目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.4　臨床的安全性
2.7.4.1　医薬品への曝露
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験
2.7.4.1.1.2　臨床試験の概要
2.7.4.1.1.3　安全性の評価方法
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.4.2　有害事象
2.7.4.2.1　有害事象の解析
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象
2.7.4.2.1.2　死亡
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明
2.7.4.3　臨床検査値の評価
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.5.1　内因性要因
2.7.4.5.1.1　年齢
2.7.4.5.1.2　性別
2.7.4.5.1.3　ECOG PS
2.7.4.5.2　外因性要因
2.7.4.5.2.1　地理的地域
2.7.4.5.3　食事との相互作用
2.7.4.5.4　薬物相互作用
2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用
2.7.4.5.6　過量投与
2.7.4.5.7　薬物乱用
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害
2.7.4.6　市販後データ
2.7.4.6.1　市販後の使用経験
2.7.4.6.2　市販後の副作用

2.7.4.6.3　企業中核データシート（Company Core Data Sheet）
2.7.4.6.4　市販後データにおける結論
2.7.4.7　日本人集団における安全性（005試験）
2.7.4.7.1　Safety Run-in Cohort
2.7.4.7.2　APaT（日本人集団）
2.7.4.7.2.1　全般的な曝露状況
2.7.4.7.2.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.4.7.2.3　有害事象
2.7.4.7.2.4　臨床検査値の評価
2.7.4.7.2.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
2.7.4.8　安全性のまとめ
2.7.4.9　付録

表一覧

表 2.7.4-1　安全性データセット及び投与群
表 2.7.4-2　投与状況の要約（APaT）
表 2.7.4-3　投与期間の分布（APaT）
表 2.7.4-4　患者の特性（APaT）
表 2.7.4-5　有害事象の要約（APaT）
表 2.7.4-6　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上、発現割合順）（APaT）
表 2.7.4-7　Grade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上、発現割合順）（APaT）
表 2.7.4-8　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上、発現割合順）（APaT）
表 2.7.4-9　死亡に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）（APaT）
表 2.7.4-10　重篤な有害事象　（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（APaT）
表 2.7.4-11　治験薬の投与中止に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）（APaT）
表 2.7.4-12　有害事象の要約－貧血（APaT）
表 2.7.4-13　有害事象の要約－低酸素症（APaT）
表 2.7.4-14　市販後の副作用（自発報告）
表 2.7.4-15　投与状況の要約 005試験　IA2（APaT）（日本人集団）
表 2.7.4-16　投与期間の分布 005試験　IA2（APaT）（日本人集団）
表 2.7.4-17　患者の特性 005試験　IA2（APaT）（日本人集団）
表 2.7.4-18　有害事象の要約 005試験　IA2（APaT）（日本人集団）
表 2.7.4-19　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上、All Grade、Grade 3以上別）005試験　IA2（APaT）（日本人集団）
表 2.7.4-20　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上、All Grade、Grade 3以上別）　005試験　IA2（APaT）（日本人集団）
表 2.7.4-21　貧血の要約 005試験　IA2（APaT）（日本人集団）
表 2.7.4-22　低酸素症の要約 005試験　IA2（APaT）（日本人集団）

付録一覧

付録 2.7.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上、All Grade、Grade 3以上別）005試験　IA2（APaT）
付録 2.7.4-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上、All Grade、Grade 3以上別）　005試験　IA2（APaT）
付録 2.7.4-3　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上、All Grade、Grade 3以上別）004試験（APaT）
付録 2.7.4-4　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上、All Grade、Grade 3以上別）　004試験（APaT）
付録 2.7.4-5　有害事象の要約 005試験　IA2（Safety Run-in Cohort）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	Twice daily	1日2回
ccRCC	Clear cell renal cell carcinoma	淡明細胞型腎細胞癌
CNS	Central nervous system	中枢神経系
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	SARS-CoV-2による新型コロナウイルス感染症
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	細胞傷害性Tリンパ球抗原4
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis-stimulating agents	赤血球造血刺激因子製剤
GBM	Glioblastoma multiforme	多形膠芽腫
IA	Interim analysis	中間解析
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium	—
ISS	Integrated Summary of Safety	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
pNET	Pancreatic neuroendocrine tumors	膵神経内分泌腫瘍
PS	Performance status	全身状態の指標
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1日1回
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT 間隔
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン第1.1版
RP2D	Recommended phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VHL	von Hippel-Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法による前治療歴を有する進行 RCC 患者及び VHL 病関連 RCC 患者の治療におけるベルズチファン（MK-6482）の安全性を、国際共同第Ⅲ相005試験（MK-6482-005試験：005試験）、海外第Ⅱ相004試験（MK-6482-004試験：004試験）、海外第Ⅰ相001試験（MK-6482-001試験：001試験）及び海外第Ⅱ相試験013試験（MK-6482-013試験：013試験）の臨床試験成績に基づき評価した。

これら4試験のうち、本2.7.4項では、MK-6482を120 mg QD で投与した005試験（IA2）及び004試験の安全性評価の解析結果を中心に示す（[5.3.5.1.2: P005V02] 12項、[5.3.5.2.1: P004V02] 12項）。

また、005試験及び004試験に加え、安全性集積患者集団のデータ［001試験（進行固形がん患者）、004試験（VHL 病関連 RCC 患者）、013試験（全身性の前治療歴を有する進行 ccRCC 患者）及び005試験（進行 RCC 患者）で MK-6482を120 mg QD で投与した患者データを併合］を示した[表 2.7.4-1]。

表 2.7.4-1　安全性データセット及び投与群

データセット	解析対象集団	表中の名称	本文中の名称
005試験（MK-6482群）	005試験で MK-6482を120 mg QD で投与した進行 RCC 患者の安全性データ（372例†）	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD	MK-6482群
005試験（エベロリムス群）	005試験でエベロリムスを10 mg QD で投与した進行 RCC 患者の安全性データ（360例）	MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD	エベロリムス群
004試験（MK-6482群）	004試験で MK-6482を120 mg QD で投与した VHL 病関連 RCC 患者の安全性データ（61例）	MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD	MK-6482群
MK-6482安全性集積患者集団（120 mg QD）	001試験のパート1A 及び1B（58例‡）、004試験（61例）、005試験（381例†）、並びに013試験（76例）で MK-6482を120 mg QD で1回以上投与されたすべての患者の安全性データ	Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD	安全性集積患者集団

APaT：治験薬を1回以上投与されたすべての患者、ccRCC：淡明細胞型腎細胞癌、pNET：膵神経内分泌腫瘍、QD：1日1回、RCC：腎細胞癌、VHL：フォン・ヒッペル・リンドウ
† Safety Run-in Cohort に組み入れた日本人患者9例は、安全性集積患者集団に含まれるが、APaT 集団の MK-6482群には含まれない。
‡ 58例中55例は ccRCC を有していた。残り3例はそれぞれ pNET、卵巣癌及び脳腫瘍／髄膜腫を有していた。

005試験及び004試験の安全性評価項目、計画された解析及び統計手法は、治験実施計画書の SAP に示す（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.1項、[5.3.5.2.1: P004V02] 16.1項）。

2.7.4.1.1.2 臨床試験の概要

2.7.4.1.1.2.1 005試験（IA2）

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疾患進行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。

適格な患者を MK-6482群（120 mg QD 投与）又はエベロリムス群（10 mg QD 投与）のいずれかに1:1の比で無作為に割り付け、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に基づく疾患進行又は中止基準に合致するまで投与を継続した。

無作為割付けは、IMDC 予後スコア（0、1～2又は3～6項目）及び VEGF/VEGF 受容体標的療法の前治療歴数（1又は2～3）により層別した。

005試験の Safety Run-in Cohort 及び APaT の日本人集団の結果は[5.3.5.1.2: P005V02] 16.1項及び[2.7.4.7 項]に示す。

2.7.4.1.1.2.2 004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、多施設共同、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。

適格な患者に対し、明らかな疾患進行又は治験薬との関連ありと判定された許容できない毒性の発現が認められるまで MK-6482を120 mg QD で投与した。

2.7.4.1.1.2.3 安全性集積患者集団

005試験及び004試験に加えて、安全性集積患者集団には以下の2試験が含まれる。

<u>001試験：58例</u>

001試験は、進行固形がん（ccRCC を含む）患者を対象とした用量漸増、拡大第 I 相試験（継続中）である。本試験は、パート1（パート1A 及び1B）及びパート2で構成される。パート1A（用量漸増パート）では、進行固形がん患者を組み入れ、MK-6482の MTD 及び RP2D を決定した（20 mg

