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
2.5.4.1　004試験－VHL 病関連腫瘍
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　RCC を含む VHL 病関連腫瘍に対する手術等
2.5.4.2　NHS

2.5.4.2.1 試験デザイン及び統計解析計画
2.5.4.2.2 試験対象集団
2.5.4.2.3 結果
2.5.4.3 005試験－進行 RCC
2.5.4.4 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
2.5.5.2.1 004試験
2.5.5.2.2 005試験
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 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　VHL 病関連の各腫瘍の発症年齢
表 2.5.1-2　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 2.5.1-3　臨床データパッケージ（患者対象試験）
表 2.5.4-1　RCC における ORR（中央判定）の要約 004試験（APaT）
表 2.5.4-2　CNS 血管芽腫における ORR（中央判定）の要約 004試験（APaT）
表 2.5.4-3　pNET における ORR（中央判定）の要約 004試験（APaT）
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 2.5.4-1　　個々の患者の投与開始前及び開始後の手術の経時的分布 004試験（APaT）

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	—
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
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
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
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
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
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	—
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
FFP	Fit-for-purpose	開発初期製剤
FISH	Fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
FMF	Final market formulation	市販候補製剤
FMI	Final market image	市販予定製剤
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
IM	Intermediate metabolizer	—

略号	定義	
ITT	Intent-to-treat	—
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
LGR	Linear growth rate	線形成長速度
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NET	Neuroendocrine tumors	神経内分泌腫瘍
NHS	Natural history study	—
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
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
SD	Stable disease	安定（RECIST 1.1）
t1/2	Elimination half-life	消失半減期
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 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
VHL	von Hippel Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ
WHO	World Health Organization	世界保健機関

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

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病関連腫瘍

2.5.1.2.2　疾患又は症状

VHL 病は、染色体3番短腕に存在する *VHL* 遺伝子が原因遺伝子である常染色体顕性（優性）の遺伝性疾患であり、本邦における患者数は600～1,000名と推計される希少疾患である[5.4: 505] [5.4: 506]。VHL 病患者では、腎臓、脳、脊髄、膵臓、網膜等の複数の臓器に腫瘍や嚢胞が生じるリスクがある[5.4: 05DVSX] [5.4: 05DTVT] [5.4: 05DXHX] [5.4: 05DVS0] [5.4: 05DTVS]。腫瘍は非癌性又は癌性の場合があり、初期には若年成人期に発現することがあるが、VHL 病の徴候及び症状は生涯を通じて現れる場合があり[5.4: 05DXFT]、ほとんどの場合、70歳までに発現する[5.4: 05DWWM]。腫瘍は複数の臓器で同時に多中心性に認められることが多く、VHL 病患者では生涯を通じて腫瘍が再発するリスクがある。

VHL 病関連腫瘍診断時の平均年齢は26歳（範囲：1～70歳）である[5.4: 05G5M6]。VHL 病関連の各腫瘍の発症年齢の要約を[表 2.5.1-1] [5.4: 083HH3]に示す。1人の患者ですべての臓器に VHL 症状を認めることはまれであるが、複数の腫瘍が併存することが多い。また、遺伝子型と表現型には相関関係がある。1型 VHL 病に分類される患者の多くは切断型変異や欠失を有しており、RCC 及び血管芽腫の臨床表現型を示すことが多い。2型 VHL 病に分類される患者の多くは、いずれのサブタイプ（2A、2B、及び2C）もミスセンス変異を有しており、褐色細胞腫と関連している。2A

型は褐色細胞腫及び血管芽腫、2B 型は褐色細胞腫、RCC 及び血管芽腫、2C 型は褐色細胞腫の臨床表現型を示すことが多い[5.4: 05G5M6]。

表 2.5.1-1　VHL 病関連の各腫瘍の発症年齢

腫瘍	およその発症年齢 平均（歳）†	およその発症年齢 範囲（歳）‡
RCC	40–45	20 to 69
CNS 血管芽腫		
小脳血管芽腫	29–30	13 to 61
脊髄血管芽腫	33–34	8 to 60
脳幹血管芽腫	25–38	16 to 60
脳血管芽腫	29	N/A
網膜血管腫	25–37	9 to 84
pNET	32–38	16 to 68
腎嚢胞	34–39	12 to 64
精巣上体嚢胞腺腫	24	10 to 37
膵嚢胞	29–37	12 to 63
褐色細胞腫	20–29	5 to 62
内リンパ嚢腫瘍	22–40	11 to 63

