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
2.7.3.1.2.1 004試験
2.7.3.1.2.2 Natural History Study
2.7.3.1.3 統計解析計画
2.7.3.1.3.1 004試験
2.7.3.1.3.2 Natural History Study
2.7.3.2 個々の試験結果の要約
2.7.3.2.1 004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 Natural History Study
2.7.3.2.2.1 患者の内訳、並びに人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.3.2.2.2 ORR
2.7.3.2.2.3 手術、転移及び腎機能の状況
2.7.3.2.2.4 OS
2.7.3.2.2.5 腫瘍増殖速度と臨床転帰の関係
2.7.3.2.3 有効性の結果の要約
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 付録

表一覧

表 2.7.3-1 RCC における ORR（中央判定）の要約 004試験（APaT）
表 2.7.3-2 CNS 血管芽腫における ORR（中央判定）の要約 004試験（APaT）
表 2.7.3-3 pNET における ORR（中央判定）の要約 004試験（APaT）
表 2.7.3-4 網膜血管腫における BOR（中央判定）の要約 004試験（APaT）
表 2.7.3-5 患者の人口統計学的特性及びその他の特性 NHS （主要対象集団及びサブグループ）
表 2.7.3-6 ORR（中央判定）の要約 NHS（主要対象集団及びサブグループ）

図一覧

図 2.7.3-1　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　004試験（APaT）
図 2.7.3-2　RCC における治療継続期間及び奏効（中央判定）の発現時期の Swimmers Plot　004試験（APaT）
図 2.7.3-3　RCC における腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot　004試験（APaT）
図 2.7.3-4　CNS 血管芽腫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　004試験（APaT）
図 2.7.3-5　pNET 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　004試験（APaT）
図 2.7.3-6　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）
図 2.7.3-7　腎手術までの期間 NHS（サブグループ）
図 2.7.3-8　腫瘍増殖速度と臨床転帰の関連性 NHS（サブグループ）

付録一覧

付録 2.7.3-1 RCC における DOR（中央判定）の要約 004試験（APaT）
付録 2.7.3-2 CNS 血管芽腫における治療継続期間及び奏効（中央判定）の発現時期の Swimmers Plot 004試験（APaT）
付録 2.7.3-3 CNS 血管芽腫における腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot 004試験（APaT）
付録 2.7.3-4 pNET における治療継続期間及び奏効（中央判定）の発現時期の Swimmers Plot 004試験（APaT）
付録 2.7.3-5 pNET における腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot 004試験（APaT）

略号及び用語の定義

略号	定義	
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
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	—
BMI	Body mass index	体格指数
BOR	Best overall response	最良総合効果
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EM	Extensive metabolizer	—
HIF	Hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
IM	Intermediate metabolizer	—
LGR	Linear growth rate	線形成長速度
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
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
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PM	Poor metabolizer	—
pNET	Pancreatic neuroendocrine tumors	膵神経内分泌腫瘍
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	—
QD	Once daily	1日1回
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
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Stable disease	安定（RECIST 1.1）
sSAP	Supplemental statistical analysis plan	補足の統計解析計画書
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

略号	定義	
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
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、VHL 病関連腫瘍（RCC、CNS 血管芽腫、膵臓病変、pNET 及び網膜血管腫等）を有する患者に対するベルズチファン（MK-6482）の有効性を、海外第Ⅱ相試験（MK-6482-004試験：004試験）のデータカットオフ時点（2022年4月1日）の結果に基づき評価した。

また、VHL 病関連 RCC 患者での腫瘍の増殖速度及び手術パターン等に関するレトロスペクティブな Natural History Study（NHS）の結果を示す[2.7.3.2.2 項]。NHS は、NCI の Hereditary Database に登録された VHL 病患者のデータを用いており、004試験の結果に基づく MK-6482 の臨床上のベネフィットを裏付けるために実施した。

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 004試験

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、生殖細胞系列 *VHL* 遺伝子異常に基づいて VHL 病と診断され、測定可能な RCC 病変を1つ以上有し、即時手術が必要な3.0 cm を超える RCC 病変、遠隔転移及び全身性抗がん療法歴を有さない患者を対象とした。また、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。

患者は、MK-6482 120 mg QD 経口投与を受けた。治療効果測定のため、患者は割付け後少なくとも3年間は12週ごとに、その後は24週ごとに画像検査を受けた。すべての画像は中央画像判定機関（以下、中央判定）に提出し、RECIST 1.1に基づき奏効及び PFS を評価した。画像評価は VHL 病関連器官系（RCC、CNS 血管芽腫、膵臓病変及び pNET 等）ごとに RECIST 1.1に基づき実施した。網膜血管腫は中央判定の眼科医が眼底検査画像を評価した。

004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
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を RECIST 1.1に基づく ORR で評価する。	ORR（中央判定）：CR 又は PR を達成した患者の割合
副次目的	副次評価項目
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を RECIST 1.1に基づく DOR で評価する。	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
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を RECIST 1.1に基づく TTR で評価する。	TTR：治験薬の投与開始から奏効が最初に記録されるまでの期間
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を RECIST 1.1に基づく PFS で評価する。	PFS：治験薬の投与開始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
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を TTS で評価する。	TTS：治験薬の投与開始から手術までの期間
RCC 以外の VHL 病関連腫瘍（網膜血管腫、CNS 血管芽腫、膵臓、副腎及び内リンパ嚢腫瘍、並びに精巣上体嚢胞腺腫）に対する MK-6482の有効性を評価する。	ORR（中央判定）、DOR、TTR、PFS、TTS

腫瘍の Linear growth rate（LGR）を評価するため、MK-6482投与開始前に RCC、膵臓病変及び pNET の画像評価を2回以上実施し、MK-6482投与開始後に RCC、CNS 血管芽腫、膵臓病変及び pNET の画像評価を実施した。LGR 評価により RECIST 1.1に基づく評価とは異なる観点での MK-6482の臨床上のベネフィットを評価した。

試験デザインの詳細は、治験実施計画書（[5.3.5.2.1: P004V02] 16.1.1 項）に示す。

2.7.3.1.2.2　Natural History Study

NHS は、米国 NCI の Hereditary Database に登録され、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 患者のデータを用いたレトロスペクティブな非介入試験である。目的は、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こと、臨床試験で評価することが難しい初期の腫瘍増殖と罹患率及び死亡率との関連性を評価することであった。004試験の患者の約80%が米国の患者であり、米国 NCI の臨床データベースは、この希少疾患の患者の治療に関連する既知の臨床データベースの中で規模が大きいものの1つであることから、このデータベースを NHS の対象とした。

本試験では、VHL 病と確定診断されており、試験期間中（2004年7月31日～2020年6月30日）に測定可能な1つ以上の RCC 病変が確認され、NCI において治療を受けた米国人又はカナダ人患者を対象とした。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）前の30日以内に、他の治験での治療、全身性抗がん療法又は腎手術等を受けた患者は除外した。最後の臨床評価日又は死亡日のいずれか早い方まで患者をフォローアップした。

NHS では、ORR、手術等、転移、腎機能、OS 及び腫瘍増殖速度に関する解析を実施した。

VHL 病の基礎にある異常、すなわち HIF-2α の異常な安定化につながる生殖細胞系列 *VHL* 遺伝子異常はすべての VHL 病患者に共通することから、この NHS の結果は欧州及び世界の VHL 病患者集団に一般化できると予想される。

試験デザインの詳細は試験計画書（6482.EP05047.001）[5.4: 0868XY]に示す。

2.7.3.1.3 統計解析計画

2.7.3.1.3.1 004試験

有効性の統計解析計画を以下に要約する。

解析対象集団	APaT
重要な有効性解析手法	ORR の推定値及び Clopper-Pearson による二項分布に基づく正確な90%及び95%信頼区間を算出する。ORR については、仮説検定を実施しない。
中間及び最終解析	治験データの定期的な評価を実施する。本治験の解析は、すべての患者が治験期間中に2回以上の画像評価を受けた後、又はデータカットオフまでに治験薬の投与を中止した後に実施する。最終解析は最後の患者の組入れから少なくとも36週以降をデータカットオフ日として実施する。
多重性	多重性の調整は計画していない。
例数及び検出力	約50例を組み入れる。帰無仮説に用いる ORR を15%とし、ORR の期待値を30%と仮定した。例数が50例の場合、有意水準片側0.05で検定を実施する場合の検出力が80%を超える。

統計解析計画の詳細は、治験実施計画書（[5.3.5.2.1: P004V02] 16.1.1 項）及び sSAP（[5.3.5.2.1: P004V02] 16.1.9 項）に示す。

2.7.3.1.3.2 Natural History Study

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、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）とした。サブグループの患者は、生殖細胞系列遺伝子変異に基づき VHL 病と診断され、Patient-Level Index 日以前に他の治験での治療又は全身性抗がん療法を受けておらず、転移が認められなかった患者であった。ただし、Patient-Level Index 日での最大の腫瘍サイズが3.0 cm 以上であり、Patient-Level Index 日後60日以内に手術を受けた患者はサブグループに含めなかった。この基準は、004試験では即時手術を要する3.0 cm を超える RCC を有する患者を除外したことを反映するために設定した。

LGR 及び ORR の解析対象患者は、主要対象集団及びサブグループの患者のうち、特定の RCC 病変について3回以上の測定を、最初の RCC 手術等、他の治験での治療若しくは RCC 治療の開始、最後の臨床評価日又は死亡日のいずれかの前に実施した患者とした。LGR の解析

では、変量効果と固定効果の両方を考慮した線形混合（多重レベル）モデルを使用した。このモデルには、患者レベル、個々の患者での腫瘍レベル及び個々の腫瘍の測定値の3つのレベルが含まれる。NHS での RCC の画像評価は、004試験と同一の検査施設で同様の手法を用いて中央判定によって実施された。

統計解析計画の詳細は、試験計画書（6482.EP05047.001）[5.4: 0868XY]及び SAP[5.4: 08D9Y4]に示す。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 004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

004試験には合計61例の VHL 病関連 RCC 患者が組み入れられた（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.1-1）。データカットオフ日の時点で、組み入れられたすべての患者に MK-6482 120 mg を1回以上投与した。投与期間の中央値は37.3ヵ月（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-6）、治験薬投与を継続していた患者は38例（62.3%）（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-1）、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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-2）。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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-1）。

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

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-5）。

多数の臓器に腫瘍を発症する VHL 病の特徴どおり、すべて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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-5）、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%）、網膜血管腫（12例、19.7%）であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 11-5、Table 14.2-32、Table 14.2-44、Table 14.2-53）。

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-4）。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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-4、Table 10-5）。また、患者の大部分は1型 VHL 病（83.6%）であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-5）。VHL 病関連腫瘍に対して1回以上の手術を受けた患者は59例（96.7%）で、その内訳は腎切除術（65.6%）、神経系腫瘍手術（59.0%）、眼レーザー手術及び開頭術（各21.3%）並びに腎アブレーション（19.7%）等であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.1-23）。

2.7.3.2.1.1.3 投与状況

投与期間の中央値は37.3ヵ月（範囲：1.9～46.1ヵ月）であり、36ヵ月以上の投与を受けていた患者は44例（72.1%）であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-6、Table 10-7）。

2.7.3.2.1.2 有効性の結果

2.7.3.2.1.2.1 VHL 病関連 RCC

2.7.3.2.1.2.1.1 主要評価項目

2.7.3.2.1.2.1.1.1 ORR

MK-6482の投与により、VHL 病関連 RCC 患者において臨床的に意味のある ORR が得られた。ORR（中央判定）は、63.9%（39/61例、95%信頼区間：50.6～75.8）であり、CR は4例（6.6%）、PR は35例（57.4%）に認められた[表 2.7.3-1]。治験担当医師判定による ORR の解析結果は、中央判定による解析結果と一貫していた（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-2）。

