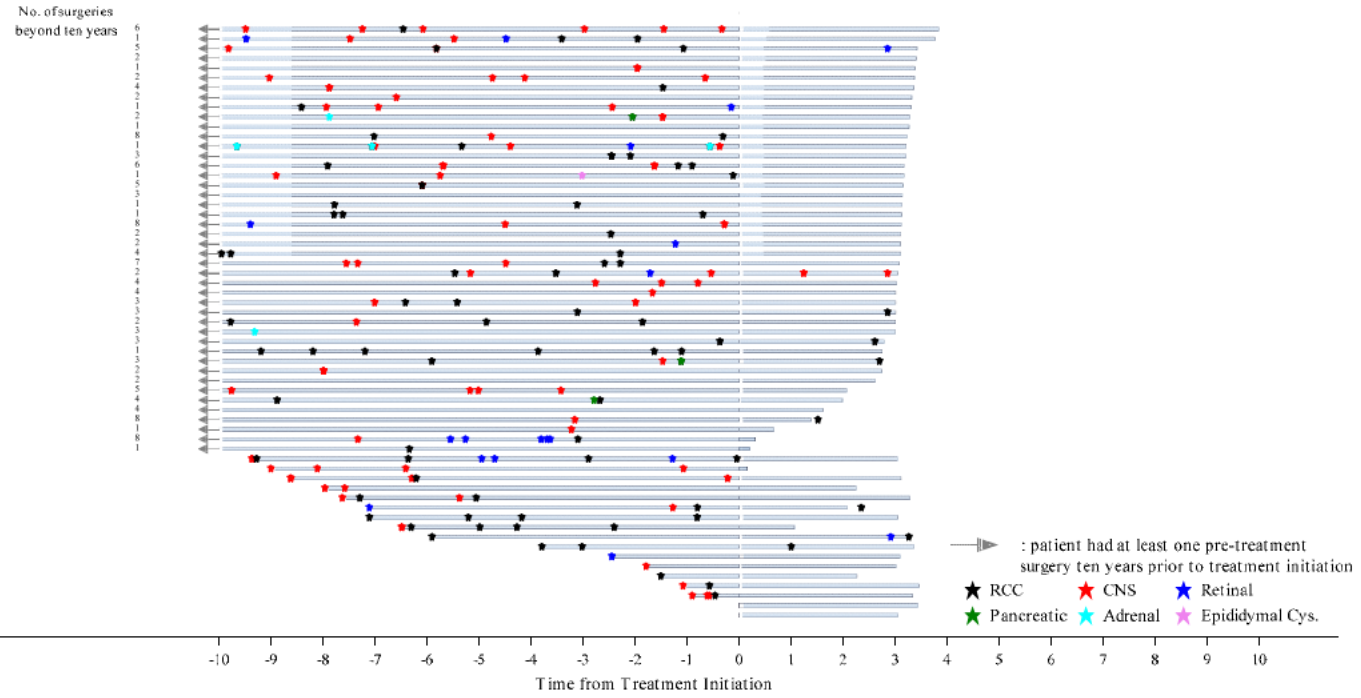
図 2.5.4-1 個々の患者の投与開始前及び開始後の手術の経時的分布 004 試験（APaT）

Distribution of All Surgeries Pre- and Post- Treatment Initiation over Time for Individual Patients

Safety Analysis Set



Horizontal bars represent each patient.
Only pre-treatment surgeries less than 10 years prior to treatment initiation are presented.
Length of the bars on the right side of the y-axis represents duration of treatment at time of data cut-off.
Surgery is defined as a tumor reduction procedure excluding radiation
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adpr]

Confidential

2.5.4.2　NHS

2.5.4.2.1　試験デザイン及び統計解析計画

NHS は、米国 NCI において積極的サーベイランスを受けた VHL 病関連 RCC 患者のレトロスペクティブな非介入試験である。この試験は、単群試験である004試験の結果の解釈する上での参考とするために実施された＜VHL [2.7.3.1.2.2 項]＞。

NHS の試験デザイン、有効性解析、評価項目及び統計解析手法の詳細は＜VHL [2.7.3.1.2.2 項]＞及び＜VHL [2.7.3.1.3.2 項]＞に示す。

