目次

略号及び用語の定義
1.8　添付文書（案）
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠
1.8.2.1　効能又は効果（案）
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）
1.8.2.4　効能又は効果に関連する注意の設定根拠
1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠
1.8.3.1　用法及び用量（案）
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）
1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠
1.8.4.1　警告
1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）
1.8.4.3　重要な基本的注意
1.8.4.4　特定の背景を有する患者に関する注意
1.8.4.5　相互作用
1.8.4.6　副作用
1.8.4.7　適用上の注意
1.8.4.8　その他の注意

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DOR	Duration of response	奏効期間
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
IA1	Interim analysis 1	1回目の中間解析
IA2	Interim analysis 2	2回目の中間解析
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium	-
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1	プログラム細胞死1リガンド1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PTP	Press through pack	-
QD	Once daily	1日1回
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RP2D	Recommended phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
UGT	Uridine 5′-diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

なお、審査の過程で「効能又は効果（案）」は以下の内容に変更された。

がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠

上記効能又は効果（案）は、前治療歴を有する進行 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（005試験）の結果に基づき設定した。

005試験は、PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法による前治療歴を有する進行 RCC 患者を対象として、MK-6482の有効性及び安全性をエベロリムスと比較する無作為化、実薬対照、多施設共同、非盲検、第III相試験である。進行 RCC 患者746例（MK-6482群：374例、エベロリムス群：372例）が無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与された患者は、732例（MK-6482群：372例、エベロリムス群：360例）であった。これまでに、事前規定された2回の中間解析の結果（IA1及びIA2）が得られている。

IA1において、MK-6482群では、エベロリムス群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある PFS（中央判定）（主要評価項目）の改善が認められた。PFS（中央判定）のハザード比は0.75［95%信頼区間：0.63～0.90、p 値（片側）=0.00077］であり、事前に規定した有効性の境界値（0.0021）を下回り、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して PD 又は死亡のリスクが25%低下した。もう1つの主要評価項目である OS は統計的な有意差は認められなかったものの、改善傾向が認められた。また、ORR（中央判定）（重要な副次評価項目）でも、MK-6482群では、エベロリムス群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。ORR（中央判定）は、MK-6482群で21.9%（95%信頼区間：17.8～26.5）、エベロリムス群で3.5%（95%信頼区間：1.9～5.9）であり、群間差の推定値は18.4%［95%信頼区間：14.0～23.2、p 値（片側）<0.00001］であった。MK-6482群での奏効は持続的で、DOR（中央判定）の中央値は、MK-6482群で未到達、エベロリムス群で17.2ヵ月であった。

IA2においても、MK-6482群では、エベロリムス群と比較して臨床的に意味のある PFS（中央判定）の改善が認められ、OS は統計的な有意差は認められなかったものの、改善傾向が認められた。IA2における OS のハザード比は0.88［95%信頼区間：0.73～1.07、p 値（片側）=0.09941］であり、事前に規定した有効性の境界値（0.014）を下回らなかった。OS の Kaplan-Meier 曲線は、12ヵ月頃に分離し、その後の評価期間を通じて一貫して分離していた。なお、IA1における OS のハザー

ド比は0.87［95%信頼区間：0.71～1.07、p 値（片側）=0.09583］であり、IA2でみられた結果と同様であった。MK-6482群での奏効は IA2においても持続的で、DOR（中央判定）の中央値は、MK-6482群で19.5ヵ月、エベロリムス群で13.7ヵ月であった。

005試験において、MK-6482の安全性プロファイルは全般的に管理可能であった。MK-6482群での投与期間はエベロリムス群と比較して長かったものの、有害事象、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。また、治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で低かった。これは主に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が、エベロリムス群と比較して MK-6482群で低かったことによるものであった。MK-6482と関連のある事象として、貧血が83.1%、低酸素症が14.5%に認められたが、貧血は MK-6482の用量変更、ESA 投与又は輸血で、低酸素症は MK-6482の用量変更又は酸素投与により管理可能であり、MK-6482の投与中止に至った貧血又は低酸素症はほとんど認められなかった。

005試験の日本人集団（MK-6482群：20例、エベロリムス群：24例）では、MK-6482群のエベロリムス群に対する PFS（中央判定）のハザード比は、IA1及び IA2でそれぞれ0.59（95%信頼区間：0.26～1.34）、0.61（95%信頼区間：0.29～1.27）と1を下回り、全集団と同様に日本人集団に対しても MK-6482の有効性が期待できると考えられた。MK-6482群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は、IA1及び IA2でそれぞれ0.95（95%信頼区間：0.25～3.56）、1.18（95%信頼区間：0.44～3.15）であり、IA1及び IA2のいずれにおいても95%信頼区間の幅は非常に広かった。OS と PFS のハザード比の点推定値で同様の傾向がみられなかったのは、層別因子（IMDC 予後スコア及び進行 RCC に対する VEGF/VEGF 受容体標的療法の前治療歴数）に不均衡があったことによる可能性があるが、患者数及びイベント数が少ないため、注意して解釈する必要がある。日本人集団における ORR（中央判定）は、IA1及び IA2いずれにおいても MK-6482群で35.0%であり、エベロリムス群での奏効は認められなかった。全集団と同様に日本人集団でも MK-6482群での奏効は持続的で、日本人集団の DOR（中央判定）の中央値は、IA1及び IA2いずれにおいても MK-6482群で未到達であった。

005試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全集団の結果と概して同様であり、日本人集団に特有の安全性の懸念は認められなかった。

以上、005試験に基づき、PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法による前治療歴を有する進行 RCC 患者を対象として、MK-6482の臨床的ベネフィット及び良好な忍容性が示されたことから、今回申請する効能又は効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）

5.1 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。

5.2 本剤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。

5.3 PD-1/L1阻害剤及び血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法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。

5.4 「17. 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。[17.1.1参照]

