最新の添付文書を参照のこと。

20XX 年 XX 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87219

貯　　法：2～8℃
有効期間：24箇月（皮下注用45mg）、36箇月（皮下注用60mg）

アクチビンシグナル伝達阻害剤

	45 mg	60 mg
承認番号		
販売開始		

ソタテルセプト（遺伝子組換え）製剤

エアウィン®皮下注用45mg
エアウィン®皮下注用60mg

AIRWIN™ for Subcutaneous Injection 45mg, 60mg

生物由来製品
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

MSD

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 本剤の投与開始前の血小板数が50,000/mm³未満の患者［9.1.2参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	エアウィン®皮下注用45mg	エアウィン®皮下注用60mg
有効成分	ソタテルセプト（遺伝子組換え）注1)	ソタテルセプト（遺伝子組換え）注1)
分量（1バイアル中注2)）	55 mg	72.5 mg
添加剤	クエン酸水和物（0.48 mg）、クエン酸ナトリウム水和物（2.56 mg）、ポリソルベート80（0.22 mg）、精製白糖（88 mg）	クエン酸水和物（0.64 mg）、クエン酸ナトリウム水和物（3.37 mg）、ポリソルベート80（0.29 mg）、精製白糖（116 mg）

注1）チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される。
注2）調製時の損失を考慮し、1バイアルからソタテルセプトをそれぞれ45 mg 又は60 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	エアウィン®皮下注用45mg	エアウィン®皮下注用60mg
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（バイアル）
pH	5.3～6.3	5.3～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	約1（生理食塩液に対する比）
性状	白色の塊又は粉末	白色の塊又は粉末

4. 効能又は効果
肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤は肺血管拡張薬による治療を受けている患者に適用を考慮すること。
5.2 本剤の使用にあたっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、併用薬等）を十分に理解した上で、最新の治療ガイドライン等を参考に投与の要否を検討すること。［17.1.1、17.1.2参照］
5.3 肺動脈性肺高血圧症の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに使用すること。
5.4 WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量
通常、成人にはソタテルセプト（遺伝子組換え）として初回に 0.3mg/kg を投与し、2 回目以降は 0.7mg/kg に増量し、3 週間ごとに皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与開始前及び投与中はヘモグロビン値及び血小板数を測定すること。少なくとも、本剤の投与5回目まで並びにその後もヘモグロビン値及び血小板数が安定するまでの間は、各投与前にヘモグロビン値及び血小板数を測定すること。それ以降も本剤投与中は定期的にヘモグロビン値及び血小板数を測定すること。
7.2 本剤の投与中は、下記7.3を参照の上、増量、維持又は投与の延期を行うこと。用量調整の必要性がない限り、維持用量（0.7 mg/kg）を継続すること。
7.3 次のいずれかに該当する場合は、本剤の投与を 3 週間延期すること。
・ヘモグロビン値の増加が前回の投与時から2.0 g/dL を超え、かつ基準値上限（ULN）を上回る。
・ヘモグロビン値の増加がベースライン値から4.0 g/dL を超える。
・ヘモグロビン値が ULN より2.0 g/dL を超える値に増加する。
・血小板数が50,000/mm³未満に減少する。
7.4 血小板数が50,000/mm³未満に減少後に本剤の投与を再開する場合及び前回投与からの投与間隔が9週間を超える場合、初回用量（0.3 mg/kg）から投与を再開すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤投与によるヘモグロビン増加及び血小板減少症が認められている。本剤投与中は、定期的にヘモグロビン値及び血小板数を確認し、患者の状態をモニタリングすること。
8.2 肺血行動態の明らかな悪化が認められていないにもかかわらず、原因不明の低酸素症の発現や悪化が認められた場合には、肺内右左シャントの可能性も考慮し、コントラスト心エコー検査等による原因精査を考慮する等、適切に対応すること。［15.1.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 赤血球増加症の患者
血栓塞栓症又は過粘稠度症候群の発現リスクが高まるおそれがある。［11.1.3参照］
9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者［血小板凝集抑制作用を有する薬剤若しくは抗凝固薬を投与している患者又は血小板数が低値の患者（投与開始前の血小板数が50,000/mm³未満の患者を除く）］
出血のリスクが高まるおそれがある。［2.2、11.1.1、15.1.1参照］

Confidential

9.4 生殖能を有する者
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4ヵ月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。生殖可能な年齢の患者には、本剤投与による受胎能への潜在的リスクについて説明すること。動物実験において、雌ラットでは、ヒトの9倍以上の曝露量で妊娠率が低下し、着床前後の胚損失率の増加及び同腹児数の減少がみられた。また、21倍の曝露量では、性周期の延長がみられた。［9.5参照］

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。本剤を投与する場合は、胎児への潜在的リスクについて説明すること。動物実験において、妊娠ラット及びウサギにそれぞれヒトの4倍及び0.6倍以上の曝露量に相当する用量で投与したとき、胎児体重の減少、骨化遅延、並びに吸収胚数及び着床後胚損失率の増加がみられた。ラットでは、15倍の曝露量で、胎児に骨格変異（過剰肋骨数の増加及び胸椎又は腰椎数の変化）の増加が認められた。［9.4参照］

9.6 授乳婦
本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間は授乳を避けさせること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトの2倍以上の曝露量に相当する用量で授乳期間中に母ラットにソタテルセプトを投与したとき、授乳中の児において体重減少及び性成熟の遅延がみられたことから、本剤の乳汁移行が示唆されている。

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。幼若ラットを用いた反復投与試験において、成熟ラットと比較してソタテルセプトの毒性の増強が生後7～91日に認められたことから、本剤投与により小児における臓器発達（副腎、腎臓及び雄性生殖器）に影響が認められる可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（頻度不明）
後腹膜血腫、胃腸出血等の重篤な出血があらわれることがある。［9.1.2、15.1.1参照］

11.1.2 血小板減少症（4.3%）、**血小板数減少**（1.0%）

11.1.3 ヘモグロビン増加（9.1%）、**赤血球増加症**（1.4%）、**ヘマトクリット増加**（0.5%）
［9.1.1参照］

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
眼障害		眼瞼紅斑	
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血		肺内右左シャント
胃腸障害	下痢		
皮膚及び皮下組織障害	毛細血管拡張症	紅斑、手掌紅斑、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹	
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛	注射部位紅斑、注射部位発疹	

13. 過量投与

13.1 処置
本剤は血液透析により体内から除去されない。［16.6.1参照］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 冷蔵庫からバイアルを取り出し、約15分間放置して室温に戻してから調製すること。

14.1.2 本剤の性状が白色の塊又は粉末であるかを確認し、異常を認めた場合は使用しないこと。

14.1.3 注射用水で本剤を溶解する。45 mg の場合、1バイアル当たり1.0 mL の注射用水を注入する。60 mg の場合、1バイアル当たり1.3 mL の注射用水を注入する。最終濃度は50 mg/mL となる。

調製に用いるバイアル	1バイアル当たりに注入する注射用水の液量	最終濃度	採取可能液量
45 mg バイアル	1.0 mL	50 mg/mL	0.9 mL
60 mg バイアル	1.3 mL	50 mg/mL	1.2 mL

14.1.4 バイアルは緩やかに渦を描くように回して本剤を溶解する。振盪したり激しく撹拌したりしないこと。

14.1.5 気泡が消失するまでバイアルを最大3分間放置する。バイアルの縁の周りに発生したわずかな泡沫（小さな気泡）は問題がない。

14.1.6 溶解後の液は大きな気泡がなく、澄明～乳白光を呈する、無色～微黄褐色であり、塊や粉末がないことを目視で確認すること。

14.1.7 溶解後は速やかに使用すること。すぐに使用できない場合は室温で保管し、4時間以上経過したものは廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意
注射部位は、腹部（臍から 5 cm 以上離すこと）、大腿上部、又は上腕部とし、瘢痕、圧痛又は挫傷のある部位を避けること。投与ごとに注射部位を変更して皮下注射する。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外第III相試験（003 試験）では、重篤な出血関連の有害事象（胃腸出血、頭蓋内出血等）が本剤群で 4%、プラセボ群で 1%と報告された。また、重篤な出血事象が発現した患者では、プロスタサイクリン製剤による基礎療法若しくは抗血栓薬を使用している患者又は血小板数が低値である患者の割合が高かった。［9.1.2 参照］

15.1.2 海外第III相試験（003 試験）において、24 週間の治療期間に本剤を投与した 163 例中 44 例（27%）でソタテルセプトに対する抗薬物抗体の発現が認められた。このうち 12 例（27%）でソタテルセプトに対する中和抗体も陽性であった。また、国内第III相試験（020 試験）において、24 週間の治療期間に本剤を投与した 46 例中 18 例（39%）でソタテルセプトに対する抗薬物抗体の発現が認められた。このうち 6 例（33%）でソタテルセプトに対する中和抗体も陽性であった。しかしながら、これら試験において、24 週間の治療期間にわたって、抗薬物抗体により、ソタテルセプトの薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に関し、特定された臨床的な影響はなかった。

15.1.3 海外第III相非盲検長期追跡調査試験（004 試験）において、本剤投与中に肺動脈性肺高血圧症の肺血行動態は改善したが低酸素症を発現し、肺内右左シャントが確認された症例 2 例（0.5%未満）が報告されている。海外製造販売後においても低酸素症を発現し、肺内右左シャントが確認された本剤投与例が報告されている。［8.2 参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 反復投与毒性試験において、ラットでは、ヒトの 18 倍の曝露量において、雄性生殖器（精巣輸出管及び精巣）、副腎及び腎臓への有害な影響がみられた。サルでは、ヒトの 6 倍以上の曝露量において、腎臓への有害な影響がみられた。

15.2.2 雄ラットを用いた受胎能試験では、ヒトの 0.5 倍以上の曝露量で、生殖器（精巣輸出管、精巣及び精巣上体）への回復性のない組織学的な影響がみられ、20 倍の曝露量

C Confidential

では、回復性のある受胎能の低下が認められた。

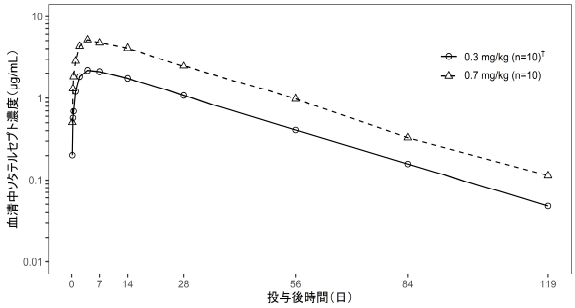
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内第Ⅰ相試験（019試験）で日本人健康被験者にソタテルセプト0.3又は0.7 mg/kg を単回皮下投与した際の平均血清中濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表1に示す。血清中のソタテルセプトは投与後4日（中央値）で最高濃度に到達し、19.2～21.5日（幾何平均）の半減期で消失した[1]。

図　ソタテルセプトを単回皮下投与した際の平均血清中濃度推移



† Day 19で1例中止したため0.3 mg/kg 投与群の28日以降は9例

表1　ソタテルセプトを単回皮下投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量

用量（mg/kg）	$AUC_{0\text{-}inf}$ † (μg·day/mL)	C_{max} † (μg/mL)	T_{max} ‡ (day)	$t_{1/2}$ § (day)	CL/F § (mL/day/kg)	V_z/F § (mL/kg)
0.3	74.1 ‖ (62.6, 87.6)	2.15 (1.81, 2.56)	4.00 (2.00-7.00)	21.5 ‖ (21.7)	4.05 ‖ (22.0)	126 ‖ (32.6)
0.7	171 (146, 201)	5.15 (4.33, 6.13)	4.00 (2.00-7.00)	19.2 (19.3)	4.09 (26.1)	113 (18.6)

各用量10例
†最小二乗平均に基づく幾何平均（95%信頼区間）、‡中央値（範囲）、§幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）、‖Day 19で1例中止したため9例に基づくデータ

16.1.2 反復投与

母集団薬物動態解析において、ソタテルセプトの AUC 及び C_{max} は用量比に応じて増加し、3週間1回投与では約15週後に定常状態に到達し、AUCに基づく累積係数は約2.2であった。また、国内第Ⅲ相試験（020試験）において、日本人肺動脈性肺高血圧症患者にソタテルセプト0.7 mg/kg を3週間1回皮下投与した際の薬物動態パラメータを表2に示す[2]。

表2　ソタテルセプト 0.7 mg/kg を3週間1回皮下投与した際の定常状態における薬物動態パラメータの要約統計量（母集団薬物動態解析に基づく予測値）

用量 (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}21day}$ (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
0.7	155 (30.6)	8.94 (25.6)	5.31 (41.4)
46例、幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）			

16.2 吸収

母集団薬物動態解析により、ソタテルセプト皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約66%と推定された。

16.3 分布

母集団薬物動態解析により推定されたソタテルセプトの中央コンパートメントの分布容積は約3.6 L（変動係数：24.7%）、末梢コンパートメントの分布容積は約1.7 L（変動係数：73.3%）であった。

16.4 代謝

ソタテルセプトは一般的なタンパク分解過程により異化される。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析により推定されたソタテルセプトのクリアランスは0.18 L/day（変動係数：28.3%）、消失半減期の平均値は約21日（変動係数：33.8%）であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度腎機能障害（eGFR：30～89 mL/min/1.73m²）を有する肺動脈性肺高血圧症患者の定常状態におけるソタテルセプトの AUC は、正常な腎機能（eGFR：90 mL/min/1.73m²以上）を有する患者と同程度であると予測された。
重度腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73m²未満）を有する肺動脈性肺高血圧症患者における臨床試験は実施していないが、末期腎障害者と正常な腎機能を有する健康被験者のソタテルセプトの薬物動態は同様であった。また、ソタテルセプトは血液透析により除去されない（外国人データ）。［13.1参照］

16.6.2 肝障害患者

Child-Pugh 分類 A～C の肝機能障害を有する肺動脈性肺高血圧症患者における臨床試験は実施していない。ソタテルセプトは細胞内での異化作用により代謝され、その代謝は肝障害の影響を受けないと考えられる。

16.6.3 年齢、性別、人種

母集団薬物動態解析の結果、ソタテルセプトの薬物動態に年齢（18～81歳）、性別及び人種による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

16.6.4 体重

母集団薬物動態解析の結果、体重の増加によりソタテルセプトのクリアランス及び分布容積は増加したが、体重に基づく本剤の用法及び用量により、体重によらず同程度の曝露量が得られる。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験［STELLAR（003）試験］

プラセボ対照二重盲検比較試験において、WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの肺動脈性肺高血圧症患者323例を対象に本剤（初回に0.3 mg/kg を投与、2回目以降は0.7 mg/kg に増量）又はプラセボを、他の肺動脈性肺高血圧症治療薬に上乗せして3週間ごとに皮下投与した[3]。スクリーニングの90日以上前から一定用量の肺血管拡張薬が投与されている患者が対象とされ、肺血管拡張薬1剤が投与されていた患者割合は4.0%、2剤が投与されていた患者割合は34.7%、3剤が投与されていた患者割合は61.3%であり、プロスタサイクリン（注射剤）が投与されていた患者割合は39.9%であった。
主要評価項目である24週時の6分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は下表のとおりであり、本剤群で有意な改善が認められた。副次評価項目である24週時の肺血管抵抗のベースラインからの変化量（中央値）について、本剤群とプラセボ群との群間差は-234.6 dynes· sec/cm⁵（95%信頼区間：-288.4～-180.8）であった。

	本剤群	プラセボ群
ベースライン [a]	417.0［160.5, 497.5］（163例）	427.1［151.5, 514.5］（160例）
投与24週時 [a]	451.0［42.0, 691.0］（157例）	425.0［63.0, 647.0］（147例）
ベースラインからの変化量 [b]	34.4［32.5, 35.5］	1.0［-1.0, 5.0］
群間差［両側95%信頼区間］[c]	40.8［27.53, 54.14］	－
p 値 [d]	＜0.001	－

a：中央値［最小値, 最大値］

Confidential

b：死亡した被験者に対しては最悪な順位となるように-2,000 m で補完、臨床的悪化イベントを発現した被験者に対しては2番目に最悪な順位となるように-1,000 m で補完した。それ以外の欠測値に対しては MAR を仮定して、同一層（ベースラインの WHO 機能分類及び PAH の基礎治療）のデータに基づく多重代入法により補完した。補完したデータセットを100個生成し、各データセットにおける中央値（計100個）の平均値［最小値, 最大値］を算出した。
c：Hodges-Lehmann 法により推定
d：無作為化時の層別因子（ベースラインの WHO 機能分類及び PAH の基礎治療）を層とした aligned rank stratified Wilcoxon 検定、有意水準5%（両側）

全試験期間において、副作用は本剤を投与した163例中83例（50.9%）に認められた。主な副作用は、毛細血管拡張症25例（15.3%）、頭痛17例（10.4%）、鼻出血15例（9.2%）、注射部位疼痛10例（6.1%）及びヘモグロビン増加9例（5.5%）であった。［5.2参照］

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（020試験）
非対照非盲検試験において、WHO 機能分類クラスI～IVの肺動脈性肺高血圧症患者46例を対象に本剤（初回に0.3 mg/kg を投与、2回目以降は0.7 mg/kg に増量）を、他の肺動脈性肺高血圧症治療薬に上乗せして3週間ごとに皮下投与した[4]。スクリーニングの90日以上前から一定用量の肺血管拡張薬が投与されている患者が対象とされ、肺血管拡張薬が2剤投与されていた患者割合は6.5%、3剤投与されていた患者割合は93.5%であり、プロスタサイクリン（注射剤）が投与されていた患者割合は45.7%であった。また、組み入れられた患者は全て WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの患者であった。
主要評価項目である24週時の肺血管抵抗のベースラインからの変化量（Hodges-Lehmann 法による推定値）は-99.2 dynes·sec/cm^5（95%信頼区間：-129.6～-68.4）であった。
主要有効性解析時までに、副作用は本剤を投与した46例中29例（63.0%）に認められた。主な副作用は、ヘモグロビン増加10例（21.7%）、鼻出血9例（19.6%）、頭痛7例（15.2%）及び毛細血管拡張症3例（6.5%）であった。［5.2参照］

