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）	
	骨痛	0	1	1
	瘻孔	0	1	1
	変形性関節症	0	1	1
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）	血管芽腫	1	0	1
	頭蓋内悪性髄膜腫	1	0	1
	悪性新生物進行	7	0	7
	骨転移	1	0	1
	肝転移	1	0	1
	肺転移	1	0	1
	膵転移	1	0	1
	転移	1	0	1
	新生物進行	1	0	1
	神経内分泌腫瘍	1	0	1
	腎癌	3	0	3
	腎細胞癌	1	0	1
	腎臓杆状細胞腫	1	0	1
神経系障害	後天性脊髄空洞症	1	0	1
	味覚消失	0	1	1
	健忘	0	1	1
	失語症	0	1	1
	平衡障害	0	1	1
	小脳出血	1	0	1
	脳嚢胞	0	1	1
	大脳障害	0	1	1
	脳出血	1	0	1
	脳圧排効果	1	0	1
	昏睡	1	0	1
	認知症	1	0	1
	浮動性めまい	2	9	11
	頭部不快感	0	1	1
	頭痛	2	5	7
	水頭症	1	0	1
	感覚鈍麻	4	1	5
	運動低下	0	1	1
	脳室内出血	1	0	1
	嗜眠	0	1	1
	記憶障害	0	1	1
	片頭痛	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）	
	麻痺	2	0	2
	傾眠	0	2	2
	脊髄圧迫	1	0	1
神経系障害	脊髄出血	1	0	1
	くも膜下出血	1	0	1
妊娠、産褥および周産期の状態	胎児発育不全	1	0	1
精神障害	気晴らし食い	0	1	1
	錯乱状態	1	1	2
	欲求不満耐性低下	0	1	1
	不眠症	0	1	1
	ストレス	0	1	1
	自殺念慮	0	1	1
腎および尿路障害	血尿	0	2	2
	蛋白尿	0	1	1
	腎嚢胞	0	1	1
	腎障害	0	1	1
	腎臓壊死	1	0	1
生殖系および乳房障害	乳汁漏出症	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支拡張症	1	0	1
	咳嗽	0	1	1
	呼吸困難	3	6	9
	しゃっくり	0	1	1
	過敏性肺臓炎	1	0	1
	減呼吸	0	1	1
	低酸素症	6	2	8
	肺塞栓症	2	0	2
	呼吸異常	0	1	1
	副鼻腔障害	0	1	1
	咽喉絞扼感	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	0	3	3
	毛髪障害	0	1	1
	そう痒症	0	1	1
	発疹	0	1	1
	斑状丘疹状皮疹	0	1	1
	皮膚剥脱	0	1	1
外科および内科処置	脳手術	1	0	1
	開頭	0	1	1
	足部手術	0	1	1
	ホスピスケア	1	5	6

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）	
	入院	11	0	11
	脊髄手術	1	0	1
	外科手術	0	1	1
外科および内科処置	治療中止	2	0	2
	治療変更	0	2	2
	治療中断	1	7	8
血管障害	血腫	0	1	1
	高血圧	0	1	1
	低血圧	1	1	2
	血栓症	1	0	1

2.7.4.6.3　企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の改訂

PSUR 調査単位期間中の Company Core Data Sheet（CCDS）の改訂として、体重増加が ADVERSE REACTIONS に追記されるとともに、005試験の結果に基づき RCC 患者における有効性／安全性の結果が追記された。現在の CCDS には以下の記載がある。

WARNINGS AND PRECAUTIONS：エリスロポエチン減少による貧血、低酸素症及び胚・胎児毒性

ADVERSE REACTIONS：貧血、浮動性めまい、呼吸困難、低酸素症、悪心、疲労及び体重増加

2.7.4.6.4　市販後データにおける結論

海外で承認されている効能について、最新の PSUR に記載されたデータを分析、検討した結果、本剤の良好なベネフィットリスクプロファイルが確認された。国内における本申請効能においても、安全性上の懸念を示す知見を適切に医薬品リスク管理計画書（案）に反映済みであり、本医薬品リスク管理計画に基づき実施される安全性監視計画及びリスク最小化計画により、本剤の市販後の安全性は確保できると考える。

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

005試験では、日本人での安全性及び忍容性を評価するため、21日間の Safety Run-in Phase を設定した。Safety Run-in Phase で日本人での安全性及び忍容性が確認された後、本体パートで別の日本人患者を無作為化した。Safety Run-in Phase に登録された患者は無作為化されないため、ITT 又は APaT 集団には含めなかった。

Safety Run-in Phase では、日本人患者9例を組み入れ、MK-6482を120 mg QD で投与した際の DLT

を評価することとした。DLT は、事前に規定した血液学的検査値、消化器症状、肝機能検査値、その他治験薬に関連する可能性のある Grade 3以上の非血液毒性等のいずれかにおいて、治療開始後21日以内に発現し、治験担当医師が治験薬投与との関連性を「可能性あり」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」と判定した事象と定義した。

その結果、Safety Run-in Phase において DLT が認められたのは9例中1例のみであった（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.2.7.1.5項）。本患者は Grade 4の低酸素症及び Grade 4の狭心症を発現し、治験薬の投与を中止したが、いずれも回復した。

なお、Safety Run-in Phase の終了時点で投与継続している患者は、治験スケジュールに従って投与を継続した。試験期間（Safety Run-in Phase の DLT 評価期間及びその後の治験スケジュールに沿った投与期間）を通して、全例が有害事象を発現し、いずれも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[付録 2.7.4-5]。投与中止に至った有害事象は、DLT を発現した1例のほか、1例（貧血）に認められたが、回復した。死亡に至った有害事象は認められなかった。

以上から、日本人患者に対する MK-6482 120 mg QD での忍容性が確認された。

Safety Run-in Phase に登録された日本人患者を Safety Run-in Cohort とし、Safety Run-in Phase 及びそれ以降のデータが含まれる Safety Run-in Cohort の有害事象の要約を[付録 2.7.4-5]に示す。

2.7.4.7.2　APaT（日本人集団）

本項では、005試験の日本人安全性解析対象集団44例の解析結果を示す。

2.7.4.7.2.1　全般的な曝露状況

日本人集団[1]の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-15]及び[表 2.7.4-16]に示す。