なお、審査の過程で「効能又は効果に関連する注意（案）」は以下の内容に変更された。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.4 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、「17. 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。[17.1.2参照]

5.5 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。

5.6 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。

1.8.2.4　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

005試験は、PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法による前治療後に進行した進行 RCC 患者を対象として MK-6482を単独投与した試験であり、すべての RCC 患者を網羅する試験ではなかった。そのため、適応患者の選択に関する注意喚起として、効能又は効果に関連する注意の項に、「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。」「本剤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阻害剤及び血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法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。」{「17. 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。[17.1.1参照]} と記載した。

1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

001試験は、進行固形がん患者における MK-6482の忍容性、安全性、PK 及び薬力学的特性を評価する非盲検、非無作為化、多施設共同の海外第 I 相試験である。試験のパート1A の目的は、標準的な3 + 3デザインに基づき MK-6482の用量を漸増し、進行固形がん患者における MTD 及び RP2D を決定することであった。一方で、試験のパート1B の目的は、MTD 又は RP2D を用いて

RCC 患者における MK-6482の安全性、PK、有効性を評価することであった。001試験の結果、用量漸増パートにおいて80～120 mg QD を上回る高用量の QD 投与では EPO を指標とした曝露－薬力学的反応の関係が一定となる可能性があることから、RP2D として120 mg QD 経口投与を選択した。また、MTD には到達せず、1日240 mg までの忍容性は良好であった。001試験で得られた薬物動態、薬力学所見及び安全性所見に基づき、005試験を含む以降の MK-6482の開発には120 mg QD を選択した。

[1.8.2.2 項]に示したとおり、005試験において、MK-6482 120 mg QD 経口投与は、前治療歴を有する進行 RCC 患者に対し、持続的かつ臨床的に意味のある奏効を示した。また全集団と同様に日本人集団に対しても MK-6482の有効性が期待できると考えられた。MK-6482の安全性プロファイルは全般的に管理可能であった。さらに、MK-6482と関連のある貧血及び低酸素症については、[1.8.2.2 項]に記載したとおり、貧血は MK-6482の用量変更（減量、休薬、投与中止）、ESA 投与又は輸血で、低酸素症は MK-6482の用量変更又は酸素投与により管理可能であり、MK-6482の投与中止に至った貧血又は低酸素症はほとんど認められなかった。005試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全集団の結果と概して同様であり、日本人集団に特有の安全性の懸念は認められなかった。

また、母集団薬物動態解析に基づき、日本人進行 RCC 患者の曝露量（AUCss）を推定し、アジア人以外の患者と比較したところ約2倍の増加が認められた。一方で、この日本人患者の曝露量を、欧米人集団よりは日本人集団と比較的類似する UGT2B17及び CYP2C19の表現型の発現頻度を有する日本人以外のアジア人患者と比較したところ、ほぼ同様であった。なお、母集団薬物動態モデルを用いた内因性要因の検討より、体重、年齢、UGT2B17及び CYP2C19の表現型を組み込んだ結果、人種及び民族は共変量として検出されていない。したがって、日本人患者における曝露量の非アジア人患者との相違は、人種及び民族の相違よりは UGT2B17及び CYP2C19の表現型の相違の寄与が大きいと考えられる。

以上より、日本人集団での曝露量は非アジア人集団に比べ増加したものの、005試験において、日本人集団の有効性は概して全集団と明確に異なる傾向は認められず、日本人集団の安全性も全集団の結果と概して同様であったことから、日本人集団でも進行 RCC 患者に対する MK-6482の用法及び用量として、120 mg QD は妥当であると判断した。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）

7.1 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。

7.2 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40 mg（1段階）ずつ減量すること。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]

副作用	程度	処置

貧血	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで、本剤を休薬する。 投与を再開する際には同用量又は1段階減量した用量から開始する。 貧血の重症度及び継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、本剤を休薬する。 投与を再開する際には1段階減量した用量から開始する。 再発性の Grade 4の場合は、本剤の投与を中止する。
低酸素症	Grade 3（無症候性の場合）	患者の状態により投与を継続してもよい。休薬する場合には、Grade 2以下に回復するまで、本剤を休薬する。投与を再開する際には1段階減量した用量から開始する。 低酸素症の重症度及び継続性に応じて投与を中止する。
	Grade 3（症候性の場合）	Grade 2以下に回復するまで、本剤を休薬する。投与を再開する際には1段階減量した用量から開始する。 低酸素症の重症度及び継続性に応じて投与を中止する。
	Grade 4	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで、本剤を休薬する。投与を再開する際には1段階減量した用量から開始する。 再発性の Grade 3の場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4	本剤の投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v5.0に準じる。

なお、審査の過程で「用法及び用量に関連する注意（案）」は以下の内容に変更された。

7.1 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。

7.2 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40 mg（1段階）ずつ減量すること。［8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照］

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) v5.0に準じる。

1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

005試験ではMK-6482を単独投与し、MK-6482と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性は確認していないため、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旨を記載した。

005試験には、スクリーニング時のヘモグロビン値が10 g/dL 以上かつスクリーニング時のヘモグロビン値測定前28日以内に遺伝子組換え EPO を含むコロニー刺激因子の投与及び濃厚赤血球輸血を受けていない患者を組み入れた（ベースライン時のヘモグロビン値：平均 12.53 g/dL）。MK-6482群で309例（83.1%）に貧血の有害事象を認め、Grade 3以上の貧血は121例（32.5%）に認められた。Grade 4の貧血は2例（0.5%）に認められ、Grade 5の貧血は認められなかった。005試験ではGrade 3以下の MK-6482投与に伴う貧血に対する用量変更（減量、休薬、投与中止）を規定していなかったものの、治験担当医師の判断により用量変更が可能であった。実際に32例（8.6%）が休薬、11例（3.0%）が減量、1例（0.3%）が投与を中止した（用量変更が規定されていた Grade 4の貧血を発症した患者を含む）。005試験において、貧血は ESA 投与又は輸血等の支持療法による管理が行われたものの、用量変更による管理も必要であった状況を踏まえて、新たに Grade 3の貧血に対する用量ガイドラインを制定することとした。

