表 2.7.6.3-4 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（013 試験）

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	Belzutifan 200 mg QD		Belzutifan 120 mg QD		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	78		76		154	
with one or more adverse events	77	(98.7)	75	(98.7)	152	(98.7)
with no adverse event	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(1.3)
with drug-related[a] adverse events	72	(92.3)	70	(92.1)	142	(92.2)
with toxicity grade 3-5 adverse events	54	(69.2)	52	(68.4)	106	(68.8)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	36	(46.2)	35	(46.1)	71	(46.1)
with serious adverse events	33	(42.3)	33	(43.4)	66	(42.9)
with serious drug-related adverse events	17	(21.8)	13	(17.1)	30	(19.5)
who died	3	(3.8)	0	(0.0)	3	(1.9)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with any dose modification[b] due to an adverse event	45	(57.7)	35	(46.1)	80	(51.9)
with any dose interruption due to an adverse event	27	(34.6)	22	(28.9)	49	(31.8)
with any dose reduction due to an adverse event	25	(32.1)	19	(25.0)	44	(28.6)
discontinued drug due to an adverse event	11	(14.1)	4	(5.3)	15	(9.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	7	(9.0)	2	(2.6)	9	(5.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	8	(10.3)	3	(3.9)	11	(7.1)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	4	(5.1)	1	(1.3)	5	(3.2)

[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[b] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.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 Version: 25.1 preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Database Cutoff Date: 10FEB2023

Source: [P013V01MK6482: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.3.3　結論

有効性・薬物動態

3レジメン以下の全身性の前治療歴を有する進行 ccRCC 患者に対する MK-6482の有効性について、以下の結論が得られた。

- 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。

有効性及び薬物動態について、以下の主要な結果も得られた。

- DOR、PFS、CBR 及び OS について、MK-6482 200 mg QD（経口投与）と MK-6482 120 mg QD（経口投与）との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。
- MK-6482 200 mg QD と MK-6482 120 mg QD における MK-6482の薬物動態は用量比例性を示した。

安全性

3レジメン以下の全身性の前治療歴を有する進行 ccRCC 患者に対する MK-6482の安全性について、以下の結論が得られた。

- MK-6482 200 mg QD 及び MK-6482 120 mg QD の安全性プロファイルは類似しており、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 200 mg QD 群では用量変更及び投与中止に至った有害事象の割合が高く、貧血に対する治療介入率も高かった。

2.7.6.3.4　進行固形がん患者を対象とした第Ⅰ相試験［海外試験］（001試験）

2.7.6.3.4.1　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

進行固形がん患者を対象としたMK-6482の用量漸増及び拡大第Ⅰ相試験

開発の相

第Ⅰ相

対象疾患

進行固形がん、RCC及びGBM

実施医療機関（施設数）

多施設共同（米国、8施設）

進捗状況

本試験は継続中であり、本2.7.6.3.4項にはデータカットオフ時点[1]（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）

2016年12月14日

治験デザイン

本試験は、パート1A及び1B、並びにパート2に分けて継続中である。パート1Aは、進行固形がん患者を対象として、MK-6482のMTD及びRP2Dを決定するための用量漸増パートである。パート1Bは、進行ccRCC患者におけるMTD又はRP2Dの安全性、薬物動態及び有効性をさらに探索するための拡大パートである。パート2は、GBM患者におけるMK-6482の抗腫瘍活性を調べるための追加拡大コホートである。

本試験の各パートでは、ベースライン、第9週の来院前7日以内、及びその後は8週間ごとに非造

[1] 薬物動態・薬力学（パート1のみ）のデータカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。

影若しくは造影 CT 又は MRI により抗腫瘍活性を評価した。

投与期間は、治験薬との関連ありと判定された許容できない毒性や疾患進行が認められない限り1年間までは治験担当医師の判断により、1年を超える場合は治験担当医師及び治験依頼者の合意により、治験薬投与を継続可能とした。

また、治験薬の投与を中止した患者又は同意を撤回した患者は、治験薬の最終投与から30日後（安全性フォローアップ）に来院することとした。パート1A 及び1B のうち生存状況に関する情報収集に同意した患者に対しては、長期フォローアップが行われた。

