市販直後調査
2025年8月～2026年2月

2025年8月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

－抗悪性腫瘍剤－
HIF-2α 阻害剤

ベルズチファン錠

ウェリレグ®錠40mg

WELIREG® Tablets 40mg

剤形	フィルムコーティング錠（青色楕円形）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意 - 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中ベルズチファン40mg含有
一般名	和名：ベルズチファン（JAN） 洋名：Belzutifan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年6月24日 薬価基準収載年月日：2025年8月14日 販売開始年月日：2025年8月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSDカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961 ＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本IFは2025年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

Ⅱ．名称に関する項目 5

1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 6

1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ．製剤に関する項目 8

1. 剤形 8
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

Ⅴ．治療に関する項目 11

1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 30

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 30
2. 薬理作用 30

Ⅶ．薬物動態に関する項目 41

1. 血中濃度の推移 41
2. 薬物速度論的パラメータ 47
3. 母集団（ポピュレーション）解析 47
4. 吸収 50
5. 分布 50
6. 代謝 51
7. 排泄 52
8. トランスポーターに関する情報 52
9. 透析等による除去率 52
10. 特定の背景を有する患者 52
11. その他 55

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 56

1. 警告内容とその理由 56
2. 禁忌内容とその理由 56
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 56
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 56
5. 重要な基本的注意とその理由 56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 57
7. 相互作用 58
8. 副作用 59
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 69
10. 過量投与 69

11. 適用上の注意 69
12. その他の注意 69
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 70
1. 薬理試験 70
2. 毒性試験 71
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 75
1. 規制区分 75
2. 有効期間 75
3. 包装状態での貯法 75
4. 取扱い上の注意 75
5. 患者向け資材 75
6. 同一成分・同効薬 75
7. 国際誕生年月日 75
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 75
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 75
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 76
11. 再審査期間 76
12. 投薬期間制限に関する情報 76
13. 各種コード 76
14. 保険給付上の注意 76
ⅩⅠ. 文献 77
1. 引用文献 77
2. その他の参考文献 78
ⅩⅡ. 参考資料 79
1. 主な外国での発売状況 79
2. 海外における臨床支援情報 80
ⅩⅢ. 備考 83
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 83
2. その他の関連資料 83

略語表

略語	定義	
APaT	All participants as treated	治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者
ARNT	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator	アリール炭化水素受容体核内輸送体
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BOR	Best overall response	最良総合効果
ccRCC	Clear cell renal cell carcinoma	淡明細胞型腎細胞癌
CCND1	Cyclin D1 gene	サイクリン D1 遺伝子
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EM	Extensive metabolizer	—
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
FFP	Fit-for-purpose	開発初期製剤
FMF	Final market formulation	市販候補製剤
FMI	Final market image	市販予定製剤
HEK293	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞
hERG	Human ether-á-go-go related gene	ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子
HIF	Hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
HIF-1α	Hypoxia-inducible factor-1 alpha	低酸素誘導因子 1α
HIF-2α	Hypoxia-inducible factor-2 alpha	低酸素誘導因子 2α
HRE	Hypoxia-response element	低酸素応答配列
IA1	Interim analysis 1	1 回目の中間解析
IA2	Interim analysis 2	2 回目の中間解析
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICI	Immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害剤
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IM	Intermediate metabolizer	—
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium	—
IP	Immunoprecipitation	免疫沈降

略語	定義	
ITT	Intent-to-treat	—
KA	Absorption rate constant	吸収速度定数
KPS	Karnofsky performance status	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素化合物排出蛋白質
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーRNA
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	Objective response rate / Overall response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
O_2	Oxygen	酸素
PAS	Per-ARNT-Sim	—
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Progressive disease	疾患進行
PDK1	Pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1 gene	ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ 1 遺伝子
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死 1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1	プログラム細胞死 1 リガンド 1
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PGK1	Phosphoglycerate kinase 1 gene	ホスホグリセリン酸キナーゼ 1 遺伝子
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
pH	Potential hydrogen	水素イオン指数
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PM	Poor metabolizer	—
pNET	Pancreatic neuroendocrine tumors	膵神経内分泌腫瘍
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	—
PT3317	Glucuronide Conjugate of MK-6482	MK-6482 のグルクロン酸抱合体
QD	Once daily	1 日 1 回
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン第 1.1 版
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RP2D	Recommended phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
RT-qPCR	Reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SCID	Severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
SD	Sprague Dawley	—
SDS	Sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準誤差
SERPINE1	Serpin family E member 1 gene	プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子

略語	定義	
SLC2A1	Solute carrier family 2 member 1 gene	グルコース輸送体 solute carrier family 2 member 1 遺伝子
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TGI	Tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Time to response	奏効までの期間
TTS	Time to surgery	手術までの期間
UGT	Uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGFa	Vascular endothelial growth factor A	血管内皮細胞増殖因子 A
VEGFA	Vascular endothelial growth factor A gene	血管内皮細胞増殖因子 A 遺伝子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
VHL	von Hippel-Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ
VHL	von Hippel-Lindau gene	フォン・ヒッペル・リンドウ遺伝子
w/v	Weight/volume	重量／体積比

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ウェリレグ®錠 40mg（一般名：ベルズチファン、以下、本剤）は、米国 Peloton Therapeutics 社で開発が開始され、2019 年に Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA に導入された経口投与可能な世界初の低分子低酸素誘導因子（HIF）-2α 阻害剤である。

正常な状態では、HIF-2α に対する酸素依存的な翻訳後修飾により、フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）蛋白質は HIF-2α を認識し、標的として速やかに分解する。低酸素状態及び VHL 蛋白質の機能が喪失している状態では、HIF-2α が過度に安定化され、HIF-2α がアリール炭化水素受容体核内輸送体（ARNT、別名 HIF-1β）と結合し、活性化された転写因子が核内に異常蓄積する。その結果、血管新生、増殖及び腫瘍代謝に関連する低酸素下で誘導される遺伝子が過剰発現する。VHL 病患者では、*VHL* 遺伝子の生殖細胞系列変異又は欠失が VHL 蛋白質の機能喪失につながる。また、散発性淡明細胞型腎細胞癌（RCC）の 90%超は、*VHL* 遺伝子の体細胞変異又はエピジェネティックなサイレンシングのいずれかを有し、その結果 VHL 蛋白質の機能が喪失する[1)]。

本剤は、HIF-2α と ARNT のヘテロ二量体形成を選択的に阻害し、VHL 蛋白質の機能が喪失している状態において、血管新生、増殖及び腫瘍代謝に関連する低酸素下で誘導される遺伝子の転写を阻害すると考えられる。

これらの知見から本剤の臨床開発が行われ、米国で最初の承認を取得した。2025 年 2 月現在、47 の国又は地域で承認されている。

〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉

本剤のヒト初回投与試験として、進行固形がん患者[注)]を対象とした海外第 I 相試験（LITESPARK-001 試験）を実施し、本剤の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性が検討された。臨床推奨用法・用量として 120mg 1 日 1 回投与（QD）が選択された。VHL 病患者では、*VHL* 遺伝子の生殖細胞系列変異又は欠失が VHL 蛋白質の機能喪失につながる。本剤は、VHL 蛋白質の機能喪失に伴う HIF-2α の過剰蓄積という VHL 病関連腫瘍に特徴的な分子病理学的メカニズムに適した新規の分子標的薬剤である。

VHL 病関連腫瘍に対しては、即時手術を必要としない VHL 病関連 RCC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（LITESPARK-004 試験）が実施された。米国では、LITESPARK-004 試験に基づき FDA より「Breakthrough therapy」の指定を受け、2021 年 8 月に「治療を必要とするが即時手術を必要としない VHL 病関連の RCC、中枢神経系（CNS）血管芽腫及び膵神経内分泌腫瘍（pNET）」を効能又は効果として承認を取得した。EU では、2025 年 2 月に「治療を必要とするが局所療法不適応の VHL 病関連の限局性 RCC、CNS 血管芽腫又は pNET」を効能又は効果として承認を取得した。

本邦では、LITESPARK-004 試験及び LITESPARK-005 試験を主要な評価資料として製造販売承認申請を行い、2025 年 6 月に「フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍」を効能又は効果として承認された。

なお、本剤は 2024 年 2 月 9 日に「フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病関連の腫瘍性病変」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（R5 薬）第 596 号］。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対しては、PD-1/PD-L1 阻害剤及び血管内皮細胞増殖因子（VEGF）標的療法による前治療歴を有する進行 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LITESPARK-005 試験）が実施された。
米国では LITESPARK-005 試験に基づき、2023 年 12 月に「PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGF 標的療法による治療歴を有する進行淡明細胞型 RCC」を効能又は効果として承認を取得した。EU では、2025 年 2 月に「PD-1/PD-L1 阻害剤及び少なくとも 2 種類の VEGF 標的療法を含む 2 つ以上の治療歴を有する進行淡明細胞型 RCC」を効能又は効果として承認を取得した。
本邦では、LITESPARK-005 試験を主要な評価資料として製造販売承認申請を行い、2025 年 6 月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能又は効果として承認された。

注）本剤の承認された効能又は効果は次のとおりである。
効能又は効果：フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

2. 製品の治療学的特性

（1）本剤は HIF-2α と ARNT の結合を阻害し、HIF-2α 標的遺伝子の転写を阻害することにより、細胞周期の停止、血管新生の阻害を引きおこし、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

（2）〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉
海外第Ⅱ相試験（LITESPARK-004 試験）では、腎細胞癌病変を有する VHL 病患者における本剤単独投与の有効性及び安全性が検討された。（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

（3）〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
国際共同第Ⅲ相試験（LITESPARK-005 試験）では、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者における本剤単独投与について、本剤群はエベロリムス群に対して統計学的に有意な無増悪生存期間（PFS）の延長を示した。（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

（4）安全性
重大な副作用：
貧血、低酸素症があらわれることがある。
主な副作用：
悪心、疲労があらわれることがある。
（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：ウェリレグ®錠　投与の手引き ・患者向け資材：ウェリレグ®治療ハンドブック （「Ⅰ．6．RMP の概要」「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

〈希少疾病用医薬品について〉

本剤は予定される効能又は効果「フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病関連の腫瘍性病変」について、2024 年 2 月 9 日に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号：（R5 薬）第 596 号］。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

ただし、企業の自主的な活動として、本剤の使用前に適正使用に関する説明を行い、施設要件及び医師要件を確認し流通管理を行う。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・貧血 ・低酸素症	・出血 ・骨折 ・中等度以上の肝機能障害患者への使用 ・胚・胎児毒性 ・精巣毒性	なし
有効性に関する検討事項		
・VHL 病患者における褐色細胞腫／パラガングリオーマ（PPGL）病変に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・VHL 病関連腫瘍患者及び腎細胞癌患者に対する市販直後調査 ・VHL 病関連腫瘍患者に対する特定使用成績調査 ・腎細胞癌患者に対する特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・国際共同第Ⅱ相試験（MK-6482-015 試験コホート B1）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・VHL 病関連腫瘍患者及び腎細胞癌患者に対する市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び提供 ・患者向け資材の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

ウェリレグ®錠 40mg

(2) 洋　　名

WELIREG® Tablets 40mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベルズチファン（JAN）

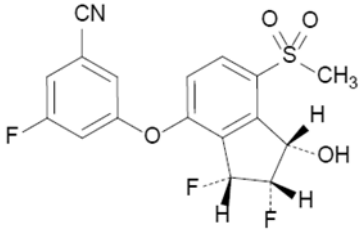
(2) 洋名（命名法）

Belzutifan（JAN）

(3) ステム（stem）

HIF-2α 阻害剤：-tifan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{12}F_3NO_4S$

分子量：383.34

5. 化学名（命名法）又は本質

3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-(methanesulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl]oxy}-5-fluorobenzonitrile（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：MK-6482、PT2977

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡褐色の粉末

(2) 溶解性

溶媒／溶液	25℃における溶解度（mg/mL）	溶解性（日局通則に基づく）
アセトン	59	やや溶けやすい
アセトニトリル	38	やや溶けやすい
2-プロパノール	0.2	極めて溶けにくい
1,2-ジメトキシエタン	47	やや溶けやすい
酢酸エチル	10	溶けにくい
トルエン	0.2	極めて溶けにくい
水	0.010	ほとんど溶けない
50 mmol/L リン酸塩緩衝液（pH 2）	0.010	ほとんど溶けない
50 mmol/L 酢酸塩緩衝液（pH 4）	0.011	ほとんど溶けない
50 mmol/L クエン酸塩緩衝液（pH 6）	0.010	ほとんど溶けない
50 mmol/L リン酸塩緩衝液（pH 8）	0.009	ほとんど溶けない
50 mmol/L 炭酸塩緩衝液（pH 10）	0.010	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を動的水蒸気吸着測定装置により評価した結果、水分の吸着量は少量で、95%RH で最大約0.11%であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

209.8℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa が 2～11 になると予想される官能基を有していない。

(6) 分配係数

log D（pH 7）：2.2

(7) その他の主な示性値

pH：8.8（25℃の飽和水溶液）

比旋光度$[\alpha]_{D}^{25}$：-1.6°（ベルズチファンの 10 mg/mL アセトン溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋／高密度ポリエチレン容器	36 箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 箇月	規格内
苛酷試験（光）	総照度 120 万 Lux･hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2 以上	―	―	分解生成物は認められなかった

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、水分、定量法 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局　赤外吸収スペクトル測定法

定量法

日局　液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

包装単位操作時の取り扱いが容易となることに加え、医療従事者や患者への意図しない錠剤の粉塵による曝露の可能性が低下することからフィルムコーティング錠とした。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ウェリレグ®錠 40 mg
剤形・色調		楕円形のフィルムコーティング錠・青色
外形	表面	長径：約 13.6 mm 短径：約 8.4 mm
	裏面	
	側面	厚さ：約 5.6 mm
重量		約 515 mg
識別コード		177

(3) 識別コード

表示部位：錠剤表面、PTP シート

表示内容：177

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ウェリレグ®錠 40 mg
有効成分	ベルズチファン
分量	1 錠中に 40 mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、青色 2 号アルミニウムレーキ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程由来不純物及び製剤由来の分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	両面アルミニウムの PTP シート	48 箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	両面アルミニウムの PTP シート	6 箇月	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 lux· hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W· h/m^2 以上	無包装	―	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法
条件：パドル法
結果：規格に適合する

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

42 錠［6 錠（PTP）×7］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍
〇がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉
5.1 フォン・ヒッペル・リンドウ病と診断された患者に投与すること。
5.2 臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍の状態等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］
5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2 参照］
5.5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.6 PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

（解説）
〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉
5.1、5.2、5.3 LITESPARK-004 試験は、1 つ以上の測定可能な RCC 病変を有し、全身性抗がん療法歴がなく、即時手術を必要としない VHL 病患者を対象としていたことから記載した。
〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.4、5.5、5.6 LITESPARK-005 試験は、PD-1/PD-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 患者を対象として本剤を単独投与した試験であり、すべての RCC 患者を網羅する試験ではなかった。そのため、適応患者の選択に関する注意喚起として記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、ベルズチファンとして、1 日 1 回 120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

進行固形がん患者における本剤の忍容性、安全性、薬物動態（PK）及び薬力学的特性を評価するために LITESPARK-001 試験（非盲検、非無作為化、多施設共同、海外第 I 相試験）が実施された。試験のパート 1A の目的は、標準的な 3＋3 デザインに基づき用量を漸増し、進行固形がん患者における最大耐量（MTD）及び第Ⅱ相推奨用量（RP2D）を決定することであった。一方で、試験のパート 1B の目的は、MTD 又は RP2D を用いて RCC 患者における本剤の安全性、PK、有効性を評価することであった。LITESPARK-001 試験の結果、用量漸増パートにおいて 80～120mg QD を上回る高用量の QD 投与ではエリスロポエチン（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 120mg QD 経口投与を選択した。また、MTD には到達せず、1 日 240mg までの忍容性は良好であった。LITESPARK-001 試験で得られた薬物動態、薬力学所見及び安全性所見に基づき、以降の本剤の開発には 120mg QD を選択した。
（「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験」の項参照）

〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉

LITESPARK-004 試験において、本剤 120mg QD 経口投与は VHL 病関連腫瘍に対し、持続的かつ臨床的に意味のある奏効を示した。さらに、本剤は 3 年以上にわたり、VHL 病患者に対して管理可能な安全性プロファイルを示した。

母集団薬物動態解析に基づく内因性要因の共変量探索の結果、がん種（VHL 病関連 RCC、進行 RCC 及びその他の非 RCC 進行固形がん）は共変量として検出されなかったことから、日本人 VHL 病患者での曝露量は、日本人進行 RCC 患者とほぼ同程度になると考えられる。

VHL 病関連腫瘍患者の有効性及び安全性については、LITESPARK-004 試験の成績より、本剤は良好な臨床効果かつ管理可能な安全性プロファイルを有することを確認した。また、進行 RCC 患者を対象とした LITESPARK-005 試験において国内外で有効性及び安全性に明らかな差異は認められていない。したがって、VHL 病関連腫瘍の日本人データは得られていないものの、日本人 VHL 病患者での曝露量は、日本人進行 RCC 患者とほぼ同程度になると考えられ、進行 RCC 患者を対象とした LITESPARK-005 試験において国内外で有効性及び安全性に明らかな差異は認められていないことから、LITESPARK-004 試験の結果は日本人患者へ適用可能であり、VHL 病関連腫瘍を有する日本人患者においても本剤は非日本人患者と同程度の有効性が期待でき、管理可能な安全性を示すと考えられる。

以上より、VHL 病患者に対する本剤の用法及び用量は、日本人患者でも、120mg QD が適切であると考えた。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

LITESPARK-005 試験において、本剤 120mg QD 経口投与は、前治療歴を有する進行 RCC 患者に対し、持続的かつ臨床的に意味のある奏効を示した。また全集団と同様に日本人集団に対しても本剤の有効性が期待できると考えられた。本剤の安全性プロファイルは全般的に管理可能であった。さらに、本剤と関連のある貧血及び低酸素症については、貧血は本剤の用量変更（減量、休薬、投与中止）、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）投与又は輸血で、低酸素症は本剤の用量変更又は酸素投与により管理可能であり、本剤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。LITESPARK-005 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全集団の結果と概して同様であり、日本人集団に特有の安全性の懸念は認められなかった。

また、母集団薬物動態解析に基づき、日本人進行 RCC 患者の曝露量（AUCss）を推定し、アジア人以外の患者と比較したところ約 2 倍の増加が認められた。一方で、この日本人患者の曝露量を、欧米人集団よりは日本人集団と比較的類似する UGT2B17 及び CYP2C19 の表現型の発現頻度を有する日本人以外のアジア人患者と比較したところ、ほぼ同様であった。なお、母集団薬物動態モデルを用いた内因性要因の検討より、体重、年齢、UGT2B17 及び CYP2C19 の表現型を組み込んだ結果、人種及び民族は共変量として検出されていない。したがって、日本人患者における曝露量の非アジア人患者との相違は、人種及び民族の相違よりは UGT2B17 及び CYP2C19 の表現型の相違の寄与が大きいと考えられる。

以上より、日本人集団での曝露量は非アジア人集団に比べ増加したものの、LITESPARK-005 試験において、日本人集団の有効性は概して全集団と明確に異なる傾向は認められず、日本人集団の安全性も全集団の結果と概して同様であったことから、日本人集団でも進行 RCC 患者に対する本剤の用法及び用量として、120mg QD は妥当であると判断した。

本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は次のとおりである。

効能又は効果：フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

用法及び用量：通常、成人には、ベルズチファンとして、1 日 1 回 120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。減量する場合には、用量を 40mg（1 段階）ずつ減量すること。［8.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照］

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度注)	処置
貧血	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与中止を検討する。
	Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1 段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
低酸素症	Grade 3 かつ 無症候性	患者の状態により投与を継続できる。 休薬する場合には、Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1 段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 3 かつ 症候性	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1 段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後に、1 段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

注）Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v5.0 に準じる。

（解説）

7.1 LITESPARK-005 試験及び LITESPARK-004 試験では本剤を単独投与しており、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性は確認していないため、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を記載した。

7.2 臨床試験で使用した副作用管理アルゴリズムを基に、本剤と関連がある貧血及び低酸素症、並びにその他の副作用に対する用量ガイドラインを記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 開発プログラムで使用した製剤

当初、VHL病関連のRCC患者を対象とした主要な第Ⅱ相試験（LITESPARK-004試験）を含む臨床開発プログラムにおいて、開発初期製剤（FFP）を使用した。FFPから市販候補製剤（FMF）に切り替える前に、FFPとFMFの相対的経口バイオアベイラビリティを評価した（LITESPARK-006試験）。この試験では、FFPとFMFのAUCの幾何平均比（FMF/FFP）の90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の基準（0.8, 1.25）の範囲内であった。FMFのC_{max}の幾何平均比はやや低下し、90%CIの下限は0.80の基準をわずかに下回ったが、この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。そのため、FFPとFMFは臨床的に同等であると考える。

市販予定製剤（FMI）とFMFは*in vitro*試験での類似性の立証に基づき、同等であることを確認した。

2) 臨床データパッケージ

〈生物薬剤学試験及び臨床薬理試験〉

Phase	試験番号	対象	使用製剤、用法及び用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅰ相試験	LITESPARK-007試験	日本人及び白人健康被験者49例（日本人36例を含む）	FMF 40mgを単回経口投与	－	◎	◎	非無作為化、非盲検
国内第Ⅰ相試験	LITESPARK-025試験	日本人健康被験者24例	FMI 80mgを単回経口投与 FMI 120mgを単回経口投与	－	◎	◎	非無作為化、非盲検
海外第Ⅰ相試験	LITESPARK-002試験	非日本人健康被験者16例	FFP 120mgを空腹時に単回経口投与 FFP 120mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与	－	○	○	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー
海外第Ⅰ相試験	LITESPARK-006試験	非日本人健康被験者18例	FFP 120mgを単回経口投与 FMF 120mgを単回経口投与 FMF 200mgを単回経口投与	－	○	○	無作為化、非盲検、3期、クロスオーバー
海外第Ⅰ相試験	LITESPARK-008試験	非日本人健康被験者6例	[^{14}C]ベルズチファン120mgを単回経口投与	－	○	○	非盲検、1期
海外第Ⅰ相試験	LITESPARK-009試験	非日本人健康被験者14例	第1期：ミダゾラム2mgを単回経口投与 第2期：第2～7日にFMF 120mgを1日1回経口投与、第8日FMF 120mg及びミダゾラム2mgを併用で経口投与	－	○	○	非無作為化、非盲検、投与順序固定

Phase	試験番号	対象	使用製剤、用法及び用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外第Ⅰ相試験	LITESPARK-014 試験	非日本人健康被験者 14 例	FMI 120mg を空腹時に単回経口投与 FMI 120mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与	－	○	○	無作為化、非盲検、2 期、クロスオーバー
海外第Ⅰ相試験	LITESPARK-019 試験	非日本人健康被験者 18 例	ベルズチファン（FMI）120mgを単回経口投与 ベルズチファン（製剤 A）120mgを単回経口投与 ベルズチファン（製剤 B）120mgを単回経口投与	－	○	○	無作為化、非盲検、3 期、クロスオーバー
海外第Ⅰ相試験	LITESPARK-020 試験	非日本人中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者 17 例	FMI 80mg を単回経口投与	－	○	○	非無作為化、非盲検
海外第Ⅰ相試験	LITESPARK-021 試験	非日本人末期腎不全被験者及び対照健康被験者 14 例	FMI 120mg を単回経口投与	－	○	○	非無作為化、非盲検

