［95%信頼区間：0.58～0.81、p 値（片側）<0.00001］｝は、中央判定の結果と一貫していた＜RCC [2.7.3.2.1.2.1.1.1 項]＞。

MK-6482群での PFS（中央判定）の改善は、治験実施計画書に規定した部分集団においても認められ、ITT 集団の結果と概して一貫していた＜RCC [2.7.3.2.1.2.1.1.1 項]＞。

IA2（PFS の最終解析）の PFS（中央判定）の結果は、IA1の結果と一貫しており、引き続き 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）の改善が認められた。PFS（中央判定）のハザード比は0.74（95%信頼区間：0.63～0.88、名目 p 値（片側）=0.00031）であった＜RCC [2.7.3.2.1.2.1.1.2 項]＞。PFS（治験担当医師判定）の結果｛ハザード比：0.67［95%信頼区間：0.57～0.79、名目 p 値（片側）<0.00001］｝は、中央判定の結果と一貫していた。IA2では、565件の PFS（中央判定）イベントが発生した（MK-6482群：289件、エベロリムス群：276件）＜RCC [2.7.3.2.1.2.1.1.2 項]＞。

PFS（中央判定）における無作為化から6ヵ月以内の打切りの理由を（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-7）に、前治療レジメン数別の打切りの理由を＜RCC [2.7.3.7.1 項]＞に、無作為化から6ヵ月以内の打切り後、抗がん療法を受けた患者の一覧を[5.3.5.4.3: P005V02_listing]に示す。

IA1の PFS の結果に関する考察

IA1の PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線はほぼ重なっているが、ある期間（無作為割付け～6ヵ月以内）ではエベロリムス群に対して MK-6482群が下回る傾向を示した。これは、エベロリムス群における無作為割付け～6ヵ月以内の打切り（センサー）が多いことが原因と考えられる（MK-6482群：6.7%、エベロリムス群：21.2%）（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-7）。無作為割付け～6ヵ月以内の打切り（センサー）は主に、PD や死亡（PFS イベントの発生）の前に新たな治療が開始されたことである。その結果、中央判定では PFS イベントの発生前に打切り（センサー）になってしまった。実際、PFS（治験担当医師判定）の Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け～6ヵ月時点まで両投与群間でほぼ重なっている（[5.3.5.4.7: P005V01_ad_hoc_analysis] 図 1-1）。

さらに、PFS（中央判定）に関して、月ごとの打切り理由を[5.3.5.4.7: P005V01_ad_hoc_analysis] 表 1-1に、月ごとの投与中止理由を[5.3.5.4.7: P005V01_ad_hoc_analysis]表 1-2に要約した。「1ヵ月未満」～「6ヵ月以上9ヵ月未満」までの期間を通じて、打切り例数は MK-6482群に比べてエベロリムス群で多く、打切りの主な理由は PD や死亡の前の新たながん治療の開始であった（[5.3.5.4.7: P005V01_ad_hoc_analysis] 表 1-1）。なお、無作為割付け時点で打切りとなった患者には、無作為割付けされたが治療を受けなかった患者及びベースラインの評価後に中央判定による PFS 評価が適切に実施されなかった患者が含まれる。ただし、各時点で打切りとなった患者が少数であったため、各時点での両投与群間の意味のある比較には限界がある。

投与開始から1ヵ月以内の投与中止の割合は、MK-6482群とエベロリムス群で同程度であった（[5.3.5.4.7: P005V01_ad_hoc_analysis] 表 1-2）。その後の期間では、MK-6482群と比較してエベロ

リムス群で投与中止の割合が高かった。PD 又は臨床的な疾患進行による投与中止の割合は、6ヵ月以上9ヵ月未満まで両投与群間でおおむね同程度であった。有害事象による投与中止の割合は、MK-6482群と比較してエベロリムス群で高かった。ただし、各時点で投与中止となった患者が少数であったため、各時点での両投与群間の意味のある比較には限界がある。

上記の考察に加えて、治験実施計画書に規定した部分集団（IMDC リスク分類、地域、年齢、性別、人種、前治療で用いた VEGF/VEGFR 標的療法数及び前治療歴数）（[5.3.5.4.7: P005V01_ad_hoc_analysis] 図 1-2）及び日本人集団[2.5.4.1.4 項]において MK-6482による PFS の改善が認められ、ITT 集団の結果と概して一貫していた結果を踏まえると、005試験の対象集団のうち、治療早期段階も含めて本剤投与による有効性が異なる部分集団を特定できないと考えている。

さらに、PFS（中央判定）について、治験実施計画書で規定した、新たながん治療の開始にかかわらず、PD 又は死亡をイベントとし、PFS のイベントがない場合は最終評価時点で打切りと扱う感度解析1及び新たながん治療を PD と扱う感度解析2においても、MK-6482の PFS はエベロリムスの PFS に比べて改善が認められ、主要解析の結果は新たながん治療の開始に対しても頑健であると考える（[5.3.5.4.7: P005V01_ad_hoc_analysis] 表 1-3、図 1-3、表 1-4、図 1-4）。したがって、主要評価項目の1つの PFS（中央判定）において新たながん治療開始による打切りに投与群間で不均衡が認められているものの、005試験では特定の部分集団によらず MK-6482の有効性が示されていると考えている。

表 2.5.4-1　　PFS（中央判定）の解析 005 試験 IA1（ITT）

Analysis of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on BICR per RECIST 1.1
(ITT Population)

	Belzutifan (N=374)	Everolimus (N=372)
Number of Events (%)	257 (68.7)	262 (70.4)
Death	23 (6.1)	40 (10.8)
Documented progression	234 (62.6)	222 (59.7)
Number of Censored (%)	117 (31.3)	110 (29.6)
Last assessment prior to 2 or more consecutive missed assessments	1 (0.3)	4 (1.1)
Last assessment showing no progression	91 (24.3)	23 (6.2)
Last radiologic assessment prior to new anti-cancer therapy showing no progression	21 (5.6)	68 (18.3)
Randomization	4 (1.1)	15 (4.0)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	5.6 (3.9, 7.0)	5.6 (4.8, 5.8)
[Q1, Q3]	[1.9, 16.7]	[2.1, 9.2]
Person-months	2718.2	1953.8
Event Rate / 100 Person-months	9.5	13.4
vs Everolimus		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.75 (0.63, 0.90)	
p-value[c]	0.00077	
Rate at month 6 (%) (95% CI)	46.6 (41.3, 51.7)	42.5 (36.8, 48.0)
Rate at month 9 (%) (95% CI)	40.4 (35.2, 45.4)	28.4 (23.2, 33.8)
Rate at month 12 (%) (95% CI)	33.4 (28.4, 38.5)	17.1 (12.7, 22.1)
Rate at month 18 (%) (95% CI)	24.0 (19.0, 29.4)	8.3 (4.9, 12.7)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	19.7 (14.1, 26.0)	0.0 (NR, NR)

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Number of prior VEGF/VEGF receptor targeted therapies for advanced RCC (1 vs. 2-3).

[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Number of prior VEGF/VEGF receptor targeted therapies for advanced RCC (1 vs. 2-3).

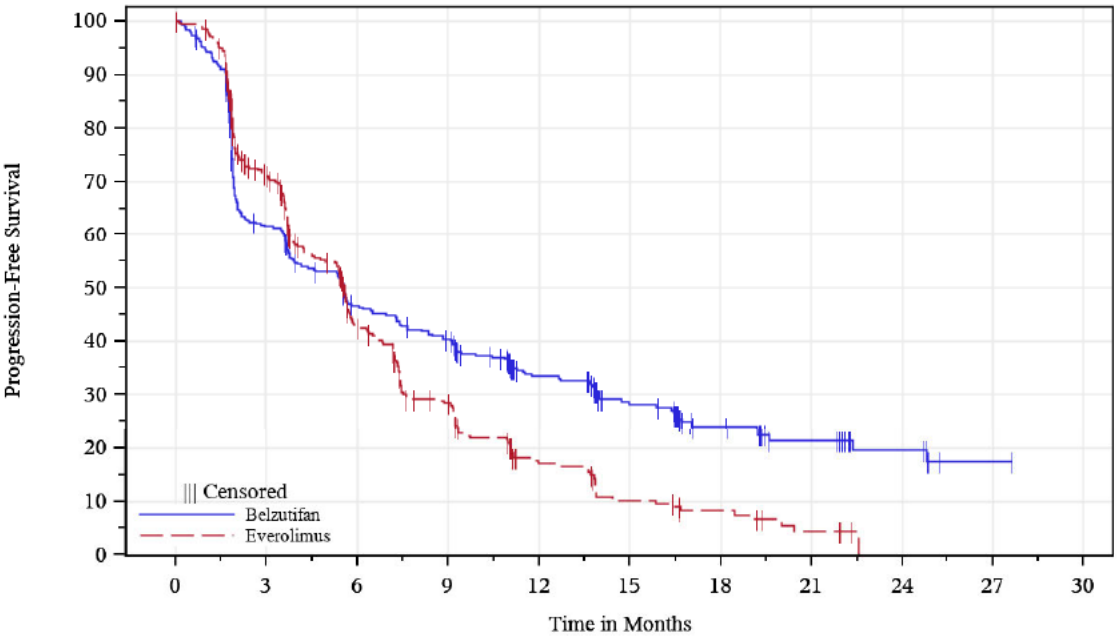
NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.5.4-1　　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 005 試験 IA1（ITT）

Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on BICR per RECIST 1.1
(ITT Population)



At Risk

Belzutifan	374	218	157	134	85	55	32	20	11	1	0
Everolimus	372	226	113	68	31	17	10	4	0	0	0

Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

2.5.4.1.3.1.2　　OS

IA1（OS の1回目の中間解析、最後の患者が無作為割付けされてから約9ヵ月後）では、355件（最終解析時に必要な総イベント数483件の73%）の OS のイベントが発生した。IA1では、統計的な有意差は認められなかったものの、MK-6482群で OS の改善傾向が認められた。IA1の 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、p 値は事前に規定した統計的有意差の境界値（0.0045）を下回らなかった＜RCC [2.7.3.2.1.2.1.2.1 項]＞。

IA2（OS の2回目の中間解析、最後の患者が無作為割付けされてから約17ヵ月後）では、441件（最終解析に必要な総イベント数483件の91%）の OS のイベントが発生した。IA2の OS の結果

は、IA1の結果と一貫しており、統計的な有意差は認められなかったものの、引き続き MK-6482群で OS の改善傾向が認められた＜RCC [2.7.3.2.1.2.1.2.2 項]＞[表 2.5.4-2]。

IA2の 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、p 値は事前に規定した統計的有意差の境界値（0.014）を下回らなかった。OS の中央値は、MK-6482群で21.4ヵ月（95%信頼区間：18.2～24.3）、エベロリムス群で18.1ヵ月（95%信頼区間：15.8～21.8）であり、MK-6482群で長かった[表 2.5.4-2]。OS の Kaplan-Meier 曲線は、12ヵ月頃に分離して MK-6482群での改善傾向が認められ、その後の評価期間を通じて一貫して分離していた[図 2.5.4-2]。

IA2では、IA1と同様に、治験実施計画書に規定した部分集団においても、MK-6482群では OS の改善傾向が認められ、ITT 集団の結果と概して一貫していた＜RCC [2.7.3.2.1.2.1.2.2 項]>。

表 2.5.4-2　　OS の解析 005 試験 IA2（ITT）

Analysis of Overall Survival
(ITT Population)

	Belzutifan (N=374)	Everolimus (N=372)
Number of Events (%)	213 (57.0)	228 (61.3)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	21.4 (18.2, 24.3)	18.1 (15.8, 21.8)
[Q1, Q3]	[8.4, NR]	[7.8, NR]
Person-months	6410.6	6064.3
Event Rate / 100 Person-months	3.3	3.8
vs Everolimus		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.88 (0.73, 1.07)	
p-value[c]	0.09941	
Rate at month 6 (%) (95% CI)	81.6 (77.2, 85.1)	81.1 (76.8, 84.8)
Rate at month 12 (%) (95% CI)	67.9 (62.9, 72.4)	65.8 (60.7, 70.3)
Rate at month 18 (%) (95% CI)	55.2 (50.0, 60.1)	50.6 (45.3, 55.5)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	45.1 (39.6, 50.3)	40.7 (35.4, 46.0)
Rate at month 30 (%) (95% CI)	34.3 (28.1, 40.6)	30.1 (24.1, 36.3)

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Number of prior VEGF/VEGF receptor targeted therapies for advanced RCC (1 vs. 2-3).

[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Number of prior VEGF/VEGF receptor targeted therapies for advanced RCC (1 vs. 2-3).

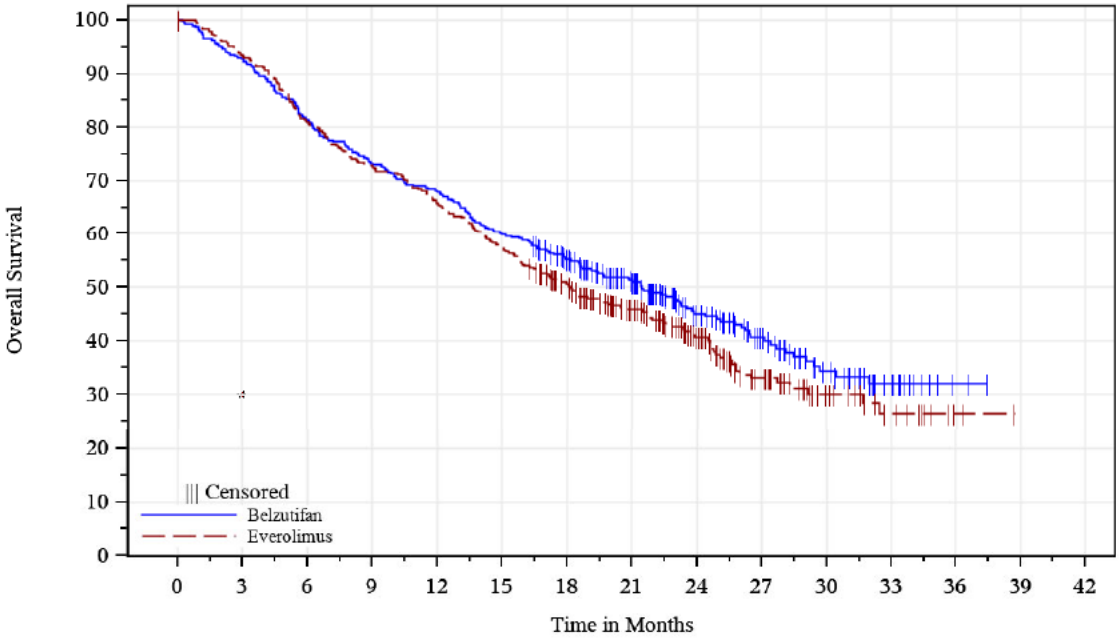
NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.5.4-2　　OS の Kaplan-Meier 曲線 005 試験 IA2（ITT）

Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
(ITT Population)



At Risk

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

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

2.5.4.1.3.2　副次評価項目

2.5.4.1.3.2.1　ORR（中央判定）

IA1（ORR の最終解析）では、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 ORR（CR+PR）（中央判定）の改善が認められた。

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）であった。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］であり、p 値は事前に規定した統計的有意差の境界値（0.001）を下回った＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.1.1 項]＞。

MK-6482群での ORR（中央判定）の改善は、治験実施計画書に規定した部分集団においても認

められ、ITT 集団の結果と概して一貫していた＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.1.1 項]＞。

IA2の ORR の結果は、IA1の結果と一貫しており、引き続き 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 ORR（中央判定）の改善が認められた。ORR（中央判定）の群間差の推定値は19.2%［95%信頼区間：14.8～24.0、名目 p 値（片側）<0.00001］であった＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.1.2 項]＞。

2.5.4.1.3.2.2　DOR（中央判定）

IA1では、奏効はエベロリムス群と比較して MK-6482群で長く持続し、IA2の結果は IA1と一貫していた＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.2.1 項] [2.7.3.2.1.2.2.2.2 項]＞。

IA1の DOR（中央判定）の中央値は、MK-6482群で未到達（範囲：1.7+～23.2+ヵ月）、エベロリムス群で17.2ヵ月（範囲：3.8～18.0+ヵ月）であった＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.2.1 項]＞。

IA2の DOR（中央判定）の中央値は、MK-6482群で19.5ヵ月（範囲：1.9+～31.6+ヵ月）、エベロリムス群で13.7ヵ月（範囲：3.8～21.2+ヵ月）であった。DOR（中央判定）の範囲の上限は、IA1と比較して延長した＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.2.2 項]＞。

