目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.3　臨床的有効性
2.7.3.1　背景及び概観
2.7.3.1.1　緒言
2.7.3.1.2　試験デザイン
2.7.3.1.2.1　005試験
2.7.3.1.2.2　001試験
2.7.3.1.3　統計解析計画
2.7.3.1.3.1　005試験
2.7.3.1.3.2　001試験
2.7.3.2　個々の試験結果の要約
2.7.3.2.1　005試験
2.7.3.2.1.1　試験対象集団
2.7.3.2.1.2　有効性の結果
2.7.3.2.2　001試験（RCC 患者）
2.7.3.2.2.1　試験対象集団
2.7.3.2.2.2　有効性の結果
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析
2.7.3.4.1　推奨用法・用量の設定根拠
2.7.3.4.2　用量－反応関係及び曝露－反応関係
2.7.3.4.3　推奨される用法・用量、及び用量調節
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性
2.7.3.6　日本人集団（005試験）
2.7.3.6.1　試験対象集団
2.7.3.6.1.1　患者の内訳
2.7.3.6.1.2　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
2.7.3.6.1.3　投与状況
2.7.3.6.2　有効性の結果
2.7.3.6.2.1　主要評価項目
2.7.3.6.2.2　副次評価項目
2.7.3.7　付録
2.7.3.7.1　005試験（全集団）
2.7.3.7.2　005試験（日本人集団）

2.7.3.7.2.1　IA1
2.7.3.7.2.2　IA2

表一覧

表 2.7.3-1　PFS（中央判定）の解析 005試験 IA1（ITT）
表 2.7.3-2　PFS（治験担当医師判定）の解析 005試験 IA1（ITT）
表 2.7.3-3　PFS（中央判定）の解析 005試験 IA2（ITT）
表 2.7.3-4　OS の解析 005試験 IA1（ITT）
表 2.7.3-5　OS の解析 005試験 IA2（ITT）
表 2.7.3-6　ORR（中央判定）の解析 005試験 IA1（ITT）
表 2.7.3-7　BOR（中央判定）の要約 005試験 IA1（ITT）
表 2.7.3-8　ORR（中央判定）の解析 005試験 IA2（ITT）
表 2.7.3-9　BOR（中央判定）の要約 005試験 IA2（ITT）
表 2.7.3-10　TTR 及び DOR の要約 005試験 IA1（ITT）
表 2.7.3-11　TTR 及び DOR の要約 005試験 IA2（ITT）
表 2.7.3-12　BOR（中央判定）の要約 001試験（有効性解析集団）
表 2.7.3-13　患者の内訳 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）
表 2.7.3-14　PFS（中央判定）の解析 005試験 IA1（ITT）（日本人集団）
表 2.7.3-15　OS の解析 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）
表 2.7.3-16　ORR（中央判定）の要約 005試験 IA1（ITT）（日本人集団）
表 2.7.3-17　BOR（中央判定）の要約 005試験 IA1（ITT）（日本人集団）
表 2.7.3-18　TTR 及び DOR の要約 005試験 IA1（ITT）（日本人集団）

図一覧

図 2.7.3-1　試験デザイン 005試験
図 2.7.3-2　患者の内訳 005試験 IA2（ITT）
図 2.7.3-3　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA1（ITT）
図 2.7.3-4　PFS（治験担当医師判定）の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA1（ITT）
図 2.7.3-5　部分集団での PFS（中央判定）のハザード比 005試験 IA1（ITT）
図 2.7.3-6　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（ITT）
図 2.7.3-7　OS の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA1（ITT）
図 2.7.3-8　OS の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（ITT）
図 2.7.3-9　部分集団での OS のハザード比 005試験 IA2（ITT）
図 2.7.3-10　FKSI-DRS スコアの悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（PRO FAS）
図 2.7.3-11　EORTC QLQ-C30の全般的健康状態／QoL スコアの悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（PRO FAS）
図 2.7.3-12　RCC における腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）（中央判定）の Waterfall Plot 001試験（有効性解析集団）
図 2.7.3-13　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA1（ITT）（日本人集団）
図 2.7.3-14　OS の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）

付録一覧

付録 2.7.3-1　PFS（中央判定）における6ヵ月以内の打切りの前治療レジメン数別の理由 005試験 IA2（ITT）
付録 2.7.3-2　OS の解析 005試験 IA1（ITT）（日本人集団）
付録 2.7.3-3　OS の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA1（ITT）（日本人集団）
付録 2.7.3-4　患者の特性 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）
付録 2.7.3-5　PFS（中央判定）の解析 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）
付録 2.7.3-6　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）
付録 2.7.3-7　ORR（中央判定）の解析 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）
付録 2.7.3-8　BOR（中央判定）の要約 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）
付録 2.7.3-9　TTR 及び DOR の要約 005試験 IA2（ITT）（日本人集団）
付録 2.7.3-10　FKSI-DRS の悪化までの期間 005試験 IA2（PRO FAS）（日本人集団）
付録 2.7.3-11　EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL スコアの悪化までの期間 005試験 IA2（PRO FAS）（日本人集団）
付録 2.7.3-12　EQ-5D-5L VAS スコアのベースラインから17週目までの変化量 005試験 IA2（PRO FAS）（日本人集団）

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics classification system	—
BID	Twice daily	1日2回
BMI	Body mass index	体格指数
BOR	Best overall response	最良総合効果
ccRCC	Clear cell renal cell carcinoma	淡明細胞型腎細胞癌
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
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
EM	Extensive metabolizer	—
EORTC QLQ-C30	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30	—
EQ-5D-5L	European Quality of Life Five Dimensions Five Levels Questionnaire	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index-disease-related symptoms	—
HRQoL	Health-related quality of life	—
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	—
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium	—
ITT	Intent-to-treat	—
KPS	Karnofsky performance status	—
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
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
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PM	Poor metabolizer	—
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient reported outcomes	患者アンケート
PS	Performance status	—
QD	Once daily	1日1回

略号	定義	
QoL	Quality of life	生活の質
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）
sSAP	Supplemental statistical analysis plan	—
Tmax	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTD	Time to deterioration	悪化までの期間
TTR	Time to response	奏効までの期間
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
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
VHL	von Hippel Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　緒言

本2.7.3項では、前治療歴を有する進行 RCC 患者に対する MK-6482の有効性を、国際共同第Ⅲ相試験（MK-6482-005試験：005試験）の IA1（データカットオフ日：2022年11月1日）及び IA2（データカットオフ日：2023年6月13日）の結果に基づき評価した。

また、進行 RCC 患者に対する MK-6482の有効性を、進行固形がん患者を対象とした用量漸増及び拡大海外第 I 相試験（MK-6482-001試験：001試験）（RCC 患者）の結果（データカットオフ日：2022年4月1日）に基づき評価した。

005試験の日本人集団の結果は、[2.7.3.6 項]に示す。

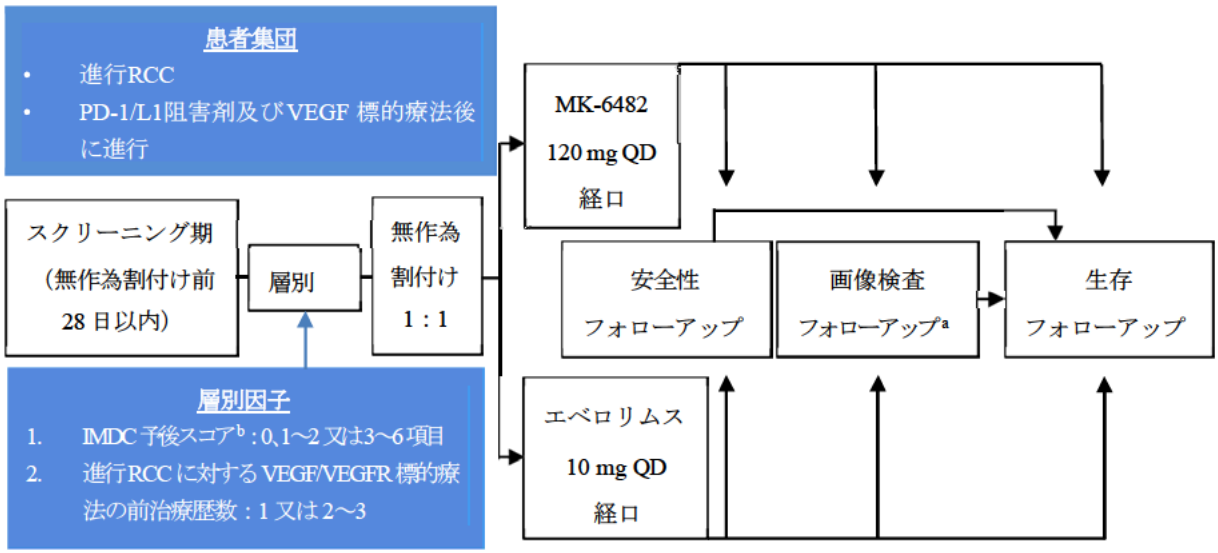
2.7.3.1.2　試験デザイン

2.7.3.1.2.1　005試験

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。本試験では、切除不能な局所進行又は転移性の ccRCC と診断され、PD-1/L1及び VEGF を標的とした治療を順に又は同時に受け、治療中又は治療後に PD が認められた患者を対象とした。また、患者は、前治療歴数が3レジメン以下で、RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有することとした。

目標例数は約736例とした。無作為割付け時に、IMDC 予後スコア（0、1～2又は3～6項目）及び進行 RCC に対する VEGF/VEGFR 標的療法の前治療歴数（1又は2～3）に基づいて患者を層別し、MK-6482（120 mg QD）又はエベロリムス（10 mg QD）のいずれかに1：1の比で無作為に割り付けた[図 2.7.3-1]。

図 2.7.3-1　　試験デザイン 005 試験



a. 盲検化された中央画像判定機関（中央判定）による PD 確定以外の理由で治験薬投与を中止した患者に対しては、中央判定による PD 確定、がんに対する他治療の開始、妊娠、死亡、同意撤回又は治験の終了のいずれか早い時点まで、治験実施計画書に規定されたスケジュールに従って画像評価を継続する。

b. [5.4: 04TVHY]

患者の画像評価は9週目、その後49週目までは8週間ごと、それ以降は12週間ごとに実施した。治験薬投与は、盲検化された中央画像判定機関（以下、中央判定）による RECIST 1.1に基づく PD 確定、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が認められるまで継続した。

中央判定による PD 確定以外の理由で治験薬投与を中止した患者に対しては、RECIST 1.1に基づく PD 確定、がんに対する他治療の開始、同意撤回、妊娠、死亡、治験の終了のいずれかに該当するまで画像評価を継続した。

005試験の有効性の目的及び評価項目を以下に示す。

主要目的	主要評価項目
中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した PFS について、MK-6482とエベロリムスを比較する。	PFS：無作為割付けから最初に記録された疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
OS について、MK-6482とエベロリムスを比較する。	OS：無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間
副次目的	副次評価項目
中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した ORR について、MK-6482とエベロリムスを比較する。	ORR：CR 又は PR を達成した患者の割合
中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した DOR を評価する。	DOR：CR 又は PR が最初に記録されてから疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
EORTC QLQ-C30及び FKSI-DRS による HR QoL のベースラインからの変化量、	以下の PRO 評価尺度及び項目のスコア： ・EORTC QLQ-C30の全般的健康状態／HR QoL スコア

並びに TTD を評価する。	（項目29及び30） ・EORTC QLQ-C30の身体機能（項目1～5） ・FKSI-DRS サブスケール（項目1～9）
EuroQoL の EQ-5D-5L を用いて health utility を評価する。	EQ-5D-5L の health utility スコア

試験デザインの詳細は、治験実施計画書（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.1.1 項）に示す。