QD～240 mg QD、120 mg BID)。パート1B（拡大パート）では、進行 ccRCC 患者を組み入れ、MK-6482 120 mg QD（RP2D）の安全性、薬物動態及び予備的な有効性をさらに探索した。パート2の GBM コホートでは、再発 GBM 患者25例を組み入れ、MK-6482の安全性及び抗腫瘍活性をさらに評価した。

本試験では、適格な患者に対し、MK-6482を20 mg QD～240 mg QD、120 mg BID で投与した。なお、安全性集積患者集団には MK-6482を120 mg QD で投与した患者のデータのみを含む。

001試験個別の安全性の結果は[2.7.6.3.4 項]に示す。

013試験：76例

013試験は、局所進行又は転移性 ccRCC に対する全身療法として、PD-1/L1阻害剤が単独投与又は他の薬剤（抗 CTLA-4抗体又は VEGF-TKI）と併用投与され、投与中又は投与後に疾患進行が認められた進行 RCC 患者を対象とした無作為化、非盲検、第Ⅱ相試験（継続中）である。

本試験では、全身性の前治療歴が3レジメン以下であり、直近のレジメン投与中又は投与後に疾患進行が認められた患者を適格とし、MK-6482を120 mg QD 又は200 mg QD で投与した。154例が登録され、76例が MK-6482を120 mg QD で投与された。

013試験個別の安全性の結果は[2.7.6.3.3 項]に示す。

2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法

すべての臨床試験において、安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は治験薬を1回以上投与された患者で構成された。ただし、005試験では、無作為割付けされたすべての患者のうち、治験薬を1回以上投与された患者で構成された。また、005試験の安全性データの解析において、試験期間全体で割り付けられた投与群の治験薬と異なる治験薬を投与された患者は、実際に投与された治験薬に対応する投与群に含めた。005試験の Japan safety Run-in Cohort に含まれる9例は APaT 集団に含まれないため、[2.7.4.7 項]及び[5.3.5.1.2: P005V02] 12.5項で結果を示した。

主に004試験及び005試験の安全性評価方法について以下に示す。

有害事象

本2.7.4項では、臨床症状及び臨床検査値のすべての有害事象を評価した。治験担当医師は、有害事象と治験薬との因果関係を、004試験では4段階（Unrelated／Unlikely／Possible／Probable）で、005試験では2段階（関連あり、関連なし）でそれぞれ判定し、NCI の CTCAE（004試験：version 4.03、005試験：version 5.0）に基づき、有害事象を Grade 分類した。また、CTCAE の Grade にかかわらず、すべての有害事象の重篤性を評価した。

有害事象の事象名の読み替えは、004試験では MedDRA version 25.0を、005試験及び ISS では

MedDRA version 26.0を用いた。

同一患者に同一有害事象が2回以上発現した場合には、1件として集計した。同一有害事象でGrade が異なる場合には、最も高い Grade を1件として集計した。

なお、005試験では「疾患進行」は治験の有効性評価項目であるため、本試験で対象とするがんの疾患進行（及びその疑い）は有害事象とみなさない。一方、004試験では、患者が他に直接の原因がなく疾患進行により死亡した場合、疾患進行を重篤な有害事象として報告することとした。

有害事象の集計表及び一覧表では、治験薬の初回投与日から最終投与30日後までに発現した有害事象を含めた。

副作用

004試験では上述の4段階評価で「Possible 又は Probable」、005試験では上述の2段階評価で「関連あり」と治験担当医師に判定された有害事象を副作用として集計した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・出生異常
- その他の医学的に重要な事象

注：004試験及び005試験において、以下の事象は、ICH（International Council for Harmonisation）で規定する重篤な有害事象には含まれないが、一部の国及び地域で重篤な有害事象と同じ報告期限内に治験依頼者に報告する必要があるため、上記の基準に加え以下の事象も重篤とみなした。

- 新たながん（本治験で対象とするがんは含まない）（004試験及び005試験）
- 過量投与（240 mg QD を超える用量）に伴う有害事象（005試験）[2.7.4.5.6 項]

004試験の重篤な有害事象の収集期間は、患者の同意取得から Screen failure 又は最終投与後30日間までとした。005試験の重篤な有害事象の収集期間は、治験薬の初回投与日から最終投与後90日間又は患者ががんに対する他治療を開始した場合は治験薬最終投与後30日間のいずれか早い時点までとした。

MK-6482と関連がある事象

MK-6482と関連がある事象を[2.7.4.2.1.4.4 項]に示す。このうち、臨床上特に重要な事象として、貧血及び低酸素症を評価した[2.7.4.2.1.4.4 項]。MK-6482と関連がある貧血は「貧血」及び「ヘモグロビン減少」、低酸素症は「低酸素症」の PT を対象とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

005試験

無作為割付けされたすべての患者のうち、372例が MK-6482を1回以上、360例がエベロリムスを1回以上投与された。投与期間の中央値は、MK-6482群（7.6ヵ月）及び安全性集積患者集団（9.2ヵ月）がエベロリムス群（3.9ヵ月）より長かった。治験薬を12ヵ月以上投与された患者の割合も、MK-6482群（38.7%）及び安全性集積患者集団（44.1%）がエベロリムス群（20.3%）より高かった[表 2.7.4-2] [表 2.7.4-3]。

投与期間の中央値は、005試験の MK-6482群及び安全性集積患者集団がエベロリムス群と比較して長いため、安全性データを比較する際は、この差を考慮する必要がある。

004試験

組み入れられた61例全例が MK-6482を1回以上投与された。投与期間の中央値は37.3ヵ月であり、MK-6482を24ヵ月以上投与された患者は53例（86.9%）、36ヵ月以上投与された患者は44例（72.1%）であった[表 2.7.4-2] [表 2.7.4-3]（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 10-7）。

投与期間の中央値は、004試験が安全性集積患者集団と比較して長いため（37.3ヵ月 vs 9.2ヵ月）、安全性データを比較する際は、この差を考慮する必要がある。

表 2.7.4-2 投与状況の要約（APaT）

Summary of Drug Exposure
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD (N=372)	MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD (N=360)	MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD (N=61)	Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j] (N=576)
Duration On Therapy (months)				
Mean	10.9	6.9	33.7	13.5
Median	7.6	3.9	37.3	9.2
SD	9.73	6.69	10.08	12.60
Range	0.10 to 35.84	0.03 to 33.25	1.94 to 46.06	0.10 to 55.43

Duration of exposure is the time from the first dose date to the last dose date.

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

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

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

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

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

Source: [ISS: adam-adsl; adexsum]

表 2.7.4-3　投与期間の分布（APaT）

Drug Exposure by Duration
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD (N=372)			MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD (N=360)			MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD (N=61)			Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j] (N=576)		
	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time
Duration of Exposure												
> 0 m	372	(100.0)	337.0	360	(100.0)	206.0	61	(100.0)	171.2	576	(100.0)	647.2
≥ 1 m	343	(92.2)	335.6	332	(92.2)	204.2	61	(100.0)	171.2	535	(92.9)	645.1
≥ 3 m	249	(66.9)	320.7	211	(58.6)	184.6	59	(96.7)	170.8	413	(71.7)	626.0
≥ 6 m	201	(54.0)	303.2	136	(37.8)	157.0	58	(95.1)	170.5	336	(58.3)	597.1
≥ 9 m	170	(45.7)	283.8	101	(28.1)	135.6	57	(93.4)	169.8	291	(50.5)	569.0
≥ 12 m	144	(38.7)	261.4	73	(20.3)	111.4	57	(93.4)	169.8	254	(44.1)	537.2
≥ 18 m	97	(26.1)	200.2	34	(9.4)	62.8	55	(90.2)	167.4	177	(30.7)	437.4
≥ 24 m	46	(12.4)	110.5	9	(2.5)	20.8	53	(86.9)	163.8	115	(20.0)	329.0

Each participant is counted once on each applicable duration category row.

Duration of exposure is calculated as last dose date - first dose date + 1.