低酸素症は MK-6482の用量変更又は酸素投与により管理可能であった。その他の副作用を含め、副作用管理アルゴリズムに則った対処により、全般的に管理可能な MK-6482 120 mg QD の安全性プロファイルが示された。

以上より、臨床試験で使用した副作用管理アルゴリズムを基に、MK-6482と関連がある貧血及び低酸素症、並びにその他の副作用に対する用量ガイドラインを[1.8.3.3 項]に示したとおり記載した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1　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。

（設定根拠）

本剤の使用に際して治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が使用すべきであること、また、本剤での治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用の発現の可能性を含め、本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから注意を喚起した。

1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（設定根拠）

過敏症に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、禁忌とした。

1.8.4.3　重要な基本的注意

（1）エリスロポエチン（EPO）減少に伴う貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は血液検査（ヘモグロビン値測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察すること。［7.2、11.1.1参照］ （2）低酸素症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は動脈血酸素飽和度（SpO2）を定期的に測定すること。［7.2、11.1.2参照］

（設定根拠）

（1）本剤の投与により、その作用機序に起因してエリスロポエチン減少に伴う貧血があらわれることがある。本事象は早期発見及び対処が重要であることから、投与開始前及び投与期間中の定期的な血液検査の実施とともに観察を十分に行う必要があるため設定した。

（2）本剤の投与により低酸素症があらわれることがある。本事象は早期発見及び対処が重要であることから、本剤の投与に際しては投与開始前及び投与期間中はパルスオキシメトリー等により定期的に動脈血酸素飽和度（SpO2）を測定する必要があるため設定した。

1.8.4.4　特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者 1）呼吸器疾患のある患者又はその既往歴のある患者 低酸素症が発現又は増悪する可能性がある。 （2）肝機能障害患者 1）中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者 本剤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。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用の発現割合や重症度が高くなるおそれがある。なお、重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］ （3）生殖能を有する者 1）妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。［9.5、10.2参照］ 2）男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5参照］ 3）生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下により男性の生殖機能に影響を及

ぼす可能性があることを考慮すること。ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で精巣の非可逆的な萎縮及び変性並びに精子減少が認められた。

（4）妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。ラットを用いた胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で胚・胎児死亡、胎児体重の減少及び胎児の骨格異常が認められた。［9.4.1、9.4.2、9.6参照］

（5）授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5参照］

（6）小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（設定根拠）

（1）臨床試験において呼吸器疾患のある患者又はその既往歴のある患者で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して設定した。

（2）020試験において非日本人中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）に MK-6482 80 mg を単回経口投与した曝露量（AUC）は、健康被験者と比較して、52%増加した。さらに本剤の曝露量が高くなると予測される UGT2B17及び CYP2C19の両酵素が Poor Metabolizer（PM）かつ中等度肝機能障害を有する患者における投与経験がなく、これらの患者においても曝露量の上昇が予測される。したがって、曝露量上昇に伴う副作用の発現割合や重症度の上昇の注意喚起を目的として記載した。また、本剤の臨床試験における重度肝機能障害患者に対する使用経験がないことも併せて記載した。

（3）ラットでの経口投与による試験では、胚・胎児死亡率の上昇、胎児体重の減少、骨化減少及び奇形が認められていることから、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対する使用において、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間の避妊についての注意喚起を記載した。また、ラットを用いた反復投与毒性試験では、精巣の非可逆的な萎縮及び変性並びに精子減少が認められていることから、生殖可能な男性に対する使用において、男性の生殖機能に影響を及ぼす可能性についての注意喚起を記載した。

（4）本剤の臨床試験における妊婦に対する使用経験はなく、ラットでの経口投与による試験において胚・胎児毒性が示されていることから記載した。

（5）本剤投与中及び最終投与後1週間は授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行は検討されていない。本剤投与中の授乳に関する注意及び乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合に想定されるリスクを記載した。

（6）本剤の臨床試験における新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないことから記載した。

1.8.4.5　相互作用

本剤は主にウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）2B17及び CYP2C19により代謝される。また、本剤は CYP3A を誘導する。［16.4参照］

（1）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C19阻害剤 フルコナゾール フルボキサミン チクロピジン等 ［16.4参照］	本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
UGT2B17阻害剤 イマチニブ等 ［16.4参照］	本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が UGT2B17を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 フェンタニル ミダゾラム 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）等 ［9.4.1、16.7.1参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

（設定根拠）

＜CYP2C19又は UGT2B17阻害剤＞

CYP2C19又は UGT2B17阻害剤を併用した際の MK-6482の曝露量は、阻害作用が最大であっても、UGT2B17及び CYP2C19の両酵素が酵素活性を有しないと考えられる PM を有する被験者の曝露量を超えて上昇しないと想定される。しかしながら、これら阻害剤併用に伴って、MK-6482の血中濃度が上昇する可能性は否定できないことから記載した。

＜CYP3A の基質となる薬剤＞

MK-6482の CYP3A 誘導作用により、ミダゾラムの曝露量を指標にすると中央値として白人では40%、日本人では50%程度低下させる可能性があることが示されている。そのため、MK-6482により CYP3A の基質となる薬剤の血中濃度が低下する可能性があることから記載した。

1.8.4.6　副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用

1）貧血（74.4%）

EPO 減少に伴い貧血があらわれることがある。必要に応じて輸血や赤血球造血刺激因子製剤の投与を検討すること。［7.2、8.1参照］

2）低酸素症（10.4%）

［7.2、8.2参照］

（2）その他の副作用

	10%以上	1-10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		血小板減少症、血小板数減少、リンパ球数減少、好中球数減少	白血球数減少、好中球減少症、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、網状赤血球数減少
心臓障害		動悸	