2.7.3.1.2.2　001試験

001試験は、局所進行又は転移性の固形がんと診断され、標準治療若しくは既承認の治療を継続中である患者又はそれらの治療に不耐容な患者を対象とした、MK-6482の用量漸増及び拡大第 I 相試験である。本試験は、パート1A 及び1B、並びにパート2に分けて継続中であり、本項では、目標適応症である RCC 患者を含むパート1A 及び1B を中心に記載する。

本試験のパート1A は、進行固形がん患者を対象として、MK-6482の MTD 及び RP2D を決定するための用量漸増パートである。パート1B は、局所進行又は転移性の ccRCC 患者（RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有し、1レジメン以上の治療歴を有する）を対象として、進行 ccRCC 患者における MTD 又は RP2D の安全性、薬物動態及び有効性をさらに探索するための拡大パートである。

001試験では、治験薬との関連ありと判定された許容できない毒性や病態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。

パート1A の目標例数は約48例とし、MK-6482 20～240 mg を QD 又は MK-6482 120 mg を BID 投与した。パート1B の目標例数は約50例とし、MK-6482 120 mg を QD 投与した。

001試験のパート1では、進行固形がん患者に対する MK-6482の抗腫瘍効果を、RECIST 1.1に基づく治験担当医師判定による ORR、PFS 及び DOR により評価した。

試験デザインの詳細は、治験実施計画書（[5.3.5.2.3: P001V02] 16.1.1 項）に示す。

2.7.3.1.3　統計解析計画

2.7.3.1.3.1　005試験

IA1は、PFS のイベントが約563件観察され、かつ最後の患者が無作為割付けされてから約7ヵ月後に実施する計画であった。イベント数の集積が予定よりも遅い場合、PFS のイベントが約525件観察された後に IA1を実施することとした。IA2は、OS のイベントが約410件観察され、かつ最後の患者が無作為割付けされてから約17ヵ月後に実施する計画であった。

有効性解析は、ITT 集団を対象とした。ITT 集団は、無作為割付けされたすべての患者で構成さ

れた。PRO の解析は PRO FAS 集団を対象とした。PRO FAS 集団は、無作為割付けされた患者のうち治験薬を1回以上投与され、PRO の評価が1つ以上得られている患者で構成された。

有効性の統計手法を以下に要約する。

重要な有効性解析手法	MK-6482とエベロリムスの PFS 及び OS を比較する主要仮説を、層別ログランク検定を用いて評価する。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を推定する。Kaplan-Meier 法を用いて経時的なイベント発生率を投与群ごとに推定する。ORR の解析には、層の例数を重みとした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いる。
IA1	時期：PFS のイベントが約563件観察され、かつ最後の患者が無作為割付けされてから約7ヵ月後の時点（注：PFS のイベントの発現が予想よりも遅い場合、約525件以上の PFS のイベントが発現した時点で IA1を実施する場合がある。） 解析の主要目的：PFS（中間解析）、OS（中間解析）及び ORR（最終解析）
IA2	時期：OS のイベントが約410件観察され、かつ最後の患者が無作為割付けされてから約17ヵ月後の時点 解析の主要目的：PFS（最終解析）及び OS（中間解析）
多重性	主要及び副次仮説に対する全体の第一種の過誤の確率を片側2.5%に厳密に制御する。最初に PFS（H1）に片側0.5%、OS（H2）に片側1.9%、ORR（H3）に片側0.1%の有意水準を配分する。Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチを用いて、いずれかの仮説が棄却された場合、その有意水準を他の仮説へ再配分する[5.4: 03XQVB]。
例数及び検出力	計画した例数は約736例である。 OS の最終解析時に死亡は約483件観察される。 死亡が483件観察された場合、最初に配分された有意水準片側0.019で、0.75のハザード比を検出する検出力は約85.4%となる。 PFS の最終解析（すなわち、本治験の2回目の中間解析）時に PFS のイベントは約626件観察されると予想される。 PFS のイベントが626件観察された場合、最初に配分された有意水準片側0.005で、0.70のハザード比を検出する検出力は約96.9%となる。 ORR の検定では、無作為割付けされたすべての患者のデータを用いて、配分された有意水準片側0.001で、15%の群間差（エベロリムス群の真の ORR を5%、MK-6482群の真の ORR を20%と仮定）を検出する検出力は約99.9%である。

統計解析計画の詳細は、治験実施計画書（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.1.1 項）及び sSAP（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.1.9 項）に示す。

2.7.3.1.3.2　001試験

有効性解析は、本試験に組み入れられ、治験薬を1回以上投与され、ベースライン後の腫瘍評価を1回以上実施した、又はベースライン後の初回腫瘍評価前に死亡若しくは増悪を理由に中止した患者を対象に実施した。パート1A 及び1B の有効性解析は用量又はがんの種類ごとに実施し、腫瘍縮小効果は RECIST 1.1に基づき治験担当医師が評価した。奏効（BOR が CR 又は PR）が認められた患者数及びその割合、並びに病勢コントロール（BOR が CR、PR 又は SD）が認められた患者数及びその割合を要約した。DOR 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。薬力学解析では、ベースライン時のバイオマーカーについて要約統計量を算出した。ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を評価時点ごとに算出した。

統計解析計画の詳細は、治験実施計画書（[5.3.5.2.3: P001V02] 16.1.1 項）及び sSAP（[5.3.5.2.3: P001V02] 16.1.9 項）に示す。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　005試験

2.7.3.2.1.1　試験対象集団

2.7.3.2.1.1.1　患者の内訳

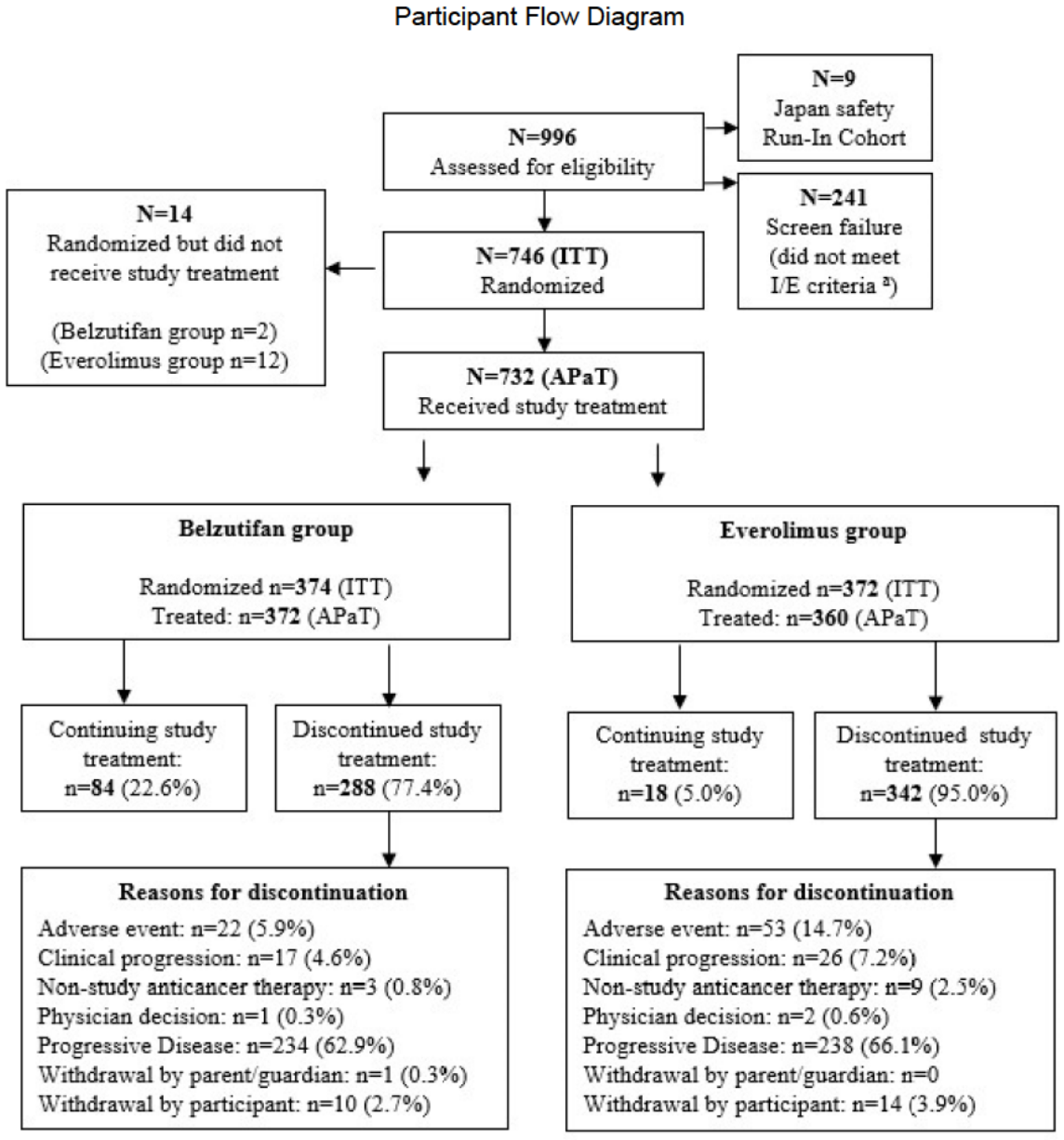
進行 RCC 患者746例（MK-6482群：374例、エベロリムス群：372例）が1：1の比で無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与された患者は、732例（MK-6482群：372例、エベロリムス群：360例）であった。

治験薬投与を継続していた患者は、IA1のデータカットオフ時点で152例［MK-6482群：117例（31.5%）、エベロリムス群：35例（9.7%）］（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 10-1）、IA2のデータカットオフ時点で102例［MK-6482群：84例（22.6%）、エベロリムス群：18例（5.0%）］であり[図 2.7.3-2]、治験薬投与を継続していた患者の割合は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で高かった。

IA2のデータカットオフ時点で多く認められた治験薬投与中止の理由は、疾患進行（MK-6482群：62.9%、エベロリムス群：66.1%）及び有害事象（MK-6482群：5.9%、エベロリムス群：14.7%）であった[図 2.7.3-2]。

IA2のデータカットオフ時点で試験を継続していた患者の割合は、MK-6482群で43.0%、エベロリムス群で37.6%であり、多く認められた試験中止の理由は死亡であった（MK-6482群：54.8%、エベロリムス群：59.7%）（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 10-1）。

図 2.7.3-2　　患者の内訳 005 試験 IA2（ITT）



Abbreviations: APaT=all participants as treated; I/E=inclusion/exclusion; ITT=intent to treat.

[a] [5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.1-5 provides reasons for not meeting I/E criteria.
Source: [5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.1-1, Table 14.1-3.