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

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

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

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

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

Source:　[ISS: adam-adsl; adexsum]

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

005試験

ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性は、両投与群で概して同様であり、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かつ白人であった。年齢の中央値は63.0歳であり、ベースラインのECOG PSはほとんどが0又は1であった[表 2.7.4-4]。

安全性集積患者集団では013試験の患者の過半数が米国の患者であったため（[5.3.5.2.2: P013V01] Table 10-2）、005試験のMK-6482群は安全性集積患者集団と比較して西欧の患者が多く（MK-6482群：51.3%、安全性集積患者集団：39.2%、以下同順）、北米の患者は少なかった（19.9%、38.4%）が、それ以外のカテゴリはすべて同様であった[表 2.7.4-4]。

004試験

ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性は、VHL病関連RCCを概して代表するものであった。患者のほとんどが白人であり、約半数が男性であった。年齢の中央値は41.0歳であり、ベースラインのECOG PSは大部分が0であった[表 2.7.4-4]。

安全性集積患者集団では男性の割合が高かったが（男性：76.6%、女性：23.4%）、004試験では約半数が男性であった。年齢の中央値は004試験でより若かった（004試験：41.0歳、安全性集積患者集団：61.0歳、以下同順）。ECOG PSが0の割合は004試験でより高かった（82.0%、48.3%）[表 2.7.4-4]。

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

表 2.7.4-4　　患者の特性（APaT）

Participant Characteristics
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
Sex								
Male	295	(79.3)	276	(76.7)	32	(52.5)	441	(76.6)
Female	77	(20.7)	84	(23.3)	29	(47.5)	135	(23.4)
Age (Years)								
<65	231	(62.1)	192	(53.3)	59	(96.7)	370	(64.2)
>=65	141	(37.9)	168	(46.7)	2	(3.3)	206	(35.8)
Mean	61.6		63.3		41.0		59.5	
SD	10.2		9.5		13.5		12.3	
Median	62.0		64.0		41.0		61.0	
Range	22 to 90		33 to 87		19 to 66		19 to 90	
Race								
American Indian Or Alaska Native	3	(0.8)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.5)
Asian	42	(11.3)	45	(12.5)	1	(1.6)	55	(9.5)
Black Or African American	4	(1.1)	4	(1.1)	2	(3.3)	10	(1.7)
Multiracial	6	(1.6)	11	(3.1)	0	(0.0)	6	(1.0)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.6)	2	(0.3)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(0.3)
White	296	(79.6)	281	(78.1)	55	(90.2)	475	(82.5)
Missing	21	(5.6)	16	(4.4)	0	(0.0)	21	(3.6)

C Confidential

Participant Characteristics
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	41	(11.0)	36	(10.0)	6	(9.8)	61	(10.6)
Not Hispanic Or Latino	298	(80.1)	293	(81.4)	54	(88.5)	478	(83.0)
Not Reported	26	(7.0)	21	(5.8)	0	(0.0)	28	(4.9)
Unknown	5	(1.3)	7	(1.9)	1	(1.6)	7	(1.2)
Missing	2	(0.5)	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.3)
Age Class (Years)								
<65	231	(62.1)	192	(53.3)	59	(96.7)	370	(64.2)
65-74	105	(28.2)	129	(35.8)	2	(3.3)	157	(27.3)
75-84	32	(8.6)	37	(10.3)	0	(0.0)	45	(7.8)
>=85	4	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.7)
ECOG Performance Status								
[0] Normal Activity	161	(43.3)	157	(43.6)	50	(82.0)	278	(48.3)
[1] Symptoms, but ambulatory	206	(55.4)	197	(54.7)	10	(16.4)	288	(50.0)
[2] Ambulatory but unable to work	5	(1.3)	6	(1.7)	1	(1.6)	10	(1.7)
Geographic Region								
North America	74	(19.9)	82	(22.8)	48	(78.7)	221	(38.4)
Western Europe	191	(51.3)	177	(49.2)	13	(21.3)	226	(39.2)

Participant Characteristics
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rest of the World	107	(28.8)	101	(28.1)	0	(0.0)	129	(22.4)

SD=Standard deviation.

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

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

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

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

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

Source: [ISS: adam-adsl]

2.7.4.2 有害事象

本項では、005試験における MK-6482群及びエベロリムス群の安全性データの比較、004試験の安全性データ、並びに参考情報として MK-6482を120 mg QD で投与した際の累積データ（安全性集積患者集団）を示す。

本項で考察していない APaT 集団の安全性に関するその他の表は[5.3.5.3.14: ISS1]及び[5.3.5.3.15: ISS2]に示す。

005試験

005試験で進行 RCC 患者に MK-6482を投与した際の忍容性は良好であり、管理可能な安全性プロファイルが示された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かったことから、治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった。005試験の MK-6482群の安全性プロファイルは安全性集積患者集団と一貫していた。

004試験

004試験で VHL 病関連 RCC 患者に MK-6482に投与した際の忍容性は良好であり、管理可能な安全性プロファイルが示された。004試験の安全性プロファイルは安全性集積患者集団と概して一貫していた。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象の要約

005試験

重篤な有害事象、Grade 3以上の有害事象及び死亡に至った有害事象を含む有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係によらず、両投与群で同程度であった[表 2.7.4-5]。治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった。これは主に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が、エベロリムス群と比較して MK-6482群で低かったことによるものであった。曝露期間で調整した有害事象の発現率では、有害事象の要約のすべてのカテゴリで MK-6482群がエベロリムス群より数値的に低かった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 5）。

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

004試験

有害事象はすべての患者に認められ、いずれも副作用と判定された[表 2.7.4-5]。有害事象の大部分は Grade 2（42.6%）又は Grade 3（36.1%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 9）。重篤な有害事象は18例（29.5%）に認められ、4例（6.6%）は重篤な副作用であった。死亡に至った有害事象は2例（3.3%）（自殺企図及び各種物質毒性）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は4例（6.6%）で認められた。

有害事象の要約の各カテゴリの発現割合において、004試験は安全性集積患者集団と比較して同程度又は低かった[表 2.7.4-5]。曝露期間で調整した有害事象の発現率では、004試験は有害事象の要約のすべてのカテゴリで安全性集積患者集団より数値的に低かった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 5）。これは、004試験の曝露期間が安全性集積患者集団と比較して長かったこと、並びに004試験と安全性集積患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性が異なっていたことによるものと考えられた[2.7.4.1.2 項] [2.7.4.1.3 項]。

表 2.7.4-5　有害事象の要約（APaT）

Adverse Event Summary
(APaT Population)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.7.4.2.1.1.2　全有害事象

すべての有害事象の集計を[5.3.5.3.14: ISS1] 2.1.1.1項に示す。

005試験

両投与群で多く発現した有害事象は、それぞれ既知の安全性プロファイルと一貫していた[表 2.7.4-6]。主な有害事象（発現割合20%以上）は、MK-6482群で貧血（82.8%）及び疲労（31.5%）、エベロリムス群で貧血（56.7%）、口内炎（37.8%）、疲労（25.3%）及び咳嗽（20.6%）であった。

貧血、低酸素症及び浮動性めまいの発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して10%以上高かった。また、口内炎、発疹、肺臓炎、高血糖、咳嗽及び高トリグリセリド血症の発現割合はエベロリムス群が MK-6482群と比較して10%以上高かった[表 2.7.4-6]。

いずれかの投与群で10%以上に認められた有害事象を All Grade、Grade 3以上別に[付録 2.7.4-1]に示す。

004試験

有害事象は MK-6482を1回以上投与された61例全例に認められた。主な有害事象（発現割合20%以上）は、貧血（90.2%）、疲労（73.8%）、頭痛（47.5%）、浮動性めまい（45.9%）、悪心（39.3%）、呼吸困難（26.2%）、筋肉痛（24.6%）、便秘（23.0%）、関節痛及び霧視（各21.3%）であり、安全性集積患者集団の安全性プロファイルと一貫していた[表 2.7.4-6]。有害事象の大部分は Grade 2又は3であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 9）。