日本人集団（44例）では、MK-6482群に20例、エベロリムス群に24例が無作為割付けされ、全例が1回以上治験薬の投与を受けた。投与期間の中央値は、全集団と同様に、MK-6482群（15.3ヵ月）がエベロリムス群（7.2ヵ月）より長かった。また、治験薬を12ヵ月以上投与された患者の割合も、全集団と同様に、MK-6482群（60.0%）がエベロリムス群（25.0%）より高かった。また、投与期間の中央値は、いずれの投与群においても、日本人集団が全集団と比較して長かった。

[1] 本邦の治験実施医療機関で組み入れられた患者集団

表 2.7.4-15 投与状況の要約
005 試験 IA2（APaT）（日本人集団）

Summary of Drug Exposure
(Japan APaT Population)

	Belzutifan (N=20)	Everolimus (N=24)
Duration on Therapy[a] (months)		
n	20	24
Mean (SD)	12.5 (9.4)	8.4 (7.4)
Median	15.3	7.2
Range	0.5 to 25.7	0.9 to 23.3
Total Dose Administered (mg)[b]		
n	20	24
Mean (SD)	39338.0 (31248.3)	1817.4 (1721.0)
Median	45200.0	1502.5
Range	280.0 to 93600.0	237.5 to 7030.0
Average Daily Dose Administered (mg)[c]		
n	20	24
Mean (SD)	110.5 (15.3)	8.4 (2.1)
Median	120.0	10.0
Range	80.9 to 120.0	3.1 to 10.0

[a]Duration on Therapy is calculated as the time between first dose date and last dose date in each treatment arm.

[b]Total Dose Administered for a participant is the total doses that the participant took.

[c]Average Daily Dose Administered for a participant is calculated by the Total Dose Administered divided by the total number of days when the participant took non-zero doses.

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adexsum]

表 2.7.4-16　投与期間の分布

005 試験　IA2（APaT）（日本人集団）

Exposure by Duration

(Japan APaT Population)

	Belzutifan (N=20)			Everolimus (N=24)		
	n	(%)	Person-years	n	(%)	Person-years
Duration of Exposure						
> 0 m	20	(100.0)	20.9	24	(100.0)	16.8
>=1 m	17	(85.0)	20.7	23	(95.8)	16.7
>=3 m	14	(70.0)	20.2	15	(62.5)	15.6
>=6 m	12	(60.0)	19.6	13	(54.2)	14.8
>=9 m	12	(60.0)	19.6	9	(37.5)	12.3
>=12 m	12	(60.0)	19.6	6	(25.0)	9.8
>=18 m	7	(35.0)	13.0	4	(16.7)	7.1
>=24 m	2	(10.0)	4.3	0	(0.0)	0.0

Each participant is counted once on each applicable duration category row.
Duration of exposure is the time from the first dose date to the last dose date.
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adexsum]

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

全集団のベースライン時の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、両投与群で概して同様であったが[2.7.4.1.3 項]、日本人集団では複数の患者特性に両投与群の不均衡が認められた。日本人集団においては、層別因子である IMDC リスク分類（予後良好は MK-6482群：15.0%、エベロリムス群：41.7%）及び VEGF/VEGF 受容体標的療法の前治療歴数（1は MK-6482群：70.0%、エベロリムス群：54.2%）に不均衡が認められた。その他の患者特性のうち、投与群間で20%を超える不均衡が認められたものは、年齢（65歳未満は MK-6482群：55.0%、エベロリムス群：29.2%）であった[表 2.7.4-17]。

表 2.7.4-17 患者の特性
005 試験 IA2（APaT）（日本人集団）

Participant Characteristics
(Japan APaT Population)

	Belzutifan		Everolimus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	20		24		44	
Sex						
Male	19	(95.0)	18	(75.0)	37	(84.1)
Female	1	(5.0)	6	(25.0)	7	(15.9)
Age (Years)						
< 65	11	(55.0)	7	(29.2)	18	(40.9)
>= 65	9	(45.0)	17	(70.8)	26	(59.1)
Mean	64.0		67.7		66.0	
SD	9.8		10.1		10.0	
Median	64.0		67.0		67.0	
Range	48 to 90		38 to 84		38 to 90	
Race						
Asian	20	(100.0)	24	(100.0)	44	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	20	(100.0)	24	(100.0)	44	(100.0)
Age (Years)						
< 65	11	(55.0)	7	(29.2)	18	(40.9)
>=65 to <75	7	(35.0)	12	(50.0)	19	(43.2)
>=75 to <85	1	(5.0)	5	(20.8)	6	(13.6)
>=85	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
Geographic Region of Enrolling Site						
Rest of the World	20	(100.0)	24	(100.0)	44	(100.0)
Karnofsky Performance Scale						
90/100	20	(100.0)	22	(91.7)	42	(95.5)
70/80	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(4.5)
ECOG Performance Status						
0	14	(70.0)	19	(79.2)	33	(75.0)
1	6	(30.0)	4	(16.7)	10	(22.7)
2	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(2.3)

Participant Characteristics
(Japan APaT Population)

	Belzutifan		Everolimus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IMDC Risk Categories						
Favorable	3	(15.0)	10	(41.7)	13	(29.5)
Intermediate	17	(85.0)	14	(58.3)	31	(70.5)
IMDC Risk Categories 2						
Favorable	3	(15.0)	10	(41.7)	13	(29.5)
Intermediate or Poor	17	(85.0)	14	(58.3)	31	(70.5)
Sites of Metastatic Disease - Lung [a]						
Yes	13	(65.0)	19	(79.2)	32	(72.7)
No	7	(35.0)	5	(20.8)	12	(27.3)
Sites of Metastatic Disease - Lymph Node [a]						
Yes	7	(35.0)	8	(33.3)	15	(34.1)
No	13	(65.0)	16	(66.7)	29	(65.9)
Sites of Metastatic Disease - Bone [a]						
Yes	12	(60.0)	12	(50.0)	24	(54.5)
No	8	(40.0)	12	(50.0)	20	(45.5)
Sites of Metastatic Disease - Liver [a]						
Yes	4	(20.0)	3	(12.5)	7	(15.9)
No	16	(80.0)	21	(87.5)	37	(84.1)
Sites of Metastatic Disease - Adrenal Gland [a]						
Yes	4	(20.0)	4	(16.7)	8	(18.2)
No	16	(80.0)	20	(83.3)	36	(81.8)
Number of Organs Involved with Disease at Baseline						
1	2	(10.0)	4	(16.7)	6	(13.6)
>= 2	18	(90.0)	20	(83.3)	38	(86.4)
RCC Histology						
Clear Cell	19	(95.0)	23	(95.8)	42	(95.5)
Clear Cell Component	1	(5.0)	1	(4.2)	2	(4.5)
Sarcomatoid Feature						
Yes	1	(5.0)	2	(8.3)	3	(6.8)