2.7.3.2.1.1.2　　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

ITT 集団のベースライン時の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、両投与群で同様であり、概して進行 RCC 患者集団を代表するものであった。患者の大部分は、男性（77.9%）、白人（78.8%）、ECOG PS 0又は1（98.5%）、KPS score 90/100（64.1%）であった。65歳未満は58.0%で、年齢の中央値は63.0歳（範囲：22～90歳）であった。患者の大部分は、IMDC リスク分類が中

間程度又は予後不良（78.3%）であった。多く認められた転移部位は、肺、リンパ節及び骨であった。また、患者の大部分は2レジメン（43.3%）又は3レジメン（42.8%）の前治療歴を有していた。本試験の要件に従い、すべての患者が PD-1/L1及び VEGF/VEGFR を標的とする前治療を単独又は併用で受けていた（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 10-3）。

2.7.3.2.1.1.3　投与状況

IA2のデータカットオフ時点で、投与期間の中央値は MK-6482群［7.6ヵ月（範囲：0.1～35.8ヵ月）］でエベロリムス群［3.9ヵ月（範囲：0～33.2ヵ月）］より長かった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 10-4）。

フォローアップ期間の中央値は17.8ヵ月（範囲：0.2～39.1ヵ月）であり、両投与群で同程度であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 10-2）。

2.7.3.2.1.2　有効性の結果

本項では、IA1及び IA2での有効性の結果を示す。

IA1では、2つの主要評価項目の1つである PFS（中央判定）と重要な副次評価項目である ORR（中央判定）については、事前に規定した統計的有意差の基準を満たした。もう1つの主要評価項目である OS については、事前に規定した統計的有意差の基準を満たさなかったものの、MK-6482群で改善傾向が認められた。PRO の結果は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で QoL がより良いことを示し、概して MK-6482群では時間の経過とともに QoL の改善又は安定した患者の割合が高く、QoL の悪化が確認されるまでの時間が長かった。

IA2の結果は、IA1の結果と一貫しており、PFS（中央判定）は MK-6482群で臨床的に意味のある改善を示し、OS は、統計的な有意差は認められなかったものの、MK-6482群で改善傾向が認められた。

2.7.3.2.1.2.1　主要評価項目

2.7.3.2.1.2.1.1　PFS（中央判定）

2.7.3.2.1.2.1.1.1　IA1

IA1では、進行 RCC 患者の治療において、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）の改善が認められた。IA1のデータカットオフ時点で、519件（最終解析時に予想される総イベント数626件の83%）の PFS（中央判定）のイベントが発生した（MK-6482群：257件、エベロリムス群：262件）。PFS（中央判定）のハザード比は0.75［95%信頼区間：0.63～0.90、p 値（片側）=0.00077］であり、p 値は事前に規定した統計的有意差の境界値（0.0021）を下回り、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して PD 又は死亡のリスクが

25%低下した[表 2.7.3-1]。

- PFS（中央判定）の中央値は、両投与群で同程度であった［MK-6482群：5.6ヵ月（95%信頼区間：3.9～7.0）、エベロリムス群：5.6ヵ月（95%信頼区間：4.8～5.8）］[表 2.7.3-1]。Kaplan-Meier 法による6、9及び12ヵ月の PFS（中央判定）率は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で高く、12ヵ月の PFS 率は MK-6482群で約2倍高かった（MK-6482群：33.4%、エベロリムス群：17.1%）[表 2.7.3-1]。PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線は6ヵ月頃に分離して MK-6482群での改善が認められ、その後の評価期間を通じて一貫して分離していた[図 2.7.3-3]。
- PD（中央判定）又は死亡前に新たながん治療を開始したために打切りとなった患者の割合は、MK-6482群（5.6%）の方がエベロリムス群（18.3%）より低く、PD（中央判定）又は死亡が認められずに試験を継続していた患者の割合は、MK-6482群（24.3%）の方がエベロリムス群（6.2%）より高かった[表 2.7.3-1]。
- 感度解析1の打切り規定（欠測又は新たながん治療の開始の有無にかかわらず、PD 及び死亡をイベントとして扱う）、又は感度解析2の打切り規定（PD 又は死亡の記録がない場合、CR 以外の理由による投与中止又は新たながん治療の開始のいずれか遅い方を PD とみなす）を用いた PFS（中央判定）の感度解析でも、主要な解析結果と同様の結果が得られた（[5.3.5.1.1: P005V01] Table 14.2-2、Figure 14.2-3）（[5.3.5.1.1: P005V01] Table 14.2-3）。
- PFS［治験担当医師による判定（以下、治験担当医師判定）］の結果｛PFS のハザード比：0.68［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おり[表 2.7.3-2]、PD の判定が中央判定と治験担当医師判定と一致する割合は、MK-6482群で90%、エベロリムス群で78%であった（[5.3.5.1.1: P005V01] Table 14.2-5）。
- PFS（治験担当医師判定）の Kaplan-Meier 曲線は、PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線と同様に、6ヵ月頃に分離して MK-6482群での改善が認められ、その後の評価期間を通じて一貫して分離していた[図 2.7.3-4]。
- PFS（治験担当医師判定）に対する MK-6482の治療効果は、感度解析1の打切り規定を用いた場合も、主要解析の結果と一貫していた（[5.3.5.1.1: P005V01] Table 14.2-6、Figure 14.2-5）。
- MK-6482群での PFS の改善は、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、前治療に用いた VEGF/VEGFR 標的療法数及び前治療歴数）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[図 2.7.3-5]。

表 2.7.3-1　　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).

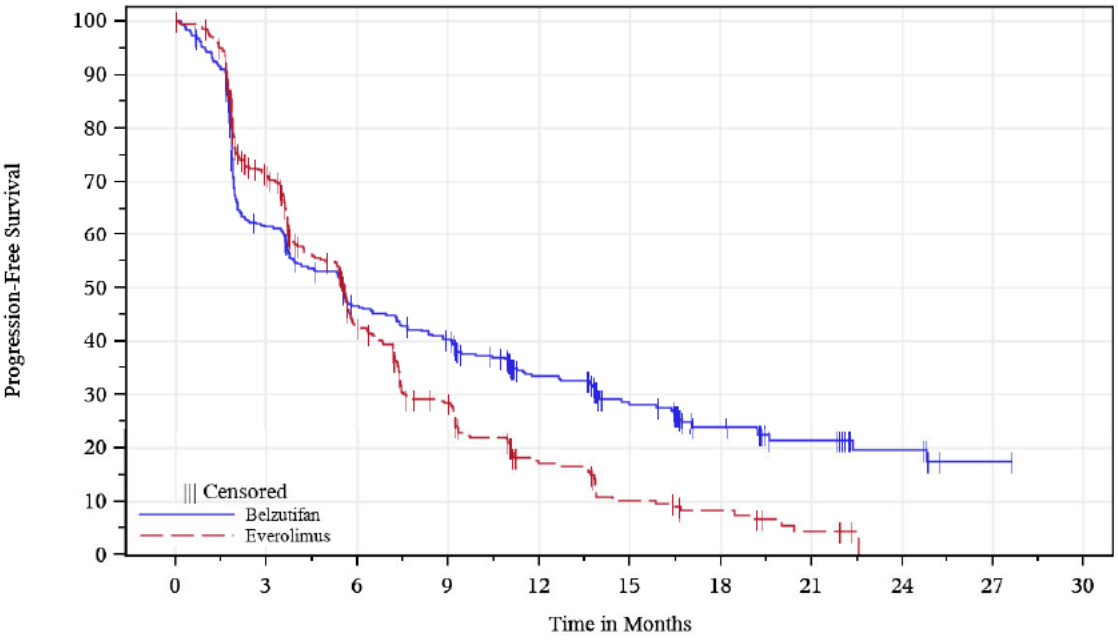
NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-3　　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]

表 2.7.3-2 PFS（治験担当医師判定）の解析 005 試験 IA1（ITT）

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

	Belzutifan (N=374)	Everolimus (N=372)
Number of Events (%)	263 (70.3)	297 (79.8)
Death	24 (6.4)	38 (10.2)
Documented progression	239 (63.9)	259 (69.6)
Number of Censored (%)	111 (29.7)	75 (20.2)
Last assessment prior to 2 or more consecutive missed assessments	1 (0.3)	2 (0.5)
Last assessment showing no progression	94 (25.1)	27 (7.3)
Last radiologic assessment prior to new anti-cancer therapy showing no progression	12 (3.2)	34 (9.1)
Randomization	4 (1.1)	12 (3.2)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	5.6 (5.2, 7.4)	5.4 (4.1, 5.6)
[Q1, Q3]	[1.9, 17.0]	[1.9, 9.3]
Person-months	2866.3	2137.2
Event Rate / 100 Person-months	9.2	13.9
vs Everolimus		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.68 (0.58, 0.81)	
p-value[c]	<0.00001	
Rate at month 6 (%) (95% CI)	48.5 (43.2, 53.5)	41.1 (35.8, 46.4)
Rate at month 9 (%) (95% CI)	42.0 (36.8, 47.0)	28.0 (23.2, 33.0)
Rate at month 12 (%) (95% CI)	34.3 (29.4, 39.3)	18.5 (14.3, 23.0)
Rate at month 18 (%) (95% CI)	24.1 (19.1, 29.3)	8.4 (5.3, 12.2)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	19.1 (14.0, 24.8)	1.9 (0.3, 6.8)

[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).

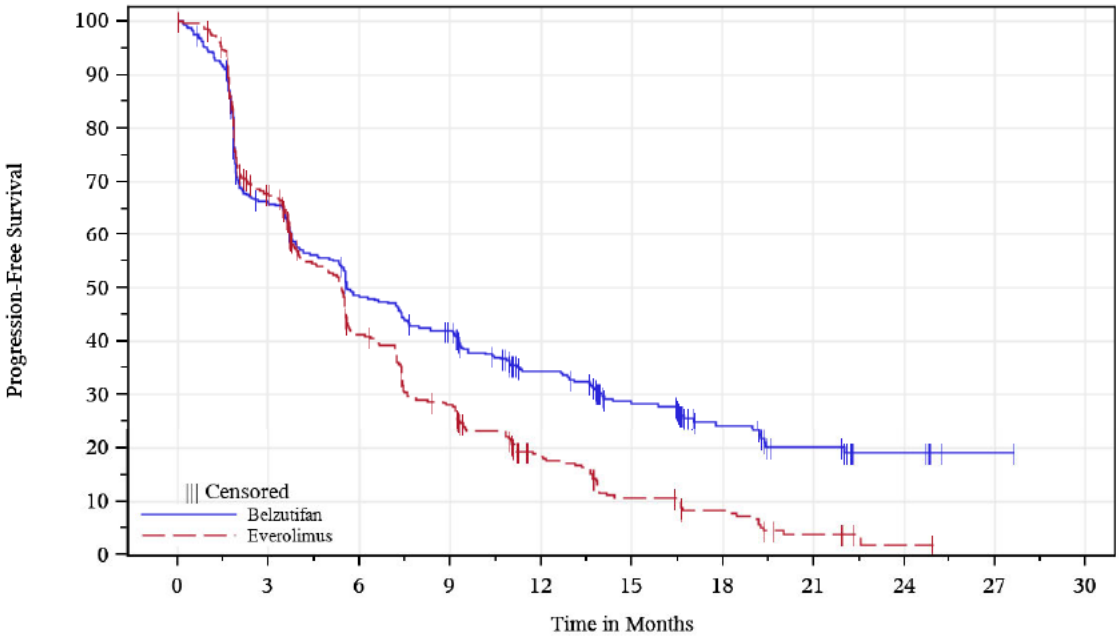
[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Number of prior VEGF/VEGF receptor targeted therapies for advanced RCC (1 vs. 2-3).

Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source: [P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-4　　PFS（治験担当医師判定）の Kaplan-Meier 曲線 005 試験 IA1（ITT）

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



At Risk

Belzutifan	374	238	171	145	93	57	33	20	10	1	0
Everolimus	372	228	127	84	44	24	15	5	1	0	0

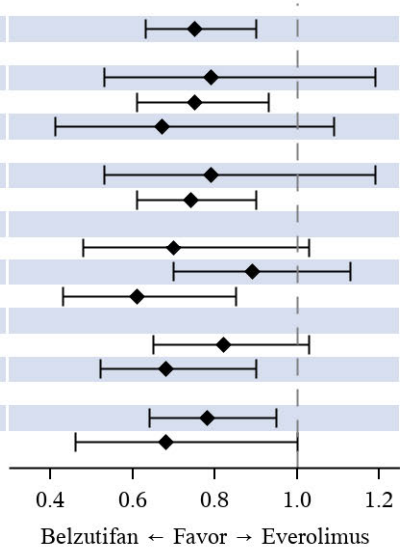
Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-5　　部分集団での PFS（中央判定）のハザード比 005 試験 IA1（ITT）

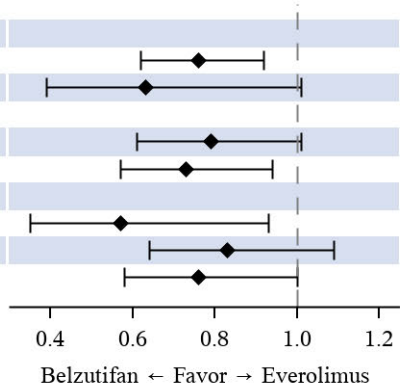
Forest Plot of PFS Hazard Ratio by Subgroup Factors
Based on BICR per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule)
(ITT Population)

	Belzutifan #Event/N	Everolimus #Event/N	Total #Event/N	HR	95% CI
Overall	257/374	262/372	519/746	0.75	(0.63, 0.90)
IMDC risk category 1					
Favorable	45/79	51/83	96/162	0.79	(0.53, 1.19)
Intermediate	177/249	177/244	354/493	0.75	(0.61, 0.93)
Poor	35/46	34/45	69/91	0.67	(0.41, 1.09)
IMDC risk category 2					
Favorable	45/79	51/83	96/162	0.79	(0.53, 1.19)
Intermediate or Poor	212/295	211/289	423/584	0.74	(0.61, 0.90)
Geographic region					
North America	50/75	59/89	109/164	0.70	(0.48, 1.03)
Western Europe	139/191	126/182	265/373	0.89	(0.70, 1.13)
Rest of the World	68/108	77/101	145/209	0.61	(0.43, 0.85)
Age category					
< 65	161/232	139/201	300/433	0.82	(0.65, 1.03)
>= 65	96/142	123/171	219/313	0.68	(0.52, 0.90)
Sex					
Male	208/297	202/284	410/581	0.78	(0.64, 0.95)
Female	49/77	60/88	109/165	0.68	(0.46, 1.00)



Forest Plot of PFS Hazard Ratio by Subgroup Factors
Based on BICR per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule)
(ITT Population) (Continued)

	Belzutifan #Event/N	Everolimus #Event/N	Total #Event/N	HR	95% CI
Race					
White	212/297	207/291	419/588	0.76	(0.62, 0.92)
All Others	30/56	44/65	74/121	0.63	(0.39, 1.01)
Number of prior VEGF/VEGF receptor targeted therapies for advanced RCC					
1	130/187	132/190	262/377	0.79	(0.61, 1.01)
2-3	127/187	130/182	257/369	0.73	(0.57, 0.94)
Number of prior lines of therapy					
1	30/46	38/52	68/98	0.57	(0.35, 0.93)
2	106/157	117/166	223/323	0.83	(0.64, 1.09)
3	119/169	103/150	222/319	0.76	(0.58, 1.00)



Only participants with data in the specified subgroups are included.
Based on Cox model: stratified for overall population and unstratified for subgroups.
Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.1.1.2　　IA2

IA2では、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。IA2のデータカットオフ時点で、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）。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[表 2.7.3-3]。

- PFS（中央判定）の中央値は、両投与群で同程度であった。IA1に引き続き、Kaplan-Meier法によるPFS（中央判定）率は、6、9、12、18及び24ヵ月の時点でエベロリムス群と比較してMK-6482群で高かった。24ヵ月のPFS（中央判定）率は、MK-6482群で18.0%（95%信頼区間：14.0～22.5）、エベロリムス群で3.7%（95%信頼区間：1.7～7.1）であった[表 2.7.3-3]。
- PFS（中央判定）のKaplan-Meier曲線は6ヵ月頃に分離してMK-6482群での改善が認められ、その後の評価期間を通じて一貫して分離していた[図 2.7.3-6]。
- IA1と同様に、PD（中央判定）又は死亡の前に新たながん治療を開始したために打切りとなった患者の割合は、エベロリムス群（18.3%）と比較してMK-6482群（5.9%）で低かった。PD（中央判定）又は死亡がなく試験を継続している患者の割合も、エベロリムス群（1.9%）と比較してMK-6482群（15.0%）で高かった[表 2.7.3-4]。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（1、2又は3）別の打切りの理由を[付録 2.7.3-1]に示す。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。
- 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おり（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 11-2）、PDの判定が中央判定と治験担当医師判定と一致する割合は、MK-6482群で91%、エベロリムス群で80%であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-5）。PFS（治験担当医師判定）のKaplan-Meier曲線は6ヵ月頃に分離してMK-6482群での改善が認められ、その後の評価期間を通じて一貫して分離していた（[5.3.5.1.2: P005V02] Figure 11-3）。
- 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（[5.3.5.1.2: P005V02] Figure 11-2）。

表 2.7.3-3 PFS（中央判定）の解析 005 試験 IA2（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 (%)	289 (77.3)	276 (74.2)
Death	24 (6.4)	41 (11.0)
Documented progression	265 (70.9)	235 (63.2)
Number of Censored (%)	85 (22.7)	96 (25.8)
Last assessment prior to 2 or more consecutive missed assessments	3 (0.8)	6 (1.6)
Last assessment showing no progression	56 (15.0)	7 (1.9)
Last radiologic assessment prior to new anti-cancer therapy showing no progression	22 (5.9)	68 (18.3)
Randomization	4 (1.1)	15 (4.0)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	5.6 (3.8, 6.5)	5.6 (4.8, 5.8)
[Q1, Q3]	[1.9, 16.5]	[2.1, 9.2]
Person-months	3251.1	2084.4
Event Rate / 100 Person-months	8.9	13.2
vs Everolimus		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.74 (0.63, 0.88)	
p-value[c]	0.00031	
Rate at month 6 (%) (95% CI)	46.1 (40.9, 51.2)	42.8 (37.1, 48.3)
Rate at month 9 (%) (95% CI)	39.9 (34.8, 45.0)	28.7 (23.5, 34.2)
Rate at month 12 (%) (95% CI)	33.7 (28.8, 38.7)	17.6 (13.2, 22.4)
Rate at month 18 (%) (95% CI)	22.5 (18.2, 27.0)	9.0 (5.8, 13.0)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	18.0 (14.0, 22.5)	3.7 (1.7, 7.1)

[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).

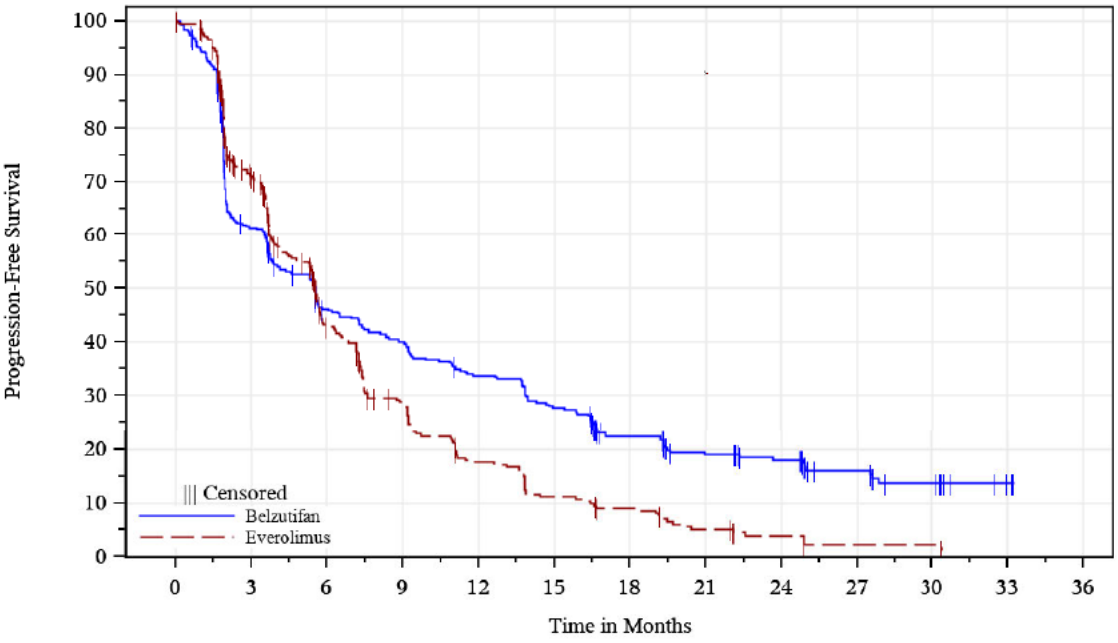
[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Number of prior VEGF/VEGF receptor targeted therapies for advanced RCC (1 vs. 2-3).

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-6　　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 005 試験 IA2（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	156	135	113	93	66	45	35	21	14	4	0
Everolimus	372	226	113	70	41	26	19	10	5	2	2	0	0

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.1.2　OS

2.7.3.2.1.2.1.2.1　IA1

IA1では、進行 RCC 患者において、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して、統計的な有意差は認められなかったものの、OS の改善傾向が認められた。IA1のデータカットオフ時点で、355件（最終解析時に予想される総イベント数483件の73%）の OS のイベントが発生した（MK-6482群：169件、エベロリムス群：186件）。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[表 2.7.3-4]、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。

- OS の中央値は、MK-6482群で21.0ヵ月（95%信頼区間：17.2～24.3）、エベロリムス群で17.2ヵ月（95%信頼区間：15.3～19.0）であり、MK-6482群で長かった[表 2.7.3-4]。
- Kaplan-Meier 法による12及び18ヵ月の OS 率は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で高かった[表 2.7.3-4]。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 2.7.3-7]。
- 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）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（[5.3.5.1.1: P005V01] Figure 11-4）。

表 2.7.3-4 OS の解析 005 試験 IA1（ITT）

Analysis of Overall Survival
(ITT Population)

	Belzutifan (N=374)	Everolimus (N=372)
Number of Events (%)	169 (45.2)	186 (50.0)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	21.0 (17.2, 24.3)	17.2 (15.3, 19.0)
[Q1, Q3]	[8.4, NR]	[7.8, NR]
Person-months	5077.9	4852.4
Event Rate / 100 Person-months	3.3	3.8
vs Everolimus		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.87 (0.71, 1.07)	
p-value[c]	0.09583	
Rate at month 6 (%) (95% CI)	81.6 (77.2, 85.1)	81.1 (76.8, 84.8)
Rate at month 12 (%) (95% CI)	68.2 (63.2, 72.7)	65.6 (60.4, 70.3)
Rate at month 18 (%) (95% CI)	54.1 (48.4, 59.5)	47.9 (42.0, 53.5)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	43.5 (36.3, 50.4)	37.2 (30.1, 44.2)
Rate at month 30 (%) (95% CI)	42.1 (34.6, 49.3)	30.8 (22.1, 39.9)

[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).