耳及び迷路障害			耳鳴
眼障害		霧視、ドライアイ	羞明
胃腸障害	悪心	下痢、便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	上腹部痛、消化不良、鼓腸、口腔内痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、末梢性浮腫、浮腫	倦怠感、発熱、インフルエンザ様疾患
代謝及び栄養障害		食欲減退、低リン血症、血中トリグリセリド増加	高血糖、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症、血中ブドウ糖増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛	背部痛、筋痙縮
神経障害		頭痛、浮動性めまい、注意力障害	味覚不全、嗜眠
肝障害		ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加	高トランスアミナーゼ血症
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	血中尿素増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	労作性呼吸困難、胸水、喘鳴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、皮膚乾燥	手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
血管障害		高血圧	
その他		体重増加、体重減少	

（設定根拠）

（1）重大な副作用の項では、貧血においては発現状況、徴候及び症状の確認に関する注意、副作用発現時の処置方法について、低酸素症においては発現状況を海外臨床試験（LITESPARK-004試験）及び国際共同臨床試験（LITESPARK-005試験）の結果に基づき記載した。なお、処置にあたっては用法及び用量に関連する注意[7.2]も踏まえた対応とすること。

（2）その他の副作用の項では、海外臨床試験（LITESPARK-004試験）及び国際共同臨床試験（LITESPARK-005試験）で発現した0.7%以上の副作用を発現頻度順に記載した。

1.8.4.7　適用上の注意

（1）薬剤交付時の注意

1)　PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

2)　湿気を避けるため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

（設定根拠）

(1)　平成8年3月27日付　日薬連発第240号に基づき、安全性を考慮し、患者の誤飲を防止するため設定した。

(2)　湿気を避ける必要があることから設定した。

1.8.4.8　その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

UGT2B17及び CYP2C19の両酵素が Poor Metabolizer（PM）である患者において、本剤の曝露量が上昇し、休薬に至った有害事象、Grade 3以上の貧血及び赤血球造血刺激因子製剤の投与を要する貧血の発現割合の増加が認められた。［16.1.2、16.6.3、17.1.2参照］

（設定根拠）

（1）UGT2B17及び CYP2C19の両酵素が PM である患者において、本剤の代謝活性が低いために本剤の曝露量が高くなる可能性がある。また、005試験において、UGT2B17及び CYP2C19の両酵素が PM である患者で、休薬に至った有害事象、Grade 3以上の貧血及び赤血球造血刺激因子製剤の投与を要する貧血の発現割合が増加する傾向が認められたことから、注意喚起するため記載した。

目次

略号及び用語の定義
1.8　添付文書（案）
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠
1.8.2.1　効能又は効果（案）
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）
1.8.2.4　効能又は効果に関連する注意の設定根拠
1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠
1.8.3.1　用法及び用量（案）
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）
1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠
1.8.4.1　警告
1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）
1.8.4.3　重要な基本的注意
1.8.4.4　特定の背景を有する患者に関する注意
1.8.4.5　相互作用
1.8.4.6　副作用
1.8.4.7　適用上の注意
1.8.4.8　その他の注意

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
BOR	Best overall response	最良総合効果
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DOR	Duration of response	奏効期間
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
HIF	Hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NHS	Natural history study	-
ORR	Overall response rate	奏効率
PD	Pharmacodynamic	薬力学的
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
pNET	Pancreatic neuroendocrine tumors	膵神経内分泌腫瘍
PR	Partial response	部分奏効
PTP	Press through pack	-
QD	Once daily	1日1回
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RP2D	Recommended phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
SD	Stable disease	安定（RECIST 1.1）
UGT	Uridine 5′-diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
VHL	von Hippel Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病関連腫瘍

なお、審査の過程で「効能又は効果（案）」は以下の内容に変更された。

フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍

1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠

上記効能又は効果（案）は、主に、即時手術を必要としない VHL 病関連 RCC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（004試験）、及び前治療歴を有する進行 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（005試験）の結果に基づき設定した。

004試験は、1つ以上の測定可能な RCC 病変を有し、即時手術を必要としない VHL 病患者を対象とし、MK-6482の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、海外第Ⅱ相試験（継続中）である。なお、スクリーニング時に RCC 以外の VHL 病関連腫瘍（pNET、CNS 血管芽腫、網膜血管腫など）が認められた患者も組入れ対象とした。患者は、MK-6482 120 mg QD 経口投与を受けた。61例が試験に組み入れられ、全例が1回以上 MK-6482の投与を受けた。

VHL 病関連 RCC 患者での有効性解析は、治験薬を1回以上投与された61例（APaT 集団）を対象とした。RCC 以外の VHL 病関連腫瘍を有する患者での有効性解析は、APaT 集団のうちベースライン時（中央判定）に該当する VHL 病関連腫瘍を有していた患者集団を対象とした。認められた RCC 以外の VHL 病関連腫瘍は、治験担当医師判定では CNS 血管芽腫（51例、83.6%）、膵臓病変（32例、52.5%）、網膜血管腫（17例、27.9%）、精巣上体嚢胞腺腫（10例、16.4%）、副腎病変（3例、4.9%）、その他の病変（詳細不明）（2例、3.3%）及び内リンパ嚢腫瘍（1例、1.6%）であり、中央判定では CNS 血管芽腫（50例、82.0%）、膵臓病変（61例、100%）、pNET（22例、36.1%）及び網膜血管腫（12例、19.7%）であった。

<u>VHL 病関連 RCC</u>

MK-6482は、主要評価項目として VHL 病関連 RCC 患者において臨床的に意味のある ORR を示した［ORR（中央判定）：63.9%（39/61例、95%信頼区間：50.6～75.8）］。CR は4例（6.6%）、PR は35例（57.4%）に認められた。DCR は98.4%であった。フォローアップ期間の中央値37.7ヵ月時点における、DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：5.4+～35.8+ヵ月）であり、MK-6482による持続的な奏効が認められた。さらに004試験では、MK-6482投与開始後に VHL 病関連腫瘍の手術又は腫瘍縮小療法を受けた患者は、MK-6482投与開始前の同じ長さの期間と比較して少なかった（9/61例）[図 2.5.4-1]。3年間のフォローアップ期間中に VHL 病関連 RCC の手術を受けた患者は11.5%（7/61例）であったのに対し、NHS のサブグループで2年以内及び5年以内に腎手術を受けた患者の割合は、それぞれ29.5%（72/244例）及び57.0%（139/244例）であり、手術の遅延又は回避という MK-6482の潜在的な臨床的有効性がさらに実証された。

