目次

表一覧
図一覧
略号及び用語の定義
2.5 臨床に関する概括評価
2.5.1 製品開発の根拠
2.5.1.1 緒言
2.5.1.2 薬理学的分類
2.5.1.3 適応症
2.5.1.4 科学的背景
2.5.1.4.1 現行の治療
2.5.1.5 臨床開発計画の概要
2.5.1.6 PAH を対象とする第II相及び第III相試験より提示するデータの要約
2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言
2.5.1.7.1 海外ガイドライン及び海外規制当局の助言
2.5.1.7.2 日本の規制当局の助言
2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価
2.5.2.1 原薬及び製剤
2.5.2.1.1 原薬
2.5.2.1.2 製剤
2.5.2.1.3 製剤の同等性／同質性
2.5.2.2 MK-7962の臨床開発における生体試料分析法と分析能及び分析法バリデーションの概要
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価
2.5.3.1 ヒトにおける薬物動態
2.5.3.1.1 吸収
2.5.3.1.2 分布
2.5.3.1.3 代謝
2.5.3.1.4 排泄
2.5.3.2 臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲
2.5.3.3 内因性要因及び外因性要因による影響
2.5.3.3.1 内因性要因
2.5.3.3.2 外因性要因
2.5.3.4 有効性及び安全性に関する曝露－反応関係
2.5.3.5 QTc 間隔への影響
2.5.3.6 免疫原性
2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性解析及び統計解析手法
2.5.4.2 併合解析方針
2.5.4.3 試験対象集団の特性
2.5.4.4 PAH 患者を対象とした第II相試験
2.5.4.4.1 001試験
2.5.4.4.2 002試験
2.5.4.5 PAH 患者を対象とした第III相試験及び併合解析結果
2.5.4.5.1 003試験
2.5.4.5.2 003/001試験併合解析
2.5.4.5.3 020試験
2.5.4.6 海外試験と国内試験の結果の比較検討
2.5.4.7 有効性の結論
2.5.5 安全性の概括評価
2.5.5.1 安全性の評価計画
2.5.5.2 安全性の評価結果
2.5.5.2.1 健康被験者を対象とした第I相試験における安全性
2.5.5.2.2 PAH 患者を対象とした第II相試験における安全性
2.5.5.2.3 PAH 患者を対象とした第III相試験（003試験及び020試験）、併合 A 及び併合 B における安全性
2.5.5.3 市販後の使用経験
2.5.5.4 安全性の結論
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
2.5.6.1 治療の背景
2.5.6.1.1 疾患又は症状
2.5.6.1.2 現行の治療
2.5.6.2 ベネフィット
2.5.6.3 リスク
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価
2.5.7 参考文献

表一覧

表 2.5.2-1 製造工程の開発の経緯
表 2.5.4-1 Week 24の PVR のベースラインからの変化量（評価可能集団）（001試験）
表 2.5.4-2 End of Period の VO_2 max（評価可能集団）（002試験）
表 2.5.4-3 Week 24の6MWD のベースラインからの変化量（FAS） （Standard Multiple Imputation）（003試験）
表 2.5.4-4 Week 24の6MWD のベースラインからの変化量（FAS） （Standard Multiple Imputation）（003試験、001試験、003/001試験併合）
表 2.5.4-5 Week 24の PVR のベースラインからの変化量（FAS）（020試験）
表 2.5.4-6 Week 24の6MWD のベースラインからの変化量（FAS）（020試験）
表 2.5.5-1 治験薬の曝露期間（003試験及び020試験）
表 2.5.5-2 治験薬の曝露期間（併合 A 及び併合 B）
表 2.5.5-3 有害事象の要約（003試験及び020試験）
表 2.5.5-4 有害事象の要約（併合 A 及び併合 B）
表 2.5.5-5 主な有害事象（いずれかの投与群で5%以上に発現） （003試験及び020試験、ベースラインから Week 24まで、累積投与期間）
表 2.5.5-6 主な副作用 （003試験のいずれかの投与群で2%以上及び／又は020試験で2例以上に発現） （003試験及び020試験、ベースラインから Week 24まで、累積投与期間）
表 2.5.5-7 主な有害事象（併合 A 及び併合 B） （併合 B：2023年11月8日時点で MK-7962群全体の発現割合5%以上）
表 2.5.5-8 主な副作用（併合 A 及び併合 B） （併合 B：2023年11月8日時点で MK-7962群全体の2%以上に発現）
表 2.5.5-9 主な AESI 及び AEOI（併合 A 及び併合 B） （2023年11月8日時点で MK-7962群全体の10例以上で発現）

図一覧

図 2.5.4-1 Month 18～24時までの PVR のベースラインからの変化量（FAS）（Standard Multiple Imputation）（001試験）

図 2.5.4-2 死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（003試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
6MWD	6-minute walk distance	6分間歩行距離
ACE-011 MK MK-7962	Sotatercept	－
ActRIIA	Activin receptor type IIA	アクチビン受容体 IIA 型
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AEOI	Adverse events of interest	注目すべき有害事象
AESI	Adverse events of special interest	特に関心のある有害事象
APaT	All Participants as Treated	－
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC0-28d	AUC from time zero to Day 28	投与後0から28日までの濃度－時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	－
BMP	Bone morphogenetic protein	骨形成蛋白質
BMPR II	Bone morphogenetic protein receptor II	II 型骨形成蛋白質受容体
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review	－
Cavg	Average concentration	平均濃度
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
CO	Cardiac output	心拍出量
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	－
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	－
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DBPC	Double-Blind Placebo-controlled	二重盲検、プラセボ対照期
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EMEA	Europe, Middle East, and Africa	欧州、中東、アフリカ
EOT	End of treatment	治験薬投与終了時
E-R	Exposure-response	曝露－反応
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FC	Functional class	機能分類
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GDF	Growth and differentiation factor	成長分化因子
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HLGT	Higher level group term	高位グループ語
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連 QoL
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
iCPET	invasive cardiopulmonary exercise test	侵襲的心肺運動負荷試験
iSAP	Integrated statistical analysis plan	併合解析計画書
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数

LTDB	Long-Term Double-Blind	二重盲検延長期
MCS	Mental component score	精神的側面スコア
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mPAP	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
MRI	Magnetic resonance imaging	－
NAb	Neutralizing anti-drug antibodies	中和抗体
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
PAH-SYMPACT	Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact	－
PAP	Pulmonary artery pressure	肺動脈圧
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCS	Physical component score	身体的側面スコア
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PDE5	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ5
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
QoL	Quality of life	－
QTc	Corrected QT Interval	補正した QT 間隔
RAP	Right atrial pressure	右心房圧
RHC	Right heart catheterization	右心カテーテル
RV SV	Right ventricular stroke volume	右室1回拍出量
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SF-36	36-item Short Form Health Survey	－
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	
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
sSAP	Supplemental statistical analysis plan	補足的な解析計画書
t1/2	Terminal half-life	終末相半減期
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下での有害事象
TGF-β	Transforming growth factor-β	形質転換成長因子 β
Tmax	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
VO2 max	Peak oxygen uptake, peak VO2	最大酸素摂取量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

MK-7962（別名：Sotatercept、ACE-011）は、成人の肺動脈性肺高血圧症（PAH、WHO 第1群）患者に対する治療薬として開発中の生物学的製剤である。この臨床に関する概括評価の項では、非日本人の 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）］及び検証的試験である海外第Ⅲ相試験［003試験（別名：A011-11試験、STELLAR 試験）］、並びに日本人の PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（020試験）の結果を中心に論述した。

また、上記の3つの海外試験（001試験、002試験及び003試験）を親試験として、これらの試験を完了した被験者が移行した、実施中の非盲検の長期追跡調査試験［004試験（別名：A011-12試験、SOTERIA 試験）］から得られたデータを、さらなる安全性評価の裏付けのために含めた併合解析の結果を評価した。004試験のデータは、それぞれ親試験における投与群の情報に紐付けて提示した。

さらに、本項では、非日本人健康被験者を対象とした2つの第Ⅰ相試験［009試験（別名：A011-01試験）、010試験（別名：A011-02試験）］及び日本人健康被験者を対象とした1つの第Ⅰ相試験（019試験）の結果も評価した。

2.5.1.2 薬理学的分類

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 A は、アクチビン受容体 IIA 型（ActRIIA）に結合し、炎症、細胞増殖、アポトーシス及び組織の恒常性に関与する主要なシグナル伝達を制御する。

PAH 患者ではアクチビン A 濃度が上昇している。アクチビンが ActRIIA に結合すると増殖促進系のシグナル伝達が促進されるが、増殖抑制系の II 型骨形成蛋白質受容体（BMPRII）シグナル伝達は減少する。PAH の根本原因となる ActRIIA-BMPRII シグナル伝達の不均衡は、血管構成細胞の過剰な増殖を引き起こし、肺動脈壁の病的なリモデリングを生じさせ、動脈内腔の狭窄や肺血管抵抗を上昇させ、それらによる肺動脈圧の上昇及び右室機能不全をもたらす。

MK-7962は、遺伝子組換えのヒト二量体 ActRIIA の細胞外領域ドメインとヒト IgG1の Fc 領域からなる融合蛋白質（ActRIIA-Fc）であり、過剰なアクチビン A 及び ActRIIA の他のリガンドを除去して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。その結果、MK-7962は増殖促進性（ActRIIA/Smad2/3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。PAH のラットモデルでは、MK-7962の相同分子により肺動脈壁における炎症促進性マーカーの発現が低下し、白血球の動員を減

少させ、内皮細胞及び平滑筋細胞の増殖を阻害させ、かつ、病変血管におけるアポトーシスが促進された。これらの細胞の変化は、血管壁の菲薄化、肺動脈及び右室リモデリングの軽減並びに血行動態の改善と関連していた。また、PAH 患者を対象とした臨床試験において、MK-7962は肺血管抵抗（PVR）を低下させ、右室リモデリングを改善した。

2.5.1.3 適応症

本邦における MK-7962の効能又は効果（案）は、「肺動脈性肺高血圧症」である。

2.5.1.4 科学的背景

PAH は、いずれの年齢でも発症する可能性があるまれな（100万人あたり約15～60人）進行性の致死的疾患であり、承認された治療法による治療にもかかわらず、身体活動及び生活の質に制限が生じる[5.4: 083X55]。本邦においては、厚生労働省の定める特定疾患（難病）に指定されており、2022年度に PAH で特定医療費（指定難病）受給者証を交付されている患者数は4,529人と報告されている[5.4: 502]。PAH の病態には肺内皮機能障害が関与しており、その結果として内因性血管拡張物質（NO やプロスタサイクリンなど）の産生障害、血管収縮物質（エンドセリン-1など）の過剰発現、肺小動脈における血管平滑筋細胞の異常増殖が生じ、その結果、肺血管リモデリングが進行して PVR が上昇し、最終的に右心不全に至る[5.4: 07YPDV]。未治療の場合、ほとんどの患者は診断から数年以内に心不全や死亡に至る[5.4: 080H3D]。

PAH は、病因により特発性 PAH、遺伝性 PAH、薬物・毒物誘発性 PAH、結合組織病に伴う PAH、シャント修復後の先天性心疾患に伴う PAH などに分類される。PAH に関する文献では、BMPR2シグナル経路の欠損が PAH の病態生理に寄与する重要な因子であることが示唆されている[5.4: 080JNH] [5.4: 080KPK]。

BMPR2の遺伝子変異は大部分の遺伝性 PAH 及び約25%の特発性 PAH と関連しているが[5.4: 07YPGY]、BMPR2の発現低下は変異状態にかかわらず PAH の発現と関連している[5.4: 080KQ0] [5.4: 086T24]。このことは、TGF-β ファミリーメンバーが PAH の発症機序に重要な役割を果たしていることを強く示唆している[5.4: 080KPN] [5.4: 080KPW] [5.4: 080KQ0] [5.4: 080KQ9]。MK-7962は、アクチビンリガンド及び GDF の阻害を治療標的とした非肺血管拡張薬であり、増殖抑制系と増殖促進系との間の Smad シグナル伝達に対するバランスを回復させることによって肺血管リモデリングを改善する[5.4: 07YQHL]。BMPR2の発現は全ての PAH サブタイプで低下しているため、PAH における MK-7962の機序は PAH の病因にかかわらず有効であると考えられる[5.4: 507] [5.4: 080KQ0] [5.4: 086T24]。

実験的及び遺伝的 PAH モデル動物では、ActRIIA-Fc のげっ歯類アナログである RAP-011の治療的投与により炎症促進性及び増殖促進性の遺伝子発現プロファイルが逆転し、肺におけるマクロファージ浸潤が正常化することが示されている。さらに、ActRIIA-Fc は、遺伝的 PAH モデル動物

において肺マクロファージの浸潤を正常化し、心肺構造及び機能を回復した[5.4: 0826JW]。

MK-7962の血管構成細胞の増殖に対する相補的な増殖抑制作用は、その抗炎症作用との相乗効果により、MK-7962が PAH 患者に対する重要な新しい治療選択肢となる可能性がある。

2.5.1.4.1 現行の治療

PAH の治療は、利尿薬や酸素による支持療法を行いながら、PAH 治療薬での薬物療法が中心となる。既承認の PAH 治療薬は、血管系の血流を直接的又は間接的に増加させる経路を介して作用する肺血管拡張薬であり、大きく3つの系統［プロスタノイド及びプロスタサイクリン受容体作動薬（PGI2）、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）、ホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬／可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬］に分かれる[5.4: 083Y64] [5.4: 083Y7G]。これらの PAH 治療薬では、運動耐容能を改善し、臨床的悪化のイベント発現までの期間を延長するが、全体的な死亡率に対する効果は示されていない。

国内外の治療ガイドラインでは、PAH 患者に対して、多剤併用療法を含むリスクに応じた治療戦略により管理することが推奨されている[5.4: 083NSM] [5.4: 501]。これらの薬剤を併用することにより PAH 患者の生存率は向上してきている。しかしながら、最近の研究でも、大多数の PAH 患者がプロスタサイクリン注射剤を含む PAH 治療薬を2剤又は3剤併用する最善の治療を受けていたにもかかわらず、5年無移植生存率は74.0%と報告されている[5.4: 503]。すなわち、肺血管拡張薬のみでは十分に改善のみられない患者が一定数存在するものと考えられる。また、肺血管拡張薬は主に PAH により結果的に生じる症状に影響を及ぼすものであり、疾患の根本原因に作用する機序を有する治療薬はない。そのため、血管壁の恒常性を回復させることにより PAH の根本原因を特異的に標的とする新規治療薬には、明らかに満たされていない大きな医療ニーズが存在する[5.4: 083Y43] [5.4: 080JNH] [5.4: 083Y83]。

2.5.1.5 臨床開発計画の概要

MK-7962は、当初 Acceleron Pharma Inc.により開発が開始された（開発品コード：ACE-011）。2021年11月に、Merck Sharp & Dohme LLC が Acceleron Pharma Inc.を買収し、開発品コードを MK-7962に変更し、その後の開発を継続している。

本製造販売承認申請資料には、合計16の臨床試験（第Ⅰ相試験が3試験、PAH 患者を対象とした第Ⅱ相試験が2試験、PAH 以外の疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験が8試験、PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験が3試験）において MK-7962を投与したデータが含まれる。実施した臨床試験一覧を[表 2.7.6.1-1]に示す。

申請資料に含まれる試験のうち、成人 PAH 患者を対象とした MK-7962の臨床開発プログラムは、2つの第Ⅱ試験（非日本人 PAH 患者を対象とした001試験及び002試験）及び3つの第Ⅲ相試験（非日本人 PAH 患者を対象とした003試験及び004試験、日本人 PAH 患者を対象とした020試験）

で構成されている。

001試験は、PAH 治療薬の臨床試験及び日常診療での治療効果の確認に広く使用されている評価項目［6分間歩行距離（6MWD）、肺血管抵抗（PVR）、NT-proBNP 及び WHO 機能分類（FC）等］における MK-7962の治療効果を評価するプラセボ対照二重盲検試験で、106例の被験者が組み入れられた。002試験は、侵襲的心肺運動負荷試験（iCPET）による測定値を用いて PAH 患者の心肺機能状態と血行動態に対する MK-7962の治療効果を探索的に評価する小規模の単群非盲検試験で、21例の被験者が組み入れられた。001試験における24週間の主要投与期での予備的な結果を踏まえて、003試験のデザイン及び第Ⅲ相試験における MK-7962の用法及び用量［開始用量0.3 mg/kg、以降は用量調整が必要とならない限り0.7 mg/kg を3週間間隔（Q3W）で皮下投与］を設定した。003試験は、001試験と同様の対象集団及び評価項目を設定したプラセボ対照二重盲検試験であり、001試験と類似した試験デザインで実施した。実施中の非盲検長期追跡試験である004試験は、これらの海外試験において MK-7962を投与された被験者の長期的な有効性及び安全データを提供するために計画された。

本邦においては、国内外の第Ⅰ相試験の結果の比較において、日本人と非日本人で薬物動態及び安全性に明らかな違いがないことを確認し、001試験のデータに基づき設定した、検証的試験である003試験を含む海外第Ⅲ相試験と同じ用法及び用量を用いて国内第Ⅲ相試験（020試験）を実施することとした。020試験は日本人 PAH 患者を対象に、003試験及び001試験と同様の評価項目（主要評価項目：PVR、副次評価項目：6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP）を用いて MK-7962の治療効果を評価する非盲検、非対照試験で、46例の被験者を組み入れた。対象集団についても、001試験及び003試験の対象集団と概して同様であるが、これらの海外試験では、WHO FC Ⅱ度又はⅢ度の PAH 患者が組入れ対象であるのに対し、020試験では、WHO FC Ⅰ度～Ⅳ度の PAH 患者を組み入れることとした。また、海外試験の結果との比較を可能とするため、020試験の主要な対象集団は、001試験及び003試験と同様、WHO FC Ⅱ度又はⅢ度の PAH 患者とした。なお、020試験において WHO FC Ⅰ度又はⅣ度の PAH 患者は組み入れられなかったため、主要な対象集団（WHO FC Ⅱ度又はⅢ度の PAH 患者）のみ評価した。

001試験、003試験及び020試験は、PGI2、ERA、PDE5阻害薬、又は sGC 刺激薬のいずれかを単剤、2剤又は3剤併用療法で、治験薬投与開始の90日以上前から一定用量で投与継続している PAH の被験者を組み入れた。いずれの試験においても、ベースライン時の右心カテーテル（RHC）による PVR が5 Wood units（400 dynes･sec/cm^5）以上であった被験者を適格とした。また、ベースラインの6MWD は、001試験で150 m 以上550 m 以下、003試験及び020試験で150 m 以上500 m 以下とした。いずれの試験においても、24週間の主要投与期（001試験：プラセボ対照二重盲検、003試験：プラセボ対照二重盲検、020試験：非対照非盲検）及び延長投与期（001試験：非盲検・最長30ヵ月、003試験：プラセボ対照二重盲検・最長72週間、020試験：非対照非盲検・日本で承認されるまで）を設けた。なお、003試験の延長投与期は、最後の被験者が004試験に移行した後、又は追跡調査期間を完了した後に終了した。020試験の被験者は、試験内に設定した延長投与期におい

てMK-7962が日本で承認されるまで継続可能とし、004試験へ移行しないこととした。

002試験では、WHO FCⅢ度のPAH患者のみを対象とすること、及び90日以上の安定したPAH基礎治療を併用療法（2剤又は3剤）で受けている患者であること（単剤療法は許可されなかった）を除き、001試験及び003試験と同様の患者集団を対象とした。また、ベースライン時のRHCによるPVRは4 Wood units（320 dynes･sec/cm^5）以上、かつベースラインの6MWDは、100 m以上550 m以下の被験者を適格とした。他の試験と同様に、002試験でも24週間の主要投与期及び最長18ヵ月の延長投与期を設定した。

MK-7962は、PAHを対象としたいずれの試験においても、Q3Wで皮下投与された。001試験においては、24週間の主要投与期に被験者をプラセボ、MK-7962 0.3 mg/kg又はMK-7962 0.7 mg/kgに無作為に割り付けた。また、最長30ヵ月間の延長投与期において、主要投与期でプラセボ群であった被験者はMK-7962 0.3 mg/kg群又は0.7 mg/kg群のいずれかに再度無作為に割り付けた（プラセボ→MK移行群）。最初にMK-7962群に無作為割付けされた被験者は、非盲検の延長投与期でも同じ用量を継続した（MK→MK継続群）。主要投与期及び延長投与期では、用量変更が必要な場合にMK-7962の用量調整することができた。001試験の主要評価項目の解析を実施した後に盲検解除され、治験担当医師の判断によりMK-7962の用量を0.7 mg/kgまで増量することが許容された。002試験、003試験のMK-7962群及び020試験では、初回に0.3 mg/kgの用量で投与し、用量変更が必要な場合を除き、その後は0.7 mg/kgの用量で継続した。

004試験は、実施中の非日本人のPAH患者を対象としたMK-7962の長期の有効性及び安全性を評価する非盲検の第Ⅲ相長期追跡試験である。004試験では、非日本人のPAH患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（001試験、002試験、003試験）を完了した被験者へ登録機会を提供している。004試験への登録時点では、003試験を親試験とする被験者は盲検下に、001試験及び002試験を親試験とする被験者は非盲検下にあったため、それぞれの試験から登録された被験者間で、異なる投与管理が行われた。003試験を親試験とする被験者は、004試験において、003試験での無作為割付け群にかかわらず、全ての被験者にMK-7962 0.3 mg/kgを1回投与し、その後0.7 mg/kgを投与した。用量変更が必要な場合を除き、その後は0.7 mg/kgの用量を継続とした。001試験及び002試験を親試験とする被験者は、親試験と同じ用量を004試験で継続した（0.7 mg/kg未満の用量で投与していた場合は、0.7 mg/kgまで漸増する選択肢があった）。

なお、上記の他に非日本人PAH患者を対象とした2つの海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験［005試験（別名：A011-13試験、HYPERION試験）、006試験（別名：A011-14試験、ZENITH試験）］が進行中である。005試験は、新規にPAHと診断され（診断後1年以内）、安定したPAHの基礎治療を実施中の患者（WHO FCⅡ度又はⅢ度）における疾患進行までの時間を評価する試験であり、006試験は、最大限の治療を受けている死亡リスクの高い患者（WHO FCⅢ度又はⅣ度）における疾患進行を抑制する効果を評価する試験である。いずれの試験も本製造販売承認申請時点で解析結果が得られておらず、本申請資料には含めなかった。

2.5.1.6 PAH を対象とする第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験より提示するデータの要約

本製造販売承認申請資料に示した PAH 患者を対象とした MK-7962の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データの要約を以下に示す。各試験の概要は[2.7.6.3.1項]を参照のこと。

- 001試験：24週間の主要投与期（プラセボ対照二重盲検期）及び最長30ヵ月間の延長投与期から得られた最終データ
- 002試験：24週間の主要投与期（プラセボ対照二重盲検期）及び最長18ヵ月間の延長投与期から得られた最終データ
- 003試験：
  - 24週間の主要投与期（プラセボ対照二重盲検期：DBPC）から得られた有効性及び安全性データ
  - 有効性の主要な解析（データカットオフ：2022年8月26日）までに最長72週間の延長投与期（二重盲検長期投与期：LTDB）までに得られた全ての有効性及び安全性データ
  - データカットオフ（2022年8月5日又は2022年12月6日）までに得られた DBPC 及び LTDB の薬物動態及び免疫原性データ
- 004試験：以下のカットオフ時点までに親試験（001試験、002試験及び003試験）に参加した被験者から得られた全ての安全性データ。004試験のデータは、親試験における投与群からの累積安全性情報として、安全性併合解析の結果を提示した。
  - 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2022年8月26日）までに集積したデータ
  - 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ（2022年12月6日）までに集積したデータ
  - 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までに集積したデータ
- 020試験：
  - 24週間の主要投与期から得られた有効性及び安全性データ
  - 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）までに得られた全ての有効性及び安全性データ
  - Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに得られた全ての有効性及び安全性データ

2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.7.1 海外ガイドライン及び海外規制当局の助言

米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）によりこれまでに承認された PAH 治療薬の規制上の前例、及び EMA の医薬品委員会（CHMP）の PAH 治療のための医薬品の臨床試験に関するガイドライン（EMEA/CHMP/EWP/356954/2008）に基づき、MK-7962の成人 PAH 患者（WHO 第1群）の治療を対象とした臨床開発計画を立案した。