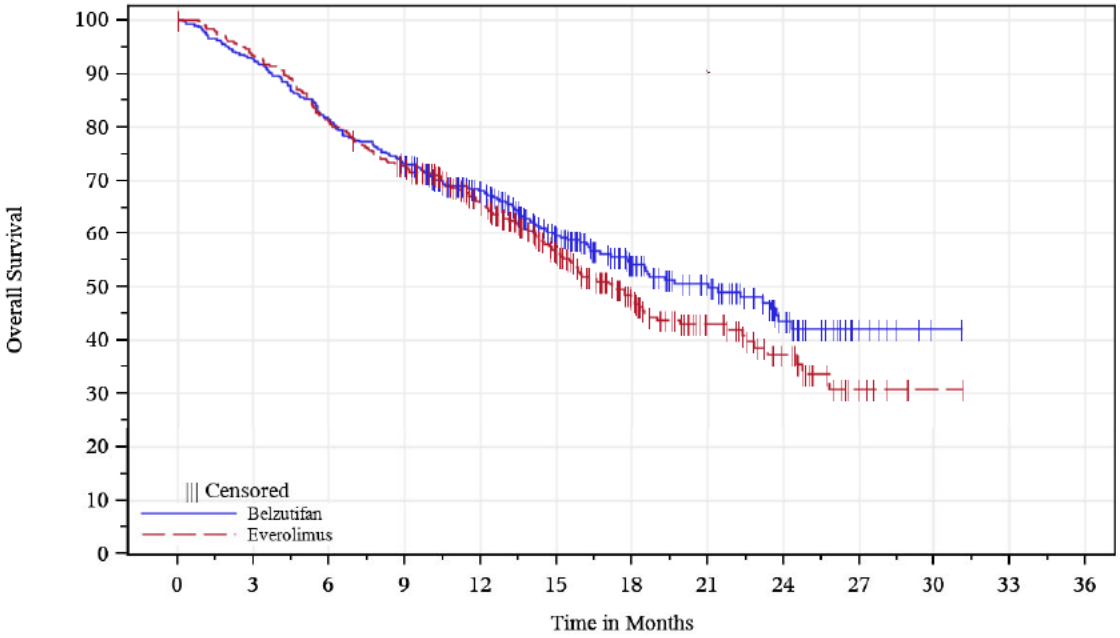
NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source: [P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-7　　OS の Kaplan-Meier 曲線 005 試験 IA1（ITT）

Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
(ITT Population)



At Risk

Belzutifan	374	347	305	273	218	155	103	67	34	7	1	0	0
Everolimus	372	347	301	266	207	143	85	48	24	6	1	0	0

Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.1.2.2　　IA2

IA2の OS の結果は、IA1と同様であり、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。IA2のデータカットオフ時点で、441件（最終解析時に予想される総イベント数483件の91%）の OS のイベントが発生した（MK-6482群：213件、エベロリムス群：228件）。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[表 2.7.3-5]。

- 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 2.7.3-5]。
- Kaplan-Meier 法による12、18、24及び30ヵ月の OS 率は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で高かった[表 2.7.3-5]。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 2.7.3-8]。
- 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）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[図 2.7.3-9]。

表 2.7.3-5 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).

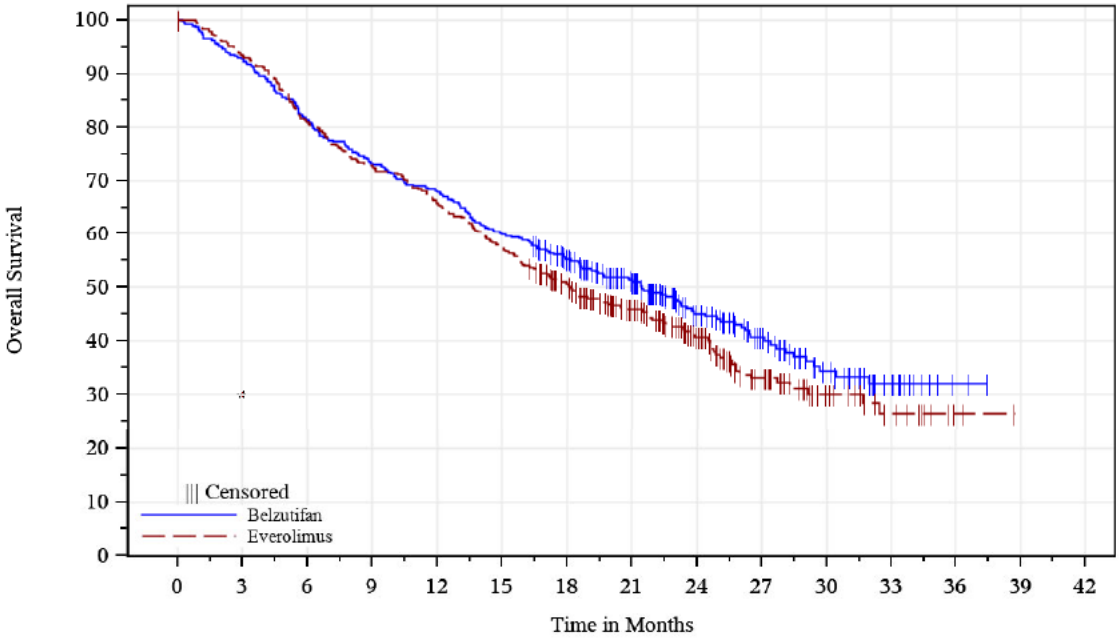
NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-8　　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

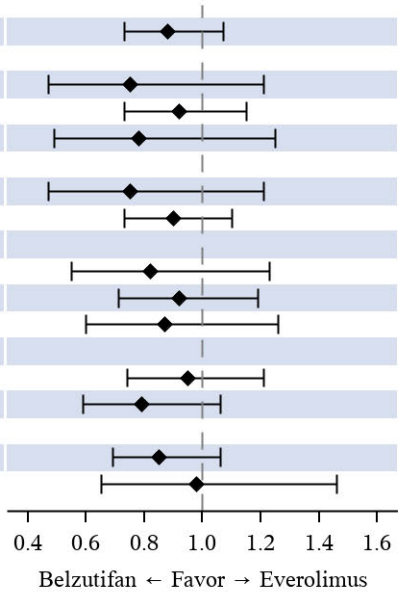
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-9　　部分集団での OS のハザード比 005 試験 IA2（ITT）

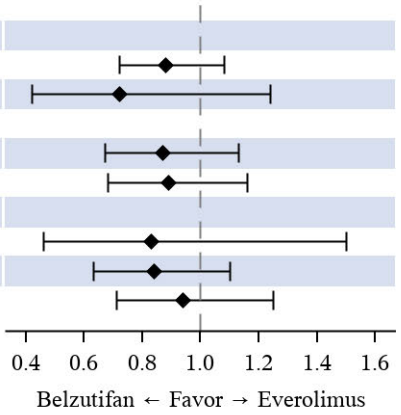
Forest Plot of OS Hazard Ratio by Subgroup Factors
(ITT Population)

	Belzutifan #Event/N	Everolimus #Event/N	Total #Event/N	HR	95% CI
Overall	213/374	228/372	441/746	0.88	(0.73, 1.07)
IMDC risk category 1					
Favorable	30/79	39/83	69/162	0.75	(0.47, 1.21)
Intermediate	148/249	152/244	300/493	0.92	(0.73, 1.15)
Poor	35/46	37/45	72/91	0.78	(0.49, 1.25)
IMDC risk category 2					
Favorable	30/79	39/83	69/162	0.75	(0.47, 1.21)
Intermediate or Poor	183/295	189/289	372/584	0.90	(0.73, 1.10)
Geographic region					
North America	42/75	55/89	97/164	0.82	(0.55, 1.23)
Western Europe	115/191	117/182	232/373	0.92	(0.71, 1.19)
Rest of the World	56/108	56/101	112/209	0.87	(0.60, 1.26)
Age category					
< 65	138/232	122/201	260/433	0.95	(0.74, 1.21)
>= 65	75/142	106/171	181/313	0.79	(0.59, 1.06)
Sex					
Male	167/297	176/284	343/581	0.85	(0.69, 1.06)
Female	46/77	52/88	98/165	0.98	(0.65, 1.46)



Forest Plot of OS Hazard Ratio by Subgroup Factors (ITT Population) (Continued)

	Belzutifan #Event/N	Everolimus #Event/N	Total #Event/N	HR	95% CI
Race					
White	180/297	187/291	367/588	0.88	(0.72, 1.08)
All Others	22/56	33/65	55/121	0.72	(0.42, 1.24)
Number of prior VEGF/VEGF receptor targeted therapies for advanced RCC					
1	106/187	117/190	223/377	0.87	(0.67, 1.13)
2-3	107/187	111/182	218/369	0.89	(0.68, 1.16)
Number of prior lines of therapy					
1	20/46	25/52	45/98	0.83	(0.46, 1.50)
2	93/157	108/166	201/323	0.84	(0.63, 1.10)
3	98/169	92/150	190/319	0.94	(0.71, 1.25)



Only participants with data in the specified subgroups are included.
Based on Cox model: stratified for overall population and unstratified for subgroups.
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

C Confidential

2.7.3.2.1.2.2　副次評価項目

2.7.3.2.1.2.2.1　ORR（中央判定）

2.7.3.2.1.2.2.1.1　IA1

IA1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[表 2.7.3-6]。
- CR及びPRの患者の割合は、MK-6482群で2.7%及び19.3%、エベロリムス群で0%及び3.5%であり、MK-6482群で高かった[表 2.7.3-7]。
- 未確定を含むORR及び未確定を含むBOR（中央判定）の結果は、ORR及びBOR（中央判定）の結果と一貫していた（[5.3.5.1.1: P005V01] Table 14.2-10、Table 14.2-11）[表 2.7.3-6] [表 2.7.3-7]。
- MK-6482群ではエベロリムス群と比較して、標的病変サイズがより大きく縮小した（[5.3.5.1.1: P005V01] Figure 11-5、Figure 11-6）。
- 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（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）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（[5.3.5.1.1: P005V01] Figure 11-7）。
- ORR（治験担当医師判定）及びBOR（治験担当医師判定）の解析結果は、中央判定の結果と一貫していた（[5.3.5.1.1: P005V01] Table 14.2-12、Table 14.2-13）[表 2.7.3-6] [表 2.7.3-7]。

表 2.7.3-6　　ORR（中央判定）の解析 005 試験 IA1（ITT）

Analysis of Objective Response (Confirmed) Based on BICR per RECIST 1.1
(ITT Population)

Treatment	N	Number of Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Everolimus	
				Estimate (95% CI)[a]	p-Value[b]
Belzutifan	374	82	21.9 (17.8, 26.5)	18.4 (14.0, 23.2)	<0.00001
Everolimus	372	13	3.5 (1.9, 5.9)		

Responses are based on BICR per RECIST 1.1.

[a] Based on Miettinen & Nurminen method 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).

[b] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adrs]

表 2.7.3-7　　BOR（中央判定）の要約 005 試験 IA1（ITT）

Summary of Best Objective Response (Confirmed) Based on BICR per RECIST 1.1
(ITT Population)

	Belzutifan			Everolimus		
	n	(%)	95% CI†	n	(%)	95% CI†
Number of Participants in Population	374			372		
Complete Response (CR)	10	(2.7)	(1.3, 4.9)	0	(0.0)	(0.0, 1.0)
Partial Response (PR)	72	(19.3)	(15.4, 23.6)	13	(3.5)	(1.9, 5.9)
Overall Response (CR+PR)	**82**	**(21.9)**	**(17.8, 26.5)**	**13**	**(3.5)**	**(1.9, 5.9)**
Stable Disease (SD)	147	(39.3)	(34.3, 44.5)	245	(65.9)	(60.8, 70.7)
Disease Control (CR+PR+SD)	**229**	**(61.2)**	**(56.1, 66.2)**	**258**	**(69.4)**	**(64.4, 74.0)**
Progressive Disease (PD)	126	(33.7)	(28.9, 38.7)	80	(21.5)	(17.4, 26.0)
Not Evaluable‡	5	(1.3)	(0.4, 3.1)	8	(2.2)	(0.9, 4.2)
No Assessment +	14	(3.7)	(2.1, 6.2)	26	(7.0)	(4.6, 10.1)

Responses are based on BICR assessment per RECIST 1.1.

† Based on the binomial exact confidence interval method for binomial data.

‡ Not Evaluable (NE) includes subjects with insufficient data for assessment of response per RECIST 1.1.

+ No Assessment includes subjects without post-baseline assessment on the data cutoff date.

Stable Disease (SD) includes both SD and Non-CR/Non-PD.

Database Cutoff Date: 01NOV2022.