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
ソタテルセプトはヒトアクチビン受容体 IIA 型（ActRIIA）の細胞外ドメインとヒト IgG1の Fc 領域を結合した遺伝子組換え融合タンパク質であり、アクチビン A 及びその他の TGF-β スーパーファミリーリガンドと結合するアクチビンシグナル伝達阻害剤である。ソタテルセプトは増殖促進性（ActRIIA/Smad2/3）シグナルの伝達を阻害し、増殖促進性（ActRIIA/Smad2/3）及び増殖抑制性（BMPR2/Smad1/5/8）のシグナル伝達のバランスを改善することで、肺血管平滑筋細胞の増殖を抑制する。
18.2 肺動脈性肺高血圧症モデルでの作用
ソタテルセプトの相同分子は、肺動脈性肺高血圧症モデルラットの肺における炎症を抑制し、血管病変での内皮及び平滑筋細胞の増殖を阻害する。それら細胞に対する作用により、血管壁厚の減少、右室のリモデリングの軽減、並びに血行動態の改善が認められた[5]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：ソタテルセプト（遺伝子組換え）
（Sotatercept (Genetical Recombination)）
分子量：約89,000
本　質：ソタテルセプトは、遺伝子組換え融合タンパク質であり、1～115番目はヒトアクチビン受容体 IIA 型の細胞外ドメイン、116～119番目はリンカー、また120～334番目は改変型ヒト IgG1の Fc ドメイン（A227V）からなる。ソタテルセプトは、CHO 細胞により産生される。ソタテルセプトは、334個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意
20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 凍結を避けること。

21. 承認条件

22. 包装
〈エアウィン®皮下注用45mg〉
1バイアル（45mg）
〈エアウィン®皮下注用60mg〉
1バイアル（60mg）

23. 主要文献
1）社内資料：日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.6.2.3）
2）社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者での薬物動態パラメータ（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.3.3.6）
3）Hoeper MM, et al. N Engl J Med. 2023; 388: 1478-90.
4）社内資料：国内第Ⅲ相試験（020試験）（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.6.3.1.5）
5）社内資料：*In vivo* での効力を裏付ける試験（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先
MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

C Confidential

目次

表一覧
略号及び用語の定義
1.8　添付文書（案）
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠
1.8.2.1　効能又は効果（案）
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠
1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠
1.8.3.1　用法及び用量（案）
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

表一覧

表 1.8.2-1　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠
表 1.8.3-1　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠
表 1.8.4-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

略号及び用語の定義

略号	定義	
6MWD	6-minute walking distance	6分間歩行距離
ACE-011 MK-7962	Sotatercept	－
ActRIIA	Activin receptor type IIA	アクチビン受容体 IIA 型
BMPR Ⅱ	Bone morphogenetic protein receptor II	II 型骨形成蛋白質受容体
E-R	Exposure-response	曝露－反応
FC	Functional class	機能分類
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
Smad	mothers against decapentaplegic, a group of related intracellular proteins critical for transmitting to the nucleus signals from the TGF-β superfamily at the cell surface	
TGF-β	Transforming growth factor-β	形質転換成長因子 β
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

肺動脈性肺高血圧症

1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠

MK-7962は、TGF-β スーパーファミリーリガンドに属する二量体糖タンパク質であるアクチビン A に対して高い選択性を有するアクチビンシグナル伝達阻害薬である。アクチビンシグナル伝達を阻害するリガンドトラップとして作用することにより、増殖促進性（ActRIIA/Smad 2/3介在性）及び増殖抑制性（BMPRII/Smad1/5/8介在性）のシグナル伝達のバランスを回復させ、血管構成細胞の増殖を調節する。本作用に基づき、肺血管リモデリングを改善し、肺の血行動態を改善することから、PAH 発症の根本原因に作用する新規治療薬として MK-7962の開発を行った。上記の効能又は効果（案）は、PAH 患者を対象とした海外及び国内の臨床試験成績に基づき設定した。

有効性については、非日本人 PAH 患者を対象とした2つの海外第Ⅱ相試験［001試験（別名：A011-09試験、PULSAR 試験）、002試験（別名：A011-10試験、SPECTRA 試験）］、海外第Ⅲ相試験［003試験（別名：A011-11試験、STELLAR 試験）］及び日本人 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（020試験）のデータを評価した。各試験の24週時（以下、Week 24）のデータを主要な有効性評価とし、Week 24以降の延長投与期データを用いて長期投与時の有効性を評価した。

海外第Ⅲ相試験（003試験）は、WHO FC Ⅱ度及びⅢ度の PAH 患者323例（MK-7962群163例、プラセボ群160例）を対象として、PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962（開始用量0.3 mg/kg、以降0.7 mg/kg）を投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であった。主要評価項目である Week 24の6MWD において、プラセボ群と比較して MK-7962群でベースラインからの有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた［ベースラインからの変化量における MK-7962群とプラセボ群の群間差の中央値（Hodges-Lehmann 法による位置パラメータのシフト）：40.8 m（p<0.001）］。また、逐次的に検定を行った9つの副次評価項目のうち8項目（複合項目、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC を含む）について、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意な改善が認められた[2.7.3.2.3.3 項]。死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクは、プラセボ群と比較して MK-7962群で84%低下した（ハザード比：0.163、95%信頼区間：0.076～0.347）。さらに、試験終了時解析［MK-7962の曝露期間の中央値：313.0日（範囲：61～561日）］において、6MWD、複合項目、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC は、Week 24以降もプラセボ群と比較して MK-7962群での改善が継続していた。また、死亡又は最初の臨床的悪化の結果は、主要な解析の結果と一貫していた[2.7.3.2.3.3 項] [2.7.3.5 項]。

003試験の結果は、2つの海外第Ⅱ相試験（001試験及び002試験）の結果と一貫していた。001試

験は、WHO FC Ⅱ度及びⅢ度の PAH 患者106例（MK-7962 0.3 mg/kg 群32例、MK-7962 0.7 mg/kg 群42例、プラセボ群32例）を対象として、PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962を投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であった。Week 24の6MWD、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC において、プラセボ群と比較して MK-7962群でベースラインからの改善が認められた。また、Week 24にみられた各評価項目の改善は、延長投与期（非盲検）の Month 18～24時においても維持又は向上し、003試験よりも長い期間での MK-7962の治療効果が確認された[2.7.3.2.1.3 項] [2.7.3.5 項]。002試験は、WHO FCⅢ度の PAH 患者21例を対象として、PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962（開始用量0.3 mg/kg、以降0.7 mg/kg）を投与した際の有効性及び安全性を評価する非無作為化、非対照、非盲検試験であった。Week 24の PVR、6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP はベースラインからの改善を示し、延長投与期の Month 12時においても MK-7962の治療効果は持続していることが示された[2.7.3.2.2.3 項] [2.7.3.5 項]。

国内第Ⅲ相試験（020試験）は WHO FC Ⅰ度～Ⅳ度†の PAH 患者46例を対象として、PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962（開始用量0.3 mg/kg、以降0.7 mg/kg）を投与した際の有効性及び安全性を評価する非無作為化、非対照、非盲検試験であった。主要評価項目である Week 24の PVR は、ベースラインからの改善を示した［ベースラインからの変化量の推定値：-99.2 dynes・sec/cm^5（95%信頼区間：-129.6～-68.4）］。副次評価項目である Week 24の6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP について、いずれもベースラインからの改善を示した[2.7.3.2.4.3 項]。また、臨床的悪化のイベント発現までの期間（探索的評価項目）に関し、有効性の主要な解析のデータカットオフ［MK-7962の曝露期間の中央値：228.5日（範囲： 171～313日）］までに死亡の報告はなく、臨床的悪化のイベントを発現した被験者が1例のみ報告された。同データカットオフ時点で得られた最長の延長投与期のデータ（Week 30時点における25例のデータ）については、例数が限られるため解釈に留意が必要だが、6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP の結果は Week 24の結果と一貫していた。
†本試験に組入れられた患者は全て WHO FC Ⅱ度及びⅢ度の患者であった。

非日本人 PAH 患者及び日本人 PAH 患者を対象としたいずれの試験においても、PAH の基礎治療を併用している被験者に対し、MK-7962の上乗せ投与による PAH の改善が認められた。また、日本人 PAH 患者において非日本人 PAH 患者と一貫した有効性が認められた。

安全性については、001試験、002試験、003試験、親試験（001試験、002試験及び003試験）を完了した適格被験者のみが移行した非盲検の長期追跡調査試験［004試験（別名：A011-12試験、SOTERIA 試験）］及び020試験から得られたデータを評価した。また、2種類の併合解析（併合 A及び併合 B）の結果についても評価した[2.5.5 項]。なお、本申請資料では、非日本人 PAH 患者の安全性データは、併合 B の直近のデータカットオフ（003試験の終了11ヵ月後である2023年11月8日）の集積データ［431例、MK-7962の曝露期間の中央値は657.0日（範囲：21～1973日）］が含まれ、日本人 PAH 患者では020試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2024年3月12

日）の集積データ［46例、MK-7962の曝露期間の中央値：228.5日間（範囲：171～313日間）］が含まれた。

個々の試験結果及び併合データの結果から、MK-7962は管理可能な安全性プロファイルを有し、忍容性は概して良好であることが示された。MK-7962の投与によりヘモグロビン増加及び血小板減少症との関連が確認されているが、いずれの事象もMK-7962の用量調整により管理可能であった。さらに、併合 B で観察された MK-7962の長期間の安全性プロファイルは、003試験（24週間二重盲検投与期、延長二重盲検投与期）及び併合 A（24週間二重盲検投与期）で観察された安全性所見と概して類似していた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象（重篤な出血事象を含む）並びに投与中止に至った有害事象についての事象発現までの観察人年で調整した発現率による評価から、これらの事象の発現率に経時的な上昇傾向は示唆されなかった。また、非日本人 PAH 患者と比較して、日本人 PAH 患者に日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、MK-7962は、PAH 患者に対して高い有効性を示し、安全性も管理可能であることから、今回申請する効能又は効果（案）を「肺動脈性肺高血圧症」と設定した。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

MK-7962の効能又は効果に関連する注意（案）及び設定根拠を[表 1.8.2-1]に示した。

表 1.8.2-1　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。	本剤の適正使用に対する注意喚起をするために設定した。
5.2「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.1、17.1.2参照］	海外及び国内臨床試験では、各試験の組入れ基準に従い、全ての PAH 患者を網羅していないことから、適応患者の選択に関する注意事項として設定した。

なお、審査の過程において効能又は効果に関連する注意（案）は以下の記載となった。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は肺血管拡張薬による治療を受けている患者に適用を考慮すること。

5.2 本剤の使用にあたっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、併用薬等）を十分に理解した上で、最新の治療ガイドライン等を参考に投与の要否を検討すること。［17.1.1、17.1.2参照］

5.3 肺動脈性肺高血圧症の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投

与が適切と判断される患者のみに使用すること。

5.4 WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

通常、成人にはソタテルセプト（遺伝子組換え）として初回に0.3 mg/kg を投与し、2回目以降は0.7 mg/kg に増量し、3週間ごとに皮下投与する。

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

本承認申請の用法及び用量（案）は、第Ⅲ相試験（003試験）でのプラセボに対する MK-7962の優れた有効性、良好な安全性プロファイル、並びに海外第Ⅰ相、第Ⅱ相試験及び003試験のデータを用いた E-R 解析及び PK/PD 解析の結果によって支持された。

003試験では、PAH の基礎治療に MK-7962を上乗せ投与した場合、プラセボと比較して、ベースラインからの6MWD（主要評価項目）、複合項目、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC の有意な改善が認められ、死亡リスクが有意に低下するとともに、臨床的悪化までの時間が延長した[2.7.3.2.3 項]。さらに、E-R 解析及び PK/PD 解析から、0.7 mg/kg での曝露量で6MWD、PVR 及び NT-proBNP の改善、並びにヘモグロビン値の上昇の最大反応に近づくことが示され、承認申請にかかる推奨用法及び用量である0.7 mg/kg の適切性が裏付けられた。MK-7962の薬物動態、曝露－反応関係及び PK/PD 関係に臨床的に意味のある影響を及ぼす内因性及び外因性要因は認められなかったため、全対象集団で同一の用法及び用量（開始用量0.3 mg/kg、維持用量0.7 mg/kg）を設定することは適切と考えられた。

日本人被験者（019試験及び020試験）データを加えて、母集団薬物動態解析を再度実施した結果、日本人と非日本人被験者との間で薬物動態に明確な人種差は認められなかった[2.7.2.3.3.6 項]。さらに、日本人患者における非日本人患者と一貫した有効性（ベースラインからの24週時の PVR、6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP の変化量）が認められており[2.7.3.3.3 項]、020試験において日本人特有の安全性に関する懸念はなかった[2.7.4.5.1 項]。したがって、日本人 PAH 患者においても同一の用法及び用量（案）を設定することは適切と考えられる。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

MK-7962の用法及び用量に関連する注意（案）及び設定根拠を[表 1.8.3-1]に示した。

表 1.8.3-1　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

<table>
<tr><th>用法及び用量に関連する注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>7.1 下記の体重別投与量表を参照し、50 mg/mL に調製した本剤を投与すること。

表1　体重別投与量（0.3 mg/kg）
<table>
<tr><th>体重（kg）</th><th>投与量（mL）</th><th>標準分量バイアル</th></tr>
<tr><td>30.0 - 40.8</td><td>0.2</td><td rowspan="9">45 mg</td></tr>
<tr><td>40.9 - 57.4</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>57.5 - 74.1</td><td>0.4</td></tr>
<tr><td>74.2 - 90.8</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>90.9 - 107.4</td><td>0.6</td></tr>
<tr><td>107.5 - 124.1</td><td>0.7</td></tr>
<tr><td>124.2 - 140.8</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>140.9 - 157.4</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>157.5 - 174.1</td><td>1.0</td><td rowspan="2">60 mg</td></tr>
<tr><td>174.2 - 180.0</td><td>1.1</td></tr>
</table>
表2　体重別投与量（0.7 mg/kg）
<table>
<tr><th>体重（kg）</th><th>投与量（mL）</th><th>標準分量バイアル</th></tr>
<tr><td>30.0 - 31.7</td><td>0.4</td><td rowspan="6">45 mg</td></tr>
<tr><td>31.8 - 38.9</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>39.0 - 46.0</td><td>0.6</td></tr>
<tr><td>46.1 - 53.2</td><td>0.7</td></tr>
<tr><td>53.3 - 60.3</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>60.4 - 67.4</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>67.5 - 74.6</td><td>1.0</td><td rowspan="3">60 mg</td></tr>
<tr><td>74.7 - 81.7</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td>81.8 - 88.9</td><td>1.2</td></tr>
<tr><td>89.0 - 96.0</td><td>1.3</td><td rowspan="6">2 x 45 mg</td></tr>
<tr><td>96.1 - 103.2</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td>103.3 - 110.3</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>110.4 - 117.4</td><td>1.6</td></tr>
<tr><td>117.5 - 124.6</td><td>1.7</td></tr>
<tr><td>124.7 - 131.7</td><td>1.8</td></tr>
<tr><td>131.8 - 138.9</td><td>1.9</td><td rowspan="6">2 x 60 mg</td></tr>
<tr><td>139.0 - 146.0</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>146.1 - 153.2</td><td>2.1</td></tr>
<tr><td>153.3 - 160.3</td><td>2.2</td></tr>
<tr><td>160.4 - 167.4</td><td>2.3</td></tr>
<tr><td>167.5 以上</td><td>2.4</td></tr>
</table></td><td>本剤の用量は、単位体重に基づく2つの用量 0.3 mg/kg 及び0.7 mg/kg を設定しており、各用量を適切に調整及び投与するための情報提供として、体重別投与量表を設定した。
また、体重及び投与量に応じて、使用量に不足が生じないように、選択可能な標準的バイアルを参照情報として表に記載した。</td></tr>
<tr><td>7.2 本剤の投与は、以下に留意の上、投与開始、増量及び用量調整を行うこと。

7.2.1投与開始及び増量時

本剤の投与開始にあたっては、ヘモグロビン値及び血小板数を確認すること。ヘモグロビン値に関しては、投与開始後に2 g/dL を超える急速な増加が報告されている。また、血小板数が50,000/mm^{3}未満の場合は投与開始しない。

2回目以降の0.7 mg/kg への増量にあたっては、ヘモグロビン値及び血小板数を確認すること。用量調整の必要性がない限り、0.7 mg/kg を継続すること。</td><td>本剤の投与と、ヘモグロビン増加及び血小板減少症との関連が確認されていることから、PAH患者に対するリスク・ベネフィットを考慮した用量調整基準を設定した。

海外及び国内臨床試験で、本剤の投与によるヘモグロビン値の増加及び血小板数の減少が報告されている[2.7.4 項]。また、臨床試験では血小板数が50,000/mm^{3}未満の場合を除外基準としていた。これらを踏まえ、適切な状態の患者に投与することを注意喚起するため、本剤の投与開始前にヘモグロビン値及び血小板数を確認することとし、血小板数が50,000/mm^{3}未満の場合は投与開始しないこととした。さらに、0.7 mg/kg への増量の際にもヘモグロビン値及び血小板数を確認することとした。