いずれかの投与群で10%以上に認められた有害事象を All Grade、Grade 3以上別に[付録 2.7.4-3]に示す。

表 2.7.4-6　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上、発現割合順）（APaT）

Participants With Adverse Events by Decreasing Incidence of Preferred Term
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
with one or more adverse events	369	(99.2)	357	(99.2)	61	(100.0)	572	(99.3)
with no adverse events	3	(0.8)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)
貧血	308	(82.8)	204	(56.7)	55	(90.2)	479	(83.2)
疲労	117	(31.5)	91	(25.3)	45	(73.8)	246	(42.7)
悪心	67	(18.0)	41	(11.4)	24	(39.3)	139	(24.1)
便秘	62	(16.7)	29	(8.1)	14	(23.0)	105	(18.2)
末梢性浮腫	60	(16.1)	61	(16.9)	9	(14.8)	102	(17.7)
呼吸困難	56	(15.1)	51	(14.2)	16	(26.2)	123	(21.4)
背部痛	55	(14.8)	30	(8.3)	11	(18.0)	93	(16.1)
関節痛	54	(14.5)	27	(7.5)	13	(21.3)	103	(17.9)
無力症	54	(14.5)	61	(16.9)	2	(3.3)	62	(10.8)
食欲減退	54	(14.5)	57	(15.8)	3	(4.9)	78	(13.5)
低酸素症	54	(14.5)	4	(1.1)	1	(1.6)	94	(16.3)
嘔吐	48	(12.9)	32	(8.9)	7	(11.5)	82	(14.2)
浮動性めまい	46	(12.4)	6	(1.7)	28	(45.9)	103	(17.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45	(12.1)	32	(8.9)	12	(19.7)	79	(13.7)
頭痛	45	(12.1)	27	(7.5)	29	(47.5)	110	(19.1)
下痢	44	(11.8)	71	(19.7)	11	(18.0)	77	(13.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43	(11.6)	32	(8.9)	7	(11.5)	70	(12.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	37	(9.9)	33	(9.2)	8	(13.1)	60	(10.4)
血中クレアチニン増加	32	(8.6)	44	(12.2)	7	(11.5)	68	(11.8)
咳嗽	31	(8.3)	74	(20.6)	7	(11.5)	67	(11.6)
そう痒症	29	(7.8)	60	(16.7)	3	(4.9)	43	(7.5)
腹痛	27	(7.3)	19	(5.3)	12	(19.7)	56	(9.7)
高血圧	25	(6.7)	24	(6.7)	9	(14.8)	49	(8.5)
発熱	22	(5.9)	46	(12.8)	1	(1.6)	42	(7.3)
体重増加	22	(5.9)	3	(0.8)	10	(16.4)	44	(7.6)
不眠症	21	(5.6)	19	(5.3)	9	(14.8)	41	(7.1)
筋肉痛	21	(5.6)	13	(3.6)	15	(24.6)	56	(9.7)
尿路感染	21	(5.6)	21	(5.8)	8	(13.1)	38	(6.6)
発疹	17	(4.6)	68	(18.9)	1	(1.6)	24	(4.2)
霧視	16	(4.3)	4	(1.1)	13	(21.3)	37	(6.4)
不安	14	(3.8)	8	(2.2)	7	(11.5)	31	(5.4)
高トリグリセリド血症	14	(3.8)	53	(14.7)	0	(0.0)	15	(2.6)
筋痙縮	13	(3.5)	5	(1.4)	7	(11.5)	23	(4.0)
口内炎	13	(3.5)	136	(37.8)	2	(3.3)	20	(3.5)
上気道感染	12	(3.2)	7	(1.9)	11	(18.0)	33	(5.7)
高血糖	10	(2.7)	54	(15.0)	4	(6.6)	25	(4.3)
注意力障害	3	(0.8)	1	(0.3)	8	(13.1)	12	(2.1)

Participants With Adverse Events by Decreasing Incidence of Preferred Term
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肺臓炎	3	(0.8)	51	(14.2)	0	(0.0)	7	(1.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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

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

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

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

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

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

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

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.3 Grade 3以上の有害事象

すべての Grade 3以上の有害事象の集計を[5.3.5.3.14: ISS1] 2.1.1.3項に示す。

005試験

Grade 3以上の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：61.8%、エベロリムス群：62.5%）。主な Grade 3以上の有害事象（発現割合5%以上）は、MK-6482群で貧血（32.5%）及び低酸素症（10.5%）、エベロリムス群で貧血（18.1%）、高血糖（5.6%）及び高トリグリセリド血症（5.0%）であった[表 2.7.4-7]。

両投与群間で10%以上の差がみられた Grade 3以上の有害事象は貧血のみ（MK-6482群：32.5%、エベロリムス群：18.1%）であり、貧血の大部分は Grade 2又は3であった。Grade 4の貧血は MK-6482群で2例、エベロリムス群で1例に認められたが、Grade 5の貧血は認められなかった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 9）。

004試験

Grade 3以上の有害事象は27例（44.3%）に認められた[表 2.7.4-7]。主な Grade 3以上の有害事象（発現割合5%以上）は、貧血（11.5%）及び高血圧（9.8%）であり、いずれも Grade 3の事象であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 9）。

Grade 4の有害事象は3例（4.9%）に認められた（塞栓症、網膜剥離及び網膜静脈閉塞）（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 10）。これらの交絡因子を[5.3.5.2.1: P004V02] 12.1.3.2項に示す。Grade 5の有害事象は2例（自殺企図及び各種物質毒性）に認められた[2.7.4.2.1.2 項]。

表 2.7.4-7 Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上、発現割合順）（APaT）

Participants With Grade 3-5 Adverse Events by Decreasing Incidence of Preferred Term (Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
with one or more adverse events	230	(61.8)	225	(62.5)	27	(44.3)	355	(61.6)
with no adverse events	142	(38.2)	135	(37.5)	34	(55.7)	221	(38.4)
貧血	121	(32.5)	65	(18.1)	7	(11.5)	165	(28.6)
低酸素症	39	(10.5)	4	(1.1)	1	(1.6)	70	(12.2)
高血圧	8	(2.2)	11	(3.1)	6	(9.8)	20	(3.5)
高血糖	2	(0.5)	20	(5.6)	1	(1.6)	7	(1.2)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	18	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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

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

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

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

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

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

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

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

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.4 副作用

すべての副作用の集計を[5.3.5.3.14: ISS1] 2.1.1.2項に示す。

005試験

副作用の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：89.0%、エベロリムス群：89.4%）[表 2.7.4-8]。主な副作用（発現割合10%以上）は、MK-6482群で貧血（71.8%）、疲労（21.2%）、低酸素症（11.8%）及び悪心（10.5%）、エベロリムス群で口内炎（34.7%）、貧血（34.2%）、疲労（16.7%）、下痢（15.8%）、発疹（15.6%）、肺臓炎（13.3%）、そう痒症（13.1%）、高トリグリセリド血症（12.5%）、無力症（10.8%）及び高血糖（10.3%）であった。

いずれかの投与群で5%以上に認められた副作用を All Grade、Grade 3以上別に[付録 2.7.4-2]に示す。

004試験

副作用はMK-6482を1回以上投与された61例全例に認められた[表 2.7.4-8]。主な副作用（発現割合20%以上）は、貧血（88.5%）、疲労（63.9%）、並びに悪心及び浮動性めまい（各24.6%）であり、副作用の大部分がGrade 1又は2であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 13）。

いずれかの投与群で5%以上に認められた副作用をAll Grade、Grade 3以上別に[付録 2.7.4-4]に示す。

表 2.7.4-8 副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上、発現割合順）（APaT）

Participants With Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence of Preferred Term
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
with one or more adverse events	331	(89.0)	322	(89.4)	61	(100.0)	526	(91.3)
with no adverse events	41	(11.0)	38	(10.6)	0	(0.0)	50	(8.7)
貧血	267	(71.8)	123	(34.2)	54	(88.5)	428	(74.3)
疲労	79	(21.2)	60	(16.7)	39	(63.9)	186	(32.3)
低酸素症	44	(11.8)	0	(0.0)	1	(1.6)	77	(13.4)
悪心	39	(10.5)	21	(5.8)	15	(24.6)	78	(13.5)
無力症	32	(8.6)	39	(10.8)	1	(1.6)	36	(6.3)
呼吸困難	31	(8.3)	19	(5.3)	11	(18.0)	62	(10.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	(7.8)	19	(5.3)	7	(11.5)	51	(8.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	(7.5)	21	(5.8)	4	(6.6)	47	(8.2)
食欲減退	24	(6.5)	35	(9.7)	2	(3.3)	35	(6.1)
下痢	22	(5.9)	57	(15.8)	2	(3.3)	26	(4.5)
頭痛	22	(5.9)	8	(2.2)	11	(18.0)	46	(8.0)
末梢性浮腫	21	(5.6)	29	(8.1)	5	(8.2)	44	(7.6)
そう痒症	17	(4.6)	47	(13.1)	2	(3.3)	20	(3.5)
浮動性めまい	16	(4.3)	1	(0.3)	15	(24.6)	43	(7.5)
関節痛	13	(3.5)	4	(1.1)	5	(8.2)	22	(3.8)
血小板減少症	11	(3.0)	24	(6.7)	0	(0.0)	13	(2.3)
血中クレアチニン増加	10	(2.7)	24	(6.7)	2	(3.3)	18	(3.1)
発疹	10	(2.7)	56	(15.6)	0	(0.0)	12	(2.1)
口内炎	9	(2.4)	125	(34.7)	1	(1.6)	13	(2.3)
霧視	8	(2.2)	1	(0.3)	5	(8.2)	14	(2.4)
筋肉痛	7	(1.9)	6	(1.7)	8	(13.1)	25	(4.3)
リンパ球数減少	4	(1.1)	8	(2.2)	4	(6.6)	13	(2.3)
高トリグリセリド血症	3	(0.8)	45	(12.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
咳嗽	2	(0.5)	33	(9.2)	0	(0.0)	11	(1.9)
注意力障害	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(9.8)	9	(1.6)
口内乾燥	2	(0.5)	5	(1.4)	4	(6.6)	8	(1.4)
動悸	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(6.6)	9	(1.6)
味覚不全	1	(0.3)	19	(5.3)	3	(4.9)	7	(1.2)
高血糖	1	(0.3)	37	(10.3)	2	(3.3)	4	(0.7)