CNS：中枢神経系、N/A：該当せず、pNET：膵神経内分泌腫瘍、RCC：腎細胞癌、VHL：フォン・ヒッペル・リンドウ

† 発症年齢：特定の VHL 病症状を有する VHL 病患者／VHL 変異保有者の数、特定の症状の診断時の平均年齢、及び VHL 病の診断方法を報告した研究に基づく。年齢は最も近い歳に切り上げた。発表された研究の規模は様々であり、各腫瘍について、患者数が最も多い3つの研究データを表に示す。発症年齢の平均は、対象とした3つの研究で報告された診断時の平均年齢の最低値から最高値を示す。

‡ 範囲：対象とした3つの研究における診断時の発症年齢の最低値から最高値。この範囲には小規模な研究で報告された極端な値は含まれていない。

[5.4: 083HH3]より

VHL 病患者の生命予後について、2012年の英国の研究者による報告では、グレーターマンチェスター及びランカシャー地方における2007年時点の VHL 病患者の期待される生命予後の中央値は52.5歳であった。死亡例の73%が VHL 病に関連していた。当該報告では疾患登録データベースを用いて、遺伝性腫瘍疾患である VHL 病、神経線維腫症 I 型、神経線維腫症 II 型、家族性大腸腺腫症、Gorlin 症候群の生命予後について調査され、VHL 病患者の生命予後が上記の疾患の中で最も短かった。著者らは遺伝子検査を含む疾患の管理・治療の向上により遺伝性腫瘍疾患を有する患者の生命予後は向上したものの、特に VHL 病患者の短い生命予後の改善が求められていると結語している[5.4: 05KLB2]。2017年のデンマークの研究者による報告では、2000年に生まれた VHL 病男性患者の期待される生命予後の平均値は67歳で、同年に生まれた一般男性集団の期待される生命予後よりも約10年短かった。一方、2000年に生まれた VHL 病女性患者の期待される生命予後の平均値は60歳で、一般女性集団の期待される生命予後よりも約22年短かった。VHL 病患者全体の死亡例の79%が VHL 病に関連しており、VHL 病関連死因のうち、CNS 血管芽腫（51%）及び RCC（36%）が多かった[5.4: 05G73N]。

VHL 病の臨床診断の基準は確立しており、大きな国内外差はない。VHL 病の家族歴がある場合、VHL 病に特徴的な疾患（網膜血管腫、CNS 血管芽腫、RCC 等）が1つ認められる場合に確定されるが、VHL 病の家族歴がない場合は、1）網膜血管腫若しくは CNS 血管芽腫が2つ以上、又は、2）1つの血管芽腫と何らかの内臓腫瘍（国内診療ガイドラインでは精巣上体嚢胞腺腫も含む）がある場合に確定される[5.4: 05G5M6] [5.4: 05F0CK] [5.4: 506]。*VHL* 遺伝子の変異に基づく VHL 病の診断では、Sanger 法によるコーディング領域のシークエンシング法を用いた欠失／重複解析が *VHL* 遺伝子解析の標準的な検査法であり、検出率は95～100%である。部分的及び完全な遺伝子欠失／重複の検出に用いられるその他の遺伝子検査法としては、FISH 法、サザンブロット法、次世代シークエンシング法、multiplex ligation-dependent probe amplification 法等がある[5.4: 05G5M6] [5.4: 05G5RT]。

2.5.1.2.3　現行の治療

米国など MK-6482が承認されている国又は地域では、限局性の VHL 病関連腫瘍に対する治療は、手術等の局所治療に加え MK-6482による全身療法も可能となっているが、本邦では本疾患に対する全身療法は承認されておらず、治療選択肢に関しては国内外で差異が生じている。本邦での VHL 病関連腫瘍に対する主な治療法は局所治療であり、局所治療の内容は、国内外で大きな差異はない。

