現割合が増加する傾向が認められた。また、BEL の AUC_{ss} の増加に伴い、減量に至った患者の割合、休薬に至った患者の割合及び投与中止に至った患者の割合が増加する傾向が認められた。一方、BEL の AUC_{avg} と全 Grade の貧血の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

004 試験において、BEL の曝露量 (AUC_{avg}^{50}) と Grade 3 以上の貧血の発現割合との関連について検討された。また、BEL の曝露量 (AUC_{ss}) と減量に至った患者の割合及び休薬に至った患者の割合との関連について検討された。その結果、BEL の AUC_{avg} の増加に伴い、Grade 3 以上の貧血の発現割合が増加する傾向が認められた。また、BEL の AUC_{ss} の増加に伴い、減量に至った患者の割合が増加する傾向が認められた。一方、BEL の AUC_{ss} と休薬に至った患者の割合との間に明確な関連は認められなかった。

⁵⁰⁾ ①年齢及び②体重について、それぞれの中央値の患者に対する 5 及び 95% タイル値の患者における AUC_{ss} の比はそれぞれ①0.821 及び 1.09 並びに②1.30 及び 0.783 と推定された。また、食事及び製剤について、①空腹時投与された患者に対する食後投与された患者、及び②市販候補錠剤を投与された患者に対する開発初期錠剤を投与された患者における AUC_{ss} の比はそれぞれ①0.999 及び②0.995 と推定された。

⁵¹⁾ 005 試験に係る曝露量と有効性及び安全性との関連については、PPK 解析（6.2.7 参照）において構築された PPK モデルが用いられた。004 試験に係る曝露量と有効性及び安全性との関連については、海外第Ⅰ相試験（001 試験、002 試験、006 試験）、海外第Ⅱ相試験（004 試験）、国内第Ⅰ相試験（007 試験）で得られた BEL の PK データ（239 例、5,291 測定時点（20██年██月██日データカットオフ））に基づき実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）において構築された PPK モデルが用いられた。

⁵²⁾ イベント発現日、投与終了日又はデータカットオフ日までの AUC_{avg}

6.2.9 PKの国内外差

申請者は、BELのPKの国内外差について、以下のように説明している。

PPK解析(6.2.7参照)により、国際共同第Ⅲ相試験(005試験)のBEL群においてBEL 120 mgをQDで経口投与した際の定常状態におけるBELのPKパラメータを推定した結果は表23のとおりであり、外国人患者と比較して日本人患者でBELの曝露量が高値を示した。しかしながら、005試験のBEL群に組み入れられた日本人患者と外国人患者との間で安全性プロファイルに明確な国内外差は認められず、日本人患者においてもBELは忍容可能であったこと(7.R.2.2参照)を考慮すると、認められたBELのPKの国内外差は臨床上問題となるものではないと考える。

表23 定常状態におけるBELのPKパラメータ(推定値)

対象	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人	29	2.53 (39.1)	39.9 (54.5)	19.8 (43.1)
外国人*	328	1.42 (39.5)	19.0 (55.1)	13.2 (46.8)

幾何平均値(幾何変動係数%)、*:アジア人以外の外国人患者

なお、外国人患者と比較して日本人患者でBELの曝露量が高値を示した理由として、日本人患者と外国人患者との間でCYP2C19及びUGT2B17表現型の割合に差異が認められていること(表24)(<https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>(最終確認日:2025年3月28日)、J Clin Pharmacol 2010; 50: 929-40及びNature 2015; 526: 68-74)に起因すると考える。

表24 各人種におけるCYP2C19及びUGT2B17の表現型の割合

表現型(UGT2B17)	表現型(CYP2C19)	日本人	東アジア人	アメリカ人	ヨーロッパ人	アフリカ人
EM	UM	—	—	1.7	1.9	2.4
	RM	—	0.1	10.2	11.2	13.5
	EM	0.7	1.3	16.7	16.2	18.8
	IM	1.0	1.6	11.1	10.7	19.4
	PM	0.4	0.4	1.3	1.0	2.7
IM	UM	—	0.01	1.7	2.1	1.6
	RM	—	0.7	10.7	12.1	8.9
	EM	6.8	10.7	17.6	17.6	12.3
	IM	10.2	12.9	11.7	11.6	12.8
	PM	4.0	3.6	1.3	1.1	1.8
PM	UM	—	0.03	0.6	0.7	0.2
	RM	—	1.7	4.0	4.0	1.3
	EM	25.0	26.4	6.5	5.7	1.8
	IM	37.3	31.6	4.3	3.8	1.9
	PM	14.8	8.9	0.5	0.4	0.3

割合(%)、—:存在割合が極めて限られる

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、BELの臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

なお、6.R.3及び6.R.4におけるCYP2C19の表現型別の検討について、CYP2C19 UM又はRM型に合致する日本人は極めて限られており、ほとんど存在しないと考えられていること(表24)から、CYP2C19 EM、IM及びPM型について記載する。

6.R.1 004 試験で使用された製剤間の PK の差異が BEL の有効性評価に及ぼす影響について

申請者は、海外第Ⅱ相試験（004 試験）で使用された BEL の開発初期錠剤と市販候補錠剤との間の PK の差異が BEL の有効性評価に及ぼす影響について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ相試験（006 試験）において、開発初期錠剤（120 mg）投与時に対する市販候補錠剤（120 mg）投与時における C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.868 [0.761, 0.990] 及び 0.926 [0.877, 0.977] であり（6.1.1.1 参照）、 C_{max} の 90%CI の下限は 0.8 を下回った。しかしながら、有効性の指標である腫瘍縮小は BEL の曝露量の累積に起因する可能性が高いと考えられ、任意の期間中の累積した全身曝露量を反映する PK パラメータは AUC であること（Drug Discovery and Development From Targets and Molecules to Medicines. Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2021. p303-8）を考慮すると、BEL の市販候補錠剤における C_{max} の低下は、BEL の有効性評価に影響を及ぼさないと考える。

なお、004 試験における開発初期錠剤及び市販候補錠剤の使用状況⁵³⁾ に関する情報を得られなかったことから、開発初期錠剤を使用した患者と市販候補錠剤を使用した患者との間の有効性及び安全性の差異については検討できなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて、006 試験の結果から、BEL の開発初期錠剤と市販候補錠剤との間で著しい曝露量 (C_{max}) の差異は認められていないことを考慮し、開発初期錠剤と市販候補錠剤との間の PK の差異が BEL の有効性評価に影響を及ぼさないと考える旨の申請者の説明は一定の理解が可能であると判断した。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する BEL の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する BEL の投与について、以下のように説明している。

- 下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する BEL の用量調節は不要と考える。
 - 肝機能の程度別に BEL の曝露量を PPK 解析（6.2.7 参照）により推定した結果、肝機能⁵⁴⁾ が正常な患者（752 例）に対する軽度の肝機能障害を有する患者（51 例）における、BEL を申請用法・用量で投与した際の定常状態における BEL の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比 [95%CI] は、それぞれ 0.944 [0.834, 1.07] 及び 0.953 [0.806, 1.13] であったこと
 - 国際共同第Ⅲ相試験（005 試験）の BEL 群において、肝機能⁵²⁾ が正常な患者（343 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（26 例）における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③BEL の投与中止に至った有害事象、④BEL の休薬に至った有害事象及び⑤BEL の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①3.8 及び 0%、②41.7 及び 46.2%、③6.1 及び 3.8%、④43.4 及び 42.3%、並びに⑤13.4 及び 23.1%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったこと
- 中等度の肝機能障害を有する患者における BEL の曝露量（6.2.4 参照）を考慮すると、中等度の肝機能障害を有する患者に対する BEL の投与には注意が必要であると考えことから、当該内容を添付文書で注意喚起する。

⁵³⁾ 004 試験は、2018 年 5 月に Peloton Therapeutics 社により開始され、20██ 年 █ 月に Merck Sharp & Dohme Corp., に承継された。Peloton Therapeutics 社の実施期間中に 004 試験に登録された 61 例全例に開発初期錠剤及び市販候補錠剤が供給されたが、各製剤の使用状況に関する情報は得られなかった。Merck Sharp & Dohme Corp., が 004 試験を承継した時点で 56 例が BEL の投与を継続し、承継後は市販候補錠剤及び市販予定錠剤が使用された。

⁵⁴⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

- 重度の肝機能障害を有する患者の安全性情報は得られていないことを考慮し、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を添付文書に記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度の肝機能障害を有する患者については、申請者の説明を了承した。

中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する BEL の投与については、020 試験の結果 (6.2.4 参照) を考慮すると、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して BEL を投与した際には BEL の曝露量が増加する可能性があることから、BEL の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。したがって、020 試験で得られた BEL の PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 中等度以上の肝機能障害を有する患者では、BEL の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。BEL の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。なお、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

6.R.3 CYP2C19 及び UGT2B17 表現型が BEL の PK に及ぼす影響について

申請者は、CYP2C19 及び UGT2B17 表現型が BEL の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性について、以下のように説明している。

- CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別に、BEL を申請用法・用量で投与した際の定常状態における BEL の曝露量を PPK 解析 (6.2.7 参照) により推定した結果、基準患者集団⁵⁵⁾ に対する①CYP2C19 PM、②UGT2B17 IM、③UGT2B17 PM 及び④CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者における BEL の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比は、それぞれ①1.11 及び 1.25、②1.19 及び 1.41、③1.84 及び 2.65 並びに④2.16 及び 3.32 であった。
- CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別に、BEL を申請用法・用量で投与した際の定常状態における BEL の曝露量を PPK 解析 (6.2.7 参照) により推定した結果 (ベイズ推定値) は表 25 のとおりであった。

表 25 定常状態における BEL の PK パラメータ (推定値)

表現型 (UGT2B17)	表現型 (CYP2C19)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
EM	EM 又は IM	1,230 (33.5)	14,500 (44.7)
	PM	1,250 (37.9)	15,500 (45.8)
IM	EM 又は IM	1,550 (33.6)	21,800 (43.7)
	PM	1,890 (21.1)	27,000 (32.5)
PM	EM 又は IM	2,540 (27.1)	42,700 (32.8)
	PM	3,670 (27.0)	66,200 (29.4)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

- 国際共同第Ⅲ相試験 (005 試験) の BEL 群における CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の有害事象の発現状況を検討した結果 (7.R.2.5 参照)、BEL の曝露量が増加する集団において、基準患者集団⁵³⁾ と比較して休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の貧血及び ESA 投与を要する貧血の発現割合が増

⁵⁵⁾ CYP2C19 EM 又は IM かつ UGT2B17 EM の患者。なお、予備的な解析において、CYP2C19 EM の患者と CYP2C19 IM の患者における血漿中 BEL 濃度推移は同程度であったことから、CYP2C19 EM の患者及び CYP2C19 IM の患者を併合して検討することとされた。

加する傾向が認められたものの、重篤な有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、BELの有害事象は管理可能と考える。

以上の結果を踏まえ、①CYP2C19 PM、②UGT2B17 IM、③UGT2B17 PM 及び④CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者に対する BEL の投与について、下記のように考える。

- 臨床試験ではいずれの表現型を有する患者においても、BEL の曝露量の増加に伴う重大な安全性上の懸念は示されていないと考えること (6.2.8.2 及び 7.R.2.5 参照) から、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で注意喚起する必要はないと考える。
- ④CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者における BEL の曝露量の増加の程度が大きいこと、並びに BEL の有害事象は管理可能であったものの、④CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者における休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の貧血及び ESA 投与を要する貧血等の発現割合は、基準患者集団⁵³⁾と比較して高い傾向が認められたこと (7.R.2.5 参照) を考慮し、BEL の曝露量が増加すること等について添付文書の臨床使用に基づく情報の項で情報提供する。
- ①CYP2C19 PM 及び③UGT2B17 PM の患者における BEL の曝露量の増加の程度は、④CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者における増加の程度より小さく、休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の貧血及び ESA 投与を要する貧血の発現割合は基準患者集団⁵³⁾と比較して増加する傾向が認められたものの、④CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者の発現割合より低く、重篤な有害事象の発現割合は全体集団と比較して明らかな差異は認められなかったこと (7.R.2.5 参照) から、添付文書の薬物動態の項で当該患者における曝露量の増加の程度を情報提供する。
- ②UGT2B17 IM の患者における BEL の曝露量の増加の程度は、③UGT2B17 PM の患者における増加の程度より小さく、上記のとおり、UGT2B17 PM の患者における曝露量の増加の程度は添付文書の薬物動態の項で情報提供すること等から、当該患者における曝露量の増加の程度に関して添付文書の薬物動態の項で情報提供する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①CYP2C19 PM、③UGT2B17 PM 及び④CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者に対する BEL の投与について、申請者の説明を了承した。

②UGT2B17 IM の患者に対する BEL の投与について、PPK 解析における BEL の曝露量の増加の程度、及び日本人において当該表現型は一定の割合で認められること (表 24) を考慮すると、①CYP2C19 PM 及び③UGT2B17 PM の患者と同様に、添付文書の薬物動態の項において当該患者における曝露量の増加の程度を情報提供する必要があると判断した。

6.R.4 CYP2C19 又は UGT2B17 を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、BEL と CYP2C19 阻害剤及び誘導剤又は UGT2B17 阻害剤との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

① CYP2C19 又は UGT2B17 阻害剤との併用について：

PPK 解析の結果 (6.R.3 参照) に基づき、BEL 単独投与時に対する CYP2C19 阻害剤併用時の BEL の AUC_{24h} の幾何平均値の比は、①UGT2B17 EM の患者及び②UGT2B17 PM の患者において、それぞれ①1.25 及び②1.25 であると想定される。また、BEL 単独投与時に対する UGT2B17 阻害剤併用時の BEL の AUC_{24h} の幾何平均値の比は、①CYP2C19 EM の患者及び②CYP2C19 PM の患者において、それぞれ①

2.65 及び②2.62 であると想定される。したがって、CYP2C19 又は UGT2B17 阻害剤との併用時の BEL の曝露量は、当該阻害剤の阻害作用が最大であった場合でも、CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者における BEL の曝露量 (6.R.3 参照) の範囲内であると考えられる。国際共同第Ⅲ相試験 (005 試験) の BEL 群に組み入れられた CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者 10 例において、BEL の投与は忍容可能であったこと (7.R.2.5 参照)、並びに国際共同第Ⅲ相試験 (005 試験) の BEL 群及び海外第Ⅱ相試験 (004 試験) において、BEL と UGT2B17 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと⁵⁶⁾ から、CYP2C19 又は UGT2B17 阻害剤との併用が BEL の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低く、添付文書の相互作用の項で注意喚起する必要はないと考える。ただし、CYP2C19 又は UGT2B17 阻害剤との併用により BEL の曝露量が増加すると考えられる旨については、添付文書の薬物動態の項で情報提供する。

② CYP2C19 誘導剤との併用について：

BEL と CYP2C19 誘導剤との薬物相互作用試験は実施していない。BEL は CYP2C19 の基質であり (4.3.1 参照)、CYP2C19 誘導剤との併用により BEL の曝露量が低下する可能性があるものの、BEL の曝露量と奏効率及び奏効期間との間に明確な関連は認められず、CYP2C19 誘導剤との併用が直ちに BEL の有効性の減弱に繋がる可能性は低いと考えることを考慮し、BEL は CYP2C19 の基質である旨及び CYP2C19 誘導剤との併用により BEL の曝露量が低下する可能性がある旨を添付文書の薬物動態の項で情報提供する。

なお、フェニトイン (CYP2C19 誘導剤) と BEL との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験を実施予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP2C19 誘導剤との併用投与については、申請者の説明を了承した。

CYP2C19 又は UGT2B17 阻害剤との併用投与については、PPK 解析の結果 (6.R.3 参照) に基づく UGT2B17 阻害剤併用時に想定される BEL の曝露量の変化の程度、CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の BEL の曝露量のベイズ推定値 (表 25) より、実際に CYP2C19 阻害剤を併用した際の BEL の C_{max} 及び AUC_{24h} の比は、BEL 単独投与時と比較していずれも 1.5 倍程度まで増加する可能性があること、並びに CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者における安全性情報は限られていることを考慮すると、CYP2C19 又は UGT2B17 阻害剤との併用が BEL の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす懸念は払拭できないことから、CYP2C19 又は UGT2B17 阻害剤との併用投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

なお、CYP2C19 又は UGT2B17 を介した BEL の薬物動態学的相互作用に関する情報は BEL の適正使用のために重要と考えることから、当該情報を引き続き収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、CYP2C19 誘導剤と BEL との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

⁵⁶⁾ BEL と CYP2C19 阻害剤を併用投与した際の安全性についても検討されたが、併用例は 005 試験の BEL 群の 5 例のみであった。

6.R.5 CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、BEL と CYP3A 基質との併用投与について、以下のように説明している。

BEL とミダゾラムとの薬物相互作用試験 (009 試験) の結果 (6.2.3 参照) を踏まえると、BEL は弱い CYP3A 誘導剤に分類されること (「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」 (令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 2 号) 参照) から、BEL と CYP3A 基質との併用により併用薬の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低く、CYP3A 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。ただし、BEL の CYP3A 誘導作用は濃度依存的であると考えられ、CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者等の BEL の曝露量が高い集団において、BEL と CYP3A 基質との併用により CYP3A 基質の曝露量がさらに低下する可能性があることから、当該内容を添付文書の薬物動態の項で情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEL と CYP3A 基質との併用投与時における CYP3A 基質の曝露量の変化の程度 (AUC_{inf} が 0.60 倍) を考慮すると、CYP3A 基質となる薬剤の有効性が減弱するおそれがあり、当該薬剤との併用投与に注意する必要があると考えることから、当該内容を添付文書の相互作用の項で注意喚起する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、RCC 及び VHL 病関連腫瘍の効能・効果のそれぞれに対して提出された臨床試験の概略及び効能・効果別に検討すべき事項 (有効性並びに臨床的位置付け及び効能・効果) については、効能・効果で項を分けて記載し (RCC については 7.1、7.R.1.1 及び 7.R.3 項、VHL 病関連腫瘍については 7.2、7.R.1.2 及び 7.R.4 項)、2 つの効能・効果で纏めて検討すべき又は検討可能な事項 (安全性、用法・用量、RMP (案) 及び製造販売後の検討事項) については、7.R.2、7.R.5、7.R.6 及び 7.R.7 項として、纏めて評価を行った。

7.1 RCC に係る資料

BEL の有効性及び安全性に関する評価資料として、表 26 に示す試験が提出された。なお、参考資料のうち 004 試験については VHL 病関連腫瘍に係る資料の項に記載する (7.2.1 参照)。

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	007	I	健康成人	49*1	BEL (市販候補錠剤) 40 mg を単回経口投与	PK 安全性
		025	I	健康成人	24	BEL (市販予定錠剤) 80 又は 120 mg を単回経口投与	PK 安全性
	国際共同	005	III	PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	< Safety run-in Cohort > ①9 < 本体パート > 746 ②374 ③372	①②BEL 120 mg QD 経口投与 ③EVE 10 mg QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	001	I	進行固形癌患者	①43 ②52 ③25	①BEL 20~240 mg QD 又は 120 mg BID 経口投与 ②BEL 120 mg QD 経口投与 ③BEL 120 mg BID 経口投与	忍容性 安全性 PK
参考	海外	002	I	健康成人	16	BEL (開発初期錠剤) 120 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与	PK
		014	I	健康成人	14	BEL (市販予定錠剤) 120 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与	PK
		006	I	健康成人	18	BEL (開発初期錠剤) 120 mg 又は BEL (市販候補錠剤) 120 若しくは 200 mg を単回経口クロスオーバー投与	PK
		019	I	健康成人	18	BEL (市販予定錠剤、 XXXXXXXXXX)、BEL (XXXXXXXXXX) 又は BEL (XXXXXXXXXX) 120 mg を単回経口クロスオーバー投与	PK
		008	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識 BEL 120 mg を単回経口投与	PK
		009	I	健康成人	14	ミダゾラムとの併用において BEL 120 mg を QD にて 7 日間経口投与*2	PK
		004	II	RCC 病変を有する VHL 病患者	61	BEL 120 mg QD 経口投与	有効性 安全性 PK
		013	II	進行 RCC 患者	①76 ②78	①BEL 120 mg QD 経口投与 ②BEL 200 mg QD 経口投与	有効性 安全性 PK

*1: 外国人 13 例を含む、*2: 第 2~8 日目に BEL 120 mg QD 投与、第 1 及び 8 日目にミダゾラム 2 mg を単回投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1.1 評価資料

7.1.1.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 2 試験 (007 試験及び 025 試験) において (表 26 参照)、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁵⁷⁾ の死亡は認められなかった。

⁵⁷⁾ 治験薬最終投与後の追跡期間は、007 試験は 21 日、025 試験は 14 日であった。

7.1.1.2 国際共同試験

7.1.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 005 試験<2020年2月～実施中 [データカットオフ日 : 2022年11月1日] >)

PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある⁵⁸⁾根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 (目標症例数 : 約 736 例⁵⁹⁾) を対象に、BEL と EVE の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 23 の国又は地域、147 施設で実施された。

用法・用量は、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群では、BEL 120 mg を QD で経口投与し、本体パートの EVE 群では、EVE 10 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

Safety run-in Cohort に登録された日本人患者 9 例全例に BEL が投与され、安全性の解析対象及び DLT 評価対象とされた。

本体パートに登録され無作為化された 746 例 (BEL 群 374 例、EVE 群 372 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は BEL 群 20 例、EVE 群 24 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 14 例を除く 732 例 (BEL 群 : 372 例、EVE 群 : 360 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は BEL 群 20 例、EVE 群 24 例)。

Safety run-in Cohort において、BEL 投与開始後 21 日間は DLT 評価期間とされた。DLT 評価対象において 1/9 例 (Grade 4 の低酸素症及び Grade 4 の狭心症) に DLT が認められた。日本人患者において BEL 120 mg QD 投与は忍容可能と判断された。

本体パートの主要評価項目について、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS⁶⁰⁾ 及び OS が設定され、いずれか一方で統計学的に有意な延長が認められた場合に BEL の有効性が示されたと判断することとされた。PFS について 1 回及び OS について 2 回の中間解析を実施することとされた。統計解析計画の主な変更は表 27 のとおりであった。

⁵⁸⁾ 以下のすべてを満たす患者が対象とされ、PD-1/PD-L1 阻害剤と VEGFR-TKI は同一ライン又は別ラインの投与のいずれも可とされた。

- 2 回以上の PD-1/PD-L1 阻害剤の投与を受け、当該治療中又は治療後に画像上の疾患進行が認められた患者
- VEGFR-TKI による治療中又は治療後に画像上の疾患進行が認められた患者
- 根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC に対する前治療歴が 3 つ以下の患者

⁵⁹⁾ 主要評価項目とされた①RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS 及び②OS について、BEL 群及び EVE 群への割付比を 1 : 1、EVE 群に対する BEL 群のハザード比を①0.70 及び②0.75 と仮定し、有意水準 (片側) を①0.005 及び②0.019、イベント数を①626 件及び②483 件とした場合に、検出力が①96.9%及び②85.4%と算出されたことから、観察期間等を考慮して約 736 例と設定された。

⁶⁰⁾ 無作為化された日から、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下のいずれかに該当する患者は、それぞれ該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- 疾患進行又は死亡が認められたものの、2 回以上連続して画像評価が実施されなかった患者は、画像評価が 2 回以上連続して実施されなかった前の最終画像評価日
- 新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始した患者は、新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始する前の最終画像評価日
- 上記のいずれにも該当せず、イベントが発生しなかった患者は、最終画像評価日

表 27 統計解析計画の主な変更 (005 試験)

治験実施計画書	治験実施計画書初版 (2019年9月30日付け)	治験実施計画書改訂第6版* (2022年7月13日付け)
改訂理由	該当なし	より成熟した結果に基づいて解析を実施するため
PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析時期	最後の患者の無作為化後約 5 カ月かつ約 552 件の PFS イベントが発生した時点	最後の患者の無作為化後約 7 カ月かつ約 563 件の PFS イベントが発生した時点。ただし最後の患者の無作為化後約 7 カ月の追跡時点で PFS イベントの集積が想定よりも遅い場合は約 525 件の PFS イベントが発生した時点
PFS の最終解析、OS の 2 回目の中間解析時期	最後の患者の無作為化後 10 カ月以上かつ約 328 件の OS イベントが発生した時点。ただし、OS イベントの集積が想定よりも早い場合は、最後の患者の無作為化後 10 カ月以上追跡した時点	最後の患者の無作為化後約 17 カ月かつ約 410 件の OS イベントが発生した時点。ただし OS イベントの集積が想定よりも遅い場合はさらに 3 カ月追跡した時点又は約 410 件の OS イベントが発生した時点のいずれか早い時点
OS の 3 回目の中間解析	最後の患者の無作為化後約 20 カ月かつ約 410 件の OS イベントが発生した時点	実施しない
OS の最終解析時期	約 483 件の OS イベントが発生した時点	最後の患者の無作為化後約 27 カ月かつ約 483 件の OS イベントが発生した時点。ただし OS イベントの集積が想定よりも遅い場合はさらに 3 カ月追跡した時点又は約 483 件の OS イベントが発生した時点のいずれか早い時点

