表現型が UGT2B17 PM/CYP2C19 IM 及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM における MK-6482 の AUC0-inf 及び Cmax の比較を[表 2.7.6.2.9-6]に示す。

UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM における MK-6482の AUC0-inf は、同一用量（80又は120 mg）ごとに比べた場合、UGT2B17 PM/CYP2C19 IM よりも高かった。一方、MK-6482の Cmax は、UGT2B17 PM/CYP2C19 IM と UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM で類似していた。MK-6482の AUC0-inf の幾何平均比（90%信頼区間）は、パネル C（UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM での80 mg）／パネル A（UGT2B17 PM/CYP2C19 IM での80 mg）で1.33（1.13, 1.56）、パネル D（UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM での120 mg）／パネル B（UGT2B17 PM/CYP2C19 IM での120 mg）で1.27（1.07, 1.50）であった。

表 2.7.6.2.9-6 MK-6482 を単回経口投与した際の日本人健康被験者（各パネル：n=6）における表現型間の MK-6482 の薬物動態の比較
（Per-Protocol）（025 試験）

薬物動態パラメータ	パネルC 80 mg（PM/PM）／パネルA 80 mg（PM/IM）GMR (90% CI)	パネルD 120 mg（PM/PM）／パネルB 120 mg（PM/IM）GMR (90% CI)
AUC0-inf†	1.33 (1.13, 1.56)	1.27 (1.07, 1.50)‡
Cmax†	1.04 (0.88, 1.22)	1.06 (0.90, 1.25)

GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CI：信頼区間
PM/IM：UGT2B17 PM/CYP2C19 IM
PM/PM：UGT2B17/CYP2C19の両酵素がPM
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均の差及びその90%信頼区間を逆変換
‡ パネル D：n=5（治験薬投与後24時間に同意撤回したため）

Source: [5.3.3.3.2: P025] Table 11-2

2.7.6.2.9.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者24例を安全性解析対象集団に含めた。有害事象発現例数を[表 2.7.6.2.9-7]に、副作用発現例数を[表 2.7.6.2.9-8]に示す。

全体で、62.5%（24例中15例）の被験者が1件以上の有害事象を発現した。最も多く報告された有害事象（全体で5%以上）は、頭痛（41.7%）、便秘（16.7%）、悪心（12.5%）及び紅斑（8.3%）であった。すべての有害事象は軽度であった。全体で、58.3%（24例中14例）の被験者が1件以上の副作用を発現した。最も多く報告された副作用（全体で5%以上）は、頭痛（37.5%）、便秘（16.7%）、悪心（12.5%）及び紅斑（8.3%）であった。

死亡、他の重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象又は注目すべき事象はなかった。

表 2.7.6.2.9-7 日本人健康被験者に MK-6482 80 又は 120 mg を単回経口投与した際の有害事象発現例数（いずれかの群で発現割合 0%超）

（All Participants as Treated）（025 試験）

	パネルA 80 mg (PM/IM)		パネルB 120 mg (PM/IM)		パネルC 80 mg (PM/PM)		パネルD 120 mg (PM/PM)		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		6		6		24	
1件以上の有害事象を発現した被験者数	5	(83.3)	5	(83.3)	4	(66.7)	1	(16.7)	15	(62.5)
有害事象を発現しなかった被験者数	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(33.3)	5	(83.3)	9	(37.5)
耳および迷路障害	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.2)**
耳鳴	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
胃腸障害	**4**	**(66.7)**	**1**	**(16.7)**	**2**	**(33.3)**	**1**	**(16.7)**	**8**	**(33.3)**
便秘	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(16.7)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)
悪心	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	3	(12.5)
嘔吐	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
感染症および寄生虫症	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.2)**
上気道感染	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
臨床検査	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(8.3)**
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)
酸素飽和度低下	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(33.3)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(16.7)**
関節痛	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)
筋肉痛	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
四肢痛	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
神経系障害	**4**	**(66.7)**	**3**	**(50.0)**	**3**	**(50.0)**	**1**	**(16.7)**	**11**	**(45.8)**
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)
頭痛	4	(66.7)	3	(50.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	10	(41.7)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)

表 2.7.6.2.9-7 日本人健康被験者に MK-6482 80 又は 120 mg を単回経口投与した際の有害事象発現例数（いずれかの群で発現割合 0%超）
（All Participants as Treated）（025 試験）（続き）

	パネルA 80 mg (PM/IM)		パネルB 120 mg (PM/IM)		パネルC 80 mg (PM/PM)		パネルD 120 mg (PM/PM)		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.2)**
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.2)**
口腔咽頭不快感	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**2**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(12.5)**
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(8.3)
発疹	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)

すべての被験者を該当する行及び列ごとに1回カウントした。
PM/IM：UGT2B17 PM/CYP2C19 IM
PM/PM：UGT2B17/CYP2C19の両酵素がPM
MedDRA version 25.1

Source: [5.3.3.3.2: P025] Table 12-2

表 2.7.6.2.9-8 日本人健康被験者に MK-6482 80 又は 120 mg を単回経口投与した際の副作用発現例数（いずれかの群で発現割合 0%超）
（All Participants as Treated）（025 試験）

	パネルA 80 mg (PM/IM)		パネルB 120 mg (PM/IM)		パネルC 80 mg (PM/PM)		パネルD 120 mg (PM/PM)		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		6		6		24	
1件以上の有害事象を発現した被験者数	5	(83.3)	4	(66.7)	4	(66.7)	1	(16.7)	14	(58.3)
有害事象を発現しなかった被験者数	1	(16.7)	2	(33.3)	2	(33.3)	5	(83.3)	10	(41.7)
胃腸障害	**4**	**(66.7)**	**1**	**(16.7)**	**2**	**(33.3)**	**1**	**(16.7)**	**8**	**(33.3)**
便秘	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(16.7)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)
悪心	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	3	(12.5)
嘔吐	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
臨床検査	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.2)**
酸素飽和度低下	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(16.7)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(8.3)**
筋肉痛	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
四肢痛	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
神経系障害	**4**	**(66.7)**	**2**	**(33.3)**	**3**	**(50.0)**	**1**	**(16.7)**	**10**	**(41.7)**
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)
頭痛	4	(66.7)	2	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)	9	(37.5)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**2**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(12.5)**
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(8.3)
発疹	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)

すべての被験者を該当する行及び列ごとに1回カウントした。
PM/IM：UGT2B17 PM/CYP2C19 IM
PM/PM：UGT2B17/CYP2C19の両酵素がPM
MedDRA version 25.1

Source: [5.3.3.3.2: P025] Table 12-3

2.7.6.2.9.5　結論

【薬物動態】

- UGT2B17 PM/CYP2C19 IM 及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM である日本人健康被験者に MK-6482 80又は120 mg を単回経口投与した際、UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM の t1/2の幾何平均（80 mg：30.6時間、120 mg：32.8時間）は、UGT2B17 PM/CYP2C19 IM（80 mg：23.7時間、120 mg：22.6時間）より長かった。
- UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM における MK-6482の AUC0-inf は、同一用量（80又は120 mg）ごとに比べた場合、UGT2B17 PM/CYP2C19 IM よりも高かった。一方、MK-6482の Cmax は、UGT2B17 PM/CYP2C19 IM と UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM で類似していた。

【安全性】

- UGT2B17 PM/CYP2C19 IM 及び UGT2B17/CYP2C19の両酵素が PM である健康被験者に MK-6482 80及び120 mg を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.10　非日本人健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験（009試験）

治験総括報告書[5.3.3.4.1: P009]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.10.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたミダゾラムの薬物動態に対する MK-6482の反復投与の影響を評価する試験／009試験

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者を対象にミダゾラム2 mg を単独又は MK-6482を反復投与後に単回投与した際のミダゾラムの薬物動態を比較する。

【副次目的】

非日本人健康被験者にミダゾラムを併用投与した際の MK-6482の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

MK-6482の反復投与は、ミダゾラム2 mg を単回経口投与した際のミダゾラムの血漿中 AUC0-inf に大きな影響を及ぼさない。すなわち、ミダゾラムの血漿中 AUC0-inf の真の幾何平均比（ミダゾラム ＋MK-6482／ミダゾラム単独）は0.5～2.0の範囲内である。

試験デザイン

本試験は、15例（計画例数）の妊娠の可能性がない健康女性を対象とした、非無作為化、非盲検、投与順序固定、MK-6482の反復投与試験であった。第1日はミダゾラム2 mg を投与、第2～7日はMK-6482 120 mg を1日1回投与、第8日はMK-6482 120 mg 及びミダゾラム2 mg を併用投与した。第1期は第1日、第2期は第2～9日とした。

投与期間

反復（7日間）

用法・用量

第1及び8日にミダゾラム2 mg（2 mg/mL シロップ）を単回投与した。また、第2～8日に MK-6482 120 mg（市販候補製剤40-mg 錠 ×3錠）を1日1回投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.10-1]に示す。