MK-7962の臨床開発プログラムを通じて、FDA 及び EMA との協議を随時行い、申請する効能又は効果を裏付ける規制当局からのガイダンス及び助言を受領した。なお、MK-7962は、米国における Breakthrough Designation（2020年4月7日指定）及び EMA の PRIME（2020年4月20日指定）、並びに FDA 及び EMA による希少疾病用医薬品にそれぞれ2019年9月及び2020年12月に指定された。これらの規制当局からの助言は第Ⅲ相プログラムを中心に得られており、開発プログラムに取り入れられた。

2025年2月現在、MK-7962は米国、欧州を含む41の国又は地域で承認されている。

2.5.1.7.2 日本の規制当局の助言

PAH を対象とした MK-7962の臨床開発は、Acceleron Pharma Inc.により欧米で先行して進められ、日本の開発計画を検討開始時点で、非日本人 PAH 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（001試験）が終了しており、有効性及び安全性を検証するための海外第Ⅲ相試験（003試験）が進行中であった。同社が20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施した医薬品[redacted]（[redacted]）及び MSD 株式会社が20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]（[redacted]）において、[redacted]で独立行政法人医薬品医療機器総合機構と合意した。各相談で得た機構の意見を踏まえた上で、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。治験相談の記録を1.13.2 項に添付する。

なお、MK-7962は、2024年3月21日に、厚生労働大臣より希少疾病用医薬品として指定を受けた［指定番号（R5薬）第599号］。

2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

MK-7962の製造販売承認申請に関わる全ての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。全ての試験は、GCP に従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

市販用製剤は、保存料を含まない白色の無菌凍結乾燥製剤のバイアルで供給される。皮下投与用として2つの含量（45 mg/vial 及び60 mg/vial）の製剤が利用可能である。規定量の注射用水で溶解した製剤は、クエン酸緩衝液ベースの処方（8w/v%精製白糖、0.02w/v%ポリソルベート80を含む10 mmol/L クエン酸緩衝液、pH 5.8）中に50 mg/mL のソタテルセプト（遺伝子組換え）を含有する。なお、PAH 患者を対象とした第Ⅱ相試験用製剤及び第Ⅲ相／市販用に開発した製剤は、溶解後の製剤組成が同一である。承認申請にかかる推奨用法及び用量は、開始用量0.3 mg/kg、維持用量0.7 mg/kg Q3W である。患者の反応及び治療の忍容性に応じて、用量調整が必要となる場合がある[2.7.1.2 項]。

2.5.2.1 原薬及び製剤

2.5.2.1.1 原薬

[redacted]原薬は、市販用製剤の製造に使用する予定の原薬である。市販用製剤に使用する原薬は、[redacted]。原薬は[redacted]、プラスチック製ボトルに充填し、製剤の製造まで-80 ±[redacted]°C で保存する。開発過程における原薬の製造工程の変更として、[redacted]

2.5.2.1.2 製剤

市販予定の製剤（注射剤）は、ガラスバイアルに充填された凍結乾燥粉末である。製剤はバイアルで提供される。規定量の注射用水で溶解した製剤は、クエン酸緩衝液ベースの処方（8w/v%精製白糖、0.02w/v%ポリソルベート80を含む10 mmol/L クエン酸緩衝液、pH 5.8）中に50 mg/mL のソタテルセプト（遺伝子組換え）を含有する。

2.5.2.1.3 製剤の同等性／同質性

製剤の開発の経緯を[表 2.5.2-1]に示す。開発を通して、製品及び製造工程の変更に関して同等性／同質性が確認されている。45 mg/vial 製剤及び60 mg/vial 製剤のいずれも市販予定製剤である。なお、PAH 患者を対象とした第Ⅱ相試験で使用した[redacted]製剤及び第Ⅲ相／市販用に開発した両製剤は、溶解後の製剤組成が同一である。

表 2.5.2-1　製造工程の開発の経緯

Strength	Process Description	Clinical Phase	Study	Batches	Drug Product Composition	Drug Product Final Concentration	Drug Product Presentation/ Vials Size
[redacted]							

2.5.2.2　MK-7962の臨床開発における生体試料分析法と分析能及び分析法バリデーションの概要

臨床開発の段階に応じて、異なる生体試料分析法を用いて MK-7962の血清中濃度、ADA 及び NAb を測定した。使用した分析法は、それら実施当時の規制当局のガイドラインに基づき、バリデーションを実施した。分析デザイン及び分析能の詳細は、薬物濃度測定については[2.7.1.1.2 項]、免疫原性については[5.3.5.3.2: ISI]に記載した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒトにおける薬物動態

海外第 I 相試験（009試験及び010試験）に基づき、0.01～3.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与、0.03～0.7 mg/kg の用量で単回皮下投与及び0.1～1.0 mg/kg の用量で反復皮下投与した際のMK-7962の薬物動態を評価した。この用量範囲において、MK-7962の曝露量は用量比に従って増加した。母集団薬物動態解析より、MK-7962を Q3W で反復投与した際の薬物動態も同様に線形性を示し、累積係数は約2.2であった[5.3.3.5.1: 086H0S]。MK-7962の曝露量のばらつきは中程度（%CV：約34%）であった[5.3.3.5.1: 086H0S]。MK-7962の薬物動態は健康被験者と PAH 患者で同様であった。詳細な考察は[2.7.2.3.1 項]に示す。

2.5.3.1.1 吸収

母集団薬物動態解析より、皮下投与した際の絶対的バイオアベイラビリティの推定値は約66%であり、吸収は緩徐で、吸収速度定数（ka）は約0.27／日であった[5.3.3.5.1: 086H0S]。皮下投与時の Tmax の中央値は約7日であった[2.7.2.3.1.1 項]。

2.5.3.1.2 分布

母集団薬物動態解析より、MK-7962の中央コンパートメントの分布容積は約3.6 L、末梢コンパートメントの分布容積は約1.7 L であり[5.3.3.5.1: 086H0S]、血管外分布が限定的でタンパク結合がないと考えられることと矛盾しなかった[2.7.2.3.1.2 項]。

2.5.3.1.3 代謝

MK-7962は一般的な蛋白質分解過程により異化されるため、その他の通常の低分子薬で想定されるような CYP やグルクロン酸転移酵素等を介した代謝経路は MK-7962の消失に関与しない[2.7.2.3.1.3 項]。

2.5.3.1.4 排泄

MK-7962は一般的な蛋白質分解過程により異化され、腎臓や胆汁中排泄の経路では消失しない。母集団薬物動態解析に基づき、MK-7962のクリアランスは約0.18 L/日と推定され、t1/2の平均値は約21日であった[5.3.3.5.1: 086H0S] [2.7.2.3.1.4 項]。

2.5.3.2 臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲

臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲とは、0.7 mg/kg Q3W 投与時と同

様の有効性（6MWD 及び PVR）及び安全性（管理可能なヘモグロビンプロファイル）を示すMK-7962の曝露量（Cavg）の範囲である。MK-7962の曝露量の変動が、この許容範囲内である場合、安全性（ヘモグロビン値）及び有効性（6MWD 及び PVR）は MK-7962の推奨用法及び用量投与時と同様と考えられる。

PAH 患者集団で臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲は、承認申請にかかる推奨用法及び用量（0.7 mg/kg Q3W）投与時の MK-7962の Cavg を基準とした場合、その0.6倍（下限値）～1.4倍（上限値）である[2.7.2.3.2 項]。曝露－反応関係において、この下限値は有効性評価項目（6MWD 及び PVR）のデータに基づいて設定し、上限値は安全性（ヘモグロビン値）のデータに基づいて設定した。海外での MK-7962の臨床開発で検討した最高用量は、健康閉経後女性被験者では3.0 mg/kg 単回静脈内投与（009試験）[表 2.7.2-2]及び PAH 患者では0.7 mg/kg Q3W 皮下投与（001試験、002試験及び003試験）[表 2.7.6.1-1]であった。これらのデータを含めて、母集団薬物動態解析（海外第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）、E-R 解析（6MWD 及び PVR）（海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）及び PK/PD 解析（ヘモグロビン値）（海外第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）を行い、MK-7962の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲を設定した。

E-R モデルから、0.7 mg/kg Q3W での曝露量の中央値より曝露量が40%減少した場合も、有効性（24週時の6MWD 及び PVR のベースラインからの変化量）に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった[2.7.2.3.2 項]。同様に、PK/PD モデルから、0.7 mg/kg Q3W での曝露量の中央値より曝露量が40%増加した場合も、安全性（ヘモグロビン値）に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった[2.7.2.3.2 項]。したがって、これらの評価項目の観点から変動許容範囲を0.6倍～1.4倍とすることは妥当と考えられる。

2.5.3.3 内因性要因及び外因性要因による影響

海外第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析により、病態、人種、性別、ADA 発現の有無、ベースライン及び経時的な体重、並びにベースラインでの年齢、アルブミン値、eGFR、PAH の基礎治療及び WHO FC が MK-7962の曝露量に及ぼす影響を評価した。さらに、第Ⅰ相試験（日本人：019試験、非日本人：010試験）において日本人と非日本人健康被験者のデータを比較し、日本人データを含めた母集団薬物動態解析により第Ⅲ相試験（日本人：020試験、非日本人：001試験、002試験及び003試験）において日本人と非日本人 PAH 患者のデータを比較することで、日本人を含めた人種の影響も評価した。これより、日本人集団における薬物動態プロファイルは、非日本人集団と概して同様であった[2.7.2.3.3.6 項]。

2.5.3.3.1 内因性要因

母集団薬物動態解析では、体重[2.7.2.3.3.2 項]及びベースラインでのアルブミン値[2.7.2.3.3.3 項]が MK-7962の曝露量に対する有意な共変量であった。単位体重に基づく用量を設定すること

で、体重の影響を適切に調整した。母集団薬物動態解析の対象となった海外第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の被験者におけるベースラインでのアルブミン値の範囲は2.9～5.8 g/dL であった。ベースラインでのアルブミン値は統計的に有意な共変量ではあったが、その影響の程度は臨床的に意味のあるものではなかった。その他の因子である性別[2.7.2.3.3.4 項]、年齢[2.7.2.3.3.5 項]、人種[2.7.2.3.3.6 項]及び ADA[2.7.2.3.4 項]は、MK-7962の曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。さらに、eGFR（>30 mL/min/1.73 m^2）についても検討したが、母集団薬物動態モデルにおける有意な共変量ではなかった。なお、重度腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73m^2未満）を有する PAH 患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。しかし、PAH を有しない末期腎不全の被験者では薬物動態に差は認められなかった[2.7.2.2.2.1 項]。PAH を有しない末期腎不全の被験者を対象とした反復投与試験において、0.3 mg/kg Q4W で皮下投与した際の初回投与後の Cmax 及び AUC0-28d の平均値は、同じ用法及び用量で投与した健康被験者と同程度であった[5.3.5.4.3: P013] [5.3.3.1.2: P010]。

MK-7962は細胞内での異化作用により代謝され、肝薬物代謝酵素やトランスポーターの影響を受けないと考えられることから、肝機能障害（Child-Pugh による重症度分類）は MK-7962の代謝に影響しないと考えられる。そのため、肝機能障害者又は肝機能障害（Child-Pugh 分類 A～C）を有する PAH 患者を対象とした試験は実施しなかった。一般的に肝機能障害は血清アルブミン値の減少を伴う。前述のように、母集団薬物動態解析の結果、血清アルブミン値は MK-7962の薬物動態に影響を及ぼすことが示されたが[2.7.2.2.3 項]、検討したベースラインでのアルブミン値の範囲では、その影響の程度は臨床的に意味のあるものではなかった[2.7.2.3.3.7 項]。

日本人の薬物動態パラメータを得るため、日本人健康成人（019試験）及び PAH 患者（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[5.3.3.5.2: 08P7RB]。その結果、日本人と非日本人被験者で薬物動態パラメータは同程度であり、薬物動態に明確な人種差はないことが示唆された[2.7.2.3.3.6 項]。日本人患者において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[2.7.2.3.3.6 項] [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ことも踏まえ[2.7.4.5.1 項] [5.3.5.2.3: P020V01]、日本人 PAH 患者においても同一の推奨用法及び用量を設定することは適切と考えられる[2.7.2.3.8.3 項]。

2.5.3.3.2 外因性要因

PAH に対する2剤併用又は3剤併用の基礎治療は MK-7962の薬物動態パラメータに対する有意な共変量ではなかったことから、PAH の基礎治療は MK-7962の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。MK-7962は、アクチビン A/B、GDF-11及び BMP-10と高い親和性で結合し、これら以外の多くの TGF-β スーパーファミリーリガンドとは低い親和性で結合するが、その他の PAH に関連する内因性標的とはほとんど相互作用しないことから、PAH の基礎治療などの併用薬は MK-7962の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。また、MK-7962は他の内因性標的とは相互作用せず、炎症性サイトカイン濃度に影響を及ぼす蛋白質製剤や炎症性サイトカインそのもの

でもないことから、炎症反応を介して代謝酵素の活性を変化させないと考えられる[2.7.2.3.5.1 項]。一般に ICH M12によると、蛋白質製剤で薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は低い[5.4: 085Q83]。さらに、MK-7962が薬物相互作用を受ける又は引き起こすと考えられる機序は特定されなかった[5.3.3.5.1: 086H0S]。

2.5.3.4 有効性及び安全性に関する曝露－反応関係

MK-7962の曝露量と有効性評価項目である6MWD [2.7.2.3.6.1 項]、PVR [2.7.2.3.6.2 項]及び NT-proBNP [2.7.2.3.6.3 項]との関係を評価するために E-R 解析を実施した。また、MK-7962の曝露量と安全性評価項目であるヘモグロビン値[2.7.2.3.6.4 項]との関係を評価するために PK/PD 解析を実施した。6MWD、PVR 及び NT-proBNP に対して曝露－反応関係が認められ、0.7 mg/kg Q3W 投与時の MK-7962の曝露量付近で最大効果に近づくと予測された。同様に、ヘモグロビン値についても PK/PD 関係が認められ、0.7 mg/kg Q3W 投与時の MK-7962の曝露量付近でヘモグロビン値の上昇の最大反応に近づくと予測された。これらの結果は、承認申請にかかる推奨用法及び用量である0.7 mg/kg Q3W を支持するものであった。

曝露－反応関係又は PK/PD 関係に対して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。

2.5.3.5 QTc 間隔への影響

蛋白質製剤は分子量が大きいため、hERG チャネルの細孔との相互作用を引き起こさないことから、概して QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない。また、hERG カリウムチャネルを過剰発現させた細胞での MK-7962の IC_{50}は1,000 µg/mL 超（0.7 mg/kg Q3W 皮下投与時の臨床 Cmax の100倍超）と推定された[2.7.2.2.4 項]。したがって、ヒトを対象とした MK-7962の Through QT 評価試験は実施しなかった。

QTc 間隔の測定値のカテゴリカル解析の結果を[2.7.4 項]に要約した。第 I 相試験、001試験、002試験、003試験及び020試験での QTc の測定値は、すべての用量及び時点で500 msec 未満であり、ベースラインからの変化量は60 msec 未満であった。したがって、これらの QTc の要約結果に反映されているとおり、健康被験者及び PAH 患者において、MK-7962は QTc 間隔に対する影響を及ぼさない[2.7.2.3.7 項]。

2.5.3.6 免疫原性

001試験、002試験、003試験及び020試験では、多段階分析法を用いて MK-7962の免疫原性を評価した。001試験及び002試験では、健康被験者の血清試料を用いて確立した ADA のカットポイントを採用したが、003試験では、投与前検体を用いて確立した試験内のカットポイントを採用

した[5.3.5.3.2: ISI] [2.7.2.4.1.1 項]。020試験では003試験で確立したADAカットポイントを採用した[5.3.5.2.3: P020V01]。001試験及び002試験のデータを併合すると、MK-7962投与を受けた患者125例中13例（10.4%）でMK-7962に対するADAが発現し、これらADA陽性患者のうち1例（MK-7962投与例全体の0.8%）でMK-7962に対するNAbが陽性となった。003試験では、MK-7962投与を受けた患者163例中44例（27.0%）でMK-7962に対するADAが発現した。これら44例中12例（MK-7962投与例全体の7.4%）でMK-7962に対するNAbが陽性となった。020試験では、MK-7962投与を受けた患者46例中18例（39.1%）でMK-7962に対するADAが発現した。これら18例中6例（MK-7962投与例全体の13.0%）でMK-7962に対するNAbが陽性となった[5.3.5.2.3: P020V01]。第Ⅲ相試験（003試験及び020試験）のADA陽性及びNAb陽性の割合が第Ⅱ相試験（001試験及び002試験）よりも高かったことは、ADA陽性判定の試験内カットポイントが第Ⅱ相試験より低値であったことのほか、より最適化された第3世代の中和抗体分析法を第Ⅲ相試験で採用したことに起因する可能性がある。PAH患者を対象とした試験において、ADA反応はADA陽性患者の約55%で一過性であった。MK-7962に対するADAの抗体価は概して低く、中央値は40（001試験及び002試験の併合）、40（003試験）又は20（020試験）であった（全体の範囲：<20～2,560）[[5.3.5.3.2: ISI] Table 13及び[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 50] [5.3.5.2.3: P020V01] [2.7.2.4.1.2 項]。

001試験と002試験を併合したデータ、及び003試験と020試験それぞれの試験データを対象に、薬物動態、薬力学（ヘモグロビン値）、有効性（6MWD、PVR及びNT-proBNP）及び安全性に関する免疫原性の影響を評価した[5.3.5.3.2: ISI] [5.3.5.2.3: P020V01]。MK-7962に対するADA及びNAbの発現は、MK-7962の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に意味のある影響を及ぼさなかった。この免疫原性解析の結果、MK-7962に対する抗体反応に関連した臨床的な影響が生じる可能性は低いことが示された[5.3.5.3.2: ISI] [2.7.2.4.1.3 項]。

2.5.4 有効性の概括評価

PAH に対する MK-7962の有効性は、非日本人 PAH 患者を対象とした2つの海外第Ⅱ相試験（001試験及び002試験）、海外第Ⅲ相試験（003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）のデータに基づき評価した。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、001試験及び003試験については24週間の主要投与期（プラセボ対照二重盲検期）のデータを併合し、003/001試験併合集団で MK-7962の有効性を評価した[2.5.4.2 項]。PAH 患者における MK-7962の長期投与時の有効性は、各試験の Week 24以降の延長投与期データを用いて評価した。なお、020試験は本製造販売承認申請時点で実施中であり、本申請資料では、020試験については Week 24の主要な解析のためのデータカットオフ（2024年3月12日）及び Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに利用可能なデータを評価した。本製造販売承認申請に含めた PAH 患者を対象とした試験のうち、001試験の MK-7962の曝露期間の中央値［MK-7962 0.3 mg/kg 継続群：968日（範囲：48～1071日）及び MK-7962 0.7 mg/kg 継続群：937日（範囲：41～1067日）］が最も長く、002試験の MK-7962の曝露期間の中央値は502日（範囲：86～803日）、003試験の MK-7962の曝露期間の中央値は313.0日（範囲：61～561日）、020試験の曝露期間の中央値は、有効性の主要な解析時：228.5日（範囲：171～313日）及び Week 54の解析時：421.5日（範囲：171～523日）であった。

検証的試験の003試験では、PAH 患者の運動耐容能に対する MK-7962の効果を評価するため、主要評価項目を6MWD とした。また、副次評価項目として PVR（侵襲的血行動態を評価）、WHO FC（PAH の症状を評価）及び NT-proBNP（心機能を評価）を設定し、さらに6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP を統合した複合項目を、PAH の改善をより強固に評価し、PAH 患者の生存予測因子でもある評価項目として設定した。リスク状態は簡易版 French Risk Score による低リスクスコアを用いて評価し、morbidity/mortality リスクは死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間によって評価した。患者報告アウトカム（PAH-SYMPACT®質問票）の解析から、臨床的な評価項目では捉えられない患者の観点からの PAH 症状及び治療ベネフィットに関する情報が得られた。

2.5.4.1 有効性解析及び統計解析手法

001試験、002試験、003試験及び020試験の有効性評価項目、有効性解析、統計解析手法及び症例数の決定の詳細は SAP（[5.3.5.1.1: P001] 16.1.1 項、16.1.9 項）（[5.3.5.2.1: P002] 16.1.1 項、16.1.9 項）（[5.3.5.1.2: P003V01] 16.1.1 項、16.1.9 項）及び020試験の sSAP（[5.3.5.2.3: P020V01] 16.1.1 項、16.1.9 項）に記載した。003/001試験併合の有効性評価項目、有効性解析、統計解析手法の詳細は003/001試験併合の iSAP [5.3.5.3.4: iSAP_E]に記載し、併合解析方針については[2.5.4.2 項]に示す。

2.5.4.2 併合解析方針

001試験及び003試験は、試験デザイン、試験対象集団及び有効性評価項目が同様であることから[表 2.7.3-1]、これらの試験の24週間の主要投与期（プラセボ対照二重盲検期）のデータを併合して評価した。併合データにおける「MK-7962併合群」及び「プラセボ併合群」は、それぞれ主要投与期にMK-7962群及びプラセボ群に無作為割付けされた001試験及び003試験の被験者で構成された。002試験及び日本人を対象とした020試験は非対照、非盲検試験のため、001試験及び003試験のデータとの併合は実施しなかった。

2.5.4.3 試験対象集団の特性

非日本人 PAH 患者

001試験、002試験及び003試験はヨーロッパ、北米、南米、アジア太平洋地域の21ヵ国で実施され、全体で450例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。各試験のほとんどの被験者（90%超）が24週間の主要投与期を完了した。いずれの試験も被験者の多く（75%以上）が女性であり、大多数は白人（81.0%～92.5%）で、最も多い PAH の分類は特発性 PAH であった[表 2.7.3-1]（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 1.1.2）。被験者の多くは PAH の基礎治療として3剤（52.4%～61.3%）又は2剤（34.7%～47.6%）を併用しており、30%以上の被験者がプロスタサイクリン注射剤の治療を受けていた。003試験及び001試験に組み入れられた被験者の WHO FC はⅡ度［003試験48.6%及び001試験53.8%（以下同順）］又はⅢ度（51.4%及び46.2%）であったが、002試験では事前に規定した通り組み入れられた被験者の WHO FC は全てⅢ度であった[表 2.7.3-1]（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 1.1.3）。

これらの試験に組み入れられた被験者の特性は、PAH の患者集団の特性と概して同様であり（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 1.1.2、Table 5.3.5.3.2-pah: 1.1.3）、PAH の基礎治療についても PAH の治療ガイドラインで推奨されるリスクに応じた治療戦略及び併用療法と一致していた（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 1.1. 3）。従って、001試験、002試験及び003試験で評価された集団は、成人の PAH 患者集団（WHO 第1群）を反映していると考えた[5.4: 086S2S] [5.4: 05LKQJ] [5.4: 00WDQY] [5.4: 083NSM]。

001試験、002試験、003試験及び003/001試験併合集団におけるベースラインの人口統計に関する詳細は[2.7.3.2項]及び[2.7.3.3項]に示す。

日本人 PAH 患者

[2.7.3.2.4.2 項]に記載した020試験で治験薬の投与を受けた46例の人口統計学的特性及びその他の特性は、以下の点を除き、001試験、002試験及び003試験の特性と概して同様であった。

- 体重の平均値（53.1 kg）が非日本人被験者の各試験の平均値（72.0～76.9 kg）より低かった。

- PAH の診断から治験薬初回投与までの期間の平均値（12.3年）が非日本人被験者の各試験の平均値（6.0～8.76年）より長かった。
- PAH の基礎治療について、3剤を併用している被験者の割合（93.5%）が非日本人被験者の各試験の割合（52.4%～61.3%）より多かった。
- WHO FC Ⅱ度の被験者の割合（63.0%）が非日本人被験者の各試験の割合（0%～53.8%）より多かった。（注：002試験では WHO FCⅢ度のみを対象とした。）
- ベースラインの PVR が800 dynes･sec/cm^{5}以下の被験者の割合（93.5%）が非日本人被験者の各試験の割合（66.0%～76.2%）より多かった。また、ベースラインの PVR の平均値（565.6 dynes･sec/cm^5）については、非日本人の003試験及び001試験の平均値（763.7及び778.6 dynes･sec/cm^5）より低かった。