Participants With Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence of Preferred Term
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肺臓炎	1	(0.3)	48	(13.3)	0	(0.0)	4	(0.7)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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

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

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

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

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

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

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.5 Grade 3以上の副作用

005試験

Grade 3以上の副作用の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：38.7%、エベロリムス群：39.4%）[表 2.7.4-5]。主な Grade 3以上の副作用（発現割合5%以上）は、MK-6482群で貧血（27.2%）及び低酸素症（8.6%）、エベロリムス群で貧血（10.8%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 17）。

004試験

Grade 3以上の副作用は11例（18.0%）に認められた[表 2.7.4-5]。主な Grade 3以上の副作用（発現割合5%以上）は、貧血（7例、11.5%）のみであった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 17）。

2.7.4.2.1.2 死亡

005試験

死亡に至った有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった［MK-6482群：13例（3.5%）、エベロリムス群：19例（5.3%）］[表 2.7.4-9]。

死亡に至った副作用は MK-6482群で1例（多臓器機能不全症候群）に、エベロリムス群で2例（敗血症及び急性腎障害）に認められた（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 19）。

死亡に至った副作用と判定された MK-6482群の1例の経過を[2.7.4.7.2.3.1.2 項]に示す。死亡に至った有害事象の一覧表及びすべての MK-6482群の死亡例の叙述を[5.3.5.1.2: P005V02] 16.2.7.1.1項及び16.2.7.2項に示す。

004試験

死亡に至った有害事象は2例に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された[表 2.7.4-9]（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 19）。

死亡例の一覧表及びすべての MK-6482群の死亡例の叙述を[5.3.5.2.1: P004V02] 16.2.7.1.1項及び16.2.7.2項に示す。なお、死亡例の一覧表に掲載されている自然流産（患者011-033）は、胎児の死亡のため本一覧表に含まれているが、死亡に至った有害事象の集計[表 2.7.4-9]には含まれていない（[5.3.5.2.1: P004V02] 12.2.3.4 項）。

表 2.7.4-9　死亡に至った有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（APaT）

Participants With Adverse Events Resulting in Death by System Organ Class and Preferred Term
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
with one or more adverse events	13	(3.5)	19	(5.3)	2	(3.3)	19	(3.3)
with no adverse events	359	(96.5)	341	(94.7)	59	(96.7)	557	(96.7)
心臓障害	**2**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.7)**
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
心筋梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
心嚢内出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	**1**	**(0.3)**	**2**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
腹腔内出血	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性膵炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
上部消化管出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
死亡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
多臓器機能不全症候群	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**3**	**(0.8)**	**11**	**(3.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**
腹部敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	(0.0)	4	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.3)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
敗血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.6)**	**2**	**(0.3)**
交通事故	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
各種物質毒性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
胃癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
痙攣発作	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events Resulting in Death by System Organ Class and Preferred Term
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(1.6)**	**2**	**(0.3)**
介助自殺	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺企図	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(0.3)
腎および尿路障害	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
急性腎障害	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(0.3)**	**4**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
胸水	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺塞栓症	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

Serious adverse events up to 90 days of last dose of study intervention are included.

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

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

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

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

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

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

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の集計を[5.3.5.3.14: ISS1] 2.1.3.1項に、005試験及び004試験で発現した重篤な有害事象の一覧を[5.3.7.4: sae_list]に示す。

005試験

重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：42.2%、エベロリムス群：38.1%）[表 2.7.4-10]。主な重篤な有害事象（発現割合3%以上）は、MK-6482群で低酸素症（7.5%）、貧血（5.4%）及び肺炎（4.6%）、エベロリムス群で肺炎（4.7%）、肺臓炎（4.2%）及び COVID-19 肺炎（3.1%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 21）。

004試験

重篤な有害事象は18例（29.5%）に認められた[表 2.7.4-10]。発現割合が5%以上の重篤な有害事象は認められなかった。2例以上に発現した重篤な有害事象は、頭蓋内出血及び塞栓症（各2例、

3.3%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 21）。

表 2.7.4-10　重篤な有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）（APaT）

Participants With Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
with one or more adverse events	157	(42.2)	137	(38.1)	18	(29.5)	236	(41.0)
with no adverse events	215	(57.8)	223	(61.9)	43	(70.5)	340	(59.0)
血液およびリンパ系障害	**21**	**(5.6)**	**8**	**(2.2)**	**1**	**(1.6)**	**28**	**(4.9)**
貧血	20	(5.4)	8	(2.2)	1	(1.6)	27	(4.7)
感染症および寄生虫症	**41**	**(11.0)**	**56**	**(15.6)**	**5**	**(8.2)**	**66**	**(11.5)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**48**	**(12.9)**	**41**	**(11.4)**	**2**	**(3.3)**	**67**	**(11.6)**
低酸素症	28	(7.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	41	(7.1)
血管障害	**1**	**(0.3)**	**5**	**(1.4)**	**4**	**(6.6)**	**6**	**(1.0)**

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Serious adverse events up to 90 days of last dose of study intervention are included.

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

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

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

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

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

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

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.3.2　重篤な副作用

すべての重篤な副作用の集計を[5.3.5.3.14: ISS1] 2.1.3.2項に示す。

005試験

重篤な副作用の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：13.2%、エベロリムス群13.1%）[表 2.7.4-5]。主な重篤な副作用（発現割合1%以上）は、MK-6482群で低酸素症（5.6%）及び貧血（4.3%）、エベロリムス群で肺臓炎（4.2%）及び貧血（1.4%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 23）。

004試験

重篤な副作用は4例（6.6%）（貧血、尿路感染、頭蓋内出血及び低酸素症、各1例）に認められた

[表 2.7.4-5]（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 23）。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

005試験において、治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった[表 2.7.4-5]。これは主に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が、エベロリムス群と比較してMK-6482群で低かったことによるものであった。

004試験において、治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象は32例（52.5%）に認められた[表 2.7.4-5]。

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

<u>005試験</u>

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

治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、MK-6482群で2.7%、エベロリムス群で10.6%であった[表 2.7.4-5]。主な治験薬の投与中止に至った副作用（発現割合0.5%以上）は、MK-6482群で低酸素症（0.8%）、エベロリムス群で肺臓炎（4.4%）、並びに血中クレアチニン増加及び貧血（各0.6%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 25）。

<u>004試験</u>

治験薬の投与中止に至った有害事象は4例（6.6%）（各種物質毒性、浮動性めまい、頭蓋内出血及び自殺企図、各1例）に認められた[表 2.7.4-11]。このうち、浮動性めまい及び頭蓋内出血の各1例は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 25）。

表 2.7.4-11　治験薬の投与中止に至った有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（APaT）

Participants With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360		61		576	
with one or more adverse events	22	(5.9)	53	(14.7)	4	(6.6)	37	(6.4)
with no adverse events	350	(94.1)	307	(85.3)	57	(93.4)	539	(93.6)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(0.5)**	**2**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**
貧血	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)
好中球減少症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
心臓障害	**2**	**(0.5)**	**4**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(0.9)**
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房粗動	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
心不全	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
心筋梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
心嚢液貯留	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
心嚢内出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	**3**	**(0.8)**	**5**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**
下痢	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
腹腔内出血	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
口内炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
上部消化管出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(0.5)**	**5**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
無力症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	1	(0.3)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身健康状態悪化	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
多臓器機能不全症候群	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**2**	**(0.5)**	**7**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
ＣＯＶＩＤ－１９	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

Participants With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**2**	**(0.5)**	**7**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
口腔真菌感染	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
敗血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.6)**	**3**	**(0.5)**
上腕骨骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
交通事故	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
各種物質毒性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.2)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
高血糖	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
痛風性関節炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**
癌疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
直腸癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**2**	**(3.3)**	**3**	**(0.5)**
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.2)
頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.2)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
痙攣発作	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.6)**	**2**	**(0.3)**
自殺企図	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(0.3)
腎および尿路障害	**2**	**(0.5)**	**3**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
急性腎障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
乏尿	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	MK-6482-005 Data for Belzutifan 120 mg QD		MK-6482-005 Data for Everolimus 10 mg QD		MK-6482-004 Data for Belzutifan 120 mg QD		Cumulative Running Safety Dataset for Belzutifan 120 mg QD[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**2**	**(0.5)**	**3**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
蛋白尿	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎機能障害	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿細管間質性腎炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6**	**(1.6)**	**22**	**(6.1)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(1.9)**
急性間質性肺臓炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
低酸素症	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.4)
間質性肺疾患	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
胸水	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺臓炎	0	(0.0)	16	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺塞栓症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
血管浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