VHL 病関連腫瘍に対する現在の臨床管理又は治療選択肢の目標は、可能な限り正常な臓器機能を温存しつつ、遠隔転移の発生を予防し、局所領域の罹病を制限することである。臨床管理にはしばしば、生涯にわたる広範な経過観察と、腎臓、脳、脊髄、膵臓、副腎及び網膜に対する複数回の局所治療が含まれる。手術は局所的な緩和をもたらすが、疾患の多病巣性に対処するものではなく、根治的でない。さらに、これらの患者は、生涯を通じて同一又は異なる臓器で複数回の手術を受けることになり、長期的な合併症や臓器の機能喪失等により、患者の身体的及び精神的な疾病負担は大きくなる。

VHL 病患者が直ちに手術等の局所療法を必要とするかどうかは、複数の因子を考慮した上で、治療担当医師が患者とともに臨床的に判断する。これらの多因子的な考慮事項には、腫瘍の特徴（腫瘍の大きさ、腫瘍の部位及び腫瘍の成長速度等）や患者の特性（手術／処置の回数、現在の臓器の機能、既存の併存疾患及び患者の希望等）がある。

以下に、各腫瘍の臨床管理を、国内診療ガイドライン2017年版を中心に要約して示す[5.4: 506]。また、米国の NCCN ガイドライン上で MK-6482の位置づけが記載されている腫瘍については、それを補足として示す。

腎臓癌及び腎嚢胞

腎臓癌に対しては、腫瘍径が2 cm を超えたところ（欧米のガイドラインでの基準は3 cm）で治療を考慮する。腎臓癌は生涯にわたって発症のリスクがあるため、経過観察については生涯にわたり行う必要がある。また、腫瘍の悪性化のため予後不良となることもあり、注意が必要である。治療法としては腎温存手術（腎部分切除術又は腫瘍核出術）が推奨されるが、腫瘍発見時の腫瘍径が大きいものや腫瘍数が多数である等の理由で腎温存手術が技術的に困難な場合では腎全摘除術も選択される。また近年施設によっては凍結治療が実施可能となっている。腎嚢胞に対しては、サイズにかかわらず経過観察が推奨される。

なお、米国の NCCN ガイドラインでは、MK-6482は、VHL 病患者における腎臓特異的な全身療法の preferred regimen（推奨度 category 2A）として位置づけられている[5.4: 08GFZV]。

CNS 血管芽腫

MRI にて腫瘍が確認された症候性のものは脳幹深部髄内腫瘍の場合を除いて基本的に腫瘍摘出術が推奨される。無症候性腫瘍には原則的に症候性となったときに手術を行うが、脊髄腫瘍では 1 cm 以上、又は増大傾向があるものは無症候性でも手術が推奨される。VHL 病患者では、手術を複数回受けることが多く、かつ、手術回数が増えることにより、神経所見が悪化する傾向があるため、長期的視野に立って、手術適応を考える必要がある。また、外科手術が困難な場合、定位放射線治療が考慮される。

なお、米国の NCCN ガイドラインでは、MK-6482は、VHL 病関連 CNS 血管芽腫の全身療法の useful in certain circumstances（推奨度 category 2A）として位置づけられている[5.4: 08GHY5]。

pNET

遠隔転移がない pNET に対しては、6～12ヵ月後に腹部 Dynamic CT を再検し、2つの予後因子（①最大腫瘍サイズ≧2 cm、②腫瘍の倍増速度≦500日）の数により次回の検査時期及び治療適応を決定する。予後因子の数が0の場合は、2～3年後に腹部 Dynamic CT 検査を行う。予後因子が1個の場合には6～12ヵ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。予後因子が2個の場合には治療を行う。遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な症例は手術を行う。手術は腫瘍核出術を基本とし、可能な限り膵機能を温存する術式を考慮する。手術不可能、非根治手術又は術後に再発した症例では、治療にあたり腫瘍の分化度（WHO 分類）を考慮し、NET G1、G2の場合、分子標的薬（エベロリムス、スニチニブ）が推奨される。肝転移が存在する場合、塞栓術、ラジオ波焼灼等の局所療法も考慮する。

なお、米国の NCCN ガイドラインでは、MK-6482は、VHL 病関連 pNET の全身療法の useful in certain circumstances（推奨度 category 2A）として位置づけられている[5.4: 08GHZS]。