*: 主要解析に用いられたグローバル版

複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整について、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ (Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20) により、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された (図 4)。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

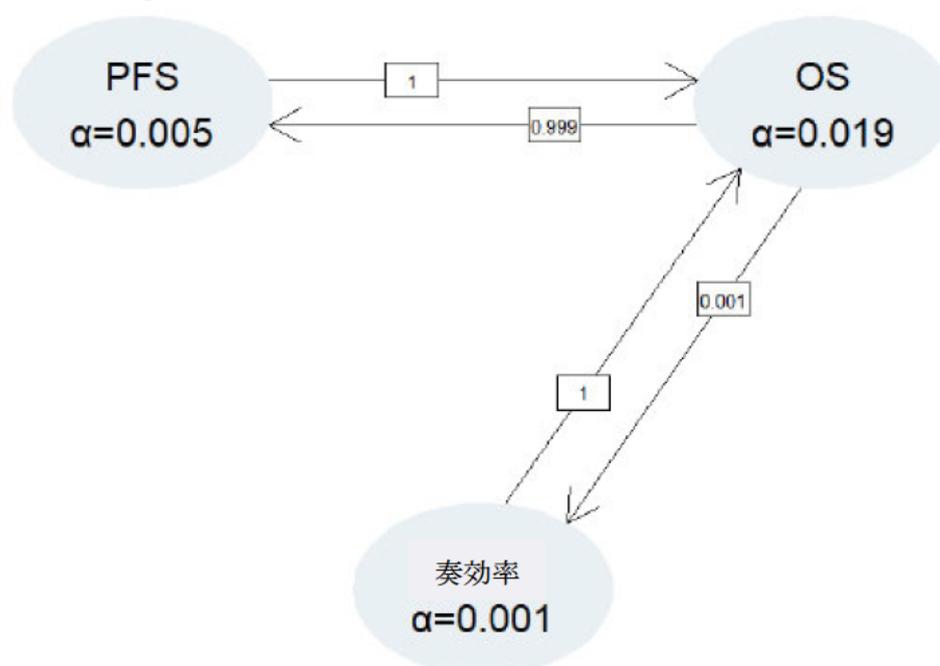


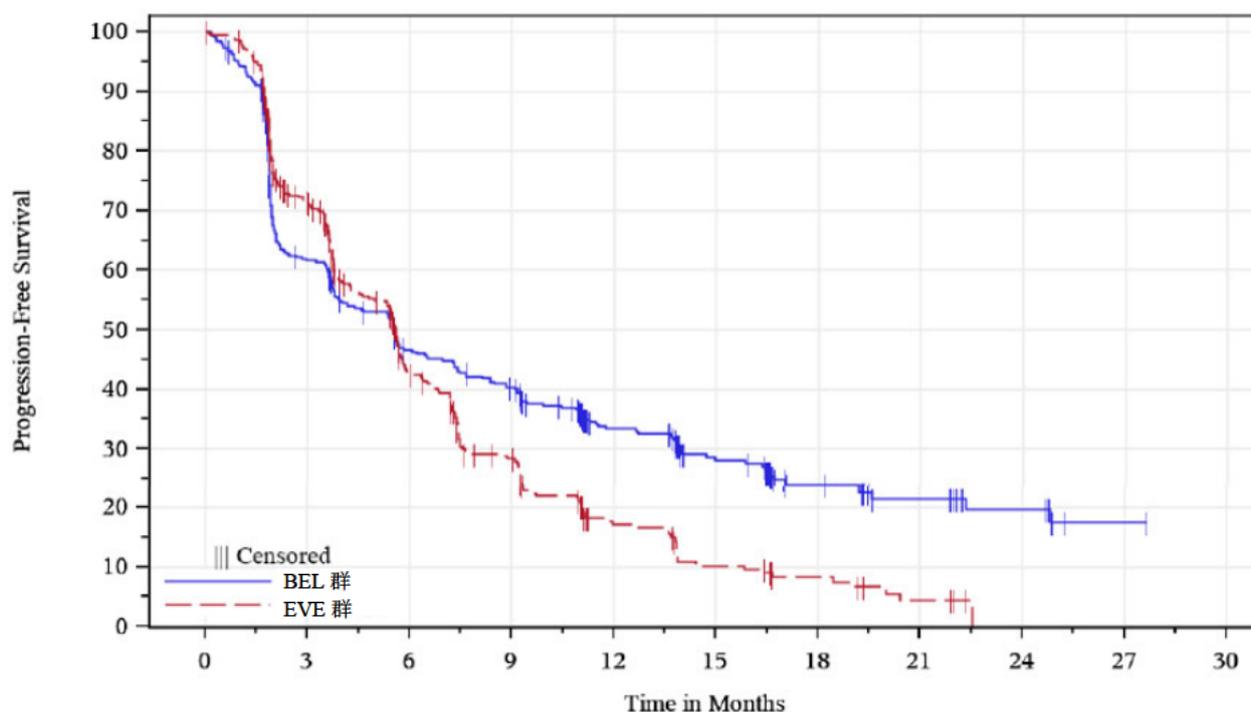
図 4 複数の評価項目に関する検定手順及び有意水準 (片側) の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS の中間解析 (2022 年 11 月 1 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 28 及び図 5 のとおりであり、EVE 群に対する BEL 群の優越性が検証された。

表 28 PFS の中間解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2022 年 11 月 1 日データカットオフ)

	BEL 群	EVE 群
例数	374	372
イベント数 (%)	257 (68.7)	262 (70.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.6 [3.9, 7.0]	5.6 [4.8, 5.8]
ハザード比 [95%CI] *1		0.75 [0.63, 0.90] *2
p 値 (片側) *3		0.00077

*1 : IMDC リスク分類 (favorable、intermediate、poor)、VEGF/VEGFR 標的治療の前治療数 (1、2~3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 99.58%CI は [0.58, 0.97]、*3 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.0021



At Risk

BEL 群	374	218	157	134	85	55	32	20	11	1	0
EVE 群	372	226	113	68	31	17	10	4	0	0	0

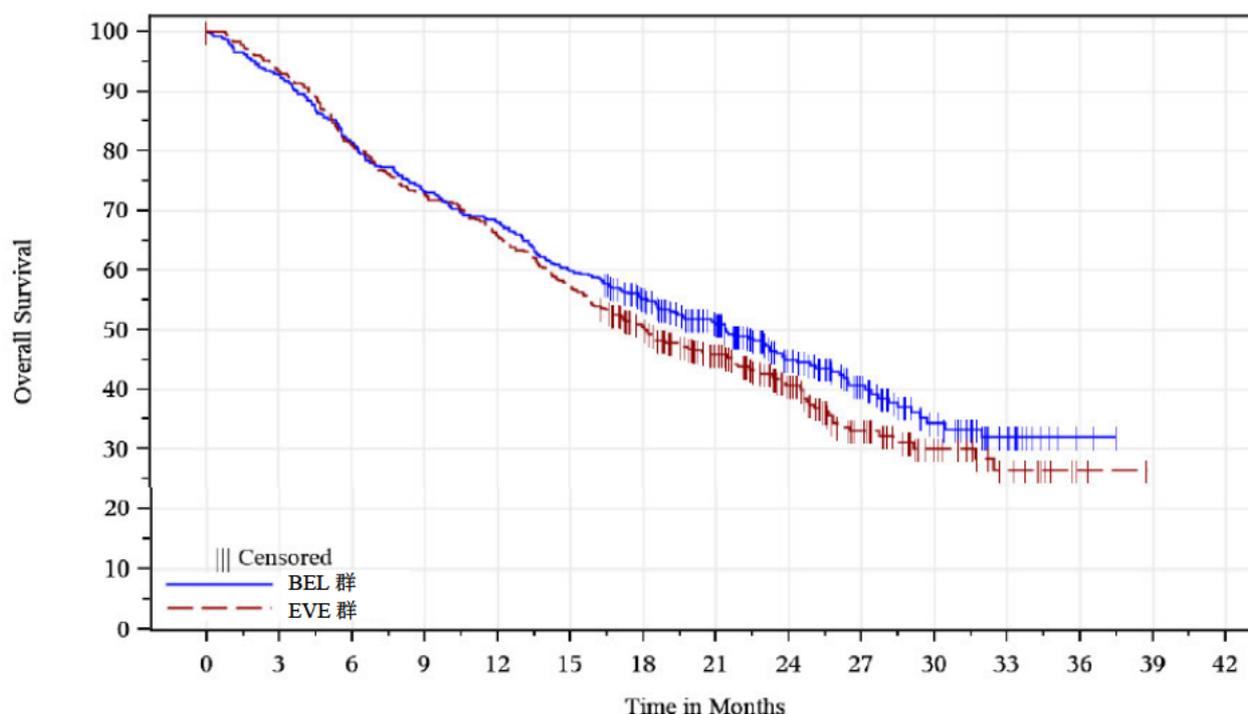
図 5 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2022 年 11 月 1 日データカットオフ)

もう一つの主要評価項目された OS の 1 回目の中間解析が実施され、事前規定された有効性の判断基準を満たさなかったことから試験が継続された。OS の 2 回目の中間解析 (2023 年 6 月 13 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 29 及び図 6 のとおりであった。

表 29 OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

	BEL 群	EVE 群
例数	374	372
イベント数 (%)	213 (57.0)	228 (61.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.4 [18.2, 24.3]	18.1 [15.8, 21.8]
ハザード比 [95%CI] *1		0.88 [0.73, 1.07] *2
p 値 (片側) *3		0.09941

*1 : IMDC リスク分類 (favorable、intermediate、poor)、VEGF/VEGFR 標的治療の前治療数 (1、2~3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 97.2%CI は [0.72, 1.09]、*3 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.014



At Risk

BEL群	374	347	305	274	254	224	190	143	95	62	36	16	2	0	0
EVE群	372	347	301	270	244	212	170	124	83	43	23	11	2	0	0

図6 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2023年6月13日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡⁶¹⁾は、Safety run-in Cohortでは認められず、本体パートにおいて、BEL群の13/372例(3.5%)、EVE群の19/360例(5.3%)に認められた。死因は、BEL群で心筋梗塞、心嚢内出血、上部消化管出血、死亡、多臓器機能不全症候群、腹部敗血症、肺炎、敗血症、交通事故、胃癌、呼吸不全、急性腎障害及び痙攣発作各1例、EVE群でCOVID-19肺炎4例、肺炎3例、COVID-19及び肺塞栓症各2例、腹腔内出血、急性膵炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、敗血症、介助自殺、急性腎障害、胸水及び呼吸不全各1例であり、うち、BEL群の多臓器機能不全症候群1例、EVE群の敗血症及び急性腎障害各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における死亡はBEL群における多臓器機能不全症候群1例であった)。

7.1.1.3 海外試験

7.1.1.3.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 001 試験<2016年12月~実施中 [データカットオフ日:2022年4月1日]>)

下表の患者を対象に、BELの忍容性、安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国の8施設で実施された。用法・用量は下表のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、1年間継続することとされた⁶²⁾。

⁶¹⁾ 疾患進行による死亡については、治験薬との因果関係が否定されない場合のみ安全性評価に関する死亡として集計することとされた。

⁶²⁾ 臨床的にベネフィットが認められる場合には、治験担当医師及び治験依頼者との合意により1年を超えて投与を継続することが可能とされた。

	パート 1a	パート 1b	パート 2
対象患者	進行固形癌患者	根治切除不能又は転移性の 淡明細胞型 RCC 患者	膠芽腫患者
目標症例数	48 例	50 例	25 例
用法・用量	BEL 20、40、80、120、160 若しくは 240 mg を QD 又は 120 mg を BID で経口投与	BEL 120 mg を QD で経口投与	BEL 120 mg を BID で経口投与

本試験のパート 1a、パート 1b、パート 2 に登録された 43 例、52 例及び 25 例全例に BEL が投与され、安全性の解析対象とされ、パート 1a に登録された 43 例が DLT 評価対象とされた。

本試験のパート 1a において、BEL 投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。20 mg QD 群の 1/6 例 (Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇)、40 mg QD 群の 1/6 例 (Grade 3 の尿路性敗血症)、240 mg QD 群の 1/7 例 (Grade 4 の血小板減少症)、120 mg BID 群の 1/6 例 (Grade 3 の低酸素症) が認められたものの、QD 投与及び BID 投与のいずれについても MTD は決定されなかった。

安全性について、BEL 投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート 1a の 40 mg QD 群で 2/6 例 (33.3%)、120 mg QD 群で 1/6 例 (16.7%)、160 mg QD 群で 1/6 例 (16.7%)、パート 1b で 5/52 例 (9.6%)、パート 2 で 2/25 例 (8.0%) に認められ、疾患進行による死亡 (パート 1a の 40 mg QD 群の 1 例、160 mg QD 群の 1 例、パート 1b の 2 例及びパート 2 の 2 例) を除く患者の死因は、パート 1a の 40 mg QD 群の腸穿孔 1 例、パート 1a の 120 mg QD 群の自殺企図 1 例、パート 1b の急性腎障害、心停止及び急性冠動脈症候群各 1 例であり、いずれも BEL との因果関係は否定された。

7.1.2 参考資料

7.1.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 6 試験 (002 試験、014 試験、006 試験、019 試験、008 試験及び 009 試験) において (表 26 参照)、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁶³⁾ の死亡は認められなかった。

7.1.2.2 海外試験

7.1.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 013 試験<2020 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 2 月 10 日] >)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡⁵⁹⁾ は 120 mg 群では認められず、200 mg 群で 3/78 例 (3.8%) に認められた。死因は、COVID-19、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 VHL 病関連腫瘍に係る資料

BEL の有効性及び安全性に関する評価資料として、表 30 に示す試験が提出された。なお、004 試験が評価資料とされたことを除いて RCC に係る承認申請時に提出された臨床データパッケージと同一であり、評価資料のうち 007 試験、025 試験、005 試験及び 001 試験の概略並びに参考資料については、RCC に係る資料の項に記載する (7.1.1 及び 7.1.2 参照)。

⁶³⁾ 治験薬最終投与後の追跡期間は、014 試験、019 試験及び 009 試験は 14 日、002 試験及び 006 試験は 30 日、008 試験は 20～28 日であった。

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験（評価資料）の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	007	I	健康成人	49*	BEL（市販候補錠剤）40 mg を単回経口投与	PK 安全性
		025	I	健康成人	25	BEL（市販予定錠剤）80 又は 120 mg を単回経口投与	PK 安全性
	国際共同	005	III	PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	< Safety run-in Cohort > ①9 < 本体パート > 746 ②374 ③372	①②BEL 120 mg QD 経口投与 ③EVE 10 mg QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	001	I	進行固形癌患者	①43 ②52 ③25	①BEL 20～240 mg QD 又は 120 mg BID 経口投与 ②BEL 120 mg QD 経口投与 ③BEL 120 mg BID 経口投与	忍容性 安全性 PK
		004	II	RCC 病変を有する VHL 病患者	61	BEL 120 mg QD 経口投与	有効性 安全性 PK

*：外国人 13 例を含む

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.2.1 評価資料

7.2.1.1 海外試験

7.2.1.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：004 試験<2018年5月～実施中 [データカットオフ日：2022年4月1日] >）

RCC 病変⁶⁴⁾ を有する VHL 病⁶⁵⁾ 患者（目標症例数：50 例⁶⁶⁾）を対象に、BEL の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 14 施設で実施された。

用法・用量は、BEL 120 mg を QD 経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 61 例全例に BEL が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による RCC 病変に対する奏効率とされた。奏効率の解析時点について、試験開始当初は、最後の患者が組み入れられてから少なくとも 24 週間経過した時点とされていたものの、BEL をより長期間投与した状況下における有効性を評価することを目的として、最後の患者が組み入れられてから少なくとも 36 週間経過した時点に変更された（治験実施計画書第 3 版（2019 年 2 月 21 日付け））。さらに、本試験では仮説検定に基づく有効性評価を実施し

⁶⁴⁾ 直ちに切除を必要とする腫瘍径が 3 cm を超える RCC 病変を有する患者、遠隔転移を有する患者、及び VHL 病に関連しない浸潤癌を合併している患者は除外された。登録時に RCC 以外の VHL 病関連腫瘍を併発する患者は組入れ可能とされた。

⁶⁵⁾ 生殖細胞系列の VHL 遺伝子異常を有することが確認された患者が対象とされた。組み入れられた患者の VHL 病の分類は、1 型が 51 例（83.6%）、2A 型が 2 例（3.3%）、2B 型が 6 例（9.8%）、2C 型が 0 例、不明 2 例であった。

⁶⁶⁾ 主要評価項目である奏効率について、臨床的意義を考慮して閾値を 15%、期待値を 30% と仮定し、有意水準（片側）0.05、症例数を 50 例とした場合、二項分布の正規近似に基づく方法による検出力は 80% を超えることから設定された。なお、二項分布に基づく正確な方法を用いた場合の検出力は 77.7% であった。

ない計画とされており、治験実施計画書で規定された解析時点以降も、海外における承認申請等を目的とした複数回の解析が実施された。

本承認申請においては、2022年4月1日データカットオフ時点の試験成績が提出された。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による RCC 病変に対する奏効率の結果（2022年4月1日データカットオフ）は、表 31 のとおりであった。

**表 31 RCC 病変の最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、有効性解析対象、2022年4月1日データカットオフ)**

最良総合効果	例数 (%)
	61 例
CR	4 (6.6)
PR	35 (57.4)
SD	21 (34.4)
PD	0
NE	1 (1.6)
奏効 (CR+PR)	39
(奏効率 [90%CI ^{*1}] (%))	(63.9 [52.6, 74.2] ^{*2})

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 95%CI は [50.6, 75.8]

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2/61 例 (3.3%) に認められた。当該患者の死因は、自殺企図及び各種物質毒性各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

7.R.1.1 RCC に係る審査方針について

機構は、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者における BEL の有効性及び安全性については、005 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、005 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.1.2 VHL 病関連腫瘍に係る審査方針について

本承認申請において、RCC 病変を有する VHL 病患者を対象に、BEL の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 II 相試験（004 試験）が評価資料として提出され、日本人の VHL 病関連腫瘍患者を対象とした臨床試験成績は提出されていない。

機構は、VHL 病関連腫瘍患者における BEL の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は 004 試験であり、当該試験を中心に評価する方針とした。また、以下の点を考慮し、004 試験で認められた BEL の有効性及び安全性については、日本人の VHL 病関連腫瘍患者においても同様に認められることが期待できると考えた。なお、004 試験と同様の患者を対象に、BEL の有効性及び安全性を検討するこ

と等を目的とした国際共同第Ⅱ相試験（015 試験）のコホート B1⁶⁷⁾ が実施中であり、当該コホートの予備的な解析結果（20■年■月■日データカットオフ）も参考にすることとした。

- VHL 病関連腫瘍では、生殖細胞系列の *VHL* 遺伝子異常を背景として腫瘍組織において *VHL* 機能欠損が生じている一方、非 *VHL* 病患者に発生する *RCC* では、体細胞における *VHL* 遺伝子の変異・不活化が高頻度に生じていることが報告されており（*Nat Genet* 2013; 45: 860-7 等）、いずれの腫瘍においても *VHL* タンパクの機能喪失に伴う *HIF-2α* の過剰蓄積により腫瘍増殖が認められると考えられている。本剤は *HIF-2α* 阻害作用を有することから、*VHL* 病関連腫瘍患者において非 *VHL* 病の *RCC* 患者と同様に有効性を示すことが期待できること
- *BEL* の *PK* に臨床上的問題となる国内外差は認められていないこと（6.2.9 及び 6.R 参照）
- 005 試験において、日本人の根治切除不能又は転移性の *RCC* においても *BEL* の有効性は期待できること（7.R.3.1 参照）
- 005 試験において、*BEL* の安全性に明確な国内外差は認められておらず（7.R.2.2 参照）、004 試験と 005 試験の *BEL* 群との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.2 参照）
- *VHL* 病関連腫瘍の診断及び治療体系に、明確な国内外差は認められていないこと（7.R.4.2 参照）

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、*PD-1/PD-L1* 阻害剤及び *VEGFR-TKI* による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 *RCC* 患者及び *VHL* 病関連腫瘍患者における *BEL* 投与時に特に注意を要する有害事象は、貧血、低酸素症、出血及び骨折であると判断した。

また、機構は、*BEL* の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、*BEL* の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、*BEL* は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 *RCC* に係る *BEL* の安全性プロファイル等について

申請者は、005 試験の安全性情報を基に、*BEL* の安全性プロファイルについて、以下のよう説明している。

005 試験の本体パートにおける安全性の概要は表 32 のとおりであった。また、*BEL* 群で一定以上の発現が認められた有害事象は表 33 のとおりであった。*BEL* 群で 1%以上に認められた死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁶⁷⁾ 日本人及び中国人の *RCC* 病変を有する *VHL* 病患者（目標症例数：32 例）等を対象に、*BEL* の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験のコホートの一つ。015 試験のコホート B1 の目標症例数は、主要評価項目である奏効率について、閾値を 15%、期待値を 004 試験成績に基づき①36.1%（最後の患者が登録されてから 14 カ月後）及び②49.2%（最後の患者が登録されてから 20 カ月後）と仮定し、有意水準（片側）0.025、症例数を 32 例とした場合における検出力は、それぞれ①77.2%及び②98.7%であることから設定された。当該コホートに組み入れられた日本人の *PPGL*、*pNET* 又は *RCC* 病変を有する *VHL* 患者 21 例全例が有効性及び安全性の解析対象に含められ、うち、16 例が *RCC* 病変を有していた。コホート B1 の *RCC* 病変を有する *VHL* 病患者における仮説検定は、最後の患者が登録されてから 20 カ月後に実施する計画とされた。

表 32 安全性の概要 (005 試験、本体パート、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例
全有害事象	369 (99.2)	357 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	230 (61.8)	225 (62.5)
死亡に至った有害事象	13 (3.5)	19 (5.3)
重篤な有害事象	157 (42.2)	137 (38.1)
投与中止に至った有害事象	22 (5.9)	53 (14.7)
休薬に至った有害事象	162 (43.5)	173 (48.1)
減量に至った有害事象	52 (14.0)	53 (14.7)

表 33 BEL 群で一定以上の発現が認められた有害事象* (005 試験、本体パート、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例
全有害事象		
貧血	308 (82.8)	204 (56.7)
疲労	117 (31.5)	91 (25.3)
悪心	67 (18.0)	41 (11.4)
便秘	62 (16.7)	29 (8.1)
末梢性浮腫	60 (16.1)	61 (16.9)
呼吸困難	56 (15.1)	51 (14.2)
背部痛	55 (14.8)	30 (8.3)
無力症	54 (14.5)	61 (16.9)
食欲減退	54 (14.5)	57 (15.8)
関節痛	54 (14.5)	27 (7.5)
低酸素症	54 (14.5)	4 (1.1)
嘔吐	48 (12.9)	32 (8.9)
浮動性めまい	46 (12.4)	6 (1.7)
ALT 増加	45 (12.1)	32 (8.9)
頭痛	45 (12.1)	27 (7.5)
下痢	44 (11.8)	71 (19.7)
AST 増加	43 (11.6)	32 (8.9)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	121 (32.5)	65 (18.1)
低酸素症	39 (10.5)	4 (1.1)
肺炎	18 (4.8)	16 (4.4)
胸水	11 (3.0)	9 (2.5)
高血圧	8 (2.2)	11 (3.1)
無力症	7 (1.9)	10 (2.8)
体重増加	7 (1.9)	0
疲労	6 (1.6)	13 (3.6)
呼吸困難	6 (1.6)	10 (2.8)
高カルシウム血症	5 (1.3)	2 (0.6)
AST 増加	5 (1.3)	1 (0.3)
ALT 増加	5 (1.3)	0
COVID-19 肺炎	4 (1.1)	11 (3.1)
好中球減少症	4 (1.1)	5 (1.4)
心不全	4 (1.1)	5 (1.4)
下痢	4 (1.1)	4 (1.1)
肺塞栓症	4 (1.1)	4 (1.1)
腹痛	4 (1.1)	1 (0.3)
脊髄圧迫	4 (1.1)	1 (0.3)
血尿	4 (1.1)	1 (0.3)
食欲減退	4 (1.1)	0
重篤な有害事象		
低酸素症	28 (7.5)	0