Source:　[P005V01MK6482: adam-adsl; adrs]

2.7.3.2.1.2.2.1.2　　IA2

IA2の ORR（中央判定）の結果は IA1と一貫しており、MK-6482群で臨床的に意味のある改善が認められた。ORR（中央判定）は MK-6482群で22.7%（95%信頼区間：18.6～27.3）、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19.2%［95%信頼区間：14.8～24.0、名目 p 値（片側）<0.00001］であった[表 2.7.3-8]。

- CR 及び PR の患者の割合は、MK-6482群で3.5%及び19.3%、エベロリムス群で0%及び3.5%であり、MK-6482群で高かった[表 2.7.3-9]。
- 未確定を含む ORR 及び未確定を含む BOR（中央判定）の結果は、ORR 及び BOR（中央判定）の結果と一貫していた（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-11、Table 14.2-12）[表 2.7.3-8] [表 2.7.3-9]。
- MK-6482群ではエベロリムス群と比較して、標的病変サイズがより大きく縮小した（[5.3.5.1.2: P005V02] Figure 11-6、Figure 11-7）。
- 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 ORR の改善が認められ、ITT 集団の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.2: P005V02] Figure 11-8）。
- ORR（治験担当医師判定）及び BOR（治験担当医師判定）の解析結果は、中央判定の結果と一貫していた（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-13、Table 14.2-14）[表 2.7.3-8] [表 2.7.3-9]。

表 2.7.3-8　　ORR（中央判定）の解析 005 試験 IA2（ITT）

Analysis of Objective Response (Confirmed) Based on BICR per RECIST 1.1
(ITT Population)

Treatment	N	Number of Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Everolimus	
				Estimate (95% CI)[a]	p-Value[b]
Belzutifan	374	85	22.7 (18.6, 27.3)	19.2 (14.8, 24.0)	<0.00001
Everolimus	372	13	3.5 (1.9, 5.9)		

Responses are based on BICR per RECIST 1.1.

[a] Based on Miettinen & Nurminen method 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).

[b] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adrs]

表 2.7.3-9　　BOR（中央判定）の要約 005 試験 IA2（ITT）

Summary of Best Objective Response (Confirmed) Based on BICR per RECIST 1.1 (ITT Population)

	Belzutifan			Everolimus		
	n	(%)	95% CI [a]	n	(%)	95% CI [a]
Number of Participants in Population	374			372		
Complete Response (CR)	13	(3.5)	(1.9, 5.9)	0	(0.0)	(0.0, 1.0)
Partial Response (PR)	72	(19.3)	(15.4, 23.6)	13	(3.5)	(1.9, 5.9)
Overall Response (CR+PR)	**85**	**(22.7)**	**(18.6, 27.3)**	**13**	**(3.5)**	**(1.9, 5.9)**
Stable Disease (SD)	143	(38.2)	(33.3, 43.4)	245	(65.9)	(60.8, 70.7)
Disease Control (CR+PR+SD)	**228**	**(61.0)**	**(55.8, 65.9)**	**258**	**(69.4)**	**(64.4, 74.0)**
Progressive Disease (PD)	127	(34.0)	(29.2, 39.0)	80	(21.5)	(17.4, 26.0)
Not Evaluable [b]	5	(1.3)	(0.4, 3.1)	8	(2.2)	(0.9, 4.2)
No Assessment [c]	14	(3.7)	(2.1, 6.2)	26	(7.0)	(4.6, 10.1)

Responses are based on BICR assessment per RECIST 1.1.

[a] Based on the binomial exact confidence interval method for binomial data.

[b] Not Evaluable (NE) includes participants with insufficient data for assessment of response per RECIST 1.1.

[c] No Assessment includes participants without post-baseline assessment on the data cutoff date.

Stable Disease (SD) includes both SD and Non-CR/Non-PD.

Database Cutoff Date: 13JUN2023.

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adrs]

C Confidential

2.7.3.2.1.2.2.2　DOR（中央判定）

2.7.3.2.1.2.2.2.1　IA1

IA1では、奏効はエベロリムス群と比較してMK-6482群で長く持続した。奏効が確認された患者［MK-6482群：82例（21.9%）、エベロリムス群：13例（3.5%）］での、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[表 2.7.3-10]。

- Kaplan-Meier法による各期間（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群で高かった[表 2.7.3-10]（[5.3.5.1.1: P005V01] Figure 11-8）。DOR（中央判定）が12ヵ月以上の奏効例の割合は、MK-6482群で74.2%、エベロリムス群で68.4%であった。
- IA1のデータカットオフ時点で奏効が持続していた患者の割合は、MK-6482群で高かった（[5.3.5.1.1: P005V01] Table 11-6）。
- DOR（治験担当医師判定）の解析結果は、中央判定の結果と一貫していた（[5.3.5.1.1: P005V01] Table 14.2-16、Figure 14.2-12）。
- TTR（中央判定）の中央値は、両投与群で同程度（いずれも3.7ヵ月）であり、奏効が認められた患者の約半数が投与開始から3.7ヵ月後に奏効を達成した[表 2.7.3-10]。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。

表 2.7.3-10 TTR 及び DOR の要約 005 試験 IA1（ITT）

Summary of Time to Response and Duration of Response
Based on BICR per RECIST 1.1 in Participants with a Confirmed Response
(ITT Population)

	Belzutifan (N=374)	Everolimus (N=372)
Number of participants with response[a]	82	13
Time to Response (months)		
Mean (SD)	4.7 (3.3)	3.5 (1.2)
Median (Range)	3.7 (1.7-16.6)	3.7 (1.8-5.4)
Response Duration[b] (months)		
Median (Range)	NR (1.7+ - 23.2+)	17.2 (3.8 - 18.0+)
Number (%[b]) of Participants with Extended Response Duration:		
≥6 months	65 (93.1)	10 (76.9)
≥9 months	42 (81.7)	6 (68.4)
≥12 months	25 (74.2)	6 (68.4)
≥15 months	17 (71.1)	2 (51.3)
≥18 months	9 (61.9)	0 (NR)
≥21 months	5 (61.9)	0 (NR)

[a] Includes participants with confirmed complete response or partial response
[b] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
NR = Not Reached.
Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source: [P005V01MK6482: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.2.2.2 IA2

IA2では、奏効はエベロリムス群と比較して MK-6482群で長く持続した。

- 奏効が確認された患者［MK-6482群：85例（22.7%）、エベロリムス群：13例（3.5%）］での、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[表 2.7.3-11]。DOR（中央判定）の範囲の上限は、IA1と比較して延長した。
- Kaplan-Meier 法による各期間（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群で高かった[表 2.7.3-11]（[5.3.5.1.2: P005V02] Figure 11-9）。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。
- IA2のデータカットオフ時点で奏効が持続していた患者の割合は、MK-6482群で高かった

（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 11-7）。

- DOR（治験担当医師判定）の解析結果は、中央判定の結果と一貫していた（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-17、Figure 14.2-12）。
- TTR（中央判定）の中央値は、両投与群で同程度であり、奏効が認められた患者の約半数が投与開始から MK-6482群で3.8ヵ月後、エベロリムス群で3.7ヵ月後に奏効を達成した[表2.7.3-11]。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。

表 2.7.3-11　TTR 及び DOR の要約 005 試験 IA2（ITT）

Summary of Time to Response and Duration of Response
Based on BICR per RECIST 1.1 in Participants with a Confirmed Response
(ITT Population)

	Belzutifan (N=374)	Everolimus (N=372)
Number of participants with response[a]	85	13
Time to Response (months)		
Mean (SD)	5.4 (4.0)	3.5 (1.2)
Median (Range)	3.8 (1.7-22.0)	3.7 (1.8-5.4)
Response Duration[b] (months)		
Median (Range)	19.5 (1.9+ - 31.6+)	13.7 (3.8 - 21.2+)
Number (%[b]) of Participants with Extended Response Duration:		
≥6 months	75 (93.9)	10 (76.9)
≥9 months	65 (82.5)	8 (61.5)
≥12 months	54 (73.2)	8 (61.5)
≥15 months	40 (62.1)	6 (46.2)
≥18 months	21 (51.1)	4 (30.8)
≥21 months	18 (48.4)	1 (15.4)

[a] Includes participants with confirmed complete response or partial response
[b] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.2.3　PRO

PRO 評価には、FKSI-DRS、EORTC QLQ-C30の全般的健康状態／QoL スコア、EORTC QLQ-C30 の役割及び身体機能スコア、EQ-5D-5L の health utility スコアを含めた。EQ-5D-5L については、VAS データを示す。PRO の解析では、多重性の調整を実施しなかったことから、すべての p 値及び信頼区間は名目及び記述的なものである。

本項では、IA1の結果を簡潔に記載し、より長期の IA2の結果を主に記載する。

2.7.3.2.1.2.2.3.1　IA1

IA1の PRO の結果は、エベロリムス群と比較して MK-6482群の患者の QoL が良好であったことを示した（[5.3.5.1.1: P005V01] 11.3 項）。FKSI-DRS、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した患者の割合が概して高かった。

FKSI-DRS スコアの悪化が確認されるまでの時間は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で長かった（ハザード比：0.53、95%信頼区間：0.41～0.69、名目 p 値<0.0001）。EORTC QLQ-C30全般的健康スコアの悪化が確認されるまでの時間も、エベロリムス群と比較して MK-6482群で長かった（ハザード比：0.74、95%信頼区間：0.58～0.95、名目 p 値=0.0179）（[5.3.5.1.1: P005V01] Table 11-9、Table 11-10）。FKSI-DRS 及び EORTC QLQC-30におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値及び算術平均値の減少量は、MK-6482群と比較してエベロリムス群で概して大きく、エベロリムス群でより大きな悪化がみられた。

2.7.3.2.1.2.2.3.2　IA2

IA2の結果は、IA1の結果と一貫していた。

FKSI-DRS、EORTC QLQ-C30及び EQ-5D-5L の完了率（少なくとも1項目回答を完了した患者数／PRO FAS の患者数）は、MK-6482群（17週目まで）及びエベロリムス群（13週目まで）で、いずれも60%以上であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-18～14.2-20）。予想されたとおり、各 PRO の完了率は患者の治験薬投与中止に伴い、157週目までの各時点で概して低下した。各 PRO の17週目までの遵守率（少なくとも1項目回答を完了した患者数／試験中止や死亡した患者等を除く回答可能であった患者数）は両投与群とも80%以上であった。

2.7.3.2.1.2.2.3.2.1　FKSI-DRS 及び EORTC QLQ-C30スコアの変化（ベースラインから17週目まで）

FKSI-DRS スコアの変化量が3以上、又は EORTC QCQ-C30スコアの変化量が10以上の場合、臨床的に意味があるとした（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.1.9 項）。いずれもスコアの減少は悪化を示す。ただし、EORTC の症状スコアについては、スコアの増加は悪化を示す。

IA1では、ベースラインから17週目までの FKSI-DRS スコアの変化については、エベロリムス群と比較して MK-6482群で好ましい傾向が認められたが、臨床的に意味があるとする基準に達しなかった。

IA2では、FKSI-DRS のベースラインから17週目までの変化量の最小二乗平均値の減少は、MK-6482群と比較してエベロリムス群で大きかった。最小二乗平均値の群間差は1.45（95%信頼区間：0.70～2.19、名目 p 値=0.0002）であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 11-8、Figure 11-10）。

FKSI-DRS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、MK-6482群では経時的に概して増加し、エベロリムス群では概して減少しており、95%信頼区間は概して重ならなかった（[5.3.5.1.2: P005V02] Figure 11-11）。いずれの投与群でも FKSI-DRS スコアのベースラインからの変化量は、臨床的に意味があるとする基準に達しなかった。