以下では、目標適応症である RCC 患者を含むパート1（パート1A 及び1B）に対する計画及び結果を中心に示す。

治験薬及び用法・用量・投与経路

治験薬	用法・用量	投与経路
パート1A		
MK-6482	20 mg QD	経口
MK-6482	40 mg QD	経口
MK-6482	80 mg QD	経口
MK-6482	120 mg QD	経口
MK-6482	160 mg QD	経口
MK-6482	240 mg QD	経口
MK-6482	120 mg BID	経口
パート1B		
MK-6482	120 mg QD	経口

主な選択基準

- 18歳以上の組織学的又は細胞学的に局所進行又は転移性の固形がんと診断を受けた患者
- 標準治療若しくは既承認の治療を継続中である又はそれらに不耐容な患者
- パート1B の患者は、局所進行又は転移性の ccRCC であり、RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有し、1レジメン以上の治療歴を有する。

目的及び評価項目

主要目的	主要評価項目
進行固形がん患者における MK-6482の MTD 及び RP2D を決定する。	DLT 及び有害事象
副次目的	副次評価項目
進行固形がん患者における MK-6482の安全性プロファイルを評価する。	有害事象
進行固形がん患者における MK-6482の薬物動態プロファイルを決定する。	AUC、Cmax、Tmax、t1/2、CL/F、Vz/F 及び Rac
進行固形がん患者における MK-6482投与の薬	EPO、VEGF

力学的作用を評価する。	
進行固形がん患者における MK-6482の抗腫瘍活性を評価する。	ORR、PFS、DOR

目標例数

パート1A：約48例、パート1B：約50例

統計手法

治験薬を20～240 mg QD 又は120 mg BID で投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を投与前、1及び3週目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 MK-6482及びその非活性代謝物である PT3317の薬物動態パラメータ（AUC、Cmax、Tmax、t1/2、CL/F、Vz/F 及び Rac）を算出した。用量間の曝露量を比較することで用量比例性を評価した。

有効性解析は、本試験に組み入れられ、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後の腫瘍評価を1回以上実施した、又はベースライン後の初回腫瘍評価前に死亡若しくは増悪を理由に中止した患者を対象に実施した。有効性解析は用量又はがんの種類ごとに実施した。パート1の腫瘍縮小効果は RECIST 1.1に基づき治験担当医師が評価した。

薬力学解析では、ベースライン時のバイオマーカーについて要約統計量を算出した。ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量は評価時点ごとに算出した。

安全性解析は、治験薬が1回以上投与されたすべての患者を対象に実施した。安全性解析として、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン測定値及び ECG データを要約した。各パートの安全性データは、用量ごと及びすべての患者で要約した。また、それぞれのパートにおいて、有害事象を1件以上発現した患者数及びその割合は、治験薬との因果関係及び程度ごとに要約した。

2.7.6.3.4.2　結果（パート1）

2.7.6.3.4.2.1　患者の内訳及び人口統計学的特性

患者の内訳

- すべての患者（パート1A＋1B：95例）

  95例（パート1A：43例、パート1B：52例）が組み入れられ、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、10例（10.5%）は治験薬の投与を継続し、85例（89.5%）は投与を中止していた［試験完了：57例（60.0%）、試験中止：28例（29.5%）］。

- パート1B（RCC 拡大パート：52例）

  52例が組み入れられ、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、6例

（11.5%）は治験薬の投与を継続し、46例（88.5%）は投与を中止していた［試験完了：33例（63.5%）、投与中止：13例（25.0%）］。

- RCC コホート（治験薬を120 mg QD で投与した ccRCC 患者：55例）

  55例（パート1A：3例、パート1B：52例）が組み入れられ、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、7例（12.7%）は治験薬の投与を継続し、48例（87.3%）は投与を中止していた［試験完了：34例（61.8%）、投与中止：14例（25.5%）］。

- RCC Post-ICI and post-VEGF サブコホート（上記 RCC コホートのうち、ICI 及び VEGF 標的療法による前治療歴を有する部分集団：39例）

  39例（パート1A：1例、パート1B：38例）が組み入れられ、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、6例（10.9%）は治験薬の投与を継続し、33例（60.0%）は投与を中止していた［試験完了：25例（45.5%）、投与中止：8例（14.5%）］。

患者の人口統計学的特性

すべての患者（パート1A＋1B：95例）

- 年齢の中央値：62.0歳（範囲：27～84歳）
- 性別：男性70例（73.7%）、女性25例（26.3%）
- 民族：非ヒスパニック又は非ラテン系73例（76.8%）、ヒスパニック又はラテン系20例（21.1%）、不明2例（2.1%）
- 人種：白人86例（90.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人6例（6.3%）、その他3例（3.2%）

