目次

表一覧
図一覧
略号及び用語の定義
2.5　臨床に関する概括評価
2.5.1　製品開発の根拠
2.5.1.1　薬理学的分類
2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景
2.5.1.2.1　目標適応症
2.5.1.2.2　疾患又は症状
2.5.1.2.3　現行の治療
2.5.1.3　本剤の開発意義
2.5.1.4　臨床開発計画
2.5.1.4.1　海外での臨床開発経緯
2.5.1.4.2　国内での臨床開発経緯
2.5.1.4.3　臨床データパッケージ
2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価
2.5.2.1　製剤開発及び相対的バイオアベイラビリティ／生物学的同等性
2.5.2.2　絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響
2.5.2.3　生体試料中薬物濃度分析法
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価
2.5.3.1　用法・用量選択及び曝露－反応解析
2.5.3.1.1　MK-6482-005試験（進行腎細胞癌）
2.5.3.1.2　MK-6482-004試験（VHL 病関連腫瘍）
2.5.3.2　薬物動態
2.5.3.2.1　ADME
2.5.3.3　内因性要因及びゲノム薬理学
2.5.3.4　外因性要因
2.5.3.5　曝露量の変動の影響
2.5.3.6　薬力学及び QTc リスク評価
2.5.4　有効性の概括評価
2.5.4.1　005試験－進行 RCC
2.5.4.1.1　試験デザイン及び統計解析計画
2.5.4.1.2　患者の内訳及び試験対象集団
2.5.4.1.3　有効性の結果
2.5.4.1.4　日本人集団の結果
2.5.4.1.5　有効性のまとめ

2.5.5 安全性の概括評価
2.5.5.1 全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約
2.5.5.2 安全性の結果
2.5.5.2.1 全般的な曝露状況
2.5.5.2.2 有害事象の解析
2.5.5.2.3 臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
2.5.5.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性
2.5.5.3 その他の安全性
2.5.5.4 市販後の使用経験
2.5.5.5 日本人集団における安全性の結果
2.5.5.6 安全性のまとめ
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
2.5.6.1 治療の背景
2.5.6.1.1 疾患又は症状
2.5.6.1.2 現行の治療
2.5.6.2 ベネフィット
2.5.6.3 リスク
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価
2.5.7 参考文献

表一覧

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ（生物薬剤学試験及び臨床薬理試験）
表 2.5.1-2　臨床データパッケージ（患者対象試験）
表 2.5.4-1　PFS（中央判定）の解析 005試験 IA1（ITT）
表 2.5.4-2　OS の解析 005試験 IA2（ITT）
表 2.5.4-3　PFS（中央判定）の解析 005試験 IA1（ITT）（日本人集団）
表 2.5.4-4　OS の解析 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）
表 2.5.5-1　有害事象の要約（APaT）
表 2.5.5-2　有害事象の要約－貧血（APaT）
表 2.5.5-3　有害事象の要約－低酸素症（APaT）

図一覧

図 2.5.1-1　RCC 診療のアルゴリズム（本邦）
図 2.5.1-2　進行腎癌に対する薬物療法の選択基準（本邦）
図 2.5.1-3　再発又はⅣ期症例に対する全身療法（米国）
図 2.5.1-4　ccRCC に対する一次及び二次全身療法（欧州）
図 2.5.4-1　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA1（ITT）
図 2.5.4-2　OS の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（ITT）
図 2.5.4-3　FKSI-DRS スコアの悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（PRO FAS）
図 2.5.4-4　EORTC QLQ-C30の全般的健康状態／QoL スコアの悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（PRO FAS）
図 2.5.4-5　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA1（ITT）（日本人集団）
図 2.5.4-6　OS の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
ARNT	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator	—
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-24	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours	投与後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-tau	Area under the plasma concentration-time curve over 1 dose interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCavg	AUCss based on average dose intensity up to the event	イベント発現までの平均用量に基づく AUCss
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
BCS	Biopharmaceutics classification system	—
BID	Twice daily	1日2回
BMI	Body mass index	体格指数
BOR	Best overall response	最良総合効果
ccRCC	Clear cell renal cell carcinoma	淡明細胞型腎細胞癌
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmin	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原4
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eDMC	External data monitoring committee	外部データモニタリング委員会
EM	Extensive metabolizer	—
EORTC QLQ-C30	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30	—
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
E-R	Exposure-response	曝露－反応
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FFP	Fit-for-purpose	開発初期製剤
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index-disease-related symptoms	—
FMF	Final market formulation	市販候補製剤
FMI	Final market image	市販予定製剤

略号	定義	
GBM	Glioblastoma multiforme	多形膠芽腫
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
HIF	Hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
IA1	Interim analysis 1	1回目の中間解析
IA2	Interim analysis 2	2回目の中間解析
ICI	Immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害剤
IM	Intermediate metabolizer	—
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium	—
IO	Immuno-oncology	—
ITT	Intent-to-treat	—
KPS	Karnofsky performance status	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ORR	Objective response rate / Overall response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
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
pH	Potential hydrogen	水素イオン指数
PM	Poor metabolizer	—
pNET	Pancreatic neuroendocrine tumors	膵神経内分泌腫瘍
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient reported outcomes	患者アンケート
PS	Performance status	—
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
QD	Once daily	1日1回
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン第1.1版
RP2D	Recommended phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
t1/2	Elimination half-life	消失半減期
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
Tmax	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Time to response	奏効までの期間
TTS	Time to surgery	手術までの期間
UGT	Uridine 5'-diphosphate	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転

略号	定義	
	glucuronosyltransferase	移酵素
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
VHL	von Hippel Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

正常な状態では、HIF-2α に対する酸素依存的な翻訳後修飾により、VHL 蛋白質は HIF-2α を認識し、標的として速やかに分解する。低酸素状態及び VHL 蛋白質の機能が喪失している状態では、HIF-2α が過度に安定化され、HIF-2α が HIF-1β（別名 ARNT）と結合し、活性化された転写因子が核内に異常蓄積する[5.4: 05BV4N] [5.4: 05BTHN]。その結果、血管新生、増殖及び腫瘍代謝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。

MK-6482（ベルズチファン、PT-2977）は、経口投与可能なファーストインクラスの低分子 HIF-2α 阻害剤である。MK-6482は、HIF-2α と HIF-1β のヘテロ二量体形成を選択的に阻害し、VHL 蛋白質の機能が喪失している状態（VHL 病では生殖細胞系列変異、進行 RCC では体細胞変異）において、血管新生、増殖及び腫瘍代謝に関連する低酸素下で誘導される遺伝子の転写を阻害する。

2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景

2.5.1.2.1　目標適応症

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

2.5.1.2.2　疾患又は症状

腎癌の約85%が RCC であり、このうち約70%が淡明細胞型である[5.4: 08GFZV]。腎癌は、世界全体で男性では11番目に多く、女性では16番目に多い癌である[5.4: 06DVK5]。2020年の GLOBOCAN の報告によると、世界全体で、腎癌（腎盂癌を含む）の新規罹患数は年間で431,288人、死亡数は179,368人と推定されている[5.4: 06DVK5]。米国では、2023年の腎癌（腎盂癌を含む）の罹患数及び死亡数は、それぞれ81,800人及び14,890人[5.4: 507]、また、欧州では、2020年の腎癌（腎盂癌を含む）の罹患数及び死亡数は、それぞれ138,600人及び54,100人になると見込まれている[5.4: 508]。日本では、腎及び尿路（膀胱を除く）癌の罹患数は30,458人（2019年）、死亡数は9,797人（2021年）であり、増加傾向が続いている[5.4: 501] [5.4: 502]。

RCC 患者の約1/3では、診断時に切除不能病変又は転移が認められており、限局性腫瘍を有する患者の20%～30%は腎摘除後も最終的に再発する[5.4: 08GFZV]。米国における5年生存率は、腎癌（腎盂癌を含む）患者全体で77%であるものの、遠隔転移例では僅か15%程度である[5.4: 509]。