VHL 病関連 CNS 血管芽腫

MK-6482は、VHL 病関連 CNS 血管芽腫患者において臨床的に意味のある ORR を示した［ORR（中央判定）：44.0%（22/50例、95% 信頼区間：30.0～58.7）］。CR は4例（8.0%）に認められ、DCR は90.0%であった。腫瘍サイズの縮小は27例（54%）に認められた。DOR（中央判定）の中央値はデータカットオフ時点で未到達であり、MK-6482による持続的な奏効が認められた。データカットオフ時点で、CNS 血管芽腫に対して手術を受けた患者が1例（同一病変に対して2回）、放射線療法を受けた患者が1例であった。

VHL 病関連膵臓病変（pNET 及び非 pNET 病変）

MK-6482の投与により、VHL 病関連膵臓病変（pNET 及び非 pNET 病変）を有する患者において臨床的に意味のある ORR が得られた。ORR（中央判定）は83.6%（51/61例、95%信頼区間：71.9～91.8）であり、CR は17例（27.9%）に認められた。DCR は98.4%であり、SD は9例（14.8%）に認められた。奏効例（51例）の DOR（中央判定）の中央値は未到達であり、MK-6482による持続的な奏効が認められた。投与期間中に膵臓病変に対する手術を受けた患者はいなかった。

MK-6482は VHL 病関連 pNET を有する患者において臨床的に意味のある ORR を示した［ORR（中央判定）：90.9%（20/22例、95% 信頼区間：70.8～98.9）］。CR は7例（31.8%）に認められた。DCR は100%であった。腫瘍サイズの縮小は22例（100%）に認められた。DOR（中央判定）の中央値はデータカットオフ時点で未到達であり、MK-6482による持続的な奏効が認められた。データカットオフ時点で、pNET に対する手術を受けた患者はいなかった。

VHL 病関連網膜血管腫

ベースライン時に治験担当医師判定により網膜血管腫が認められた17例のうち、中央判定による眼底検査画像のフォローアップ評価が可能であった12例（計16眼球）において、改善が全例（12例）［100%（95%信頼区間：73.5～100.0）］及び全眼球（16眼球）［100%（95%信頼区間：79.4～100.0）］で認められた。DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：14.3+～33.3+ヵ月）であった。12例は改善が12ヵ月以上持続し、そのうち9例は改善が30ヵ月以上持続した。眼関連の手術を必要とした患者はいなかった。ベースライン時の網膜血管腫数の中央値は、患者レベル及び眼球レベルでそれぞれ2.5個（範囲：1～5個）及び2個（範囲：1～4個）であったが、ベースライン後に網膜血管腫数が0となった患者及び眼球は、12例中7例（58.3%）及び16眼球中11眼球（68.8%）であったことから、MK-6482の投与により網膜血管腫数が減少することが示唆された。ほとんどの患者の視力はベースライン時から安定していた。

VHL 病関連副腎病変及び内リンパ嚢腫瘍

副腎病変患者（3例）及び内リンパ嚢腫瘍患者（1例）の BOR（治験担当医師判定）は、いずれも SD であった。

VHL 病関連精巣上体嚢胞腺腫

精巣上体嚢胞腺腫患者（10例）で認められた16病変のうち、133週時に治験担当医師判定による超音波検査画像のフォローアップ評価が可能であった10病変において、改善が4病変、安定が6病

変で認められた。

治験薬を1回以上投与された61例（APaT 集団）を安全性解析対象集団とした。投与期間の中央値は、37.3ヵ月（範囲：1.9～46.1ヵ月）であった。投与期間で調整した有害事象の発現率は投与開始から3ヵ月で最も高く、投与期間が長くなるにつれて減少したことから、MK-6482の継続投与による有害事象の増加は認められなかった。MK-6482は3年以上にわたって VHL 病患者に対する管理可能な安全性プロファイルを示した。MK-6482と関連のある事象として、貧血が55例（90.2%）、低酸素症が1例（1.6%）に認められたが、貧血は治験薬の減量・休薬、ESA 投与又は輸血によって、低酸素症は治験薬の減量によって管理可能であった。

004試験において MK-6482は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し、VHL 病関連腫瘍に対して持続的かつ臨床的に意味のある奏効及び管理可能な安全プロファイルが認められた。004試験において VHL 病関連腫瘍の日本人データは得られていないが、以下の理由から、MK-6482の良好なベネフィット・リスクプロファイルを日本人患者へ適用できると考えられる。

有効性の観点

1) VHL 病関連腫瘍は、生殖細胞系列の VHL 欠損により HIF-2α が分解されず過剰発現し、腫瘍増殖が促進される疾患である。一方、RCC は体細胞における VHL 遺伝子の変異・不活化という分子病理学的異常を高頻度に生じている。そのため、VHL 病関連腫瘍と RCC は生殖細胞と体細胞の違いはあるが、VHL 蛋白質の機能喪失に伴う HIF-2α の過剰蓄積による腫瘍増殖メカニズムを共通に有している。また、VHL 病関連腫瘍も RCC も、それぞれの分子病理学的メカニズムに明確な国内外差は示唆されていない。したがって、MK-6482による HIF-2α に対する特異的な阻害作用は RCC と同様に VHL 病関連腫瘍の分子病理学的メカニズムに適しており、VHL 病関連腫瘍を有する日本人患者にも有効性が期待できる。
2) 004試験において VHL 病関連腫瘍に対する MK-6482の良好な臨床効果が示されている。
3) 進行 RCC の病態や治療体系に国内外で明確な差異は認めず、VHL 病関連腫瘍と部分的に共通の腫瘍増殖メカニズムを有している進行 RCC を対象とした005試験での有効性の結果は、日本人集団と全集団で概して一貫していた。