◎：評価資料　○：参考資料
FFP：開発初期製剤、FMF：市販候補製剤、FMI：市販予定製剤

〈患者対象試験〉

Phase	試験番号	対象	用法及び用量［使用製剤］	有効性	安全性	薬物動態	概要
国際共同第Ⅲ相試験	LITESPARK-005 試験	日本人進行 RCC 患者 9 例	Safety Run-in コホート：120mg QD［40mg 錠（FMF）、40mg 錠（FMI）］	－	◎	◎	多施設共同、非盲検
		進行 RCC 患者 本剤群：374 例（日本人 20 例を含む） エベロリムス群：372 例（日本人 24 例を含む）	120mg QD エベロリムス 10mg QD［40mg 錠（FMF）、40mg 錠（FMI）］	◎	◎	◎	無作為化、多施設共同、非盲検
海外第Ⅱ相試験	LITESPARK-004 試験	VHL 病関連 RCC 患者#61 例	120mg QD［40mg 錠（FFP）、40mg 錠（FMF）、40mg 錠（FMI）］	※	※	※	非無作為化、多施設共同、非盲検
海外第Ⅱ相試験	LITESPARK-013 試験	進行 RCC 患者 120mg QD 群：76 例 200mg QD 群：78 例	120mg QD 200mg QD［40mg 錠（FMF）、40mg 錠（FMI）］	○	○	○	無作為化、並行群間、多施設共同、非盲検

Phase	試験番号	対象	用法及び用量 ［使用製剤］	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外第Ⅰ相試験	LITESPARK-001 試験	進行固形がん患者 パート 1：進行固形がん患者 95 例 パート 1A：進行固形がん患者 43 例 パート 1B：進行 RCC 患者 52 例 パート 2：多形膠芽腫患者 25 例	パート 1A（用量漸増）：20～240mg QD 又は 120 mg BID パート 1B：120mg QD パート 2：120mg BID ［10mg 錠（FFP）、40mg 錠（FFP）、40mg 錠（FMF）、40mg 錠（FMI）］	◎	◎	◎	非無作為化、多施設共同、非盲検
安全性併合解析	LITESPARK-001 試験 LITESPARK-004 試験 LITESPARK-005 試験 LITESPARK-013 試験	各試験で本剤 120mg QD 投与を受けた患者 001 試験：58 例 004 試験：61 例 005 試験：381 例（Safety Run-in コホート 9 例を含む 29 例） 013 試験：76 例	120mg QD ［各試験参照］	－	◎	－	－

◎：評価資料　○：参考資料
※：フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍については評価資料、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌については参考資料
＃：他の VHL 病関連腫瘍（CNS 血管芽腫、pNET 等）を有する患者も含めた。
QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回

本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は次のとおりである。
効能又は効果：フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
用法及び用量：通常、成人には、ベルズチファンとして、1 日 1 回 120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 国際共同第Ⅲ相試験（LITESPARK-005 試験　Safety run-in コホート）[2)]

LITESPARK-005 試験では、日本人進行 RCC 患者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 では日本人患者 9 例が組み入れられ、本剤を 120mg QD で経口投与した際の用量制限毒性（DLT）を評価した。
副作用は全例（9 例）に認められ、DLT は 1 例（Grade 4 の低酸素症及び Grade 4 の狭心症）に認められた。また、投与中止に至った副作用は、DLT を発現した 1 例のほか 1 例（貧血）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。
以上から、日本人患者に対する本剤 120mg QD の忍容性が確認された。

2) 薬力学的試験

HIF-2α 阻害の薬力学的マーカーとして、循環血清中の EPO 濃度を測定した。

① 海外第Ⅱ相試験（LITESPARK-004 試験）[3)]

LITESPARK-004 試験では VHL 病関連腫瘍患者を対象に本剤を 120mg QD で経口投与を行った。曝露量（AUCwk3）と投与開始後 15 日目での EPO のベースライン値からの変化率との関係を検討した。EPO 濃度は本剤の投与により低下し、投与開始後 15 日目でのベースライン値からの変

化率の平均値は-60.2%であった。曝露量が高いほどベースライン値からの変化率が大きくなる傾向が認められた。ベースライン値からの変化率の平均値は、曝露量の下側の四分位で-50.7%、上側の四分位で-64.1%であった。曝露量依存的な EPO 低下の関係は、曝露量が高くなると一定に達すると考えられた。

平均 EPO 濃度は、12 週間投与した後に徐々にベースライン値に戻った。

② 国際共同第Ⅲ相試験（LITESPARK-005 試験）[4)]

LITESPARK-005 試験では進行 RCC 患者を対象に本剤を 120mg QD で経口投与を行った。曝露量（AUCwk3）と投与開始後 15 日目での EPO のベースライン値からの変化率との関係を検討したところ、EPO は本剤の投与により低下し、Week 3 での EPO のベースライン値からの平均変化率は-60.2%であった。EPO のベースライン値からの変化率は、曝露量が高いほど大きかった。曝露量依存的な EPO 低下の関係は、より高い曝露量では一定に達すると考えられた。

3) QT/QTc 評価試験 [5)]

VHL 病関連腫瘍患者を対象に本剤の 120mg QD 経口投与を行い本剤の有効性及び安全性を評価した第Ⅱ相試験（LITESPARK-004 試験）のデータを用いて心臓安全性解析を実施した。なお、LITESPARK-004 試験において、5 例の UGT2B17 Poor Metabolizer（PM）*の被験者が本剤の投与を受けたが、UGT2B17/CYP2C19 の両酵素が PM の被験者は組み入れられなかった。

VHL 病関連腫瘍患者（LITESPARK-004 試験）から得られた QTc 間隔の時点別解析では、QTc 間隔の大きな延長（平均で 20msec 超）はなかった。

さらに、LITESPARK-004 試験のデータを用いて濃度－QTc 解析を実施したところ、10msec を超える QTc への影響（ΔQTcF）は、観察された本剤及び PT3317 の血漿中濃度の範囲内では見られなかった。特に、モデルで予測した平均 C_{max}（1390ng/mL）での ΔQTcF の予測値は 2.6msec（両側 90%CI の上限が 4.4msec）であった。LITESPARK-004 試験で得られた曝露量及び血漿中濃度の範囲内では、20msec を超える ΔQTcF への影響はなかった。

進行 RCC 患者を対象に本剤の 120mg QD 経口投与を行った主要な第Ⅲ相試験（LITESPARK-005 試験）では、UGT2B17/CYP2C19 の両酵素が PM の被験者が組み入れられた。UGT2B17/CYP2C19 の両酵素が PM の被験者を含む QTcF を用いたカテゴリカル解析において、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 のカテゴリーの変動は、本剤群と対照群（エベロリムス群）で類似していた。

本承認申請に含まれる 12 試験中 4 試験において、合計 35 例の UGT2B17/CYP2C19 の両酵素が PM の被験者が本剤の投与を受けた（LITESPARK-005 試験：11 例、LITESPARK-007 試験：10 例、LITESPARK-013 試験：2 例、LITESPARK-025 試験：12 例）。LITESPARK-007 試験及び LITESPARK-025 試験は、健康被験者を対象とした単回投与試験であった。LITESPARK-005 試験及び LITESPARK-013 試験は RCC 患者を対象とし、本剤の投与前及び初回投与後の時点において 12 誘導心電図を 1 回測定した。

合計 35 例の UGT2B17/CYP2C19 の両酵素が PM の被験者における有害事象を確認した結果、本剤に起因すると考えられる QT 間隔の延長を示唆する有害事象（心電図異常を含む）は認められなかった。

* PM：酵素活性がないと考えられる集団

本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

用法及び用量：通常、成人には、ベルズチファンとして、1 日 1 回 120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅰ相試験（LITESPARK-001 試験　パート 1）[6)]

LITESPARK-001 試験は、RCC を含む進行固形がん患者を対象とした本剤の用量漸増及び拡大第Ⅰ相試験（非無作為化、多施設共同、非盲検）である。パート 1A は、進行固形がん患者を対象として、本剤の MTD 及び RP2D を決定するための用量漸増パート、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った。

95 例（パート 1A：43 例、パート 1B：52 例）が組み入れられ、パート 1A では 20、40、80、120、160、240mg QD 又は 120mg BID、パート 1B では 120mg QD の用法及び用量で全例に治験薬が 1 回以上経口投与された。治験薬を 120mg QD で投与した ccRCC 患者（RCC コホート）は 55 例であった。

有効性・薬物動態・薬力学の結果として、80～120mg 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 120mg QD を選択した。また、本剤は、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。

安全性の結果として、MTD には到達せず、240mg 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、本剤の用量変更、ESA 投与、輸血又は酸素投与により、管理可能であった。

主な副作用（パート 1 のすべての患者及び RCC コホートのいずれかで 20%以上）は、パート 1 で貧血 66.3%、疲労 42.1%、低酸素症 20.0%及び呼吸困難 16.8%、RCC コホートで貧血 74.5%、疲労 56.4%、低酸素症及び呼吸困難 各 21.8%であった。

重篤な副作用は、パート 1 で 5.3%（5/95 例）、RCC コホートで 7.3%（4/55 例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った副作用は、パート 1 で 3.2%（3/95 例）、RCC コホートで 3.6%（2/55 例）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。

（2022 年 4 月 1 日カットオフ。薬物動態・薬力学のデータカットオフ日は 2020 年 6 月 1 日）

本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は次のとおりである。

効能又は効果：フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

用法及び用量：通常、成人には、ベルズチファンとして、1 日 1 回 120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍＞

海外第Ⅱ相試験（LITESPARK-004 試験）[7)]

目的	即時手術を必要としない VHL 病関連 RCC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	単群、多施設共同、非盲検
対象	腎細胞癌病変[*1]を有する VHL 病患者[*2] 61 例[*3] *1 直ちに切除を必要とする腫瘍径が 3cm を超える腎細胞癌病変を有する患者、遠隔転移を有する患者、及び VHL 病に関連しない浸潤癌を合併している患者は除外された。登録時に腎細胞癌以外の VHL 病関連腫瘍を併発する患者は組入れ可能とされた。 *2 生殖細胞系列の *VHL* 遺伝子異常を有することが確認された患者が対象とされた。 *3 腎細胞癌以外の併存病変を有する患者は、中枢神経系血管芽腫 50 例、膵神経内分泌腫瘍 22 例、網膜血管腫 17 例、精巣上体嚢胞腺腫 10 例、褐色細胞腫・パラガングリオーマ 3 例、内リンパ嚢腫瘍 1 例であった。
主な登録基準	・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 3.0cm 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
主な除外基準	・ベルズチファン又は別の HIF-2α 阻害剤による前治療歴を有する患者 ・VHL 病に関連しない以前又は同時に存在する侵襲性悪性腫瘍を有する患者 ・治験薬投与 1 日目前 6 ヵ月以内に主要な心血管イベントがあった患者
試験方法	本剤 120mg を 1 日 1 回経口投与した。副作用管理を目的として、本剤を 1 日 1 回 80mg、その後 40mg 減量することは可能とした。割付け後 3 年間は 12 週ごと、その後は 24 週ごとに画像評価を実施した。すべての画像を中央画像判定機関（中央判定）に提出し、VHL 病関連器官系［RCC、中枢神経系（CNS）血管芽腫、膵臓病変〔膵神経内分泌腫瘍（pNET）・非 pNET〕及び pNET 等］ごとに画像を評価した。また、網膜血管腫について中央判定の眼科医が眼底検査画像を評価した。PD 又は許容できない有害事象の発現等まで投与を継続した。
主要評価項目	VHL 病関連 RCC の奏効率（ORR）* * RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）
副次評価項目	VHL 病関連 RCC の奏効期間（DOR）・奏効までの期間（TTR）・無増悪生存期間（PFS）・手術までの期間（TTS）、RCC 以外の VHL 病関連腫瘍［網膜血管腫、CNS 血管芽腫、膵臓病変（pNET・非 pNET）、副腎及び内リンパ嚢腫瘍、並びに精巣上体嚢胞腺腫］の ORR（BOR を含む）・DOR・TTR・PFS・TTS、安全性（貧血、低酸素症を含む）　など
解析方法	解析対象集団：有効性及び安全性の解析は APaT 集団を対象として実施した。有効性解析の統計手法：ORR の 95%CI は、Clopper-Pearson による二項分布に基づく正確法で算出した。DOR、PFS 及び TTS については Kaplan-Meier 法を用いて推定した。また、投与開始前に 2 回以上の画像評価を実施した VHL 病関連 RCC 腫瘍患者における腫瘍の線形成長速度（linear growth rate：LGR）を評価した。投与前後のレベルの標的腫瘍の LGR について、時間を連続変数、個々の腫瘍をカテゴリー変数として含めた線形回帰モデルを用いて算出した。

結果

主要評価項目

◆VHL 病関連 RCC

VHL 病関連 RCC における ORR［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、下表のとおりであった。

RECIST1.1 を用いた中央判定評価に基づく ORR の要約
（VHL 病関連 RCC）（APaT 集団）

	VHL 病関連 RCC （61 例）
奏効率（CR + PR）（90%CI）	63.9%（52.6, 74.2）†
最良総合効果	
完全奏効（CR）	4 例（6.6%）
部分奏効（PR）	35 例（57.4%）
安定（SD）	21 例（34.4%）
疾患進行（PD）	0 例
評価不能	1 例（1.6%）

†：95%CI は（50.6, 75.8）
2022 年 4 月 1 日データカットオフ

副次評価項目

◆VHL 病関連 RCC

VHL 病関連 RCC における DOR、TTR、PFS 及び TTS は、下表のとおりであった。

RECIST1.1 を用いた中央判定評価に基づく DOR、TTR、PFS 及び TTS の要約
（VHL 病関連 RCC）（APaT 集団）

	VHL 病関連 RCC （61 例）
奏効期間†（DOR）	
中央値［月］（範囲）	NR（5.4+～35.8+）
12 ヵ月以上の奏効	35 例（100.0%）
24 ヵ月以上の奏効	22 例（86.6%）
奏効までの期間（TTR）	
中央値［月］（範囲）	11.1（2.7～30.5）
無増悪生存期間（PFS）	
中央値［月］（95%CI）	39.2 ヵ月（38.5, NE）
36 ヵ月の PFS 率	86.3%
手術までの期間†（TTS）	
中央値［月］	NR

†：Kaplan-Meier 法に基づく
NR：未到達、NE：not estimated
+：最終評価時点で疾患進行が認められていないことを示す
2022 年 4 月 1 日データカットオフ

◆CNS 血管芽腫

中央判定により VHL 病関連の CNS 血管芽腫が認められた 50 例における ORR 及び DOR、並びに奏効例（22 例）における TTR、PFS 及び TTS は、下表のとおりであった。なお、手術の内訳として、投与期間中に同一病変に対して 2 回の手術を受けた患者が 1 例であった。

RECIST1.1 を用いた中央判定評価に基づく ORR 及び DOR、
並びに奏効例における TTR、PFS 及び TTS の要約
（VHL 病関連の CNS 血管芽腫）（APaT 集団）

	VHL 病関連の CNS 血管芽腫 （50 例）
奏効率（ORR）	
奏効率（CR + PR）（95%CI）	44.0%（30.0, 58.7）
完全奏効（CR）	4 例（8.0%）
部分奏効（PR）	18 例（36.0%）
安定（SD）	23 例（46.0%）
疾患進行（PD）	3 例（6.0%）
評価不能	2 例（4.0%）
奏効期間†（DOR）	
中央値［月］（範囲）	NR（3.7+～38.7+）
30 ヵ月以上の奏効	12 例（90.2%）
奏効までの期間（TTR）	
中央値［月］（範囲）	5.4（2.3～33.1）
無増悪生存期間（PFS）	
中央値［月］	NR
36 ヵ月の PFS 率	78.8%
42 ヵ月の PFS 率	67.9%
手術までの期間（TTS）	
中央値［月］	NR

†：Kaplan-Meier 法に基づく
NR：未到達
+：最終評価時点で疾患進行が認められていないことを示す
2022 年 4 月 1 日データカットオフ

◆CNS 血管芽腫（充実性成分のみ）

ORR（中央判定）は 76.0%（19/25 例、95%CI：54.9, 90.6）であり、CR は 1 例（4.0%）に認められた。奏効例（19 例）の DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：3.7+～38.7+ヵ月）、TTR（中央判定）の中央値は 3.1 ヵ月（範囲：2.5～27.8 ヵ月）であった。

PFS（中央判定）の中央値は未到達であり、36 ヵ月及び 42 ヵ月の PFS 率は、それぞれ 91.5%及び 80.0%であった。

◆膵臓病変（pNET 及び非 pNET 病変）
中央判定により VHL 病関連の膵臓病変（pNET 及び非 pNET 病変）が認められた 61 例における ORR 及び DOR、並びに奏効例（51 例）における TTR 及び PFS は、下表のとおりであった。投与期間中に膵臓病変に対する手術を受けた患者はいなかった。

RECIST1.1 を用いた中央判定評価に基づく ORR 及び DOR、
並びに奏効例における TTR 及び PFS の要約（VHL 病関連の膵臓病変）（APaT 集団）

	VHL 病関連の膵臓病変 （61 例）
奏効率（ORR）	
奏効率（CR + PR）（95%CI）	83.6%（71.9, 91.8）
完全奏効（CR）	17 例（27.9%）
部分奏効（PR）	34 例（55.7%）
安定（SD）	9 例（14.8%）
疾患進行（PD）	0 例
評価不能	1 例（1.6%）
奏効期間†（DOR）	
中央値［月］（範囲）	NR（2.6+～37.3+）
30 ヵ月以上の奏効	19 例（95.2%）
奏効までの期間（TTR）	
中央値［月］（範囲）	8.3（2.5～32.9）
無増悪生存期間（PFS）	
中央値［月］	NR

†：Kaplan-Meier 法に基づく
NR：未到達
+：最終評価時点で疾患進行が認められていないことを示す
2022 年 4 月 1 日データカットオフ

◆pNET
中央判定により VHL 病関連の pNET が認められた 22 例における ORR 及び DOR、並びに奏効例（20 例）における TTR 及び PFS は、下表のとおりであった。投与期間中に pNET に対する手術を受けた患者はいなかった。

RECIST1.1 を用いた中央判定評価に基づく ORR 及び DOR、
並びに奏効例における TTR、PFS の要約（VHL 病関連の pNET）（APaT 集団）

	VHL 病関連の pNET （22 例）
奏効率（ORR）	
奏効率（CR + PR）（95%CI）	90.9%（70.8, 98.9）
完全奏効（CR）	7 例（31.8%）
部分奏効（PR）	13 例（59.1%）
安定（SD）	2 例（9.1%）
疾患進行（PD）	0 例
評価不能	0 例
奏効期間†（DOR）	
中央値［月］（範囲）	NR（11.0+～37.3+）

	VHL 病関連の pNET （22 例）
奏効までの期間（TTR）	
中央値［月］（範囲）	8.2（2.5～16.4）
無増悪生存期間（PFS）	
36 ヵ月の PFS 率	100%
42 ヵ月の PFS 率	100%

†：Kaplan-Meier 法に基づく
NR：未到達
+：最終評価時点で疾患進行が認められていないことを示す
2022 年 4 月 1 日データカットオフ

◆網膜血管腫
ベースライン時に治験担当医師判定により VHL 病関連の網膜血管腫が認められた 17 例のうち、中央判定による眼底検査画像のフォローアップ評価が可能であった 12 例（計 16 眼球）において、改善が全例（12 例）［100%（95%CI：73.5, 100.0）］及び全眼球（16 眼球）［100%（95%CI：79.4, 100.0）］で認められた。DOR の中央値は未到達（範囲：14.3+～33.3+ヵ月）であった。12 例は改善が 12 ヵ月以上持続し、そのうち 9 例は改善が 30 ヵ月以上持続した。TTR（中央判定）の中央値は 2.7 ヵ月（範囲：2.5～8.3 ヵ月）であった。網膜血管腫に対する眼関連の手術を必要とした患者はいなかった。

◆副腎病変及び内リンパ嚢腫瘍
VHL 病関連の副腎病変患者（3 例）及び内リンパ嚢腫瘍患者（1 例）の最良総合効果は、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定により、いずれも安定（SD）であった。TTR（治験担当医師判定）の中央値は算出できず、PFS（治験担当医師判定）の中央値は未到達であった。

◆精巣上体嚢胞腺腫
VHL 病関連の精巣上体嚢胞腺腫患者（10 例）で認められた 16 病変のうち、133 週時に治験担当医師判定による超音波検査画像のフォローアップ評価が可能であった 10 病変において、改善が 4 病変、安定が 6 病変で認められた。

<u>安全性</u>
副作用の発現割合は 100.0%（61/61 例）であった。主な副作用（10%以上）は、貧血 88.5%（54/61 例）、疲労 63.9%（39/61 例）、悪心 24.6%（15/61 例）、浮動性めまい 24.6%（15/61 例）、呼吸困難 18.0%（11/61 例）、頭痛 18.0%（11/61 例）、筋肉痛 13.1%（8/61 例）及び ALT 増加 11.5%（7/61 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は 6.6%（4/61 例）であり、内訳は貧血、尿路感染、頭蓋内出血及び低酸素症 各 1 例であった。
治験薬の投与中止に至った副作用は、浮動性めまい及び頭蓋内出血の各 1 例であった。
副作用による死亡は認められなかった。
（2022 年 4 月 1 日データカットオフ）

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（LITESPARK-005 試験）[8) 9)]

目的	PD-1/PD-L1 阻害剤及びVEGF 標的療法による前治療歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌（ccRCC）患者に対する本剤とエベロリムスの有効性及び安全性を比較検討する
試験デザイン	無作為化、実薬対照、多施設共同、非盲検
対象	PD-1/PD-L1 阻害剤及びVEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のある*根治切除不能又は転移性の ccRCC 患者 746 例（日本人 44 例を含む） * 根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌に対する前治療歴が 3 つ以下の患者で、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤投与後に疾患進行が認められた患者が組み入れられた。PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤は順に投与又は併用投与が可能であった。
主な登録基準	・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 ・PD-1/PD-L1 阻害剤及びVEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤を順に投与又は併用投与され、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
主な除外基準	・ベルズチファン又は別の HIF-2α 阻害剤、エベロリムス、又はその他の特異的若しくは選択的 TORC1/PI3K/AKT 阻害剤による前治療歴を有する患者 ・中枢神経系への転移又は癌性髄膜炎を有する患者 ・治験薬投与 1 日目前 6 ヵ月以内に臨床的に重要な心疾患又は New York Heart Association の心機能分類 ClassⅢ若しくはⅣのうっ血性心不全がみられる患者 ・管理不能な高血圧を有する患者 ・中等度から重度の肝機能障害を有する患者
試験方法	本剤群（本剤 120mg を 1 日 1 回経口投与）又はエベロリムス群（エベロリムス 10mg を 1 日 1 回経口投与）に 1：1 で無作為割付けし、BICR による RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく疾患進行又は許容できない有害事象の発現等まで投与を継続した。副作用の管理を目的として、本剤を 1 日 1 回 80mg、その後 40mg に減量することは可能とした。エベロリムスについては、エベロリムスの電子添文に従う用量調整を可能とした。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。
主要評価項目	無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）
副次評価項目	奏効率（ORR）*、奏効期間（DOR）等 * RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）
解析方法	解析対象集団： 有効性の解析は ITT 集団、安全性の解析は APaT 集団を対象として実施した。 有効性評価の統計手法： 有効性の主要評価項目である PFS、OS のいずれかで本剤群がエベロリムス群に対して優越性を示した場合に主要目的を達成したとみなした。PFS、OS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。PFS 及び OS の群間比較は層別ログランク検定を用いて評価した。ハザード比と 95%CI は、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出した。ORR の群間差及び 95%CI は、層の例数を重みとした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出し、ORR の点推定値の 95%CI は Clopper and Pearson 法により算出した。DOR は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。無作為化に用いた層別因子［IMDC リスク分類（favorable、intermediate、poor）、進行 RCC に対する VEGF/VEGF 受