IA1の Kaplan-Meier 法による各時点（6ヵ月以上～21ヵ月以上）の奏効例の割合は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で高く、IA2の結果は、IA1と一貫していた＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.2.1 項] [2.7.3.2.1.2.2.2.2 項]＞。IA2では、DOR（中央判定）が12ヵ月以上の奏効例の割合は、MK-6482群で73.2%、エベロリムス群で61.5%であった＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.2.2 項]＞。

IA1の TTR（中央判定）の中央値は、両投与群で同程度であり、IA2の結果は IA1と一貫していた。TTR（中央判定）の範囲の上限は、MK-6482群（16.6ヵ月）がエベロリムス群（5.4ヵ月）よりも長かった。IA2での TTR（中央判定）の範囲の上限は、MK-6482群（22ヵ月）では引き続き延長し、エベロリムス群（5.4ヵ月）では延長していなかったことから、両投与群とも早期に奏効が得られたものの、MK-6482群の一部の患者では長期の病勢安定後に奏効が得られたことが示された＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.2.1 項] [2.7.3.2.1.2.2.2.2 項]＞。

2.5.4.1.3.2.3　PRO

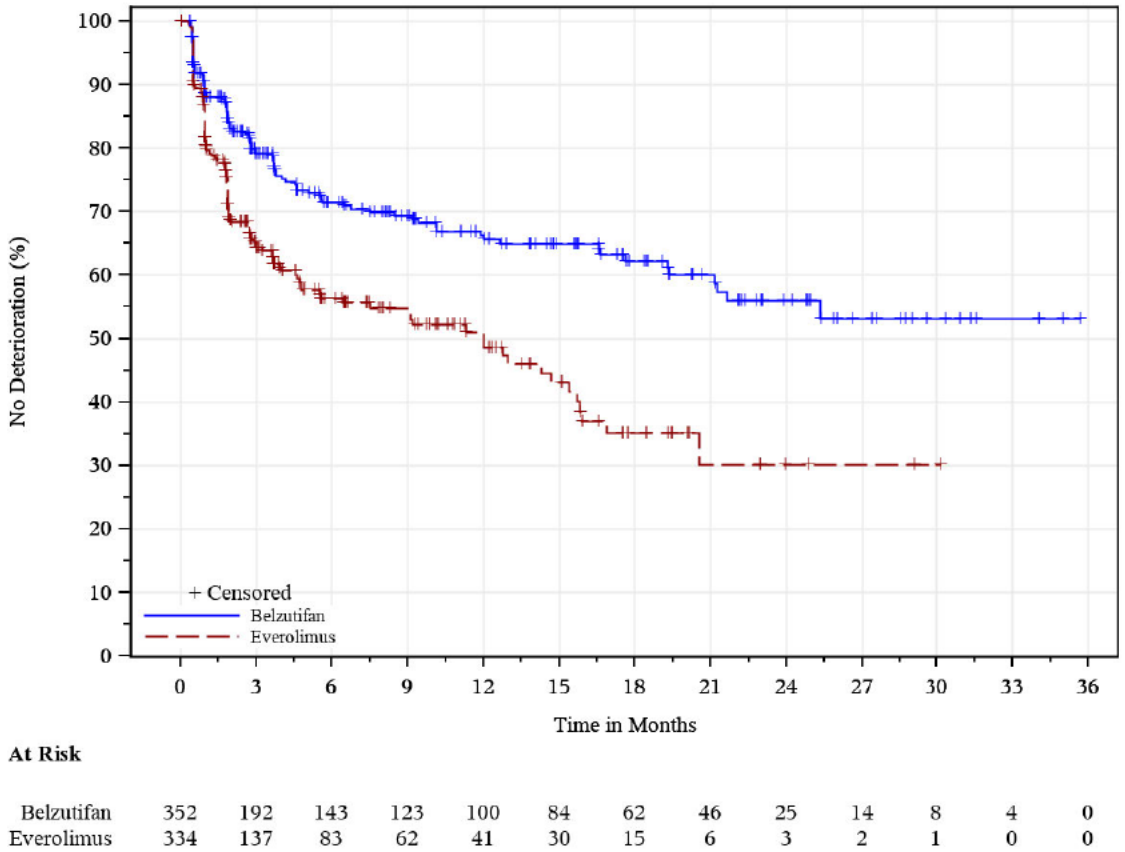
IA1の PRO の結果から、エベロリムス群と比較して MK-6482群の患者の QoL が良好であることが示され、IA2の結果は IA1の結果と一貫していた＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.3.1 項] [2.7.3.2.1.2.2.3.2 項]＞。

IA2では、FKSI-DRS スコア、EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL スコア、役割及び身体機能スコアの評価が経時的に改善又は安定した患者の割合は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で概して高かった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-22、Table 14.2-26～28）。

IA2での FKSI-DRS スコアの悪化が確認されるまでの期間は、エベロリムス群と比較して MK-

6482群では長く、ハザード比は0.53（95%信頼区間：0.41～0.69、名目 p 値<0.0001）であった。また、EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL スコアの悪化が確認されるまでの期間も、エベロリムス群と比較して MK-6482群で長く、ハザード比は0.75（95%信頼区間：0.58～0.96、名目 p 値=0.0185）であった[図 2.5.4-3][図 2.5.4-4]＜RCC [2.7.3.2.1.2.2.3.2 項]＞。

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）

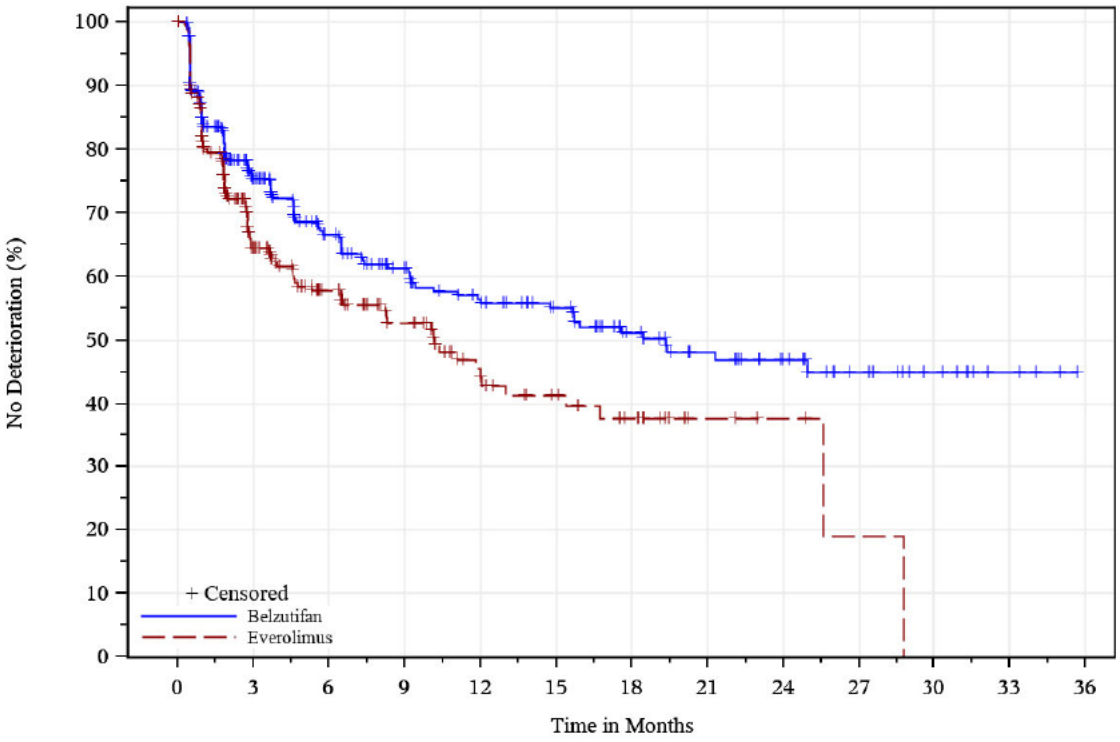


Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adprotte]

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）

Kaplan-Meier Estimates of Time to True Deterioration for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL
(PRO FAS Population With Baseline)



At Risk

Belzutifan	351	184	131	105	86	75	55	41	28	17	10	4	0
Everolimus	333	130	80	53	32	25	17	5	3	1	0	0	0

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adprotte]

2.5.4.1.4　日本人集団の結果

2.5.4.1.4.1　患者の内訳及び試験対象集団

ITT 集団の日本人集団（44例）では、MK-6482群に20例、エベロリムス群に24例が無作為割付けされ、全例が1回以上治験薬の投与を受けた。治験薬投与を継続していた患者は、IA2のデータカットオフ時点で12例［MK-6482群：7例（35.0%）、エベロリムス群：5例（20.8%）］であった＜RCC [2.7.3.6.1.1 項]＞。

