目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1　背景及び概観
2.7.1.1.1　原薬及び製剤
2.7.1.1.1.1　原薬
2.7.1.1.1.2　製剤
2.7.1.1.2　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
2.7.1.1.2.1　ヒト血清中 MK-7962濃度の生体試料分析法
2.7.1.1.2.2　抗 MK-7962抗体の検出及び確認のための免疫原性分析法
2.7.1.2　個々の試験結果の要約
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.1.3.1　原薬及び製剤の変更
2.7.1.3.2　絶対的バイオアベイラビリティ
2.7.1.4　結論
2.7.1.5　付録

表一覧

表 2.7.1-1　製造工程の開発の経緯
表 2.7.1-2　市販予定製剤の成分及び分量

図一覧

図 2.7.1-1　ヒト血清中 MK-7962濃度測定法の模式図
図 2.7.1-2　海外第I相試験（009試験及び010試験）、001試験、002試験及び003試験の用量補正した MK-7962濃度の重ね合わせ図

付録一覧

付録 2.7.1-1　血清中 MK-7962濃度を測定するための生体試料分析法
付録 2.7.1-2　血清中 MK-7962濃度を測定するための第1世代分析法の要約
付録 2.7.1-3　血清中 MK-7962濃度を測定するための第1世代分析法の分析能
付録 2.7.1-4　血清中 MK-7962濃度を測定するための第2世代分析法の要約
付録 2.7.1-5　血清中 MK-7962濃度を測定するための第2世代分析法の分析能

略号及び用語の定義

略号	定義	
%CV	Coefficient of variation expressed as a percent	百分率で示した変動係数
%RE	Percentage of recovery	回収率
ACE-011 ActRIIA-IgG1Fc MK-7962 Sotatercept	Sotatercept	－
ActRIIA	Activin receptor type IIA	アクチビン受容体 IIA 型
ADA	Antidrug antibodies	抗薬物抗体
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
CV	Coefficient of variation	変動係数
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
HQC	High quality control	高濃度 QC
HRP	Horseradish peroxidase	－
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
ISR	Incurred sample reanalysis	－
LIMS	Laboratory information management system	－
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LQC	Low quality control	低濃度 QC
MQC	Medium quality control	中濃度 QC
MRDs	Minimum required dilutions	最小希釈倍率
NAb	Neutralizing anti-drug antibodies	中和抗体
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
QC	Quality control	品質管理
RSE	Relative standard error	相対的標準誤差
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
w/v	Weight/volume	重量／体積

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本項では、MK-7962（別名：ACE-011、sotatercept）の製剤開発及びPAHを対象とした臨床開発で使用した製剤について要約する[2.7.1.1.1 項]。また、MK-7962の臨床開発で使用した薬物濃度[2.7.1.1.2.1 項]、ADA及びNAb [2.7.1.1.2.2 項]の分析法について考察する。

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。

MK-7962の非臨床及び臨床開発において、原薬及び製剤の製造工程に変更が加えられ、[redacted]。開発中の変更に関して、同等性／同質性は確認されている [2.3.S.2.6 項][2.3.P.2.3 項]。市販用製剤は、第Ⅱ相試験並びに主要な第Ⅲ相試験で使用された。

MK-7962は生物学的製剤であり皮下投与されるため、BCS 分類及び食事の影響の評価は実施していない。

2.7.1.1.1　原薬及び製剤

2.7.1.1.1.1　原薬

臨床開発を通じて、原薬の製造工程の変更が行われた。非臨床試験及び臨床試験で使用した製剤の製造には、以下の製造プロセスで製造した原薬を使用した。

- [redacted]：毒性試験及び第Ⅰ相臨床試験
- [redacted]：毒性試験及び第Ⅰ相臨床試験
- [redacted]：毒性試験及び第Ⅱ相臨床試験
- [redacted]：毒性試験及び第Ⅱ相臨床試験
- [redacted]：毒性試験、日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（019試験）、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験

上記各製造プロセスに対して、同等性／同質性を確認した。[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。開発過程における原薬製造工程の変更として [redacted]。原薬における製造工程 [redacted] の開発経緯の詳細を[2.3.S.2.6 項]に示す。

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。

2.7.1.1.1.2　製剤

本項では、臨床開発の様々な段階における製剤の組成及び剤形の変遷について要約する。

初期臨床試験（第 I 相試験）で使用された製剤は、[redacted]として製剤化された。その後の開発試験に基づき、第 II 相試験用に[redacted]を開発した。第III相試験及び商業化に向けて、患者の利便性を確保し、薬剤の損失を最小限に抑えることを目的として、2用量の製剤（45 mg/vial 及び60 mg/vial）を開発した。製剤の開発の経緯を[表 2.7.1-1]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 2.7.1-1　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]							

市販予定の製剤（注射剤）は、45 mg/vial 製剤及び60 mg/vial 製剤である。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[表 2.7.1-2]。

表 2.7.1-2　　市販予定製剤の成分及び分量

成分	規格	配合目的	1バイアル中の分量 (mg)	
			45 mg/vial	60 mg/vial
ソタテルセプト（遺伝子組換え）	[redacted]		45	60
クエン酸水和物			0.40	0.53
クエン酸ナトリウム水和物			2.1	2.8
ポリソルベート80			0.18	0.24
精製白糖			72	96

2.7.1.1.2　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

2.7.1.1.2.1　ヒト血清中 MK-7962濃度の生体試料分析法

バリデートされた競合 ELISA 法を用いて、ヒト血清中 MK-7962濃度を測定した。MK-7962の臨床開発で、2つの血清中濃度測定法（以下、第1世代及び第2世代）が用いられた。2つの測定法では同一の試薬及び測定フォーマットを使用したが、異なる検量線の範囲及び MRDs を設定した。MK-7962の定量には、ウサギ抗ヤギ IgG をコーティングしたマイクロタイタープレートを用いた。プレート上で試料（標準物質及び QC 試料を含む）、ビオチン標識 MK-7962（トレーサ）及びヤギ抗 MK-7962抗体（抗 ActRIIA）をインキュベートし、プレートを洗浄後、ストレプトアビジン－HRP 複合体を添加して、ビオチン標識 MK-7962を検出した。シグナル強度は、試料中の MK-7962の量に反比例する。競合 ELISA 法の模式図を[図 2.7.1-1]に示す。検量線の範囲は、第1世代分析法では8～400 ng/mL、第2世代分析法では40～2,000 ng/mL であった。生体試料分析法の概要を[付録 2.7.1-1]に示す。

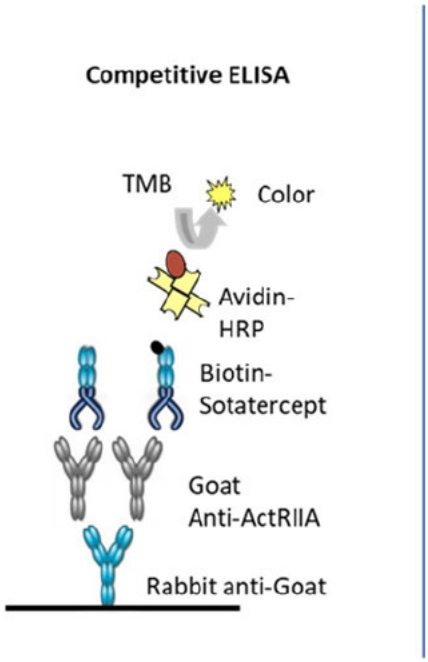
健康被験者を対象とした2つの第 I 相試験（009試験及び010試験）では、第1世代分析法を用いた[付録 2.7.1-2]。第1世代分析法の分析能の要約を[付録 2.7.1-3]に示す。

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（019試験）、PAH 患者を対象とした2つの第 II 相試験［001試験（別名：A011-09試験、PULSAR 試験）及び002試験（別名：A011-10試験、SPECTRA 試験）］並びに2つの第III相試験［003試験（別名：A011-11試験、STELLAR 試験）及び020試験］では、第2世代分析法を用いた。第2世代分析法の分析能の要約を[付録 2.7.1-4]及び[付録 2.7.1-5]に示す。

第2世代分析法は、末期腎不全の被験者を対象とした2つの第 II 相試験（013試験及び014試験）でも使用した。分析能の要約を[付録 2.7.1-4]に示す。

すべての分析法のバリデーション及び実試料の分析は、それら実施当時の規制当局のガイドラインに基づき実施した[5.4: 04D26G] [5.4: 05GX6H]。

図 2.7.1-1　　ヒト血清中 MK-7962 濃度測定法の模式図



2.7.1.1.2.2　　抗 MK-7962抗体の検出及び確認のための免疫原性分析法

多段階分析法を用いて、MK-7962の免疫原性を評価した。最初に、スクリーニング分析及び確認分析から構成される高感度かつ MK-7962の影響を受けにくい ADA 分析法により血清試料を評価した。その後、ADA 陽性試料の抗体価及び NAb 活性を評価した。MK-7962の臨床開発では、免疫原性評価のため、2つの ADA 分析法及び3つの NAb 分析法を使用した。すべての免疫原性分析法の詳細は、ISI に記載した[5.3.5.3.2: ISI]。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

009試験で皮下投与及び静脈内投与した際の薬物動態、並びに010試験及び019試験で皮下投与した際の薬物動態の要約を[2.7.2.2 項]に示す。母集団薬物動態解析については[2.7.2.2 項]に示す。試験を通じて統合的に評価した MK-7962の薬物動態の要約を[2.7.2.3 項]に示す。これらの結果は、MK-7962皮下投与時のバイオアベイラビリティを明らかにする上で重要である。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　　原薬及び製剤の変更

原薬及び製剤の製造工程の開発を通して、同等性／同質性が示されている[2.3.S.2.6 項][2.3.P.2.3 項]。第III相試験で使用した製剤の含量及び組成は、予定している市販用製剤と同じである。臨床試験で用いた製剤が同等性／同質性試験の許容基準に適合していること[2.3.P.2.3 項]を踏まえる

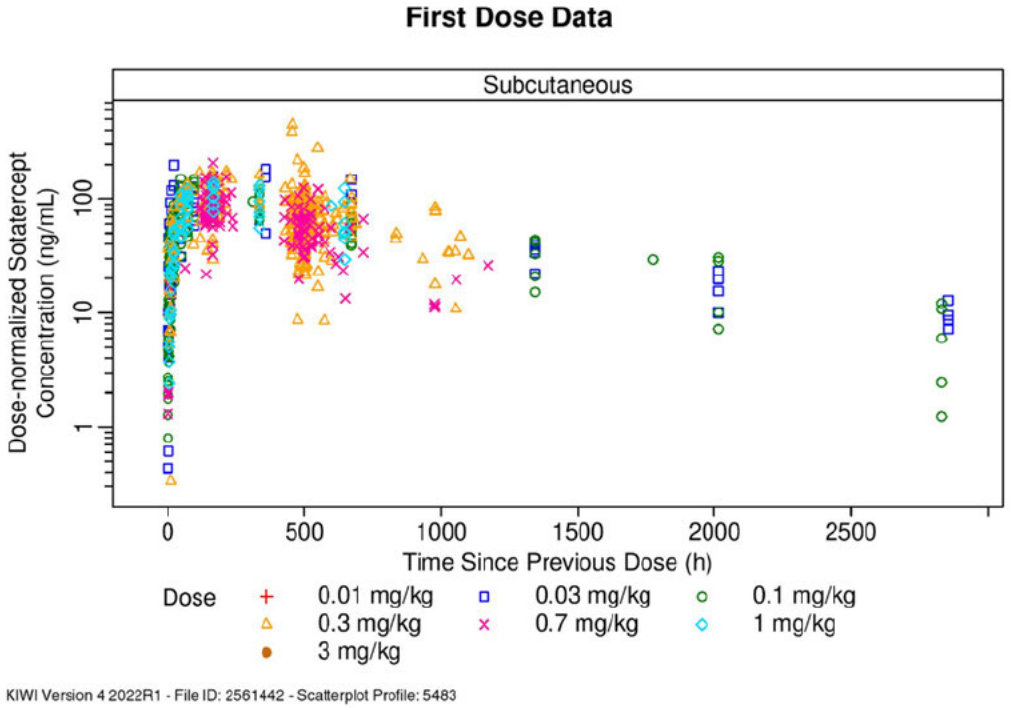
と、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の薬物動態データを併合評価する際に、製剤の違いは交絡因子とならないと考えられる。

2.7.1.3.2　絶対的バイオアベイラビリティ

海外第Ⅰ相試験、001試験、002試験及び003試験の MK-7962の血清中濃度データを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。MK-7962の皮下吸収は一次吸収過程で表現され、一次の吸収速度定数の推定値は0.273／日（RSE：16.0%）であった。また、絶対的バイオアベイラビリティは65.9%（RSE：6.29%）であった[5.3.3.5.1: 086H0S]。

海外第Ⅰ相試験（009試験及び010試験）、001試験、002試験及び003試験の間で、用量補正した MK-7962の血清中濃度に差異は認められなかったことから、製剤が異なっても MK-7962の薬物動態に影響を及ぼさないことが支持された[5.3.3.5.1: 086H0S]。海外第Ⅰ相試験、001試験、002試験及び003試験の用量補正した MK-7962濃度データを重ねた濃度推移において、吸収相又は分布相及び消失相に偏りは認められなかった[図 2.7.1-2]。このことから、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験までの製剤の変更は MK-7962の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさないことが間接的に裏付けられた。

図 2.7.1-2　海外第Ⅰ相試験（009 試験及び 010 試験）、001 試験、002 試験及び 003 試験の用量補正した MK-7962 濃度の重ね合わせ図



2.7.1.4　結論

MK-7962の生物薬剤学的評価の主要な結論は以下のとおりである。

- MK-7962の開発段階で実施した製造工程及び製剤処方の変更に関して、同等性／同質性が示された。同等性／同質性評価試験の結果、非臨床試験及び臨床試験に使用するために製造したすべての原薬は同等／同質であることが示された。
- MK-7962濃度及び抗 MK-7962抗体の生体試料分析法はバリデートされたものであり、得られる測定結果は適切と考えられた。
- 製剤の変更は、全試験を通じた MK-7962の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさなかった。

2.7.1.5　付録

付録 2.7.1-1　血清中 MK-7962 濃度を測定するための生体試料分析法

	第1世代分析法	第2世代分析法
分析対象物質	MK-7962	MK-7962
バリデーションの種類	フルバリデーション	フルバリデーション
資料番号	なし	なし
分析法番号	[redacted] 207-0601	[redacted] 155-1009
測定期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月～現在
測定施設	[redacted]	[redacted]
マトリックス	ヒト血清	ヒト血清
測定法	競合的酵素結合免疫吸着法（ELISA）	競合的酵素結合免疫吸着法（ELISA）
測定手順	この2つの方法では、同一のフォーマット並びに同一の捕捉試薬及び検出試薬を使用した。ウサギ抗ヤギIgG抗体をマイクロタイタープレートにコーティングした。試料（標準試料及びQC試料を含む）、ビオチン標識MK-7962（トレーサ）及びヤギ抗ActRIIAを抗ヤギ抗体でコーティングしたプレート上にインキュベートした。ストレプトアビジン－HRP複合体により定量した。シグナル強度は試料中のMK-7962の量に反比例する。	
標準品、ロット番号、有効期限	様々なMK-7962のロットを用いて分析法の妥当性を裏付けた。	様々なMK-7962のロットを用いて分析法の妥当性を裏付けた。
定量範囲	8～400 ng/mL	40～2000 ng/mL
マトリックスの対象集団	Normal	Normal及びPAH
報告書	[5.3.1.4.1: 08236C]	[5.3.1.4.2: 083LYS]及び[5.3.1.4.3: 08232L]
改訂歴の概要	Addendum 1 (2009)： 1)　長期凍結融解安定性 2)　新規ストレプトアビジン－HRP複合体のクロスバリデーション 3)　Watson LIMSデータ処理のクロスバリデーション	Amendment 1（2019年8月13日）：競合ELISA法を用いたヒト血清中MK-7962の分析法のフルバリデーション[5.3.1.4.2: 083LYS] Amendment 2（2019年8月9日）：競合ELISA法を用いたヒト血清中MK-7962の分析法のパーシャルバリデーション[5.3.1.4.3: 08232L]

付録 2.7.1-2　血清中 MK-7962 濃度を測定するための第 1 世代分析法の要約

生体試料分析法バリデーション報告書名、改訂及びリンク	バリデーション報告書名：Determination of ACE-011 in Human Serum by ELISA [5.3.1.4.1: 08236C] Validation report addendum 1		
測定方法	競合ELISA法を用いてヒト血清中MK-7962濃度を測定した。MK-7962を測定するため、ウサギ抗ヤギIgGをマイクロタイタープレートにコーティングした。試料（標準試料およびQC試料を含む）、ビオチン標識MK-7962（トレーサ）及びヤギ抗MK-7962抗体（抗ActRIIA）をプレート上にインキュベートした。プレートを洗浄した後、ストレプトアビジンーHRP複合体を添加して、ビオチン標識MK-7962を検出した。シグナル強度は、試料中のMK-7962の量に反比例する。 分析法番号：[redacted] 207-0601		
検量線用標準試料及び濃度	様々なMK-7962のロットを用いて分析法の妥当性を裏付けた。 検量線用標準試料濃度：4（アンカーポイント）、8、16、32、70、160、320及び400 ng/mL		
定量範囲	8.0～400.0 ng/mL		
QC試料及び濃度	様々なMK-7962のロットを用いて分析法の妥当性を裏付けた。 QC試料濃度：8、20、50、300及び400 ng/mL		
MRDs	1:5		
供給元及び試薬のロット	ビオチン標識MK-7962：[redacted]社で製造 ヤギ抗ActRIIA抗体：[redacted]社から[redacted]を購入 ウサギ抗ヤギ抗体：[redacted]社から購入 ストレプトアビジンーHRP：[redacted]（製品番号[redacted]）、[redacted]（製品番号[redacted]）		
回帰モデル及び重み付け	4-パラメータロジスティック回帰モデル Softmax Pro（バージョン3.1.2、Molecular Devices）を使用した。		
バリデーションパラメータ	分析法バリデーションの要約		Source location
検量線用標準試料の真度及び精度	LLOQからULOQまでの試料数	7	Table 2 [5.3.1.4.1: 08236C]
	LLOQからULOQまでの累積真度（%Bias）	-1.2%～2.4%	Table 2 [5.3.1.4.1: 08236C]
	LLOQからULOQまでの累積精度（%CV）	10.1%以下	Table 2 [5.3.1.4.1: 08236C]
QC試料の真度及び精度	QC試料の累積真度（%Bias）	-3.6%～6.7%	Table 5 [5.3.1.4.1: 08236C]
	バッチ間の%CV	14.7%以下	Table 5 [5.3.1.4.1: 08236C]
	Total Error（TE）	20.3%以下	Table 5 [5.3.1.4.1: 08236C]

付録 2.7.1-2　血清中 MK-7962 濃度を測定するための第 1 世代分析法の要約（続き）

選択性及びマトリックス効果	MK-7962 20 ng/mLを添加又は非添加した20サンプルの血清試料について、マトリックス特異性及び選択性を検討した結果、MK-7962非添加試料20サンプル中18サンプル（90%）で定量限界未満であり、添加試料20サンプル中16サンプル（80%）で検出され許容範囲内（70～130%）であった。	Table 10 [5.3.1.4.1: 08236C]
干渉及び特異性	標的分子に対する干渉は検討していない。	該当なし
溶血の影響	評価せず	該当なし
脂肪血症の影響	評価せず	該当なし
希釈直線性及びフック効果	MK-7962を500、5000及び50000 ng/mLの濃度（希釈倍率はそれぞれ10、100及び1000）に希釈する試験を6回繰り返した結果、%RE（%Bias）は-2.5%～5.5%であった。	Table 9 [5.3.1.4.1: 08236C]
ベンチトップ／処理過程の安定性	MK-7962はヒト血清中において室温で7時間以上安定である。	Table 6 [5.3.1.4.1: 08236C]
凍結融解安定性	MK-7962はヒト血清中で3回以上の凍結融解サイクルにわたり安定である。	Table 7 [5.3.1.4.1: 08236C]
長期保存安定性	MK-7962はヒト血清中で-70℃で714日間以上安定である。	Table 1 [5.3.1.4.1: 08236C] Addendum 1
平行性	評価せず	該当なし
キャリーオーバー	該当しない	該当なし

付録 2.7.1-3　血清中 MK-7962 濃度を測定するための第 1 世代分析法の分析能

試験番号	基準達成率	検量線用標準試料		QC試料		ISRの合格率(%)†
		Bias (%)	CV (%)	Bias (%)	CV (%)	
009試験 （A011-01試験）	94% （46回中43回）	-1.4%～2.9%	≤5.5%	1.8%～5.3%	≤9.6%	評価せず
010試験 （A011-02試験）	96% （26回中25回）	-2.3%～3.0%	≤8.1%	-3.6%～-0.6%	≤10.9%	100% （30/30検体）
† ISRの合格基準：初回測定と繰り返し測定の差が±30%以内。						

Source: [5.3.1.4.4: 08237W] [5.3.1.4.5: 0824VG]

付録 2.7.1-4　血清中 MK-7962 濃度を測定するための第 2 世代分析法の要約

生体試料分析法バリデーション報告書名、改訂及びリンク	バリデーション報告書名：Determination of ACE-011 in Human Serum by Competitive ELISA, dated [redacted]-20[redacted] [5.3.1.4.2: 083LYS] バリデーション報告書の改訂1：Determination of ACE-011 in Human Serum by Competitive ELISA dated [redacted]-20[redacted] [5.3.1.4.2: 083LYS] バリデーション報告書の改訂2：Partial Validation of an ELISA for the Determination of ACE-011 in Human Serum dated [redacted]-20[redacted] [5.3.1.4.3: 08232L]		
測定方法	競合ELISA法を用いてヒト血清中MK-7962濃度を測定した。MK-7962を測定するため、ウサギ抗ヤギIgGをマイクロタイタープレートにコーティングした。試料（標準試料及びQC試料を含む）、ビオチン標識MK-7962（トレーサ）及びヤギ抗MK-7962抗体（抗ActRIIA）をプレート上にインキュベートした。プレートを洗浄した後、ストレプトアビジン－HRP複合体を添加して、ビオチン標識MK-7962を検出した。シグナル強度は、試料中のMK-7962の量に反比例する。		
検量線用標準試料及び濃度	プールした正常ヒト血清を対照マトリックスとして使用した。様々なMK-7962のロットを使用した。 検量線用標準試料濃度：20.0（アンカーポイント）、40.0、80.0、160.0、350.0、800、1600.0、2000.0及び3000.0（アンカーポイント）ng/mL		
定量範囲	40.0～2000.0 ng/mL		
QC試料及び濃度	プールした正常ヒト血清を対照マトリックスとして使用した。様々なMK-7962のロットを用いてQC試料を調製した。 QC試料濃度：40（LLOQ）、100（LQC）、250（MQC）、1500（HQC）、2000（ULOQ）ng/mL		
MRDs	1:25		
供給元及び試薬のロット	ビオチン標識MK-7962：[redacted]社で製造 ヤギ抗ActRIIA抗体：[redacted]社から購入 ウサギ抗ヤギ抗体：[redacted]社から購入 ストレプトアビジン－HRP：[redacted]社から購入 個々及びプールしたヒト血清：[redacted]社から購入		
回帰モデル及び重み付け	回帰モデル：重み付けなし4-パラメータロジスティック回帰モデル		
バリデーションパラメータ	分析法バリデーションの要約		Source location
検量線用標準試料の真度及び精度	LLOQからULOQまでの試料数	7	Table 4 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS]
	LLOQからULOQまでの累積真度（%Bias）	-3.2～2.1%	Table 4 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS]
		-2.3%～4.1%	Table 2 部分バリデーション [5.3.1.4.3: 08232L]
	LLOQからULOQまでの累積精度（%CV）	≤9.2%	Table 4 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS]
		≤4.2%	Table 2 部分バリデーション [5.3.1.4.3: 08232L]

付録 2.7.1-4　血清中 MK-7962 濃度を測定するための第 2 世代分析法の要約（続き）

QC試料の真度及び精度	QC試料の累積真度（%Bias）	-2.8%～10.0% -2.5%～3.2%	Table 4 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS] Table 4 部分バリデーション [5.3.1.4.3: 08232L]
	バッチ間の%CV	≤10.0% ≤8.1%	Table 4 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS] Table 4 部分バリデーション [5.3.1.4.3: 08232L]
	Total Error（TE）	≤20% ≤10.7%	Table 4 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS] Table 4 部分バリデーション [5.3.1.4.3: 08232L]
選択性及びマトリックス効果	• 正常血清：50ロット中49ロットの血清において、LQC（100 ng/mL）及びHQC（1,500 ng/mL）のいずれの濃度においても回収率は75%～125%であった。 • PAH疾患：10ロット中10ロットのPAH疾患の血清において、MK-7962を添加しなかった場合、定量限界未満であった。LLOQ（40 ng/mL）の濃度において10ロット中10ロットで回収率は75.0%～125.0%、HQC（1,500 ng/mL）の濃度において10ロット中9ロットで回収率は80.0%～120%であった。		Table 7 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS] Table 6 部分バリデーション [5.3.1.4.3: 08232L]
干渉及び特異性	標的分子に対する干渉は検討していない。		該当なし
溶血の影響	低、中及び高濃度の溶血血清6検体を用いて検討した。LLOQ（40 ng/mL）の濃度において6ロット中4ロットで回収率は75.0%～125.0%であった。HQC（1,500 ng/mL）の濃度において5ロット中4ロットで回収率は80.0%～120.0%であった。MK-7962を添加しなかった場合、6ロット中6ロットで定量限界未満であった。 溶血がサンプル分析に影響を及ぼす可能性があることが示された。サンプル分析への潜在的影響を抑えるため、溶血が認められた検体を記録した。		Table 7 部分バリデーション [5.3.1.4.3: 08232L]

付録 2.7.1-4　血清中 MK-7962 濃度を測定するための第 2 世代分析法の要約（続き）

脂肪血症の影響	低、中、高濃度の脂質血清6検体を用いて検討した。LLOQ（40 ng/mL）の濃度において6ロット中6ロットで回収率は75.0%～125.0%であった。HQC（1,500 ng/mL）の濃度において6ロット中6ロットで回収率は80.0%～120.0%であった。MK-7962を添加しなかった場合、6ロット中6ロットで定量限界未満であった。	Table 8 部分バリデーション [5.3.1.4.3: 08232L]
希釈直線性及びフック効果	最高濃度である10,000 ng/mLを5つの希釈倍率（10、20、50、100及び1000）で希釈して検討した結果、%RE（%Bias）は-10.1%～10.5%であった。	Table 8 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS]
ベンチトップ／処理過程の安定性	室温で24時間安定	Table 9 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS]
凍結融解安定性	-70°C：7サイクル安定 -20°C：7サイクル安定	Table 10 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS]
長期保存安定性	-70°C：1360日間安定 -20°C：215日間安定	Table 11 & 12 Amendment 1 [5.3.1.4.2: 083LYS]
平行性	実施せず	該当なし
キャリーオーバー	該当しない	該当なし

付録 2.7.1-5　血清中 MK-7962 濃度を測定するための第 2 世代分析法の分析能

試験番号	基準達成率	検量線用標準試料		QC試料		ISRの合格率(%)†
		Bias (%)	CV (%)	Bias (%)	CV (%)	
001試験 (PULSAR)	96% (103回中99回)	-1.3%～2.1%	≤10.4%	0.1%～2.4%	≤7.9%	100% (185/185検体)
002試験 (SPECTRA)	88% (17回中15回)	-1.3%～3.6%	≤9.9%	2.0%～6.3%	≤7.0%	100% (20/20検体)
003試験 (STELLAR)	87% (54回中47回)	-1.3%～6.0%	≤9.5%	2.8%～5.3%	≤10.2%	100% (119/119検体)
013試験 (ACE-011-REN-001)	パート1： 100% (9回中9回) パート2： 98% (42回中41回)	パート1： -3.7%～1.8% パート2： -0.7%～1.4%	パート1： ≤5.4% パート2： ≤8.0%	パート1： -3.4%～4.3% パート2： 2.9%～4.4%	パート1： ≤7.0% パート2： ≤9.9%	パート1：90.5% (19/21検体) パート2：評価せず
014試験 (ACE-011-REN-002) ‡	87% (52回中45回)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	90.5% (76/84検体)
019試験	95% (21回中20回)	-1.7%～3.6%	≤8.0%	4.5%～7.7%	≤8.9%	96.7% (29/30検体)
020試験	88% (17回中15回)	-1.4%～1.3%	≤12.0%	1.0%～7.0%	≤9.3%	100% (35/35検体)

† ISRの合格基準：初回測定と繰り返し測定の差が±30%以内。
‡ 個々の分析能は実試料測定の報告書に記録した。Bias及びCVは算出せず、該当なしと記載した。

Source: [5.3.1.4.6: 0847L3] [5.3.1.4.7: 0847LT] [5.3.1.4.8: 0867F9] [5.3.1.4.9: 08GWV8] [5.3.1.4.10: 08ML87]

目次

表一覧
図一覧
略号及び用語の定義
2.7.2 臨床薬理試験
2.7.2.1 背景及び概観
2.7.2.1.1 背景
2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの概要
2.7.2.1.3 ヒトにおける薬物動態
2.7.2.1.3.1 吸収
2.7.2.1.3.2 分布
2.7.2.1.3.3 代謝
2.7.2.1.3.4 排泄
2.7.2.1.4 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
2.7.2.1.5 内因性及び外因性要因による影響
2.7.2.1.5.1 内因性要因
2.7.2.1.5.2 外因性要因
2.7.2.1.6 有効性及び安全性に関する曝露－反応関係
2.7.2.1.7 QTc 間隔への影響
2.7.2.1.8 免疫原性
2.7.2.1.9 In vitro 生体試料試験の概要
2.7.2.1.10 用法及び用量の設定根拠
2.7.2.2 個々の試験結果の要約
2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験及び初期忍容性試験
2.7.2.2.1.1 健康被験者を対象とした単回投与試験（009試験）
2.7.2.2.1.2 健康被験者を対象とした反復投与試験（010試験）
2.7.2.2.1.3 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（019試験）
2.7.2.2.2 患者集団における薬物動態
2.7.2.2.2.1 PAH 以外の患者を対象とした試験（011試験、012試験、013試験、014試験、015試験、016試験、017試験及び018試験）
2.7.2.2.2.2 PAH 患者を対象とした試験（001試験、002試験、003試験及び020試験）
2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析
2.7.2.2.4 E-R 解析及び PK/PD 解析
2.7.2.2.4.1 6MWD に関する曝露－反応モデル
2.7.2.2.4.2 PVR に関する曝露－反応モデル
2.7.2.2.4.3 NT-proBNP に関する曝露－反応モデル
2.7.2.2.4.4 ヘモグロビンに関する PK/PD モデル
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒトにおける薬物動態
2.7.2.3.1.1 吸収
2.7.2.3.1.2 分布
2.7.2.3.1.3 代謝
2.7.2.3.1.4 排泄
2.7.2.3.1.5 用量比例性の評価
2.7.2.3.2 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
2.7.2.3.3 薬物動態に関する内因性要因の評価
2.7.2.3.3.1 健康被験者と PAH 患者の比較
2.7.2.3.3.2 体重
2.7.2.3.3.3 ベースラインのアルブミン
2.7.2.3.3.4 性別
2.7.2.3.3.5 年齢
2.7.2.3.3.6 人種
2.7.2.3.3.7 肝機能障害
2.7.2.3.3.8 腎機能障害
2.7.2.3.4 MK-7962の薬物動態に対する ADA の影響
2.7.2.3.5 薬物動態に関する外因性要因の評価
2.7.2.3.5.1 薬物相互作用
2.7.2.3.6 曝露－反応関係に関する内因性及び外因性要因の評価
2.7.2.3.6.1 6MWD
2.7.2.3.6.2 PVR
2.7.2.3.6.3 NT-proBNP
2.7.2.3.6.4 Hgb
2.7.2.3.7 QTc 延長
2.7.2.3.8 用法及び用量の設定根拠
2.7.2.3.8.1 003試験の用法及び用量の設定根拠に関するシミュレーション
2.7.2.3.8.2 推奨用法及び用量の設定根拠
2.7.2.3.8.3 日本人 PAH 患者集団における推奨用法及び用量の設定根拠
2.7.2.3.9 皮下投与部位の影響の評価
2.7.2.4 特別な試験
2.7.2.4.1 免疫原性の評価
2.7.2.4.1.1 免疫原性の評価方法及び分析方法
2.7.2.4.1.2 免疫原性の結果
2.7.2.4.1.3 免疫原性の臨床上の影響
2.7.2.5 結論