2.5.1.2.3　現行の治療

RCC 診療のアルゴリズムを[図 2.5.1-1]に示す。RCC 治療の原則は手術であり、腫瘍の範囲によって腎部分切除術や腎摘除術等が選択され、転移が認められた場合でも予後の改善を期待して腎

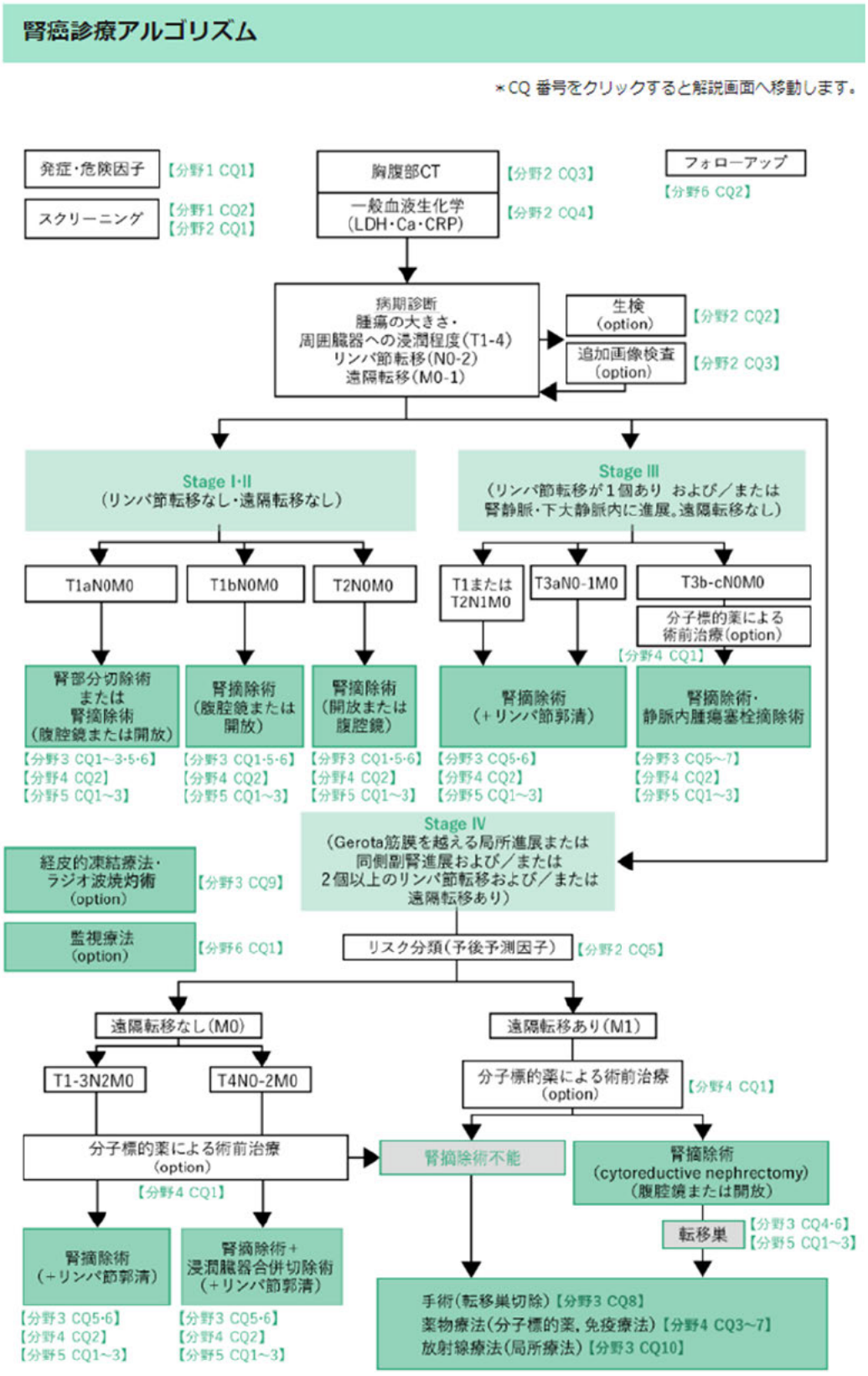
摘除術を行うことがある。腎摘除術不能の転移性の RCC に対しては、主に薬物療法（免疫療法や分子標的薬）が選択され、それ以外に手術（転移巣切除術）や放射線療法がある[5.4: 504]。国内外のガイドラインに基づく薬物療法の選択基準を[図 2.5.1-2]、[図 2.5.1-3]及び[図 2.5.1-4]に示す[5.4: 510] [5.4: 08GFZV] [5.4: 07Y77R]。国内外のガイドラインでは、IMDC のリスク分類に関係なく、PD-1/L1阻害剤と VEGF 標的療法の併用レジメンを一次治療として推奨している。また IMDC リスク分類で中間及び高リスクの患者に対しては、ニボルマブとイピリムマブの併用療法も一次治療として推奨されている。さらに患者の状態に応じて VEGF 標的薬単剤による治療が選択される場合もある。二次治療以降では、前治療で使用されたレジメンに応じて VEGF 標的薬や抗腫瘍免疫薬を含むレジメン等が選択される。したがって、一部日本では承認されていないレジメンがあるものの、国内外の薬物療法の治療体系に大きな差異はない。

進行 RCC 患者の治療パラダイムは大きく進展したが、ICI 及び VEGF 標的療法による前治療歴を有する患者に対しては、エビデンスに基づく治療選択肢が引き続き必要とされている。現行の NCCN 治療ガイドライン[5.4: 08GFZV]では、ICI による前治療歴を有する ccRCC 患者の治療に対して推奨されるレジメンは特定されていない。アキシチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、エベロリムス及びチボザニブは、一次標準治療として主に VEGFR TKI 又は非 ICI／非 TKI を投与された治験参加者を対象とした無作為化比較試験に基づいて承認されたため、これらのレジメンはカテゴリー2A の推奨に再分類された。なお、二次治療以上の前治療歴を有する患者に対しては、NCCN 治療ガイドラインにおいてチボザニブが推奨されているが、日本では承認されていない。

PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法の併用又は逐次療法後の進行 RCC 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験は実施されていない。最近では、ICI による前治療歴を有する進行 RCC 患者を対象に、カボザンチニブとアテゾリズマブの併用投与とカボザンチニブの単剤投与を比較する第Ⅲ相試験（CONTACT-03試験）が実施されたが、統計的に有意な PFS の改善は認められなかった[5.4: 08BHJJ]。

したがって、PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法による前治療歴を有する患者の治療成績を改善するアンメットニーズは依然として高い。

図 2.5.1-1　　RCC 診療のアルゴリズム（本邦）



[5.4: 504]より

図 2.5.1-2　　進行腎癌に対する薬物療法の選択基準（本邦）

	分類	推奨治療薬
一次治療	淡明細胞型腎細胞癌（低リスク）	ペムブロリズマブ＋アキシチニブ併用，ニボルマブ＋カボザンチニブ併用，ペムブロリズマブ＋レンバチニブ併用 アベルマブ＋アキシチニブ併用，スニチニブ，パゾパニブ （ソラフェニブ，インターフェロン-α，低用量インターロイキン-2）
	淡明細胞型腎細胞癌（中リスク）	イピリムマブ＋ニボルマブ併用，ペムブロリズマブ＋アキシチニブ併用，ニボルマブ＋カボザンチニブ併用，ペムブロリズマブ＋レンバチニブ併用 アベルマブ＋アキシチニブ併用，カボザンチニブ スニチニブ，パゾパニブ （ソラフェニブ，インターフェロン-α，低用量インターロイキン-2）
	淡明細胞型腎細胞癌（高リスク）	イピリムマブ＋ニボルマブ併用，ペムブロリズマブ＋アキシチニブ併用，ニボルマブ＋カボザンチニブ併用，ペムブロリズマブ＋レンバチニブ併用 アベルマブ＋アキシチニブ併用，カボザンチニブ （スニチニブ，テムシロリムス）
	非淡明細胞癌	スニチニブ，テムシロリムス
二次治療	チロシンキナーゼ阻害薬後	ニボルマブ，カボザンチニブ，アキシチニブ （エベロリムス，ソラフェニブ）
	サイトカイン療法後	アキシチニブ，ソラフェニブ（スニチニブ，パゾパニブ）
	mTOR 阻害薬後	臨床試験等
三次治療	チロシンキナーゼ阻害薬２剤後	ニボルマブ，カボザンチニブ （エベロリムス）
	チロシンキナーゼ阻害薬／mTOR 阻害薬後	ソラフェニブ，アキシチニブ（スニチニブ，パゾパニブ）
	その他	臨床試験等