	容体（VEGFR）標的療法の前治療歴数（1、2～3）］を層別ログランク検定、層別 Cox 比例ハザードモデル及び層別 Miettinen and Nurminen 法に用いた。 PFS と OS 及び ORR について、IMDC リスク分類（favorable、intermediate、poor；favorable、intermediate 又は poor）、地域（北米、西欧、その他の地域）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、白人以外）、進行 RCC に対する VEGF/VEGFR 標的療法による前治療歴数（1、2～3）、前治療歴数（1、2、3）別のサブグループ解析を実施した。PFS 及び OS のサブグループ解析には Cox 比例ハザードモデルを用い、ORR のサブグループ解析には非層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。日本人集団は、全体集団と同様の解析手法により解析したが、層での調整は行わなかった。 多重性の調整： 本試験では 2 回の有効性の中間解析及び最終解析を実施する計画とした。ORR は 1 回目の中間解析を最終解析、PFS は 2 回目の中間解析を最終解析とし、OS は 2 回の中間解析及び最終解析を実施することとした。OS の最終解析は、死亡が約 483 件観察され、最後の患者が無作為割付けされてから約 27 ヵ月が経過した時点で実施することが規定されていた。Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチを用いて、PFS、OS 及び ORR に関連する複数の仮説について、全体の有意水準を片側 2.5%に厳密に制御した。最初に PFS に片側 0.5%、OS に片側 1.9%、ORR に片側 0.1%の有意水準を配分し、いずれかの仮説が棄却された場合、その有意水準を他の仮説へ再配分することとした。PFS と OS の中間解析と最終解析の有効性の境界値は、Lan-DeMets による O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて決定することとした。

［結果］

<u>主要評価項目</u>

◆IA1

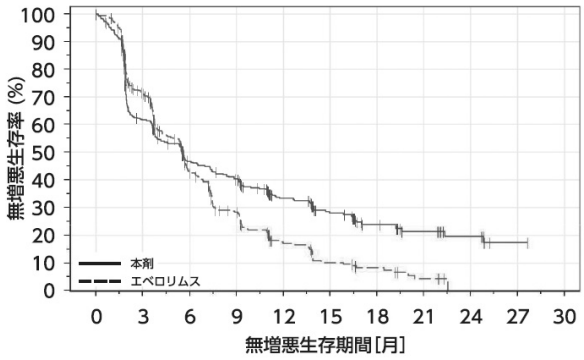
RECIST 1.1 に基づく PFS（中央判定）の中央値は、本剤群で 5.6 ヵ月（95%CI：3.9, 7.0）、エベロリムス群で 5.6 ヵ月（95%CI：4.8, 5.8）であった。PFS のハザード比は 0.75［95%CI：0.63, 0.90、p 値（片側）=0.00077］であり、事前に規定した有効性の境界値（α=0.0021）を下回り、本剤はエベロリムスに対して統計学的に有意な PFS の延長を示した。12 ヵ月時点の PFS（中央判定）率は、本剤群で 33.4%、エベロリムス群で 17.1%であった。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 120mg QD （374 例）	エベロリムス 10mg QD （372 例）
PFS 中央値†［月］（95%CI）	5.6（3.9, 7.0）	5.6（4.8, 5.8）
ハザード比‡（95%CI）	0.75（0.63, 0.90）§	
p 値‖	0.00077	

†：Kaplan-Meier 法に基づく。
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
§：有意水準に対応した 99.58%信頼区間は（0.58, 0.97）
‖：層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.0021
QD：1 日 1 回投与
2022 年 11 月 1 日データカットオフ

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数											
本剤	374	218	157	134	85	55	32	20	11	1	0
エベロリムス	372	226	113	68	31	17	10	4	0	0	0

2022 年 11 月 1 日データカットオフ

OS の中央値は、本剤群で 21.0 ヵ月（95%CI：17.2, 24.3）、エベロリムス群で 17.2 ヵ月（95%CI：15.3, 19.0）であった。本剤群における OS のハザード比は 0.87［95%CI：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。

◆IA2

RECIST 1.1 に基づく PFS（中央判定）の中央値は、本剤群で 5.6 ヵ月（95%CI：3.8, 6.5）、エベロリムス群で 5.6 ヵ月（95%CI：4.8, 5.8）であった。PFS のハザード比は 0.74［95%CI：0.63, 0.88、名目 p 値（片側）=0.00031］であった。

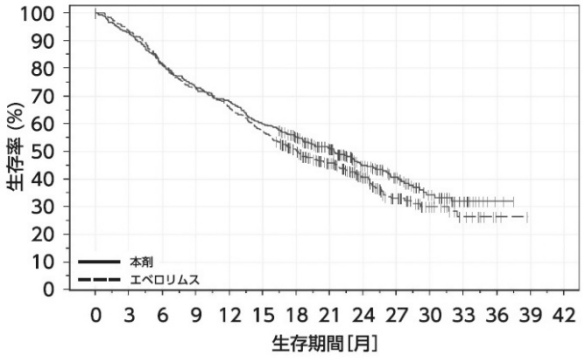
OS の中央値は本剤群で 21.4 ヵ月（95%CI：18.2, 24.3）、エベロリムス群で 18.1 ヵ月（95%CI：15.8, 21.8）、ハザード比は 0.88［95%CI：0.73, 1.07、p 値（片側）=0.09941］であり、事前に規定した有効性の境界値（α=0.014）を下回らなかった。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 120mg QD（374 例）	エベロリムス 10mg QD（372 例）
OS 中央値† ［月］（95%CI）	21.4（18.2, 24.3）	18.1（15.8, 21.8）
ハザード比‡（95%CI）	0.88（0.73, 1.07）§	
p 値‖	0.09941	

†：Kaplan-Meier 法に基づく。
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
§：有意水準に対応した 97.2%信頼区間は（0.72, 1.09）
‖：層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.014
QD：1 日 1 回投与
2023 年 6 月 13 日データカットオフ

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数															
本剤	374	347	305	274	254	224	190	143	95	62	36	16	2	0	0
エベロリムス	372	347	301	270	244	212	170	124	83	43	23	11	2	0	0

2023 年 6 月 13 日データカットオフ

副次評価項目

◆IA1

RECIST 1.1 に基づく ORR（中央判定）は本剤群で 21.9%（95%CI：17.8, 26.5）、エベロリムス群で 3.5%（95%CI：1.9, 5.9）であった。群間差の推定値は 18.4%［95%CI：14.0, 23.2、p 値（片側）<0.00001］であり、事前に規定した有効性の境界値（α=0.001）を下回り、本剤はエベロリムスと比較して統計的に有意な改善を示した。

DOR の中央値は、本剤群で未到達（範囲：1.7+～23.2+ヵ月）、エベロリムス群で 17.2 ヵ月（範囲：3.8～18.0+ヵ月）であった。Kaplan-Meier 法による DOR が 12 ヵ月以上の奏効例の割合は、本剤群で 74.2%、エベロリムス群で 68.4%であった。

RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR 及び DOR の要約（ITT 集団）

	本剤 120mg QD（374 例）	エベロリムス 10mg QD（372 例）
奏効率		
奏効率（CR＋PR）（95%CI）	21.9%（17.8, 26.5）	3.5%（1.9, 5.9）
p 値	<0.00001	
完全奏効（CR）	10 例（2.7%）	0 例
部分奏効（PR）	72 例（19.3%）	13 例（3.5%）
安定（SD）	147 例（39.3%）	245 例（65.9%）
疾患進行（PD）	126 例（33.7%）	80 例（21.5%）
評価不能†	5 例（1.3%）	8 例（2.2%）
未評価‡	14 例（3.7%）	26 例（7.0%）
奏効期間§		
中央値［月］（範囲）	NR（1.7+～23.2+）	17.2（3.8～18.0+）
12 ヵ月以上の奏効	25 例（74.2%）	6 例（68.4%）

†：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく奏効評価のためのデータが不十分な患者が含まれる。
‡：データカットオフ時にベースライン後の評価が行われていない患者が含まれる。
§：Kaplan-Meier 法に基づく。
QD：1 日 1 回投与、NR：未到達
+：最終評価時点で疾患進行が認められていないことを示す
2022 年 11 月 1 日データカットオフ

◆IA2
RECIST 1.1 に基づく ORR（中央判定）は本剤群で 22.7%（95%CI：18.6, 27.3）、エベロリムス群で 3.5%（95%CI：1.9, 5.9）であり、群間差の推定値は 19.2%［95%CI：14.8, 24.0、名目 p 値（片側）<0.00001］であった。
DOR の中央値は、本剤群では 19.5 ヵ月（範囲：1.9+, 31.6+）、エベロリムス群では 13.7 ヵ月（範囲：3.8, 21.2+）であった。Kaplan-Meier 法による DOR が 12 ヵ月以上の奏効例の割合は、本剤群で 73.2%、エベロリムス群で 61.5%であった。

安全性
副作用の発現割合は本剤群で 89.0%（331/372 例）（日本人 20 例中 20 例を含む）、エベロリムス群で 89.4%（322/360 例）（日本人 24 例中 24 例を含む）であった。主な副作用（発現割合 10%以上）は、本剤群で貧血 71.8%（267/372 例）、疲労 21.2%（79/372 例）、低酸素症 11.8%（44/372 例）及び悪心 10.5%（39/372 例）、エベロリムス群で口内炎 34.7%（125/360 例）、貧血 34.2%（123/360 例）、疲労 16.7%（60/360 例）、下痢 15.8%（57/360 例）、発疹 15.6%（56/360 例）、肺臓炎 13.3%（48/360 例）、そう痒症 13.1%（47/360 例）、高トリグリセリド血症 12.5%（45/360 例）、無力症 10.8%（39/360 例）及び高血糖 10.3%（37/360 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は、本剤群で 13.2%（49/372 例）、エベロリムス群で 13.1%（47/360 例）であった。主な重篤な副作用（発現割合 1%以上）は、本剤群で低酸素症 5.6%（21/372 例）及び貧血 4.3%（16/372 例）、エベロリムス群で肺臓炎 4.2%（15/360 例）及び貧血 1.4%（5/360 例）であった。
治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、本剤群で 2.7%（10/372 例）、エベロリムス群で 10.6%（38/360 例）であった。主な治験薬の投与中止に至った副作用（発現割合 0.5%以上）は、本剤群で低酸素症 0.8%（3/372 例）、エベロリムス群で肺臓炎 4.4%（16/360 例）、並びに血中クレアチニン増加及び貧血各 0.6%（2/360 例）であった。
副作用による死亡は本剤群で 1 例（多臓器機能不全症候群）、エベロリムス群で 2 例（敗血症及び急性腎障害）に認められた。
（2023 年 6 月 13 日データカットオフ）
なお、UGT2B17 及び CYP2C19 表現型別の有害事象の発現状況は以下のとおりであった。（「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

UGT2B17 及び CYP2C19 表現型別の安全性

表現型	休薬に至った有害事象	Grade 3 以上の貧血	ESA の投与を要する貧血
UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM	37.6%（32/85 例）	20.0%（17/85 例）	24.7%（21/85 例）
CYP2C19 PM	42.9%（9/21 例）	42.9%（9/21 例）	38.1%（8/21 例）
UGT2B17 IM	47.1%（82/174 例）	37.4%（65/174 例）	26.4%（46/174 例）
UGT2B17 PM	50.9%（28/55 例）	38.2%（21/55 例）	45.5%（25/55 例）
UGT2B17 及び CYP2C19 の両酵素が PM	60.0%（6/10 例）	50.0%（5/10 例）	60.0%（6/10 例）

EM：Extensive Metabolizer、IM：Intermediate Metabolizer、PM：Poor Metabolizer

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①腎細胞癌患者に対する特定使用成績調査（実施予定）

日常の診療下において、腎細胞癌患者におけるウェリレグ®錠 40mg 投与時の安全性及び有効性について検討する。

②VHL 病関連腫瘍患者に対する特定使用成績調査（実施予定）

日常の診療下において、VHL 病関連腫瘍患者におけるウェリレグ®錠 40mg 投与時の安全性及び有効性について検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

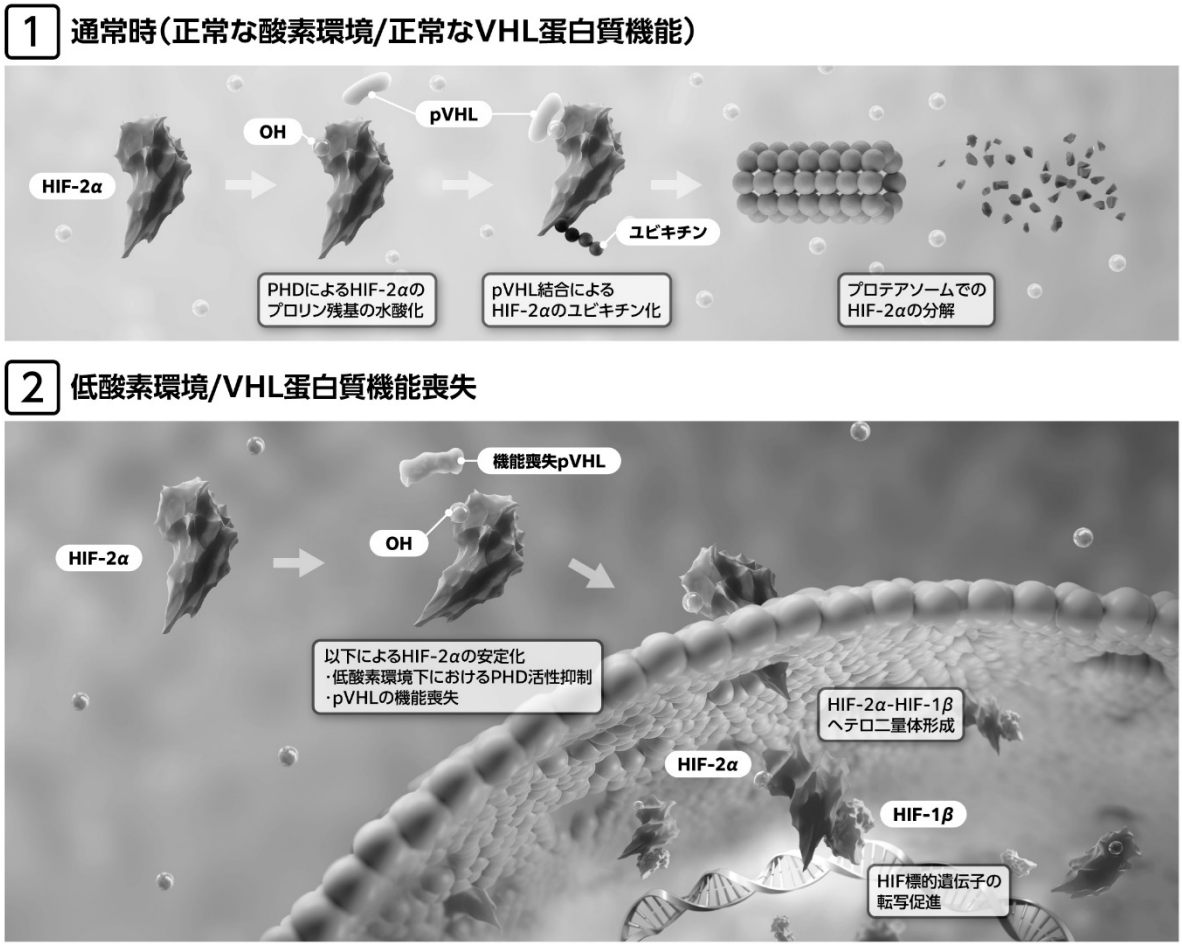
該当しない

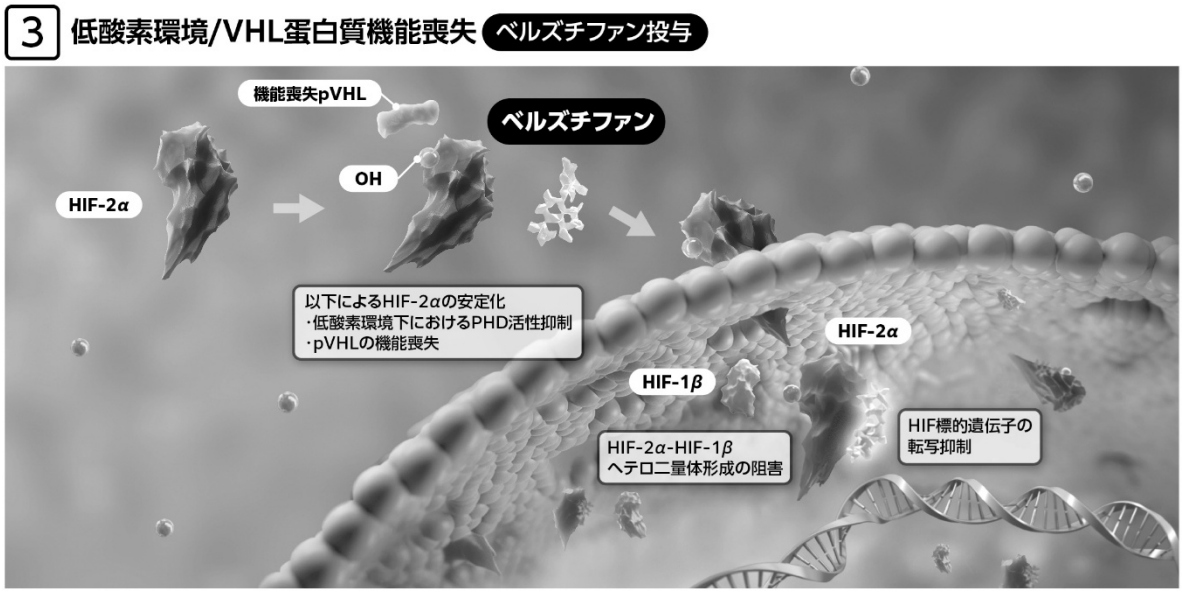
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ベルズチファンは HIF-2α に対する阻害作用を有する低分子化合物である。ベルズチファンは、HIF-2α と ARNT（別名 HIF-1β）の結合を阻害し、HIF-2α 標的遺伝子の転写を阻害することにより、細胞周期の停止、血管新生の阻害を引きおこし、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

ベルズチファンの作用機序





（各図のスケールはわかりやすくするため調整している。）

VHL（von Hippel-Lindau）：フォン・ヒッペル・リンドウ
OH：水酸基
PHD（Prolyl-hydroxylases）：プロリン水酸化酵素
pVHL：VHL 蛋白質

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HIF-2α の PAS-B ドメインに対するベルズチファンの親和性（*in vitro* 試験）[10)]

HIF-2α-ARNT ヘテロ二量体は basic helix-loop-helix、PAS-A ドメイン及び PAS-B ドメインでの結合により形成される。シンチレーション近接法を用いて、HIF-2α の PAS-B ドメイン内に存在するポケットからの放射標識プローブの置換を測定することにより、ベルズチファンの親和性を検討した。ベルズチファンは放射標識プローブを置換し、そのときの 50%阻害濃度（IC_{50}値）は<0.005～0.015 μmol/L（<1.9～5.8 ng/mL）の範囲であった。ベルズチファンのグルクロン酸抱合体代謝物である PT3317 では、試験した最高濃度の 100 μmol/L（38.3 μg/mL）での置換が 50%未満であることから、HIF-2α の PAS-B ポケットに結合し難いことが確認された。

2) 低酸素応答配列依存性遺伝子発現に対するベルズチファンの阻害（*in vitro* 試験）[11)]

HIF-2α が構成的に活性化し、HIF-1α の機能が欠損した *VHL* 変異淡明細胞型腎細胞癌（ccRCC）細胞株である 786-O 細胞を用いて、ベルズチファンの HIF-2α 誘導 HRE 依存性ルシフェラーゼ活性阻害作用を検討した。細胞に HRE 制御ルシフェラーゼ遺伝子を導入し、安定な細胞株を樹立した。ベルズチファンはルシフェラーゼ活性を低下させ、そのときの IC_{50} 値は 0.015 μmol/L（5.8 ng/mL）であった。

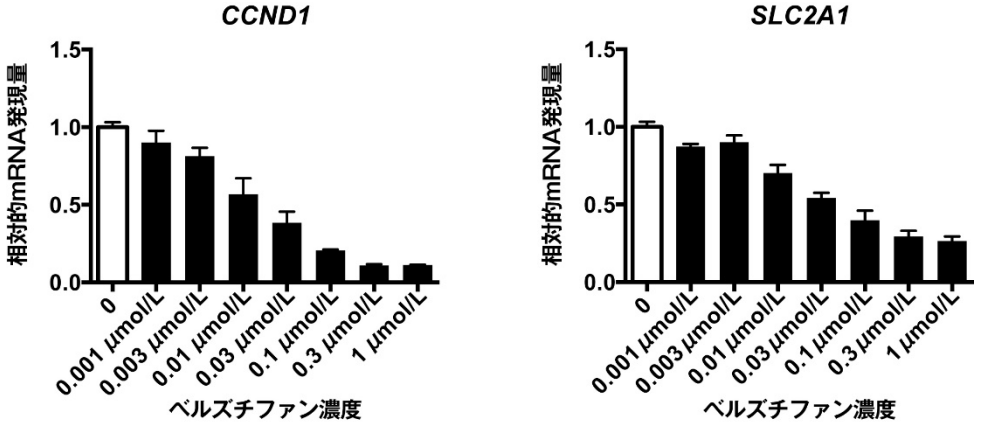
3) 786-O 細胞での VEGFa の産生に対するベルズチファンの阻害（*in vitro* 試験）[12)]

ccRCC 腫瘍細胞株である 786-O 細胞での VEGFa の産生に対するベルズチファンの阻害作用を検討した。786-O 細胞での *VEGFA* の転写は HIF-2α の転写活性に依存している。786-O 細胞をベルズチファンで処理することにより、ELISA 法で測定した細胞培養液への VEGFa の産生量が減少した。ベルズチファンによる VEGFa の産生抑制作用の IC_{50} 値は 0.018 μmol/L（6.9 ng/mL）であった。

4) 786-O 細胞での HIF-2α 依存性遺伝子発現及び HIF-2α と ARNT のヘテロ二量体化に対するベルズチファンの阻害（*in vitro* 試験）[13)]

ccRCC 腫瘍細胞株である 786-O 細胞を用いて、ベルズチファンの遺伝子転写阻害作用及びその作用機序を検討した。細胞をベルズチファンで処理することにより、HIF-2α 標的遺伝子である *CCND1*、*SLC2A1*、*SERPINE1* 及び *VEGFA* の mRNA 量が減少した。また、ベルズチファンは同じ濃度範囲で HIF-2α と ARNT の共免疫沈降を阻害した。

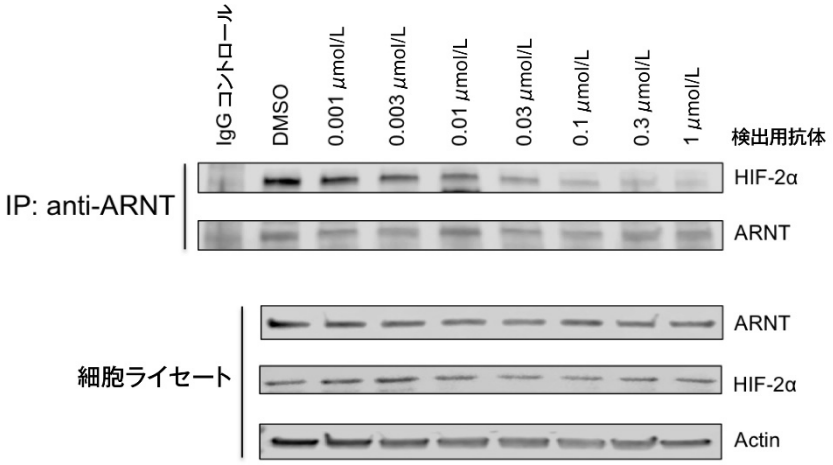
ベルズチファンにより 16 時間処理した 786-O 細胞での *CCND1* 及び *SLC2A1* の発現量



CCND1：サイクリン D1 遺伝子、cDNA：相補的 DNA、DMSO：ジメチルスルホキシド、DNA：デオキシリボ核酸、mRNA：メッセンジャーRNA、RNA：リボ核酸、RT-qPCR：定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、*SLC2A1*：グルコース輸送体 solute carrier family 2 member 1 遺伝子