Participant Characteristics
(Japan APaT Population)

	Belzutifan		Everolimus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
No	16	(80.0)	21	(87.5)	37	(84.1)
Unknown	3	(15.0)	1	(4.2)	4	(9.1)
RCC Stage at Initial Diagnosis						
I	2	(10.0)	3	(12.5)	5	(11.4)
II	1	(5.0)	2	(8.3)	3	(6.8)
III	7	(35.0)	5	(20.8)	12	(27.3)
IV	10	(50.0)	14	(58.3)	24	(54.5)
Prior Oncologic Radiation						
Yes	8	(40.0)	5	(20.8)	13	(29.5)
No	12	(60.0)	19	(79.2)	31	(70.5)
Prior Nephrectomy						
Yes	16	(80.0)	16	(66.7)	32	(72.7)
No	4	(20.0)	8	(33.3)	12	(27.3)
Number of prior VEGF/VEGF receptor targeted therapies						
1	14	(70.0)	13	(54.2)	27	(61.4)
2-3	6	(30.0)	11	(45.8)	17	(38.6)
Number of prior lines of therapy						
1	5	(25.0)	8	(33.3)	13	(29.5)
2	10	(50.0)	6	(25.0)	16	(36.4)
3	5	(25.0)	10	(41.7)	15	(34.1)

SD=Standard deviation.
[a]The sites are five most common metastatic sites and ordered decreasingly by the frequency in total of the two treatment arms.
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl]

2.7.4.7.2.3 有害事象

2.7.4.7.2.3.1 有害事象の解析

2.7.4.7.2.3.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.7.2.3.1.1.1 有害事象の要約

有害事象及び副作用は、いずれの投与群においても全例に発現した。重篤な有害事象、Grade 3以上の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 2.7.4-18]。死亡に至った有害事象はMK-6482群で1例認められ、本事象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[2.7.4.7.2.3.1.2 項]。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 2.7.4-18]。曝露期間で調整した有害事象の発現率では、Grade 3以上の有害事象（MK-6482群：12.12 Events/100 person-months、エベロリムス群：11.81 Events/100 person-months、以下同順）及び死亡に至った有害事象（0.38 Events/100 person-months、0.00 Events/100 person-months）を除く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（[5.3.5.4.5:

P005V02_J_list] Table 3-2）。

有害事象の要約において、日本人集団の結果は全集団と大きく異ならなかった。

表 2.7.4-18 有害事象の要約
005 試験 IA2（APaT）（日本人集団）

Adverse Event Summary
(Japan APaT Population)

	Belzutifan		Everolimus	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	20		24	
with one or more adverse events	20	(100.0)	24	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related[a] adverse events	20	(100.0)	24	(100.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	7	(35.0)	11	(45.8)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	7	(35.0)	9	(37.5)
with serious adverse events	6	(30.0)	9	(37.5)
with serious drug-related adverse events	4	(20.0)	6	(25.0)
who died	1	(5.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	1	(5.0)	0	(0.0)
with any dose modification[b] due to an adverse event	10	(50.0)	16	(66.7)
with any dose interruption due to an adverse event	10	(50.0)	12	(50.0)
with any dose reduction due to an adverse event	2	(10.0)	8	(33.3)
discontinued any drug due to an adverse event	1	(5.0)	2	(8.3)
discontinued any drug due to a serious adverse event	1	(5.0)	1	(4.2)

[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.

Grades are based on NCI CTCAE 5.0.

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.

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adae]

2.7.4.7.2.3.1.1.2 全有害事象

有害事象はいずれの投与群においても、全例に認められた。

主な有害事象（発現割合20%以上）は、MK-6482群で貧血（16例、80.0%）、並びに ALT 増加、AST 増加、食欲減退、倦怠感、悪心、血小板数減少及び発熱（各4例、20.0%）、エベロリムス群で口内炎（11例、45.8%）、貧血（9例、37.5%）、血中クレアチニン増加及び間質性肺疾患（各7例、29.2%）、そう痒症（6例、25.0%）並びに発熱及び高血糖（各5例、20.8%）であった[表 2.7.4-19]。

貧血及び食欲減退の発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して20%以上高かった。また、口内炎、血中クレアチニン増加及び間質性肺疾患の発現割合は、エベロリムス群が MK-6482群と比較して20%以上高かった[表 2.7.4-19]。

2.7.4.7.2.3.1.1.3 Grade 3以上の有害事象

主な Grade 3以上の有害事象（発現割合10%以上）は、MK-6482群で貧血（5例、25.0%）及び低酸素症（2例、10.0%）、エベロリムス群で貧血及び高血糖（各3例、12.5%）であった[表 2.7.4-19]。

両投与群で10%以上の差がみられた Grade 3以上の有害事象は貧血（MK-6482群：25.0%、エベロリムス群：12.5%、以下同順）及び低酸素症（10.0%、0.0%）のみであった[表 2.7.4-19]。