表 2.7.6.2.10-1　治験薬の内容（009 試験）

薬剤	力価	剤形
ミダゾラム	2 mL/mL	シロップ
MK-6482	40-mg	錠剤

Source: [5.3.3.4.1: P009] 9.4.1 項

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}超32 kg/m^{2}以下、18歳以上60歳以下、推定クレアチニンクリアランスが70 mL/min 超で、CYP2C19の遺伝子型に基づき PM ではない妊娠の可能性がない健康女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中ミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラム（α-ヒドロキシミダゾラムともいう）測定用検体

を第1及び8日の投与前及び投与後24時間までの規定した時点で採取した。また、血漿中 MK-6482 測定用検体を第2及び8日の投与前及び投与後24時間までの規定した時点で採取した。ノンコンパートメント解析によりミダゾラム、1-ヒドロキシミダゾラム及び MK-6482の血漿中薬物動態パラメータ［Cmax、Tmax、AUC0-24、AUC0-inf、AUCext、Ctrough（C24）、t1/2及び Vz/F］を算出した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン（安静時）、酸素飽和度、12誘導心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

2期、固定順序デザインの試験に適した線形混合効果モデルを用いて、仮説を評価した。モデルには、処置（ミダゾラム単独、MK-6482＋ ミダゾラム）を固定効果として含めた。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、無構造型の共分散行列を用いて、処置間の不等分散を許容し、同一被験者内における2つの処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

ミダゾラムの AUC0-inf の幾何平均比（ミダゾラム単回経口投与 ＋ MK-6482反復投与／ミダゾラム単回経口投与）に対する90%信頼区間を算出した。MK-6482の反復投与はミダゾラム2 mg を単回経口投与した際のミダゾラムの血漿中 AUC0-inf に顕著な影響を及ぼさないという仮説は、ミダゾラムの AUC0-inf の幾何平均比の90%信頼区間が0.5～2.0の範囲内に含まれる場合に支持される。ミダゾラムの AUC0-24及び Cmax は自然対数変換後、同じモデルを用いて、幾何平均比及びその90%信頼区間を算出した。各処置における幾何平均及びその90%信頼区間も算出した。

【安全性】

安全性の評価は、主に有害事象の発現割合及び重症度に基づく。有害事象は、安全性データセットのすべての被験者から、処置ごとに、被験者数を表に示した。注目すべき検査及びベースラインからの変化の要約統計量を算出した。ベースラインは、すべての検査で第1日の投与前と定義した。

2.7.6.2.10.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.10-2]及び[表 2.7.6.2.10-3]に示す。

表 2.7.6.2.10-2　被験者の内訳

（All Participants as Treated Population）（009 試験）

	Total	
	n	(%)
総被験者数	14	
試験の内訳		
完了	14	(100.0)
治験薬投与の内訳		
投与開始	14	
完了	13	(92.9)
中止	1†	(7.1)
医師判断	1	(7.1)

試験の内訳及び治験薬投与の内訳では、最新の記録に基づき、各被験者を1回カウントした。
† 1例が、第8日の投与を中止した（最終投与は第7日）。

Source: [5.3.3.4.1: P009] 10.1 項、Table 10-1

表 2.7.6.2.10-3　被験者の背景
（All Participants as Treated Population）（009 試験）

	Total	
	n	(%)
総被験者数	14	
性別		
女性	14	(100.0)
年齢（歳）		
<=20	0	(0.0)
21 to <=30	0	(0.0)
31 to <=40	0	(0.0)
41 to <= 50	4	(28.6)
51 to <= 60	10	(71.4)
平均	52.7	
標準偏差	5.4	
中央値	54.0	
範囲	41 to 59	
人種		
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4	(28.6)
白人	10	(71.4)
民族		
ヒスパニック系又はラテン系	8	(57.1)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	6	(42.9)
身長（cm）		
データを有する被験者数	14	
平均	158.9	
標準偏差	7.1	
中央値	159.3	
範囲	150 to 177	
体重（kg）		
データを有する被験者数	14	
平均	68.9	
標準偏差	9.8	
中央値	69.8	
範囲	54 to 81	
Body Mass Index（kg/m^2）		
データを有する被験者数	14	
平均	27.1	
標準偏差	3.6	
中央値	27.3	
範囲	21 to 32	

Source: [5.3.3.4.1: P009] Table 10-2

2.7.6.2.10.3　薬物動態の結果

本試験では、全被験者14例から得られたデータを薬物動態解析に用いた。なお、このうち1例は第7日目までの投与は受けたものの、第8日の治験薬投与前ヘモグロビン値が11.3 g/dL と基準値の12 g/dL より低く、かつ当該患者のベースライン（14.0 g/dL）から15%を超えて低下したため、第8日以降の参加を取りやめた。したがって、第8日の薬物動態解析は当該症例を除外した13例にて、評価した。

非日本人健康被験者にミダゾラム2 mg を単独で単回経口投与と MK-6482 120 mg を1日1回反復経口投与にミダゾラム2 mg を併用投与した際のミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの比較を

[表 2.7.6.2.10-4]に示す。

ミダゾラムの AUC0-inf の幾何平均比（ミダゾラム ＋MK-6482／ミダゾラム単独）は0.60（90%信頼区間：0.53, 0.69）であり、ミダゾラム及び MK-6482併用時の AUC0-inf は約40%低下したものの、幾何平均比の90%信頼区間は0.5～2.0の範囲内であったため、MK-6482の反復投与はミダゾラム2 mg を単回経口投与した際のミダゾラムの AUC0-inf に顕著な影響を及ぼさないと判断した。また、ミダゾラムの Cmax の幾何平均比（ミダゾラム ＋MK-6482／ミダゾラム単独）は0.66（90%信頼区間：0.55, 0.78）であり、ミダゾラム及び MK-6482併用時の Cmax は約34%低下した。

表 2.7.6.2.10-4　非日本人健康被験者にミダゾラム 2 mg を単独で単回経口投与及び MK-6482 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与にミダゾラム 2 mg を併用投与した際のミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量並びに比較（009 試験）

薬物動態パラメータ	ミダゾラム			ミダゾラム ＋MK-6482			ミダゾラム ＋MK-6482／ミダゾラム単独		
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	GMR	90% CI	被験者内 %CV ‖
AUC0-inf (h·pg/mL) †	14	27700	(22800, 33700)	13	16700	(14300, 19500)	0.60	(0.53, 0.69)	19.2
AUC0-24 (h·pg/mL) †	14	26900	(22400, 32300)	13	16000	(13800, 18600)	0.60	(0.53, 0.67)	18.0
Cmax (pg/mL) †	14	11400	(9570, 13500)	13	7480	(6500, 8600)	0.66	(0.55, 0.78)	25.5
Tmax (h) ‡	14	0.50	(0.25, 2.00)	13	0.50	(0.25, 1.00)	-	-	-
t1/2 (h) §	14	5.12	47.7	13	4.63	48.6	-	-	-

GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより算出した最小二乗平均及びその90%信頼区間を逆変換
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均（幾何平均に基づく%CV = 100*sqrt[exp(s^2)-1]）。s^2は自然対数尺度上での被験者間分散の実現値。
‖ 被験者内%CV = 100×sqrt Sqrt[(σ_{Day1}^2 + σ_{Day8}^2 - 2*$\sigma_{Day1Day8}$)/2]。σ_{Day1}^2及び σ_{Day8}^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{Day1Day8}$は共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

Source: [5.3.3.4.1: P009] Table 11-1

2.7.6.2.10.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者14例を安全性解析対象集団に含めた。

本試験では2例（14.3%）で5件の有害事象が報告された（1例で4件、別の1例で1件）。いずれの有害事象も1件ずつ報告され、すべて軽度であった。このうち副作用は、MK-6482単独投与（第2～7日）後に報告された1例でみられた浮動性めまい、悪心、傾眠と別の1例でみられた発疹であった。報告された発疹は斑状丘疹状皮疹であり、MK-6482の投与を継続中の4日後に発疹は自然に回復した。MK-6482及びミダゾラム併用投与（第8日）後に有害事象は報告されなかった。

重篤な有害事象、死亡、有害事象による中止又は臨床的に重要な事象は認められなかった。

平均赤血球ヘモグロビン及び平均赤血球容積は、投与期間を通して概して変化しなかった。赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンはMK-6482の反復投与中に減少した。これは、MK-6482によるエリスロポエチン抑制のオンターゲット作用と一致していた。投与期間の終了（第7日）頃から最終投与14日（事後検査）まで、概して横ばいであった。網状赤血球も投与期間中に減少したが、事後検査までに回復した。

バイタルサイン、身体的／神経学的検査、心電図又は安全性に関連するその他の検査に、臨床的に意味のある所見はなかった。

2.7.6.2.10.5　結論

【薬物動態】

- MK-6482の反復投与は、ミダゾラム2 mg を単回経口投与した際のミダゾラムの AUC0-inf に顕著な影響を及ぼさなかった。
- ミダゾラムの AUC0-inf 及び Cmax の幾何平均比（ミダゾラム ＋MK-6482／ミダゾラム単独）は、それぞれ0.60（90%信頼区間：0.53, 0.69）及び0.66（90%信頼区間：0.55, 0.78）であった。