表一覧

表 2.7.2-1　健康被験者を対象とした臨床薬理試験の概要
表 2.7.2-2　健康閉経後女性被験者に単回静脈内投与した際の MK-7962の薬物動態パラメータの要約
表 2.7.2-3　健康閉経後女性被験者に0.03 mg/kg 及び0.1 mg/kg を単回静脈内及び皮下投与した際の MK-7962の薬物動態パラメータの要約
表 2.7.2-4　MK-7962を Q4W で皮下投与した際の 最終投与後の薬物動態パラメータ（010試験）
表 2.7.2-5　日本人健康被験者に MK-7962 0.3又は0.7 mg/kg を単回皮下投与した際の MK-7962の薬物動態パラメータの要約
表 2.7.2-6　0.3 mg/kg Q3W 又は0.7 mg/kg Q3W の用量で投与した際の、定常状態時の薬物動態パラメータの予測値（母集団薬物動態モデル）
表 2.7.2-7　日本人及び非日本人健康被験者における MK-7962の薬物動態パラメータの比較
表 2.7.2-8　日本人（020試験）及び非日本人（001試験、002試験及び003試験）PAH 患者における MK-7962の薬物動態パラメータの要約統計量（日本人 PAH 患者を含む母集団薬物動態解析モデルより算出）

図一覧

図 2.7.2-1　健康閉経後女性被験者に0.1 mg/kg 単回静脈内又は皮下投与した際の 平均血清中 MK-7962濃度の推移
図 2.7.2-2　日本人健康被験者に MK-7962 0.3又は0.7 mg/kg を単回皮下投与した際の MK-7962の血清中濃度推移
図 2.7.2-3　母集団薬物動態解析から得られた最終モデルに基づく個別のクリアランス（プロット A）及び 中心コンパートメントの分布容積（プロット B）の予測値とベースラインの体重との関係の散布図
図 2.7.2-4　母集団薬物動態解析から得られた最終モデルに基づく 個別のクリアランスの予測値とベースラインでのアルブミン値との関係の散布図
図 2.7.2-5　モデルで予測した24週時の6MWD と MK-7962の Cavg との関係
図 2.7.2-6　モデルで予測した24週時の PVR と MK-7962の Cavg との関係
図 2.7.2-7　24週時の NT-proBNP が300 pg/mL 未満となった被験者の割合と MK-7962の Cavg との関係の予測結果
図 2.7.2-8　モデルで予測した24週時の Hgb 値と MK-7962の Cavg との関係
図 2.7.2-9　健康閉経後女性被験者に MK-7962を単回静脈内投与及び皮下投与した際の AUC0-inf と用量との関係
図 2.7.2-10　第II相／第III相試験の解析対象集団に0.7 mg/kg を21日間隔で24週間皮下投与した際の MK-7962の予測曝露量に対する共変量の効果（幾何平均比とその90%信頼区間）
図 2.7.2-11　MK-7962を0.7 mg/kg Q3W の用量で投与した際の AUCss と ベースラインの体重との関係の箱ひげ図（母集団薬物動態解析の最終モデル）
図 2.7.2-12　MK-7962を0.7 mg/kg Q3W の用量で投与した際の AUCss と ベースラインでのアルブミン値との関係の箱ひげ図（母集団薬物動態解析の最終モデル）
図 2.7.2-13　日本人（020試験）及び非日本人（001試験、002試験及び003試験）PAH 患者に MK-7962を0.7 mg/kg Q3W の用量で投与した際の MK-7962の AUCss の分布 （日本人 PAH 患者を含む母集団薬物動態解析モデルより算出）
図 2.7.2-14　MK-7962を0.7 mg/kg Q3W の用量で非日本人又は日本人 PAH 患者に投与した際の各体重区分での AUCss（日本人 PAH 患者を含む母集団薬物動態解析モデルより算出）

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
%CV	coefficient of variation expressed as a percent	変動係数
ACE-011 ActRIIA-IgG1Fc MK-7962 Sotatercept	Sotatercept	－
ActRIIA	activin receptor type IIA	アクチビン受容体 IIA 型
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
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
AUCss	area under the curve at steady state	定常状態時の濃度－時間曲線下面積
AUC0-t	AUC from time zero to the time for the last observable concentration	投与後0から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf	AUC from time zero extrapolated to infinity	投与後0から無限大時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積
BMD	bone mineral density	骨密度
BMP	bone morphogenetic protein	骨形成蛋白質
Cavg	average concentration	平均濃度
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximum concentration	最高濃度
Cmax,ss	Cmax at steady state	定常状態時の最高濃度
Cmin	minimum concentration	最小濃度
Conc	concentration	濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
Ctrough	trough concentration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
E-R	exposure-response	曝露－反応
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
GDF	growth and differentiation factor	成長分化因子
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
hERG	human Ether-à-go-go-Related Gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
Hgb	hemoglobin	ヘモグロビン
IC50	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G、サブクラス1
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－

略号	定義	
IV	intravenous	静脈内
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
NAb	neutralizing anti-drug antibodies	中和抗体
ND	not determined	算出せず
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔
Q4W	every 4 weeks	4週間間隔
λz	terminal elimination rate constant	終末相での消失速度定数
RBC	red blood cell	赤血球
RET	reticulocyte	網赤血球数
SC	subcutaneous	皮下
SPEAD	solid-phase extraction with acid dissociation	固相抽出及び酸解離
t1/2	terminal half-life	終末相半減期
TGF	transforming growth factor	形質転換成長因子
Tmax	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
Vz	volume of distribution (during terminal phase)	終末相での分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution (during terminal phase)	終末相での見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機構

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

本項では、WHO FCⅡ度又はⅢ度の PAH 患者（WHO 第1群）への MK-7962（別名：ACE-011、sotatercept）の使用を支持する臨床薬理データを要約する。PAH 患者を対象に、0.3 mg/kg Q3W 及び0.7 mg/kg Q3W の2つの皮下投与レジメンを評価した。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。患者の治療反応及び忍容性に応じて、用量の適時増減、次投与までの期間延長が可能である。

2.7.2.1.2　臨床薬理プログラムの概要

臨床薬理試験として、健康被験者を対象とした3つの第 I 相試験が完了している[表 2.7.2-1]。これらの試験には、単回静脈内及び皮下投与用量漸増試験［009試験（別名：A011-01試験）］、反復皮下投与用量漸増試験［010試験（別名：A011-02試験）］及び単回皮下投与試験（019試験）が含まれる。これらの試験のデザイン及び結果の要約を[2.7.2.2.1 項]に示す。

表 2.7.2-1　健康被験者を対象とした臨床薬理試験の概要

試験番号／相	治験標題	被験者	用量及び投与期間
009試験／第 I 相	健康閉経後女性被験者を対象にACE-011（ActRIIA-IgG1）を投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験	健康閉経後女性MK-7962：40例 プラセボ：8例	約1時間かけた単回静脈内投与又は皮下投与 0.01 mg/kg IV 0.03 mg/kg IV 0.1 mg/kg IV 0.3 mg/kg IV 1.0 mg/kg IV 3.0 mg/kg IV プラセボIV 0.03 mg/kg SC 0.1 mg/kg SC プラセボSC
010試験／第 I 相	健康閉経後女性被験者を対象にACE-011（ActRIIA-IgG1）を投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験	健康閉経後女性MK-7962：24例 プラセボ：7例	28日ごとに皮下投与を計4回 0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg プラセボ
019試験／第 I 相	日本人健康被験者を対象としたsotatercept（MK-7962）の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回皮下投与試験	日本人健康被験者 MK-7962：20例 プラセボ：6例	単回皮下投与 0.3 mg/kg 0.7 mg/kg プラセボ

Source: [5.3.3.1.1: P009] [5.3.3.1.2: P010] [5.3.3.3.1: P019]

非日本人 PAH 患者では、WHO FCⅡ度又はⅢ度の PAH 患者を対象とした2つの第Ⅱ相試験［001試験（別名：A011-09試験、PULSAR 試験）及び002試験（別名：A011-10試験、SPECTRA 試験）］並びに1つの第Ⅲ相試験［003試験（別名：A011-11試験、STELLAR 試験）］の3試験が完了してい

る。また、004試験（別名：A011-12試験、SOTERIA 試験）（進行中）は、親試験から移行した非日本人 PAH 患者を対象に MK-7962の長期有効性及び安全性を評価する非盲検長期追跡調査第Ⅲ相試験である。日本人 PAH 患者を対象とした1つの第Ⅲ相試験（020試験）は本製造販売承認申請時点で実施中である。本申請では本試験の有効性の主要な解析のために全ての被験者が24週間の主要投与期を完了、又は中止した時点での結果を提出する。これらの PAH 患者を対象に実施したすべての試験の一覧を[表 2.7.6.1-1]に示す。

さらに、多発性骨髄腫患者を対象とした前期第II相試験［011試験（別名：A011-04試験）］、乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験［012試験（別名：A011-08試験）］、血液透析を必要とする末期腎不全の被験者を対象とした2つの第Ⅱ相試験［013試験（別名：ACE-011-REN-001試験）及び014試験（別名：ACE-011-REN-002試験）］、がん化学療法に伴う貧血を有する進行又は転移性固形癌患者を対象とした第II相試験［015試験（別名：ACE-011-NSCL-001試験）］、転移性固形癌患者を対象とした第II相試験［016試験（別名：ACE-011-ST-001試験）］、骨髄異形成症候群又は非増殖性慢性骨髄単球性白血病患者を対象とした第Ⅱ相試験［017試験（別名：ACE-011-MSD-001試験）］、及びβ-サラセミア患者を対象とした第Ⅱ相試験［018試験（別名：ACE-011-B-THAL-001試験）］の計8試験が BMS 社によって実施され、CSR が作成されている。これらの試験の薬物動態の結果は[2.7.2.2.2.1 項]に要約する。

上述の試験結果に加えて、第Ⅰ相試験（健康被験者）、第Ⅱ相試験（PAH 患者）及び第Ⅲ相試験（PAH 患者）のデータを用いた母集団薬物動態解析、E-R 解析（6MWD、PVR、NT-proBNP）及び母集団 PK/PD 解析（Hgb 値）の結果も示す。これらの結果は、PAH 治療における MK-7962の承認申請にかかる推奨用法及び用量を支持するものであった。

2.7.2.1.3　ヒトにおける薬物動態

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。この用量範囲で、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：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[2.7.2.3.3.1 項]。

2.7.2.1.3.1　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。詳細は[2.7.2.3.1.1 項]に示す。

2.7.2.1.3.2 分布

母集団薬物動態解析より、MK-7962の Vc 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]。

2.7.2.1.3.3 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]。

2.7.2.1.3.4 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]。

2.7.2.1.4 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 Hgb 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（Hgb 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（Hgb 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 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（Hgb 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（Hgb 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。

2.7.2.1.5　内因性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]。

2.7.2.1.5.1　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 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。この結果は、末期腎不全の被験者を対象とした試験で0.3 mg/kg Q4W を皮下投与した際の Cmax 及び AUC が、腎機能が正常な腹膜透析患者に同じ用法及び用量で投与した際の曝露量と同程度であったことと矛盾しなかった[5.3.5.4.3: P013] [5.3.5.4.4: P014] [5.3.3.1.2: P010]。詳細な考察は[2.7.2.3.8 項]に示す。

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]。

2.7.2.1.5.2　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]。

2.7.2.1.6　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Hgb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、Hgb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Hgb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。

2.7.2.1.7　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 Thorough QT 評価試験は実施しなかった。

第 I 相試験（009試験、010試験及び019試験）では、MK-7962を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した際、並びに0.1～1.0 mg/kg の用量で最大4回反復皮下投与した際の心電図変化をモニタリングした。その結果、MK-7962は QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.3.7 項]。

001試験、002試験、003試験及び020試験においても、MK-7962を0.3 mg/kg 及び0.7 mg/kg の用量で皮下投与した際の心電図変化をモニタリングした。その際、併存疾患又は併用薬が QTc 間隔に影響を及ぼす可能性はあったが、MK-7962投与後で QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。

QTc 間隔の測定値のカテゴリカル解析の結果を[2.7.4.4.3.1 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、投与後に QTc 間隔が500 msec を超えた被験者の割合は低く、ベースラインからの変化量が60 msec 以上となった被験者の割合も同様に低かった。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 間隔延長に関する有害事象は認められず、QTc 間隔に対する影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.1.8　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試験と同じ 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［[5.3.5.3.2: ISI] Table 13］。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［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 50］。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試験の免疫原性の結果は003試験と概して同様であった[2.7.2.4.1 項]。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（Hgb 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]。

2.7.2.1.9　In vitro 生体試料試験の概要

MK-7962は、天然に存在するアミノ酸のみで構成される分子量の大きい蛋白質であり、通常の蛋白質分解経路により代謝される[2.7.2.3.1.3 項]。また、MK-7962の投与経路は皮下投与である。したがって、ヒト生体試料を用いた in vitro における透過性及び代謝に関する試験は不要と考え、実施しなかった。

2.7.2.1.10　用法及び用量の設定根拠

MK-7962の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。健康閉経後女性被験者を対象とした海外第 I 相試験並びに PAH 患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の安全性及び有効性データに基づき、この用法及び用量の妥当性を確認した。

主要な第Ⅲ相試験である003試験の用量は、健康閉経後女性被験者を対象とした海外第 I 相試験及び PAH 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（001試験）から得られた安全性及び有効性データに基づき設定した。001試験の結果、0.3 mg/kg と0.7 mg/kg の MK-7962投与群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して PVR 及び6MWD に有意な改善が認められた[2.7.3.2.1 項] [5.3.5.1.1: P001]。プラセボで補正した PVR のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、MK-7962 0.7 mg/kg 群で-269.4 dynes·sec/cm^5、MK-7962 0.3 mg/kg 群で-151.1 dynes·sec/cm^{5}であった[2.7.3.2.1 項]。プラセボで補正した6MWD のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、MK-7962 0.7 mg/kg 群で22.3 m、MK-7962 0.3 mg/kg 群で24.6 m であった[2.7.3.2.1 項]。安全性に関して、投与24週時の Hgb 値のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962 0.3 mg/kg 群及び0.7 mg/kg 群で、それぞれ1.2 g/dL 及び1.5 g/dL であった。001試験の結果より、設定した MK-7962の用量調整基準によって、Hgb 値が基準値上限を上回らないよう管理可能であることが示された[5.3.5.1.1: P001]。0.7 mg/kg Q3W 群で良好な PVR の改善が認められ、0.7 mg/kg Q3W 群及び0.3 mg/kg Q3W 群のいずれにおいても Hgb プロファイルを管理可能であったことから、003試験の用量として0.7 mg/kg Q3W を選択した。Q3W の投与間隔は、MK-7962の t1/2が21日であることからも支持される。また、シミュレーションの結果から、0.7 mg/kg 投与開始後21日間における Hgb 値が18 g/dL 以上かつベースラインから2 g/dL 以上増加する患者の割合は、0.3 mg/kg 投与時と比較して高いことが示唆された。以

上のことから、第Ⅲ相試験である003試験では、適切な用量調整基準を設定した上で開始用量0.3 mg/kg、維持用量0.7 mg/kg Q3W で投与することとした。

MK-7962の承認申請にかかる推奨用法及び用量は、003試験でのプラセボに対する優れた有効性、良好な安全性プロファイル、並びに海外第 I 相、第Ⅱ相試験及び003試験のデータを用いた E-R 解析と PK/PD 解析の結果によって支持された。

003試験では、PAH の基礎治療に MK-7962を上乗せ投与した場合、プラセボと比較して、ベースラインからの6MWD（主要評価項目）、複合項目、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC の有意な改善が認められ、死亡リスクが有意に低下するとともに、臨床的悪化までの時間が延長した[2.7.3.2.3 項] [5.3.5.1.2: P003V01]。さらに、E-R 解析及び PK/PD 解析から、0.7 mg/kg での曝露量で6MWD、PVR 及び NT-proBNP の改善、並びに Hgb 値の上昇の最大反応に近づくことが示された。MK-7962の薬物動態、曝露－反応関係及び 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ため、全対象集団で同一の用法及び用量（開始用量0.3 mg/kg、維持用量0.7 mg/kg）を設定することは適切と考えられた。

MK-7962の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［[5.3.5.1.2: P003V01]の16.1.1 項］［[5.3.5.1.2: P003V01]の10.6 項］。

日本人と非日本人被験者で薬物動態は概して同様であり、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から[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]。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした薬物動態試験及び初期忍容性試験

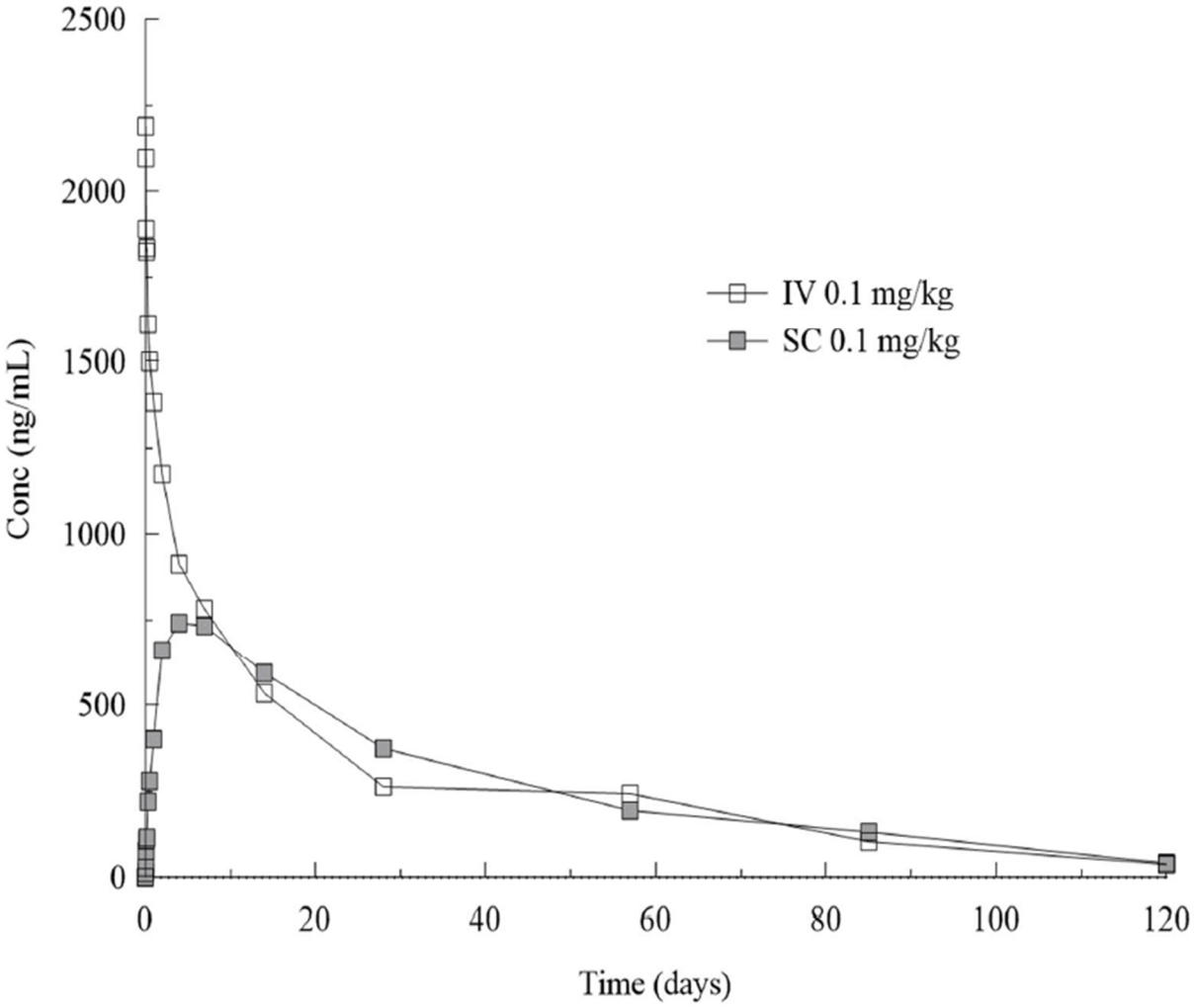
臨床薬理試験3試験（009試験、010試験及び019試験）において、MK-7962の薬物動態を評価した[表 2.7.2-1]。健康被験者合計105例のうち、84例に MK-7962を静脈内投与又は皮下投与し、21例にプラセボを投与した。

2.7.2.2.1.1　健康被験者を対象とした単回投与試験（009試験）

本試験は、健康閉経後女性被験者を対象に MK-7962を投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、単回投与、第 I 相試験である。各コホートで実薬を5例、プラセボを1例に投与した。MK-7962は、約1時間かけて点滴静注又は皮下投与した。静脈内投与コホートでは0.01、0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0 mg/kg、皮下投与コホートでは0.03及び0.1 mg/kg を投与した。投与から120日間にわたり血液検体を採取した。バリデ

ートされた ELISA 法を用いて血清中 MK-7962濃度を測定した。健康閉経後女性被験者に0.1 mg/kgを単回静脈内又は皮下投与した際の平均血清中 MK-7962濃度を[図 2.7.2-1]に示す。MK-7962を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータを[表 2.7.2-2]に、皮下投与した際の薬物動態パラメータ（同投与量の単回静脈内投与時の薬物動態パラメータを併記）を[表 2.7.2-3]に示す。

図 2.7.2-1　健康閉経後女性被験者に 0.1 mg/kg 単回静脈内又は皮下投与した際の平均血清中 MK-7962 濃度の推移



Source: [5.3.3.1.1: P009]

表 2.7.2-2 健康閉経後女性被験者に単回静脈内投与した際の MK-7962 の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ†,‡	投与量					
	0.01 mg/kg	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg
Cmax (ng/mL)	199 ± 20.5 (3)	496 ± 82.6 (3)	2,190 ± 447 (5)	8,219 ± 974 (5)	26,794 ± 3,322 (5)	82,438 ± 12,280 (5)
Tmax (day)	0.063 (3) [0.06-0.08]	0.063 (3) [0.06-0.08]	0.064 (5) [0.06-0.07]	0.063 (5) [0.06-0.08]	0.083 (5) [0.06-0.38]	0.063 (5) [0.06-0.13]
AUC0-last (ng·day/mL)	2,920 ± 1,270 (3)	9,890 ± 1,340 (3)	31,100 ± 4,760 (5)	112,000 ± 20,000 (5)	436,000 ± 75,200 (5)	1,270,000 ± 180,000 (5)
AUC0-inf (ng·day/mL)	3,450 ± 2,110 (2)	11,500 ± 2,990 (2)	32,400 ± 5,300 (5)	120,000 ± 23,500 (5)	452,000 ± 84,900 (5)	1,330,000 ± 215,000 (5)
λz (/day)	0.0292 ± 0.0284 (2)	0.0155 ± 0.0063 (2)	0.0288 ± 0.0050 (5)	0.0258 ± 0.0096 (5)	0.0303 ± 0.0062 (5)	0.0279 ± 0.0051 (5)
t1/2 (day)	45.1 ± 43.9 (2)	49.0 ± 20.1 (2)	24.6 ± 4.1 (5)	31.8 ± 17.6 (5)	23.7 ± 5.0 (5)	25.6 ± 5.0 (5)
CL (mL/hr/kg)	0.149 ± 0.091 (2)	0.112 ± 0.029 (2)	0.132 ± 0.023 (5)	0.108 ± 0.023 (5)	0.095 ± 0.018 (5)	0.096 ± 0.015 (5)
Vz (mL/kg)	163 ± 84.1 (2)	180 ± 28.8 (2)	113 ± 31.3 (5)	113 ± 50.3 (5)	75.8 ± 10.5 (5)	83.7 ± 11.8 (5)

† 算術平均 ± 標準偏差（例数）。ただし、Tmaxは中央値（例数）[範囲]を示す。
‡ 治験実施計画書からの逸脱によってデータ解析から除外された被験者はいなかった。解析対象とする基準に基づき、6例を最終的な薬物動態解析データセットに含めなかった。6例のうち、3例はMK-7962（0.01 mg/kgの2例及び0.03 mg/kgの1例）、3例はプラセボの投与を受けた。また、MK-7962を投与した1例（0.03 mg/kgの1例）では投与前の血清中濃度を適切に測定できなかったため、解析対象外とした［[5.3.3.1.1: P009]の11.1章］。

Source: {P009}

表 2.7.2-3 健康閉経後女性被験者に 0.03 mg/kg 及び 0.1 mg/kg を単回静脈内及び皮下投与した際の MK-7962 の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ†,‡	0.03 mg/kg		0.1 mg/kg	
	静脈内投与	皮下投与	静脈内投与	皮下投与
Cmax (ng/mL)	496 ±82.6 (3)	269 ± 121 (5)	2,190 ± 447 (5)	747 ± 160 (5)
Tmax (day)	0.063 (3) [0.06-0.08]	6.96 (5) [1.00-28.0]	0.064 (5) [0.06-0.07]	3.99 (5) [3.98-6.99]
AUC0-last (ng·day/mL)	9,890 ± 1,340 (3)	10,900 ± 3,600 (5)	31,100 ± 4,760 (5)	30,200 ± 8,000 (5)
AUC0-inf (ng·day/mL)	11,500 ± 2,990 (2)	11,700 ± 3,890 (5)	32,400 ± 5,300 (5)	32,500 ± 9,860 (5)
λz (/day)	0.0155 ± 0.0063 (2)	0.0258 ± 0.0128 (5)	0.0288 ± 0.0050 (5)	0.0256 ± 0.0066 (5)
t1/2 (day)	49.0 ± 20.1 (2)	30.8 ± 10.1 (5)	24.6 ± 4.1 (5)	28.6 ± 7.4 (5)
CL/F (mL/hr/kg)	0.112 ± 0.029 (2)	0.117 ± 0.039 (5)	0.132 ± 0.023 (5)	0.139 ± 0.043 (5)
Vz/F (mL/kg)	180 ± 28.8 (2)	126 ± 67.8 (5)	113 ± 31.3 (5)	129 ± 15.9 (5)

† 算術平均 ± 標準偏差（例数）。ただし、Tmaxは中央値（例数）[範囲]を示す。
‡ 治験実施計画書からの逸脱によってデータ解析から除外された被験者はいなかった。解析対象とする基準に基づき、6例を最終的な薬物動態解析データセットに含めなかった。6例のうち、3例はMK-7962、3例はプラセボの投与を受けた。また、MK-7962を投与した1例では投与前の血清中濃度を適切に測定できなかったため、解析対象外とした［[5.3.3.1.1: P009]の11.1章］。

Source: {P009}

以上より、MK-7962を単回投与（静脈内投与：0.01～3.0 mg/kg、皮下投与：0.03～0.1 mg/kg）した際、投与経路にかかわらず血清中 AUC0-inf の算術平均は用量比に従って増加し、クリアランス（静脈内投与ではクリアランス、皮下投与では見かけのクリアランス）及び t1/2の算術平均に明らかな用量依存性はみられなかった。これらの結果は、MK-7962の薬物動態が線形であることを裏付けている。皮下投与時の MK-7962の t1/2は約25～30日であり、いずれの用量でも同程度であった。MK-7962を0.03 mg/kg 及び0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与した際、MK-7962はほぼ完全に吸収されたと考えられる[5.3.3.1.1: P009]。

2.7.2.2.1.2　健康被験者を対象とした反復投与試験（010試験）

本試験は、健康閉経後女性被験者を対象に MK-7962を投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、反復投与、第 I 相試験である。各コホートで、被験者を実薬又はプラセボの投与に8:2の比で無作為に割り付け、MK-7962 0.1、0.3、1.0、2.0 mg/kg 又はプラセボを皮下投与した（各群10例）。MK-7962又はプラセボを28日ごとに計4回皮下投与する計画であったが、1.0 mg/kg 群の8例中1例でヘモグロビン増加及びヘマトクリット増加（いずれも非重篤、関連あり）を伴う持続・進行性の重篤な高血圧（関連あり）が認められたため、治験依頼者は2.0 mg/kg への用量漸増及びすべてのコホートでの更なる投与を中止した[5.3.3.1.2: P010] [2.7.4.1.1.2.1　項] [2.7.4.5.5　項]。

治験薬の投与を早期に中止したため、0.1 mg/kg 群に無作為割付けされた被験者のみ4回の MK-7962投与が完了した（8例）。0.3 mg/kg 群に無作為割付けされた被験者は MK-7962を3回投与し（8例）、1.0 mg/kg 群に無作為割付けされた被験者は MK-7962を2回投与した（8例）。本試験では血清検体を初回投与後28日間、2回目以降の各投与前及び最終投与後84日間まで経時的に採取した。バリデートされた ELISA 法を用いて血清中 MK-7962濃度を測定した。各種の骨バイオマーカー、BMD 及び FSH に対する MK-7962の影響についても評価した。MK-7962を反復皮下投与した際の MK-7962の薬物動態パラメータの要約を[表　2.7.2-4]に示す。