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）

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
(Japan APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	20		20		24		24	
with one or more adverse events	20	(100.0)	7	(35.0)	24	(100.0)	11	(45.8)
with no adverse events	0	(0.0)	13	(65.0)	0	(0.0)	13	(54.2)
血液およびリンパ系障害	**17**	**(85.0)**	**6**	**(30.0)**	**10**	**(41.7)**	**3**	**(12.5)**
貧血	16	(80.0)	5	(25.0)	9	(37.5)	3	(12.5)
眼障害	**2**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(20.8)**	**0**	**(0.0)**
胃腸障害	**12**	**(60.0)**	**1**	**(5.0)**	**14**	**(58.3)**	**0**	**(0.0)**
便秘	2	(10.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
下痢	1	(5.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)
悪心	4	(20.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
口内炎	2	(10.0)	0	(0.0)	11	(45.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11**	**(55.0)**	**1**	**(5.0)**	**9**	**(37.5)**	**0**	**(0.0)**
疲労	3	(15.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
倦怠感	4	(20.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
発熱	4	(20.0)	0	(0.0)	5	(20.8)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**4**	**(20.0)**	**1**	**(5.0)**	**4**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	2	(10.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**7**	**(35.0)**	**3**	**(15.0)**	**8**	**(33.3)**	**1**	**(4.2)**
帯状疱疹	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(5.0)**	**1**	**(5.0)**	**3**	**(12.5)**	**1**	**(4.2)**
臨床検査	**8**	**(40.0)**	**2**	**(10.0)**	**13**	**(54.2)**	**0**	**(0.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(20.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
(Japan APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**8**	**(40.0)**	**2**	**(10.0)**	**13**	**(54.2)**	**0**	**(0.0)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(20.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(29.2)	0	(0.0)
血小板数減少	4	(20.0)	1	(5.0)	4	(16.7)	0	(0.0)
体重減少	2	(10.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**8**	**(40.0)**	**3**	**(15.0)**	**12**	**(50.0)**	**6**	**(25.0)**
食欲減退	4	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂質異常症	1	(5.0)	1	(5.0)	4	(16.7)	1	(4.2)
高血糖	2	(10.0)	1	(5.0)	5	(20.8)	3	(12.5)
筋骨格系および結合組織障害	**3**	**(15.0)**	**1**	**(5.0)**	**5**	**(20.8)**	**0**	**(0.0)**
神経系障害	**4**	**(20.0)**	**1**	**(5.0)**	**3**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**
味覚不全	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)
頭痛	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	**2**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
不眠症	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**2**	**(10.0)**	**1**	**(5.0)**	**4**	**(16.7)**	**1**	**(4.2)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6**	**(30.0)**	**2**	**(10.0)**	**14**	**(58.3)**	**2**	**(8.3)**
呼吸困難	3	(15.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
低酸素症	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(29.2)	1	(4.2)
皮膚および皮下組織障害	**8**	**(40.0)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(66.7)**	**2**	**(8.3)**
皮膚乾燥	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	3	(15.0)	0	(0.0)	6	(25.0)	0	(0.0)

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
(Japan APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**8**	**(40.0)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(66.7)**	**2**	**(8.3)**
発疹	1	(5.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	0	(0.0)

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.

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.

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adae]

2.7.4.7.2.3.1.1.4 副作用

副作用はいずれの投与群においても、全例に認められた[表 2.7.4-20]。

主な副作用（発現割合10%以上）は MK-6482群で貧血（16例、80.0%）、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、疲労、倦怠感及び血小板数減少（各3例、15.0%）並びに呼吸困難、肝機能異常、低酸素症、発熱及び口内炎（各2例、10.0%）、エベロリムス群で口内炎（11例、45.8%）、間質性肺疾患（7例、29.2%）、血中クレアチニン増加（6例、25.0%）、高血糖（5例、20.8%）、血小板数減少、そう痒症及び脂質異常症（各4例、16.7%）並びに貧血、肝機能異常及び発疹（各3例、12.5%）であった[表 2.7.4-20]。

2.7.4.7.2.3.1.1.5 Grade 3以上の副作用

主な Grade 3以上の副作用（発現割合10%以上）は、MK-6482群で貧血（5例、25.0%）及び低酸素症（2例、10.0%）、エベロリムス群で高血糖（3例、12.5%）であった[表 2.7.4-20]。

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）

Participants With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in Any Column)
(Japan APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	20		20		24		24	
with one or more adverse events	20	(100.0)	7	(35.0)	24	(100.0)	9	(37.5)
with no adverse events	0	(0.0)	13	(65.0)	0	(0.0)	15	(62.5)
血液およびリンパ系障害	**17**	**(85.0)**	**6**	**(30.0)**	**4**	**(16.7)**	**1**	**(4.2)**
貧血	16	(80.0)	5	(25.0)	3	(12.5)	1	(4.2)
播種性血管内凝固	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	**5**	**(25.0)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(54.2)**	**0**	**(0.0)**
便秘	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	1	(5.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
悪心	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
口内炎	2	(10.0)	0	(0.0)	11	(45.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9**	**(45.0)**	**1**	**(5.0)**	**4**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**
疲労	3	(15.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
倦怠感	3	(15.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
多臓器機能不全症候群	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
発熱	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**3**	**(15.0)**	**1**	**(5.0)**	**3**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**
肝不全	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	2	(10.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**1**	**(5.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(16.7)**	**1**	**(4.2)**

Participants With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in Any Column)
(Japan APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**1**	**(5.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(16.7)**	**1**	**(4.2)**
眼感染	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	1	(4.2)
臨床検査	**5**	**(25.0)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(45.8)**	**0**	**(0.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(15.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(15.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(25.0)	0	(0.0)
心電図ＱＲＳ群延長	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数減少	3	(15.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**4**	**(20.0)**	**1**	**(5.0)**	**12**	**(50.0)**	**5**	**(20.8)**
食欲減退	3	(15.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	1	(4.2)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(20.8)	3	(12.5)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(8.3)
低カルシウム血症	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	**1**	**(5.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**
味覚不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
頭痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4**	**(20.0)**	**2**	**(10.0)**	**10**	**(41.7)**	**1**	**(4.2)**
呼吸困難	2	(10.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
低酸素症	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(29.2)	1	(4.2)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(50.0)**	**1**	**(4.2)**
皮膚乾燥	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Participants With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in Any Column)
(Japan APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(50.0)**	**1**	**(4.2)**
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
そう痒症	1	(5.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Adverse event terms are based on MedDRA version 26.0.
Grades are based on NCI CTCAE version 5.0.
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adae]

2.7.4.7.2.3.1.2 死亡

死亡に至った有害事象は、MK-6482群で1例（多臓器機能不全症候群）に認められ、本事象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[表 2.7.4-18]（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-9）。エベロリムス群において、死亡に至った有害事象は認められなかった。MK-6482群の多臓器機能不全症候群により死亡に至った患者の詳細を以下に叙述する（[5.3.5.1.2: P005V02] 16.2.7.2項）。

死亡に至った副作用の1例（MK-6482群、患者　　）

本患者は4 歳の日本人男性で、組入れ時点で前治療歴（スニチニブ単独療法、カボザンチニブ単独療法及びニボルマブ単独療法の逐次療法歴）のある切除不能な局所進行又は転移性 ccRCC を有していた。スクリーニング時点での ECOG PS は0であった。