【安全性】

- MK-6482及びミダゾラム併用投与の忍容性は概して良好であった。

2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　進行 RCC 患者を対象とした第Ⅲ相試験［国際共同試験］（005試験）

2.7.6.3.1.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme LLC

治験実施計画書標題

PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法による前治療後に進行した進行 RCC 患者を対象として MK-6482とエベロリムスを比較する第Ⅲ相無作為化非盲検試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

RCC

実施医療機関（施設数）

多施設共同（23ヵ国、147施設）

進捗状況

本試験は継続中である。本2.7.6.3.1項には IA1（2022年11月1日）及び IA2（2023年6月13日）のデータカットオフ時点の結果を記載した。

治験開始日（第1症例の来院1の来院日）

2020年2月27日

治験デザイン

本試験は、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とエベロリムスの有効性及び安全性を比較する無作為化、実薬対照、多施設共同、非盲検、第Ⅲ相試験である（継続中）。合計746例を MK-6482群又はエベロリムス群のいずれかに1：1の比で無作為に割り付けた。無作為割付けは、IMDC 予後スコア（0、1～2又は3～6項目）及び進行 RCC に対する 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。

患者の画像評価は9週目、その後49週目までは8週間ごと、それ以降は12週間ごとに実施した。治験薬投与は、RECIST 1.1に基づく疾患進行確定、許容できない有害事象の発現、治験薬の投与が継続できないほどの併発疾患、治験担当医師の判断による治験の中止又は投与中止を要する管理上の理由が認められるまで継続した。

疾患進行確定以外の理由で治験薬投与を中止した患者に対しては、RECIST 1.1に基づく疾患進行確定、がんに対する他治療の開始、同意撤回、妊娠、死亡、追跡不能、治験の終了のいずれかに該当するまでフォローアップとして画像評価を継続した。

治験薬及び用法・用量・投与経路

治験薬	用法・用量	投与経路
MK-6482	120 mg QD	経口投与
エベロリムス	10 mg QD	経口投与

主な選択基準

- 18歳以上の切除不能な局所進行又は転移性 ccRCC を有する患者
- RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有する患者
- 局所進行又は転移性 RCC に対する全身療法として、PD-1/L1阻害剤及び VEGF-TKI を順に投与又は併用投与され、投与中又は投与後に疾患進行が認められた患者
- 全身性の前治療歴が3レジメン以下である患者
- KPS スコアが70%以上、及び十分な臓器機能を有する患者

目的及び評価項目

主要目的	主要評価項目
盲検化された中央画像判定機関（以下、中央判定）が RECIST 1.1に基づき評価した PFS について、MK-6482とエベロリムスを比較する。 仮説（H1）：中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した PFS について、MK-6482はエベロリムスに対して優越性を示す。	PFS：無作為割付けから最初に記録された疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
OS について、MK-6482とエベロリムスを比較する。 仮説（H2）：OS について、MK-6482はエベロリムスに対して優越性を示す。	OS：無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間
副次目的	副次評価項目
中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した ORR について、MK-6482とエベロリムスを比較する。 仮説（H3）：中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した ORR について、MK-6482はエベロリムスと比較して ORR を改善させる。	奏効：CR 又は PR
中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した DOR	DOR：CR 又は PR が最初に記録されてから疾

を評価する。	患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
安全性及び忍容性について、MK-6482とエベロリムスを比較し、評価する。	有害事象、有害事象による治験薬投与の中止
EORTC QLQ-C30及び FKSI-DRS による HR QoL のベースラインからの変化量、並びに TTD を評価する。	以下の PRO 評価尺度及び項目のスコア： • EORTC QLQ-C30の全般的健康状態／HR QoL スコア（項目29及び30） • EORTC QLQ-C30の身体機能（項目1～5） • FKSI-DRS サブスケール（項目1～9）
EuroQoL の EQ-5D-5L を用いて health utility を評価する。	EQ-5D-5L の health utility スコア

目標例数

約736例

統計手法

本試験では、有効性の中間解析を2回計画した。

IA1の目的は、PFS 及び OS の中間解析、並びに ORR の最終解析であった。IA1は、PFS のイベント数が約563件（最終解析で予想される総イベント数626件の約90%）観察され、かつ最後の患者が無作為割付けされてから約7ヵ月が経過した時点で実施することとされた。PFS のイベントが予想よりも遅れて発生した場合には、IA1を PFS のイベント数が約525件観察された時点で実施する場合があり、この時点で約300件の死亡（最終解析で予想される総イベント数483件の約62%）が予想された。IA1のデータカットオフ時点（2022年11月1日）で519件の PFS のイベント（最終解析で予想される総イベント数626件の約83%）が発生しており、最後の患者が無作為割付けされてから約9ヵ月が経過していた。また、355件の死亡（最終解析で予想される総イベント数483件の約73%）が観察された。

IA2の目的は、OS の中間解析及び PFS の最終解析であった。IA1では PFS 及び ORR が統計的に有意であったため、IA2では OS のみを正式に検定し、PFS の解析は記述的に行い、名目 p 値を用いた。IA2は、死亡が約410件観察され、かつ最後の患者が無作為割付けされてから約17ヵ月が経過した時点で実施することとされた。IA2のデータカットオフ時点（2023年6月13日）で441件の死亡（最終解析で予想される総イベント数483件の約91%）が発生しており、最後の患者が無作為割付けされてから約17ヵ月が経過していた。

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

各群の PFS 及び OS の生存曲線、期間の中央値及び経時的な発生率はノンパラメトリックな方法である Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS 及び OS の群間差は層別ログランク検定により

評価した。層別 Cox 比例ハザードモデル（タイデータには Efron 法で対応する）を用いて群間差の大きさ（すなわちハザード比）を評価した。層の例数を重みとした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて、ORR の群間差及び95%信頼区間を計算した。本試験では、2つの主要評価項目（PFS 及び OS）、並びに重要な副次評価項目（ORR）に対して Maurer and Bretz による多重性の調整の方法を使用し、第1種の過誤の確率を厳密に制御した。

安全性解析対象集団は、APaT 集団とした。APaT 集団は、無作為割付けされたすべての患者のうち、治験薬が1回以上投与された患者で構成された。

安全性解析では段階（Tier）により解析方法が異なる、Tier アプローチを用いた。本試験で Tier 1の事象は設定しなかった。Tier 2の事象については、事象を発現した患者の割合の差の点推定値及び Miettinen and Nurminen 法に基づく95%信頼区間を算出した。Tier 3の安全性評価項目については、投与群ごとの点推定値のみを算出した。

2.7.6.3.1.2　結果

以下では、IA1及び IA2の結果をそれぞれ記載する。

2.7.6.3.1.2.1　患者の内訳及び人口統計学的特性

2.7.6.3.1.2.1.1　IA1の結果

患者の内訳

- MK-6482群：374例が無作為化され、372例に治験薬が1回以上投与された。データカットオフ時点で、255例（68.5%）は治験薬の投与を中止し、117例（31.5%）は治験薬の投与を継続していた。170例（45.5%）は試験を中止し、204例（54.5%）は試験を継続していた。
- エベロリムス群：372例が無作為化され、360例に治験薬が1回以上投与された。データカットオフ時点で、325例（90.3%）は治験薬の投与を中止し、35例（9.7%）は治験薬の投与を継続していた。190例（51.1%）は試験を中止し、182例（48.9%）は試験を継続していた。

患者の人口統計学的特性

- 年齢の中央値：63.0歳（範囲：22～90歳）
- 性別：男性581例（77.9%）、女性165例（22.1%）
- 民族：非ヒスパニック又は非ラテン系602例（80.7%）、ヒスパニック又はラテン系79例（10.6%）、報告なし47例（6.3%）、不明13例（1.7%）、欠測5例（0.7%）
- 人種：白人588例（78.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人8例（1.1%）、アジア人90例（12.1%）、多民族17例（2.3%）、その他（報告なし、不明及び欠測）：37例（5.0%）

2.7.6.3.1.2.1.2　IA2の結果

患者の内訳

- MK-6482群：374例が無作為化され、372例に治験薬が1回以上投与された。データカットオフ時点で、288例（77.4%）は治験薬の投与を中止し、84例（22.6%）は治験薬の投与を継続していた。213例（57.0%）は試験を中止し、161例（43.0%）は試験を継続していた。
- エベロリムス群：372例が無作為化され、360例に治験薬が1回以上投与された。データカットオフ時点で、342例（95.0%）は治験薬の投与を中止し、18例（5.0%）は治験薬の投与を継続していた。232例（62.4%）は試験を中止し、140例（37.6%）は試験を継続していた。

患者の人口統計学的特性

- 年齢の中央値：63.0歳（範囲：22～90歳）
- 性別：男性581例（77.9%）、女性165例（22.1%）
- 民族：非ヒスパニック又は非ラテン系603例（80.8%）、ヒスパニック又はラテン系78例（10.5%）、報告なし47例（6.3%）、不明13例（1.7%）、欠測5例（0.7%）
- 人種：白人588例（78.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人8例（1.1%）、アジア人90例（12.1%）、多民族17例（2.3%）、その他（報告なし、不明及び欠測）37例（5.0%）