DCR（BOR が CR、PR 又は SD であった患者の割合）は98.4%（95%信頼区間：91.2～100.0）であった[表 2.7.3-1]。BOR が PD であった患者は認められず、最初のフォローアップ調査来院前の中止により評価不能であった患者は1例であった。

標的病変の縮小は56例（91.8%）に認められた[図 2.7.3-1]。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での MK-6482の有用性を示した。

VHL 病関連 RCC 患者での治療継続期間及び奏効（中央判定）の発現時期を示した Swimmers Plot を[図 2.7.3-2]に示す。

表 2.7.3-1 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)

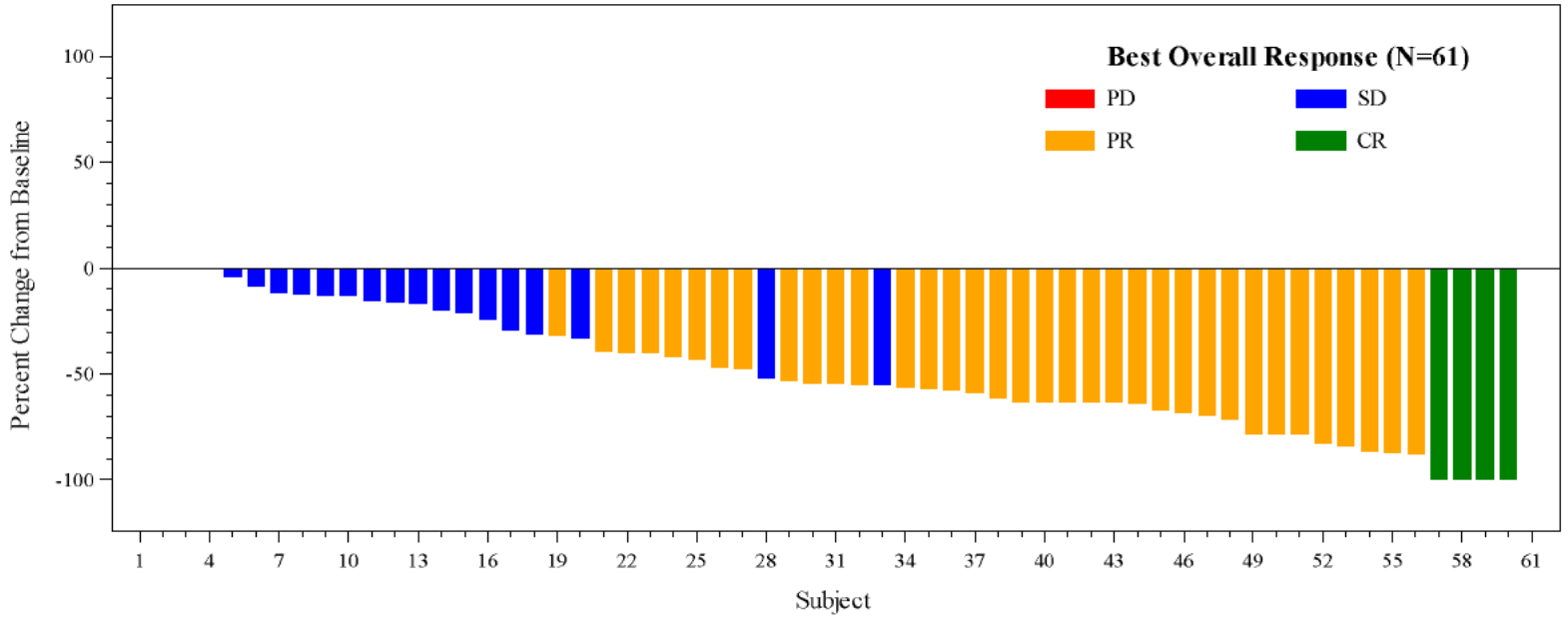
Note: 95% and 90% confidence intervals are constructed using 2-sided Clopper-Pearson method.
Best overall response of RCC CR and PR should be confirmed by a second assessment at least 4 weeks after the initial response.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adeff]

図 2.7.3-1 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 004 試験（APaT）

Waterfall Plot - Percentage Change in Total Sum of RCC Target Lesions Diameters From Baseline to Post-Baseline Maximum % Reduction (RECIST 1.1) – IRC

Efficacy Analysis Set - Patients With Evaluable RCC Tumors at Baseline



Subjects without either post-baseline evaluable lesion measurements or target lesions or with all post-baseline non-evaluable time-point responses appear as blank on the right of the figure.
Number (%) of patients with maximum % reduction in sum of diameters of target lesions < 0 = 56 (91.8)
Date of Data Cut-off: 01APR2022

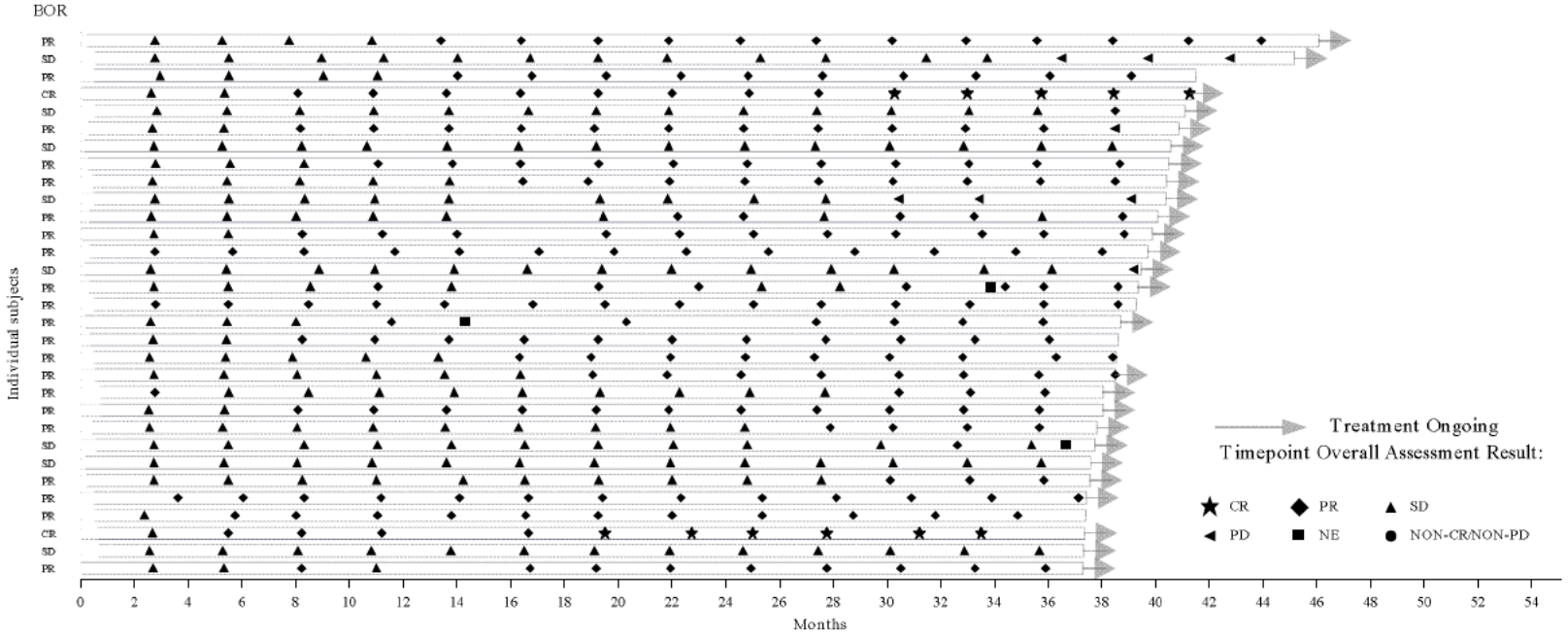
Source: [P004V02MK6482: adam-adeff]

C Confidential

図 2.7.3-2 RCC における治療継続期間及び奏効（中央判定）の発現時期の Swimmers Plot 004 試験（APaT）

Swimmers Plot - Duration of Treatment and Overall Timepoint Assessments for RCC Tumors (RECIST 1.1) – IRC

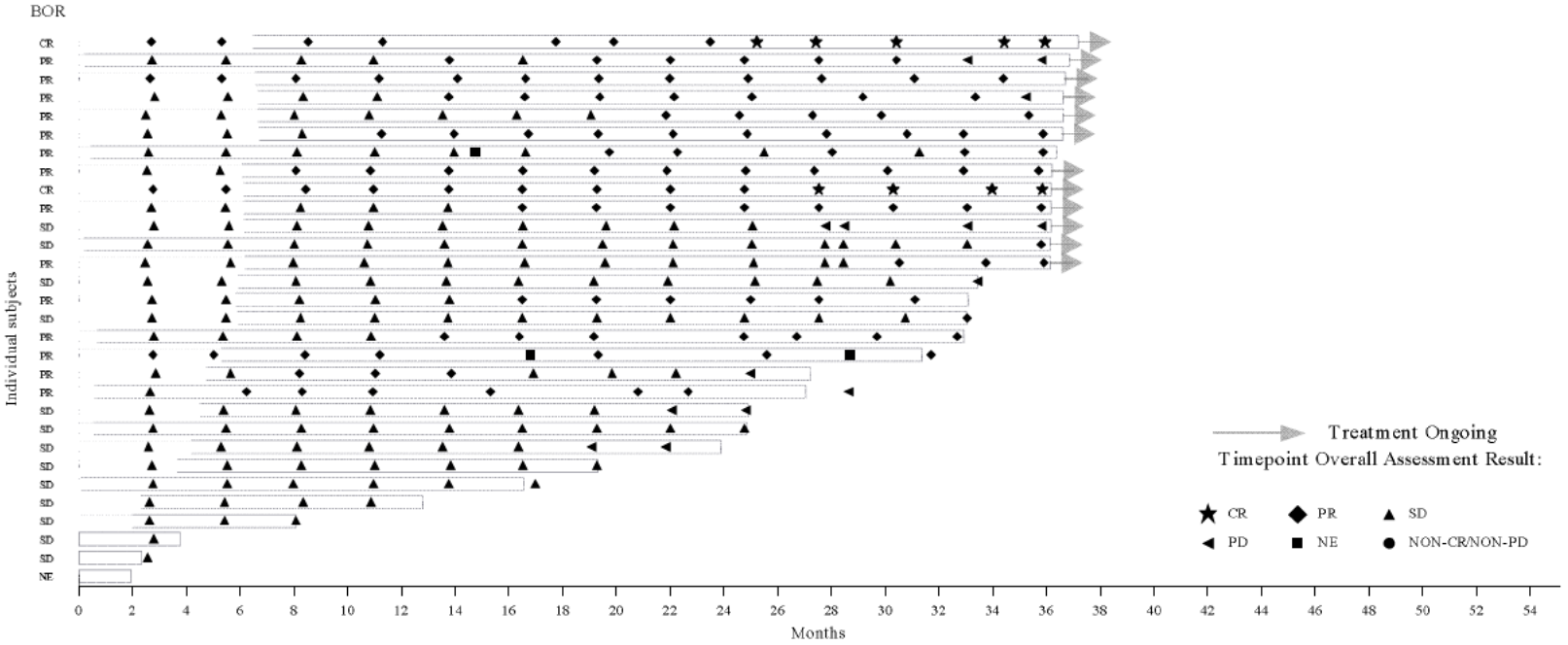
Efficacy Analysis Set



Tumor responses were assessed by RECIST 1.1 criteria. Horizontal bars represent treatment duration for each patient. For ongoing patients, data cut-off date was used for treatment duration.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adeff]