Day 12に発熱（Grade 1）（期間中の最高 Grade、以下同様）、Day 13に頭痛（Grade 1）、Day 15に ALT 増加（Grade 1）、AST 増加（Grade 2）及び血小板数減少（Grade 2）を発現し、AST 増加及び血小板数減少のため治験薬を休薬した。その後、Day 20に、患者は自宅で意識不明の状態で発見され、入院となった。同日、多臓器機能不全症候群（Grade 5）、播種性血管内凝固（Grade 4）、低カルシウム血症（Grade 4）、肝不全（Grade 4）及び敗血症（Grade 3）の発現が認められ、休薬中であった治験薬は投与再開されることなく多臓器機能不全症候群のため投与中止となった（治験薬投与最終日は Day 14）。Day 22に脳浮腫（Grade 3）及び痙攣発作（Grade 2）、Day 29に真菌血症（Grade 2）、Day 32に下痢（Grade 1）、Day 43に脳膿瘍（Grade 2）を発現し、本患者は、Day 45に多臓器機能不全症候群により死亡した。播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群は重篤と判定され、敗血症、脳浮腫、痙攣発作、真菌血症及び脳膿瘍以外は、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。

2.7.4.7.2.3.1.3 その他の重篤な有害事象

主な重篤な有害事象（発現例数2例以上）は、MK-6482群で低酸素症（2例、10.0%）、エベロリムス群で間質性肺疾患（2例、8.3%）であった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-10）。これらの事象は、いずれも副作用と判定された（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-11）。日本人集団で発現した重篤な有害事象の一覧を[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 4-2に示す。

2.7.4.7.2.3.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.7.2.3.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、MK-6482群で1例（5.0%）（多臓器機能不全症候群）、エベロリムス群で2例（8.3%）（血中クレアチニン増加及び間質性肺疾患）に認められた（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-12）。これらの事象は、いずれも副作用と判定された（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-13）。

2.7.4.7.2.3.1.4.2 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は、MK-6482群で2例（10.0%）（疲労及び低酸素症）、エベロリムス群で8例（33.3%）に認められた（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-16）。これらの事象は、いずれも副作用と判定された（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-17）。発現例数が2例以上の治験薬の減量に至った有害事象は、エベロリムス群の口内炎、血中クレアチニン増加及び高血糖（各2例、8.3%）のみであった。

2.7.4.7.2.3.1.4.3 治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至った有害事象は、MK-6482群で10例（50.0%）、エベロリムス群で12例（50.0%）に認められた（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-14）。治験薬の休薬に至った副作用は、MK-6482群で7例（35.0%）、エベロリムス群で10例（41.7%）に認められた（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-15）。

主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合10%以上）は、MK-6482群で AST 増加（3例、15.0%）、並びに発熱、血小板数減少及び低酸素症（各2例、10.0%）、エベロリムス群で間質性肺疾患（3例、12.5%）、並びに発熱及び高トリグリセリド血症（各2例、8.3%）であった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-14）。

このうち、MK-6482群の AST 増加（3例、15.0%）、血小板数減少及び低酸素症（各2例、10.0%）、並びに発熱（1例、5.0%）、エベロリムス群の間質性肺疾患（3例、12.5%）、高トリグリセリド血症（2例、8.3%）及び発熱（1例、4.2%）は治験薬との因果関係ありと判定された（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-15）。

2.7.4.7.2.3.1.4.4　MK-6482と関連がある事象

MK-6482と関連がある事象のうち、臨床上特に重要な貧血及び低酸素症について、詳細を以下に示す。

2.7.4.7.2.3.1.4.4.1　貧血

貧血はMK-6482群で16例（80.0%）、エベロリムス群で9例（37.5%）に認められ、MK-6482群の発現割合がエベロリムス群と比較して高かった[表 2.7.4-21]。MK-6482群の全例及びエベロリムス群の3例が副作用と判定された。Grade 3以上の貧血は、MK-6482群で5例（25.0%）、エベロリムス群で3例（12.5%）に認められた。Grade 4及び5の貧血はいずれの投与群でも認められなかった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 4-3）。重篤な貧血は、MK-6482群では認められず、エベロリムス群で1例に認められた。治験薬の投与中止又は減量に至った貧血は、いずれの投与群でも認められなかった。治験薬の休薬に至った貧血は、MK-6482群でのみ治験薬投与85日目に1例（5.0%）に認められたが、回復した（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 4-3）。

MK-6482群で貧血が認められた16例のうち、11例（68.8%）はESA投与のみ、3例（18.8%）はESA投与及び輸血による治療を行った（輸血のみの治療を行った患者はいなかった）（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-23）。MK-6482群におけるESA投与回数の中央値は9.0回（範囲：1～19回）、輸血回数の中央値は6回（範囲：3～10回）であった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-24、Table 3-25）。

エベロリムス群で貧血が認められた9例のうち、1例（11.1%）はESA投与及び輸血、3例（33.3%）は輸血のみによる治療を行った（ESA投与のみの治療を行った患者はいなかった）（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-23）。エベロリムス群においてESA投与による治療を行った1例の投与回数は3回、輸血回数の中央値は1回（範囲：1～2回）であった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-24、Table 3-25）。

表 2.7.4-21 貧血の要約
005 試験 IA2（APaT）（日本人集団）

Adverse Event Summary
Anemia
(Japan APaT Population)

	Belzutifan		Everolimus	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	20		24	
with one or more adverse events	16	(80.0)	9	(37.5)
with no adverse event	4	(20.0)	15	(62.5)
with drug-related[a] adverse events	16	(80.0)	3	(12.5)
with toxicity grade 3-5 adverse events	5	(25.0)	3	(12.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	5	(25.0)	1	(4.2)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(4.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
with any dose modification[b] due to an adverse event	1	(5.0)	0	(0.0)
with any dose interruption due to an adverse event	1	(5.0)	0	(0.0)
with any dose reduction due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious adverse event	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.
Grades are based on NCI CTCAE 5.0.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adae]

2.7.4.7.2.3.1.4.4.2 低酸素症

低酸素症は MK-6482群で2例（10.0%）に認められ、エベロリムス群では認められなかった[表 2.7.4-22]。MK-6482群で発現した低酸素症はいずれも Grade 3及び重篤な副作用と判定された。2例中1例は治験薬の休薬及び減量に至った低酸素症を発現し、1例は治験薬の休薬に至った低酸素症を発現した。いずれの低酸素症も治験薬の投与中止には至らなかった。

いずれの患者も酸素投与による治療を要したが（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-30）、1例は回復し、もう1例は軽快した（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 4-3）。