FKSI-DRS スコアが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群で高かった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-22）。FKSI-DRS スコアが悪化した患者の割合は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で低かった［MK-6482群：18.0%（95%信頼区間：14.2～22.4）、エベロリムス群：24.6%（95%信頼区間：20.2～29.4）］。

EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL スコア、機能及び症状スコアのベースラインからの変化量に基づくと、エベロリムス群と比較して MK-6482群で変化が概して小さかったが、いずれの投与群でも臨床的に意味がある悪化又は改善は認められなかった。

EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL スコアのベースラインから17週目までの変化量の最小二乗平均値は、MK-6482群では減少しなかったが、エベロリムス群では減少し、最小二乗平均値の群間差は6.38（95%信頼区間：3.21～9.55、名目 p 値<0.0001）であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 11-9、Figure 11-12）。EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL スコアのベースラインから17週目までの変化量の算術平均値は、MK-6482群では最小限の減少であったのに対し、エベロリムス群ではより大きく減少したが、95%信頼区間はほとんど重複していた（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-17）。概して、いずれの投与群でも臨床的に意味がある変化は認められなかった。

EORTC QLQ-C30役割及び身体機能スコアの結果は、EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL スコアの結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.2: P005V02] 11.3.2.1.2 項）。

2.7.3.2.1.2.2.3.2.2　FKSI-DRS 及び EORTC QLQ-C30スコアの悪化までの期間

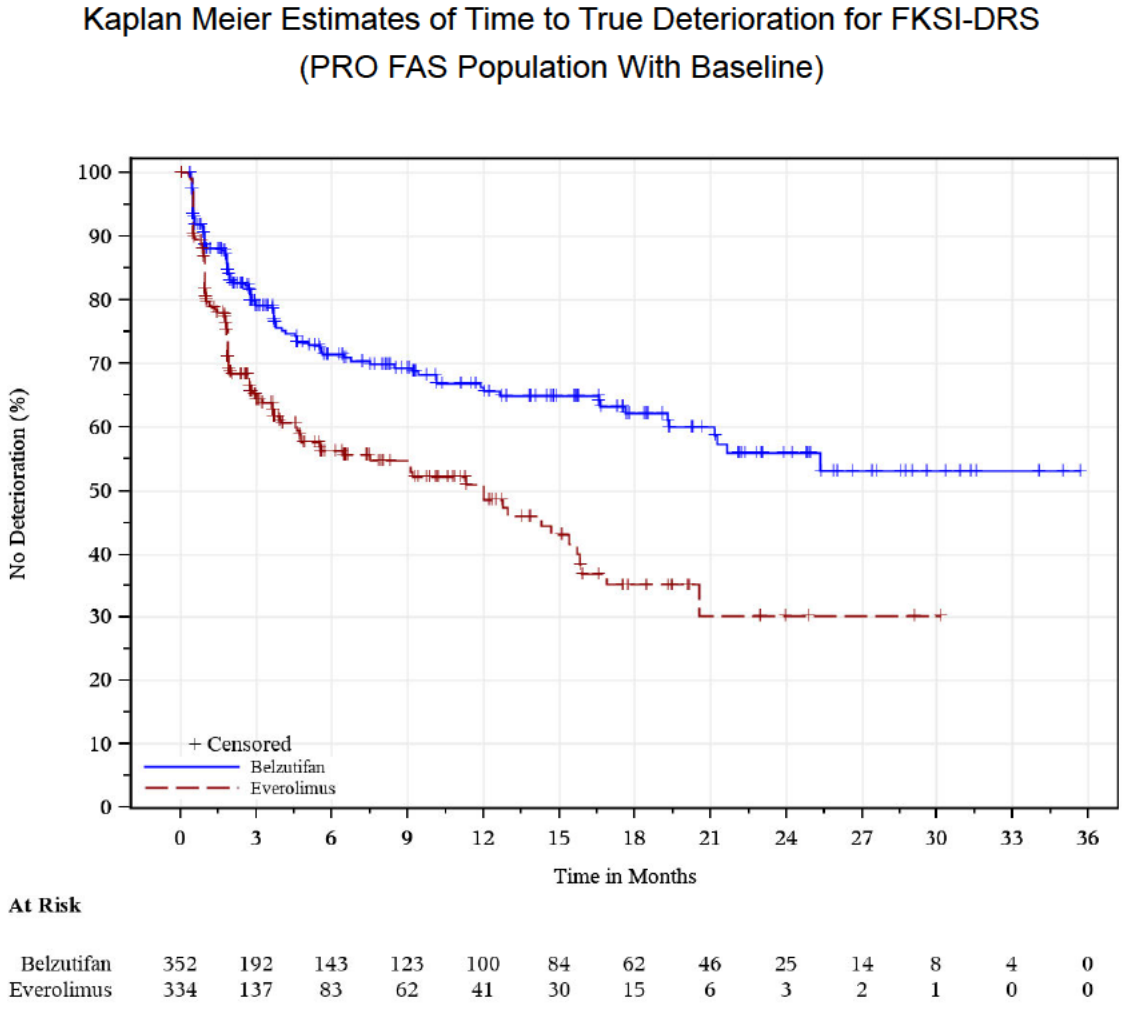
悪化が確認されるまでの期間は、ベースラインから EORTC QLQ-C30で10ポイント以上、FKSI-DRS で3ポイント以上の悪化が最初に認められた時点までの期間と定義し、その次の来院時に EORTC QLQ-C30で10ポイント以上、FKSI-DRS で3ポイント以上のベースラインからの悪化が確認された場合に確定となる。最後の PRO 評価時点で最初の悪化が認められた場合は、その次の来院時の確認は不要とした。

IA2で FKSI-DRS スコアの悪化が確認された患者の割合は、MK-6482群（29.0%）でエベロリムス群（41.3%）より低かった。FKSI-DRS スコアの悪化が確認されるまでの期間の中央値は、MK-6482群では未到達（95%信頼区間：21.26～未到達）、エベロリムス群では11.99ヵ月（95%信頼区間：5.55～15.38）であり、MK-6482群で長かった。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（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 11-10）[図 2.7.3-10]。

IA2で EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QoL の悪化が確認された患者の割合は、両投与群で同程度であった（MK-6482群：36.2%、エベロリムス群：39.9%）。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の中央値は、MK-6482群では19.35ヵ月（95%信頼区間：11.89～未到達）、エベロリムス群では10.19ヵ月（95%信頼区間：6.47～12.98）であり、MK-6482群で長かった。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（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 11-11）[図 2.7.3-11]。

EORTC QLQ-C30役割機能スコア及び身体機能スコアの悪化が確認されるまでの時間の結果は、EORTC QLQ-C30の全体的な健康状態／QoL の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-31、Table 14.2-32、Figure 14.2-22、Figure 14.2-23）。

図 2.7.3-10　FKSI-DRS スコアの悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線 005 試験 IA2（PRO FAS）

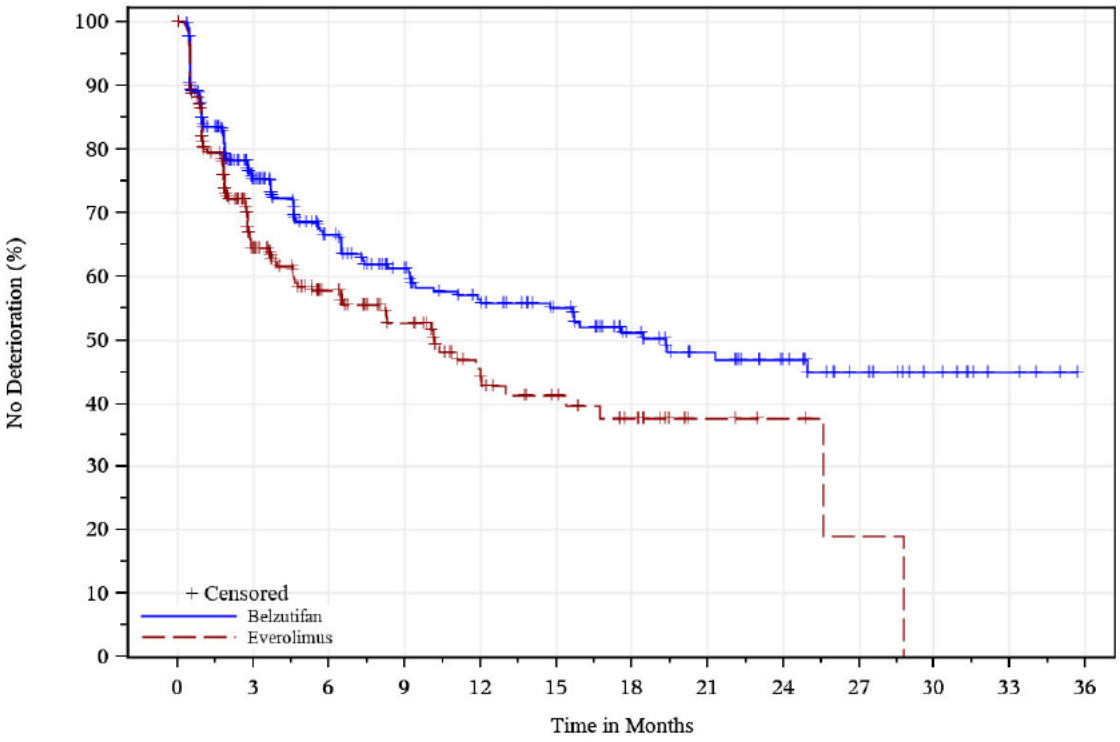


Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adprotte]

図 2.7.3-11　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]

2.7.3.2.1.2.2.3.2.3　EuroQoL EQ-5D-5L に基づく VAS スコア

IA2時点で EQ-5D-5L VAS スコアは、いずれの投与群でも減少し悪化がみられたが、MK-6482群と比較してエベロリムス群で大きく減少し、VAS スコアのベースラインから17週目までの変化量の最小二乗平均値の群間差は3.72（95%信頼区間：1.12～6.31）であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.2-33）。

2.7.3.2.1.2.3　有効性の結果の概要

2.7.3.2.1.2.3.1　IA1

IA1では、2つの主要評価項目の1つである PFS（中央判定）及び重要な副次的評価項目である ORR（中央判定）で、事前に規定した優越性の基準を満たした。もう1つの主要評価項目である OS では、事前に規定した優越性の基準を満たさなかったものの、MK-6482群では OS の改善傾向が認められた。

- PFS（中央判定）のハザード比は0.75［95%信頼区間：0.63～0.90、p 値（片側）=0.00077］であり、p 値は事前に規定した統計的有意差の境界値（0.0021）を下回った。12ヵ月時点での PFS（中央判定）率は、エベロリムス群と比較して MK-6482群で約2倍高かった（MK-6482群：33.4%、エベロリムス群：17.1%）。PFS（中央判定）の感度解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。
- IA1では、最終解析時に予想される OS の総イベント数の約73%（355／483件）が観察され、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。
- 重要な副次評価項目である 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）、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、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（中央判定）の改善が認められた。奏効はエベロリムス群と比較して MK-6482群で長く持続し、DOR（中央判定）が12ヵ月以上の奏効例の割合は、MK-6482群で約74%、エベロリムス群で約68%であった。
- 事前に規定した部分集団での PFS（中央判定）、OS 及び ORR（中央判定）の結果は、ITT 集団の結果と概して一貫していた。
- PRO の結果は、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して患者の QoL がより良いことを示した。FKSI-DRS、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、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して、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かった。さらに、FKSI-DRS スコアと EORTC QLQ-C30全般的健康状態スコアの悪化が確認されるまでの時間は、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して長かった。

2.7.3.2.1.2.3.2　IA2

- IA2では、MK-6482は引き続き臨床的に意味のある PFS（中央判定）の改善を示し、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。PFS（中央判定）の結果は、PFS（治験担当医師判定）の結果と概して一貫していた。PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線は、6ヵ月以降は MK-6482群での改善が認められ一貫して分離していた。