Swimmers Plot - Duration of Treatment and Overall Timepoint Assessments for RCC Tumors (RECIST 1.1) - IRC
Safety Analysis Set



Tumor responses were assessed by RECIST 1.1 criteria. Horizontal bars represent treatment duration for each patient. For ongoing patients, data cut-off date was used for treatment duration.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adeff]

2.7.3.2.1.2.1.2 主な副次評価項目及びその他の評価項目

2.7.3.2.1.2.1.2.1 DOR

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[付録 2.7.3-1]（[5.3.5.2.1: P004V02] Figure 11-2）。Kaplan-Meier 法に基づく DOR が18ヵ月以上の患者は29例（93.5%）、DOR が30ヵ月以上の患者は10例（86.6%）であった[付録 2.7.3-1]。

治験担当医師判定による DOR の解析結果は、中央判定による解析結果と一貫していた（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-5、Figure 14.2-6）。

2.7.3.2.1.2.1.2.2 TTR

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 11-3）。

治験担当医師判定による TTR の解析結果は、中央判定による解析結果と一貫していた（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-8）。

2.7.3.2.1.2.1.2.3 PFS

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 11-4、Figure 11-3）、36ヵ月の PFS 率は86.3%であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 11-4）。

2.7.3.2.1.2.1.2.4 TTS

TTS の中央値は未到達であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-12）。

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.1-30、Table 14.1-32）。MK-6482の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[図 2.7.3-6]。

2.7.3.2.1.2.1.2.5 LGR

ほとんどの患者では、MK-6482投与開始前に腫瘍が増大していたが、MK-6482投与開始後に腫瘍径の総和（中央判定）は減少した[図 2.7.3-3]。

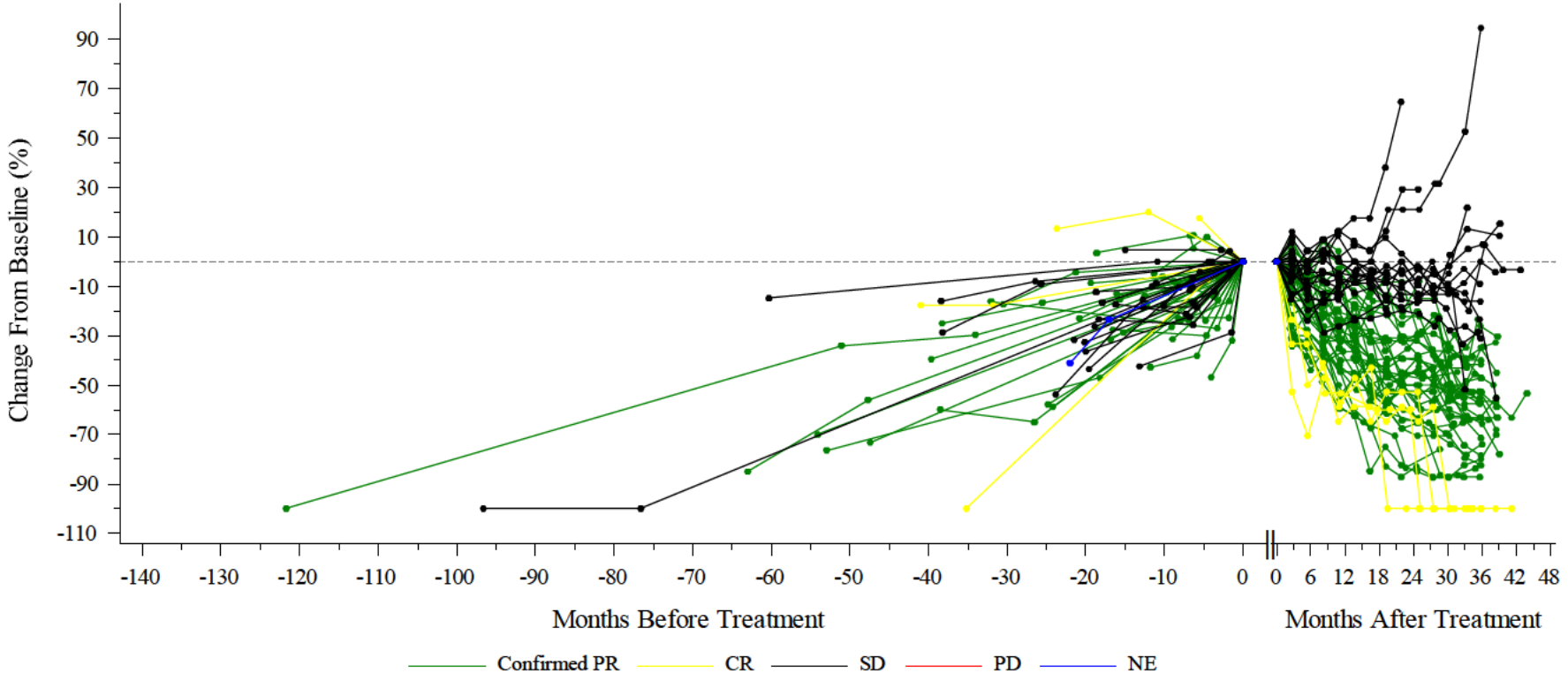
LGR（中央判定）の中央値は、MK-6482投与開始前に3.52 mm／年（範囲：-3.06～33.10 mm／年）、MK-6482投与開始後に-2.95 mm／年（範囲：-7.64～10.08 mm／年）であった（[5.3.5.2.1:

P004V02] Table 14.2-78)。MK-6482投与による LGR（中央判定）の低下は試験期間中に腫瘍の増殖が抑制されたことを示し、CR 及び PR の患者だけでなく、SD の患者でも LGR（中央判定）の中央値が低下したことから、RECIST 1.1に基づく奏効を達成した患者よりも多くの患者で MK-6482の有用性が示唆された（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-80)。

LGR（腫瘍レベル）の低下は、MK-6482投与開始前の四分位（中央値の範囲：0.81～7.26 mm／年）にかかわらず、MK-6482投与開始後に認められ（中央値の範囲：-5.04～-1.88 mm／年)、増殖の遅い腫瘍と速い腫瘍のいずれに対しても MK-6482が奏効したことが示唆された（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-79]。

図 2.7.3-3 RCC における腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot 004 試験（APaT）

Spider Plot - Percentage Change in Total Sum of RCC Target Lesion Diameters from Baseline in Scan Before and After Treatment – IRC
Efficacy Analysis Set



Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adtrs; adeff]

2.7.3.2.1.2.1.2.6 転移性 RCC を発症した患者数

転移性 RCC は61例中1例に発症した（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-75）。

2.7.3.2.1.2.2 RCC 以外の VHL 病関連腫瘍

2.7.3.2.1.2.2.1 VHL 病関連 CNS 血管芽腫

CNS 血管芽腫の結果では、以下の2つの患者集団のデータを示す。

1) CNS 血管芽腫：ベースライン時に充実性成分及び付随する嚢腫性成分（存在する場合）を含む病変の最大径が測定可能であった患者
2) CNS 血管芽腫（充実性成分のみ）：ベースライン時に充実性成分のみの最大径を測定された、1個以上の測定可能病変（1 cm 以上）を有する患者

なお、004試験では組入れ完了後に CNS 病変の中央判定を実施したため、中央判定の対象は、ベースライン時に治験担当医師により CNS 病変ありと判定され、MK-6482投与開始後に MRI 検査が実施された患者とした。ベースライン時に治験担当医師により CNS 病変なしと判定された患者については、その後の CNS 画像検査を実施せず、CNS 病変に対する効果を評価しなかった。

2.7.3.2.1.2.2.1.1 CNS 血管芽腫

2.7.3.2.1.2.2.1.1.1 ORR

MK-6482の投与により、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 が得られた。ORR（中央判定）は44.0%（22/50例、95%信頼区間：30.0～58.7）であり、CR は4例（8.0%）に認められた。DCR は90.0%（95%信頼区間：78.2～96.7）であった[表 2.7.3-2]。

標的病変の縮小は27例（54.0%）に認められた[図 2.7.3-4]。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[5.3.5.4.6: 0867FD]。

VHL 病関連 CNS 血管芽腫患者での治療継続期間及び奏効（中央判定）の発現時期を示した Swimmers Plot を[付録 2.7.3-2]に示す。

治験担当医師判定による ORR の解析結果は、中央判定による解析結果と一貫していた（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-18）。

表 2.7.3-2 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

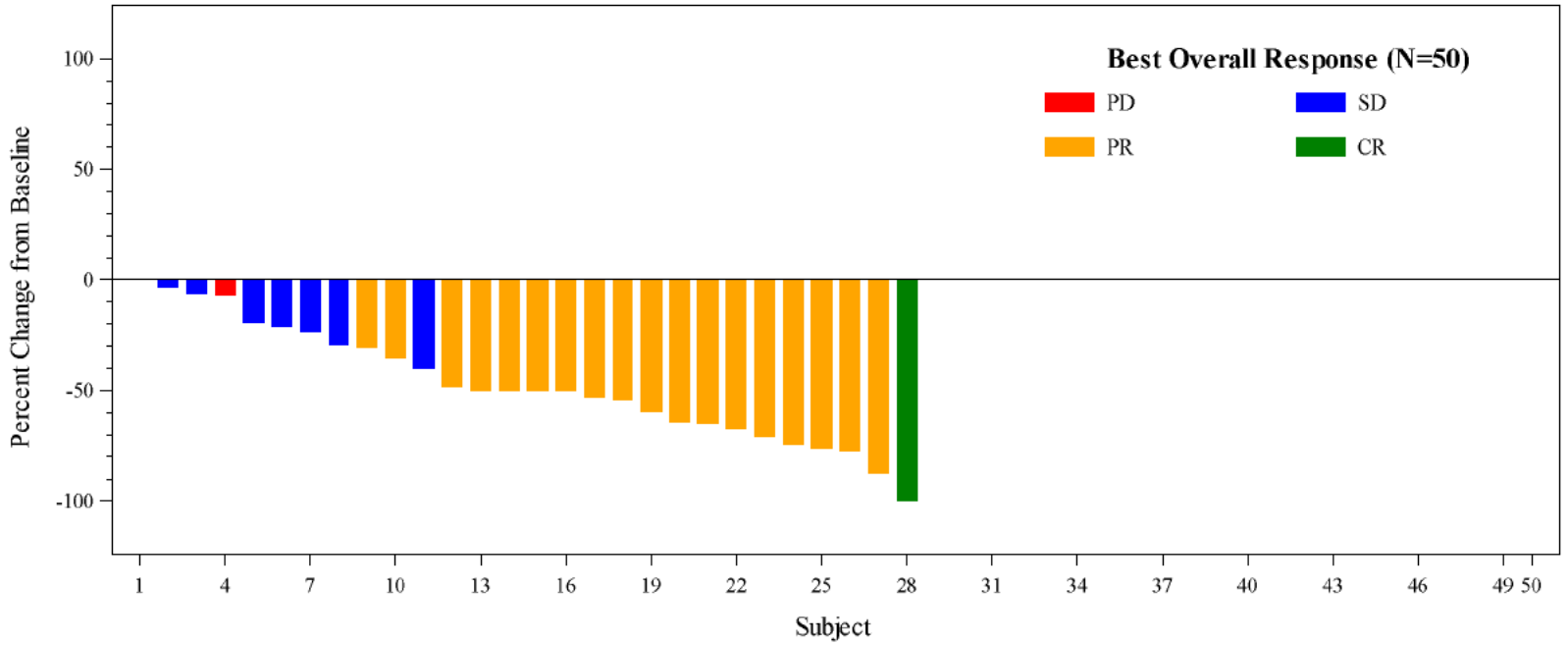
	Belzutifan (N=61)
	CNS Hemangioblastoma
Patients with VHL Disease Associated Non-RCC Tumors at Baseline, N1 (N1/N%)	50 (82.0)
Best Overall Response, n (n/N1%)	
Complete Response (CR)	4 (8.0)
Partial Response (PR)	18 (36.0)
Stable Disease (SD)	23 (46.0)
Progressive Disease (PD)	3 (6.0)
Not Evaluable (NE)	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]