NHS では、組入れ基準に合致した患者集団を主要な試験対象集団（以降、主要対象集団）とした。また、004試験と極めて類似した追加の組入れ基準に合致した患者を主要対象集団のサブグループ（以降、サブグループ）とし、有効性評価は主にこの集団で実施した＜VHL [2.7.3.1.3.2 項]＞。本2.5.4項では、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、主にサブグループの結果を示す。

2.5.4.2.2　試験対象集団

NHS では、主要対象集団には294例、サブグループには244例が組み入れられた。＜VHL [2.7.3.2.2.1 項]＞。

サブグループの患者は、Patient-Level Index 日（試験期間中に1つ以上の RCC 病変が測定された最初の日と定義）時点で年齢の中央値が41.3歳（四分位範囲：32.4～51.3歳）であり、女性の割合は46%であった。サブグループの患者は、遺伝子診断により VHL 病と診断され、中央判定に基づく最大腫瘍のベースライン時のサイズの中央値は2.5 cm（四分位範囲：1.9～3.1 cm）であった。治療を目的とした腎手術歴を有する患者の割合は65%であった＜VHL [2.7.3.2.2.1 項]＞。

Patient-Level Index 日後のフォローアップ期間の中央値は約10年（122.3ヵ月）であった。フォローアップが2年以上の患者（91%）がほとんどであり、フォローアップが5年以上の患者（75%）が多かった＜VHL [2.7.3.2.2.1 項]＞。

2.5.4.2.3　結果

NHS のサブグループの結果を以下に示す。

ORR（中央判定）

サブグループ（フォローアップ期間5年）での ORR（中央判定）は1.8%（95%信頼区間：0.4～5.1）であり、奏効例はすべて PR であった。SD の患者（78.0%）が大部分で、PD の患者の割合は20%であった。サブグループ（全フォローアップ期間）でも同様の結果であった＜VHL [2.7.3.2.2.2 項]＞。

腎手術

サブグループで2年以内及び5年以内に腎手術を受けた患者の割合は、それぞれ29.5%（72/244例）及び57.0%（139/244例）であった。サブグループの3年、5年及び7年の無介入生存率は、それぞれ56.2%、38.6%及び26.7%であった＜VHL [2.7.3.2.2.3 項]＞。

- サブグループでは、患者の25%が初回手術を受けるまでの期間は18.7ヵ月（95%信頼区間：10.2～22.6）であり、手術までの期間の中央値は44.4ヵ月（95%信頼区間：35.7～51.1）であった。
- サブグループでは、治療を目的とした初回腎手術までの期間と最大腫瘍径（p<0.0001）及び腎臓の腫瘍量（p<0.0001）の四分位値との間に逆相関が認められ、腫瘍径が大きいほど、また腫瘍量が多いほど手術までの期間が短かった。

OS

サブグループでのフォローアップ期間中の死亡は17%（42/244例）に認められ、そのうち最初の7年以内の死亡は10%であった。死亡の主要因で最も多いのは癌（43%）であり、副次的要因まで含めると CKD が12%を占めた＜VHL [2.7.3.2.2.4 項]＞。

腫瘍増殖と臨床転帰

臨床試験で評価することが難しい初期の腫瘍増殖と臨床転帰の関連性を評価するために、さらなる解析を実施して、患者の最も速く増殖する腫瘍の増殖速度と臨床転帰（初回腎手術までの期間、初回手術から2回目の手術までの期間、転移までの期間及び OS 等）との関連性を評価した。

サブグループの患者を評価期間内で最も速く増殖する腫瘍の LGR で層別したところ、LGR の四分位値と初回手術までの期間（p<0.001）、初回手術から2回目の手術までの期間（p=0.003）、転移までの期間（p=0.063）及び OS（p=0.066）との間に逆相関が認められ、増殖速度の遅い腫瘍では増殖速度の速い腫瘍よりもイベント発現までの期間が長かった＜VHL [2.7.3.2.2.5 項]＞。

2.5.4.3　005試験－進行 RCC

005試験は、PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法による前治療歴を有する進行 RCC 患者を対象として MK-6482の有効性及び安全性をエベロリムスと比較する無作為化、実薬対照、多施設共同、非盲検、第Ⅲ相試験である。VHL 病関連腫瘍患者を対象とした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。005試験の試験デザイン、統計解析計画及び有効性の結果の詳細は＜RCC [2.7.3 項]＞に示す。