＊（　）内の薬剤は，標準的推奨薬の投与が適さない場合の代替治療薬
リスク分類は IMDC 分類による
[5.4: 510]より

図 2.5.1-3　　再発又はIV期症例に対する全身療法（米国）

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2024
Kidney Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	**Preferred Regimens**	**Other Recommended Regimens**	**Useful in Certain Circumstances**
Favorable[a]	• Axitinib + pembrolizumab[b] (category 1) • Cabozantinib + nivolumab[b] (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab[b] (category 1)	• Axitinib + avelumab[b] • Cabozantinib (category 2B) • Ipilimumab + nivolumab[b] • Pazopanib • Sunitinib	• Active surveillance[c] • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2[d] (category 2B)
Poor/ intermediate[a]	• Axitinib + pembrolizumab[b] (category 1) • Cabozantinib + nivolumab[b] (category 1) • Ipilimumab + nivolumab[b] (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab[b] (category 1) • Cabozantinib	• Axitinib + avelumab[b] • Pazopanib • Sunitinib	• Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2[d] (category 3) • Temsirolimus[e] (category 3)

[a] Risk Models to Direct Treatment (IMDC criteria or MSKCC Prognostic Model) (KID-D).
[b] NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.
[c] Rini BI, et al. Lancet Oncol 2016;17:1317-1324. Harrison MR, et al. Cancer 2021;127:2204-2212. Bex A. Cancer 2021;127:2184-2186.
[d] Patients with excellent performance status and normal organ function.
[e] The poor risk model used in the global advanced renal cell carcinoma (ARCC) trial to direct treatment with temsirolimus included at least 3 of the following 6 predictors of short survival: <1 year from the time of diagnosis to start of systemic therapy, Karnofsky performance status score 60–70, hemoglobin less than the lower limit of normal (LLN), corrected calcium >10 mg/dL, LDH >1.5 times the upper limit of normal (ULN), and metastasis in multiple organs. Hudes G, et al. N Engl J Med 2007;356:2271-2281.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

KID-C
1 OF 3

Version 1.2024, 08/21/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2024
Kidney Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY (IN ALPHABETICAL ORDER BY CATEGORY)			
Immuno-oncology (IO) Therapy History Status	**Preferred Regimens**	**Other Recommended Regimens**	**Useful in Certain Circumstances**
IO Therapy Naïve	• None	• Axitinib + pembrolizumab[b] • Cabozantinib • Cabozantinib + nivolumab[b] • Ipilimumab + nivolumab[b] • Lenvatinib + everolimus • Lenvatinib + pembrolizumab[b] • Nivolumab[b]	• Axitinib • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib • Tivozanib[f] • Belzutifan (category 2B) • Bevacizumab[g] (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients[d] (category 2B) • Temsirolimus[e] (category 2B) • Axitinib + avelumab[b] (category 3)
Prior IO Therapy	• None	• Axitinib • Cabozantinib • Lenvatinib + everolimus • Tivozanib[f]	• Axitinib + pembrolizumab[b] • Cabozantinib + nivolumab[b] • Everolimus • Ipilimumab + nivolumab[b] • Lenvatinib + pembrolizumab[b] • Pazopanib • Sunitinib • Belzutifan (category 2B) • Bevacizumab[g] (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients[d] (category 2B) • Temsirolimus[e] (category 2B) • Axitinib + avelumab[b] (category 3)

[b] NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.
[d] Patients with excellent performance status and normal organ function.
[e] The poor risk model used in the global ARCC trial to direct treatment with temsirolimus included at least 3 of the following 6 predictors of short survival: <1 year from the time of diagnosis to start of systemic therapy, Karnofsky performance status score 60–70, hemoglobin <LLN, corrected calcium >10 mg/dL, LDH >1.5 times the ULN, and metastasis in multiple organs. Hudes G, et al. N Engl J Med 2007;356:2271-2281.
[f] For patients who received ≥2 prior systemic therapies.
[g] An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

KID-C
2 OF 3

Version 1.2024, 08/21/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

[5.4: 08GFZV]より

図 2.5.1-4　　ccRCC に対する一次及び二次全身療法（欧州）

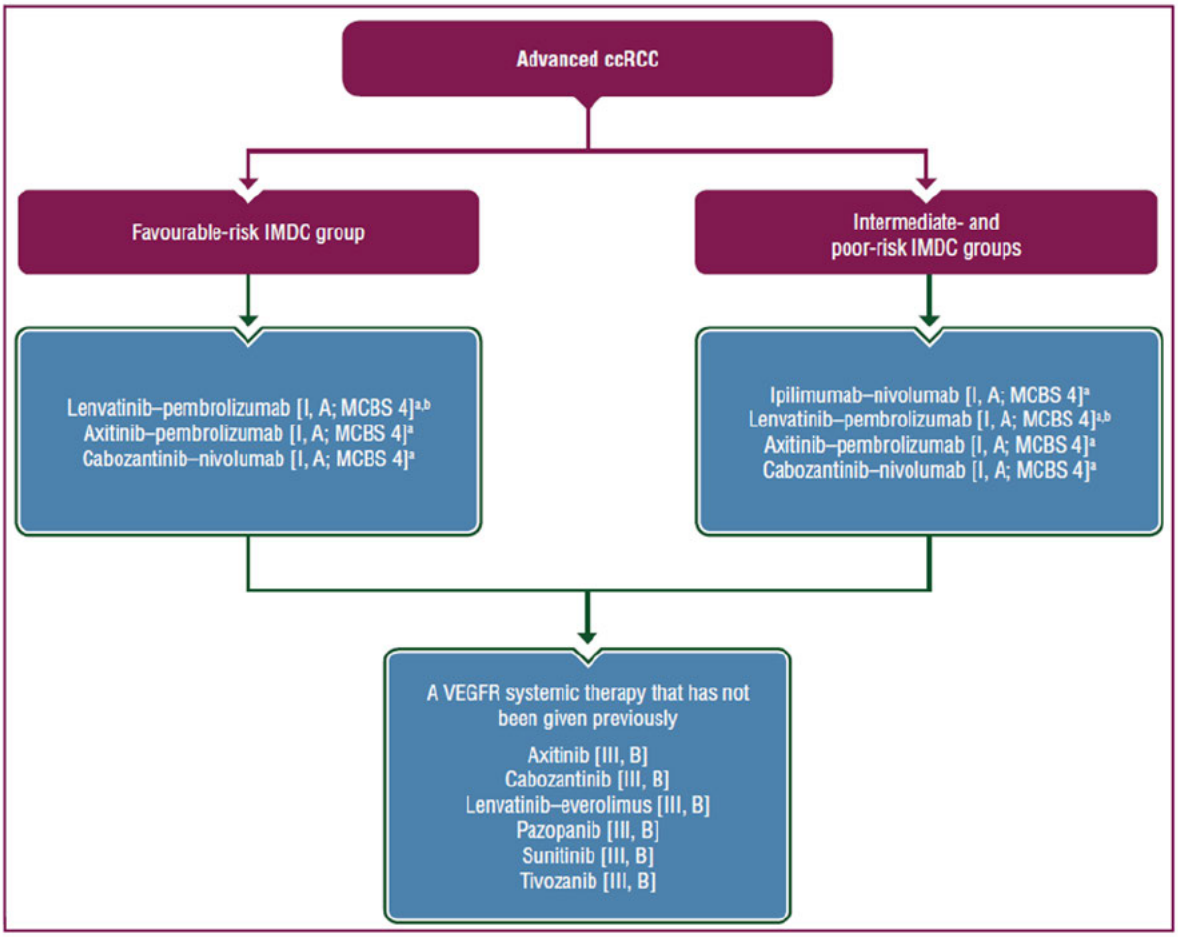


Figure 1. Systemic first- and second-line treatment of ccRCC.
Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy.
ccRCC, clear cell renal cell cancer; EMA, European Medicines Agency; ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale; FDA, Food and Drug Administration; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Scale; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.
[a] ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA or FDA. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1).
[b] FDA approved; not currently EMA approved.