膵嚢胞性病変（漿液性嚢胞腺腫）

臨床症状（他臓器の圧迫症状など）のない場合、特に経過観察の必要はない。臨床症状の出現時に切除術を考慮する。

網膜血管腫

治療の基本は網膜光凝固であり、合併症に対しては強膜内陥術や硝子体手術を行う。傍視神経乳頭型では網膜光凝固が不可能な場合もあり、不可能な場合の治療法は確立されていない。

褐色細胞腫

小さな非機能性のものでは経過観察が可能であるが、生化学検査が陽性化、腫瘍が3.5 cm 以上に増大、あるいは他の手術を予定する時点で褐色細胞腫の切除手術を行う。VHL 病患者では、褐色細胞腫は同時性、異時性に多発し、複数回の手術の可能性があるので、可能な限り部分切除により副腎皮質機能の温存をはかる。

内耳リンパ嚢腫

原則として外科手術を行う。腫瘍は小さくても突然聴力消失をきたすことがあるので、発見されたら治療を早期に計画する。一度聴力を失えばその回復は非常に困難であり、早い段階で症状を監視し慎重に対処することは聴覚を温存するために重要である。

精巣上体嚢腫

無症状では経過観察が推奨される。疼痛・違和感などの有症状例では腫瘍摘除術を考慮する。

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。VHL 病患者では、*VHL* 遺伝子の生殖細胞系列変異又は欠失が、VHL 蛋白質の機能喪失につながる[5.4: 05FHNJ]。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 VHL 病関連腫瘍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。

VHL 病関連腫瘍は多発性で、幼少期からほぼ生涯にわたり発症し、再発を繰り返すという特徴がある。米国など MK-6482が承認されている国又は地域では、VHL 病関連腫瘍に対して MK-6482による治療も可能となっているが、本邦での主な治療は依然として、積極的な経過観察と手術を含む局所治療である。これらの局所治療は根治的でなく、再発することが多い。また、繰り返し局所治療を必要とする患者の身体的及び精神的な疾病負担は大きくなる。したがって忍容性が良

好で、VHL 病関連腫瘍を縮小して、手術等の局所治療や転移を回避する又は遅らせることができる、経口投与可能な全身療法に対する高いアンメットニーズが存在している。

MK-6482は経口投与可能なファーストインクラスの低分子 HIF-2α 阻害剤であり、VHL 病関連腫瘍に対する初の全身療法となることが期待され、その臨床的意義は大きいと考える。

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ことから、20[redacted]年[redacted]月、医薬品[redacted]を実施し、[redacted]

[redacted]との見解を得た。

なお、VHL 病関連腫瘍を有する患者数は極めて少なく、かつ医療上新規治療法の必要性が高いことから、医薬品医療機器等法に基づく希少疾病用医薬品の指定基準に合致するものと考えられるため、MK-6482は希少疾病用医薬品に指定された。

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 2.5.1-2]及び[表 2.5.1-3]に示す。

表 2.5.1-2 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 2.5.1-2　　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 2.5.1-3　　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）	評価	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。

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）］。

VHL 病関連腫瘍患者において、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、VHL 病関連腫瘍患者を対象とした主要な第Ⅱ相試験（004試験）＜VHL [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。

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[2.7.2.4.2 項] [2.7.2.4.3 項]。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、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、日本人 VHL 病関連腫瘍患者に対する MK-6482の用法・用量も、120 mg QD を適用することは妥当であり、内因性要因に基づく用量調節は不要と考えた[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]。

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・用量である120 mg QD で投与した際の日本人集団の曝露量（AUCss）を推定した結果、非アジア人集団より約2倍の増加が認められた。一方で、この日本人集団の曝露量を、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集団と比較

したところ、ほぼ同様であった[2.7.2.4.1 項]。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[2.7.2.3.1.1.2 項]。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。

[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の解析及び濃度－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、本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

VHL 病関連の RCC、CNS 血管芽腫、pNET 患者における MK-6482の有効性を、004試験の結果に基づき評価した。本2.5.4項には、004試験を中心に有効性の結果を示す。また、単群試験である004試験の結果を解釈する上での参考とするために、米国で全身療法を受けずに積極的サーベイランスを受けた VHL 病関連 RCC 患者を対象に実施された、腫瘍増殖、腫瘍縮小手術及び腎機能に関する Natural History Study（NHS）の結果の概要を示す。さらに、004試験には日本人集団が含まれないため、日本人集団が含まれる進行 RCC 患者を対象とした005試験の結果についても示す。