表 2.7.2-4　　MK-7962 を Q4W で皮下投与した際の
最終投与後の薬物動態パラメータ（010 試験）

薬物動態パラメータ	用量（各群N = 8）		
	0.1 mg/kg Q4W 算術平均（%CV）	0.3 mg/kg Q4W 算術平均（%CV）	1.0 mg/kg Q4W 算術平均（%CV）
AUC0-28d (ng·day/mL)	33,017.7 (22.8)	ND†	ND†
Cmax (ng/mL)	1,544.33 (21.63)	ND†	ND†
Tmax (day)	6.98 (1.97, 8.02)	ND†	ND†
最終投与後28日目のCtrough (ng/mL)	363.65 (17.6)	1,437.21 (29.3)	4,335.66 (44.4)
λz (/day)	0.03 (16.57)	0.03 (21.47)	0.03 (30.81)
t1/2 (day)	23.37 (15.16)	22.79 (19.2)	22.83 (24.48)
ka (/day)‡	0.45 (63.83)	0.38 (42.32)	0.32 (37.74)
CL/F (mL/day/kg)‡	3.22 (27.73)	3.05 (31.62)	3.90 (44.24)
Vz/F (mL/kg)‡	97.47 (19.79)	99.09 (20.49)	103.03 (19.41)
AUCの累積係数§	2.25 (37.56)	ND†	ND†

† 0.3 mg/kg群及び1.0 mg/kg群では、最終投与（0.3 mg/kg群は3回投与、1.0 mg/kg群は2回投与）後は、薬物動態評価検体を頻回採取しなかった。そのため、1回目投与に対する最終投与の曝露量比は、0.1 mg/kg群でのみ算出した。
‡ 初回投与後のデータを用いて1-コンパートメントモデル解析により算出した。
§ 4回目投与後のAUC0-28dを1回目投与後のAUC0-28dで除して算出した。

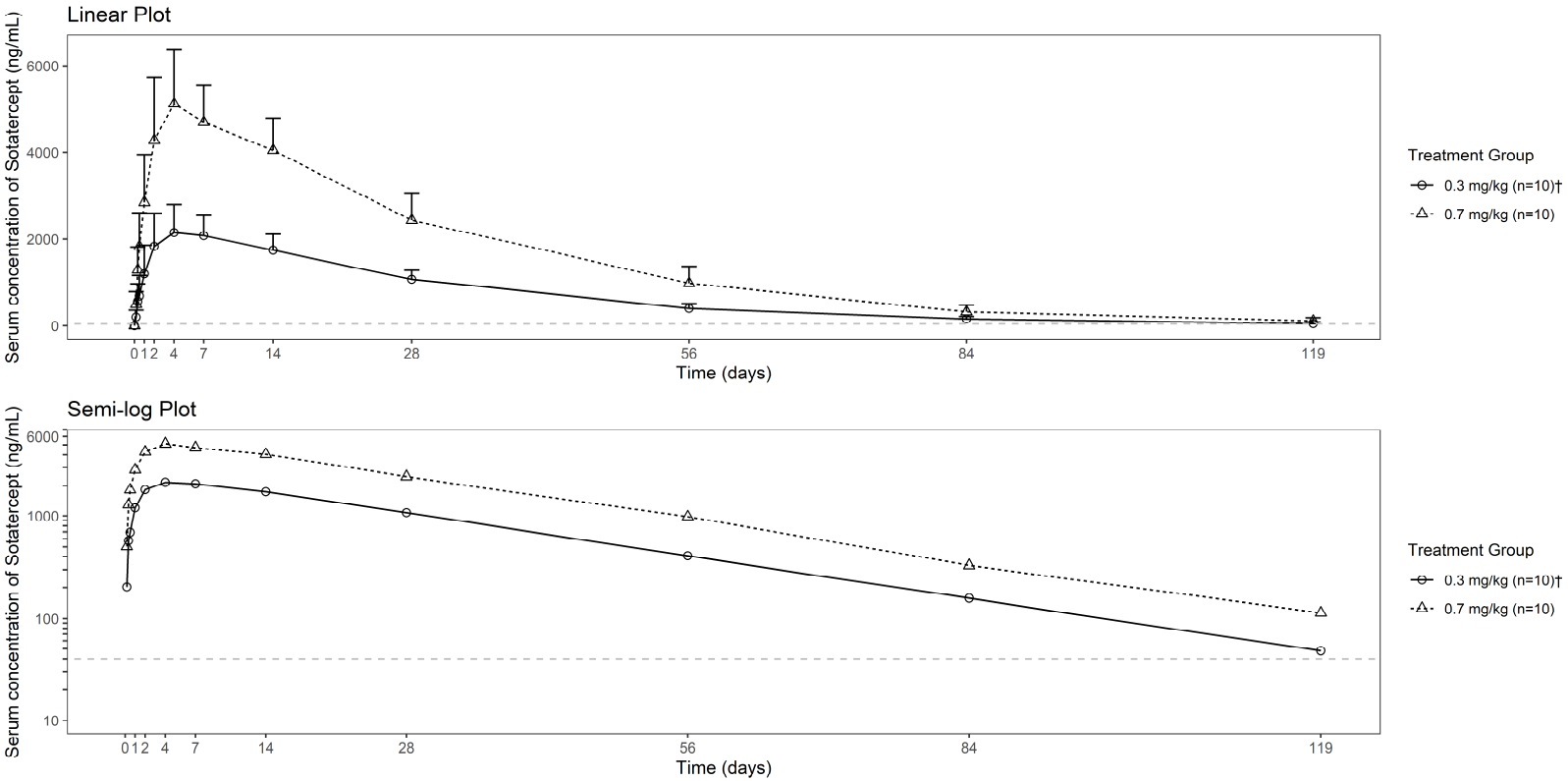
Source:　［[5.3.3.1.2: P010]の16.4章の Table 1.2.4.8, Table 1.2.4.10, Table 1.2.4.9, Table 1.2.4.12］

以上より、MK-7962を反復皮下投与した際の薬物動態は線形であり、初回皮下投与後のAUC0-28d 及び Cmax の算術平均は用量比に従って増加し（0.1～1.0 mg/kg）、最終皮下投与後の t1/2（約23日）の算術平均は用量に依存しなかった。月1回の反復投与での血清中 MK-7962の累積係数は約2.3であった[5.3.3.1.2: P010]。

2.7.2.2.1.3　　日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（019試験）

本試験は、日本人健康被験者を対象に MK-7962を投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対象、並行群間、用量漸増、単回投与試験である。本試験はパネル A 及び B の2パネルで構成された。パネル A では13例を組み入れ、10例に MK-7962 0.3 mg/kg 及び3例にプラセボをそれぞれ単回皮下投与し、投与8日目までの安全性を確認した後に、パネル B の組入れを開始した。パネル B でも13例を組み入れ、10例に MK-7962 0.7 mg/kg 及び3例にプラセボをそれぞれ単回皮下投与した。投与開始から投与120日目までの規定した日に MK-7962測定用の検体を採取し、バリデートされた ELISA 法を用いて血清中 MK-7962濃度を測定した。安全性の評価は、試験期間を通じて行った。日本人健康被験者に MK-7962 0.3又は0.7 mg/kg を単回皮下投与した際、血清中濃度の Tmax の中央値は約4日で、一相性で緩やかな消失が認められた[図 2.7.2-2]。MK-7962の曝露量（Cmax 及び AUC0-inf）は、2用量（0.3及び0.7 mg/kg）間で概ね用量比に従って増加した。このことは、MK-7962の t1/2（19.2～21.5日）が血清中の内在性 IgG の t1/2（約21日）と類似しており、非線形性を示す標的介在性のクリアランスは飽和していると考えられることと矛盾しなかった。日本人健康被験者に MK-7962を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-5]に示す[5.3.3.3.1: P019]。

図 2.7.2-2　　日本人健康被験者に MK-7962 0.3 又は 0.7 mg/kg を単回皮下投与した際の MK-7962 の血清中濃度推移



† 19日目に試験を中止したため、29日目以降は n = 9。
点線の水平線は LLOQ（40.0 ng/mL）を示す。
Source: [5.3.3.3.1: P019] Figure 11.1-1

Confidential

表 2.7.2-5　日本人健康被験者に MK-7962 0.3 又は 0.7 mg/kg を単回皮下投与した際の MK-7962 の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	MK-7962 0.3 mg/kg	MK-7962 0.7 mg/kg
N	10‖	10
AUC0-inf (µg·day/mL) †	74.1 (62.6, 87.6)	171 (146, 201)
AUC0-last (µg·day/mL) †	71.5 (60.6, 84.5)	168 (143, 197)
AUC0-28day (µg·day/mL) †	42.6 (36.5, 49.8)	102 (88.5, 119)
Cmax (ug/mL) †	2.15 (1.81, 2.56)	5.15 (4.33, 6.13)
Tmax (day) ‡	4.00 [2.00, 7.00]	4.00 [2.00, 7.00]
t1/2 (day) §	21.5 (21.7)	19.2 (19.3)
CL/F (mL/day/kg) §	4.05 (22.0)	4.09 (26.1)
Vz/F (mL/kg) §	126 (32.6)	113 (18.6)

† 自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及び95%信頼区間を逆変換。
‡ 中央値［最小値, 最大値］。
§ 幾何平均 (幾何平均に基づく変動係数%)。
‖ 投与19日目に MK-7962 0.3 mg/kg の投与を受けた1例で試験を中止したため、次のパラメータは N = 9である：AUC0-inf、AUC0-last、AUC0-28day、t1/2、CL/F 及び Vz/F。

Source: [5.3.3.3.1: P019] Table 11.1-1

C Confidential

2.7.2.2.2 患者集団における薬物動態

2.7.2.2.2.1 PAH 以外の患者を対象とした試験（011試験、012試験、013試験、014試験、015試験、016試験、017試験及び018試験）

PAH 以外の患者集団［溶骨性病変を有しメルファラン・プレドニゾロン・サリドマイド併用化学療法を受けている多発性骨髄腫患者、がん化学療法に伴う貧血を有する転移性乳がん女性患者、がん化学療法に伴う貧血及び固形がんを有する患者、骨髄異形成症候群又は非増殖性慢性骨髄単球性白血病を有する患者、β-サラセミア患者など］を対象として、0.1～0.7 mg/kg Q4W の用量範囲で反復皮下投与した際の MK-7962の薬物動態を評価した。

これらのすべての試験において、MK-7962の薬物動態は線形性を示すと考えられた。t1/2については、健康閉経後女性被験者でこれまでに認められている t1/2と比較して、大きな差は認められなかった。t1/2及び CL/F の個体間変動は概して50%超であった。MK-7962の薬物動態に性差は認められなかった[5.3.5.4.1: P011] [5.3.5.4.2: P012] [5.3.5.4.5: P015] [5.3.5.4.6: P016] [5.3.5.4.7: P017] [5.3.5.4.8: P018]。

末期腎不全の被験者を対象とした2試験で薬物動態を評価した[5.3.5.4.3: P013] [5.3.5.4.4: P014]。そのうち013試験からは、ばらつきは大きいものの、末期腎不全の被験者における MK-7962の薬物動態は健康閉経後女性被験者と同様であることが示された。末期腎不全の被験者に反復皮下投与した際、その吸収及び消失はゆるやか（Tmax の中央値：5～8日）であった[5.3.5.4.3: P013]。013試験及び014試験での t1/2の平均値はそれぞれ約23～30日及び約18～26日であった。

定常状態での MK-7962の血清中 AUC の平均値は、0.3～0.7 mg/kg の用量範囲で概して用量比に従って増加した[5.3.5.4.3: P013]。静脈内投与時の AUC 及び Cmax は、0.1～0.2 mg/kg の用量範囲で概して用量比に従って増加した[5.3.5.4.4: P014]。014試験での皮下投与では、0.13～0.4 mg/kg の用量範囲で AUC 及び Cmax の増加に明らかな用量依存性は示されなかった。これは、患者数が少数であったこと及び個体間変動が大きかったことに起因すると考えられた。全体として、末期腎不全の被験者への反復投与時には、MK-7962の薬物動態は線形性を示した。MK-7962は血液透析によって除去されない。腎機能障害に関する詳細な結果は[2.7.2.3.3.8 項]に示す。

本承認申請は PAH の適応症に関するものであるため、PAH 以外の患者を対象とした試験は主要な試験ではない。

2.7.2.2.2.2 PAH 患者を対象とした試験（001試験、002試験、003試験及び020試験）

PAH 患者を対象とした第Ⅱ相試験（001試験及び002試験）及び第Ⅲ相試験（003試験及び020試験）の概要を[表 2.7.6.1-1]に示す。001試験は、PAH の基礎治療を受けている PAH 患者（WHO 第1群、FCⅡ度又はⅢ度）を対象に、MK-7962を0.3 mg/kg 及び0.7 mg/kg Q3W の用法用量で上乗せ投与した場合とプラセボを上乗せ投与した場合を比較する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、

並行群間、第Ⅱ相試験であった[5.3.5.1.1: P001]。002試験は、PAH の基礎治療を受けている PAH 患者（WHO 第1群、FCⅢ度）を対象とした探索的な単群、非盲検、前期第Ⅱ相試験であった[5.3.5.2.1: P002]。003試験は、PAH の基礎治療を受けている PAH 患者（WHO 第1群、FCⅡ度又はⅢ度）を対象に、MK-7962を上乗せ投与した場合とプラセボを上乗せ投与した場合を比較する第Ⅲ相試験である[5.3.5.1.2: P003V01]。020試験は PAH の基礎治療を受けている日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験である[5.3.5.2.3: P020V01]。003試験及び020試験の用法及び用量は、002試験と同じ開始用量0.3 mg/kg、維持用量0.7 mg/kg Q3W とした。試験の詳細は[2.7.3 項]に示す。PAH 患者における MK-7962の薬物動態を評価するため、治験実施計画書に従い、24週間を通じて投与前及び投与後の規定された時点に少数の薬物動態評価用血液検体を採取した［[5.3.5.2.1: P002] 16.1.1 項］［[5.3.5.1.2: P003V01] 16.1.1 項］。003試験で得られた測定結果のうち、計24点のトラフ濃度及び計19点の ADA 測定結果は、母集団薬物動態解析及び E-R 解析を実施した時点でデータが入手できなかったため、解析に含まれなかったが、これらのデータは全データセットの約3%というごくわずかな割合である。したがって、これらのデータは、母集団薬物動態解析及び E-R 解析の結果から得られる結論に影響を及ぼすものではないと考えられる。

001試験、002試験及び003試験で得られた薬物動態、Hgb 値、6MWD、PVR 及び NT-proBNP のデータを用いて母集団モデルを構築した[2.7.2.2.3 項] [2.7.2.2.4 項]。

2.7.2.2.3　母集団薬物動態解析

健康閉経後女性被験者（009試験及び010試験）及び PAH 患者（001試験、002試験及び003試験）における MK-7962の薬物動態を評価するため、母集団薬物動態解析を実施した。最終解析データセットには、350例（健康被験者及び PAH 患者）から得られた3,906ポイントの血清中 MK-7962濃度が含まれた。静脈内投与時及び皮下投与時のデータいずれも解析に含めた。解析対象集団は、女性298例（85%）、男性52例（15%）であり、年齢の中央値（範囲）は50歳（18～81歳）、ベースラインの体重の中央値（範囲）は67.2 kg（39.6～136 kg）、ベースラインのアルブミン値の中央値（範囲）は4.5 g/dL（2.9～5.8 g/dL）であった。被験者の人種の大部分は白人（83%）であり、アジア人は25例（7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人は11例（3%）、ハワイ諸島先住民又はその他の太平洋諸島系は4例（1%）、その他の人種は19例（5%）であった。腎機能については、被験者の大半は軽度腎機能障害（52%）に分類され、腎機能正常は33%、中等度腎機能障害は15%であった。

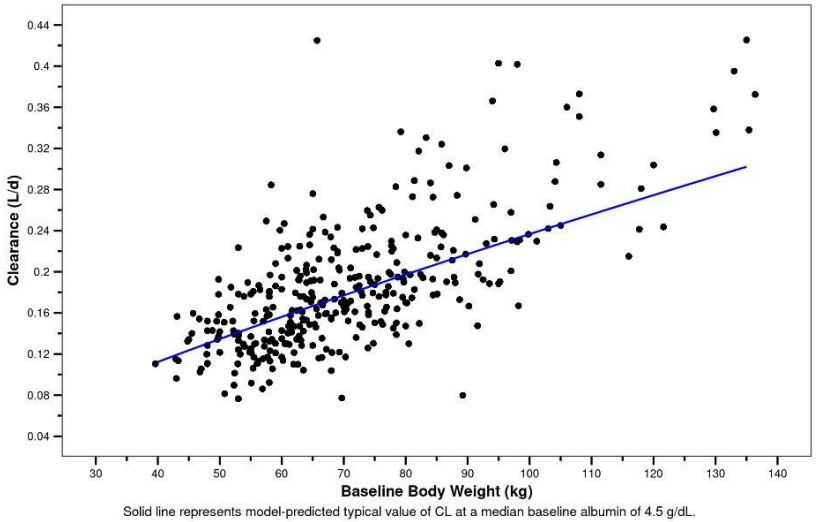
健康被験者及び PAH 患者における MK-7962の薬物動態は、皮下投与では1次吸収過程のある、線形な消失を示す2-コンパートメントモデルで記述された。すべての薬物動態パラメータについて指数誤差モデルを用いて個体間変動を推定し、対数誤差モデルを用いて残差変動を推定した。適切な構造モデルを構築した後、CL と Vc に対する共変量（内因性及び外因性要因）の影響を評価した。共変量として、病態、人種、性別、ADA 発現の有無、ベースライン及び経時的な体重、並びにベースラインでの年齢、アルブミン値、eGFR、PAH の基礎治療及び WHO FC を検討した。これらの共変量のうち、経時的な体重（CL 及び Vc）及びベースラインでのアルブミン値（CL）

が有意な共変量として特定された。

シミュレーションに基づいた予測値で補正した視覚的事後予測性能評価を用いて、モデルの妥当性を評価したところ、構築したモデルは実測データの平均推移を良好に表現し、実測データはモデルに基づくシミュレーションデータの5%点及び95%点の範囲内に分布していたことから、構築したモデルは第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたMK-7962濃度データを適切に表現できることが示された。母集団薬物解析の詳細は[5.3.3.5.1: 086H0S]に、結果に対する考察は[2.7.2.3項]に示す。個別のCL及びVcの予測値とベースラインの体重との関係を[図 2.7.2-3]に示す。母集団薬物動態モデルには、CL及びVcに対する共変量として経時的な体重を組み込んでいるが、[図 2.7.2-3]ではCL及びVcと経時的な体重との関係を簡易に示すため体重のベースライン値を用いた。

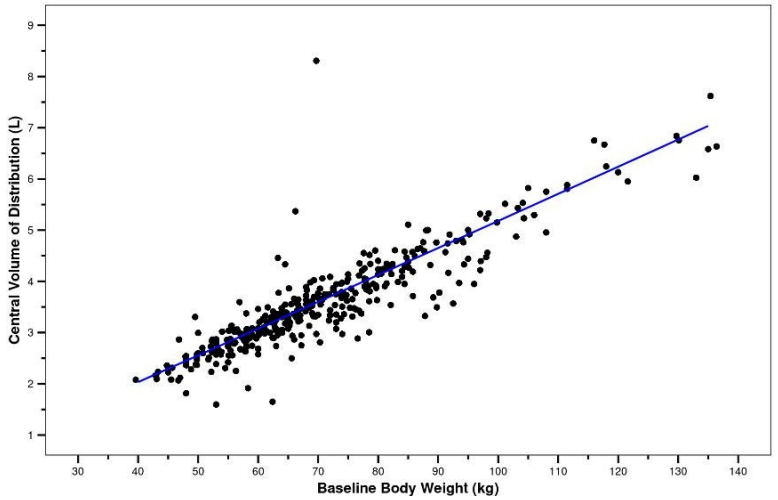
図 2.7.2-3　　母集団薬物動態解析から得られた最終モデルに基づく個別のクリアランス（プロット A）及び中心コンパートメントの分布容積（プロット B）の予測値とベースラインの体重との関係の散布図

プロット A



Solid line represents model-predicted typical value of CL at a median baseline albumin of 4.5 g/dL.

プロット B

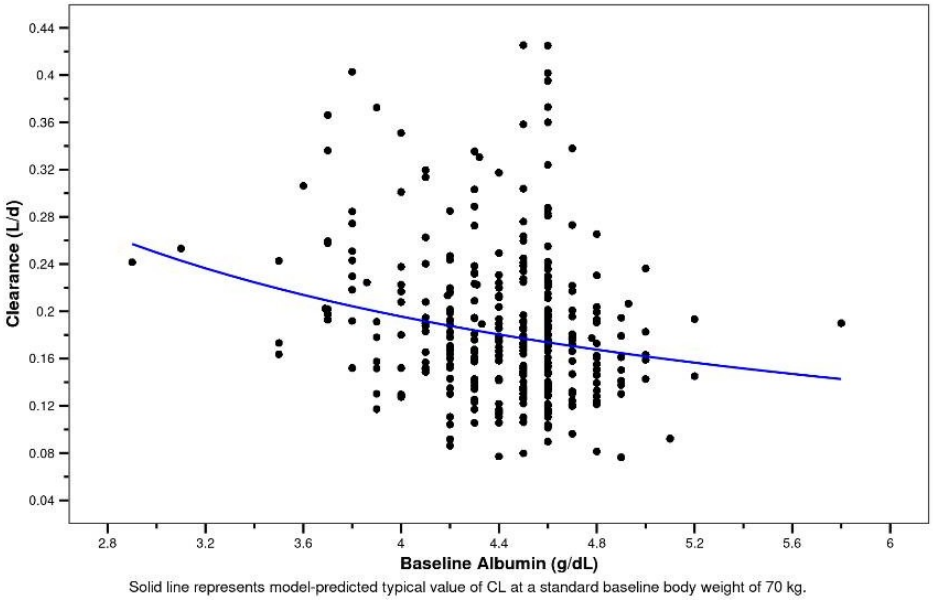


Source: [5.3.3.5.1: 086H0S]

C Confidential

個別の CL の予測値とベースラインでのアルブミン値との関係を[図 2.7.2-4]に示す。

図 2.7.2-4　　母集団薬物動態解析から得られた最終モデルに基づく
個別のクリアランスの予測値とベースラインでのアルブミン値との関係の散布図



Solid line represents model-predicted typical value of CL at a standard baseline body weight of 70 kg.

Source: [5.3.3.5.1: 086H0S]

さらに、日本人と非日本人集団の MK-7962の薬物動態における人種差を評価するため、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] Table 11及び Table 12］。解析データセットには、66例（健康被験者20例及び PAH 患者46例）から得られた486ポイントの血清中 MK-7962濃度が追加された。再推定した薬物動態パラメータは、非日本人データを用いて構築した母集団薬物動態解析から得られた結果[5.3.3.5.1: 086H0S]と概して同程度であった。MK-7962の薬物動態に及ぼす人種の影響の詳細は[2.7.2.3.3.6 項]に示す。

2.7.2.2.4　　E-R 解析及び PK/PD 解析

非線形混合効果モデルを用いて E-R 解析を実施し、MK-7962の曝露量と有効性評価項目である 6MWD、PVR、NT-proBNP との関係を検討した。さらに、安全性評価項目である Hgb 値に関する PK/PD 解析を実施した。E-R 解析及び PK/PD 解析のいずれにおいても、母集団薬物動態モデルから予測した個別の MK-7962の曝露量を予測因子として使用した。

2.7.2.2.4.1　　6MWD に関する曝露－反応モデル

6MWD に関する E-R モデルの構築には、母集団薬物動態モデルから予測した個別の MK-7962

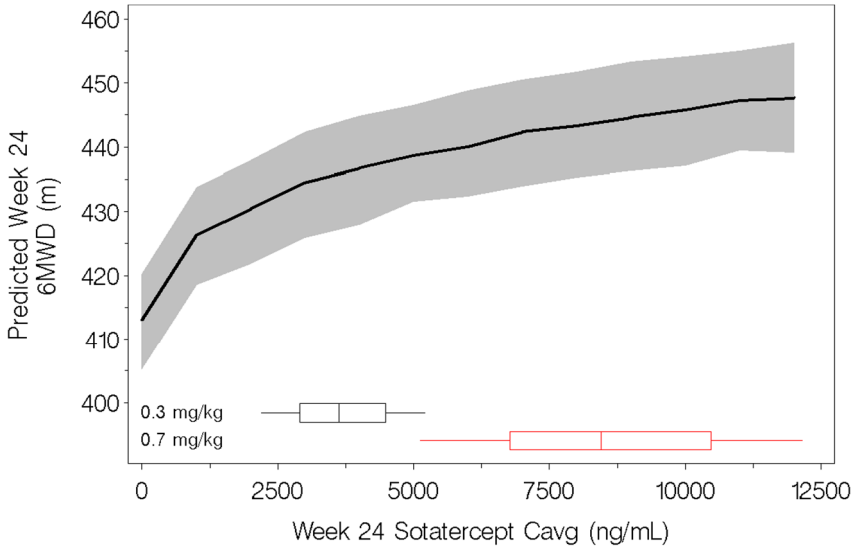
の Cavg（21週時から24週時までの AUC を21日で除して算出）、並びに001試験、002試験及び003試験から得られた24週時の6MWD データを用いた。解析データセットには、PAH 患者合計449例が含まれ、6MWD の評価可能な測定値は2,868点であった。モデル解析の結果、6MWD は MK-7962の曝露量の増加に伴って延長すると予測された。この薬効の一部は Hgb 値によるものであり、Hgb値も MK-7962濃度の増加に伴って上昇する[5.3.5.3.1: 086H0L]。

6MWD に関連する可能性のある共変量として WHO FC、年齢、体重、性別、PAH 罹病期間、PAHの病因、ベースラインのプロスタサイクリン注射剤の併用、実測のベースラインの6MWD 及びベースラインの PVR を検討した。最終モデルで、WHO FC 及び年齢がベースラインの6MWD に対する統計的に有意な共変量として特定されたが、24週時の MK-7962の Cavg に基づく薬剤効果に対し、統計学的に有意な共変量はなかった。6MWD に関する E-R 解析の最終モデルは、001試験、002試験及び003試験から得られた6MWD データを適切に表現するものであった[5.3.5.3.1: 086H0L]。

6MWD に関する E-R モデルにおいて、PAH の基礎治療にプラセボを併用した被験者又はMK-7962を併用した被験者で、概して6MWD は経時的に増加することが示された。PAH の基礎治療にプラセボを併用した被験者では、24週時の6MWD のベースラインからの平均的な増加は約10 m であった。MK-7962の投与を受けた被験者では、MK-7962の Cavg の増加に伴って24週時の6MWD は延長し、0.7 mg/kg の曝露量で最大効果に近づくことが示された[図 2.7.2-5]。24週時の6MWD のベースラインからの平均的な増加（0.7 mg/kg 投与時の Cavg の中央値に相当）は約41 mであり[図 2.7.2-5]、プラセボ補正値は約31 m であった。

図 2.7.2-5　　モデルで予測した 24 週時の 6MWD と MK-7962 の Cavg との関係

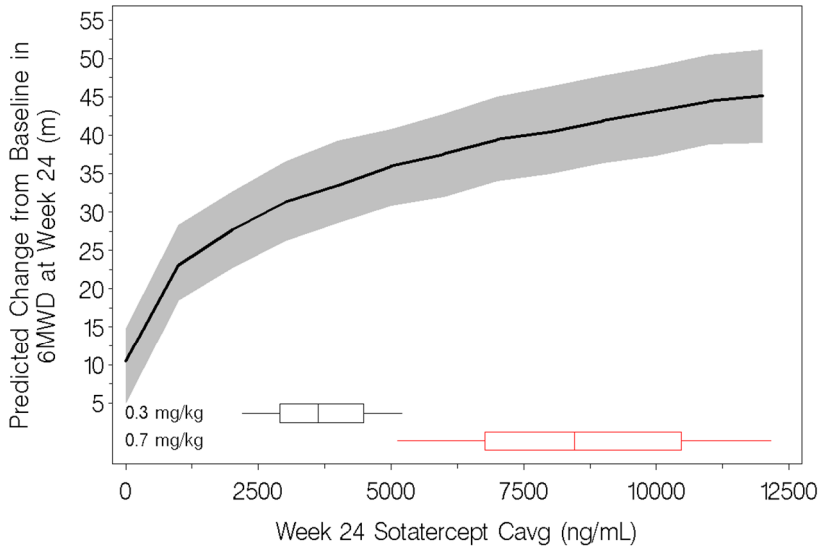
プロット A：24週時の6MWD の予測値



The line and shaded region represent the mean and 90% confidence interval, respectively. Week 24 sotatercept Cavg (ng/mL) refers to AUC from Week 21 to Week 24 divided by 21 days. Boxes in the horizontal boxplots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers extend to the 10th and 90th percentiles of sotatercept Cavg.

Source: [5.3.5.3.1: 086H0L]

プロット B：6MWD のベースラインからの変化量の予測値



The line and shaded region represent the mean and 90% confidence interval, respectively. Week 24 sotatercept Cavg (ng/mL) refers to AUC from Week 21 to Week 24 divided by 21 days. Boxes in the horizontal boxplots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers extend to the 10th and 90th percentiles of sotatercept Cavg.