[試験方法] 786-O 細胞を媒体（DMSO）又は図に示す種々の濃度のベルズチファンを含む培地で 16 時間培養後、回収した。Total RNA を単離し、一本鎖 cDNA に転写した。得られた cDNA より RT-qPCR 法を用いて *CCND1* 及び *SLC2A1* の mRNA 量を定量し、内部標準であるサイクロフィリン B の mRNA 量で正規化した（n=3）。

786-O 細胞での HIF-2α と ARNT のヘテロ二量体化に対するベルズチファンの阻害



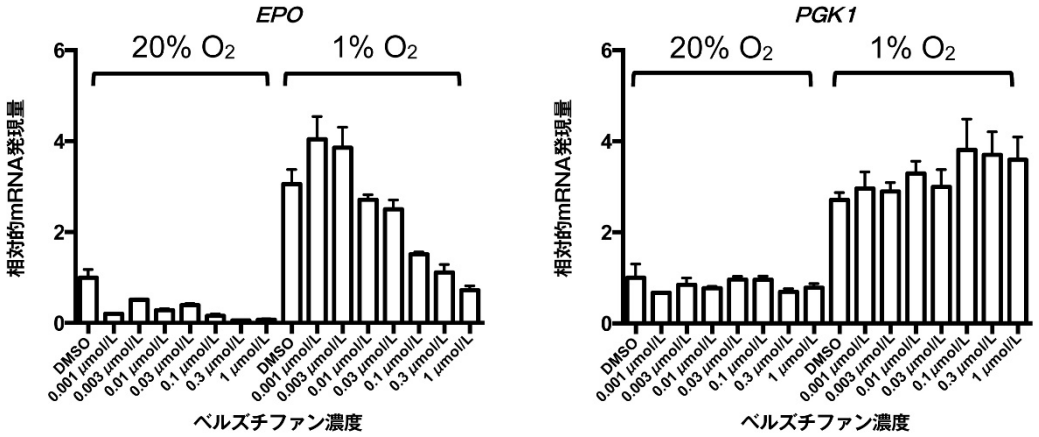
ARNT：aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator、DMSO：ジメチルスルホキシド、HIF-2α：低酸素誘導因子 2α、IgG：免疫グロブリン G、IP：免疫沈降、SDS：ドデシル硫酸ナトリウム

[試験方法] ベルズチファンを含む培地で培養した 786-O 細胞より細胞ライセートを調製した。ARNT に対する抗体を用いて HIF-2α と ARNT の蛋白質複合体を免疫沈降させた。蛋白質複合体及び細胞ライセートを SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により分離し、HIF-2α 及び ARNT に対する抗体を用いて Western Blot 法により各蛋白質を検出した。

5) ベルズチファンによる HIF-2α の選択的阻害（*in vitro* 試験）[14)]

肝細胞癌由来 Hep3B 細胞では低酸素条件下で HIF-1α 及び HIF-2α の両蛋白質が安定化し、その結果低酸素応答遺伝子の活性化が認められる。ベルズチファンは Hep3B 細胞での低酸素により誘導される HIF-2α の標的遺伝子であるエリスロポエチン（*EPO*）及びプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1（*SERPINE1*）の mRNA 量を減少させた。HIF-1α により特異的に制御されているホスホグリセリン酸キナーゼ 1（*PGK1*）及びピルビン酸脱水素酵素キナーゼ 1（*PDK1*）の発現に対しては、ベルズチファンは影響を及ぼさなかった。同様に、ベルズチファンは HIF-1α ではなく、HIF-2α と ARNT のヘテロ二量体化を阻害した。

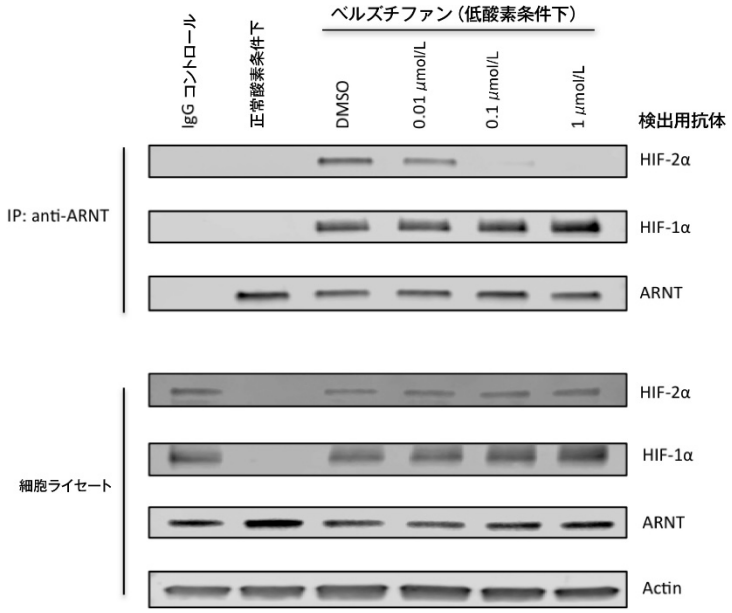
正常酸素及び低酸素条件下での Hep3B 細胞の *EPO* 及び *PGK1* の発現量
に及ぼすベルズチファンの影響



cDNA：相補的 DNA、DMSO：ジメチルスルホキシド、DNA：デオキシリボ核酸、*EPO*：エリスロポエチン遺伝子、mRNA：メッセンジャーRNA、O_2：酸素、*PGK1*：ホスホグリセリン酸キナーゼ 1 遺伝子、RNA：リボ核酸、RT-qPCR：定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

[試験方法] 正常酸素濃度（20% O_2）及び低酸素濃度（1% O_2）条件下で Hep3B 細胞を媒体（DMSO）又は図に示す種々の濃度のベルズチファンを含む培地で 24 時間培養後、回収した。Total RNA を単離し、一本鎖 cDNA に転写した。得られた cDNA より RT-qPCR 法を用いて *EPO* 及び *PGK1* の mRNA 量を定量し、内部標準であるサイクロフィリン B の mRNA 量で正規化した（n=3）。

低酸素条件下の Hep3B 細胞での HIF-1α 又は HIF-2α と ARNT のヘテロ二量体化
に及ぼすベルズチファンの影響



ARNT：aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator、DMSO：ジメチルスルホキシド、HIF-1α：低酸素誘導因子 1α、HIF-2α：低酸素誘導因子 2α、IgG：免疫グロブリン G、IP：免疫沈降、SDS：ドデシル硫酸ナトリウム

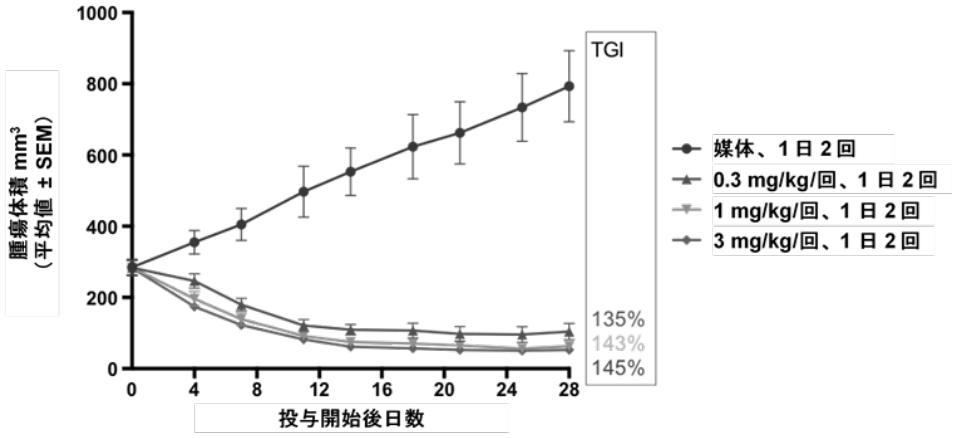
[試験方法] ベルズチファンを含む培地で培養した Hep3B 細胞より細胞ライセートを調製した。ARNT に対する抗体を用いて HIF-α と ARNT の蛋白質複合体を免疫沈降させた。蛋白質複合体及び細胞ライセートを SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により分離し、HIF-2α、HIF-1α 及び ARNT に対する抗体を用いて Western Blot 法により各蛋白質を検出した。

6) ccRCC 由来 786-O 細胞異種移植モデルでのベルズチファンの抗腫瘍効果（*in vivo* 試験）[15)]

SCID/Beige マウスに移植したヒト ccRCC 由来 *VHL* 欠損 786-O 細胞異種移植モデルを用いてベルズチファンの抗腫瘍効果を検討した。腫瘍の増殖したマウスに、媒体又はベルズチファンを 0.3、1 及び 3 mg/kg/回の用量で 1 日 2 回、28 日間経口投与した。ベルズチファンのいずれの用量でも試験期間中、試験動物の体重及び行動に影響は認められず、死亡はみられなかった。ベルズチファンの投与により、試験したいずれの用量でも腫瘍の退縮が認められ、媒体群と比較したときの投与開始 28 日目の腫瘍体積に基づく腫瘍増殖抑制（TGI）率は 135～145%であった。

また、試験終了時の腫瘍体積に基づくと、ベルズチファンの腫瘍増殖抑制効果はいずれの用量でも統計学的に有意であった。

ccRCC 由来 786-O 細胞異種移植モデルでのベルズチファン又は媒体を投与した際の腫瘍増殖曲線



PEG：ポリエチレングリコール、SCID：重症複合免疫不全、SEM：平均値の標準誤差、TGI：腫瘍増殖抑制

[試験方法] SCID/Beige マウスの背部皮下に 4×10^6 個の 786-O 細胞を移植し、腫瘍体積が 300 mm^3 に増殖した時点から媒体（10%エタノール、30% PEG400、並びに 0.3%メチルセルロース及び 0.3% Tween 80）又はベルズチファンの 0.3、1 及び 3 mg/kg/回を 1 日 2 回、28 日間経口投与した。腫瘍体積（mm^3）= (長径×短径 ^{2})/2。TGI (%) = (1-(ベルズチファン群の腫瘍体積の変化量/媒体群の腫瘍体積の変化量)) × 100。各点は腫瘍体積（mm^3）の平均値 ± SEM を示す（n = 8）。

ccRCC 由来 786-O 細胞異種移植モデルでのベルズチファン又は媒体を投与した後の腫瘍体積

投与群	腫瘍体積（mm^3）[a]	*p* 値 [b]
媒体	793 ± 100	NA
0.3 mg/kg/回	104 ± 23	<0.0001
1 mg/kg/回	63 ± 6	<0.0001
3 mg/kg/回	53 ± 4	<0.0001

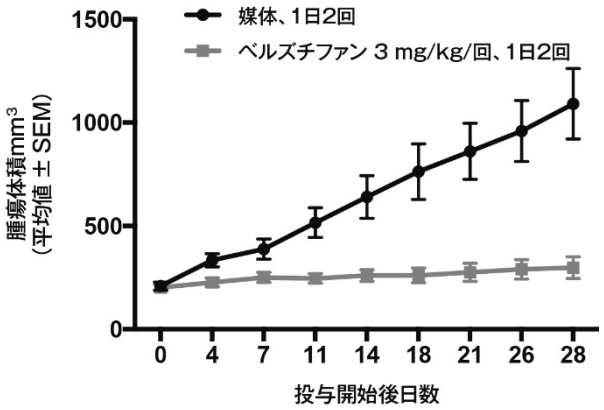
NA：該当せず、SEM：平均値の標準誤差
図に示した動物の投与終了後の腫瘍体積を測定した。
a：平均値 ± SEM（n = 8）
b：媒体群と比較したときの *p* 値（対応のない t 検定）

7) 患者由来 ccRCC 細胞異種移植モデルでのベルズチファンの抗腫瘍効果（*in vivo* 試験）[16)]

患者由来 ccRCC 細胞異種移植マウスモデルを用いてベルズチファンの抗腫瘍効果を検討した。免疫不全マウス（*nu/nu*）で継代した CTG-0824 腫瘍組織片を皮下移植した。ベルズチファンの 3 mg/kg/回を 1 日 2 回、28 日間経口投与した結果、媒体群と比較して腫瘍の増殖抑制がみられ、投与終了後では 89%の腫瘍体積の減少が認められた。

ベルズチファンの投与により、試験期間を通じて体重増加に影響は認められず、全身状態の悪化及び死亡はみられなかった。

患者由来 ccRCC 細胞異種移植モデルでのベルズチファン又は媒体を投与した際の腫瘍増殖曲線



SEM：平均値の標準誤差

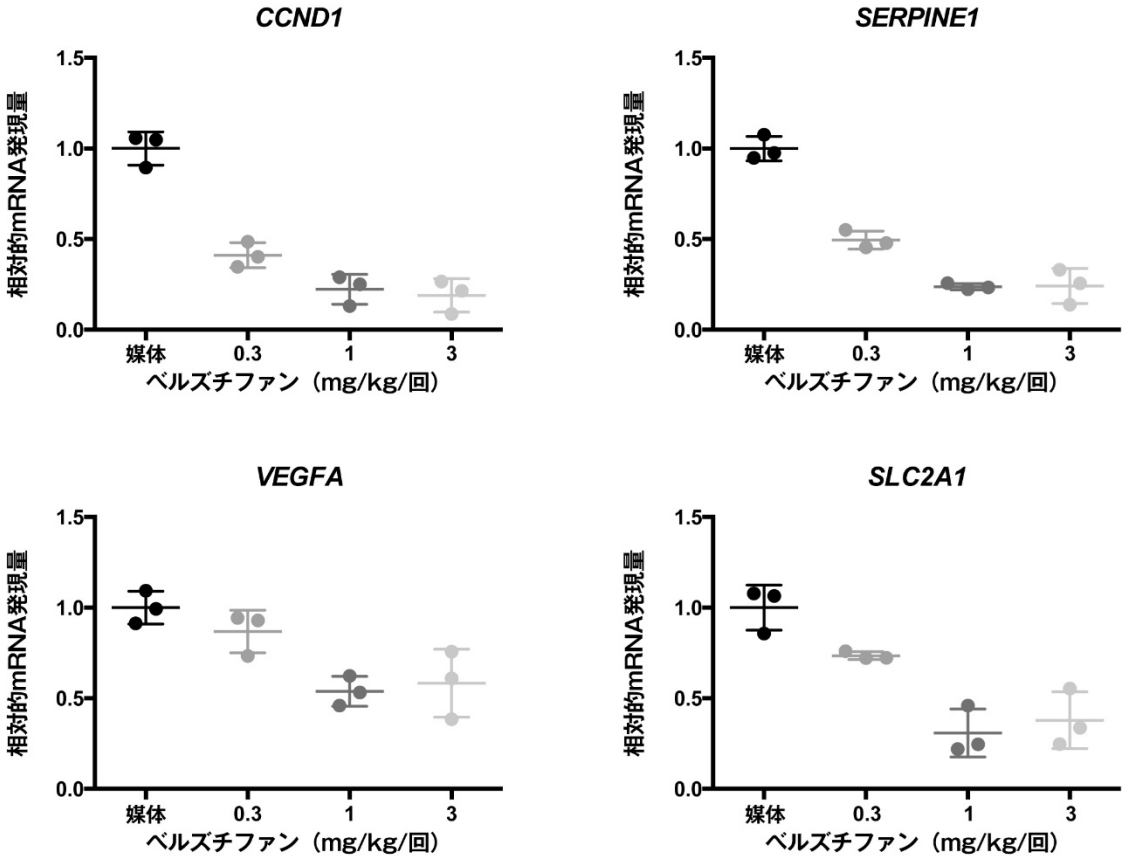
[試験方法] 患者由来 ccRCC 細胞を *nu/nu* マウスに移植し、腫瘍体積が 1～1.5 cm^3 まで増殖した切片を *nu/nu* マウスの背部皮下に移植した。腫瘍体積が 150～300 mm^3 に増殖した時点から媒体又はベルズチファンの 3 mg/kg/回を 1 日 2 回、28 日間経口投与した。腫瘍体積（mm^3）= 0.52×長径×短径 ^{2}。各点は腫瘍体積の平均値 ± SEM を示す（n = 8）。

8) ccRCC 由来 786-O 細胞異種移植モデルでのベルズチファンの血中濃度及び薬力学的効果（*in vivo* 試験）[17)]

VHL 欠損腫瘍モデルであるヒト ccRCC 由来 786-O 細胞異種移植 SCID/Beige マウスに、媒体又はベルズチファンの 0.3、1 及び 3 mg/kg/回を 1 日 2 回、3 日間経口投与した。最終投与 12 時間後に、血漿及び腫瘍検体を採取した。

ベルズチファンの 1 mg/kg/回以上の用量で、血漿中にベルズチファンが検出された。腫瘍に由来するヒト VEGFa 蛋白質は、ELISA 法により媒体群の担癌マウスでは血漿中に検出されたが、ベルズチファン群では、0.3 mg/kg/回群の 1 検体を除き、検出されなかった。腫瘍の遺伝子発現解析では、ベルズチファンを投与した担癌マウスで、HIF-2α の標的遺伝子（*CCND1*、*SERPINE1*、*VEGFA* 及び *SLC2A1*）の発現量が減少した。

ccRCC 由来 786-O 細胞異種移植モデルでのベルズチファンの最終投与 12 時間後の
腫瘍組織でのヒト mRNA の発現量



CCND1：サイクリン D1 遺伝子、ccRCC：淡明細胞型腎細胞癌、cDNA：相補的 DNA、DNA：デオキシリボ核酸、mRNA：メッセンジャーRNA、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、RNA：リボ核酸、*SERPINE1*：プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 遺伝子、*SLC2A1*：グルコース輸送体 solute carrier family 2 member 1 遺伝子、*VEGFA*：血管内皮細胞増殖因子 A 遺伝子

[試験方法] SCID/Beige マウスの背部皮下に 5×10^6 個の 786-O 細胞を移植し、腫瘍体積が 350 mm^3 に増殖した時点から媒体（10%エタノール、30%PEG400、0.3%メチルセルロース及び 0.3% Tween 80）又はベルズチファンの 0.3、1 及び 3 mg/kg/回を 1 日 2 回、3 日間経口投与した。最終投与 12 時間後に腫瘍を摘出した。凍結検体から total RNA を単離し、一本鎖 cDNA に転写した。得られた cDNA より定量的 PCR 法を用いて各検体の mRNA 量を定量し、内部標準であるペプチジルプロピルイソメラーゼ B の mRNA 量で正規化した（n=3）。

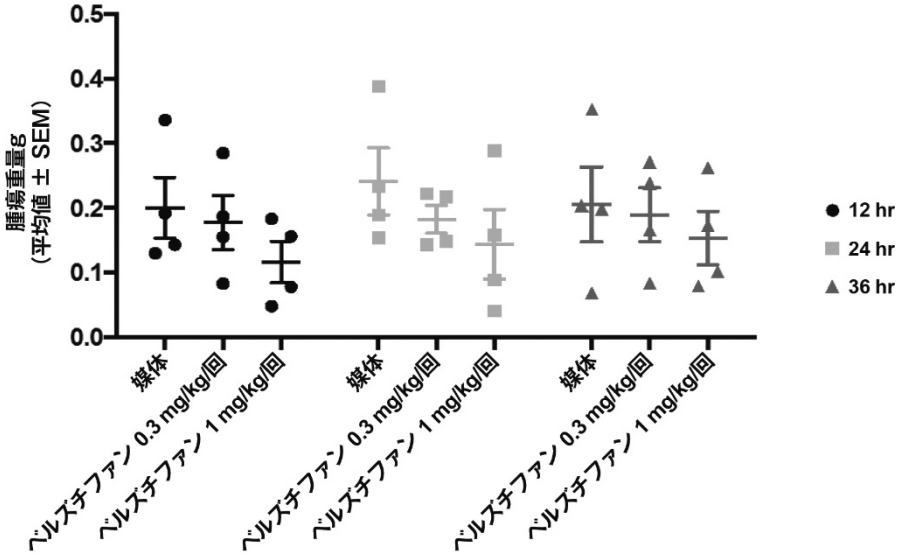
9) ccRCC 由来 A498 細胞異種移植モデルでのベルズチファンの血中濃度及び薬力学的効果（*in vivo* 試験）[18)]

VHL 欠損腫瘍モデルであるヒト ccRCC 由来 A498 細胞異種移植 SCID/Beige マウスに、媒体又はベルズチファンの 0.3 及び 1 mg/kg/回を 1 日 2 回、3 日間経口投与した。ベルズチファン又は媒体の最終投与 12、24 及び 36 時間後に、血漿及び腫瘍検体を採取した。

最終投与 12 時間後では、ベルズチファンの 0.3 及び 1 mg/kg/回の用量で血漿中にベルズチファンが検出された。最終投与 24 及び 36 時間後では、1 mg/kg/回投与時のみの血漿中濃度が検出可能であった。ベルズチファンの 0.3 及び 1 mg/kg/回の投与により、各投与後時点で媒体群と比較して腫瘍重量の減少傾向が認められた。腫瘍組織の mRNA 解析では、ベルズチファン投与 12 時間後の時点で、媒体群と比較して HIF-2α の標的遺伝子である *VEGFA*、*SLC2A1*、*CCND1* 及び *SERPINE1* の mRNA の発現量の減少傾向がみられた。これらの遺伝子の発現量は投与 24 時間後までに媒体

群と同程度となった。HIF-1α の標的遺伝子である *PGK1* 及び *PDK1* の腫瘍での mRNA の発現量には、いずれの用量でも最終投与 12 時間後で減少は認められなかった。腫瘍組織の免疫組織化学的染色では、ベルズチファン群の腫瘍での細胞増殖及び血管新生のマーカーであるそれぞれ Ki67 及び CD31 の陽性細胞数が、媒体群と比較して減少した。また、ベルズチファン群では腫瘍でのアポトーシスのマーカーである活性化カスパーゼ 3 の陽性細胞数が増加した。ベルズチファンの投与により、HIF-2α の標的遺伝子発現の阻害とともに、腫瘍細胞の増殖及び血管新生の減少、並びにアポトーシスの増加が認められた。

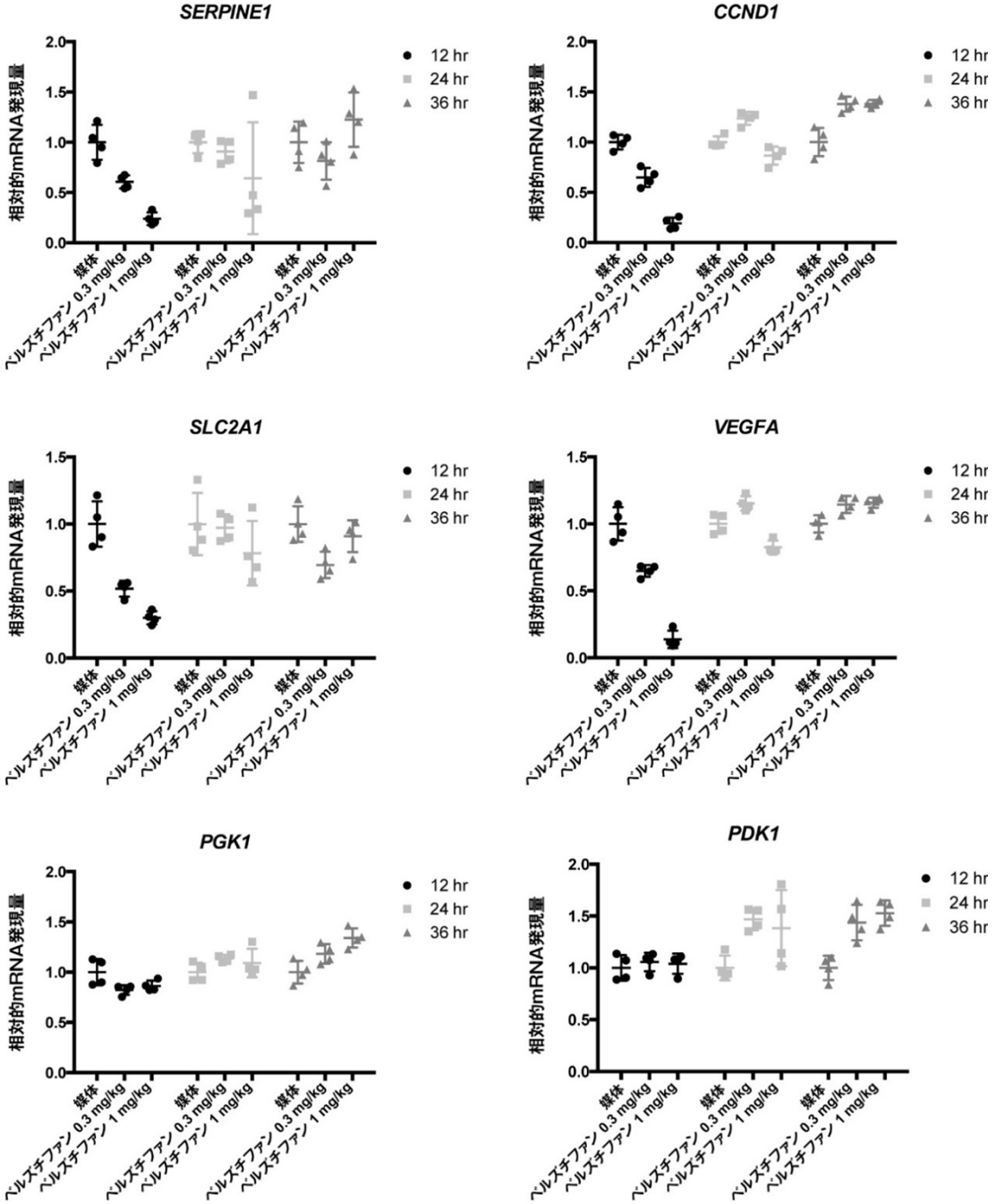
ccRCC 由来 A498 細胞異種移植モデルでのベルズチファンの
最終投与 12、24 及び 36 時間後の腫瘍重量