005試験において、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、このうち日本人集団は44例（MK-6482群：20例、エベロリムス群：24例）であった。005試験（IA1及び IA2）の有効性のまとめを以下に示す。

- 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。MK-6482はPFS及びORRに関して、引き続き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。OSに関して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被験者の割合が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生活の質がより良いことが示された。
- 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、信頼区間の範囲が広いことから、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。

2.5.4.4　有効性のまとめ

004試験の結果から、VHL病関連腫瘍患者におけるMK-6482のベネフィットが示され、NHSの結果はそれを支持した。

- 004試験でMK-6482はVHL病関連RCC患者において、臨床的に意味のあるORR（中央判定）（63.9%）を示した。奏効は持続的であり、37.7ヵ月のフォローアップ期間でのDOR（中央判定）の中央値は未到達であった。一方、NHSのサブグループでは、5年のフォローアップ期間でのORR（中央判定）は、1.8%であった。
- 004試験でMK-6482はVHL病関連のCNS血管芽腫、膵臓病変及びpNETを有する患者において、臨床的に意味のあるORR（中央判定）（CNS血管芽腫：44.0%、膵臓病変：83.6%、pNET：90.9%）を示した。また、網膜血管種を有する患者において、改善が全例（12例）及び全眼球（16眼球）で認められた。奏効は持続的であり、DOR（中央判定）の中央値は、上記いずれのVHL病関連腫瘍患者においても未到達であった。
- 004試験でその他のVHL病関連腫瘍（副腎病変、内リンパ嚢腫瘍及び精巣上体嚢胞腺腫）を有する患者においても、MK-6482の投与により改善又は安定が認められた。
- 004試験では、投与期間中又はフォローアップ期間中に、9例がVHL病関連腫瘍の手術又は腫瘍縮小療法を受けたが、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。
- MK-6482の投与によりTTSが大幅に延長する可能性があることは、NHSの結果によってさらに支持された。004試験では、中央値で3年を超えるフォローアップ後のVHL病関連RCC患者でのTTSの中央値は未到達であり、VHL病関連RCCの手術を受けた患者は7例（11.5%）であった。一方、NHSではTTSの中央値は44.4ヵ月であり、2年以内に腎手術

を受けた患者の割合は29.5%、5年以内に腎手術を受けた患者の割合は57.0%であった。

005試験の結果から、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。

- 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、信頼区間の範囲が広いことから、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、VHL 病関連 RCC 患者を対象として MK-6482を120 mg QD で投与した海外第Ⅱ相004試験（MK-6482-004試験：004試験）を中心に安全性の結果を示す。

ただし、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 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 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相005試験（MK-6482-005試験：005試験）の結果も簡潔に示した。また、これらの試験に加え、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。

- 004試験：VHL 病関連 RCC 患者（61例）
- 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）、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004試験、005試験及び001試験を評価資料とし、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、001試験及び013試験の結果の詳細は[2.7.6.3 項]に示す。

004試験と安全性集積患者集団のベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性において、安全性集積患者集団では男性の割合が高かったが（男性：76.6%、女性：23.4%）、004試験では約半数が男性であった。また、年齢の中央値は004試験でより若く（004試験：41.0歳、安全性集積患者集団：61.0歳、以下同順）、ECOG PS が0の割合は004試験でより高かった（82.0%、48.3%）。

これら年齢及びECOG PSの違いは患者集団の差を反映している。004試験は、若年で、併存疾患が少なく、全身療法歴のない非転移性VHL病関連RCC患者を対象としたのに対し、001、005及び013試験では、PD-1/L1阻害剤及びVEGF標的療法による前治療中又は治療後に疾患進行が認められた進行RCC患者を対象とした。004試験及び安全性集積患者集団の安全性データを比較する際は、安全性集積患者集団と比較して004試験で投与期間が長かったことに加え、これら人口統計学的特性及び疾患特性の差も考慮する必要がある。一方、安全性集積患者集団のうち、005試験のMK-6482群が占める割合が大きいことから、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