表 2.7.4-22　低酸素症の要約
005 試験　IA2（APaT）（日本人集団）

Adverse Event Summary
Hypoxia
(Japan APaT Population)

	Belzutifan		Everolimus	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	20		24	
with one or more adverse events	2	(10.0)	0	(0.0)
with no adverse event	18	(90.0)	24	(100.0)
with drug-related[a] adverse events	2	(10.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	2	(10.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	2	(10.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	2	(10.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	2	(10.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
with any dose modification[b] due to an adverse event	2	(10.0)	0	(0.0)
with any dose interruption due to an adverse event	2	(10.0)	0	(0.0)
with any dose reduction due to an adverse event	1	(5.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious adverse event	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.
Grades are based on NCI CTCAE 5.0.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source:　[P005V02MK6482: adam-adsl; adae]

2.7.4.7.2.3.2　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、[5.3.5.1.2: P005V02] 16.2.7.2項に示す。

2.7.4.7.2.4　臨床検査値の評価

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（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 5-1）。また、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（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 5-1）。ただし、ヘモグロビン値及び血糖値のいずれにおいても、一部の評価時点では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数が少ないため、解釈に注意が必要である。

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。投与群間で2例以上の差が認められたGrade 3～4の臨床検査値異常は、ALT 増加、低アルブミン血症及び血小板数減少［MK-6482群：各2/20例（10.0%）、エベロリムス群：各0/24例（0%）、以下同順］、血中ビリルビン増加［2/19例（10.5%）、0/23例（0%）］、貧血［6/20例（30.0%）、3/24例（12.5%）］並びに高トリグリセリド血症［1/20例（5.0%）、6/24例（25.0%）］であった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 5-2）。

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（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 3-35）。

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

心拍数、並びに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、各評価時点において両投与群で同程度であった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 6-1）。ただし、一部の評価時点ではベースライン及びベースライン以降にバイタルサインを測定できた患者数が少ないため、解釈に注意が必要である。

酸素飽和度のベースラインからの平均変化量（低下量）は MK-6482群がエベロリムス群と比較して大きかった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 6-1）。

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1.86%、2.94%、2.57%及び2.47%、エベロリムス群で-0.85%、-0.20%、-2.28%及び-0.51%であった（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 6-1）。

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（[5.3.5.4.5: P005V02_J_list] Table 6-2）。

2.7.4.8 安全性のまとめ

005試験

投与期間は MK-6482群がエベロリムス群と比較して長かったが、有害事象（Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は両投与群で同程度であり、治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった。これは主に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が、エベロリムス群と比較して MK-6482群で低かったことによるものであった（14.7% vs 5.9%）。また、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。

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。

両投与群で多く発現した有害事象は、既知の安全性プロファイルと一貫していた。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。

MK-6482と関連がある事象として、貧血、低酸素症、呼吸困難、疲労、悪心、浮動性めまい及び体重増加が設定されている。なお、体重増加は005試験の IA1の結果を踏まえ、MK-6482と関連がある事象に追加された。MK-6482と関連がある事象のうち、貧血及び低酸素症は臨床上特に重要な事象であり、005試験では、すべての患者の貧血及び低酸素症を血液学的検査及びパルスオキシメトリーでモニタリングした。

MK-6482群で貧血を発現した患者の過半数は Grade 1又は2であり、治験薬の用量変更、ESA 投与又は輸血により管理可能であった。貧血の約半数は回復又は軽快した。MK-6482群で低酸素症を発現した患者の大部分は Grade 3であったものの、治験薬の用量変更又は酸素投与により管理可能であった。低酸素症の大部分は回復した。MK-6482群で治験薬の投与中止に至った貧血又は低酸素症を発現した患者はわずかであった。

005試験における貧血及び低酸素症の発現割合、程度、並びに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。

なお、005試験の日本人集団での安全性の結果は、全集団の結果と概して同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

004試験

有害事象の発現割合は、有害事象の要約のすべてのカテゴリで安全性集積患者集団と比較して同程度又は低かった。また、曝露期間で調整した有害事象の発現率においても、004試験は有害事象の要約のすべてのカテゴリで安全性集積患者集団より数値的に低かった。

MK-6482と関連がある事象として、貧血、低酸素症、呼吸困難、疲労、悪心、浮動性めまい及び体重増加が設定されている。これらのうち、貧血及び低酸素症は臨床上特に重要な事象であり、004試験では、すべての患者の貧血及び低酸素症を血液学的検査及びパルスオキシメトリーでモニタリングした。貧血を発現した患者の大部分は Grade 1又は2であり、治験薬の用量変更、ESA 投与又は輸血により管理可能であった。貧血の21.8%は回復した。治験薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。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

低酸素症を発現した患者が1例認められたが、治験薬の減量により管理可能かつ回復した。安全性集積患者集団ではより多くの低酸素症が認められたが、治験薬の投与中止に至った低酸素症は

ほとんど認められず、用量変更及び酸素投与により管理可能であった。

2.7.4.9 付録

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）

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
(APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		372		360		360	
with one or more adverse events	369	(99.2)	230	(61.8)	357	(99.2)	225	(62.5)
with no adverse events	3	(0.8)	142	(38.2)	3	(0.8)	135	(37.5)
血液およびリンパ系障害	**310**	**(83.3)**	**127**	**(34.1)**	**223**	**(61.9)**	**70**	**(19.4)**
貧血	308	(82.8)	121	(32.5)	204	(56.7)	65	(18.1)
眼障害	**43**	**(11.6)**	**3**	**(0.8)**	**27**	**(7.5)**	**0**	**(0.0)**
胃腸障害	**190**	**(51.1)**	**20**	**(5.4)**	**242**	**(67.2)**	**30**	**(8.3)**
便秘	62	(16.7)	0	(0.0)	29	(8.1)	0	(0.0)
下痢	44	(11.8)	4	(1.1)	71	(19.7)	4	(1.1)
悪心	67	(18.0)	2	(0.5)	41	(11.4)	1	(0.3)
口内炎	13	(3.5)	0	(0.0)	136	(37.8)	12	(3.3)
嘔吐	48	(12.9)	3	(0.8)	32	(8.9)	3	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**231**	**(62.1)**	**24**	**(6.5)**	**227**	**(63.1)**	**29**	**(8.1)**
無力症	54	(14.5)	7	(1.9)	61	(16.9)	10	(2.8)
疲労	117	(31.5)	6	(1.6)	91	(25.3)	13	(3.6)
末梢性浮腫	60	(16.1)	0	(0.0)	61	(16.9)	1	(0.3)
発熱	22	(5.9)	3	(0.8)	46	(12.8)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**126**	**(33.9)**	**43**	**(11.6)**	**145**	**(40.3)**	**62**	**(17.2)**
臨床検査	**145**	**(39.0)**	**27**	**(7.3)**	**152**	**(42.2)**	**26**	**(7.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45	(12.1)	5	(1.3)	32	(8.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43	(11.6)	5	(1.3)	32	(8.9)	1	(0.3)
血中クレアチニン増加	32	(8.6)	0	(0.0)	44	(12.2)	1	(0.3)