020試験に組み入れられた被験者の特性は、本邦で報告されている PAH の患者集団の特性を反映するものであったが、特に、PAH の基礎治療に関しては治験実施規定及び選定された治験実施医療機関の治療方針を含む実施環境の影響を受けた集団であった。すなわち、PAH の基礎治療のプロスタサイクリン注射剤を使用している被験者は、治験実施計画書で組入れの割合を約50%までとしたことが反映されていた。また、ほとんどの被験者が3剤併用している点については治験実施医療機関においてより積極的な PAH 治療薬による併用治療が受けられる状況で、本治験の基準を満たす患者が組み入れられていたことを反映していた。そのため、海外試験と比較してより症状のコントロールされた被験者集団であったと考えられる。なお、これらの PAH の基礎治療の使用状況は、欧米の治療ガイドライン[5.4: 085V4Z]と概して同様である国内の治療ガイドライン[5.4: 501]で推奨されるリスクに応じた治療戦略及び併用療法の範囲であった。

2.5.4.4 PAH 患者を対象とした第Ⅱ相試験

2.5.4.4.1 001試験

001試験の24週間の主要投与期（プラセボ対照二重盲検期）の結果から、非日本人 PAH 患者に対する MK-7962の有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された。また、延長投与期の結果から、Week 24以降も MK-7962の治療効果は持続していることが示された。

主要投与期（Week 24）

001試験では、プラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれにおいても PVR（主要評価項目）のベースラインからの有意な改善が認められた[表 2.5.4-1]。PVR の改善（低下）は、MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群ともに認められた mPAP の低下によるものであった（[5.3.5.1.1: P001] Table 14.2.5.1.1）。プラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれにおいても、6MWD のベースラインからの有意な改善が認められた（検定の有意水準：両側0.20）[2.7.3.2.1.3項]。

WHO FC がベースラインから1クラス以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれにおいても高かった。NT-proBNP は、プラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれにおいても臨床的に意味のあるベースラインからの低下を示した。死亡リスク（簡易版 French Risk Score による評価）はプラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれにおいても低かった[2.7.3.2.1.3 項]。

TAPSE（心エコー検査パラメータ）は、プラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれにおいても臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。臨床的悪化のイベント（死亡、機能的悪化、PAH の悪化による入院など）については、イベントが認められた被験者の割合が低く、結果に対して意味のある解釈をすることは困難であった。CAMPHOR（症状、活動性、QoL 下位尺度及び総合スコア）及び SF-36（PCS：身体的側面スコア及び MCS：精神的側面スコア）のベースラインからの変化について、MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差はみられなかった[2.7.3.2.1.3 項]。

Week 24の PVR、6MWD 及び NT-proBNP に対する MK-7962（0.7 mg/kg 及び0.3 mg/kg）の治療効果は、事前に規定した部分集団かつ被験者数が10例以上の集団［性別、PAH の分類、ベースラインの WHO FC、PVR のベースライン値（800 dynes･sec/cm^{5}以下又は800 dynes･sec/cm^{5}超）、PAH 基礎治療（1剤、2剤又は3剤）、プロスタサイクリン注射剤の使用（あり又はなし）及び心係数（中間／高リスク：2.5 L/min/m^{2}未満、又は低リスク：2.5 L/min/m^{2}以上）］のいずれにおいても概して一貫していた。また、MK-7962 0.7 mg/kg 群における Week 24の6MWD のベースラインからの変化量（最小二乗平均の差）は、PVR のベースライン値が800 dynes･sec/cm^{5}以下の集団よりも800 dynes･sec/cm^{5}超の集団で大きかった[2.7.3.2.1.3 項]。

表 2.5.4-1　Week 24 の PVR のベースラインからの変化量（評価可能集団）（001 試験）

Change From Baseline in PVR (dynes*sec/cm^5) at End of Placebo-Controlled Period

Evaluable Population – Placebo-Controlled Period

PULSAR

	Placebo (N=30) n (%)	ACE-011 0.1 mg/kg (N=4) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=27) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=30) n (%)	ACE-011 All Dose (N=61) n (%)	Total (N=91) n (%)
Baseline						
N	30	4	27	30	61	91
Mean (SD)	802.0 (331.05)	853.3 (340.09)	772.0 (285.62)	715.5 (267.11)	749.5 (277.74)	766.8 (295.56)
Median	704.0	904.0	713.0	648.0	664.0	672.0
Min, Max	432.0, 1624.0	432.0, 1173.3	408.2, 1376.0	336.0, 1344.0	336.0, 1376.0	336.0, 1624.0
End of Period						
n	30	4	27	30	61	91
Mean (SD)	774.4 (355.00)	677.1 (201.75)	603.6 (156.61)	456.6 (176.52)	536.1 (185.09)	614.7 (275.93)
Median	641.8	700.0	593.9	436.0	536.0	584.0
Min, Max	88.0, 1664.0	424.0, 884.2	264.0, 968.0	160.0, 848.0	160.0, 968.0	88.0, 1664.0

Baseline is the latest pre-dose assessment obtained on or before C1D1. LS Mean Diff is the difference with placebo.
[1] ANCOVA with baseline WHO functional class and baseline PVR as covariates.
[2] P value is from Shapiro-Wilk test on the residuals from the above ANCOVA model.
[3] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[4] Wilcoxon p-value refers to p-value from Stratified Wilcoxon rank sum test with randomization factor of WHO Functional Class as stratification factor.

ACE-011-Final CSR program: t-pvr-np.sas　　output: t14020101_pvr 07JUL22 09:58

	Placebo (N=30) n (%)	ACE-011 0.1 mg/kg (N=4) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=27) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=30) n (%)	ACE-011 All Dose (N=61) n (%)	Total (N=91) n (%)
Change from Baseline at End of Period						
n	30	4	27	30	61	91
Mean (SD)	-27.6 (251.08)	-176.3 (243.44)	-168.4 (262.93)	-258.9 (169.42)	-213.4 (220.98)	-152.2 (246.13)
Median	17.7	-148.6	-88.0	-244.0	-171.9	-112.0
Min, Max	-616.4, 512.0	-464.0, 56.0	-904.0, 112.0	-624.0, 14.4	-904.0, 112.0	-904.0, 512.0
95% CI of LS Mean	(-84.21, 51.95)	(-323.82, 47.49)	(-238.58, 95.90)	(-353.68, -217.41)	(-271.92, -174.32)	N/A
80% CI of LS Mean	(-60.36, 28.10)	(-258.77, 17.57)	(-213.58, 120.90)	(-329.81, -241.29)	(-254.83, -191.41)	N/A
LS Mean (SE)	-16.1 (34.24)	-138.2 (93.37)	-167.2 (35.88)	-285.5 (34.27)	-223.1 (24.55)	N/A
80% CI of LS Mean Diff	N/A	(-250.28, 6.21)	(-215.09, 87.14)	(-332.03, -206.80)	(-261.89, -151.31)	N/A
LS Mean Diff (SE)	N/A	-122.0 (99.29)	-151.1 (49.53)	-269.4 (48.48)	-206.6 (42.82)	N/A
95% CI of LS Mean Diff	N/A	(-319.45, 75.38)	(-249.59, 52.63)	(-365.81, -173.03)	(-291.71, -121.50)	N/A
p-value [1]	N/A	0.2224	0.0030	<.0001	<.0001	N/A
Shapiro-Wilk p-value [2]						0.0068

Baseline is the latest pre-dose assessment obtained on or before C1D1. LS Mean Diff is the difference with placebo.
[1] ANCOVA with baseline WHO functional class and baseline PVR as covariates.
[2] P value is from Shapiro-Wilk test on the residuals from the above ANCOVA model.
[3] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[4] Wilcoxon p-value refers to p-value from Stratified Wilcoxon rank sum test with randomization factor of WHO Functional Class as stratification factor.

ACE-011-Final CSR program: t-pvr-np.sas output: t14020101_pvr 07JUL22 09:58

	Placebo (N=30) n (%)	ACE-011 0.1 mg/kg (N=4) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=27) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=30) n (%)	ACE-011 All Dose (N=61) n (%)	Total (N=91) n (%)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [3]	N/A	-120.5 (149.62)	-105.6 (52.86)	-234.2 (52.17)	-168.0 (48.98)	N/A
80% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-345.10, 16.00)	(-168.00, - 40.00)	(-304.00, - 173.40)	(-232.00, - 110.90)	N/A
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-474.50, 112.00)	(-208.00, - 0.80)	(-336.00, - 131.50)	(-272.00, - 80.00)	N/A
Wilcoxon p-value [4]	N/A	0.3068	0.0693	0.0001	0.0010	N/A

Baseline is the latest pre-dose assessment obtained on or before C1D1. LS Mean Diff is the difference with placebo.
[1] ANCOVA with baseline WHO functional class and baseline PVR as covariates.
[2] P value is from Shapiro-Wilk test on the residuals from the above ANCOVA model.
[3] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[4] Wilcoxon p-value refers to p-value from Stratified Wilcoxon rank sum test with randomization factor of WHO Functional Class as stratification factor.

ACE-011-Final CSR program: t-pvr-np.sas output: t14020101_pvr 07JUL22 09:58
Source: [Ref. 5.3.5.1: P001MK7962: Table 14.2.1.1]

[表 2.5.4-1]には、無作為割り付けした投与群以外に MK-7962 0.1 mg/kg 群として4例の情報が示されているが、これは最初に割り付けられた用量ではなく、6回以上投与された用量に基づき解析するという規定に基づいたためである。これらの被験者は全て0.3 mg/kg 群に無作為割付けされた被験者であり、主要投与期中に減量した用量として0.1 mg/kg を6回以上投与されていた。

延長投与期

延長投与期の主な評価時点は、Month 18～24時［3回目の右心カテーテル（RHC）及び PVR 評価（当該評価時期の許容範囲：Month 18～24）を完了した時点に相当］とし、以下の3つの有効性解析を行った。

プラセボ→MK 移行群における有効性解析（Placebo-crossed efficacy analyses）	主要投与期でプラセボを24週間投与した後に MK-7962を投与開始した場合の有効性を評価した。これにより、同じ試験内で、MK-7962を未投与であった被験者に MK-7962を投与した際の有効性データを得た。本解析では、プラセボ→MK 移行群におけるベースライン（主要投与期で治験薬初回投与時）と投与後（Month 18～24）の値を比較した。
プラセボ→MK 移行群と MK→MK 継続群の有効性比較解析	MK→MK 継続群及びプラセボ→MK 移行群のベースライン（治験薬初回投与時）と投与後（Month 18～24）の値を比較した。

（Delayed-start efficacy analyses）	
MK→MK 継続群における有効性解析（Continued-improvement analyses）	主要投与期から MK-7962を投与継続した場合の延長投与期における有効性を評価した。本解析では、MK→MK 継続群における投与後の時点 Week 24と Month 18～24の値を比較した。

【プラセボ→MK 移行群における有効性解析（Placebo-crossed efficacy analyses）】

プラセボ→MK 移行群（30例）における PVR、6MWD 及び WHO FC は、Month 18～24時でベースラインから有意に改善し、NT-proBNP についても臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。プラセボ→MK 移行群における PVR、6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP に対する MK-7962の治療効果は、事前に規定した部分集団かつ Month 18～24時の被験者数が10例以上の集団で概して一貫していた[2.7.3.2.1.3 項]。

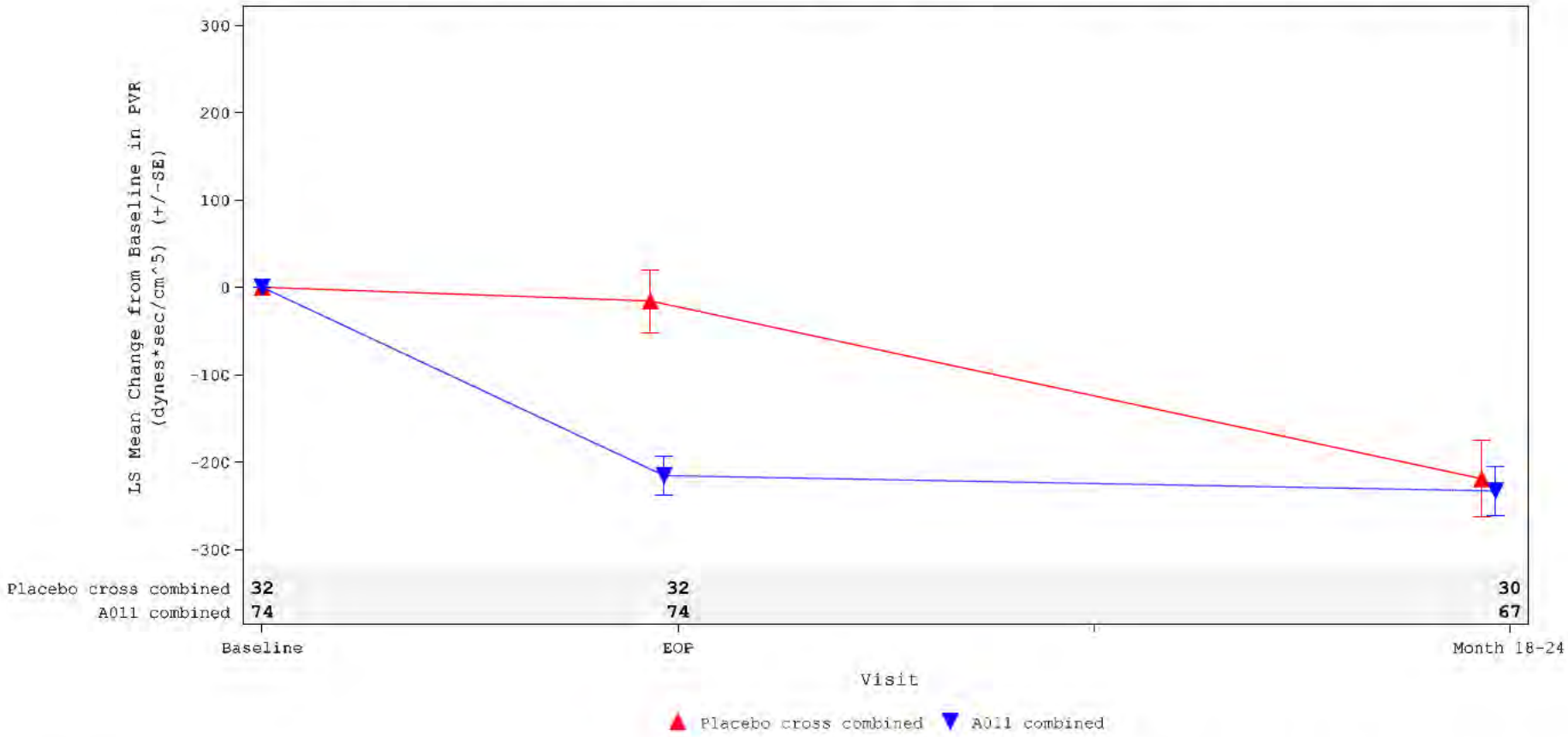
【プラセボ→MK 移行群と MK→MK 継続群の有効性比較解析（Delayed-start efficacy analyses）】

Month 18～24時の PVR のベースラインからの変化量について、プラセボ→MK 移行群（30例）と MK→MK 継続群（67例）との間で有意差は認められなかった。PVR の結果が統計的に有意ではなかったため、計画していた6MWD 及び WHO FC についての逐次型の検定は実施しなかった。Month 18～24時の6MWD、NT-proBNP のベースラインからの変化量及び WHO FC がベースラインから1クラス以上改善した被験者の割合は、MK→MK 継続群とプラセボ→MK 移行群の間で明らかな差はみられなかった。PVR、6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP に対する MK-7962の治療効果は、事前に規定した部分集団かつ Month 18～24時の被験者数が10例以上の集団で概して一貫していた[2.7.3.2.1.3 項]。

【MK→MK 継続群における有効性解析（Continued-improvement analyses）】

MK→MK 継続群において Week 24にみられた PVR、6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP のベースラインからの改善は、Month 18～24時において維持又はさらに上回る傾向を示した[図 2.5.4-1] [2.7.3.2.1.3 項]。

図 2.5.4-1 Month 18～24 時までの PVR のベースラインからの変化量（FAS）（Standard Multiple Imputation）（001 試験）



EOP is defined as End of placebo-controlled treatment period. Month 18-24 is defined as the timepoint at which the 3rd Right Heart Catheterization is performed. The first PVR measurement is used during Month 18-24.
FAS is based on the placebo-controlled period and Month 18-24 result is based on the extension period FAS-E.
Source: Table 14.2.1.2.1 , Table 14e.2.1.2
ACE-011-Final CSR program: f-pvr-eoep-total-ext.sas output: f14e020102_pvr_ext 28JUN22 10:13

Source: [Ref. 5.3.5.1: P001MK7962: Figure 14e.2.1.2]

2.5.4.4.2 002試験

002試験の主要投与期（End of Period†）の結果から、非日本人PAH患者に対するMK-7962投与による心肺機能の改善が示された。

†主要評価時点をWeek 24としていたが、本試験実施中に発生したCOVID-19パンデミックにより、事前に規定したWeek 24時点の観察期間範囲に評価データが得られなかった被験者に対応するため、主要評価時点をEnd of Period（EOP）時点とした。End of Periodは、規定のWeek 24の来院、早期中止した被験者におけるEOTの来院並びにCOVID-19パンデミックの影響を受けた被験者ではWeek 24の12週間以内の来院と定義した。

MK-7962投与により、End of PeriodのVO_2 max（主要評価項目）のベースラインからの変化量の平均値は、ベースラインから有意に増加し改善が認められた（検定の有意水準：片側0.10）[表 2.5.4-2]。VO_2 max に対する MK-7962の治療効果は、延長投与期の Month 12においても維持された[2.7.3.2.2.3 項]。

MK-7962投与により、End of Period及びMonth 12での心臓MRIによるRV SVについて、ベースラインからの改善は認められなかった。血行動態パラメータから算出した RV SV（mL/拍）は、End of Period では最大運動負荷時の平均値がベースラインから若干増加したが、Month 12での平均値はベースラインから若干減少した[2.7.3.2.2.3 項]。

End of Period及びMonth 12における PVR、6MWD及びWHO FCのベースラインからの変化量の平均値は、いずれの時点でも改善が認められた。NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値については、End of Periodにおいてベースラインからの改善が認められた。Month12においてはNT-proBNPのデータが得られた被験者数が限られており、結果の解釈は困難であった[2.7.3.2.2.3項]。

表 2.5.4-2　End of Period の VO_2 max（評価可能集団）（002 試験）

Peak VO_2 (mL/min/kg) at End of Period (EOP) Evaluable Population

SPECTRA

	Peak Exercise ACE-011 (N=17)
Baseline	
N	17
Mean (SD)	11.02 (3.204)
Median	10.70
Min, Max	6.7, 17.8
Missing	0
EOP	
N	17
Mean (SD)	12.30 (3.640)
Median	11.60
Min, Max	7.5, 19.5
Missing	0
Change from baseline at EOP	
N	17
Mean (SD)	1.28 (2.628)
Median	1.00
Min, Max	-3.4, 7.0
Missing	0
80% CI of Mean	0.42, 2.13
95% CI of Mean	-0.07, 2.63
p-value [1]	0.0624
Shapiro-wilk p-value	0.9513

SD=Standard deviation; SE=Standard Error; Min=Minimum; Max=Maximum.
EOP visit will be Week 24(Cycle 9) or earlier EOT or for subject visits affected due to COVID-19, a visit within 12 weeks from Cycle 9.
[1] 80% and 95% CI of mean and p-value are from paired t test.

program: tvo2max.sas　　output: T14-02-01-01-VO2MAX 05JUL22 15:31

Source: [Ref. 5.3.5.2: P002MK7962: Table 14.2.1.1]

2.5.4.5 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験及び併合解析結果

2.5.4.5.1 003試験

003試験の結果から、非日本人 PAH 患者に対する MK-7962の有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された。

003試験の主要評価時点は Week 24としたが、死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間のみ、有効性の主要な解析（データカットオフ：2022年8月26日）までの全てのデータを用いて評価した。また、003試験の延長投与期（無作為化された最後の被験者が主要投与期を完了し盲検解除されるまでの最長72週間）に得られた Week 24以降のデータを試験終了時解析（データカットオフ：2022年12月6日）として評価した。

主要投与期（有効性の主要な解析：2022年8月26日）

プラセボ群と比較して MK-7962群で6MWD（主要評価項目）の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[表 2.5.4-3]。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（定義は2.7.3.2.3.3項参照）、PVR、NT-proBNP、WHO FC、死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスク、簡易版 French Risk Score による低リスクスコア並びに PAH-SYMPACT®質問票の身体的影響ドメインスコア及び心肺症状ドメインスコア］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。

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）。死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、MK-7962群とプラセボ群の間で早期（Week 10頃）から乖離を示し、残りの試験期間にわたって持続した[図 2.5.4-2]。最初の臨床的悪化のイベント別の被験者の割合は、悪化に関連する肺及び／又は心臓移植リストへの記載（各群1例）及び心房中隔欠損作成術の必要性（各群0例）を除き、プラセボ群と比較して MK-7962群で低かった[2.7.3.2.3.3 項]。また、ベースラインと比較して、簡易版 French Risk Score による低リスクスコア（WHO FC I 又は II 度、6MWD >440 m、及び NT-proBNP <300 ng/L）を維持又は達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に高かった。

PAH の機能的評価項目の改善に加えて、QoL の評価項目である PAH-SYMPACT®質問票の身体的影響ドメインスコア及び心肺症状ドメインスコアは、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した。認知的／感情的影響ドメインスコアのみ、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意な改善は認められなかった [2.7.3.2.3.3 項]。

部分集団解析について、Week 24の6MWD、PVR 及び NT-proBNP に対する MK-7962の治療効果は、事前に規定した部分集団［性別、PAH の分類（特発性 PAH、遺伝性 PAH、毒物・薬物誘発性 PAH、結合組織病に伴う PAH、先天性の体循環-肺動脈シャントを伴う PAH）、ベースラインの WHO FC、ベースラインの PVR（800 dynes･sec/cm^{5}以下又は800 dynes･sec/cm^{5}超）、PAH 基礎治療（1剤、

2剤又は3剤)、プロスタサイクリン注射剤の使用（あり又はなし)］のいずれにおいても概して一貫していた[2.7.3.2.3.3 項]。

表 2.5.4-3　Week 24 の 6MWD のベースラインからの変化量（FAS）（Standard Multiple Imputation）（003 試験）

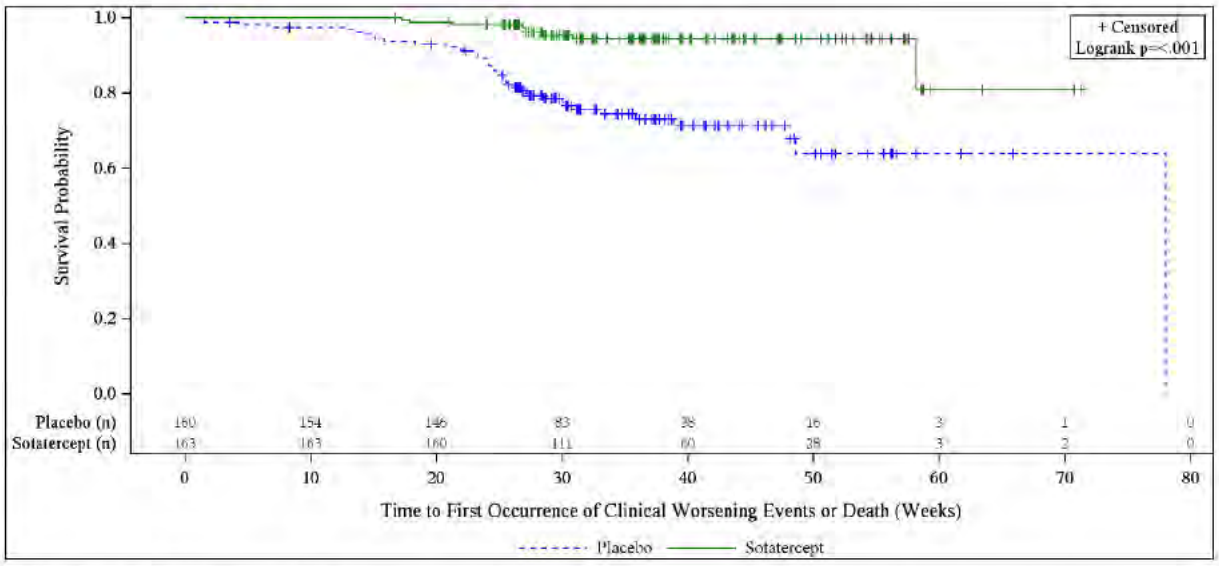
Analysis of Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters) at Week 24
Full Analysis Set - (Standard Multiple Imputation)

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Median Estimate (Min, Max) [1]	1.0 (-1.0, 5.0)	34.4 (32.5, 35.5)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [2]	N/A	40.8 (6.79)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(27.53, 54.14)
Wilcoxon p-value [3]	N/A	<.001

N = number of subjects in the treatment group. Min = minimum. Max = maximum. N/A = not applicable. ASE = asymptotic standard error. CI = confidence interval.
[1] Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[2] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[3] Wilcoxon p-value refers to p-value from the aligned rank stratified Wilcoxon test with randomization factors as strata.
Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects who died was assigned a value of -2000 meters to receive the worst rank. Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects who have missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed to -1000 meters to receive the next worst-rank.