2.7.6.3.1.2.2　有効性

2.7.6.3.1.2.2.1　IA1の結果

主要評価項目

- RECIST 1.1に基づく PFS（中央判定）において、PFS のハザード比は0.75［95%信頼区間：0.63～0.90、p 値（片側）=0.00077］であり、事前に規定した有効性の境界値（α=0.0021）を下回り、MK-6482はエベロリムスに対して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。12ヵ月時点の PFS（中央判定）率は、MK-6482群がエベロリムス群と比較して約2倍高かった（MK-6482群：33.4%、エベロリムス群：17.1%）。また、PFS の感度解析は主要解析と一貫していた。
- OS において、IA1時点では、最終解析時に予想される総イベント数の約73%のみが観察された。MK-6482群で OS の改善傾向が認められたものの、OS のハザード比は0.87［(95%信頼区間：0.71～1.07、p 値（片側）=0.09583］であり、事前に規定した有効性の境界値（α=0.0045）を下回らなかった。
- IA1の PFS 及び OS の部分集団解析の結果は、全集団（ITT）の結果と概ね一貫していた。

副次評価項目

- RECIST 1.1に基づく ORR（中央判定）において、MK-6482はエベロリムスと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。ORR（中央判定）は MK-6482群で21.9%（95%信頼区間：17.8～26.5）、エベロリムス群で3.5%（95%信頼区間：1.9～5.9）であり、群間差の推定値は18.4%［95%信頼区間：14.0～23.2、p 値（片側）<0.00001］であった。
- RECIST 1.1に基づく DOR（中央判定）において、MK-6482群はエベロリムス群よりも長く

持続的な奏効を示した。Kaplan-Meier 法による DOR が12ヵ月以上の奏効例の割合は、MK-6482群（74.2%）がエベロリムス群（68.4%）より高かった。

- ORR の部分集団解析（IMDC リスクカテゴリ、地域、年齢カテゴリ、性別、人種、進行 RCC に対する VEGF/VEGF 受容体標的療法による前治療歴数、及び前治療歴数）の結果は、全集団（ITT）の結果と概ね一貫していた。

PRO

- IA1の PRO の結果において、MK-6482群はエベロリムス群よりも QoL を改善した。
- FKSI-DRS スコア、EORTC QLQ-C30の全般的健康状態／QoL スコア、EORTC QLQ-C30の役割及び身体機能スコアにおいて、MK-6482群はエベロリムス群よりも評価が経時的に改善又は安定した患者の割合が高かった。
- FKSI-DRS スコアの悪化が確認されるまでの期間は、MK-6482群がエベロリムス群よりも長かった（ハザード比：0.53、95%信頼区間：0.41～0.69、名目 p 値<0.0001）。同様に、EORTC QLQ-C30の全般的健康状態の悪化が確認されるまでの期間も、MK-6482群はエベロリムス群より長かった（ハザード比：0.74、95%信頼区間：0.58～0.95、名目 p 値=0.0179）。
- FKSI-DRS スコア及び EORTC QLQ-C30スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均について、エベロリムス群は概して MK-6482群より数値的に大きな悪化が認められた。

2.7.6.3.1.2.2.2　IA2の結果

主要評価項目

- RECIST 1.1に基づく PFS（中央判定）において、MK-6482は IA1に引き続き臨床的に意味のある改善を示した。PFS のハザード比は0.74［95%信頼区間：0.63～0.88、名目 p 値（片側）=0.00031］であった。
- RECIST 1.1に基づく PFS（中央判定）の結果は、PFS（治験担当医師判定）の結果及び感度解析1及び2に基づく主要解析とも一貫していた。
- RECIST 1.1に基づく PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線は6ヵ月頃に分離して MK-6482群での改善が認められ、IA2の評価期間でも一貫して分離していた。
- OS において、MK-6482群で改善傾向が認められたものの、統計的な有意差は認められなかった。OS のハザード比は0.88［95%信頼区間：0.73～1.07、p 値（片側）=0.09941］であり、事前に規定した有効性の境界値（α=0.014）を下回らなかった。OS の Kaplan-Meier 曲線は、12ヵ月頃に分離して MK-6482群での改善が認められたが、打切り例が多かったことから解釈に限界があった。
- IA2の PFS 及び OS の部分集団解析（IMDC リスクカテゴリ、地域、年齢カテゴリ、性別、人種、進行 RCC に対する VEGF/VEGF 受容体標的療法による前治療歴数、及び前治療歴数）の結果は、全集団（ITT）の結果と概ね一貫していた。

副次評価項目

- RECIST 1.1に基づく ORR（中央判定）において、MK-6482はエベロリムスと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。
- RECIST 1.1に基づく ORR（中央判定）は MK-6482群で22.7%（95%信頼区間：18.6～27.3）、エベロリムス群で3.5%（95%信頼区間：1.9～5.9）であり、群間差の推定値は19.2%［95%信頼区間：14.8～24.0、名目 p 値（片側）<0.00001］であった。
- RECIST 1.1に基づく DOR（中央判定）において、MK-6482群はエベロリムス群よりも長く持続的な奏効を示した。Kaplan-Meier 法による DOR が12ヵ月以上の奏効例の割合は、MK-6482群（73.2%）がエベロリムス群（61.5%）より高かった。
- ORR の部分集団解析（IMDC リスクカテゴリ、地域、年齢カテゴリ、性別、人種、進行 RCC に対する VEGF/VEGF 受容体標的療法による前治療歴数、及び前治療歴数）の結果は、全集団（ITT）の結果と概ね一貫していた。

PRO

- IA2の PRO の結果は、IA1の結果と概ね一貫しており、MK-6482群はエベロリムス群よりも継続して QoL を改善した。
- FKSI-DRS スコア、EORTC QLQ-C30の全般的健康状態／QoL スコア、EORTC QLQ-C30の役割及び身体機能スコアにおいて、MK-6482群はエベロリムス群よりも評価が経時的に改善又は安定した患者の割合が高かった。
- FKSI-DRS スコアの悪化が確認されるまでの期間は、MK-6482群がエベロリムス群よりも長かった（ハザード比：0.53、95%信頼区間：0.41～0.69、名目 p 値<0.0001）。同様に、EORTC QLQ-C30の全般的健康状態の悪化が確認されるまでの期間も、MK-6482群はエベロリムス群より長かった（ハザード比：0.75、95%信頼区間：0.58～0.96、名目 p 値=0.0185)。
- FKSI-DRS スコア及び EORTC QLQ-C30スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均について、エベロリムス群は概して MK-6482群より数値的に大きな悪化が認められた。

2.7.6.3.1.2.3　安全性

IA1及び IA2の有害事象を[表 2.7.6.3-1]及び[表 2.7.6.3-2]に要約する。IA1及び IA2におけるすべての有害事象及び副作用は[5.3.5.1.1: P005V01] Table 14.3-10及び Table 14.3-17並びに[5.3.5.1.2: P005V02] Table 14.3-11及び Table 14.3-18に示す。

2.7.6.3.1.2.3.1　IA1の結果

曝露期間の中央値は、MK-6482群［7.6ヵ月（範囲：0.1～28.5ヵ月）がエベロリムス群［3.9ヵ月（範囲：0～24.9ヵ月)］と比較して長かった。

- MK-6482群の曝露期間はエベロリムス群と比較して長かったが、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、両投与群で同程度であった。治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合では、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった。

- 主な有害事象（いずれかで発現割合20%以上）は、貧血［MK-6482群：81.7%、エベロリムス群：55.0%（以下同順）］、疲労（30.4%、25.3%）、咳嗽（7.3%、20.6%）及び口内炎（3.5%、37.8%）であった。主な副作用（いずれかで発現割合20%以上）は、貧血（69.6%、33.1%）、疲労（21.0%、16.7%）及び口内炎（2.4%、34.7%）であった。
- 貧血及び低酸素症の発現割合は、MK-6482群がエベロリムス群よりも10%以上高かった。また、口内炎、発疹、肺臓炎、咳嗽、高血糖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。
- 貧血及び低酸素症はMK-6482と関連がある事象として知られている。貧血の発現割合はMK-6482群で82.3%（エベロリムス群で55.8%）、低酸素症の発現割合はMK-6482群で14.5%（エベロリムス群で1.4%）であった。
- いずれの投与群でも、貧血の過半数はGrade 1又は2であり、約半数がデータカットオフ時点で回復又は軽快した。貧血はMK-6482の用量変更又はESA投与若しくは輸血による治療によって管理可能であった。MK-6482の投与中止に至った貧血は、MK-6482群で2例のみに認められた。
- いずれの投与群でも、低酸素症の多くはGrade 3であり、データカットオフ時点で大部分が回復した。低酸素症はMK-6482の用量変更又は酸素投与によって管理可能であった。MK-6482の投与中止に至った低酸素症は、MK-6482群で4例のみに認められた。
- MK-6482群でベースラインからの体重増加が認められた。37週目及び53週目におけるベースラインからの体重の増加率の平均値は、それぞれ5.78%（SD 8.81%）及び6.46%（SD 8.87%）であった。体重増加はMK-6482の既知のプロファイルと比較して新たに認められた事象であった。なお、エベロリムス群ではベースラインからの体重減少が認められた。