[5.4: 07Y77R]より

2.5.1.3　　本剤の開発意義

MK-6482は、HIF-2α と HIF-1β のヘテロ二量体形成を選択的に阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示す経口投与可能な低分子化合物である。既存の RCC 治療薬は免疫チェックポイント分子（PD-1/PD-L1/CTLA-4）、VEGF、mTOR を標的とする一方、MK-6482は HIF-2α を標的とする薬剤であり、既存の RCC 治療薬と異なる作用機序を持つ。散発性 ccRCC の90%超は、*VHL* 遺伝子の体細胞変異又はエピジェネティックなサイレンシングのいずれかを有し、その結果 VHL 蛋白質の機能が喪失する[5.4: 05BTLJ]。MK-6482は、VHL 蛋白質の機能喪失に伴う HIF-2α の過剰蓄積という RCC に特徴的な分子病理学的メカニズムに適した新規の分子標的薬剤である。

根治切除不能又は転移性の RCC の治療に関して、近年、特に一次治療として ICI 及び VEGF 標的療法の併用療法による新たな標準療法が複数確立された。しかし、ICI 及び VEGF 標的療法による前治療を有する患者（Post-IO/TKI）に対する次治療としての標準療法は確立されていなかった。

現在においても臨床現場で二次治療に用いられる薬剤は、一次治療として VEGF 標的療法が標準療法であった時代（Post-TKI）に承認された薬剤、すなわち免疫チェックポイント分子（PD-1）、VEGF、mTOR を標的とする既存の RCC 治療薬のみであり、Post-IO/TKI 患者のための新規作用機序を有する治療選択肢への高いアンメットニーズが存在している。

最近では、ICI による前治療歴を有する進行 RCC 患者（Post-IO）を対象に、カボザンチニブとアテゾリズマブの併用投与をカボザンチニブの単剤投与を対照として比較する第Ⅲ相試験（CONTACT-03試験）が実施されたが、統計的に有意な PFS の改善は認められなかった[2.5.1.2.3 項]。現在用いられている治療法により、進行 RCC 患者の転帰は改善しているものの、既治療患者を対象とした上記の第Ⅲ相試験の結果では、PFS の中央値が10ヵ月程度に留まっている[5.4: 08BHJJ]。VEGF 標的療法による前治療歴を有する進行 RCC 患者を対象とした METEOR 試験では、カボザンチニブがエベロリムスと比較して PFS 及び OS を有意に延長したが[5.4: 059HGM]、本試験の対象患者は Post-TKI の患者である。近年の実臨床をより反映している Post-IO/TKI 患者における次治療としてカボザンチニブを評価した検証的試験は実施されておらず、その臨床的意義は未だ確立されていない。また、[2.5.1.2.2 項]に記載したとおり、遠隔転移を有する患者の5年生存率は15%程度にすぎず、進行 RCC は依然として予後不良の疾患であることから、臨床的ベネフィットの持続や治癒を目指した新規薬剤又は併用療法の更なる開発が求められている。

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　海外での臨床開発経緯

MK-6482は、Peloton Therapeutics 社で開発が開始され、2019年に Merck Sharp & Dohme LLC に導入された。

MK-6482のヒト初回投与試験として、2016年12月より、進行固形がん患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（001試験）を実施し、MK-6482の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討した。本試験は、進行固形がん患者を対象とした用量漸増パート（パート1A）、既治療の局所進行又は転移性の ccRCC 患者を対象とした拡大パート（パート1B）及び GBM 患者を対象とした追加拡大パート（パート2）で構成される。パート1A（20～240 mg QD 又は120 mg BID）の結果、臨床推奨用法・用量として120 mg QD が選択され、パート1B（120 mg QD）において、局所進行又は転移性 RCC に対して本剤の期待できる効果及び良好な安全性プロファイルが示された。また、MTD には到達しなかった。これらの結果から、2018年5月より、即時手術を必要としない VHL 病関連 RCC 患者を対象として、MK-6482の有効性及び安全性を評価する海外第Ⅱ相試験（004試験）を実施した。本試験では、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍（CNS 血管芽腫、膵臓病変、pNET 及び網膜血管腫等）を有する患者も対象とした。その結果、MK-6482は VHL 病関連 RCC をはじめとする 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を示し、管理可能な安全性プロファイルを示した。本試験の結果に基づき、米国では、2021年8月に、VHL 病関連の RCC、CNS 血管芽腫及び pNET の治療薬として承認を取得した。

また、2020年2月より、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とエベロリムスの有効性及び安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（005試験）を実施した。その結果、主要評価項目の1つである PFS において、MK-6482群はエベロリムス群と比較して統計的に有意で臨床的に意味のある改善を示し、もう1つの主要評価項目である OS では、統計的な有意差は認められなかったものの、OS の改善傾向を示した。MK-6482の忍容性は全般的に良好であり、MK-6482の管理可能な安全性プロファイルが示された。

005試験の結果に基づき、米国では、2023年12月に、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 に対する治療薬として承認を取得した。欧州では、2023年11月に、005試験の結果に基づき進行 RCC、004試験の結果に基づき VHL 病関連の RCC、CNS 血管芽腫及び pNET に対する新規効能又は効果を目指した承認申請が行われた。

2.5.1.4.2　国内での臨床開発経緯

国内では、第 I 相試験として、007試験及び025試験を実施した。007試験は、日本人及び白人健康被験者を対象に、MK-6482 40 mg を単回経口投与した際の MK-6482及び非活性代謝物 PT3317の血漿中薬物動態データを得ることを目的として、20[redacted]年[redacted]月より実施した。025試験は、日本人健康被験者を対象に、MK-6482 80及び120 mg を単回経口投与した際の MK-6482の血漿中薬物動態データを得ることを目的として、2022年4月より実施した。MK-6482の代謝には主に UGT2B17及び CYP2C19が関与することが示されており、これらの代謝酵素の遺伝子多型が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

第Ⅲ相試験として、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 患者を対象とした005試験に、20[redacted]年[redacted]月より日本も参加した。本試験では、Safety Run-in Phase を設定し、日本人患者を無作為化する前に、日本人での安全性及び忍容性を評価した（なお、Safety Run-in Phase に登録された患者は ITT 集団及び APaT 集団には含まれない）。また、MK-6482投与により EPO の産生低下に伴う貧血の発現が想定されたことから、本試験では、貧血症状を呈した患者に対して、治験担当医師の判断及び患者の希望に基づき、ESA 投与又は輸血等の支持療法を行った。

日本での005試験の開始に先立ち、20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]を実施した結果、機構から[redacted]との見解を得ている。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[2.5.1.4.1 項]に記載したとおり、005試験の結果、主要評価項目の1つである PFS において、MK-6482群はエベロリムス群と比較して統計的に有意で臨床的に意味のある改善を示し、また、MK-6482の管理可能な安全性プロファイルが示された。日本人集団においても、全集団と概して同様の有効性及び安全性が示された。