上記に基づき VHL 病関連腫瘍を有する日本人患者においても、MK-6482の有効性が期待できると考える。

安全性の観点

1) 004試験における VHL 病患者において MK-6482 120 mg QD は管理可能な安全性プロファイルを示しており、005試験における進行 RCC 患者と異なる傾向は認められていない。
2) 進行 RCC 患者を対象とした005試験において、MK-6482 120 mg QD は管理可能な安全性プロファイルを示しており、005試験の日本人集団での安全性の結果は、全集団の結果と概して同様であった。

上記に基づき VHL 病関連腫瘍を有する日本人患者においても、MK-6482は進行 RCC 患者と同

様に管理可能な安全性プロファイルを示すと考える。

薬物動態の観点

母集団薬物動態解析に基づき、MK-6482を進行 RCC 患者に臨床推奨用法及び用量である120 mg QD で投与した際の日本人患者の曝露量（AUCss）を推定した結果、非アジア人患者より約2倍の増加が認められた。一方で、この日本人患者の曝露量を、欧米人集団よりは日本人集団と比較的類似する UGT2B17及び CYP2C19の表現型の発現頻度を有する日本人以外のアジア人患者と比較したところ、ほぼ同様であった。また、曝露量への内因性要因の影響を母集団薬物動態モデルを用いて検討した結果、体重、年齢、UGT2B17及び CYP2C19の表現型は共変量として検出された一方、人種、民族及びがん種（VHL 病関連 RCC、進行 RCC 及びその他の非 RCC 進行固形がん）は検出されなかった。これらのことより、日本人 VHL 病患者での曝露量は、日本人進行 RCC 患者とほぼ同程度になると考えた。

以上から、今回申請する効能又は効果を「フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病関連腫瘍」と設定した。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）

「17. 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。[17.1.1参照]

なお、審査の過程で「効能又は効果に関連する注意（案）」は以下の内容に変更された。

〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉

5.1 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。

5.2 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、「17. 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。[17.1.1参照]

5.3 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。

1.8.2.4　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

004試験は、1つ以上の測定可能な RCC 病変を有し、全身性抗がん療法歴がなく、即時手術を必要としない VHL 病患者を対象としていたことから、効能又は効果に関連する注意の項に、『「17. 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。』と記載した。

1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

001試験は、進行固形がん患者における MK-6482の忍容性、安全性、PK 及び PD 特性を評価する非盲検、非無作為化、多施設共同の海外第 I 相試験である。試験のパート1A の目的は、標準的な3 + 3デザインに基づき MK-6482の用量を漸増し、進行固形がん患者における MTD 及び RP2D を決定することであった。一方で、試験パート1B の目的は、MTD 又は RP2D を用いて RCC 患者における MK-6482の安全性、PK、有効性を評価することであった。001試験の結果、用量漸増パートにおいて80～120 mg QD を上回る高用量の QD 投与では EPO を指標とした曝露－薬力学的反応の関係が一定となる可能性があることから、PR2D として120 mg QD 経口投与を選択した。また、MTD には到達せず、1日240 mg までの忍容性は良好であった。001試験で得られた薬物動態、薬力学所見及び安全性所見に基づき、004試験を含む以降の MK-6482の開発には120 mg QD を選択した。

[1.8.2 項]に記載した通り、004試験において、MK-6482 120 mg QD 経口投与は VHL 病関連腫瘍に対し、持続的かつ臨床的に意味のある奏効を示した。さらに、MK-6482は3年以上にわたり、VHL 病患者に対して管理可能な安全性プロファイルを示した。

日本人 VHL 病患者における MK-6482の薬物動態、有効性及び安全性に関する考察

[1.8.2.2 項]に記載したとおり、母集団薬物動態解析に基づく内因性要因の共変量探索の結果、がん種（VHL 病関連 RCC、進行 RCC 及びその他の非 RCC 進行固形がん）は共変量として検出されなかったことから、日本人 VHL 病患者での曝露量は、日本人進行 RCC 患者とほぼ同程度になると考えられる。

VHL 病関連腫瘍患者の有効性及び安全性については、004試験の成績より、MK-6482は良好な臨床効果かつ管理可能な安全性プロファイルを有することを確認した。また、進行 RCC 患者を対象とした005試験において国内外で有効性及び安全性に明らかな差異は認められていない。したがって、VHL 病関連腫瘍の日本人データは得られていないものの、日本人 VHL 病患者での曝露量は、日本人進行 RCC 患者とほぼ同程度になると考えられ、進行 RCC 患者を対象とした005試験において国内外で有効性及び安全性に明らかな差異は認められていないことから、004試験の結果は日本人患者へ適用可能であり、VHL 病関連腫瘍を有する日本人患者においても MK-6482は非日本人患者と同程度の有効性が期待でき、管理可能な安全性を示すと考えられる。

以上より、VHL 病患者に対する MK-6482の用法及び用量は、日本人患者でも、120 mg QD が適切であると考えた。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）

7.1 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。

7.2 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40 mg（1段階）ずつ減量すること。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]

副作用	程度	処置
貧血	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで、本剤を休薬する。 投与を再開する際には同用量又は1段階減量した用量から開始する。 貧血の重症度及び継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、本剤を休薬する。 投与を再開する際には1段階減量した用量から開始する。 再発性の Grade 4の場合は、本剤の投与を中止する。
低酸素症	Grade 3（無症候性の場合）	患者の状態により投与を継続してもよい。休薬する場合には、Grade 2以下に回復するまで、本剤を休薬する。投与を再開する際には1段階減量した用量から開始する。 低酸素症の重症度及び継続性に応じて投与を中止する。
	Grade 3（症候性の場合）	Grade 2以下に回復するまで、本剤を休薬する。投与を再開する際には1段階減量した用量から開始する。 低酸素症の重症度及び継続性に応じて投与を中止する。
	Grade 4	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで、本剤を休薬する。投与を再開する際には1段階減量した用量から開始する。 再発性の Grade 3の場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4	本剤の投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v5.0に準じる。