SEM：平均値の標準誤差

[試験方法] SCID/Beige マウスの背部皮下に 4×10^6 個の A498 細胞を移植し、腫瘍体積が 350 mm^3 に増殖した時点から媒体（10%エタノール、30%PEG400、0.3%メチルセルロース及び 0.3% Tween 80）又はベルズチファンの 0.3 及び 1 mg/kg/回を 1 日 2 回、3 日間経口投与した。最終投与 12、24 及び 36 時間後に腫瘍を摘出し、腫瘍重量（g）を測定した（n=4）。

ccRCC 由来 A498 細胞異種移植モデルでのベルズチファンの
最終投与 12、24 及び 36 時間後の腫瘍組織でのヒト mRNA の発現



CCND1：サイクリン D1 遺伝子、cDNA：相補的 DNA、DNA：デオキシリボ核酸、mRNA：メッセンジャー RNA、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、*PDK1*：ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ 1 遺伝子、*PGK1*：ホスホグリセリン酸キナーゼ 1 遺伝子、RNA：リボ核酸、*SERPINE1*：プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 遺伝子、*SLC2A1*：グルコース輸送体 solute carrier family 2 member 1 遺伝子、*VEGFA*：血管内皮細胞増殖因子 A 遺伝子

[試験方法] SCID/Beige マウスの背部皮下に 4×10^6 個の A498 細胞を移植し、腫瘍体積が 350 mm^3 に増殖した時点から媒体（10%エタノール、30%PEG400、0.3%メチルセルロース及び 0.3% Tween 80）又はベルズチファンの 0.3 及び 1 mg/kg/回を 1 日 2 回、3 日間経口投与した。最終投与 12、24 及び 36 時間後に腫瘍を摘出し、半切した。各腫瘍の半分を液体窒素で凍結した。凍結検体から total RNA を単離し、一本鎖 cDNA に転写した。得られた cDNA より定量的 PCR 法を用いて各検体の mRNA 量を定量し、内部標準であるペプチジルプロピルイソメラーゼ B の mRNA 量で正規化した（n=4）。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 [19)20)]

健康女性被験者にベルズチファンを空腹時単回経口投与した際の血漿中ベルズチファンの薬物動態パラメータ及び濃度推移をそれぞれ以下の表及び図に示す。

＜日本人及び白人健康被験者を対象とした単回投与試験（LITESPARK-007 試験）＞（日本人及び外国人データ）

LITESPARK-007 試験は、妊娠可能性がない CYP2C19 Extensive Metabolizer（EM）、Intermediate Metabolizer（IM）及び PM の日本人又は白人の健康女性 49 例（うち日本人 36 例）を対象とした非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

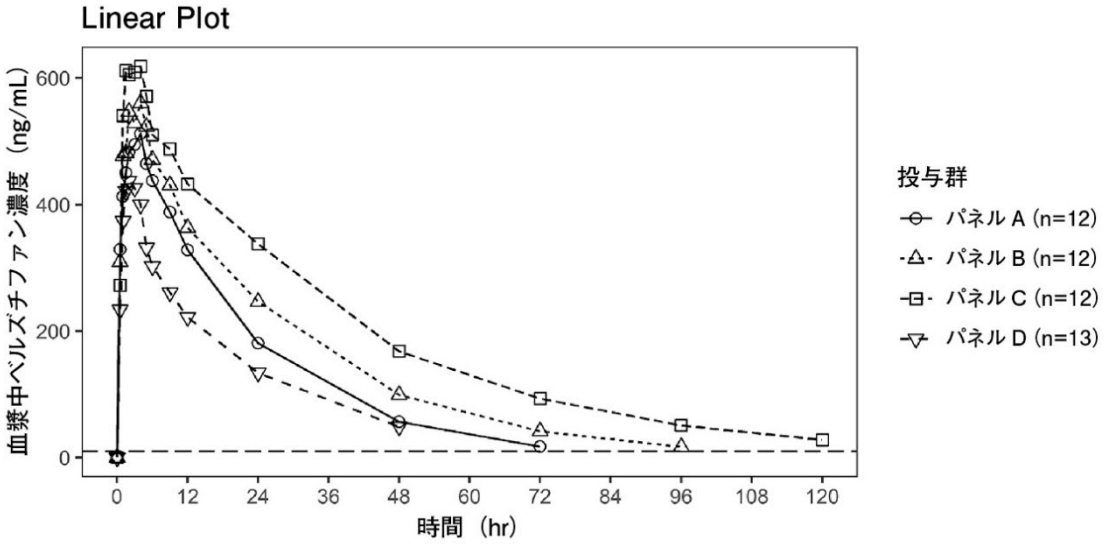
ベルズチファン 40mg を単回経口投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後 21 日までの規定した時点で採取した。ベルズチファンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

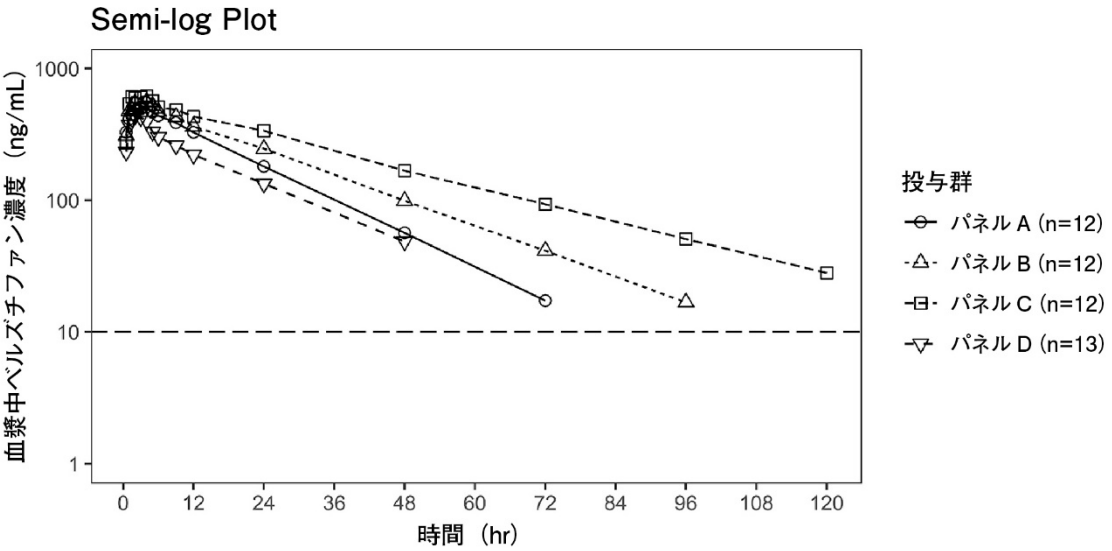
日本人及び白人健康被験者にベルズチファン 40mg を単回経口投与した際の
ベルズチファンの血漿中薬物動態パラメータ

代謝酵素の表現型（パネル名）	人種	例数	C_{max} † (μg/mL)	T_{max} ‡ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ † (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ § (hr)
CYP2C19 EM（パネル A）	日本人	12	0.61 (0.54, 0.70)	2.50 (0.50, 9.00)	11.5 (9.5, 14.1)	14.1 (16.7)
CYP2C19 IM（パネル B）	日本人	12	0.67 (0.59, 0.76)	2.00 (1.00, 4.00)	15.3 (12.5, 18.6)	17.6 (24.7)
CYP2C19 PM（パネル C）	日本人	12	0.74 (0.66, 0.84)	2.25 (0.50, 4.00)	22.3 (18.3, 27.2)	25.0 (30.8)
UGT2B17 及び CYP2C19 の表現型の事前規定なし（パネル D）	白人	13	0.50 (0.44, 0.56)	2.00 (0.50, 4.00)	8.2 (6.8, 9.9)	13.5 (41.0)

パネル A、B 及び C では、それぞれ約 7 例以上の UGT2B17 PM を含む。
† 最小二乗平均に基づく幾何平均（95%CI）
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均（幾何変動係数%）

健康女性被験者にベルズチファン 40mg を単回経口投与した際の
ベルズチファンの血漿中濃度推移（算術平均）





定量下限（LLOQ）：10.0ng/mL
50%を超える被験者で血漿中濃度が LLOQ を下回ったため、パネル A、B、C 及び D でそれぞれ投与後 72、96、120 及び 48 時間以降の平均血漿中濃度を表示しなかった。

＜日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（LITESPARK-025 試験）＞（日本人データ）

LITESPARK-025 試験は、妊娠可能性がない UGT2B17 PM かつ CYP2C19 IM 又は UGT2B17 PM かつ CYP2C19 PM を有する日本人の健康女性 24 例を対象とした非無作為化、非対照、単施設、非盲検試験である。

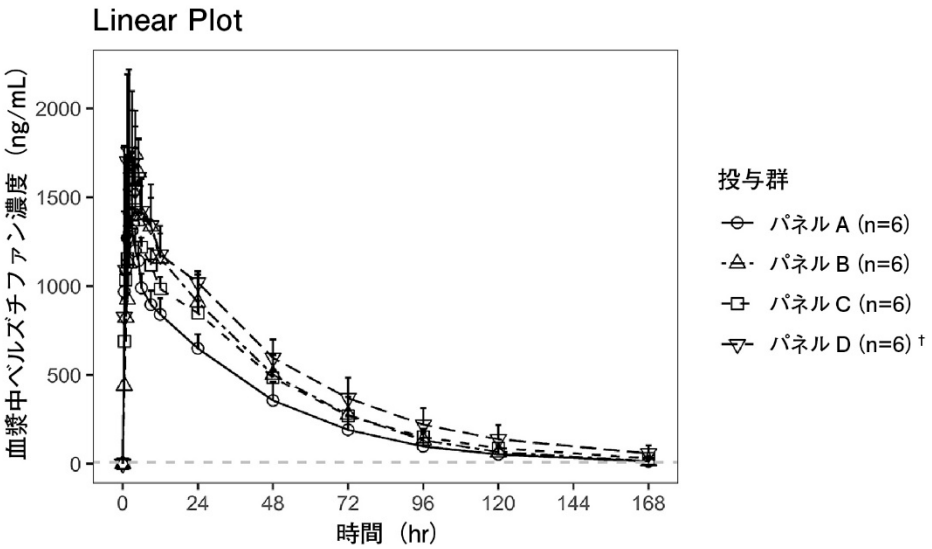
ベルズチファン 80mg 又は 120mg を単回経口投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

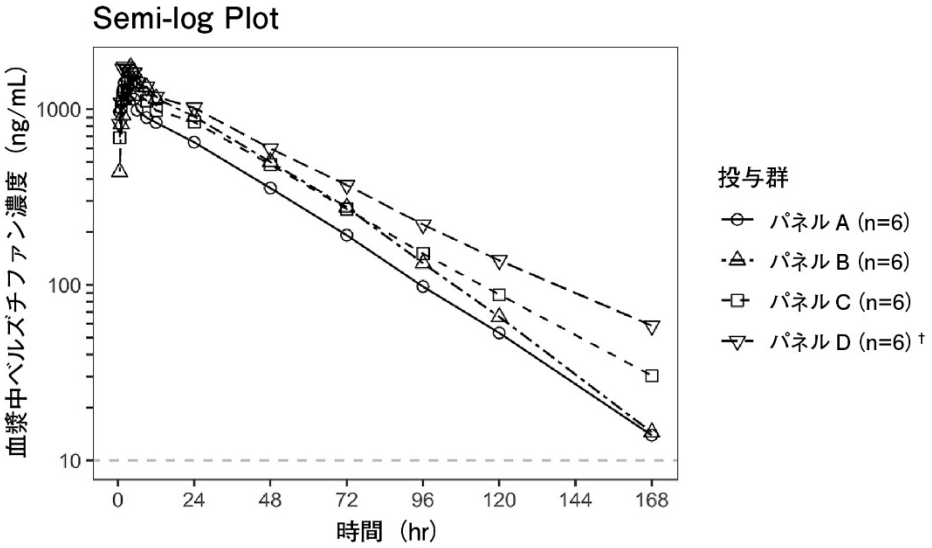
日本人健康女性被験者にベルズチファン 80mg 又は 120mg を空腹時単回経口投与した際のベルズチファンの血漿中薬物動態パラメータ

代謝酵素の表現型	用量（パネル名）	例数	C_{max}（μg/mL）	T_{max} †（hr）	$AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
UGT2B17 PM /CYP2C19 IM	80mg（パネル A）	6	1.60（22.5）	2.00（0.50, 3.00）	45.7（19.0）	23.7（23.1）
	120mg（パネル B）	6	1.84（11.0）	4.00（2.00, 5.00）	61.6（20.4）	22.6（19.9）
UGT2B17 PM /CYP2C19 PM	80mg（パネル C）	6	1.66（17.6）	2.50（1.00, 5,00）	60.8（8.2）	30.6（12.3）
	120mg（パネル D）	6	1.95（12.6）	2.00（1.50, 5.00）	78.0（14.4）‡	32.8（32.2）‡

† 中央値（最小値, 最大値）
‡ 例数：5 例
幾何平均（幾何変動係数%）

健康女性被験者にベルズチファン 80mg 又は 120mg を空腹時単回経口投与した際の
ベルズチファンの血漿中濃度推移
（Linear Plot：算術平均 + 標準偏差、Semi-log Plot：算術平均）





LLOQ：10.0ng/mL
50%を超える被験者で血漿中濃度が LLOQ を下回った、又は平均血漿中濃度が LLOQ を下回った時点では、平均血漿中濃度を表示しなかった。
† 1 例が治験薬投与後 24 時間に同意撤回したため、治験薬投与後 48 時間以降は n=5

本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。
用法及び用量：通常、成人には、ベルズチファンとして、1 日 1 回 120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 反復投与

ベルズチファンの主な代謝酵素であるUGT2B17及びCYP2C19については遺伝子多型が報告されている。母集団薬物動態解析（日本人被験者 89 例を含む）に基づき、UGT2B17 及び CYP2C19 表現型別に定常状態におけるベルズチファンの曝露量の要約統計量を下表に示す。

ベルズチファン 120mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態時の
ベルズチファンの薬物動態パラメータ [21)]

表現型†（UGT2B17）	表現型†（CYP2C19）	例数	C_{max}‡（μg/mL）	AUC_{0-24}‡（μg･hr/mL）	$t_{1/2}$‡（hr）	T_{max}§（hr）	定常状態までの到達時間（days）‡
EM	EM 又は IM	196	1.23（33.5）	14.5（44.7）	10.5（36.8）	1.75（0.50, 9.10）	2.58（30.0）
	PM	8	1.25（37.9）	15.5（45.8）	12.5（21.6）	1.50（0.70, 3.00）	2.98（19.0）
IM	EM 又は IM	253	1.55（33.6）	21.8（43.7）	15.3（36.4）	1.80（0.30, 9.50）	3.52（31.6）
	PM	17	1.89（21.1）	27.0（32.5）	16.9（32.0）	1.90（0.60, 4.40）	3.81（29.0）
PM	EM 又は IM	97	2.54（27.1）	42.7（32.8）	22.8（34.5）	2.20（0.70, 7.60）	5.03（32.7）
	PM	35	3.67（27.0）	66.2（29.4）	29.3（24.8）	2.30（0.80, 6.40）	6.33（23.7）

† 各表現型に対応する代表的な遺伝子多型は以下のとおり。
UGT2B17 EM：*UGT2B17*1/*1*
UGT2B17 IM：*UGT2B17*1/*2*
UGT2B17 PM：*UGT2B17*2/*2*
CYP2C19 EM：*CYP2C19*1/*1*
CYP2C19 IM：*CYP2C19*1/*2*、*CYP2C19*1/*3*、*CYP2C19*2/*17*、*CYP2C19*3/*17*
CYP2C19 PM：*CYP2C19*2/*2*、*CYP2C19*2/*3*、*CYP2C19*3/*3*
‡ 幾何平均（幾何変動係数%）
§ 中央値（最小値, 最大値）

また、LITESPARK-001 試験において進行固形癌及び局所進行又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者にベルズチファン 20～240mg を 1 日 1 回反復経口投与又は 120mg を 1 日 2 回反復経口投与した際、ベルズチファンの C_{max} 及び AUC は 120mg 1 日 1 回までの用量範囲で概ね用量に比例して増加し、120mg 1 日 1 回を超える用量範囲では用量比を下回って増加した。投与 15 日目におけるベルズチファンの AUC に基づく累積係数は 1.27～1.54 であった（外国人データ）。母集団薬物動態解析に基づき、日本人患者にベルズチファン 120mg を 1 日 1 回反復経口投与した際、投与開始後 4.43 日（幾何平均）で定常状態に到達した。

＜国際共同第Ⅲ相試験（LITESPARK-005 試験）＞（日本人及び外国人データ）[22)]

LITESPARK-005 試験において、評価可能な薬物動態データが得られた根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者 379 例（うち日本人 29 例）を対象に、本剤 120mg を 1 日 1 回投与した際の母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に本剤 120mg を 1 日 1 回投与した際の
定常状態時のベルズチファンの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	日本人患者 （N = 29）	日本人以外の アジア人患者 （N = 22）	アジア人以外の患者 （N = 328）
C_{max}（μg/mL）†	2.53（39.1%）	2.19（35.4%）	1.42（39.5%）
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（μg·hr/mL）†	39.9（54.5%）	35.4（46.5%）	19.0（55.1%）
$t_{1/2}$（hr）†	19.8（43.1%）	20.7（43.2%）	13.2（46.8%）
T_{max}（hr）‡	2.30（0.80, 7.60）	2.00（0.90, 7.20）	2.00（0.80, 9.50）
定常状態までの到達時間（days）†	4.43（39.3%）	4.61（39.8%）	3.13（39.3%）

† 幾何平均（幾何変動係数）
‡ 中央値（最小値, 最大値）

本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は次のとおりである。
効能又は効果：フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍、がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
用法及び用量：通常、成人には、ベルズチファンとして、1 日 1 回 120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）[23)]

健康被験者 14 例にベルズチファン 120mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与におけるベルズチファンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比は、それぞれ 0.76 及び 1.00 であった。高脂肪食摂取後に投与した際のベルズチファンの C_{max} は 24%低下したことから、食事がベルズチファンの吸収速度に影響を及ぼす可能性が示唆されたものの、$AUC_{0\text{-}\infty}$は食事の有無にかかわらず同様であったことから、高脂肪食摂取後に認められた C_{max}の低下は臨床的に意味があるものではないと考えられた。したがって、本剤は食事とは関係なく投与可能である。

2) 薬物相互作用

① 臨床薬物相互作用試験（外国人データ）[24)]

健康被験者 14 例にベルズチファン 120mg（1 日 1 回反復経口投与）及び CYP3A の基質であるミダゾラム 2mg（単回経口投与）を投与した。第 1 日はミダゾラム 2mg を投与、第 2～7 日はベルズチファン 120mg を投与、第 8 日はベルズチファン 120mg とミダゾラム 2mg を併用投与した。ミダゾラム単独投与時に対するベルズチファン併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比はそれぞれ 0.66 及び 0.60 であり、ベルズチファンによる CYP3A4 の弱い誘導作用が認められた。ただし、ミダゾラムの AUC の幾何平均比の 90%CI は 0.5～2.0 の範囲内であったた

め、ベルズチファンの反復投与はミダゾラム2mgを単回経口投与した際のミダゾラムのAUCに顕著な影響を及ぼさないと判断した。生理学的薬物速度論モデルに基づき、ベルズチファンの血漿中曝露量が高い患者において、ベルズチファンは CYP3A4 の中程度の誘導作用を示す可能性がある。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

② その他

a）CYP2C19 誘導剤との併用により、ベルズチファンの血中濃度が低下する可能性がある。（「Ⅶ. 6. 代謝」の項参照）

b）ベルズチファンは UGT2B17、CYP2C19、CYP3A4 及び P-gp の基質である。また、ベルズチファンは UGT2B17、有機カチオントランスポーター（OCT）1、多剤・毒素化合物排出蛋白質（MATE）1 及び MATE2-K を阻害した（*in vitro* 試験）。（「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」及び「Ⅶ. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「Ⅶ. 3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数 [25)]

空腹時投与時の吸収速度定数（KA）は 2.43/hr と推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス [25)]

母集団薬物動態解析に基づき、見かけの全身クリアランス（CL/F）の幾何平均（幾何変動係数）は 5.89L/hr（60.6%）であった。

(5) 分布容積 [25)]

母集団薬物動態解析に基づき、見かけの総分布容積（Vd/F）の幾何平均（幾何変動係数）（Vd/F）は 120L（28.2%）であった。

(6) その他 [25)]

母集団薬物動態解析に基づき、消失半減期の幾何平均（幾何変動係数）は 14.2 時間（47.9%）であった。

3. 母集団（ポピュレーション）解析 [25)]

(1) 解析方法

進行 RCC 患者及び VHL 病関連腫瘍患者における臨床推奨用法・用量である 120mg QD 投与時のベルズチファンの曝露量を表す母集団薬物動態パラメータ推定、並びにベルズチファンの薬物動態に対する内因性／外因性要因の影響の評価を目的に、母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態解析には、LITESPARK-001 試験、002 試験、004 試験、005 試験、006 試験、007 試験、013 試験、014 試験、025 試験のデータを用いた。最終的な母集団薬物動態解析には、LITESPARK-004 試験の VHL 病関連腫瘍患者 61 例及び LITESPARK-005 試験の進行 RCC 患者 381

例を含む 812 例から得られた血漿中濃度データを対象とした。母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル（NONMEM）を用いた。解析及び報告書の作成は、FDA、EMA 及び本邦の母集団薬物動態解析に関するガイドラインに従った。最終解析には被験者 807 例及び薬物動態評価検体 8256 個を含むデータを用いた。本剤の薬物動態は、中央コンパートメントから 1 次消失する 2-コンパートメントモデルで最も良く表現された。