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	BEL 群	EVE 群
	372 例	360 例
貧血	20 (5.4)	8 (2.2)
肺炎	17 (4.6)	17 (4.7)
胸水	9 (2.4)	10 (2.8)
高カルシウム血症	5 (1.3)	1 (0.3)
脊髄圧迫	5 (1.3)	1 (0.3)
COVID-19 肺炎	4 (1.1)	11 (3.1)
呼吸困難	4 (1.1)	7 (1.9)
心不全	4 (1.1)	5 (1.4)
休薬に至った有害事象		
貧血	32 (8.6)	5 (1.4)
低酸素症	21 (5.6)	0
COVID-19	16 (4.3)	16 (4.4)
肺炎	10 (2.7)	9 (2.5)
下痢	8 (2.2)	8 (2.2)
胸水	7 (1.9)	2 (0.6)
疲労	6 (1.6)	7 (1.9)
呼吸困難	6 (1.6)	6 (1.7)
AST 増加	6 (1.6)	5 (1.4)
浮動性めまい	6 (1.6)	1 (0.3)
発熱	5 (1.3)	8 (2.2)
無力症	5 (1.3)	7 (1.9)
ALT 増加	5 (1.3)	3 (0.8)
悪心	5 (1.3)	0
脊髄圧迫	4 (1.1)	0
減量に至った有害事象		
低酸素症	21 (5.6)	0
貧血	11 (3.0)	6 (1.7)

* : 全有害事象は発現割合が 10%以上、それ以外は発現割合が 1%以上の事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

005 試験の BEL 群において認められた有害事象については、BEL 投与時に発現する可能性があることから、BEL 投与時には BEL との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、BEL の休薬等の適切な対応がなされる場合には、BEL は忍容可能と判断した。

7.R.2.2 RCC に係る BEL の安全性の国内外差について

申請者は、005 試験の安全性情報を基に、BEL の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

005 試験の本体パートの BEL 群及び Safety run-in Cohort における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 34 のとおりであった。また、005 試験の本体パートの BEL 群において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 35 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高くかつ日本人患者において 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 34 国内外の安全性の概要
(005 試験、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	本体パート BEL 群		Safety run-in Cohort
	日本人患者 20 例	外国人患者 352 例	日本人患者 9 例
全有害事象	20 (100)	349 (99.1)	9 (100)
Grade 3 以上の有害事象	7 (35.0)	223 (63.4)	4 (44.4)
死亡に至った有害事象	1 (5.0)	12 (3.4)	0
重篤な有害事象	6 (30.0)	151 (42.9)	3 (33.3)
投与中止に至った有害事象	1 (5.0)	21 (6.0)	2 (22.2)
休薬に至った有害事象	10 (50.0)	152 (43.2)	1 (11.1)
減量に至った有害事象	2 (10.0)	50 (14.2)	2 (22.2)

表 35 外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が高かった有害事象*
(005 試験、本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 20 例	外国人患者 352 例
全有害事象		
発熱	4 (20.0)	18 (5.1)
血小板数減少	4 (20.0)	9 (2.6)
倦怠感	4 (20.0)	4 (1.1)
肝機能異常	2 (10.0)	0
休薬に至った有害事象		
AST 増加	3 (15.0)	3 (0.9)
発熱	2 (10.0)	3 (0.9)
血小板数減少	2 (10.0)	1 (0.3)

*: 全有害事象は 10% 以上、休薬に至った有害事象は 5% 以上高くかつ日本人患者において 2 例以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

005 試験において BEL が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、005 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった事象については BEL 投与時に注意する必要がある。しかしながら、BEL はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても BEL は忍容可能と判断した。

7.R.2.3 VHL 病関連腫瘍に係る BEL の安全性プロファイル及び安全性の国内外差等について

申請者は、004 試験及び 015 試験のコホート B1 の日本人集団において認められた安全性情報を基に、BEL の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

004 試験及び 015 試験のコホート B1 の日本人集団における安全性の概要は、表 36 のとおりであった。また、いずれかの試験で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 37 のとおりであった。なお、いずれかの試験において、3% 以上に認められた死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 36 安全性の概要 (004 試験 : 2022 年 4 月 1 日データカットオフ、015 試験コホート B1 の日本人集団 : 20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	004 試験	015 試験コホート B1 日本人集団
	61 例	21 例
全有害事象	61 (100)	21 (100)
Grade 3 以上の有害事象	27 (44.3)	5 (23.8)
死亡に至った有害事象	2 (3.3)	0
重篤な有害事象	18 (29.5)	2 (9.5)
投与中止に至った有害事象	4 (6.6)	0
休薬に至った有害事象	26 (42.6)	14 (66.7)
減量に至った有害事象	10 (16.4)	17 (81.0)

表 37 いずれかの試験で一定以上の発現が認められた有害事象*1 (004 試験：2022 年 4 月 1 日データカットオフ、015 試験のコホート B1 の日本人集団：20 年 月 日データカットオフ)

PT*2	例数 (%)	
	004 試験	015 試験コホート B1
	61 例	日本人集団 21 例
全有害事象		
貧血	55 (90.2)	21 (100)
疲労	45 (73.8)	0
頭痛	29 (47.5)	4 (19.0)
浮動性めまい	28 (45.9)	1 (4.8)
悪心	24 (39.3)	2 (9.5)
呼吸困難	16 (26.2)	1 (4.8)
筋肉痛	15 (24.6)	2 (9.5)
便秘	14 (23.0)	1 (4.8)
関節痛	13 (21.3)	1 (4.8)
霧視	13 (21.3)	0
腹痛	12 (19.7)	2 (9.5)
ALT 増加	12 (19.7)	5 (23.8)
下痢	11 (18.0)	2 (9.5)
上気道感染	11 (18.0)	1 (4.8)
背部痛	11 (18.0)	1 (4.8)
体重増加	10 (16.4)	1 (4.8)
AST 増加	7 (11.5)	5 (23.8)
上咽頭炎	1 (1.6)	7 (33.3)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	7 (11.5)	0
高血圧	6 (9.8)	0
重篤な有害事象		
塞栓症	2 (3.3)	0
頭蓋内出血	2 (3.3)	0
胆管結石	0	1 (4.8)
椎間板障害	0	1 (4.8)
休薬に至った有害事象		
疲労	7 (11.5)	0
悪心	6 (9.8)	0
頭痛	4 (6.6)	0
貧血	2 (3.3)	12 (57.1)
COVID-19	2 (3.3)	2 (9.5)
インフルエンザ	0	2 (9.5)
白血球数減少	0	2 (9.5)
減量に至った有害事象		
疲労	5 (8.2)	0
貧血	2 (3.3)	11 (52.4)
ALT 増加	0	3 (14.3)
AST 増加	0	3 (14.3)
血小板数減少	0	3 (14.3)
白血球数減少	0	2 (9.5)

*1：全有害事象は発現割合が 15%以上、重篤な有害事象は発現割合が 3%以上、それ以外は発現割合が 5%以上の事象、*2:004 試験は MedDRA ver.25.0、015 試験コホート B1 は MedDRA ver.27.1

外国人患者（004 試験）と比較して日本人患者（015 試験のコホート B1）で発現割合が高かった有害事象等は、表 38 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。日本人患

者において、外国人患者と比較して休薬又は減量に至った貧血の発現割合が高い傾向が認められた理由は、各試験における貧血発現時の休薬・減量基準に差異⁶⁸⁾があったためと考える。

表 38 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象*1
(015 試験のコホート B1 の日本人集団：20 年 月 日データカットオフ、004 試験：2020 年 6 月 1 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	日本人患者 (015 試験のコホート B1) 21 例	外国人患者 (004 試験) 61 例
全有害事象		
上咽頭炎	7 (33.3)	1 (1.6)
AST 増加	5 (23.8)	7 (11.5)
COVID-19	3 (14.3)	0
齲歯	3 (14.3)	0
血小板数減少	3 (14.3)	1 (1.6)
インフルエンザ	3 (14.3)	2 (3.3)
休薬に至った有害事象		
貧血	12 (57.1)	3 (4.9)
COVID-19	2 (9.5)	0
インフルエンザ	2 (9.5)	0
白血球数減少	2 (9.5)	0
減量に至った有害事象		
貧血	11 (52.4)	1 (1.6)
ALT 増加	3 (14.3)	0
AST 増加	3 (14.3)	0
血小板数減少	3 (14.3)	0
白血球数減少	2 (9.5)	0

*1：全有害事象は日本人患者で発現割合が 10%以上、それ以外は日本人患者で発現割合が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験及び 015 試験のコホート B1 の日本人集団において一定以上の発現割合で認められた有害事象については、BEL 投与時に発現する可能性があることから、BEL 投与時には BEL との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。また、015 試験のコホート B1 において BEL 投与がされた日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象については BEL 投与時に注意する必要がある。しかしながら、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、BEL の休薬等の適切な対応がなされる場合には、BEL は忍容可能と判断した。

7.R.2.4 VHL 病関連腫瘍の併存の有無別の BEL の安全性について

申請者は、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対する BEL の安全性について、以下のように説明している。

004 試験では、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍を併存する患者も組入れが可能とされ、安全性の解析対象とされた 61 例のうち、登録時点で CNS 血管芽腫、網膜血管腫、pNET 及び精巣上体嚢腫病変を併存

⁶⁸⁾ 004 試験は、試験開始時点では Grade 4 の貧血（生命を脅かす；緊急処置を要する）が発現した場合に休薬する規定とされ、治験実施計画書第 9 版（2021 年 12 月 9 日付け）において、Hb 9 g/dL 未満となった場合又は輸血を要する場合に休薬する規定に変更された。一方、015 試験は、試験開始時点では

変更された。

していた患者はそれぞれ 50、17、22 及び 10 例であった⁶⁹⁾。当該 VHL 病関連腫瘍の併存の有無別の安全性は、以下のとおりであった。

004 試験における、CNS 血管芽腫病変の併存の有無別の安全性の概要は、表 39 のとおりであった。また、CNS 血管芽腫病変を有しない患者と比較して、CNS 血管芽腫病変を有する患者で発現割合が高かった有害事象は表 40 のとおりであった。なお、CNS 血管芽腫病変を有する患者で、3%以上発現割合が高くかつ 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 39 CNS 血管芽腫病変の併存の有無別の安全性の概要 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	CNS 血管芽腫病変あり 50 例	CNS 血管芽腫病変なし 11 例
全有害事象	50 (100)	11 (100)
Grade 3 以上の有害事象	23 (46.0)	4 (36.4)
死亡に至った有害事象	2 (4.0)	0
重篤な有害事象	16 (32.0)	2 (18.2)
投与中止に至った有害事象	4 (8.0)	0
休薬に至った有害事象	19 (38.0)	7 (63.6)
減量に至った有害事象	7 (14.0)	3 (27.3)

表 40 CNS 血管芽腫病変を有しない患者と比較して CNS 血管芽腫病変を有する患者において発現割合が高かった有害事象* (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	CNS 血管芽腫病変あり 50 例	CNS 血管芽腫病変なし 11 例
全有害事象		
浮動性めまい	25 (50.0)	3 (27.3)
呼吸困難	15 (30.0)	1 (9.1)
重篤な有害事象		
塞栓症	2 (4.0)	0
頭蓋内出血	2 (4.0)	0
休薬に至った有害事象		
浮動性めまい	3 (6.0)	0
インフルエンザ様疾患	3 (6.0)	0
COVID-19	2 (4.0)	0
頭蓋内出血	2 (4.0)	0
嘔吐	2 (4.0)	0
減量に至った有害事象		
貧血	2 (4.0)	0

*: 全有害事象は 20%以上、それ以外は 3%以上発現割合が高くかつ CNS 血管芽腫病変を有する患者において 2 例以上に認められた事象

004 試験における、網膜血管腫病変の併存の有無別の安全性の概要は、表 41 のとおりであった。また、網膜血管腫病変を有しない患者と比較して、網膜血管腫病変を有する患者で発現割合が高かった有害事象は表 42 のとおりであった。なお、網膜血管腫病変を有する患者で、3%以上発現割合が高くかつ 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁶⁹⁾ 10 例以上に認められた併存腫瘍について検討した。

表 41 網膜血管腫病変の併存の有無別の安全性の概要 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	網膜血管腫病変あり	網膜血管腫病変なし
	17 例	44 例
全有害事象	17 (100)	44 (100)
Grade 3 以上の有害事象	9 (52.9)	18 (40.9)
死亡に至った有害事象	0	2 (4.5)
重篤な有害事象	6 (35.3)	12 (27.3)
投与中止に至った有害事象	1 (5.9)	3 (6.8)
休薬に至った有害事象	12 (70.6)	14 (31.8)
減量に至った有害事象	3 (17.6)	7 (15.9)

表 42 網膜血管腫病変を有しない患者と比較して網膜血管腫病変を有する患者において発現割合が高かった有害事象* (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	網膜血管腫病変あり	網膜血管腫病変なし
	17 例	44 例
全有害事象		
浮動性めまい	11 (64.7)	17 (38.6)
筋肉痛	7 (41.2)	8 (18.2)
体重増加	6 (35.3)	4 (9.1)
高血圧	5 (29.4)	4 (9.1)
注意力障害	5 (29.4)	3 (6.8)
尿路感染	5 (29.4)	3 (6.8)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	4 (23.5)	3 (6.8)
高血圧	4 (23.5)	2 (4.5)
失神	2 (11.8)	0
重篤な有害事象		
塞栓症	2 (11.8)	0
頭蓋内出血	2 (11.8)	0
休薬に至った有害事象		
疲労	6 (35.3)	1 (2.3)
悪心	3 (17.6)	3 (6.8)
貧血	2 (11.8)	0
頭蓋内出血	2 (11.8)	0
インフルエンザ様疾患	2 (11.8)	1 (2.3)
嘔吐	2 (11.8)	0
減量に至った有害事象		
疲労	2 (11.8)	3 (6.8)

*: 全有害事象は 20%以上、それ以外は 3%以上発現割合が高くかつ網膜血管腫病変を有する患者において 2 例以上に認められた事象

004 試験における、pNET 病変の併存の有無別の安全性の概要は、表 43 のとおりであった。また、pNET 病変を有しない患者と比較して、pNET 病変を有する患者で発現割合が高かった有害事象は表 44 のとおりであった。なお、pNET 病変を有する患者で、20%以上発現割合の高かった全 Grade の有害事象、並びに 3%以上発現割合が高くかつ 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 43 pNET 病変の併存の有無別の安全性の概要 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	pNET 病変あり	pNET 病変なし
	22 例	39 例
全有害事象	22 (100)	39 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (22.7)	22 (56.4)
死亡に至った有害事象	0	2 (5.1)
重篤な有害事象	3 (13.6)	15 (38.5)
投与中止に至った有害事象	0	4 (10.3)
休薬に至った有害事象	11 (50.0)	15 (38.5)
減量に至った有害事象	3 (13.6)	7 (17.9)

表 44 pNET 病変を有しない患者と比較して pNET 病変を有する患者において発現割合が高かった有害事象* (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	pNET 病変あり	pNET 病変なし
	22 例	39 例
休薬に至った有害事象		
悪心	4 (18.2)	2 (5.1)
疲労	3 (13.6)	4 (10.3)
頭痛	3 (13.6)	1 (2.6)
浮動性めまい	2 (9.1)	1 (2.6)
インフルエンザ様疾患	2 (9.1)	1 (2.6)

*: 発現割合が 3%以上高くかつ pNET 病変を有する患者において 2 例以上に認められた事象

004 試験における、精巣上体嚢胞腺腫病変の併存の有無別の安全性の概要は、表 45 のとおりであった。また、精巣上体嚢胞腺腫病変を有しない患者と比較して、精巣上体嚢胞腺腫病変を有する患者で 20%以上発現割合が高かった全 Grade の有害事象、並びに 3%以上発現割合が高くかつ 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 45 精巣上体嚢胞腺腫病変の併存の有無別の安全性の概要 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	精巣上体嚢胞腺腫病変あり	精巣上体嚢胞腺腫病変なし
	10 例	51 例
全有害事象	10 (100)	51 (100)
Grade 3 以上の有害事象	3 (30.0)	24 (47.1)
死亡に至った有害事象	1 (10.0)	1 (2.0)
重篤な有害事象	2 (20.0)	16 (31.4)
投与中止に至った有害事象	1 (10.0)	3 (5.9)
休薬に至った有害事象	4 (40.0)	22 (43.1)
減量に至った有害事象	0	10 (19.6)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍の併存の有無別の各集団の患者数は限られており、複数の VHL 病関連腫瘍を併存している患者もいることから、安全性プロファイルの差異について厳密に比較することには限界があるものの、VHL 病関連腫瘍を併存する患者で発現割合が高かった事象については BEL 投与時に注意する必要がある。しかしながら、004 試験において併存した VHL 病関連腫瘍の種類別の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないことに加えて、BEL はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、VHL 病関連腫瘍の併存の有無にかかわらず BEL は忍容可能と判断した。

7.R.2.5 CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の安全性について

申請者は、005 試験及び 004 試験の安全性情報を基に、CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の安全性について、以下のように説明している。

005 試験の本体パートの BEL 群及び 004 試験における CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の安全性の概要は、表 46 及び表 47 のとおりであった。また、UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM の患者と比較して他の CYP2C19 及び UGT2B17 表現型の患者で発現割合が高かった有害事象は表 48 及び表 49 のとおりであった。なお、005 試験において、UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM の患者と比較して他のいずれかの CYP2C19 及び UGT2B17 表現型の患者集団で発現割合が 10%以上高くかつ 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象、並びに 004 試験において、UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM の患者と比較して他のいずれかの CYP2C19 及び UGT2B17 表現型の患者集団で 10%以上高くかつ 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 46 CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の安全性の概要
(005 試験の本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	UGT2B17 PM かつ CYP2C19 PM	UGT2B17 PM	UGT2B17 IM	CYP2C19 PM	UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM
	10 例	55 例	174 例	21 例	85 例
全有害事象	10 (100)	55 (100)	171 (98.3)	21 (100)	85 (100)
Grade 3 以上の有害事象	6 (60.0)	34 (61.8)	112 (64.4)	13 (61.9)	48 (56.5)
死亡に至った有害事象	0	2 (3.6)	6 (3.4)	1 (4.8)	3 (3.5)
重篤な有害事象	3 (30.0)	23 (41.8)	75 (43.1)	7 (33.3)	34 (40.0)
投与中止に至った有害事象	0	6 (10.9)	7 (4.0)	1 (4.8)	5 (5.9)
休薬に至った有害事象	6 (60.0)	28 (50.9)	82 (47.1)	9 (42.9)	32 (37.6)
減量に至った有害事象	3 (30.0)	16 (29.1)	17 (9.8)	3 (14.3)	13 (15.3)

表 47 CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の安全性の概要 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	UGT2B17 PM かつ CYP2C19 PM	UGT2B17 PM	UGT2B17 IM	CYP2C19 PM	UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM
	0 例	5 例	27 例	1 例	19 例
全有害事象	—	5 (100)	27 (100)	1 (100)	19 (100)
Grade 3 以上の有害事象	—	0	17 (63.0)	0	8 (42.1)
死亡に至った有害事象	—	0	2 (7.4)	0	0
重篤な有害事象	—	0	9 (33.3)	0	7 (36.8)
投与中止に至った有害事象	—	1 (20.0)	3 (11.1)	0	0
休薬に至った有害事象	—	1 (20.0)	12 (44.4)	0	8 (42.1)
減量に至った有害事象	—	1 (20.0)	6 (22.2)	0	2 (10.5)

表 48 UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM の患者と比較して
他のいずれかの CYP2C19 及び UGT2B17 表現型の患者において発現割合が高かった有害事象*
(005 試験の本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	UGT2B17 PM かつ CYP2C19 PM	UGT2B17 PM	UGT2B17 IM	CYP2C19 PM	UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM
	10 例	55 例	174 例	21 例	85 例
全有害事象					
浮動性めまい	3 (30.0)	11 (20.0)	24 (13.8)	4 (19.0)	5 (5.9)
帯状疱疹	3 (30.0)	4 (7.3)	6 (3.4)	3 (14.3)	1 (1.2)
血小板数減少	3 (30.0)	7 (12.7)	3 (1.7)	3 (14.3)	1 (1.2)
好中球数減少	3 (30.0)	3 (5.5)	2 (1.1)	3 (14.3)	0
Grade 3 以上の有害事象					
貧血	5 (50.0)	21 (38.2)	65 (37.4)	9 (42.9)	17 (20.0)
好中球数減少	2 (20.0)	2 (3.6)	0	2 (9.5)	0
休業に至った有害事象					
発熱	2 (20.0)	3 (5.5)	0	2 (9.5)	1 (1.2)

*：全有害事象は発現割合が 20%以上高かった事象、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 15%以上高かった事象、それ以外は発現割合が 10%以上高くかつ他のいずれかの CYP2C19 及び UGT2B17 表現型の患者集団において 2 例以上に認められた事象

表 49 UGT2B17 EM かつ CYP2C19EM 又は IM の患者と比較して
他のいずれかの CYP2C19 及び UGT2B17 表現型の患者において発現割合が高かった有害事象*
(004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	UGT2B17 PM かつ CYP2C19 PM	UGT2B17 PM	UGT2B17 IM	CYP2C19 PM	UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM
	0 例	5 例	27 例	1 例	19 例
全有害事象					
疲労	—	5 (100)	17 (63.0)	1 (100)	14 (73.7)
ALT 増加	—	2 (40.0)	7 (25.9)	1 (100)	2 (10.5)

*：発現割合が 20%以上高くかつ他のいずれかの CYP2C19 及び UGT2B17 表現型の患者集団において 2 例以上に認められた事象

また、CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の貧血及び低酸素症の発現状況は、表 50 及び表 51 のとおりであった。

表 50 CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の貧血及び低酸素症の発現状況
(005 試験の本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	UGT2B17 PM かつ CYP2C19 PM 10 例	UGT2B17 PM 55 例	UGT2B17 IM 174 例	CYP2C19 PM 21 例	UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又 は IM 85 例
全 Grade の貧血	8 (80.0)	45 (81.8)	147 (84.5)	16 (76.2)	71 (83.5)
Grade 3 以上の貧血	5 (50.0)	21 (38.2)	65 (37.4)	9 (42.9)	17 (20.0)
重篤な貧血	0	4 (7.3)	9 (5.2)	1 (4.8)	2 (2.4)
ESA 投与を要する貧血	6 (60.0)	25 (45.5)	46 (26.4)	8 (38.1)	21 (24.7)
輸血を要する貧血	3 (30.0)	19 (34.5)	59 (33.9)	6 (28.6)	16 (18.8)
全 Grade の貧血の発現までの期間 中央値 (最小値、最大値) (日)	25.5 (7、57)	31 (1、211)	29 (1、506)	29 (7、278)	29 (1、834)
ESA 投与又は輸血までの期間 中央値 (最小値、最大値) (日)	85 (43、141)	113 (16、417)	84.5 (7、737)	85 (20、367)	66 (11、787)
全 Grade の低酸素症	1 (10.0)	9 (16.4)	27 (15.5)	2 (9.5)	11 (12.9)
Grade 3 以上の低酸素症	1 (10.0)	8 (14.5)	16 (9.2)	2 (9.5)	9 (10.6)
重篤な低酸素症	0	5 (9.1)	14 (8.0)	1 (4.8)	6 (7.1)
酸素投与を要する低酸素症	0	6 (10.9)	19 (10.9)	1 (4.8)	8 (9.4)

表 51 CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の貧血及び低酸素症の発現状況
(004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	UGT2B17 PM かつ CYP2C19 PM 0 例	UGT2B17 PM 5 例	UGT2B17 IM 27 例	CYP2C19 PM 1 例	UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM 19 例
全 Grade の貧血	—	4 (80.0)	26 (96.3)	1 (100)	16 (84.2)
Grade 3 以上の貧血	—	0	4 (14.8)	0	3 (15.8)
重篤な貧血	—	0	0	0	1 (5.3)
ESA 投与を要する貧血	—	2 (40.0)	6 (22.2)	0	3 (15.8)
輸血を要する貧血	—	1 (20.0)	3 (11.1)	0	2 (10.5)
全 Grade の低酸素症	—	0	1 (3.7)	0	0
Grade 3 以上の低酸素症	—	0	1 (3.7)	0	0
重篤な低酸素症	—	0	1 (3.7)	0	0
酸素投与を要する低酸素症	—	0	0	0	0

CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の安全性について、各患者集団の検討された患者数が少ないことから評価に限界があるものの、005 試験において、CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者では、UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM の患者と比較して休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の貧血及び ESA 投与を要する貧血の発現割合が特に高い傾向が認められた。しかしながら、Grade 3 以上の貧血については、BEL の休薬・減量により管理可能と考えること、各表現型別の重篤な有害事象の発現傾向は、全体集団と比較して、明らかな差異は認められなかったことから、CYP2C19 及び UGT2B17 表現型にかかわらず BEL は管理可能であり、BEL 投与開始前における CYP2C19 及び UGT2B17 遺伝子多型の検査の実施は必須ではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP2C19 及び UGT2B17 表現型により検討された患者数が少ない集団もあり、評価には限界があるものの、005 試験の本体パートの BEL 群において、CYP2C19 及び UGT2B17 表現型により Grade 3 以上の

貧血、ESA 投与を要する貧血等の発現割合が異なる傾向が認められ、CYP2C19 PM かつ UGT2B17 PM の患者では、UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM の患者と比較して休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の貧血及び ESA 投与を要する貧血等の発現割合が特に高い傾向が認められた。しかしながら、下記の点を考慮すると、有害事象の慎重なモニタリング、投与中の定期的な血液検査、並びに副作用発現時の BEL の休薬・減量及び支持療法の適切な対応により、CYP2C19 及び UGT2B17 表現型にかかわらず BEL は管理可能と考えられることから、BEL 投与開始前における CYP2C19 及び UGT2B17 遺伝子多型の検査の実施は必須ではないと考える旨の申請者の説明は受入れ可能である。

- 貧血発現時から ESA 投与又は輸血までの期間について、CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別に明確な差異は認められなかったこと
- CYP2C19 及び UGT2B17 遺伝子多型にかかわらず、同一の用法・用量、投与中の定期的な血液検査、有害事象発現時の管理方法等を設定した 005 試験において、CYP2C19 及び UGT2B17 表現型別の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は明確に異なる傾向は認められていないこと

以下の項では、005 試験及び 004 試験において発現割合が高かった事象（貧血、低酸素症、出血及び骨折）に着目して検討を行った。また、004 試験において発現割合が高かったことから 005 試験における発現状況を確認した事象（中枢神経系障害、視覚障害、消化管障害及び体重増加）、及び HIF-2 α の阻害により VEGF-A の産生量が低下すること（3.1.3 参照）を踏まえ、他の VEGF-A を阻害する医薬品において注意を要する事象（出血、血栓塞栓症、高血圧及び創傷治癒遅延）についても検討を行った。

機構は、以下に示す検討の結果、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者及び VHL 病関連腫瘍患者における BEL 投与時に特に注意を要する有害事象は、貧血、低酸素症及び出血であると判断した。

7.R.2.6 貧血

申請者は、BEL 投与による貧血について、以下のように説明している。

BEL 投与時には、BEL の HIF-2 α 阻害作用による EPO 産生低下⁷⁰⁾（3.1.3.1 参照）に伴う貧血が発現すると考えられる。

005 試験の本体パート及び 004 試験における貧血⁷¹⁾の発現状況は、表 52 及び表 53 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における貧血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 29.0（1、834）、55.0（1、785）及び 30.0（1、255）であった。

⁷⁰⁾ 001 試験においては、BEL 120 mg 群の全例で血中 EPO 濃度のベースラインからの低下が認められた。

⁷¹⁾ MedDRA SMQ の「造血障害による赤血球減少症（狭域）」並びに MedDRA PT 「貧血」及び「ヘモグロビン減少」に該当する事象を集計した。

表 52 貧血の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
貧血*	309 (83.1)	121 (32.5)	206 (57.2)	65 (18.1)	56 (91.8)	7 (11.5)
貧血	308 (82.8)	121 (32.5)	204 (56.7)	65 (18.1)	55 (90.2)	7 (11.5)
赤血球数減少	4 (1.1)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (0.5)	0	2 (0.6)	0	0	0
網状赤血球数減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (3.3)	0
小球性貧血	0	0	1 (0.3)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 53 重篤な貧血等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	005 試験の本体パート		004 試験
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例	61 例
死亡に至った貧血	0	0	0
重篤な貧血	20 (5.4)	8 (2.2)	1 (1.6)
貧血	20 (5.4)	8 (2.2)	1 (1.6)
投与中止に至った貧血	1 (0.3)	2 (0.6)	0
貧血	1 (0.3)	2 (0.6)	0
休薬に至った貧血	32 (8.6)	5 (1.4)	2 (3.3)
貧血	32 (8.6)	5 (1.4)	2 (3.3)
減量に至った貧血	11 (3.0)	6 (1.7)	2 (3.3)
貧血	11 (3.0)	6 (1.7)	2 (3.3)

また、005 試験及び 004 試験において、BEL との因果関係が否定できない⁷²⁾ 重篤な貧血⁷³⁾ が発現した患者の詳細は、表 54 のとおりであった。

⁷²⁾ 治験担当医師により因果関係ありと判断された有害事象

⁷³⁾ MedDRA ver.26.0 を用いて集計された。

表 54 BEL との因果関係が否定できない重篤な貧血が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期*1 (日)	持続期間*2 (日)	BEL の 処置	ESA 投与又は輸血 の有無	転帰
005	7	女	貧血	3	127	186	不変	無	回復
	6	男	貧血	3	85	225	不変	輸血	回復
	5	男	貧血	3	16	137	不変	ESA 投与及び輸血	未回復
	2	男	貧血	3	40	46	不変	輸血	未回復
	6	男	貧血	3	不明	不明	不変	ESA 投与及び輸血	回復
	4	男	貧血	3	57	1	不変	輸血	未回復
	6	男	貧血	3	268	14	休薬	輸血	未回復
	6	男	貧血	3	144	670	休薬	ESA 投与及び輸血	未回復
	4	男	貧血	2	168	32	不変	無	未回復
	4	男	貧血	3	72	93	不変	ESA 投与	回復
	7	男	貧血	3	29	645	休薬	ESA 投与及び輸血	未回復
	7	男	貧血	3	不明	不明	減量	輸血	回復
	7	男	貧血	3	573	23	休薬	ESA 投与及び輸血	未回復
	7	女	貧血	3	不明	不明	休薬	輸血	回復
	5	女	貧血	3	124	80	減量	ESA 投与及び輸血	未回復
	7	男	貧血	2	87	362	休薬	ESA 投与及び輸血	回復
	004	3	男	貧血	3	不明	不明	非該当	輸血
6		女	貧血	3	332	4	減量	ESA 投与及び輸血	回復

*1: 005 試験は重篤と判定された理由の EDC 入力日 (EDC 入力日が不明な場合は臨床経過等から適切と考えられた日)、004 試験は重篤と判定された日、*2: 事象回復日 (未回復の場合は最終観察日までの期間)

005 試験及び 004 試験以外の BEL の臨床試験⁷⁴⁾において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾ 重篤な貧血⁷⁵⁾ は 11 例 (いずれも貧血) に認められ、うち、1 例は Grade 4 の貧血 (015 試験)⁷⁶⁾ であった。また、海外製造販売後の使用において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁷⁾ 重篤な貧血⁷³⁾ は 45 例 (貧血 23 例、ヘモグロビン減少 17 例、赤血球数減少 5 例) に認められた。

005 試験及び 004 試験においては、BEL 投与により貧血が認められた患者に対して貧血の改善を目的として ESA 投与や輸血による支持療法が行われた⁷⁸⁾。

005 試験の BEL 群で貧血が認められた 309 例のうち、貧血に対する治療として、ESA 投与のみを受けた患者、輸血のみを受けた患者及び ESA 投与と輸血の両方を受けた患者はそれぞれ 62 例 (20.1%)、67 例 (21.7%) 及び 42 例 (13.6%) であった。また、ESA 投与回数の中央値は 6.5 回であった。BEL 群での貧血の転帰について、回復、軽快、回復したが後遺症あり及び未回復であった患者の割合はそれぞれ 33.0%、18.8%、1.0% 及び 47.2% であった。また、004 試験で貧血が認められた 55 例のうち、ESA 投与のみを受けた患者、輸血のみを受けた患者及び ESA 投与と輸血の両方を受けた患者は、それぞれ 9 例 (16.4%)、1 例 (1.8%) 及び 5 例 (9.1%) であった。

⁷⁴⁾ 001 試験、013 試験、015 試験及び RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験 (018 試験)

⁷⁵⁾ MedDRA ver.27.1 を用いて集計された。

⁷⁶⁾ 71 歳女性、pNET 患者。初回投与から 15 日後に BEL との因果関係のある Grade 4 の貧血が認められ、ESA 投与及び輸血を受け、複数回の入院を要した。持続期間は 234 日であり、転帰は回復であった。

⁷⁷⁾ 報告者により因果関係ありと判断された事象又は因果関係が不明な事象

⁷⁸⁾ 005 試験において、本邦では Hb 10 g/dL 未満の場合に DAR を 360 µg を 3 週間以上の間隔をあけて投与することとされ、Hb 10 g/dL 以上となった場合には DAR の投与を中止し、再度 Hb 10 g/dL 未満となった場合には DAR 360 µg (投与中止前の Hb 値が 12 g/dL 超の場合は DAR 180 µg) で再開することとされた。また、005 試験の本邦以外の国又は地域及び 004 試験においては、ESA の投与基準は規定されていない。さらに、輸血については、試験及び国にかかわらず投与基準は規定されていない。

なお、005 試験及び 004 試験においては、登録時点で貧血の既往歴を有する患者はそれぞれ 34.5 及び 8.2% であり、004 試験と比較して 005 試験において登録時点で貧血の既往歴を有する患者の割合が高い傾向が認められたことが各試験における貧血の重症度並びに ESA 投与及び輸血の実施に影響した可能性がある。

BEL 投与による貧血発現のリスク因子について、005 試験の本体パートの BEL 群において、貧血が認められなかった患者と比較して、貧血が認められた患者集団で 10% 以上高かった患者背景因子⁷⁹⁾ は、女性（貧血が認められなかった患者集団：9.5%、貧血が認められた患者集団：23.0%、以下同順）、65 歳以上（22.2%、41.1%）、ECOG PS 1 以上（47.6%、58.6%）及び骨転移なし（36.5%、52.8%）であった。

005 試験の本体パートの BEL 群及び 004 試験における ESA 投与の有無別の安全性の概要は、表 55 及び表 56 のとおりであった。

表 55 ESA 投与の有無別の安全性の概要（005 試験、本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	ESA 投与を受けた患者 105 例	ESA 投与を受けていない患者 267 例
全有害事象	105 (100)	264 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	75 (71.4)	165 (61.8)
死亡に至った有害事象	6 (5.7)	25 (9.4)
重篤な有害事象	46 (43.8)	123 (46.1)
投与中止に至った有害事象	7 (6.7)	37 (13.9)
休薬に至った有害事象	60 (57.1)	102 (38.2)
減量に至った有害事象	23 (21.9)	29 (10.9)

表 56 ESA 投与の有無別の安全性の概要（004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	ESA 投与を受けた患者 14 例	ESA 投与を受けていない患者 47 例
全有害事象	14 (100)	47 (100)
Grade 3 以上の有害事象	8 (57.1)	19 (40.4)
死亡に至った有害事象	0	2 (4.3)
重篤な有害事象	4 (28.6)	14 (29.8)
投与中止に至った有害事象	0	4 (8.5)
休薬に至った有害事象	4 (28.6)	22 (46.8)
減量に至った有害事象	5 (35.7)	5 (10.6)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

005 試験の本体パートの BEL 群及び 004 試験において貧血が一定の発現割合で認められていること、BEL の臨床試験において BEL との因果関係が否定できない重篤な貧血が複数例認められていること等を考慮すると、BEL の投与に際しては貧血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における貧血の発現状況、投与開始前及び投与中の定期的な血液検査並びに貧血発現時の対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

⁷⁹⁾ 性別（男、女）、年齢（65 歳未満、65 歳以上等）、人種（白人、アジア人種等）、民族（ヒスパニック又はラテン系等）、地域（西欧、北米、その他）、KPS（100/90、80/70、不明）、ECOG PS（0、1、2）、IMDC Risk Category（Favorable、Intermediate、Poor）、肺転移（あり、なし）、リンパ節転移（あり、なし）、骨転移（あり、なし）、肝転移（あり、なし）、副腎転移（あり、なし）、有病変臓器個数（1 つ、2 つ以上）、組織型（淡明細胞型等）、肉腫様変化（あり、なし、不明）、初回診断時の RCC の病期（I、II、III、IV、不明）、放射線治療歴（あり、なし）、腎切除歴（あり、なし）、VEGF/VEGFR 標的治療の前治療数（1、2~3）、前治療数（1、2、3、4）、ベースラインの Hb 値について検討した。

なお、005 試験において、本邦では Hb 値に基づく DAR の投与基準及び用法・用量が規定されており⁷⁶⁾、当該試験の DAR の有効性及び安全性データ等に基づき、令和 6 年 8 月 2 日に、DAR について、根治切除不能又は転移性の RCC に対する BEL 投与に伴う貧血等に係る効能・効果等を追加することを目的とする製造販売承認事項一部変更承認申請が行われている。

7.R.2.7 低酸素症

申請者は、BEL 投与による低酸素症について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における低酸素症⁸⁰⁾の発現状況は、表 57 及び表 58 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における低酸素症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 36.5（1、643）、122.5（15、176）及び 56 であった。

表 57 低酸素症の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低酸素症*	56 (15.1)	39 (10.5)	4 (1.1)	4 (1.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
低酸素症	54 (14.5)	39 (10.5)	4 (1.1)	4 (1.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
酸素飽和度低下	2 (0.5)	0	0	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 58 重篤な低酸素症等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	005 試験の本体パート		004 試験	
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例	61 例	
死亡に至った低酸素症	0	0	0	
重篤な低酸素症	28 (7.5)	0	1 (1.6)	
低酸素症	28 (7.5)	0	1 (1.6)	
投与中止に至った低酸素症	3 (0.8)	0	0	
低酸素症	3 (0.8)	0	0	
休薬に至った低酸素症	22 (5.9)	0	0	
低酸素症	21 (5.6)	0	0	
酸素飽和度低下	1 (0.3)	0	0	
減量に至った低酸素症	21 (5.6)	0	1 (1.6)	
低酸素症	21 (5.6)	0	1 (1.6)	

また、005 試験及び 004 試験において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾ 重篤な低酸素症⁷¹⁾が発現した患者の詳細は、表 59 のとおりであった。

⁸⁰⁾ MedDRA PT 「低酸素症」、「酸素飽和度低下」及び「酸素飽和度異常」に該当する事象を集計した。

表 59 BEL との因果関係が否定できない重篤な低酸素症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期*1 (日)	持続期間*2 (日)	BEL の 処置	酸素投与の 有無	転帰
005	6	女	低酸素症	3	16	42	中止	有	軽快
	7	男	低酸素症	3	30	4	休薬	無	回復
	6	男	低酸素症	3	27	18	中止	有	回復
	6	女	低酸素症	3	156	9	不変	有	回復
	6	男	低酸素症	3	141	5	休薬	有	回復
	6	男	低酸素症	3	25	5	休薬	有	回復
	5	女	低酸素症	3	9	247	減量	有	後遺症あり
	6	男	低酸素症	2	18	5	休薬	有	回復
	6	男	低酸素症	3	178	5	休薬	有	回復
	7	男	低酸素症	3	2	19	減量	有	回復
			低酸素症	3	33	23	休薬	有	軽快
	4	男	低酸素症	2	162	10	不変	有	回復
	6	男	低酸素症	3	105	11	休薬	有	回復
	5	男	低酸素症	3	39	10	減量	有	回復
	5	男	低酸素症	3	30	2	休薬	有	回復
			低酸素症	3	246	15	減量	有	回復
	7	男	低酸素症	2	87	5	休薬	無	回復
	7	男	低酸素症	3	67	11	減量	有	回復
	6	男	低酸素症	3	22	1	休薬	有	回復
	7	男	低酸素症	3	50	66	減量	有	後遺症あり
5	女	低酸素症	3	160	9	非該当	有	回復	
7	男	低酸素症	3	9	2	減量	有	回復	
5	女	低酸素症	3	58	83	減量	有	回復	
004	5	男	低酸素症	3	101	6	減量	無	回復

*1: 005 試験は重篤と判定された理由の EDC 入力日 (EDC 入力日が不明な場合は臨床経過等から適切と考えられた日)、004 試験は重篤と判定された日、*2: 事象回復日

005 試験及び 004 試験以外の BEL の臨床試験⁷²⁾において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾ 重篤な低酸素症⁷³⁾は 29 例 (低酸素症 29 例) に認められた。また、海外製造販売後の使用において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁵⁾ 重篤な低酸素症⁷³⁾は 64 例 (低酸素症 44 例、酸素飽和度低下 20 例) に認められた。

005 試験の本体パートの BEL 群において、低酸素症を発現しなかった患者と比較して低酸素症を発現した患者で 10%以上頻度が高かった患者背景因子⁷⁷⁾は、75 歳以上 (低酸素症を発現しなかった患者: 7.9%、低酸素症を発現した患者: 20.4%、以下同順)、骨転移あり (47.5%、64.8%)、VEGF/VEGFR 標的治療の前治療歴あり (47.5%、63.0%) 並びに呼吸器、胸郭及び縦郭障害の既往歴あり (31.4%、57.4%) であった。また、005 試験において重篤な低酸素症を発現した 28 例では胸水 5 例、肺炎 2 例、間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例の合併が認められており、004 試験において低酸素症を発現した 1 例では拘束性肺疾患の既往が認められていた。

BEL 投与により低酸素症が発現する正確な機序は不明であるものの、BEL の HIF-2 α 阻害作用により肺動脈の血管収縮反応が損なわれ、肺換気血流比不均等に対する反応が阻害される可能性があることが関連していると考えられている (Nat Med 2021; 27: 802-5)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

005 試験の本体パートの BEL 群において低酸素症が一定の発現割合で認められていること、BEL の臨床試験において BEL との因果関係が否定できない重篤な低酸素症が複数例認められていることから、

BEL の投与に際しては低酸素症の発現に注意が必要である。また、多変量解析は実施されていないためその評価には限界があるものの、呼吸器疾患を有する患者においては特に低酸素症の発現割合が高い傾向が認められていること等を考慮すると呼吸器疾患を有する患者に投与する場合には特に注意が必要である。したがって、臨床試験における低酸素症の発現状況、投与開始前及び投与中の定期的な酸素飽和度測定、呼吸器疾患を有する患者等のリスク因子並びに低酸素症発現時の対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、低酸素症のリスク因子については、製造販売後も引き続き検討すべきと考える。

7.R.2.8 出血

申請者は、BEL 投与による出血について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における出血⁸¹⁾の発現状況は、表 60 及び表 61 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 84.0（2、728）、31.0（1、512）及び 536.0（4、1,039）であった。なお、CNS 出血は 005 試験の本体パートの BEL 群で 3 例（頭蓋内出血 2 例、脳出血 1 例）、004 試験の 2 例（頭蓋内出血 2 例）に認められ、005 試験の EVE 群では認められなかった。005 試験の本体パートの BEL 群及び 004 試験で認められた CNS 出血のうち、BEL との因果関係が否定できない重篤な CNS 出血は 004 試験の頭蓋内出血 1 例であり、CNS 血管芽腫病変を有する患者であった。また、眼出血は、005 試験の BEL 群で 1 例（硝子体出血）、EVE 群で 1 例（眼瞼出血）、004 試験で 4 例（網膜出血 2 例、硝子体出血及び結膜出血各 1 例）に認められた。005 試験の本体パートの BEL 群及び 004 試験で認められた眼出血について、治験薬との因果関係を否定できない重篤な事象はなかった。

表 60 005 試験のいずれかの群又は 004 試験で 2 例以上に認められた出血の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血*	47 (12.6)	14 (3.8)	45 (12.5)	4 (1.1)	11 (18.0)	2 (3.3)
血尿	12 (3.2)	4 (1.1)	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (1.6)	0
喀血	6 (1.6)	0	7 (1.9)	0	0	0
鼻出血	4 (1.1)	1 (0.3)	28 (7.8)	1 (0.3)	1 (1.6)	0
歯肉出血	3 (0.8)	0	0	0	0	0
挫傷	2 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.1)	0	2 (3.3)	0
頭蓋内出血	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	2 (3.3)	1 (1.6)
胃腸出血	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
上部消化管出血	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
直腸出血	2 (0.5)	0	2 (0.6)	0	0	0
血便排泄	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
重度月経出血	0	0	0	0	2 (3.3)	0
網膜出血	0	0	0	0	2 (3.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

⁸¹⁾ MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 61 重篤な出血等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	005 試験の本体パート		004 試験
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例	61 例
死亡に至った出血	2 (0.5)	1 (0.3)	0
心嚢内出血	1 (0.3)	0	0
上部消化管出血	1 (0.3)	0	0
腹腔内出血	0	1 (0.3)	0
重篤な出血*	12 (3.2)	3 (0.8)	3 (4.9)
血尿	3 (0.8)	1 (0.3)	0
上部消化管出血	2 (0.5)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3)	0	2 (3.3)
投与中止に至った出血*	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.6)
休薬に至った出血*	9 (2.4)	4 (1.1)	2 (3.3)
血尿	2 (0.5)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3)	0	2 (3.3)
減量に至った出血	0	0	0

*：個別事象は 005 試験の本体パートの BEL 群又は 004 試験のいずれかで 2 例以上に認められた事象

また、005 試験及び 004 試験を含む BEL の臨床試験⁷²⁾において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾ 重篤な出血⁸²⁾ が発現した患者の詳細は、表 62 のとおりであった。

表 62 BEL との因果関係が否定できない重篤な出血が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	MedDRA PT	Grade	発現時期* ¹ (日)	持続期間* ² (日)	BEL の 処置	転帰
005	4■	男	RCC	播種性血管内凝固	4	22	不明	非該当	未回復
004	5■	男	RCC CNS 血管芽腫 網膜血管腫	頭蓋内出血	2	756	36	中止	未回復
015	5■	女	PPGL	鼻出血	3	72	2	休薬	回復
015	5■	男	pNET PPGL	腫瘍出血	3	不明	不明	中止	未回復

*1：005 試験は重篤と判定された理由の EDC 入力日 (EDC 入力日が不明な場合は臨床経過等から適切と考えられた日)、004 試験は重篤と判定された日、その他の臨床試験は入院日、*2：005 試験及び 004 試験は事象回復日 (未回復の場合は最終観察日までの期間)、その他の臨床試験は当該事象による入院期間

さらに、海外製造販売後の使用において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁵⁾ 重篤な出血⁷³⁾ は 16 例 (尿路出血 3 例、眼出血、脳出血及び潰瘍出血各 2 例、くも膜下出血、脳室内出血、小脳出血、筋肉内血腫、脊髄出血、出血性腸憩室、喀血、血便排泄及び出血各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、CNS 出血が認められた 4 例 (脳出血 2 例、くも膜下出血、脳室内出血、小脳出血及び脊髄出血各 1 例 (重複あり)) における原疾患は RCC 3 例、CNS 血管芽腫 (VHL 病) 1 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において認められた BEL との因果関係が否定できない重篤な出血の発現は限られていること、臨床試験において認められた BEL との因果関係が否定できない重篤な出血には原疾患の影響も考えられる事例が含まれていることから、現時点において、BEL 投与と出血との関連を明確に結論付けることは困難である。しかしながら、005 試験において、EVE 群と比較して BEL 群で Grade 3 以上の出血及び重篤な出血の発現割合が高い傾向が認められていること、005 試験において BEL 群においてのみ CNS

⁸²⁾ 005 試験及び 004 試験では MedDRA ver.26.0、その他の臨床試験では MedDRA ver.27.1 を用いて集計された。

出血が認められていること、並びに BEL の製造販売後の使用において明らかな頭蓋内病変が確認されていない患者において CNS 出血が複数例認められていることを考慮すると、臨床試験における出血の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き出血の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2.9 骨折

申請者は、BEL 投与による骨折について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における骨折⁸³⁾の発現状況は、表 63 及び表 64 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における骨折の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 277.5（5、639）、164.0（8、760）及び 727.0（698、756）であった。