なお、審査の過程で「用法及び用量に関連する注意（案）」は以下の内容に変更された。

7.1 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。

7.2 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40 mg（1段階）ずつ減量すること。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]

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) v5.0に準じる。

1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

004試験では MK-6482を単独投与し、MK-6482と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性は確認していないため、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旨を記載した。

004試験には、スクリーニング時のヘモグロビン値が10 g/dL 以上かつスクリーニング時のヘモグロビン値測定前14日以内に増殖因子の投与及び輸血を受けていない患者を組み入れた（ベースライン時のヘモグロビン値：平均 13.83 g/dL）。貧血の有害事象は55例（90.2%）で認められた。貧血の大部分は Grade 1又は2であり、Grade 3の貧血は7例（11.5%）に認められた。Grade 4以上の貧血は認められなかった。重篤な貧血は1例（1.6%）に認められた。治験薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。ほとんどは MK-6482の用量変更を要さず、治験薬の休薬に至った貧血及び減量に至った貧血は各2例（3.3%）であった。004試験における VHL 病患者のベースライン時のヘモグロビン値（平均 13.83 g/dL）は、005試験の対象である進行 RCC 患者のベースライン時のヘモグロビン値よりも高かった（平均 12.53 g/dL）。また、004試験の対象患者における Grade 3の貧血の発現率（11.5%）は、005試験の対象患者における発現率（32.5%）よりも低かった。これらの結果を考慮して、004試験時の治験実施計画書で規定した貧血に対する用量ガイドライン（ヘモグロビン値が9 g/dL 未満又は輸血を要する場合、ヘモグロビン値が9 g/dL 以上になるまで休薬する）を改変し、Grade 3の貧血を対象とするガイドラインを設定した。なお[1.8.3.3 項]に示した本邦における貧血に対する用量ガイドラインは、本剤の米国添付文書と同じ基準を規定している。

004試験で1例に認められた低酸素症は、MK-6482の減量により管理可能であった。その他の副作用を含め、副作用管理アルゴリズムに則った対処により、全般的に管理可能な MK-6482 120 mg QD の安全性プロファイルが示された。

したがって、臨床試験で使用した副作用管理アルゴリズムを基に、MK-6482と関連がある貧血及び低酸素症、並びにその他の副作用に対する用量ガイドラインを[1.8.3.3 項]に示したとおり記載した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1　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。

（設定根拠）

本剤の使用に際して治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が使用すべきであること、また、本剤での治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用の発現の可能性を含め、本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから注意を喚起した。

1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（設定根拠）

過敏症に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、禁忌とした。

1.8.4.3　重要な基本的注意

（1）エリスロポエチン（EPO）減少に伴う貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は血液検査（ヘモグロビン値測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察すること。［7.2、11.1.1参照］

（2）低酸素症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は動脈血酸素飽和度（SpO2）を定期的に測定すること。［7.2、11.1.2参照］

（設定根拠）

（1）本剤の投与により、その作用機序に起因してエリスロポエチン減少に伴う貧血があらわれることがある。本事象は早期発見及び対処が重要であることから、投与開始前及び投与期間中の定期的な血液検査の実施とともに観察を十分に行う必要があるため設定した。

（2）本剤の投与により、低酸素症があらわれることがある。本事象は早期発見及び対処が重要であることから、本剤の投与に際しては投与開始前及び投与期間中はパルスオキシメトリー等により定期的に動脈血酸素飽和度（SpO2）を測定する必要があるため設定した。

1.8.4.4　特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

1）呼吸器疾患のある患者又はその既往歴のある患者

低酸素症が発現又は増悪する可能性がある。

（2）肝機能障害患者

1）中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者

本剤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。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用の発現割合や重症度が高くなるおそれがある。なお、重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

(3) 生殖能を有する者

1) 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。[9.5、10.2参照]

2) 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5参照]

3) 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下により男性の生殖機能に影響を及ぼす可能性があることを考慮すること。ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で精巣の非可逆的な萎縮及び変性並びに精子減少が認められた。

(4) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。ラットを用いた胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で胚・胎児死亡、胎児体重の減少及び胎児の骨格異常が認められた。[9.4.1、9.4.2、9.6参照]

(5) 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5参照]

(6) 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（設定根拠）

(1) 臨床試験において呼吸器疾患のある患者又はその既往歴のある患者で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して設定した。

(2) 020試験において非日本人中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）に MK-6482 80 mg を単回経口投与した曝露量（AUC）は、健康被験者と比較して、52%増加した。さらに本剤の曝露量が高くなると予測される UGT2B17及び CYP2C19の両酵素が Poor Metabolizer（PM）かつ中等度肝機能障害を有する患者における投与経験がなく、これらの患者においても曝露量の上昇が予測される。したがって、曝露量上昇に伴う副作用の発現割合や重症度の上昇の注意喚起を目的として記載した。また、本剤の臨床試験における重度肝機能障害患者に対する使用経験がないことも併せて記載した。

(3) ラットでの経口投与による試験では、胚・胎児死亡率の上昇、胎児体重の減少、骨化減少及び奇形が認められていることから、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対する使用において、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間の避妊についての注意喚起を記載した。また、ラットを用いた反復投与毒性試験では、精巣の非可逆的な萎縮及び変性並びに精子減少が認められていることから、生殖可能な男性に対する使用において、男性の生殖機能に影響を及ぼす可能性についての注意喚起を記載した。