以上の結果を踏まえ、20[redacted]年[redacted]月、医薬品[redacted]を実施し、[redacted]との見解を得た。

2.5.1.4.3　臨床データパッケージ

機構との相談で得られた助言を踏まえ、本剤の製造販売承認申請のために構築した臨床データパッケージを[表 2.5.1-1]及び[表 2.5.1-2]に示す。

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ（生物薬剤学試験及び臨床薬理試験）

試験の種類	試験番号（実施地域）	資料区分	目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路）	割付けされた症例数（例）	投与期間	試験の進行状況
第 I 相試験	002試験（海外）	参考	薬物動態（FFP の食事の影響）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	MK-6482（FFP）120 mg を空腹時に単回経口投与 MK-6482（FFP）120 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与	16	単回	完了
第 I 相試験	014試験（海外）	参考	薬物動態（FMI の食事の影響）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	MK-6482（FMI）120 mg を空腹時に単回経口投与 MK-6482（FMI）120 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与	14	単回	完了
第 I 相試験	006試験（海外）	参考	薬物動態（FFP と FMF との相対的バイオアベイラビリティ）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー	MK-6482（FFP）120 mg を単回経口投与 MK-6482（FMF）120 mg を単回経口投与 MK-6482（FMF）200 mg を単回経口投与	18	単回	完了
第 I 相試験	019試験（海外）	参考	薬物動態（[redacted]含有率の影響）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー	MK-6482（FMI、[redacted]）120 mg を単回経口投与 MK-6482（[redacted]）120 mg を単回経口投与 MK-6482（[redacted]）120 mg を単回経口投与	18	単回	完了
第 I 相試験	008試験（海外）	参考	薬物動態（マスバランス）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非盲検、1期	[^{14}C]MK-6482 120 mg（約 200 μCi）を単回経口投与	6	単回	完了
第 I 相試験	007試験（日本）	評価	薬物動態（CYP2C19表現型の影響、日本人と白人の比較）、安全性及び忍容性	日本人及び白人健康被験者	非無作為化、非盲検	MK-6482（FMF）40 mg を単回経口投与	49	単回	完了
第 I 相試験	020試験（海外）	参考	薬物動態（肝機能障害の影響）、安全性及び忍容性	非日本人中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者	非無作為化、非盲検	MK-6482（FMI）80 mg を単回経口投与	17	単回	完了
第 I 相試験	021試験（海外）	参考	薬物動態（腎機能障害の影響）、安全性及び忍容性	非日本人末期腎不全被験者及び対照健康被験者	非無作為化、非盲検	MK-6482（FMI）120 mg を単回経口投与	14	単回	完了

表 2.5.1-1　　臨床データパッケージ（生物薬剤学試験及び臨床薬理試験）（続き）

試験の種類	試験番号（実施地域）	資料区分	目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路）	割付けされた症例数（例）	投与期間	試験の進行状況
第 I 相試験	025試験（日本）	評価	薬物動態（UGT2B17 PM/CYP2C19 IM及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM）、安全性及び忍容性	日本人健康被験者	非無作為化、非盲検	MK-6482（FMI）80 mg を単回経口投与 MK-6482（FMI）120 mg を単回経口投与	24	単回	完了
第 I 相試験	009試験（海外）	参考	薬物動態（ミダゾラムとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非日本人健康被験者	非無作為化、非盲検、投与順序固定	第1期：ミダゾラム2 mg を単回経口投与 第2期：第2～7日に MK-6482（FMF）120 mg を1日1回経口投与、第8日に MK-6482（FMF）120 mg 及びミダゾラム2 mg を併用で経口投与	14	反復（7日間）	完了

CYP：チトクロム P450、FFP：開発初期製剤、FMF：市販候補製剤、FMI：市販予定製剤、IM：Intermediate metabolizer 、PM：Poor metabolizer 、UGT：ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素

C Confidential

表 2.5.1-2　臨床データパッケージ（患者対象試験）

試験の種類	試験番号（実施地域）	資料区分	目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法）	割付けされた症例数（日本人集団†）	投与期間	試験の進行状況
第Ⅲ相試験	005試験（国際共同）	評価	有効性及び安全性の評価	進行 RCC 患者	多施設共同、非盲検	Safety Run-in Cohort‡：MK-6482 120 mg QD	9例（9例）	—§	実施中
					無作為化、多施設共同、非盲検	本体パート：MK-6482 120 mg QD エベロリムス 10 mg QD	MK-6482 120 mg QD：374例（20例） エベロリムス 10 mg QD：372例（24例）		
第Ⅱ相試験	004試験（海外）	参考	有効性、安全性及び薬物動態の評価	VHL 病関連 RCC 患者#	非無作為化、多施設共同、非盲検	MK-6482 120 mg QD	61例	—‖	実施中
第Ⅱ相試験	013試験（海外）	参考	有効性、薬物動態及び安全性の評価	進行 RCC 患者	無作為化、並行群間、多施設共同、非盲検	MK-6482 120 mg QD MK-6482 200 mg QD	MK-6482 120 mg QD：76例 MK-6482 200 mg QD：78例	—§	実施中
第Ⅰ相試験	001試験（海外）	評価	安全性、薬物動態・薬力学及び有効性の評価	進行固形がん患者	非無作為化、多施設共同、非盲検	パート1A（用量漸増）：MK-6482 20～240 mg QD 又は120 mg BID パート1B：120 mg QD パート2：120 mg BID	パート1：進行固形がん患者95例 パート1A：進行固形がん患者43例 パート1B：進行 RCC 患者52例 パート2：GBM 患者25例	—¶	実施中
安全性併合解析	001試験 004試験 005試験 013試験	評価	安全性の評価	各試験で MK-6482 120 mg QD 投与を受けた患者	—	MK-6482 120 mg QD	001試験：58例 004試験：61例 005試験：381例（Safety Run-in Cohort 9例を含む29例） 013試験：76例	—	—

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

C Confidential

2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本薬の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は、GCP に従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発及び相対的バイオアベイラビリティ／生物学的同等性

MK-6482はBCS クラス II の化合物である。MK-6482の[redacted]は低溶解性のため、経口バイオアベイラビリティを改善するために[redacted]として製剤化した。[redacted]は[redacted]により製造される。当初、VHL 病関連の RCC 患者を対象とした主要な第 II 相試験（004試験）を含む臨床開発プログラムにおいて、FFP を使用した。FMF に至るその後の製剤開発において、フィルムコーティング及び[redacted]を追加した。これらの[redacted]は、溶出挙動を変化させず、製剤の経口バイオアベイラビリティを変化させないと予想された。さらに、[redacted] mmol/L[redacted]において、FFP 及び FMF は[redacted]分で[redacted]%以上の溶出率を示し、類似した溶出性を示すことを確認した。臨床開発プログラムにおいて FFP から FMF に切り替える前に、FFP と FMF の相対的経口バイオアベイラビリティを評価した[MK-6482-006試験（006試験）]。この試験では、MK-6482の AUC の幾何平均比（FMF/FFP）の90%信頼区間が生物学的同等性の範囲内であった[2.7.1.2.2 項]。

FMF と同一処方である FMI は、[redacted]するために開発した。FMI に至る[redacted]は、各種試験液を用いて、FMI は FMF と類似した溶出性を示すことを確認した[3.2.P.2.3.2 項]。同一の処方、[redacted]及び in vitro での類似性の立証に基づき、FMI と FMF は同等であることは十分に立証されていると考える。

pH が上昇しても MK-6482[redacted]及び[redacted]により調整した[redacted]の[redacted]の溶解度は低下しない[2.7.1.1.3.1 項]。したがって、胃内 pH を調節する薬剤（プロトンポンプ阻害剤等）の併用の有無にかかわらず MK-6482を投与することができる。

MK-6482の[redacted]は[redacted]に比べて溶解度が著しく高い。したがって、MK-6482の経口バイオアベイラビリティを改善するため、[redacted]により調整した[redacted]のフィルムコーティング錠として製剤化している。MK-6482-019試験（019試験）において、MK-6482の薬物動態に対する原薬の[redacted]（含量として[redacted]及び[redacted]）の影響を評価した。最大[redacted]の[redacted]を含有する製剤は、経口バイオアベイラビリティに本質的な影響を及ぼさなかった[2.7.1.2.4 項]。