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
(APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**128**	**(34.4)**	**26**	**(7.0)**	**188**	**(52.2)**	**54**	**(15.0)**
食欲減退	54	(14.5)	4	(1.1)	57	(15.8)	0	(0.0)
高血糖	10	(2.7)	2	(0.5)	54	(15.0)	20	(5.6)
高トリグリセリド血症	14	(3.8)	0	(0.0)	53	(14.7)	18	(5.0)
筋骨格系および結合組織障害	**168**	**(45.2)**	**14**	**(3.8)**	**123**	**(34.2)**	**13**	**(3.6)**
関節痛	54	(14.5)	2	(0.5)	27	(7.5)	0	(0.0)
背部痛	55	(14.8)	3	(0.8)	30	(8.3)	2	(0.6)
神経系障害	**129**	**(34.7)**	**15**	**(4.0)**	**83**	**(23.1)**	**9**	**(2.5)**
浮動性めまい	46	(12.4)	0	(0.0)	6	(1.7)	0	(0.0)
頭痛	45	(12.1)	2	(0.5)	27	(7.5)	1	(0.3)
精神障害	**45**	**(12.1)**	**1**	**(0.3)**	**34**	**(9.4)**	**2**	**(0.6)**
腎および尿路障害	**54**	**(14.5)**	**12**	**(3.2)**	**63**	**(17.5)**	**11**	**(3.1)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**151**	**(40.6)**	**63**	**(16.9)**	**187**	**(51.9)**	**44**	**(12.2)**
咳嗽	31	(8.3)	0	(0.0)	74	(20.6)	0	(0.0)
呼吸困難	56	(15.1)	6	(1.6)	51	(14.2)	10	(2.8)
低酸素症	54	(14.5)	39	(10.5)	4	(1.1)	4	(1.1)
肺臓炎	3	(0.8)	1	(0.3)	51	(14.2)	13	(3.6)
皮膚および皮下組織障害	**88**	**(23.7)**	**1**	**(0.3)**	**183**	**(50.8)**	**17**	**(4.7)**
そう痒症	29	(7.8)	0	(0.0)	60	(16.7)	5	(1.4)
発疹	17	(4.6)	0	(0.0)	68	(18.9)	5	(1.4)

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
(APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**38**	**(10.2)**	**9**	**(2.4)**	**39**	**(10.8)**	**15**	**(4.2)**

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.

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.

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adae]

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）

Participants With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in Any Column)
(APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		372		360		360	
with one or more adverse events	331	(89.0)	144	(38.7)	322	(89.4)	142	(39.4)
with no adverse events	41	(11.0)	228	(61.3)	38	(10.6)	218	(60.6)
血液およびリンパ系障害	**271**	**(72.8)**	**104**	**(28.0)**	**147**	**(40.8)**	**44**	**(12.2)**
貧血	267	(71.8)	101	(27.2)	123	(34.2)	39	(10.8)
血小板減少症	11	(3.0)	1	(0.3)	24	(6.7)	0	(0.0)
胃腸障害	**90**	**(24.2)**	**4**	**(1.1)**	**192**	**(53.3)**	**17**	**(4.7)**
下痢	22	(5.9)	2	(0.5)	57	(15.8)	2	(0.6)
悪心	39	(10.5)	1	(0.3)	21	(5.8)	1	(0.3)
口内炎	9	(2.4)	0	(0.0)	125	(34.7)	12	(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**134**	**(36.0)**	**8**	**(2.2)**	**136**	**(37.8)**	**18**	**(5.0)**
無力症	32	(8.6)	4	(1.1)	39	(10.8)	7	(1.9)
疲労	79	(21.2)	1	(0.3)	60	(16.7)	7	(1.9)
末梢性浮腫	21	(5.6)	0	(0.0)	29	(8.1)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	**6**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**39**	**(10.8)**	**5**	**(1.4)**
臨床検査	**79**	**(21.2)**	**11**	**(3.0)**	**106**	**(29.4)**	**14**	**(3.9)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	(7.8)	3	(0.8)	19	(5.3)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	(7.5)	2	(0.5)	21	(5.8)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	10	(2.7)	0	(0.0)	24	(6.7)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**40**	**(10.8)**	**4**	**(1.1)**	**128**	**(35.6)**	**42**	**(11.7)**
食欲減退	24	(6.5)	0	(0.0)	35	(9.7)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.3)	0	(0.0)	37	(10.3)	16	(4.4)

Participants With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in Any Column)
(APaT Population)

	Belzutifan				Everolimus			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**40**	**(10.8)**	**4**	**(1.1)**	**128**	**(35.6)**	**42**	**(11.7)**
高トリグリセリド血症	3	(0.8)	0	(0.0)	45	(12.5)	17	(4.7)
筋骨格系および結合組織障害	**29**	**(7.8)**	**0**	**(0.0)**	**20**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**
神経系障害	**43**	**(11.6)**	**0**	**(0.0)**	**34**	**(9.4)**	**0**	**(0.0)**
味覚不全	1	(0.3)	0	(0.0)	19	(5.3)	0	(0.0)
頭痛	22	(5.9)	0	(0.0)	8	(2.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**9**	**(2.4)**	**0**	**(0.0)**	**26**	**(7.2)**	**6**	**(1.7)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**79**	**(21.2)**	**36**	**(9.7)**	**108**	**(30.0)**	**16**	**(4.4)**
咳嗽	2	(0.5)	0	(0.0)	33	(9.2)	0	(0.0)
呼吸困難	31	(8.3)	2	(0.5)	19	(5.3)	2	(0.6)
低酸素症	44	(11.8)	32	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺臓炎	1	(0.3)	0	(0.0)	48	(13.3)	13	(3.6)
皮膚および皮下組織障害	**42**	**(11.3)**	**0**	**(0.0)**	**150**	**(41.7)**	**13**	**(3.6)**
そう痒症	17	(4.6)	0	(0.0)	47	(13.1)	5	(1.4)
発疹	10	(2.7)	0	(0.0)	56	(15.6)	4	(1.1)

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.