E-R 解析及び PK/PD 解析より、0.7 mg/kg での曝</td></tr>
</table>

	露量で6MWD、PVR 及び NT proBNP の改善、並びにヘモグロビン値の上昇の最大反応に近づくことが示され、承認申請にかかる推奨用量である0.7 mg/kg の適切性が裏付けられた。このことを踏まえ、本剤のベネフィットを最大化するため、用量調整の必要性がない限り、0.7 mg/kg を継続することとした。
7.2.2ヘモグロビン値の増加又は血小板数減少による用量調整 基準値上限（ULN）より2 g/dL を上回るヘモグロビン値の増加及び50,000/mm^{3}未満の血小板数減少が報告されているため、本剤投与初回から5回目まで又はヘモグロビン値及び血小板数が安定しない場合はより長い期間、本剤投与前に毎回ヘモグロビン値及び血小板数を確認すること。また、本剤投与中は定期的にヘモグロビン値及び血小板数を確認し、用量調整の必要性を判断すること。 次の場合には、本剤の投与を3週間延期すること。 ・　ヘモグロビン値の増加が前回の投与時から2.0 g/dL を超え、かつ ULN を上回る ・　ヘモグロビン値の増加がベースライン値から4.0 g/dL を超える ・　ヘモグロビン値が ULN より2.0 g/dL を超える値に増加する ・　血小板数が50,000/mm^{3}未満に減少する 前回の投与から9週間を超える場合は、本剤の用量を0.3 mg/kg で再開すること。	003試験及び020試験のいずれにおいても、初回投与後にヘモグロビン値の増加が確認された。ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、9週目（投与延期・中止がない場合、4回目の投与に相当）まで緩やかな増加がみられ、その後の変化量の平均値は概ね安定していた[2.7.4.2.1.5.1.2.1 項]。 血小板数のベースラインからの変化量の平均値は、003試験では12週目（投与延期・中止がない場合、5回目の投与に相当）まで減少がみられ、その後の変化量の平均値は概ね安定していた。020試験では3週目にベースラインからの増加がみられたが、その後の変化量の平均値は投与前値付近での変動を示し、著しい減少はみられなかった[2.7.4.2.1.5.1.2.2 項]。 上記のヘモグロビン値及び血小板数の経時的推移を考慮し、本剤投与初回から5回目まで本剤投与前に毎回ヘモグロビン値及び血小板数を確認することとした。また、個々の患者の状態に応じたモニタリングを行った上で適切に用量調整するため、ヘモグロビン値及び血小板数が安定しない場合はより長い期間、本剤投与前に毎回ヘモグロビン値及び血小板数を確認することとした。さらに、本剤投与中は定期的にヘモグロビン値及び血小板数を確認し、用量調整の必要性を判断することとした。 003試験及び020試験で設定したヘモグロビン増加及び血小板数減少による用量調整基準[付録 2.7.6.3.1-10] [付録 2.7.6.3.1-11] [付録 2.7.6.3.1-26]により、いずれの事象も管理可能であった。従って、臨床試験の用量調整基準を基に、医療現場での実行可能性と患者のベネフィット・リスクを考慮し、左記のヘモグロビン値の増加、血小板数の減少による投与延期及び再開の基準を設定した。
7.3 投与予定日に本剤を投与出来なかった場合は、可能な限り速やかに投与すること。本剤の投与予定日から実際の投与日が3日を超えた場合は、そこから3週間の投与間隔を維持するようにスケジュールを調整すること。	海外及び国内臨床試験において投与予定日のずれの許容範囲を±3日と設定していたことに基づき、投与間隔が3週間から大きく乖離しないよう注意喚起として設定した。

なお、審査の過程において用法及び用量に関連する注意（案）は以下の記載となった。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与開始前及び投与中はヘモグロビン値及び血小板数を測定すること。少なくとも、本剤の投与5回目まで並びにその後もヘモグロビン値及び血小板数が安定するまでの間は、各投与前にヘモグロビン値及び血小板数を測定すること。それ以降も本剤投与中は定期的にヘモグロビン値及び血小板数を測定すること。

7.2 本剤の投与中は、下記7.3を参照の上、増量、維持又は投与の延期を行うこと。用量調整の必要性がない限り、維持用量（0.7 mg/kg）を継続すること。

7.3 次のいずれかに該当する場合は、本剤の投与を3週間延期すること。

- ヘモグロビン値の増加が前回の投与時から2.0 g/dL を超え、かつ基準値上限（ULN）を上回る。
- ヘモグロビン値の増加がベースライン値から4.0 g/dL を超える。
- ヘモグロビン値が ULN より2.0 g/dL を超える値に増加する。
- 血小板数が50,000/mm^3未満に減少する。

7.4 血小板数が50,000/mm^3未満に減少後に本剤の投与を再開する場合及び前回投与からの投与間隔が9週間を超える場合、初回用量（0.3 mg/kg）から投与を再開すること。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8.4-1]に示す。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 本剤の投与開始前の血小板数が50,000/mm^{3}未満の患者［9.1.2参照］	2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与後に過敏症を起こす可能性があるため設定した。 2.2 本剤の投与開始前の血小板数が50,000/mm^{3}未満の患者では出血のリスクが高いため設定した。
8. 重要な基本的注意	8.1 本剤投与によるヘモグロビン増加及び血小板減少症が認められている。本剤投与中は、定期的にヘモグロビン値及び血小板数を確認し、患者の状態をモニタリングすること。 8.2 肺血行動態の明らかな悪化が認められていないにもかかわらず、原因不明の低酸素症の発現や悪化が認められた場合には、肺内右左シャントの可能性も考慮し、コントラスト心エコー検査等による原因精査を考慮する等、適切に対応すること。［15.1.3参照］	8.1 本剤投与によるヘモグロビン増加及び血小板減少症が認められているため、本剤投与中は定期的にヘモグロビン値及び血小板数を確認する必要があるため設定した。 8.2 本剤投与後に原因不明の低酸素症の発現や悪化が認められた場合には、肺内右左シャントの可能性も考慮する必要があるため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意		
9.1 合併症・既往歴等のある患者	9.1.1 赤血球増加症の患者 血栓塞栓症又は過粘稠度症候群の発現リスクが高まるおそれがある。［11.1.3参照］ 9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者［血小板凝集抑制作用を有する薬剤若しくは抗凝固薬を投与している患者又は血小板数が低値の患者（投与開始前の血小板数が50,000/mm^{3}未満の患者を除く）］ 出血のリスクが高まるおそれがある。［2.2、11.1.1、15.1.1参照］	9.1.1 赤血球増加症の患者では、血栓塞栓又は過粘稠度症候群の発現リスクが高まるおそれがあることから設定した。 9.1.2 血小板凝集抑制作用を有する薬剤若しくは抗凝固薬を投与している患者又は血小板数が低値の患者（投与開始前の血小板数が50,000/mm^{3}未満の患者を除く）では、出血のリスクが高まるおそれがあるため設定した。
9.4 生殖能を有する者	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4ヵ月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。生殖可能な年齢の患者には、本剤投与による受胎能への潜在的リスクについて説明すること。動物実験において、雌ラットでは、ヒトの9倍以上の曝露量で妊娠率が低下し、着床前後の胚損失率の増加及び同腹児数の減少がみられた。また、21倍の曝露量では、性周期の延長がみられた。［9.5	妊婦に本剤を投与した臨床データはないが、動物実験での胎児毒性が観察されたことから避妊の必要性について注意喚起するため設定した。また、避妊期間は本剤の半減期（約21日）に基づき最終投与後4ヵ月間を設定した。 また、動物実験（ラット）で、雌の妊娠率の低下及び胚損失率の増加がみられたため生殖可能な年齢の患者に潜在的リスクを

	参照］	説明するため設定した。
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。本剤を投与する場合は、胎児への潜在的リスクについて説明すること。動物実験において、妊娠ラット及びウサギにそれぞれヒトの4倍及び0.6倍以上の曝露量に相当する用量で投与したとき、胎児体重の減少、骨化遅延、並びに吸収胚数及び着床後胚損失率の増加がみられた。ラットでは、15倍の曝露量で、胎児に骨格変異（過剰肋骨数の増加及び胸椎又は腰椎数の変化）の増加が認められた。［9.4参照］	妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないこと、動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性が観察されたことから設定した。
9.6 授乳婦	本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間は授乳を避けさせること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトの2倍以上の曝露量に相当する用量で授乳期間中に母ラットにソタテルセプトを投与したとき、授乳中の児において体重減少及び性成熟の遅延がみられたことから、本剤の乳汁移行が示唆されている。	授乳婦への投与経験はないが、動物実験では本剤を授乳期間中に投与したラットの児で体重減少及び性成熟の遅延がみられ、本剤の乳汁移行が示唆されたことから設定した。
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。幼若ラットを用いた反復投与試験において、成熟ラットと比較してソタテルセプトの毒性の増強が生後7～91日に認められたことから、本剤投与により小児における臓器発達（副腎、腎臓及び雄性生殖器）に影響が認められる可能性がある。	小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。動物実験（幼若ラット）で成熟ラットと比較して毒性の増強が認められたため記載した。
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。	本剤の副作用に共通する注意事項として設定した。
11.1 重大な副作用	11.1.1 出血（頻度不明） 後腹膜血腫、胃腸出血等の重篤な出血があらわれることがある。［9.1.2、15.1.1参照］ 11.1.2 血小板減少症（4.3%）、血小板数減少（1.0%） 11.1.3 ヘモグロビン増加（9.1%）、赤血球増加症（1.4%）、ヘマトクリット増加（0.5%） ［9.1.1参照］	海外第Ⅲ相試験（003試験）及び国内第Ⅲ相試験（020試験）において認められ、特に注意が必要な副作用を設定した。 発現割合は、003試験及び020試験の併合データに基づき記載した。また、020試験データは、有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2024年3月12日）の集積データを用いた。なお、出血に関しては後腹膜血腫、胃腸出血等が上記試験以外で認められたため頻度不明とした。

<table>
<tr>
<td>11.2 その他の副作用</td>
<td>
<table>
<tr><th></th><th>3%以上</th><th>3%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>眼瞼紅斑</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>高血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td>鼻出血</td><td></td><td>肺内右左シャント</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>毛細血管拡張症</td><td>紅斑、手掌紅斑、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹</td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>注射部位疼痛</td><td>注射部位紅斑、注射部位発疹</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>003試験及び020試験の併合データに基づき3%以上の副作用を記載し、3%未満の副作用については医学的に重要と判断した副作用を記載した。また、020試験データは、有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2024年3月12日）の集積データを用いた。なお、肺内右左シャントは、上記試験以外で認められたため頻度不明とした。</td>
</tr>
<tr>
<td>13. 過量投与</td>
<td>13.1 処置
本剤は血液透析により体内から除去されない。［16.6.1参照］</td>
<td>13.1 本剤は血液透析により体内から除去されないことを記載して注意喚起するため設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>14. 適用上の注意</td>
<td>14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 冷蔵庫からバイアルを取り出し、約15分間放置して室温に戻してから調製すること。
14.1.2 本剤の性状が白色の塊又は粉末であるかを確認し、異常を認めた場合は使用しないこと。
14.1.3 注射用水で本剤を溶解する。
45 mg の場合、1バイアル当たり 1.0 mL の注射用水を注入する。
60 mg の場合、1バイアル当たり 1.3 mL の注射用水を注入する。
最終濃度は50 mg/mL となる。
<table>
<tr><th>調製に用いるバイアル</th><th>1バイアル当たりに注入する注射用水の液量</th><th>最終濃度</th><th>採取可能液量</th></tr>
<tr><td>45 mg バイアル</td><td>1.0 mL</td><td>50 mg/mL</td><td>0.9 mL</td></tr>
<tr><td>60 mg バイアル</td><td>1.3 mL</td><td>50 mg/mL</td><td>1.2 mL</td></tr>
</table>
14.1.4 バイアルは緩やかに渦を描くように回して本剤を溶解する。振盪したり激しく撹拌したりしないこと。
14.1.5 気泡が消失するまでバイアルを最大3分間放置する。バイアルの縁の周りに発生したわずかな泡沫（小さな気泡）は問題がない。
14.1.6 溶解後の液は大きな気泡がなく、澄明～乳白光を呈する、無色～微黄褐色であり、塊や粉末がな</td>
<td>14.1 本剤は用時溶解の注射剤であり、本剤の凍結乾燥粉末が完全に溶解され、適切に調製及び投与されるように、調製法や手順の注意について記載した。なお、一般的な注意事項として、本剤及び溶解後の液の外観に異常を認める場合には使用しないこととした。また、各バイアルの溶解時の最終濃度及び採取可能液量を記載した。
14.2 投与時に用いるシリンジ、注射部位及び注意点について記載した。</td>
</tr>
</table>

	いことを目視で確認すること。 14.1.7 溶解後は速やかに使用すること。すぐに使用できない場合は室温で保管し、4時間以上経過したものは廃棄すること。 14.2 薬剤投与時の注意 注射部位は、腹部（臍から5 cm以上離すこと）、大腿上部、又は上腕部とし、瘢痕、圧痛又は挫傷のある部位を避けること。投与ごとに注射部位を変更して皮下注射する。	
15. その他の注意		
15.1 臨床使用に基づく情報	15.1.1 海外第Ⅲ相試験（003試験）では、重篤な出血関連の有害事象（胃腸出血、頭蓋内出血等）が本剤群で4%、プラセボ群で1%と報告された。また、重篤な出血事象が発現した患者では、プロスタサイクリン製剤による基礎療法若しくは抗血栓薬を使用している患者又は血小板数が低値である患者の割合が高かった。[9.1.2参照] 15.1.2 海外第Ⅲ相試験（003試験）において、24週間の治療期間に本剤を投与した163例中44例（27%）でソタテルセプトに対する抗薬物抗体の発現が認められた。このうち12例（27%）でソタテルセプトに対する中和抗体も陽性であった。また、国内第Ⅲ相試験（020試験）において、24週間の治療期間に本剤を投与した46例中18例（39%）でソタテルセプトに対する抗薬物抗体の発現が認められた。このうち6例（33%）でソタテルセプトに対する中和抗体も陽性であった。しかしながら、これら試験において、24週間の治療期間にわたって、抗薬物抗体により、ソタテルセプトの薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に関し、特定された臨床的な影響はなかった。 15.1.3 海外第Ⅲ相非盲検長期追跡調査試験（004試験）において、本剤投与中に肺動脈性肺高血圧症の肺血行動態は改善したが低酸素症を発現し、肺内右左シャントが確認された症例2例（0.5%未満）が報告されている。海外製造販売後においても低酸素症を発現し、肺内右左シャントが確認された本剤投与例が報告されている。[8.2参照]	15.1.1 003試験において、本剤群ではプラセボ群より高い発現割合で重篤な出血関連の有害事象がみられたため、発現状況及び患者情報を記載した。 15.1.2 003試験及び020試験での24週間の治療期間における免疫原性の結果及び臨床的な影響を記載した。 15.1.3 海外第Ⅲ相非盲検長期追跡調査試験（004試験）及び海外製造販売後において、低酸素症が発現し、肺内右左シャントが確認された本剤投与例が報告されていることから記載した。
15.2 非臨床試験に基づく情報	15.2.1 反復投与毒性試験において、ラットでは、ヒトの18倍の曝露量	15.2.1 動物実験（ラット及びサル）で認められた毒性所見を

	において、雄性生殖器（精巣輸出管及び精巣）、副腎及び腎臓への有害な影響がみられた。サルでは、ヒトの6倍以上の曝露量において、腎臓への有害な影響がみられた。 15.2.2 雄ラットを用いた受胎能試験では、ヒトの0.5倍以上の曝露量で、生殖器（精巣輸出管、精巣及び精巣上体）への回復性のない組織学的な影響がみられ、20倍の曝露量では、回復性のある受胎能の低下が認められた。	記載した。 15.2.2 動物実験（雄ラット）で生殖器への影響及び回復性のある受胎能の低下が認められたため記載した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　　一般的名称（JAN）

日本における医薬品一般的名称（JAN）は、令和6年7月22日付医薬薬審発0722第1号により通知された（登録番号305-6-B13）。

1.9.2　　国際一般名（INN）

r-INN は、sotatercept として List 64（WHO Drug Information, 2010, Vol. 24, No. 3, p279）に収載された。

写

医薬薬審発 0722 第１号
令 和 ６ 年 ７ 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

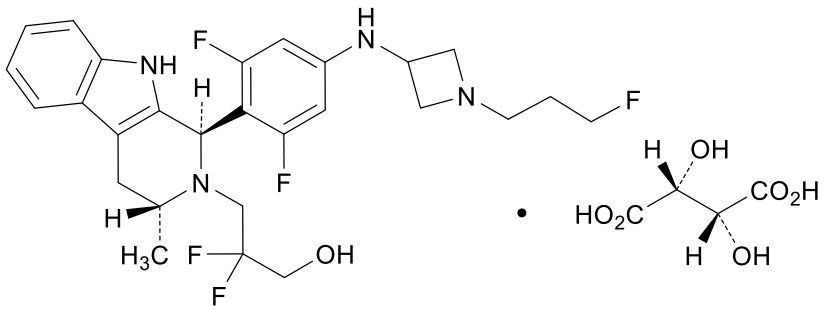
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 305-5-B1

JAN（日本名）：ギレデストラント酒石酸塩

JAN（英　名）：Giredestrant Tartrate



$C_{27}H_{31}F_5N_4O \cdot C_4H_6O_6$

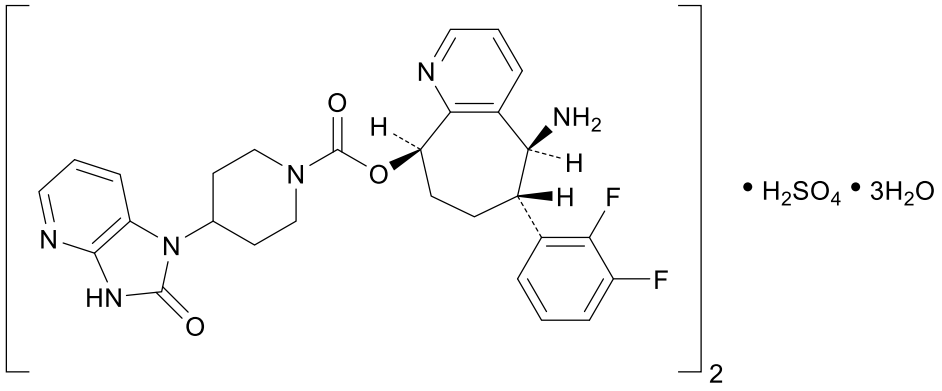
3-[(1*R*,3*R*)-1-(2,6-ジフルオロ-4-{[1-(3-フルオロプロピル)アゼチジン-3-イル]アミノ}フェニル)-3-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[3,4-*b*]インドール-2-イル]-2,2-ジフルオロプロパン-1-オール　一-(2*R*,3*R*)-酒石酸塩