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

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

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

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

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

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

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

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の減量に至った有害事象

<u>005試験</u>

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：14.0%、エベロリムス群：14.7%）[表 2.7.4-5]。主な治験薬の減量に至った有害事象（発現割合1%以上）は、MK-6482群で低酸素症（5.6%）及び貧血（3.0%）、エベロリムス群で口内炎（2.8%）、貧血（1.7%）、並びに肺臓炎及び高血糖（各1.1%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 26）。

治験薬の減量に至った副作用の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：11.8%、エベロリムス群：14.4%）[表 2.7.4-5]。主な治験薬の減量に至った副作用（発現割合1%以上）は、MK-6482群で低酸素症（5.4%）及び貧血（3.0%）、エベロリムス群で口内炎（2.8%）、貧血（1.7%）、

並びに高血糖及び肺臓炎（各1.1%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 27）。

004試験

治験薬の減量に至った有害事象は10例（16.4%）に認められた[表 2.7.4-5]。主な治験薬の減量に至った有害事象（発現例数2例以上）は疲労（5例、8.2%）及び貧血（2例、3.3%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 26）。

治験薬の減量に至った副作用は8例（13.1%）に認められた[表 2.7.4-5]。主な治験薬の減量に至った副作用（発現例数2例以上）は疲労（5例、8.2%）及び貧血（2例、3.3%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 27）。

2.7.4.2.1.4.3　治験薬の休薬に至った有害事象

005試験

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（MK-6482群：43.5%、エベロリムス群：48.1%）[表 2.7.4-5]。主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合5%以上）は、MK-6482群で貧血（8.6%）及び低酸素症（5.6%）、エベロリムス群で口内炎（7.8%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 28）。

治験薬の休薬に至った副作用の発現割合は、MK-6482群（21.5%）がエベロリムス群（36.7%）より低かった[表 2.7.4-5]。主な治験薬の休薬に至った副作用（発現割合2%以上）は、MK-6482群で貧血（6.7%）及び低酸素症（4.3%）、エベロリムス群で口内炎（7.5%）、肺臓炎（3.6%）、発疹（2.5%）及び高トリグリセリド血症（2.2%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 29）。

004試験

治験薬の休薬に至った有害事象は26例（42.6%）に認められた[表 2.7.4-5]。主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現例数3例以上）は、疲労（7例、11.5%）、悪心（6例、9.8%）、頭痛（4例、6.6%）、並びに浮動性めまい及びインフルエンザ様疾患（各3例、4.9%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 28）。

治験薬の休薬に至った副作用は13例（21.3%）に認められた[表 2.7.4-5]。主な治験薬の休薬に至った副作用（発現例数2例以上）は、疲労（7例、11.5%）、悪心（4例、6.6%）、頭痛及び貧血（各2例、3.3%）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 29）。

2.7.4.2.1.4.4　MK-6482と関連がある事象

MK-6482の臨床プログラムで得られた安全性データの包括的かつ総合的な検討を踏まえ、申請者は、貧血、低酸素症、呼吸困難、疲労、悪心、浮動性めまい及び体重増加を MK-6482と関連が

ある事象とした[表 2.7.4-6] [表 2.7.4-12] [表 2.7.4-13] ([5.3.5.3.14: ISS1] Table 30、Table 31)。なお、体重増加は005試験の IA1の結果を踏まえて、MK-6482と関連がある事象に追加された。

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

2.7.4.2.1.4.4.1　貧血

005試験

貧血は、MK-6482群で83.1%、エベロリムス群で56.9%に認められ、大部分が副作用と判定された[表 2.7.4-12]。

貧血の有害事象の過半数は Grade 1又は2であり、Grade 3以上の貧血は MK-6482群で121例（32.5%)、エベロリムス群で65例(18.1%)に認められた。Grade 4の貧血は MK-6482群で2例(0.5%)、エベロリムス群で1例（0.3%）に認められ、Grade 5の貧血はいずれの投与群でも認められなかった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 30)。患者の大部分は用量変更（減量、休薬、投与中止）を要さなかった[表 2.7.4-12]。

貧血が最初に発現するまでの期間の中央値は、MK-6482群で29日（範囲：1～834日)、エベロリムス群で55日（範囲：1～785日）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 33)。

MK-6482群で貧血が認められた309例のうち、62例（20.1%）は ESA 投与のみ、42例（13.6%）は ESA 投与及び輸血、67例（21.7%）は輸血のみによる治療を行った（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 35)。MK-6482群における ESA 投与回数の中央値は6.5回（範囲：1～87回)、輸血回数の中央値は1回（範囲：1～10回）であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 12-14、Table 12-15)。

エベロリムス群で貧血が認められた205例のうち、5例（2.4%）は ESA 投与のみ、6例（2.9%）は ESA 投与及び輸血、57例（27.8%）は輸血のみによる治療を行った（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 35)。エベロリムス群における ESA 投与回数の中央値は4回（範囲：1～21回)、輸血回数の中央値は2回（範囲：1～18回）であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 12-14、Table 12-15)。

貧血はいずれの投与群においても約半数が回復又は軽快した（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 32)。

MK-6482群における貧血の発現割合、程度及び用量変更を要した患者の割合は安全性集積患者集団と概して同程度であった[表 2.7.4-12]。

004試験

貧血は004試験で最も多く認められた有害事象であり（55例、90.2%）[表 2.7.4-6]、ほとんどが副作用と判定された（54例、88.5%）[表 2.7.4-12]。

貧血の大部分はGrade 1又は2であり、Grade 3の貧血は7例（11.5%）に認められた。Grade 4以上の貧血は認められなかった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 30）。重篤な貧血は1例（1.6%）に認められた。治験薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。ほとんどはMK-6482の用量変更を要さず、治験薬の休薬に至った貧血及び減量に至った貧血は各2例（3.3%）であった[表 2.7.4-12]。

貧血が最初に発現するまでの期間の中央値は30日（範囲：1～255日）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 33）。

貧血が認められた55例のうち、15例はESA投与又は輸血による治療を要した。9例（16.4%）はESA投与のみ、5例（9.1%）はESA投与及び輸血、1例（1.8%）は輸血のみによる治療を行った（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 35）。ESA投与回数の中央値は5回（範囲：1～35回）、輸血回数の中央値は1.5回（範囲：1～3回）であった（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.3-55、Table 14.3-56）。

貧血は12例（21.8%）が回復し、42例（76.4%）は未回復であった。一方、安全性集積患者集団では、約半数（51.3%）が未回復であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 32）。

貧血の発現割合、程度及び用量変更を要した患者の割合は004試験及び安全性集積患者集団で概して同程度であったが、副作用と判定された貧血（004試験：88.5%、安全性集積患者集団：75.3%、以下同順）、Grade 3以上の貧血（11.5%、28.8%）、副作用と判定されたGrade 3以上の貧血（11.5%、24.5%）では、発現割合に10%以上の差が認められた[表 2.7.4-12]。

これは、004試験の曝露期間が安全性集積患者集団と比較して長かったこと、並びに004試験と安全性集積患者集団の人口統計学的特性及び疾患特性が異なっていたことによるものと考えられた[2.7.4.1.2 項] [2.7.4.1.3 項]。貧血に対する治療の内訳は004試験及び安全性集積患者集団で同様であったが、輸血治療を受けた患者の割合は004試験が安全性集積患者集団と比較して少なかった（1.8%、17.5%）（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 35）。

表 2.7.4-12　有害事象の要約－貧血（APaT）

Adverse Event Summary
Anemia
(APaT Population)

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

C Confidential

Adverse Event Summary
Anemia
(APaT Population)

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

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

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

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

Anemia = PT Anaemia + PT Haemoglobin decreased.