2.7.6.3.1.2.3.2　IA2の結果

曝露期間の中央値は、MK-6482群［7.6ヵ月（範囲：0.1～35.8ヵ月）］がエベロリムス群［3.9ヵ月（範囲：0～33.2ヵ月）］と比較して長かった。また、以下に示す安全性の主な結果はいずれもIA1と一貫していた。

- MK-6482群の曝露期間はエベロリムス群と比較して長かったものの、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、両投与群で同程度であった。
- 主な有害事象（いずれかで発現割合20%以上）は、貧血［MK-6482群：82.8%、エベロリムス群：56.7%（以下同順）］、疲労（31.5%、25.3%）、咳嗽（8.3%、20.6%）及び口内炎（3.5%、37.8%）であった。主な副作用（いずれかで発現割合20%以上）は、貧血（71.8%、34.2%）、疲労（21.2%、16.7%）、及び口内炎（2.4%、34.7%）であった。

- 治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合では、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった。これは主に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が、エベロリムス群（14.7%）と比較してMK-6482群（5.9%）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。
- 本試験で多く認められた有害事象は、MK-6482の既知の安全性プロファイルを反映するものであった。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よりも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。
- 貧血及び低酸素症はMK-6482と関連がある事象として知られている。貧血の発現割合はMK-6482群で83.1%（エベロリムス群で56.9%）、低酸素症の発現割合はMK-6482群で14.5%（エベロリムス群で1.1%）であった。
- いずれの投与群でも、貧血の多くはGrade 2であり、約半数がデータカットオフ時点で回復又は軽快した。
- いずれの投与群でも、低酸素症の多くはGrade 3であり、データカットオフ時点で大部分が回復した。
- 貧血はMK-6482の用量変更又はESA投与若しくは輸血による治療によって管理可能であった。MK-6482の投与中止に至った貧血は、MK-6482群で1例のみに認められた。
- 低酸素症はMK-6482の用量変更又は酸素投与によって管理可能であった。MK-6482の投与中止に至った低酸素症は、MK-6482群で3例のみに認められた。
- MK-6482群でベースラインからの体重増加が認められた。37週目、53週目及び73週目におけるベースラインからの体重の増加率の平均値は、それぞれ5.76%（SD 8.82%）、6.39%（SD 9.10%）、6.38%（SD 10.43%）であった。体重増加はMK-6482の既知のプロファイルと比較して新たに認められた事象であった。なお、エベロリムス群ではベースラインからの体重減少が認められた。

表 2.7.6.3-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（005 試験 IA1）

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	Belzutifan		Everolimus	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360	
with one or more adverse events	368	(98.9)	357	(99.2)
with no adverse event	4	(1.1)	3	(0.8)
with drug-related[a] adverse events	329	(88.4)	320	(88.9)
with toxicity grade 3-5 adverse events	214	(57.5)	221	(61.4)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	137	(36.8)	139	(38.6)
with serious adverse events	143	(38.4)	134	(37.2)
with serious drug-related adverse events	50	(13.4)	45	(12.5)
who died	12	(3.2)	18	(5.0)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.3)	2	(0.6)
with any dose modification[b] due to an adverse event	178	(47.8)	225	(62.5)
with any dose interruption due to an adverse event	145	(39.0)	173	(48.1)
with any dose reduction due to an adverse event	49	(13.2)	51	(14.2)
discontinued any drug due to an adverse event	21	(5.6)	52	(14.4)
discontinued any drug due to a serious adverse event	14	(3.8)	29	(8.1)

[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 25.1 preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Database Cutoff Date: 01NOV2022

Source: [P005V01MK6482: adam-adsl; adae]

表 2.7.6.3-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（005 試験 IA2）

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	Belzutifan		Everolimus	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	372		360	
with one or more adverse events	369	(99.2)	357	(99.2)
with no adverse event	3	(0.8)	3	(0.8)
with drug-related[a] adverse events	331	(89.0)	322	(89.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	230	(61.8)	225	(62.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	144	(38.7)	142	(39.4)
with serious adverse events	157	(42.2)	137	(38.1)
with serious drug-related adverse events	49	(13.2)	47	(13.1)
who died	13	(3.5)	19	(5.3)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.3)	2	(0.6)
with any dose modification[b] due to an adverse event	191	(51.3)	225	(62.5)
with any dose interruption due to an adverse event	162	(43.5)	173	(48.1)
with any dose reduction due to an adverse event	52	(14.0)	53	(14.7)
discontinued any drug due to an adverse event	22	(5.9)	53	(14.7)
discontinued any drug due to a serious adverse event	16	(4.3)	30	(8.3)

[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]

2.7.6.3.1.3 結論

有効性

- PD-1/L1阻害剤及び VEGF 標的療法による前治療歴を有する進行 RCC 患者において、MK-6482はエベロリムスと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある PFS 及び ORR の改善を示した。
- MK-6482はエベロリムスと比較して OS の改善傾向を示した。
- MK-6482のベネフィットは DOR によっても支持された。
- IA1及び IA2それぞれのデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた患者の割合から、MK-6482のベネフィットはエベロリムスよりも持続的であることが支持された。

PRO

- FKSI-DRS スコア、EORTC QLQ-C30の全般的健康状態／QoL スコア、EORTC QLQ-C30の役割及び身体機能スコアにおいて、MK-6482群はエベロリムス群よりも評価が経時的に改善又は安定した患者の割合が高く、悪化が確認されるまでの期間も長かった。

安全性

- MK-6482の安全性プロファイルは既知の MK-6482の安全性プロファイルとも一貫していた。
- MK-6482は忍容かつ管理可能な安全性プロファイルを有していた。
- 治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象の発現割合では、MK-6482群がエベロリムス群と比較して低かった。これは主に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が、エベロリムス群と比較して MK-6482群で低かったことによるものであった。
- MK-6482群における貧血は MK-6482の用量変更、ESA 投与又は輸血で、低酸素症は MK-6482の用量変更又は酸素投与により管理可能であり、MK-6482の投与中止に至った貧血又は低酸素症はほとんど認められなかった。
- MK-6482群で認められたベースラインからの体重増加は新たに認められた事象であった。

2.7.6.3.2　VHL 病関連 RCC 患者を対象とした第Ⅱ相試験［海外試験］（004試験）

2.7.6.3.2.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA

治験実施計画書標題

VHL 病関連 RCC 患者を対象として MK-6482を評価する非盲検第Ⅱ相試験

開発の相

第Ⅱ相

対象疾患

VHL 病関連 RCC

実施医療機関（施設数）

多施設共同（4ヵ国、14施設）

進捗状況

本試験は継続中であり、本2.7.6.3.2項にはデータカットオフ時点（2022年4月1日）の結果を記載した。

治験開始日（第1症例の来院1の来院日）

2018年5月31日

治験デザイン

本試験は、1つ以上の測定可能な RCC 病変を有し、即時手術を必要としない VHL 病患者を対象に MK-6482の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、第Ⅱ相試験（継続中）である。なお、スクリーニング時に RCC 以外の VHL 病関連腫瘍（pNET、CNS 血管芽腫、網膜血管腫等）が認められた患者も対象とした。治療効果測定のため、患者は割付け後少なくとも3年間は12週ごとに、その後は24週ごとに画像検査を受けた。また、MK-6482投与前の腫瘍増殖速度測定のため、スクリーニング時画像検査以前の2時点における VHL 病関連 RCC 病変、膵臓病変及び pNET の測定値を収集した。すべての画像は中央判定に提出し、RECIST 1.1に基づき奏効及び PFS を評価し

た。画像評価は VHL 病関連器官系（RCC、膵臓病変、CNS 血管芽腫等）ごとに RECIST 1.1に基づき実施した。網膜血管腫は中央判定の眼科医が眼底検査画像を評価した。

治験薬及び用法・用量・投与経路

治験薬	用法・用量	投与経路
MK-6482	120 mg QD（40 mg 錠×3）	経口投与

主な選択基準

- 生殖細胞系列 *VHL* 遺伝子異常に基づき VHL 病と診断された患者
- RECIST 1.1に基づき測定可能な 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
- ECOG PS が0又は1で、十分な臓器機能を有する患者

目的及び評価項目

主要目的	主要評価項目
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を RECIST 1.1に基づく ORR で評価する。	ORR（中央判定）：CR 又は PR を達成した患者の割合
副次目的	副次評価項目
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を RECIST 1.1に基づく DOR で評価する。	DOR：CR 又は PR が最初に記録されてから、疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間。
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を、RECIST 1.1に基づく TTR で評価する。	TTR：治験薬の投与開始から奏効が最初に記録されるまでの期間。
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を RECIST 1.1に基づく PFS で評価する。	PFS：治験薬の投与開始から疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の有効性を TTS で評価する。	TTS：治験薬の投与開始から手術までの期間
RCC 以外の VHL 病関連腫瘍（網膜血管腫、CNS 血管芽腫、膵臓、副腎及び内リンパ嚢腫瘍、並びに精巣上体嚢胞腺腫）に対する MK-6482の有効性を評価する。	ORR（中央判定）、DOR、TTR、PFS、TTS
VHL 病関連 RCC に対する MK-6482の安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG
MK-6482の薬物動態を評価する。	MK-6482及びその代謝物の血漿中濃度