RCC コホート：55例

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

2.7.6.3.4.2.2　有効性

すべての患者（パート1A＋1B：95例）

パート1のすべての患者における有効性解析対象集団は、治験薬が1回以上投与され、RECIST 1.1に基づきベースライン後の腫瘍評価を1回以上実施した患者（92例）で構成された。

- RECIST 1.1に基づくORR（治験担当医師判定）は、20.7%（95%信頼区間：12.9～30.4）であった。奏効例（19例）のうち、1例は退形成性上衣腫患者で、その他はRCC患者であった。
- 奏効例（19例）におけるDOR（治験担当医師判定）の中央値は42.3ヵ月（範囲：3.1～51.4ヵ月）であり、持続的な奏効が認められた。また、TTR（治験担当医師判定）の中央値は4.2ヵ月（範囲：1.7～16.6ヵ月）であった。
- PFS（治験担当医師判定）の中央値は、7.7ヵ月（95%信頼区間：4.9～15.6）であった。

RCCコホート（55例）

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

RCC Post-ICI and post-VEGFサブコホート（39例）

- 本コホートにおけるRECIST 1.1に基づくORR（治験担当医師判定）は、20.5%（95%信頼区間：9.3～36.5）であり、CRは1例に認められた。
- 腫瘍サイズ（全標的病変の径の和）のベースラインからの縮小は、ベースライン時に測定可能な腫瘍を有する39例のうち25例に認められた。
- 奏効例（8例）におけるDOR（治験担当医師判定）の中央値は42.3ヵ月（範囲：5.0～45.6ヵ月）、TTR（治験担当医師判定）の中央値は4.0ヵ月（範囲：1.7～16.6ヵ月）であった。
- PFS（治験担当医師判定）の中央値は、11.0ヵ月（95%信頼区間：3.6～46.9）であった。

2.7.6.3.4.2.3　薬物動態・薬力学

- 曝露量が定常状態に到達する際の薬力学的反応の観点より、MK-6482のRP2Dは120 mg QDとした。
- MK-6482の曝露量（Cmax及びAUC0-tau）は20～120 mg QDの用量範囲で増加が認められ、

その後検討した最高用量である240 mg QD までの範囲内でも120 mg QD の曝露量と概して同様の値が認められた[表 2.7.6.3-5]。

- MK-6482の投与により、本試験で評価したすべての用量で EPO が減少し、標的である HIF-2α に対して確実な結合能を有する可能性が示された。この作用は MK-6482の用量及び濃度依存的であると考えられ、80～120 mg QD を上回る用量では、この EPO が最も減少し、かつ一定になる傾向にあった。
- 進行 RCC 患者を対象としたパート1B（120 mg QD）では、EPO の顕著な減少が認められ（EPO のベースラインからの変化率の平均値：-65.5%）、標的である HIF-2α に対して確実な結合能を有する可能性が確認された。このコホートにおける定常状態での Cmax、AUC0-tau、t1/2、CL/F 及び Vz/F の平均値は、それぞれ1.79 µg/mL、20.42 µg·hr/mL、15.3時間、7.56 L/h 及び138 L であり、Tmax の中央値は1.5時間であった。
- パート1B（120 mg QD）における定常状態（3週目来院）での Cmax 及び AUC0-tau の患者間変動はそれぞれ38%及び50%であり、中～高程度であった。

なお、パート2では、MK-6482の曝露量（Cmax 及び AUC0-tau）は、パート1の120 mg QD 及び BID で観察された値と同程度であった。また、本コホート（120 mg BID）において、3週目及び5週目にパート1と同程度の EPO の減少（それぞれ-69.91%及び-56.64%）が認められ、パート1と一貫した傾向が示された。

表 2.7.6.3-5　MK-6482 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（1 及び 3 週目）（パート 1）（薬物動態解析集団）（001 試験）

Summary of Pharmacokinetic Parameters for Belzutifan (PT2977) Plasma Concentrations – Week 1 and Week 3
Part 1 Pharmacokinetic Analysis Set