臨床試験において使用した FFP、FMF 及び FMI の処方を[表2.7.1-1]に示す。臨床試験において使用した製剤を[表2.7.1-2]に示す。

2.5.2.2　絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

MK-6482の絶対的バイオアベイラビリティは評価していない。MK-6482の薬物動態に対する食事の影響を評価する2つの第 I 相試験を実施した。[2.7.1.3.2 項]に記載したように、FFP［MK-6482-002（002試験）］及び FMI［MK-6482-014（014試験）］を投与した際に、空腹時と比較して、高脂肪・高カロリー食の摂取は MK-6482の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。いずれの試験においても、高脂肪・高カロリー食は MK-6482の AUC に影響を及ぼさなかった。Cmax は食後投与した際に低く（FFP で35%、FMI で24%）、いずれの試験でも Tmax は約2時間遅延したことから、食事が MK-6482の吸収速度に影響を及ぼす可能性が示唆された。曝露量（AUC）は食事の有無にかかわらず同様であったことから、高脂肪・高カロリー食摂取後に認められた Cmax の低下は臨床的に意味があるものではないと考えられた。

2.5.2.3　生体試料中薬物濃度分析法

[付録 2.7.1-1]、[付録 2.7.1-2]及び[付録 2.7.1-3]に示すとおり、ヒト血漿中及び尿中の MK-6482及びそのグルクロン酸抱合体である PT3317を LC-MS/MS 法を用いて定量した。規制当局のガイドラインに基づき、分析法バリデーション及び実試料の分析を実施した。血漿中及び尿中の MK-6482及び PT3317の分析法のバリデーションデータの要約並びにその報告書の参照先を[付録 2.7.1-4]、[付録 2.7.1-5]、[付録 2.7.1-6]、[付録 2.7.1-7]及び[付録 2.7.1-8]に示す。血漿中及び尿中の MK-6482及び PT3317濃度の測定結果並びにその報告書の参照先を[付録 2.7.1-9]及び[付録 2.7.1-10]に示す。ヒト血漿中及び尿中の MK-6482及び PT3317は、-20°C 並びに-80°C で凍結融解安定性が確認されており、すべての試料はこの安定性の範囲内で分析された。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

MK-6482の臨床薬理開発プログラムにて、非 RCC 固形がん患者及び健康被験者を対象に MK-6482の薬物動態及び薬力学を評価した。第 I 相試験では、MK-6482 240 mg までの QD 投与（120 mg BID 投与を含む）を受けた固形がん患者95例、並びに MK-6482 200 mg までの単回投与又は120 mg QD で7日間投与を受けた健康被験者172例、中等度肝機能障害被験者9例及び末期腎不全被験者8例を対象とした。

In vitro 試験より、MK-6482の主な代謝経路は、UGT2B17によるグルクロン酸抱合化及び CYP2C19による酸化であり、CYP3A4による酸化もわずかに認められた[2.6.4.7.1 項]。UGT2B17及び CYP2C19（いずれも遺伝子多型を有する代謝酵素）の表現型が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を、日本人閉経後健康被験者を対象とした2つの第 I 相試験［MK-6482-007試験（007試験）及び MK-6482-025試験（025試験）］で評価した[2.7.2.2.3 項]。さらに、健康成人に[^{14}C] MK-6482を120 mg（200 µCi）の用量で投与した際の MK-6482の吸収、代謝、排泄及びマスバランスを検討した［MK-6482-008試験（008試験）］。

内因性要因として、患者背景である年齢、性別、体重／BMI、人種、民族、病態／がん種（健康被験者、VHL 病関連 RCC 患者、進行 RCC 患者又はその他の非 RCC 進行固形がん患者）、腎機能障害及び肝機能障害を選択し、これらの内因性要因が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を、母集団薬物動態解析に基づいて評価した[2.7.2.3.1.1 項]。また、UGT2B17及び CYP2C19の表現型が薬物動態に及ぼす影響も評価した。さらに、第 I 相試験において中等度肝機能障害［MK-6482-020試験（020試験）］及び末期腎不全［MK-6482-021試験（021試験）］が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

外因性要因の評価のため、in vitro 試験に基づき、MK-6482が基質となる及び／又は MK-6482が併用薬の薬物動態に作用する影響を検討した[2.7.2.3.4 項]。また、ミダゾラムを用いた臨床薬物相互作用試験において、MK-6482 120 mg QD 投与時の CYP3A4誘導作用を検討した［MK-6482-009試験（009試験）］。

進行 RCC 患者において、有効性[2.7.2.3.1.2 項]、安全性[2.7.2.3.1.3 項]及び薬力学マーカー[2.7.2.3.1.4 項]に関する E-R 解析を実施し、MK-6482の用量設定根拠とした。有効性に関する E-R 解析では、関連する様々な腫瘍特異的な離散／連続変数及びイベント発現までの期間（すなわち、ORR、DCR、BOR、TTR、TTS、DOR 及び PFS）と曝露量との関係を評価した。004試験及び005試験の安全性に関する E-R 解析では、Grade 3以上の貧血及び Grade 3以上の低酸素症の安全性評価項目を評価した。また、VHL 病関連 RCC 患者及び進行 RCC 患者において、減量、投与中止及び休薬が曝露量に及ぼす影響も評価した[2.7.2.3.1.2 項] [2.7.2.3.1.3 項]。

QTc 間隔に対する MK-6482の影響を評価するため、004試験のデータを用いた時点別解析及び濃度－QTc 解析により、QTc 間隔のベースラインからの変化量の平均値を評価した[2.7.2.3.5 項]。

中程度の CYP2C19誘導剤（フェニトイン）が MK-6482の薬物動態に及ぼす影響を検討するための薬物相互作用試験を実施予定である。この試験は本承認申請時点では終了していないが、[付録2.7.2-1]に要約した。

2.5.3.1　用法・用量選択及び曝露－反応解析

MK-6482は、VHL 病関連の RCC、CNS 血管芽腫又は pNET の治療を要するが、即時手術を必要としない VHL 病成人患者に対する治療薬として、120 mg QD の用法・用量で米国及び他国で承認されている。また、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 成人患者に対する治療薬として、米国では2023年12月に承認された。

ヒト初回投与試験である001試験は、進行固形がん患者を対象とした広い用量範囲で用量漸増した試験であった。用量漸増パート1A（43例）では、20～240 mg（120 mg BID 投与を含む）の MK-6482を投与した際の薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を評価した[2.7.2.2.1.1 項]。MTD には到達しなかった。RP2D は、安全性、薬物動態及び120 mg QD を超える用量で薬力学的反応（EPO 低下）が一定になる可能性を考慮して、120 mg QD 投与を選択した[5.3.5.2.3: P001V02]。

臨床推奨用法・用量である120 mg QD 投与は、進行 RCC 患者を対象とした無作為化第Ⅲ相試験

（005試験）[2.7.3.2 項] [2.7.4.2 項]から得られた有効性及び安全性データ、並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応関係によって、妥当性が裏付けられている。

また、日本人集団での曝露量は非アジア人集団に比べ増加したものの、005試験において、日本人集団の有効性は概して全集団と明確に異なる傾向は認められず、日本人集団の安全性も全集団の結果と概して同様であったことから、日本人集団でも120 mg QD が適用でき、内因性要因による用量調節は必要ないと考えた[2.7.2.1.3.4 項]。

2.5.3.1.1　MK-6482-005試験（進行腎細胞癌）

進行 RCC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（005試験）の2022年6月13日にデータカットオフした2回目の中間解析の結果から得られた良好な有効性及び安全性データは、進行 RCC 患者に対する MK-6482 120 mg QD 投与の妥当性を支持している。005試験は単一の用量（120 mg QD 投与）のみの評価であったが、AUC の個体間変動の影響により、治療期間中の AUCavg の最小値に対する95パーセント点の比は約8.2倍（5.25～43.1 μg· hr/mL）、120 mg QD 投与時の定常状態時の AUC の最小値に対する95パーセント点の比は約9.4倍（5.96～56.2 μg· hr/mL）であった。これより、120 mg QD 投与後の広範な曝露量にわたって、進行 RCC 患者における主要な臨床的有効性評価項目の探索的 E-R 解析が可能であった。この解析では、曝露－反応関係を評価するために p 値を示しているが、多重性の調整はしていない。