本2.5.5.2項では004試験の安全性の結果の要約を示す。

2.5.5.2.1　004試験

2.5.5.2.1.1　全般的な曝露状況

組み入れられた61例全例がMK-6482を1回以上投与された。投与期間の中央値は37.3ヵ月（範囲：1.94～46.06ヵ月）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 1）。安全性集積患者集団の投与期間の中央値は、9.2ヵ月（範囲：0.10～55.43ヵ月）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 1）。

投与期間の中央値は、004試験が安全性集積患者集団と比較して長いため、安全性データを比較する際は、この差を考慮する必要がある。

2.5.5.2.1.2　有害事象の解析

有害事象はすべての患者に認められ、いずれも副作用と判定された。有害事象の大部分はGrade 2（42.6%）又はGrade 3（36.1%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 9）。重篤な有害事象は18例（29.5%）に認められ、4例（6.6%）は重篤な副作用であった。死亡に至った有害事象は2例（3.3%）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は4例（6.6%）で認められた[表 2.5.5-1]。

004試験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比較して同程度又は低かった[表 2.5.5-1]。

また、曝露期間で調整した有害事象の発現率においても、004試験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より数値的に低かった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 5）。これは、004試験の曝露期間が安全性集積患者集団と比較して長かったこと[2.5.5.2.1.1 項]、及び004試験と安全性集積患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性が異なっていたことによるものと考えられた[2.5.5.1 項]。

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]

2.5.5.2.1.2.1　比較的よくみられる有害事象

主な有害事象（発現割合20%以上）は、貧血（90.2%）、疲労（73.8%）、頭痛（47.5%）、浮動性めまい（45.9%）、悪心（39.3%）、呼吸困難（26.2%）、筋肉痛（24.6%）、便秘（23.0%）、関節痛及び霧視（各21.3%）であり、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[2.7.4.2.1.1.2 項]。

主な副作用は[2.7.4.2.1.1.4 項]に示す。

2.5.5.2.1.2.2　Grade 3以上の有害事象

Grade 3以上の有害事象は27例（44.3%）に認められた[表 2.5.5-1]。

主な Grade 3以上の有害事象（発現割合5%以上）は、貧血（11.5%）及び高血圧（9.8%）であり、いずれも Grade 3の事象であった。

Grade 4の有害事象は3例（4.9%）（塞栓症、網膜剥離及び網膜静脈閉塞）に、Grade 5の有害事象は2例（自殺企図及び各種物質毒性）に認められた[2.7.4.2.1.1.3 項]。

主な Grade 3以上の副作用は[2.7.4.2.1.1.5 項]に示す。

2.5.5.2.1.2.3　死亡

死亡に至った有害事象は2例（自殺企図及び各種物質毒性）に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された[2.7.4.2.1.2 項]。

2.5.5.2.1.2.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は18例（29.5%）に認められた[表 2.5.5-1]。2例以上に発現した重篤な有害事象は、頭蓋内出血及び塞栓症（各2例、3.3%）のみであった。

主な重篤な副作用は[2.7.4.2.1.3.2 項]に示す。

2.5.5.2.1.2.5　その他の重要な有害事象

治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象は32例（52.5%）に認められた[表 2.5.5-1]。

2.5.5.2.1.2.5.1　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4例（6.6%）（浮動性めまい、頭蓋内出血、自殺企図、各種物質毒性、各1例）に認められた[2.7.4.2.1.4.1 項]。

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。

2.5.5.2.1.2.5.2　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は10例（16.4%）に認められた[表 2.5.5-1]。主な治験薬の減量に至った有害事象（発現例数2例以上）は疲労（5例、8.2%）及び貧血（2例、3.3%）であった

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。

2.5.5.2.1.2.5.3　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は26例（42.6%）に認められた[表 2.5.5-1]。主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現例数3例以上）は、疲労（7例、11.5%）、悪心（6例、9.8%）、頭痛（4例、6.6%）、並びに浮動性めまい及びインフルエンザ様疾患（各3例、4.9%）であった。

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。

2.5.5.2.1.2.5.4　MK-6482と関連がある有害事象

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。

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。

2.5.5.2.1.2.5.4.1　貧血

貧血は004試験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]。

004試験において、貧血は55例（90.2%）に認められた[表 2.5.5-2]。

Grade 2での貧血は24例（39.3%）に、Grade 3の貧血は7例（11.5%）に認められた。Grade 4以上の貧血は認められなかった。ほとんどは MK-6482の用量変更（減量、休薬、投与中止）を要さなかった[表 2.5.5-2]。