図 2.7.3-4　　CNS 血管芽腫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　004 試験（APaT）

Waterfall Plot - Percentage Change in Total Sum of CNS Hemangioblastoma Target Lesions
Diameters from Baseline to Post-Baseline Maximum % Reduction (RECIST 1.1) – IRC
Efficacy Analysis Set



Subjects without either post-baseline evaluable lesion measurements or target lesions or with all post-baseline non-evaluable time-point responses appear as blank on the right of the figure.
Number (%) of patients with maximum % reduction in sum of diameters of target lesions < 0 = 27 (54.0)
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adeff]

2.7.3.2.1.2.2.1.1.2 DOR

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-14、Figure 14.2-12）。Kaplan-Meier法に基づくと、30ヵ月時点でほとんどの患者（12例、90.2%）で奏効が持続していた（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-14）。

2.7.3.2.1.2.2.1.1.3 TTR

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-15）。

2.7.3.2.1.2.2.1.1.4 PFS

PFS（中央判定）の中央値は未到達であり（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-16、Figure 14.2-13）、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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-16）。

2.7.3.2.1.2.2.1.1.5 TTS

TTSの中央値は未到達であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-17）。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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.1-29、Table 14.1-30）。

2.7.3.2.1.2.2.1.1.6 LGR

MK-6482投与開始後のLGR（中央判定）の中央値は-1.64 mm／年（範囲：-7.02～3.12 mm／年）であり、試験期間を通じて腫瘍の増殖が抑制されたことを示した（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-84）[付録 2.7.3-3]。CR及びPRの患者だけでなく、SDの患者でもLGR（中央判定）の中央値がマイナス値であり、RECIST 1.1に基づく奏効を達成した患者よりも多くの患者でMK-6482の有用性が示唆された（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-84）。

2.7.3.2.1.2.2.1.2 CNS血管芽腫（充実性成分のみ）

2.7.3.2.1.2.2.1.2.1 ORR

MK-6482の投与により、VHL病関連CNS血管芽腫（充実性成分のみ）患者において臨床的に意味のあるORRが得られた。ORR（中央判定）は76.0%（19/25例、95%信頼区間：54.9～90.6）であり、CRは1例（4.0%）に認められた。DCRは96.0%（95%信頼区間：79.6～99.9）であった（[5.3.5.2.1:

P004V02] Table 14.2-25）。

標的病変の縮小は24例（96.0%）に認められた（[5.3.5.2.1: P004V02] Figure 14.2-18）。

2.7.3.2.1.2.2.1.2.2　DOR

MK-6482による持続的な奏効が認められ、奏効例（19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 法に基づくと、30ヵ月時点ではすべての奏効例で奏効が持続していた（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-26）。

2.7.3.2.1.2.2.1.2.3　TTR

奏効例（19例）のTTR（中央判定）の中央値は3.1ヵ月（範囲：2.5～27.8ヵ月）であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-27）。

2.7.3.2.1.2.2.1.2.4　PFS

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91.5%及び80.0%であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-28）。

2.7.3.2.1.2.2.1.2.5　LGR

MK-6482投与開始後のLGR（中央判定）の中央値は-1.12 mm／年（範囲：-3.89～-0.09 mm／年）であり、試験期間を通じて腫瘍の増殖が抑制されたことを示した（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-85）。CR及びPRの患者だけでなく、SDの患者でもLGR（中央判定）の中央値がマイナス値であり、RECIST 1.1に基づく奏効を達成した患者よりも多くの患者でMK-6482の有用性が示唆された（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-85）。

2.7.3.2.1.2.2.2　VHL病関連膵臓腫瘍

VHL病では、膵臓腫瘍は嚢胞性病変（単純嚢胞及び嚢胞腺腫）及び充実性病変（pNET）として発現するが、嚢胞性病変は良性で膵内分泌又は外分泌不全を伴うことはまれであり、必要と判断された場合は外科的介入により合理的に管理することができる。一方、pNETは悪性の可能性があり、報告されている悪性の割合は最大20%である。VHL病関連pNETの管理の目標は、転移を予防するために外科的切除を主とする局所介入を実施することである。

004試験では、膵臓腫瘍の評価を以下の2ステップで実施した。

ステップ1：嚢胞性病変（RECIST 1.1による単純嚢胞を除く）又はpNETのいずれか又は両方を有する患者を特定する。

ステップ2：ステップ1で特定した膵臓病変に基づいて pNET を有する患者をさらに特定する。

このため、膵臓腫瘍の結果では、1）膵臓病変［pNET 又は非 pNET 病変（嚢胞腺腫）］を有する患者及び2）pNET を有する患者の2つの患者集団のデータを示す。膵臓病変の解析は、Pancreatic Procedures Document に従い、すべての膵臓病変（単純嚢胞を除く）を対象に行った。pNET の解析は、pNET Procedures Document に従い、pNET を膵管と通じていない充実性の実質病変、非 pNET 病変を pNET 病変の基準に適合しないその他すべての病変と定義して行った。

2.7.3.2.1.2.2.2.1　膵臓病変（pNET 及び非 pNET 病変）

MK-6482の投与により、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 が得られた。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%（95%信頼区間：91.2～100.0）であり、SD は9例（14.8%）に認められた（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-32）。治験担当医師判定による ORR の解析結果は、[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-37に示す。

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）であり、MK-6482による持続的な奏効が認められた。Kaplan-Meier 法に基づくと、30ヵ月時点で奏効が持続していた患者は19例（95.2%）であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-33、Figure 14.2-22）。

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-34、Table 14.2-35、Figure 14.2-23）。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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.1-29、Table 14.1-30）。

ほとんどの患者では、MK-6482投与開始前に腫瘍が増大していたが、MK-6482投与開始後に腫瘍径の総和（中央判定）は減少した（[5.3.5.2.1: P004V02] Figure 11-7）。

LGR（中央判定）の中央値は、MK-6482投与開始前に1.90 mm／年（範囲：-7.37～10.64 mm／年）、投与開始後に-4.75 mm／年（範囲：-14.62～0.00 mm／年）であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-86）。MK-6482の投与開始後に LGR が低下したことから、腫瘍の増殖が抑制されたことが示された。

2.7.3.2.1.2.2.2.2　pNET

2.7.3.2.1.2.2.2.2.1　ORR

MK-6482の投与により、VHL 病関連 pNET 患者において臨床的に意味のある ORR が得られた。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%（95%信頼区間：84.6～100.0）であった[表 2.7.3-3]。

標的病変の縮小は22例（100%）に認められた[図 2.7.3-5]。

VHL 病関連 pNET 患者での治療継続期間及び奏効（中央判定）の発現時期を示した Swimmers Plot を[付録 2.7.3-4]に示す。

表 2.7.3-3 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

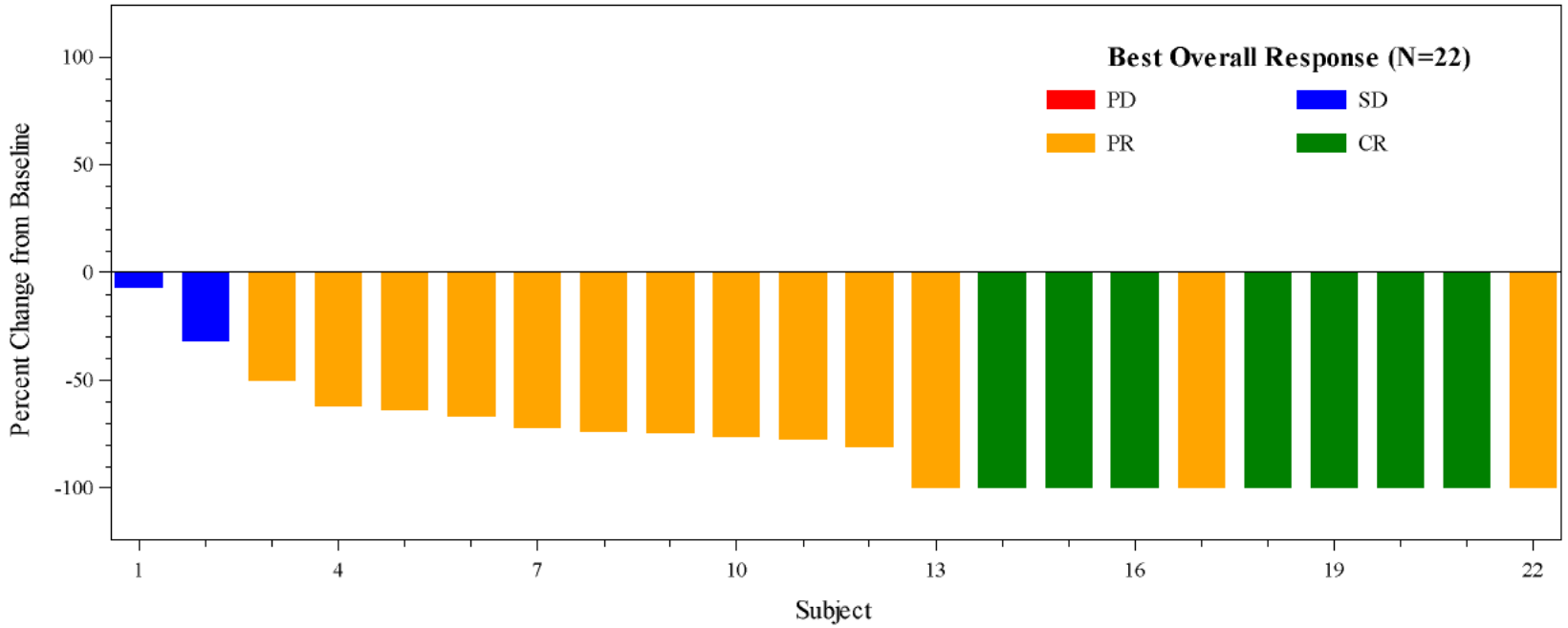
	Belzutifan (N=61)
	Pancreatic Neuroendocrine
Patients with VHL Disease Associated Non-RCC Tumors at Baseline, N1 (N1/N%)	22 (36.1)
Best Overall Response, n (n/N1%)	
Complete Response (CR)	7 (31.8)
Partial Response (PR)	13 (59.1)
Stable Disease (SD)	2 (9.1)
Progressive Disease (PD)	0
Not Evaluable (NE)	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]

図 2.7.3-5　　pNET 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　004 試験（APaT）

Waterfall Plot – Percentage Change in Total Sum of Target Lesions Diameters for Pancreatic Neuroendocrine Tumors from Baseline to Post-Baseline
Maximum % Reduction (RECIST 1.1) – IRC
Efficacy Analysis Set



Subjects without either post-baseline evaluable lesion measurements or target lesions or with all post-baseline non-evaluable time-point responses appear as blank on the right of the figure.
Number (%) of patients with maximum % reduction in sum of diameters of target lesions < 0 = 22 (100.0)
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adeff]

2.7.3.2.1.2.2.2.2　DOR

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法に基づくと、データカットオフ時点ではすべての奏効例で奏効が持続していた（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-45、Figure 14.2-30）。

2.7.3.2.1.2.2.2.3　TTR

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-46）。

2.7.3.2.1.2.2.2.4　PFS

PFS（中央判定）の中央値は未到達であり（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-47、Figure 14.2-31）、36ヵ月及び42ヵ月のPFS率は、いずれも100%であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-47）。