目標例数

約50例

統計手法

有効性の解析計画では、最後の患者の組入れ後36週間以上経過したカットオフ日のデータを含めることとした。本2.7.6.3.2項では、データカットオフ日（2022年4月1日）時点の結果［フォローアップ期間の中央値は37.7ヵ月（範囲：4.2～46.1ヵ月）］を示す。

有効性及び安全性解析対象集団は APaT とした。APaT は治験薬が1回以上投与されたすべての組入れ患者（61例）で構成された。主要解析には中央判定による放射線画像所見を用いた。また、治験担当医師による評価についても要約及び有効性解析を行った。

VHL 病関連 RCC に対する奏効は造影 CT 又は MRI を用いて測定し、RECIST 1.1に基づき評価した。VHL 病関連 RCC に対する奏効評価は、最初の奏効が確認されてから少なくとも4週間後に2回目の評価を行い、確定した。VHL 病関連 RCC に対する ORR については、推定値並びに Clopper-Pearson による二項分布に基づく正確法を用いた90%及び95%信頼区間を算出した。

VHL 病関連 RCC に対する DOR は、CR 又は PR を達成した患者を対象として Kaplan-Meier 法を用いて推定した。複数時点の DOR 率については、Kaplan-Meier 法に基づく推定値及びその95%信頼区間を算出した。VHL 病関連 RCC に対する TTR は、CR 又は PR を達成した患者を対象として算出した。

VHL 病関連 RCC に対する PFS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。複数時点の PFS 率については、Kaplan-Meier 法に基づく推定値及びその95%信頼区間を示した。VHL 病関連 RCC に対する TTS も Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

また、治験薬投与前後の腫瘍増殖速度を VHL 病関連 RCC、膵臓病変、pNET 及び CNS 血管芽腫について解析した。

RCC 以外の VHL 病関連腫瘍については、ベースライン時に有していた各腫瘍の部分集団ごとに ORR、DOR、TTR、PFS 及び TTS を要約した。

有害事象については、試験期間を通してモニタリングし、NCI CTCAE version 4.03に基づき Grade 分類した。

薬物動態については、Week 1及び3の投与前、投与後2及び5時間、並びに Week 5、9及び13の投与前の時点の MK-6482及びその代謝物である PT3317の血漿中濃度を測定し、各測定時点での血漿中濃度の要約統計量を算出した。

2.7.6.3.2.2　結果

2.7.6.3.2.2.1　患者の内訳及び人口統計学的特性

患者の内訳

スクリーニングされた67例のうち、61例が試験に組み入れられ、全例に治験薬が1回以上投与された。データカットオフ時点で55例が試験を継続しており、このうち、13例が安全性フォローアップを完了し、10例が長期フォローアップを継続していた。また、61例中23例が治験薬投与を中

止し、38例が治験薬投与を継続していた。

患者の人口統計学的特性

- 年齢の中央値：41歳（範囲：19～66歳）
- 性別：男性32例（52.5%）、女性29例（47.5%）
- 民族：非ヒスパニック又は非ラテン系54例（88.5%）、ヒスパニック又はラテン系6例（9.8%）、不明1例（1.6%）
- 人種：白人55例（90.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人2例（3.3%）、アジア人1例（1.6%）、ハワイ諸島又はその他の太平洋諸島の先住民1例（1.6%）、不明2例（3.3%）

2.7.6.3.2.2.2　有効性

VHL 病関連 RCC

- MK-6482は VHL 病関連 RCC 患者で臨床的に意味のある ORR（中央判定）を示した［63.9%（95%信頼区間：50.6～75.8）］。
- フォローアップ期間（中央値：37.7ヵ月）後、DOR（中央判定）の中央値は未到達であり（範囲：5.4+～35.8+ヵ月）、MK-6482による持続的な奏効が認められた。
- TTR（中央判定）の中央値は11.1ヵ月であった（範囲：2.7～30.5ヵ月）。
- PFS（中央判定）の中央値は39.2ヵ月であった（95%信頼区間：38.5～NE）。
- TTS の中央値はデータカットオフ時点で未到達であった。

RCC 以外の VHL 病関連腫瘍

- MK-6482は、VHL 病関連の CNS 血管芽腫［ORR（中央判定）：44.0%（95%信頼区間：30.0～58.7）］、CNS 血管芽腫（充実性成分のみ）［ORR（中央判定）：76.0%（95%信頼区間：54.9～90.6）］、膵臓病変［ORR（中央判定）：83.6%（95%信頼区間：71.9～91.8）］及び pNET［ORR（中央判定）：90.9%（95%信頼区間：70.8～98.9）］でも臨床的に意味のある ORR を示した。網膜血管腫では、評価可能であった12例の16の眼球の最良総合効果（中央判定）において、12例すべての患者［100%（95%信頼区間：73.5～100.0）］及び16のすべての眼球［100%（95%信頼区間：79.4～100.0）］で改善を認めた。副腎病変患者（3例）及び内リンパ嚢腫瘍患者（1例）における最良総合効果（治験担当医師判定）は、いずれも SD であった。精巣上体嚢胞腺腫患者（10例）では、認められた16病変のうち、133週時に超音波検査画像のフォローアップ評価（治験担当医師判定）が可能であった10病変において、改善が4病変、安定が6病変で認められた。
- フォローアップ期間（中央値：37.7ヵ月）後、上述の RCC 以外の VHL 病関連腫瘍［CNS 血管芽腫、CNS 血管芽腫（充実性成分のみ）、膵臓病変、pNET 及び網膜血管腫］における DOR（中央判定）の中央値は未到達であり、MK-6482による持続的な奏効が認められた。副

腎病変及び内リンパ嚢腫瘍の DOR（治験担当医師判定）は算出できなかった。

- TTR（中央判定）の中央値は、VHL 病関連の CNS 血管芽腫で5.4ヵ月（範囲：2.3～33.1ヵ月）、CNS 血管芽腫（充実性成分のみ）で3.1ヵ月（範囲：2.5～27.8ヵ月）、膵臓病変で8.3ヵ月（範囲：2.5～32.9ヵ月）、pNET で8.2ヵ月（範囲：2.5～16.4ヵ月）及び網膜血管腫で2.7ヵ月（範囲：2.5～8.3ヵ月）であった。副腎病変及び内リンパ嚢腫瘍の TTR（治験担当医師判定）の中央値は算出できなかった。
- PFS（中央判定）の中央値は、VHL 病関連の CNS 血管芽腫、CNS 血管芽腫（充実性成分のみ）、膵臓病変及び pNET いずれにおいても、データカットオフ時点で未到達であった。副腎病変及び内リンパ嚢腫瘍の PFS（治験担当医師判定）の中央値はデータカットオフ時点で未到達であった。
- TTS の中央値は、VHL 病関連の CNS 血管芽腫、膵臓病変及び網膜血管腫いずれにおいても、データカットオフ時点で未到達であった。

2.7.6.3.2.2.3　安全性

有害事象の結果を[表 2.7.6.3-3]に要約する。すべての有害事象及び副作用は[5.3.5.2.1: P004V02] Table 14.3-8及び Table 14.3-12に示す。

- 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%）であった。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%）であった。
- 投与期間で調整した有害事象の発現率は投与開始から3ヵ月で最も高く、投与期間が長くなるにつれて減少したことから、MK-6482の継続投与による有害事象及び重篤な有害事象の増加は認められなかった。
- 有害事象の大部分は中等度（Grade 2）（42.6%）又は重度（Grade 3）（36.1%）であった。Grade 4の有害事象は3例（4.9%）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。
- 重篤な有害事象は18例（29.5%）に認められた。2例以上に発現した重篤な有害事象は塞栓症及び頭蓋内出血（各2例、3.3%）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%）（浮動性めまい、頭蓋内出血、自殺企図及び各種物質毒性各1例）で認められた。
- 貧血及び低酸素症は MK-6482と関連がある事象として知られている。貧血は55例（90.2%）（Grade 3：7例、11.5%）に、低酸素症は1例（1.6%）（Grade 3）に認められた。Grade 4以上の貧血又は低酸素症は認められなかった。重篤な貧血及び低酸素症が各1例に認められた。
- 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。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。40例（65.6%）はESA投与又は輸血による治療を要さなかったが、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。

- 低酸素症の1例はDay 56に発現したが、治験薬の減量により回復した。
- 二次がんが2例［外陰部癌（Grade 1）及び非小細胞肺癌（Grade 3）］に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-3 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（004 試験）