日本人集団のフォローアップ期間の中央値は、19.8ヵ月（範囲：1.1～25.7ヵ月）で、両投与群で

同程度であり、全集団と同程度であった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 1-11）[2.5.4.1.2 項]。

全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ったが[2.5.4.1.2 項]、日本人集団では複数の患者特性に投与群間で不均衡が認められた。日本人集団においては、層別因子である IMDC リスク分類（予後良好は MK-6482群：15.0%、エベロリムス群：41.7%）及び VEGF/VEGFR 標的療法の前治療歴数（1は MK-6482群：70.0%、エベロリムス群：54.2%）に不均衡が認められた。その他の患者特性のうち、投与群間で20%を超える不均衡が認められたものは、年齢（65歳未満は MK-6482群：55.0%、エベロリムス群：29.2%）であった＜RCC [2.7.3.6.1.2 項]＞。

2.5.4.1.4.2　有効性の結果

日本人集団の有効性に関しては、患者数及びイベント数が限られており、信頼区間の幅が広いことから、結果の解釈には注意が必要であるものの、概して全集団と明確に異なる傾向は認められなかった。

2.5.4.1.4.2.1　主要評価項目

2.5.4.1.4.2.1.1　PFS（中央判定）

IA1の日本人集団での PFS（中央判定）のハザード比は0.59（95%信頼区間：0.26～1.34）であった。PFS（中央判定）の中央値は、MK-6482群で未到達（95%信頼区間：1.7～未到達）、エベロリムス群で5.6ヵ月（95%信頼区間：3.0～7.4）であった[表 2.5.4-3] [図 2.5.4-5]。

IA2の結果は、IA1の結果と同様であり、PFS（中央判定）のハザード比は0.61（95%信頼区間：0.29～1.27）であった。PFS（中央判定）の中央値は、MK-6482群で13.7ヵ月（95%信頼区間：1.7～未到達）、エベロリムス群で5.6ヵ月（95%信頼区間：3.0～7.4）であった＜RCC [2.7.3.6.2.1.1 項]＞。

表 2.5.4-3　PFS（中央判定）の解析 005 試験 IA1（ITT）（日本人集団）

Analysis of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on BICR per RECIST 1.1
(Japan ITT Population)

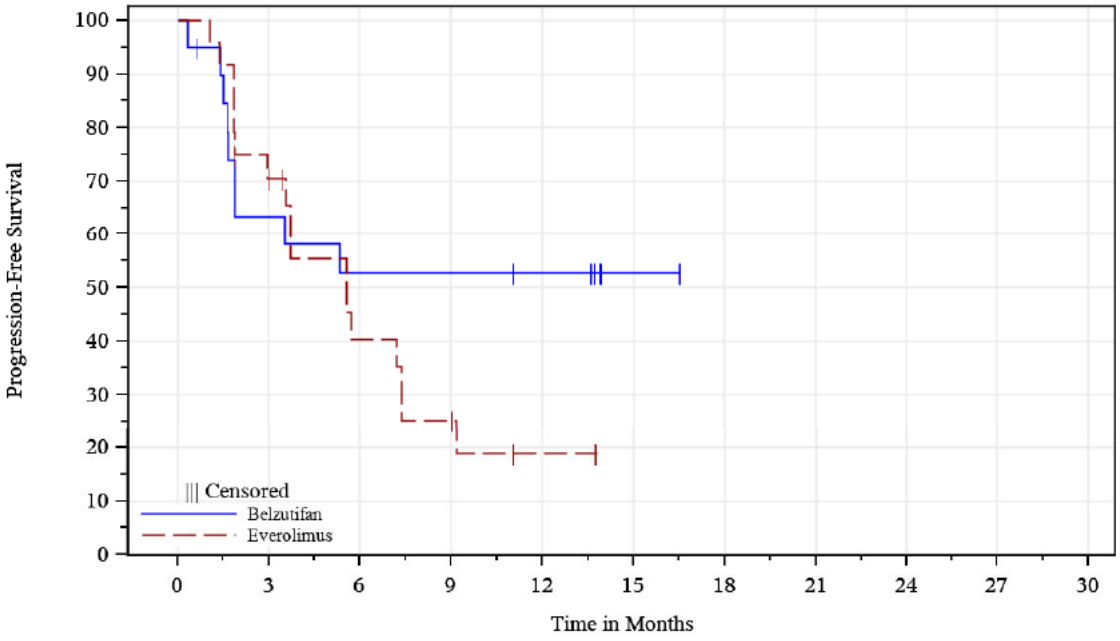
	Belzutifan (N=20)	Everolimus (N=24)
Number of Events (%)	9 (45.0)	17 (70.8)
Death	0 (0)	1 (4.2)
Documented progression	9 (45.0)	16 (66.7)
Number of Censored (%)	11 (55.0)	7 (29.2)
Last assessment showing no progression	10 (50.0)	4 (16.7)
Last radiologic assessment prior to new anti-cancer therapy showing no progression	1 (5.0)	3 (12.5)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (1.7, NR)	5.6 (3.0, 7.4)
[Q1, Q3]	[1.7, NR]	[2.4, 9.2]
Person-months	157.7	128.2
Event Rate / 100 Person-months	5.7	13.3
vs Everolimus		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.59 (0.26, 1.34)	
p-value[c]	0.10370	
Rate at month 6 (%) (95% CI)	52.8 (28.8, 72.0)	40.3 (19.9, 60.0)
Rate at month 9 (%) (95% CI)	52.8 (28.8, 72.0)	25.2 (9.3, 44.9)
Rate at month 12 (%) (95% CI)	52.8 (28.8, 72.0)	18.9 (5.4, 38.8)
Rate at month 18 (%) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.
[c] One-sided p-value based on log-rank test.
NR = Not reached.
Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

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）

Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on BICR per RECIST 1.1
(Japan ITT Population)



At Risk

Belzutifan	20	12	10	10	8	2	0	0	0	0	0
Everolimus	24	16	8	5	2	0	0	0	0	0	0

Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

2.5.4.1.4.2.1.2　　OS

IA1の日本人集団での OS のハザード比は0.95（95%信頼区間：0.25～3.56）、OS の中央値は、MK-6482群で未到達（95%信頼区間：未到達～未到達）、エベロリムス群で未到達（95%信頼区間：14.1～未到達）であった＜RCC [2.7.3.6.2.1.2 項]＞。

IA2の日本人集団での OS のハザード比は1.18（95%信頼区間：0.44～3.15）であった。OS の中央値は、MK-6482群で23.0ヵ月（95%信頼区間：10.9～未到達）、エベロリムス群で未到達（95%信頼区間：14.1ヵ月～未到達）であった[表 2.5.4-4] [図 2.5.4-6]。

OS のハザード比で PFS と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/VEGFR 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。

表 2.5.4-4　　OS の解析 005 試験 IA2（ITT）（日本人集団）

Analysis of Overall Survival
(Japan ITT Population)