(2) パラメータ変動要因

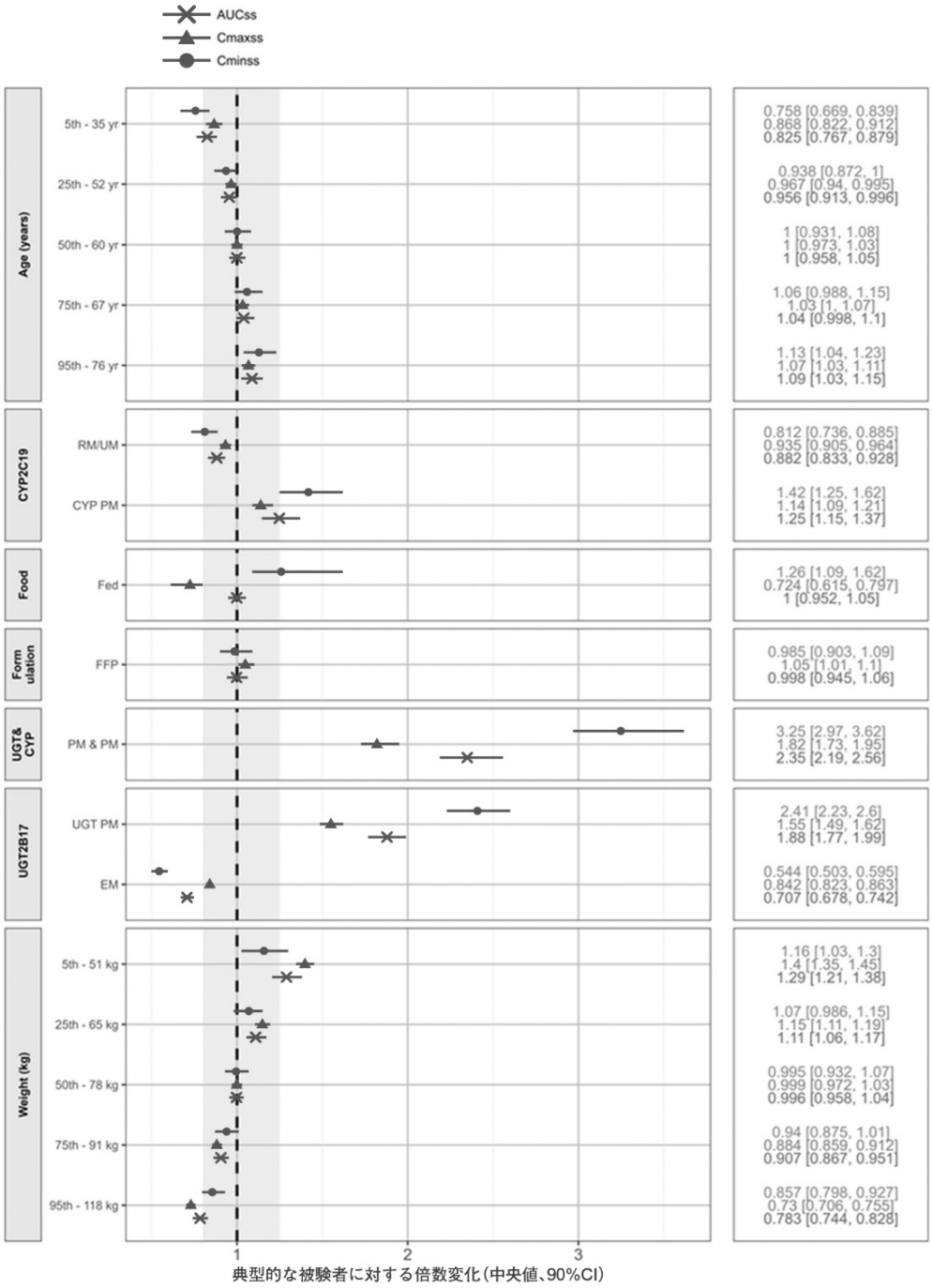
最終モデルでは、クリアランス（CL/F、Q/F）及び分布容積（Vc/F、Vp/F）に対する体重、KA に対する食事及び製剤、CL/F 及び Vc/F に対する年齢、CL/F 及び F に対する UGT2B17 表現型、並びに CL/F に対する CYP2C19 の表現型が有意な共変量として検出された。

食事及び製剤はいずれも KA に影響を及ぼし、KA を低下させる（食後投与で-87%、FMF 投与で-40%）ことが明らかになった。

統計学的に有意な各共変量が、120mg QD 投与時のベルズチファンの曝露量に及ぼす影響をシミュレーションにより評価した。曝露量に対する各共変量の影響を、検討する共変量以外は典型的な値に固定することで（母集団薬物動態解析集団の典型的な被験者：UGT2B17 IM 及び CYP2C19 EM 又は IM を有する 60 歳、体重 78 kg の被験者）相対的に評価した。連続変数の共変量は、解析集団の 5 パーセント点～95 パーセント点で示した。離散変数の共変量の影響は基準となる集団に対する倍数として表現した。母集団薬物動態モデルに基づくベルズチファンの AUC_{ss}、C_{max} 及び C_{min} に対する有意な共変量の影響のフォレストプロットを以下に示す。共変量の 90%予測区間は、概して臨床で観察された曝露量の範囲内であった。

体重、年齢、UGT2B17 及び CYP2C19 の表現型をモデルに組み込んだ結果、内因性要因である性別、人種、民族、病態／がん種（健康成人、VHL 病関連 RCC、RCC、固形がん）、腎機能障害（eGRF に基づく中等度までの腎機能障害）及び肝機能障害（NCI 分類に基づく軽度までの肝機能障害）のいずれも、最終モデルにおいて有意な共変量として検出されなかった。

母集団薬物動態モデルで評価したベルズチファンの AUC_{ss}、C_{max} 及び C_{min} に対する共変量の単変量効果（全被験者、120mg QD 投与）



灰色エリアは 0.8～1.25 の比に相当する。垂直の破線は典型的な被験者（年齢=60 歳、体重=78kg、CYP2C19 IM 又は EM、UGT2B17 IM、絶食下での FMF）での比を 1 として示す。点及びひげは、それぞれ中央値及び 90%CI を示す。

AUC_{ss}：投与間隔における定常状態時の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CYP：シトクロム P450、EM：extensive metabolizer、FFP：開発初期製剤、FMF：市販候補製剤、IM：intermediate metabolizer、PM：poor metabolizer、UGT：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素

4. 吸収[26)27)]

ベルズチファンの経口投与時の絶対的ヒトバイオアベイラビリティは得られていないが、健康被検者を対象に[^{14}C]ベルズチファン懸濁液120mgを単回経口投与したときに糞中で未変化体がほぼ検出されなかったことから、おおむね完全に吸収されたことが示唆された（外国人データ）。

＜参考：マウス、ラット、イヌ及びサル＞

雄の CD-1 マウスに対してベルズチファン 10mg/kg を単回経口投与後、速やかかつ良好な吸収が認められ、バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった。

雄の SD ラットに対してベルズチファンの懸濁液を 10mg/kg の用量で経口投与した際、速やかに吸収され、静脈内投与した結果と比べた際の経口バイオアベイラビリティは 17.5%であった。次に懸濁液ではなく、ベルズチファンの溶液として投与したところ、$AUC_{0-\infty}$は懸濁液と比べて 55%高く、溶媒に対する本剤の溶解性は、ラットにおけるバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが示唆された。

絶食下の雄のイヌに対して 0.5%メチルセルロース及び 0.5% Tween 80 (w/v)水溶液を溶媒として用いたベルズチファン 5mg/kg を経口投与した際、ベルズチファンの経口バイオアベイラビリティは 33%であった。

絶食下の雄のカニクイザルに対してベルズチファン 5mg/kg を単回経口投与した際の T_{max} の平均値は 5.3 時間であり、吸収は緩徐であることが示唆された。経口バイオアベイラビリティは 52.5%であった。

本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

用法及び用量：通常、成人には、ベルズチファンとして、1 日 1 回 120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ．5．(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

本剤及びその代謝物のヒト乳汁中への移行は検討されていない。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意（6）授乳婦」の項参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[28) 29)]

雄の SD ラットにベルズチファンを 30mg/kg の用量で食後に単回経口投与し、組織への分布を検討した。ベルズチファンは小腸及び肝臓で広範に分布し、臓器別の分布量は、小腸≒肝臓＞腎臓＞心臓＞血漿≒肺＞精巣＞脳の順であった。ベルズチファンの脳／血漿濃度比は、投与後 4～24 時間で 0.14～0.25 であった。

また、別の試験で、ラットにベルズチファンを 10mg/kg の用量で単回経口投与した際の脳組織も採取し、LC-MS/MS でベルズチファンを測定した。その結果、ベルズチファンの脳／血漿濃度比は、投与後 4 時間及び 24 時間で 0.36～0.53 であった。

これらの結果より、ベルズチファンは脳に分布するものの、他の組織と比較して脳内濃度が低いことから、脳への移行は限定的であることが示唆された。

雄の SD ラットにベルズチファン 30mg/kg を単回経口投与した際の血漿中及び組織内分布

組織	投与 4 時間後	投与 12 時間後	投与 24 時間後
血漿（μg/mL）	1.45	0.38	0.12
肝臓（μg/g）	3.10	0.89	0.41
心臓（μg/g）	1.98	0.45	0.22
肺（μg/g）	1.38	0.35	0.17
腎臓（μg/g）	2.35	0.62	0.33
脳（μg/g）	0.21	0.06	0.03
精巣（μg/g）	0.86	0.18	0.08
小腸（μg/g）	3.36	0.96	0.35

(6) 血漿蛋白結合率

ヒトにおける血漿蛋白結合率は 45%であり、血液／血漿濃度比は 0.88 であった（*in vitro* 試験）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[30)]

本剤は、UGT2B17 を介してグルクロン酸抱合体 M16（PT3317）を生成し、CYP2C19 を介して代謝され、一部 CYP3A4 を介してヒドロキシル化体 M9 を含む酸化代謝物が生成される。最初の探索的な PGx 解析では、UGT2B17 が発現する被験者における本剤の最も重要な代謝経路は UGT2B17 であり、CYP2C19 も主要な経路であることが示された。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率[31)]

ベルズチファンは主に UGT2B17 及び CYP2C19 により代謝され、一部 CYP3A4 により代謝される。（「Ⅶ. 11. (1) UGT2B17 及び CYP2C19 表現型」の項参照）

主要な CYP 分子種及び UGT 分子種に対するベルズチファンの阻害作用を評価した。その結果、ベルズチファンは CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対して可逆的な阻害作用を示さず、IC_{50} 値は CYP2C19（IC_{50}：280.54μM）を除き、すべての CYP 分子種で検討した最高濃度（300μM）よりも高かった。また、UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 に対して阻害作用を示さなかった（IC_{50} 値＞300μM）。UGT2B17 に対するベルズチファンの IC_{50} 値は 45μM であったものの、非結合型 C_{max}（2.6μM）の 10 倍を超えていたことから、臨床曝露量で阻害が生じる可能性は低いと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[32)]

主な代謝物は、ベルズチファンの *O*-グルクロン酸抱合体（M16）であった。M16 は、未変化体と同程度の半減期を有する。また、M16 は非活性代謝物であり（HIF-2α を阻害しない）、薬物相互作用を引き起こさないと考えられる。

健康成人（6 例）に ^{14}C 標識したベルズチファン 120mg を単回経口投与した際、投与後 48 時間までの血漿中には主に未変化体及びグルクロン酸抱合体が検出された（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 73%及び 9%）（外国人データ）。

7. 排泄（外国人データ）[33)]

健康成人被験者 6 例に[^{14}C]標識体ベルズチファン 120mg を単回経口投与したとき、288 時間までの検体採取期間で、投与した放射能の 101%が排泄され、投与量に対する放射能累積排泄率は糞中で 51.7%（未変化体は微量）、尿中で 49.6%（未変化体として 6%）であった。

尿中では、グルクロン酸抱合体である M16 が主な代謝物であり、投与量に対する割合は 32%であった。糞中では M9（ヒドロキシ化代謝物）が主な代謝物であり、投与量に対する割合は 42%であった。

8. トランスポーターに関する情報[34)]

ベルズチファンは LLC-PK1 細胞及び MDCKII 細胞のいずれにおいても高い膜透過性を示し、Papp はそれぞれ 29×10^{-6}cm/秒及び 26×10^{-6}cm/秒であった。*In vitro* 試験で、ベルズチファンは取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の弱い基質であることが示されたが、肝細胞では能動的な取り込みは認められなかったことから、ベルズチファンのトランスポーターによる取り込みは肝細胞への分布の重要な経路ではないことが示唆された。ベルズチファンはヒト P-gp の弱い基質であることが示されたが、BCRP の基質ではなかった。

臨床的に意味のある曝露量［C_{max} は 1.8μg/mL（4.7μM）、非結合型 C_{max} は 1.0μg/mL（2.6μM）、$I_{in,max,u}$ は 14.7μM］において、ヒトトランスポーターに対するベルズチファンの阻害作用を評価した。その結果、取り込みトランスポーターである OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 に対するベルズチファンの IC_{50} 値は、それぞれ 46.9、173.4、149.2、>150、>300 及び 99.2μM であった。また、排出トランスポーターである P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K に対するベルズチファンの IC_{50} 値は、それぞれ>100、>300、39.0、0.7μM であった。以上より、OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K 基質の輸送に対して阻害作用を示した。

9. 透析等による除去率（外国人データ）[35)]

末期腎不全被験者に血液透析開始の約 2 時間前にベルズチファン 120mg を単回経口投与し、約 4 時間血液透析を実施した際、血漿中ベルズチファンの透析クリアランスの幾何平均は 78.4mL/min であった。

なお、末期腎不全がベルズチファンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果は「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害」の項参照。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害[35)36)]

母集団薬物動態解析用データセットには、正常な腎機能を有する被験者 165 例、腎機能障害が軽度 380 例、中等度 254 例、重度 3 例及び欠測 5 例が含まれた。

軽度又は中等度腎機能障害患者において、曝露量（AUC）に意味のある増加は認められず、母集団薬物動態解析において、腎機能障害（eGFR により判断）は有意な共変量ではなかった。ベルズチファンのリスク・ベネフィットプロファイルに基づくと、軽度又は中等度腎機能障害患者において用量調節は必要ない。
また、LITESPARK-021 試験は、末期腎不全被験者及び平均年齢（±15 歳）、平均 BMI（±20%）、性別（各群で男性／女性の比が同様）及び UGT2B17 の表現型（EM が 2 例以上及び IM が 2 例以上）でマッチングさせた対照健康被験者を対象とした、非無作為化、非盲検、並行群間、単施設試験であった。末期腎不全被験者（8 例）には血液透析開始の約 2 時間前（第 2 期）及び血液透析終了直後（第 1 期）にベルズチファン 120mg を単回経口投与し、対照健康被験者（6 例）にはベルズチファン 120mg を単回経口投与した。
末期腎不全被験者［血液透析前投与（第 2 期）及び血液透析後投与（第 1 期）］及び対照健康被験者にベルズチファン 120mg を単回経口投与した際のベルズチファンの血漿中薬物動態パラメータを以下に示す。末期腎不全被験者におけるベルズチファンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比は、対照健康被験者と比べて、血液透析前投与で 0.85 及び 0.94、血液透析後投与で 0.70 及び 1.14 であった（外国人データ）。

末期腎不全被験者［血液透析前投与（第 2 期）及び血液透析後投与（第 1 期）］及び
対照健康被験者にベルズチファン 120mg を単回経口投与した際の
ベルズチファンの血漿中薬物動態パラメータの比較（LITESPARK-021 試験）

	末期腎不全被験者（HD 前投与）				末期腎不全被験者（HD 後投与）				対照健康被験者			
ベルズチファンの薬物動態パラメータ	N	GM	90%CI	SD†	N	GM	90%CI	SD†	N	GM	90%CI	SD†
$AUC_{0-\infty}$ *,‡ (ng･hr/mL)	7	17300	(10700, 28100)	0.778	8	21100	(12500, 35600)	0.722	6	18500	(13400, 25700)	0.398
AUC_{0-last}‡ (ng･hr/mL)	7	15900	(10400, 24200)	0.669	8	19000	(12100, 29700)	0.631	6	17900	(13000, 24600)	0.388
AUC_{0-24hr}‡ (ng･hr/mL)	7	10800	(8020, 14600)	0.478	8	12300	(8940, 17000)	0.445	6	13200	(10300, 16900)	0.300
C_{max}‡ (ng/mL)	7	1110	(844, 1450)	0.445	8	907	(674, 1220)	0.398	6	1300	(1060, 1610)	0.257

	末期腎不全被験者（HD 前投与）／対照健康被験者		末期腎不全被験者（HD 後投与）／対照健康被験者		末期腎不全被験者（HD 前投与）／末期腎不全被験者（HD 後投与）	
	GMR	90%CI	GMR	90%CI	GMR	90%CI
$AUC_{0-\infty}$ *,‡ (ng･hr/mL)	0.94	(0.54, 1.61)	1.14	(0.64, 2.02)	0.82	(0.76, 0.89)
AUC_{0-24hr}‡ (ng･hr/mL)	0.82	(0.57, 1.17)	0.93	(0.64, 1.36)	0.88	(0.81, 0.96)
C_{max}‡ (ng/mL)	0.85	(0.62, 1.17)	0.70	(0.50, 0.98)	1.22	(1.03, 1.44)

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24hr}：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-last}：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BMI：体格指数、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、EM：Extensive metabolizer、GCV：幾何平均に基づく変動係数、GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、HD：血液透析、IM：Intermediate metabolizer
* 1 例の末期腎不全被験者（HD 前及び HD 後）では $AUC_{0-\infty}$ に対する外挿部分の割合が 25%を超えた。
† SD：線形混合効果モデルにより算出した各群の標準偏差。SD × 100 は実測尺度での変動係数%の近似値。
‡ 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信頼区間の逆変換値。

(2) 肝機能障害 [37)]

母集団薬物動態解析用データセットには、正常な肝機能を有する被験者が 752 例、肝機能障害が軽度 51 例、中等度 1 例、欠測 3 例が含まれた。

母集団薬物動態解析に基づくと、正常な肝機能を有する患者（752 例）に対する軽度肝機能障害患者*（51 例）における、定常状態時のベルズチファンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均比は、それぞれ 0.94 及び 0.95 であった。ベルズチファンのリスク・ベネフィットプロファイルに基づくと、軽度肝機能障害患者において用量調節は必要ない。

また、LITESPARK-020 試験は、中等度肝機能障害被験者及び平均年齢（±15 歳）、平均 BMI（± 20%）、性別（各群で男性／女性の比率が同様）及び UGT2B17 の表現型（EM が 2 例以上及び IM が 2 例以上）でマッチングさせた対照健康被験者を対象とした、非無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同試験であり、1 日目にベルズチファン 80mg を単回経口投与した。Child-Pugh スコアが 7～9 点の中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者にベルズチファン 80mg を単回経口投与した際のベルズチファンの血漿中薬物動態パラメータの比較を以下に示す。対照健康被験者（8 例）に対する中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）被験者（9 例）におけるベルズチファンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均比は、それぞれ 0.98 及び 1.52 であった（外国人データ）。これらの結果より、中等度肝機能障害患者では、ベルズチファンの曝露量が高くなる傾向が認められ、副作用の発現割合や重症度が高くなる可能性がある。

なお、重度肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。

* NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類

Child-Pugh 分類に基づく中等度肝機能障害被験者及び対照健康被験者に
ベルズチファン 80mg を単回経口投与した際の
ベルズチファンの血漿中薬物動態パラメータの比較（LITESPARK-020 試験）

	中等度肝機能障害被験者				対照健康被験者				中等度肝機能障害被験者／対照健康被験者	
ベルズチファンの薬物動態パラメータ	n	GM	90%CI	SD†	n	GM	90%CI	SD†	GMR	90%CI
$AUC_{0\text{-}\infty}$‡ (ng･hr/mL)	9	22500	(14500, 34800)	0.705	8	14800	(11800, 18600)	0.341	1.52	(0.95, 2.43)
$AUC_{0\text{-}last}$‡ (ng･hr/mL)	9	20500	(14000, 30100)	0.615	8	14400	(11400, 18300)	0.354	1.43	(0.93, 2.18)
$AUC_{0\text{-}24hr}$‡ (ng･hr/mL)	9	10500	(8540, 12900)	0.335	8	9650	(7980, 11700)	0.283	1.09	(0.84, 1.42)
C_{max}‡ (ng/mL)	9	852	(715, 1010)	0.281	8	870	(709, 1070)	0.307	0.98	(0.76, 1.26)
T_{max}§ (hr)	9	2.00	(0.50, 3.00)		8	2.00	(1.00, 3.00)			
Apparent terminal $t_{1/2}$‖ (hr)	9	23.5	70.5		8	15.4	16.4			

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BMI：体格指数、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、EM：Extensive metabolizer、GCV：幾何平均に基づく変動係数、GM：最小二乗平均に基づく幾何平均、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、IM：Intermediate metabolizer、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

† SD：線形固定効果モデルにより算出した各群の標準偏差。SD × 100 は実測尺度での変動係数%の近似値。

‡ 自然対数変換後に線形固定効果モデルにより算出した最小二乗平均及びその信頼区間の逆変換値。

§ 中央値（最小値, 最大値）

‖ 幾何平均及び GCV (%)

11. その他

(1) UGT2B17 及び CYP2C19 表現型

CYP2C19 PM の発現頻度は白人では約 2%、日本人では約 19%、UGT2B17 IM の発現頻度は白人では約 45%、日本人では約 21%、UGT2B17 PM の発現頻度は白人では約 15%、日本人では約 77%、UGT2B17 及び CYP2C19 の両酵素が PM の発現頻度は白人では約 0.4%、日本人では約 15%である。

日本人における UGT2B17 及び CYP2C19 の表現型の頻度 [38)]

表現型		予想される表現型の頻度（%）[39) 40)]		
		UGT2B17 の表現型		
		Extensive Metabolizer: EM	Intermediate Metabolizer: IM	Poor Metabolizer: PM
CYP2C19 の表現型	Ultra-rapid Metabolizer: UM	NA	NA	NA
	Rapid Metabolizer: RM	NA	NA	NA
	Extensive Metabolizer: EM	0.65	6.80	24.95
	Intermediate Metabolizer: IM	0.97	10.16	37.27
	Poor Metabolizer: PM	0.38	4.03	14.78

NA: Not available

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

（解説）
本剤の使用に際して治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が使用すべきであること、また、本剤での治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用の発現の可能性を含め、本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから注意を喚起した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）
過敏症に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 エリスロポエチン（EPO）減少に伴う貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は血液検査（ヘモグロビン値測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察すること。［7.2、11.1.1 参照］
8.2 低酸素症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は動脈血酸素飽和度（SpO_2）を定期的に測定すること。［7.2、11.1.2 参照］

（解説）　　＊（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 本剤の投与により、その作用機序に起因して EPO 減少に伴う貧血があらわれることがある。本事象は早期発見及び対処が重要であることから、投与開始前及び投与期間中の定期的な血液検査の実施とともに観察を十分に行う必要があるため設定した。

8.2 本剤の投与により低酸素症があらわれることがある。本事象は早期発見及び対処が重要であることから、本剤の投与に際しては投与開始前及び投与期間中はパルスオキシメトリー等により定期的に SpO_2 を測定する必要があるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 呼吸器疾患のある患者又はその既往歴のある患者
低酸素症が発現又は増悪する可能性がある。

（解説）
臨床試験において呼吸器疾患のある患者又はその既往歴のある患者で低酸素症の発現割合が高い傾向が認められていること等を考慮して設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者
本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用の発現割合や重症度が高くなるおそれがある。なお、重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

（解説）
LITESPARK-020試験において非日本人中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類B）に本剤80 mgを単回経口投与した曝露量（AUC）は、健康被験者と比較して、52%増加した。さらに本剤の曝露量が高くなると予測される UGT2B17 及び CYP2C19 の両酵素が PM かつ中等度肝機能障害を有する患者における投与経験がなく、これらの患者においても曝露量の上昇が予測される。したがって、曝露量上昇に伴う副作用の発現割合や重症度の上昇の注意喚起を目的として記載した。また、本剤の臨床試験における重度肝機能障害患者に対する使用経験がないことも併せて記載した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。［9.5、10.2 参照］
9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］
9.4.3 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下により男性の生殖機能に影響を及ぼす可能性があることを考慮すること。ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で精巣の非可逆的な萎縮及び変性並びに精子減少が認められた。