進行 RCC 患者は単一の用量（120 mg QD 投与）で得られた広範な曝露量の範囲内で、曝露量（AUC）と有効性評価項目である PFS 及び OS（IA2で immature）との間に正の相関が認められた[2.7.2.3.1.2.3 項]。しかし、ORR では、観察された曝露量の範囲で、曝露量の影響は認められなかった。同じ曝露量の範囲内で、DOR の中央値も曝露量で説明できなかった。これらの結果の詳細な考察を[2.7.2.3.1.2.3 項]に示す。

安全性に関する E-R 解析では、IA1での結果と同様に IA2で、進行 RCC 患者において、Grade 3以上の貧血に対して正の曝露－反応関係が認められたが、全 Grade の貧血に対しては認められなかった[図 2.7.2-26]。特に、ヘモグロビンのベースライン値と貧血との間にも強い関連性が認められ、ヘモグロビンのベースライン値が低いほど貧血の発現割合は高かった[図 2.7.2-28]。なお、Grade 3以上及び全 Grade の低酸素症に関して、IA2（IA1と比較して追跡期間が長かった）では緩やかな正の曝露－反応関係が認められた[図 2.7.2-27]。この関係は IA1では認められていない。一方、Grade 3以上の低酸素症の発現件数及び全 Grade の低酸素症の発現件数は、IA1と IA2で同程度であった。これら低酸素症に対する曝露－反応関係は、IA1と IA2での発生件数に明確な相違はなくデータが限定的であり、現時点では IA1及び IA2の解析結果に一貫性がみられていない。

2.5.3.1.2　MK-6482-004試験（VHL 病関連腫瘍）

004試験の2022年4月1日のデータカットオフでの有効性の結果から、MK-6482 120 mg QD 投与

された VHL 病関連腫瘍患者における MK-6482の臨床的に意味のあるベネフィットが示された。004試験は単一の用量（120 mg QD 投与）のみの評価であったが、AUC の個体間変動の影響により、治療期間中の AUCavg の最小値に対する95パーセント点の比は約7倍（5.16～34.2 μg· hr/mL）、120 mg QD 投与時の定常状態時の AUC の最小値に対する95パーセント点の比は約8.5倍（5.2～43.5 μg· hr/mL）であった。これより、120 mg QD 投与後の広範な曝露量に対する VHL 病関連腫瘍患者における主要な臨床的有効性評価項目の E-R 解析が可能であった[2.7.2.1.3.3 項]。

VHL 病関連腫瘍患者では、単一の用量（120 mg QD 投与）で得られた広範な曝露量の範囲内で、曝露量（AUC）と様々な有効性評価項目（ORR、DCR、PFS、BOR、TTR 及び TTS）との関係を検討した結果、曝露量の変化にかかわらず、これらの有効性はほぼ一定であった。

VHL 病関連 RCC 患者を対象とした E-R 解析では、概して MK-6482の曝露量の増加に伴う重大な安全上の懸念は示されていない。安全性に関する E-R 解析の詳細は[2.7.2.3.1.3.2 項]に示す。004試験では、Grade 3の貧血に関して正の曝露－反応関係が認められたが、VHL 病関連 RCC 患者では、Grade 3の低酸素症（1例）に関して明確な曝露－反応関係は認められなかった[2.7.2.1.3.3 項]。

2.5.3.2　薬物動態

進行固形がん患者に MK-6482を投与した際（001試験）、1～2時間以内に最高血漿中濃度に達した（Tmax）。MK-6482の Cmax 及び AUC0-tau は、20～120 mg QD まで用量に従い増加したが、120～240 mg QD の用量では、これらの薬物動態パラメータは概して類似していた。定常状態時（15日目）の MK-6482の t1/2の平均値は、20～240 mg QD の用量漸増範囲で12.9～21.5時間であり、AUC の累積係数（15日目／1日目）は1.27～1.54であった。用量漸増範囲における定常状態時の被験者間変動（変動係数）は、Cmax で13%～65%、AUC で30%～64%であった[2.7.2.2.1.1 項]。

001試験の拡大パートでは、進行 RCC 患者を対象に120 mg QD 投与での薬物動態を評価した。定常状態時の Cmax 及び AUC0-tau の幾何平均は、それぞれ1.7 μg/mL（4.4 μM）及び18.1 μg·hr/mL（47.3 μM·hr）であった[2.7.2.2.1.1 項]。また、定常状態時の Cmax 及び AUC0-tau の算術平均は、それぞれ1.8 μg/mL（4.7 μM）及び20.4 μg·hr/mL（52.7 μM·hr）であった[2.7.2.2.1.1 項]。

MK-6482 120 mg を、健康被験者に単回投与した際の Cmax 及び AUC と、VHL 病関連 RCC 患者及び非 VHL 病患者での Cmax 及び AUC を比較したところ、これらのパラメータの平均値は健康被験者と患者で概して類似しており、健康被験者を対象とした試験の結果を患者へ外挿できることが支持された[2.7.2.3.2.1 項]。

001試験において進行 RCC 患者に MK-6482 120 mg QD を投与した際、MK-6482のグルクロン酸抱合体である *O*-グルクロン酸抱合体（PT3317）[2.6.4.5 項]の Cmax 及び AUC0-24の算術平均は、それぞれ0.6 μg/mL 及び6.5 μg·hr/mL であった。GLP 適用のイヌを用いた13週間反復投与毒性試験では、PT3317の血漿中曝露量は11.7 μg·hr/mL であり[表 2.6.6-23]、臨床での曝露量と比較して約1.9倍高かった。PT3317は HIF-2α を阻害せず[2.6.2.2.1.2 項]、薬物相互作用を引き起こさないと予

想される[2.6.4.7 項]。PT3317の終末相における t1/2の平均値は13.9時間であり、MK-6482と類似しており、代謝速度が律速となる薬物動態プロファイルであることが示唆される。

最終的な母集団薬物動態解析において、MK-6482 120 mg QD 投与時の定常状態における Cmax 及び AUCss の幾何平均は、それぞれ1.5 µg/mL（3.9 µM）及び20.8 µg·hr/mL（53.5 µM·hr）と予測された[2.7.2.3.2.1 項]。

2.5.3.2.1　ADME

健康被験者を対象に[^{14}C] MK-6482 120 mg（約200 µCi）（経口液剤）を投与した際の吸収、代謝及び排泄を評価した008試験の結果[2.7.2.2.2.1 項]、MK-6482は主に酸化代謝物及びグルクロン酸抱合体 M16（PT3317）に代謝され、尿中に投与量の約49.6%、糞中に投与量の51.7%が排泄された（主に非活性代謝物）。本試験に組み入れられた CYP2C19 PM を有する被験者1例では、酸化的代謝が主要な消失経路であった。これらのデータ、in vitro 試験での CYP 及び UGT の表現型、並びに母集団薬物動態解析[2.7.2.3.3.4 項]より、MK-6482は主に UGT2B17及び CYP2C19によって代謝され、一部 CYP3A4によって代謝されることが裏付けられた。PT3317（M16）は、ヒト血漿中の循環血中代謝物であり、ヒトでの主な代謝物である（[^{14}C] MK-6482経口投与後の総放射能の約9%に相当）。

2.5.3.3　内因性要因及びゲノム薬理学

第 I 相試験及び／又は母集団薬物動態解析に基づき、MK-6482の薬物動態に対する年齢、性別、代謝酵素の表現型（UGT2B17及び CYP2C19の遺伝子多型）、体重／BMI、人種、民族、病態／がん種（健康被験者、VHL 病関連 RCC 患者、進行 RCC 患者又はその他の非 RCC 進行固形がん患者）、腎機能障害（軽度及び中等度）及び肝機能障害（NCI 分類で軽度）の影響を評価した。

母集団薬物動態解析の結果から、大部分の内因性要因の影響は、MK-6482の曝露量（AUC）の2倍未満の変動であることが示された。しかし、60歳、体重78 kg、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM を有する被験者での MK-6482の AUCss は、基準被験者集団（UGT2B17 EM 及び CYP2C19 EM 又は IM）と比較して、3.32倍高くなると予測された[2.7.2.3.3.4 項]。