（4）本剤の臨床試験における妊婦に対する使用経験はなく、ラットでの経口投与による試験において胚・胎児毒性が示されていることから記載した。
（5）本剤投与中及び最終投与後1週間は授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行は検討されていない。本剤投与中の授乳に関する注意及び乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合に想定されるリスクを記載した。
（6）本剤の臨床試験における新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないことから記載した。

1.8.4.5　相互作用

本剤は主にウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）2B17及び CYP2C19により代謝される。また、本剤は CYP3A を誘導する。［16.4参照］

（1）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C19阻害剤 フルコナゾール フルボキサミン チクロピジン等 ［16.4参照］	本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
UGT2B17阻害剤 イマチニブ等 ［16.4参照］	本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が UGT2B17を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 フェンタニル ミダゾラム 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）等 ［9.4.1、16.7.1参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

（設定根拠）

＜CYP2C19又は UGT2B17阻害剤＞

CYP2C19又は UGT2B17阻害剤を併用した際の MK-6482の曝露量は、阻害作用が最大であっても、UGT2B17及び CYP2C19の両酵素が酵素活性を有しないと考えられる PM を有する被験者の曝露量を超えて上昇しないと想定される。しかしながら、これら阻害剤併用に伴って、MK-6482の血中濃度が上昇する可能性は否定できないことから記載した。

＜CYP3A の基質となる薬剤＞

MK-6482の CYP3A 誘導作用により、ミダゾラムの曝露量を指標にすると中央値として白人では40%、日本人では50%程度低下させる可能性があることが示されている。そのため、MK-6482により CYP3A の基質となる薬剤の血中濃度が低下する可能性があることから記載した。

1.8.4.6　副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用

1）貧血（74.4%）

EPO 減少に伴い貧血があらわれることがある。必要に応じて輸血や赤血球造血刺激因子製剤の投与を検討すること。［7.2、8.1参照］

2）低酸素症（10.4%）

［7.2、8.2参照］

（2）その他の副作用

	10%以上	1-10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		血小板減少症、血小板数減少、リンパ球数減少、好中球数減少	白血球数減少、好中球減少症、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、網状赤血球数減少
心臓障害		動悸	
耳及び迷路障害			耳鳴
眼障害		霧視、ドライアイ	羞明
胃腸障害	悪心	下痢、便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	上腹部痛、消化不良、鼓腸、口腔内痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、末梢性浮腫、浮腫	倦怠感、発熱、インフルエンザ様疾患
代謝及び栄養障害		食欲減退、低リン血症、血中トリグリセリド増加	高血糖、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症、血中ブドウ糖増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛	背部痛、筋痙縮
神経障害		頭痛、浮動性めまい、注意力障害	味覚不全、嗜眠
肝障害		ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加	高トランスアミナーゼ血症
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	血中尿素増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	労作性呼吸困難、胸水、喘鳴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、皮膚乾燥	手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
血管障害		高血圧	
その他		体重増加、体重減少	

（設定根拠）

（1）重大な副作用の項では、貧血においては発現状況、徴候及び症状の確認に関する注意、副作用発現時の処置方法について、低酸素症においては発現状況を海外臨床試験（LITESPARK-004試験）及び国際共同臨床試験（LITESPARK-005試験）の結果に基づき記載した。なお、処置にあたっては用法及び用量に関連する注意[7.2]も踏まえた対応とすること。

（2）その他の副作用の項では、海外臨床試験（LITESPARK-004試験）及び国際共同臨床試験（LITESPARK-005試験）で発現した0.7%以上の副作用を発現頻度順に記載した。

1.8.4.7　適用上の注意

（1）薬剤交付時の注意

1)　PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

2)　湿気を避けるため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

（設定根拠）

(1)　平成8年3月27日付　日薬連発第240号に基づき、安全性を考慮し、患者の誤飲を防止するため設定した。

(2)　湿気を避ける必要があることから設定した。

1.8.4.8　その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報
UGT2B17及びCYP2C19の両酵素がPoor Metabolizer（PM）である患者において、本剤の曝露量が上昇し、休薬に至った有害事象、Grade 3以上の貧血及び赤血球造血刺激因子製剤の投与を要する貧血の発現割合の増加が認められた。［16.1.2、16.6.3、17.1.2参照］

（設定根拠）

（1）UGT2B17及びCYP2C19の両酵素がPMである患者において、本剤の代謝活性が低いために本剤の曝露量が高くなる可能性がある。また、005試験において、UGT2B17及びCYP2C19の両酵素がPMである患者で、休薬に至った有害事象、Grade 3以上の貧血及び赤血球造血刺激因子製剤の投与を要する貧血の発現割合が増加する傾向が認められたことから、注意喚起するため記載した。

目次

頁
1.9　一般的名称に係る文書 2
1.9.1　一般的名称（JAN） 2
1.9.2　国際一般名（INN） 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称（JAN）

日本における医薬品一般的名称（JAN）及び化学構造式は、令和4年4月18日付薬生薬審発0418第1号により通知された（登録番号303-3-B11）。

【JAN（日本名）】ベルズチファン

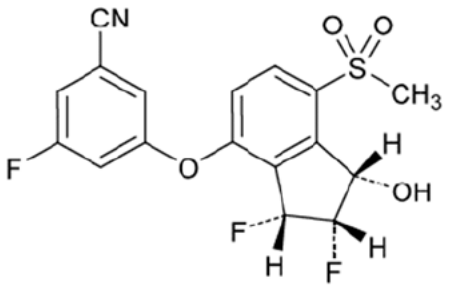
【JAN（英　名）】Belzutifan

【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-(メタンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-イル]オキシ}-5-フルオロベンゾニトリル

（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

【構造式】



【分子式及び分子量】

（分子式）
$C_{17}H_{12}F_3NO_4S$

（分子量）
383.34

【CAS 登録番号】*1672668-24-4*

1.9.2　国際一般名（INN）

r-INN は、List 84（WHO Drug Information, 2020, Vol. 34, No.3, p. 697）に収載された。