Source:　[P003V01MK7962: adam-adsl; adft]

図 2.5.4-2　死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（003 試験）



n= Number of participants at Risk

Source:　[P003V01MK7962: adam-adsl; adclin; adtte] [Ref. 5.3.5.1: P003V01MK7962: Figure 14.2.10]

試験終了時

試験終了時解析（データカットオフ：2022年12月6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（MK-7962の曝露期間の中央値：313.0日）[5.3.5.1.3: P003]。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。

2.5.4.5.2 003/001試験併合解析

001試験及び003試験において、Week 24の各評価項目の結果はいずれの MK-7962群でも概して同様であったことから、003/001試験併合解析の結果も個々の試験結果と一貫した傾向を示した。

003/001試験併合解析において、プラセボ併合群と比較して MK-7962併合群での6MWD、複合項目、PVR、NT-proBNP、WHO FC、死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間及び低リスクスコア（簡易版 French Risk Score による評価）は有意に改善した[表 2.5.4-4]。また、複合項目を構成する3つの基準のうち、NT-proBNP の基準を除いて事後解析を実施した結果は、主要解析の結果と同様であった[2.7.3.3.2 項]。

003/001試験併合での部分集団解析においても、Week 24の6MWD、PVR 及び NT-proBNP に対する MK-7962の治療効果は、事前に規定した部分集団［性別、PAH の分類、ベースラインの WHO FC、ベースラインの PVR（800 dynes･sec/cm^{5}以下又は800 dynes･sec/cm^{5}超）、PAH の基礎治療（1剤、2剤又は3剤）、プロスタサイクリン注射剤の使用（あり又はなし）、地域（北米、南米、欧州、アジアパシフィック）、心係数（中間／高リスク：2.5 L/min/m^{2}未満、又は低リスク：2.5 L/min/m^{2}以上）］で概して一貫していた[2.7.3.3.3 項]。

表 2.5.4-4　　Week 24 の 6MWD のベースラインからの変化量（FAS）
（Standard Multiple Imputation）（003 試験、001 試験、003/001 試験併合）

Analysis of Change from Baseline in 6 Minute Walk Distance (meters) at Week 24
Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)

	STELLAR (A011-11)		PULSAR (A011-09)		Pooled [2]	
	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=32)	Sotatercept[1] (N=74)	Placebo (N=192)	Sotatercept (N=237)
Median Estimate (Min, Max) [3]	1.0 (-1.0, 5.0)	34.4 (32.5, 35.5)	14.8 (14.3, 15.6)	51.8 (46.7, 53.2)	3.6 (1.5, 7.3)	37.5 (36.0, 40.0)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [4]	N/A	40.8 (6.79)	N/A	32.8 (11.63)	N/A	41.8 (5.67)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(27.53, 54.14)	N/A	(10.03, 55.61)	N/A	(30.69, 52.93)
Wilcoxon p-value [5]	N/A	<.001	N/A	0.005	N/A	<.001

N = number of subjects in the treatment group. Min = minimum. Max = maximum. N/A = not applicable. ASE = asymptotic standard error. CI = confidence interval.
[1] Sotatercept group consists of subjects who were originally randomized to Sotatercept 0.3 or 0.7 mg/kg excluding Placebo-Crossed subjects.
[2] Pooled Placebo and Pooled Sotatercept consists of subjects from STELLAR and PULSAR who were originally randomized to Placebo and Sotatercept respectively.
[3] Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[4] Hodges-Lehmann location shift from Placebo estimate (median of all paired differences).
[5] Wilcoxon p-value refers to p-value from the aligned rank stratified Wilcoxon test stratified by: baseline WHO FC (Class II or III) and background PAH therapy (mono/double or triple therapy).
Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects who died was assigned a value of to -2000 meters to receive the worst rank. Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects who have missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed a value of -1000 meters to receive the next worst-rank.

Source:　[ISE: adam-adsl; impwt1]

C Confidential

2.5.4.5.3 020試験

020試験の結果から、日本人 PAH 患者に対する MK-7962の有効性が示された。

003試験と同様、020試験の主要評価時点は Week 24としたが、「死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間」の評価項目のみ、有効性の主要な解析（データカットオフ：2024年3月12日）までの全てのデータを用いて評価した。なお、本試験は本製造販売承認申請時点で実施中であり、日本人 PAH 患者における MK-7962の長期有効性を裏付けるデータとして、[5.3.5.2.4: P020_Stat_report]に含まれた Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに利用可能なデータも評価した。

Week 24の PVR（主要評価項目）は MK-7962投与によりベースラインからの改善を示した[表 2.5.4-5]。副次評価項目である Week 24の6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP についてもベースラインからの改善を示した[表 2.5.4-6] [表 2.7.3-15] [表 2.7.3-16]。また、死亡又は最初の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、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。

部分集団解析について、Week 24の PVR、6MWD 及び NT-proBNP に対する MK-7962の治療効果は、いずれの部分集団［性別、PAH の分類、ベースラインの WHO FC、ベースラインの PVR（800 dynes･sec/cm^5以下又は800 dynes･sec/cm^5超）、PAH の基礎治療（1剤、2剤又は3剤）、プロスタサイクリン注射剤の使用（あり又はなし）、心係数（中間／高リスク：2.5 L/min/m^2未満、又は低リスク：2.5 L/min/m^2以上）］でも概して一貫していた[2.7.3.3.3項]。

データカットオフ時点で得られた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時の結果と一貫していた[2.7.3.5 項]。

Week 54の解析のためのデータカットオフ［MK-7962の曝露期間の中央値：421.5日（範囲：171～523日）］までに得られた追加の有効性データ（Week 54時点における43例のデータ）の結果から、6MWD 及び WHO FC のベースラインからの改善は、治療開始から1年以上経過後も持続していることが示された。また、データカットオフまでに新たな死亡及び臨床的悪化のイベントを発現した被験者の報告はなかった[2.7.3.5 項]。

表 2.5.4-5　Week 24 の PVR のベースラインからの変化量（FAS）（020 試験）

Change From Baseline in PVR (dynes*sec/cm^5) at Week 24
(FAS Population)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Baseline			Week 24			Change from baseline at Week 24[a]	
Treatment	N	Median	Range	N	Median	Range	Estimate	(95% CI)
Sotatercept	46	536.0	[405.6, 1337.6]	46	417.2	[235.2, 812.8]	-99.2	(-129.6, -68.4)

N = number of participants with data.

[a] Based on the Hodges-Lehmann method.

The primary approach was to exclude the data after addition, increase or substitute of background PAH therapy, but no participants modified the background PAH therapy during the Primary treatment period and thus no data were excluded.

Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source:　[P020V01MK7962: adam-adeff]

表 2.5.4-6　Week 24 の 6MWD のベースラインからの変化量（FAS）（020 試験）

Change From Baseline in 6MWD (m) at Week 24
(FAS Population)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Baseline			Week 24			Change from baseline at Week 24[a]	
Treatment	N	Median	Range	N	Median	Range	Estimate	(95% CI)
Sotatercept	46	407.5	[253.5, 496.0]	46	462.0	[305.0, 560.0]	41.8	(27.8, 55.5)

N = number of participants with data.

[a] Based on the Hodges-Lehmann method.

The primary approach was to exclude the data after addition, increase or substitute of background PAH therapy, but no participants modified the background PAH therapy during the Primary treatment period and thus no data were excluded.

Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source:　[P020V01MK7962: adam-adft]

2.5.4.6　海外試験と国内試験の結果の比較検討

[2.5.4.4 項]、[2.5.4.5 項]及び[2.7.3.3 項]に示したとおり、非日本人 PAH 患者を対象とした001試験、002試験、003試験及び003/001試験併合の各有効性評価について、各試験間で一貫した有効性が認められた。また、日本人 PAH 患者を対象とした020試験の各有効性評価項目において、非日本人 PAH 患者と一貫した有効性が認められた。さらに、[2.7.3.5 項]に示したとおり、非日本人 PAH 患者で観察された MK-7962の長期有効性は、Week 54の解析時の6MWD、WHO FC 及び臨床的悪化までの期間を評価した日本人 PAH 患者でも同様に示されることが確認された。

本項では、主要な海外第Ⅲ相試験である003試験と国内第Ⅲ相試験である020試験の主要投与期（24週間）の結果の比較検討について要約した。

6MWD

003試験において、ベースラインの6MWD の平均値は、MK-7962群では397.6 m、プラセボ群では404.7 m であり（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.2）、Week 24の6MWD のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群では40.1 m、プラセボ群では-1.4 m であった（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.2）。Week 24の6MWD の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、以下同様）は40.8 m であり（p<0.001）、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した[表 2.7.3-6]。

020試験において、ベースラインの6MWD の平均値は408.3 m であり（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-11）、003試験と同様の値であった。Week 24の6MWD のベースラインからの変化量の推定値は41.8 m（95%信頼区間：27.8～55.5）であり、003試験と同程度の改善が認められた。ベースラインからの変化率においても、003試験［MK-7962群：9.2%（95%信頼区間：5.3～13.2）、プラセボ群：-2.4%（95%信頼区間：-5.9～1.2）］と020試験［MK-7962群：10.6%（95%信頼区間：6.8～14.6）］で同程度であった。

PVR

003試験において、ベースラインの PVR の平均値は、MK-7962群では781.3 dynes･sec/cm^5、プラセボ群では745.8 dynes･sec/cm^{5}であり（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.10）、Week 24の PVR のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群では-234.5 dynes･sec/cm^5、プラセボ群では42.4 dynes･sec/cm^{5}であった（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.10）。Week 24の PVR の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は-234.6 dynes･sec/cm^{5}であり（p<0.001）、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した[表 2.7.3-8]。

020試験において、ベースラインの PVR の平均値は565.6 dynes･sec/cm^{5}であり（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-4）、Week 24の PVR のベースラインからの変化量の推定値は-99.2 dynes･sec/cm^5（95%信頼区間：-129.6～-68.4）で[表 2.7.3-13]、003試験で認められた変化量よりも小さかった。この一因として020試験のベースラインの PVR の平均値が003試験と比較して低値であったことが考えられた。ベースラインの PVR の平均値が020試験で低かった理由としては、PAH の基礎治療を3剤併用している被験者全体の割合が003試験（61.3%）と比較して020試験（93.5%）で多く、より積極的な PAH の治療が行われている被験者が020試験で多かったことが考えられた。また、020試験の被験者集団の特性として、ベースラインの WHO FC Ⅱ度の被験者全体の割合が003試験（48.6%）と比較して020試験（63.0%）で多かった。すなわち、020試験では、003試験と比較して、より症状のコントロールされていた被験者集団であったことが影響したと考えられた。また、003試験、001試験及び003/001試験併合での PVR に対する部分集団解析の結果は概して一貫していたものの、ベースラインの PVR が800 dynes･sec/cm^{5}以下より800 dynes･sec/cm^{5}超の方がプラセボとの差が大きかったことからも、ベースラインの PVR の平均値が低い020試験において、変

化量が小さくなったと考えられた。しかしながら、ベースラインからの変化率においては、003試験［MK-7962群：-29.9%（95%信頼区間：-34.0～-25.5）、プラセボ群：3.2%（95%信頼区間：-1.8～8.5）］と020試験［MK-7962群：-21.3%（95%信頼区間：-26.7～-15.5）］で著しい差はみられなかった。この結果は001試験との020試験との比較においても同様の傾向であった。

また、003試験及び020試験でみられた PVR の低下に関し、いずれの試験でも他の血行動態パラメータの変動は同じ変動傾向を示しており、特徴的な変化として、mPAP のベースラインからの低下が認められる一方で、CO は変化がみられなかったことから[2.7.3.3.2.9 項]、非日本人及び日本人ともに MK-7962投与による mPAP の低下が PVR 低下に寄与していると考えられた。

以上より、日本人 PAH 患者おいて、MK-7962は血行動態に対して非日本人の PAH 患者と同様の作用及び一貫した有効性を示すと考えられる。

WHO FC

003試験において、WHO FC がベースラインから改善した被験者の割合は、プラセボ群13.8%（22/159例）と比較して MK-7962群29.4%（48/163例）で有意に高かった（p<0.001）[表 2.7.3-10]。

020試験において、Week 24の WHO FC がベースラインから改善した被験者の割合は19.6%（9/46例）であり[表 2.7.3-15]、003試験よりも低い割合であった。これは、ベースラインでの WHO FC Ⅱ度の被験者の割合が003試験（MK-7962群：49.1%、プラセボ群：48.8%）と比較して020試験（63.0%）で多かったため、Ⅰ度以上の改善を示した被験者の割合に影響した可能性が考えられた。しかしながら、Week 24時点で WHO FCⅢ度又はⅡ度からⅠ度に改善した被験者の割合［003試験（MK-7962群：5.7%、プラセボ群：2.7%）、020試験（MK-7962群：8.7%）］及び Week 24時点で WHO FC Ⅱ度に改善又はⅡ度を維持した被験者の割合［003試験（MK-7962群：66.7%、プラセボ群：53.1%）、020試験（MK-7962群：67.4%）］をみると、020試験の結果は003試験と遜色はないものと考えられた。

NT-proBNP

003試験において、ベースラインの NT-proBNP の平均値は、MK-7962群では1037.5 pg/mL、プラセボ群では1207.8 pg/mL であり（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.13）、Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群では-722.3 pg/mL、プラセボ群では355.6 pg/mL であった（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.13）。NT-proBNP の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は-441.6 pg/mL であり（p<0.001）、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した[表 2.7.3-9]。

020試験において、ベースラインの NT-proBNP の平均値は205.3 pg/mL であり（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-22）、Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量の推定値は-48.5 pg/mL（95%信頼区間：-77.0～-24.8）で[表 2.7.3-16]、003試験で認められた変化量よりも小さ

かった。これは PVR と同様に、ベースラインの NT-proBNP の平均値が低かったため、変化量としては020試験の値が小さくなったと考えられた。020試験でベースラインの値が低い理由としては PVR と同様に、より安定した状態の被験者が多く組み入れられたことや日内変動、個々の被験者の様々な因子等の影響を受けたことにより、003試験と020試験で値が大きく異なった可能性が考えられた。ベースラインからの変化率での比較においては、003試験［MK-7962群：-65.9%（95%信頼区間：-71.3～-59.5）、プラセボ群：21.7%（95%信頼区間：10.3～34.4）］と020試験［MK-7962群：-53.1%（SD：77.5）］で、著しい乖離はないものと考えられた。

2.5.4.7 有効性の結論

安定した PAH に対する基礎治療を受けている PAH の非日本人及び日本人成人患者に対してMK-7962を上乗せ投与した際の有効性について、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験並びに非対照、非盲検試験の結果から、以下の結論が得られた。

- 海外第Ⅲ相試験の003試験では、MK-7962投与により、6MWD（主要評価項目）、及び9つの副次評価項目のうち8項目［複合項目、PVR、NT-proBNP、WHO FC、死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間、低リスクスコア（簡易版 French Risk Score による評価）、QoL 質問票の2つの指標（PAH-SYMPACT®質問票における身体的影響ドメインスコア及び心肺症状ドメインスコア）］について、プラセボと比較して有意な改善が認められた。
- 003試験において、PAH に対する MK-7962の治療効果は部分集団で概して一貫していた。
- 2つの海外第Ⅱ相試験（001試験及び002試験）において6MWD、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC のベースラインからの改善が認められており、003試験の結果はこれらの試験の結果と一貫していた。
- 003/001試験併合解析の結果は、個々の試験で認められた結果と同様であった。
- 001試験、002試験及び003試験の結果から、PAH の基礎治療を複数受けている患者での MK-7962の上乗せ投与による PAH の改善が認められた。
- 001試験、002試験及び003試験の延長投与期の結果から、Week 24以降も MK-7962の治療効果は持続していることが示された。MK-7962の曝露期間の中央値が最も長い001試験では、非盲検延長投与期の Month 18～24時も MK-7962の治療効果が持続していることが確認された。
- 国内第Ⅲ相試験の020試験の結果から、MK-7962投与により 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、日本人患者において非日本人患者と一貫した有効性が認められた。さらに、Week 54の解析時の結果から、6MWD、WHO FC 及び臨床的悪化までの期間について、非日本人 PAH 患者と同様に日本人 PAH 患者においても長期有効性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価計画

日本人及び非日本人 PAH 患者における MK-7962の安全性プロファイルは、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び免疫原性に関するデータをレビューすることにより、評価した。また、MK-7962の作用機序、クラス・エフェクト、非臨床試験での観察所見並びに PAH 患者対象の臨床試験での観察所見に基づき、MK-7962に関する特に関心のある有害事象（AESI）として毛細血管拡張症、また、注目すべき有害事象（AEOI）としてヘモグロビン増加、血小板減少症、出血事象、血圧上昇及び高血圧、免疫原性関連事象、白血球減少症及び好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象並びに塞栓および血栓に関連した事象、腎毒性及び胚・胎児毒性を設定し、評価した[付録 2.7.4-2]。

[表2.7.4-1]に示した PAH 患者を対象とした個々の PAH 試験（001試験、002試験、003試験、004試験及び020試験）における MK-7962の安全性評価の結果を裏付けるため、非日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたデータを併合し、2種類の安全性併合解析（併合 A 及び併合 B）を実施し、事前に規定した安全性パラメータについて評価した。なお、併合 A は001試験及び003試験の安全性解析対象集団における24週間の二重盲検投与期で得られた安全性データ、併合 B は001試験、002試験、003試験及び004試験の安全性解析対象集団における MK-7962投与開始日以降の累積安全性データを評価対象とした[表 2.7.4-2]。併合 B では、これまでに、3つのデータカットオフ（2022年8月26日、2022年12月6日及び2023年11月8日）時点の累積データを用いて MK-7962の安全性を評価したが、2.5.5 項では直近のデータカットオフ（主要第Ⅲ相試験である003試験の終了11ヵ月後である2023年11月8日、004試験は実施中）時点の累積データに注目して評価した[表 2.7.4-2]。日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験である020試験は本製造販売承認申請時点で実施中であり、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）までに集積した安全性データを個別に評価し、追加の長期安全性データとして Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに集積したデータも評価した。なお、PAH 患者を対象とした5つの臨床試験（001、002、003、004及び020試験）並びに併合 A 及び併合 B では、いずれも、治験薬の投与を1回以上受けた被験者を安全性の解析対象集団（Safety Population、Safety Set 又は APaT）とした。

本申請資料では、特定の AESI／AEOI について評価する際には、事象名の前に AESI 又は AEOI を付し、特定の AESI／AEOI に含まれる PT について評価する際は、事象名の前に PT を付した。

例：AEOI としての血小板減少症を評価する場合：　AEOI 血小板減少症
AEOI 血小板減少症の内訳の PT について評価する場合：　PT 血小板減少症、PT 血小板数減少　等

評価対象となる治験薬の曝露期間に差があるため、併合 A 及び併合 B では、有害事象の要約、有害事象、特に関心のある有害事象（AESI）及び注目すべき有害事象（AEOI）については、人年法［発現率（総事象発現例数／事象発現までの観察人年が100人年）及びその95% CI］を用いた安全性評価も実施した。

MK-7962の安全性評価計画の詳細は、[2.7.4.1.1 項]を参照のこと。

2.5.5.2 安全性の評価結果

2.5.5 項では、MK-7962の安全性を003試験（Week 24時及び試験終了時まで）、020試験［Week 24時及び Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）まで］、併合 A、並びに直近のデータカットオフ（2023年11月8日）までの累積データを集計した併合 B の結果に注目して評価した。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）までに集積した安全性評価のうち、[5.3.5.2.4: P020_Stat_report]に含まれなかった免疫原性に関する評価結果は[2.7.4.4.3.2 項]を、それ以外の評価結果は[2.7.6 項]を、また、併合 B のその他のデータカットオフ時点の安全性評価は [2.7.4 項]を参照。健康被験者を対象とした3つの第 I 相試験及び PAH 患者対象の2つの第 II 相試験の安全性結果の要約も本項に示す。

2.5.5.2.1 健康被験者を対象とした第 I 相試験における安全性

MK-7962の健康成人に対する安全性評価は、非日本人を対象とした第 I 相試験（009試験、010試験）及び日本人を対象とした第 I 相試験（019試験）にて行った。

009試験は、非日本人の閉経後健康女性被験者を対象に MK-7962の安全性、忍容性、薬物動態及び骨バイオマーカーに及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験であり、6例からなる8つのコホート（0.01、0.03、0.1、0.3、1.0又は3.0 mg/kg 用量での単回静脈内投与、並びに0.03又は0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与）で、それぞれ MK-7962（5例）又はプラセボ（1例）に無作為割付けした[2.7.4.1.1.2.1 項] [2.7.6.2.1 項]。MK-7962を投与した被験者で2例以上に発現した有害事象は、頭痛、注入部位反応、注射部位出血及び歯痛であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン、内分泌機能及び心電図データに MK-7962との関連がある臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認めなかった。

010試験は、非日本人の閉経後健康女性被験者を対象に MK-7962の安全性及び忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増試験であり、10例からなる4つのコホート（0.1、0.3、1.0又は2.0 mg/kg を28日間隔で4回皮下投与）で、それぞれ MK-7962（8例）又はプラセボ（2例）に無作為割付けした[2.7.4.1.1.2.1 項] [2.7.6.2.2 項]。010試験で観察された1.0 mg/kg 未満の投与量における MK-7962の忍容性は概して良好であった。死亡に至った有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。MK-7962 1.0 mg/kg 投与群の多くの被験者では、基準値上限を超えたヘモグロビン増加が認められた。重篤な有害事象は2例（持続性かつ進行性の高血圧、関節損傷 各1例）で、治験薬の投与中止に至った有害事象は7例で報告された。MK-7962 1.0 mg/kg の投与を受けた被験者のうち、3例は瀉血を受けた。このうちの1例では、頭痛症状を緩和し、持続性かつ進行性の高血圧（重篤な有害事象）に対する処置として、また、増加したヘモグロビン値（最高値20 g/dL）及びヘマトクリット値を低下させるため、2回の治療的瀉血を受けた。重篤な有害事象と判定された高血圧が発現したことから、試験に参加した全ての被験者における治験薬投与の中止と MK-7962投与量の増量計画を中止した。ヘモグロビン値及び

ヘマトクリット値が著しく増加した別の2例は、無症状であったが、予防的に瀉血を受けた。FSHレベルが高値を示す閉経後女性を対象としていること及びMK-7962の作用機序がアクチビン（下垂体からのFSH分泌を増強することが知られている）を阻害することと一致して、MK-7962の単回及び反復投与後に用量依存的なFSHレベルの低下が観察された。身体所見、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）検査、尿検査及び心電図データに関して、治験薬投与に関連した臨床的に意味のある変動は認められなかった。

019試験は、日本人の健康成人被験者を対象にMK-7962の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回皮下投与、用量漸増試験であり、13例からなる2つのコホート（0.3又は0.7 mg/kgを単回皮下投与）で、被験者をそれぞれMK-7962（10例）又はプラセボ（3例）に無作為割付けした[2.7.4.1.1.2.1 項] [2.7.6.2.3 項]。有害事象は、0.3 mg/kg 群40.0%、0.7 mg/kg 群70.0%、プラセボ群66.7%で報告された。MK-7962のいずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象は、赤血球数増加のみであった。いずれの投与群でも重度の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図データに、治験薬投与に関連した臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.5.5.2.2 PAH患者を対象とした第Ⅱ相試験における安全性

2.5.5.2.2.1 001試験

非日本人PAH患者を対象とした001試験では、24週間の二重盲検投与期に、MK-7962 0.7 mg/kg群（42例）、0.3 mg/kg群（32例）、プラセボ群（32例）の被験者が168日間（中央値）の治験薬投与を受けた[2.7.4.1.1.2.3.1 項] [2.7.6.3.1.1.2.3.1 項]。プラセボ群に割付けられ、早期中止しなかった被験者は、延長投与期移行時にMK-7962 0.7 mg/kg群又は0.3 mg/kg群に割り付けられたため、001試験でMK-7962の投与を受けた被験者は合計104例となり、その集団のMK-7962投与期間の曝露期間の中央値は903日間であった。