貧血が最初に発現するまでの期間の中央値は30日（範囲：1～255日）であった。

貧血が認められた55例のうち、15例は ESA 投与又は輸血による治療を要した。9例（16.4%）は ESA 投与のみ、5例（9.1%）は ESA 投与及び輸血、1例（1.8%）は輸血のみによる治療を行った。ESA 投与回数の中央値は5回（範囲：1～35回）であった。

貧血は12例（21.8%）が回復し、42例（76.4%）は未回復であった[2.7.4.2.1.4.4.1 項]。

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004試験及び安全性集積患者集団で概して同程度であったが、副作用と判定された貧血（004試験：88.5%、安全性集積患者集団：75.3%、以下同順）、Grade 3以上の貧血（11.5%、28.8%）、副作用と判定された Grade 3以上の貧血（11.5%、24.5%）では、発現割合に10%以上の差が認められた[表 2.5.5-2]。

これは、004試験の曝露期間が安全性集積患者集団と比較して長かったこと[2.5.5.2.1.1 項]、及び004試験と安全性集積患者集団の人口統計学的特性及び疾患特性が異なっていたこと[2.5.5.1 項]によるものと考えられた。

貧血に対する治療の内訳は004試験及び安全性集積患者集団で同様であったが、輸血治療を受けた患者の割合は004試験が安全性集積患者集団と比較して少なかった（1.8%、17.5%）（[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]

Confidential

2.5.5.2.1.2.5.4.2　　低酸素症

低酸素症は治験薬投与56日目に1例（1.6%）に認められた[表 2.5.5-3]。本事象は Grade 3の重篤な副作用と判定されたが、治験薬の減量により管理可能であり、酸素投与は要さず、51日後に回復した[2.7.4.2.1.4.4.2 項]。

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が004試験と比較して高かったが、これは004試験及び安全性集積患者集団の被験者背景の違いによるものと考えられるため、解釈には注意が必要である。

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)

C Confidential

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

2.5.5.2.1.3　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

004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。

2.5.5.2.1.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

004試験の部分集団別の有害事象の要約は APaT 集団と概して同様であった[2.7.4.5.1 項][2.7.4.5.2 項]が、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。

2.5.5.2.2　005試験

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、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（IA2）の安全性のまとめを以下に記載する。005試験（IA2）の安全性の結果の詳細は[2.7.4 項]に示す。

- 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 患者において、MK-6482 120 mg QD の安全性プロファイルは管理可能であった。MK-6482の忍容性は良好であり、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。
- 貧血及び低酸素症は、臨床上特に重要な MK-6482と関連がある事象である。貧血は、治験薬の用量変更、ESA 投与又は輸血で管理可能であり、低酸素症は治験薬の用量変更又は酸素投与で管理可能であった。MK-648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。
- 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。

2.5.5.3　その他の安全性

004試験及び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　安全性のまとめ

VHL 病関連腫瘍患者を対象とした004試験、並びに 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 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。

- 曝露期間の中央値が3年を超える VHL 病関連腫瘍を有する患者において、MK-6482 120 mg QD の安全性プロファイルは管理可能であった。
- 貧血及び低酸素症は、臨床上特に重要な MK-6482と関連がある事象である。貧血は、治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）、ESA 投与又は輸血で、低酸素症は治験薬の減量でそれぞれ管理可能であった。また、治験薬の投与中止に至った貧血及び低酸素症を発現した患者はわずかであった。
- 004試験及び005試験の安全性の結果は、いずれも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（120 mg QD）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おり、両試験間においても大きく異なる傾向は認められなかった。
- 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

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。VHL 病患者では、複数の臓器に腫瘍や嚢胞が生じ、生涯を通じて腫瘍が再発するリスクがある。期待される生命予後は一般集団よりも VHL 病患者で短く、VHL 病患者の死亡例の約7割は VHL 病関連疾

患が原因で死亡している[2.5.1.2.2 項]。

2.5.6.1.2　現行の治療

本邦では、限局性の VHL 病関連腫瘍に対する全身療法は承認されておらず、主な治療法は手術等の局所治療である。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い[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、004試験及び005試験を開始する基盤となった。