C Confidential

003試験のデータのみを用いた感度分析

6MWD に関して、観察されたプラセボ効果は003試験と001試験で異なっていたため、003試験のデータのみを用いた感度分析を行った。その結果、003試験のデータのみのデータで当てはめた6MWD に関する E-R モデルでのプラセボ効果が低かったが、プラセボで補正した6MWD は、003試験のデータのみに当てはめたモデルと001試験、002試験及び003試験のデータに当てはめた最終モデルとの間で概ね同程度であった[5.3.5.3.1: 086H0L]。

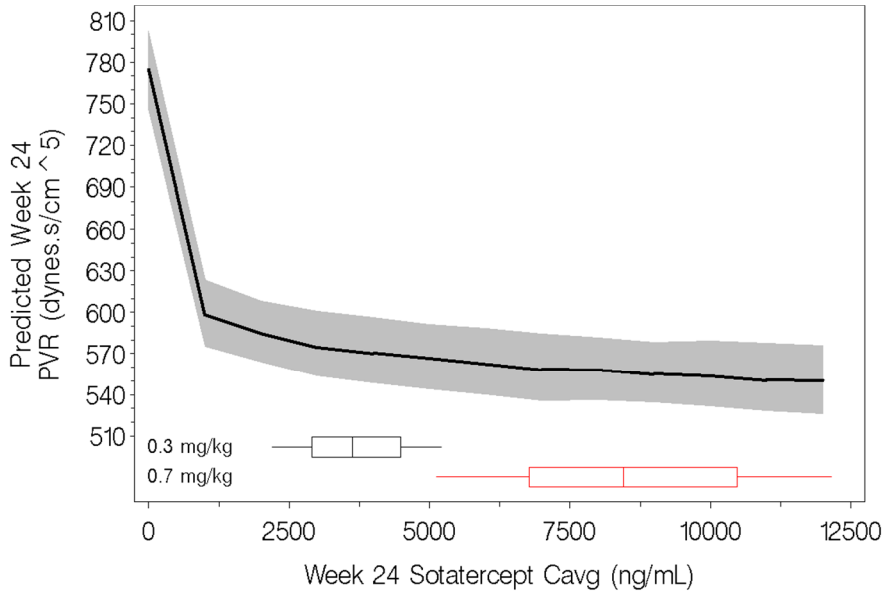
2.7.2.2.4.2　PVR に関する曝露－反応モデル

PVR に関する E-R モデルは、母集団薬物動態モデルから予測した曝露量及び実測の PVR データを用いて構築した[5.3.5.3.1: 086H0L]。解析データセットには001試験、002試験及び003試験で得られた PAH 患者449例の計976点の PVR データが含まれた。

MK-7962の曝露量と PVR との関係は、PVR 測定時点での MK-7962の Cavg の増加に伴って PVR が低下することを表現する飽和関数で最も良好に表現できた。PVR に関する E-R 解析の最終モデルは001試験、002試験及び003試験から得られた PVR データを適切に表現するものであった[5.3.5.3.1: 086H0L]。本解析から、PAH の基礎治療にプラセボを併用した被験者では PVR に有意な変化はみられないが、MK-7962を併用した被験者では MK-7962の曝露量の増加に伴って PVR が低下し、0.7 mg/kg で得られる Cavg の範囲で最大効果に近づくことが示唆された[図 2.7.2-6]。24週時におけるベースラインからの PVR の平均的な低下（0.7 mg/kg 投与時の Cavg の中央値に相当）は-217 dynes·sec/cm^{5}であった。PVR に関する曝露－反応関係に影響する有意な共変量として PAH 罹病期間、ベースラインの PVR 及びプロスタサイクリン注射剤の併用が特定された。

図 2.7.2-6　　モデルで予測した 24 週時の PVR と MK-7962 の Cavg との関係

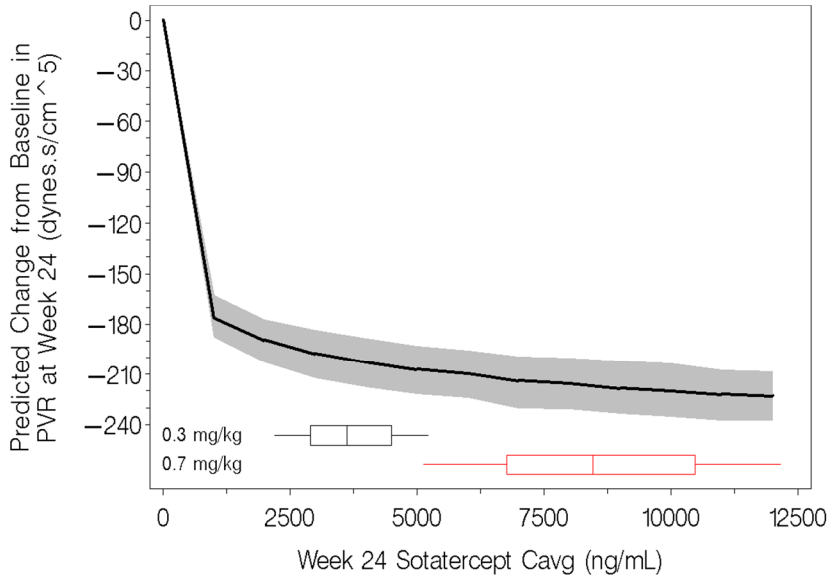
プロット A：24週時の PVR の予測値



The line and shaded region represent the mean and 90% confidence interval, respectively. Week 24 sotatercept Cavg (ng/mL) refers to AUC from Week 21 to Week 24 divided by 21 days. Boxes in the horizontal boxplots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers extend to the 10th and 90th percentiles of sotatercept Cavg.

Source: [5.3.5.3.1: 086H0L]

プロット B：PVR のベースラインからの変化量の予測値



The line and shaded region represent the mean and 90% confidence interval, respectively. Week 24 sotatercept Cavg (ng/mL) refers to AUC from Week 21 to Week 24 divided by 21 days. Boxes in the horizontal boxplots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers extend to the 10th and 90th percentiles of sotatercept Cavg.

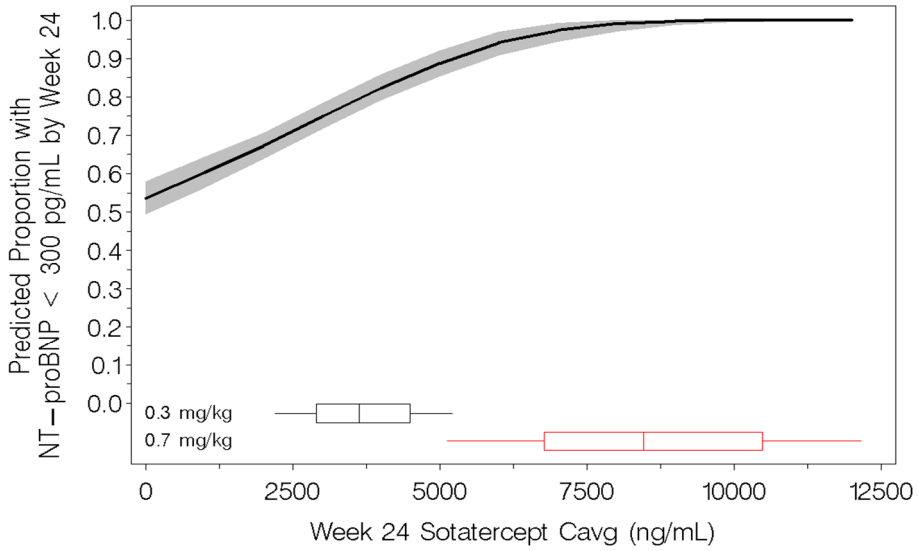
C Confidential

2.7.2.2.4.3　NT-proBNP に関する曝露－反応モデル

NT-proBNP に関する E-R モデルは、母集団薬物動態モデルから予測した MK-7962の Cavg 並びに001試験、002試験及び003試験から得られた24週時の NT-proBNP データを用いて構築した。解析データセットには001試験、002試験及び003試験で得られた PAH 患者446例の計2,361点の NT-proBNP データが含まれた。NT-proBNP が300 pg/mL 未満となるまでの期間に関する time-to-event 解析を実施した[5.3.5.3.1: 086H0L]。

NT-proBNP に関する E-R 解析の最終モデルは、MK-7962の24週時の Cavg を効果の予測因子とする Cox 比例ハザードモデルであった。最終モデルは001試験、002試験及び003試験で得られた結果（NT-proBNP が300 pg/mL 未満となった被験者の割合）を適切に表現した[5.3.5.3.1: 086H0L]。NT-proBNP が300 pg/mL 未満となる確率は MK-7962の曝露量の増加に伴って上昇し、0.7 mg/kg で得られる MK-7962の曝露量で最大効果に近づくことが示された[図 2.7.2-7]。NT-proBNP が300 pg/mL 未満になるまでの時間に対する統計的に有意な共変量は特定されなかった（検討した共変量：体重、年齢、性別、PAH の罹病期間、PAH の病因、PAH の基礎治療、プロスタサイクリン注射剤及び WHO FC）[5.3.5.3.1: 086H0L]。

図 2.7.2-7　24 週時の NT-proBNP が 300 pg/mL 未満となった被験者の割合と MK-7962 の Cavg との関係の予測結果



The line and shaded region represent the mean and 90% confidence interval, respectively. Week 24 sotatercept Cavg (ng/mL) refers to AUC from Week 21 to Week 24 divided by 21 days. Boxes in the horizontal boxplots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers extend to the 10th and 90th percentiles of sotatercept Cavg.

Source: [5.3.5.3.1: 086H0L]

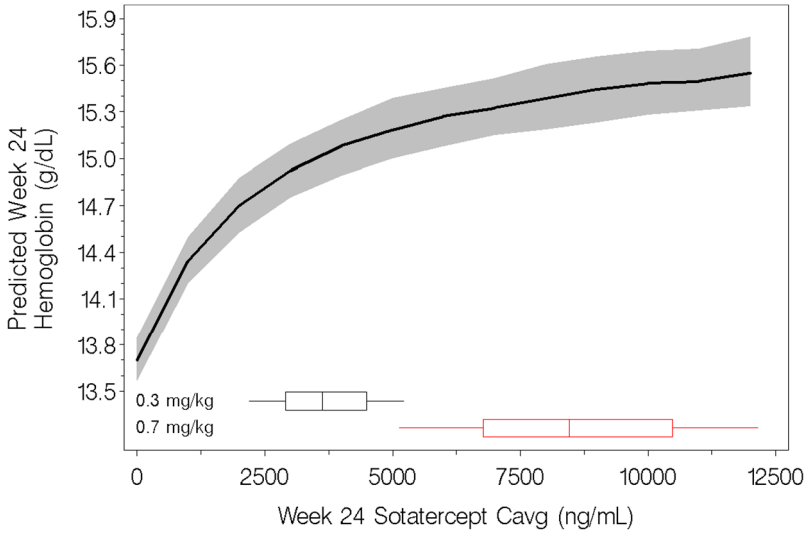
2.7.2.2.4.4　ヘモグロビンに関する PK/PD モデル

Hgb 値に関する semi-mechanistic PK/PD モデルは、母集団薬物動態モデルから予測値した MK-7962の血清中濃度、並びに第 I 相試験（009試験及び010試験）、第 II 相試験（001試験及び002試験）及び第III相試験（003試験）から得られた RET、RBC、MCH 及び Hgb 値の実測データを用いた。解析データセットには、これら5試験で得られた被験者528例の計23,056点の評価可能な測定値（RET：4,209点、RBC：9,421点、Hgb：9,426点）が含まれた。

最終モデルは009試験、010試験、001試験、002試験及び003試験から得られた Hgb 値を適切に表現するものであった[5.3.5.3.1: 086H0L]。本解析から、MK-7962濃度の増加に伴って Hgb 値が上昇し、0.7 mg/kg で得られる MK-7962の濃度で Hgb 値の最大上昇に近づくことが示された[図 2.7.2-8]。鉄剤の併用は、ベースラインの赤血球数の減少並びに前駆細胞の産生及び成熟速度の亢進に関連し、その結果、24週時の Hgb 値のベースラインからの変化量の中央値は、鉄剤を併用していない被験者（1.74 g/dL）に比べ、鉄剤を併用した被験者（1.88 g/dL）の方がわずかに高かった。年齢、体重、性別、人種及び推算糸球体ろ過量の Hgb 値に対する影響を確認したところ、これらの因子から統計学的に有意な共変量は特定されなかった。

図 2.7.2-8　　モデルで予測した 24 週時の Hgb 値と MK-7962 の Cavg との関係

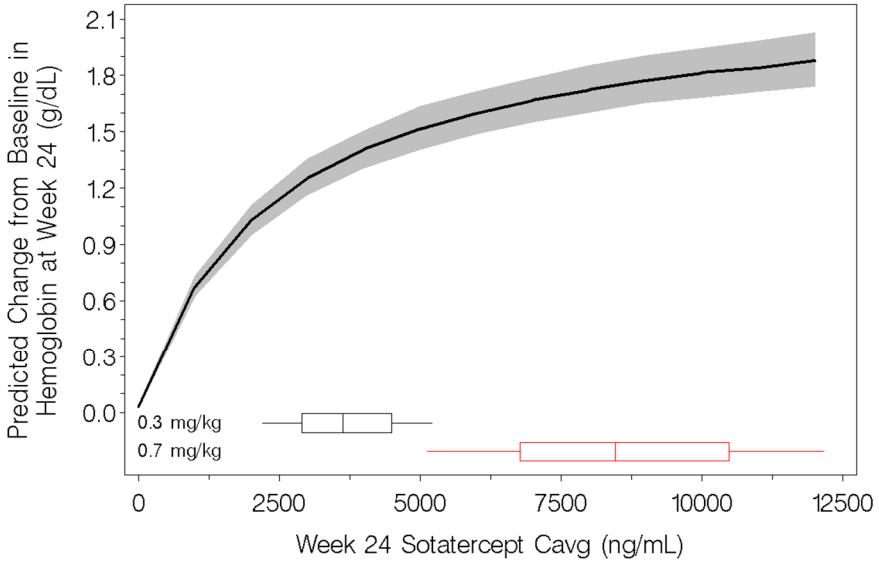
プロット A：24週時の Hgb 値の予測値



The line and shaded region represent the mean and 90% confidence interval, respectively. Week 24 sotatercept Cavg (ng/mL) refers to AUC from Week 21 to Week 24 divided by 21 days. Boxes in the horizontal boxplots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers extend to the 10th and 90th percentiles of sotatercept Cavg.

Source: [5.3.5.3.1: 086H0L]

プロット B：Hgb 値のベースラインからの変化量の予測値



The line and shaded region represent the mean and 90% confidence interval, respectively. Week 24 sotatercept Cavg (ng/mL) refers to AUC from Week 21 to Week 24 divided by 21 days. Boxes in the horizontal boxplots represent the 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers extend to the 10th and 90th percentiles of sotatercept Cavg.

C Confidential

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

健康被験者109例を対象に完了した3つの第Ⅰ相試験［単回静脈内投与／皮下投与用量漸増試験1試験（009試験）、反復皮下投与用量漸増試験1試験（010試験）及び単回皮下投与試験1試験（019試験）］において、MK-7962の薬物動態を評価した。さらに、PAH 患者における MK-7962の薬物動態をより明らかにするために第Ⅰ相（009試験及び010試験）、第Ⅱ相（001試験及び002試験）及び第Ⅲ相（003試験）試験から得られたデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築し、PAH 患者における内因性及び外因性要因の影響を評価した[2.7.2.2.3 項]。

また、海外第Ⅱ相（001試験及び002試験）及び第Ⅲ相（003試験）試験のデータを用いて、MK-7962と6MWD、PVR 及び NT-proBNP に関する曝露－反応関係、並びに MK-7962と Hgb 値に関する PK/PD 関係を評価した[2.7.2.2.4 項]。

さらに、日本人健康被験者及び日本人 PAH 患者における MK-7962の薬物動態を評価した[2.7.2.3.3.6 項]。

2.7.2.3.1　ヒトにおける薬物動態

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。この用量範囲で、MK-7962の曝露量は用量比に従って増加した。MK-7962を Q3W で反復投与した際に時間依存性はみられず、AUC に基づく累積係数は約2.2であった[5.3.3.5.1: 086H0S]。半減期の幾何平均（%CV）は約21日（33.8%）であった。定常状態には15週目で到達した。0.3 mg/kg 及び0.7 mg/kg Q3W での定常状態時の AUC、Cavg、Cmax 及び Cmin を[表 2.7.2-6]に示す。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]。

表 2.7.2-6　　0.3 mg/kg Q3W 又は 0.7 mg/kg Q3W の用量で投与した際の、定常状態時の薬物動態パラメータの予測値（母集団薬物動態モデル）

用量（mg/kg）	薬物動態パラメータ	001試験（n = 103）及び 002試験（n = 21）		003試験（n = 162）		全体（n = 286）	
		幾何平均（%GCV）	中央値（範囲）	幾何平均（%GCV）	中央値（範囲）	幾何平均（%GCV）	中央値（範囲）
0.3	AUC0-21d (µg·day/mL)	70.01 (36.61)	72.94 (26.08, 146.68)	76.11 (31.78)	78.74 (30.03, 175.38)	73.40 (34.16)	76.08 (26.08, 175.38)
	Cavg (µg/mL)	3.33 (36.61)	3.47 (1.24, 6.98)	3.62 (31.78)	3.75 (1.43, 8.35)	3.50 (34.16)	3.62 (1.24, 8.35)
	Cmax (µg/mL)	3.97 (33.24)	4.15 (1.45, 7.73)	4.28 (26.92)	4.39 (1.82, 9.36)	4.15 (30.00)	4.27 (1.45, 9.36)
	Cmin (µg/mL)	2.46 (43.27)	2.59 (0.89,5.71)	2.70 (39.48)	2.85 (0.83, 6.64)	2.59 (41.39)	2.77 (0.83, 6.64)
0.7	AUC0-21d (µg·day/mL)	163.35 (36.61)	170.19 (60.86, 342.26)	177.58 (31.78)	183.73 (70.07, 409.22)	171.26 (34.16)	177.53 (60.86, 409.22)
	Cavg (µg/mL)	7.78 (36.61)	8.10 (2.90, 16.30)	8.46 (31.78)	8.75 (3.34, 19.49)	8.16 (34.16)	8.45 (2.90, 19.49)
	Cmax (µg/mL)	9.26 (33.24)	9.68 (3.39, 18.03)	10.00 (26.92)	10.24 (4.24, 21.85)	9.67 (30.00)	9.95 (3.39, 21.85)
	Cmin (µg/mL)	5.73 (43.27)	6.05 (2.07, 13.31)	6.30 (39.48)	6.65 (1.93, 15.50)	6.04 (41.39)	6.47 (1.93, 15.50)
すべての用量	t1/2 (day)	20.56 (35.67)	21.05 (9.40, 124.07)	21.65 (32.19)	21.36 (7.12, 56.64)	21.17 (33.78)	21.23 (7.12, 124.07)

Source: [5.3.3.5.1: 086H0S]

C Confidential

2.7.2.3.1.1　吸収

皮下投与した際の吸収は緩徐で、吸収速度定数（ka）の推定値は約0.27／日（%CV：60.4%）であった。009試験、010試験、001試験、002試験及び003試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、皮下投与時のバイオアベイラビリティの推定値は約66%（%CV：11.9%）であった[5.3.3.5.1: 086H0S]。一方、009試験で0.03 mg/kg 及び0.1 mg/kg を単回皮下投与した際、MK-7962はほぼ完全に吸収されると考えられ[2.7.2.2.1.1 項]、絶対的バイオアベイラビリティが高いことが示唆された。ただし、009試験は被験者数が少ないため（各コホート8例）、母集団薬物動態解析の結果がより適切と考えられる。なお、バイオアベイラビリティの推定値（66%）は、他の生物学的製剤でみられるバイオアベイラビリティの範囲内であった。

皮下投与した際の MK-7962濃度は投与後約7日で Tmax に達した[5.3.3.1.2: P010]。

2.7.2.3.1.2　分布

母集団薬物動態解析より、MK-7962の Vc は約3.6 L（%CV：24.7%）、末梢コンパートメントの分布容積は約1.7 L（%CV：73.3%）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。

2.7.2.3.1.3　代謝

MK-7962は一般的な蛋白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、グルクロン酸転移酵素等を介した代謝経路は MK-7962のクリアランスに関与しない[5.4: 03TDRJ] [5.4: 03T7R9]。

2.7.2.3.1.4　排泄

MK-7962は一般的な蛋白質分解過程によりアミノ酸に異化され、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0.18 L/day（%CV：28.3%）と推定され、t1/2の平均値は約21日（%CV：33.8%）であった[5.3.3.5.1: 086H0S]。

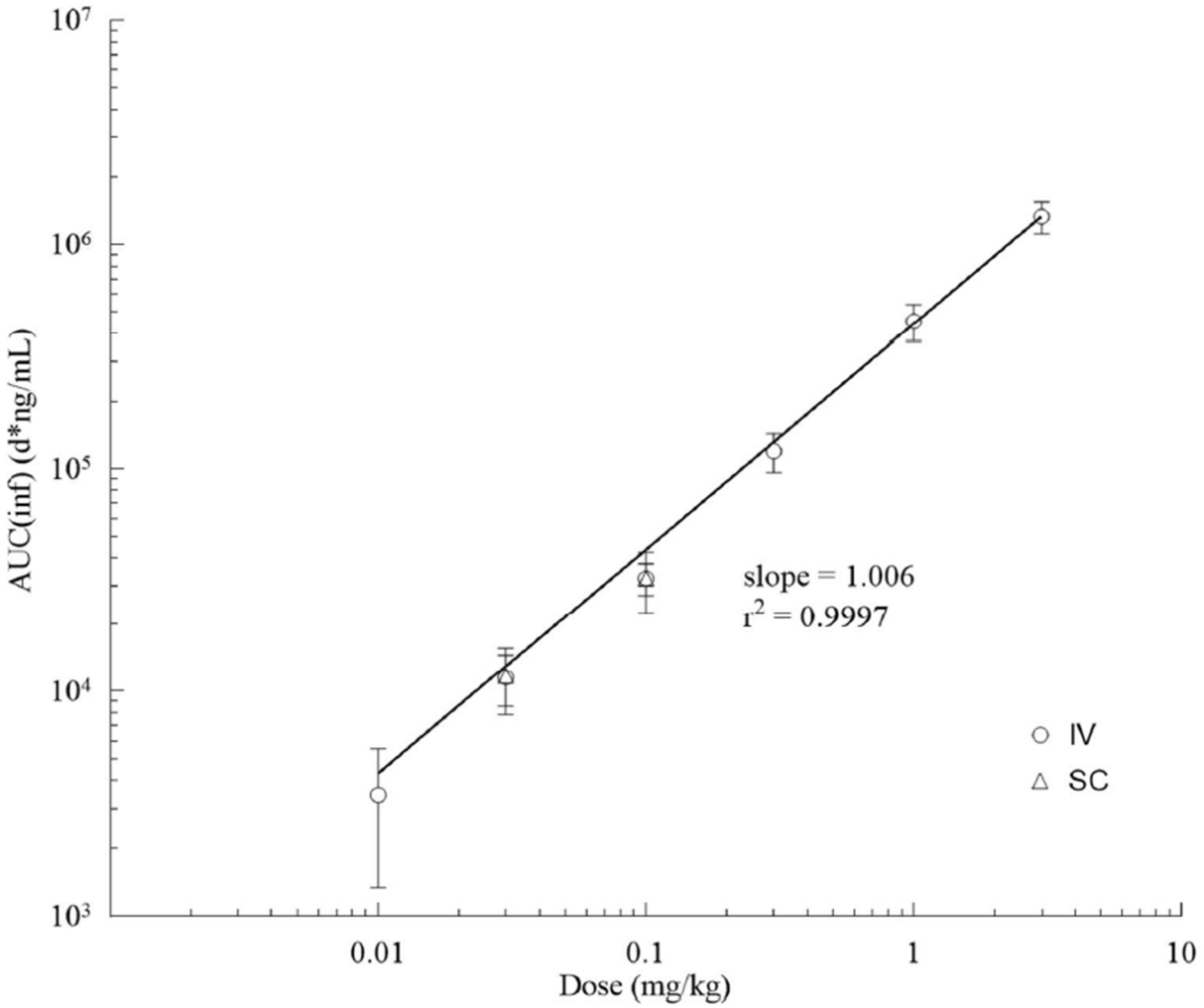
2.7.2.3.1.5　用量比例性の評価

単回投与用量漸増試験（009試験）において、0.01～3 mg/kg の用量で静脈内投与及び0.03～0.1 mg/kg の用量で皮下投与した際の MK-7962の薬物動態を評価した[5.3.3.1.1: P009]。MK-7962の用量比例性を評価するため、用量（mg/kg）と AUC0-inf の両対数の関係を検討した。[図 2.7.2-9]に示すように、傾きの推定値は約1であり、MK-7962の薬物動態は用量比例性を示した。同様に、日本人健康被験者（019試験）においても概ね用量比例性が認められた[2.7.2.2.1.3 項]。

さらに、反復投与用量漸増試験（010試験）で1 mg/kg Q4W まで、第Ⅱ相試験（001試験及び002

試験）及び第Ⅲ相試験（003試験）で0.7 mg/kg Q3W までの用量を投与した際の MK-7962の薬物動態を評価した。母集団薬物動態解析の結果から、検討した用量範囲で MK-7962の曝露量は用量比に従って増加することが示された[5.3.3.5.1: 086H0S]。

図 2.7.2-9　健康閉経後女性被験者に MK-7962 を単回静脈内投与及び皮下投与した際の AUC0-inf と用量との関係



Source: [5.3.3.1.1: P009]

2.7.2.3.2　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、MK-7962の承認申請にかかる推奨用法及び用量である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 Hgb 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変動許容範囲内である場合、安全性（Hgb 値）及び有効性（6MWD 及び PVR）は推奨用法及び用量投与時と同様と考えられる。

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、有効性評価項目（6MWD 及び

PVR)、安全性（Hgb 値）及び忍容性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 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（Hgb 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。

PAH 患者集団における MK-7962の Cavg の変動許容範囲は、0.6倍（下限値）～1.4倍（上限値）である。この下限値は有効性データに基づいて設定し、上限値は安全性（Hgb 値）データに基づいて設定した[2.7.2.3.2 項]。この変動許容範囲は以下の考察により支持される。

下限値

曝露量の変動許容範囲の下限値（0.6倍）は、6MWD 及び PVR に関する有効性データに基づいて設定した。001試験、002試験及び003試験のデータを用いた E-R モデルより、0.7 mg/kg Q3W 投与時の MK-7962の曝露量付近で6MWD 及び PVR に対する効果は最大効果に近づくことが示された。0.7 mg/kg を投与した際の MK-7962の血清中 Cavg の中央値では、24週時のベースラインからの 6MWD の増加量の中央値は約41 m、ベースラインからの PVR の低下量の中央値は-217 dynes·sec/cm^{5}であった。0.7 mg/kg 投与時の Cavg の中央値と比較して、Cavg が40%減少した場合も、6MWD 及び PVR の効果の低下はわずかであり、この差は臨床的に重要ではない。具体的には、Cavg の中央値と比較して、40%減少した際の6MWD のベースラインからの変化量の差は5 m 以内、PVR のベースラインからの変化量の差は10 dynes·sec/cm^{5}以内であった[図 2.7.2-5] [図 2.7.2-6]。

上限値

曝露量の変動許容範囲の上限値は、安全性（Hgb 値）データ及び薬物動態の変動に基づいて設定した。MK-7962を0.7 mg/kg 投与した際の忍容性は概して良好であり、管理可能な Hgb プロファイルが示されている。したがって、0.7 mg/kg で得られる MK-7962の血清中曝露量の範囲は、許容可能な安全域と考えられる。0.7mg/kg 投与時の Cavg の中央値の1.4倍の曝露量は、0.7 mg/kg 投与時の血清中曝露量のばらつきの範囲に含まれており、この1.4倍を上限値と設定した。

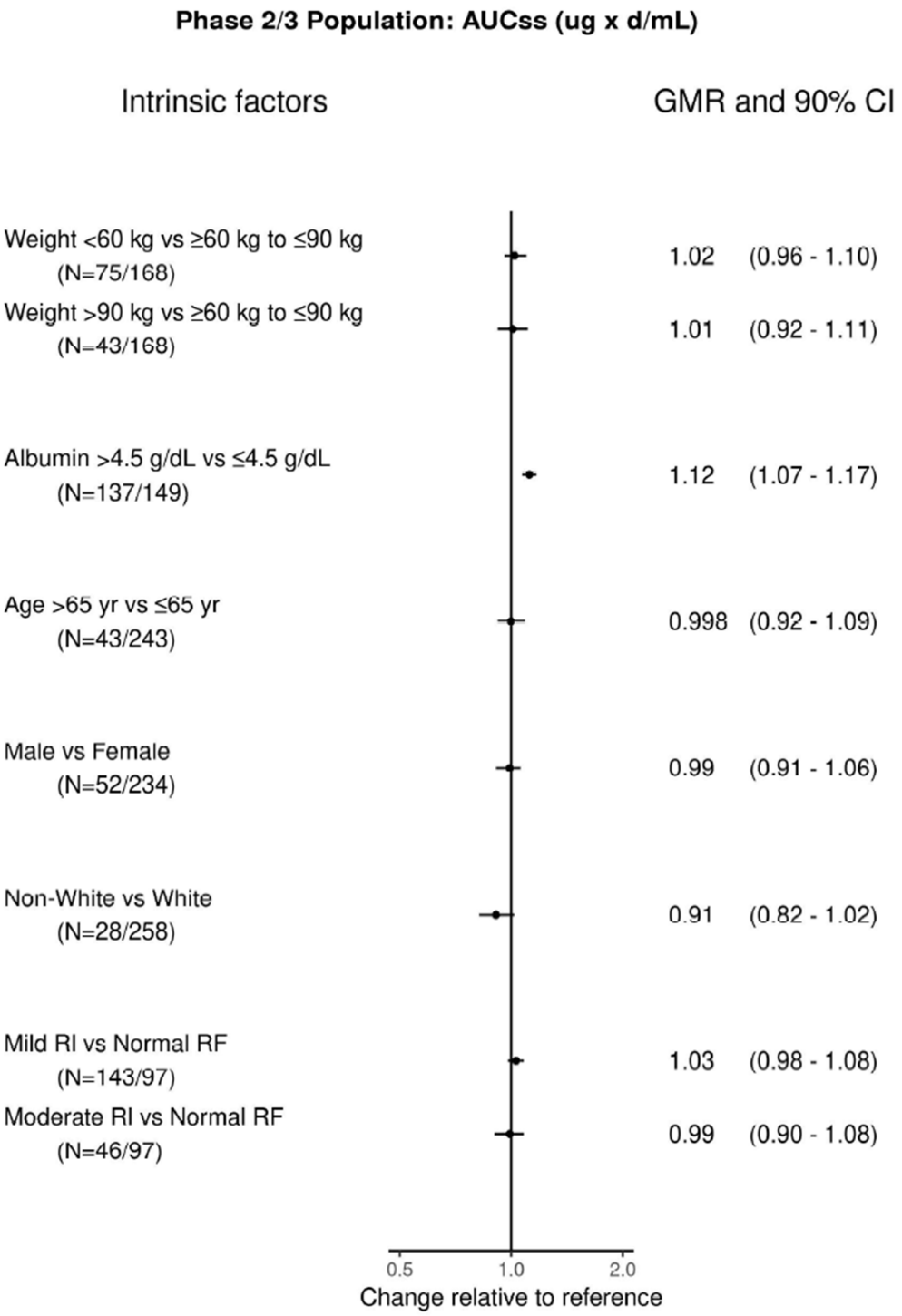
PK/PD 解析の結果、0.7 mg/kg 投与した際の MK-7962の曝露量の中央値に比べて、曝露量が40%増加したとしても、Hgb 値のベースラインからの変化量は同様であることが示された（MK-7962の Cavg の中央値での Hgb 値:15.4 g/dL、MK-7962の Cavg の中央値の1.4倍での Hgb 値:15.5 g/dL）[5.3.5.3.1: 086H0L]。臨床経験及び Hgb 値に関する PK/PD 解析の結果から、上限値を1.4倍とすることは妥当である。

2.7.2.3.3　　薬物動態に関する内因性要因の評価

母集団薬物動態モデルを用いて、MK-7962の薬物動態に対する内因性要因の影響を評価した[2.7.2.2.3 項]。各共変量の影響の程度を評価するため、共変量の区分ごとに個々の AUC の予測値を要約し、基準となる区分の AUC を基準値として GMR を算出した。その GMR が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内であれば、その共変量の影響は臨床的に意味がないと判断した。なお、母集団薬物動態モデルでは体重、アルブミン、eGFR 及び年齢は連続値の共変量として扱った。要約の際には、これらの共変量をカテゴリー化した。