3-[(1*R*,3*R*)-1-(2,6-Difluoro-4-{[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]amino}phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl]-2,2-difluoropropan-1-ol mono-(2*R*,3*R*)-tartrate

登録番号 305-6-B1

JAN（日本名）：リメゲパント硫酸塩水和物

JAN（英　名）：Rimegepant Sulfate Hydrate



$(C_{28}H_{28}F_2N_6O_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 3H_2O$

4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(5*S*,6*S*,9*R*)-5-アミノ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5*H*-シクロヘプタ[*b*]ピリジン-9-イル　ヘミ硫酸塩セスキ水和物

(5*S*,6*S*,9*R*)-5-Amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate hemisulfate sesquihydrate

登録番号 305-6-B2

JAN（日本名）：ニポカリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Nipocalimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLLESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFTFS  TYAMGWVRQA  PGKGLEWVSS          50
IGASGSQTRY  ADSVKGRFTI  SRDNSKNTLY  LQMNSLRAED  TAVYYCARLA         100
IGDSYWGQGT  MVTVSSASTK  GPSVFPLAPS  SKSTSGGTAA  LGCLVKDYFP         150
EPVTVSWNSG  ALTSGVHTFP  AVLQSSGLYS  LSSVVTVPSS  SLGTQTYICN         200
VNHKPSNTKV  DKKVEPKSCD  KTHTCPPCPA  PELLGGPSVF  LFPPKPKDTL         250
MISRTPEVTC  VVVDVSHEDP  EVKFNWYVDG  VEVHNAKTKP  REEQYASTYR         300
VVSVLTVLHQ  DWLNGKEYKC  KVSNKALPAP  IEKTISKAKG  QPREPQVYTL         350
PPSREEMTKN  QVSLTCLVKG  FYPSDIAVEW  ESNGQPENNY  KTTPPVLDSD         400
GSFFLYSKLT  VDKSRWQQGN  VFSCSVMHEA  LHNHYTQKSL  SLSPGK             446
```

L 鎖

```
QSALTQPASV  SGSPGQSITI  SCTGTGSDVG  SYNLVSWYQQ  HPGKAPKLMI          50
YGDSERPSGV  SNRFSGSKSG  NTASLTISGL  QAEDEADYYC  SSYAGSGIYV         100
FGTGTKVTVL  GQPKAAPSVT  LFPPSSEELQ  ANKATLVCLI  SDFYPGAVTV         150
AWKADSSPVK  AGVETTTPSK  QSNNKYAASS  YLSLTPEQWK  SHKSYSCQVT         200
HEGSTVEKTV  APTECS                                                216
```

L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 K446：部分的プロセシング

H 鎖 C219 – L 鎖 C215，H 鎖 C225 – H 鎖 C225，H 鎖 C228 – H 鎖 C228：ジスルフィド結合

$C_{6278}H_{9746}N_{1674}O_{1994}S_{46}$（4 本鎖）

H 鎖 $C_{2152}H_{3348}N_{576}O_{664}S_{17}$

L 鎖 $C_{987}H_{1529}N_{261}O_{333}S_{6}$

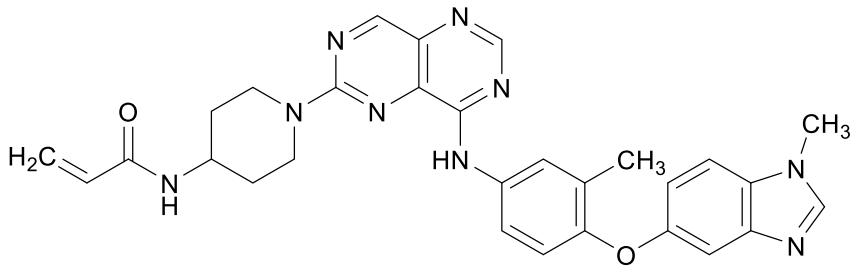
ニポカリマブは，遺伝子組換え抗新生児型 Fc 受容体（FcRn）モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来し，H 鎖の 1 個のアミノ酸残基が置換（N296A）されている．ニポカリマブは，CHO 細胞により産生される．ニポカリマブは，446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成されるタンパク質である．

Nipocalimab is a recombinant anti-neonatal Fc receptor (FcRn) monoclonal antibody derived from human IgG1, whose amino acid residue in the H-chain is substituted at 1 position (N296A). Nipocalimab is produced in CHO cells. Nipocalimab is a protein composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 216 amino acid residues each.

登録番号 305-6-B3

JAN（日本名）：ゾンゲルチニブ

JAN（英　名）：Zongertinib



$C_{29}H_{29}N_9O_2$

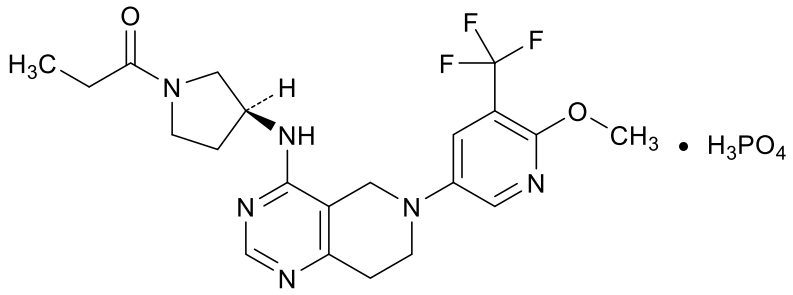
N-[1-(8-{3-メチル-4-[(1-メチル-1*H*-1,3-ベンゾイミダゾール-
5-イル)オキシ]アニリノ}ピリミド[5,4-*d*]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

N-[1-(8-{3-Methyl-4-[(1-methyl-1*H*-1,3-benzimidazol-
5-yl)oxy]anilino}pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]prop-2-enamide

登録番号 305-6-B5

JAN（日本名）：レニオリシブリン酸塩

JAN（英　名）：Leniolisib Phosphate



$C_{21}H_{25}F_3N_6O_2 \cdot H_3PO_4$

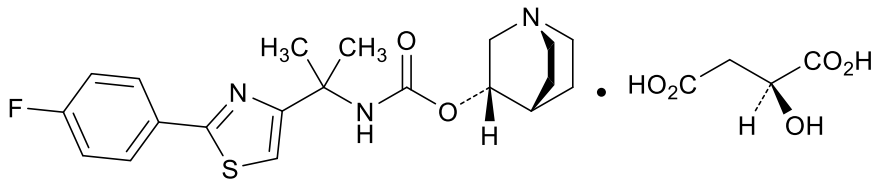
1-[(3*S*)-3-({6-[6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル}アミノ)ピロリジン-1-イル]プロパン-1-オン　一リン酸塩

1-[(3*S*)-3-({6-[6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)pyrrolidin-1-yl]propan-1-one monophosphate

登録番号 305-6-B7

JAN（日本名）：ベングルスタットリンゴ酸塩

JAN（英　名）：Venglustat Malate



$C_{20}H_{24}FN_3O_2S \cdot C_4H_6O_5$

N-{2-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]プロパン-2-イル}カルバミン酸(3*S*)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル　一-(2*S*)-リンゴ酸塩

(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl *N*-{2-[2-(4-fluorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]propan-2-yl}carbamate mono-(2*S*)-malate

登録番号 305-6-B8

JAN（日本名）：ドスタルリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Dostarlimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYDMSWVRQA PGKGLEWVST     50
ISGGGSYTYY QDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASPY     100
YAMDYWGQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP     150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTKTYTCN     200
VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS     250
RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTYRVVS     300
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS     350
QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF     400
FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS LGK            443
```

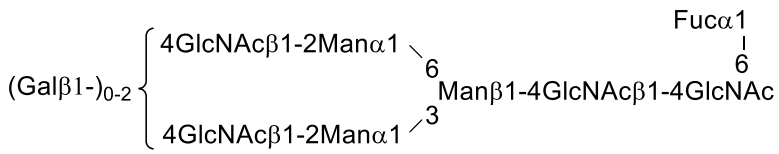
L 鎖

```
DIQLTQSPSF LSAYVGDRVT ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW     50
ASTLHTGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQH YSSYPWTFGQ     100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV     150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG     200
LSSPVTKSFN RGEC                                           214
```

H 鎖 N293：糖鎖結合；H 鎖 K443：部分的プロセシング

H 鎖 C130 – L 鎖 C214，H 鎖 C222 – H 鎖 C222，H 鎖 C225 – H 鎖 C225：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6420}H_{9832}N_{1680}O_{2014}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2160}H_{3316}N_{566}O_{675}S_{17}$

L 鎖 $C_{1050}H_{1604}N_{274}O_{332}S_5$

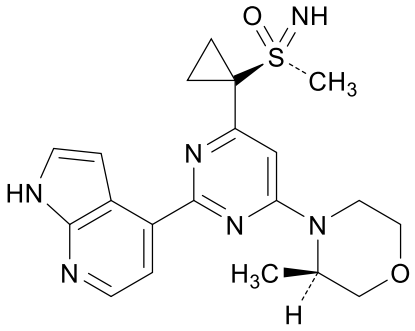
ドスタルリマブは，遺伝子組換え抗 PD-1 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG4 に由来する．H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S224P）されている．ドスタルリマブは，CHO 細胞により産生される．ドスタルリマブは，443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量 : 約 147,000）である．

Dostarlimab is a recombinant anti-PD-1 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residue is substituted at 1 position (S224P). Dostarlimab is produced in CHO cells. Dostarlimab is a glycoprotein (molecular weight: ca.147,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 443 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 305-6-B9

JAN（日本名）：セラーラセルチブ

JAN（英　名）：Ceralasertib



$C_{20}H_{24}N_6O_2S$

(*R*)-イミノ(メチル)(1-{6-[(3*R*)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-(1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル}シクロプロピル)-λ^6-スルファノン

(*R*)-Imino(methyl)(1-{6-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl}cyclopropyl)-λ^6-sulfanone

登録番号 305-6-B12

JAN（日本名）：セトレリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cetrelimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
QVQLVQSGAE  VKKPGSSVKV  SCKASGGTFS  SYAISWVRQA  PGQGLEWMGG        50
IIPIFDTANY  AQKFQGRVTI  TADESTSTAY  MELSSLRSED  TAVYYCARPG       100
LAAAYDTGSL  DYWGQGTLVT  VSSASTKGPS  VFPLAPCSRS  TSESTAALGC       150
LVKDYFPEPV  TVSWNSGALT  SGVHTFPAVL  QSSGLYSLSS  VVTVPSSSLG       200
TKTYTCNVDH  KPSNTKVDKR  VESKYGPPCP  PCPAPEFLGG  PSVFLFPPKP       250
KDTLMISRTP  EVTCVVVDVS  QEDPEVQFNW  YVDGVEVHNA  KTKPREEQFN       300
STYRVVSVLT  VLHQDWLNGK  EYKCKVSNKG  LPSSIEKTIS  KAKGQPREPQ       350
VYTLPPSQEE  MTKNQVSLTC  LVKGFYPSDI  AVEWESNGQP  ENNYKTTPPV       400
LDSDGSFFLY  SRLTVDKSRW  QEGNVFSCSV  MHEALHNHYT  QKSLSLSLGK       450
```

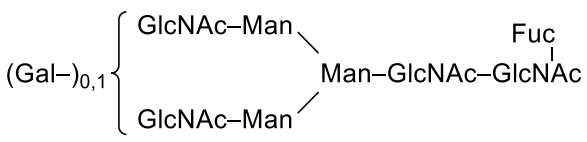
L 鎖

```
EIVLTQSPAT  LSLSPGERAT  LSCRASQSVR  SYLAWYQQKP  GQAPRLLIYD        50
ASNRATGIPA  RFSGSGSGTD  FTLTISSLEP  EDFAVYYCQQ  RNYWPLTFGQ       100
GTKVEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNNFY  PREAKVQWKV       150
DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG       200
LSSPVTKSFN  RGEC                                               214
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N300：糖鎖結合；H 鎖 K450：部分的プロセシング

H 鎖 C137 – L 鎖 C214，H 鎖 C229 – H 鎖 C229，H 鎖 C232 – H 鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6436}H_{9954}N_{1710}O_{2026}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）
H 鎖 $C_{2179}H_{3368}N_{572}O_{681}S_{16}$
L 鎖 $C_{1039}H_{1613}N_{283}O_{332}S_{5}$

セトレリマブは，遺伝子組換え抗 PD-1 モノクローナル抗体であり，ヒト IgG4 に由来し，H 鎖の 1 個のアミノ酸残基が置換（S231P）されている．セトレリマブは，CHO 細胞により産生される．セトレリマブは，450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

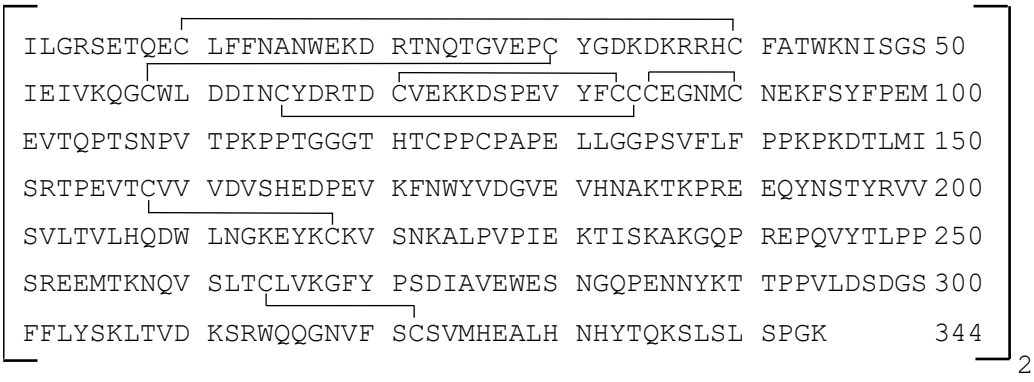
Cetrelimab is a recombinant anti-PD-1 monoclonal antibody derived from human IgG4, whose amino acid residue in the H-chain is substituted at 1 position (S231P). Cetrelimab is produced in CHO cells. Cetrelimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 450 amino acid residues each, and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 305-6-B13

JAN（日本名）：ソタテルセプト（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Sotatercept (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

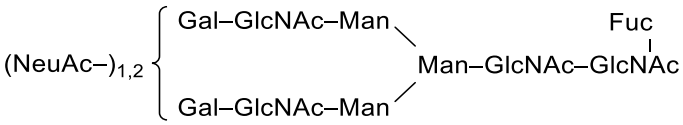


K344：部分的プロセシング；N23，N46，N194：糖鎖結合；T106，S107，T111，T116，T122：推定糖鎖結合

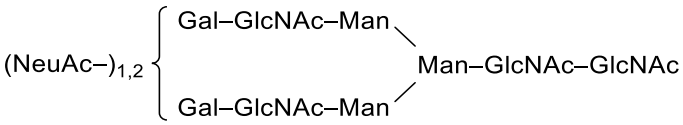
C123 – C123，C126 – C126：サブユニット間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

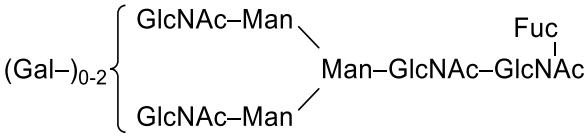
N23



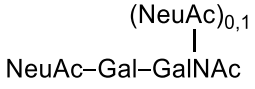
N46



N194



T106，S107，T111，T116，T122



$C_{3448}H_{5264}N_{920}O_{1058}S_{42}$（タンパク質部分，二量体）
単量体　$C_{1724}H_{2634}N_{460}O_{529}S_{21}$

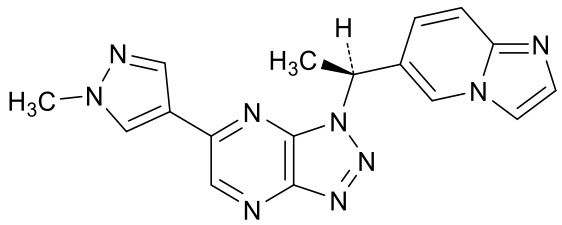
ソタテルセプトは，遺伝子組換え融合タンパク質であり，1～115 番目はヒトアクチビン受容体 IIA 型の細胞外ドメイン，116～119 番目はリンカー，また 120～334 番目は改変型ヒト IgG1 の Fc ドメイン（A227V）からなる．ソタテルセプトは，CHO 細胞により産生される．ソタテルセプトは，334 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 89,000）である．

Sotatercept is a recombinant fusion protein composed of an extracellular domain of human activin receptor type IIA at positions 1-115, linker at positions 116-119, and modified Fc domain of human IgG1 (A227V) at positions 120-334. Sotatercept is produced in CHO cells. Sotatercept is a glycoprotein (molecular weight: ca. 89,000) composed of 2 subunits consisting of 334 amino acid residues each.