2.5.4.1　004試験－VHL 病関連腫瘍

2.5.4.1.1　試験デザイン及び統計解析計画

004試験は、即時手術を必要としない VHL 病関連 RCC 患者を対象に、MK-6482の有効性及び安全性を評価する単群、非盲検、第Ⅱ相試験である。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。004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＜VHL [2.7.3.1.2.1 項]＞及び＜VHL [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

データカットオフ日（2022年4月1日）の時点で、組入れは完了し、組み入れられた61例の患者に治験薬を投与した。治験薬投与を継続していた患者は38例（62.3%）であった。主な治験薬の投与中止に至った理由は、患者意思（11例、18.0%）及び疾患進行（6例、9.8%）であり、主な試験中止に至った理由は、同意撤回、死亡及びその他（各2例、3.3%）であった＜VHL [2.7.3.2.1.1.1 項]＞。

フォローアップ期間の中央値は37.7ヵ月（範囲：4.2～46.1ヵ月）であった＜VHL [2.7.3.2.1.1.1 項]＞。

患者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、概して VHL 病関連 RCC 患者集団を代表するものであった。すべての患者でベースライン時に1つ以上の VHL 病関連 RCC が認められた。患者の大部分は、白人（90.2%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（88.5%）、ECOG PS が0（82.0%）であった。年齢の中央値は41.0歳（範囲：19～66歳）、VHL 病診断時の年齢の中央値は32.0歳（範囲：4～66歳）であった。また、患者の大部分は、1型 VHL 病であり（83.6%）、VHL 病関連腫瘍に対して1回以上の手術を受けた（96.7%）＜VHL [2.7.3.2.1.1.2 項]＞。

多数の臓器に腫瘍を発症する VHL 病の特徴どおり[2.5.1.2.2 項]、多くの患者でベースライン時に1つ以上の RCC 以外の VHL 病関連腫瘍が認められた。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＜VHL [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　VHL 病関連 RCC

2.5.4.1.3.1.1　主要評価項目

2.5.4.1.3.1.1.1　ORR

MK-6482は 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%）であり、DCR は98.4%であった[表 2.5.4-1]。

標的病変の縮小は56例（91.8%）に認められた。この結果は、RECIST 1.1に基づく奏効を達成した患者よりも多くの患者集団での MK-6482の有用性を示すものであった＜VHL [2.7.3.2.1.2.1.1.1

項]>。

表 2.5.4-1　　RCC における ORR（中央判定）の要約 004 試験（APaT）

Summary of Best Overall Tumor Response for RCC Tumors (RECIST 1.1) – IRC
Efficacy Analysis Set

	Belzutifan (N=61)
Best Overall Response, n (%)	
Complete Response (CR)	4 (6.6)
Partial Response (PR)	35 (57.4)
Stable Disease (SD)	21 (34.4)
Progressive Disease (PD)	0
Not Evaluable (NE)	1 (1.6)
Ongoing with unconfirmed response, n (%)	3 (4.9)
Ongoing without a response, n (%)	7 (11.5)
Objective response rate CR + PR (ORR), n (%)	39 (63.9)
95% Confidence interval	(50.6, 75.8)
90% Confidence interval	(52.6, 74.2)
Disease Control Rate CR + PR + SD (DCR), n (%)	60 (98.4)
95% Confidence interval	(91.2, 100.0)
90% Confidence interval	(92.5, 99.9)

Note: 95% and 90% confidence intervals are constructed using 2-sided Clopper-Pearson method.
Best overall response of RCC CR and PR should be confirmed by a second assessment at least 4 weeks after the initial response.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adeff]

2.5.4.1.3.1.2　副次評価項目

2.5.4.1.3.1.2.1　DOR 及び TTR

MK-6482による持続的な奏効が認められ、奏効例（39例）の DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：5.4+～35.8+ヵ月）であった。Kaplan-Meier 法に基づく DOR が18ヵ月以上の患者は29例（93.5%）、30ヵ月以上の患者は10例（86.6%）であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.1.2.1 項]>。

奏効例（39例）の TTR（中央判定）の中央値は11.1ヵ月（範囲：2.7～30.5ヵ月）であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.1.2.2 項]>。