Overall Summary of Adverse Events
Safety Analysis Set

Category	Belzutifan (N=61) n (%)
Number of adverse events	1260
Subjects with any adverse events	61 (100.0)
Subjects with any treatment-related adverse events	61 (100.0)
Subjects with any adverse events of CTCAE Grade 3 and Above	27 (44.3)
Subjects with any serious adverse events	18 (29.5)
Subjects with any treatment-related serious adverse events	4 (6.6)
Severity grade (Refer to NCI-CTCAE V 4.03)[1]	
Mild(Grade 1)	8 (13.1)
Moderate(Grade 2)	26 (42.6)
Severe(Grade 3)	22 (36.1)
Life Threatening(Grade 4)	3 (4.9)
Death(Grade 5)	2 (3.3)
Related Severity grade (Refer to NCI-CTCAE V 4.03)[1]	
Mild(Grade 1)	21 (34.4)
Moderate(Grade 2)	29 (47.5)
Severe(Grade 3)	11 (18.0)

Adverse events up to 30 days of last dose are included.
[1] Adverse events by maximum severity grade for subject level.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adae]

Overall Summary of Adverse Events
Safety Analysis Set

Category	Belzutifan (N=61) n (%)
Subjects with adverse events leading to death	2 (3.3)
Subjects with adverse events leading to treatment discontinued	4 (6.6)
Subjects with adverse events leading to dose reduced	10 (16.4)
Subjects with treatment-related adverse events leading to dose reduced	8 (13.1)
Subjects with adverse events leading to dose interrupted	26 (42.6)
Subjects with treatment-related adverse events leading to dose interrupted	13 (21.3)

Adverse events up to 30 days of last dose are included.
[1] Adverse events by maximum severity grade for subject level.
Date of Data Cut-off: 01APR2022

Source: [P004V02MK6482: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.2.2.4 薬物動態

- 定常状態である Week 3での MK-6482及び PT3317の Cmin の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は、それぞれ305 ng/mL（110.4%）及び56.9 ng/mL（113.6%）であった。

2.7.6.3.2.3 結論

本試験結果から、VHL 病関連腫瘍に対して以下の結論が得られた。

- MK-6482 120 mg QD 経口投与は VHL 病関連の RCC 並びに RCC 以外の VHL 病関連腫瘍（CNS 血管芽腫、pNET 及び網膜血管腫等）に対して持続的かつ臨床的に意味のある奏効を示した。
- MK-6482は3年以上にわたって VHL 病患者に対する管理可能な安全性プロファイルを示した。これは既知の MK-6482の安全性プロファイルとも一貫し、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.3.2.4 公表論文

- Jonasch E, Park E, Thamake S, Hirmand M, Srinivasan R. An open-label phase 2 study to evaluate PT2977 for the treatment of von Hippel-Lindau disease-asssociated renal cell carcinoma [abstract]. Presented at: 13th International VHL Medical/Research Symposium; 2018 Oct 4-6; Houston, TX. p80.
- Jonasch E, Park E, Thamake S, Hirmand M, Srinivasan R. An open-label phase II study to evaluate PT2977 for the treatment of von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma [abstract].

Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018 Congress; 2018 Oct 19-23; Munich (Germany). Ann Oncol. 2018 Oct;29(suppl 8): viii328. Abstract no. 921TiP.

- Jonasch E, Park EK, Thamake S, Hirmand M, Linehan WM, Srinivasan R. An open-label phase II study to evaluate PT2977 for the treatment of von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma [abstract]. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019 Genitourinary Cancers Symposium; 2019 Feb 14-16; San Francisco, CA. J Clin Oncol. 2019;37(7 suppl). Abstract no. TPS680.
- Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Phase II study of the oral HIF-2α inhibitor MK-6482 for von Hippel-Lindau disease–associated renal cell carcinoma [abstract]. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 Annual Meeting; San Francisco, CA. J Clin Oncol. 2020;38(15 suppl). Abstract no. 5003.
- Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med. 2021 Nov 25;385(22):2036-2046.
- Srinivasan R, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Oral HIF-2α inhibitor MK-6482 for von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Evaluation of RCC and non-RCC disease. Proceedings from Society of Urologic Oncology - 21st Annual Meeting. SUO. 2020; Chicago, IL.　Annals of Oncology. 2020;31(Supplement 4):S1158.
- Donskov F, Jonasch E, Iliopoulos O, et al. Phase 2 Study of MK-6482, an Oral Hypoxia-Inducible Factor 2α (HIF-2α) Inhibitor, for von Hippel-Lindau (VHL) Disease-Associated Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). Proceedings from International VHL Medical/Research Symposium Booklet-14th. VHL. 2020;14:54.
- Narayan VK, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Oral HIF-2α inhibitor MK-6482 for von Hippel-Lindau disease (VHL)-associated clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Kidney Cancer Journal (KCA). KCA. 2020;18(Suppl 4):25-26.
- Iliopoulos O, Jonasch E, Donskov F, et al. Phase 2 study of the oral hypoxia-inducible factor 2α (HIF-2α) inhibitor MK-6482 for von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). J Clin Oncol (ASCO-GU). ASCO-GU. 2021;39(Suppl 6): 333.
- Wiley HE, Coleman HR, Jonasch E, et al. Oral HIF-2α inhibitor belzutifan for ocular von Hippel-Lindau (VHL) disease [abstract]. ARVO. Annual Meeting; Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2021; Vol.62, 32.
- Srinivasan R, Roy A, Liu Y, et al. Phase 2 study of belzutifan (MK-6482), an oral hypoxia-inducible factor 2α (HIF-2α) inhibitor, for von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) - 57th Annual Meeting. 2021; J Clin Oncol. 39, no. 15_suppl (May 20, 2021): 4555-4555.
- Else T, Jonasch E, Iliopoulos O, et al. Belzutifan, an oral hypoxia-inducible factor 2αinhibitor, for von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. 19th Annual Conference

ENETS. 2022.

- Jonasch E, Iliopoulos O, Rathmell W, et al. LITESPARK-004 (MK-6482-004) phase 2 study of belzutifan, an oral hypoxia-inducible factor 2α inhibitor (HIF-2α), for von Hippel-Lindau (VHL) disease: Update with more than 2 years of follow-up data. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO)-58th Annual Meeting. 2022; J Clin Oncol. 40, no. 16_suppl (June 01, 2022): 4546-4546.

2.7.6.3.3　進行 RCC 患者を対象とした第Ⅱ相試験［海外試験］（013試験）

2.7.6.3.3.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA

治験実施計画書標題

進行腎細胞癌患者を対象とした MK-6482の第Ⅱ相試験

開発の相

第Ⅱ相

対象疾患

RCC

実施医療機関（施設数）

多施設共同（9ヵ国、48施設）

進捗状況

本試験は継続中であり、本2.7.6.3.3項にはデータカットオフ時点（2023年2月10日）の結果を記載した。

治験開始日（第1症例の来院1の来院日）

2020年9月13日

治験デザイン

本試験は、3レジメン以下の全身性の前治療歴を有する進行 ccRCC 患者を対象とした、MK-6482 200 mg QD 及び120 mg QD の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、第Ⅱ相試験である（継続中）。合計154例を MK-6482 200 mg QD 又は120 mg QD のいずれかに1：1の比で無作為に割り付けた。無作為割付けは、IMDC 予後スコア（0、1～2又は3～6項目）及び進行 RCC に対する TKI の前治療歴数（0、1又は2～3）により層別した。

患者の画像評価は9週目、その後49週目までは8週間ごと、それ以降は12週間ごとに実施した。治験薬投与は、RECIST 1.1に基づく疾患進行確定、許容できない有害事象の発現、治験薬の投与

が継続できないほどの併発疾患、治験担当医師の判断による治験の中止又は投与中止を要する管理上の理由が認められるまで継続した。疾患進行確定以外の理由で治験薬投与を中止した患者に対しては、画像評価を継続した。患者は、治験担当医師判断及び治験依頼者の承認のもと、再同意取得のうえ、疾患進行後も治験薬投与を継続可能とした。

治験薬及び用法・用量・投与経路

治験薬	用法・用量	投与経路
MK-6482	120 mg QD	経口投与
MK-6482	200 mg QD	経口投与

主な選択基準

- 18歳以上の局所進行又は転移性 ccRCC を有する患者
- RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有する患者
- 局所進行又は転移性 RCC 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患者
- 全身性の前治療歴が3レジメン以下である患者
- KPS スコアが70%以上、及び十分な臓器機能を有する患者

目的及び評価項目

主要目的	主要評価項目
中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した ORR について、MK-6482 120 mg QD と 200 mg QD を比較する。 仮説（H1）：中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した ORR について、MK-6482 200 mg QD は MK-6482 120 mg QD に対して優越性を示す。	奏効：CR 又は PR
副次目的	副次評価項目
中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した PFS について、MK-6482 120 mg QD と 200 mg QD を評価する。	PFS：無作為割付けから最初に記録された疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した DOR について、MK-6482 120 mg QD と 200 mg QD を評価する。	DOR：CR 又は PR が最初に記録されてから疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した CBR について、MK-6482 120 mg QD と 200 mg QD を評価する。	臨床的有用性：中央判定が RECIST 1.1に基づき評価した、6ヵ月以上の SD、又は CR 又は PR
OS について、MK-6482 120 mg QD 及び 200 mg QD を評価する。	OS：無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間
安全性及び忍容性について、MK-6482 120 mg QD と200 mg QD を比較し、評価する。	有害事象、有害事象による治験薬投与の中止
MK-6482 120 mg QD 及び200 mg QD を単独で経口投与した際の薬物動態を評価する。	Cmax 及び Ctrough