登録番号 305-6-B14

JAN（日本名）：サボリチニブ

JAN（英　名）：Savolitinib



$C_{17}H_{15}N_9$

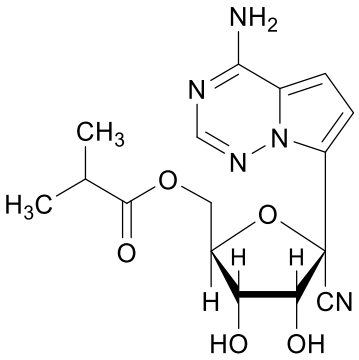
1-[(1*S*)-1-(イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-6-イル)エチル]-6-
(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピラジン

1-[(1*S*)-1-(Imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)ethyl]-6-
(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyrazine

登録番号 305-6-B15

JAN（日本名）：オベルデシビル

JAN（英　名）：Obeldesivir



$C_{16}H_{19}N_5O_5$

6-(2-メチルプロパン酸)2-*C*-(4-アミノピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2,5-アンヒドロ-D-アルトロノニトリル

2-*C*-(4-Aminopyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-altrononitrile 6-(2-methylpropanoate)

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

目次

頁
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2
1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2
1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ 6

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ソタテルセプト（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>本質：ソタテルセプトは，遺伝子組換え融合タンパク質であり，1～115番目はヒトアクチビン受容体 IIA 型の細胞外ドメイン，116～119番目はリンカー，また120～334番目は改変型ヒト IgG1の Fc ドメイン（A227V）からなる．ソタテルセプトは，CHO 細胞により産生される．ソタテルセプトは，334個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約89,000）である．</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>肺動脈性肺高血圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはソタテルセプト（遺伝子組換え）として初回に0.3 mg/kg を投与し、2回目以降は0.7 mg/kg に増量し、3週間ごとに皮下投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ソタテルセプト（遺伝子組換え）
製剤：エアウィン皮下注用45 mg［1バイアル中にソタテルセプト（遺伝子組換え）として45 mg 含有］
エアウィン皮下注用60 mg［1バイアル中にソタテルセプト（遺伝子組換え）として60 mg 含有］</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット（雌雄）</td><td>皮下投与</td><td>>30</td></tr>
<tr><td>静脈内投与</td><td>>30</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サル（雌雄）</td><td>皮下投与</td><td>>50</td></tr>
<tr><td>静脈内投与</td><td>>30</td></tr>
</table>
亜急性・慢性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
（頻度）
投与経路</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>無毒性量
（mg/kg）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間
（週 1 回）
静脈内投与</td><td>0、1、10、30</td><td><1</td><td>30 mg/kg：
精子パラメータの変化（精子数減少）

10 mg/kg 以上：
精巣[a]／精巣上体の変化（ときに精巣重量の増加と関連）、精子パラメータの変化（運動性低下・精子断片化の増加）

1 mg/kg 以上：</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

					副腎[b]の変化（雌）
		3ヵ月間（週1回）皮下投与	0、0.3、3、30	3	30 mg/kg[c]：BUNの増加（軽微）、精子形成低下（軽微から中等度）、精巣萎縮（軽度、片側性、多巣性）、副腎皮質のうっ血（軽度、限局性又はびまん性）、副腎皮質の鉱質沈着、副腎重量の増加、膜性又は膜性増殖性糸球体腎炎（軽微）、好塩基性尿細管の増加（軽微から軽度）、尿細管の変性／萎縮（軽度／軽微）が腎臓近傍の体液貯留、腎臓重量の減少に関連
	サル	4週間（週1回）静脈内投与	0、1、10、30	≥30	特になし
		3ヵ月間（2週間間隔）皮下投与	0、10、30、50	30	50 mg/kg：腎臓の変化[d]（糸球体における多巣性又はびまん性の膜性増殖性細胞過形成、軽度から中等度）、尿細管の変化[e]（皮髄の線維化、単核細胞浸潤、好塩基性尿細管の増加、尿細管の拡張）
		27週間（2週間間隔）皮下投与	0、10、30、50	＜10	50 mg/kg：クレアチニン・BUNの増加（雌、軽度）、腎臓重量の増加、胸腺重量の減少[f] 30 mg/kg以上：脈絡叢（脳）の変化[g]、糸球体腎炎（膜性増殖性細胞過形成、軽微から中等度） 30 mg/kg：

					計画外の死亡（雌 2 匹）[h] 10 mg/kg 以上： 尿細管間質性腎炎(軽微からやや重度）[i]、腎臓の変色、胸腺リンパ球の枯渇（軽微から中等度）
		9 ヵ月間 （2 週間間隔又は 4 週間間隔） 皮下投与	10（2 週間間隔）、0、1、2.6, 10（4 週間間隔）	1	10 mg/kg（2 週間間隔）： 体重増加量の減少、腎臓重量の増加（雄） 10 mg/kg（4 週間間隔）以上： 尿潜血の増加（軽微）、腎臓の変化［膜性増殖性糸球体症（軽微から軽度）、皮髄境界部の基質沈着（軽微）、腎臓の肥大・変色・皮質表面の不整］、脾臓重量の減少 2.6 mg/kg（4 週間間隔）以上： BUN・クレアチニンの増加（軽微から軽度）、尿蛋白の増加（軽微）、腎臓の変化（雄 1 匹）（間質の炎症、小型の糸球体係蹄の増加）、脈絡叢（脳）の変化[g, j]、脾濾胞胚中心の大きさ及び数の減少（軽度から中等度、リンパ球の枯渇）、肝臓の単核細胞浸潤の増加（軽微）
	BUN：血中尿素窒素 a：精子肉芽腫及び変性（精細管の拡張、精細管内の精子細胞数減少、多核巨細胞） b：剖検所見として肥大／変色、病理組織学的所見として皮質／髄質の壊死。副腎重量の増加 c：回復期間後の剖検所見は、30 mg/kg でみられた精巣の無精子症のみであった d：回復傾向あり e：腎臓の変化による二次的な変化 f：胸腺でのリンパ球の枯渇と関連 g：泡沫状マクロファージ浸潤 h：円背位、削痩、接触時の冷感、自発運動の低下、被毛粗剛、重度の摂餌低下、脱				

	水、BUN 及びクレアチニンの中等度からやや重度の増加（背景対照値との比較）、腎臓の黄褐色化、尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎、胸腺リンパ球の枯渇、心筋壊死、膵臓の炎症、並びに副腎の赤色化がみられた i：発現頻度及び程度は用量依存的に増加 j：サル IgG、IgM あるいは C3の沈着と関連。有害ではないと評価
副作用	海外第Ⅲ相試験［STELLAR（003）試験］： プラセボ対照二重盲検比較試験において、肺動脈性肺高血圧症患者323例を対象に本剤（初回に0.3 mg/kg を投与、2回目以降は0.7 mg/kg に増量）又はプラセボを、他の肺動脈性肺高血圧症治療薬に上乗せして3週間ごとに皮下投与した。副作用は、試験終了時までに本剤を投与した163例中83例（50.9%）に認められた。主な副作用は、毛細血管拡張症25例（15.3%）、頭痛17例（10.4%）、鼻出血15例（9.2%）、注射部位疼痛10例（6.1%）及びヘモグロビン増加9例（5.5%）であった。 国内第Ⅲ相試験（020試験）： 非対照非盲検試験において、肺動脈性肺高血圧症患者46例を対象に本剤（初回に0.3 mg/kg を投与、2回目以降は0.7 mg/kg に増量）を、他の肺動脈性肺高血圧症治療薬に上乗せして3週間ごとに皮下投与した。副作用は、020試験の主要有効性解析時までに本剤を投与した46例中29例（63.0%）に認められた。主な副作用は、ヘモグロビン増加10例（21.7%）、鼻出血9例（19.6%）、頭痛7例（15.2%）及び毛細血管拡張症3例（6.5%）であった。
会社	MSD 株式会社　製剤：輸入

1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ソタテルセプト（遺伝子組換え）
販売名：	エアウィン皮下注用 45 mg、エアウィン皮下注用 60 mg
申請者：	MSD 株式会社
効能・効果：	肺動脈性肺高血圧症
用法・用量：	通常、成人にはソタテルセプト（遺伝子組換え）として初回に 0.3 mg/kg を投与し、2 回目以降は 0.7 mg/kg に増量し、3 週間ごとに皮下投与する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙 1 第 1 章参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 1 第 3 章参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 第 2 章参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ソタテルセプト（遺伝子組換え）を発現する製造用細胞株は、十分な特性解析がなされているげっ歯類細胞（CHO 細胞 [redacted] 株に由来する [redacted] 株は、バイオ医薬品を製造する際の宿主細胞としてよく用いられており、優れた安全性実績を有している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	別紙1第1章参照
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1第2章参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙1第3章参照

1　生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容

MCB[redacted]について内在性及び外来性感染性物質の試験を含む特性解析試験を実施し，WCB[redacted]について外来性感染性物質の試験を含む特性解析試験を実施した．[redacted]細胞の安全性特性解析試験を実施した．全ての結果は，あらかじめ設定した評価基準に適合しており，外来性感染性物質及び感染性レトロウイルスは存在しないことを確認した．特性解析結果を[表 1-1]から[表 1-3]に示す．

表 1-1　MCB[redacted]の特性解析

特性解析試験	判定基準	結果
[redacted]		

表 1-2　WCB の特性解析

特性解析試験	判定基準	結果
[redacted]		

表 1-3 [redacted] 特性解析試験

Characterization Test	Acceptance Criteria	Results
[redacted]		

2　製造工程の概要（フローチャート）

原薬の製造工程のフローチャートを[図 2-1]及び[図 2-2]に示す．ウイルス不活化／除去工程には下線を付す．

図 2-1　原薬製造における培養工程のフローチャート

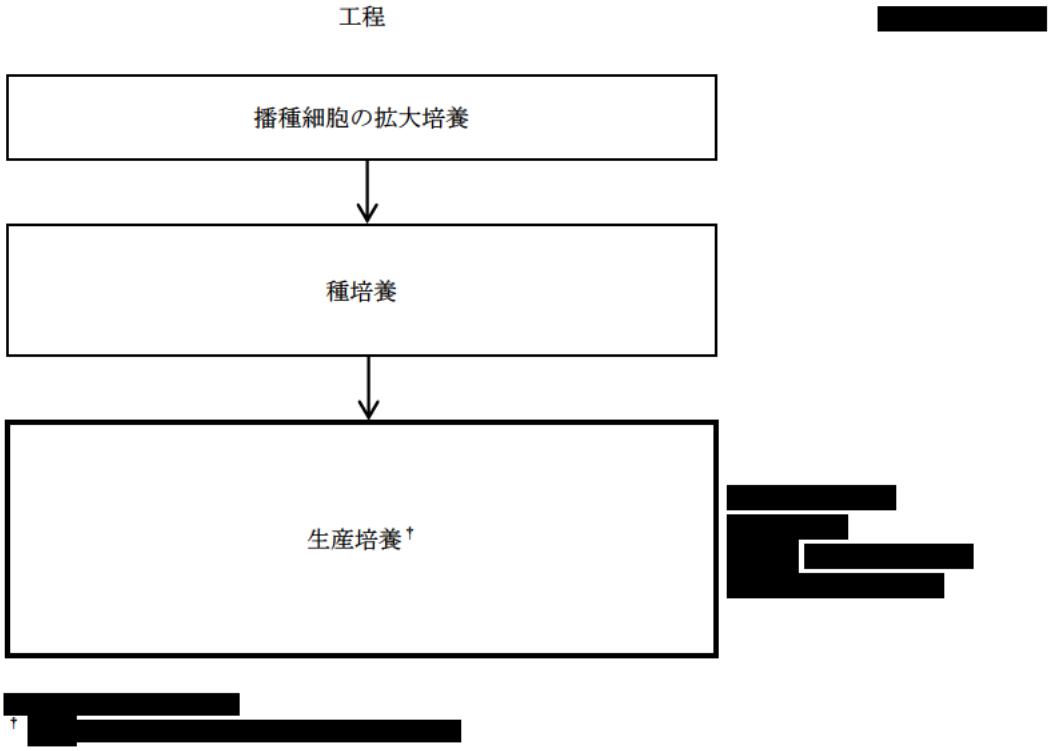
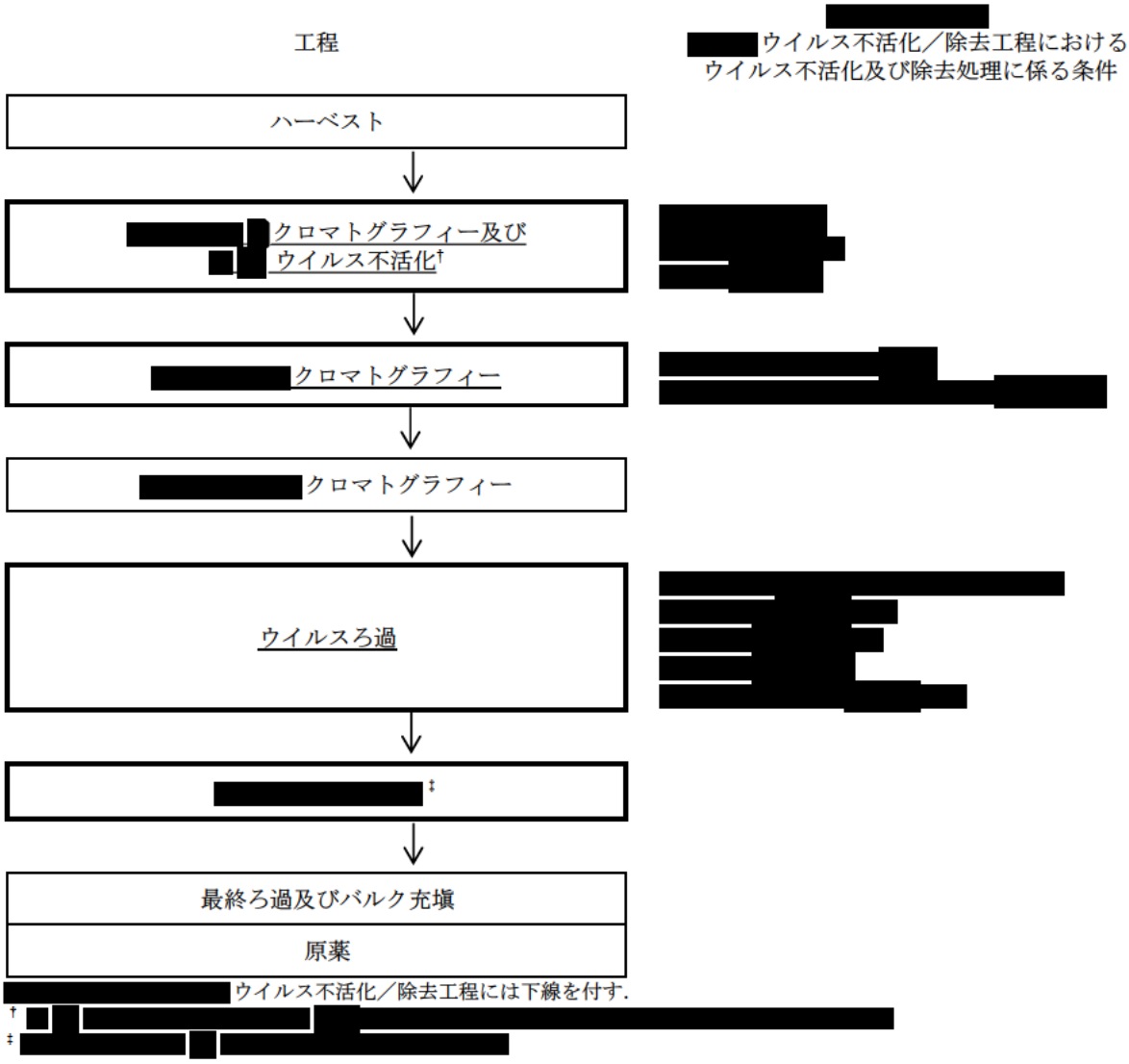


図 2-2　原薬製造における精製工程のフローチャート



3　ウイルスクリアランス試験結果の概要

代表的な4種類のモデルウイルスを選択して，ウイルスを不活化及び除去する精製工程の性能を検証した．本ウイルスクリアランス試験で使用したモデルウイルスを[表 3-1]に示す．

表 3-1　モデルウイルスの特徴

Virus	Genome	Virus Family	Size (nm)	Enveloped	Stability
X-MuLV	RNA	Retroviridae	80 – 110	Yes	Low
MMV	DNA	Parvoviridae	18 – 24	No	Very high
PRV	DNA	Herpesviridae	120 – 200	Yes	Medium
Reo-3	RNA	Reoviridae	60 – 80	No	Medium

X-MuLV: xenotropic murine leukemia virus, MMV: Murine Minute Virus, PRV: pseudorabies virus, Reo-3: Reovirus Type 3

[redacted]クロマトグラフィー，[redacted] ウイルス不活化，[redacted]クロマトグラフィー[redacted]クロマトグラフィー[redacted]及びウイルスろ過工程について，ウイルスクリアランス能力を評価した．

各ウイルスに対して単位操作及び全工程で得られる対数減少値（LRV）の最小値を[表 3-2]に示す．[redacted]

表 3-2　原薬製造工程のウイルスクリアランス評価の要約

Process Step	Step Conditions	Log10 Reduction Value (LRV)			
		X-MuLV	MMV	Reo-3	PRV
[redacted] Chromatography	Set-point [redacted] [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] [b]				
[redacted] Viral Inactivation (VI)	Robustness [c] [redacted] [d]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Robustness [c] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] Chromatography	Set-point [redacted] [a]	[redacted]	[redacted] [e]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] [b]		[redacted] [e]		
[redacted] Chromatography [f]	Set-point [redacted] [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] [b]				
Nanofiltration	Robustness [c] [redacted] [d]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Robustness [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Limiting Case Cumulative Assessment (LRV) [g]		≥19.30	≥6.63	≥12.87	≥17.53

[a] [redacted] were used for this testing

[b] [redacted] were used for this testing

[c] [redacted]

[d] [redacted]

[e] MMV clearance by [redacted] will not be claimed or used in these assessments.