表 63 骨折の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨折*	18 (4.8)	8 (2.2)	8 (2.2)	4 (1.1)	2 (3.3)	0
脊椎圧迫骨折	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0
病的骨折	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
股関節部骨折	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
上腕骨骨折	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
脊椎骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (1.6)	0
顔面骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
足関節部骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
肩甲骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胸椎骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
肋骨骨折	0	0	2 (0.6)	0	1 (1.6)	0
肩骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

⁸³⁾ MedDRA HLG 「骨折」に該当する事象を集計した。

表 64 重篤な骨折等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	005 試験の本体パート		004 試験
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例	61 例
死亡に至った骨折	0	0	0
重篤な骨折	8 (2.2)	5 (1.4)	0
股関節部骨折	2 (0.5)	0	0
病的骨折	1 (0.3)	2 (0.6)	0
足関節部骨折	1 (0.3)	0	0
顔面骨骨折	1 (0.3)	0	0
上腕骨骨折	1 (0.3)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	0
脊椎骨折	1 (0.3)	0	0
大腿骨骨折	0	1 (0.3)	0
肋骨骨折	0	1 (0.3)	0
肩骨折	0	1 (0.3)	0
投与中止に至った骨折	1 (0.3)	0	0
上腕骨骨折	1 (0.3)	0	0
休薬に至った骨折	4 (1.1)	3 (0.8)	0
病的骨折	1 (0.3)	2 (0.6)	0
足関節部骨折	1 (0.3)	0	0
顔面骨骨折	1 (0.3)	0	0
股関節部骨折	1 (0.3)	0	0
肩骨折	0	1 (0.3)	0
減量に至った骨折	0	0	0

また、005 試験及び 004 試験を含む BEL の臨床試験⁷²⁾において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾重篤な骨折⁸⁰⁾が発現した患者は認められなかった。海外製造販売後の使用において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁵⁾重篤な骨折⁷³⁾は 2 例（脊椎圧迫骨折及び大腿骨骨折各 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において BEL との因果関係が否定できない重篤な骨折は認められていないことから、現時点において、BEL 投与と骨折との関連を明確に結論付けることは困難である。しかしながら、005 試験において、EVE 群と比較して BEL 群で Grade 3 以上の骨折、重篤な骨折の発現割合が高い傾向が認められていることを考慮すると、臨床試験における骨折の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き骨折の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2.10 中枢神経系障害

申請者は、BEL 投与による中枢神経系障害について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における中枢神経系障害⁸⁴⁾の発現状況は、表 65 及び表 66 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における中枢神経系障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 31.0（1、811）、30.5（1、512）及び 33.0（1、926）であった。

⁸⁴⁾ MedDRA SOC の「神経系障害」に該当する事象のうち、MedDRA HLGT「末梢性ニューロパチー」に該当する事象を除いた事象を集計した。

表 65 005 試験いずれかの群又は 004 試験で発現割合が 1%以上かつ 2 例以上に認められた中枢神経系障害の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経系障害*	125 (33.6)	15 (4.0)	80 (22.2)	9 (2.5)	49 (80.3)	3 (4.9)
浮動性めまい	46 (12.4)	0	6 (1.7)	0	28 (45.9)	0
頭痛	45 (12.1)	2 (0.5)	27 (7.5)	1 (0.3)	29 (47.5)	0
錯感覚	7 (1.9)	0	3 (0.8)	0	6 (9.8)	0
脊髄圧迫	5 (1.3)	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
痙攣発作	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.6)	0
振戦	5 (1.3)	0	2 (0.6)	0	2 (3.3)	0
不全片麻痺	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0
嗜眠	4 (1.1)	0	3 (0.8)	0	0	0
傾眠	4 (1.1)	0	2 (0.6)	0	1 (1.6)	0
記憶障害	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0	1 (1.6)	0
失神	4 (1.1)	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.6)	3 (4.9)	2 (3.3)
味覚不全	3 (0.8)	0	23 (6.4)	0	3 (4.9)	0
感覚鈍麻	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	3 (4.9)	0
注意力障害	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	8 (13.1)	0
坐骨神経痛	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	2 (3.3)	0
頭蓋内出血	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	2 (3.3)	1 (1.6)
味覚障害	2 (0.5)	0	4 (1.1)	0	0	0
知覚過敏	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (3.3)	0
失神寸前の状態	1 (0.3)	0	0	0	2 (3.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 66 重篤な中枢神経系障害等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	005 試験の本体パート		004 試験 61 例
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例	
死亡に至った中枢神経系障害	1 (0.3)	0	0
痙攣発作	1 (0.3)	0	0
重篤な中枢神経系障害	12 (3.2)	7 (1.9)	3 (4.9)
脊髄圧迫	5 (1.3)	1 (0.3)	0
痙攣発作	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.6)
脳出血	1 (0.3)	0	0
てんかん	1 (0.3)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3)	0	2 (3.3)
頭痛	1 (0.3)	0	0
不全片麻痺	1 (0.3)	0	0
嗜眠	1 (0.3)	0	0
失神	1 (0.3)	0	0
運動失調	0	1 (0.3)	0
馬尾症候群	0	1 (0.3)	0
脳梗塞	0	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	0	1 (0.3)	0
投与中止に至った中枢神経系障害*	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (3.3)
休業に至った中枢神経系障害*	17 (4.6)	6 (1.7)	10 (16.4)
浮動性めまい	6 (1.6)	1 (0.3)	3 (4.9)
脊髄圧迫	4 (1.1)	0	0
頭痛	3 (0.8)	0	4 (6.6)
頭蓋内出血	1 (0.3)	0	2 (3.3)
失神	1 (0.3)	0	2 (3.3)
減量に至った中枢神経系障害*	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (3.3)

*: 個別事象は 005 試験のいずれかの群又は 004 試験で 2 例以上に認められた事象

また、005 試験及び 004 試験を含む BEL の臨床試験⁷²⁾において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾重篤な中枢神経系障害⁸⁰⁾が発現した患者の詳細は、表 67 のとおりであった。

表 67 BEL との因果関係が否定できない重篤な中枢神経系障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	MedDRA PT	Grade	発現時期* ¹ (日)	持続期間* ² (日)	BEL の 処置	転帰
005	7	女	RCC	嗜眠	2	106	11	休業	回復
004	5	男	RCC CNS 血管芽腫 網膜血管腫	頭蓋内出血	2	756	36	中止	未回復
013	5	男	RCC	頭痛	2	107	2	休業	回復
015	4	男	PPGL	不全対麻痺	4	5	不明	中止	未回復

*1: 005 試験は重篤と判定された理由の EDC 入力日 (EDC 入力日が不明な場合は臨床経過等から適切と考えられた日)、004 試験は重篤と判定された日、その他の臨床試験は入院日、*2: 005 試験及び 004 試験は事象回復日 (未回復の場合は最終観察日までの期間)、その他の臨床試験は当該事象による入院期間

さらに、海外製造販売後の使用において、BEL との因果関係があると判断された⁸⁵⁾重篤な中枢神経系障害⁷³⁾は 8 例 (意識レベルの低下 2 例、記憶障害、錯乱状態、脳出血、小脳出血、脳卒中、霧視及び振戦各 1 例 (重複あり)) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁸⁵⁾ 報告者により因果関係ありと判断された事象

BEL との因果関係が否定できない重篤な中枢神経系障害が認められているものの、当該事象の発現例数は限られていること、原疾患の影響が考慮される症例が含まれていること等を考慮すると、臨床試験における中枢神経障害の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.2.11 視覚障害

申請者は、BEL 投与による視覚障害について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における視覚障害⁸⁶⁾ の発現状況は、表 68 及び表 69 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における視覚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 57.0（4、732）、49.0（1、516）及び 43.0（9、505）であった。

表 68 005 試験の本体パートのいずれかの群又は 004 試験で発現割合が 1%以上かつ 2 例以上に認められた視覚障害の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
視覚障害*	43 (11.6)	3 (0.8)	27 (7.5)	0	25 (41.0)	3 (4.9)
霧視	16 (4.3)	0	4 (1.1)	0	13 (21.3)	0
白内障	7 (1.9)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	0
ドライアイ	4 (1.1)	0	5 (1.4)	0	3 (4.9)	0
視力低下	4 (1.1)	0	0	0	0	0
視力障害	3 (0.8)	0	0	0	5 (8.2)	0
複視	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (4.9)	0
眼痛	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	5 (8.2)	0
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	0	0
流涙増加	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	2 (3.3)	0
網膜出血	0	0	0	0	2 (3.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

⁸⁶⁾ MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

表 69 重篤な視覚障害等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	005 試験の本体パート		004 試験 61 例
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例	
死亡に至った視覚障害	0	0	0
重篤な視覚障害	2 (0.5)	0	3 (4.9)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.3)	0	0
網膜浮腫	1 (0.3)	0	0
網膜剥離	0	0	1 (1.6)
網膜静脈閉塞	0	0	1 (1.6)
硝子体出血	0	0	1 (1.6)
投与中止に至った視覚障害	0	0	0
休薬に至った視覚障害	4 (1.1)	0	3 (4.9)
白内障	1 (0.3)	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.3)	0	0
網膜浮腫	1 (0.3)	0	0
霧視	1 (0.3)	0	1 (1.6)
硝子体出血	1 (0.3)	0	0
網膜剥離	0	0	1 (1.6)
網膜静脈閉塞	0	0	1 (1.6)
減量に至った視覚障害	0	0	0

また、005 試験及び 004 試験を含む BEL の臨床試験⁷²⁾において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾ 重篤な視覚障害⁸⁰⁾ が発現した患者の詳細は、表 70 のとおりであった。

表 70 BEL との因果関係が否定できない重篤な視覚障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期*1 (日)	持続期間*2 (日)	BEL の 処置	転帰
005	6	女	嚢胞様黄斑浮腫	2	不明	不明	不変	未回復
	7	女	網膜浮腫	3	49	141	休薬	回復

*1：重篤と判定された理由の EDC 入力日（EDC 入力日が不明な場合は臨床経過等から適切と考えられた日）、*2：事象回復日（未回復の場合は最終観察日までの期間）

さらに、海外製造販売後の使用において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁵⁾ 重篤な視覚障害⁷³⁾ は 14 例（片側失明、眼出血及び網膜剥離各 2 例、視神経周囲炎、トンネル状視野、ドライアイ、虚血性視神経症、複視、視神経萎縮、視神経乳頭浮腫、眼球萎縮、霧視、眼球乾燥症、母斑症、視力障害、ぶどう膜炎及び失明各 1 例（重複あり））に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEL との因果関係が否定できない重篤な視覚障害が認められているものの、当該事象の発現例数は限られていること並びに原疾患及び合併症の影響が疑われる症例が含まれていることを考慮すると、臨床試験における視覚障害の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.2.12 血栓塞栓症

申請者は、BEL 投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における血栓塞栓症⁸⁷⁾ の発現状況は、表 71 及び表 72 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 81.0（9、604）、127.0（29、519）及び 774.0（489、1,177）であった。

表 71 005 試験の本体パートのいずれかの群又は 004 試験で 2 例以上に認められた血栓塞栓症の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症*	12 (3.2)	8 (2.2)	20 (5.6)	12 (3.3)	3 (4.9)	2 (3.3)
肺塞栓症	6 (1.6)	4 (1.1)	6 (1.7)	4 (1.1)	0	0
深部静脈血栓症	2 (0.5)	0	8 (2.2)	2 (0.6)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
塞栓症	0	0	0	0	2 (3.3)	1 (1.6)

*：集計対象とされた事象の合計

表 72 重篤な血栓塞栓症等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	005 試験の本体パート		004 試験	
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例	61 例	
死亡に至った血栓塞栓症	1 (0.3)	2 (0.6)	0	
心筋梗塞	1 (0.3)	0	0	
肺塞栓症	0	2 (0.6)	0	
重篤な血栓塞栓症*	5 (1.3)	12 (3.3)	3 (4.9)	
肺塞栓症	3 (0.8)	3 (0.8)	0	
深部静脈血栓症	0	3 (0.8)	0	
塞栓症	0	0	2 (3.3)	
投与中止に至った血栓塞栓症*	1 (0.3)	2 (0.6)	0	
休薬に至った血栓塞栓症*	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (3.3)	
肺塞栓症	2 (0.5)	0	0	
減量に至った血栓塞栓症	0	0	0	

*：個別事象は 005 試験のいずれかの群又は 004 試験で 2 例以上に認められた事象

また、005 試験及び 004 試験を含む BEL の臨床試験⁷²⁾ において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾ 重篤な血栓塞栓症⁸⁰⁾ が発現した患者の詳細は、表 73 のとおりであった。

表 73 BEL との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期*1 (日)	持続期間*2 (日)	BEL の 処置	転帰
005	41	男	播種性血管内凝固	4	22	不明	非該当	未回復

*1：重篤と判定された理由の EDC 入力日（EDC 入力日が不明な場合は臨床経過等から適切と考えられた日）、*2：事象回復日（未回復の場合は最終観察日までの期間）

さらに、海外製造販売後の使用において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁵⁾ 重篤な血栓塞栓症⁷³⁾ は 15 例（肺塞栓症 5 例、心筋梗塞 4 例、血栓症及び一過性脳虚血発作各 3 例、大動脈瘤血栓症 1 例（重複あり））に認められた。

⁸⁷⁾ MedDRA HLGT の「塞栓症および血栓症」又は MedDRA SMQ の「動脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEL との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が認められているものの、当該事象の発現例数は限られていること並びに原疾患及び合併症の影響が疑われる症例が含まれていることを考慮すると、臨床試験における血栓塞栓症の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.2.13 消化管障害

申請者は、BEL 投与による消化管障害について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における消化管障害⁸⁸⁾ の発現状況は、表 74 及び表 75 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 29.0（1、646）、15.0（1、506）及び 57.0（1、1,049）であった。なお、005 試験において認められた消化管穿孔又は瘻孔は、BEL 群で 2 例（小腸瘻及び大腸穿孔各 1 例）、EVE 群で 2 例（痔瘻及び胃腸管瘻各 1 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な消化管穿孔又は瘻孔は認められなかった。004 試験において、消化管穿孔又は瘻孔は認められなかった。

表 74 005 試験の本体パートのいずれかの群又は 004 試験で発現割合が 2%以上の消化管障害の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害*	190 (51.1)	20 (5.4)	242 (67.2)	30 (8.3)	39 (63.9)	1 (1.6)
悪心	67 (18.0)	2 (0.5)	41 (11.4)	1 (0.3)	24 (39.3)	0
便秘	62 (16.7)	0	29 (8.1)	0	14 (23.0)	0
嘔吐	48 (12.9)	3 (0.8)	32 (8.9)	3 (0.8)	7 (11.5)	0
下痢	44 (11.8)	4 (1.1)	71 (19.7)	4 (1.1)	11 (18.0)	1 (1.6)
腹痛	27 (7.3)	4 (1.1)	19 (5.3)	1 (0.3)	12 (19.7)	0
口内炎	13 (3.5)	0	136 (37.8)	12 (3.3)	2 (3.3)	0
上腹部痛	12 (3.2)	0	9 (2.5)	0	2 (3.3)	0
消化不良	7 (1.9)	0	7 (1.9)	0	6 (9.8)	0
口内乾燥	5 (1.3)	0	7 (1.9)	0	5 (8.2)	0
胃食道逆流疾患	5 (1.3)	0	3 (0.8)	0	5 (8.2)	0
アフタ性潰瘍	0	0	12 (3.3)	1 (0.3)	1 (1.6)	0

*：集計対象とされた事象の合計

⁸⁸⁾ MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

表 75 重篤な消化管障害等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	005 試験の本体パート		004 試験 61 例
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例	
死亡に至った消化管障害	1 (0.3)	2 (0.6)	0
上部消化管出血	1 (0.3)	0	0
腹腔内出血	0	1 (0.3)	0
急性膵炎	0	1 (0.3)	0
重篤な消化管障害*	17 (4.6)	11 (3.1)	1 (1.6)
下痢	3 (0.8)	1 (0.3)	0
嘔吐	3 (0.8)	1 (0.3)	0
腹痛	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.6)
上部消化管出血	2 (0.5)	0	0
投与中止に至った消化管障害*	3 (0.8)	5 (1.4)	0
休薬に至った消化管障害*	23 (6.2)	48 (13.3)	9 (14.8)
下痢	8 (2.2)	8 (2.2)	1 (1.6)
悪心	5 (1.3)	0	6 (9.8)
嘔吐	3 (0.8)	4 (1.1)	2 (3.3)
腹痛	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (3.3)
減量に至った消化管障害*	2 (0.5)	11 (3.1)	0

*：個別事象は 005 試験の BEL 群又は 004 試験で 2 例以上に認められた事象

また、005 試験及び 004 試験を含む BEL の臨床試験⁷²⁾において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾重篤な消化管障害⁸⁰⁾が発現した患者の詳細は、表 76 のとおりであった。

表 76 BEL との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期*1 (日)	持続期間*2 (日)	BEL の 処置	転帰
005	6	男	下痢	2	35	4	休薬	回復
	6	男	腸炎	3	43	10	中止	未回復
	6	男	下痢	3	130	6	休薬	回復
	8	男	下痢	3	144	18	休薬	未回復
013	7	男	嘔吐	3	147	15	不変	軽快
	7	男	悪心	3	51	不明	休薬	未回復
015	6	男	便秘	3	125	3	不変	回復
	4	女	嘔吐	3	48	6	減量	回復
	4	女	悪心	3	48	6	減量	回復
	4	女	下痢	3	8	9	減量	回復

*1：005 試験は重篤と判定された理由の EDC 入力日 (EDC 入力日が不明な場合は臨床経過等から適切と考えられた日)、その他の臨床試験は入院日、*2：005 試験は事象回復日 (未回復の場合は最終観察日までの期間)、その他の臨床試験は当該事象による入院期間

さらに、海外製造販売後の使用において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁵⁾重篤な消化管障害⁷³⁾は 25 例 (悪心 6 例、嘔吐 3 例、下痢、口の感覚鈍麻、大腸炎及び腸閉塞各 2 例、膵転移、膵炎、腹痛、消化不良、胃潰瘍、胃炎、腹水、出血性腸憩室、しゃっくり、腹部膨満、歯肉不快感、血便排泄及び自己免疫性大腸炎各 1 例 (重複あり)) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEL との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が認められているものの、ほとんどは短期間で回復していること等を考慮すると、臨床試験における消化管障害の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.2.14 高血圧

申請者は、BEL 投与による高血圧について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における高血圧⁸⁹⁾ の発現状況は、表 77 及び表 78 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における高血圧の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 101.5（10、477）、149.0（11、612）及び 309.0（15、673）であった。

表 77 高血圧の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧*	26 (7.0)	8 (2.2)	25 (6.9)	11 (3.1)	9 (14.8)	6 (9.8)
高血圧	25 (6.7)	8 (2.2)	24 (6.7)	11 (3.1)	9 (14.8)	6 (9.8)
血圧上昇	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 78 重篤な高血圧等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	005 試験の本体パート			004 試験
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例		61 例
死亡に至った高血圧	0	0		0
重篤な高血圧	1 (0.3)	0		1 (1.6)
高血圧	1 (0.3)	0		1 (1.6)
投与中止に至った高血圧	0	0		0
休薬に至った高血圧	2 (0.5)	2 (0.6)		0
高血圧	2 (0.5)	2 (0.6)		0
減量に至った高血圧	0	0		0

また、005 試験及び 004 試験を含む BEL の臨床試験⁷²⁾ において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾ 重篤な高血圧⁸⁰⁾ が発現した患者の詳細は、表 79 のとおりであった。

表 79 BEL との因果関係が否定できない重篤な高血圧が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期*1 (日)	持続期間*2 (日)	BEL の 処置	転帰
015	71	男	高血圧	3	6	2	不変	軽快

*1：入院日、*2：当該事象による入院期間

さらに、海外製造販売後の使用において BEL との因果関係が否定できない⁷⁵⁾ 重篤な高血圧⁷³⁾ は 1 例（高血圧 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEL との因果関係が否定できない重篤な高血圧が認められているものの、当該事象の発現例数は限られていることを考慮すると、臨床試験における高血圧の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

⁸⁹⁾ MedDRA SMQ の「高血圧（狭域）」に該当する事象を集計した。

7.R.2.15 創傷治癒遅延

申請者は、BEL 投与による創傷治癒遅延について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における創傷治癒遅延⁹⁰⁾の発現状況は、表 80 及び表 81 のとおりであった。005 試験の本体パートの BEL 群における創傷治癒遅延の発現日 (日) は 601、EVE 群における創傷治癒遅延の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は 61.0 (42、616) であった。

表 80 創傷治癒遅延の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
創傷治癒遅延*	1 (0.3)	0	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0
治癒不良	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	0	0
創離開	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 81 重篤な創傷治癒遅延等の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	005 試験の本体パート		004 試験
	BEL 群 372 例	EVE 群 360 例	61 例
死亡に至った創傷治癒遅延	0	0	0
重篤な創傷治癒遅延	0	1 (0.3)	0
創離開	0	1 (0.3)	0
投与中止に至った創傷治癒遅延	0	0	0
休業に至った創傷治癒遅延	0	2 (0.6)	0
治癒不良	0	1 (0.3)	0
創離開	0	1 (0.3)	0
減量に至った創傷治癒遅延	0	0	0

また、005 試験及び 004 試験を含む BEL の臨床試験⁷²⁾において、BEL との因果関係が否定できない⁷⁰⁾重篤な創傷治癒遅延⁸⁰⁾が発現した患者の詳細は、表 82 のとおりであった。

表 82 BEL との因果関係が否定できない重篤な創傷治癒遅延が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期*1 (日)	持続期間*2 (日)	BEL の 処置	転帰
001	71	男	創離開	3	53	4	非該当	回復

*1：入院日、*2：当該事象による入院期間

さらに、BEL の海外製造販売後の使用において、重篤な創傷治癒遅延は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEL との因果関係が否定できない重篤な創傷治癒遅延が認められているものの、当該事象の発現例数は限られていること、合併症の影響も疑われる事象がであったことを考慮すると、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

⁹⁰⁾ MedDRA PT の「治癒不良」、「切開部位治癒不良」、「腹部創離開」、「創離開」、「創壊死」、「創腐敗」及び「創合併症」に該当する事象を集計した。

7.R.2.16 体重増加

申請者は、BEL 投与による体重増加について、以下のように説明している。

005 試験の本体パート及び 004 試験における体重増加⁹¹⁾の発現状況は、表 83 のとおりであった。いずれの試験においても、死亡に至った体重増加、重篤な体重増加、投与中止に至った体重増加、休薬に至った体重増加及び減量に至った体重増加は認められなかった。005 試験の本体パートの BEL 群及び EVE 群並びに 004 試験における体重増加の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 99.0（15、457）、89.0（30、226）及び 196.5（33、671）であった。

表 83 体重増加の発現状況

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	005 試験の本体パート				004 試験	
	BEL 群 372 例		EVE 群 360 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体重増加	22 (5.9)	7 (1.9)	3 (0.8)	0	10 (16.4)	1 (1.6)

また、005 試験及び 004 試験を含む BEL の臨床試験⁷²⁾並びに海外製造販売後の使用において、BEL 投与による重篤な体重増加が発現した患者は認められなかった。

下記の点を踏まえると、BEL 投与後の体重増加の発現機序は明らかではないものの、体液貯留が要因となった可能性は低く、疾患コントロールによる異化亢進の改善、食欲の改善等が影響している可能性が考えられる。

- 非臨床試験において体液貯留を支持する所見は認められていないこと
- 005 試験における末梢性浮腫の有害事象の発現割合は、両群間で同程度であり（BEL 群 16.1%、EVE 群 16.9%）、BEL 群において Grade 3 以上の末梢性浮腫の有害事象は認められていないこと
- 005 試験の試験期間中に利尿剤を使用した患者の割合は、両群間で同程度であったこと（BEL 群 26.1%、EVE 群 27.2%）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEL 投与による重篤な体重増加が認められていないことから、臨床試験における体重増加の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3 RCC に係る有効性並びに臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.3.1 RCC に係る有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する BEL の有効性は示されたと判断した。

7.R.3.1.1 対照群の設定について

申請者は、005 試験における対照群について、以下のように説明している。

⁹¹⁾ MedDRA PT の「体重増加」に該当する事象を集計した。

005 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン⁹²⁾において、がん薬物療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して推奨される薬物治療に関する記載状況は下記のとおりであった。