PK Parameter	20 mg QD	40 mg QD	80 mg QD	120 mg QD Part 1A	160 mg QD	240 mg QD	120 mg BID	120 mg QD Part 1B
	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=7)	(N=6)	(N=52)
Week 1 (Day 1)								
C_{max} (ng/mL) Mean (CV%)	173 (47.2)	572 (47.5)	1241 (55.8)	1502 (53.5)	2042 (32.0)	2540 (59.0)	1277 (40.5)	1328 (38.3)
T_{max} (hr) Median (Min-Max)	1.75 (0.5–4.1)	1.50 (0.5–2.0)	1.04 (0.5–2.0)	1.52 (0.5-4.1)	1.80 (1.2–4.0)	2.00 (1.0–4.0)	1.63 (0.5–4.0)	1.62 (0.5-23.7)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng*hr/mL) Mean (CV%)	1531 (44.3)	5396 (24.5)	12513 (43.3)	17599 (24.4)	16852 (28.4)	24768 (41.2)	8846 (28.5)	14154 (40.5)
Week 3 (Nominal Day 15; Steady state)								
C_{max} (ng/mL) Mean (CV%) *GeoMean (GeoCV%)*	 245 (65.2) 210 (67.5)	 541 (35.2) 510 (41.8)	 1403 (40.4) 1316 (40.0)	 1833 (32.9) 1746 (36.1)	 2042 (12.6) 2028 (13.1)	 2672 (42.4) 2475 (45.3)	 2672 (33.1) 2560 (33.4)	 1787 (38.1) 1671 (38.4)
T_{max} (hr) Median (Min-Max)	1.00 (0.5–1.6)	1.52 (1.0–4.0)	2.00 (0.5–2.0)	2.00 (0.5-6.1)	1.01 (0.5–2.0)	1.55 (1.0–2.0)	1.52 (1.0–2.0)	1.50 (0.5-4.3)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng*hr/mL) Mean (CV%) *GeoMean (GeoCV%)*	 2171 (63.8) 1772 (88.4)	 7137 (46.6) 6589 (46.2)	 18369 (44.1) 16786 (51.3)	 25812 (43.7) 24157 (39.7)	 22272 (34.5) 21058 (40.4)	 27875 (30.3) 26811 (31.5)	 22256 (37.3) 21219 (34.2)	 20424 (49.8) 18116 (54.3)
R_{AC} for AUC Mean (CV%)	1.27 (22.7)	1.34 (25.1)	1.52 (39.0)	1.54 (49.4)	1.41 (37.6)	1.27 (21.2)	2.38 (24.8)	1.49 (48.2)
$T_{1/2\,\lambda z}$ (hr) Mean (CV%)	12.87 (45.6)	18.52 (62.5)	21.48 (70.1)	20.52 (51.6)	13.18 (45.3)	13.88 (30.3)	14.11 (22.1)	15.33 (42.3)
CL/F (mL/hr) Mean (CV%)	14361 (81.8)	6534 (41.3)	5282 (53.3)	5249 (33.5)	8092 (41.1)	9310 (30.7)	5887 (28.9)	7560 (56.9)
Vz/F (mL) Mean (CV%)	188052 (26.4)	143943 (21.1)	141277 (47.3)	138959 (26.6)	135039 (21.3)	195582 (53.6)	134928 (30.6)	137760 (27.7)
C_{tau} (ng/mL) Mean (CV%)	46 (84.8)	186 (76.7)	487 (54.3)	711 (65.8)	727 (87.6)	572 (27.4)	1381 (57.1)	528 (72.5)

AUC=area under the curve; BID=twice a day; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; C_{tau}=trough concentration; CV=*coefficient of variation;* GeoCV=geometric CV; GeoMean=geometric mean; Max=maximum; Min=minimum; PK=pharmacokinetic; QD=once a day; R_{AC}=accumulation ratio; $T_{1/2\,\lambda z}$=terminal elimination half-life; Tau=dosing interval (24 hr for QD and 12 hr for BID dosing); T_{max}=time of maximum concentration; Vz/F=volume of distribution.

SOURCE: [Table 14.4.1.1.1] [Table 14.4.1.2.1]

Date of Data Cutoff: [redacted] 20[redacted]; Date of Data Extraction: 20

Confidential

2.7.6.3.4.2.4　　安全性

パート1における有害事象の結果を[表 2.7.6.3-6]に要約する。パート1におけるすべての有害事象及び副作用を[5.3.5.2.3: P001V02] Table 14.3.1.2.1及び Table 14.3.1.2.2に示す。