[f] Clearance by [redacted] will not be claimed or used in these assessments, [redacted].

[g] Limiting case cumulative LRV assumes worst-case clearance, using the lowest LRV reported for any given process step [redacted].

LRV: $\log_{10}$ reduction value
N/A: not applicable

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書	-				
3.2	データ又は報告書	-				
3.2.S	原薬	-				
3.2.S.1	一般情報	-				
[3.2.S.1.1: 08FB7L]	3.2.S.1.1 Nomenclature	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.1.2: 0830R9]	3.2.S.1.2 Structure	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.1.3: 0830SJ]	3.2.S.1.3 General Properties	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.S.2	製造	-				
[3.2.S.2.1: 08FB7S]	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.2: 08L40T]	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.3.1: 08SXVW]	3.2.S.2.3 Control of Materials - Source, History, and Generation of the Cell Substrate	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.3.2: 08JP6B]	3.2.S.2.3 Control of Materials - Cell Banking System, Characterization, and Testing	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.3.3: 08FB83]	3.2.S.2.3 Control of Materials - Raw Materials and Reagent Solutions	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.3.4: 08L38W]	3.2.S.2.3 Control of Materials - Cell Banking System, Characterization, and Testing – [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.3.5: 087D7L]	3.2.S.2.3 Control of Materials - Cell Banking System, Characterization, and Testing – [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.4: 08L4LT]	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.4.1: 0830XV]	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates - [redacted] -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.4.2: 083JPZ]	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates - [redacted] -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.4.3: 0830X3]	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates - [redacted] -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.4.4: 083JQ3]	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates - [redacted] -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.4.5: 083JQ5]	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates - [redacted] -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.4.6: 083JQ6]	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates - [redacted] -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5: 08JMC5]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Overview	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.1: 08K0NX]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.2: 0832PC]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.S.2.5.3: 08GQSM]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Intermediate Hold Times [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.4: 087CCK]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Intermediate Hold Times	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.5: 0877ML]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Resin Lifetime	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.6: 08JTPH]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Continuous Validation - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.7: 08LDHT]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Continuous Validation - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.8: 08JTPY]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Continuous Validation - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.9: 0832P0]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Filter Membrane Lifetime	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.10: 08LDHX]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Continuous Validation - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.11: 0832PZ]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Shipping Qualification	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.12: 0832NW]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Extractables and Leachables	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.5.13: 08JWM0]	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Reprocessing	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6: 08K0BD]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Overview	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.1: 08KD72]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Process Comparability - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.2: 08HVRF]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Process Comparability	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.3: 08K8F6]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Analytical Comparability - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.4: 0832QZ]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Analytical Comparability	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.5: 089RC5]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Process Characterization Intro	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.6: 0832RK]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.7: 08HVRG]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.8: 08LL28]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Analytical Method History [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.9: 08L2Y3]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Analytical Method History - Attachment 1 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.2.6.10: 08L2YW]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Analytical Method History - Attachment 2 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.S.2.6.11: 08L307]	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Analytical Method History - Attachment 4[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.S.3	特性	-				
[3.2.S.3.1: 08KB2M]	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.3.2: 08N9S2]	3.2.S.3.2 Impurities	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.S.4	原薬の管理	-				
[3.2.S.4.1: 08FB8T]	3.2.S.4.1 Specification	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2: 08FB98]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Introduction	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.1: 08CQ5C]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.2: 08N9S0]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.3: 08FB9D]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.4: 08CNQR]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.5: 08GPRH]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.6: 08GPRQ]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.7: 08HVRY]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.8: 08HVRX]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.9: 08HVRT]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.10: 08FB8Z]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.11: 08FB95]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.2.12: 08NB8V]	3.2.S.4.2 Analytical Procedures -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.3: 08FB9M]	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedure - Introduction	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.3.1: 08FJQZ]	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedure -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.3.2: 0832XJ]	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedure -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.3.3: 08GPRW]	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedure -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.3.4: 08GPS5]	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedure -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.3.5: 0832Y3]	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedure -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.3.6: 0832YF]	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedure -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.3.7: 08CNQV]	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedure -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.3.8: 08NJ82]	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedure -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.4.1: 08NTVB]	3.2.S.4.4 Batch Analysis -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.4.2: 08NTW7]	3.2.S.4.4 Batch Analysis -[redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.4.5: 08FB9P]	3.2.S.4.5 Justification of Specification	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
3.2.S.5	標準品又は標準物質	-				
[3.2.S.5: 08PBLY]	3.2.S.5 Reference Standard and Materials	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.5.1: 08FB8J]	3.2.S.5 Reference Standard and Materials - Protocol for the Qualification of [redacted] and [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.S.6	容器及び施栓系	-				
[3.2.S.6: 08JFWW]	3.2.S.6 Container Closure System	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.6.1: 0856MR]	3.2.S.6 Container Closure System Attachment 1	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.S.7	安定性	-				
[3.2.S.7.1.1: 08L87B]	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.7.1.2: 08MK6W]	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions- [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.7.2: 08L3TD]	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.7.3.1: 08J9KS]	3.2.S.7.3 Stability Data - [redacted] Stability	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.7.3.2: 08K9YB]	3.2.S.7.3 Stability Data - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.7.3.3: 08MK7R]	3.2.S.7.3 Stability Data - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.S.7.3.4: 087BF5]	3.2.S.7.3 Stability Data - [redacted] Stability	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.P	製剤	-				
3.2.P.1	製剤及び処方	-				
[3.2.P.1: 08SXV0]	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.P.2	製剤開発の経緯	-				
[3.2.P.2.1: 08G5LM]	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.2.2: 08DGMJ]	3.2.P.2.2 Drug Product	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.2.3.1: 08GD8M]	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - DP Process	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.2.3.2: 08HVQB]	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.2.3.3: 0832Q4]	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Analytical Comparability	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.2.4: 08L92Y]	3.2.P.2.4 Container Closure System	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.2.5: 0876X5]	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.2.6: 08GCYB]	3.2.P.2.6 Compatibility	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.P.3	製造	-				
[3.2.P.3.1: 08GCY6]	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.2: 08G5LS]	3.2.P.3.2 Batch Formula	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.3: 08KMDX]	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.4: 08K2KW]	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.4.1: 084B4J]	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates - [redacted] - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.4.2: 084B4M]	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates - [redacted] - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.5: 08P7Z2]	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation - Validation Introduction and [redacted] History	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.P.3.5.1: 08335X]	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation - Filter Qualification	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.5.2: 08335P]	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation - Critical Equipment	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.5.3: 83379]	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation - Process Simulation	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.5.4: 08FFZ9]	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation - 60 mg [redacted] Study Summary	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.3.5.5: 08FFZC]	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation - 45 mg [redacted] Study Summary	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.P.4	添加剤の管理	-				
[3.2.P.4.1: 08G5LT]	3.2.P.4.1 Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.4.2: 080X8H]	3.2.P.4.2 Analytical Procedures	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.4.3: 080X8K]	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.4.4: 080X8N]	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.4.5: 08HVPG]	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.4.6: 080X8C]	3.2.P.4.6 Novel Excipients	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.P.5	製剤の管理	-				
[3.2.P.5.1: 08SNLC]	3.2.P.5.1 Specification(s)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.2: 08GCXS]	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Introduction	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.2.1: 08GCZ4]	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.2.2: 08GCZG]	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.2.3: 08GCZP]	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.2.4: 08GCZS]	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.2.5: 08GD02]	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.2.6: 08GD0B]	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.2.7: 08STQJ]	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.2.8: 08S8PD]	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.3: 08GD0J]	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedure - Introduction	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.4.1: 08NTV4]	3.2.P.5.4 Batch Analyses - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.4.2: 08NTWK]	3.2.P.5.4 Batch Analyses - [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.5: 08CY5K]	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.5.6: 08SXVH]	3.2.P.5.6 Justification of Specification	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.P.6	標準品又は標準物質	-				
[3.2.P.6: 083349]	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.P.7	容器及び施栓系	-				
[3.2.P.7: 08D56Y]	3.2.P.7 Container Closure System	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.7.1: 086S9D]	3.2.P.7 Container Closure System - Attachment 1 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.7.2: 086S9C]	3.2.P.7 Container Closure System - Attachment 2 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.P.7.3: 086S9B]	3.2.P.7 Container Closure System - Attachment 3	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.P.8	安定性	-				
[3.2.P.8.1.1: 08GD35]	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.8.1.2: 08LL9P]	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.8.2: 08NTVN]	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.8.3.1: 08Q2TB]	3.2.P.8.3 Stability Data - Stability	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.8.3.2: 08QZN4]	3.2.P.8.3 Stability Data -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.8.3.3: 087BF8]	3.2.P.8.3 Stability Data - and	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.8.3.4: 082236]	3.2.P.8.3 Stability Data - Stability	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.P.8.3.5: 08GRB7]	3.2.P.8.3 Stability Data - Stability -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.A	その他	-				
3.2.A.1	製造施設及び設備	-				
[3.2.A.1.1: 08NWW3]	3.2.A.1 Facilities and Equipment -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.2: 08DH7Y]	3.2.A.1 Facilities and Equipment -	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.3: 08HYKN]	3.2.A.1 Attachment 1	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.4: 08HYKQ]	3.2.A.1 Attachment 2	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.5: 085SDS]	3.2.A.1 Attachment 3	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.6: 08HYKW]	3.2.A.1 Attachment 4	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.7: 08HYKX]	3.2.A.1 Attachment 5	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.8: 085SDW]	3.2.A.1 Attachment 6	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.9: 08HYL5]	3.2.A.1 Attachment 7	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.10: 08HYL8]	3.2.A.1 Attachment 8	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.11: 085SF2]	3.2.A.1 Attachment 9	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.12: 08HYLB]	3.2.A.1 Attachment 10	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.13: 08HYLD]	3.2.A.1 Attachment 11	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.14: 085SF7]	3.2.A.1 Attachment 12	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.15: 085SQZ]	3.2.A.1 Attachment 1	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.16: 08BFKK]	3.2.A.1 Attachment 2	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.A.1.17: 087JS6]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 3 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.18: 08BFKL]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 4 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.19: 08LDZV]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 5 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.20: 087JS9]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 6 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.21: 087JSN]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 7 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.22: 087JSP]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 8 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.23: 08JHWJ]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 9 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.24: 087JSW]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 10 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.25: 087JSZ]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 11 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
[3.2.A.1.26: 08BFKV]	3.2.A.1 [redacted] Attachment 12 [redacted]	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	-				
[3.2.A.2: 08K5N4]	3.2.A.2 Adventius Agents Safety Evaluation	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.2.A.3	添加剤	該当資料なし				
3.2.R	各極の要求資料	-				
[3.2.R: 08P042]	3.2.R Regional Information	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	
3.3	参考文献					
[3.3: 08666B]	Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension.	Humbert M, McLaughlin V, Gibbs J, et al.	-	N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1204-1215.	-	-
[3.3: 08666D]	Optimization of Fc-mediated effector functions of monoclonal antibodies.	Strohl WR.	-	Curr Opin Biotechnol. 2009 Dec;20(6):685-91.	-	-
[3.3: 08666F]	Glycation of antibodies: Modification, methods, and potential effects on biological functions.	Wei B, Berning K, Quan C, et al.	-	MAbs. 2017 May/Jun;9(4):586-594.	-	-
[3.3: 08666G]	ACTRIIA-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension.	Yung L, Yang P, Joshi S, et al.	-	Sci Transl Med. 2020 May 13;12(543):eaaz5660.	-	-
[3.3: 08666J]	How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein.	Pace CN, Vajdos F, Fee L, et al.	-	Protein Sci. 1995 Nov;4(11):2411-23.	-	-
[3.3: 86669]	Effect of individual Fc methionine oxidation on FcRn binding: Met252 oxidation impairs FcRn binding more profoundly than Met428 oxidation.	Gao X, Ji J, Veeravalli K, et al.	-	J Pharm Sci. 2015 Feb;104(2):368-77.	-	-
[3.3: 08666C]	Methionine oxidation in human IgG2 Fc decreases binding affinities to protein A and FcRn.	Pan H, Chen K, Chu L, et al.	-	Protein Sci. 2009 Feb;18(2):424-33.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.3: 08DGF5]	Modification of Sialic Acids on Solid Phase: Accurate Characterization of Protein Sialylation.	Shuang Y, Lei Z, Stefani T, et al.	-	Anal Chem. 2017 Jun 20;89(12):6330-6335.	-	-
[3.3: 085YVN]	Dimethyl sulfoxide USP, PhEur in approved pharmaceutical products and medical devices.	McKim AS, Strub R.	-	Pharmaceut Technol 2008 May;32(5)	-	-
[3.3: 085YVL]	Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature.	Visser K, van der Heijde D.	-	Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1094-9.	-	-
[3.3: 085YVM]	Evaluating the impact of high Pluronic F68 concentrations on antibody producing CHO cell lines.	Tharmalingham. T, Goudar. CT.	-	Biotechnol Bioeng. 2015 Apr;112(4):832-7.	-	-
[3.3: 0889SZ]	Safety, Pharmacokinetic, Immunogenicity, and Pharmacodynamic Responses in Healthy Volunteers Following a Single Intravenous Injection of Purified Staphylococcal Protein	Ballow C, Leh A, Slentz-Kesler K, et al.	-	J Clin Pharmacol. 2013 Sep;53(9):909-18.	-	-
[3.3: 086T2V]	Recommended Best Practices for Lyophilization Validation 2021 Part II: Process Qualification and Continued Process Validation.	Jameel F, Alexeenko A, Bhambhani A, et al.	-	AAPS PharmSciTech. 2021 Nov 8;22(8):266.	-	-
[3.3: 086T2W]	Recommended Best Practices for Lyophilization Validation 2021 Part I: Process Design and Modeling.	Jameel F, Alexeenko A, Bhambhani A, et al.	-	AAPS PharmSciTech. 2021 Aug 18;22(7):221.	-	-
[3.3: 086T2T]	The Secondary Drying Stage of Freeze Drying: Drying Kinetics as a Function of Temperature and Chamber Pressure.	Pikal M, Shah S, Roy ML, et al.	-	International Journal of Pharmaceutics. 1989 Nov; 60(3)203-217.	-	-
[3.3: 086T2X]	A Regulatory Perspective on Manufacturing Processes Pertaining to Lyophilized Injectable Products.	Rhieu S, Anderson D, Janoria K.	-	AAPS J. 2020 Aug 2;22(5):100.	-	-
[3.3: 087R5Q]	Using Quality by Design Principles in Setting a Control Strategy for Product Quality Attributes.	Flynn C, Nyberg G.	-	ACS Symposium Series. 2014 Dec; 1176	-	-
[3.3: 08B2RS]	The Impact of Glycosylation on the Pharmacokinetics of a TNFR2:Fc Fusion Protein Expressed in Glycoengineered Pichia Pastoris.	Liu L, Gomathinayagam S, Hamuro L, et al.	-	Pharm Res. 2013 Mar;30(3):803-12.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.3: 089TZW]	Asialoglycoprotein Receptor and Targeting Strategies.	Devarajan P, Dandekar P, D' Souza A, et al.	-	Targeted Intracellular Drug Delivery by Receptor Mediated Endocytosis, pp. 353-381, 2019.	-	-
[3.3: 087JN8]	Effects of Protein Aggregates: An Immunologic Perspective.	Rosenberg AS.	-	AAPS J. 2006 Aug 4;8(3):E501-7.	-	-
[3.3: 086T2Y]	Retrospective Evaluation of Low-pH Viral Inactivation and Viral Filtration Data from a Multiple Company Collaboration.	Mattila J, Clark M, Liu S, et al.	-	PDA J Pharm Sci Technol. 2016 May-Jun;70(3):293-9.	-	-
[3.3: 086T2Z]	Standard Practice for Process for Inactivation of Rodent Retrovirus by pH.	ASTM, E2888-12	-	ASTM International, West Conshohocken, PA, USA, September 2012.	-	-

4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-
4.2	試験報告書	-
4.2.1	薬理試験	-
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-

[4.2.1.1.1: 080ZZX]	ACTRIIA-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension.	Yung LM, Yang P, Joshi S, et al.	海外	Sci Transl Med. 2020; 12: eaaz5660.	参考資料	-
[4.2.1.1.2: PD008]	Sequence Alignment of Various TGF-β Superfamily Ligands.	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.3: PD001]	Characterization of Sotatercept Ligand Specificity and Binding Kinetics by Surface Plasmon Resonance.	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.4: PD002]	Sotatercept Inhibition of Ligand Signaling in a Cell-based Reporter Gene Assay.	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.1.1.5: PD007]	RAP-011 Effects on Macrophage Infiltration in the Lungs of Rats Treated with Monocrotaline.	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.6: PD004]	Establish Sugen-Hypoxia-Normoxia Rat Model of PAH and Evaluate the Effect of RAP-011.	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.1.1.7: PD005]	Evaluate the Effect of RAP-011 Treatment Withdrawal in Sugen Hypoxia Normoxia Rat PAH Model.	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.8: PD003]	RAP-011 Effects on the Development of PAH in $Bmpr2^{+/R899X}$ Mice.	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.1.9: PD006]	Cardiac Protection Effect of RAP-011 in the PAB Mouse Model of Right Heart Failure.	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