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[2.7.2.4.1 項]。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。

[2.5.3.5 項]に詳述するとおり、曝露量への影響、有効性及び安全性に関する曝露－反応関係、並びにリスク・ベネフィットプロファイルに基づくと、これらの代謝酵素の表現型又はその他の内因性要因による用量調節は必要ない。

2.5.3.4　外因性要因

MK-6482の薬物相互作用は、in vitro 評価、009試験及び PBPK 解析により検討した[2.7.2.3.4 項]。009試験において、健康成人被験者に MK-6482 120 mg QD 投与とミダゾラム（CYP3A4の基質）を併用投与した際、ミダゾラムの AUC は約40%減少し、Cmax は約34%減少した。これは MK-6482が弱い CYP3A4の誘導剤であることと一貫していた。PBPK モデルに基づくと、MK-6482濃度が高い患者において MK-6482は中程度の誘導作用があると予測される。MK-6482を併用投与した際、CYP3A の基質の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。

In vitro 試験により、MK-6482が代謝酵素又はトランスポーターを阻害する可能性を評価した[2.7.2.1.2.3 項] [2.7.2.1.2.4 項]。MK-6482は、主要な CYP 又は UGT 及び薬物トランスポーターを阻害する可能性は低いことが示された。

2.5.3.5　曝露量の変動の影響

AUC は1日の血漿中濃度の平均を表現する薬物動態パラメータであることから、MK-6482の曝露量の指標とした。さらに、有効性の指標である腫瘍縮小及び代表的な安全性の指標である貧血及び低酸素症はいずれも、短時間での濃度の高低（すなわち、Cmin 又は Cmax に対応又は相関する）によって引き起こされたものではなく、MK-6482の曝露期間の累積に薬物効果が起因する可能性が高い。

UGT2B17及び CYP2C19の表現型が MK-6482の薬物動態に大きな影響を及ぼす内因性要因であることが確認された。母集団薬物動態解析の結果から、60歳、体重78 kg、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM を有する被験者での MK-6482の AUCss は、基準被験者集団（UGT2B17 EM 及び CYP2C19 EM 又は IM）と比較して、3.32倍高いことが示された。

曝露量の変動の影響に関して、MK-6482の臨床使用経験並びに有効性及び安全性に関する E-R 解析から得られた情報を[2.7.2.3.1.2 項]及び[2.7.2.3.1.3 項]に示す。

2.5.3.6　薬力学及び QTc リスク評価

HIF-2α は、成人の腎臓及び肝臓における EPO の合成を調節する主要な転写因子である[4.3:05BTDF]。したがって、循環血中の EPO 濃度が MK-6482のオンターゲット作用の薬力学マーカーとなる。

血清中 EPO 濃度は、MK-6482の初回投与後数時間以内に急速に低下し、その後も低下し続け、

投与開始後約2～3週間で一定となった。EPO 低下について MK-6482の濃度依存的な作用が認められ、MK-6482の曝露量が高いほど EPO 濃度のベースライン値からの低下が大きくなる傾向がみられ、この関係は曝露量が高いとき最大に達すると考えられた[2.7.2.3.1.4 項]。120 mg QD 投与された VHL 病関連腫瘍患者（004試験）では、定常状態である3週目（15日目）の EPO 濃度のベースライン値からの平均変化率は-60.2%であった[2.7.2.1.1.2 項]。同様に、進行 RCC 患者（005試験）における EPO 濃度のベースライン値からの平均変化率は-60.2%であった[2.7.2.1.1.2 項]。

QTc 間隔に対する MK-6482の影響は、004試験のデータを用いた時点別解析及び濃度－QTc 解析により、ベースラインからの変化量の平均値を評価した。これらの解析に基づき、004試験で得られた曝露量及び血漿中濃度の範囲内では、MK-6482に起因する QTc 間隔の大きな延長（平均で20 msec 超）はなかった。また、これまでに MK-6482の投与を受けた UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の被験者（005試験、007試験、013試験及び025試験）では、MK-6482に起因すると考えられる QT 間隔の延長を示唆する有害事象（心電図異常を含む）は認められなかったことから、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の表現型である患者においても、QT 間隔の延長リスクは低いと考えられる[2.7.2.3.5.1 項]。

2.5.4　有効性の概括評価

本項では、前治療歴を有する進行 RCC 患者に対する MK-6482の有効性を、005試験の IA1（データカットオフ日：2022年11月1日）及び IA2（データカットオフ日：2023年6月13日）の結果に基づき評価した。

005試験の日本人集団の結果は、[2.5.4.1.4 項]に示す。

2.5.4.1　005試験－進行 RCC

2.5.4.1.1　試験デザイン及び統計解析計画

005試験の試験デザイン、有効性解析、評価項目及び統計解析手法は、＜RCC [2.7.3.1.2.1 項]＞及び＜RCC [2.7.3.1.3.1 項]＞に示す。

2.5.4.1.2　患者の内訳及び試験対象集団

進行 RCC 患者746例（MK-6482群：374例、エベロリムス群：372例）が1：1の比で無作為割付けされ、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＜RCC [2.7.3.2.1.1.1 項]＞。

IA2のデータカットオフ時点で治験薬投与を継続していた患者の割合は、エベロリムス群（5.0%）と比較して MK-6482群（22.6%）で高かった。両投与群で、多く認められた治験薬投与中止の理由は疾患進行及び有害事象であり、多く認められた試験中止の理由は死亡であった＜RCC

[2.7.3.2.1.1.1 項]>。

フォローアップ期間の中央値は17.8ヵ月（範囲：0.2～39.1ヵ月）であり、両投与群で同程度であった＜RCC [2.7.3.2.1.1.3 項]>。

ITT 集団のベースライン時の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、両投与群で同様であり、概して進行 RCC 患者集団を代表するものであった。患者の大部分は、男性、白人、非ヒスパニック又は非ラテン、65歳未満、KPS score 90/100、IMDC リスク分類が中間程度又は予後不良、ECOG PS 0又は1であった。多く認められた転移部位は、肺、リンパ節及び骨であった。患者の大部分は2レジメン（43.3%）又は3レジメン（42.8%）の前治療歴を有していた。本試験の要件に従い、患者はすべて PD-1/L1及び VEGF/VEGFR を標的とする前治療を単独又は併用で受けていた＜RCC [2.7.3.2.1.1.2 項]>。

2.5.4.1.3　有効性の結果

2.5.4.1.3.1　主要評価項目

2.5.4.1.3.1.1　PFS（中央判定）

IA1（PFS の中間解析、最後の患者が無作為割付けされてから約9ヵ月後）では、519件（最終解析時に予想される総イベント数626件の83%）の PFS（中央判定）のイベントが発生した（MK-6482群：257件、エベロリムス群：262件）[表 2.5.4-1]。

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）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、p 値は事前に規定した統計的有意差の境界値（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[表 2.5.4-1]。

PFS（中央判定）の中央値は、両投与群で同程度であった［MK-6482群：5.6ヵ月（95%信頼区間：3.9～7.0）、エベロリムス群：5.6ヵ月（95%信頼区間：4.8～5.8）］[表 2.5.4-1]。Kaplan-Meier 法による6、9及び12ヵ月の PFS（中央判定）率は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で高く、12ヵ月の PFS 率は MK-6482群で約2倍高かった（MK-6482群：33.4%、エベロリムス群：17.1%）[表 2.5.4-1] [図 2.5.4-1]。

PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線は6ヵ月頃に分離して MK-6482群での改善が認められ、その後の評価期間を通じて一貫して分離していた[図 2.5.4-1]。

PD（中央判定）又は死亡前に新たながん治療を開始したために打切りとなった患者の割合は、MK-6482群（5.6%）の方がエベロリムス群（18.3%）より低く、PD（中央判定）又は死亡が認められずに試験を継続していた患者の割合は、MK-6482群（24.3%）の方がエベロリムス群（6.2%）より高かった[表 2.5.4-1]。

PFS［治験担当医師による判定（以下、治験担当医師判定）］の結果｛PFS のハザード比：0.68