- DLT 4例［血小板減少症：1例（Grade 4、240 mg QD コホート）、トランスアミナーゼ上昇：1例（Grade 3、20 mg QD コホート）、非血液学的毒性：1例（Grade 3、40 mg QD コホート）、低酸素症：1例（Grade 3、120 mg BID コホート）］が報告された。このうち、2例（血小板減少症及び低酸素症）は治験薬との関連ありと判定された。
- パート1のすべての患者及び RCC コホートにおける主な有害事象（いずれかで発現割合30%以上）は、貧血（パート1：71.6%、RCC コホート：80.0%、以下同順）、疲労（56.8%、72.7%）、呼吸困難（46.3%、58.2%）、悪心（33.7%、38.2%）、低酸素症（28.4%、32.7%）、関節痛（24.2%、30.9%）及び咳嗽（22.1%、32.7%）であった。主な副作用（いずれかで発現割合20%以上）は、貧血（66.3%、74.5%）、疲労（42.1%、56.4%）、低酸素症（20.0%、21.8%）及び呼吸困難（16.8%、21.8%）であった。
- Grade 3以上の有害事象は、パート1で64例（67.4%）、RCC コホートで40例（72.7%）に認められた。Grade 3以上の副作用は、パート1で31例（32.6%）、RCC コホートで22例（40.0%）に認められた。
- 重篤な有害事象は、パート1で40例（42.1%）、RCC コホートで24例（43.6%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、パート1、RCC コホートともに低酸素症［パート1：8例（8.4%）、RCC コホート：7例（12.7%）］であった。重篤な副作用は、パート1で5例（5.3%）、RCC コホートで4例（7.3%）に認められた。
- 死亡に至った有害事象はパート1で4例（急性腎障害、心停止、急性冠動脈症候群及び自殺企図が各1例）（ただし、がんに関連した死亡は除く）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。このうち、急性腎障害、心停止及び急性冠動脈症候群の3例は RCC コホートに含まれた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート1で10例（10.5%）、RCC コホートで5例（9.1%）に認められた。
- 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。貧血はパート1で68例（71.6%）、RCC コホートで44例（80.0%）に認められ、低酸素症はパート1で27例（28.4%）、RCC コホートで18例（32.7%）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。重篤な貧血は、パート1で2例（いずれも RCC コホート）に、重篤な低酸素症はパート1で8例（RCC コホート：7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、パート1で15.0日（範囲：1～673日）、RCC コホートで15.5日（範囲：1～673日）であった。治験薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。治験薬の休薬に至った貧血はパート1で6例（6.3%）、RCC コホートで4例（7.3%）に認められた。治験薬の減量に至った貧血はパート1（かつ RCC コホート）で1例（1.1%）であった。貧血は、MK-6482の用量変更、ESA 投与又は輸血により管理可能であった。

- 低酸素症が最初に発現するまでの期間の中央値は、パート1で28.0日（範囲：1～952日）、RCC コホートで28.5日（範囲：1～952日）であった。治験薬の中止に至った低酸素症は、パート1で2例（2.1%）（いずれも RCC コホート）に認められた。治験薬の休薬に至った低酸素症は、パート1で8例（8.4%）、RCC コホートで6例（10.9%）に認められた。治験薬の減量に至った低酸素症はパート1（かつ RCC コホート）で1例（1.1%）に認められた。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。

なお、パート2の安全性結果は、パート1の安全性結果と概して一貫していた。

表 2.7.6.3-6　有害事象の要約（パート 1）（安全性解析対象集団）（001 試験）

Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
Safety Analysis Set

Category	RCC cohort (N=55) n (%)	All Part 1 participants (N=95) n (%)
Participants with any AEs	55 (100)	94 (98.9)
Participants with any treatment-related AEs	53 (96.4)	81 (85.3)
Participants with any AEs of CTCAE ≥Grade 3	40 (72.7)	64 (67.4)
Participants with any treatment-related AEs of CTCAE ≥Grade 3	22 (40.0)	31 (32.6)
Participants with any SAEs	24 (43.6)	40 (42.1)
Participants with any treatment-related SAEs	4 (7.3)	5 (5.3)
Severity grade		
Mild (Grade 1)	1 (1.8)	2 (2.1)
Moderate (Grade 2)	14 (25.5)	28 (29.5)
Severe (Grade 3)	33 (60.0)	49 (51.6)
Life Threatening (Grade 4)	2 (3.6)	6 (6.3)
Death (Grade 5)	5 (9.1)	9 (9.5)
Treatment-related severity grade		
Mild (Grade 1)	3 (5.5)	8 (8.4)
Moderate (Grade 2)	28 (50.9)	42 (44.2)
Severe (Grade 3)	22 (40.0)	30 (31.6)
Life Threatening (Grade 4)	0	1 (1.1)
Death (Grade 5)	0	0
AEs leading to death	5 (9.1)	9 (9.5)
AEs leading to treatment discontinued	5 (9.1)	10 (10.5)
Treatment-related AEs leading to treatment discontinued	2 (3.6)	3 (3.2)
AEs leading to dose reduced	6 (10.9)	9 (9.5)
Treatment-related AEs leading to dose reduced	5 (9.1)	8 (8.4)
AEs leading to dose interrupted	23 (41.8)	33 (34.7)
Treatment-related AEs leading to dose interrupted	10 (18.2)	15 (15.8)