目標例数

150例

統計手法

有効性解析は、治験薬に無作為割付けされたすべての患者を含むITT集団を用いて実施した。ORRについてMK-6482 200 mgと120 mgを比較する主要仮説は、層の例数を重みとした層別Miettinen and Nurminen法を用いて評価した。PFS及びOSはKaplan-Meier法を用いて各用量群で要約し、ハザード比は層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。DORの推定はKaplan-Meier法を用いた。層の例数を重みとした層別Miettinen and Nurminen法を用いて、MK-6482の2用量間のCBRの差及びその95%信頼区間を報告した。治験担当医師の評価に基づくORR、PFS及びDORを評価するため、感度分析も実施した。

安全性解析は、無作為化され治験薬が1回以上投与されたすべての患者を含むAPaT集団のデータを用いた。解析はTierアプローチに従って実施した。Tierアプローチの詳細については治験実施計画書に示す。

2.7.6.3.3.2　結果

2.7.6.3.3.2.1　患者の内訳及び人口統計学的特性

患者の内訳

- MK-6482 200 mg QD：78例が無作為化され、全例に治験薬が1回以上投与された。データカットオフ時点で、57例（73.1%）は治験薬の投与を中止し、21例（26.9%）は治験薬の投与を継続していた。28例（35.9%）は試験を中止し、50例（64.1%）は試験を継続していた。
- MK-6482 120 mg QD：76例が無作為化され、全例に治験薬が1回以上投与された。データカットオフ時点で、58例（76.3%）は治験薬の投与を中止し、18例（23.7%）は治験薬の投与を継続していた、25例（32.9%）は試験を中止し、51例（67.1%）は試験を継続していた。

患者の人口統計学的特性及びベースライン特性

ITT集団における人口統計学的及びベースライン時の疾患特性は、両投与群で類似していた。

- 年齢の中央値：64.0歳（範囲：31～82歳）
- 性別：男性123例（79.9%）、女性31例（20.1%）
- 民族：非ヒスパニック又は非ラテン系141例（91.6%）、ヒスパニック又はラテン系7例（4.5%）、報告なし3例（1.9%）、不明3例（1.9%）
- 人種：白人140例（90.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人6例（3.9%）、アジア人5例（3.2%）、ハワイ諸島又はその他の太平洋諸島の先住民1例（0.6%）、欠測2例（1.3%）

2.7.6.3.3.2.2　有効性

主要評価項目

- フォローアップ期間（中央値：17.2ヵ月）後の RECIST 1.1に基づく ORR（中央判定）について、MK-6482 200 mg QD は MK-6482 120 mg QD に対する優越性を示さなかった。
- ORR は、MK-6482 200 mg QD 群で23.1%（95%信頼区間：14.3～34.0）、MK-6482 120 mg QD 群で23.7%（95%信頼区間：14.7～34.8）であった。ORR の群間差は-0.5%（95%信頼区間：-14.0～12.9、p=0.5312）であった。

副次評価項目

- 奏効が確認された患者における DOR（中央判定）の中央値は、MK-6482 200 mg QD 群では16.1ヵ月（範囲：2.1+～23.5+ヵ月）、MK-6482 120 mg QD 群で未到達（範囲：2.1+～16.1+ヵ月）であった。奏効期間の各時点（6～15ヵ月）における奏効例の割合は同程度であった。TTR の中央値は、MK-6482 200 mg QD 群で3.6ヵ月（範囲：1.7～5.5ヵ月）、MK-6482 120 mg QD 群で3.6ヵ月（範囲：1.8～16.8ヵ月）であった。
- PFS（中央判定）は、MK-6482 200 mg QD 群と MK-6482 120 mg QD 群で同程度であり、ハザード比は0.94（95%信頼区間：0.63～1.40）であった。PFS（中央判定）の中央値は、MK-6482 200 mg QD 群及び MK-6482 120 mg QD 群でそれぞれ9.1ヵ月（95%信頼区間：5.5～12.0）及び7.3ヵ月（95%信頼区間：5.6～9.5）であった。
- CBR（中央判定）は、MK-6482 200 mg QD 群と MK-6482 120 mg QD 群で同程度であり、それぞれ、41.0%［95%信頼区間：30.0～52.7］及び47.4%［95%信頼区間：35.8～59.2］であった。
- OS は、MK-6482 200 mg QD 群と MK-6482 120 mg QD 群で同程度であり、ハザード比は1.11（95%信頼区間：0.65～1.90）であった。OS の中央値は、MK-6482 200 mg QD 群（95%信頼区間：20.6～NR）及び MK-6482 120 mg QD 群（95%信頼区間：22.0～NR）のいずれにおいても未到達であった。Kaplan-Meier 法の推定に基づく OS 率は、各時点（6～24ヵ月）の両投与群間で同程度であった。

2.7.6.3.3.2.3　薬物動態

- MK-6482 200 mg QD 群の Cmax 及び Ctrough は、MK-6482 120 mg QD 群と比較して、用量比に従って増加した（約1.6倍）。

2.7.6.3.3.2.4　安全性

有害事象の結果を[表 2.7.6.3-4]に要約する。すべての有害事象及び副作用を[5.3.5.2.2: P013V01] Table 14.3-11及び Table 14.3-15に示す。

全体の曝露期間の中央値は7.5ヵ月（範囲：0.1～26.0ヵ月）であった。

- 有害事象を発現した患者の割合及び有害事象の重症度（死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びGrade 3以上の有害事象を含む）は両投与群で概して同程度であったが、治験薬の用量変更（減量、休薬、投与中止）に至った有害事象を発現した患者の割合はMK-6482 200 mg QD群（57.7%）がMK-6482 120 mg QD群（46.1%）と比較して高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者の割合は、MK-6482 200 mg QD群で14.1%、MK-6482 120 mg QD群で5.3%であった。
- 主な有害事象（いずれかで発現割合20%以上）は、貧血［MK-6482 200 mg QD群：85.9%、MK-6482 120 mg QD群：81.6%（以下同順）］、疲労（53.8%、52.6%）、悪心（24.4%、35.5%）、低酸素症（28.2%、25.0%）、頭痛（23.1%、28.9%）、呼吸困難及び末梢性浮腫（各23.1%）、並びに関節痛（16.7%、25.0%）であった。主な副作用（いずれかで発現割合20%以上）は、貧血（80.8%、75.0%）、疲労（41.0%、43.4%）、低酸素症（26.9%、23.7%）及び悪心（9.0%、21.1%）であった。
- MK-6482 200 mg QD群及びMK-6482 120 mg QD群の大部分の患者において、Grade 2（それぞれ25.6%及び27.6%）又はGrade 3（それぞれ61.5%及び63.2%）の有害事象が認められた。MK-6482 200 mg QD群の3例（3.8%）及びMK-6482 120 mg QD群の4例（5.3%）にGrade 4の有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 重篤な有害事象は、MK-6482 200 mg QD群で33例（42.3%）、MK-6482 120 mg QD群で33例（43.4%）に認められた。主な重篤な有害事象（両投与群で発現割合5%以上）は、低酸素症［MK-6482 200 mg QD群：9例（11.5%）、MK-6482 120 mg QD群：4例（5.3%）（以下同順）］及び貧血［4例（5.1%）、4例（5.3%）］であった。
- 死亡に至った有害事象はMK-6482 200 mg QD群で3例（3.8%）（COVID-19、敗血症及び敗血症性ショック）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。MK-6482 120 mg QD群では、死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 貧血及び低酸素症はMK-6482と関連がある事象として知られている。貧血及び低酸素症の発現割合及び重症度は両投与群間で同程度であった。貧血の有害事象のほとんどはGrade 1又はGrade 2、低酸素症の有害事象のほとんどはGrade 3であった。Grade 4以上の貧血又は低酸素症は認められなかった。
- 貧血は用量変更、ESA投与又は輸血により管理可能であった。貧血が認められた患者のうち、ESA投与及び輸血を受けた患者の割合は、MK-6482 200 mg QD群がMK-6482 120 mg QD群と比較して高かった。MK-6482の投与中止に至った貧血は認められなかった。
- 低酸素症は用量変更又は酸素投与により管理可能であった。MK-6482の投与中止に至った低酸素症は各群で2例（2.6%）に認められた。
- 臨床検査パラメータについて、ベースラインからのGrade変化が認められた患者の割合は、両投与群間で同程度であった。
- 収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数のベースラインからの平均変化量は、両投与群間で類似していた。両投与群において、ベースラインから平均約2%の酸素飽和度の低下が3週目から

認められたが、投与終了まで安定していた。

- 両投与群において、ベースラインからの体重増加が経時的に認められた。25週目及び53週目におけるベースラインからの体重の平均増加率は、MK-6482 200 mg QD 群でそれぞれ4.35%（SD：5.89）及び7.92%（SD：7.95）、MK-6482 120 mg QD 群でそれぞれ2.28%（SD：6.39）及び6.09%（SD：8.18）であった。