4.2.1.2 副次的薬理試験 -

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.1.2.1: PD009]	Effects of RAP-011 in the Context of Erythropoietin Inhibition.	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.1.3	安全性薬理試験	-				
[4.2.1.3.1: TT[redacted]7806]	Effect of ACE-011 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし				
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-				
[4.2.2.1.1: 084X3R]	Incurred Sample Reanalysis and Investigation for the Validation of SOPTM041: Determination of ActRIIA-hFc Concentration in Rat Serum by ELISA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.2: 084X47]	Incurred Sample Reanalysis for the Validation of TM060: Determination of ActRIIA-hFc Concentration in Serum by ELISA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.3: 080DQM]	Validation Report for 08010-PQ-P: Validation of SOP TM041 ActRIIA Procedure for Performing "Determination of ActRIIA-hFc Concentration in Rat Serum by ELISA"	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.4: 080DRJ]	Determination of ACE-011 in Rat Serum by Competitive ELISA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.5: 080DW5]	Determination of Sotatercept (ACE-011) in Female Rabbit Serum by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.6: 080DX3]	Validation Report for 07019-PQ-P: Determination of ActRIIA-hFc (ACE-011) Concentration in Serum or Plasma by ELISA in Monkey Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.7: 080DY3]	Addendum to the Final Report Summary for Validation of SOPTM060, Procedure for Performing "Determination of ActRIIA-hFc Concentration In Serum By ELISA" (Cynomolgus Monkey Serum)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.8: 080DTJ]	Final Report Summary for Validation of SOPTM038, Procedure for Performing "ACE011 Anti-drug Antibody ELISA" in Rat Serum	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.9: 084X2Z]	Detection of Anti-ACE-011 Antibodies in Rat Serum by ECL Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.10: 080DVR]	Determination of Anti-Sotatercept (ACE-011) Antibodies in Rat Serum by ECL	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.11: 080DWC]	Determination of Anti-Sotatercept (ACE-011) Antibodies in Rabbit Serum by ECL	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.12: 080DYF]	Final Report Summary for Validation of SOPTM038, Procedure for Performing "ACE011 Anti-drug Antibody ELISA" in Monkey Serum	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.13: 080DYN]	Detection of Anti-ACE-011 Antibodies in Monkey Serum by ECL Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.2	吸収	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.2.1: pk001mk7962]	The Determination of ACE-011 Plasma Concentrations in Sprague Dawley Rats for Study AP020	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.2: pk002mk7962]	The Determination of ACE 011 Plasma Concentrations in Sprague Dawley Rats for Study AP042	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.3: pk003mk7962]	Study AP 178: An Exploratory Pharmacokinetic Study of ACE-011 when Administered Subcutaneously as a Single Dose to Male Sprague Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.4: pk004mk7962]	14-Day Subcutaneous Pharmacokinetic Study of ACE-011/RAP-011 and ACE-536/RAP-536 in Female CD-IGS Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.5: pk005mk7962]	The Determination of ACE 011 Plasma Concentrations in Cynomolgus Monkeys for Gene Logic Study 1619-05289	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.6: pk006mk7962]	ACE-011: A 29-Day Pharmacokinetic Study Following Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.3	分布	該当資料なし				
4.2.2.4	代謝	該当資料なし				
4.2.2.5	排泄	該当資料なし				
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	該当資料なし				
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	-				
[4.2.3.1.1: TT[redacted]7825]	Study [redacted]: Sprague Dawley Rats, Given a Single Intravenous Injection (10 and 30 mg/kg) of ACE-011 Plus Controls	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.2	反復投与毒性試験	-				
[4.2.3.2.1: TT[redacted]7823]	ACE-011: A 3-Month Subcutaneous Toxicity Study in Rats with a 1-Month Recovery	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.2: TT[redacted]7833]	A 3-month Toxicokinetics Study of ACE-011 by Subcutaneous Injection in Rats with a 1-month Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.3: TT[redacted]7846]	A STUDY TO DETERMINE THE POTENTIAL TOXICITY OF ACE 011 WHEN ADMINISTERED TO MALE AND FEMALE SPRAGUE-DAWLEY RATS VIA INTRAVENOUS INJECTION ONCE A WEEK FOR 4 WEEKS FOLLOWED BY A 4-WEEK RECOVERY	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.2.4: TT[redacted]7824]	ACE-011: A 3-Month Subcutaneous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 2-Month Recovery	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.5: TT[redacted]7812]	ACE-011: A 27-Week Repeat Dose Subcutaneous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.6: TT[redacted]7826]	ACE-011: A 9-Month Subcutaneous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 2-Month Recovery	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.7: TT[redacted]7938]	A 9-Month Toxicity Study of ACE-011 Administered Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys, with a 3-Month Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.3.2.8: TT[redacted]7847]	A STUDY TO DETERMINE THE POSSIBLE TOXICITY AND TOXICOKINETICS OF 4 WEEKLY INTRAVENOUS DOSES OF ACE 011 ADMINISTERED TO MALE AND FEMALE CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	該当資料なし				
4.2.3.3.2	In Vivo試験	該当資料なし				
4.2.3.4	がん原性試験	-				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	-				
[4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7840]	A GLP Male Fertility Assessment of ACE-011 Administered Once Weekly by Subcutaneous Injection in Sprague-Dawley Rats with a 13 Week Recovery	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7863]	A Fertility and Early Embryonic Development Study in Female Rats Administered ACE-011 Subcutaneously	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-				
[4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7913]	Subcutaneous Developmental Toxicity Study of ACE-011 in Rats,Including a Satellite Toxicokinetic Evaluation	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7912]	Subcutaneous Dosage-Range Developmental Toxicity Study of ACE-011 in Rabbits, Including a Satellite Toxicokinetic Evaluation	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7841]	A GLP Embryo-Fetal Development Study of ACE-011 Administered Once Weekly by Subcutaneous Injection in Rabbits	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.5.3	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	-				
[4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7830]	A GLP Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of ACE-011 by Subcutaneous Injection in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	-				
[4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7832]	A Twelve-Week Toxicity Study of ACE-011 (Sotatercept) Administered by Subcutaneous Injection in Juvenile Rats, Including a Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7864]	A Thirteen-Week Toxicity Study of Sotatercept (ACE-011) Administered by Subcutaneous Injection in Juvenile Rats, Including a Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.6	局所刺激性試験	該当資料なし				
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[4.2.3.7.7.1: TT[redacted]7811]	RAP-011: A 3-Month Intraperitoneal Toxicity Study in Mice with a 1-Month Recovery	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.2: TT[redacted]7865]	A Renal Toxicity Study of ACE-011, [redacted], RAP-011, and [redacted] in the 5/6 Nephrectomy or Unilateral Ureter Ligation Models in Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.3	参考文献					
[4.3: 07YQ8J]	Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension.	Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al.	-	N Engl J Med. 2021; 384: 1204-15.	-	-
[4.3: 07ZKXB]	Specificity, versatility, and control of TGF-β family signaling.	Derynck R, Budi EH.	-	Sci Signal. 2019; 12: eaav5183.	-	-
[4.3: 080KPW]	Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II	Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al.	-	Am J Hum Genet. 2000; 67: 737-44.	-	-
[4.3: 080KQ0]	Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor.	Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al.	-	Circulation. 2002; 105: 1672-8.	-	-
[4.3: 080RWN]	Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension.	International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al.	-	Nat Genet. 2000; 26: 81-4.	-	-
[4.3: 080RWP]	TGF-β1 inhibits the apoptosis of pulmonary arterial smooth muscle cells and contributes to pulmonary vascular medial thickening via the PI3K/Akt pathway.	Li L, Zhang X, Li X, et al.	-	Mol Med Rep. 2016; 13: 2751-6.	-	-
[4.3: 080RWV]	Transforming growth factor-beta1 upregulation triggers pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis imbalance in rats with hypoxic pulmonary hypertension via the PTEN/AKT pathways.	Liu Y, Cao Y, Sun S, et al.	-	Int J Biochem Cell Biol. 2016; 77: 141-54.	-	-
[4.3: 080RX7]	Non-Smad TGF-β signals.	Moustakas A, Heldin CH.	-	J Cell Sci. 2005; 118: 3573-84.	-	-
[4.3: 080RXB]	Molecular and physiological alterations in murine ventricular dysfunction.	Rockman HA, Ono S, Ross RS, et al.	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 1994; 91: 2694-8.	-	-
[4.3: 080RXN]	Evidence for the participation of endogenous activin A/erythroid differentiation factor in the regulation of erythropoiesis.	Shiozaki M, Sakai R, Tabuchi M, et al.	-	Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89: 1553-6.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 080S5S]	Signaling by ALK5 mediates TGF-β-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation.	Castañares C, Redondo-Horcajo M, Magán-Marchal N, et al.	-	J Cell Sci. 2007; 120: 1256-66.	-	-
[4.3: 080S5X]	The endothelin system in pulmonary arterial hypertension.	Galié N, Manes A, Branzi A.	-	Cardiovasc Res. 2004; 61: 227-37.	-	-
[4.3: 080S5Z]	Signaling receptors for TGF-β family members.	Heldin CH, Moustakas A.	-	Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016; 8: a022053.	-	-
[4.3: 080SHN]	Transforming growth factor-β inhibition and endothelin receptor blockade in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension.	Megalou AJ, Glava C, Vilaeti AD, et al.	-	Pulm Circ. 2012; 2: 461-9.	-	-
[4.3: 080SHP]	Transforming growth factor-β inhibition attenuates pulmonary arterial hypertension in rats.	Megalou AJ, Glava C, Oikonomidis DL, et al.	-	Int J Clin Exp Med. 2010; 3: 332-40.	-	-
[4.3: 080SHT]	Expression of erythroid differentiation factor (EDF) in Chinese hamster ovary cells.	Murata M, Onomichi K, Eto Y, et al.	-	Biochem Biophys Res Commun. 1988; 151: 230-5.	-	-
[4.3: 080SHZ]	Marfan syndrome and related disorders: 25 years of gene discovery.	Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, et al.	-	Hum Mutat. 2016; 37: 524-31.	-	-
[4.3: 080SJB]	Expression of mutant BMPR-II in pulmonary endothelial cells promotes apoptosis and a release of factors that stimulate proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells.	Yang X, Long L, Reynolds PN, et al.	-	Pulm Circ. 2011; 1: 103-10.	-	-
[4.3: 080SJC]	Elevated levels of activin A in clinical and experimental pulmonary hypertension.	Yndestad A, Larsen KO, Øie E, et al.	-	J Appl Physiol (1985). 2009; 106: 1356-64.	-	-
[4.3: 080SJF]	Growth differentiation factor 11 promotes abnormal proliferation and angiogenesis of pulmonary artery endothelial cells.	Yu X, Chen X, Zheng XD, et al.	-	Hypertension. 2018; 71: 729-41.	-	-
[4.3: 080SJG]	A selective transforming growth factor-β ligand trap attenuates pulmonary hypertension.	Yung LM, Nikolic I, Paskin-Flerlage SD, et al.	-	Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194: 1140-51.	-	-
[4.3: 4000]	Therapeutic Approaches for Treating Pulmonary Arterial Hypertension by Correcting Imbalanced TGF-β Superfamily Signaling	Patrick A, Sachindra RJ, Steven DB, et al.	-	Front Med (Lausanne). 2022; 8: 814222.	-	-
[4.3: 4001]	Sotatercept analog improves cardiopulmonary remodeling and pulmonary hypertension in experimental left heart failure	Joshi SR, Atabay EK, Liu J, et al.	-	Front Cardiovasc Med. 2023; 10: 1064290.	-	-
[4.3: 4002]	Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial	Rogerio S, David BB, H Ardeschir G, et al.	-	Eur Respir J. 2023; 62: 2301107.	-	-
[4.3: 4003]	The Impact of Immunogenicity on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Sotatercept in a Phase Ⅲ Study of Pulmonary Arterial Hypertension	Karen L, Harald M, Sihem A, et al.	-	Clin Pharmacol Ther. 2024; 115: 478-87.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 4004]	Multiple‐Dose, Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Sotatercept (ActRIIA‐IgG1), a Novel Erythropoietic Agent, in Healthy Postmenopausal Women	Matthew LS, Niels GB, Louisa M, et al.	-	J Clin Pharmacol. 2013; 53: 1121-30.	-	-
[4.3: 4005]	Sotatercept, a novel transforming growth factor β ligand trap, improves anemia in β-thalassemia: a phase II, open-label, dose-finding study	Maria Domenica C, John P, Raffaella O, et al.	-	Haematologica. 2019; 104: 477-84.	-	-
[4.3: 080L7M]	Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases.	LaHue SC, Anderson A, Krysko KM, et al.	-	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020; 7: e769.	-	-
[4.3: 043WCW]	Pathogenesis of male reproductive toxicity	Creasy DM.	-	Toxicol Pathol. 2001; 29: 64-76.	-	-
[4.3: 080SHQ]	Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex	Mesiano S, Jaffe RB.	-	Endocr Rev. 1997; 18: 378-403.	-	-
[4.3: 080SHR]	Role of growth factors in the developmental regulation of the human fetal adrenal cortex	Mesiano S, Jaffe RB.	-	Steroids. 1997; 62: 62-72.	-	-
[4.3: 080SJ4]	Activin signal transduction in the fetal rat adrenal gland and in human H295R cells	Wang EY, Ma EY, Woodruff TK.	-	J Endocrinol. 2003; 178: 137-48.	-	-
[4.3: 080SJ7]	Activins in reproductive biology and beyond	Wijayarathna R, de Kretser DM.	-	Hum Reprod Update. 2016; 22: 342-57.	-	-
[4.3: 084N7D]	An activin receptor IIA ligand trap promotes erythropoiesis resulting in a rapid induction of red blood cells and haemoglobin	Carrancio S, Markovics J, Wong P, et al.	-	Br J Haematol. 2014; 165: 870-82.	-	-
[4.3: 084XW6]	Activin A: an emerging target for improving cancer treatment?	Ries A, Schelch K, Falch D, et al.	-	Expert Opin Ther Targets. 2020; 24: 985-96.	-	-
[4.3: 084XWB]	BMP10 is essential for maintaining cardiac growth during murine cardiogenesis	Chen H, Shi S, Acosta L, et al.	-	Development. 2004; 131: 2219-31.	-	-
[4.3: 084XWJ]	GDF11 Implications in Cancer Biology and Metabolism. Facts and Controversies	Simoni-Nieves A, Gerardo-Ramírez M, Pedraza-Vázquez G, et al.	-	Front Oncol. 2019; 9: 1039.	-	-
[4.3: 084XWP]	Overview of known non-human primate pathogens with potential to affect colonies used for toxicity testing	Sasseville VG, Mansfield KG.	-	J Immunotoxicol. 2010; 7: 79-92.	-	-
[4.3: 084XXC]	The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair	de Kretser DM, O'Hehir RE, Hardy CL, et al.	-	Mol Cell Endocrinol. 2012; 359: 101-6.	-	-
[4.3: 085GRJ]	A morphological study of the efferent ducts of the human epididymis	Saitoh K, Terada T, Hatakeyama S.	-	Int J Androl. 1990; 13: 369-76.	-	-
[4.3: 085GRL]	A role for oestrogens in the male reproductive system	Hess RA, Bunick D, Lee KH, et al.	-	Nature. 1997; 390: 509-12.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 085GRQ]	Activin-A in the regulation of immunity in health and disease	Morianos I, Papadopoulou G, Semitekolou M, et al.	-	J Autoimmun. 2019; 104: 102314.	-	-
[4.3: 085GRV]	Efferent duct toxicity with secondary testicular changes in rats following administration of a novel leukotriene A_4 hydrolase inhibitor	La DK, Creasy DM, Hess RA, et al.	-	Toxicol Pathol. 2012; 40: 705-14.	-	-
[4.3: 085GRX]	Immunoregulation by members of the TGFβ superfamily	Chen W, Ten Dijke P.	-	Nat Rev Immunol. 2016; 16: 723-40.	-	-
[4.3: 085GS3]	Organization of tubules in the human caput epididymidis and the ultrastructure of their epithelia	Yeung CH, Cooper TG, Bergmann M, et al.	-	Am J Anat. 1991; 191: 261-79.	-	-
[4.3: 085GS4]	Overexpression of follistatin in the mouse epididymis disrupts fluid resorption and sperm transit in testicular excurrent ducts	Seachrist DD, Johnson E, Magee C, et al.	-	Biol Reprod. 2012; 87: 41.	-	-
[4.3: 085GS8]	Selective inhibition of PDE4 in Wistar rats can lead to dilatation in testis, efferent ducts, and epididymis and subsequent formation of sperm granulomas	Heuser A, Mecklenburg L, Ockert D, et al.	-	Toxicol Pathol. 2013; 41: 615-27.	-	-
[4.3: 085GSC]	Structure and function of the ductuli efferentes: a review	Ilio KY, Hess RA.	-	Microsc Res Tech. 1994; 29: 432-67.	-	-
[4.3: 085GSF]	Testicular damage after exposure to carbendazim depends on the number of patent efferent ductules	Gotoh Y, Netsu J, Nakai M, et al.	-	J Vet Med Sci. 1999; 61: 755-60.	-	-
[4.3: 085JLS]	Activin and inhibin in the human adrenal gland. Regulation and differential effects in fetal and adult cells	Spencer SJ, Rabinovici J, Mesiano S, et al.	-	J Clin Invest. 1992; 90: 142-9.	-	-
[4.3: 085JLW]	Development of adrenal cortical zonation and expression of key elements of adrenal androgen production in the chimpanzee (Pan troglodytes) from birth to adulthood	Parker CR Jr, Grizzle WE, Blevins JK, et al.	-	Mol Cell Endocrinol. 2014; 387: 35-43.	-	-
[4.3: 085JLZ]	Proliferation and apoptosis in the human adrenal cortex during the fetal and perinatal periods: implications for growth and remodeling	Spencer SJ, Mesiano S, Lee JY, et al.	-	J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 1110-5.	-	-
[4.3: 085MQ9]	Effects of environmental toxicants on the efferent ducts, epididymis and fertility	Hess RA.	-	J Reprod Fertil Suppl. 1998; 53: 247-59.	-	-
[4.3: 086F6B]	MK-7962 FDA Request for Waiver of Carcinogenicity Studies; 10-DEC-2020	Acceleron Pharma Inc.	-	社内資料	-	-
[4.3: 080RX4]	Development of functional zonation in the rat adrenal cortex	Mitani F, Mukai K, Miyamoto H, et al.	-	Endocrinology. 1999; 140: 3342-53.	-	-
[4.3: 08DF5Q]	Activins and inhibins: roles in development, physiology, and disease	Namwanje M, Brown CW.	-	Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016; 8: a021881.	-	-
[4.3: 08DF5J]	Endometrial receptivity and implantation require uterine BMP signaling through an ACVR2A-SMAD1/SMAD5 axis	Monsivais D, Nagashima T, Prunskaite-Hyyryläinen R, et al.	-	Nat Commun. 2021; 12: 3386.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 08DF5M]	Activins and related proteins in the establishment of pregnancy	Florio P, Gabbanini M, Borges LE, et al.	-	Reprod Sci. 2010; 17: 320-30.	-	-
[4.3: 08DF5P]	Insertion of Inhbb into the Inhba locus rescues the Inhba-null phenotype and reveals new activin functions	Brown CW, Houston-Hawkins DE, Woodruff TK,	-	Nat Genet. 2000; 25: 453-7.	-	-
[4.3: 08DL7H]	Expression and localization of activin receptors during endochondral bone development	Funaba M, Ogawa K, Abe M.	-	Eur J Endocrinol. 2001; 144: 63-71.	-	-
[4.3: 08DJNP]	Activin and inhibin signaling: From regulation of physiology to involvement in the pathology of the female reproductive system	Appiah Adu-Gyamfi E, Tanam Djankpa F, Nelson W, et al.	-	Cytokine. 2020; 133: 155105.	-	-