24週間の二重盲検投与期の有害事象の発現割合は3つの投与群で同程度（80%以上）であった。MK-7962 0.7 mg/kg群及び／又は0.3 mg/kg群の発現割合が10%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象は、頭痛、下痢、鼻出血、浮動性めまい、ヘモグロビン増加、四肢痛、血小板減少症、上気道感染であった。また、MK-7962 0.7 mg/kg群及び／又は0.3 mg/kg群の発現割合が10%以上かつプラセボ群より発現割合が高い副作用は、血小板減少症、下痢及びヘモグロビン増加であった。死亡に至った有害事象（関連なしと判定された心停止）がMK-7962 0.7 mg/kg群の1例で報告された。重篤な有害事象並びに投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg群の方が0.3 mg/kg群及びプラセボ群より高かったが、いずれの項目、いずれの投与群でも、2例以上に発現した特定の事象はなかった。なお、この期間に報告された重篤な副作用（0.7 mg/kg群：発熱、赤血球数増加 各1例、プラセボ群：片頭痛の1例）の転帰は、いずれも回復であった。ヘモグロビン及びヘマトクリットのベースラインからの変動は、プラセボ群ではWeek 24/C9D1までの期

間みられなかったが、MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群では初回投与後8日目（C1D8）には増加が確認され、その後も Week 24/C9D1時点までの期間、一定の値（Week 24/C9D1にヘモグロビン：1.2～1.5 g/dL、ヘマトクリット：3.6%～5.3%）を維持した。その他の血液学的検査項目（血小板数を含む）及び血液生化学検査項目は、Week 24/C9D1時点までの期間で臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。また、バイタルサイン及び心電図に関しても、ベースラインからの変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

MK-7962投与例104例に関して MK-7962投与期間における安全性を評価した。有害事象はほぼ全例（103例）で発現した。主な有害事象（発現割合20%以上）は、頭痛、下痢、末梢性浮腫、疲労、上咽頭炎、悪心、関節痛、鼻出血、浮動性めまい、毛細血管拡張症であり、その発現傾向は、毛細血管拡張症を除き、24週間の二重盲検投与期の MK-7962投与群と類似していた。毛細血管拡張症の潜在的徴候は、001試験の延長投与期で検出された。この所見に関する注意喚起のための通知が001試験及び003試験の全ての治験実施医療機関に対して出され、皮膚検査の実施が推奨されたことが、毛細血管拡張症の報告傾向に影響した可能性がある。主な副作用（発現割合10%以上）は、毛細血管拡張症、ヘモグロビン増加、血小板減少症であった。死亡に至った有害事象は、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合で心停止2例（1例は24週間の二重盲検投与期に発現）、脳膿瘍1例、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合で肺高血圧症1例及び肺炎1例であった。このうち、肺高血圧症は、好中球減少症（非重篤、Grade 2、関連あり）に対する処置として MK-7962を0.3 mg/kg から0.1 mg/kg に減量したことに起因した PAH の悪化と判断された事象であり、治験担当医師により MK-7962との関連ありと判定された。主な重篤な有害事象（MK-7962投与例全体で3例以上に発現）は、肺炎5例、医療機器機能不良4例であり、重篤な副作用は、0.7 mg/kg 群併合で発熱及び赤血球増加症 各1例、0.3 mg/kg 群併合で肺高血圧症1例、虚血性脳卒中1例、胸水及び全身性エリテマトーデス1例であった。死亡に至った肺高血圧症を除き、重篤な有害事象はいずれも回復した。投与中止に至った有害事象の発現割合は10.6%（11例）であり、2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、呼吸不全2例（いずれも0.7 mg/kg 群併合）及び胸水2例（0.7 mg/kg 群併合及び0.3 mg/kg 群併合 各1例）のみであった。MK-7962投与例の MK-7962投与期間に観察されたヘモグロビン及びヘマトクリットの変動は、主要投与期の MK-7962投与群で観察されたヘモグロビン及びヘマトクリットの変動と同様のパターンを示し、MK-7962の初回投与後8日目（aligned C1D8）には増加が認められ、ベースラインからの変化量の平均値はその後も MK-7962投与期間を通して概して一定の値を示した。その他の血液学的検査項目（血小板数を含む）及び血液生化学検査項目は、試験期間を通して臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。また、バイタルサイン及び心電図に関しても、ベースラインからの変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった。また、MK-7962に対する ADA 陽性は、MK-7962投与後に10/104例で認められたが、ADA が安全性に及ぼす影響は認められなかった。

2.5.5.2.2.2 002試験

21例の非日本人 PAH 患者が参加した002試験では、502日間の MK-7962の曝露期間（中央値）に、有害事象は全ての被験者で、副作用は9例の被験者で認められた[2.7.4.1.1.2.3.2 項] [2.7.6.3.1.3 項]。主な有害事象（発現割合25%以上）は、四肢痛、鼻出血及び悪心、主な副作用（発現割合10%以上）は赤血球増加症及び頭痛であった。重篤な有害事象は5例で報告されたが、死亡に至った有害事象及び2例以上で報告された重篤な有害事象はなく、いずれの事象も MK-7962との関連は否定された。1例が、尋常性白斑により MK-7962の投与を中止した。MK-7962の投与開始後、ヘモグロビン及びヘマトクリットのベースラインからの増加が認められ、Week 24/Cycle 9以降もその増加が持続していた。その他の血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図に関しては、ベースラインからの変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった。002試験では、ADA 陽性に基づく安全性への影響は特定されなかった。

2.5.5.2.3 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（003試験及び020試験）、併合 A 及び併合 B における安全性

2.5.5.2.3.1 全般的な曝露状況

24週間の投与期の治験薬の曝露期間の中央値は、非日本人 PAH 患者を対象とした003試験の両投与群及び日本人 PAH 患者を対象とした020試験の MK-7962投与例でも168.0日間であった[表 2.5.5-1]。003試験では、24週間の投与期間中に治験薬の休薬及び減量に至った被験者の割合は、MK-7962群よりプラセボ群の方が低かったが、有害事象による投与中止に至った被験者の割合はMK-7962群よりプラセボ群の方が高かった。020試験における24週間の投与期間中に治験薬の休薬及び減量に至った被験者の割合及び有害事象による投与中止に至った被験者の割合は、003試験のMK-7962群で認められたものと同様であった。いずれの試験でも、治験薬の曝露期間の延長に伴い、各項目（020試験における投与中止に至った有害事象を除く）の発現割合は増加したものの、24週間の投与期間に認められた傾向は累積投与期間でも認められた [表 2.5.5-1]。

表 2.5.5-1 治験薬の曝露期間（003 試験及び 020 試験）

	ベースラインから Week 24まで			累積投与期間		
	非日本人集団		日本人集団	非日本人集団		日本人集団
	003試験		020試験	003試験 試験終了時		020試験 Week 54の解析のためのデータカットオフ時 2024/10/8
	プラセボ (N=160)	MK-7962 (N=163)	MK-7962 (N=46)	プラセボ (N=160)	MK-7962 (N=163)	MK-7962 (N=46)
曝露期間の中央値（日）（範囲）	168.0 (21, 196)	168.0 (61, 193)	168.0 (145, 174)	273.0 (21, 566)	313.0 (61, 561)	421.5 (171, 523)
休薬ありの被験者数（%）	5 (3.1)	12 (7.4)	4 (8.7)	11 (6.9)	24 (14.7)	12 (26.1)
減量ありの被験者数（%）	3 (1.9)	10 (6.1)	2 (4.3)	4 (2.5)	23 (14.1)	6 (13.0)
投与中止に至った有害事象の発現者数（%）	10 (6.3)	3 (1.8)	0 (0.0)	11 (6.9)	6 (3.7)	0 (0.0)

Source: [表2.7.4-8] [表2.7.4-15] [表2.7.6.3.1-12] [表2.7.6.3.1-13] [[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-7、Table 6.1-8、Table 6.1-29]

非日本人 PAH 患者における24週間の二重盲検投与期の安全性データを評価する併合 A における治験薬の曝露期間の中央値は、MK-7962群全体及びプラセボ群全体とも168.0日間であった[表 2.5.5-2]。24週間の投与期間中に治験薬の休薬及び減量に至った被験者の割合は、MK-7962群全体よりプラセボ群全体の方が低かったが、有害事象による投与中止に至った被験者の割合は MK-7962群全体よりプラセボ群全体の方が高かった[表 2.5.5-2]。2023年11月8日時点の併合 B における MK-7962の曝露期間の中央値は併合 A の3.9倍（657.0日間）であり[表 2.5.5-2]、併合 B には MK-7962を17回（Week 51、Day 357に相当）以上投与した被験者が392/431例（91.0%）含まれた[2.7.4.1.2.3.2 項]。

表 2.5.5-2　治験薬の曝露期間（併合 A 及び併合 B）

	併合 A ベースラインから Week 24まで		併合 B 累積投与期間 2023/11/08まで
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	MK-7962群全体 (N=431)
曝露期間の中央値（日）（範囲）	168.0 (21, 196)	168.0 (41, 193)	657.0 (21, 1973)
休薬ありの被験者数（%）	10 (5.2)	41 (17.3)	187 (43.4)
減量ありの被験者数（%）	5 (2.6)	27 (11.4)	148 (34.3)
投与中止に至った有害事象の発現者数（%）	11 (5.7)	9 (3.8)	31 (7.2)
事象発現までの観察人年で調整した 発現率（100人年あたり）(95% CI)	12.7 (6.3, 22.6)	8.3 (3.8, 15.8)	3.4 (2.3, 48)

Source: [表2.7.4-9] [表2.7.4-16]

2.5.5.2.3.2　有害事象の要約

非日本人 PAH 患者を対象とした003試験の24週間の二重盲検投与期では、有害事象の発現割合は、MK-7962群とプラセボ群で同程度であった。副作用の発現割合は、MK-7962群の方がプラセボ群より高かったものの、重度の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962群の方がプラセボ群より数値的に低かった[表 2.5.5-3]。

日本人 PAH 患者を対象とした単群、非盲検試験である020試験でも、24週間の投与期には MK-7962の投与を受けた大部分の被験者で有害事象が認められた。副作用の発現割合は、020試験の MK-7962投与例の方が003試験の MK-7962群より数値的に高い値が報告されたものの、020試験では重度と判定された有害事象の発現は僅かであり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象並びに重篤な副作用の発現割合は、003試験の MK-7962群と020試験の MK-7962投与例で概して類似していた[表 2.5.5-3]。

いずれの試験でも、24週間の投与期で確認された各有害事象パラメータの発現傾向は、累積投与期間でも同様に認められた[表 2.5.5-3]。

表 2.5.5-3　有害事象の要約（003 試験及び 020 試験）

	n (%)					
	ベースラインから Week 24まで			累積投与期間†		
	非日本人集団		日本人集団	非日本人集団		日本人集団
	003試験 二重盲検下		020試験 非盲検下	003試験 二重盲検下 （終了時解析時）		020試験 非盲検下 Week 54の解析のためのデータカットオフ時 2024/10/8
	プラセボ (N=160)	MK-7962 (N=163)	MK-7962 (N=46)	プラセボ (N=160)	MK-7962 (N=163)	MK-7962 (N=46)
有害事象（TEAE）	140 (87.5)	138 (84.7)	43 (93.5)	149 (93.1)	151 (92.6)	45 (97.8)
副作用	41 (25.6)	67 (41.1)	27 (58.7)	45 (28.1)	83 (50.9)	32 (69.6)
重度の有害事象	21 (13.1)	13 (8.0)	2 (4.3)	33 (20.6)	24 (14.7)	6 (13.0)
死亡に至った有害事象	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.4)	2 (1.2)	0 (0.0)‡
重篤な有害事象	36 (22.5)	23 (14.1)	6 (13.0)	47 (29.4)	40 (24.5)	12 (26.1)‡
重篤な副作用	2 (1.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (1.8)	0 (0.0)†
投与中止に至った有害事象	10 (6.3)	3 (1.8)	0 (0.0)	11 (6.9)	6 (3.7)	0 (0.0)

† 累積投与期間における治験薬の曝露期間の中央値は、003試験の MK-7962群では313.0日、プラセボ群では273.0日、020試験の MK-7962投与例では421.5日であった[表 2.5.5-1]。
‡ 治験薬の最終投与82日後に、治験担当医師が MK-7962との関連ありと判定した死亡に至った有害事象（胃腸出血）が1例に報告された。安全性評価の集計表では、治験薬の初回投与から最終投与8週（56日）後までに発現した事象を集計対象にしていたため、当該事象はカウントに含まれていない。
Source: ［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.1.a］［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.1］［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-1］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-29、Table 6.1-33］

非日本人 PAH 患者における24週間の二重盲検投与期の安全性データを評価した併合 A における各有害事象パラメータの発現傾向は、003試験の24週間の二重盲検投与期に観察されたものと概して類似していた[表 2.5.5-3] [表 2.5.5-4]。

併合 B における各有害事象パラメータの発現割合は、併合 A における発現割合より高値を示し、概して、MK-7962の投与期間の延長に比例した上昇が認められたが、事象発現までの曝露期間で調整した発現率には曝露期間の延長に伴う増加は確認されなかった[表 2.5.5-4]。

表 2.5.5-4　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B）

	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)		
	併合 A　ベースラインから Week 24まで		併合 B　累積投与期間2023/11/08まで
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	MK-7962群全体 (N=431)
有害事象（TEAE）	169 (88.0) 553.8 (473.4, 643.9)	202 (85.2) 566.7 (491.3, 650.5)	415 (96.3) 426.8 (386.8, 470.0)
副作用	50 (26.0) 73.3 (54.4, 96.6)	104 (43.9) 142.1 (116.1, 172.2)	288 (66.8) 72.7 (64.6, 81.6)
重度の有害事象	26 (13.5) 31.5 (20.6, 46.2)	27 (11.4) 26.1 (17.2, 37.9)	153 (35.5) 21.9 (18.6, 25.6)
死亡に至った有害事象	6 (3.1) 6.9 (2.5, 14.9)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	16 (3.7) 1.7 (1.0, 2.8)
重篤な有害事象	39 (20.3) 49.7 (35.3, 67.9)	35 (14.8) 34.6 (24.1, 48.1)	173 (40.1) 24.6 (21.1, 28.6)
重篤な副作用	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	4 (1.7) 3.7 (1.0, 9.4)	20 (4.6) 2.2 (1.4, 3.4)
投与中止に至った有害事象	11 (5.7) 12.7 (6.3, 22.6)	9 (3.8) 8.3 (3.8, 15.8)	31† (7.2) 3.4 (2.3, 4.8)
減量に至った有害事象	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	8 (3.4) 7.5 (3.2, 14.7)	54 (12.5) 6.5 (4.9, 8.5)
休薬に至った有害事象	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.6)	25 (10.5) 24.3 (15.8, 35.9)	133 (30.9) 19.1 (16.0, 22.7)
注目すべき有害事象（AEOI）	69 (35.9) 101.2 (78.8, 128.1)	103 (43.5) 129.4 (105.6, 156.9)	313 (72.6) 84.2 (75.2, 94.1)
特に関心のある有害事象（AESI）	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.4)	17 (7.2) 16.1 (9.4, 25.8)	120 (27.8) 15.6 (13.0, 18.7)

PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Pool B Column (2023/11/08) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 8-Nov-2023.
† 併合 B の投与中止に至った有害事象の発現例数の集計において、002試験で報告された尋常性白斑の1例がカウントに含まれていない。
Source:［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.15］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 15］

2.5.5.2.3.2.1　有害事象

003試験において、プラセボ群より MK-7962群で発現割合が高く（発現割合の群間差の95% CI が0を含まない）、かつ5%以上に認められた有害事象は、24週間の二重盲検投与期では鼻出血、毛細血管拡張症及び浮動性めまいであった。累積投与期間では、これらの有害事象に加え、血小板減少症、ヘモグロビン増加及び鼻閉がこの基準に合致した[表 2.5.5-5]。003試験で報告された有害事象のうち、MK-7962群の発現割合がプラセボ群より高い（発現割合の群間差の95% CI が0を含まない）副作用は、24週間の二重盲検投与期では、毛細血管拡張症、鼻出血及びヘモグロビン増加であり、累積投与期間では、これらの事象に加えて注射部位紅斑が報告された[表 2.5.5-6]。なお、003試験の累積投与期間の評価時点で、MK-7962投与群で2例以上に報告された重度の事象は、上腹部痛と喀血（各2例）のみであった[2.7.4.2.1.1.3 項]。

020試験における主な有害事象（10%以上に発現）は、24週間の主要投与期では上咽頭炎、鼻出血、ヘモグロビン増加及び頭痛であり、Week 54の解析のためのデータカットオフ時までの期間では、これらの有害事象に加え、COVID-19、下痢及び発疹も認められた[表 2.5.5-5]。また、主な副

作用（2例以上に発現）は、24週間の主要投与期ではヘモグロビン増加、鼻出血、頭痛、毛細血管拡張症、注射部位紅斑及び倦怠感であり、Week 54の解析のためのデータカットオフ時までの期間では、歯肉出血及び血小板数減少も認められた[表 2.5.5-6]。なお、このデータカットオフ時までにMK-7962投与例で報告された重度の事象は、上室性頻脈／大腸ポリープ／処置後出血／肝嚢胞感染（同一被験者で発現）、医療機器閉塞、菌血症、COVID-19、低カルシウム血症及びPAH（各1例）であり、2例以上に認められた重度の事象はなかった[2.7.4.2.1.1.3 項]。

日本人PAH患者を対象とした020試験では、非日本人PAH患者を対象とした003試験より、上咽頭炎、ヘモグロビン増加及び鼻出血の有害事象の発現割合が数値的に高かった[表 2.5.5-5]。020試験で報告されたヘモグロビン増加及び鼻出血の大部分はMK-7962との関連ありと判定された有害事象であったが、上咽頭炎はいずれもMK-7962との関連が否定された事象であった[表 2.5.5-6]。なお、020試験で報告された上咽頭炎、ヘモグロビン増加及び鼻出血は、重篤な上咽頭炎と判定された1例（中等度、処置なし、回復）を除き、いずれも軽度又は中等度かつ非重篤と判定された事象で、投与中止に至るものではなかった[2.7.4.2.1.1.3 項] [2.7.4.2.1.3 項] [2.7.4.2.1.4 項] [2.5.5.2.3.2.7 項]。

表 2.5.5-5　主な有害事象（いずれかの投与群で 5%以上に発現）
（003 試験及び 020 試験、ベースラインから Week 24 まで、累積投与期間）

器官大分類／基本語	n (%)					
	ベースラインから Week 24まで			累積投与期間†		
	非日本人集団		日本人集団	非日本人集団		日本人集団
	003試験 二重盲検下		020試験 非盲検下	003試験 二重盲検下 （終了時解析のための データカットオフ時）		020試験 非盲検下 (Week 54の解析 のためのデータカ ットオフ時)
	プラセボ群	MK-7962群	MK-7962群	プラセボ群	MK-7962群	MK-7962群
有害事象あり	140 (87.5)	138 (84.7)	43 (93.5)	149 (93.1)	151 (92.6)	45 (97.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	21 (13.1)	24 (14.7)	3 (6.5)	42 (26.3)	48 (29.4)	10 (21.7)
頭痛	24 (15.0)	33 (20.2)	10 (21.7)	28 (17.5)	40 (24.5)	11 (23.9)
鼻出血‡	3 (1.9)	20 (12.3)	8 (17.4)	3 (1.9)	36 (22.1)	15 (32.6)
毛細血管拡張症‡	5 (3.1)	17 (10.4)	3 (6.5)	7 (4.4)	27 (16.6)	3 (6.5)
下痢	12 (7.5)	20 (12.3)	3 (6.5)	16 (10.0)	25 (15.3)	5 (10.9)
浮動性めまい‡	3 (1.9)	17 (10.4)	1 (2.2)	10 (6.3)	24 (14.7)	2 (4.3)
疲労	12 (7.5)	17 (10.4)	0 (0.0)	16 (10.0)	23 (14.1)	0 (0.0)
悪心	18 (11.3)	16 (9.8)	2 (4.3)	19 (11.9)	23 (14.1)	3 (6.5)
血小板減少症‡	3 (1.9)	8 (4.9)	2 (4.3)	3 (1.9)	16 (9.8)	3 (6.5)
低カリウム血症	5 (3.1)	9 (5.5)	1 (2.2)	6 (3.8)	14 (8.6)	3 (6.5)
末梢性浮腫	10 (6.3)	8 (4.9)	0 (0.0)	12 (7.5)	14 (8.6)	1 (2.2)
発疹	4 (2.5)	9 (5.5)	3 (6.5)	6 (3.8)	13 (8.0)	5 (10.9)
尿路感染	3 (1.9)	5 (3.1)	0 (0.0)	6 (3.8)	11 (6.7)	0 (0.0)
鉄欠乏	7 (4.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	9 (5.6)	11 (6.7)	0 (0.0)
注射部位疼痛	10 (6.3)	11 (6.7)	0 (0.0)	11 (6.9)	11 (6.7)	0 (0.0)
上咽頭炎	9 (5.6)	7 (4.3)	14 (30.4)	13 (8.1)	11 (6.7)	22 (47.8)
ヘモグロビン増加‡	0 (0.0)	7 (4.3)	8 (17.4)	0 (0.0)	10 (6.1)	13 (28.3)
鼻閉‡	0 (0.0)	6 (3.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	10 (6.1)	1 (2.2)
潮紅	3 (1.9)	9 (5.5)	1 (2.2)	4 (2.5)	10 (6.1)	2 (4.3)
関節痛	5 (3.1)	6 (3.7)	3 (6.5)	5 (3.1)	9 (5.5)	4 (8.7)
四肢痛	4 (2.5)	5 (3.1)	1 (2.2)	5 (3.1)	9 (5.5)	1 (2.2)
上気道感染	4 (2.5)	7 (4.3)	0 (0.0)	11 (6.9)	9 (5.5)	1 (2.2)
嘔吐	7 (4.4)	5 (3.1)	1 (2.2)	8 (5.0)	8 (4.9)	2 (4.3)
発熱	2 (1.3)	3 (1.8)	3 (6.5)	3 (1.9)	8 (4.9)	4 (8.7)
回転性めまい	6 (3.8)	5 (3.1)	3 (6.5)	8 (5.0)	6 (3.7)	3 (6.5)
呼吸困難	14 (8.8)	4 (2.5)	1 (2.2)	17 (10.6)	5 (3.1)	1 (2.2)
食欲減退	2 (1.3)	4 (2.5)	2 (4.3)	3 (1.9)	5 (3.1)	3 (6.5)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
鉄欠乏性貧血	3 (1.9)	4 (2.5)	1 (2.2)	4 (2.5)	6 (3.7)	4 (8.7)
咳嗽	3 (1.9)	3 (1.8)	1 (2.2)	7 (4.4)	5 (3.1)	4 (8.7)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
大腸ポリープ	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (6.5)
カテーテル留置部位感染	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (6.5)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (6.5)

有害事象名は、003試験では MedDRA/J 25.0版、020試験は Week 24までは27.0版、Week 54の解析のためのデータカットオフ時では27.1版を用いて読み替えた。

† 累積投与期間における治験薬の曝露期間の中央値は、003試験の MK-7962群では313.0日、プラセボ群では273.0日、020試験の MK-7962投与例では421.5日であった[表 2.5.5-1]。

‡003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時の有害事象の発現割合がプラセボ群より MK-7962群で高く、発現割合の群間差［(MK-7962群) - (プラセボ群)］の95%信頼区間の下限が0より大きかった事象。

Source: [5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.2.a [5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.2 ［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-3］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-31］