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

Adverse event terms are based on MedDRA version 26.0.

Grades are based on NCI CTCAE version 5.0.

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adae]

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）

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
(APaT Population)

	120 mg QD			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	61		61	
with one or more adverse events	61	(100.0)	27	(44.3)
with no adverse events	0	(0.0)	34	(55.7)
血液およびリンパ系障害	**57**	**(93.4)**	7	**(11.5)**
貧血	55	(90.2)	7	(11.5)
心臓障害	**12**	**(19.7)**	**1**	**(1.6)**
耳および迷路障害	**13**	**(21.3)**	**0**	**(0.0)**
眼障害	**25**	**(41.0)**	**3**	**(4.9)**
霧視	13	(21.3)	0	(0.0)
胃腸障害	**39**	**(63.9)**	**1**	**(1.6)**
腹痛	12	(19.7)	0	(0.0)
便秘	14	(23.0)	0	(0.0)
下痢	11	(18.0)	1	(1.6)
悪心	24	(39.3)	0	(0.0)
嘔吐	7	(11.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**51**	**(83.6)**	**3**	**(4.9)**
疲労	45	(73.8)	3	(4.9)
末梢性浮腫	9	(14.8)	0	(0.0)
免疫系障害	**7**	**(11.5)**	**1**	**(1.6)**
感染症および寄生虫症	**36**	**(59.0)**	**5**	**(8.2)**
ＣＯＶＩＤ－１９	8	(13.1)	1	(1.6)
上気道感染	11	(18.0)	0	(0.0)
尿路感染	8	(13.1)	1	(1.6)
傷害、中毒および処置合併症	**15**	**(24.6)**	**2**	**(3.3)**
臨床検査	**38**	**(62.3)**	**1**	**(1.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	(19.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(11.5)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	7	(11.5)	0	(0.0)
体重増加	10	(16.4)	1	(1.6)

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
(APaT Population)

	120 mg QD			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**17**	**(27.9)**	**1**	**(1.6)**
筋骨格系および結合組織障害	**34**	**(55.7)**	**1**	**(1.6)**
関節痛	13	(21.3)	0	(0.0)
背部痛	11	(18.0)	0	(0.0)
筋痙縮	7	(11.5)	0	(0.0)
筋肉痛	15	(24.6)	1	(1.6)
神経系障害	**50**	**(82.0)**	**3**	**(4.9)**
注意力障害	8	(13.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	28	(45.9)	0	(0.0)
頭痛	29	(47.5)	0	(0.0)
精神障害	**16**	**(26.2)**	**1**	**(1.6)**
不安	7	(11.5)	0	(0.0)
不眠症	9	(14.8)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**9**	**(14.8)**	**0**	**(0.0)**
生殖系および乳房障害	**13**	**(21.3)**	**1**	**(1.6)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**28**	**(45.9)**	**2**	**(3.3)**
咳嗽	7	(11.5)	0	(0.0)
呼吸困難	16	(26.2)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	**21**	**(34.4)**	**0**	**(0.0)**
血管障害	**16**	**(26.2)**	**7**	**(11.5)**
高血圧	9	(14.8)	6	(9.8)

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.

Adverse events up to 30 days of last dose are included.

Adverse event terms are based on MedDRA version 25.0

Grades are based on NCI CTCAE version 4.03.

Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adae]

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）

Participants With Drug-related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in Any Column)
(APaT Population)

	120 mg QD			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	61		61	
with one or more adverse events	61	(100.0)	11	(18.0)
with no adverse events	0	(0.0)	50	(82.0)
血液およびリンパ系障害	**55**	**(90.2)**	7	**(11.5)**
貧血	54	(88.5)	7	(11.5)
心臓障害	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**
動悸	4	(6.6)	0	(0.0)
耳および迷路障害	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**
眼障害	**14**	**(23.0)**	**0**	**(0.0)**
霧視	5	(8.2)	0	(0.0)
胃腸障害	**22**	**(36.1)**	**0**	**(0.0)**
口内乾燥	4	(6.6)	0	(0.0)
悪心	15	(24.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**40**	**(65.6)**	**3**	**(4.9)**
疲労	39	(63.9)	3	(4.9)
末梢性浮腫	5	(8.2)	0	(0.0)
臨床検査	**22**	**(36.1)**	**0**	**(0.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(11.5)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(6.6)	0	(0.0)
リンパ球数減少	4	(6.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**10**	**(16.4)**	**0**	**(0.0)**
筋骨格系および結合組織障害	**13**	**(21.3)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	5	(8.2)	0	(0.0)
筋肉痛	8	(13.1)	0	(0.0)

Participants With Drug-related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in Any Column)
(APaT Population)

	120 mg QD			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**30**	**(49.2)**	**0**	**(0.0)**
注意力障害	6	(9.8)	0	(0.0)
浮動性めまい	15	(24.6)	0	(0.0)
頭痛	11	(18.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12**	**(19.7)**	**1**	**(1.6)**
呼吸困難	11	(18.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**8**	**(13.1)**	**0**	**(0.0)**

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.

Adverse events up to 30 days of last dose are included.

Adverse event terms are based on MedDRA version 25.0

Grades are based on NCI CTCAE version 4.03.

Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-5 有害事象の要約

005 試験 IA2（Safety Run-in Cohort）

Adverse Event Summary
(Japan Safety Run in Cohort)

	Belzutifan	
	n	(%)
Participants in population	9	
with one or more adverse events	9	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)
with drug-related[a] adverse events	9	(100.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	4	(44.4)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	4	(44.4)
with serious adverse events	3	(33.3)
with serious drug-related adverse events	1	(11.1)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
with any dose modification[b] due to an adverse event	4	(44.4)
with any dose interruption due to an adverse event	1	(11.1)
with any dose reduction due to an adverse event	2	(22.2)
discontinued any drug due to an adverse event	2	(22.2)
discontinued any drug due to a serious adverse event	1	(11.1)

[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.

Grades are based on NCI CTCAE 5.0

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.

Database Cutoff Date: 13JUN2023

Source: [P005V02MK6482: adam-adsl; adae]

2.7.5　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。