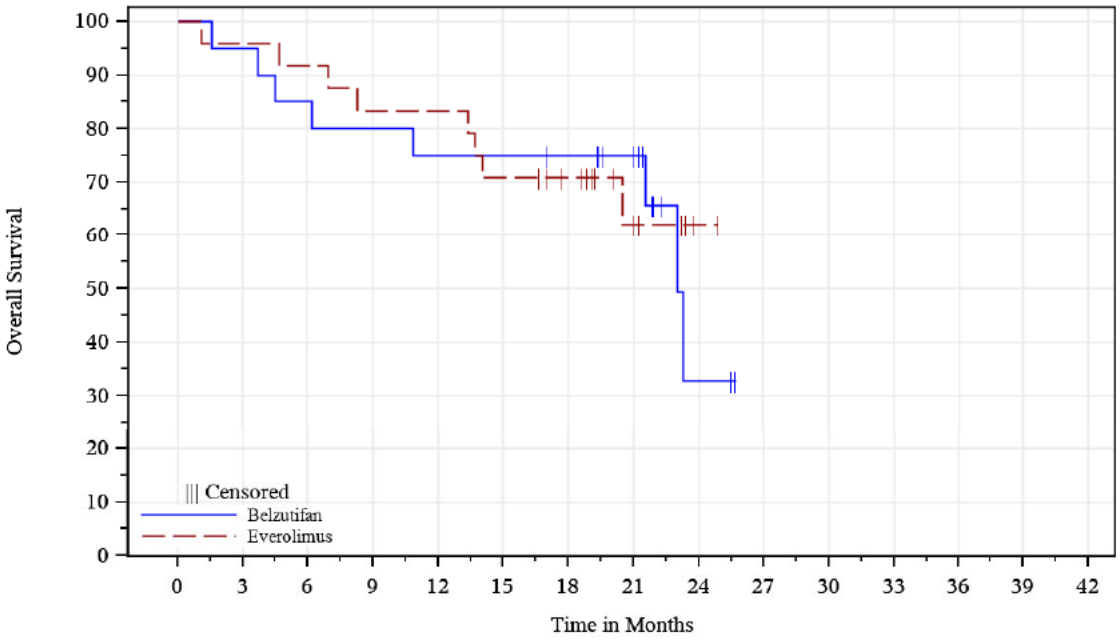
	Belzutifan (N=20)	Everolimus (N=24)
Number of Events (%)	8 (40.0)	8 (33.3)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	23.0 (10.9, NR)	NR (14.1, NR)
[Q1, Q3]	[16.2, NR]	[13.9, NR]
Person-months	351.1	409.3
Event Rate / 100 Person-months	2.3	2.0
vs Everolimus		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	1.18 (0.44, 3.15)	
p-value[c]	0.62632	
Rate at month 6 (%) (95% CI)	85.0 (60.4, 94.9)	91.7 (70.6, 97.8)
Rate at month 12 (%) (95% CI)	75.0 (50.0, 88.7)	83.3 (61.5, 93.4)
Rate at month 18 (%) (95% CI)	75.0 (50.0, 88.7)	70.8 (48.4, 84.9)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	32.8 (5.8, 64.7)	62.0 (35.7, 80.1)
Rate at month 30 (%) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.
[c] One-sided p-value based on log-rank test.
NR = Not reached.
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.5.4-6　　OS の Kaplan-Meier 曲線 005 試験 IA2（ITT）（日本人集団）

Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
(Japan ITT Population)



At Risk

Belzutifan	20	19	17	16	15	15	14	10	2	0	0	0	0	0	0
Everolimus	24	23	22	20	20	17	14	6	1	0	0	0	0	0	0

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

2.5.4.1.4.2.2　副次評価項目

2.5.4.1.4.2.2.1　ORR（中央判定）

IA1の日本人集団での ORR（中央判定）は、MK-6482群で35.0%（95%信頼区間：15.4～59.2）、エベロリムス群で0%（95%信頼区間：0.0～14.2）であり、奏効は MK-6482群で認められたが、エベロリムス群では認められなかった＜RCC [2.7.3.6.2.2.1 項]＞。

IA2の結果は、IA1の結果と同様であった。IA2での ORR（中央判定）は MK-6482群で35.0%（95%信頼区間：15.4～59.2）、エベロリムス群で0%（95%信頼区間：0.0～14.2）であった＜RCC [2.7.3.6.2.2.1 項]＞。

2.5.4.1.4.2.2.2　DOR（中央判定）

IA1の日本人集団での奏効は、MK-6482群の7例で認められた。MK-6482群での DOR（中央判定）の中央値は、未到達（範囲：7.4+～14.7+ヵ月）であった。IA1の日本人集団での MK-6482群の7例の奏効例における TTR（中央判定）の中央値は、3.7ヵ月（範囲：1.8～3.8ヵ月）であった＜RCC [2.7.3.6.2.2.2 項]＞。

IA2の結果は、IA1の結果と同様であった。IA2時点で奏効が確認された MK-6482群の患者7例での、DOR（中央判定）の中央値は、未到達（範囲：12.9～23.0+ヵ月）であった＜RCC [2.7.3.6.2.2.2 項]＞。

2.5.4.1.4.2.2.3　PRO

IA2の日本人集団では、FKSI-DRS スコア、EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL スコアの評価が経時的に改善又は安定した患者の割合は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で概して高かった＜RCC [2.7.3.6.2.2.3 項]＞。

IA1の結果は IA2の結果と一貫していた＜RCC [2.7.3.6.2.2.3 項]＞。

2.5.4.1.5　有効性のまとめ

005試験の IA1及び IA2の結果から、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 患者における MK-6482のベネフィットが示された。

- IA1では、MK-6482は PFS 及び ORR に関して、エベロリムスと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットを示し、DOR によって支持された。OS に関しては、統計的に有意ではなかったものの、MK-6482は OS の改善傾向を示した。
- IA2の有効性の結果は、IA1と一貫していた。IA1に引き続き、MK-6482は PFS 及び ORR において、エベロリムスと比較して臨床的に意味のあるベネフィットを示した。IA2において OS は統計的に有意ではなかったものの、MK-6482は引き続き OS の改善傾向を示した。
- IA1及び 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が MK-6482群で高かったことから、MK-6482のベネフィットがエベロリムスより持続的であることが裏付けられた。
- PRO の結果から、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して患者の QoL がより良いことが示された。FKSI-DRS スコア、EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL スコア、及び EORTC QLQ-C30の役割及び身体機能スコアでは、エベロリムス群と比較して、MK-6482群で時間の経過とともに改善又は安定が得られた患者の割合が概して高いことが示された。
- 日本人集団の有効性に関しては、患者数及びイベント数が限られており、信頼区間の幅が

広いことから、結果の解釈には注意が必要であるものの、概して全集団と明確に異なる傾向は認められなかった。

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項では、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を120 mg QDで投与した国際共同第Ⅲ相005試験（MK-6482-005試験：005試験）を中心に安全性の結果を示す。また、005試験に加え、以下に示す安全性集積患者集団のデータの結果も簡潔に示した。

- 005試験：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（MK-6482群：372例、エベロリムス群：360例）［日本人集団（MK-6482群：20例、エベロリムス群：24例）］
- 安全性集積患者集団のデータ（576例）：005試験（MK-6482群の372例及びSafety Run-in Cohortに組み入れた日本人患者9例）、海外第Ⅱ相004試験（MK-6482-004試験：004試験）（61例）、海外第Ⅰ相001試験（MK-6482-001試験：001試験）（進行固形がん患者58例）、及び海外第Ⅱ相013試験（MK-6482-013試験：013試験）（全身性の前治療歴を有する進行ccRCC患者76例）でMK-6482を120 mg QDで投与した患者データを併合

本申請資料では005試験及び001試験を評価資料とし、004試験及び013試験を参考資料とした。試験の概要及び一覧は[2.7.4.1.1.1 項]に、004試験の結果の詳細は[2.7.4 項]に、001試験及び013試験の結果の詳細は[2.7.6.3 項]に示す。

安全性集積患者集団のうち、005試験のMK-6482群が占める割合は大きいことから、ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性は、005試験の MK-6482群及び安全性集積患者集団で同様であった。

2.5.5.2　安全性の結果

2.5.5.2.1　全般的な曝露状況

無作為割付けされたすべての患者のうち、372例がMK-6482を1回以上、360例がエベロリムスを1回以上投与された。投与期間の中央値は、005試験のMK-6482群で7.6ヵ月（範囲：0.10～35.84ヵ月）、エベロリムス群で3.9ヵ月（範囲：0.03～33.25ヵ月）、安全性集積患者集団で9.2ヵ月（範囲：0.10～55.43ヵ月）であった[表 2.7.4-2]。

安全性データを比較する際は、005試験の MK-6482群の投与期間の中央値がエベロリムス群と

比較して長い点を考慮する必要がある。

2.5.5.2.2　有害事象の解析

005試験において、有害事象、Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象（死亡を含む）の発現割合は、両投与群で同程度であった。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、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった。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[表 2.5.5-1]。曝露期間で調整した有害事象の発現率では、有害事象の要約のすべてのカテゴリでMK-6482群がエベロリムス群より数値的に低かった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 5）。

005試験の MK-6482群の有害事象の発現割合は、有害事象の要約のすべてのカテゴリで安全性集積患者集団と同程度であった。また、曝露期間で調整した有害事象の発現率においても、005試験のMK-6482群は有害事象の要約のすべてのカテゴリで安全性集積患者集団と同程度であった。

表 2.5.5-1　　有害事象の要約（APaT）

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
with one or more adverse events	369	(99.2)	357	(99.2)	61	(100.0)	572	(99.3)
with no adverse event	3	(0.8)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)
with drug-related[a] adverse events	331	(89.0)	322	(89.4)	61	(100.0)	526	(91.3)
with toxicity grade 3-5 adverse events	230	(61.8)	225	(62.5)	27	(44.3)	355	(61.6)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	144	(38.7)	142	(39.4)	11	(18.0)	217	(37.7)
with serious adverse events	157	(42.2)	137	(38.1)	18	(29.5)	236	(41.0)
with serious drug-related adverse events	49	(13.2)	47	(13.1)	4	(6.6)	71	(12.3)
who died	13	(3.5)	19	(5.3)	2	(3.3)	19	(3.3)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
with dose modification[b] due to an adverse event	191	(51.3)	225	(62.5)	32	(52.5)	288	(50.0)
with dose interruption due to an adverse event	162	(43.5)	173	(48.1)	26	(42.6)	235	(40.8)
with dose reduction due to an adverse event	52	(14.0)	53	(14.7)	10	(16.4)	89	(15.5)
discontinued drug due to an adverse event	22	(5.9)	53	(14.7)	4	(6.6)	37	(6.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	16	(4.3)	30	(8.3)	3	(4.9)	27	(4.7)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.