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

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

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

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

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

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

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.7.4.2.1.4.4.2 低酸素症

005試験

低酸素症は、MK-6482群で14.5%、エベロリムス群で1.1%に認められ、大部分が副作用と判定された[表 2.7.4-13]。

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

MK-6482群において、治験薬の投与中止に至った低酸素症は3例（0.8%）に、減量に至った低酸素症及び休薬に至った低酸素症は各21例（5.6%）に認められた。エベロリムス群では治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った低酸素症は認められなかった[表 2.7.4-13]。

低酸素症が最初に発現するまでの期間の中央値は、MK-6482群で30.5日（範囲：1～643日）、エベロリムス群で122.5日（範囲：15～176日）であった。MK-6482群では平均1.3回／例の低酸素症を発現し、持続期間の中央値は15日（範囲：1～701+日）であった。エベロリムス群では平均1.0回／例の低酸素症を発現し、持続期間の中央値は21日（範囲：13～64+日）であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 33）。

MK-6482群で低酸素症が認められた54例のうち38例（70.4%）は酸素投与による治療を要した。また、エベロリムス群で低酸素症が認められた4例は全例が酸素投与を要した（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 37）。

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

MK-6482群における低酸素症の発現割合、程度及び用量変更（減量、休薬、投与中止）を要した患者の割合は安全性集積患者集団と概して同程度であった[表 2.7.4-13]。

004試験

低酸素症は治験薬投与56日目に1例（1.6%）に認められた[表 2.7.4-13]（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 33）。本事象はGrade 3の重篤な副作用と判定されたが、治験薬の減量（80 mg QD）により管理可能であり、酸素投与は要さず、51日後に回復した（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.3-62、Table 14.3-68、16.2.7.2.1 項）。

安全性集積患者集団ではより多く（16.3%）の低酸素症が認められたが、投与中止に至った低酸素症の発現割合は少なく（1.4%）[表 2.7.4-13]、大部分は用量変更又は酸素投与により管理可能であった（[5.3.5.3.14: ISS1] Table 32、Table 37）。

表 2.7.4-13　有害事象の要約－低酸素症（APaT）

Adverse Event Summary
Hypoxia
(APaT Population)

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

Adverse Event Summary
Hypoxia
(APaT Population)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象（重篤な副作用を含む）の叙述は、005試験及び004試験の治験総括報告書に示す（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.2.7.2項）（[5.3.5.2.1: P004V02] 16.2.7.2項）。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

005試験

ヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量（減少量）はベースライン以降の評価時点のほとんどで MK-6482群がエベロリムス群より大きかった（[5.3.5.1.2: P005V02] 12.3.2.1項）。

血糖値のベースラインからの平均変化量（増加量）はベースライン以降の評価時点の多くでエベロリムス群が MK-6482群より大きかった（[5.3.5.1.2: P005V02] 12.3.2.1項）。

ベースライン及びベースライン以降に臨床検査値を測定できた患者において、Grade 3～4の臨床検査値異常の発現割合は両投与群で同程度であった。いずれの投与群でも1例以上に認められ、かつ、投与群間で10%以上の差が認められた Grade 3～4の臨床検査値異常は、貧血（MK-6482群：28.3%、エベロリムス群：17.1%、以下同順）、血中トリグリセリド増加（1.9%、14.4%）及びリンパ球減少（7.8%、19.7%）であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.4-2）。

事前に規定した基準に合致する肝機能検査値異常の発現割合は、各カテゴリ（ALT、AST、ALT 又は AST、ビリルビン、ALP、ALT 又は AST 及びビリルビン、並びに、ALT 又は AST、ビリルビン及び ALP）のいずれにおいても両投与群で同程度であった（[5.3.5.1.2: P005V02] 12.2.3.2項、Table 12-19）。

004試験

ベースラインのヘモグロビン値が正常（Grade 0）であった49例のうち、4例（6.6%）は Grade 3の臨床検査値異常を発現した。ベースラインのヘモグロビン値が Grade 1又は2であった各1例（1.6%）は、ベースライン以降に Grade 3に悪化した（[5.3.5.2.1: P004V02] 12.3.2.1項）。

ベースラインの白血球数、リンパ球数及び血小板数が正常（Grade 0）であった患者で、ベースライン以降に Grade 3に悪化した患者は認められなかったが、ベースラインの好中球数が正常であった1例（1.6%）はベースライン以降に Grade 3に悪化した。ベースラインのリンパ球数が Grade 1であった1例（1.6%）はベースライン以降に Grade 3に悪化した（[5.3.5.2.1: P004V02] 12.3.2.1項）。

事前に規定した基準に合致する肝機能検査値異常を発現した患者は認められなかった。1例が基準値の3倍以上の ALT 値を認めたが、治験薬の休薬又は減量は要さなかった（[5.3.5.2.1: P004V02] 12.2.3.2項）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

005試験

心拍数のベースラインからの平均変化量は、各評価時点において両投与群で同程度、又はエベロリムス群がMK-6482群と比較して大きかったが、収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった（[5.3.5.1.2: P005V02] 12.4.1項）。

MK-6482群において、酸素飽和度のベースラインからの低下が3週目までに認められたが、その後は安定した（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.5-1）。

体重の平均変化量において、MK-6482群ではベースラインからの増加が認められ、エベロリムス群ではベースラインからの減少が認められた。13週目、25週目、37週目及び53週目における体重のベースラインからの平均変化率は、それぞれ MK-6482群で2.28%、4.40%、5.76%及び6.39%、エベロリムス群で-2.04%、-1.83%、-2.57%及び-3.09%であった（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.5-2）。

ベースラインから治験薬最終投与後30日目までの各評価時点における QTcF の変動は両投与群で類似していた（[5.3.5.1.2: P005V02] 12.4.2項）。

004試験

試験期間を通じて、収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、並びにパルスオキシメトリーで測定した酸素飽和度の中央値はベースラインと同程度であった（[5.3.5.2.1: P004V02] 12.4項）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

005試験

年齢、性別及びベースラインの ECOG PS 別の各部分集団における有害事象の要約は、両投与群ともに APaT 集団と概して同様であった。MK-6482群における有害事象の要約も安全性集積患者集団と概して一貫していた。一部の部分集団解析では患者数が少なく、結果の解釈には限界があった。人種別の有害事象の要約は治験総括報告書に示す（[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.3-7）。

004試験

年齢、性別及びベースラインの ECOG PS 別の各部分集団における有害事象の要約は、APaT 集団と概して同様であった。一部の部分集団解析では患者数が少なく、結果の解釈には限界があった。人種別の有害事象の要約は治験総括報告書に示す（[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.3-5）。

2.7.4.5.1.1 年齢

005試験

年齢別の有害事象の要約は両投与群ともに APaT 集団と概して同様であったが、用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象は、両投与群で65歳未満と比較して65歳以上で多かった。また、MK-6482群では Grade 3以上の副作用が、エベロリムス群では重篤な有害事象が、それぞれ65歳未満と比較して65歳以上で多かった（[5.3.5.3.15: ISS2] Table 39）[表 2.7.4-5]。75～84歳及び85歳以上の部分集団では患者数が少なく、意味のある比較はできなかった（[5.3.5.3.15: ISS2] Table 40）。

004試験

患者61例のうち59例が65歳未満であったものの、年齢別の有害事象の要約は APaT 集団と概して同様であった（[5.3.5.3.15: ISS2] Table 39、Table 40）[表 2.7.4-5]。なお、75～84歳及び85歳以上の患者はいなかった。

2.7.4.5.1.2　性別

005試験

性別の有害事象の要約は両投与群ともに APaT 集団と概して同様であったが、MK-6482群における Grade 3以上の副作用及び用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象は、男性と比較して女性で多かった[表 2.7.4-5]（[5.3.5.3.15: ISS2] Table 41）。ただし、MK-6482群の女性の割合は20.7%のみであったことから、結果の解釈には注意が必要である[表 2.7.4-4]。

004試験

性別の有害事象の要約は APaT 集団と概して同様であったが、Grade 3以上の有害事象及び副作用、重篤な有害事象、並びに治験薬の休薬及び減量に至った有害事象は、男性と比較して女性で多かった[表 2.7.4-5]（[5.3.5.3.15: ISS2] Table 41）。

2.7.4.5.1.3　ECOG PS

005試験

MK-6482群、エベロリムス群いずれにおいても、有害事象の要約の多くのカテゴリで ECOG PS 1の有害事象の発現割合が ECOG PS 0と比較して高かった（[5.3.5.3.15: ISS2] Table 42）。ECOG PS 2の患者数は少ないため、解釈には限界があった。

004試験

有害事象の要約において、ECOG PS 別（0、1、2）の有害事象の発現割合は APaT 集団と概して同様であったが、ECOG PS 1の Grade 3以上の有害事象、並びに重篤な有害事象及び副作用の発現

割合はECOG PS 0と比較して高かった[表 2.7.4-5]（[5.3.5.3.15: ISS2] Table 42）。ただし、ECOG PSが1以上であった患者は61例中11例のみで少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　地理的地域