表 2.5.5-6　主な副作用

（003 試験のいずれかの投与群で 2%以上及び／又は 020 試験で 2 例以上に発現）

（003 試験及び 020 試験、ベースラインから Week 24 まで、累積投与期間）

器官大分類／基本語	n (%)					
	ベースラインから Week 24まで			累積投与期間†		
	非日本人集団		日本人集団	非日本人集団		日本人集団
	003試験 二重盲検下		020試験 非盲検下	003試験 二重盲検下 (終了時解析のためのデータカットオフ時)		020試験 非盲検下 (Week 54の解析のためのデータカットオフ時)
	プラセボ群 (N=160)	MK-7962群 (N=163)	MK-7962群 (N=46)	プラセボ群 (N=160)	MK-7962群 (N=163)	MK-7962群 (N=46)
副作用あり‡	41 (25.6)	67 (41.1)	27 (58.7)	45 (28.1)	83 (50.9)	32 (69.6)
血液およびリンパ系障害‡	4 (2.5)	6 (3.7)	1 (2.2)	4 (2.5)	13 (8.0)	1 (2.2)
血小板減少症	2 (1.3)	4 (2.5)	1 (2.2)	2 (1.3)	8 (4.9)	1 (2.2)
胃腸障害	14 (8.8)	15 (9.2)	1 (2.2)	14 (8.8)	18 (11.0)	4 (8.7)
悪心	10 (6.3)	5 (3.1)	0 (0.0)	10 (6.3)	6 (3.7)	0 (0.0)
下痢	4 (2.5)	8 (4.9)	0 (0.0)	4 (2.5)	8 (4.9)	0 (0.0)
嘔吐	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.8)	22 (13.5)	5 (10.9)	14 (8.8)	24 (14.7)	6 (13.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
注射部位疼痛	9 (5.6)	9 (5.5)	0 (0.0)	9 (5.6)	10 (6.1)	0 (0.0)
疲労	5 (3.1)	5 (3.1)	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (3.1)	0 (0.0)
注射部位紅斑‡	0 (0.0)	3 (1.8)	2 (4.3)	0 (0.0)	4 (2.5)	2 (4.3)
臨床検査‡	2 (1.3)	7 (4.3)	8 (17.4)	3 (1.9)	11 (6.7)	14 (30.4)
ヘモグロビン増加‡	0 (0.0)	6 (3.7)	8 (17.4)	0 (0.0)	9 (5.5)	13 (28.3)
血小板数減少	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (2.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.9)	6 (3.7)	1 (2.2)	3 (1.9)	6 (3.7)	1 (2.2)
神経系障害	12 (7.5)	18 (11.0)	7 (15.2)	12 (7.5)	19 (11.7)	8 (17.4)
頭痛	11 (6.9)	15 (9.2)	7 (15.2)	12 (7.5)	17 (10.4)	8 (17.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.5)	10 (6.1)	5 (10.9)	5 (3.1)	17 (10.4)	13 (28.3)
鼻出血‡	1 (0.6)	8 (4.9)	5 (10.9)	1 (0.6)	15 (9.2)	12 (26.1)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.8)	22 (13.5)	3 (6.5)	9 (5.6)	32 (19.6)	4 (8.7)
毛細血管拡張症‡	2 (1.3)	16 (9.8)	3 (6.5)	4 (2.5)	25 (15.3)	3 (6.5)
血管障害	3 (1.9)	6 (3.7)	1 (2.2)	4 (2.5)	6 (3.7)	1 (2.2)

有害事象名は、003試験ではMedDRA/J 25.0版、020試験はWeek 24までは27.0版、Week 54の解析のためのデータカットオフ時では27.1版を用いて読み替えた。

† 累積投与期間における治験薬の曝露期間の中央値は、003試験のMK-7962群では313.0日、プラセボ群では273.0日、020試験のMK-7962投与例では421.5日であった[表 2.5.5-1]。

‡ 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時の副作用の発現割合がプラセボ群よりMK-7962群で高く、発現割合の群間差［(MK-7962群) - (プラセボ群)］の95%信頼区間の下限が0より大きかった事象。

Source: [5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.10.a [5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.10 ［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-4］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-32］

非日本人 PAH 患者における24週間の二重盲検投与期の安全性データを評価した併合 A における主な有害事象の発現傾向は、いずれの投与群でも、003試験の24週間の二重盲検投与期に観察されたものと概して類似していた[表 2.5.5-5] [表 2.5.5-7]。また、併合 A における主な副作用の発現傾向は、MK-7962群全体の毛細血管拡張症の発現割合が003試験で観察されたものより数値的に低かったことを除けば、いずれの投与群でも、003試験の24週間の二重盲検投与期に観察されたもの

と概して類似していた[表 2.5.5-6] [表 2.5.5-8]。毛細血管拡張症の発現割合の差は、MK-7962投与による毛細血管拡張症の潜在的徴候が、003試験に先行して開始された001試験の24週間の二重盲検投与期には報告されず、延長投与期開始後に検出されたことと関連していると考えられた。

併合 B における有害事象全般及び主な有害事象（発現割合5%以上）、並びに副作用全般の事象発現までの観察人年で調整した有害事象の発現率（95% CI）は、副鼻腔炎及び口腔咽頭痛の有害事象が数値的に若干高かった以外は、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体及び／又はプラセボ群全体の発現率を上回るものではなく、MK-7962の曝露期間の延長に伴う発現率の上昇は認められなかった[表 2.5.5-4] [表 2.5.5-7]。

表 2.5.5-7　主な有害事象（併合 A 及び併合 B）

（併合 B：2023 年 11 月 8 日時点で MK-7962 群全体の発現割合 5%以上）

基本語	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)		
	併合 A　ベースラインから Week 24まで		併合 B　累積投与期間2023/11/08まで
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	MK-7962群全体 (N=431)
有害事象（TEAE）	169 (88.0) 553.8 (473.4, 643.9)	202 (85.2) 566.7 (491.3, 650.5)	415 (96.3) 427.1 (387.0, 470.2)
鼻出血	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.9)	29 (12.2) 28.4 (19.0, 40.7)	139 (32.3) 19.2 (16.1, 22.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	21 (10.9) 25.1 (15.6, 38.4)	24 (10.1) 23.3 (14.9, 34.7)	133 (30.9) 18.0 (15.1, 21.3)
頭痛	30 (15.6) 38.3 (25.8, 54.7)	47 (19.8) 50.1 (36.8, 66.6)	131 (30.4) 18.9 (15.8, 22.4)
毛細血管拡張症	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.4)	17 (7.2) 16.1 (9.4, 25.8)	120 (27.8) 15.6 (13.0, 18.7)
下痢	17 (8.9) 20.5 (11.9, 32.8)	33 (13.9) 33.4 (23.0, 46.9)	89 (20.6) 12.1 (9.7, 14.9)
悪心	23 (12.0) 28.7 (18.2, 43.1)	24 (10.1) 23.4 (15.0, 34.9)	82 (19.0) 10.8 (8.6, 13.4)
疲労	18 (9.4) 22.0 (13.1, 34.8)	23 (9.7) 22.8 (14.5, 34.3)	79 (18.3) 10.1 (8.0, 12.6)
浮動性めまい	6 (3.1) 7.0 (2.6, 15.3)	26 (11.0) 25.5 (16.6, 37.3)	78 (18.1) 10.0 (7.9, 12.5)
末梢性浮腫	15 (7.8) 18.0 (10.1, 29.7)	16 (6.8) 15.2 (8.7, 24.7)	76 (17.6) 9.9 (7.8, 12.4)
上咽頭炎	12 (6.3) 14.2 (7.4, 24.9)	12 (5.1) 11.3 (5.9, 19.8)	71 (16.5) 8.9 (7.0, 11.3)
ヘモグロビン増加	0 (0.0) 0 (NE, NE)	15 (6.3) 14.4 (8.0, 23.7)	62 (14.4) 7.5 (5.8, 9.7)
上気道感染	7 (3.6) 8.2 (3.3, 16.8)	13 (5.5) 12.3 (6.5, 21.0)	60 (13.9) 7.4 (5.7, 9.5)
関節痛	10 (5.2) 11.9 (5.7, 21.8)	9 (3.8) 8.4 (3.8, 15.9)	55 (12.8) 6.8 (5.1, 8.8)
低カリウム血症	9 (4.7) 10.6 (4.8, 20.1)	17 (7.2) 15.9 (9.3, 25.4)	55 (12.8) 6.6 (4.9, 8.5)
血小板減少症	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	15 (6.3) 14.3 (8.0, 23.5)	51 (11.8) 6.1 (4.5, 8.0)
鉄欠乏	8 (4.2) 9.4 (4.1, 18.5)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.0)	50 (11.6) 5.9 (4.4, 7.8)
尿路感染	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	8 (3.4) 7.4 (3.2, 14.6)	49 (11.4) 5.8 (4.3, 7.7)
呼吸困難	15 (7.8) 17.9 (10.0, 29.4)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	49 (11.4) 5.8 (4.3, 7.7)
四肢痛	6 (3.1) 7.0 (2.6, 15.3)	13 (5.5) 12.3 (6.6, 21.1)	46 (10.7) 5.6 (4.1, 7.5)
嘔吐	11 (5.7) 13.1 (6.5, 23.4)	11 (4.6) 10.4 (5.2, 18.5)	46 (10.7) 5.6 (4.1, 7.4)
気道感染	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.6)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	43 (10.0) 5.0 (3.6, 6.7)
副鼻腔炎	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	43 (10.0) 5.0 (3.7, 6.8)
咳嗽	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.4)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	42 (9.7) 5.0 (3.6, 6.7)
背部痛	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.9)	11 (4.6) 10.3 (5.1, 18.4)	38 (8.8) 4.5 (3.2, 6.2)
鼻閉	0 (0.0) 0 (NE, NE)	7 (3.0) 6.5 (2.6, 13.4)	38 (8.8) 4.4 (3.1, 6.1)

基本語	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)		
	併合 A ベースラインから Week 24まで		併合 B 累積投与期間2023/11/08まで
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	MK-7962群全体 (N=431)
赤血球増加症	0 (0.0) 0 (NE, NE)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	33 (7.7) 3.8 (2.6, 5.3)
肺炎	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	32 (7.4) 3.6 (2.5, 5.1)
胃腸炎	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.9)	9 (3.8) 8.4 (3.9, 16.0)	31 (7.2) 3.7 (2.5, 5.2)
気管支炎	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.5)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	31 (7.2) 3.6 (2.4, 5.1)
頻脈	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	31 (7.2) 3.5 (2.4, 5.0)
貧血	7 (3.6) 8.2 (3.3, 16.8)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	30 (7.0) 3.5 (2.3, 4.9)
筋肉痛	6 (3.1) 7.1 (2.6, 15.3)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	29 (6.7) 3.3 (2.2, 4.8)
動悸	7 (3.6) 8.2 (3.3, 17.0)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	28 (6.5) 3.2 (2.1, 4.7)
発熱	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	27 (6.3) 3.1 (2.1, 4.6)
潮紅	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.2)	10 (4.2) 9.4 (4.5, 17.3)	27 (6.3) 3.1 (2.1, 4.5)
回転性めまい	7 (3.6) 8.2 (3.3, 16.8)	7 (3.0) 6.5 (2.6, 13.5)	27 (6.3) 3.1 (2.0, 4.5)
インフルエンザ	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	27 (6.3) 3.1 (2.0, 4.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	27 (6.3) 3.1 (2.0, 4.5)
鉄欠乏性貧血	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.5)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	24 (5.6) 2.7 (1.7, 4.0)
不安	4 (2.1) 4.7 (1.3, 11.9)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	24 (5.6) 2.7 (1.7, 4.0)
発疹	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.5)	10 (4.2) 9.3 (4.5, 17.2)	23 (5.3) 2.6 (1.7, 3.9)
筋痙縮	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	6 (2.5) 5.5 (2.0, 12.1)	23 (5.3) 2.7 (1.7, 4.0)
低血圧	6 (3.1) 7.0 (2.6, 15.1)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.8)
無力症	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	2 (0.8) 1.8 (0.2, 6.6)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.8)
胃食道逆流性疾患	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	0 (0.0) 0 (NE, NE)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.7)
低酸素症	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	2 (0.8) 1.8 (0.2, 6.6)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.8)
転倒	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	4 (1.7) 3.7 (1.0, 9.5)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.8)

Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Pool B Column (2023/11/08) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 8-Nov-2023.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0. System organ class were ordered alphabetically and Preferred Terms were ordered by descending frequency based on Column (2023/11/08) Cumulative for overall Sotatercept.
［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.2］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 17］

表 2.5.5-8　主な副作用（併合 A 及び併合 B）
（併合 B：2023 年 11 月 8 日時点で MK-7962 群全体の 2%以上に発現）

器官大分類／基本語	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)		
	併合 A ベースラインから Week24まで		併合 B 累積投与期間2023/11/08まで
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	MK-7962群全体 (N=431)
副作用	50 (26.0) 73.3 (54.4, 96.6)	104 (43.9) 142.1 (116.1, 172.2)	288 (66.8) 72.7 (64.6, 81.6)
血液およびリンパ系障害	5 (2.6)	14 (5.9)	84 (19.5)
血小板減少症	2 (1.0)	11 (4.6)	39 (9.0)
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	29 (6.7)
心臓障害	2 (1.0)	4 (1.7)	9 (2.1)
胃腸障害	18 (9.4)	25 (10.5)	64 (14.8)
下痢	4 (2.1)	14 (5.9)	21 (4.9)
悪心	14 (7.3)	8 (3.4)	20 (4.6)
歯肉出血	0 (0.0)	1 (0.4)	11 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (8.9)	36 (15.2)	65 (15.1)
疲労	6 (3.1)	8 (3.4)	18 (4.2)
注射部位疼痛	11 (5.7)	14 (5.9)	17 (3.9)
注射部位紅斑	0 (0.0)	4 (1.7)	9 (2.1)
感染症および寄生虫症	2 (1.0)	4 (1.7)	9 (2.1)
臨床検査	4 (2.1)	19 (8.0)	74 (17.2)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	13 (5.5)	56 (13.0)
代謝および栄養障害	6 (3.1)	4 (1.7)	20 (4.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.1)	13 (5.5)	25 (5.8)
神経系障害	16 (8.3)	25 (10.5)	64 (14.8)
頭痛	13 (6.8)	21 (8.9)	46 (10.7)
浮動性めまい	2 (1.0)	3 (1.3)	10 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.6)	13 (5.5)	80 (18.6)
鼻出血	1 (0.5)	11 (4.6)	71 (16.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (4.2)	26 (11.0)	145 (33.6)
毛細血管拡張症	2 (1.0)	16 (6.8)	117 (27.1)
皮膚色素減少	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.8)
紅斑	2 (1.0)	1 (0.4)	9 (2.1)
血管障害	4 (2.1)	10 (4.2)	22 (5.1)
潮紅	3 (1.6)	4 (1.7)	9 (2.1)

Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Pool B Column (2023/11/08) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 8-Nov-2023.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0. System organ class were ordered alphabetically and Preferred Terms were ordered by descending frequency based on Column (2023/11/08) Cumulative for overall Sotatercept.
［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.15、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.3］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 18］

2.5.5.2.3.2.2　死亡

003試験における死亡に至った有害事象は、24週間の二重盲検投与期ではMK-7962群0例、プラセボ群6例（以下、同順）、累積投与期間では2例、7例報告され、試験期間を通して、MK-7962群の方がプラセボ群より発現例数は少なかった[表 2.5.5-3]。いずれの投与群でも、報告された全ての事象は治験薬との関連が否定された[2.7.4.2.1.2 項]。

020試験では、Week 54の解析のためのデータカットオフ時点において、有害事象の集計対象期間とした治験薬の初回投与から最終投与8週（56日）後までに発現した死亡に至った有害事象は、

はなかった[表 2.5.5-3]。なお、有害事象の集計対象期間外に、死亡に至った有害事象（胃腸出血）が1例に報告された。当該事象は治験薬の最終投与82日後に発現した事象であったが、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された[付録 2.7.6.3.1-32]。

併合 A における死亡に至った有害事象は、001試験の MK-7962群で報告された1例（心停止）が加わった以外は、003試験の24週間の二重盲検投与期で報告された内容と同一であった（MK-7962群全体1例、プラセボ群全体6例）[表 2.5.5-3] [表 2.5.5-4] [2.7.4.2.1.2 項]。

併合 B における死亡に至った有害事象の内訳は、胃腸出血、心停止及び肺炎が各2例（0.5%）、その他はいずれも1例のみで報告された事象であった[2.7.4.2.1.2 項]。併合 B では死亡に至った副作用が2例報告された。その内訳は、治験担当医師が好中球減少症（非重篤、Grade 2、関連あり）に対する処置として MK-7962を0.3 mg/kg から0.1 mg/kg に減量したことに起因した PAH の悪化と判断し、治験薬との関連ありと判定した肺高血圧症の1例（001試験）と結腸腺がんの1例（003試験）であった。ただし、死亡に至った結腸腺がんは、併合 B の2023年11月8日データカットオフ以降に、治験担当医師により治験薬との関連なしへ情報が更新された[2.7.4.2.1.2.2 項]。

併合 B における事象発現までの観察人年で調整した死亡に至った有害事象の発現率（95% CI）は、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率と同程度であり、また、プラセボ群全体の発現率を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.5.5-4]。

2.5.5.2.3.2.3　すべての重篤な有害事象

003試験における重篤な有害事象は、24週間の二重盲検投与期では MK-7962群23例（14.1%）、プラセボ群36例（22.5%）（以下、同順）、累積投与期間では40例（24.5%）、47例（29.4%）報告され、試験期間を通して、MK-7962群の方がプラセボ群より発現例数は少なかった[表 2.5.5-3]。003試験終了までに2例以上に認められた重篤な有害事象は、MK-7962群では肺炎（3例）、心房粗動、転倒、喀血、胃腸出血、血管デバイス閉塞、サルコイドーシス、COVID-19、カテーテル留置部位感染及び急性腎障害（各2例）、プラセボ群では、PAH（4例）、肺高血圧症、右室不全及び血液量増加症（各3例）、呼吸困難、心停止、COVID-19、COVID-19肺炎及び失神（各2例）であり、MK-7962群では特定の発現傾向は認められなかったが、プラセボ群では PAH の悪化に関連した重篤な有害事象の発現が多かった。重篤な副作用は、MK-7962群3例［転倒（回復）、喀血（回復）、サルコイドーシス（未回復）各1例］、プラセボ群2例［食道カンジダ症（回復）及び好中球減少症（未回復）1例、蕁麻疹（回復）1例］で報告された[2.7.4.2.1.3 項]。

020試験では重篤な有害事象が、Week 54の解析のためのデータカットオフ時までに12/46例（24週間主要投与期に6例）で報告されたが、2例以上に認められた重篤な有害事象は大腸ポリープ（3例）のみで、上述した治験薬の最終投与82日後に発現した死亡に至った有害事象（胃腸出血）を除き、いずれも治験薬との関連が否定された事象であった[2.7.4.2.1.3 項]。

併合 A における重篤な有害事象は、003試験の24週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似しており、MK-7962群全体では重篤な有害事象の発現に注目すべき傾向は認められなかった[表 2.5.5-3] [表 2.5.5-4] [2.7.4.2.1.3 項]。

併合 B における重篤な有害事象の発現割合は40.1%（173/431例）で、5例以上に認められた事象は、肺炎3.9%（17/431例）、喀血及び PAH 各1.9%（8/431例）、胃腸出血、医療機器機能不良及び急性腎障害 各1.6%（7/431例）、敗血症及び呼吸困難 各1.4%（6/431例）、血小板減少症、貧血、心房粗動、心房細動及び医療機器破損 各1.2%（5/431例）であった[2.7.4.2.1.3 項]。重篤な副作用は20例（4.6%）で報告されたが、2例以上に認められた重篤な副作用は血小板減少症0.7%（3/431例）のみであった。前述した死亡に至った肺高血圧症及び結腸腺がん各1例以外の重篤な副作用の転帰は、データカットオフ時点で未回復であったサルコイドーシス及び白血球減少症（各1例）を除き、いずれの事象（胃腸出血、喀血、後腹膜血腫、重度月経出血、副腎出血、赤血球数増加、血小板減少症、胸水、腎腫大、虚血性脳卒中、全身性エリテマトーデス、発熱、脾血管腫、うっ血性心不全、転倒、低カリウム血症）も回復又は軽快した[付録 2.7.4-11]。

併合 B における事象発現までの観察人年で調整した重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率（95% CI）は、いずれも、それぞれ対応する併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.5.5-4]。

2.5.5.2.3.2.4 その他の重要な有害事象

003試験における投与中止に至った有害事象は、24週間の二重盲検投与期では MK-7962群3例（1.8%）、プラセボ群10例（6.3%）（以下、同順）、累積投与期間では6例（3.7%）、11例（6.9%）報告され、試験期間を通して、MK-7962群の方がプラセボ群より発現例数は少なかった[表 2.5.5-3]。この不均衡は、主に、死亡に至った有害事象の発現例数が、プラセボ群の方が MK-7962群より多かったことに起因した。いずれの投与群でも、003試験終了までに2例以上に報告された投与中止に至った有害事象はなかった[2.7.4.2.1.4.1 項]。003試験終了までに投与中止に至った副作用は、プラセボ投与群ではなく、MK-7962群では喀血（回復）、鼻出血（回復）、毛細血管拡張症（未回復）及びサルコイドーシス（未回復）が各1例報告された[2.7.4.2.1.4.1 項]。

020試験では、Week 54の解析のためのデータカットオフ時までに投与中止に至った有害事象の報告はなかった[表 2.5.5-3]。

併合 A における投与中止に至った有害事象は、003試験の24週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似しており、MK-7962群全体では投与中止に至った有害事象の発現に注目すべき傾向は認められなかった[表 2.5.5-3] [表 2.5.5-4] [2.7.4.2.1.4.1 項]。

併合 B における投与中止に至った有害事象の発現割合は7.4%（32/431例）で、2例以上に認められた事象は、胃腸出血、胸水、呼吸不全、PAH 及び毛細血管拡張症 各0.5%（2/431例）であった

[2.7.4.2.1.4.1 項]。投与中止に至った副作用は16例で報告されたが、そのうち、9例で報告された事象（赤血球数増加、血小板減少症、胸水、ヘモグロビン増加、喀血、鼻出血、胃腸出血、腎腫大、血管異形成）はその後回復又は軽快し、6例で報告された事象（毛細血管拡張症2例、呼吸不全、尋常性白斑、サルコイドーシス及び肺動静脈瘻 各1例）は未回復、残りの2例で報告された事象（肺高血圧症、結腸腺がん）は当該事象の回復が確認される前に被験者が死亡した[2.7.4.2.1.4.1 項]。なお、併合 B における事象発現までの観察人年で調整した投与中止に至った有害事象の発現率（95% CI）は、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.5.5-4]。

また、併合 A における減量に至った有害事象の発現割合は高くなく、MK-7962群3.4%（8/237例）、プラセボ群1.0%（2/192例）であった[表 2.5.5-4]。いずれの投与群でも2例以上に認められた減量に至った有害事象はなかった[2.7.4.2.1.4.2 項]。併合 B における減量に至った有害事象の発現割合は12.5%（54/431例）で、2例以上に認められた事象は、毛細血管拡張症3.0%（13/431例）、赤血球増加症及び鼻出血 各1.9%（8/431例）、ヘモグロビン増加1.4%（6/431例）、血小板減少症1.2%（5/431例）、血小板数減少及び頭痛 各0.7%（3/431例）、下痢、疲労、顔面腫脹及び四肢痛 各0.5%（2/431例）であった[2.7.4.2.1.4.2 項]。併合 B における事象発現までの観察人年で調整した減量に至った有害事象の発現率（95% CI）は、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率と概して同様であった[表 2.5.5-4]。

2.5.5.2.3.2.5 PAH に対する基礎治療（1剤、2剤又は3剤）別、有害事象

PAH に対する基礎治療（1剤、2剤又は3剤）別の有害事象は、003試験及び020試験で評価することとしたが、020試験では3剤併用の被験者が大多数（93.5%）を占めたため、併用薬剤数の違いが安全性へ及ぼす影響の評価は困難であった[2.7.4.2.1.4.3 項]。

003試験では、治験薬投与開始時に併用していた PAH に対する基礎治療の薬剤数別の被験者の割合は両投与群で同様であり、いずれの投与群でも3剤併用例が約60%を占めた。24週間の二重盲検投与期及び累積投与期間とも、治験薬投与開始時に併用していた PAH に対する基礎治療の薬剤数にかかわらず、有害事象は両投与群とも大多数の被験者で報告された。MK-7962群において3剤併用の被験者の方が2剤併用の被験者より発現割合が数値的に高かった有害事象として、24週間の二重盲検投与期では潮紅、003試験の終了時点では潮紅、発熱、血小板減少症、鼻閉及び心房細動が確認された[2.7.4.2.1.4.3 項]。

2.5.5.2.3.2.6 プロスタサイクリン注射剤（併用あり又はなし）別、有害事象

003試験の両投与群、並びに020試験の MK-7962投与例とも、約40%の被験者が治験薬の投与開始時にプロスタサイクリン注射剤を併用していた。

003試験では、24週間の二重盲検投与期及び累積投与期間とも、有害事象の発現割合は、いずれ

の投与群でも投与開始時点のプロスタサイクリン注射剤併用の有無にかかわらず概して同様であった。MK-7962群では、いずれの投与期間とも、血小板減少症の有害事象の発現割合が、プロスタサイクリン注射剤併用ありの被験者の方が、併用なしの被験者より数値的に高かった[2.7.4.2.1.4.4 項]。