内因性要因が MK-7962の曝露量に及ぼす影響をフォレストプロットで示す[図 2.7.2-10]。経時的な体重及びベースラインでのアルブミン値は MK-7962の曝露量に対する有意な共変量であったが、これら2つの共変量が MK-7962の曝露量に及ぼす影響の程度は、単位体重に基づく用量を投与する場合、臨床的に意味のあるものではなかった。性別、人種及び eGFR は、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が、すべての共変量の影響を評価するため、これらの共変量に対する AUC の GMR も算出した。

図 2.7.2-10　第Ⅱ相／第Ⅲ相試験の解析対象集団に 0.7 mg/kg を 21 日間隔で 24 週間皮下投与した際の MK-7962 の予測曝露量に対する共変量の効果（幾何平均比とその 90%信頼区間）



体重はベースラインの体重を示す。

Source: [5.3.3.5.1: 086H0S]

AUC の GMR は0.6～1.4に含まれるため、これらの共変量は有効性及び安全性に影響しないと考えられる。内因性要因が有効性及び安全性に及ぼす影響の評価の詳細についてはそれぞれ[2.5.4.7 項]及び[2.5.5.4 項]に示す。

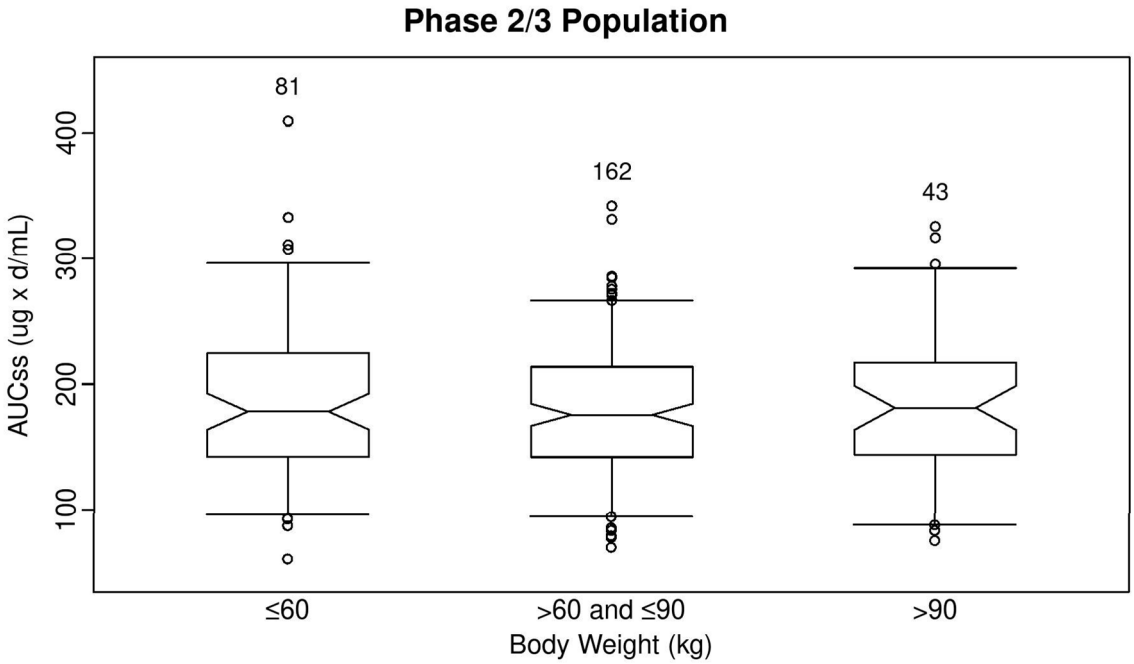
2.7.2.3.3.1　健康被験者と PAH 患者の比較

病態（健康被験者と PAH 患者）は、母集団薬物動態モデルにおいて有意な共変量ではなかった。したがって、皮下投与時の MK-7962の薬物動態プロファイルは、健康被験者と PAH 患者で類似していると考えられる。この結果は、試験ごとに得られた薬物動態の結果とも一貫している[表 2.7.2-4] [表 2.7.2-6]。

2.7.2.3.3.2　体重

CL（プロット A）及び Vc（プロット B）はいずれも体重に伴って増加すると予測される[図 2.7.2-3]。MK-7962の薬物動態に対する体重の影響を踏まえ、単位体重に基づく投与レジメンを採用することとした［[5.3.5.1.2: P003V01]の Pharmacy Manual］。単位体重に基づく用量を投与した場合で体重の影響がないことを確認するため、0.7 mg/kg Q3W の投与を仮定して、ベースラインの体重が60～90 kg の患者の AUC と、ベースラインの体重が60 kg 未満及び90 kg 超での AUC を比較した。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、ベースラインの体重が60 kg 未満の PAH 患者は75例、ベースラインの体重が60～90 kg の PAH 患者は168例、ベースラインの体重が90 kg 超の PAH 患者は43例であった。単位体重に基づく用量を投与した場合、ベースラインの体重範囲全体で MK-7962の曝露量は類似しており[図 2.7.2-11]、ベースラインの体重が60～90 kg での AUC に比べ、ベースラインの体重が60 kg 未満及び90 kg 超での AUC の GMR は、それぞれ1.01及び1.02であった[図 2.7.2-10]。なお、母集団薬物動態モデルでは、経時的な体重を共変量として含めたが、図示しやすいようにベースラインの体重を用いた結果を[図 2.7.2-10]及び[図 2.7.2-11]に示した。

図 2.7.2-11　MK-7962 を 0.7 mg/kg Q3W の用量で投与した際の AUCss とベースラインの体重との関係の箱ひげ図（母集団薬物動態解析の最終モデル）



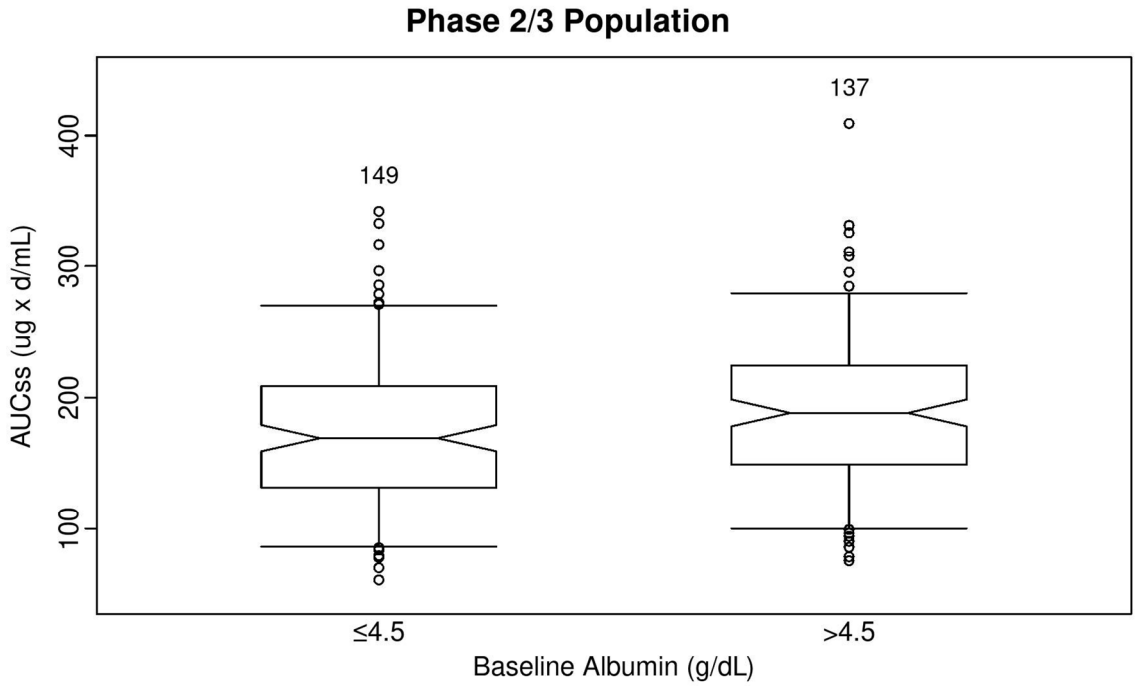
Boxes represent the 25th and 75th percentiles and lines the median.Notches provide an approximate 95% C.I. about the median.Whiskers extend to the 5th and 95th percentiles.Values beyond the whiskers limits are marked with open circles.The numbers of included values are displayed above each box.For illustration purposes, this plot is based on baseline body weight.

Source: [5.3.3.5.1: 086H0S]

2.7.2.3.3.3　ベースラインのアルブミン

母集団薬物動態解析で、ベースラインでのアルブミン値が CL に対する統計的に有意な共変量であることが明らかになり、CL はアルブミン値の上昇に伴って低下すると予測された[図 2.7.2-12]。アルブミン値の影響の程度を評価するため、ベースラインのアルブミン値が4.5 g/dL 以下での AUC と、ベースラインでのアルブミン値が4.5 g/dL 超での AUC を比較した。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に組み入れられた PAH 患者のうち、血清アルブミン値が4.5 g/dL 以下が149例、血清アルブミン値が4.5 g/dL 超が137例であった。単位体重に基づく用量を投与した場合、アルブミン値が4.5 g/dL 以下の PAH 患者における24週時の定常状態時の AUC に対して、アルブミン値が4.5 g/dL 超での PAH 患者では AUC の GMR は1.12であった[図 2.7.2-12]。この GMR は臨床的に意味のある影響がみられない変動許容範囲内であったことから[図 2.7.2-12]、アルブミン値の影響の程度は臨床的に重要ではないと考えられる。したがって、アルブミン値に基づく用量調整は不要である。

図 2.7.2-12　MK-7962 を 0.7 mg/kg Q3W の用量で投与した際の AUCss とベースラインでのアルブミン値との関係の箱ひげ図（母集団薬物動態解析の最終モデル）



Boxes represent the 25th and 75th percentiles and lines the median.Notches provide an approximate 95% C.I. about the median.Whiskers extend to the 5th and 95th percentiles.Values beyond the whiskers limits are marked with open circles.The numbers of included values are displayed above each box.

Source: [5.3.3.5.1: 086H0S]

2.7.2.3.3.4　性別

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に組み入れられた PAH 患者のうち、男性が52例、女性が234例であった。母集団薬物動態モデルでは、クリアランス及び分布容積のいずれについても、性別は有意な共変量ではなかった[5.3.3.5.1: 086H0S]。男性と女性での AUCss の GMR は0.98であり、MK-7962の曝露量は性別間で類似していることが示された[図 2.7.2-10]。したがって、性別による用量調整は不要である。

2.7.2.3.3.5　年齢

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における年齢分布は、中央値（範囲）が54歳（19～81歳）、そのうち243例が65歳以下、43例が65歳超であった。母集団薬物動態モデルでは、CL 及び Vc のいずれについても、年齢は有意な共変量ではなかった[5.3.3.5.1: 086H0S]。65歳超と65歳以下での AUCss の GMR は0.99であり、MK-7962の曝露量は年齢によらず同程度であることが示された[図 2.7.2-10]。したがって、年齢に基づく用量調整は不要である。

2.7.2.3.3.6　　人種

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に組み入れられた PAH 患者は、白人が258例、非白人（黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカ先住民／アラスカ先住民、ハワイ先住民／その他の太平洋諸島系）が28例であった。母集団薬物動態解析で MK-7962の薬物動態に対する人種の影響を評価したが、人種は有意な共変量ではなかった[5.3.3.5.1: 086H0S]。白人被験者と非白人被験者での AUCss の GMR は0.915であり、MK-7962の曝露量は人種によらず同程度であることが示された[図 2.7.2-10]。したがって、人種に基づく用量調整は不要である。

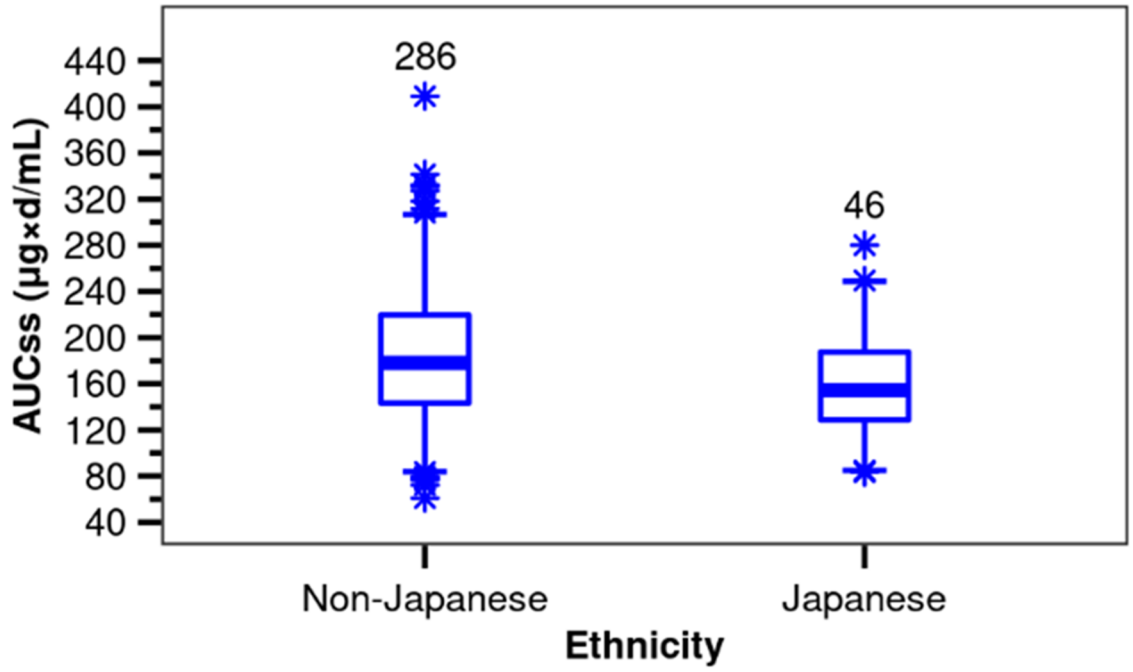
さらに、日本人健康被験者（019試験）と非日本人健康被験者（010試験）との MK-7962の薬物動態を比較した結果を[表 2.7.2-7]に示した。この比較では、日本人及び非日本人健康被験者で同じ用量（0.3 mg/kg）を投与した際の結果を用いた。加えて、日本人データを含む母集団薬物動態解析モデルに基づき、日本人 PAH 患者と非日本人 PAH 患者との MK-7962の薬物動態を比較した結果を[図 2.7.2-13]及び[表 2.7.2-8]に示した。日本人集団での曝露量の中央値は若干低かったものの、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における MK-7962の AUCss の分布は日本人と非日本人 PAH 患者で概ね重なっていた[図 2.7.2-13] [表 2.7.2-8]。以上より、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。

表 2.7.2-7　　日本人及び非日本人健康被験者における MK-7962 の薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	0.3 mg/kg を1回皮下投与した際（010試験）の算術平均（標準偏差）	0.3 mg/kg を皮下投与した際（019試験）の算術平均（標準偏差）
人種	非日本人	日本人
Cmax (µg/mL)	2.46 (0.601)†	2.22 (0.572)‡
AUC0-28d (µg·d/mL)	54.5 (13.2)†	43.7 (9.93)§
† N = 8 ‡ N = 10 § N = 9		

Source:　［[5.3.3.1.2: P010]の16.4章の Table 1］　［[5.3.3.3.1: P019]の Table 14.2.1-3］

図 2.7.2-13　日本人（020 試験）及び非日本人（001 試験、002 試験及び 003 試験）PAH 患者に MK-7962 を 0.7 mg/kg Q3W の用量で投与した際の MK-7962 の AUCss の分布
（日本人 PAH 患者を含む母集団薬物動態解析モデルより算出）



箱は25%点、50%点、75%点を示す。ひげは2.5%点及び97.5%点を示す。点はこの範囲外の個別値を示す。各箱ひげ図の上の数値は被験者数を示す。
Source:　[5.3.3.5.2: 08P7RB]

表 2.7.2-8　　日本人（020 試験）及び非日本人（001 試験、002 試験及び 003 試験）PAH 患者における MK-7962 の薬物動態パラメータの要約統計量（日本人 PAH 患者を含む母集団薬物動態解析モデルより算出）

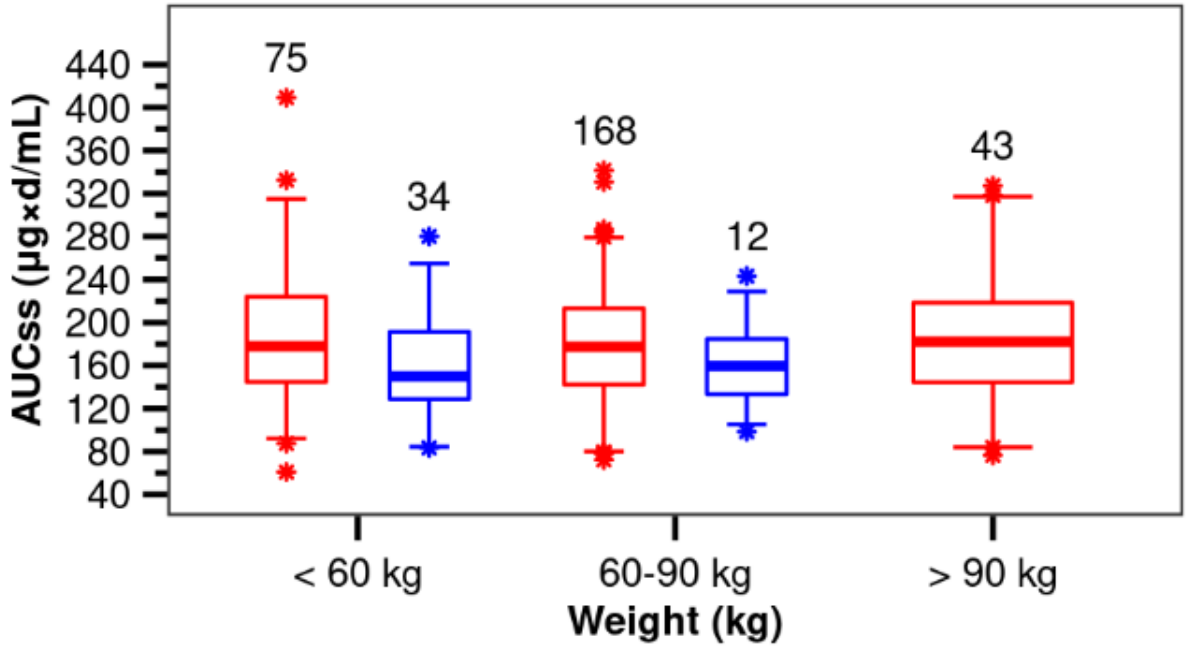
用量（mg/kg）	薬物動態パラメータ	非日本人PAH患者（n = 286）		日本人PAH患者（n = 46）	
		幾何平均（%GCV）	中央値（範囲）	幾何平均（%GCV）	中央値（範囲）
0.3	AUC0-21d (μg·day/mL)	33.38 (26.41)	34.62 (12.3, 79.9)	30.19 (24.08)	31.54 (18.5, 56.9)
	Cavg (μg/mL)	1.59 (26.41)	1.65 (0.6, 3.8)	1.44 (24.08)	1.50 (0.9, 2.7)
	Cmax (μg/mL)	1.98 (24.46)	2.02 (0.8, 4.6)	1.82 (21.93)	1.84 (1.3, 4.5)
	Cmin (μg/mL)	1.28 (33.39)	1.33 (0.3, 3.6)	1.10 (30.99)	1.14 (0.5, 2.0)
0.7	AUC0-21d (μg·day/mL)	171.71 (34.03)	177.99 (60.9, 409.2)	154.99 (30.59)	154.55 (83.3, 280.1)
	Cavg (μg/mL)	8.18 (34.03)	8.48 (2.9, 19.5)	7.38 (30.59)	7.36 (4.0, 13.3)
	Cmax (μg/mL)	9.74 (29.89)	10.06 (3.4, 22.0)	8.94 (25.64)	9.04 (5.3, 14.5)
	Cmin (μg/mL)	6.03 (41.26)	6.47 (1.9, 15.3)	5.31 (41.36)	5.50 (2.0, 11.1)
0.3 mg/kg及び0.7 mg/kgでの薬物動態パラメータは、それぞれ初回投与時及びQ3Wで投与した際の定常状態時のパラメータを示す。					

Source　[5.3.3.5.2: 08P7RB]

C Confidential

また、MK-7962は単位体重に基づく投与レジメンであるが、日本人 PAH 患者集団における体重（020試験における体重の中央値：50.4 kg）は非日本人患者集団（001試験、002試験及び003試験における体重の中央値：67.4～81.1 kg）に比べて概して低かったことから、各体重区分での非日本人と日本人の曝露量も併せて評価した。020試験において、ベースラインでの体重が60 kg 未満の被験者は34例、60～90 kg で12例であり、90 kg 超はいなかった。体重区分ごとに日本人と非日本人 PAH 患者集団における AUCss の分布を評価した際も、両者は概して重なっていた[図 2.7.2-14]。なお、この体重範囲の被験者における忍容性は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で確認されている。

図 2.7.2-14　MK-7962 を 0.7 mg/kg Q3W の用量で非日本人又は日本人 PAH 患者に投与した際の各体重区分での AUCss（日本人 PAH 患者を含む母集団薬物動態解析モデルより算出）



箱は25%点、50%点、75%点を示す。ひげは2.5%点及び97.5%点を示す。点はこの範囲外の個別値を示す。各箱ひげ図の上の数値は被験者数を示す。赤色の箱ひげ図は非日本人 PAH 患者、青色の箱ひげ図は日本人 PAH 患者を示す。
Source:　[5.3.3.5.2: 08P7RB]

以上より、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。

2.7.2.3.3.7 肝機能障害

Child-Pugh 分類 A～C の肝機能障害を有する PAH 患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。MK-7962は細胞内での異化作用により代謝され、肝薬物代謝酵素の影響を受けないと考えられることから、肝機能障害を対象とした臨床試験は実施しなかった。肝代謝とは関係なく、血清アルブミン値は MK-7962の薬物動態の変動に関連しているが、この影響の程度は臨床的に意味のあるものではなかった。

2.7.2.3.3.8 腎機能障害

MK-7962は細胞内での異化作用により代謝・排泄され、未変化体は腎排泄されない。末期腎不全の被験者（PAH を有さない）を対象とした試験の結果から[5.3.5.4.3: P013]、MK-7962は血液透析によって除去されないことが示された。腎機能障害に関する FDA のガイダンスに基づいて、腎機能障害を評価する試験は実施しなかった[5.4: 06CTKG] [5.4: 04D0ZX] [2.7.3 項] [2.7.4 項]。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験には、正常な腎機能の PAH 患者97例、軽度腎機能障害の PAH 患者143例及び中等度腎機能障害の PAH 患者46例が含まれた。

母集団薬物動態モデルを用いて、MK-7962の曝露量に対する eGFR の影響を評価したところ、有意な影響は認められなかった。軽度及び中等度腎機能障害の PAH 患者での定常状態時の AUC は、正常な腎機能の PAH 患者と類似していると予測された（003試験での軽度及び中等度腎機能障害の PAH 患者の GMR はそれぞれ1.03及び0.98）[図 2.7.2-10]。

重度腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73m^{2}未満）の PAH 患者を対象とした臨床試験は実施しなかったが、末期腎不全の被験者（PAH を有さない）では薬物動態に差は認められなかった[2.7.2.2.2.1 項]。末期腎不全の被験者（PAH を有さない）を対象とした反復投与試験において、0.3 mg/kg Q4W の用量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]。

以上、PAH 患者で観察された eGFR の範囲内で、MK-7962の曝露量に対する eGFR の影響は認められなかったことから、腎機能障害を有する PAH 患者に対する用量調整は不要である。

2.7.2.3.4 MK-7962の薬物動態に対する ADA の影響

第Ⅱ相試験、003試験及び020試験で、MK-7962の投与を受けた PAH 患者の10.4%、27.0%及び39.1%で ADA が発現した[2.7.2.4.1.2 項]。MK-7962に対する ADA は、MK-7962濃度に影響を及ぼさなかった[5.3.5.3.2: ISI] [5.3.3.5.1: 086H0S]。

2.7.2.3.5 薬物動態に関する外因性要因の評価

母集団薬物動態解析において、いずれの外因性要因も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。

2.7.2.3.5.1 薬物相互作用

MK-7962はアクチビン A に高い親和性で結合するため、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。そのため、薬物相互作用試験は実施しなかった[5.4: 085Q83]。さらに、2剤併用又は3剤併用する PAH 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く[5.3.3.5.1: 086H0S]、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。

2.7.2.3.6 曝露－反応関係に関する内因性及び外因性要因の評価

6MWD、PVR 及び NT-proBNP に関する E-R モデル、並びに Hgb 値の PK/PD モデルについては[2.7.2.2.4 項]に記載した。曝露－反応関係及び 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なかった[5.3.5.3.1: 086H0L]。

2.7.2.3.6.1 6MWD

年齢及びベースラインの WHO FC は、ベースラインの6MWD に対して統計学的に有意な共変量として特定された。しかし、6MWD に関する曝露―反応関係に臨床的に意味のある影響を及ぼす共変量はなかった[2.7.2.2.4.1 項]。

2.7.2.3.6.2 PVR

PAH 罹病期間、ベースラインの PVR 及びプロスタサイクリン注射剤の併用は、PVR に関する曝露－反応関係に対して統計学的に有意な共変量として特定された[5.3.5.3.1: 086H0L]。PAH 罹病期間が5年延長するごとに、PVR は約7%上昇すると予測された。ベースラインの PVR が100 dynes·sec/cm^{5}増加するごとに、MK-7962投与後の PVR は約2%低下すると予測された。プロスタサイクリン注射剤の併用により、PVR は約18%上昇すると予測された。これらの PVR の予測は、0.7 mg/kg の用量で投与した際の MK-7962の Cavg 中央値に相当する曝露量のときの結果である。これらの共変量は統計学的に有意であったが、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[2.7.2.2.4.2 項]。

2.7.2.3.6.3 NT-proBNP

NT-proBNP が300 pg/mL 未満となるまでの期間に関する曝露－反応関係に影響を及ぼす内因性

及び外因性要因はなかった[2.7.2.2.4.3 項]。

2.7.2.3.6.4 Hgb

Hgb 値のベースラインからの変化量は、鉄剤の併用群でわずかに高かった（24週時の Hgb 値のベースラインからの変化量の中央値は、鉄剤の併用群及び非併用群でそれぞれ1.88 g/dL 及び1.74 g/dL であった）。年齢、体重、性別、人種及び eGFR は、Hgb 値の変動に対して統計学的に有意な共変量ではなかった[2.7.2.2.4.4 項]。

2.7.2.3.7 QTc 延長

[2.7.2.1.7 項]で上述したとおり、臨床試験のデータから、MK-7962は QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。カテゴリカル解析の結果を[2.7.4.4.3.1 項]に示す。

2.7.2.3.8 用法及び用量の設定根拠

MK-7962の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。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の安全性と有効性のデータに基づき、この用法及び用量の妥当性は十分に確認された。

2.7.2.3.8.1 003試験の用法及び用量の設定根拠に関するシミュレーション

001試験の結果、0.3 mg/kg 及び0.7 mg/kg の MK-7962投与群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して PVR 及び6MWD に有意な改善が認められた。プラセボで補正した PVR のベースラインからの最小二乗平均の差は、MK-7962 0.7 mg/kg 群で-269.4 dynes·sec/cm^5、MK-7962 0.3 mg/kg 群で-151.1 dynes·sec/cm^{5}であった[表 2.7.3-2]。プラセボで補正した6MWD のベースラインからの最小二乗平均の差は、MK-7962 0.7 mg/kg 群で22.3 m、MK-7962 0.3 mg/kg 群で24.6 m であった[表 2.7.3-3]。安全性に関して、投与24週時の Hgb 値のベースラインからの変化量の平均値は、0.3 mg/kg 及び0.7 mg/kg いずれにおいても MK-7962群で1.2 g/dL、プラセボ群で1.5 g/dL であった。001試験の結果より、設定した MK-7962の用量調整基準によって、Hgb 値が基準値上限を上回らないよう管理可能であることが示された[5.3.5.1.1: P001]。

E-R 解析及び PK/PD 解析から、曝露量と有効性（6MWD、PVR 及び NT-proBNP）及び安全性（Hgb 値）には関連性が認められた。E-R モデルを用いたシミュレーションから、6MWD、PVR 及び NT-proBNP に関して臨床的に意味のある目標を達成する確率は、0.3 mg/kg 投与に比べ、0.7 mg/kg 投与の方が高いことが示唆された。Hgb 値に関する PK/PD モデルから、0.7 mg/kg で Hgb 値の上昇は許容可能と予測された。したがって、第Ⅲ相試験の用量として0.7 mg/kg を選択した。

さらに、シミュレーションの結果から、0.7 mg/kg 投与開始後21日間における Hgb 値が18 g/dL 以上かつベースラインから2 g/dL 以上増加する患者の割合は、0.3 mg/kg 投与時と比較して高いことが示唆された。

以上のことから、第Ⅲ相試験である003試験では、適切な用量調整基準を設定した上で開始用量0.3 mg/kg、維持用量0.7 mg/kg Q3W で投与することとした。

2.7.2.3.8.2　推奨用法及び用量の設定根拠

MK-7962の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。なお、Hgb 値の上昇による用量調整が必要となる場合がある［[5.3.5.1.2: P003V01] 16.1.1 項］［[5.3.5.1.2: P003V01] 10.6 項］。

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

003試験では、PAH の基礎治療に MK-7962を上乗せ投与した場合、プラセボと比較して、ベースラインからの6MWD（主要評価項目）、複合項目、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC の有意な改善が認められ、死亡リスクが有意に低下するとともに、臨床的悪化までの時間が延長した[2.7.3.2.3 項] [5.3.5.1.2: P003V01]。さらに、E-R 解析及び PK/PD 解析から、0.7 mg/kg での曝露量で6MWD、PVR 及び NT-proBNP の改善、並びに Hgb 値の上昇の最大反応に近づくことが示され、承認申請にかかる推奨用法及び用量である0.7 mg/kg の適切性が裏付けられた。MK-7962の薬物動態、曝露－反応関係及び PK/PD 関係に臨床的に意味のある影響を及ぼす内因性及び外因性要因は認められなかったため、全対象集団で同一の用法及び用量（開始用量0.3 mg/kg、維持用量0.7 mg/kg）を設定することは適切と考えられた。

2.7.2.3.8.3　日本人 PAH 患者集団における推奨用法及び用量の設定根拠

日本人被験者（019試験及び020試験）データを加えて、母集団薬物動態解析を再度実施した結果、日本人と非日本人被験者との間で薬物動態に明確な人種差は認められなかった[2.7.2.3.3.6 項]。さらに、日本人患者にお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[2.7.3.3.3 項]、020試験において日本人特有の安全性に関する懸念はなかった[2.7.4.5.1 項] [5.3.5.2.3: P020V01]。したがって、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。

2.7.2.3.9　皮下投与部位の影響の評価

皮下投与部位（腹部、大腿部、上腕部）の影響は評価していない。001試験、002試験、003試験

及び020試験では、これら3カ所すべての注射部位を使用した。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性の評価