[b] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

MedDRA 26.0 preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Grades are based on NCI CTCAE version 5.0 for MK-6482-005 and MK-6482-013 and version 4.03 for all other studies.

[j] Includes all participants who received at least one dose of belzutifan 120 mg QD in MK-6482-001 Part 1A, 1B, MK-6482-004, MK-6482-013, and MK-6482-005 including participants from the Japan safety run-in cohort.

Database cutoff date for MK-6482-001: 01APR2022

Database cutoff date for MK-6482-004: 01APR2022

Database cutoff date for MK-6482-013: 10FEB2023

Database cutoff date for MK-6482-005: 13JUN2023

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

2.5.5.2.2.1　比較的よくみられる有害事象

005試験の両投与群の主な有害事象（発現割合20%以上）はそれぞれ既知の安全性プロファイルと一貫していた[2.7.4.2.1.1.2 項]。

- MK-6482群：貧血（82.8%）及び疲労（31.5%）
- エベロリムス群：貧血（56.7%）、口内炎（37.8%）、疲労（25.3%）及び咳嗽（20.6%）

貧血、低酸素症及び浮動性めまいの発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して10%以上高かった。また、口内炎、発疹、肺臓炎、高血糖、咳嗽及び高トリグリセリド血症の発現割合はエベロリムス群が MK-6482群と比較して10%以上高かった。

005試験で認められた主な副作用は[2.7.4.2.1.1.4 項]に示す。

2.5.5.2.2.2　Grade 3以上の有害事象

Grade 3以上の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：61.8%、エベロリムス群：62.5%）[表 2.5.5-1]。主な Grade 3以上の有害事象（発現割合5%以上）を以下に示す。

- MK-6482群：貧血（32.5%）及び低酸素症（10.5%）
- エベロリムス群：貧血（18.1%）、高血糖（5.6%）及び高トリグリセリド血症（5.0%）。

両投与群間で10%以上の差がみられた Grade 3以上の有害事象は貧血のみ（MK-6482群：32.5%、エベロリムス群：18.1%）であり、貧血の大部分は Grade2又は3であった。Grade 4の貧血は MK-6482群で2例、エベロリムス群で1例に認められたが、Grade 5の貧血は認められなかった[2.7.4.2.1.1.3 項]。

005試験で認められた主な Grade 3以上の副作用は[2.7.4.2.1.1.5 項]に示す。

2.5.5.2.2.3　死亡

005試験の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（MK-6482群：3.5%、エベロリムス群：5.3%）[表 2.5.5-1]。

死亡に至った有害事象を発現した MK-6482群の13例中1例（0.3%）（多臓器機能不全症候群）及びエベロリムス群の19例中2例（0.6%）（敗血症及び急性腎障害）は治験担当医師により副作用と判定された[2.7.4.2.1.2 項]。

2.5.5.2.2.4　その他の重篤な有害事象

005試験の重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：42.2%、エベロリムス群：38.1%）[表 2.5.5-1]。MK-6482群で発現割合が3%以上の重篤な有害事象は、低酸素症（MK-6482群：7.5%、エベロリムス群：0%、以下同順）、貧血（5.4%、2.2%）及び肺炎（4.6%、

4.7%）であった[2.7.4.2.1.3.1 項]　([5.3.5.3.14: ISS1] Table 21)。

005試験で認められた主な重篤な副作用は[2.7.4.2.1.3.2 項]に示す。

2.5.5.2.2.5　その他の重要な有害事象

005試験の治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった（MK-6482群：51.3%、エベロリムス群：62.5%)。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[表 2.5.5-1]。

2.5.5.2.2.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

005試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった（MK-6482群：5.9%、エベロリムス群：14.7%）[表 2.5.5-1]。発現割合が1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象はエベロリムス群の肺臓炎（4.4%）のみであり、MK-6482群では認められなかった[表2.7.4-11]。

005試験で認められた主な治験薬の投与中止に至った副作用は[2.7.4.2.1.4.1 項]に示す。

2.5.5.2.2.5.2　治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量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（MK-6482群：14.0%、エベロリムス群：14.7%）[表 2.5.5-1]。主な治験薬の減量に至った有害事象（発現割合1%以上）は、MK-6482群で低酸素症（5.6%）及び貧血（3.0%)、エベロリムス群で口内炎（2.8%)、貧血（1.7%)、並びに肺臓炎及び高血糖（各1.1%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 26)。

005試験で認められた主な治験薬の減量に至った副作用は[2.7.4.2.1.4.2 項]に示す。

2.5.5.2.2.5.3　治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬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（MK-6482群：43.5%、エベロリムス群：48.1%）[表 2.5.5-1]。主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合5%以上）は、MK-6482群で貧血（8.6%）及び低酸素症（5.6%)、エベロリムス群で口内炎（7.8%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 28)。

005試験で認められた主な治験薬の休薬に至った副作用は[2.7.4.2.1.4.3 項]に示す。

2.5.5.2.2.5.4　MK-6482と関連がある事象

MK-6482の臨床プログラムで得られた安全性データの包括的かつ総合的な検討を踏まえ、申請者は、貧血、低酸素症、呼吸困難、疲労、悪心、浮動性めまい及び体重増加をMK-6482と関連がある事象とした。なお、体重増加は005試験のIA1の結果を踏まえて、MK-6482と関連がある事象に追加された[2.7.4.2.1.4.4 項]。005試験の MK-6482群における体重増加の詳細は[2.7.4.4 項]に示す。

これらのうち、臨床上特に重要なMK-6482と関連がある事象である貧血及び低酸素症について、詳細を以下に示す。なお、MK-6482と関連がある貧血は「貧血」及び「ヘモグロビン減少」、低酸素症は「低酸素症」の基本語（Preferred Term）を対象とした。

2.5.5.2.2.5.4.1　貧血

貧血は005試験の MK-6482群及び安全性集積患者集団で一貫して最も多く認められた有害事象であり[Table 2.7.4-6]、これはMK-6482の作用機序であるHIF-2α阻害に起因したEPO産生の抑制を反映したものであった[4.3: 05BTDF]。

005試験において、貧血は MK-6482群で83.1%、エベロリムス群で56.9%に認められた[表 2.5.5-2]。

Grade 2の貧血はMK-6482群で156例（41.9%）、エベロリムス群で109例（30.3%）（以下同順）に、Grade 3以上の貧血は121例（32.5%）、65例（18.1%）に、Grade 4の貧血は2例（0.5%）、1例（0.3%）に認められ、Grade 5の貧血はいずれの投与群でも認められなかった[2.7.4.2.1.4.4.1 項]。患者の大部分は用量変更（減量、休薬、投与中止）を要さなかった。

貧血が最初に発現するまでの期間の中央値は、いずれの投与群でも投与開始から最初の3ヵ月間であり、MK-6482群で29日（範囲：1～834日）、エベロリムス群で55日（範囲：1～785日）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 33）。

MK-6482群で貧血が認められた309例のうち、62例（20.1%）はESA投与のみ、42例（13.6%）はESA投与及び輸血、67例（21.7%）は輸血のみによる治療を行った。MK-6482群におけるESA投与回数の中央値は6.5回（範囲：1～87回）、輸血回数の中央値は1回（範囲：1～10回）であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 12-14、Table 12-15）。

エベロリムス群で貧血が認められた205例のうち、5例（2.4%）はESA投与のみ、6例（2.9%）はESA投与及び輸血、57例（27.8%）は輸血のみによる治療を行った。