- 国内診療ガイドラインにおいて、VEGFR-TKI による治療歴のある患者には、アキシチニブ、ニボルマブが推奨され、EVE、ソラフェニブが代替治療薬として推奨されていた。
- NCCN ガイドラインにおいて、前治療歴のある患者における好ましい治療としてカボザンチニブ、ニボルマブが強く推奨、ニボルマブ/イピリムマブが推奨され、他の治療選択肢としてアキシチニブ等が強く推奨、EVE 等が推奨されていた
- ESMO ガイドラインにおいて、一次治療で VEGFR-TKI、二次治療でニボルマブによる治療歴のある患者には、標準的治療としてカボザンチニブが推奨され、他の治療選択肢としてアキシチニブが推奨され、EVE が提案されていた。一次治療でニボルマブ/イピリムマブ、二次治療で VEGFR-TKI による治療歴のある患者に対する治療選択肢として、他の VEGFR-TKI 及び EVE が提案されていた

005 試験の計画時点で、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある患者を対象として第Ⅲ相試験において臨床的有用性を示した治療選択肢はなく、国内外の診療ガイドラインにおいて、当該患者に対して世界的に標準的な治療はなかった。また、下記の点から、ニボルマブ、カボザンチニブ及びアキシチニブは対照群として選択せず、上記ガイドラインの記載を踏まえ EVE を 005 試験の対照群の治療として選択した。なお、005 試験の開始時点において本邦ではカボザンチニブは承認されていなかった。

- PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者に対してニボルマブは推奨されていなかったこと
- 005 試験の開始時点において、NCCN ガイドライン等においてカボザンチニブ及びアキシチニブを含む治療は一次治療の治療選択肢としても推奨されており、本邦も含めて一次治療としてカボザンチニブ及びアキシチニブが投与される場合があると想定され、当該治療歴のある患者を含めて BEL の臨床的有用性を検討できる試験デザインとすることが適切と考えたこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、005 試験における主要評価項目の一つとして、PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

RCC 患者において PFS が延長することは、腫瘍増悪までの期間を延長させることにより疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があると考えことから、005 試験の主要評価項目の一つとして PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

005 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであること等を考慮すると、有効性の指標としては OS が重要と考えるものの、当該患者における PFS の延長に一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能である。

⁹²⁾ 国内診療ガイドライン（2019年5月付け小改訂版）、NCCN ガイドライン（v.2.2020）、ESMO ガイドライン（2019年版）

7.R.3.1.3 有効性の評価結果について

申請者は、005 試験における有効性の結果について、以下のように説明している。

主要評価項目の一つとされた BICR による PFS について、EVE 群に対する BEL 群の優越性が検証された (7.1.1.2.1 参照)。

PFS の Kaplan-Meier 曲線において無作為化から約 6 カ月時点までは EVE 群と比較して BEL 群で下回る傾向が認められたものの⁹³⁾、BEL 群において 6 カ月時点までに PFS イベントが認められた集団と 6 カ月時点までに PFS イベントが認められなかった集団との間で患者背景因子に明らかな差異は認められなかった。また、部分集団別⁹⁴⁾ の PFS の Kaplan-Meier 曲線を確認した結果、全体集団と同様に前半部分で EVE 群と比較して BEL 群で下回る傾向のある集団が認められたものの、いずれの部分集団においても後半部分では EVE 群と比較して BEL 群が上回る傾向が認められており、全体として EVE よりも BEL の有効性が劣る集団は認められなかった。

また、本一変申請後に提出された 005 試験における OS の最終解析 (2024 年 4 月 15 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 84 及び図 7 のとおりであった。

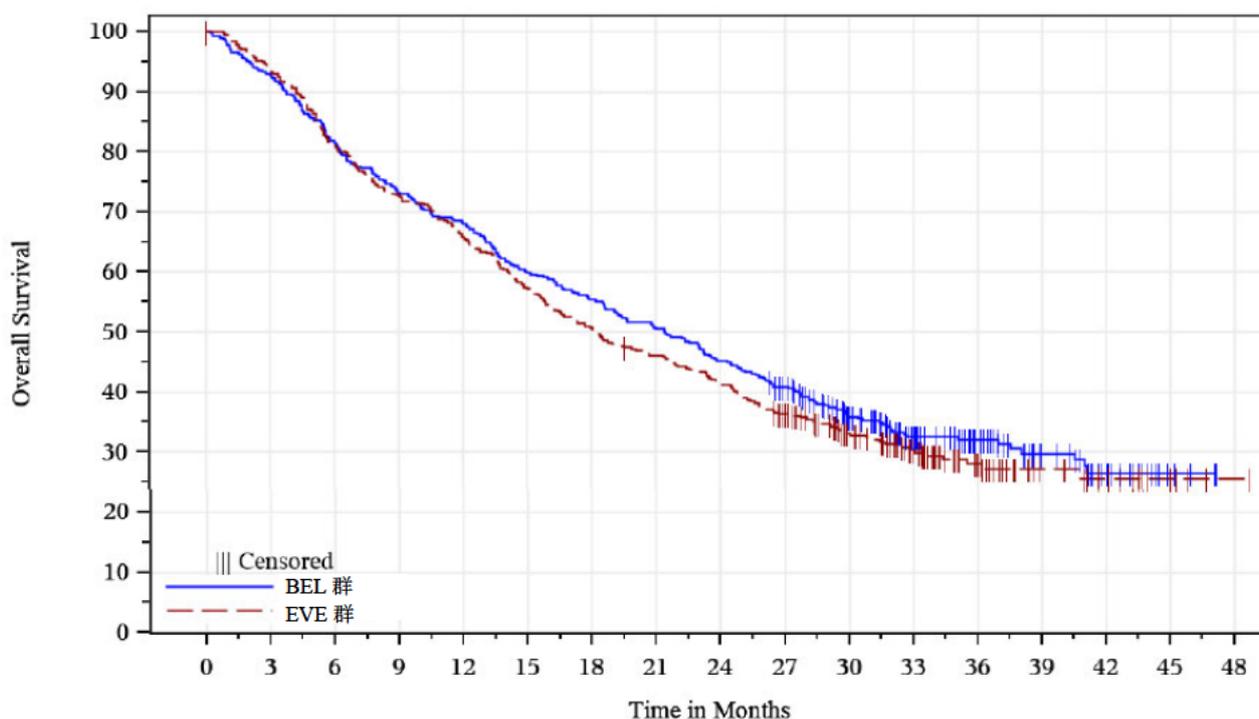
表 84 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

	BEL 群	EVE 群
例数	374	372
イベント数 (%)	254 (67.9)	259 (69.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.4 [18.2, 24.3]	18.2 [15.8, 21.8]
ハザード比 [95%CI] *1		0.92 [0.77, 1.10] *2
p 値 (片側) *3		0.17644

*1: IMDC リスク分類 (favorable、intermediate、poor)、VEGF/VEGFR 標的治療の前治療数 (1、2~3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 95.84%CI は [0.77, 1.10]、*3: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.0208

⁹³⁾ 無作為化から約 6 カ月時点までのイベントは BEL 群及び EVE 群でそれぞれ 191/374 例 (51.1%) 及び 259/372 例 (69.6%) に認められ、BEL 群及び EVE 群におけるイベントの内訳は、死亡が 20/374 例 (5.3%) 及び 31/372 例 (8.3%)、疾患進行が 171/374 例 (45.7%) 及び 150/372 例 (40.3%) であった。

⁹⁴⁾ 性別 (男、女)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、人種 (白人、その他)、地域 (西欧、北米、その他)、IMDC Risk Category (Favorable、Intermediate、Poor)、VEGF/VEGFR 標的治療の前治療数 (1、2~3)、前治療数 (1、2、3) について検討した。



At Risk

BEL 群	374	347	305	274	254	224	207	189	169	148	111	75	54	31	18	4	0
EVE 群	372	347	301	270	244	212	188	170	152	128	92	64	38	20	12	5	1

図 7 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

加えて、日本人集団における有効性の結果について、PFS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 85 及び図 8 のとおりであった。

表 85 日本人集団における PFS の中間解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2022 年 11 月 1 日データカットオフ)

	BEL 群	EVE 群
例数	20	24
イベント数 (%)	9 (45.0)	17 (70.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [1.7, —]	5.6 [3.0, 7.4]
ハザード比 [95%CI] *	0.59 [0.26, 1.34]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

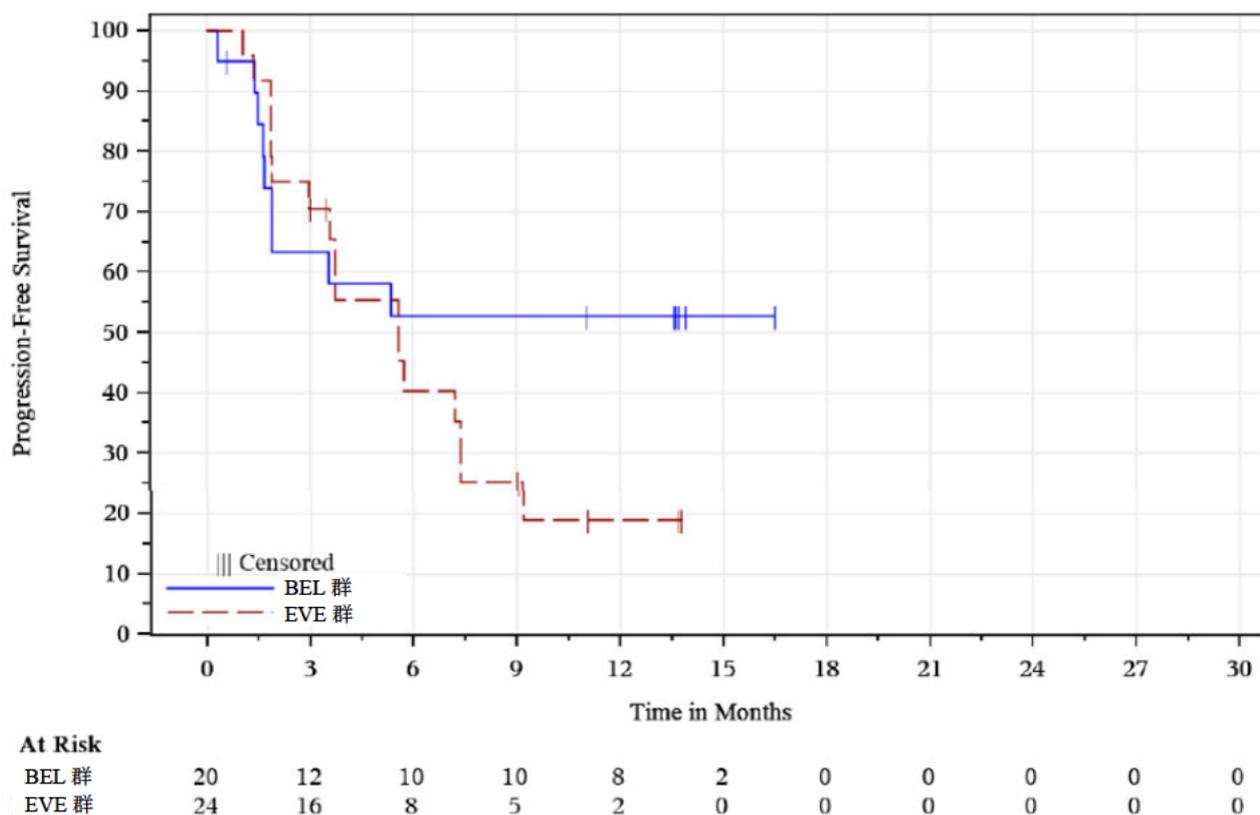


図8 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2022 年 11 月 1 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する BEL の有効性は示されたと判断した。

- 005 試験における主要評価項目の一つとされた BICR 判定による PFS について、EVE 群に対する BEL 群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- 005 試験におけるもう一つの主要評価項目とされた OS について、EVE 群と比較して BEL 群で統計学的に有意な延長は認められなかったものの、EVE 群と比較して BEL 群で短縮する傾向は認められておらず、PFS の効果の大きさを踏まえると、005 試験の対象患者に対する BEL の有効性は示されたと考えられること
- 005 試験において BEL が投与された日本人患者数は限られており、005 試験における日本人集団の結果に基づき日本人患者に対する BEL の有効性を評価することには限界があるものの、005 試験における主要評価項目の一つとされた BICR 判定による PFS について、日本人集団と全体集団の結果とで異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者においても BEL の有効性は期待できると考えること

7.R.3.2 RCC に係る臨床的位置付け及び効能・効果について

BEL の申請効能・効果及び効能・効果に関する注意は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> • BEL の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • BEL の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。 • PD-1/L1 阻害剤及び VEGF 標的療法による治療歴のない患者に対する BEL の有効性及び安全性は確立していない。 • 「臨床成績」の項の内容を熟知し、BEL の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.3.1 RCCに係る有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、BEL の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、BEL の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 • BEL の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のない患者に対する BEL の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.3.2.1 BEL の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁹⁵⁾において、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC に対する BEL 投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (腎癌) (v.3.2025) :
 - PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して、BEL は治療選択肢の一つである (Category 2A⁹⁶⁾)。
- ESMO ガイドライン (RCC) (Ann Oncol 2024; 35: 692-706) :
 - PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC のうち、二次治療として BEL は VEGFR-TKI の次に推奨され、三次治療として BEL は他の治療よりも優先して推奨される。

申請者は、BEL の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした 005 試験の結果、BEL の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3.1 参照) ことから、BEL は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、005 試験の対象患者において BEL の臨床的有用性が示されたことから、BEL の適切な投与対象の選択に際しては 005 試験の対象患者の情報は重要と考えるため、005 試験の対象患者について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の内容を注意喚起した上で、効能・効果を「根治切除不能又は転移性の RCC」と設定した。なお、005 試験の対象患者における前治

⁹⁵⁾ NCCN ガイドライン (腎癌) (v.3.2025)、ESMO ガイドライン (RCC) (Ann Oncol 2024; 35: 692-706)、国内診療ガイドライン (2017 年版 2022 年アップデート)、NCI-PDQ (RCC) (2024 年 9 月 18 日版)、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (12th ed., Wolters Kluwer, 2023, Netherlands) 及び新臨床腫瘍学 (改訂第 7 版、南江堂)

⁹⁶⁾ 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

療歴として、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある患者が対象とされていたものの、VEGFR-TKI の治療歴がなく、VEGFR-TKI 以外の VEGF 標的療法であるベバシズマブの治療歴のある患者が少数例含まれていたことから、以下の前治療歴に関する注意喚起においては、「PD-1/L1 阻害剤及び VEGF 標的療法による治療歴のない患者に対する BEL の有効性及び安全性は確立していない。」と設定した。

- BEL の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-1/L1 阻害剤及び VEGF 標的療法による治療歴のない患者に対する BEL の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、BEL の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

また、RCC に対する術後補助療法としての BEL の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法としての BEL 投与は推奨されないと考え、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起する。

- BEL の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

なお、BEL とカボザンチニブ及びアキシチニブとの使い分けについて、BEL とこれらの薬剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、現時点で、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある患者を対象とした第Ⅲ相試験において臨床的有用性を示した治療は BEL のみである。PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある患者に対しては、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

添付文書の効能・効果に関連する注意の項において術後補助療法に関して注意喚起する旨及び臨床成績の項において 005 試験の対象患者について情報提供する旨、並びに BEL の臨床的位置付けについての申請者の説明を了承した。ただし、BEL の投与対象は化学療法歴のある患者である旨については、申請者が提案する効能・効果に関連する注意の項における注意喚起ではなく、効能・効果において明確にすることが適切と考える。また、005 試験は VEGFR-TKI による治療歴のある患者が対象とされていたこと、及び国内診療ガイドラインにおいて RCC に対して VEGFR-TKI 以外の VEGF 標的治療薬は推奨されていないことを踏まえると、効能・効果に関連する注意における「VEGF 標的療法による治療歴」との記載については、005 試験の対象患者を踏まえて「VEGFR-TKI による治療歴」として注意喚起することが適切と判断した。さらに、非臨床薬理の検討において、BEL は HIF-2 α 非依存的に増殖する腫瘍に対して十分な抗腫瘍効果を示さない結果が得られていること (3.1.6.1.2 参照)、005 試験においては淡明細胞型 RCC 患者が対象とされており、非淡明細胞型 RCC 患者を対象に、BEL 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、005 試験の対象とされた患者は淡明細胞型 RCC 患者であった旨を情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型について臨床成績の項の内容を熟知する旨を注意喚起することが適切と判断した。

したがって、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、BEL の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、BEL の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- BEL の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のない患者に対する BEL の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4 VHL 病関連腫瘍に係る有効性及び臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.4.1 VHL 病関連腫瘍に係る有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、VHL 病関連腫瘍患者に対する BEL の有効性は期待できると判断した。

7.R.4.1.1 対象患者について

申請者は、004 試験の対象患者について、以下のように説明している。

VHL 病では、腫瘍性病変が多発性に認められ、かつ、再発を繰り返すことから、当該病変に対して切除を繰り返すことにより脳神経、腎等の臓器機能が障害される可能性があるため、長期的視野に立って切除の適応等を検討する必要があるとされている。

海外診療ガイドライン⁹⁷⁾において、RCC 病変を有する VHL 病患者のうち腫瘍径 3 cm 以上の場合には遠隔転移を起こすリスクを考慮し切除を検討する一方、腫瘍径 3 cm 未満の場合には腎機能の温存を考慮し経過観察することが推奨されていることを踏まえ、004 試験では、直ちに切除を必要としない腫瘍径が 3 cm を超えない RCC 病変を有し、遠隔転移を有しない VHL 病患者を対象とした。なお、VHL 病診療の手引きにおいては、腎臓の大きさの国内外差等を考慮し腫瘍径が 2 cm 以上の場合に切除を検討することが推奨されている。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.1.2 有効性の解析時点について

機構は、004 試験において、治験実施計画書で規定された解析時点以降も有効性の解析が複数回行われていること（7.2.1.1.1 参照）を踏まえ、解析時点の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

004 試験では仮説検定に基づく有効性評価について事前に規定していなかったため、治験実施計画書に規定された解析時点以外に追加の中間解析を実施しても、有効性評価に影響は及ぼさないと考える。004 試験の各解析時点における観察期間及び RCC 病変に対する奏効率の結果は、表 86 のとおりであった。

⁹⁷⁾ Von Hippel-Lindau disease (vHL) National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark 3rd Edition (Dan Med J 2013; 60: B4763) 等

表 86 各解析時点における RCC 病変に対する奏効率の結果等 (004 試験)

データカットオフ日	解析の目的・時点	観察期間 (カ月) (中央値 [最小値、最大値])	奏効率 (%) (中央値 [95%CI])
20██年██月██日	最後の患者が組み入れられてから少なくとも 24 週経過した時点 (治験実施計画書初版 (2017 年 11 月 10 日付け) に規定された解析)	7.2 [4.2, 15.5]	16.4 [8.2, 28.1]
20██年██月██日	最後の患者が組み入れられてから少なくとも 36 週経過した時点 (治験実施計画書第 3 版 (2019 年 2 月 21 日付け) に規定された解析)	9.9 [4.2, 18.2]	27.9 [17.1, 40.8]
2020 年 6 月 1 日	米国での製造販売承認申請	15.8 [4.2, 24.1]	36.1 [24.2, 49.4]
2020 年 12 月 1 日	FDA による追加データの提出要請	21.8 [4.2, 30.1]	49.2 [36.1, 62.3]
2021 年 7 月 15 日	米国での製造販売後の要件	29.2 [4.2, 37.5]	59.0 [45.7, 71.4]
2022 年 4 月 1 日	米国での製造販売後の要件及び本邦等での申請	37.7 [4.2, 46.1]	63.9 [50.6, 75.8]

004 試験の最初のデータカットオフ時点 (20██年██月██日) から、本承認申請で提出されたデータカットオフ時点 (2022 年 4 月 1 日) まで、BEL による奏効が一貫して認められ、経時的に奏効の改善が認められたことから、より長期の観察期間における奏効率の結果に基づき有効性を評価することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、試験開始後に有効性の解析時点が変更されたことは適切ではなかったと考える。また、治験実施計画書に規定された解析時点の適切性については不明である。しかしながら、直ちに切除を必要としない RCC 病変を有する VHL 病患者を対象とした 004 試験において、切除の回避等を目的として BEL の投与が行われていることを考慮すると、より長期の観察期間において奏効が認められることにも臨床的意義があると考えられる。したがって、本承認申請で提出されたデータカットオフ時点 (2022 年 4 月 1 日) における試験成績に基づき BEL の有効性を評価する方針とした。

7.R.4.1.3 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、004 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における BEL の有効性について、以下のように説明している。

004 試験の対象患者において腫瘍性病変の縮小が得られることは、切除の回避等に寄与することが期待でき、臨床的に意義があると考えたことから、004 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

004 試験において、本承認申請で提出されたデータカットオフ時点 (2022 年 4 月 1 日データカットオフ) における、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による RCC 病変に対する奏効率 [90%CI] (%) は 63.9 [52.6, 74.2] であり、下記の点を踏まえると臨床的意義のある結果と考える。

- 004 試験の対象患者における RCC 病変に対して、切除等の局所治療を繰り返す以外に推奨される他の治療選択肢はないこと
- 米国 NCI の VHL Hereditary Database に登録され、全身薬物療法が実施されずに積極的サーベイランスが実施された RCC 病変を有する VHL 病患者⁹⁸⁾ の後方視的調査 (観察期間中央値 [四分位範囲])

⁹⁸⁾ 中央判定において測定可能な RCC 病変を有すると判断され、3 回以上の画像検査を実施された、米国又はカナダ在住の患者が奏効率の評価対象とされた。

(カ月) : 112.6 [54.1, 167.0]) における、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率は 1.64% (3/183 例) であり、RCC 病変が自然退縮することは稀であること

004 試験における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による RCC 病変の腫瘍径 (標的病変) の和の最大変化率は、図 9 のとおりであった。また、奏効持続期間⁹⁹⁾ の中央値 [最小値、最大値] (カ月) は、推定不能 [5.4, 35.8] であった (2022 年 4 月 1 日データカットオフ)。

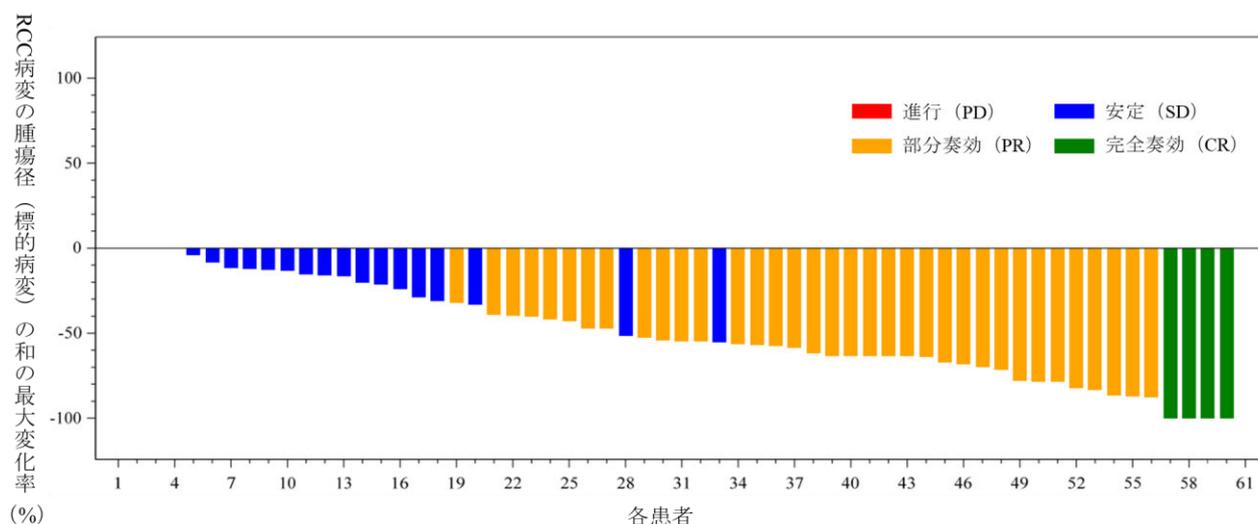


図 9 RCC 病変の腫瘍径 (標的病変) の和の最大変化率

(004 試験、RECIST ver.1.1、BICR 判定、有効性の解析対象、ベースライン後の画像評価が実施されていない又は標的病変のない患者は右側の空欄として表示)、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

004 試験において、RCC 病変に対する切除術又は腫瘍縮小療法 (腎凍結療法等) の実施状況¹⁰⁰⁾ は、BEL 投与前及び投与後でそれぞれ 109 件 (10.8 件/100 人年) 及び 7 件 (4.1 件/100 人年) であり、BEL 投与後に減少する傾向が認められた。