2.7.2.4.1.1 免疫原性の評価方法及び分析方法

免疫原性の評価方法及び生体試料分析法の詳細は、ISI の5項に記載している[5.3.5.3.2: ISI]。

多段階分析法を用いて、MK-7962の免疫原性を評価した。最初に、スクリーニング分析及び確認分析から構成される高感度かつ MK-7962の影響を受けにくい ADA 分析法により血清試料を評価した。その後、ADA 陽性試料の抗体価及び NAb 活性を評価した。

MK-7962の臨床開発では、バリデートされた2つの ADA 分析法を使用した。ADA 分析法のバリデーション及び試料分析は、それら実施当時の規制当局のガイドラインに基づいて実施した[5.4: 043X68]。同様に、海外第Ⅲ相試験における試験内カットポイントの適格性も評価し[5.4: 055QZW]、その妥当性を確認した上で第Ⅲ相試験の試料分析に用いた（偽陽性率は003試験で7.1%[5.3.1.4.11: 0869BH]、020試験で6.5%[5.3.1.4.12: 08ML86]であり、規制当局の許容範囲である2%～11%の範囲内）[5.4: 083PJB]。

MK-7962の臨床開発では、ADA 陽性が確認された試料での中和活性を評価するために3つの NAb 分析法を開発し、その適格性評価とバリデーションを実施した。第1世代の NAb 分析法は細胞を用いたレポーターアッセイであった。この分析法の感度及び精度は、臨床試験で使用することを保証するには不十分であった[5.3.1.4.13: 08230P]。第2世代の NAb 分析法は競合リガンド結合法であり、マウスモノクローナル抗体を陽性対照として用いてバリデートしたところ、感度は 207 ng/mL であった[5.3.1.4.14: 08230K]。しかし、この NAb 分析法の無影響濃度（drug tolerance level）が低く、試験試料中の薬物濃度がこの level を上回るため、NAb 活性を誤って分類した可能性が示唆された。そのため、003試験及び進行中の臨床試験用に第3世代の NAb 分析法を開発し、バリデーションを実施した[5.3.1.4.15: 0865LQ]。第3世代の NAb 分析法は、SPEAD の前処理を組み込んだ競合リガンド結合法である。SPEAD の導入により、MK-7962の試料中濃度が19,800 ng/mL を超えても NAb 陽性対照での感度は255 ng/mL であり、分析能が改善された。

第2世代の NAb 分析法は、001試験及び002試験で用いられ、第3世代の NAb 分析法は003試験及び020試験で用いられた。

2.7.2.4.1.2 免疫原性の結果

001試験、002試験及び003試験において MK-7962を投与された被験者のうち、MK-7962投与後に1回以上 ADA の結果が得られた被験者を評価可能な被験者とし、免疫原性の評価に含めた。001試験、002試験及び003試験での評価可能な被験者数は287例であった。ADA 発現割合、ADA 抗体価

及び NAb 発現割合の免疫原性の結果は、ISI の7項で詳細に考察した[5.3.5.3.2: ISI]。また、020試験の免疫原性の結果も評価した[5.3.5.2.3: P020V01]。免疫原性の結果を以下に要約する。

001試験及び002試験を併合すると、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、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[5.3.5.3.2: ISI]。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［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 50］。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［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 51］。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 NAb 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。大部分の ADA は、MK-7962の初回投与直後に検出され、ADA 発現時期の中央値は MK-7962の1回目投与後約3週間であった。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。また、ADA の抗体価の中央値は、40（範囲：<20～640）（001試験及び002試験の併合）、40（<20～2,560）（003試験）又は20（<20～640）（020試験）[5.3.5.2.3: P020V01]であった。

2.7.2.4.1.3　免疫原性の臨床上の影響

第Ⅱ相試験（001試験及び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（Hgb 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。以下に要約するように、MK-7962に対する ADA 又は NAb の発現は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。詳細な解析は、ISI の8項[5.3.5.3.2: ISI]及び[5.3.5.2.3: P020V01]に記載した。

- 第Ⅱ相試験併合データ、及び003試験それぞれの試験データを検討したところ、ADA 又は NAb の陽性／陰性別の薬物動態プロファイル、MK-7962の Ctrough 及びクリアランスに臨床的に意味のある差は認められなかった［[5.3.5.3.2: ISI] Figure 13及び Figure 14］。同様な結果が020試験でも得られた［[5.3.5.2.3: P020V01] Figure 14.2.2-1］。母集団薬物動態モデルを用いて、クリアランス及び Vc に対する時間依存的共変量として ADA を評価したところ、いずれのパラメータに対しても有意な共変量ではないことが示された[5.3.3.5.1: 086H0S]。
- 第Ⅱ相試験併合データ、及び003試験と020試験それぞれの試験データを検討したところ、ADA 発現の有無は、Hgb 値の経時変化に影響を及ぼさないことが示唆された［[5.3.5.3.2: ISI] Figure 15］［[5.3.5.2.3: P020V01] Figure 14.5.1-3］。
- 第Ⅱ相試験併合データ、及び003試験と020試験それぞれの試験データを検討したところ、

ADA 陽性 NAb 陰性、ADA 陽性 NAb 陽性、ADA 陰性の3つの部分集団での6MWD、PVR 及び NT-proBNP の改善は類似していた［[5.3.5.3.2: ISI] Figure 19、Figure 20及び Figure 21］［[5.3.5.2.3: P020V01] Figure 14.2.2-3、Figure 14.2.2-4及び Figure 14.2.2-6］。

- 特定の過敏症の有害事象について、第Ⅱ相試験併合データ、及び003試験と020試験それぞれの試験データをそれぞれ検討したところ［[5.3.5.3.2: ISI] Table 21］［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.5.2-4］、ADA に起因した臨床的に意味のある安全性所見は認められなかった。

2.7.2.5　結論

- MK-7962の薬物動態は広い用量範囲で線形性を示し、クリアランス及び分布容積は低く、ばらつきは中程度であった。MK-7962の t1/2の幾何平均は約21日である。
- 母集団薬物動態解析の結果、体重及びベースラインでのアルブミン値が薬物動態パラメータに影響を及ぼすことが示された。
  - MK-7962の薬物動態に対する体重の影響を踏まえ、単位体重に基づく投与レジメンを採用することとした。
  - ベースラインでのアルブミン値の影響の程度は臨床的に意味のあるものではない。
  - その他の内因性要因（年齢、性別、人種、腎機能障害及び肝機能障害等）及び外因性要因（併用薬等）は MK-7962の曝露量に影響を及ぼさなかった。
  - 単位体重に基づく用量以外の用量調整は不要である。
- 6MWD、PVR 及び NT-proBNP に関する曝露－反応関係並びに Hgb 値に関する PK/PD 関係は、0.7 mg/kg 投与時の MK-7962の曝露量付近で最大効果に近づいた。
- MK-7962の臨床開発では、第Ⅱ相試験、003試験及び020試験で MK-7962の投与を受けた PAH 患者のそれぞれ10.4%、27.0%及び39.1%で ADA が発現した。PAH 患者を対象とした試験では、ADA の発現は MK-7962の曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。
- MK-7962では臨床的に問題となる QTc 延長は認められなかった。
- 成人 PAH 患者（WHO 第1群）の治療には、開始用量0.3 mg/kg、維持用量0.7 mg/kg Q3W の投与が推奨される。日本人と非日本人被験者で薬物動態は概して同様であり、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ており、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から、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。

目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.3　臨床的有効性
2.7.3.1　背景及び概観
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験のデザイン及び設定根拠の概要
2.7.3.1.2　有効性解析及び統計解析手法
2.7.3.2　個々の試験結果の要約
2.7.3.2.1　非日本人 PAH 患者を対象とした第II相二重盲検試験（001試験）
2.7.3.2.1.1　被験者の内訳
2.7.3.2.1.2　人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.3.2.1.3　有効性の結果
2.7.3.2.2　非日本人 PAH 患者を対象とした第II相非盲検試験（002試験）
2.7.3.2.2.1　被験者の内訳
2.7.3.2.2.2　人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.3.2.2.3　有効性の結果
2.7.3.2.3　非日本人 PAH 患者を対象とした第III相二重盲検試験（003試験）
2.7.3.2.3.1　被験者の内訳
2.7.3.2.3.2　人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.3.2.3.3　有効性の結果
2.7.3.2.4　日本人 PAH 患者を対象とした第III相非盲検試験（020試験）
2.7.3.2.4.1　被験者の内訳
2.7.3.2.4.2　人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.3.2.4.3　有効性の結果
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.3.3.1　試験対象集団
2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討
2.7.3.3.2.1　Week 24の6MWD のベースラインからの変化量
2.7.3.3.2.2　Week 24の複合項目の改善
2.7.3.3.2.3　Week 24の PVR のベースラインからの変化量
2.7.3.3.2.4　Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量
2.7.3.3.2.5　Week 24の WHO FC のベースラインからの変化
2.7.3.3.2.6　死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間
2.7.3.3.2.7　Week 24の簡易版 French Risk Score による低リスクスコア
2.7.3.3.2.8　Week 24の心エコー検査パラメータのベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.9　Week 24の血行動態パラメータのベースラインからの変化量
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較
2.7.3.3.3.1　Week 24の6MWD、PVR 及び NT-proBNP のベースラインからの変化量
2.7.3.4　推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析
2.7.3.4.1　推奨用法及び用量
2.7.3.4.2　有効性に関する曝露－反応関係の結果
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性
2.7.3.6　有効性の結論
2.7.3.7　付録

表一覧

表 2.7.3-1　PAH 患者を対象に MK-7962の有効性を評価した臨床試験一覧
表 2.7.3-2　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 2.7.3-3　Week 24の6MWD のベースラインからの変化量（評価可能集団）（001試験）
表 2.7.3-4　Placebo-Crossed Analysis：Month 18～24時の PVR のベースラインからの変化量（FAS-E）（Standard Multiple Imputation）　（001試験）
表 2.7.3-5　End of Period の VO_2 max（評価可能集団）（002試験）
表 2.7.3-6　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 2.7.3-7　Week 24の複合項目の改善（FAS）（003試験）
表 2.7.3-8　Week 24の PVR のベースラインからの変化量（FAS）　（Standard Multiple Imputation）（003試験）
表 2.7.3-9　Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量（FAS）　（Standard Multiple Imputation）（003試験）
表 2.7.3-10　Week 24の WHO FC のベースラインからの改善（FAS）（003試験）
表 2.7.3-11　死亡又は最初の臨床的悪化のイベント（FAS）（003試験）
表 2.7.3-12　Week 24の低リスクスコアのベースラインからの変化量（FAS）（003試験）
表 2.7.3-13　Week 24の PVR のベースラインからの変化量（FAS）（020試験）
表 2.7.3-14　Week 24の6MWD のベースラインからの変化量（FAS）（020試験）
表 2.7.3-15　Week 24の WHO FC のベースラインからの変化（FAS）（020試験）
表 2.7.3-16　Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量（FAS）（020試験）
表 2.7.3-17　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 2.7.3-18　Week 24の複合項目の改善（FAS）　（003試験、001試験、003/001試験併合、002試験）
表 2.7.3-19　Week 24の PVR 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 2.7.3-20　Week 24の NT-proBNP 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 2.7.3-21　Week 24の WHO FC のベースラインからの改善（FAS）　（003試験、001試験、003/001試験併合、002試験）
表 2.7.3-22　死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間（FAS）　（003試験、001試験、003/001試験併合、002試験）
表 2.7.3-23　Week 24の低リスクスコアのベースラインからの変化量（FAS）　（003試験、001試験、003/001試験併合、002試験）

図一覧

図 2.7.3-1　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 2.7.3-2　Month 18～24時までの6MWD のベースラインからの変化量（FAS）（Standard Multiple Imputation）（001試験）
図 2.7.3-3　Month 18～24時までの WHO FC がベースラインから改善した被験者の割合の推移（FAS）（001試験）
図 2.7.3-4　Month 18～24時までの NT-proBNP のベースラインからの変化量（FAS）（Standard Multiple Imputation）（001試験）
図 2.7.3-5　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）
図 2.7.3-6　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）（003/001試験併合）
図 2.7.3-7　Week 24の6MWD のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（003/001試験併合）
図 2.7.3-8　Week 24の PVR のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（003/001試験併合）
図 2.7.3-9　Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）　（003/001試験併合）

付録一覧

付録 2.7.3-1　Week 24の複合項目の改善（FAS）（020試験）
付録 2.7.3-2　死亡又は最初の臨床的悪化のイベント（FAS）（020試験）
付録 2.7.3-3　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）（020試験）
付録 2.7.3-4　Week 24の PVR のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（020試験）
付録 2.7.3-5　Week 24の6MWD のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（020試験）
付録 2.7.3-6　Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（020試験）
付録 2.7.3-7　Week 54の解析時：6MWD のベースラインからの経時的変化（FAS）（020試験）
付録 2.7.3-8　Week 54の解析時：WHO FC のベースラインからの経時的変化（FAS）（020試験）
付録 2.7.3-9　Week 54の解析時：死亡又は最初の臨床的悪化のイベント（FAS）（020試験）
付録 2.7.3-10　Week 54の解析時：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）（020試験）
付録 2.7.3-11　Week 54の解析時：Week 24の6MWD のベースラインからの変化量（FAS）（020試験）
付録 2.7.3-12　Week 54の解析時：Week 24の6MWD のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（020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
6MWT	6-minute walk test	6分間歩行テスト
ACE-011 MK MK-7962	Sotatercept	－
ANCOVA	Analysis of covariance	－
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review	－
Ca-vO2	Arteriovenous O2 content difference, Oxygen Content Difference (Arterial-Venous)	動静脈酸素含有量較差
CI	Confidence interval	信頼区間
CO	Cardiac output	心拍出量
CO2	Carbon dioxide	二酸化炭素
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	－
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
EOT	End of treatment	治験薬投与終了時
EQ-5D-5L	EuroQoL － 5 Dimension － 5 Level	－
E-R	Exposure-response	曝露－反応
ESV	End-systolic volume	収縮終末期容量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-E	Full analysis set for the Extension Period	延長期の FAS
FC	Functional class	機能分類
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
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	－
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
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PCS	Physical component score	身体的側面スコア
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PDE5	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ5
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PPS	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PPS-E	Per protocol set for the Extension Period	延長期の PPS
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
QoL	Quality of life	－
RAP	Right atrial pressure	右心房圧

RHC	Right heart catheterization	右心カテーテル
RV EDA	Right ventricular end-diastolic area	右室拡張末期面積
RV EDV	Right ventricular end-diastolic volume	右室拡張末期容積
RV EF	Right ventricular ejection fraction	右室駆出分画（率）
RV ESA	Right ventricular end-systolic area	右室収縮末期面積
RV ESV	Right ventricular end-systolic volume	右室収縮末期容積
RV FAC	Right ventricular fractional area change	右室内腔面積変化率
RV mass	－	右室心筋重量
RV PA	Right Ventricular Pulmonary Artery	右室肺動脈
RV SV	Right ventricular stroke volume	右室1回拍出量
RV SVI	Right ventricular stroke volume index	右室1回拍出量係数
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SF-36	36-item Short Form Health Survey	－
sSAP	supplemental statistical analysis plan	補足的な解析計画書
SvO2	Venous Saturation of Oxygen	混合静脈血酸素飽和度
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
VAS	Visual analog scale	－
VE/VCO2	Ventilatory efficiency, Minute Ventilation/Carbon Dioxide Output	二酸化炭素換気当量
VO2 max	Peak oxygen uptake, peak VO2	最大酸素摂取量
VQ	Ventilation-perfusion	換気血流
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

成人の肺動脈性肺高血圧症（PAH）（WHO 第1群）に対する MK-7962（別名：ACE-011、Sotatercept）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（別名：A011-09試験、PULSAR 試験）、002試験（別名：A011-10試験、SPECTRA 試験）］、海外第Ⅲ相試験［003試験（別名：A011-11試験、STELLAR 試験）］及び日本人 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（020試験）のデータに基づき評価した。また、各試験の24週時（以下、Week 24）のデータを主要な有効性評価とし、Week 24以降の延長投与期データを用いて長期投与時の有効性を評価した。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の主要解析のデータカットオフ（2024年3月12日）までに利用可能なデータの評価結果[5.3.5.2.3: P020V01]を示す。さらに、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020試験の 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の評価結果を示す。

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験のデザイン及び設定根拠の概要

PAH 患者を対象に MK-7962の有効性を評価した試験（001試験、002試験、003試験及び020試験）の概要を以下及び[表 2.7.3-1]に示す。PAH 以外の疾患を対象とした試験も含め、本申請資料に使用した MK-7962の全ての試験の概要は[表2.7.6.1-1]に示す。

海外第Ⅱ相試験の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（6MWD、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC 等）を用いて MK-7962（0.3 mg/kg 又は0.7 mg/kg を Q3W で皮下投与。用量調整規定に基づき増減）の治療効果を評価するプラセボ対照二重盲検試験であった。001試験の結果を踏まえて、その後の第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 Q3W で皮下投与）を設定した[2.7.2.1.10項]。海外第Ⅲ相試験の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った。001試験では主要評価項目を PVR、副次評価項目を6MWD、WHO FC、NT-proBNP、TAPSE、臨床的悪化及び QoL（CAMPHOR、SF-36）とし、003試験では主要評価項目を6MWD、副次評価項目を複合項目、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、簡易版 French Risk Score による低リスクスコア及び QoL［PAH-SYMPACT®質問票（身体的影響ドメインスコア、心肺症状ドメインスコア及び認知的／感情的影響ドメインスコア）］とした。各試験の評価項目の詳細については[表 2.7.3-1] [2.7.6.3.1.1 項] [2.7.6.3.1.2 項]及び治験総括報告書（[5.3.5.1.1: P001] 16.1.1項）（[5.3.5.1.2: P003V01] 16.1.1項）に示す。001試験及び003試験の対象集団は、PAH 基礎治療を受けている18歳以上の非日本人 PAH 成人患者のうち、WHO FC Ⅱ度又はⅢ度の被験者とした。PAH 基礎治療は、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、プロスタサイクリン誘導体

又はプロスタサイクリン受容体作動薬のいずれかを1剤、2剤又は3剤併用で、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こととした。いずれの試験もスクリーニング時に実施した RHC によるベースラインの PVR が400 dynes･sec/cm^5（5 Wood unit）以上を満たす被験者を組み入れた。また、ベースラインの6MWD が、001試験では150 m 以上550 m 以下、003試験では150 m 以上500 m 以下を満たす被験者を組み入れた。試験期間については、いずれの試験も24週間の主要投与期（プラセボ対照二重盲検期）及び延長投与期を設定した。001試験の延長投与期については、全ての被験者が延長投与期の主要な評価［3回目の右心カテーテル（RHC）による PVR 評価（当該評価時期の許容範囲：Month 18～24）］を完了した後に盲検解除され、最長30ヵ月（Month 36）まで継続可能とした。適格性を満たす被験者は、長期追跡試験である004試験（別名：A011-12試験、SOTERIA 試験）への移行を許容した（[5.3.5.1.1: P001] 16.1.1項）。003試験の延長投与期については、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、二重盲検下で最長72週間継続可能とした。003試験は、最後の被験者が004試験に移行又は004試験に移行しない場合は003試験のフォローアップ期間を完了した時点で終了した（[5.3.5.1.2: P003V01] 16.1.1項）。004試験の概要については[2.7.6.3.1.4 項]に記載した。

001試験では、24週間の主要投与期開始時に WHO FC を層別因子として、MK-7962 0.7 mg/kg 群、MK-7962 0.3 mg/kg 群又はプラセボ群に1：1：1の比で無作為割付けすることとした。その後、MK-7962 0.7 mg/kg 群の検出力を増加させるために治験実施計画書を改訂し、この比を4：3：3に変更した。延長投与期では、主要投与期に MK-7962群（0.7 mg/kg 群、0.3 mg/kg 群）であった被験者は、Week 24時点で投与していた用量の MK-7962を継続し（総称：MK→MK 継続群）、プラセボ群であった被験者は、延長投与期移行時に MK-7962 0.7 mg/kg 群又は MK-7962 0.3 mg/kg 群（総称：プラセボ→MK 移行群）に1：1の比で無作為割付けし、割り付けられた用量を Q3W で皮下投与することとした。いずれの投与期でも、用量調整ガイドラインに基づき、必要に応じてMK-7962の用量を増減可能とした。全ての被験者が延長投与期の主要な評価［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）］を完了した後に盲検解除され、その後は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（[5.3.5.1.1: P001] 16.1.1項）。003試験では、ベースラインの WHO FC（Ⅱ度 vs. Ⅲ度）及び PAH 基礎治療（1剤又は2剤 vs. 3剤）を層別因子として、MK-7962群又はプラセボ群に1：1の比で無作為割付けした。MK-7962は開始用量を0.3 mg/kg とし、以降は用量調整が必要とならない限り0.7 mg/kg を Q3W で皮下投与した（[5.3.5.1.2: P003V01] 16.1.1項）。

海外第Ⅱ相試験の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あった。002試験では主要評価項目を VO_2 max、副次評価項目を iCPET による VO_2 max 以外の測定値、心臓 MRI を用いた測定値、PVR、6MWD、NT-proBNP、WHO FC 及び臨床的悪化とした。評価項目の詳細については[表 2.7.3-1] [2.7.6.3.1.3 項]及び治験総括報告書（[5.3.5.2.1: P002] 16.1.1項）に示す。002試験の対象集団は、次の点を除き003試験及び001試験の対象集団と概して同様であった。すなわち、PAH 基礎治療を受けている18歳以上の非日本人 PAH 成人患者

のうち、WHO FCⅢ度の被験者のみを対象とした。PAH 基礎治療については、1剤を併用している被験者は除外とし、2剤又は3剤併用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被験者を組み入れた。また、スクリーニング時に実施した RHC によるベースラインの PVR が320 dynes･sec/cm^5（4 Wood unit）以上（003試験及び001試験よりも低い基準）であり、ベースラインの6MWD が100 m 以上550 m 以下（003試験及び001試験より広い範囲）を満たす被験者を組み入れた（[5.3.5.2.1: P002] 16.1.1項）。試験期間については24週間の主要投与期及び延長投与期（いずれも非盲検下）を設定した。延長投与期は最長18ヵ月まで継続可能とした。ただし、治験実施計画書の改訂5版（2021年8月12日）において、延長投与期に3回目（Month 12に相当）の iCPET を完了した被験者の004試験への移行を許容した。MK-7962は開始用量を0.3 mg/kg とし、以降は用量調整が必要とならない限り0.7 mg/kg を Q3W で皮下投与した。

国内第Ⅲ相試験の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単群非盲検試験であった。評価項目の詳細については[表 2.7.3-1] [2.7.6.3.1.5項]及び治験総括報告書（[5.3.5.2.3: P020V01] 16.1.1項）に示す。020試験の対象集団は、次の点を除き003試験及び001試験の対象集団と概して同様であった。PAH 基礎治療を受けている18歳以上の日本人 PAH 成人患者のうち、WHO FC Ⅰ度～Ⅳ度を対象とした。ただし、WHO FC Ⅱ度又はⅢ度の PAH 患者を主要な対象集団として目標症例数を設定し組み入れ、評価することとした。WHO FC Ⅰ度又はⅣ度の PAH 患者は主要な対象集団の組入れ完了までに可能な限り組み入れ、その他の集団として別に評価することとした。なお、本試験において 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。PAH 基礎治療については003試験及び001試験と同様に ERA、PDE5阻害薬、sGC 刺激薬、プロスタサイクリン誘導体又はプロスタサイクリン受容体作動薬のいずれかを1剤、2剤又は3剤併用で、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被験者を組み入れた。ただし、プロスタサイクリン注射剤を使用している被験者の組入れは003試験での使用割合と大きく異ならないよう、WHO FC Ⅱ度又はⅢ度の主要な対象集団において約50%を超えないこととした。なお、ベースラインの PVR 及び6MWD に関する組入れ基準は003試験と同じ基準［PVR：400 dynes･sec/cm^5（5 Wood unit）以上、6MWD：150 m 以上500 m 以下］とした（[5.3.5.2.3: P020V01] 16.1.1項）。試験期間は24週間の主要投与期及び延長投与期（いずれも非盲検下）を設定した。延長投与期は MK-7962が日本で承認されるまで継続可能とし、020試験の被験者は004試験へ移行しないこととした。MK-7962は開始用量を0.3 mg/kg とし、以降は用量調整が必要とならない限り0.7 mg/kg を Q3W で皮下投与した。

表 2.7.3-1　　PAH 患者を対象に MK-7962 の有効性を評価した臨床試験一覧

試験番号 [資料] 施設数（実施地域）	試験デザイン、投与期間、主な組入れ基準	治験薬の投与例数	試験対象集団	主要及び副次評価項目並びにその結果
001 試験 別名： A011-09、 PULSAR 試験完了 [5.3.5.1.1: P001] 43 施設（オーストラリア、ブラジル、フランス、ドイツ、イスラエル、スペイン、英国、米国）	海外第Ⅱ相 無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検 投与期間 主要投与期（二重盲検：24 週間） 延長投与期（非盲検：最長 129 週間/30 ヵ月間） 主な組入れ基準 18 歳以上の PAH 患者（WHO FC Ⅱ度又はⅢ度） RHC によるベースラインの PVR が 400 dynes･sec/cm^5 (5 Wood unit) 以上 6MWD が 150 m 以上 550 m 以下 一定用量の PAH の基礎治療（1 剤、2 剤又は 3 剤）を受けている	主要投与期 プラセボ：32 例 MK-7962 0.3 mg/kg：32 例 MK-7962 0.7 mg/kg：42 例 延長投与期 プラセボ→MK 移行群 MK-7962 0.3 mg/kg：15 例 MK-7962 0.7 mg/kg：15 例 MK→MK 継続群 MK-7962 0.3 mg/kg：31 例 MK-7962 0.7 mg/kg：36 例 PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962 0.3 mg/kg、0.7 mg/kg 又はプラセボを Q3W で皮下投与 主要投与期に MK-7962 群であった被験者は、延長投与期でも同じ MK-7962 の用量を継続した。 主要投与期にプラセボ群であった被験者は、延長投与期では MK-7962 のいずれかの用量に 1：1 の比で無作為割付けされた。 いずれの投与期でも、用量調整規定に基づき、治験薬の用量を増減する。	性別：男性 14 例（13.2%）女性 92 例（86.8%） 年齢の中央値：48.0 歳 年齢範囲：19～80 歳 PAH の診断から無作為割付けまでの期間の平均値：7.70 年 PAH の分類： 特発性 PAH：61 例（57.5%） 結合組織病に伴う PAH：19 例（17.9%） 遺伝性 PAH：17 例（16.0%） 毒物・薬物誘発性 PAH：6 例（5.7%） 修復術施行後 1 年以上経過した単純性の先天性の体循環-肺動脈シャントを伴う PAH：3 例（2.8%） WHO FC： Ⅱ度：57 例（53.8%） Ⅲ度：49 例（46.2%） PAH の基礎治療： 1 剤：10 例（9.4%） 2 剤：37 例（34.9%） 3 剤：59 例（55.7%） プロスタサイクリン注射剤の使用：39 例（36.8%）	＜主要評価項目＞ Week 24 の PVR のベースラインからの変化量 プラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群で有意に減少した。プラセボで補正したベースラインからの変化量［最小二乗平均の差（SE）］は、0.7 mg/kg 群が -269.4 (48.48) dynes･sec/cm^5（p<0.0001）、0.3 mg/kg 群が-151.1 (49.53) dynes･sec/cm^5（p = 0.0030）であった。 ＜主な副次評価項目＞ Week 24 の 6MWD のベースラインからの変化量 プラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群で有意に延長した。プラセボで補正したベースラインからの変化量［最小二乗平均の差（SE）］は、0.7 mg/kg 群が 22.3 (13.81) m（p=0.1072）、0.3 mg/kg 群が 24.6 (13.98) m（p=0.0790）であった。 Week 24 の WHO FC のベースラインからの変化 WHO FC が 1 クラス以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（13.3%）と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群（20.0%）及び 0.3 mg/kg 群（29.6%）で高かった。 Week 24 の NT-proBNP のベースラインからの変化量 プラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群で臨床的に意味のある減少がみられた。プラセボで補正したベースラインからの変化量［最小二乗平均の差（SE）］は、0.7 mg/kg 群が-671.5 (164.71) pg/mL、0.3 mg/kg

試験番号 [資料] 施設数（実施地域）	試験デザイン、投与期間、主な組入れ基準	治験薬の投与例数	試験対象集団	主要及び副次評価項目並びにその結果
				群が-812.1 (169.45) pg/mL であった。 ＜延長投与期＞ プラセボ→MK 移行群における有効性解析（Placebo-crossed efficacy analysis） Month 18-24†のプラセボ→MK 移行群において、PVR、6MWD 及び WHO FC はベースラインからの有意な改善が認められた。 PVR のベースラインからの変化量［平均値（SE）］: -223.2 (57.45) dynes・sec/cm^5（p<0.0001） 6MWD のベースラインからの変化量［平均値（SE）］: 60.5 (13.21) m, p<0.0001 WHO FC のベースラインからの変化量［平均値（SD）］: -0.6 [0.74]（p<0.0001） 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 analysis） Month 18-24†のプラセボ→MK 移行群と MK→MK 継続群の有効性の比較の解析では、PVR の改善について MK→MK 継続群とプラセボ→MK 移行群との間に有意差は認められなかった。 6MWD 及び WHO FC の改善について、MK→MK 継続群とプラセボ→MK 移行群との間に違いは認められなかった。
002 試験 別名： A011-10、SPECTRA 試験完了 [5.3.5.2.1: P002] 2 施設（米国）	海外第Ⅱ相 非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検 投与期間 主要投与期（非盲検：24 週間）延長投与期（非盲検：最長 72 週間/18 ヵ月）	主要投与期 MK-7962：21 例 延長投与期 MK-7962：20 例 PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962（開始用量	性別：男性 4 例（19.0%）女性 17 例（81.0%） 年齢の中央値：44.0 歳 年齢範囲：21～70 歳 PAH の診断から治験薬初回投与までの期間の平均値：6.0 年 PAH の分類： 特発性 PAH：14 例（66.7%） 結合組織病に伴う PAH：6 例	＜主要評価項目＞ End of Period‡の VO_2 max のベースラインからの変化量 ベースラインから有意に改善した。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 1.28 (2.628) mL/min/kg（p=0.0624）であった。 ＜主な副次評価項目＞ End of Period の MRI に基づく RVSV のベース