020試験でも、24週間の主要投与期及び累積投与期間とも、有害事象の発現割合は投与開始時点のプロスタサイクリン注射剤併用の有無にかかわらず概して同様であったが、24週間の主要投与期では関節痛、累積投与期間では血小板減少症、カテーテル留置部位感染及び低カリウム血症の発現割合は、プロスタサイクリン注射剤の併用ありの被験者の方が併用なしの被験者より高かった[2.7.4.2.1.4.4 項]。

2.5.5.2.3.2.7 特に関心のある有害事象（AESI）及び注目すべき有害事象（AEOI）

MK-7962の作用機序、クラス・エフェクト、非臨床試験での観察所見並びに PAH 患者対象の臨床試験での観察所見に基づき、特に関心のある有害事象（AESI：毛細血管拡張症）及び注目すべき有害事象［AEOI：ヘモグロビン増加、血小板減少症、出血事象、血圧上昇及び高血圧、免疫原性関連事象、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、塞栓および血栓に関連した事象、腎毒性及び胚・胎児毒性］を設定したが、003試験の試験終了時の評価で、プラセボ群より MK-7962群で発現割合が高かった事象（発現割合の群間差の95% CI が0を含まない）は、AESI 毛細血管拡張症、AEOI ヘモグロビン増加、AEOI 血小板減少症、AEOI 出血事象及び AEOI 血圧上昇及び高血圧のみであった。AEOI 免疫原性関連事象は、全般的な発現割合はプラセボ群より MK-7962群で高かったものの、特定の事象の発現割合に群間差はみられなかった。なお、これまでの妊娠の報告は、併合 B に含めた臨床試験では、003試験の MK-7962群で1例（稽留流産、中等度、重篤、関連なし）及びプラセボ群で1例［流産（経口避妊薬による人工妊娠中絶）、重度、非重篤、関連なし］のみであり、020試験での報告はなかったため、胚・胎児毒性の評価には限界があった。

表 2.5.5-9　主な AESI 及び AEOI（併合 A 及び併合 B）
（2023 年 11 月 8 日時点で MK-7962 群全体の 10 例以上で発現）

	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)		
	併合 A ベースラインから Week 24まで		併合 B 累積投与期間2023/11/08まで
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	MK-7962群全体 (N=431)
AESI 毛細血管拡張症	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.4)	17 (7.2) 16.1 (9.4, 25.8)	120 (27.8) 15.6 (13.0, 18.7)
AEOI ヘモグロビン増加	0 (0.0) 0 (NE, NE)	18 (7.6) 17.4 (10.3, 27.5)	92 (21.3) 11.9 (9.6, 14.6)
PT ヘモグロビン増加	0 (0.0) 0 (NE, NE)	15 (6.3) 14.4 (8.0, 23.7)	62 (14.4) 7.5 (5.8, 9.7)
PT 赤血球増加症	0 (0.0) 0 (NE, NE)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	33 (7.7) 3.8 (2.6, 5.3)
AEOI 血小板減少症	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.8)	17 (7.2) 16.3 (9.5, 26.1)	55 (12.8) 6.6 (4.9, 8.5)
PT 血小板減少症	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	15 (6.3) 14.3 (8.0, 23.5)	51 (11.8) 6.1 (4.5, 8.0)
AEOI 出血事象	28 (14.6) 34.9 (23.2, 50.5)	49 (20.7) 50.8 (37.5, 67.1)	215 (49.9) 36.4 (31.7, 41.6)
PT 鼻出血	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.9)	29 (12.2) 28.4 (19.0, 40.7)	139 (32.3) 19.2 (16.1, 22.7)
PT 貧血	7 (3.6) 8.2 (3.3, 16.8)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	30 (7.0) 3.5 (2.3, 4.9)
PT 歯肉出血	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	19 (4.4) 2.1 (1.3, 3.3)
PT 挫傷	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	17 (3.9) 1.9 (1.1, 3.0)
PT 喀血	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	15 (3.5) 1.7 (0.9, 2.7)
PT 血腫	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	11 (2.6) 1.2 (0.6, 2.2)
PT 胃腸出血	0 (0.0) 0 (NE, NE)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	10 (2.3) 1.1 (0.5, 2.0)
AEOI 出血事象（重篤）	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	30 (7.0) 3.4 (2.3, 4.9)
AEOI 血圧上昇及び高血圧	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	8 (3.4) 7.4 (3.2, 14.6)	26 (6.0) 3.0 (1.9, 4.3)
PT 高血圧	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	18 (4.2) 2.0 (1.2, 3.2)

NE = Not Evaluable; Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Pool B Column (2023/11/08) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 8-Nov-2023.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0. Preferred Terms were ordered by descending frequency based on Column (2023/11/08) Cumulative for overall Sotatercept.
Source: ［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.2、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.13］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 30、Table 2.7.4-SUR2: 31］

AESI 毛細血管拡張症 [2.7.4.2.1.5.1.1.1 項]

003試験において AESI 毛細血管拡張症（報告された PT：毛細血管拡張症）は、24週間の二重盲検投与期では MK-7962群10.4%（17/163例）、プラセボ群3.1%（5/160例）（以下、同順）、累積投与期間では16.6%（27/163例）、4.4%（7/160例）報告され、試験期間を通して、MK-7962群の方がプラセボ群より発現例数は多かった。試験期間中に報告された AESI 毛細血管拡張症のほとんどは、

治験薬との関連ありと判定された（25例、4例）。なお、MK-7962群で報告されたAESI毛細血管拡張症は、いずれも軽度又は中等度かつ非重篤な事象であり、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は各1例、休薬に至った有害事象は2例のみであった。一方、プラセボ群で報告されたAESI毛細血管拡張症は、いずれも非重篤な事象で、投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった。

020試験では、AESI毛細血管拡張症（報告されたPT：毛細血管拡張症）の発現割合は6.5%（3/46例）（いずれも24週間主要投与期に発現）、全例が治験薬との関連ありと判定された。いずれも軽度、非重篤な事象で、投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった。

MK-7962投与による毛細血管拡張症の潜在的徴候が初めて検出されたのは、003試験に先行開始された001試験の延長投与期（Week 24以降）開始後であり、併合Aと003試験の24週間の二重盲検投与期のAESI毛細血管拡張症の発現者数は同数となった（MK-7962群17例、プラセボ群5例）。事象発現までの期間で調整したAESI毛細血管拡張症の発現率（95% CI）は、003試験の24週間の二重盲検投与期ではMK-7962群23.7/100人年（13.8, 37.9）、プラセボ群6.9/100人年（2.3, 16.2）であったのに対し、併合AではMK-7962群全体16.1/100人年（9.4, 25.8）、プラセボ群全体5.8/100人年（1.9, 13.4）となった[表 2.5.5-9]。

併合Bにおける AESI毛細血管拡張症（報告されたPT：毛細血管拡張症）の発現割合は27.8%（120/431例）であり、治験薬との関連ありと判定された AESI 毛細血管拡張症は27.1%（117/431例）であった。いずれも非重篤な事象であり、減量に至った事象は3.0%（13/431例）で認められたが、投与中止に至った事象は2例（0.5%）のみであった。なお、2例で報告された投与中止に至った事象のAESI毛細血管拡張症は、いずれも治験薬との関連ありと判定された中等度の事象で、データカットオフ時点で未回復であった。AESI毛細血管拡張症を発現した120例について AEOI出血事象の発現状況を確認したところ、52.5%（63/120例）の被験者ではPT鼻出血の有害事象も発現し、4.2%（5/120例）の被験者では重篤なAEOI出血事象（PT重度月経出血2例、PT喀血、PT鼻出血、PT胃出血 各1例）が認められた。併合Bにおける事象発現までの観察人年で調整したAESI毛細血管拡張症の発現率（95% CI）は、003試験及び併合Aにおける24週間の二重盲検投与期でのMK-7962群全体の発現率を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.5.5-9]。

AEOI ヘモグロビン増加 [2.7.4.2.1.5.1.2.1 項]

003試験においてAEOIヘモグロビン増加（報告されたPT：ヘモグロビン増加、赤血球増加症、ヘマトクリット増加）は、24週間の二重盲検投与期ではMK-7962群5.5%（9/163例）、プラセボ群0.0%（0/160例）（以下、同順）、累積投与期間では8.6%（14/163例）、0.6%（1/160例）報告され、試験期間を通して、MK-7962群の方がプラセボ群より発現例数は多かった。関連ありと判定されたAEOIヘモグロビン増加は、24週間の二重盲検投与期では4.3%（7/163例）、0.0%（0/160例）、累積投与期間では7.4%（12/163例）、0.6%（1/160例）であった。003試験終了時までに休薬に至った事

象はMK-7962群で6例、プラセボ群で1例報告されたが、いずれの投与群でも重篤と判定された事象、投与中止及び減量に至った事象はなかった。なお、休薬に至ったAEOIヘモグロビン増加は、MK-7962群の2例を除き、回復した。ヘモグロビン値は、MK-7962群では、ベースラインからWeek 3/Visit 2（治験薬の2回目投与直前）には平均0.9 g/dL増加し、Week 9/Visit 4までにベースラインからの変化量の平均値が1.2 g/dLとなり、その後の変化量の平均値は概ね安定していた（Week 24/Visit 9時点で1.3 g/dL、Week 60/Visit 21時点で1.3 g/dL）。ヘモグロビン増加に関するCTCAE-Gradeのベースラインから最も重度のGradeへの変動を評価した結果、プラセボ群では試験期間を通してGrade 2以上へ変動した被験者はいなかったが、MK-7962群ではGrade 2への悪化がWeek 24/Visit 9時点で11.7%（19/163例）、累積投与期間では15.3%（25/163例）で認められた。

020試験においてAEOIヘモグロビン増加（報告されたPT：ヘモグロビン増加、ヘマトクリット増加）は、24週間主要投与期では17.4%（8/46例）、Week 54の解析のためのデータカットオフ時までに28.3%（13/46例）で報告された。いずれの被験者も治験薬との関連ありと判定された事象を発現し、うち1例で発現した治験薬との関連なしと判定された事象も含め、いずれも軽度で非重篤であった。このデータカットオフ時までに休薬に至った事象は5/46例（いずれもPTヘモグロビン増加、回復2例、データカットオフ時点で未回復3例）、減量に至った事象1/46例（PTヘモグロビン増加、回復）のみで、投与中止に至った事象はなかった。ヘモグロビン値は、ベースラインからWeek 6/Visit 4には平均0.9 g/dL増加し、Week 9/Visit 5までにその変化量の平均値が1.1 g/dLとなり、その後の変化量の平均値は概ね安定していた。020試験で観察されたAEOIヘモグロビン増加の発現割合は、003試験で観察されたものより数値的に高い値を示したが、重篤と判定された事象、投与中止及び減量に至った事象の発現割合は020試験の方が数値的に低く、ヘモグロビンのベースラインからの変化量の推移も両試験で類似していた。

併合Aにおける AEOIヘモグロビン増加（報告されたPT：ヘモグロビン増加、赤血球増加症、赤血球数増加）の発現傾向、ヘモグロビン濃度の変動は、003試験の24週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似していた。

併合Bでは、臨床的に意味のあるヘモグロビン異常値［ヘモグロビン>2.0 g/dL増加かつ男性では>17.5 g/dL、女性では>16 g/dL］を58.2%（251/431例）の被験者が示した。AEOIヘモグロビン増加（報告されたPT：ヘモグロビン増加、赤血球増加症、ヘマトクリット増加、赤血球数増加）の発現割合は21.3%（92/431例）であったが[表 2.5.5-9]、重篤な副作用と判定されたPT赤血球数増加1例を除き、非重篤な事象であった。減量に至った有害事象は14例報告されたが、投与中止に至った事象の報告は3例のみであった。1例で報告された重篤な副作用と判定されたPT赤血球数増加、3例で報告された投与中止に至ったAEOIヘモグロビン増加（PTヘモグロビン増加、PT赤血球増加症、PT赤血球数増加 各1例）は、いずれも、その後、回復又は軽快した。併合Bにおける事象発現までの観察人年で調整したAEOIヘモグロビン増加の発現率（95% CI）は、併合Aにおける24週間の二重盲検投与期でのMK-7962群全体の発現率を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.5.5-9]。

AEOI 血小板減少症 [2.7.4.2.1.5.1.2.2 項]

003試験においてAEOI血小板減少症（報告されたPT：血小板減少症、血小板数減少）は、24週間の二重盲検投与期ではMK-7962群6.1%（10/163例）、プラセボ群2.5%（4/160例）（以下、同順）、累積投与期間では10.4%（17/163例）、3.1%（5/160例）報告され、試験期間を通して、MK-7962群の方がプラセボ群より発現例数は多かった。また、治験薬との関連ありと判定されたAEOI血小板減少症は、24週間の二重盲検投与期ではMK-7962群3.1%（5/163例）、プラセボ群1.9%（3/160例）（以下、同順）、累積投与期間では5.5%（9/163例）、1.9%（3/160例）であった。003試験終了時までに、MK-7962群では、重篤と判定された事象が1例（PT血小板減少症）あったが、投与中止及び減量に至った事象は0例で、休薬に至った事象4例はいずれも休薬後に回復又は軽快した。プラセボ群では、重篤と判定された事象、投与中止及び休薬に至った事象はなく、減量に至った事象1例（PT血小板減少症）はデータカットオフ時点で未回復であった。血小板数は、MK-7962群ではWeek 12/Visit 5にベースラインからの変化量の平均値が-14.1×10^9/Lとなり、その後の変化量の平均値は概ね安定していたが（Week 24/Visit 9時点で-15.9×10^9/L、Week 60/Visit 21時点で-18.6×10^9/L）、プラセボ群では試験期間を通して変動がMK-7962群より小さかった。

020試験では、AEOI血小板減少症（報告されたPT：血小板減少症、血小板数減少）の発現割合は、24週間主要投与期では8.7%（4/46例）、Week 54の解析のためのデータカットオフ時までに10.9%（5/46例）、治験薬との関連ありと判定されたAEOI血小板減少症（報告されたPT：血小板減少症、血小板数減少）は24週間主要投与期に4.3%（2/46例）、データカットオフ時までに6.5%（3/46例）で報告された。このデータカットオフ時までに報告されたAEOI血小板減少症はいずれも非重篤、軽度の事象で、休薬に至ったAEOI血小板減少症が3例［PT血小板減少症2例（いずれも回復）、PT 血小板数減少1例（データカットオフ時点で未回復）］認められたが、投与中止及び減量に至った事象はなかった。血小板数は、Week 3/Visit 3にベースラインからの変化量の平均値は14.4×10^9/Lとなり、ベースラインからの増加が一旦認められたが、その後のベースラインからの変化量の平均値は概ね安定していた（Week 24/Visit 10時点で-0.8×10^9/L、Week 54/Visit 20時点で-9.2×10^9/L）。なお、020試験で観察された血小板数のベースラインからの変化量は、003試験で観察された変動の範囲にあった。020試験で観察されたAEOI血小板減少症の発現割合は、003試験で観察されたものと同程度であり、重篤と判定された事象、投与中止及び減量に至った事象の発現傾向も両試験で同様であった。

併合AにおけるAEOI血小板減少症（報告されたPT：血小板減少症、血小板数減少）の発現傾向、血小板数変動は、003試験の24週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似していた。

併合BにおけるAEOI血小板減少症の発現割合は12.8%（55/431例）であった。重篤な事象は5例（いずれもPT血小板減少症）で報告され、そのうち3例が重篤な副作用と判定された。投与中止に至った事象は1例（PT血小板減少症）、減量に至った有害事象8例（PT血小板減少症5例、PT血小板数減少3例）で報告された。なお、3例で報告された重篤な副作用（いずれもPT血小板減少症）、1例で報告された投与中止に至った事象（PT血小板減少症）は、いずれも、その後に回復又

は軽快した。投与後の最悪値が Grade 3（血小板数<50×10^9/L）であった被験者の割合は、MK-7962の投与期間を通して低かった（003試験終了11ヵ月後でも3.9%、17/431例）。併合 B における事象発現までの観察人年で調整した AEOI 血小板減少症の発現率（95% CI）は、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.5.5-9]。

AEOI 出血事象 [2.7.4.2.1.5.1.2.3 項]

003試験において AEOI 出血事象［SMQ 出血（臨床検査用語を除く）及び PT 貧血］は、24週間の二重盲検投与期では MK-7962群21.5%（35/163例）、プラセボ群12.5%（20/160例）（以下、同順）、累積投与期間では35.0%（57/163例）、15.6%（25/160例）報告され、試験期間を通して、MK-7962群の方がプラセボ群より発現例数は多かった。AEOI 出血事象の発現割合の群間差の不均衡は、主に、24週間の二重盲検投与期では PT 鼻出血（12.3%、1.9%）、累積投与期間では PT 鼻出血（22.1%、1.9%）及び PT 歯肉出血（4.3%、0.6%）の発現割合の群間差によるものであった。治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象は、24週間の二重盲検投与期では MK-7962群8.0%（13/163例）、プラセボ群1.3%（2/160例）（以下、同順）、累積投与期間では13.5%（22/163例）、1.3%（2/160例）であった。いずれかの投与群で2例以上に報告された治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象は、24週間の二重盲検投与期では PT 鼻出血（4.9%、0.6%）のみ、累積投与期間では PT 鼻出血（9.2%、0.6%）及び PT 歯肉出血（1.2%、0.0%）であった。003試験終了時までに重篤と判定された事象は MK-7962群では7例（PT 喀血2例、PT 脳血腫及び PT 胃腸出血、PT 上部消化管出血及び PT 出血性関節症、PT 胃腸出血、PT 鼻出血、PT 頭蓋内出血 各1例）、プラセボ群で2例（PT 貧血、PT 痔出血 各1例）であった。投与中止に至った事象は MK-7962群の3例［(PT 鼻出血：関連あり、回復）(PT 喀血：関連あり、回復）(PT 頭蓋内出血：関連なし、死亡)］のみで、プラセボ群では報告されなかった。MK-7962群では減量に至った事象は2例［(PT 鼻出血：関連あり、回復）(PT 鼻出血：関連なし、回復及び PT 歯肉出血：関連なし、回復)］及び休薬に至った事象は3例［(PT 鼻出血：関連なし、回復)、(PT 喀血及び PT 処置後出血：関連なし、回復)、(PT 喀血：関連なし、回復)］が認められたが、プラセボ群では投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった。

020試験における AEOI 出血事象［報告された PT：鼻出血、貧血、挫傷、歯肉出血、皮下出血、注射部位内出血及び下部消化管出血］は24週間主要投与期に28.3%（13/46例）、Week 54の解析のためのデータカットオフ時までに47.8%（22/46例）で報告された。治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象は24週間の主要投与期に13.0%（6/46例）、データカットオフ時までに30.4%（14/46例）で報告された。このデータカットオフ時までに2例以上で報告された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血（32.6%、15/46例）及び PT 歯肉出血（4.3%、2/46例）のみで、その大部分は治験薬との関連ありと判定された［PT 鼻出血26.1%（12/46例）、PT 歯肉出血4.3%（2/46例)］。AEOI 出血事象は、MK-7962との関連が否定された処置後出血及び肺胞出血（各1例）を除き、いずれも非重篤な事象

で、休薬に至った事象は2例（PT 胃腸出血及び PT 鼻出血：関連あり、回復、各1例）報告されたものの、投与中止及び減量に至った事象はなかった。なお、[2.5.5.2.3.2.2 項]に記載したとおり、有害事象の集計対象期間外に、死亡に至った胃腸出血が1例報告された。当該事象は治験薬の最終投与82日後に発現した事象であったが、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された[付録2.7.6.3.1-32]。

併合 A における AEOI 出血事象の発現傾向は、003試験の24週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似していた。

併合 B における AEOI 出血事象の発現割合は49.9%（215/431例）であった。2%以上に報告された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血（32.3%）、PT 貧血（7.0%）、PT 歯肉出血（4.4%）、PT 挫傷（3.9%）、PT 喀血（3.5%）、PT 血腫及び PT 胃腸出血（各2.3%）であり、2例以上に報告された治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 鼻出血（16.5%）、PT 歯肉出血（2.6%）、PT 貧血（0.9%）、PT 喀血（0.7%）、PT 胃腸出血及び PT 血便排泄（各0.5%）であった[表 2.5.5-9]。報告された AEOI 出血事象のうち、重篤と判定された事象は7.0%（30/431例）（PT 喀血8例、PT 胃腸出血7例、PT 貧血 5例、PT 上部消化管出血3例、PT 鼻出血、PT 脳血腫及び PT 重度月経出血 各2例、PT 出血性静脈瘤、PT 出血性関節症、PT 吐血、PT 血便排泄、PT 頭蓋内出血、PT 下部消化管出血、PT 血管穿刺部位血腫、PT 副腎出血、PT 失血性貧血、PT 挫傷、PT 胃出血、PT メレナ、PT 後腹膜血腫及び PT 硬膜下血腫 各1例）であった。なお、重篤な AEOI 出血事象を発現した被験者は、ベースライン時（MK-7962初回投与時）に PAH の基礎治療薬としてプロスタサイクリンを使用している、重篤な AEOI 出血事象の発現時に抗凝固剤を併用している、重篤な AEOI 出血事象の発現時に血小板数が低値を示している及び／又は高齢者（65歳以上）であることが多かった。投与中止に至った事象は5例（PT 胃腸出血2例、PT 鼻出血、PT 喀血及び PT 頭蓋内出血各1例）、減量に至った事象は10例（PT 鼻出血8例、PT 貧血、PT 歯肉出血、PT メレナ及び PT 挫傷 各1例）で報告された。なお、5例で報告された投与中止に至った AEOI 出血事象のうち、PT 鼻出血以外の事象は重篤な事象と判定された。各1例に報告された PT 胃腸出血、PT 鼻出血及び PT 喀血は、その後に回復し、別の1例で報告された PT 胃腸出血並びに更に別の1例で報告された PT 頭蓋内出血の事象は、その後、死亡に至った。併合 B における AEOI 出血事象だけでなく、重篤な AEOI 出血事象について、事象発現までの観察人年で調整した発現率（95% CI）は、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.5.5-9]。

AEOI 血圧上昇及び高血圧 [2.7.4.2.1.5.1.2.4 項]

003試験において AEOI 血圧上昇及び高血圧（報告された PT：高血圧、拡張期血圧上昇、血圧上昇）は、24週間の二重盲検投与期では MK-7962群3.7%（6/163例）、プラセボ群0.6%（1/160例）（以下、同順）、累積投与期間では4.3%（7/163例）、0.6%（1/160例）報告され、試験期間を通して、MK-7962群の方がプラセボ群より発現例数は多かった。治験薬との関連ありと判定された AEOI 血圧

上昇及び高血圧は、MK-7962群の1例（PT 高血圧）のみであった。いずれの投与群でも、003試験終了時までに重篤と判定された事象、投与中止、減量又は休薬に至る事象は報告されなかった。収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群では Week 24/Visit 9時点でそれぞれ2.2 mmHg、4.9 mmHg の上昇が認められ、Week 24/Visit 9以降の Visit でも、その上昇が概して持続していたが、プラセボ群では経時的変動はほとんど認められなかった。

020試験では、AEOI 血圧上昇及び高血圧（報告された PT：高血圧）は、軽度で非重篤な、治験薬との関連なしと判定された事象が24週間主要投与期以降に1例のみ報告された。当該事象は、投与中止、減量又は休薬に至る事象ではなかった。

併合 A における AEOI 血圧上昇及び高血圧（報告された PT：高血圧、血圧上昇、拡張期血圧上昇、不安定高血圧）の発現傾向及び収縮期及び拡張期血圧の変動は、003試験の24週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似していた。

併合 B における AEOI 血圧上昇及び高血圧（報告された PT：高血圧、血圧上昇、拡張期血圧上昇、不安定高血圧）の発現割合は6.0%（26/431例）であり、重篤と判定された事象及び減量に至った事象が各1例（PT 血圧上昇）報告されたが、投与中止に至った事象はなかった。併合 B における事象発現までの観察人年で調整した AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現率（95% CI）は、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.5.5-9]。

2.5.5.2.3.3 臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目

020試験、併合 A 及び併合 B に含めた個々の PAH 試験について、臨床検査値の変動を評価した[2.7.4.3 項]。

2.5.5.2.3.3.1 臨床検査パラメータ

<u>血液学的検査</u>

ヘモグロビン及び血小板数に関する評価結果は、[2.5.5.2.3.2.7 項]に示す。

003試験では、ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群の方が、プラセボ群より高かった。その他の血液学的検査項目については、ベースラインからの変化量の平均値に顕著な経時的変化は認められなかった[2.7.4.3.1 項]。