- IA2では、最終解析時に予想されるOSの総イベント数の約91%（441／483件）が観察され、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］であった。p値は事前に規定した統計的有意差の境界値（0.014）を下回らなかったものの、OSの改善傾向が認められた。
- 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。
- 重要な副次項目のORR（中央判定）は、MK-6482群で22.7%（95%信頼区間：18.6～27.3）、エベロリムス群で3.5%（95%信頼区間：1.9～5.9）、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）であり、MK-6482群で引き続き臨床的に意味のある改善が認められた。
- 奏効はエベロリムス群と比較してMK-6482群で長く持続し、DOR（中央判定）が12ヵ月以上の奏効例の割合は、MK-6482群で約73%、エベロリムス群で約62%であった。
- 事前に規定した部分集団でのPFS（中央判定）、OS及びORR（中央判定）の結果は、ITT集団の結果と概して一貫していた。
- IA2のPROの結果は、IA1の結果と一貫しており、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して患者のQoLがより良いことを示した。FKSI-DRS、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、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して、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かった。
- FKSI-DRSスコアとEORTC QLQ-C30全般的健康状態スコアの悪化が確認されるまでの時間は、MK-6482群ではエベロリムス群と比較して長かった。
- 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群で長く［ハザード比：0.53（95%信頼区間：0.41～0.69、名目p値<0.0001）］、またEORTC QLQ-C30全般的健康状態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群で長かった［ハザード比：0.75（95%信頼区間：0.58～0.96、名目p値=0.0185）］。FKSI-DRSスコア及びEORTC QLQ-C30スコアは、MK-6482群と比較してエベロリムス群で数値的に大きな悪化が認められた。

2.7.3.2.2　001試験（RCC患者）

2.7.3.2.2.1　試験対象集団

2.7.3.2.2.1.1　患者の内訳

MK-6482のRCC患者に対する有効性は、パート1A（用量漸増パート）でMK-6482を120 mg QDで投与した3例及びパート1Bの52例を合わせた55例（パート1のRCCコホート、すべてccRCC患者）で評価した。

データカットオフ時点で、パート1のRCCコホート55例のうち、7例（12.7%）は治験薬の投与

を継続し、48例（87.3%）は治験薬の投与を中止していた（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 10-2）、[2.7.6.3.3.2.1 項]。

2.7.3.2.2.1.2　患者の人口統計学的特性

パート1の RCC コホートのベースライン時の人口統計学的特性を以下に示す（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 10-4）、[2.7.6.3.3.2.1 項]。

- 年齢の中央値：62.0歳（範囲：39～75歳）
- 性別：男性44例（80.0%）、女性11例（20.0%）
- 民族：非ヒスパニック又は非ラテン43例（78.2%）、ヒスパニック又はラテン系11例（20.0%）、不明1例（1.8%）
- 人種：白人52例（94.5%）、その他2例（3.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人1例（1.8%）

2.7.3.2.2.2　有効性の結果

MK-6482は、前治療歴を有する局所進行又は転移性 RCC 患者に対して臨床的に意味のあるかつ持続的な有効性を示した。パート1の RCC コホートでの有効性の結果を以下に示す[2.7.6.3.3.2.2 項]。

- 前治療歴の多い集団である本コホートにおける RECIST 1.1に基づく ORR（治験担当医師判定）は、25.5%（95%信頼区間：14.7～39.0）であり、臨床的に意味のある ORR を示した。CR は1例に認められた[表 2.7.3-12]。
- 腫瘍サイズ（全標的病変の径の和）のベースラインからの縮小は、ベースライン時に測定可能な腫瘍を有する患者55例のうち35例に認められた[図 2.7.3-12]。
- 奏効例（14例）における DOR（治験担当医師判定）の中央値は42.3ヵ月（範囲：3.1+～45.6+ヵ月）であり（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 11-2）、持続的な奏効が認められた。また、TTR（治験担当医師判定）の中央値は4.8ヵ月（範囲：1.7～16.6ヵ月）であった（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 14.2.5.1.2）。
- PFS（治験担当医師判定）の中央値は、14.5ヵ月（95%信頼区間：7.3～22.1）であった（[5.3.5.2.3: P001V02] Table 11-3）。

表 2.7.3-12　BOR（中央判定）の要約 001 試験（有効性解析集団）

Summary of Best Overall Tumor Response (RECIST 1.1)

Efficacy Evaluable Analysis Set

Category	RCC cohort	RCC post-ICI and post-VEGF subcohort	All Part 1 participants
	(N=55) n (%)	(N=39) n (%)	(N=92) n (%)
Best Overall Response			
Complete Response	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.2)
Partial Response	13 (23.6)	7 (17.9)	17 (18.5)
Stable Disease	30 (54.5)	21 (53.8)	43 (46.7)
Progressive Disease	8 (14.5)	7 (17.9)	24 (26.1)
Not Evaluable	3 (5.5)	3 (7.7)	6 (6.5)
Ongoing Without a Response	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.2)
Objective Response Rate CR+PR	14 (25.5)	8 (20.5)	19 (20.7)
95% Confidence Interval	(14.7, 39.0)	(9.3, 36.5)	(12.9, 30.4)

CR=complete response; ICI=immune checkpoint inhibitor; PR=partial response; RCC=renal cell carcinoma; RECIST 1.1= response evaluation criteria in solid tumors, version 1.1; VEGF=vascular endothelial growth factor.

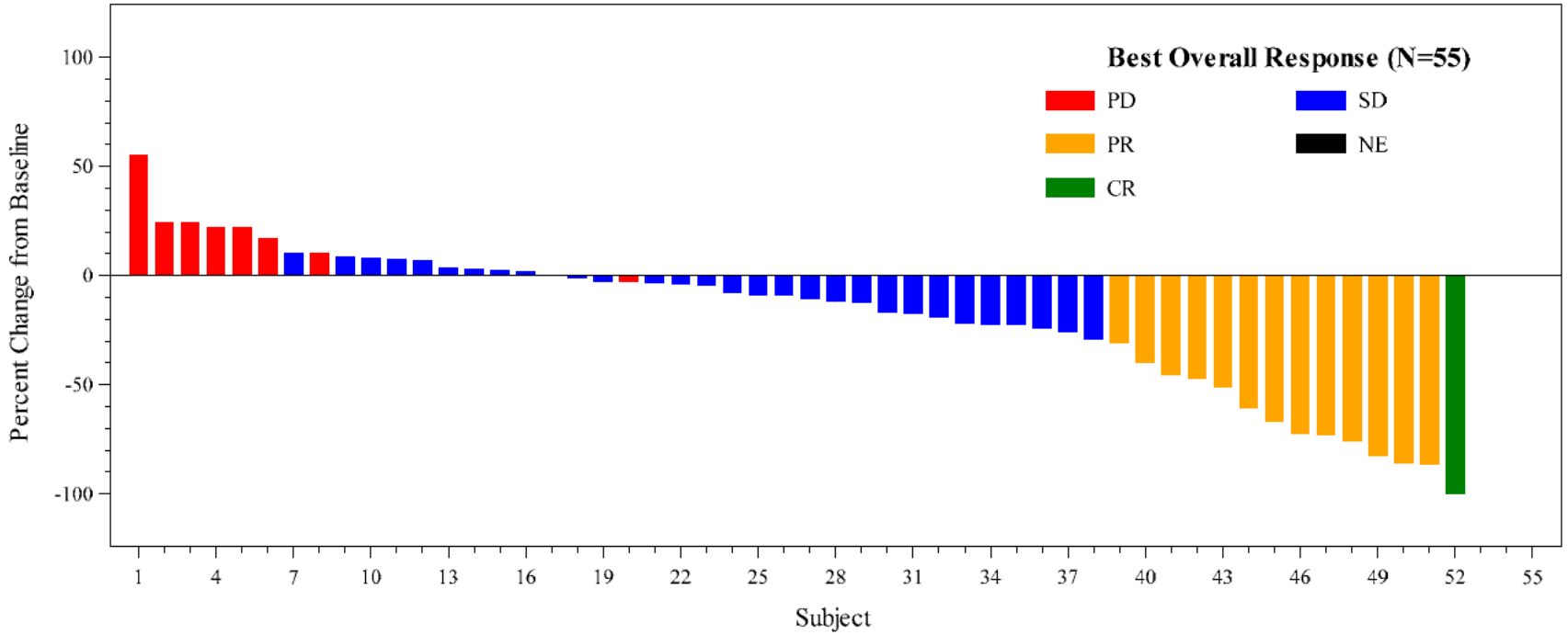
RCC participants at 120 mg QD include participants in Part 1A 120 mg QD with RCC and participants in Part 1B. 95% confidence interval was conducted using the 2-sided Clopper-Pearson method.

SOURCE: [Table 14.2.1.1.3] [Table 14.2.1.1.4] [Table 14.2.1.1.4c]

Date of Data Cutoff: 01APR2022; Date of Data Extraction: 01JUN2022

図 2.7.3-12　RCC における腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）（中央判定）の Waterfall Plot 001 試験（有効性解析集団）

Waterfall Plot - Percentage Change in Total Sum of Target Lesion Diameters from Baseline to Postbaseline Maximum % Reduction per RECIST 1.1 - RCC Participants at 120 mg QD
Efficacy Evaluable Analysis Set



CR=complete response; NE=not evaluable; PD=progressive disease; PR=partial response; QD=once daily; RCC=renal cell carcinoma; RECIST 1.1= response evaluation criteria in solid tumors, version 1.1; SD=stable disease.
SOURCE: [Figure 14.2.2.2]
Date of Data Cut-off: 01APR2022; Date of Data Extraction: 01JUN2022

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、試験間の結果の比較と解析は行わなかった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　推奨用法・用量の設定根拠

MK-6482は120 mg QD の用法・用量で VHL 病関連の RCC、中枢神経系血管芽腫及び pNET（膵神経内分泌腫瘍）の適応で米国において承認されている[2.5.1.4.1 項]。

005試験の結果は、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 患者における MK-6482 120 mg QD 投与の臨床的ベネフィットを裏付けるものであった。臨床推奨用法・用量である120 mg QD 投与は、曝露－反応関係からも支持された[2.7.2.3 項]。

日本人進行 RCC 患者に対する臨床推奨用法・用量の設定根拠は、[2.7.3.4.3 項]に示す。

2.7.3.4.2　用量－反応関係及び曝露－反応関係

005試験で得られた概して良好な有効性及び安全性の試験成績は、進行 RCC 患者に対する MK-6482 120 mg QD 投与の妥当性を支持するものであった[2.7.2.1 項]。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曝露－反応解析が可能であった。これらの有効性に関する曝露－反応解析の詳細は[2.7.2.3 項]に示す。

2.7.3.4.3　推奨される用法・用量、及び用量調節

MK-6482はBCS クラスⅡ（低溶解性、高膜透過性）の化合物である[2.7.1.1 項]。空腹時に MK-6482 120 mg QD 投与した際の Tmax の中央値は約1～2時間であった。高脂肪・高カロリー食の摂取は MK-6482の Tmax を約2時間遅延させたが、曝露量（AUC）への影響は認められなかった。高脂肪・高カロリー食摂取後の Cmax は約24%低下したが、臨床的に意味のある低下ではなかった。したがって、MK-6482は食事の有無にかかわらず投与できると考えられる[2.7.1.2.3 項]。

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は、MK-6482の曝露量（AUC）に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、これらの内因性要因による用量調節は必要ないと考えられる[2.7.2.3.3 項]。MK-6482は主に UGT2B17及び CYP2C19により代謝され、これらの代謝酵素に特定の表現型が存在する。UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM を有する被験者で