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCC=renal cell carcinoma; SAE=serious adverse event.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurs or worsens in intensity after the administration of study drug up to 30 days after administration of the last dose of study drug. Participant with 2 or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term). Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
[1] TEAEs by maximum severity grade for subject level.
SOURCE: [Table 14.3.1.1.1] [Table 14.3.1.1.2]
Date of Data Cutoff: 01APR2022; Date of Data Extraction: 20

2.7.6.3.4.3　結論（パート1）

有効性・薬物動態・薬力学

- 80～120 mg QD を上回る高用量の QD 投与では EPO を指標とした曝露－薬力学的反応の関係が一定となる可能性があることから、RP2D として120 mg QD を選択した。
- MK-6482は、前治療歴の多い RCC コホートの患者において持続的かつ臨床的に意味のある ORR、DOR 及び有望な PFS を示し、標的腫瘍サイズの縮小が患者の過半数で認められた。
- RCC Post-ICI and post-VEGF サブコホートにおける MK-6482の有効性は、RCC コホートと同様であった。

安全性

- MTD には到達せず、240 mg QD までの忍容性は良好であった。
- 主な Grade 3以上の有害事象は貧血及び低酸素症であったが、MK-6482の用量変更、ESA 投与、輸血又は酸素投与により、管理可能であった。

2.7.6.3.4.4　公表文献

- Bauer TM, Choueiri TK, Papadopoulos KP, Plimack ER, Merchan JR, McDermott DF, et al. The oral HIF-2 alpha inhibitor MK-6482 in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (RCC): updated follow-up of a phase I/II study [abstract]. Presented at: 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancers Symposium; 2021 Feb 11-13; [online meeting]. J Clin Oncol. 2021;39(6 suppl). Abstract no. 273.
- Choueiri TK, Bauer TM, Papadopoulos KP, Plimack ER, Merchan JR, McDermott DF, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor-2alpha in renal cell carcinoma with belzutifan: a phase 1 trial and biomarker analysis [letter]. Nat Med. 2021 May;27:802-5. Supplemental material; 10 p.
- Choueiri TK, Plimack ER, Bauer TM, Merchan JR, Papadopoulos KP, McDermott DF, et al. Phase I/II study of the oral HIF-2 alpha inhibitor MK-6482 in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (RCC) [abstract]. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 Genitourinary Cancers Symposium; 2020 Feb 13-15; San Francisco, CA. J Clin Oncol. 2020;38(6 suppl). Abstract no. 611.
- Jonasch E, Bauer TM, Papadopoulos KP, Plimack ER, Merchan JR, McDermott DF, et al. LITESPARK-001 (MK-6482-001) study of belzutifan in advanced solid tumors: update of the clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) cohort with more than 3 years of total follow-up [abstract]. Poster session presented at: 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; 2022 Jun 3-7; Chicago, IL. J Clin Oncol. 2022;40(16 suppl).
- Jonasch E, Plimack ER, Bauer T, Merchan JR, Papadopoulos KP, McDermott DF, et al. A first-in-human phase I/II trial of the oral HIF-2a inhibitor PT2977 in patients with advanced RCC [abstract]. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; 2019 Sep 27-Oct 1;

Barcelona (Spain). Ann Oncol. 2019 Oct;30(suppl 5):v361-2. Abstract no. 911PD.

- Plimack ER, Choueiri TK, Bauer TM, Papadopoulos KP, Merchan JR, McDermott DF, et al. Phase 1/2 study of the oral HIF-2alpha inhibitor MK-6482 in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) [abstract]. Presented at: 19th Annual Meeting of the International Kidney Cancer Symposium (IKCS) Virtual Experience; 2020 Nov 6-7; [online meeting]. Kidney Cancer. 2020 Dec;18(4 suppl):23-4.