試験番号 [資料] 施設数（実施地域）	試験デザイン、投与期間、主な組入れ基準	治験薬の投与例数	試験対象集団	主要及び副次評価項目並びにその結果
	主な組入れ基準 18 歳以上の PAH 患者（WHO FC Ⅲ度） RHC によるベースラインの PVR が 320 dynes･sec/cm^5（4 Wood unit）以上 6MWD が 100 m 以上 550 m 以下 一定用量の PAH の基礎治療（2 剤又は 3 剤）を受けている	0.3 mg/kg、目標用量 0.7 mg/kg）を Q3W で皮下投与 延長投与期では主要投与期からの MK-7962 の用量を継続して投与した。 いずれの投与期でも、用量調整規定に基づき、治験薬の用量を増減する。	（28.6%） 遺伝性 PAH：1 例（4.8%） PAH の基礎治療： 2 剤：10 例（47.6%） 3 剤：11 例（52.4%） プロスタサイクリン注射剤の使用：12 例（57.1%）	ラインからの変化量 ベースラインからの改善は認められなかった。 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は -27.306（26.5786） mL であった。 End of Period の PVR,、6MWD、NT-proBNP 及び WHO FC のベースラインからの変化量 ベースラインからの改善が PVR、6MWD、NT-proBNP 及び WHO FC で認められた。 PVR のベースラインからの変化量の平均値（SD）：-230.281 (216.3682) dynes･sec/cm^5 6MWD のベースラインからの変化量の平均値（SD）：66.35 (85.659) m NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値（SD）：-623.1 (840.56) pg/mL WHO FC のベースラインからの変化量の平均値（SD）：-0.76 (0.903) ＜延長投与期＞ End of Period に認められた VO_2 max のベースラインからの改善は、Month 12 まで維持された。 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 1.83 (2.926) mL/min/kg（p=0.0298）であった。 End of Period に認められた PVR、6MWD 及び WHO FC のベースラインからの改善は、Month 12 まで維持された。 PVR のベースラインからの変化量の平均値（SD）：-180.160 (194.5108) dynes･sec/cm^5 6MWD のベースラインからの変化量の平均値（SD）：98.63 (99.683) m WHO FC のベースラインからの変化量の平均値（SD）：-1.06 (0.680)
003 試験 別名：	海外第Ⅲ相 無作為化、プラセボ対照、多施	MK-7962：163 例 プラセボ：160 例	性別：男性 67 例（20.7%） 女性 256 例（79.3%）	主要解析（データカットオフ:2022/8/26） ＜主要評価項目＞

試験番号 [資料] 施設数（実施地域）	試験デザイン、投与期間、主な組入れ基準	治験薬の投与例数	試験対象集団	主要及び副次評価項目並びにその結果
A011-11、 STELLAR 試験完了 主要解析 [5.3.5.1.2: P003V01] 試験終了時解析 [5.3.5.1.3: P003] 91 施設（アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、セルビア、韓国、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、米国）	設共同、二重盲検 投与期間 主要投与期（二重盲検：24 週間） 延長投与期（二重盲検：最長 72 週間） 主な組入れ基準 18 歳以上の PAH 患者（WHO FC Ⅱ度又はⅢ度） RHC によるベースラインの PVR が 400 dynes･sec/cm^5（5 Wood unit）以上 6MWD が 150 m 以上 500 m 以下 一定用量の PAH の基礎治療（1 剤、2 剤又は 3 剤）を受けている	PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962（開始用量 0.3 mg/kg、目標用量 0.7 mg/kg）又はプラセボを Q3W で皮下投与 延長投与期では主要投与期からの投与群（MK-7962 又はプラセボ）を継続した。延長投与期は、最後に無作為割付された被験者が主要投与期を完了するまで又は最長 72 週間までとし、最後に無作為割付された被験者が主要投与期を完了した時点で盲検解除した。 いずれの投与期でも、用量調整規定に基づき、治験薬の用量を増減する。	年齢の中央値：48.0 歳 年齢範囲：18～82 歳 PAH の診断から無作為割付けまでの期間の平均値：8.76 年 PAH の分類： 特発性 PAH：189 例（58.5%） 結合組織病に伴う PAH：48 例（14.9%） 遺伝性 PAH：59 例（18.3%） 毒物・薬物誘発性 PAH：11 例（3.4%） 修復術施行後 1 年以上経過した単純性の先天性の体循環-肺動脈シャントを伴う PAH：16 例（5.0%） WHO FC： Ⅱ度：157 例（48.6%） Ⅲ度：166 例（51.4%） PAH の基礎治療： 1 剤：13 例（4.0%） 2 剤：112 例（34.7%） 3 剤：198 例（61.3%） プロスタサイクリン注射剤の使用：129 例（39.9%）	Week 24 の 6MWD のベースラインからの変化量 プラセボ群と比較して MK-7962 群で有意に改善した［群間差の中央値（Hodges-Lehmann 法による位置パラメータのシフト）（ASE）：40.8 (6.79) m、p<0.001］。 ＜主な副次評価項目＞ Week 24 の複合項目の改善 複合項目の改善§を達成した患者の割合は、プラセボ群（10.1%）と比較して MK-7962 群（38.9%）で有意に高かった（p<0.001）。 §複合項目の改善の定義は、6MWD が 30 m 以上延長し、NT-proBNP が 30%以上低下又は NT-proBNP 300 ng/L 未満を維持／達成し、かつ WHO FC が改善する又は WHO FC Ⅱ度を維持することとした。 Week 24 の PVR のベースラインからの変化量 プラセボ群と比較して MK-7962 群で有意に減少した［群間差の中央値（Hodges-Lehmann 法による位置パラメータのシフト）（ASE）：-234.6 (27.45) dynes･sec/cm^5、p<0.001］。 Week 24 の NT-proBNP のベースラインからの変化量 プラセボ群と比較して MK-7962 群で有意に減少した［群間差の中央値（Hodges-Lehmann 法による位置パラメータのシフト）（ASE）：-441.6 （67.33）pg/mL、p<0.001］。 Week 24 の WHO FC のベースラインからの変化 WHO FC が 1 クラス以上改善した被験者の割

C Confidential

試験番号 [資料] 施設数（実施地域）	試験デザイン、投与期間、主な組入れ基準	治験薬の投与例数	試験対象集団	主要及び副次評価項目並びにその結果
				合は、プラセボ群（13.8%）と比較して MK-7962 群（29.4%）で有意に高かった（p<0.001）。 死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間 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%CI：0.076～0.347）。 なお、主要解析時にイベントなしと判定された 1 例（MK-7962 群）が、データカットオフ後の追加情報により、イベントありと再判定された。試験終了時解析において、この変更を反映した主要解析時の死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクに対する感度解析を行った結果、ハザード比は 0.183（95%CI：0.089～0.378）であった。 Week 24 の簡易版 French Risk Score による低リスクスコア ベースラインと比較して低リスクスコアを維持又は達成した患者の割合は、プラセボ群（18.2%）と比較して MK-7962 群（39.5%）で有意に高かった（p<0.001）。 Week 24 の 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 PAH-SYMPACT®質問票の身体的影響ドメインスコアは、プラセボ群と比較して MK-7962 群で有意な改善を示した［群間差の中央値（Hodges-Lehmann 法による位置パラメータのシフト）（ASE）：-0.26（0.115）、p=0.010］。 PAH-SYMPACT®質問票の心肺症状ドメインス

試験番号 [資料] 施設数（実施地域）	試験デザイン、投与期間、主な組入れ基準	治験薬の投与例数	試験対象集団	主要及び副次評価項目並びにその結果
				コアは、プラセボ群と比較して MK-7962 群で有意な改善を示した［群間差の中央値（Hodges-Lehmann 法による位置パラメータのシフト）（ASE）：-0.13（0.062）、p=0.028］。 試験終了時解析（データカットオフ:2022/12/6） 6MWD 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。 NT-proBNP 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。 WHO FC がベースラインから改善した被験者の割合は、Week 24 以降もプラセボ群と比較して MK-7962 群で高かった。 死亡又は最初の臨床的悪化のイベントについて、主要解析時以降、新たに MK-7962 群でイベントありと判定された被験者は、1 例のみであり、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、プラセボ群 26.3%と比較して MK-7962 群 6.7%で低かった。 ベースラインと比較して低リスクスコア（簡易版 French Risk Score による）を維持又は達成した被験者の割合は、Week 24 以降もプラセボ群と比較して MK-7962 群で高かった。
020 試験 実施中 [5.3.5.2.3: P020V01] [5.3.5.2.4: P020_Stat_report] 17 施設（日本）	国内第Ⅲ相 非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検 投与期間 主要投与期（非盲検：24 週間）延長投与期（非盲検：MK-7962 の承認まで） 主な組入れ基準 18 歳以上の PAH 患者［WHO	MK-7962：46 例 PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962（開始用量 0.3 mg/kg、目標用量 0.7 mg/kg）を Q3W で皮下投与 延長投与期では主要投与期からの MK-7962 の用量を継続して投与した。 いずれの投与期でも、用量調	性別：男性 12 例（26.1%）女性 34 例（73.9%） 年齢の中央値：44.0 歳 年齢範囲：20～80 歳 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 PAH の分類： 特発性 PAH：25 例（54.3%） 結合組織病に伴う PAH：5 例（10.9%） 遺伝性 PAH：10 例（21.7%）	主要解析（データカットオフ:2024/3/12） ＜主要評価項目＞ Week 24 の PVR のベースラインからの変化量 ベースラインからの変化量の Hodges-Lehman 法に基づく位置パラメータの推定値（以下、「ベースラインからの変化量の推定値」と表記）は -99.2 dynes･sec/cm^5（95%CI：-129.6～-68.4）であり、ベースラインからの改善を示した。 ＜副次評価項目＞ Week 24 の 6MWD のベースラインからの変化

試験番号 [資料] 施設数（実施地域）	試験デザイン、投与期間、主な組入れ基準	治験薬の投与例数	試験対象集団	主要及び副次評価項目並びにその結果
	FC Ⅱ度又はⅢ度（主要な解析対象集団）及びⅠ度又はⅣ度（その他の集団）］ ベースラインの RHC による PVR が 400 dynes･sec/cm^5（5 Wood unit）以上 6MWD が 150 m 以上 500 m 以下 一定用量の PAH の基礎治療（1 剤、2 剤又は 3 剤）を受けている	整規定に基づき、治験薬の用量を増減する。	毒物・薬物誘発性 PAH：0 例（0.0%） 修復術施行後 1 年以上経過した単純性の先天性の体循環-肺動脈シャントを伴う PAH：6 例（13.0%） WHO FC： Ⅱ度：29 例（63.0%） Ⅲ度：17 例（37.0%） Ⅰ度及びⅣ度は組入れられなかった。 PAH の基礎治療： 1 剤：0 例（0.0%） 2 剤：3 例（6.5%） 3 剤：43 例（93.5%） プロスタサイクリン注射剤の使用：21 例（45.7%）	量 ベースラインからの変化量の推定値は 41.8 m（95%CI：27.8～55.5）であり、ベースラインからの改善を示した。 Week 24 の WHO FC のベースラインからの変化 ベースラインから改善した被験者の割合は 19.6%であった。 Week 24 の NT-proBNP のベースラインからの変化量 ベースラインからの変化量の推定値は -48.5 pg/mL（95%CI：-77.0～-24.8）であり、ベースラインからの改善を示した。 Week 54 の解析（データカットオフ：2024/10/8） 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た。 有効性の主要な解析時までに報告された臨床的悪化のイベントの 1 例以外に、死亡又は臨床的悪化のイベントを発現した被験者はいなかった。

6MWD=6分間歩行距離、ASE=asymptotic standard error、FC=機能分類、LS=Least squares、NT-proBNP=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=肺動脈性肺高血圧症、PVR=肺血管抵抗、Q3W=3週間間隔、RHC=右心カテーテル検査、RV SV=右室1回拍出量、SD=標準偏差、SE=標準誤差、VO_2 max=最大酸素摂取量、WHO=世界保健機関

† 延長投与期の解析［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 analysis）及びプラセボ→MK 移行群における有効性解析（placebo-crossed efficacy analysis）］は、全ての被験者が延長投与期の主要な評価［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）］を完了した後、又は早期治験薬投与終了来院を完了した後に実施した。

‡End of Period の定義は、Week 24、早期投与中止来院時又は Week 24 から 12 週間以内の来院時（COVID 19 のパンデミックによる影響を受けた患者の来院）とした。

C Confidential

2.7.3.1.2　有効性解析及び統計解析手法

統計解析計画

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、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。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。

001試験、002試験、003試験、001試験及び003試験の併合データ（以下、003/001試験併合）並びに020試験の有効性解析の概要を以下に記載した。また、個々の試験の統計解析手法の概要については[2.7.6.3.1.1.1 項] [2.7.6.3.1.3.1 項] [2.7.6.3.1.2.1 項]及び[2.7.6.3.1.5.1 項]に記載した。詳細は001試験、002試験、003試験の 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 003/001 試 験 併 合 の iSAP[5.3.5.3.4: iSAP_E]、並びに020試験の sSAP（[5.3.5.2.3: P020V01] 16.1.1項、16.1.9項）を参照のこと。

また、001試験、002試験、003試験及び003/001試験併合における複合項目の改善の評価項目について、海外規制当局の助言に基づき、複合項目の改善の定義を変更し、事後解析を実施した。変更した定義は、複合項目を構成する3つの基準のうち「NT-proBNP の30%以上の改善」の基準を除く、次の2つの基準「6MWD の30 m 以上の延長」及び「WHO FC が1クラス以上改善又はWHO FC Ⅱ度の維持」を満たす場合とした。

001試験

24週間の主要投与期では、特に指定がない限り、全ての有効性評価項目について評価可能集団と FAS を用いて解析した。主要解析対象集団は評価可能集団とし、主要評価時点は Week 24とした。

延長投与期では、特に指定がない限り、全ての有効性評価項目について FAS-E 及び PPS-E を用いて解析した。延長投与期の主要解析対象集団は FAS-E とした。

各解析対象集団の定義は以下の通りとした。

有効性解析対象集団		定義
主要投与期	FAS	無作為化され、治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者
	評価可能集団	FAS のうち、主要投与期間中に同一用量を6回以上投与され、かつ、PVR 評価をベースラインに加え主要投与期後又は EOT に受けた被験者 治験薬を減量した被験者のデータは、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
	PPS	FAS のうち、主要投与期を完了し、主要投与期後の PVR 評価を有し、治験実施計画書からの重要な逸脱（主要な選択除外基準の逸脱、RHC 及び 6MWD といった重要な手順の不履行、24週間以内の2回連続した休薬、及び治療の有効性に大きな影響を与えるその他の逸脱）がなかった被験者
延長投	FAS-E	延長投与期に移行した全ての FAS の被験者

与期	PPS-E	FAS-E のうち、延長投与期に移行し、延長投与期の PVR 評価を有し、3回目の RHC 実施期間（Month 18～24）中に RHC 及び6MWD といった重要な手順の不履行がなく、3回目の RHC 前に連続3回の投与を実施した全ての被験者を含む。また、治療の有効性に大きな影響を与えるその他の逸脱がなかった被験者

主要投与期及び延長投与期における投与群の定義は以下の通りとした。

主要投与期の投与群	延長投与期の投与群	延長投与期の有効性解析における群の呼称
MK-7962 0.3 mg/kg 群	MK-7962 0.3 mg/kg 継続群	MK→MK 継続群（continued sotatercept treatment group）
MK-7962 0.7 mg/kg 群	MK-7962 0.7 mg/kg 継続群	
プラセボ群	プラセボから MK-7962 0.3 mg/kg へ移行した群	プラセボ→MK 移行群（placebo-crossed treatment group）
	プラセボから MK-7962 0.7 mg/kg へ移行した群	

延長投与期の主な評価時点は、Month 18～24時［3回目の 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（Delayed-start efficacy analyses）	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。
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。

002試験

特に指定がない限り、全ての有効性評価項目について評価可能集団及び FAS を用いて解析した。主要解析対象集団は評価可能集団とした。各解析対象集団の定義は以下の通りとした。

有効性解析対象集団	定義
FAS	試験に組み入れられ、治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者
評価可能集団	FAS のうち、主要投与期を完了し、Week 24時点で iCPET 評価及び心臓 MRI を受け、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められない被験者

症例数及び非盲検試験デザインであることを考慮し、統計解析は主として記述的に評価することとした。

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。

延長投与期の評価時点は、Month 12［3回目の iCPET を完了した時点に相当］とした。

003試験

全ての有効性評価項目について FAS を用いて解析した。FAS は、治験薬投与の有無にかかわらず、無作為割付けした全ての被験者とした。被験者は、無作為化時に割り付けられた投与群に基づき解析した。

有効性の主要な解析を、最後の被験者が24週間の主要投与期を完了した時点で実施した。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、データカットオフ時点までの全てのデータを用いて評価した。

試験終了時解析を、延長投与期に移行した全ての被験者が長期追跡試験の004試験へ移行した時点又は004試験に移行しない場合は003試験の追跡調査期間を完了した時点で実施した。

003/001試験併合

併合データの有効性解析対象集団は、各試験で定義した FAS とした（[5.3.5.1.1: P001] 16.1.1項、16.1.9項）（[5.3.5.1.2: P003V01] 16.1.1項、16.1.9項）。003試験と001試験の統計解析手法が異なるため、併合解析にあたっては、003試験の統計解析手法を適用した[5.3.5.3.4: iSAP_E] 。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。併合データの表では001試験及び003試験の個々のデータも併せて提示した。併合データの全ての表及び図は[5.3.5.3.3: ISE]に示す。

020試験

全ての有効性評価項目について FAS を用いて解析した。FAS は試験に組み入れられ、治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者とした。

有効性の主要な解析を、最後の被験者が24週間の主要投与期を完了した時点で実施することと

した。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は、データカットオフ時点までの全てのデータを用いて評価した。また、延長投与期に移行した被験者について、有効性の主要な解析のデータカットオフ時点で利用可能な24週時より後のデータを提示した。

また、全ての被験者が Week 54を完了した時点で追加の解析を行い、有効性の主要な解析時点以降に得られた有効性データ（NT-proBNP 及びアクチビン A を除く）を用いて評価した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　非日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ相二重盲検試験（001試験）

PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962 0.3 mg/kg 及び0.7 mg/kg を投与した場合、主要評価項目である Week 24の PVR は、プラセボ群と比較して MK-7962いずれの投与群においても有意に改善した。

副次評価項目である Week 24の6MWD は、プラセボ群と比較して MK-7962いずれの投与群においても有意に改善し、Week 24の WHO FC 及び NT-proBNP はプラセボ群と比較して MK-7962いずれの投与群においても改善を示した。

結果の詳細は治験総括報告書に示す[5.3.5.1.1: P001]。

2.7.3.2.1.1　被験者の内訳

106例が無作為割付けされ、治験薬の投与を1回以上受けた。投与群の内訳は、MK-7962 0.3 mg/kg 群32例、MK-7962 0.7 mg/kg 群42例、プラセボ群32例であった。主要投与期における治験薬投与中止例は、MK-7962 0.3 mg/kg 群1例（3.1%）、MK-7962 0.7 mg/kg 群6例（14.3%）、プラセボ群2例（6.3%）であり、主な投与中止理由は有害事象であった。死亡による中止が1例（MK-7962 0.7 mg/kg 群）報告された（[5.3.5.1.1: P001] Table 10-1）。

97例（91.5%）［MK-7962 0.3 mg/kg 群31例（96.9%）、MK-7962 0.7 mg/kg 群36例（85.7%）、プラセボ群30例（93.8%）］が治験薬投与完了し、延長投与期に移行した（[5.3.5.1.1: P001] Table 10-1）。

延長投与期の被験者の内訳に投与群間で大きな違いはなかった。延長投与期に移行した被験者のうち、87例（89.7%）［MK-7962 0.7 mg/kg 移行群15/15例（100%）、0.7 mg/kg 継続群で31/36例（86.1%）（0.7 mg/kg 併合で46/51例）、また MK-7962 0.3 mg/kg 移行群13例（86.7%）、0.3 mg/kg 継続群28例（90.3%）（0.3 mg/kg 併合で41/46例）］が治験薬投与完了及び試験を完了し、長期追跡試験の004試験へ移行した。延長投与期に死亡4例［MK→MK 継続群：3例（4.5%）、プラセボ→MK 移行群：1例（3.3%）］が報告された（[5.3.5.1.1: P001] Table 10-2）。

2.7.3.2.1.2　人口統計学的特性及びその他の特性

FAS における被験者の人口統計学的特性は、投与群間で概して同様であった。被験者の多くは女性（86.8%）及び白人（92.5%）であり、半数以上が非ヒスパニック系又は非ラテン系（64.2%）であった。年齢の中央値は48.0歳（範囲：19～80歳）、体重の平均値は72.0 kg（範囲：43.0～136.4 kg）であった[付録 2.7.6.3.1-2]。また、PAH の分類では特発性 PAH（57.5%）が最も多く、PAH の診断から無作為割付けまでの期間の平均値は7.7年（範囲：0.33～26.18年）であった[付録 2.7.6.3.1-3]。被験者の約半数が WHO FCⅡ度（53.8%）に分類された。被験者の多くは、PAH の基礎治療として3剤（55.7%）又は2剤（34.9%）を併用しており、3分の1を超える被験者（36.8%）がプロスタサイクリン注射剤の治療を受けていた（[5.3.5.1.1: P001] Table 14.1.4.5.1.2）。

延長投与期の FAS-E における被験者の人口統計学的特性は、主要投与期の FAS と概して同様であった[付録 2.7.6.3.1-4] [付録 2.7.6.3.1-5]。

2.7.3.2.1.3　有効性の結果

<u>主要投与期</u>

Week 24時の主な有効性評価として、評価可能集団における解析結果を以下に示す。なお、主要投与期の検定の有意水準は両側0.20とし、主要評価項目（PVR）及び重要な副次評価項目（6MWD）については両側検定の p 値を示した。その他の評価項目については p 値を示さないこととした。FAS を対象とした有効性評価結果（PVR、6MWD、WHO FC、NT-proBNP、TAPSE、CAMPHOR 及び SF-36）は、評価可能集団における有効性評価結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.1: P001] 11項）。

- PVR は、プラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれも有意に改善した。プラセボで補正したベースラインからの変化量（最小二乗平均の差）は、0.7 mg/kg 群が−269.4 dynes･sec/cm^5（p<0.0001）、0.3 mg/kg 群が−151.1 dynes･sec/cm^5（p = 0.0030）であった[表 2.7.3-2]（[5.3.5.1.1: P001] Figure 14.2.1.1）。
- 6MWD は、プラセボと比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれも有意に改善した。プラセボで補正したベースラインからの変化量（最小二乗平均の差）は、0.7 mg/kg 群が22.3 m（p = 0.1072）、0.3 mg/kg 群が24.6 m（p = 0.0790）であった[表 2.7.3-3]。
- 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13.3%（4/30例）と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群20.0%（6/30例）及び0.3 mg/kg 群29.6%（8/27例）のいずれも高かった（[5.3.5.1.1: P001] Table 11-7）。
- 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 群のいずれも臨床的に意味のある低下を示した。プラセボで補正したベースラインからの変化量（最小二乗平均の差）は、0.7 mg/kg 群が−671.5 pg/mL、0.3 mg/kg 群が−812.1 pg/mL であった（[5.3.5.1.1: P001] Table 11-10）。

- TAPSE（心エコー検査パラメータ）は、プラセボ群と比較して0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれも臨床的に意味のある変化を示さなかった（[5.3.5.1.1: P001] Table 14.2.2.3.12a）。
- 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、結果に意味のある解釈をすることは困難であった（[5.3.5.1.1: P001] Table 11-11、Figure 14.2.8）。
- 簡易 French Risk Score で評価した低リスクスコアの3つの基準（6MWD の30 m 以上の改善、NT-proBNP の30%以上の改善及び WHO FC が1クラス以上改善又は WHO FC Ⅱ度の維持）を全て達成した被験者の割合は、プラセボ群25.0%（8/32例）と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群50.0%（21/42例）及び0.3 mg/kg 群34.4%（11/32例）のいずれも高く、死亡リスクはプラセボ群と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群のいずれも低かった（[5.3.5.1.1: P001] Table 14.2.9）。なお、低リスクスコアの3つの基準のうち2つを達成した被験者の割合も同様に、プラセボ群46.9%（15/32例）と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群73.8%（31/42例）及び0.3 mg/kg 群68.8%（22/32例）で高かった（[5.3.5.1.1: P001] Table 14.2.9）。
- 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（[5.3.5.1.1: P001] Table 14.2.2.5a、Table 14.2.2.5b、Table 14.2.2.5c、Table 14.2.2.5d）及び（[5.3.5.1.1: P001] Table 14.2.2.6a、Table 14.2.2.6b）。

部分集団解析

- 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各部分集団で概して一貫していた（[5.3.5.1.1: P001] Figure 11-1、Figure 11-2、Figure 11-4、Figure 11-5）（[5.3.5.1.1: P001] Figure 14.2.6.1、Figure 14.2.6.2）。
- FAS での部分集団解析結果は、評価可能集団での部分集団解析結果と概して同様であった（[5.3.5.1.1: P001] Figure 14.2.1.3.3、Figure 14.2.1.3.4、Figure 14.2.2.1.8a、Figure 14.2.2.1.8b、Figure 14.2.6.3、Figure 14.2.6.4）。
- 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（[5.3.5.1.1: P001] Figure 11-4）。

表 2.7.3-2　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 treatment period
Evaluable Population - Placebo-controlled Period

	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

C Confidential

Change from Baseline in PVR (dynes*sec/cm^5) at End of placebo-controlled treatment period
Evaluable Population - Placebo-controlled Period

	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

Confidential

Change from Baseline in PVR (dynes*sec/cm^5) at End of placebo-controlled treatment period
Evaluable Population - Placebo-controlled Period

	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

C Confidential

表 2.7.3-3　Week 24 の 6MWD 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 6 Minute Walk Distance (meters) at End of placebo-controlled treatment period
Evaluable Population (Standard Multiple Imputation with ANCOVA model) - Placebo-controlled Period

	Placebo (N=30)	ACE-011 0.1 mg/kg (N=4)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=27)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=30)	ACE-011 All Dose (N=61)
Change from Baseline at End of placebo-controlled treatment period					
Median Estimate [1]	16.3	72.8	53.0	43.7	53.6
LS Mean (SE)	31.4 (9.69)	69.4 (26.14)	56.0 (10.07)	53.6 (9.84)	55.7 (6.76)
80% CI of LS Mean	(18.97, 43.81)	(35.88, 102.88)	(43.04, 68.86)	(41.03, 66.26)	(47.05, 64.37)
95% CI of LS Mean	(12.40, 50.38)	(18.15, 120.61)	(36.21, 75.70)	(34.35, 72.94)	(42.47, 68.95)
LS Mean Diff (SE)	N/A	38.0 (27.88)	24.6 (13.98)	22.3 (13.81)	24.3 (11.74)
80% CI of LS Mean Diff	N/A	(2.25, 73.72)	(6.64, 42.48)	(4.55, 39.96)	(9.26, 39.36)
95% CI of LS Mean Diff	N/A	(-16.66, 92.64)	(-2.84, 51.97)	(-4.82, 49.33)	(1.29, 47.33)
p-value [2]	N/A	0.1731	0.0790	0.1072	0.0385
Shapiro-Wilk p-value [3]					0.0133
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [4]	N/A	53.2 (25.73)	32.8 (13.36)	26.9 (14.00)	31.8 (11.66)
80% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(28.00, 75.00)	(15.63, 49.87)	(9.00, 44.87)	(16.87, 46.76)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-13.50, 87.38)	(6.57, 58.93)	(-0.50, 54.37)	(8.96, 54.67)
Wilcoxon p-value [5]	N/A	0.0830	0.0225	0.0462	0.0087

Baseline is the average of the two screening visits. LS Mean Diff is the difference with placebo.
[1] Average of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[2] ANCOVA with baseline WHO functional class and baseline result as covariates.
[3] P value is from Shapiro-Wilk test on the residuals from the above ANCOVA model.
[4] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[5] 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-wt-np-imp.sas　　output: t1402020102_6mwt_mi 28JUN22 11:26

[表 2.7.3-2]及び[表 2.7.3-3]には、無作為割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（非盲検）における Month 18～24時の主な有効性の結果を以下に示す。

プラセボ→MK 移行群（30例）における有効性解析（Placebo-Crossed efficacy analysis）ではベースラインと比較し、以下の結果が認められた。

- PVR のベースラインからの変化量の平均値は-223.2 dynes· sec/cm^{5}であり、有意に改善した（p<0.0001）[表 2.7.3-4]。
- 6MWD のベースラインからの変化量の平均値は60.5 m であり、有意に改善した（p<0.0001）（[5.3.5.1.1: P001] Table 11-5）。
- WHO FC のベースラインからの変化量の平均値は-0.6であり、有意に改善した（p<0.0001）（[5.3.5.1.1: P001] Table 11-8）。
- NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値は-495.0 pg/mL であり、臨床的に意味のある改善がみられた（[5.3.5.1.1: P001] Table 14e.2.6f）。
- 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（[5.3.5.1.1: P001] Table 14e.2.1.1f、Table 14e.2.1.1.1h、Table 14e.2.1.1.2h、Table 14e.2.6g）（[5.3.5.1.1: P001] 11.1.3.1.2項）。

プラセボ→MK 移行群（30例）と MK→MK 継続群（67例）の有効性の比較の解析（Delayed-start Efficacy Analysis）では両群を比較し、以下の結果が認められた。

- PVR のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、MK→MK 継続群（-233.1 dynes· sec/cm^5）とプラセボ→MK 移行群（-219.2 dynes· sec/cm^5）との間で有意差は認められなかった（[5.3.5.1.1: P001] Table 11-3）。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。
- 6MWD におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、MK→MK 継続群（55.7 m）とプラセボ→MK 移行群（60.1 m）の間で明らかな差はみられなかった（[5.3.5.1.1: P001] Table 11-6）。
- NT-proBNP におけるベースラインからの改善（最小二乗平均）は、MK→MK 継続群（-497.8 pg/mL）とプラセボ→MK 移行群（-462.0 pg/mL）の間で明らかな差はみられなかった（[5.3.5.1.1: P001] Table 14e.2.6e）。

- 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 継続群で40.9%（27/66例）、プラセボ→MK 移行群で55.2%（16/29例）であった（[5.3.5.1.1: P001] Table 11-9）。
- 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（[5.3.5.1.1: P001] 11.1.1.1.2項、11.1.2.1.2項、11.1.3.1.2項、11.1.3.2.2項）。

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 2.7.3-1] [図 2.7.3-2] [図 2.7.3-3] [図 2.7.3-4]。

その他の副次評価項目

- プラセボ→MK 移行群及び MK→MK 継続群のいずれにおいても、ベースラインと比較して Month 18～24時の PASP、RV PA coupling、RV ESA、RV EDA 及び RV FAC は顕著な改善を示した。また、mPAP は臨床的に意味のある減少を示し、TAPSE は改善を示した（[5.3.5.1.1: P001] Table 14e.2.5.2、Table 14e.2.5.1.1、Table 14e.2.11）。

表 2.7.3-4 Placebo-Crossed Analysis：Month 18～24 時の PVR のベースラインからの変化量（FAS-E）（Standard Multiple Imputation）（001 試験）

Placebo-Crossed Analysis: Change from Baseline in PVR (dynes*sec/cm^5)
Extension Period Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)

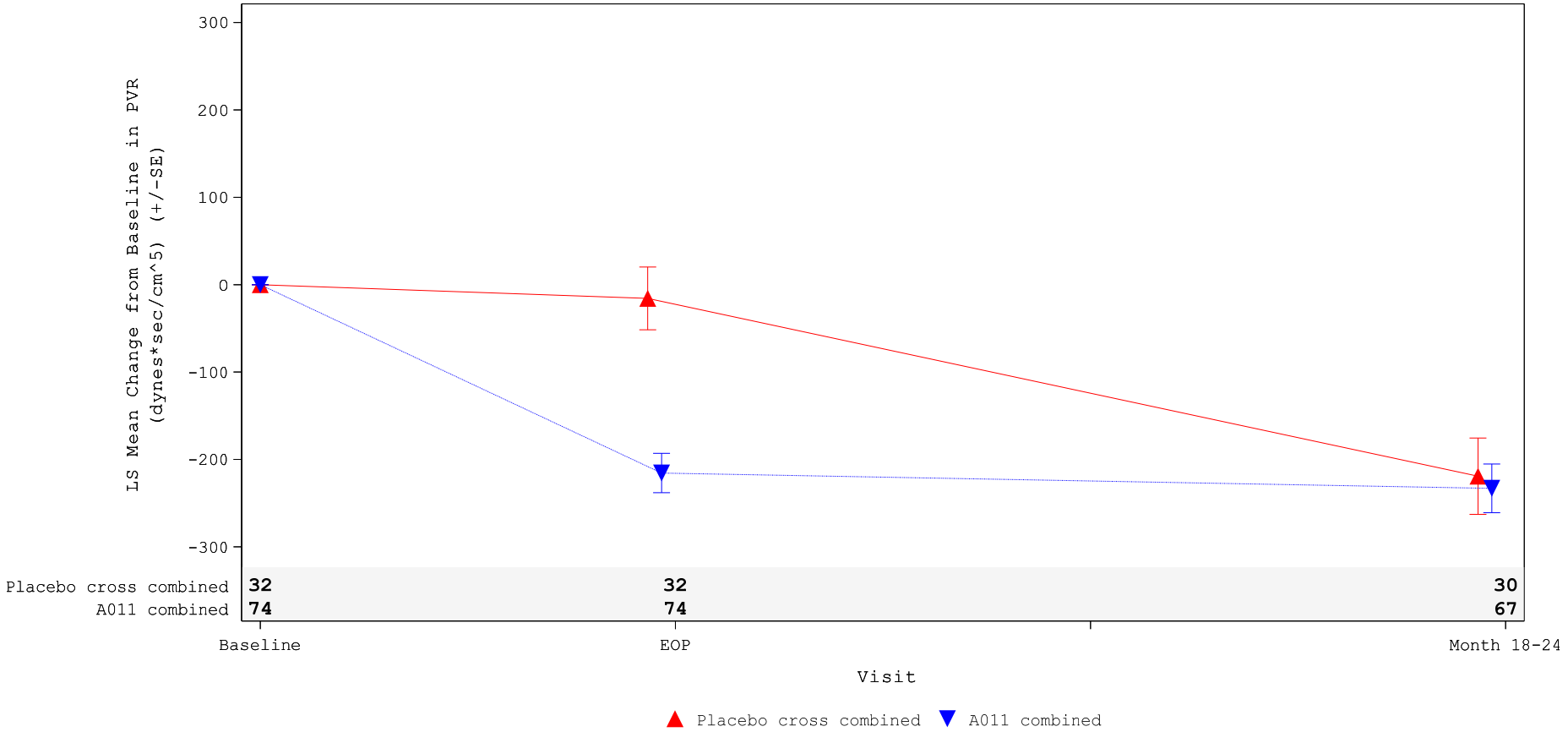
	Placebo-Crossed treatment group (N=30)
Change from Baseline at Month 18-24	
Median Estimate [1]	-186.8
Mean (SE)	-223.2 (57.45)
97.5% CI of Mean	(-352.02, -94.29)
95% CI of Mean	(-335.83, -110.49)
p-value [2]	<.0001
Shapiro-Wilk p-value [3]	0.0358
Wilcoxon signed rank p-value	0.0005

Baseline is the latest pre-dose assessment obtained on or before C1D1.
Month 18-24 is defined as the timepoint at which the 3rd Right Heart Catheterization is performed.
[1] Average of the medians across the imputed datasets.
[2] P value is the intercept in ANCOVA model: PVRn_ext-PVRn0 = intercept + Beta * PVRn0 - average of PVRn0. PVRn0 is the baseline PVR value. PVRn_ext is the extension period PVR value.
[3] P value is from Shapiro-Wilk test on the residuals of the above ANCOVA model.