（解説）
ラットでの経口投与による試験では、胚・胎児死亡率の上昇、胎児体重の減少、骨化減少及び奇形が認められていることから、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対する使用において、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間の避妊についての注意喚起を記載した。また、ラットを用いた反復投与毒性試験では、精巣の非可逆的な萎縮及び変性並びに精子減少が認められていることから、生殖可能な男性に対する使用において、男性の生殖機能に影響を及ぼ

す可能性についての注意喚起を記載した。（「Ⅸ．2．(2) 反復投与毒性試験」及び「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。ラットを用いた胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で胚・胎児死亡、胎児体重の減少及び胎児の骨格異常が認められた。［9.4.1、9.4.2、9.6 参照］

（解説）
本剤の臨床試験における妊婦に対する使用経験はなく、ラットでの経口投与による試験において胚・胎児毒性が示されていることから記載した。（「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］

（解説）
本剤投与中及び最終投与後 1 週間は授乳しないことが望ましい。本剤のヒト母乳中への移行は検討されていない。本剤投与中の授乳に関する注意及び乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合に想定されるリスクを記載した。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
本剤の臨床試験における新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないことから記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用
本剤は主にウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）2B17 及び CYP2C19 により代謝される。また、本剤は CYP3A を誘導する。［16.4 参照］

（解説）
「Ⅶ．薬物動態に関する項目」の項参照。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C19 阻害剤 フルコナゾール フルボキサミン チクロピジン等 ［16.4 参照］	本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
UGT2B17 阻害剤 イマチニブ等 ［16.4 参照］	本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が UGT2B17 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 フェンタニル ミダゾラム 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）等 ［9.4.1、16.7.1 参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

（解説）

＜CYP2C19 又は UGT2B17 阻害剤＞

CYP2C19 又は UGT2B17 阻害剤を併用した際の本剤の曝露量は、阻害作用が最大であっても、UGT2B17 及び CYP2C19 の両酵素が酵素活性を有しないと考えられる PM を有する被験者の曝露量を超えて上昇しないと想定される。しかしながら、これら阻害剤併用に伴って、本剤の血中濃度が上昇する可能性は否定できないことから記載した。

＜CYP3A の基質となる薬剤＞

本剤の CYP3A 誘導作用により、ミダゾラムの曝露量を指標にすると中央値として白人では 40%、日本人では 50%程度低下させる可能性があることが示されている。そのため、本剤により CYP3A の基質となる薬剤の血中濃度が低下する可能性があることから記載した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 貧血（74.4%）

EPO 減少に伴い貧血があらわれることがある。必要に応じて輸血や赤血球造血刺激因子製剤の投与を検討すること。［7.2、8.1 参照］

11.1.2 低酸素症（10.4%）

［7.2、8.2 参照］

（解説）
貧血においては発現状況、徴候及び症状の確認に関する注意、副作用発現時の処置方法について、低酸素症においては発現状況を海外臨床試験（LITESPARK-004 試験）及び国際共同臨床試験（LITESPARK-005 試験）の結果に基づき記載した。なお、処置にあたっては用法及び用量に関連する注意も踏まえた対応とする。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		血小板減少症、血小板数減少、リンパ球数減少、好中球数減少	白血球数減少、好中球減少症、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、網状赤血球数減少
心臓障害		動悸	
耳及び迷路障害			耳鳴
眼障害		霧視、ドライアイ	羞明
胃腸障害	悪心	下痢、便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	上腹部痛、消化不良、鼓腸、口腔内痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、末梢性浮腫、浮腫	倦怠感、発熱、インフルエンザ様疾患
代謝及び栄養障害		食欲減退、低リン血症、血中トリグリセリド増加	高血糖、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症、血中ブドウ糖増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛	背部痛、筋痙縮
神経障害		頭痛、浮動性めまい、注意力障害	味覚不全、嗜眠
肝障害		ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加	高トランスアミナーゼ血症
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	血中尿素増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	労作性呼吸困難、胸水、喘鳴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、皮膚乾燥	手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
血管障害		高血圧	
その他		体重増加、体重減少	

（解説）
海外臨床試験（LITESPARK-004 試験）及び国際共同臨床試験（LITESPARK-005 試験）で発現した 0.7%以上の副作用を発現頻度順に記載した。

◆副作用発現頻度一覧表

〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉

LITESPARK-004 試験（海外第Ⅱ相試験）*

MedDRA／J（ver.25.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	≧Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
安全性解析対象例数	61	61	61	61	61	61	—	61	—
副作用発現例数	21	29	11	0	0	11	18.0	61	100
血液およびリンパ系障害	**24**	**24**	**7**	**0**	**0**	**7**	**11.5**	**55**	**90.2**
貧血	23	24	7	0	0	7	11.5	54	88.5
低トランスフェリン血症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
一般・全身障害および投与部位の状態	**25**	**12**	**3**	**0**	**0**	**3**	**4.9**	**40**	**65.6**
疲労	25	11	3	0	0	3	4.9	39	63.9
末梢性浮腫	4	1	0	0	0	0	0.0	5	8.2
インフルエンザ様疾患	1	1	0	0	0	0	0.0	2	3.3
無力症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
薬物相互作用	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
全身性浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
疼痛	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
異物感	—	—	—	—	—	—	—	1†	1.6
温度変化不耐症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
神経系障害	**24**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**30**	**49.2**
浮動性めまい	13	2	0	0	0	0	0.0	15	24.6
頭痛	9	2	0	0	0	0	0.0	11	18.0
注意力障害	5	1	0	0	0	0	0.0	6	9.8
味覚不全	3	0	0	0	0	0	0.0	3	4.9
認知障害	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
頭蓋内出血	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
知覚過敏	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
感覚鈍麻	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
記憶障害	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
錯感覚	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
傾眠	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
胃腸障害	**16**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**22**	**36.1**
悪心	12	3	0	0	0	0	0.0	15	24.6
口内乾燥	3	1	0	0	0	0	0.0	4	6.6
腹痛	2	1	0	0	0	0	0.0	3	4.9
便秘	2	1	0	0	0	0	0.0	3	4.9
嘔吐	3	0	0	0	0	0	0.0	3	4.9
下痢	2	0	0	0	0	0	0.0	2	3.3
消化不良	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
口腔内痛	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
口内炎	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
臨床検査	**21**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**22**	**36.1**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	0	0	0	0	0	0.0	7	11.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	0	0	0	0	0	0.0	4	6.6
リンパ球数減少	4	0	0	0	0	0	0.0	4	6.6
体重減少	2	1	0	0	0	0	0.0	3	4.9
白血球数減少	3	0	0	0	0	0	0.0	3	4.9
血中クレアチニン増加	2	0	0	0	0	0	0.0	2	3.3

† Grade 不明

MedDRA／J（ver.25.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	≧Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
好中球数減少	2	0	0	0	0	0	0.0	2	3.3
網状赤血球数減少	2	0	0	0	0	0	0.0	2	3.3
体重増加	2	0	0	0	0	0	0.0	2	3.3
アミラーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
血中ビリルビン増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
エピネフリン増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
血小板数減少	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
眼障害	**12**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**14**	**23.0**
霧視	3	2	0	0	0	0	0.0	5	8.2
ドライアイ	2	0	0	0	0	0	0.0	2	3.3
視力障害	2	0	0	0	0	0	0.0	2	3.3
複視	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
眼痛	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
近視	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
眼窩周囲浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
羞明	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
老視	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
筋骨格系および結合組織障害	**10**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**13**	**21.3**
筋肉痛	6	2	0	0	0	0	0.0	8	13.1
関節痛	3	2	0	0	0	0	0.0	5	8.2
背部痛	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
側腹部痛	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
筋痙縮	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
四肢痛	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**11**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1.6**	**12**	**19.7**
呼吸困難	11	0	0	0	0	0	0.0	11	18.0
低酸素症	0	0	1	0	0	1	1.6	1	1.6
代謝および栄養障害	**7**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**10**	**16.4**
食欲減退	2	0	0	0	0	0	0.0	2	3.3
高血糖	2	0	0	0	0	0	0.0	2	3.3
低リン血症	1	1	0	0	0	0	0.0	2	3.3
高マグネシウム血症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
低カリウム血症	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
低ナトリウム血症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
鉄欠乏	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
皮膚および皮下組織障害	**7**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**8**	**13.1**
そう痒症	1	1	0	0	0	0	0.0	2	3.3
脱毛症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
接触皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
皮膚粘膜発疹	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
爪線状隆起	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
爪甲剥離症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
そう痒性皮疹	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
皮膚剥脱	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
皮膚臭異常	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
乾皮症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
心臓障害	**3**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**4**	**6.6**
動悸	3	1	0	0	0	0	0.0	4	6.6
耳および迷路障害	**3**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**4**	**6.6**
耳垢分泌過多	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
中耳滲出液	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6

MedDRA／J（ver.25.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	≧Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
中耳の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
回転性めまい	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
生殖系および乳房障害	**2**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**3**	**4.9**
女性化乳房	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
重度月経出血	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
外陰腟乾燥	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
血管障害	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**3**	**4.9**
高血圧	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
低血圧	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
起立性低血圧	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
感染症および寄生虫症	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1.6**	**2**	**3.3**
尿路感染	0	1	1	0	0	1	1.6	2	3.3
膀胱炎	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**1**	**1.6**
挫傷	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
精神障害	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**1**	**1.6**
不快気分	1	0	0	0	0	0	0.0	1	1.6
腎および尿路障害	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**1**	**1.6**
腎臓痛	0	1	0	0	0	0	0.0	1	1.6

データカットオフ日：2022 年 4 月 1 日

* 各臨床試験の概要については、「V．5．臨床成績」の項参照。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

LITESPARK-005 試験（国際共同第Ⅲ相試験）*

MedDRA／J（ver.26.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	≧Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
安全性解析対象例数	372	372	372	372	372	372	—	372	—
副作用発現例数	43	144	138	5	1	144	38.7	331	89.0
血液およびリンパ系障害	**28**	**139**	**102**	**2**	**0**	**104**	**28.0**	**271**	**72.8**
貧血	26	140	101	0	0	101	27.2	267	71.8
血小板減少症	8	2	1	0	0	1	0.3	11	3.0
好中球減少症	2	0	0	1	0	1	0.3	3	0.8
播種性血管内凝固	0	0	0	1	0	1	0.3	1	0.3
血液毒性	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
白血球減少症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
正球性貧血	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
心臓障害	**3**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0.3**	**5**	**1.3**
動悸	1	1	0	0	0	0	0.0	2	0.5
うっ血性心不全	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
心嚢液貯留	0	0	1	0	0	1	0.3	1	0.3
頻脈	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
耳および迷路障害	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**4**	**1.1**
耳鳴	3	0	0	0	0	0	0.0	3	0.8
乗物酔い	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
内分泌障害	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**3**	**0.8**
内分泌障害	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
甲状腺機能低下症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
甲状腺腫瘤	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
眼障害	**12**	**5**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0.3**	**18**	**4.8**
霧視	6	2	0	0	0	0	0.0	8	2.2
ドライアイ	2	1	0	0	0	0	0.0	3	0.8
羞明	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
結膜刺激	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
嚢胞様黄斑浮腫	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
眼瞼紅斑	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
眼刺激	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
眼痛	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
眼窩周囲浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
網膜浮腫	0	0	1	0	0	1	0.3	1	0.3
硝子体出血	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
胃腸障害	**64**	**22**	**4**	**0**	**0**	**4**	**1.1**	**90**	**24.2**
悪心	33	5	1	0	0	1	0.3	39	10.5
下痢	15	5	2	0	0	2	0.5	22	5.9
便秘	16	2	0	0	0	0	0.0	18	4.8
嘔吐	10	4	1	0	0	1	0.3	15	4.0
口内炎	7	2	0	0	0	0	0.0	9	2.4
腹痛	6	0	0	0	0	0	0.0	6	1.6
上腹部痛	2	1	0	0	0	0	0.0	3	0.8
鼓腸	3	0	0	0	0	0	0.0	3	0.8
腹部膨満	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
口内乾燥	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
消化不良	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
口腔内痛	1	1	0	0	0	0	0.0	2	0.5
嚥下障害	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
腸炎	0	0	1	0	0	1	0.3	1	0.3

MedDRA／J（ver.26.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	≧Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
おくび	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
消化器痛	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
胃食道逆流性疾患	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
弛緩歯	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
嚥下痛	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
口腔知覚不全	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
歯の障害	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
潰瘍性胃炎	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	**74**	**52**	**7**	**0**	**1**	**8**	**2.2**	**134**	**36.0**
疲労	43	35	1	0	0	1	0.3	79	21.2
無力症	13	15	4	0	0	4	1.1	32	8.6
末梢性浮腫	18	3	0	0	0	0	0.0	21	5.6
浮腫	4	1	0	0	0	0	0.0	5	1.3
倦怠感	2	2	0	0	0	0	0.0	4	1.1
発熱	4	0	0	0	0	0	0.0	4	1.1
胸部不快感	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
胸痛	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
乾燥症	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
全身健康状態悪化	0	0	1	0	0	1	0.3	1	0.3
全身性浮腫	0	0	1	0	0	1	0.3	1	0.3
疾患	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
インフルエンザ様疾患	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	1	1	0.3	1	0.3
末梢腫脹	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
体温調節障害	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
肝胆道系障害	**4**	**3**	**0**	**1**	**0**	**1**	**0.3**	**8**	**2.2**
高トランスアミナーゼ血症	0	3	0	0	0	0	0.0	3	0.8
肝細胞融解	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
肝機能異常	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
肝不全	0	0	0	1	0	1	0.3	1	0.3
感染症および寄生虫症	**2**	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**6**	**1.6**
結膜炎	1	1	0	0	0	0	0.0	2	0.5
眼感染	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
帯状疱疹	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
鼓膜炎	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
咽頭炎	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
臨床検査	**42**	**26**	**8**	**3**	**0**	**11**	**3.0**	**79**	**21.2**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19	7	3	0	0	3	0.8	29	7.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21	5	2	0	0	2	0.5	28	7.5
体重増加	6	5	1	0	0	1	0.3	12	3.2
血中クレアチニン増加	8	2	0	0	0	0	0.0	10	2.7
血小板数減少	5	3	0	0	0	0	0.0	8	2.2
血中アルカリホスファターゼ増加	5	1	0	0	0	0	0.0	6	1.6
血中トリグリセリド増加	5	0	0	0	0	0	0.0	5	1.3
リンパ球数減少	2	1	0	1	0	1	0.3	4	1.1
体重減少	1	3	0	0	0	0	0.0	4	1.1
血中ブドウ糖増加	2	1	0	0	0	0	0.0	3	0.8
血中尿素増加	3	0	0	0	0	0	0.0	3	0.8

MedDRA／J（ver.26.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	≧Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
ヘマトクリット減少	3	0	0	0	0	0	0.0	3	0.8
好中球数減少	2	0	0	1	0	1	0.3	3	0.8
赤血球数減少	3	0	0	0	0	0	0.0	3	0.8
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1	1	0	0	1	0.3	2	0.5
ヘモグロビン減少	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
肝酵素上昇	0	0	1	1	0	2	0.5	2	0.5
総蛋白減少	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
トランスアミナーゼ上昇	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
アミラーゼ増加	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
血中アルブミン減少	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
血中重炭酸塩減少	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
血中ビリルビン増加	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
血中カルシウム増加	0	0	1	0	0	1	0.3	1	0.3
血中コレステロール増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
血中副甲状腺ホルモン減少	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
血中リン減少	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
血中ナトリウム減少	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
腎クレアチニン・クリアランス増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
心電図 QRS 群延長	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
心電図 QT 延長	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
リパーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
肝機能検査値上昇	0	0	1	0	0	1	0.3	1	0.3
平均赤血球ヘモグロビン減少	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
平均赤血球ヘモグロビン増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
平均赤血球容積減少	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
単球数増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
好中球数増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
酸素飽和度低下	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
網状赤血球数減少	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
網状赤血球数増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
トロポニン I 増加	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
白血球数減少	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
代謝および栄養障害	**24**	**12**	**3**	**1**	**0**	**4**	**1.1**	**40**	**10.8**
食欲減退	17	7	0	0	0	0	0.0	24	6.5
高トリグリセリド血症	3	0	0	0	0	0	0.0	3	0.8
低リン血症	0	2	1	0	0	1	0.3	3	0.8
アシドーシス	0	0	2	0	0	2	0.5	2	0.5
低ナトリウム血症	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
高アミラーゼ血症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
高カルシウム血症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
高血糖	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
高カリウム血症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
高リパーゼ血症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
高リン血症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
高尿酸血症	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3

MedDRA／J（ver.26.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	≧Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
低カルシウム血症	0	0	0	1	0	1	0.3	1	0.3
低カリウム血症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
食欲亢進	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
鉄欠乏	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	**16**	**13**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**29**	**7.8**
関節痛	9	4	0	0	0	0	0.0	13	3.5
筋肉痛	4	3	0	0	0	0	0.0	7	1.9
背部痛	1	1	0	0	0	0	0.0	2	0.5
筋痙縮	0	2	0	0	0	0	0.0	2	0.5
筋力低下	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
筋骨格痛	0	2	0	0	0	0	0.0	2	0.5
サルコペニア	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
腱付着部症	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
側腹部痛	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
関節硬直	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
四肢不快感	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
四肢痛	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
腱鞘炎	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
神経系障害	**34**	**9**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**43**	**11.6**
頭痛	19	3	0	0	0	0	0.0	22	5.9
浮動性めまい	14	2	0	0	0	0	0.0	16	4.3
嗜眠	1	3	0	0	0	0	0.0	4	1.1
注意力障害	1	1	0	0	0	0	0.0	2	0.5
振戦	1	1	0	0	0	0	0.0	2	0.5
健忘	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
運動失調	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
ブレインフォグ	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
認知障害	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
味覚不全	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
不全片麻痺	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
知覚過敏	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
過眠症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
錯感覚	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
末梢性感覚ニューロパチー	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
味覚障害	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
精神障害	**4**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**5**	**1.3**
錯乱状態	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
不安	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
不眠症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
易刺激性	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
腎および尿路障害	**5**	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**9**	**2.4**
蛋白尿	3	2	0	0	0	0	0.0	5	1.3
糖尿	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
夜間頻尿	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
頻尿	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
多尿	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
腎機能障害	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
生殖系および乳房障害	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**1**	**0.3**
勃起不全	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**25**	**18**	**35**	**1**	**0**	**36**	**9.7**	**79**	**21.2**
低酸素症	0	12	32	0	0	32	8.6	44	11.8
呼吸困難	21	8	2	0	0	2	0.5	31	8.3

MedDRA／J（ver.26.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	≧Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
労作性呼吸困難	4	0	0	0	0	0	0.0	4	1.1
胸水	1	1	1	0	0	1	0.3	3	0.8
喘鳴	3	0	0	0	0	0	0.0	3	0.8
咳嗽	1	1	0	0	0	0	0.0	2	0.5
喀血	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
間質性肺疾患	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
肺障害	0	0	0	1	0	1	0.3	1	0.3
肺臓炎	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
湿性咳嗽	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
肺水腫	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
呼吸不全	0	0	1	0	0	1	0.3	1	0.3
睡眠時無呼吸症候群	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	**32**	**10**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0.0**	**42**	**11.3**
そう痒症	14	3	0	0	0	0	0.0	17	4.6
発疹	7	3	0	0	0	0	0.0	10	2.7
皮膚乾燥	7	1	0	0	0	0	0.0	8	2.2
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4	0	0	0	0	0	0.0	4	1.1
爪の障害	2	0	0	0	0	0	0.0	2	0.5
斑状丘疹状皮疹	1	1	0	0	0	0	0.0	2	0.5
脱毛症	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
肝斑	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
皮膚アミロイドーシス	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
ざ瘡様皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
アレルギー性皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
斑状出血	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
湿疹	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
結節性発疹	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
そう痒性皮疹	1	0	0	0	0	0	0.0	1	0.3
蕁麻疹	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
血管障害	**3**	**5**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0.3**	**9**	**2.4**
高血圧	3	3	1	0	0	1	0.3	7	1.9
深部静脈血栓症	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3
低血圧	0	1	0	0	0	0	0.0	1	0.3

データカットオフ日：2023 年 6 月 13 日

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
14.1.2 湿気を避けるため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

14.1.1 平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号に基づき、安全性を考慮し、患者の誤飲を防止するため設定した。

14.1.2 湿気を避ける必要があることから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
UGT2B17 及び CYP2C19 の両酵素が Poor Metabolizer（PM）である患者において、本剤の曝露量が上昇し、休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の貧血及び赤血球造血刺激因子製剤の投与を要する貧血の発現割合の増加が認められた。［16.1.2、16.6.3、17.1.2 参照］

（解説）

UGT2B17 及び CYP2C19 の両酵素が PM である患者において、本剤の代謝活性が低いために本剤の曝露量が高くなる可能性がある。また、LITESPARK-005 試験において、UGT2B17 及び CYP2C19 の両酵素が PM である患者で、休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の貧血及び ESA の投与を要する貧血の発現割合が増加する傾向が認められたことから、注意喚起するため記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [41]

試験	細胞／動物種 （性、動物数／群）	投与 方法	用量／ 測定濃度	結果
心血管系				
hERG カリウムチャネルに対する影響	hERG カリウムチャネル発現 HEK293 細胞株	*in vitro*	0、10、 50 μmol/L	生理的温度（33～35℃）において、ベルズチファンの hERG カリウム電流阻害に対する IC_{50} は 50 μmol/L 超と考えられた。
心電図及び 血圧評価	イヌ （28 日間：雌雄、各 7 匹） （13 週間：雌雄、各 6 匹）	経口	0、1、5、 30 mg/kg/日 （反復）	投与前のベースライン又は対照群と比較して心電図、QTc 間隔及び血圧に対する影響は認められなかった。
呼吸系				
呼吸機能評価	ラット （雌、8 匹）	経口	0、6、20、 200 mg/kg/日 （反復）	呼吸機能への影響は認められなかった。
中枢神経系				
機能観察総合評価（FOB）	ラット （雄、10 匹）	経口	0、6、20、 200 mg/kg/日 （反復）	FOB への影響は認められなかった。

hERG：Human ether-à-go-go-related gene（ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子）、FOB：Functional Observational Battery

(3) その他の薬理試験

1) 副次的薬理試験（*in vitro* 試験）[42]

＜受容体及びイオンチャネルに対するベルズチファンの作用＞（参考情報）

76 種類の受容体（アゴニスト及びアンタゴニスト活性）及び 8 種類のイオンチャネルに対するベルズチファンの作用を検討した。アゴニスト及びアンタゴニスト活性の評価に用いたベルズチファンの濃度は、それぞれ 12.5 μmol/L（4.8 μg/mL）及び 10 μmol/L（3.8 μg/mL）であった。84 種類の受容体又はイオンチャネルのいずれに対しても、ベルズチファンはアゴニスト及びアンタゴニスト活性を示さなかった。

＜リン酸化酵素及び脱リン酸化酵素に対するベルズチファンの作用＞（参考情報）

40 種類の蛋白質リン酸化酵素に対するベルズチファンの 10 μmol/L（3.8 μg/mL）での作用を、放射標識トレーサーを用いた酵素活性測定法により検討した。また、2 種類の蛋白質脱リン酸化酵素である蛋白質チロシン脱リン酸化酵素 1B 及び T 細胞蛋白質チロシン脱リン酸化酵素に対する作用については、蛍光測定法を用いて検討した。40 種類のリン酸化酵素及び 2 種類の脱リン酸化酵素のいずれに対してもベルズチファンは作用を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [43)]

独立した単回投与毒性試験は行わなかったが、マウス（30～600 mg/kg/日）、ラット（2～300 mg/kg/日）及びイヌ（1～30 mg/kg/日）を用いた反復投与毒性試験において単回投与後の評価を実施した。いずれの動物種でも、急性毒性を示唆する変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験 [44)]