2.7.3.2.1.2.2.2.5　TTS

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.1-29、Table 14.1-30）。

2.7.3.2.1.2.2.2.6　LGR

MK-6482投与開始後のLGR（中央判定）の中央値は、-4.42 mm／年（範囲：-7.62～-0.84 mm／年）であり、試験期間を通じて腫瘍の増殖が抑制されたことを示した（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-89）[付録 2.7.3-5]。LGR（中央判定）の中央値は、CR及びPRの患者だけでなく、SDの患者でもマイナス値であり、RECIST 1.1に基づく奏効を達成した患者よりも多くの患者でMK-6482の有用性が示唆された（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-91）。

2.7.3.2.1.2.2.3　網膜血管腫

網膜血管腫の中央判定は患者の組入れ完了後に導入されたことから、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12例（計16眼球）で、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。中央判定による効果判定では、複数の因子［病変の大きさ、位置及び数、並びに栄養動脈／流出静脈のうっ血、ヘム（網膜内／網膜前／硝子体）、脂肪、網膜下液、線維症及び黄斑浮腫の程度］を患者レベル及び眼球レベルで評価した。2眼球を評価する患者での効果は、1眼球が改善した場合は改善（もう1つの眼球が進行していない場合）、1眼球が進行の場合は進行（もう1つの眼球の評価結果にかかわらず）、2眼球が安定の場合は安定とした。

MK-6482投与開始後に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[表 2.7.3-4]（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-51）。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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-53）。12例は改善が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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-53）。TTR（中央判定）の中央値は2.7ヵ月（範囲：2.5～8.3ヵ月）で（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-54）、眼関連の手術を必要とした患者はいなかった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-58）。

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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-60）、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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-61、Table 14.2-62）。

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（[5.3.5.2.1: P004V02] 16.2.6.2項）。

表 2.7.3-4　網膜血管腫における BOR（中央判定）の要約 004 試験（APaT）

Summary of Patient-level Best Overall Response per IRC for Retinal Hemangioblastoma
Efficacy Analysis Set

	Patients with Retinal Hemangioblastoma (N=12)		
Best Overall Response	n (%)	90% CI	95% CI
Improved	12 (100.0)	(77.9, 100.0)	(73.5, 100.0)
Stable	0	(0.0, 22.1)	(0.0, 26.5)
Improved + Stable	12 (100.0)	(77.9, 100.0)	(73.5, 100.0)
Progressed	0	(0.0, 22.1)	(0.0, 26.5)
Not Evaluable [1]	0	(0.0, 22.1)	(0.0, 26.5)
No Assessment [2]	0	(0.0, 22.1)	(0.0, 26.5)

Note: 95% confidence interval is constructed using 2-sided Clopper-Pearson method.
[1] Not Evaluable = CD (Can't Determine) from IRC.
[2] No Assessment = no post baseline assessments.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adeff]

2.7.3.2.1.2.2.4　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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-63、Table 14.2-67、Figure 14.2-33）。TTR（治験担当医師判定）の中央値は算出できず（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-65、Table 14.2-69）、PFS（治験担当医師判定）の中央値は未到達であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-66、Table 14.2-70）。

2.7.3.2.1.2.2.5　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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.2-71）。

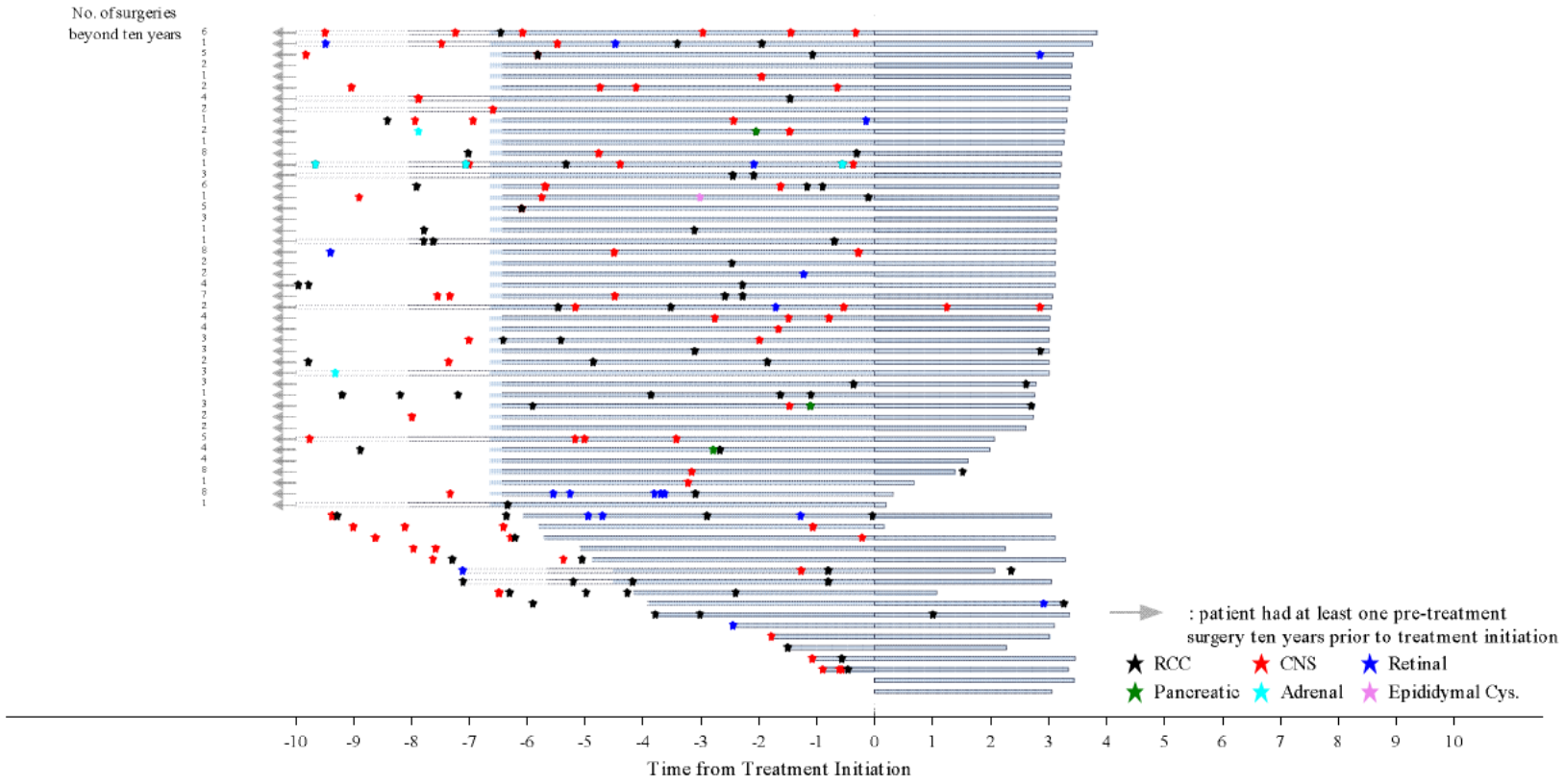
2.7.3.2.1.2.3　RCC を含む VHL 病関連腫瘍に対する手術等

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 病関連の手術等（計11件）を受けた[図 2.7.3-6]。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例及び腎凍結療法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（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.1-30）。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[図 2.7.3-6] （[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.1-32）。MK-6482の投与開始後の手術又は腫瘍縮小療法は、MK-6482の投与開始前と比較して減少した。

図 2.7.3-6　　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]

2.7.3.2.2　Natural History Study

NHS の結果の要約（データカットオフ日：2022年8月5日）を以下に示す。ただし、RECIST に基づく解析では、中央画像判定機関のデータ入力ミスが9例で特定されたため、そのデータを修正した後の2022年12月15日をデータカットオフ日とした。データカットオフ日の更新は、RECIST に基づく解析結果に対して、ほとんど影響しなかった。

詳細は試験報告書[5.4: 08D7KK]に示す。

2.7.3.2.2.1　患者の内訳、並びに人口統計学的特性及びその他の特性

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。主要対象集団及びサブグループの人口統計学的特性及び主な臨床特性を以下に要約する[表 2.7.3-5]。

サブグループの患者は、Patient-Level Index 日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、女性の割合が46%であった。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）であり、フォローアップ期間が2年以上の患者の割合は91%、フォローアップ期間が5年以上の患者の割合は75%であった。すべての患者が遺伝子診断により VHL 病と診断された。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。主要対象集団の患者の人口統計学的特性及びその他の臨床特性は、サブグループと同様であった。

表 2.7.3-5　患者の人口統計学的特性及びその他の特性 NHS
（主要対象集団及びサブグループ）

VHL-RCC Natural History Study: EP05047.001
Demographic and Key Clinical Characteristics
Primary Study Population and Trial Population Subgroup

	Primary Study Population (N=294)	Trial Population Subgroup (N=244)
Length of Follow-up		
• median (IQR), months	112.6 (54.1, 167.0)	122.3 (60.5, 169.9)
• 2 years of follow-up, n (%)	266 (90.5%)	223 (91.4%)
• 5 years of follow-up, n (%)	212 (72.1%)	183 (75.0%)
Age, years		
• median (IQR)	40.9 (32.0, 50.9)	41.3 (32.4, 51.3)
Female gender, n (%)	131 (44.6%)	111 (45.5%)
VHL genetic diagnosis, n (%)	278 (94.6%)	244 (100%)
Number of concomitant tumors per IRC		
• median (IQR)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 3.0)
Largest renal tumor diameter (cm) per IRC		
• median (IQR)	2.6 (2.0, 3.3)	2.5 (1.9, 3.1)
Prior renal surgery with therapeutic intent[1], n (%)	183 (62.2%)	158 (64.8%)

IQR= interquartile range
[1] renal surgery to reduce the size of the tumor including nephrectomies, ablative procedures, and other VHL-RCC surgical procedures. Excludes radiation therapy and other procedures not intended to have therapeutic intent (e.g., fine needle aspiration, biopsy, transplant).

Date of Data Cutoff: 05Aug2022.

Source:　[5.4: 08D7KK]

2.7.3.2.2.2　ORR

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、CR の割合は0%、PR の割合は1.8%であった[表 2.7.3-6]。主な BOR は PD 及び SD であり、それぞれ20%及び78%であった。

サブグループ（全フォローアップ期間）及び主要対象集団でも同様の結果であった。

表 2.7.3-6 ORR（中央判定）の要約 NHS（主要対象集団及びサブグループ）

VHL-RCC Natural History Study: EP05047.001

Summary of Real-world Objective Response Rate and Best Overall Response (RECIST 1.1)- IRC

Primary Study Population and Trial Population Subgroup with ≥3 Scans

	Primary Study Population with ≥3 Scans (N=202)		Trial Population Subgroup with ≥3 Scans (N=178)	
	N	%	N	%
Real-world objective response rate (rwORR)				
Overall, all available follow-up				
Number of included patients[a]	183		168	
rwORR	1.64%		1.79%	
90% CI (LB, UB)	(0.45%, 4.18%)		(0.49%, 4.55%)	
95% CI (LB, UB)	(0.34%, 4.72%)		(0.37%, 5.13%)	
Maximum 5-year follow-up				
Number of included patients[a]	182		167	
rwORR	1.65%		1.80%	
90% CI (LB, UB)	(0.45%, 4.20%)		(0.49%, 4.58%)	
95% CI (LB, UB)	(0.34%, 4.74%)		(0.37%, 5.16%)	
Real-world best overall response (rwBOR)				
Overall, all available follow-up				
Number of included patients[a]	183		168	
Complete response (N, %)	0	0.0%	0	0.0%
Partial response (N, %)	3	1.6%	3	1.8%
Stable disease (N, %)	143	78.1%	131	78.0%
Progressive disease (N, %)	36	19.7%	34	20.2%
Not evaluable (N, %)	1	0.5%	0	0.0%
Maximum 5-year follow-up				
Number of included patients[a]	182		167	
Complete response (N, %)	0	0.0%	0	0.0%
Partial response (N, %)	3	1.7%	3	1.8%
Stable disease (N, %)	142	78.0%	130	77.8%
Progressive disease (N, %)	35	19.2%	33	19.8%
Not evaluable (N, %)	2	1.1%	1	0.6%

Abbreviations: CI = confidence interval; LB = lower bound; rwBOR = real-world best overall response; rwPFS = real-world progression-free survival; rwORR = real-world objective response rate; UB = upper bound

Response was assessed using RECIST 1.1. per separate NHS imaging charter. Best overall response of CR or PR were confirmed by a second assessment at least 4 weeks after the time a response of CR or PR is first suspected.