また、実施中の 015 試験のコホート B1 の日本人の RCC 病変を有する VHL 病患者 16 例における、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による RCC 病変に対する奏効率の予備的な解析結果 (20██ 年██ 月██ 日データカットオフ) は表 87 のとおりであり、当該解析時点における観察期間の中央値 [最小値、最大値] (カ月) が 18.1 [14.7, 21.3] であったこと、004 試験の観察期間の中央値が 15.8 及び 21.8 カ月の時点 (それぞれ 2020 年 6 月 1 日及び 2020 年 12 月 1 日データカットオフ) の RCC 病変に対する奏効率 [95%CI] (%) の結果がそれぞれ 36.1 [24.2, 49.4] 及び 49.2 [36.1, 62.3] であったこと (表 86) を踏まえると、RCC 病変を有する VHL 病患者における BEL の有効性に明らかな国内外差は認められていないと考える。

⁹⁹⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合は最終評価日、PD の前に後治療を開始した場合には、当該後治療前の最終評価日で打ち切りとされた。

¹⁰⁰⁾ 初回の切除術又は腫瘍縮小療法から最初の BEL 投与までが BEL 投与前の観察期間、最初の BEL 投与から最後の BEL 投与までが BEL 投与後の観察期間と定義された。

表 87 日本人の VHL 病患者における RCC 病変の最良総合効果及び奏効率
(015 試験のコホート B1、RECIST ver.1.1、BICR 判定、
RCC 病変を有する日本人集団、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	16 例
CR	1 (6.3)
PR	6 (37.5)
SD	9 (56.3)
PD	0
NE	0
奏効 (CR 又は PR)	7
(奏効率 [95%CI] * (%))	(43.8 [19.8, 70.1])

* : Clopper-Pearson 法

015 試験のコホート B1 に組み入れられた日本人の RCC 病変を有する VHL 病患者における、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による RCC 病変の腫瘍径 (標的病変) の和の最大変化率は、図 10 のとおりであった。データカットオフ時点ですべての奏効例が奏効を維持しており、奏効持続期間⁹⁷⁾の最小値及び最大値はそれぞれ 5.6 及び 13.9 カ月 (いずれも打切り) であった (20 年 月 日データカットオフ)。

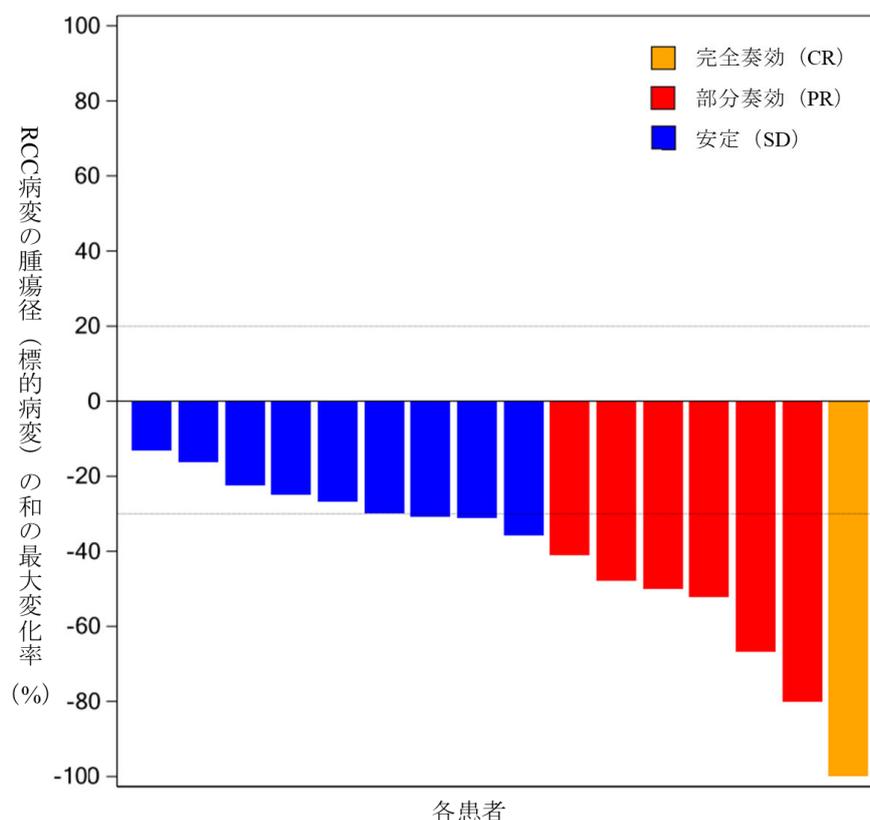


図 10 日本人の VHL 病患者における RCC 病変の腫瘍径 (標的病変) の和の最大変化率
(015 試験のコホート B1、RECIST ver.1.1、BICR 判定、RCC 病変を有する日本人集団、20 年 月 日データ
カットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験では仮説検定に基づく有効性評価を実施しない計画とされていたこと等から、004 試験を主要な臨床試験とした RCC 病変を有する VHL 病患者における BEL の有効性の評価には限界がある。しかしながら、VHL 病患者における多発性かつ再発を繰り返す RCC 病変に対して、切除等の局所治療を

繰り返す以外の治療選択肢はなく、臓器機能の温存が得られる可能性を踏まえると、004 試験等で得られた奏効率の結果に臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であり、004 試験の奏効率の結果等に加え、015 試験のコホート B1 の予備的な解析結果も考慮すると、日本人患者も含め RCC 病変を有する VHL 病患者に対する BEL の有効性は期待できると判断した。

7.R.4.1.4 RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対する有効性について

申請者は、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対する BEL の有効性について、以下のように説明している。

004 試験では、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍病変を併存する患者も対象としており、副次評価項目として RCC 以外の VHL 病関連腫瘍病変に対する奏効率等を設定した。004 試験において有効性の評価対象とされた 61 例のうち、登録時点で CNS 血管芽腫、内リンパ嚢腫瘍、網膜血管腫、膝病変 (pNET 及び膝嚢胞性病変)、PPGL 及び精巣上体嚢腫を併存していた患者における VHL 病関連腫瘍病変別の有効性は、それぞれ下記のとおりであった (2022 年 4 月 1 日データカットオフ)。

① CNS 血管芽腫

CNS 血管芽腫病変を有する患者 50 例において、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による CNS 血管芽腫病変に対する奏効率 [95%CI] (%) は 44.0 [30.0, 58.7] (22/50 例)、奏効持続期間⁹⁷⁾の中央値 [95%CI] (カ月) は推定不能 [30.9, 推定不能] であった。また、CNS 血管芽腫病変に対する切除術の実施状況⁹⁸⁾は、BEL 投与前及び投与後でそれぞれ 140 件 (16.8 件/100 人年、総観察期間 831.1 人年) 及び 2 件 (1.4 件/100 人年、総観察期間 143.4 人年) であった。

② 内リンパ嚢腫瘍

内リンパ嚢腫瘍病変を有する患者 1 例において、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による内リンパ嚢腫瘍病変の最良総合効果は SD であり、30 カ月時点で疾患進行は認められず投与継続中であった。

③ 網膜血管腫

網膜血管腫病変に対する有効性は、腫瘍の大きさ¹⁰¹⁾、位置及び数、並びに拡張・蛇行する流入動脈・流出静脈、出血 (網膜内/網膜前/硝子体)、硬化白斑、網膜下液、線維症及び黄斑浮腫の程度を中央判定により評価¹⁰²⁾することとされた。網膜血管腫病変を有する患者 17 例のうち、中央判定で評価可能と判断された患者は 12 例であり、12 例全例で網膜血管腫病変は改善と判定された¹⁰³⁾。また、当該 12 例における網膜血管腫病変に対する腫瘍縮小療法の実施状況⁹⁸⁾は、BEL 投与前及び投与後でそれぞれ 7 件 (2.9 件/100 人年、総観察期間 241.6 人年) 及び 0 件 (総観察期間 34.6 人年) であり、BEL 投与後に減少する傾向が認められた。

¹⁰¹⁾ 乳頭面積の 0.5 倍未満、0.5 倍以上 1.5 倍以下、1.5 倍超の 3 段階で評価することとされた。

¹⁰²⁾ 各項目の総合評価とされ、2 眼球を評価する患者における患者レベルの評価は、両眼が改善、又は片眼が改善かつ他の片眼が安定の場合に患者レベルで改善、両眼が安定している場合に安定と判断することとされた。患者レベルの改善が 4 週間以上継続した場合 (1 回以上の評価不能又は 1 回の安定を挟んで改善が 4 週以上継続する場合も含む) に、最良総合効果が改善と判定された。

¹⁰³⁾ 当該 12 例において中央判定により病変が認められた 16 眼球が評価可能と判断され、全眼球が改善と判定された。

④ pNET

pNET 病変を有する患者 22 例において、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による pNET 病変に対する奏効率 [95%CI] (%) は 90.9 [70.8, 98.9] (20/22 例) であり、データカットオフ時点ですべての奏効例で奏効が持続していた (奏効持続期間⁹⁷⁾ の最小値及び最大値はそれぞれ 11.0 及び 37.3 カ月)。また、膵病変 (pNET 及び膵嚢胞性病変)¹⁰⁴⁾ を有する患者 61 例において、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による膵病変に対する奏効率 [95%CI] (%) は 83.6 [71.9, 91.8] (51/61 例) であり、膵病変 (pNET 及び膵嚢胞性病変) に対する切除術の実施状況⁹⁸⁾ は、BEL 投与前及び投与後でそれぞれ 10 件 (1.0 件/100 人年、総観察期間 1,006.5 人年) 及び 0 件 (総観察期間 171.0 人年) であった。

⑤ PPGL

副腎病変を有する患者 3 例において、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による副腎病変に対する最良総合効果はいずれも SD であり、3 例中 2 例では縮小傾向が認められた。また、015 試験のコホート B1 に組み入れられた、PPGL 病変を有する日本人患者 2 例において、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による最良総合効果はいずれも SD であり、2 例ともに腫瘍の縮小傾向が認められた。

⑥ 精巣上体嚢胞腺腫

精巣上体嚢胞腺腫に対する有効性は、超音波検査による腫瘍径に基づき、各治験実施医療機関の基準に従って治験担当医師により判定することとされた。精巣上体嚢胞腺腫病変を有する患者 10 例中 4 例¹⁰⁵⁾ が治験担当医師により改善と判定された。当該 10 例における精巣上体嚢胞腺腫病変に対する切除術の実施状況⁹⁸⁾ は BEL 投与前及び投与後でそれぞれ 2 件 (1.1 件/100 人年、総観察期間 176.7 人年) 及び 0 件 (総観察期間 31.0 人年) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対する有効性は副次評価項目とされ、有効性に関する仮説は設定されていなかったこと、検討された患者が限定的な VHL 病関連腫瘍もあること等から、当該患者における BEL の有効性の評価を行うことには限界がある。しかしながら、004 試験等において RCC 以外の VHL 病関連腫瘍病変の奏効が認められていることに加え、下記の点も考慮すると、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍患者に対しても BEL の有効性は期待できると判断した。

- VHL 病患者における RCC 及び RCC 以外の VHL 病関連腫瘍は、いずれも生殖細胞系列の VHL 遺伝子異常を背景とした VHL 機能欠損に伴う HIF-2 α の過剰蓄積によって発生すると考えられていることから、BEL の HIF-2 α 阻害作用による腫瘍縮小効果が同様に期待できること
- 004 試験の対象患者における RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対して、切除等の局所治療以外に推奨される他の治療選択肢はなく、004 試験の対象患者において、奏効が得られることにより切除等の局所治療が回避できることは臨床的意義があると考えること

ただし、004 試験等において PPGL 病変の奏効は認められていないこと、PPGL の発症リスクと関連する VHL 病の分類により HIF-2 α の発現量が異なると報告されていること (3.R.1 参照) を考慮すると、VHL 病患者における PPGL 病変に対する BEL の有効性については引き続き検討すべきであり、015 試験

¹⁰⁴⁾ pNET と膵嚢胞性病変を区別した評価は困難であったため、膵病変全体の結果が提示された。

¹⁰⁵⁾ 4 例における腫瘍径の縮小率は、それぞれ 57.9%、100%、20%/100% (複数病変)、54.5% であった。

のコホート B1 等において新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.4.2 VHL 病関連腫瘍に係る臨床的位置付け及び効能・効果について

BEL の申請効能・効果及び効能・効果に関する注意は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病関連腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> 「臨床成績」の項の内容を熟知し、BEL の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.4.1 VHL 病関連腫瘍に係る有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、BEL の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> VHL 病と診断された患者に投与すること。 臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、BEL の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 BEL の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2.1 BEL の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書¹⁰⁶⁾における、VHL 病関連腫瘍患者に対する BEL 投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (腎癌) (v.3.2025) :
 - RCC 病変を有する VHL 病患者に対して、BEL 投与が推奨される (Category 2A¹⁰⁷⁾) 。
- NCCN ガイドライン (中枢神経系腫瘍) (v.4.2024) :
 - 直ちに切除を必要としない、部位、手術歴又は合併症により切除が禁忌となる、進行性又は有症状の CNS 血管芽腫病変を有する VHL 病患者に対して、BEL 投与が推奨される (Category 2A¹⁰⁵⁾) 。
 - RCC の脳転移病変を有する VHL 病患者に対する全身治療として、BEL 投与が推奨される (Category 2B¹⁰⁸⁾) 。
- NCCN ガイドライン (神経内分泌腫瘍及び副腎腫瘍) (v.4.2024) :
 - 遠隔転移のない pNET 病変を有する VHL 病患者に対して、BEL 投与が推奨される (Category 2A¹⁰⁵⁾) 。
 - 腫瘍減量切除の可能な局所進行又は遠隔転移を有する pNET 病変を有する VHL 病患者に対して、BEL は治療選択肢である (Category 2B¹⁰⁶⁾) 。
- NCI-PDQ (VHL 病) (2024 年 10 月 23 日版) :

¹⁰⁶⁾ VHL 病診療の手引き、NCCN ガイドライン (腎癌) (v.3.2025)、NCCN ガイドライン (中枢神経系腫瘍) (v.4.2024)、NCCN ガイドライン (神経内分泌腫瘍及び副腎腫瘍) (v.4.2024)、NCI-PDQ (VHL 病) (2024 年 10 月 23 日版)、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (12th ed., Wolters Kluwer, 2023, Netherlands) 及び新臨床腫瘍学 (改訂第 7 版、南江堂)

¹⁰⁷⁾ 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

¹⁰⁸⁾ 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

- 臓器に限局した VHL 関連腫瘍患者に対して、BEL は外科的切除に加わる治療選択肢として使用されている。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (12th ed., Wolters Kluwer, 2023, Netherlands) :
 - HIF2- α 阻害剤である BEL は、外科的切除が検討される VHL 病関連 RCC に対して米国で承認された。004 試験において、RCC 病変の奏効は 50%の患者に認められた。また、重要な結果として、RCC 病変に対する切除術又は腫瘍縮小療法は、BEL 投与前には 250 件実施されていた一方、BEL 投与後には 1 例のみで実施された。
 - 004 試験の副次解析において、膵病変 (pNET 及び膵嚢胞性病変) を有する患者の大多数で奏効が認められた。pNET 病変の奏効は中間解析時点で 90%の患者に認められた。

申請者は、BEL の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

VHL 病患者の 25~50%は RCC を発症し、本邦で実施された調査では、VHL 病患者における RCC の平均発症年齢は 37.8 歳、最小発症年齢は 15 歳であった。VHL 病患者における RCC は生涯にわたって再発を繰り返すため、腫瘍病変のコントロールと共に、腎機能の温存を考慮した治療を実施する必要がある。腎実質温存手術、凍結治療、ラジオ波焼灼術等が治療選択肢である (VHL 病診療の手引き)。

RCC 病変を有する VHL 病患者を対象とした 004 試験及び 015 試験のコホート B1 の結果、BEL の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.4.1 参照) ことから、BEL は RCC を有する VHL 病患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、VHL 病診療の手引きにおける、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍の特徴及び治療法に関する記載は下表のとおりであり、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対しても、切除等の局所療法を回避し臓器機能の温存が得られる可能性のある他の治療選択肢は存在しないこと、BEL の有効性が期待できること (7.R.4.1.4 参照) 及び RCC 以外の VHL 病関連腫瘍の併存の有無により BEL の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと (7.R.2.4 参照) を踏まえると、BEL は治療選択肢となると考える。

腫瘍の種類	発症頻度	発症年齢	症状	治療法等
CNS 血管芽腫	60～84%	9～78 歳 (平均 29 歳程度)	頭痛、歩行困難、悪心・嘔吐、疼痛、運動障害、感覚障害、閉塞性水頭症 (小脳病変の場合)	<ul style="list-style-type: none"> • 症状の有無、腫瘍径等を踏まえて切除が考慮される。 • 脊髄病変及び脳幹病変は、増大後に切除しても十分な症状改善が得られないことが多いため、症状が軽度のうちに切除を検討する必要がある。 • 複数回の切除を要する場合が多く、切除を繰り返すたびに神経症状が悪化する傾向がある。 • 切除が困難な場合には、放射線治療が治療選択肢となる。
内リンパ嚢腫瘍	3.6～16%	平均 27.3～38.2 歳	難聴、耳鳴、平衡障害等	<ul style="list-style-type: none"> • 切除が第一選択であり、初期に切除されれば聴力の温存が期待できる。 • 主要な血管又は神経に浸潤している場合には完全切除が困難であり、放射線治療が考慮される。
網膜血管腫	40～70%	10～40 歳 (5%は 10 歳未満で発症)	黄斑部に滲出性変化、網膜剥離が及ぶと視力低下、視野欠損等	<ul style="list-style-type: none"> • 網膜周辺部型に対しては、レーザー網膜光凝固術が治療選択肢であるものの、治療を繰り返して行っても滲出性変化が進行し網膜剥離をきたした場合には視機能予後は不良である。 • 傍視神経乳頭型に対しては、レーザー網膜光凝固術によって視神経や黄斑部網膜に障害をきたすため慎重な判断を要するとされ、治療法は確立していない。
pNET	8～17%	16～68 歳	非機能性のことが多く、症状がないことが多い。	<ul style="list-style-type: none"> • 再発性又は多発性であるため、膵機能の温存を考慮した上で、腫瘍径、増大速度等を踏まえて切除適応が検討される。
膵嚢胞性病変	17～61%	13～80 歳	症状がないことが多いが、腹痛、閉塞性黄疸等が発現する場合がある。	<ul style="list-style-type: none"> • 膵嚢胞性病変のうち、組織型が確認された病変のほとんどは良性の漿液性嚢胞腺腫であり、予後良好と考えられている。臨床症状が発現した場合には切除を考慮する。
PPGL	10～20%	幅広い年代。 平均 30 歳前後	カテコールアミン過剰により高血圧、動悸、頭痛等の症状が生じ、心不全、脳血管疾患等をきたす場合もある。	<ul style="list-style-type: none"> • 生涯にわたって再発を繰り返すため、可能な限り副腎皮質機能の温存を考慮した上で、切除を検討する。
精巣上体嚢胞腺腫	20～60%	10 歳代	両側性の場合には閉塞性精管による不妊症の原因となる場合がある。	<ul style="list-style-type: none"> • 無症状の場合は経過観察され、疼痛が強い場合等に切除が考慮される。両側の手術を行った場合には、精路が完全に閉塞し不妊症となる。

なお、内リンパ嚢腫瘍及び網膜血管腫に対しては切除等の局所治療が第一選択とされており、直ちに切除を行わずに経過観察を行うことは推奨されていないことから、BEL 投与による切除の回避の意義は不明である。しかしながら、VHL 病診療の手引きにおいて、BEL が本邦に導入された場合には、VHL 病関連腫瘍全般に対して薬剤による早期治療が行われる可能性が想定されることから、今後、同手引きの作成に携わった研究班に関係する医療機関を中心に BEL 投与に関する指針の作成が考えられている旨が記載されており、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対する BEL の臨床的位置付けについては、医療現場において今後検討されるものとする。

VHL 病の診断について、VHL 病診療の手引き及び NCI-PDQ (VHL 病) (2024 年 10 月 23 日版) では、VHL 病の家族歴があり、かつ CNS 血管芽腫、網膜血管腫、RCC、PPGL、膵腫瘍 (pNET 若しくは

多発性嚢胞性病変)、精巣上体嚢胞腺腫若しくは内リンパ嚢腫瘍のいずれか1病変以上を有する場合、又は家族歴がないものの CNS 血管芽腫又は網膜血管腫を含む複数臓器に VHL 病関連腫瘍を有する場合等には、臨床的に VHL 病と診断することが可能とされ、VHL 病の診断に VHL 遺伝子変異検査は必須とされていない。また、臨床的に診断された VHL 病患者のうち、95~100%において生殖細胞系列の VHL 遺伝子変異が認められた旨が報告されている (J Clin Oncol 2016; 34: 2172-81、Hum Mutat 1998; 12: 417-23 等)。004 試験では、生殖細胞系列の VHL 遺伝子変異検査に基づき VHL 病と診断された患者が対象とされたものの、上記を踏まえると、臨床的に診断された VHL 病患者においても、VHL 遺伝子変異検査に基づき診断された VHL 病患者と同様に BEL の有効性が期待できると考える。

加えて、004 試験では、RCC 病変に対して直ちに切除を必要とせず、遠隔転移を有しない患者が対象とされたこと等から、RCC 及び RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対して直ちに切除を必要とする患者、遠隔転移を有する患者及び VHL 病関連腫瘍の切除後で腫瘍が残存していない患者に対する BEL 投与は推奨されないと考える。ただし、RCC の遠隔転移を有する患者のうち、PD-1/PD-L1 阻害剤、VEGFR-TKI 等の治療歴のある患者は、005 試験の結果に基づき BEL の投与対象となる可能性がある。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、004 試験の対象とされた患者が限局性の RCC 病変を有し、直ちに切除を必要としない患者であった旨等を記載した上で、BEL の申請効能・効果及び効能・効果に関する注意を下表のように設定した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病関連腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> 「臨床成績」の項の内容を熟知し、BEL の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEL の臨床的位置付けについて、申請者の説明を概ね了承した。ただし、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍における BEL の臨床的位置付けについては、現時点では不明な点が残されていると考える。004 試験における VHL 病関連腫瘍の種類別の有効性 (7.R.4.1.4 参照) については、BEL の投与対象を選択する上で重要な情報と考えることから、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍における BEL の臨床的位置付けについて、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、BEL の投与対象となる VHL 病関連腫瘍について、VHL 病診療の手引き等において、VHL 病関連腫瘍として VHL 病患者に高頻度に発症することが知られている各腫瘍の疾患名が示されていることを考慮すると、散発性 (非遺伝性) に当該腫瘍を発症した患者に対して BEL が投与可能と解釈されないよう、効能・効果に関連する注意の項において、VHL 病と診断された患者に対して投与する旨を注意喚起することが適切と考える。また、VHL 病関連腫瘍のうち、RCC に対しては VHL 病の有無にかかわらず術後補助療法が治療選択肢とされていること、及び RCC における術後補助療法としての BEL の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、効能・効果に関連する注意の項において、術後補助療法における BEL の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と考える。加えて、004 試験では直ちに切除を必要としない RCC 及び他の VHL 病関連腫瘍病変を有し、遠隔転移を有しない患者が対象とされたことを臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍の状態について臨床成績の項の内容を熟知する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、BEL の効能・効果を「フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍」と整備して設定することが適切と判断した。

- VHL 病と診断された患者に投与すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、BEL の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- BEL の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

BEL の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には、BEL として、1 日 1 回 120 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 副作用発現時の用量調節基準について

機構は、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3.1 RCC に係る有効性について」及び「7.R.4.1 VHL 病関連腫瘍に係る有効性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、BEL の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を上記のとおり設定することが適切と判断した。なお、副作用発現時の用量調節基準については、「7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について」の項に記載する。

7.R.5.1 BEL の用法・用量について

申請者は、BEL の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮して用法・用量が設定された 005 試験及び 004 試験において、それぞれ PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者及び VHL 病関連腫瘍患者に対する BEL の臨床的有用性が示された（7.R.2、7.R.3.1 及び 7.R.4.1 参照）ことから、005 試験及び 004 試験における設定に基づき BEL の申請用法・用量を設定した。