貧血はいずれの投与群においても約半数が回復又は軽快した[2.7.4.2.1.4.4.1 項]。

005試験の MK-6482群における貧血の発現割合、程度及び用量変更を要した患者の割合は安全性集積患者集団と概して同程度であり、貧血に対する治療の内訳も安全性集積患者集団と類似していた（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 35）。

表 2.5.5-2　　有害事象の要約－貧血（APaT）

Adverse Event Summary
Anemia
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
with one or more adverse events	309	(83.1)	205	(56.9)	55	(90.2)	485	(84.2)
with no adverse event	63	(16.9)	155	(43.1)	6	(9.8)	91	(15.8)
with drug-related[a] adverse events	268	(72.0)	124	(34.4)	54	(88.5)	434	(75.3)
with toxicity grade 3-5 adverse events	121	(32.5)	65	(18.1)	7	(11.5)	166	(28.8)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	101	(27.2)	39	(10.8)	7	(11.5)	141	(24.5)
with serious adverse events	20	(5.4)	8	(2.2)	1	(1.6)	27	(4.7)
with serious drug-related adverse events	16	(4.3)	5	(1.4)	1	(1.6)	20	(3.5)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with dose modification[b] due to an adverse event	43	(11.6)	13	(3.6)	4	(6.6)	63	(10.9)
with dose interruption due to an adverse event	32	(8.6)	5	(1.4)	2	(3.3)	41	(7.1)
with dose reduction due to an adverse event	11	(3.0)	6	(1.7)	2	(3.3)	22	(3.8)
discontinued drug due to an adverse event	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)

C Confidential

Adverse Event Summary
Anemia
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.

[b] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Anemia = PT Anaemia + PT Haemoglobin decreased.

Grades are based on NCI CTCAE version 5.0 for MK-6482-005 and MK-6482-013 and version 4.03 for all other studies.

[j] Includes all participants who received at least one dose of belzutifan 120 mg QD in MK-6482-001 Part 1A, 1B, MK-6482-004, MK-6482-013, and MK-6482-005 including participants from the Japan safety run-in cohort.

Database cutoff date for MK-6482-001: 01APR2022

Database cutoff date for MK-6482-004: 01APR2022

Database cutoff date for MK-6482-013: 10FEB2023

Database cutoff date for MK-6482-005: 13JUN2023

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.5.5.2.2.5.4.2　低酸素症

005試験において、低酸素症は、MK-6482群で14.5%、エベロリムス群で1.1%に認められた[表2.5.5-3]。Grade 2の低酸素症は、MK-6482群で15例（4.0%）、エベロリムス群で0例（0%）（以下同順）に、Grade 3の低酸素症は38例（10.2%）、3例（0.8%）に、Grade 4の低酸素症は各1例（0.3%）に認められた。Grade 5の低酸素症はいずれの投与群でも認められなかった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 30）。

MK-6482群において、治験薬の投与中止に至った低酸素症は3例（0.8%）に、減量に至った低酸素症及び休薬に至った低酸素症は各21例（5.6%）に認められた。エベロリムス群では治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った低酸素症は認められなかった。

低酸素症が最初に発現するまでの期間の中央値は、MK-6482群で30.5日（範囲：1～643日）、エベロリムス群で122.5日（範囲：15～176日）であった。

MK-6482群で低酸素症が認められた患者の70.4%は酸素投与による治療を要した（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 37）。

低酸素症は、いずれの投与群においても大部分が回復した（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 32）。

MK-6482群における低酸素症の発現割合、程度及び用量変更（減量、休薬、投与中止）を要した患者の割合は安全性集積患者集団と概して同程度であり、低酸素症の治療も安全性集積患者集団と類似して大部分が酸素投与による治療を要した（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 37）。

表 2.5.5-3　　有害事象の要約－低酸素症（APaT）

Adverse Event Summary
Hypoxia
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
with one or more adverse events	54	(14.5)	4	(1.1)	1	(1.6)	94	(16.3)
with no adverse event	318	(85.5)	356	(98.9)	60	(98.4)	482	(83.7)
with drug-related[a] adverse events	44	(11.8)	0	(0.0)	1	(1.6)	77	(13.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	39	(10.5)	4	(1.1)	1	(1.6)	70	(12.2)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	32	(8.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	57	(9.9)
with serious adverse events	28	(7.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	41	(7.1)
with serious drug-related adverse events	21	(5.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	31	(5.4)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with dose modification[b] due to an adverse event	39	(10.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	66	(11.5)
with dose interruption due to an adverse event	21	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	31	(5.4)
with dose reduction due to an adverse event	21	(5.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	36	(6.3)
discontinued drug due to an adverse event	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.4)

Adverse Event Summary
Hypoxia
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious adverse event	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.

[b] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 5.0 for MK-6482-005 and MK-6482-013 and version 4.03 for all other studies.

[j] Includes all participants who received at least one dose of belzutifan 120 mg QD in MK-6482-001 Part 1A, 1B, MK-6482-004, MK-6482-013, and MK-6482-005 including participants from the Japan safety run-in cohort.

Database cutoff date for MK-6482-001: 01APR2022

Database cutoff date for MK-6482-004: 01APR2022

Database cutoff date for MK-6482-013: 10FEB2023

Database cutoff date for MK-6482-005: 13JUN2023

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

C Confidential

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

005試験の臨床検査値、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の結果は[2.7.4.3 項]及び[2.7.4.4 項]に示す。

2.5.5.2.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

005試験の部分集団別の有害事象の要約は両投与群ともに APaT 集団と概して同様であったが[2.7.4.5.1 項] [2.7.4.5.2 項]、一部の部分集団解析では患者数が少なく、結果の解釈には限界があった。

2.5.5.3　その他の安全性

005試験のその他の安全性に関する事項（薬物相互作用、妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、並びに自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害）については[2.7.4.5.4 項]から[2.7.4.5.9 項]に示す。

2.5.5.4　市販後の使用経験

2024年4月末時点で利用可能な最新の Periodic Safety Update Report（PSUR）に基づくと、2024年2月12日時点では、MK-6482は、米国、英国をはじめとする15の国又は地域において、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効能又は効果で承認されていた。また、米国において、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 に対する効能又は効果で承認されていた。社内の流通データを基にしていることから、本剤の推定使用患者数（人年）を厳密に算出することは困難であるものの、販売開始から2024年2月12日までの40 mg 錠の累積出荷量は墨消し錠であることから、患者1人あたりの1日投与量を120 mg とし、年平均を365.25日と仮定した場合、推定使用患者は約墨消し人年であった。

2.5.5.5　日本人集団における安全性の結果

005試験では、日本人での安全性及び忍容性を評価するため、21日間の Safety Run-in Phase を設定し、DLT を評価した。Safety Run-in Phase の結果並びに、Safety Run-in Phase 及び Safety Run-in Phase の完了後も継続して MK-6482の投与を受けた患者における Safety Run-in Cohort の有害事象の要約は[2.7.4.7.1 項]に示す。

本項では、Safety Run-in Phase で日本人での安全性及び忍容性が確認された後に、別の日本人患者を無作為化した005試験（本体パート）の日本人安全性解析対象集団44例の結果の要約を示す。

日本人集団の例数は限られており、結果の解釈には注意が必要であるものの、日本人集団の安全性プロファイルは概して良好であり、005試験の全集団と大きく異ならなかった。

曝露状況

005試験の日本人集団（44例）では、MK-6482群に20例、エベロリムス群に24例が無作為割付けされ、全例が1回以上治験薬の投与を受けた。投与期間の中央値は、全集団と同様に、MK-6482群（15.3ヵ月）がエベロリムス群（7.2ヵ月）より長かった。

有害事象の要約

005試験の日本人集団において、有害事象及び副作用は、いずれの投与群においても全例に発現した。重篤な有害事象、Grade 3以上の有害事象を含む有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係によらず、両投与群で同程度であった。死亡に至った有害事象はMK-6482群で1例認められ、本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された。

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、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった[表 2.7.4-18]。曝露期間で調整した有害事象の発現率では、Grade 3以上の有害事象及び死亡に至った有害事象を除く有害事象の要約のすべてのカテゴリで MK-6482群がエベロリムス群より数値的に低かった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-2）。

有害事象の要約において、日本人集団の結果は全集団と大きく異ならなかった。

有害事象

主な有害事象（発現割合20%以上）を以下に示す。

- MK-6482群：貧血（16例、80.0%）、並びに ALT 増加、AST 増加、食欲減退、倦怠感、悪心、血小板数減少及び発熱（各4例、20.0%）
- エベロリムス群：口内炎（11例、45.8%）、貧血（9例、37.5%）、血中クレアチニン増加及び間質性肺疾患（各7例、29.2%）、そう痒症（6例、25.0%）、並びに発熱及び高血糖（各5例、20.8%）。