[a] Not all patients with ≥3 measurements on a target tumor have a non-missing RECIST-based assessment before censoring. Patients can be censored by surgery impacting a different target tumor before any of the follow-up tumor measurements occurred.

Date of Data Cut-off: 15Dec2022.

Source: [5.4: 08D7KK]

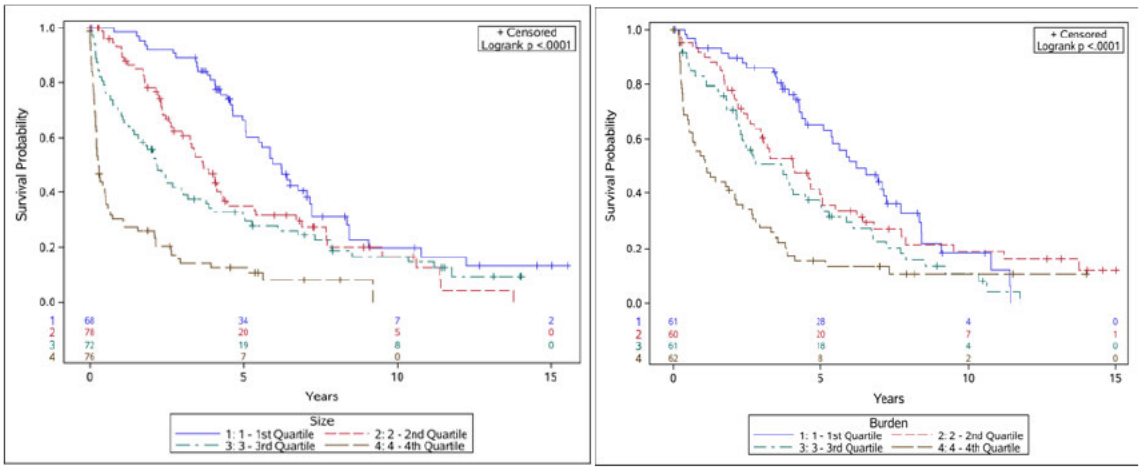
2.7.3.2.2.3　　手術、転移及び腎機能の状況

サブグループの244例のうち、試験期間中に治療を目的とした1回以上の腎手術を受けた患者は186例（76.2%）であり、そのうち1回以上の腎切除術を受けた患者の割合は96.2%（179/186例）、2回以上の腎手術を受けた患者の割合は58.1%（108/186例）であった。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。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[図 2.7.3-7]。主要対象集団の結果はサブグループと概して類似していたが、主要対象集団では手術までの期間はサブグループより短かった。これは、Patient-Level Index 日での最大の腫瘍サイズが3.0 cm 以上であり、Patient-Level Index 日後60日以内に手術を受けた患者が、主要対象集団には含まれるが、サブグループに含まれないためと考えられた。

図 2.7.3-7　　腎手術までの期間 NHS（サブグループ）

VHL-RCC Natural History Study: EP05047.001
Time to Surgery by Quartiles of Renal Tumor Size and Burden
Trial Population Subgroup

A.　By Quartiles of Tumor Size (N=244)　　B. By Quartiles of Tumor Burden (N=244)



Tumor size and tumor burden were determined by blinded IRC assessment.
Date of Data Cut-off: 05Aug2022.

Source:　[5.4: 08D7KK]

サブグループの244例のうち、フォローアップ期間中に転移が認められた患者は15例（6.1%）で、このうち13例は腎からの転移であり、1例は局所進行であった。主要対象集団でも同様の結果であった。

主要対象集団においてフォローアップ期間中に1回以上の手術を受けた患者（225例）を対象にCKD について評価した。CKD の定義は、eGFR 測定値60 mL/min/1.73 m^2未満が1回以上の場合とした。術後4ヵ月以内の eGFR 測定値を除外した場合、術後 CKD は121例（53.8%）に認められ、このうち初回手術前から CKD を有していた患者とそうでない患者は、それぞれ61例及び60例であった。さらに、透析の適応（CKD ステージ5、両側腎切除術又は移植を受けた患者と定義）となった患者は21例（9.3%）であった。

2.7.3.2.2.4　　OS

主要対象集団でのフォローアップ期間中の死亡は19%（56/294例）に認められ、そのうち最初の7年以内の死亡は12%であった。死亡の主要因で最も多いのは癌（39%）であり、副次的な要因まで含めると CKD が18%を占めた。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、副次的な要因まで含めるとCKDが12%を占めた。

2.7.3.2.2.5　腫瘍増殖速度と臨床転帰の関係

LGR

サブグループの患者におけるベースライン時の標的病変の患者レベル及び腫瘍レベルのLGRの中央値は、それぞれ1.46 mm／年（四分位範囲：1.07～2.09 mm／年）及び1.56 mm／年（四分位範囲：0.72～2.43 mm／年）であった。患者レベル及び腫瘍レベルでの最大腫瘍径の増加は、それぞれ98.9%及び90.8%で認められた。主要対象集団の患者でも同様の結果が得られた。NHSでのLGRが004試験の投与開始前のLGRと比較して低かったのは、NHSでの手術率がかなり高く、腫瘍増殖速度がより大きい患者で、腫瘍の除去や打切りが選択的に行われたこと、NHSではフォローアップ期間がかなり長かった（最長15年）ことに起因すると考えられる。

臨床転帰との関連

NHSでは、患者において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）との関連性を評価するための解析を実施した。

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[図 2.7.3-8]。

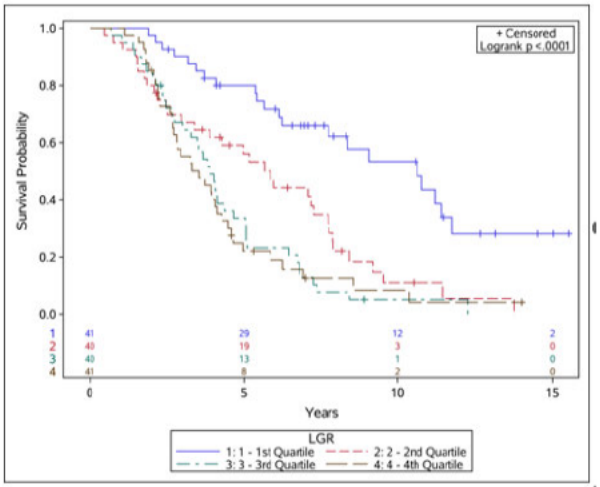
図 2.7.3-8　腫瘍増殖速度と臨床転帰の関連性 NHS（サブグループ）

VHL-RCC Natural History Study: EP05047.001

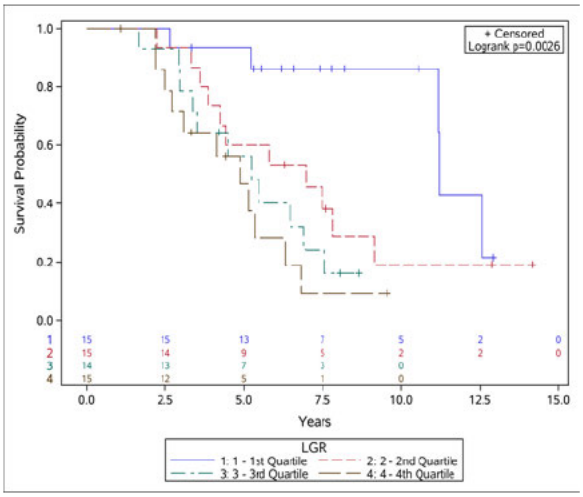
Association of Patient's Fastest Tumor Growth Rate and Clinical Outcomes

Trial Population Subgroup

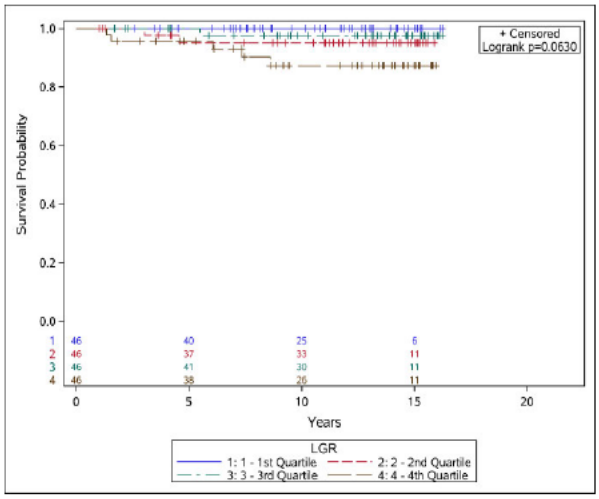
A. Time to 1st Surgery (N=151)



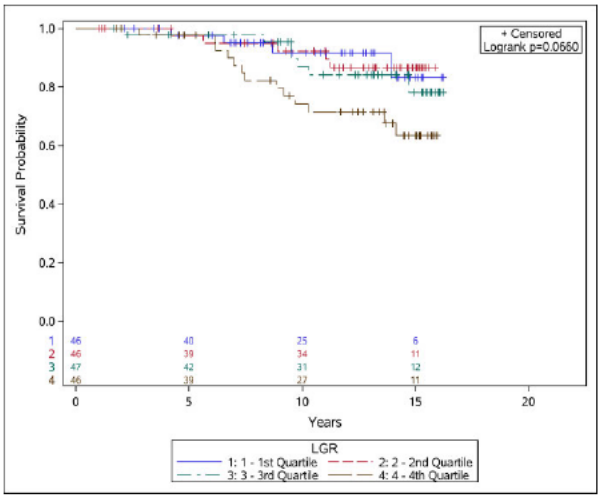
B. Time Between 1st & 2nd Surgeries (N=59)



C. Time to Metastasis (N=184)



D. Overall Survival (N=185)



These analyses were conducted among patients and tumors included in the growth rate analysis, which included patients with ≥3 serial measurements within the assessment window. Linear growth rate estimated using linear mixed (multilevel) model with three levels including unique patients, unique tumors nested within unique patients, and tumor measurements nested within unique tumors. Results stratified by the patient's fastest growing tumor within the assessment window.

Date of Data Cut-off: 05Aug2022.

Post 05Aug2022 database lock, a data entry error was identified for 1 patient at the core imaging laboratory, which resulted in differences in the longest diameter for 4 tumors. Results for this patient have not been updated in the analytic database.