- 001 試験において BEL の MTD は決定されず、BEL の 1 日 240 mg 投与までの忍容性は良好であったこと（7.1.1.3.1 参照）
- 001 試験において、HIF-2a 阻害作用に対する薬力学的マーカーである EPO を指標とした曝露－薬力学的反応解析の結果、血中 EPO 濃度のベースラインからの変化率に関して、120 mg QD までの用量においては用量反応関係が認められたが、120 mg QD を上回る用量では用量反応関係は認められず、血中 EPO 濃度のベースラインからの変化率は大きく変化しない傾向となるが推測されたため、BEL の RP2D として 120 mg QD 投与と決定されたこと

また、BEL と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、BEL と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考え、当該内容を注意喚起する。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、BEL の用法・用量を「通常、成人には、BEL として、1 日 1 回 120 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の用量調節基準について（「7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について」の項参照）

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について

申請者は、BEL の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

005 試験及び 004 試験では、有害事象が発現した際の BEL の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより、005 試験及び 004 試験において BEL の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、005 試験及び 004 試験における設定に下記の変更を加えた BEL の休薬・減量・中止の目安を設定した。

- 005 試験及び 004 試験¹⁰⁹⁾ では、Grade 3 の貧血が発現した場合、BEL を継続する設定であったものの、製造販売後は保守的な対応が適切と考え、Grade 2 以下に回復するまで休薬した上で、再開の可否を判断する際には重症度等を考慮し、再開する場合には同一用量又は一段階減量することとした。
- 004 試験は、試験開始時点では Grade 2 の低酸素血症が発現した場合に継続可能な規定としていたものの、海外規制当局の指摘を踏まえ試験途中で Grade 2 の低酸素症が発現した場合、休薬を検討する規定に変更した（治験実施計画書第 9 版（2021 年 12 月 9 日付け））。しかしながら、005 試験では試験期間を通じて、Grade 2 の低酸素血症が発現した場合に継続可能な規定とし、低酸素症は管理可能であったことから、Grade 2 の低酸素症発現時の用量調節基準は設定しない。
- 004 試験は、試験開始時点では Grade 3 の無症候性の低酸素症が発現した場合は投与継続可能、Grade 3 の症候性の低酸素症が発現した場合は休薬する規定であったものの、海外規制当局の指摘を踏まえ試験途中で Grade 3 の低酸素症が発現した場合、休薬する規定に変更した（治験実施計画書第 9 版（2021 年 12 月 9 日付け））。しかしながら、005 試験では試験期間を通じて、Grade 3 の無症候性の低酸素症が発現した場合は投与継続可能、Grade 3 の症候性の低酸素症が発現した場合は休薬する規定とし、低酸素症は管理可能であったことから、当該規定に基づき Grade 3 の無症候性の低酸素症が発現した場合には、投与継続可能とする。
- 005 試験及び 004 試験では、その他の副作用とは別に血液毒性、消化管障害、肝障害、心臓障害及び血栓症が発現した場合の用量調節基準を設定していたものの、005 試験及び 004 試験におけるこれらの事象の発現状況を考慮し、その他の副作用として纏めて用量調節基準を設定することで特段の問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項における BEL の休薬・減量・中止の目安を、以下のように整備した上で、設定することが適切と判断した。

- BEL 投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、BEL を休薬、減量又は中止すること。減量する場合には、用量を 40 mg（1 段階）ずつ減量すること。

¹⁰⁹⁾ 004 試験は、試験開始時点（2018 年 5 月）では 005 試験の規定と同様、Grade 3 の貧血が発現した場合に、BEL を継続する規定とされていたものの、海外規制当局の指摘を踏まえ試験途中で、Hb 値が 9 g/dL 未満又は輸血の適応となった場合に休薬する規定に変更された（治験実施計画書第 9 版（2021 年 12 月 9 日付け））。なお、004 試験のデータカットオフ日は 2022 年 4 月 1 日であり、試験期間約 48 カ月間のうち約 43 カ月間は 005 試験と同様の規定で実施された。

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
貧血	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、同一用量又は1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与中止を検討する。
	Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
低酸素症	Grade 3 かつ無症候性	患者の状態により投与を継続できる。休薬する場合には、Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 3 かつ症候性	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6 RMP (案) について

BEL は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.4.1.4 RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対する有効性について」の項における検討を踏まえ、現時点における BEL の RMP (案) について、表 88 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 88 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 貧血 低酸素症 	<ul style="list-style-type: none"> 出血 骨折 中等度以上の肝機能障害患者への使用 胚・胎児毒性 精巣毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
VHL 病患者における PPGL 病変に対する有効性		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における BEL の安全性等を検討することを目的として、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 患者及び VHL 病関連腫瘍患者を対象とした製造販売後調査の実施をそれぞれ計画している。

これらの調査の安全性検討事項については、005 試験及び 004 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、いずれの調査においても BEL 投与時に特に注意すべき事象である EPO 減少による貧血及び低酸素症を設定した。

がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とする製造販売後調査について、安全性検討事項に設定した事象の 005 試験における発現割合及び発現時期を考慮し、目標症例数及び観察期間をそれぞれ 100 例及び BEL の投与開始日から 12 カ月間と設定した。

VHL 病関連腫瘍患者を対象とする製造販売後調査について、安全性検討事項に設定した事象の 004 試験における発現割合及び発現時期を考慮し、目標症例数及び観察期間をそれぞれ 19 例及び BEL の投与開始日から 12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果及び下記の理由から、BEL 投与時に注意すべき事象のうち、貧血、低酸素症、出血及び骨折を安全性検討事項に設定した上で、出血及び骨折の発現リスクについて検討することを主要な目的として、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 患者及び VHL 病関連腫瘍患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- 出血について、BEL との因果関係が否定できない重篤な事象が報告されているものの、現時点で BEL 投与との関連について明確に結論付けることは困難であったこと (7.R.2.8 参照)
- 骨折について、005 試験及び 004 試験において BEL との因果関係が否定できない重篤な事象は報告されなかったものの、005 試験において、EVE 群と比較して BEL 群で Grade 3 以上の骨折、重篤な骨折の発現割合が高い傾向が認められていることから、使用実態下において、BEL 投与による骨折の発現リスクについてさらに検討すべきと考えること (7.R.2.9 参照)

また、下記の理由から、本調査において、貧血及び低酸素症の発現状況 (Grade 別の発現状況、貧血発現時の ESA の投与状況、低酸素症発現時の休薬・減量等の対処法含む) 並びに低酸素症発現に関するリスク因子をあわせて検討することが適切と判断した。

- 日本人患者と外国人患者との間で CYP2C19 及び UGT2B17 表現型の割合に差異が認められ、外国人患者と比較して日本人患者で BEL の曝露量が高値を示していること (6.2.9 参照)、BEL の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の貧血、全 Grade 及び Grade 3 以上の低酸素症等の発現割合が増加する傾向が認められていること (6.2.8.2 参照) を踏まえると、使用実態下における BEL 投与による日本人患者の安全性情報 (Grade 別の貧血及び低酸素症の発現状況、貧血発現時の ESA の投与状況並びに低酸素症発現時の休薬・減量等の対処法を含む) についてさらに情報収集すべきと考えること
- 低酸素症について、呼吸器疾患を有する患者において発現割合が高い傾向が認められており、低酸素症発現に関するリスク因子については引き続き情報収集すべきと考えること

調査の目標症例数及び観察期間については、臨床試験における貧血、低酸素症、出血及び骨折の発現割合及び発現時期を考慮して、再検討すべきと判断した。

また、「7.R.4.1.4 RCC 以外の VHL 病関連腫瘍に対する有効性について」の項における検討を踏まえ、VHL 病患者における PPGL 病変に対する BEL の有効性については引き続き検討すべきであり、015 試験のコホート B1 等において新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1.1 評価資料」、
「7.1.2 参考資料」及び「7.2.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（005 試験）

7.3.1.1 Safety run-in Cohort

有害事象は、9/9 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 9/9 例（100%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、表 89 のとおりであった。

表 89 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9 (100)	9 (100)
血液およびリンパ系障害		
貧血	8 (88.9)	3 (33.3)
胃腸障害		
嘔吐	2 (22.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	2 (22.2)	0
倦怠感	2 (22.2)	0
発熱	2 (22.2)	0
感染症および寄生虫症		
COVID-19	2 (22.2)	0
中耳炎	2 (22.2)	0
臨床検査		
ALT 増加	2 (22.2)	0
AST 増加	2 (22.2)	0
血中クレアチニン増加	2 (22.2)	0
血小板数減少	2 (22.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
低酸素症	2 (22.2)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害		
斑状丘疹状皮疹	2 (22.2)	0

重篤な有害事象は、3/9 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、COVID-19 2 例（22.2%）、狭心症、低酸素症及び肺炎各 1 例（11.1%）であり、うち、狭心症及び低酸素症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/9 例（22.2%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血、狭心症及び低酸素症各 1 例（11.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 本体パート

有害事象は BEL 群で 369/372 例（99.2%）、EVE 群で 357/360 例（99.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は BEL 群で 331/372 例（89.0%）、EVE 群で 322/360 例（89.4%）に認められた（BEL 群で一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.2.1 RCC に係る BEL の安全性プロファイル等について」参照）。

7.3.2 海外第Ⅱ相試験 (004 試験)

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた (一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.2.3 VHL 病関連腫瘍に係る BEL の安全性プロファイル及び安全性の国内外差等について」参照)。

7.3.3 海外第Ⅰ相試験 (001 試験)

7.3.3.1 パート 1

有害事象は 94/95 例 (98.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 81/95 例 (85.3%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は表 90 のとおりであった。

表 90 発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	95 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	94 (98.9)	64 (67.4)
血液およびリンパ系障害		
貧血	68 (71.6)	21 (22.1)
胃腸障害		
悪心	32 (33.7)	1 (1.1)
嘔吐	20 (21.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	54 (56.8)	3 (3.2)
末梢性浮腫	20 (21.1)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	23 (24.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	44 (46.3)	3 (3.2)
低酸素症	27 (28.4)	15 (15.8)
咳嗽	21 (22.1)	0

重篤な有害事象は 40/95 例 (42.1%) に認められた。発現割合が 3%以上の重篤な有害事象は、低酸素症 8 例 (8.4%)、副腎機能不全、悪性新生物進行、肺炎及び敗血症各 3 例 (3.2%) であり、うち、低酸素症 5 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10/95 例 (10.5%) に認められた。発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、低酸素症 2 例 (2.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3.2 パート 2

有害事象は 25/25 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 22/25 例 (88.0%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は表 91 のとおりであった。

表 91 発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100)	15 (60.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	16 (64.0)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	13 (52.0)	2 (8.0)
臨床検査		
ALT 増加	6 (24.0)	2 (8.0)
血小板数減少	5 (20.0)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	7 (28.0)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋力低下	8 (32.0)	1 (4.0)
神経系障害		
頭痛	8 (32.0)	1 (4.0)
痙攣発作	7 (28.0)	2 (8.0)

重篤な有害事象は 9/25 例 (36.0%) に認められた。2 例以上で認められた重篤な有害事象は、痙攣発作 3 例 (12.0%)、疾患進行及び創離開各 2 例 (8.0%) であり、うち、創離開 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (013 試験)

有害事象は 120 mg 群で 75/76 (98.7%)、200 mg 群で 77/78 例 (98.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 120 mg 群で 70/76 例 (92.1%)、200 mg 群で 72/78 例 (92.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 92 のとおりであった。

表 92 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	120 mg 群 76 例		200 mg 群 78 群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	75 (98.7)	52 (68.4)	77 (98.7)	54 (69.2)
血液およびリンパ系障害				
貧血	62 (81.6)	18 (23.7)	67 (85.9)	23 (29.5)
胃腸障害				
悪心	27 (35.5)	2 (2.6)	19 (24.4)	2 (2.6)
便秘	16 (21.1)	1 (1.3)	8 (10.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	40 (52.6)	4 (5.3)	42 (53.8)	4 (5.1)
末梢性浮腫	18 (23.7)	0	18 (23.1)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	19 (25.0)	1 (1.3)	13 (16.7)	1 (1.3)
神経系障害				
頭痛	22 (28.9)	0	18 (23.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
低酸素症	19 (25.0)	17 (22.4)	22 (28.2)	18 (23.1)
呼吸困難	18 (23.7)	0	18 (23.1)	1 (1.3)

重篤な有害事象は、120 mg 群で 33/76 例 (43.4%)、200 mg 群で 33/78 例 (42.3%) に認められた。各群で発現割合が 3%以上の重篤な有害事象は、120 mg 群で低酸素症及び貧血各 4 例 (5.3%)、肺炎 3 例 (3.9%)、200 mg 群で低酸素症 9 例 (11.5%)、貧血 4 例 (5.1%)、心不全 3 例 (3.8%) であり、うち、120 mg 群の低酸素症 4 例、貧血 3 例、肺炎 1 例、200 mg 群の低酸素症 9 例、貧血 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、120 mg 群で 4/76 例 (5.3%)、200 mg 群で 11/78 例 (14.1%) に認められた。各群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、120 mg 群で低酸素症 2 例 (2.6%)、200 mg で低酸素症及び敗血症各 2 例 (2.6%) であり、うち、120 mg 群の低酸素症 2 例、200 mg の低酸素症 2 例、敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 及び VHL 病関連腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。BEL は、転写因子である HIF-2 α 及び ARNT のヘテロ二量体形成を阻害することにより、VEGF-A、CCND1 等の産生を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 及び VHL 病関連腫瘍に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また機構は、製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和7年5月27日

申請品目

[販売名] ウェリレグ錠 40 mg
[一般名] ベルズチファン
[申請者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和6年7月22日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

1.1.1 RCCに対する有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3.1 RCCに係る有効性について」の項における検討の結果、PD-1/PD-L1阻害剤及びVEGFR-TKIによる治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型RCC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(005試験)において、主要評価項目の一つとされたRECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるPFSについて、EVE群に対するBEL群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対するBEL投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.1.2 VHL病関連腫瘍に対する有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4.1 VHL病関連腫瘍に係る有効性について」の項における検討の結果、004試験の対象患者におけるRCC病変に対して切除等の局所治療を繰り返す以外に推奨される他の治療選択肢はないこと等を考慮すると、004試験において得られた奏効率の結果には臨床的意義があり、当該患者に対するBELの有効性は期待できると判断した。

また、004試験等においてRCC以外のVHL病関連腫瘍の奏効が認められていること等から、RCC以外のVHL病関連腫瘍患者に対してもBELの有効性は期待できると判断した。ただし、004試験においてPPGL病変の奏効は認められなかったこと等から、VHL病患者におけるPPGL病変に対するBELの有効性については引き続き検討すべきと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、RCC患者及びVHL病関連腫瘍患者に対するBEL投与時に特に注意を要する有害事象は、貧血、低酸素症、出血及び骨折であると判断した。

また、機構は、BEL投与にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理（投与開始前及び投与中の定期的な検査、Hb値を踏まえたESA投与や輸血等の支持療法等）、BELの休薬等の適切な対応がなされる場合には、BEL投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

1.3.1 RCCに対する臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3.2 RCCに係る臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、BELの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、BELの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 BELの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 PD-1/PD-L1阻害剤及びVEGFR-TKIによる治療歴のない患者に対するBELの有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3.2 VHL病関連腫瘍に対する臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4.2 VHL病関連腫瘍に係る臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、BELの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> VHL病と診断された患者に投与すること。 臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、BELの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 BELの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、BELの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、BELとして、1日1回120mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- BEL投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、BELを休薬、減量又は中止すること。減量する場合には、用量を40mg(1段階)ずつ減量すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
貧血	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、同一用量又は1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与中止を検討する。
	Grade 4	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
低酸素症	Grade 3かつ無症候性	患者の状態により投与を継続できる。休薬する場合には、Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 3かつ症候性	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP(案)及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 RMP(案)について」の項における検討の結果、現時点におけるBELのRMP(案)について、表93に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 93 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 貧血 低酸素症 	<ul style="list-style-type: none"> 出血 骨折 中等度以上の肝機能障害患者への使用 胚・胎児毒性 精巣毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
VHL 病患者における PPGL 病変に対する有効性		

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 患者及び VHL 病関連腫瘍患者に対する使用実態下における BEL 投与時の出血及び骨折の発現リスクについて検討することを主要な目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、貧血、低酸素症、出血及び骨折を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する貧血、低酸素症、出血及び骨折の臨床試験における発現状況及び発現時期を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 出血関連事象のうち頭蓋内出血について、臨床試験成績からは頭蓋内病変からの出血による可能性も疑われ、BEL との関連について結論付けることが困難であったことから、製造販売後にも引き続き検討する必要がある。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、製造販売後調査における出血の発現リスクの検討において、頭蓋内病変の有無による頭蓋内出血の発現状況についても検討することが適切と判断した。

機構は、上記の専門協議における検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 患者及び VHL 病関連腫瘍患者に対する各調査の主要な目的については、使用実態下における BEL 投与時の出血及び骨折の発現リスクの検討を設定する。
- 各調査の安全性検討事項については、出血、骨折、貧血及び低酸素症を設定する。
- 各調査の調査予定症例数及び観察期間については、各調査の安全性検討事項に設定する出血及び骨折の臨床試験における発現状況及び発現時期を考慮し、VHL 病関連腫瘍患者に対する調査においてはそれぞれ 75 例 (安全性解析対象症例として 69 例) 及び 24 カ月間、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する調査においてはそれぞれ 410 例 (安全性解析対象症例として 403 例) 及び 12 カ月間と設定する。また、出血及び骨折に関連する背景因子 (抗血栓薬の併用の有無、骨粗鬆症性骨折の既往の有無等) の情報を収集し、臨床試験における発現状況との比較可能性を考慮した検討ができるような計画とする。

- 頭蓋内病変の有無による頭蓋内出血の発現状況について検討できるよう、調査票等に関連項目を設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。ただし、臨床試験における発現状況との比較可能性を考慮した検討に際して、計画された調査予定症例数において、出血及び骨折の発現リスクの適切な評価が困難であった場合には、さらに症例登録を継続して調査を実施することが適切と考える。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における BEL の RMP (案) について、表 94 及び表 95 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 94 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査(がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 及び VHL 病関連腫瘍) 	<ul style="list-style-type: none"> VHL 病関連腫瘍患者を対象とした臨床試験 (015 試験のコホート B1) 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

表 95 使用成績調査 (VHL 病関連腫瘍) 計画の骨子 (案)

目的	主要な目的として、使用実態下における BEL 投与時の出血及び骨折の発現リスクについて検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	BEL が投与された VHL 病関連腫瘍患者
観察期間	24 カ月間
調査予定症例数	75 例 (安全性解析対象症例として 69 例)
主な調査項目	安全性検討事項：出血、骨折、貧血及び低酸素症 上記以外の主な調査項目：患者背景 (年齢、性別、既往歴、前治療、抗血栓薬の併用の有無、頭蓋内病変の有無、骨粗鬆症性骨折の既往の有無等)、BEL の投与状況等

表 95 使用成績調査 (RCC) 計画の骨子 (案)

目的	主要な目的として、使用実態下における BEL 投与時の出血及び骨折の発現リスクについて検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	BEL が投与されたがん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の RCC 患者
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	410 例 (安全性解析対象症例として 403 例)
主な調査項目	安全性検討事項：出血、骨折、貧血及び低酸素症 上記以外の主な調査項目：患者背景 (年齢、性別、既往歴、前治療、抗血栓薬の併用の有無、頭蓋内病変の有無、骨粗鬆症性骨折の既往の有無等)、BEL の投与状況等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、BEL の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であり、「フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病関連の腫瘍性病変」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、「フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍」に係る再審査期間は 10 年、及び「がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に係る再審査期間は 8 年と判断する。

[効能・効果]

フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍

がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]

通常、成人には、ベルズチファンとして、1日1回120mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉

1. フォン・ヒッペル・リンドウ病と診断された患者に投与すること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

4. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
6. PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。減量する場合には、用量を40mg（1段階）ずつ減量すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
貧血	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、同一用量又は1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与中止を検討する。
	Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
低酸素症	Grade 3 かつ無症候性	患者の状態により投与を継続できる。休薬する場合には、Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 3 かつ症候性	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.5.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
ARNT	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator	アリール炭化水素受容体核内輸送体
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 concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{avg}	average AUC	平均 AUC
AUC _{12h}	AUC from time zero to 12 hours	投与 0 時間後から 12 時間後までの AUC
AUC _{24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BEL	belzutifan	ベルズチファン
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
BID	bis in die	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CCND1	cyclin D1	サイクリン D1
cDNA	complementary DNA	相補的 DNA
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CTAD	C-terminal transactivation domain	
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したベルズチファン
DAR	darbepoetin alfa	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸

略語	英語	日本語
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%効果濃度
EDC	electronic date capture	
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EM	extensive metabolizers	
E _{max}	maximum effect	最大効果
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis-stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
ESMO	European Society of Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
EVE	everolimus	エベロリムス
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HIF	hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMCAS-HF	Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-HF	ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル-HF
HRE	hypoxia-response element	低酸素応答配列
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	
ICH M7 ガイドライン		「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
ICH S10 ガイドライン		「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」（平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査発 0521 第 1 号）
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IM	intermediate metabolizers	
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium	

略語	英語	日本語
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intention-to-treat	
KA	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
KPS	Karnofsky Performance Scale	
LEN	lenvatinib mesilate	レンバチニブメシル酸塩
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球色素量
MCV	Mean Corpuscular Volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEF	mouse embryonic fibroblast	マウス胎仔線維芽細胞
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン (腎癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer	
NCCN ガイドライン (神経内分泌及び副腎腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors	
NCCN ガイドライン (中枢神経系腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ (RCC)	National Cancer Institute - Physician Data Query, Renal Cell Cancer Treatment-Health Professional Version	
NCI-PDQ (VHL 病)	National Cancer Institute - Physician Data Query, Von Hippel-Lindau Disease-Health Professional Version	
NE	not evaluable	評価不能
NIR	near infrared spectroscopy	近赤外吸収スペクトル測定法
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apical-to-basolateral permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数

略語	英語	日本語
$P_{app\ B \rightarrow A}$	basolateral-to-apical permeability coefficient apparent	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PAS	Per-ARNT-Sim	
PD	progressive disease	疾患進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PDK1	pyruvate dehydrogenase kinase 1	ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ 1
PD-L1	programmed cell death-ligand-1	プログラム細胞死-リガンド 1
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PGK1	phosphoglycerate kinase 1	ホスホグリセリン酸キナーゼ 1
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	potential hydrogen	水素イオン濃度指数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PM	poor metabolizers	
pNET	pancreatic neuroendocrine tumor	膵神経内分泌腫瘍
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPGL	pheochromocytoma/paraganglioma	褐色細胞腫・パラガングリオーマ
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1日1回
Q/F	apparent inter-compartment clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RDW	red blood cell distribution width	赤血球分布幅
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RM	rapid metabolizers	
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験以降の推奨用量
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SCID-beige マウス	severe combined immunodeficiency-beige mouse	重症複合型免疫不全-ベージュマウス
SD	stable disease	安定
SERPINE1	serpin family E member 1	
SLC2A1	solute carrier family 2 member 1	
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPA	scintillation proximity assay	シンチレーション近接アッセイ法
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

略語	英語	日本語
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン 5'-ジホスホグルクロン酸三ナトリウム塩
UGT	uridine diphosphoglucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UM	ultrarapid metabolizers	
UV-A	ultraviolet-A	紫外線 A
UV-B	ultraviolet-B	紫外線 B
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V_d	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor-A	血管内皮増殖因子 A
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
VEGFR-TKI	vascular endothelial growth factor receptor -tyrosine kinase inhibitor	VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤
VHL	von Hippel-Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ
VHL 病診療の手引き		フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き (2024 年版) (厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業研究班「フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療体制構築と QOL 向上のための総合的研究班」)
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
イピリムマブ		イピリムマブ (遺伝子組換え)
カボザンチニブ		カボザンチニブリンゴ酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		腎癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
001 試験		MK-6482-001 試験
002 試験		MK-6482-002 試験
004 試験		MK-6482-004 試験
005 試験		MK-6482-005 試験
006 試験		MK-6482-006 試験
007 試験		MK-6482-007 試験
008 試験		MK-6482-008 試験
009 試験		MK-6482-009 試験
013 試験		MK-6482-013 試験
014 試験		MK-6482-014 試験
015 試験		MK-6482-015 試験
020 試験		MK-6482-020 試験
021 試験		MK-6482-021 試験
025 試験		MK-6482-025 試験
承認申請		製造販売承認申請
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)

略語	英語	日本語
ニボルマブ/イピリムマブ		ニボルマブとイピリムマブとの併用投与