このうち、MK-6482群の発現割合がエベロリムス群と比較して20%以上高い有害事象は貧血及び食欲減退であった。

副作用は[2.7.4.7.2.3.1.1.4 項]に示す。

Grade 3以上の有害事象

主な Grade 3以上の有害事象（発現割合10%以上）を以下に示す。

- MK-6482群：貧血（5例、25.0%）及び低酸素症（2例、10.0%）
- エベロリムス群：貧血及び高血糖（各3例、12.5%）。

このうち、MK-6482群の発現割合がエベロリムス群と比較して10%以上高いGrade 3以上の有害事象は貧血及び低酸素症であった。

Grade 3以上の副作用は[2.7.4.7.2.3.1.1.5 項]に示す。

死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は、MK-6482群で1例（多臓器機能不全症候群）に認められ、本事象は治験担当医師により、治験薬との因果関係ありと判定された[2.7.4.7.2.3.1.2 項]。エベロリムス群において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象

発現例数2例以上の重篤な有害事象は、MK-6482群で低酸素症（2例、10.0%）、エベロリムス群で間質性肺疾患（2例、8.3%）であり、いずれも副作用と判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、MK-6482群で1例（5.0%）（多臓器機能不全症候群）、エベロリムス群で2例（8.3%）（血中クレアチニン増加及び間質性肺疾患）に認められ、いずれも副作用と判定された。

治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は、MK-6482群で2例（10.0%）（疲労及び低酸素症）、エベロリムス群で8例（33.3%）に認められ、いずれも副作用と判定された。

治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至った有害事象は、MK-6482群で10例（50.0%）、エベロリムス群で12例（50.0%）に認められた。

主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合10%以上）は、MK-6482群でAST増加（3例、15.0%）、並びに発熱、血小板数減少及び低酸素症（各2例、10.0%）、エベロリムス群で間質性肺疾患（3例、12.5%）、並びに発熱及び高トリグリセリド血症（各2例、8.3%）であった。

治験薬の休薬に至った副作用は[2.7.4.7.2.3.1.4.3 項]に示す。

MK-6482と関連がある事象

- 貧血

貧血はMK-6482群で16例（80.0%）、エベロリムス群で9例（37.5%）に認められ、MK-6482群の全例及びエベロリムス群の3例が副作用と判定された。

Grade 3以上の貧血は、MK-6482群で5例（25.0%）、エベロリムス群で3例（12.5%）に認められた。Grade 4及び5の貧血はいずれの投与群でも認められなかった。重篤な貧血は、MK-6482群では認められず、エベロリムス群で1例に認められた。

治験薬の投与中止又は減量に至った貧血は、いずれの投与群でも認められなかった。治験薬の休薬に至った貧血は、MK-6482群でのみ治験薬投与85日目に1例（5.0%）に認められたが、回復した。

MK-6482群で貧血が認められた16例のうち、11例（68.8%）はESA投与のみ、3例（18.8%）はESA投与及び輸血による治療を行った（輸血のみの治療を行った患者はいなかった）。

エベロリムス群で貧血が認められた9例のうち、1例（11.1%）はESA投与及び輸血、3例（33.3%）は輸血のみによる治療を行った（ESA投与のみの治療を行った患者はいなかった）。

- 低酸素症

低酸素症はMK-6482群で2例（10.0%）に認められ、いずれもGrade 3及び重篤な副作用と判定された。エベロリムス群で低酸素症は認められなかった。

MK-6482群の2例中1例は治験薬の休薬及び減量に至った低酸素症を発現し、1例は治験薬の休薬に至った低酸素症を発現した。いずれの低酸素症も治験薬の投与中止には至らなかった。

いずれの患者も酸素投与による治療を要したが、1例は回復し、もう1例は軽快した。

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

日本人集団における臨床検査値、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の結果は[2.7.4.7.2.4 項]及び[2.7.4.7.2.5 項]に示す。

2.5.5.6　安全性のまとめ

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試験の安全性の結果から、安全性のまとめを以下に示す。

- 005試験で治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低く、MK-6482 120 mg QDの忍容性は良好であり、管理可能な安全性プロファイルを有していた。

- 臨床上特に重要なMK-6482と関連がある事象である貧血及び低酸素症において、貧血は、治験薬の用量変更、ESA投与又は輸血で、低酸素症は治験薬の用量変更又は酸素投与でそれぞれ管理可能であった。MK-6482群で治験薬の投与中止に至った貧血又は低酸素症を発現した患者はわずかであった。
- なお、005試験のIA1の結果を踏まえ、MK-6482と関連がある事象に体重増加が追加された。
- 005試験のMK-6482群の安全性の結果は、4試験（001試験、004試験、005試験及び013試験）におけるMK-6482単剤投与の結果を集積した安全性集積患者集団の結果と一貫していた。
- 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り、新たな安全性の懸念は認められなかった。

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

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。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し、遠隔転移を有する患者の5年生存率は僅か15%程度と報告されている[2.5.1.2.2 項]。

2.5.6.1.2　現行の治療

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。ICI及びVEGF標的療法による前治療歴を有する進行RCC患者に対して、第Ⅲ相無作為化比較試験に基づき承認されている標準療法はなく、これらの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[2.5.1.2.3 項]。

2.5.6.2　ベネフィット

初期の臨床試験である001試験の結果から、HIF-2αを標的にすることが、進行RCCに対する有望な治療戦略となることが示された。また、001試験で、MK-6482の忍容可能な安全性プロファイルも示され、本試験の結果は、005試験等を開始する基盤となった。

005試験の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｛ハザード比：0.75［95%信頼区間：0.63～0.90、p値（片側）=0.00077］｝。MK-6482によるPFSの改善は、部分集団とITT集団で概して一貫していた。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｛ハザード比：0.87［95%信頼区間：0.71～1.07、p値（片側）

=0.09583]}。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）の改善が認められた{ハザード比:0.74[95%信頼区間:0.63～0.88、名目 p 値（片側）=0.00031]}。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｛ハザード比：0.88［95%信頼区間：0.73～1.07、p 値（片側）=0.09941]}。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。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。PRO 評価では、エベロリムス群と比較して MK-6482群で良好な結果が示された。特に、FKSI-DRS 及び EORTC QLQ-C30の悪化が認められた時点までの期間は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で長かった。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患者においてポジティブな結果を示した初めての無作為化実薬対照第Ⅲ相試験である。

005試験の日本人集団における有効性の結果は、患者数が限られており、信頼区間の幅が広いことから、結果の解釈には注意が必要であるものの、概して全集団と明確に異なる傾向は認められなかった。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）であった。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。日本人集団における ORR 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。また、日本人集団における PRO の結果は概して全体集団と同様の傾向であった。

以上より、MK-6482は、その新規作用機序により、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 患者に対し、臨床的有用性の高い新たな治療選択肢を提供することになると考える。

2.5.6.3　リスク

全般的に、005試験における MK-6482の安全性プロファイルは管理可能であり、MK-6482単剤投与の4試験（001試験、004試験、005試験及び013試験）の結果を集積した安全性集積患者集団の安全性プロファイルと一貫していた。

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では、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった。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と関連がある事象として、貧血、低酸素症、呼吸困難、疲労、悪心、浮動性めまい及び体重増加が設定されている。これらのうち、貧血及び低酸素症は臨床上特に重要な事象であり、005試験ではすべての患者の貧血及び低酸素症を血液学的検査及びパルスオキシメトリーでモニタリングした。貧血はMK-6482の用量変更、ESA投与又は輸血で管理可能であり、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、005試験において治験薬の投与中止に至った貧血及び低酸素症はほとんど認められなかった。

全般的に、005試験での貧血の発現割合、程度及び用量変更を要した患者の割合は、安全性集積患者集団と概して同程度であった。

また、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。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

ICI及びVEGF標的療法により、進行RCC患者の転帰は大幅に向上したが、それらの薬剤を使用しても多くの患者で病気が進行する。005試験は、ICI及びVEGF標的療法による前治療歴を有する進行RCC患者の二次治療以降の治療として高い臨床的有用性を示した初めての無作為化実薬対照試験である。新規作用機序を有するMK-6482は、既存の二次治療以降の治療に比べ、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し、ICI及びVEGF標的療法を有する進行RCC患者に対し、新たな治療選択肢をもたらすものと考える。

2.5.7　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。