2.5.4.1.3.1.2.2　PFS 及び TTS

PFS（中央判定）の中央値は39.2ヵ月（95%信頼区間：38.5～未到達）であり、36ヵ月の PFS 率は86.3%であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.1.2.3 項]>。

TTS の中央値は未到達であった。投与期間中に腎部分切除術を受けた患者は3例、腎凍結療法を受けた患者は1例であり、フォローアップ期間中に腎部分切除術を受けた患者は3例であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.1.2.4 項]＞。MK-6482投与開始後に行われた手術又は腫瘍縮小療法は、投与開始前と比較して少なかった[2.5.4.1.4 項]。

2.5.4.1.3.2　RCC 以外の VHL 病関連腫瘍

2.5.4.1.3.2.1　CNS 血管芽腫

2.5.4.1.3.2.1.1　ORR

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%）に認められた。DCR は90.0%であった[表 2.5.4-2]。

標的病変の縮小は27例（54.0%）に認められた。CNS 血管芽腫患者50例のうち、ベースライン時に測定可能病変を有していた患者は30例、測定不能病変のみを有していた患者は20例であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.1.1.1 項]＞。

表 2.5.4-2 CNS 血管芽腫における ORR（中央判定）の要約 004 試験（APaT）

Summary of Best Overall Tumor Response for CNS Hemangioblastomas (RECIST 1.1) – IRC
Efficacy Analysis Set

	Belzutifan (N=61)
	CNS Hemangioblastoma
Patients with VHL Disease Associated Non-RCC Tumors at Baseline, N1 (N1/N%)	50 (82.0)
Best Overall Response, n (n/N1%)	
Complete Response (CR)	4 (8.0)
Partial Response (PR)	18 (36.0)
Stable Disease (SD)	23 (46.0)
Progressive Disease (PD)	3 (6.0)
Not Evaluable (NE)	2 (4.0)
Ongoing with unconfirmed response, n (n/N1%)	1 (2.0)
Ongoing without a response, n (n/N1%)	13 (26.0)
Objective response rate CR + PR (ORR), n (n/N1%)	22 (44.0)
95% Confidence interval	(30.0, 58.7)
90% Confidence interval	(32.0, 56.6)
Disease Control Rate CR + PR + SD (DCR), n (n/N1%)	45 (90.0)
95% Confidence interval	(78.2, 96.7)
90% Confidence interval	(80.1, 96.0)

Note: 95% and 90% confidence intervals are constructed using 2-sided Clopper-Pearson method.
Best overall response of RCC CR and PR should be confirmed by a second assessment at least 4 weeks after the initial response.
Patients evaluable at baseline per IRC are included
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adeff]

2.5.4.1.3.2.1.2 DOR 及び TTR

MK-6482による持続的な奏効が認められ、奏効例（22例）の DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：3.7+～38.7+ヵ月）であった。Kaplan-Meier 法に基づく DOR が30ヵ月以上の患者は12例（90.2%）であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.1.1.2 項]＞。

奏効例（22例）の TTR（中央判定）の中央値は5.4ヵ月（範囲：2.3～33.1ヵ月）であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.1.1.3 項]＞。

2.5.4.1.3.2.1.3 PFS 及び TTS

PFS（中央判定）の中央値は未到達であり、36ヵ月及び42ヵ月の PFS 率は、それぞれ78.8%及び67.9%であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.1.1.4 項]＞。

TTS の中央値は未到達であった。投与期間中に同一病変に対して2回の手術を受けた患者が1例、放射線療法を受けた患者が1例であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.1.1.5 項]＞。

2.5.4.1.3.2.2　膵臓病変（pNET 及び非 pNET 病変）

MK-6482は VHL 病関連膵臓病変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）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＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.2.1 項]＞。

MK-6482による持続的な奏効が認められ、奏効例（51例）の DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：2.6+～37.3+ヵ月）であった。Kaplan-Meier 法に基づく DOR が30ヵ月以上の患者は19例（95.2%）であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.2.1 項]＞。

奏効例（51例）の TTR（中央判定）の中央値は8.3ヵ月（範囲：2.5～32.9ヵ月）であり、PFS（中央判定）の中央値は未到達であった。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＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.2.1 項]＞。