Source:　[5.4: 08D7KK]

2.7.3.2.3　有効性の結果の要約

- 004試験では、MK-6482の投与により、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%（95%信頼区間：50.6～75.8）］が得られ、CR は4例で認められた。MK-6482の奏効は持続的であり、フォローアップ期間［37.7ヵ月間（中央値）］において、DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：5.4+～35.8+ヵ月）、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。一方、NHS では、VHL 病関連 RCC 患者における ORR（中央判定）は1.8%（95%信頼区間：0.4～5.1）であった。
- 004試験では、MK-6482の投与により、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（中央判定）［44.0%（95%信頼区間：30.0～58.7）］が得られ、CR は4例で認められた。DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：3.7+～38.7+ヵ月）、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。
- 004試験では、MK-6482の投与により、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（中央判定）［83.6%（95%信頼区間：71.9～91.8）］が得られ、CR は17例で認められた。DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：2.6+～37.3+ヵ月）、TTR（中央判定）の中央値は8.3ヵ月（範囲：2.5～32.9ヵ月）であった。
- 004試験では、MK-6482の投与により、VHL 病関連 pNET 患者において臨床的に意味のある ORR（中央判定）［90.9%（95%信頼区間：70.8～98.9）］）が得られ、CR は7例で認められた。DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：11.0+～37.3+ヵ月）、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。
- 004試験では、MK-6482の投与により、VHL 病関連網膜血管腫患者の全例［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）］において、改善が得られた。
- 004試験では、MK-6482の投与により、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改善又は安定が認められた。
- 004試験では、MK-6482投与開始後に VHL 病関連腫瘍の手術又は腫瘍縮小療法を受けた患者は、MK-6482投与開始前の同じ長さの期間と比較して少なかった。
- 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。NHS のサブグループでは、患者の25%が最初の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、TTS の中央値は44.4ヵ月（95%信頼区間：35.7～51.1）であった。一方、004試験の VHL 病関連 RCC 患者では、37.7ヵ月間（中央値）のフォローアップ期間後も TTS の中央値は未到達であり、手術を受けた患者は7例（11.5%）であった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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の臨床推奨用法・用量である120 mg QD 投与は、004試験の有効性及び安全性データ[5.3.5.2.1: P004V02]、並びに曝露－反応関係から裏付けられている[2.7.2.3 項]。

日本人 VHL 病関連腫瘍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

004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、VHL 病関連腫瘍患者に対する 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]。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曝露－反応解析が可能であった。また、MK-6482 001試験（001試験）における非 VHL 病関連進行 RCC 患者を対象とした有効性に関する曝露－反応解析も並行して実施し、包括的に評価した。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、病態又はがん種（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 を有する被験者では、基準被験者集団（UGT2B17 EM 及び CYP2C19EM 又は IM）と比較して MK-6482の AUCss が3.32倍高くなると予測された。MK-6482の曝露量の範囲内で良好なリスク・ベネフィットプロファイルが認められたことから、これらの特定の代謝酵素の表現型に対して用量調節は必要ないと考えられる[2.7.2.3.3 項]。

PBPK 解析の結果、MK-6482の曝露量が高い患者において、MK-6482は中程度の CYP3A4の誘導作用があると予測された[2.7.2.3.4 項]。第 I 相試験において、MK-6482 120 mg を1日1回反復投与

にミダゾラムを併用投与した際、ミダゾラムの AUC0-inf が約40%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[2.7.2.2 項]。

004試験では、VHL 病関連腫瘍の日本人データは得られていないものの、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られ、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ことから、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。したがって、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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

004試験の DOR の結果は[2.7.3.2.1.2.1.2.1 項]に示す。有効性の持続に関する追加データは得られていない。

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3-1 RCC における DOR（中央判定）の要約 004 試験（APaT）

Summary of Duration of Response for RCC Tumors (RECIST 1.1) - IRC

Efficacy Analysis Set

	Belzutifan (N=61)
Patients with Confirmed Response, n (%) (at April 01, 2022 data cut-off)	39 (63.9)
Responders who Progressed or Died (%)	5 (12.8)
Duration of Response (Months) 95% CI	
n	39
Mean [1]	23.5
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (19.3, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)
Min, Max	5.4+, 35.8+
Number (%) of Patients with Extended Response Duration [2]	
>=6 Months	36 (100.0)
>=12 Months	35 (100.0)
>=18 Months	29 (93.5)
>=24 Months	22 (86.6)
>=30 Months	10 (86.6)
>=36 Months	0 (NR)

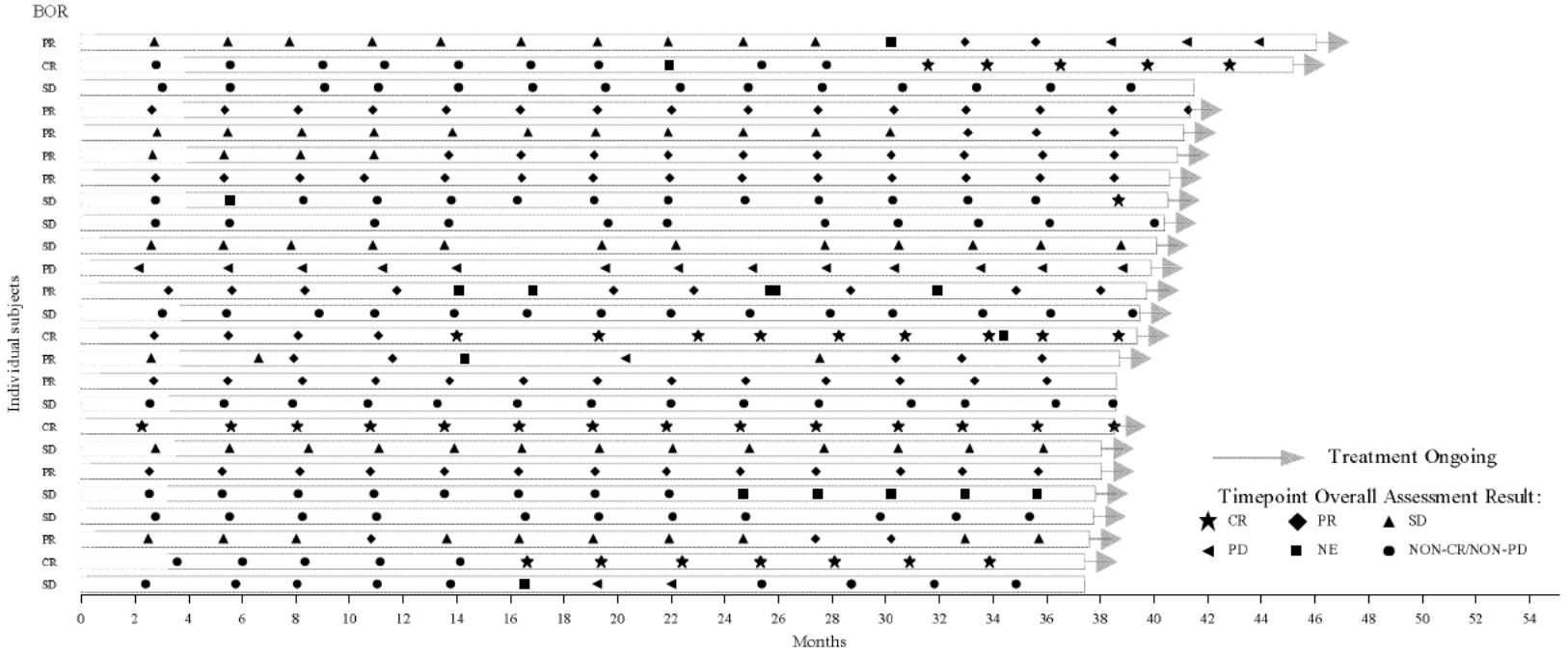
NE: Not Estimable.
NR: Not Reached.
Duration of Response is analyzed using the Kaplan-Meier estimator. Median, first and third quartiles of Duration of
Response are reported along with 95% Brookmeyer-Crowley confidence intervals.
[1] Arithmetic mean.
[2] % is calculated by Kaplan-Meier method.
+ indicates there was no progressive disease by the time of last disease assessment.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adtte]

付録 2.7.3-2 CNS 血管芽腫における治療継続期間及び奏効（中央判定）の発現時期の Swimmers Plot 004 試験（APaT）

Swimmers Plot - Duration of Treatment and Overall Timepoint Assessments for CNS Hemangioblastoma (RECIST 1.1) - IRC

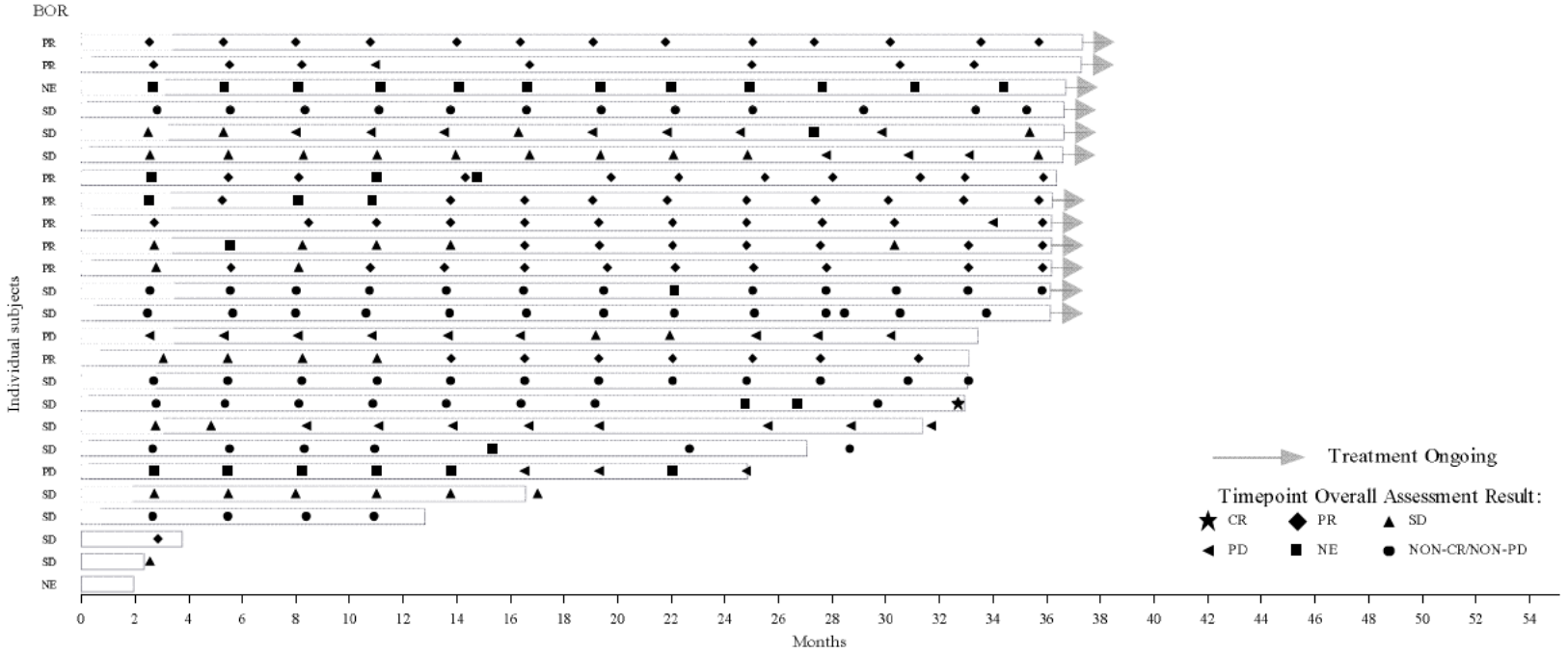
Safety Analysis Set



Tumor responses were assessed by RECIST 1.1 criteria. Horizontal bars represent treatment duration for each patient. For ongoing patients, data cut-off date was used for treatment duration.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adeff]

Swimmers Plot - Duration of Treatment and Overall Timepoint Assessments for CNS Hemangioblastoma (RECIST 1.1) - IRC
Safety Analysis Set