5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-
5.2	全臨床試験一覧表	-
5.3	臨床試験報告書	-
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	該当資料なし
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	該当資料なし
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-

[5.3.1.4.1: 08236C]	Human Serum Validation Study: Determination of ACE 011 In Human Serum By ELISA ADDENDUM 1	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.2: 083LYS]	Determination of ACE-011 in Human Serum by Competitive ELISA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.3: 08232L]	Method Validation Report: Partial Validation of an ELISA for the Determination of ACE-011 in Human Serum	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.4: 08237W]	Determination of ACE 011 In Human Serum Samples by ELISA for Study CA003	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.5: 0824VG]	Determination of ACE 011 in Human Serum Samples by ELISA Supporting Study A011-02	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.6: 0847L3]	Determination of ACE-011 in Human Serum Samples by ELISA for Protocol A011-09	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.7: 0847LT]	Determination of ACE-011 in Human Serum Samples by ELISA for Protocol A011-10	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.8: 0867F9]	Determination of ACE-011 in Human Serum Samples by ELISA for Protocol A011-11	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.9: 08GWV8]	Determination of MK-7962 (aka. Sotatercept, ACE-011) in Human Serum Samples by ELISA from Merck Clinical Protocol MK-7962-019	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.10: 08ML87]	The Determination of MK-7962 (aka. Sotatercept, ACE-011) in Human Serum Samples by ELISA from Merck Sharp and Dohme LLC Clinical Protocol MK-7962-020	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.11: 0869BH]	The Determination of Anti-Sotatercept (ACE-011) Antibody in Human Serum Samples by ECL from [redacted]. for Clinical Protocol A011-11	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.12: 08ML86]	The Determination of Anti-Sotatercept (ACE-011) Antibody in Human Serum Samples by ECL from Merck Sharp and Dohme LLC Clinical Protocol MK-7962-020	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.13: 08230P]	Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to Sotatercept (ACE-011) in Human Serum	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.14: 08230K]	Detection of Neutralizing Anti-Sotatercept (ACE-011) Antibodies in Human Serum by Ligand Binding Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.15: 0865LQ]	VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENCE IMMUNOASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-MK-7962 NEUTRALIZING ANTIBODIES IN HUMAN SERUM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-				
[5.3.3.1.1: P009]	A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Single-Dose, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effects on Bone Biomarkers of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) Administered to Healthy, Postmenopausal Volunteers	Acceleron Pharma, Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.1.2: P010]	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple - Dose, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamics of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in Healthy Postmenopausal Women	Acceleron Pharma, Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[5.3.3.3.1: P019]	A Single-Administration Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Sotatercept (MK-7962) in Healthy Japanese Participants	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	-				
[5.3.3.5.1: 086H0S]	Population Pharmacokinetic Analysis of Sotatercept in Healthy Participants and Patients With Pulmonary Arterial Hypertension	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.5.2: 08P7RB]	Population Pharmacokinetic Analysis of Sotatercept in Healthy Participants and Participants With Pulmonary Arterial Hypertension Including Japanese Population	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-				
[5.3.5.1.1: P001]	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept (ACE-011) Versus Placebo When Added to Standard of Care for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.2: P003V01]	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.3: P003]	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[5.3.5.2.1: P002]	A Phase 2a Single-Arm, Open-Label, Multicenter Exploratory Study to Assess the Effects of Sotatercept (ACE-011) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.2.2: P004PRT]	An Open-label Long-term Follow-up Study to Evaluate the Effects of Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.2.3: P020V01]	A Phase 3 Non-randomized, Non-controlled, Open Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7962 (Sotatercept) add-on to Background Therapy in Japanese Participants with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	国内	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.2.4: P020_Stat_report]	Statistical report：A Phase 3 Non-randomized, Non-controlled, Open Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7962 (Sotatercept) add-on to Background Therapy in Japanese Participants with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[5.3.5.3.1: 086H0L]	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Hemoglobin and Exposure-Response Analyses of 6MWD, PVR, NT-proBNP for Sotatercept	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.2: ISI]	SOTATERCEPT INTEGRATED SUMMARY OF IMMUNOGENICITY	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.3.3: ISE]	SOTATERCEPT (MK-7962/ACE-011) INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.3.4: iSAP_E]	STATISTICAL ANALYSIS PLAN INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY(ISE)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	-	無
[5.3.5.3.5: ISS]	SOTATERCEPT INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.3.6: SUR1]	SOTATERCEPT (MK-7962/ACE-011) SAFETY UPDATE REPORT	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	-	無
[5.3.5.3.7: SUR1_N]	SOTATERCEPT (MK-7962/ACE-011) SAFETY UPDATE REPORT -COMPREHENSIVE PACKAGE OF PARTICIPANTS WITH QUALIFYING EVENTS AND CRITERIA FOR A NARRATIVE-	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	-	無
[5.3.5.3.8: SUR2]	SOTATERCEPT (MK-7962/ACE-011) SAFETY UPDATE REPORT 2	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	-	無
[5.3.5.3.9: SUR2_N]	SOTATERCEPT (MK-7962/ACE-011) SAFETY UPDATE REPORT 2 -COMPREHENSIVE PACKAGE OF PARTICIPANTS WITH QUALIFYING EVENTS AND CRITERIA FOR A NARRATIVE-	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	-	無
[5.3.5.3.10: iSAP_I]	STATISTICAL ANALYSIS PLAN INTEGRATED SUMMARY OF IMMUNOGENICITY (ISI)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	-	無
[5.3.5.3.11: iSAP_S]	STATISTICAL ANALYSIS PLAN INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY (ISS)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	-	無
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[5.3.5.4.1: P011]	A PHASE 2A, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, MULTIPLEDOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF ACE-011 (hActRIIA-IgG1) IN PATIENTS WITH OSTEOLYTIC LESIONS OF MULTIPLE MYELOMA	Celgene Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.2: P012]	A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of ACE-011 for the Treatment of Chemotherapy-induced Anemia in Patients with Metastatic Breast Cancer	Celgene Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.3: P013]	A Phase 2a, multicenter, randomized, single-dose, double-blind, placebo-controlled followed by a multiple-dose, single-blind, placebo-controlled, dose escalation study to evaluate the pharmacokinetics, safety, efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of sotatercept (ACE-011) for the correction of anemia in subjects with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis (HD).	Celgene Corporation	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.4.4: P014]	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Open Label, Multiple Dose Study of Intravenous and Subcutaneous Administration of Sotatercept (ACE-011) in Subjects With End-Stage Kidney Disease on Hemodialysis Switched From Erythropoiesis Stimulating Agents With Staggered Dose Group Escalation in Part 1 Followed by a Parallel Group, Active Controlled Study of Selected Dose(s) and Regimen(s) in Part 2: to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, Efficacy, Dosing Regimen, and Pharmacodynamics of Sotatercept	Celgene Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.5: P015]	An Open-Label Randomized, Phase 2a, Dose-Ranging Study of Sotatercept (ACE-011) for Chemotherapy-Induced Anemia In Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors Treated with Platinum-Based Chemotherapeutic Regimens.	Celgene Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.6: P016]	A phase 2, open-label, pharmacodynamics study to evaluate the effect of sotatercept (ACE-011) on red blood cell mass and plasma volume in subjects with solid tumors	Celgene Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.7: P017]	An open-label, randomized, Phase 2, parallel, dose-ranging, multicenter study of sotatercept for the treatment of patients with anemia and low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) or non-proliferative chronic myelomonocytic leukemia (CMML).	Celgene Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.8: P018]	A PHASE 2A, OPEN-LABEL, DOSE FINDING STUDY TO DETERMINE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF SOTATERCEPT (ACE-011) IN ADULTS WITH BETA-THALASSEMIA	Celgene Corporation	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.9: 0896QJ]	ADDENDUM TO 2.7.3 SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				
[5.3.6.1: PBRER]	Sotatercept PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)(Reporting Interval: 26-MAR-2024 to 25-SEP-2024)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[5.3.7.1: patients_lists]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表（被験者背景）	-	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2: efficacy_lists]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表（有効性）	-	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3: ae_lists]	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.4: sae_lists]	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.5: lab_lists]	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	社内資料	評価資料	無
5.4	参考文献					

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 085Q83]	ICH Guideline M12 on drug interaction studies	ICH	-	European Medicines Agency	-	-
[5.4: 03TDRJ]	Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	W Wang, EQ Wang, JP Balthasar	-	Clin Pharmacol Ther. 2008; 84(5): 548-58.	-	-
[5.4: 03T7R9]	Clinical pharmacology considerations in biologics development	Liang ZHAO, Tian-hua REN, Diane D WANG	-	Acta Pharmacol Sin. 2012; 33(11): 1339-47.	-	-
[5.4: 06CTKG]	Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing	Center for Drug Evaluation and Research	-	Food and Drug Administration	-	-
[5.4: 04D0ZX]	Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function	Committee for Medicinal Products for Human use	-	European Medicines Agency	-	-
[5.4: 043X68]	Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins	Center for Drug Evaluation and Research/Center for Biologics Evaluation and Research	-	Food and Drug Administration	-	-
[5.4: 055QZW]	Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection	Center for Drug Evaluation and Research/Center for Biologics Evaluation and Research	-	Food and Drug Administration	-	-
[5.4: 083PJB]	Anti‐drug Antibody Validation Testing and Reporting Harmonization	Heather Myler, João Pedras‐Vasconcelos, Kelli Phillips, et al.	-	AAPS J. 2022; 24(1): 4.	-	-
[5.4: 04D26G]	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation; 2001	Center for Drug Evaluation and Research/Center for Veterinary Medicine	-	Food and Drug Administration	-	-
[5.4: 05GX6H]	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation; 2018	Center for Drug Evaluation and Research/Center for Veterinary Medicine	-	Food and Drug Administration	-	-
[5.4: 085V4Z]	2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension	Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper, et al.	-	Eur Heart J.2022;43: 3618–731	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 501]	肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）	日本循環器学会等の合同研究班	-	肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）Online Available from:https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf	-	-
[5.4: 086S2S]	PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION Systematic Literature Review	BluePrintOrphan	-	-	-	-
[5.4: 05LKQJ]	An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension	A J Peacock, N F Murphy, J J V McMurray, et al.	-	Eur Respir J 2007; 30: 104–9	-	-
[5.4: 00WDQY]	Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry	Marc Humbert, Olivier Sitbon, Ari Chaouat,et al.	-	Am J Respir Crit Care Med . 2006; 173:1023-30	-	-
[5.4: 083NSM]	Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension	Nazzareno Galiè, Richard N Channick, Robert P Frantz,et al.	-	Eur Respir J 2019; 53: 1801889	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 083X55]	PAH Initiative [Internet].	Silver Spring (MD), United Therapeutics Corporation	-	c2022. Understanding PAH; [cited 2022 Aug 4]; [about 8 screens]. Available from: https://www.pahinitiative.com/hcp/pah-overview?msclkid=d7718c5b750617875f2cee16925cc376&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=HCP%20-%20PAH&utm_term=pulmonary%20arterial%20hypertension%20prevalence&utm_content=Prevalence.	-	-
[5.4: 502]	特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（2022年度）：年齢階級・対象疾患別	難病情報センター	-	https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354	-	-
[5.4: 07YPDV]	Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension	Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR,et al.	-	Nat Rev Cardiol.2011;8:443-55	-	-
[5.4: 080H3D]	Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology	Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al.	-	J Am Coll Cardiol. 2013;62:D22-33.	-	-
[5.4: 080KPK]	Bone morphogenetic protein (BMP) and activin type II receptors balance BMP9 signals mediated by activin receptor-like kinase-1 in human pulmonary artery endothelial cells	Upton PD, Davies RJ, Trembath RC, et al.	-	J Biol Chem. 2009;284:15794-804	-	-
[5.4: 07YPGY]	Pulmonary hypertension due to BMPR2 mutation: a new paradigm for tissue remodeling?	Morrell NW.	-	Proc Am Thorac Soc. 2006;3:680-6	-	-
[5.4: 086T24]	Impaired bone morphogenetic protein receptor II signaling in a transforming growth factor-beta-dependent mouse model of pulmonary hypertension and in systemic sclerosis	Gilbane AJ, Derrett-Smith E, Trinder SL, et al.	-	Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:665-77	-	-
[5.4: 080KPN]	Targeting transforming growth factor-beta receptors in pulmonary hypertension	Guignabert C, Humbert M.	-	Eur Respir J. 2021;57:2002341	-	-
[5.4: 080KPW]	Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene	Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al.	-	Am J Hum Genet. 2000;67:737-44	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 080KQ9]	Dysfunctional Smad signaling contributes to abnormal smooth muscle cell proliferation in familial pulmonary arterial hypertension	Yang X, Long L, Southwood M, et al.	-	Circ Res. 2005;96:1053-63	-	-
[5.4: 07YQHL]	ACTRIIA-Fc rebalances BMP and activin/TGF-beta signaling to attenuate experimental pulmonary hypertension [abstract].	Yung L, Yang P, Bocobo G, et al.	-	American Thoracic Society (ATS) 2018 International Conference; 2018 May 18-23; San Diego, CA. Am J Respir Crit Care Med 2018;197.	-	-
[5.4: 080KQ0]	Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor	Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al.	-	Circulation. 2002;105:1672-8	-	-
[5.4: 0826JW]	Sotatercept analog suppresses inflammation to reverse experimental pulmonary arterial hypertension	Joshi SR, Liu J, Bloom T, et al.	-	Sci Rep. 2022;12:7803	-	-
[5.4: 083Y64]	Current and emerging therapeutic approaches to pulmonary hypertension	Bisserier M, Pradhan N, Hadri L.	-	Rev Cardiovasc Med. 2020;21:163-79	-	-
[5.4: 083Y7G]	Management of pulmonary arterial hypertension	Mayeux JD, Pan IZ, Dechand J, et al.	-	Curr Cardiovasc Risk Rep. 2021;15:2	-	-
[5.4: 503]	Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan	Kozu K, Sugimura K, Ito M, et al.	-	Int J Cardiol. 2020;300:228-35	-	-
[5.4: 083Y43]	TGF and BMPRII signalling pathways in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension	Tielemans B, Delcroix M, Belge C, et al.	-	Drug Discov Today. 2019;24:703-16	-	-
[5.4: 080JNH]	Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension	Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al.	-	Eur Respir J. 2019;53:1801899	-	-
[5.4: 083Y83]	New targets for pulmonary arterial hypertension: going beyond the currently targeted three pathways	Huertas A, Tu L, Guignabert C.	-	Curr Opin Pulm Med. 2017;23:377-85	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 0863BD]	2022 ESC/ERS guidelines for pulmonary hypertension: key points [Internet]	Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al.	-	Washington (DC): American College of Cardiology. 2022 Aug 30 [cited 2022 Nov 14]; [about 4 screens]. Available from: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2022/08/30/19/11/2022-esc-guidelines-for-pulmonary-hypertension-esc-2022#:~:text=Pulmonary%20hypertension%20(PH)%20is%20now,pressure%20%E2%89%A415%20mm%20Hg.	-	-
[5.4: 0808GB]	Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL)	Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al.	-	Circulation. 2010;122:164-72	-	-
[5.4: 085N6C]	The role of noninvasive endpoints in predicting long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension	Wronski SL, Mordin M, Kelley K, et al.	-	Lung. 2020;198:65-86.	-	-
[5.4: 085N69]	Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension	Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al.	-	Chest. 2013;143:315-23	-	-
[5.4: 504]	Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension	Chin KM., Gaine SP, Gerges C, et al.	-	Eur Respir J. 2024; in press: 2401325 [doi: 10.1183/13993003.01325-2024].	-	-
[5.4: 505]	Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study	Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, et.al.	-	Lancet. 2012; 379:537-46	-	-
[5.4: 506]	小児肺動脈性肺高血圧症：治療の最前線	高月 晋一、池原 聡、中山 智孝、他	-	Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2017; 33:297−311	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 07YPD8]	Primary pulmonary hypertension	Rubin LJ.	-	N Engl J Med. 1997;336:111-7	-	-
[5.4: 07YPDS]	Clinical classification of pulmonary hypertension	Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al.	-	J Am Coll Cardiol. 2004;43:5S-12S	-	-
[5.4: 507]	Bone Morphogenetic Protein Receptor 2 Expression Is Reduced in Blood Across Pulmonary Arterial Hypertension Subtypes but Does Not Reflect Disease Severity [abstract].	Sweatt A, Wells RE, Purington N, et al.	-	Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:A2449. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A2449	-	-