2.5.4.1.3.2.3　pNET

2.5.4.1.3.2.3.1　ORR

MK-6482は VHL 病関連 pNET 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）は90.9%（20/22例、95%信頼区間：70.8～98.9）であり、CR は7例（31.8%）に認められた。DCR は100%であった[表 2.5.4-3]。

標的病変の縮小は22例（100%）に認められた＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.2.2.1 項]＞。

表 2.5.4-3 pNET における ORR（中央判定）の要約 004 試験（APaT）

Summary of Best Overall Tumor Response for Pancreatic Neuroendocrine Tumors (RECIST 1.1) – IRC

Efficacy Analysis Set

	Belzutifan (N=61)
	Pancreatic Neuroendocrine
Patients with VHL Disease Associated Non-RCC Tumors at Baseline, N1 (N1/N%)	22 (36.1)
Best Overall Response, n (n/N1%)	
Complete Response (CR)	7 (31.8)
Partial Response (PR)	13 (59.1)
Stable Disease (SD)	2 (9.1)
Progressive Disease (PD)	0
Not Evaluable (NE)	0
Ongoing with unconfirmed response, n (n/N1%)	0
Ongoing without a response, n (n/N1%)	0
Objective response rate CR + PR (ORR), n (n/N1%)	20 (90.9)
95% Confidence interval	(70.8, 98.9)
90% Confidence interval	(74.1, 98.4)
Disease Control Rate CR + PR + SD (DCR), n (n/N1%)	22 (100.0)
95% Confidence interval	(84.6, 100.0)
90% Confidence interval	(87.3, 100.0)

Note: 95% and 90% confidence intervals are constructed using 2-sided Clopper-Pearson method.
Best overall response of RCC CR and PR should be confirmed by a second assessment at least 4 weeks after the initial response.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adeff]

2.5.4.1.3.2.3.2　DOR 及び TTR

MK-6482による持続的な奏効が認められ、奏効例（20例）の DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：11.0+～37.3+ヵ月）であった。Kaplan-Meier 法に基づく推定では、すべての奏効例で奏効が持続していた＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.2.2.2 項]＞。

奏効例（20例）の TTR（中央判定）の中央値は8.2ヵ月（範囲：2.5～16.4ヵ月）であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.2.2.3 項]＞。

2.5.4.1.3.2.3.3　PFS 及び TTS

PFS（中央判定）の中央値は未到達であり、36ヵ月及び42ヵ月の PFS 率は、いずれも100%であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.2.2.4 項]＞。

投与期間中に pNET に対する手術を受けた患者はいなかった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.2.2.5 項]＞。

2.5.4.1.3.2.4　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例の患者のうち、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）では、網膜血管腫の改善が全例（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例では改善が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。TTR（中央判定）の中央値は2.7ヵ月（範囲：2.5～8.3ヵ月）で、眼関連の手術を必要とした患者はいなかった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.3 項]＞。

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＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.3 項]＞。

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 [2.7.3.2.1.2.2.3 項]＞。

2.5.4.1.3.2.5　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。TTR（治験担当医師判定）の中央値は算出できず、PFS（治験担当医師判定）の中央値は未到達であった＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.4 項]＞。

2.5.4.1.3.2.6　　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＜VHL [2.7.3.2.1.2.2.5 項]＞。

2.5.4.1.4　　RCC を含む VHL 病関連腫瘍に対する手術等

投与期間中又はフォローアップ期間中に、61例中9例が VHL 病関連腫瘍の手術等（計11件）を受けた。9例のうち、投与期間中に1回以上の手術等を受けた患者は7例で、その内訳は腎部分切除術3例、腎凍結療法1例（RCC）、同一病変に対する嚢胞ドレナージ及び血管腫切除術1例（CNS 血管芽腫）、レーザー光凝固術2例（網膜血管腫）であった。フォローアップ期間中に腎部分切除術（RCC）を受けた患者は3例で、そのうち1例は投与期間中にレーザー光凝固術（網膜血管腫）も受けていた。MK-6482の投与開始後の手術又は腫瘍縮小療法は、MK-6482の投与前と比較して減少した[図 2.5.4-1] ＜VHL [2.7.3.2.1.2.3 項]＞。