005試験及び004試験では、外因性要因として地域別（北米、西欧、その他の地域）の部分集団解析を行った。

005試験

地域別の有害事象の要約は両投与群で APaT 集団と概して同様であったが、MK-6482群では重篤な有害事象の発現割合が、その他の地域と比較して北米で高く、エベロリムス群ではGrade 3以上の副作用及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合が、北米と比較して西欧で高かった（[5.3.5.3.15: ISS2] Table 43）。

004試験

地域別の有害事象の要約はAPaT集団と概して同様であったが、Grade 3以上の有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象は、北米と比較して西欧で高かった。ただし、西欧の患者は61例中13例のみで少なく、その他の地域の患者は含まれなかったため、解釈には限界があった（[5.3.5.3.15: ISS2] Table 43）。

2.7.4.5.3　食事との相互作用

食事はMK-6482の安全性及び薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[2.7.1.2 項]。

2.7.4.5.4　薬物相互作用

薬物相互作用については[2.7.2.3.4 項]で考察する。

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

非臨床所見から、ラットにおいて、120 mg QD 投与時のヒトでの臨床曝露量に近い曝露量で胚・胎児毒性が認められることが示唆されており、ラット胎児の死亡及び骨格異常が認められた[5.4: 08HJBR]。MK-6482の臨床試験において妊婦の参加は認めておらず、妊娠可能な女性患者は有効な避妊方法の使用が求められた（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.1.1項、[5.3.5.2.1: P004V02] 16.1.1項）。

004試験において、3例の妊娠例が報告された。1例は MK-6482投与開始から約3.5年後に妊娠した女性患者であり、妊娠転帰は自然流産で推定妊娠週数は約9週であった。また、2例の男性患者

の女性パートナー2例に妊娠が報告された。1例の女性パートナーの妊娠転帰は正期産であり、もう1例の女性パートナーの妊娠転帰は人工妊娠中絶であった（[5.3.5.2.1: P004V02] 12.2.3.4項、[5.4: 08HJBR]）。

001試験、005試験及び013試験で妊娠の報告はなかった。上記以外にMK-6482がヒトの胚・胎児発生に及ぼす影響に関する情報は得られていない。

MK-6482の母乳中への移行に関する情報は得られておらず、MK-6482の臨床試験において授乳中の女性の参加を認めていない。

2.7.4.5.6 過量投与

005試験において、MK-6482の過量投与（1日あたり240 mg超と定義）が1例で認められた。この1例ではGrade 3の肝機能検査値上昇が報告された（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.2.7.1.4項）。004試験、001試験及び013試験で過量投与は認められなかった（[5.3.5.2.2: P013V01] 12.2.3.1.5項）。

2.7.4.5.7 薬物乱用

MK-6482における薬物乱用又は依存性の可能性については明らかにされていない。MK-6482の作用機序から、本剤が薬物乱用を引き起こす可能性は低い。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

MK-6482の投与中止後の離脱症状又は反跳現象は評価していない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

MK-6482が精神機能や自動車運転及び機械操作能に及ぼす影響を検討する試験は実施していないが、MK-6482の投与により浮動性めまい及び疲労が発現する可能性がある。

2.7.4.6 市販後データ

海外で得られた市販後の安全性データについて、2024年4月時点で利用可能な最新のPeriodic Safety Update Report（PSUR）（調査単位期間：2023年8月13日～2024年2月12日）を基に記載した。

2.7.4.6.1 市販後の使用経験

2024年2月12日時点では、MK-6482は、米国、英国をはじめとする15の国又は地域において、VHL病関連のRCC、CNS血管芽腫又はpNETの治療を要するが、即時手術を必要としないVHL病成人患者に対する効能又は効果で承認されていた。また、米国において、PD-1/L1阻害剤及びVEGF

標的療法による前治療歴を有する進行 RCC に対する効能又は効果で承認されていた。社内の流通データを基にしていることから、本剤の推定使用患者数（人年）を厳密に算出することは困難であるものの、販売開始から2024年2月12日までの40 mg 錠の累積出荷量は墨消し 錠であることから、患者1人あたりの1日投与量を120 mg とし、年平均を365.25日と仮定した場合、推定使用患者は約墨消し人年であった。

2.7.4.6.2　市販後の副作用

海外での販売開始から2024年2月12日までの期間に、海外規制当局からの情報及び文献からの報告を含め企業が収集した海外の自発報告として451件の副作用が報告された。451件のうち、171件が重篤な副作用、280件が非重篤な副作用であった。これら副作用の MedDRA 器官別大分類別及び基本語別発現件数は以下の表に示した。自発報告以外の市販後副作用の詳細は PSUR に示す（[5.3.6.1: PSUR] Appendix 21.3.1項）。

表 2.7.4-14　市販後の副作用（自発報告）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	自発報告（世界の規制当局からの報告及び文献報告を含む）		計（件）
		重篤（件）	非重篤（件）	
総件数		171	280	451
血液およびリンパ系障害	貧血	4	30	34
	血液障害	0	1	1
	好酸球増加症	0	1	1
心臓障害	不整脈	2	0	2
	心停止	1	0	1
	心障害	0	1	1
	心筋梗塞	3	0	3
	動悸	0	2	2
	心嚢液貯留	1	0	1
	心膜炎	1	0	1
	洞性頻脈	0	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	母斑症	1	0	1
耳および迷路障害	耳鳴	0	1	1
眼障害	失明	0	1	1
	ドライアイ	1	0	1
	眼のアレルギー	0	1	1
	霧視	0	2	2
	視力障害	0	2	2
	眼球乾燥症	1	0	1
胃腸障害	腹痛	0	1	1
	上腹部痛	0	1	1
	腹部硬直	0	1	1

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	自発報告（世界の規制当局からの報告及び文献報告を含む）		計（件）
		重篤（件）	非重篤（件）	
	下痢	0	1	1
	悪心	1	7	8
胃腸障害	非感染性歯肉炎	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	医薬品副作用	2	2	4
	有害事象	1	0	1
	無力症	0	1	1
	状態悪化	0	1	1
	死亡	28	0	28
	疾患進行	2	12	14
	薬効欠如	0	3	3
	疲労	3	34	37
	異常感	0	2	2
	冷感	0	2	2
	歩行障害	0	1	1
	不明確な障害	0	1	1
	疾患	0	2	2
	浮腫	1	0	1
	疼痛	4	1	5
	予想外の治療反応	0	1	1
	治療ノンレスポンダー	0	1	1
	部分的治療レスポンダー	0	1	1
	潰瘍性出血	1	0	1
肝胆道系障害	急性肝不全	2	0	2
	肝壊死	1	0	1
	胆汁うっ滞性肝炎	1	0	1
	肝損傷	1	0	1
免疫系障害	自己免疫障害	0	1	1
感染症および寄生虫症	ＣＯＶＩＤ－１９	4	5	9
	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	0	1
	血液学的感染	1	0	1
	肺炎	7	0	7
	細菌性肺炎	1	0	1
	敗血症	2	0	2
傷害、中毒および処置合併症	中枢神経系損傷	0	1	1
	損傷	0	1	1
	創傷	0	1	1
	手首関節骨折	0	1	1
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	自発報告（世界の規制当局からの報告及び文献報告を含む）		計（件）
		重篤（件）	非重篤（件）	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1
	血中コレステロール増加	0	1	1
臨床検査	血中クレアチニン増加	0	1	1
	血中ブドウ糖増加	0	1	1
	血圧異常	0	1	1
	血圧低下	1	0	1
	血圧測定	0	1	1
	血液検査異常	1	1	2
	二酸化炭素増加	1	0	1
	心電図ＱＴ延長	1	0	1
	全血球数異常	1	2	3
	全血球数減少	0	1	1
	グリコヘモグロビン増加	0	1	1
	ヘマトクリット減少	0	1	1
	ヘモグロビン減少	1	17	18
	心拍数減少	1	0	1
	心拍数増加	0	2	2
	肝酵素異常	0	1	1
	肝酵素上昇	0	2	2
	国際標準比増加	0	1	1
	臨床検査異常	0	2	2
	リンパ球数減少	0	1	1
	好中球数減少	0	1	1
	酸素飽和度異常	0	1	1
	酸素飽和度低下	3	4	7
	赤血球数減少	0	3	3
	スキャン異常	0	1	1
	生体機能異常	1	0	1
	体重増加	0	2	2
	白血球数減少	0	2	2
代謝および栄養障害	食欲減退	1	3	4
	糖尿病	1	0	1
	水分摂取量減少	0	1	1
	体液貯留	1	0	1
	高カリウム血症	1	0	1
	食欲亢進	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	6	6
	背部痛	0	1	1