004試験の結果、MK-6482は VHL 病関連の RCC、CNS 血管芽腫、膵臓病変及び pNET に対し臨床的に意味のある ORR（中央判定）を示した［RCC：63.9%（95%信頼区間：50.6～75.8）、CNS 血管芽腫：44.0%（95%信頼区間：30.0～58.7）、膵臓病変：83.6%（95%信頼区間：71.9～91.8）、pNET：90.9%（95%信頼区間：70.8～98.9）］。網膜血管種においては、改善が全例（12例）及び全眼球（16眼球）で認められた。また、3年を超えるフォローアップにおいて持続的な奏効が得られた（VHL 病関連の RCC、CNS 血管芽腫、膵臓病変、pNET 及び網膜血管腫のいずれにおいても、DOR の中央値は未到達）。なお、VHL 病関連 RCC 患者における NHS では、最長5年間のフォローアップにおいて ORR は1.8%であった。その他の VHL 病関連腫瘍（副腎病変、内リンパ嚢腫瘍及び精巣上体嚢胞腺腫）においても、改善又は安定が認められた。

MK-6482の投与開始後に VHL 病関連腫瘍の手術等を受けた患者は61例中9例であり、MK-6482の投与前と比較して減少した。また、004試験では、3年を超えるフォローアップにおいて、投与期間中に1回以上の手術等を受けた患者は11.5%（7/61例）で、NHS のサブグループでは、2年以内及び5年以内に手術を受けた患者の割合は、それぞれ29.5%（72/244例）及び57.0%（139/244例）であった。これらの結果からも、手術を遅らせる又は回避するという MK-6482の潜在的な臨床上ベネフィットが示された。

以上より、HIF-2α と HIF-1β のヘテロ二量体形成を選択的に阻害し、低酸素下で誘導される癌関連遺伝子の転写を阻害するという MK-6482の新規作用機序は、VHL 病関連腫瘍横断的な共通の生物学的要因にアプローチしており、MK-6482は、即時手術を必要とせず、局所治療が適さない又は好ましくない VHL 病関連腫瘍に対し、初の薬物療法による治療選択肢を提供するものと考える。

2.5.6.3　リスク

1)　MK-6482と関連があり臨床上特に重要な事象は貧血及び低酸素症だが、これらは管理可能である。

004試験において、MK-6482は、3年以上にわたり（投与期間の中央値：37.3ヵ月）、VHL 病患者に対して管理可能な安全性プロファイルを示した。本試験において認められた有害事象の多くは Grade 2（42.6%）又は Grade 3（36.1%）であった。死亡に至った有害事象が2例（3.3%）に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は4例（6.6%）のみであった。

005試験において、MK-6482の安全性プロファイルは全般的に管理可能であった。MK-6482群での投与期間はエベロリムス群と比較して長かったものの、有害事象、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。また、治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合では、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。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。

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、004試験及び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、低酸素症は MK-6482の用量変更又は酸素投与によりそれぞれ管理可能であり、004試験及び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、004試験及び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、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と概して同程度であった。

2)　VHL 病関連腫瘍を有する日本人患者における安全性データは得られていないが、VHL 病関連腫瘍を有する日本人患者においても、MK-6482は管理可能な安全性プロファイルを示すと考える。

004試験において日本人患者の安全性データは得られていない。しかしながら、MK-6482の安全性プロファイルは004試験対象集団の VHL 病患者と005試験対象集団の進行 RCC 患者で異なる傾向は認められておらず、005試験の全集団と日本人集団の結果は同様であったことから、VHL 病関連腫瘍を有する日本人患者においても、MK-6482は進行 RCC 患者と同様に管理可能な安全性プロファイルを示すと考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本邦では、限局性の VHL 病関連腫瘍に対する全身療法は承認されていない。現行治療の中心である手術は根治的でなく、患者の身体的及び精神的な疾病負担は大きい。

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

有効性の観点

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

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

安全性の観点

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

上記に基づき VHL 病関連腫瘍を有する日本人患者においても、MK-6482は進行 RCC 患者と同様に管理可能な安全性プロファイルを示すと考える。

薬物動態の観点

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

以上より、本邦において、MK-6482は、即時手術を必要とせず、局所治療が適さない又は好ましくない VHL 病関連腫瘍に対し、初の薬物療法による治療選択肢を提供するものと考える。

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。