動物種（性、動物数／群）	投与経路	投与量／期間	結果
マウス（雌雄、各 10 匹）	経口	0、30、60、150、600 mg/kg/日 28 日間反復	ベルズチファンに関連した血液学パラメータへの影響が 30 mg/kg/日以上の群（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少、雌雄）及び 600 mg/kg/日（網状赤血球数の減少、雄のみ）でみられたが、毒性学的意義は乏しく、ベルズチファンの薬理作用に起因するものと考えられた。 ベルズチファンに関連した病理組織学的変化は、150 mg/kg/日以上の群でのごく軽度の精細管変性のみであり、本所見に一致して平均精巣重量の減少がみられた。無毒性量は雄で 60 mg/kg/日（臨床曝露量の 4.7 倍に相当）、雌で 600 mg/kg/日（臨床曝露量の 14.4 倍に相当）以上であった。
Wistar Han ラット（雌雄、各 6 匹）	経口	0、100、300 mg/kg/日 28 日間反復	100 及び 300 mg/kg/日群の雄のみで軽度の平均体重増加量の減少（投与前から投与 4 週）が認められた。さらに、臨床検査値（血液学及び血液生化学）の変化として、両群の雄及び／又は雌で時に赤血球大小不同及び／又は小赤血球を伴う赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び網状赤血球数の減少、血小板数の増加、並びにカリウム、カルシウム及びリン濃度の増加が認められた。 被験物質に関連した病理検査所見は、100 及び 300 mg/kg/日群のすべての雄で病理組織学的変化として認められた精巣の精細管変性に限られ、300 mg/kg/日群ではより程度が重かった。 無毒性量は雄で 100 mg/kg/日（臨床曝露量の 5.7 倍に相当）未満、雌で 300 mg/kg/日（臨床曝露量の 10.0 倍に相当）以上であった。
Wistar Han ラット（雌雄、各 10 匹）	経口	0、30、100、300 mg/kg/日 13 週間反復	試験 22 日及び／又は 92 日においてベルズチファンに関連した用量依存性のある赤血球系及び網状赤血球数の減少（30 mg/kg/日以上の群）、血小板数の増加（100 mg/kg/日以上の群の雄及び 30 mg/kg/日以上の群の雌）、並びにクロールの減少（100 mg/kg/日以上の群）が認められた。これらの変化は一般状態の変化及び病理組織学的所見は伴わなかった。 投与期間終了時のベルズチファンに関連した病理組織学的所見は、30 mg/kg/日以上の群の精巣（精細管変性）及び精巣上体（精子減少）に認められた。精巣及び精巣上体の変化は剖検所見（小型化）及び臓器重量の変化（減少）と関連していた。 無毒性量は雄で 30 mg/kg/日（臨床曝露量の 1.7 倍に相当）未満、雌で 300 mg/kg/日（臨床曝露量の 11.7 倍に相当）以上であった。

動物種（性、動物数／群）	投与経路	投与量／期間	結果
イヌ（雌雄、各 3 匹）	経口	0、1、5、30 mg/kg/日 28 日間反復	すべての用量で用量依存性を示す可逆的かつ顕著な赤血球量の減少が認められ、骨髄の病理組織学的検査でみられた造血細胞減少と関連していた。赤血球パラメータの変化は可逆的であり、いずれの用量においても一般状態の変化及び病理組織学的所見はみられなかった。 無毒性量は 30 mg/kg/日（臨床曝露量の 1.0 倍に相当）以上であった。
イヌ（雌雄、各 4 匹）	経口	0、1、5、30 mg/kg/日 13 週間反復	用量依存性を示す可逆的かつ顕著な赤血球量の減少がすべての用量で認められた。赤血球パラメータの変化は可逆的であり、いずれの用量においても一般状態の変化及び病理組織学的所見はみられなかった。 無毒性量は 30 mg/kg/日（臨床曝露量の 0.7 倍に相当）以上であった。

※非臨床試験における臨床曝露量比は、日本人進行腎細胞癌患者にベルズチファン 120 mg を 1 日 1 回投与したときの母集団薬物動態解析で推定されたベルズチファンの曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$の平均値は 39.9 μM·hr/mL）に基づいて算出した。なお、それぞれの非臨床試験の曝露量には雌雄合算値を用いた。

(3) 遺伝毒性試験 [45)]

ICH S2（R1）（医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス）に従い、標準的な遺伝毒性コアバッテリー試験を実施した結果、変異原性又は遺伝毒性を示唆する結果はみられなかった。

＜細菌を用いた復帰突然変異試験＞

外因性代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下において、*Salmonella typhimurium* 複数菌株の特定の遺伝子座及び *Escherichia coli*（WP2 uvrA 株）のトリプトファン遺伝子座に対するベルズチファンの復帰突然変異誘発能を評価する試験を 50、150、500、1500 及び 5000 μg/plate の用量で実施した。細胞毒性は認められなかった。沈殿は 1500 μg/plate の用量から認められたが、5000 μg/plate まで評価に影響は及ぼさなかった。また、S9 活性化の存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの供試菌株においても変異原性陽性を示唆する結果はみられなかった。

＜TK6 細胞（哺乳類細胞）を用いた *in vitro* 小核試験＞

TK6 細胞を用いて外因性代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下にてベルズチファン及び／又はその代謝物の小核誘発作用を評価する試験を行った。

ベルズチファンは最大推奨濃度（1 mmol/L）まで評価され、S9 存在下又は非存在下において小核形成細胞の有意な増加はみられなかった（$p>0.05$、フィッシャーの正確確率検定）。

＜ヒト末梢血リンパ球（哺乳類細胞）を用いた *in vitro* 小核試験＞

ヒト末梢血リンパ球を用いて外因性代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下にてベルズチファンの小核誘発作用を評価する試験を行った。

非活性化及び S9 活性化条件下の 4 時間曝露群では、細胞毒性（細胞分裂阻害増殖指数が溶媒対照群と比較して 50 ± 5%）はいずれの濃度でも認められなかった。非活性化条件下の 24 時間曝露群では細胞毒性は 80 μg/mL 以上の濃度で認められた。小核形成を評価するための試験濃度は、非活性化及び S9 活性化条件下の 4 時間曝露群では 100、150 及び 383 μg/mL、非活性化条件下の 24 時間曝露群では 10、50 及び 80 μg/mL を選択した。

非活性化又は S9 活性化条件下において、小核形成細胞の有意な増加及び用量依存的な増加は認められなかった（p>0.05、フィッシャーの正確確率検定及びコクラン・アーミテージ検定）。
この結果から、ベルズチファンには外因性代謝活性化系存在下及び非存在下において小核誘発作用はないことが示された。

＜ラットを用いた 2 日間経口投与による *in vivo* 哺乳類骨髄赤血球小核試験＞
SD ラットの骨髄小核試験を実施し、ベルズチファンの小核誘発作用を評価した。
SD ラット（5 匹／群）に陰性対照又はベルズチファンを 10、30 及び 100 mg/kg BID（20、60 及び 200 mg/kg/日）の用量で 2 日間経口投与した。
死亡、投与に関連した一般状態の顕著な変化及び体重の変化はみられなかった。
染色体損傷による小核形成を評価するために多染性赤血球を 1 匹あたり計 4000 個評価し、骨髄毒性を評価するため、1 匹につき少なくとも計 500 個の赤血球あたりの多染性赤血球の比率（%多染性赤血球／赤血球）を算出した。
ベルズチファンを投与した動物では、同時陰性対照群と比較して多染性赤血球／赤血球比率の顕著な減少は認められず、ベルズチファンは重度の骨髄毒性を引き起こさないことが示唆された。
ベルズチファンを投与した雌雄ラットでは、同時陰性対照群と比較して小核を有する多染性赤血球の出現頻度に増加は認められず、ベルズチファンは小核誘発作用を有さないと考えられた。ベルズチファン投与群の平均値は陰性対照群の背景値の分布の 95%の範囲内であった。
ベルズチファンを 2 日間 BID で雌雄 SD ラットに 200 mg/kg/日の用量まで経口投与した小核試験では、ベルズチファンは多染性赤血球に染色体異常を引き起こさなかった。

(4) がん原性試験 [46)]

CByB6F1/Tg rasH2 ヘミ接合マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験をそれぞれ実施中である。

(5) 生殖発生毒性試験 [47)]

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。28 日及び 13 週間のラット及びイヌを用いた毒性試験の生殖器の病理組織学的検査において、雌生殖器には影響が認められなかった。しかしながら、ラットを用いた反復投与毒性試験では精巣毒性とそれに伴う精子検査での変化が認められたことから、ベルズチファンは雄ラットの受胎能に影響を与える可能性が示唆された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ベルズチファンをラットの妊娠 6～17 日に経口投与した際の発生毒性及び母動物におけるベルズチファンの TK（妊娠 7 日）及び血液学的パラメータ（妊娠 18 日）を評価する試験を実施した。
ベルズチファンを妊娠ラット（14 匹／群）に 0、3、30 及び 100 mg/kg BID（0、6、60 及び 200 mg/kg/日）で妊娠 6 から 17 日に経口投与した。薬理作用に起因した赤血球量の減少が 60 mg/kg/日（臨床曝露量の 0.4 倍に相当）以上の群の母動物でみられ、網状赤血球数の減少が 200 mg/kg/日群（臨床曝露量の 0.7 倍に相当）でみられた。60 mg/kg/日以上の群の母動物では体重増加量及び／又は摂餌量の減少がみられ、これらは胚・胎児致死及び／又は胎児体重減少の二次的な影響と考えられた。すべての用量で発生毒性が認められ、6 及び 60 mg/kg/日群では胎児体重の減少、骨化減少及び奇形が、60 mg/kg/日以上の群では胚・胎児致死の増加がみられた。したがって、ラットの発生毒性に対する無影響量は特定できなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験で特定されたリスクに基づき、ウサギを用いたさらなる試験は実施しなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ベルズチファンを投与したラットにおいて胚・胎児致死がみられたことから、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

4) 新生児（幼若動物）を用いた試験

ベルズチファンの小児への投与は予定されていないため、新生児（幼若動物）を用いた非臨床試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験 [48)]

ベルズチファンの口腔及び消化管における局所刺激性をラット及びイヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験の中で評価した。局所刺激性を示唆する肉眼所見及び病理組織学的所見はみられなかった。

加えて、局所刺激性試験（ウシ摘出角膜の混濁度及び透過性試験、並びに MatTek EpiDerm™ MTT 刺激性試験）を実施した結果、ベルズチファンは非刺激性物質に分類された。

(7) その他の特殊毒性

1)光毒性試験 [49)]

ベルズチファンの UV 及び可視光の吸光を評価したところ、290 nm でのモル吸光係数は 2,375 L $mol^{-1}cm^{-1}$ であり、他の波長でのモル吸光係数は低値であった（閾値 1,000 未満）。この結果に基づき、ベルズチファンを *in vivo* 光毒性試験で評価した。ベルズチファンを雌の Long Evans ラットに 3 日間連続経口投与し、キセノンランプ（太陽光による刺激を模倣）を照射した際のベルズチファンの光毒性を評価する試験を実施した。

ベルズチファンを 0 又は 100 mg/kg BID（0 又は 200 mg/kg/日）の用量で雌の Long Evans ラットに 3 日間連続（12 時間間隔）で経口投与した。初回投与は試験 1 日目に行い、最終投与の約 2 時間後に 1 回紫外線照射した。200 mg/kg/日群においてベルズチファンによる光毒性を示唆する皮膚反応は認められなかった。試験期間を通してベルズチファン投与に関連した死亡、有害な一般状態所見、体重の変化はみられなかった。

2) 免疫毒性試験 [50)]

通常の反復投与毒性試験において、ベルズチファンによる免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。したがって、ICH S8（医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン）に従い、追加の免疫毒性試験は実施しなかった。各動物種における反復投与毒性試験の結果から、自己免疫若しくは有害な炎症反応、又はリンパ組織における有害な反応はみられなかった。これらの試験の臓器重量、剖検及び病理組織学的検査を統合した証拠の重み付け評価から、ベルズチファンが免疫毒性を引き起こす可能性は低いと考えられた。

さらに、マウス局所リンパ節試験を労働安全衛生プログラムのサポートとして実施した。本試験では、ベルズチファンによる皮膚感作性は認められなかった。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ウェリレグ®錠 40mg
　　劇薬
　　処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ベルズチファン　劇薬

2. 有効期間

有効期間：48 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：
・ウェリレグ®治療ハンドブック（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
（「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）
・治療日誌
・患者指導箋

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同効薬：
〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉
該当しない
〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
エベロリムス、カボザンチニブリンゴ酸塩

7. 国際誕生年月日

2021 年 8 月 13 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ウェリレグ®錠 40mg	2025 年 6 月 24 日	30700AMX00100000	2025 年 8 月 14 日	2025 年 8 月 18 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉

10 年：2025 年 6 月 24 日～2035 年 6 月 23 日（希少疾病用医薬品）

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

8 年：2025 年 6 月 24 日～2033 年 6 月 23 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、2026 年 8 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ウェリレグ®錠 40mg	4291094F1020	4291094F1020	129904501	622990401

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1） Sato Y, et al. *Nat Genet.* 2013; 45(8): 860-867. (PMID：23797736)
2） 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（LITESPARK-005試験 Safety Run-in Cohort）(2025年6月24日承認、CTD 2.7.4.7)
3） 社内資料：薬力学的試験（LITESPARK-004試験）(2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.3)
4） 社内資料：薬力学的試験（LITESPARK-005試験）(2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.3)
5） 社内資料：QT/QTc評価試験（LITESPARK-004試験）(2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.3)
6） 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（LITESPARK-001試験）(2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.3)
7） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（LITESPARK-004試験）(2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.3)
8） 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（LITESPARK-005試験）(2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.3)
9） Choueiri TK, et al. *N Engl J Med.* 2024; 391(8): 710-721. (PMID：39167807)
10） 社内資料：HIF-2αのPAS-Bドメインに対する親和性 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.2)
11） 社内資料：低酸素応答配列依存性遺伝子発現に対する阻害 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.2)
12） 社内資料：786-O細胞でのVEGFaの産生に対する阻害 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.2)
13） 社内資料：786-O細胞でのHIF-2α依存性遺伝子発現及びHIF-2αとARNTのヘテロ二量体化に対する阻害 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.2)
14） 社内資料：HIF-2αの選択的阻害 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.2)
15） 社内資料：ccRCC由来786-O細胞異種移植モデルでの抗腫瘍効果 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.2)
16） 社内資料：患者由来ccRCC細胞異種移植モデルでの抗腫瘍効果 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.2)
17） 社内資料：ccRCC由来786-O細胞異種移植モデルでのベルズチファンの血中濃度及び薬力学的効果(2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.2)
18） 社内資料：ccRCC由来A498細胞異種移植モデルでのベルズチファンの血中濃度及び薬力学的効果 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.2)
19） 社内資料：LITESPARK-007試験の薬物動態解析 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.2)
20） 社内資料：LITESPARK-025試験の薬物動態解析 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.2)
21） 社内資料：UGT2B17及びCYP2C19ごとのベイズ推定した定常状態時の薬物動態パラメータの要約統計量（母集団薬物動態解析対象集団）(2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.7 [付録2.7.2-12])
22） 社内資料：日本人患者と非アジア人患者における薬物動態の比較 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.4)
23） 社内資料：食事の影響 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.1.3)
24） 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（LITESPARK-009試験）(2025年6月24日承認、CTD2.7.6.2)
25） 社内資料：母集団薬物動態解析 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.3)
26） 社内資料：吸収 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.4.3)
27） 社内資料：LITESPARK-008試験の薬物動態解析 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.2)
28） 社内資料：ラットにおける組織分布 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.4.4)
29） 社内資料：雄のSprague Dawleyラットにベルズチファンを単回経口投与した際の血漿中及び組織内薬物動態パラメータ (2025年6月24日承認、CTD 2.6.5.8)
30） 社内資料：代謝 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.3)
31） 社内資料：薬物代謝酵素の阻害 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.4.7)
32） 社内資料：薬物動態 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.6)

33）社内資料：健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験（LITESPARK-008試験）(2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.2)
34）社内資料：*In vitro*トランスポーター試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.1)
35）社内資料：LITESPARK-021試験の薬物動態解析 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.2)
36）社内資料：腎機能障害 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.3)
37）社内資料：LITESPARK-020試験の薬物動態解析 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.2)
38）社内資料：日本人におけるUGT2B17及びCYP2C19の表現型の頻度 (2025年6月24日承認、CTD 2.7.2.7 [付録2.7.2-7])
39）Man M, et al. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50(8): 929-940. (PMID：20173083)
40）1000 Genomes Project Consortium. *Nature.* 2015; 526(7571): 68-74. (PMID：26432245)
41）社内資料：安全性薬理試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.4)
42）社内資料：副次的薬理試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.2.3)
43）社内資料：単回投与毒性試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.2)
44）社内資料：反復投与毒性試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.3)
45）社内資料：遺伝毒性試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.4)
46）社内資料：がん原性試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.5)
47）社内資料：生殖発生毒性試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.6)
48）社内資料：局所刺激性試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.7)
49）社内資料：光毒性試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.8)
50）社内資料：免疫毒性試験 (2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.8)

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりで、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

〇フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍
〇がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

6. 用法及び用量

通常、成人には、ベルズチファンとして、1 日 1 回 120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

外国における発売状況（2025 年 8 月時点）

国名	米国
販売名	WELIREG®
剤形・規格	Tablets: 40 mg
承認年月	2021 年 8 月
効能又は効果	フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病 治療を必要とするが即時手術を必要としない VHL 病関連の RCC、CNS 血管芽腫及び pNET 成人患者の治療 進行腎細胞癌（RCC） PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGF 標的療法による治療歴を有する進行淡明細胞型 RCC 成人患者の治療 褐色細胞腫・パラガングリオーマ（PPGL） 局所進行性、切除不能又は転移性の PPGL の成人及び 12 歳以上の小児患者の治療
用法及び用量	成人患者：1 日 1 回 120 mg 経口投与。 12 歳以上の小児患者：体重に基づき調整する。 ・体重 40 kg 以上の患者：1 日 1 回 120 mg 経口投与 ・体重 40 kg 未満の患者：1 日 1 回 80 mg 経口投与 食事の有無は問わない。錠剤は噛まずに飲み込むこと。

（2025 年 5 月改訂の米国添付文書）

国名	英国
販売名	Welireg®
剤形・規格	40 mg film-coated tablets
承認年月日	2022 年 5 月 31 日
効能又は効果	フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病 局所的な処置が不適切もしくは望ましくない、VHL 病関連の RCC、CNS 血管芽腫及び pNET 成人患者の治療 進行腎細胞癌（RCC） PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGF 標的療法による治療歴を有する進行淡明細胞型 RCC 成人患者の治療

用法及び用量	1 日 1 回 120 mg 経口投与、食事の有無は問わない。錠剤は噛まずに飲み込むこと。

（2025 年 5 月改訂の英国添付文書）

国名	欧州
販売名	WELIREG®
剤形・規格	40 mg film-coated tablets
承認年月日	2025 年 2 月 18 日
効能又は効果	腎細胞癌（RCC） PD-1/PD-L1 阻害剤及び少なくとも 2 種類の VEGF 標的療法を含む 2 つ以上の治療歴を有する進行淡明細胞型 RCC 成人患者の単剤療法による治療 フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病関連腫瘍 治療を必要とするが局所療法不適応の VHL 病関連の限局性 RCC、CNS 血管芽腫又は pNET 成人患者の単剤療法による治療
用法及び用量	1 日 1 回 120 mg（40mg 錠を 3 錠）経口投与、食事の有無は問わない。

（2025 年 2 月作成の EMA 添付文書）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。［9.5、10.2 参照］

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］

9.4.3 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下により男性の生殖機能に影響を及ぼす可能性があることを考慮すること。ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で精巣の非可逆的な萎縮及び変性並びに精子減少が認められた。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。

ラットを用いた胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で胚・胎児死亡、胎児体重の減少及び胎児の骨格異常が認められた。［9.4.1、9.4.2、9.6 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］

米国添付文書（2025 年 5 月改訂）の記載内容
8.1 Pregnancy Risk Summary Based on findings in animal studies, WELIREG can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of WELIREG in pregnant women to inform the drug-associated risk. In an animal reproduction study, oral administration of belzutifan to pregnant rats during

the period of organogenesis caused embryo-fetal lethality, reduced fetal body weight, and fetal skeletal malformations at maternal exposures ≥0.2 times the human exposure (AUC) at the recommended dose of 120 mg daily (*see Data*). Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.
The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.
Data
Animal Data
In a pilot embryo-fetal development study, pregnant rats received oral doses of 6, 60, or 200 mg/kg/day of belzutifan during the period of organogenesis. Belzutifan caused embryo-fetal lethality at doses ≥60 mg/kg/day (approximately 1 time the human exposure at the recommended dose based on AUC).
Reduced fetal body weights, fetal rib malformations, and reduced skeletal ossification occurred at doses of 6 and 60 mg/kg/day (approximately ≥0.2 times the human exposure at the recommended dose based on AUC).

8.2 Lactation
Risk Summary
There are no data on the presence of belzutifan or its metabolites in human milk or their effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with WELIREG and for 1 week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential
WELIREG can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
Pregnancy Testing
Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with WELIREG.
Contraception
Females
Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with WELIREG and for 1 week after the last dose. WELIREG can render some hormonal contraceptives ineffective *[see Drug Interactions (7.2)]*.
Males
Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with WELIREG and for 1 week after the last dose.
Infertility
Based on findings in animals, WELIREG may impair fertility in males and females of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*. The reversibility of the effect on fertility is unknown.

EU 添付文書（2025 年 2 月作成）の記載内容

4.6 Fertility, pregnancy and lactation
Women of childbearing potential / Contraception in males and females
The pregnancy status of women of childbearing potential should be verified prior to initiating treatment with belzutifan.
Belzutifan may cause embryo-foetal harm, including foetal loss, when administered to a pregnant woman (see sections 4.4 and 5.3). Women of childbearing potential should be informed of the potential risk to a foetus.
Women of childbearing potential have to use highly effective contraception during treatment with belzutifan and for at least 1 week after the last dose. Use of belzutifan may reduce the efficacy of hormonal contraceptives. Patients using hormonal contraceptives should be advised to use an alternative non-hormonal contraceptive method or have their male partner use a condom during treatment with belzutifan (see section 4.5).
Pregnancy
There are no or limited amount of data from the use of belzutifan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).
Renal cell carcinoma
Belzutifan should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires

treatment with belzutifan. *von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated tumours* Belzutifan is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). If pregnancy occurs during treatment with belzutifan, treatment should be discontinued. Breast-feeding There are no data on the presence of belzutifan or its metabolites in human milk, their effects on the breast-fed child, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breast-fed children, advise women not to breast-feed during treatment with belzutifan and for 1 week after the last dose. Fertility Based on findings in animals, belzutifan may impair fertility in males and females of reproductive potential (see section 5.3). Patients should be advised of this potential risk. The reversibility of the effect on fertility is unknown.

オーストラリアの分類（The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）

D（2025 年 6 月改訂）

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書（2025 年 5 月改訂）の記載内容
8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of WELIREG have been established in pediatric patients aged 12 years and older for the treatment of locally advanced, unresectable, or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. Use of WELIREG in pediatric patients aged 12 years and older is supported by evidence from an adequate and well-controlled study of WELIREG in adults with additional pharmacokinetic data demonstrating that belzutifan exposure is predicted to be within range of that observed in adults, and that the course of locally advanced, unresectable, or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma is sufficiently similar in adults and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to pediatric patients *[see Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.3)]*. The safety and effectiveness of WELIREG have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age.
EU 添付文書（2025 年 2 月作成）の記載内容
4.2 Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy in children less than 18 years of age have not been established (see section 5.1). No data are available.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。
以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(1) RMP のリスク最小化活動のために作成された資材
・医療従事者向け資材：ウェリレグ®錠　投与の手引き
・患者向け資材：ウェリレグ®治療ハンドブック

(2) その他の患者向け資材
・治療日誌
・患者指導箋

(3) その他の適正使用情報
＜医療従事者向け 製品サイト＞
https://www.msdconnect.jp/products/welireg/

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2025年8月改訂
X25IYAK010