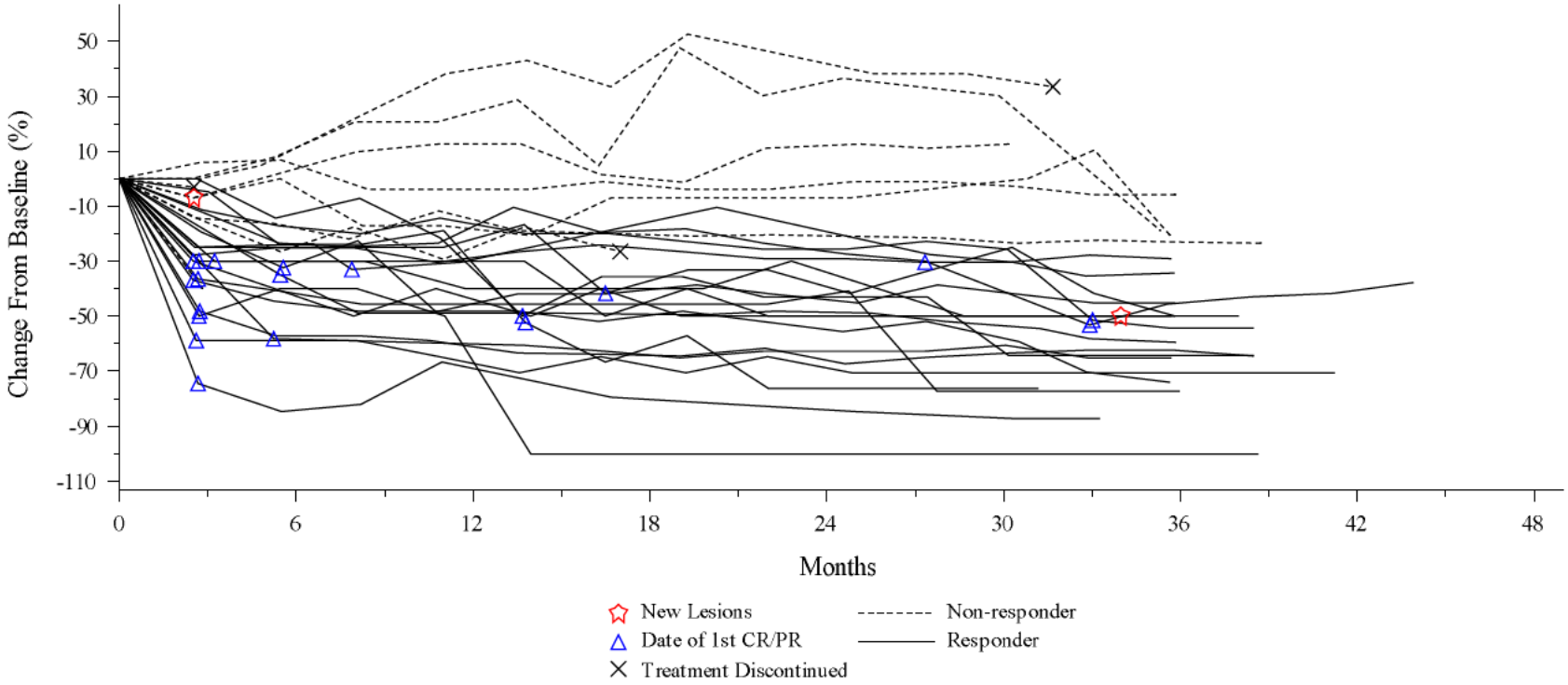


Tumor responses were assessed by RECIST 1.1 criteria. Horizontal bars represent treatment duration for each patient. For ongoing patients, data cut-off date was used for treatment duration.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adeff]

付録 2.7.3-3 CNS 血管芽腫における腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot 004 試験（APaT）

Spider Plot - Percentage Change in Total Sum of CNS Hemangioblastoma Target Lesion Diameters from Baseline to Post-Baseline (RECIST 1.1)
- IRC
Efficacy Analysis Set



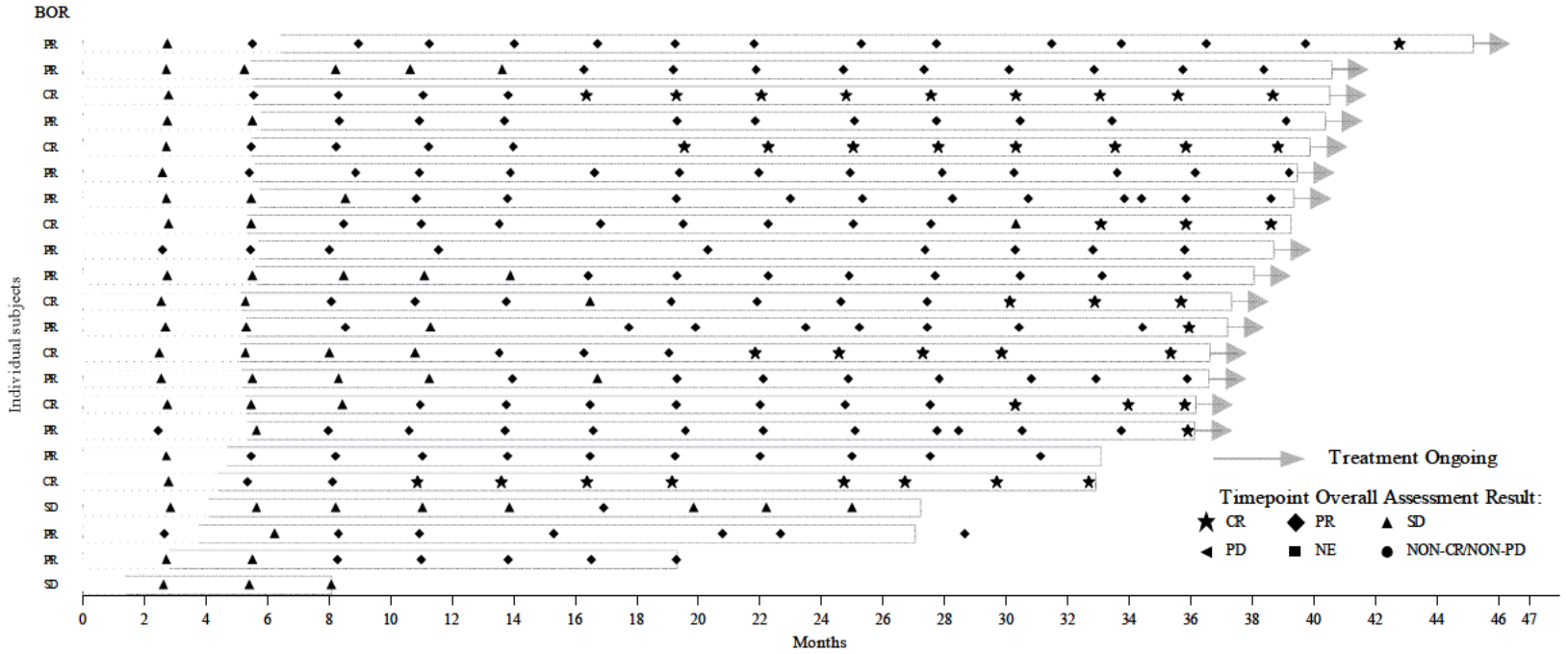
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adtrs; adeff]

付録 2.7.3-4 pNET における治療継続期間及び奏効（中央判定）の発現時期の Swimmers Plot 004 試験（APaT）

Swimmers Plot - Duration of Treatment and Overall Timepoint Assessments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors (RECIST 1.1) - IRC

Safety Analysis Set



Tumor responses were assessed by RECIST 1.1 criteria. Horizontal bars represent treatment duration for each patient. For ongoing patients, data cut-off date was used for treatment duration.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

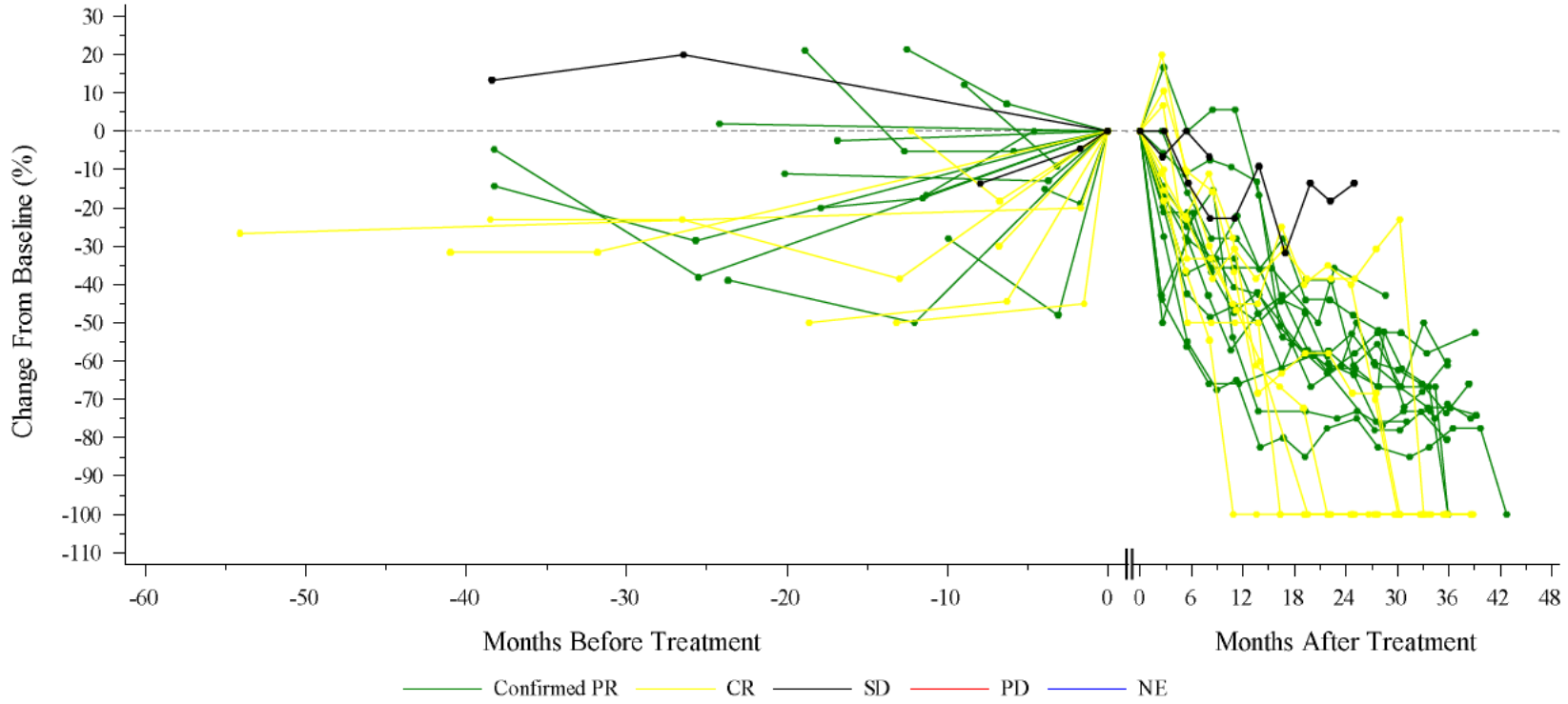
Source: [P004V02MK6482: adam-adeff]

Confidential

付録 2.7.3-5 pNET における腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot 004 試験（APaT）

Spider Plot - Percentage Change in Total Sum of Target Lesion Diameters for Pancreatic Neuroendocrine Tumors from Baseline in Scan Before and After Treatment - IRC

Efficacy Analysis Set



Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adtrs; adeff]