003試験の MK-7962群で観察された結果と同様の結果が、020試験、並びに併合 A 及び併合 B に含めた個々の PAH 試験でも認められた[2.7.4.3.1 項]。

<u>血生化学検査</u>

003試験、020試験並びに併合 A 及び併合 B に含めた個々の PAH 試験では、血生化学検査項目

のベースラインからの変化量の平均値に顕著な経時的変化は認められなかった[2.7.4.3.2 項]。

2.5.5.2.3.3.2 バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧に関する評価結果は、[2.5.5.2.3.2.7 項]に示す。003試験、020試験並びに併合 A 及び併合 B に含めた個々の PAH 試験では、その他のバイタルサインについては、注目すべき所見は認められなかった[2.7.4.4.1 項]。

2.5.5.2.3.3.3 心電図

003試験、020試験、並びに併合 A 及び併合 B では、注目すべき心電図所見は認められなかった[2.7.4.4.3.1 項]。

2.5.5.2.3.3.4 免疫原性に関連した安全性事象

003試験では、免疫原性関連事象［過敏症（SMQ）、アナフィラキシー反応（SMQ）及び投与部位反応（HLGT）］の発現を含め、MK-7962の ADA が及ぼす影響を評価したが、ADA 陽性に基づく安全性への影響は特定されなかった[2.7.4.4.3.2 項]。評価対象例数が限られているため解釈には注意が必要であるが、020試験でも免疫原性関連事象の発現割合に臨床的に意味のある ADA の影響は認められなかった。

2.5.5.2.3.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

併合 A 及び併合 B の集団を対象に、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、AESI／AEOI、そして血液学的検査パラメータに関して、内因性要因（年齢、性別、人種及び BMI）の影響を評価した[2.7.4.5.1 項]。なお、併合 B における安全性評価は、003試験の主要有効性解析のためのデータカットオフまでの累積投与期間のデータに基づいて評価した。

併合 A では、AEOI 出血事象の発現割合は、プラセボ群全体では年齢区分間に明らかな差は認められなかったが［65歳未満14.3%（23/161例）、65歳以上16.1%（5/31例）］、MK-7962群全体では65歳未満の被験者［18.5%（36/195例）］より65歳以上の被験者［31.0%（13/42例）］の方が高かった。なお、特定の PT（鼻出血、喀血、歯肉出血など）の各年齢区分での発現例数は少ないものの、MK-7962群全体ではいずれの PT の発現割合も年齢区分間で明らかな差は認められなかった。

併合 B における MK-7962の安全性評価の結果は、併合 A で観察されたものと概して一致していた[2.7.4.5.1 項]。また、MK-7962の年齢区分別のその他の安全性評価項目、並びに年齢区分以外の内因性要因（性別、人種、BMI）の安全性評価に関して、注目すべき所見は認められなかった[2.7.4.5.1 項]。

外因性要因がMK-7962の安全性に及ぼす影響については評価していない。

2.5.5.3 市販後の使用経験

MK-7962は、2024年3月26日に米国で初めて承認され、2024年9月現在、36の国及び地域で市販（販売）許可又は承認されている。外国におけるMK-7962の効能又は効果は、[1.6.2 項]に示したとおりである。安全性上の理由によって販売承認が取り消された又は取り下げられた記録はない。

MK-7962が世界で初めて承認されてから2024年8月31日†までの出荷数量は、墨消しバイアルであった。MK-7962は患者ごとの用量、製品の使用状況及び投与期間が様々であるため、使用患者数の推定は困難である。

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2024年3月26日～2024年9月25日）に含まれるデータを検討した結果、MK-7962のベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であることが確認された[2.7.4.6 項]。

†出荷数の推定値は月末時点の流通データを利用しているため、PBRERのデータロック日（2024年9月25日）までではなく、2024年8月31日までの出荷数に基づき算出されている。

2.5.5.4 安全性の結論

PAHに対して安定した基礎治療を受けているPAHの非日本人及び日本人成人患者にMK-7962を上乗せ投与した際の安全性について、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験並びに非対照、非盲検試験の結果等から、以下の結論が得られた。

- MK-7962の忍容性は概して良好で、PAH患者への使用に関して管理可能な安全性プロファイルを有する。
- MK-7962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が、いずれの事象もMK-7962の用量調整により管理可能である。
- MK-7962を投与した被験者において、プラセボを投与した被験者よりも、毛細血管拡張症、出血事象（大部分は、非重篤な鼻出血）及び血圧上昇の発現割合が高かった。
- 死亡に至った有害事象は、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）ともプラセボを投与した被験者より、MK-7962を投与した被験者で少なかった。
- 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。
- 動物試験の結果からは、MK-7962を妊婦に投与した場合に着床後胚損失や胎児への影響を

引き起こし、また、男性及び女性の生殖能力を損なう可能性が示唆された。

- 免疫原性関連事象［過敏症、アナフィラキシー反応及び投与部位反応等］の発現を含め、MK-7962の ADA が及ぼす影響を評価したが、ADA 陽性に基づく安全性への影響は特定されなかった。
- 非日本人成人 PAH 患者と比較して、日本人成人 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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

PAH は、肺血管抵抗の増加を進行的に引き起こし、結果として右心機能障害、最終的には心不全を引き起こし、死亡に至る疾患群である[5.4: 07YPD8] [5.4: 07YPDS]。国内外の治療ガイドラインでは、PAH 患者に対して、多剤併用療法を含むリスクに応じた治療戦略により管理することが推奨されている[5.4: 083NSM] [5.4: 501]。これらの薬剤を併用することにより PAH 患者の生存率は向上してきている。しかしながら、最近の研究でも、大多数の PAH 患者がプロスタサイクリン注射剤を含む PAH 治療薬を2剤又は3剤併用する最善の治療を受けていたにもかかわらず、5年無移植生存率は74.0%と報告されている[5.4: 503]。すなわち、肺血管拡張薬のみでは十分に改善のみられない患者が一定数存在するものと考えられる。また、肺血管拡張薬は主に PAH により結果的に生じる症状に影響を及ぼすものであり、疾患の根本原因に作用する機序を有する治療薬はない。そのため、血管壁の恒常性を回復させることによって PAH の根本原因を特異的に標的とする新規治療薬に対する明らかなアンメットメディカルニーズが存在する[5.4: 083Y43] [5.4: 080JNH] [5.4: 083Y83]。詳細は[2.5.1.4 項]を参照のこと。

2.5.6.1.2 現行の治療

海外同様、本邦においても血管系の血流を直接的又は間接的に増加させる経路を介して作用する PAH 治療薬（肺血管拡張薬）が複数使用可能であり、3つの系統（PGI2、ERA、PDE5阻害薬／sGC 刺激薬）のうち、単剤又は経路の異なる薬剤を併用して治療を行っている。これらの PAH 治療薬では、運動耐容能を改善し、臨床的悪化までの期間を延長するが、全体的な死亡率に対する効果は示されていない。詳細は[2.5.1.4.1 項]を参照のこと。

2.5.6.2 ベネフィット

国内外の臨床試験の結果に基づき、PAH 患者に対し、実施中の基礎治療（単剤療法、2剤又は3剤併療法）に MK-7962を上乗せ投与した際の効果が評価され、以下のベネフィットが示された。

海外で実施された PAH 患者を対象とした検証的第Ⅲ相試験である003試験では、MK-7962の投与はプラセボと比較して、主要評価項目である6MWD 及び9つの副次評価項目のうち8つの項目で有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。これらの結果に基づき、MK-7962は、運動耐容能の改善を伴う低リスク状態の達成、右心機能の改善、morbidity/mortality リスクの低下、及び QoL の改善などの PAH の治療目標[5.4: 0863BD]を満たすことが示された。

<u>肺血行動態の改善効果</u>

海外第Ⅱ相試験及び国内外の第Ⅲ相試験において、MK-7962の投与は PVR を低下させた。この

PVR の低下に寄与しているのは mPAP の低下であり、いずれの試験においても、CO の変化はみられなかった。このことは、主に心拍出量の増加により PVR を低下させる既存の PAH 治療薬（肺血管拡張薬）と比較しても特異的な血行動態の変化である。

運動耐容能の改善効果を含む症状改善効果

003試験では、主要評価項目である6MWD より運動耐容能の改善を評価し、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。日本人 PAH 患者を対象とした020試験においても、MK-7962の投与により6MWD について同程度の改善が認められている。さらに、治療効果の裏付けとして、003試験開始当時に参照されていた ECS/ERS ガイドライン2015における治療目標に基づき、簡易版 French Risk score を用いて低リスクスコアを達成した患者の割合を評価した。この項目においても、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。また、NT-proBNP においても、右室ストレインの低下を反映する結果が得られ、MK-7962が右室形態及び機能改善に寄与していることが示唆された。

一般的に併用療法の効果を評価する試験では、PAH の機能的な改善は認められにくいことから、003試験において、疾患進行の抑制よりも、機能的な改善に特に注目して評価した。運動耐容能（6MWD）、及び機能状態（WHO FC）の評価項目に関して、個々の評価項目だけでなく、複合項目でも有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。複合項目の3つの評価項目（6MWD、WHO FC、NT-proBNP）は、様々な集団及びレジストリーにおいて疾患進行及び生存の最も重要な予後指標として一貫して用いられており、これら3つの評価項目を統合することで PAH の生存の予測因子となっている[5.4: 0808GB] [5.4: 085N6C] [5.4: 085N69]。これら3つの評価項目を単独ではなく共に評価することで、6MWD に関連するプラセボ効果や WHO FC の評価者間の差異を減少させ、PAH に対する改善の評価をより確かなものとすることができると考えられている。なお、治験担当医師又は被験者のバイアスの影響を受けない NT-proBNP を除いた2項目（WHO FC 及び6MWD）を組み合わせた事後解析においても同様に有意な結果が得られている。

NT-proBNP は PAH の予後バイオマーカーであり、NT-proBNP の30%以上の改善、又は血清中 NT-proBNP 濃度の300 ng/L 未満の維持又は達成は、PAH の重症度の低下、予後の改善、及び PAH の進行リスクの低下を示す。003試験では、MK-7962群は、プラセボ群と比較して NT-proBNP を有意に低下させた。この結果は、003試験において96%の被験者が PAH の基礎治療として併用療法を行っていたことを考えると、臨床的に重要である。

医師による WHO FC の評価は、PAH 患者の病態に関する情報を提供するとともに、診断時及び治療後の評価において、生存に関する独立した強力な予測因子であることが示されている。WHO FC Ⅱ度又は WHO FC Ⅰ度の達成又は維持は、PAH の重要な治療目標である。003試験において、WHO FC がベースラインから改善した被験者の割合は、MK-7962群でプラセボ群に比べて有意に高かった。

Morbidity/mortality リスクの低下

003試験では、MK-7962群でプラセボ群と比較して、死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクが84%低下し、PAH の治療目標である morbidity/mortality リスクの低下が示唆された。さらに、死亡又は最初の臨床的悪化のイベントを発現した被験者の割合は、MK-7962群でプラセボ群よりも有意に低かった。本評価項目を構成するイベントのカテゴリー別においても、心房中隔欠損作成術の必要性（両群でイベントなし）及び PAH の悪化に伴う肺及び／又は心臓移植のためのリスト登録（両群で1件のみ）を除き、MK-7962群でプラセボ群に比較して発現割合は低く、MK-7962の有用な効果を支持する結果であった。

QoL の改善

患者報告アウトカムである PAH-SYMPACT®質問票の2つのドメイン（身体的影響及び心肺症状ドメイン）において、MK-7962の投与により有意な改善を示し、MK-7962による機能的な改善に加えて、QoL への有用な影響が認められた。PAH に対する治療効果の評価には、従来の評価項目（運動耐容能、血行動態、疾患の悪化など）の改善が重要であるが、PAH-SYMPACT®は PAH に特異的な健康関連 QoL（HRQoL）尺度の1つであり、臨床評価項目では捉えられない患者の観点からの PAH の症状及び治療のベネフィットに関する情報を提供する。

検証的試験である003試験で示された6MWD、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC の評価項目に対する MK-7962の効果は、2つの海外第Ⅱ相試験においても認められており、一貫した有効性を裏付けるものである。また、有効性の併合解析（003/001試験併合）の結果も、003試験の結果と一貫していた。非日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験、並びに有効性の併合解析では、MK-7962によるこれらの効果（6MWD、PVR、NT-proBNP）は、事前に規定した部分集団［性別、PAH の分類、ベースラインの WHO FC、ベースラインの PVR（800 dynes･sec/cm^5以下又は 800 dynes･sec/cm^5超）、PAH の基礎治療（1剤、2剤又は3剤）、プロスタサイクリン注射剤の使用（あり又はなし）、心係数（中間／高リスク：2.5 L/min/m^2未満、又は低リスク：2.5 L/min/m^2以上）］においてもおおむね一貫しており、幅広い PAH 患者に対して有効であることが示唆された。また、これらの結果は、部分集団解析における一貫した有効性も含めて、日本人 PAH 患者を対象とした020試験においても同様に認められた。また、非日本人 PAH 患者を対象とした3つの試験の中で曝露期間の中央値が最も長い001試験の結果に基づき、PAH に対する MK-7962の効果は、各試験において主要投与期として設定した24週間を超えて持続することが示されている。

MK-7962の推奨用法及び用量は、「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」である。海外第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、003試験のデータを用いた6MWD、PVR 及び NT-proBNP に関する E-R 解析、並びにヘモグロビンに関する PK/PD 解析の結果は、本申請用法及び用量を裏付けるものであった。日本人においても、019試験及び020試験のデータを含めて更新した母集団薬物動態モデルに基づく日本人 PAH 患者（020試験）の曝露量は、曝露－

反応関係の評価に用いた非日本人の曝露量（001試験、002試験及び003試験）と同程度であった。また、日本人 PAH 患者（020試験）において非日本人 PAH 患者（003試験）と一貫した有効性が認められており、日本人特有の安全性に関する懸念はみられなかった。以上より、本用法及び用量での日本人への MK-7962の投与は適切であると考える。

2.5.6.3 リスク

非日本人 PAH 患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に参加した431例及び日本人 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験に参加した46例のデータより、MK-7962の安全性及び忍容性を総合的に評価した。この結果より、PAH 患者における MK-7962の忍容性は概して良好であり、管理可能な安全プロファイルが確認された。

検証的第Ⅲ相試験である003試験では、終了時解析のためのデータカットオフ（2022年12月6日）でのデータにおいて、発現割合5%以上、かつ MK-7962群でプラセボ群より頻度が高い有害事象は鼻出血、毛細血管拡張症、浮動性めまい、血小板減少症、ヘモグロビン増加及び鼻閉であった。死亡に至った有害事象は MK-7962群では2例、プラセボ群では7例報告された。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合についても、MK-7962群の方がプラセボ群より低かった。この結果は、安全性併合解析である併合 A 及び併合 B の累積データの結果と概ね一致していた。

非日本人の PAH 患者を対象とした海外第Ⅱ相、第Ⅲ相試験、及び併合 A 並びに併合 B の結果から、MK-7962の投与とヘモグロビン増加及びその他の赤血球増加症に含まれる事象、血小板減少症、出血事象、毛細血管拡張症、及び血圧上昇との関連が示唆されたが、これらの事象のほとんどは非重篤で、投与中止に至った事象は少なく、管理可能であり、MK-7962の忍容性は概して良好であった。

重要なリスクに関連すると考えられる事象について以下に要約した。

<u>ヘモグロビン増加及びその他の赤血球増加症に含まれる事象</u>

- MK-7962により、ヘモグロビン値の平均値は投与開始後9週までベースラインからの増加を示し、その後は比較的安定して持続した。臨床試験においては、ヘモグロビン増加は、規定した用量調整ガイドラインによる用量調整により管理可能であった。
- 併合 B では、全ての MK-7962投与例において1例で重篤な赤血球数増加が認められたが、他に重篤となる事象はなかった。
- ヘモグロビン値に対する MK-7962の影響を考慮し、MK-7962の初回開始前、及び投与開始後ヘモグロビン値が比較的安定するまで、各投与前のモニタリングを行う必要がある。また、ヘモグロビン値の増加により用量調整が必要となる場合がある。
- 重度の赤血球増加症は、塞栓及び血栓に関連した事象又は過粘稠度症候群のリスクを高め

るおそれがある。

- 赤血球増加症は、主にその作用機序が寄与するものであり、臨床試験成績を考慮し、重要な特定されたリスクであると判断された。ヘモグロビンを中心とした赤血球増加症のモニタリングに関連する用量調整のガイダンス、及び塞栓及び血栓に関連した事象又は過粘稠度症候群のリスクを高める可能性のある背景を有する患者に対する注意を添付文書に記載する。また、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として赤血球増加症をモニタリングすることとした。

<u>血小板減少症</u>

- MK-7962の投与により、ベースラインからの平均血小板数の減少が認められた。併合Bにおいて、血小板減少症は12.8%（55/431例）に認められ、全MK-7962群でみられた血小板減少のほとんどが非重篤であった。重篤な血小板減少症は5例報告されており、そのうち3例が治験薬と因果関係のある重篤な有害事象と判断された。
- MK-7962により、血小板数の平均値は投与開始後12週までベースラインからの低下を示し、その後は比較的安定して持続した。臨床試験においては、血小板数の低下は、規定した用量調整ガイドラインによる用量調整により管理可能であった。
- 血小板数に対するMK-7962の影響を考慮し、血小板数が50,000/mm^3未満の患者にMK-7962の投与を開始することは推奨されない。初回開始前、及び投与開始後は定期的に血小板数のモニタリングを行う必要がある。また、血小板数の低下による用量調整が必要となる場合がある。
- 重度の血小板減少症とMK-7962との関連は明確ではないものの、発現後に適切な処置が行われなければ、重篤な出血のリスクが増加し、重篤な転帰に至る可能性があるため、重要な潜在的リスクであると判断した。血小板数のモニタリングに関連する用量調整のガイダンスを添付文書に記載し、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として重度の血小板減少症をモニタリングすることとした。

<u>出血事象</u>

- MK-7962の投与により最も多くみられた出血事象は鼻出血であった。ほとんどの出血事象は非重篤であった。併合Bでは、重篤な出血事象は7.0%（30/431例）で報告された。
- 重篤な出血事象が発現した被験者では、プロスタサイクリンによる基礎療法及び／又は抗凝固剤を使用している被験者、又は血小板数が低値である被験者の割合が高かった。
- 内因性要因（年齢、性別、人種、BMI）別の評価では、MK-7962を投与された高齢被験者（65歳以上）で、若年被験者（65歳未満）と比較して出血事象の発現割合が高かった。なお、出血事象に含まれる特定の基本語については、鼻出血を含み、年齢カテゴリー間で大きな不均衡は認められず、評価した内因性要因に関連するその他の安全性所見は認められなかった。

- 臨床試験の結果を総合的に考慮すると、重篤な出血事象はMK-7962の重要な潜在的リスクであると考えた。重篤な出血事象のリスクを増加させる可能性のある背景を有する患者に対する注意を添付文書に記載する。また、血小板減少症の項で述べたように、重度の血小板減少症は、重篤な出血事象のリスクを高める可能性があるため、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として重度の血小板減少症をモニタリングすることとした。

MK-7962と関連する可能性のある事象及びその他の安全性に関する情報を以下に要約した。

毛細血管拡張症

- 報告された毛細血管拡張症はいずれも非重篤な事象であった。
- 併合Bにおいて、MK-7962の投与を受けた約3分の1の被験者に毛細血管拡張症が認められ、そのうち約半分の被験者において鼻出血の有害事象、及び約4%で重篤な出血事象が発現した。
- 当該事象は001試験実施中にMK-7962の潜在的なリスクの徴候として特定された。003試験及び020試験では、本事象は多くが24週間の主要投与期において発現が報告され、投与期間延長による影響は認められなかった。

血圧上昇

- MK-7962の投与により、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値にベースラインからの経時的な上昇が認められた。ほとんどの事象が非重篤で、管理可能であった。

本申請資料において最も大きな安全性のデータセットであり、より長期にPAH患者に対してMK-7962を投与した際の情報となる併合Bでは、曝露期間で調整した発現率を含む安全性データの解析結果より、報告された有害事象は003試験及び併合Aの結果との類似性を示し、経時的な発現率の上昇を示唆する明らかな傾向は認められなかった。また、日本人のPAH患者を対象とした020試験においても同様の傾向であり、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

その他の安全性に関する情報

- MK-7962について、18歳未満のPAH患者における有効性及び安全性のデータは得られていない。
- 非日本人のPAH患者を対象とした001試験、002試験及び003試験、並びに日本人のPAH患者を対象とした020試験の免疫原性データに基づくと、アナフィラキシー反応、過敏反応又は投与部位反応の発現を含め、安全上の影響は認められなかった。
- 非臨床における生殖発生毒性試験の所見に基づき、MK-7962を妊婦に投与した場合に、胚又は胎児に悪影響を及ぼし、男性又は女性の受胎能を損なう可能性がある。併合B（デー

タカットオフ：2023年11月8日）において、MK-7962の投与を受けた被験者において1例の妊娠が報告された。

- MK-7962の薬物動態データより、軽度及び中等度腎機能障害はPAH患者における曝露量に対して影響を及ぼさず、PAHを有しない末期腎不全被験者と正常な腎機能を有する健康被験者で曝露量は同程度であった。また、MK-7962は細胞内での異化作用により代謝され、肝薬物代謝酵素やトランスポーターの影響を受けないと考えられることから、肝機能障害はMK-7962の薬物動態に影響を及ぼさないと予想される。体重に基づく用量の設定以外に、MK-7962の用量調整が必要な因子はない。PAHの基礎治療との併用は、MK-7962の薬物動態に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

MK-7962は、PAHの治療を目的として開発されているアクチビンシグナル伝達阻害剤である。成人PAH患者（WHO第1群）を対象としたMK-7962の検証的第Ⅲ相試験である003試験では、安定したPAHの基礎治療（単剤療法、2剤又は3剤併用療法）を実施中の患者に対してMK-7962の上乗せ投与による良好なベネフィットーリスクプロファイルが示された。すなわち、MK-7962は、003試験の評価項目であった6MWD、複合項目、PVR、NT-proBNP、WHO FC、French riskスコア、及び患者報告アウトカム（PAH-SYMPACT®）の評価において臨床的に有意な改善を認め、プラセボと比較して死亡又は臨床悪化イベントの初回発現のリスクを84%低下させた。この結果は、MK-7962の海外第Ⅱ相試験及び有効性の併合解析の結果からも裏付けられるものであった。また、日本人PAH患者を対象とした020試験の結果より、日本人患者において非日本人患者と一貫した有効性が認められた。PAH患者におけるMK-7962のリスクと考えられる事象（ヘモグロビン増加及びその他の赤血球増加症に含まれる事象、血小板減少症、出血事象、毛細血管拡張症、及び血圧上昇）の多くが非重篤で、管理可能であり、忍容性は概して良好なものである。また、動物試験において、MK-7962の妊婦への投与は、胚又は胎児に害を及ぼす、又は女性及び男性の受胎能を損なう可能性がある。しかしながら、PAHが進行性の疾患であることや死亡リスクが高いことを考慮すると、MK-7962によるベネフィットはこれらのリスクを上回るものである。

現在のPAH治療ガイドラインに基づき、患者の重症度や血行動態を考慮し、肺血管拡張薬の単剤療法又は標的経路の異なる薬剤を組み合わせた併用療法が推奨され、実施されている。しかしながら、既存の治療では十分な効果が得られない患者や副作用により治療増強が難しい患者が存在すること、重症例における非経口プロスタサイクリン剤による感染症のリスクや疾患の負担などのアンメットメディカルニーズを踏まえると、新規作用機序を有し、さらにはPAH発症の根本原因に作用する新たな薬剤に対する期待は非常に高い。MK-7962は、いずれの肺血管拡張薬とも併用可能であり、2024年6月に実施されたThe 7th World Symposium on Pulmonary Hypertensionにおいても、死亡リスクの高い患者を含め、幅広い患者層における治療選択肢として推奨されている[5.4: 504]。

本製造販売承認申請で評価した臨床試験成績（有効性及び安全性の結果）より、成人 PAH 患者（WHO 第1群）における MK-7962の良好なベネフィット・リスクは明確に裏付けられており、日本においても、進行性かつ予後不良の疾患である PAH に対して、アンメットメディカルニーズを満たす新たな治療選択肢を提供することできるものと考える。

2.5.7 参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。