ACE-011-Final CSR program: t-pvr-ext-imp-pbo.sas output: t14e020101_pvr_imp_ext_pbo 11JUL22 19:26

C Confidential

図 2.7.3-1 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）

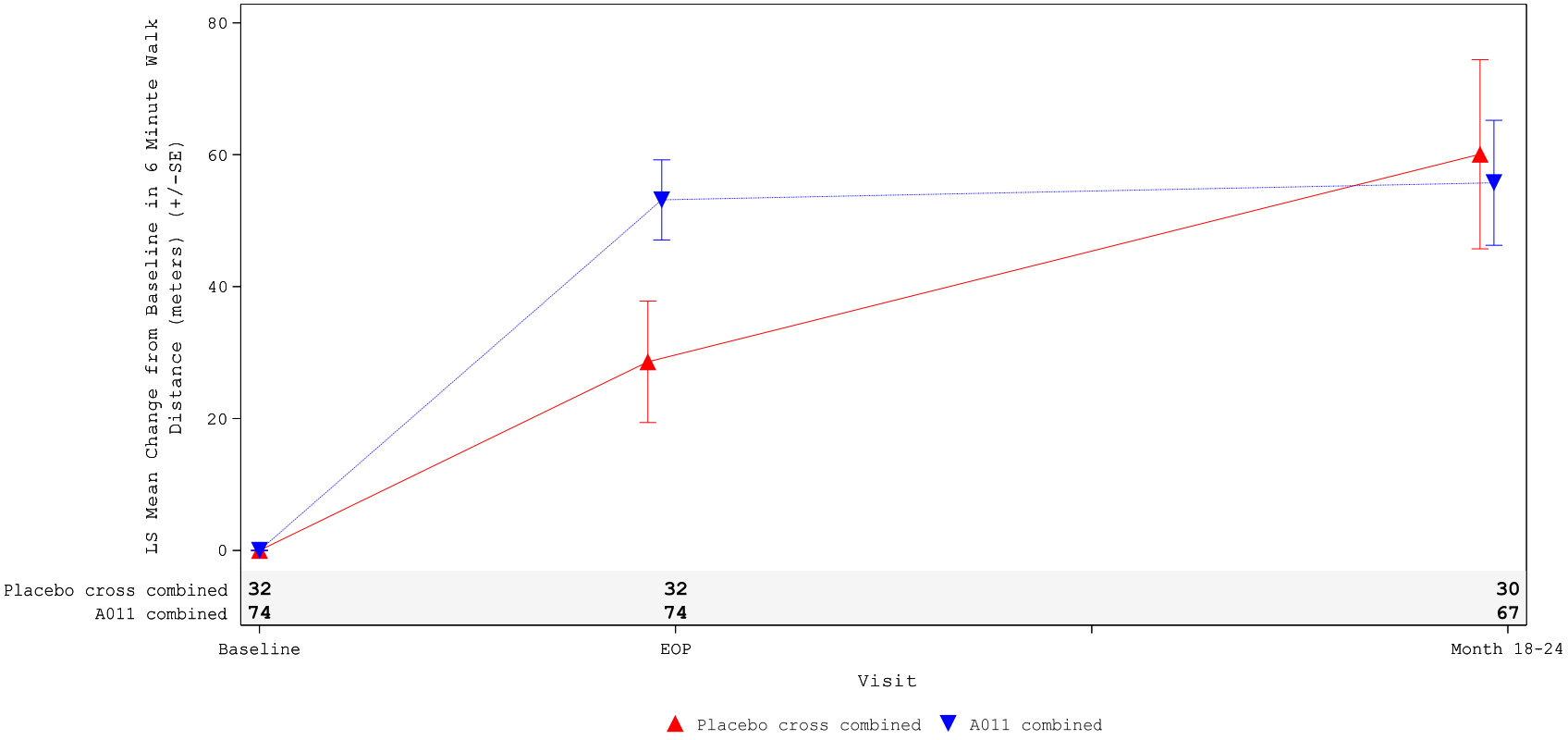


EOP is defined as End of placebo-controlled treatment period. Month 18-24 is defined as the timepoint at which the 3rd Right Heart Catheterization is performed. The first PVR measurement is used during Month 18-24.
FAS is based on the placebo-controlled period and Month 18-24 result is based on the extension 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]

C Confidential

図 2.7.3-2　　Month 18～24 時までの 6MWD のベースラインからの変化量（FAS）（Standard Multiple Imputation）（001 試験）



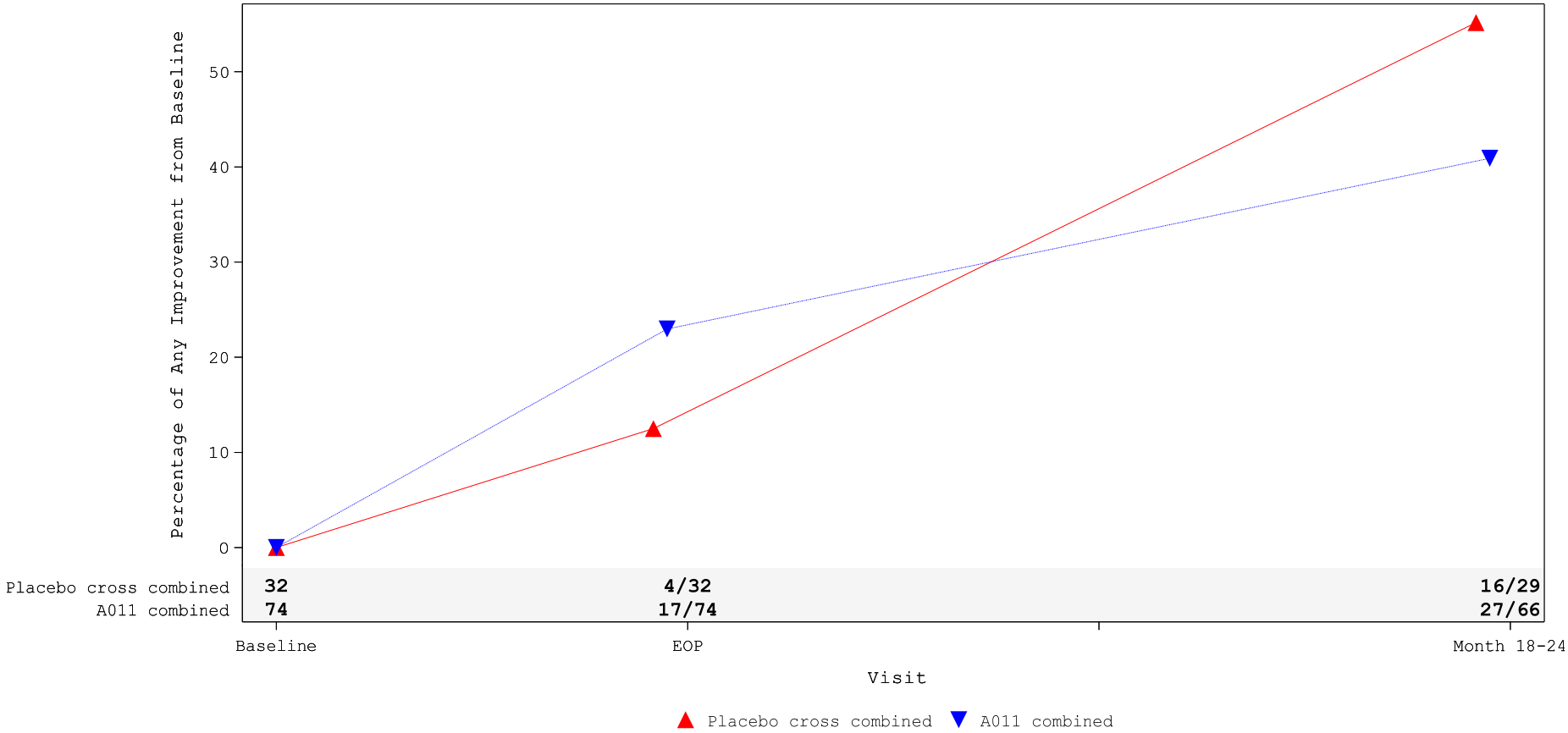
Confidential

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 6MWD measurement is taken at the same timepoint as PVR. If the 6MWD is missing at the exact timepoint as 3rd RHC for PVR, the closest visit (from Month 18 to Month 24) to the PVR is used. If the measurement of 3rd RHC for PVR is not done, the first available value of 6MWD 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 14.2.2.1.2a , Table 14e.2.1.1.1
ACE-011-Final CSR program: f-wt-eoep-total-ext.sas output: f14e02020106_6mwt_ext 10JUL22 00:09

Source: [Ref. 5.3.5.1: P001MK7962: Figure 14e.2.2.1.6]

C Confidential

図 2.7.3-3 Month 18～24 時までの WHO FC がベースラインから改善した被験者の割合の推移（FAS）（001 試験）

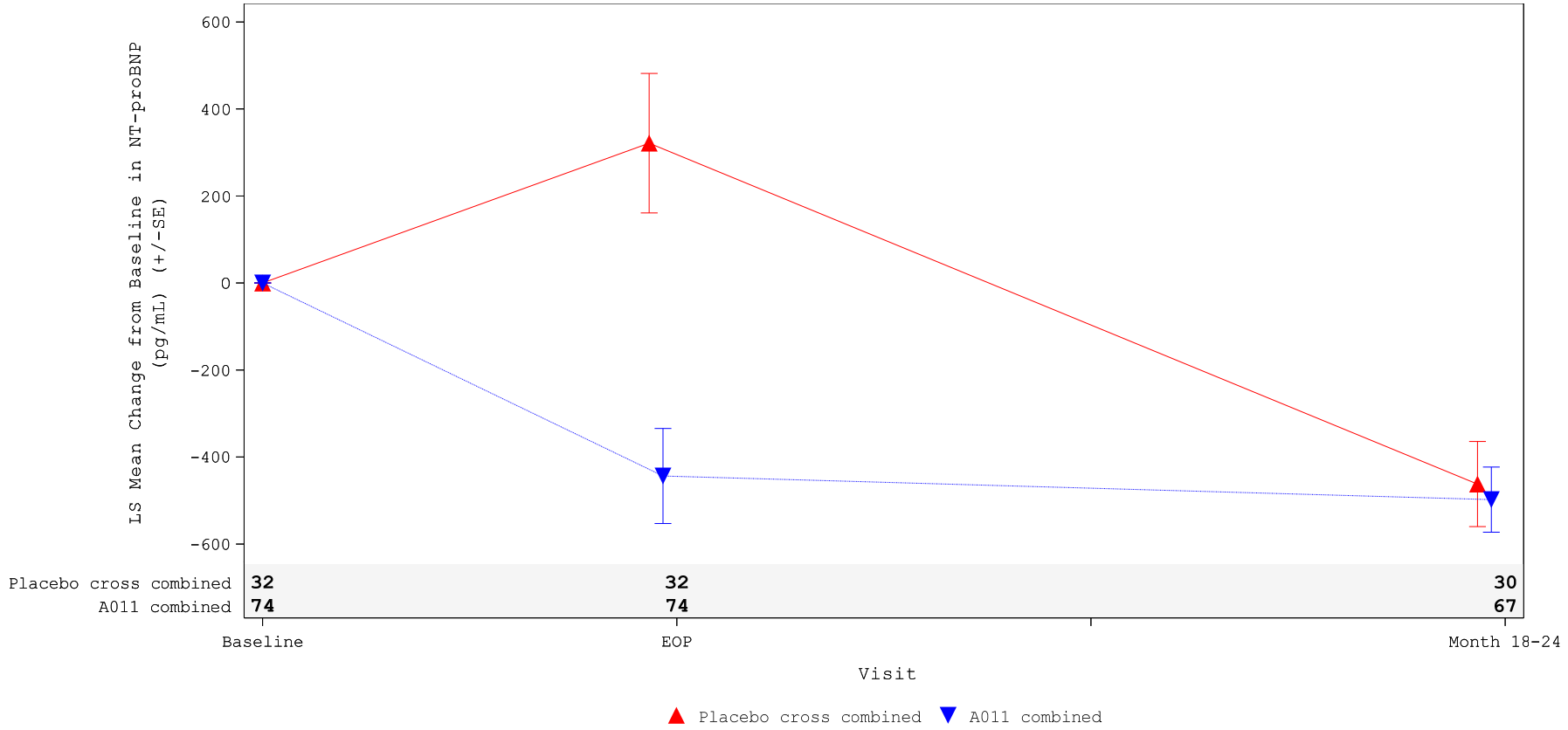


N shown at baseline is the patient number in the population. At EOP and Month 18-24, N shown is number of responders/number of subjects evaluated at each Visit. Missing value subjects are counted as No and are included in denominator for each visit.
FAS is based on the placebo-controlled period and Month 18-24 result is based on the extension period FAS-E.
Source: Table 14.2.1.1.2b , Table 14e.2.1.2.2a
ACE-011-Final CSR program: f-who-eoep-total-ext.sas output: f14e020207_who_ext 28JUN22 10:20

Source: [Ref. 5.3.5.1: P001MK7962: Figure 14e.2.2.7]

Confidential

図 2.7.3-4 Month 18～24 時までの NT-proBNP 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 NT-proBNP measurement is taken at the same timepoint as PVR. If the NT-proBNP is missing at the exact timepoint as 3rd RHC for PVR, the closest visit (from Month 18 to Month 24) to the PVR is used. If the measurement of 3rd RHC for PVR is not done, the first available value of NT-proBNP 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 14.2.2.2.8 , Table 14e.2.6e
ACE-011-Final CSR program: f-ntpro-eoep-total-ext.sas output: f14e02040121_ntpro_ext 17AUG22 11:49
Source: [Ref. 5.3.5.1: P001MK7962: Figure 14e.2.4.1.21]

Confidential

2.7.3.2.2　非日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ相非盲検試験（002試験）

PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962を投与した場合、主要評価項目である VO_2 max はベースラインから有意に改善した。副次評価項目である PVR、6MWD、NT-proBNP 及び WHO FC についてもベースラインから改善した。

結果の詳細は治験総括報告書に示す[5.3.5.2.1: P002]。

2.7.3.2.2.1　被験者の内訳

スクリーニングを受けた28例のうち、21例が MK-7962投与を受けた。20例が主要投与期を完了し、全例が延長投与期に移行した。主要投与期に試験を中止した1例の試験中止理由は被験者による同意撤回であった。19例が延長投与期を完了、1例が有害事象のため試験を中止した（[5.3.5.2.1: P002] Table 10-1、Listing 16.2.1.3）。

治験実施計画書の改訂5版（2021年8月12日）に基づき、3回目の iCPET（Month 12）を完了し004試験に移行した被験者は、本試験では試験完了例として扱った。

2.7.3.2.2.2　人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の被験者の多くは女性（81.0%）、白人（81.0%）及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（71.4%）であった。年齢の中央値は44.0歳（範囲：21～70歳）、体重の平均値は76.9 kg（範囲：47.9～108.0 kg）であった（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 1.1.2）。また、PAH の分類は、特発性 PAH（66.7%）及び結合組織病に伴う PAH（28.6%）であり、PAH の診断から治験薬初回投与までの期間の平均値は6.0年（範囲：0.6～15.0年）であった[付録 2.7.6.3.1-20]。本試験に組入れられた被験者は全て WHO FCⅢ度であった（[5.3.5.2.1: P002] 11.1.3.3項）。被験者の多くは、PAH の基礎治療として3剤（52.4%）又は2剤（47.6%）を併用しており、半数を超える被験者（57.1%）がプロスタサイクリン注射剤の治療を受けていた（[5.3.5.2.1: P002] Table 14.1.4.5.1）。

ベースラインの VO_2 max の平均値は11.74 mL/kg/min（範囲：6.7～18.1 mL/kg/min）、6MWD の平均値は390.31 m であった。ベースライン時の最大運動負荷時評価（Peak exercise assessments）における各項目の平均値は次の通りであった。VE/VCO_2 slope（49.86）、心係数（4.69 L/min/m^2）、mPAP（70.9 mm Hg）、Ca-vO2（10.04 mL/100 mL）及び RV SV（74.32 mL）（[5.3.5.2.1: P002] Table 14.1.4.1.1）。

2.7.3.2.2.3　有効性の結果

<u>主要投与期及び延長投与期</u>

主要投与期（End of Period）[2.7.3.1.1 項]及び延長投与期（Month 12）の主な有効性評価として、評価可能集団における解析結果を以下に示す。検定の有意水準は片側0.10とし、主要評価項目の VO_2 max について片側検定の p 値を示した。FAS を対象とした有効性評価結果は、評価可能集団

における有効性評価結果と概して一貫していた（[5.3.5.2.1: P002] 11項）。

主要評価項目

- End of Period の VO_2 max のベースラインからの変化量の平均値（SD）は1.28 (2.628) mL/min/kg であり、ベースラインから有意に改善した（p = 0.0624）[表 2.7.3-5]。Month 12の VO_2 max のベースラインからの変化量の平均値（SD）は1.83 (2.926) mL/min/kg であり、延長投与期においても改善が維持された（p = 0.0298）（[5.3.5.2.1: P002] Table 14.2.1.3）。

副次評価項目

- VE/VCO_2 slope、mPAP、RAP、RV ESV、RV EDV、RV SVI、Ca-vO_2、仕事量及び RV mass の End of Period 及び Month 12のベースラインからの変化量の平均値は以下の通りであり、いずれの時点でもベースラインからの改善が認められた。一方、心係数の改善は、End of Period では認められたが、Month 12では認められなかった。また、RV EF の改善は End of Period では認められなかったが、Month 12では認められた。MRI に基づく RV SV について、End of Period 及び Month 12いずれもベースラインからの改善は認められなかった（[5.3.5.2.1: P002] Table 14.2.4.1.1、Table 14.2.4.1.3）。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（[5.3.5.2.1: P002] Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.2、 Table 14.2.2.1.3、Table 14.2.2.1.4）。

Parameter	End of Period	Month 12
VE/VCO_2 slope	−8.87	−12.26
RV SV	-27.306	-17.682
mPAP (mm Hg)	−14.9	−12.3
RAP (mm Hg)	−8.8	−8.5
RV ESV (mL)	−39.151	−43.871
RV EDV (mL)	−66.459	−61.556
RV EF	-1.3	3.0
RV SVI (mL/m^2)	−15.073	−10.095
Ca-vO_2 (mL/100 mL)	0.63	1.78
仕事量(watts)	20.2	22.1
RV mass (g)	−6.240	−6.748
心係数 ($L/min/m^2$)	0.411	0.054

[5.3.5.2.1: P002] 11.1.2.2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それぞれ以下の通りであり、いずれの時点でもベースラインからの改善が認め

られた（[5.3.5.2.1: P002] 11.1.2.3項、11.1.2.5項、11.1.2.6.2項）。

PVR のベースラインからの変化量の平均値（End of Period：−230.281 dynes･sec/cm^5、Month 12：−180.160 dynes･sec/cm^5）

6MWD のベースラインからの変化量の平均値（End of Period：66.35 m、Month 12：98.63 m）

WHO FC のベースラインからの変化量の平均値（End of Period：−0.76、Month 12：−1.06）

- End of Period の NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−623.1 pg/mL であり、ベースラインからの改善が認められた（[5.3.5.2.1: P002] 11.1.2.6.1項）。Month12時点の NT-proBNP のデータが得られた被験者数は5例のみであり、結果の解釈は困難であった。

表 2.7.3-5 End of Period の VO_2 max（評価可能集団）（002 試験）

Peak VO2 (mL/min/kg) at End of Period (EOP)
Evaluable Population

	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

2.7.3.2.3　非日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（003試験）

有効性の主要な解析（データカットオフ：2022年8月26日）において、以下の結果が示された。

PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962を投与した場合、主要評価項目である Week 24の6MWD は、プラセボと比較して有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

副次評価項目である Week 24の複合項目の改善（定義：6MWD が30 m 以上延長し、NT-proBNP が30%以上低下又は NT-proBNP 300 ng/L 未満を維持／達成し、かつ WHO FC が改善する又は WHO FC Ⅱ度を維持）、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC はプラセボと比較して有意な改善を示した。また、データカットオフ：2022年8月26日までの死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクについてもプラセボと比較して有意な低下を示した。

結果の詳細は治験総括報告書に示す[5.3.5.1.2: P003V01]。

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。

結果の詳細は治験総括報告書に示す[5.3.5.1.3: P003]。

2.7.3.2.3.1　被験者の内訳

324例が無作為割付けされ、このうち誤って無作為割付けされた1例を除く323例が治験薬の投与を受けた（MK-7962群163例、プラセボ群160例）。24週間の主要投与期を完了した被験者は MK-7962群159例（97.5%）、プラセボ群148例（92.5%）であった。有効性の主要な解析（データカットオフ：2022年8月26日）時点で試験全体を完了した被験者は、MK-7962群5例（3.1%）よりもプラセボ群32例（20.0%）で多かった。この理由は、臨床的悪化を示した被験者に関する以下の取扱いにより、プラセボ群での臨床的悪化を示した被験者が MK-7962群よりも多かったことが反映されたためである。

臨床的悪化を示した被験者の取扱い：003試験での治験薬の投与を早期に中止した場合でも、規定の試験要件に合致した被験者は長期追跡試験（004試験[2.7.6.3.1.5項]）への移行を可能としており、004試験に移行した場合、003試験については試験完了として取り扱った。

有効性の主要な解析時点（主要投与期及びデータカットオフ時点までに利用可能な延長投与期データを含む）で、治験薬投与を中止した被験者は、MK-7962群9/163例（5.5%）、プラセボ群35/160例（21.9%）であった。治験薬投与を中止した理由は、MK-7962群では有害事象（4例）が最も多かった。また、MK-7962群では臨床的悪化1例及び死亡2例であったのに対し、プラセボ群では臨床的悪化10例が最も多く、死亡による中止は6例であった（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 10-1）。

試験終了時解析時点までの全試験期間（主要投与期及び延長投与期）に治験薬の投与を中止し

た被験者は、両投与群とも有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）以降に各1例報告された。その内訳は、MK-7962群ではその他の理由による投与中止、プラセボ群では同意撤回による投与中止であった†。

† プラセボ群における集計で「依頼者による試験中止」に4例が誤って分類されているが、当該理由による投与中止例はいない。これら4例の被験者は、003試験を終了し、004試験に移行している［最終解析 CSR Table 10-1］。

2.7.3.2.3.2　人口統計学的特性及びその他の特性

有効性の主要な解析の FAS における被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は、投与群間で概して同様であった。被験者の多くは女性（79.3%）、白人（89.2%）及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（79.3%）であった。年齢の中央値は48.0歳（範囲：18～82歳）、体重の平均値は72.3 kg（範囲：38.0～141.3 kg）であった[付録 2.7.6.3.1-12]。また、PAH の分類では、特発性 PAH（58.5%）が最も多く、PAH の診断から無作為割付けまでの期間の平均値は8.76年（範囲：0.08～40.21年）であった[付録 2.7.6.3.1-13]。被験者の約半数が WHO FC Ⅱ度（48.6%）に分類された。被験者の多くは、PAH の基礎治療として3剤（61.3%）又は2剤（34.7%）を併用しており[付録 2.7.6.3.1-13]、3分の1を超える被験者（39.9%）がプロスタサイクリン注射剤の治療を受けていた（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.9）。

試験終了時解析の被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は有効性の主要な解析時点から変更はなかった。

2.7.3.2.3.3　有効性の結果

主要投与期（有効性の主要な解析：2022年8月26日）

各評価項目の主要解析時点は 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に関しては、データカットオフ（2022年8月26日）までの全てのデータを含めた。

- 6MWD は、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]。ベースラインの6MWD の平均値は、MK-7962群：397.6 m、プラセボ群：404.7 m であり（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.2）、6MWD のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群が-1.4 m、MK-7962群が40.1 m であった（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.2、Figure 11-1、Figure 14.2.1.b、Figure 14.2.2）。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 であった（P<0.001）[表 2.7.3-6]。
  - ➢ 6MWD の欠測データを異なる方法で補完した感度解析は、有効性の主要な解析の結果と一貫していた（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.3、Table 14.2.4、Table 14.2.5、Table 14.2.6）。
- 複合項目の改善を達成（6MWD が30 m 以上延長し、NT-proBNP が30%以上低下又は NT-proBNP 300 ng/L 未満を維持／達成し、かつ WHO FC が改善する又は WHO FC Ⅱを維持する

ことと定義）した被験者の割合は、プラセボ群10.1%（16/159例）と比較して MK-7962群38.9%（63/162例）で有意に高かった（P<0.001）[表 2.7.3-7]。

- PVR は、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]。ベースラインの PVR の平均値は、MK-7962群が781.3 dynes･sec/cm^5、プラセボ群が745.8 dynes･sec/cm^{5}であり（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.10）、PVR のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群が42.4 dynes･sec/cm^5、MK-7962群が-234.5 dynes･sec/cm^{5}であった（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.10、Figure 14.2.4.a、Figure 14.2.4.b）。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}であった（p<0.001）[表 2.7.3-8]。
  - PVR の ANCOVA モデルに基づく感度解析は、主要解析の結果と一貫していた（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.11）。
- NT-proBNP は、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]。ベースラインの NT-proBNP の平均値は、MK-7962群が1037.5 pg/mL、プラセボ群が1207.8 pg/mL であり（[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の平均値は、MK-7962群が-722.3 pg/mL、プラセボ群が355.6 pg/mL であった（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.13、Figure 14.2.6.a、Figure 14.2.6.b、Figure 14.2.7）。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 であった（p<0.001）[表 2.7.3-9]。
  - NT-proBNP の ANCOVA モデルに基づく感度解析は、主要解析の結果と一貫していた（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.14）。
- 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]。
- 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、プラセボ群26.3%（42/160例）と比較して MK-7962群5.5%（9/163例）で低かった。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）[表 2.7.3-11]。
  - なお、主要解析時にイベントなしと判定された1例（MK-7962群）が、データカットオフ後の追加情報により、イベントありと再判定された。最終解析時において、この変更を反映した主要解析時の死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクに対する感度解析を行った結果、ハザード比は0.183（95%信頼区間：0.089～0.378）であった（[5.3.5.1.3: P003] Table 14.2.8）。
  - 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 2.7.3-5]。この結果は層別ログランク検定により確認された（p<0.001）。
  - 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[表 2.7.3-11]。

- ベースラインと比較して低リスクスコア（簡易版French Risk Scoreによる）を維持又は達成した被験者の割合は、プラセボ群18.2%（29/159例）と比較してMK-7962群39.5%（64/162例）で有意に高かった（p<0.001）[表 2.7.3-12]。
- PAH-SYMPACT®質問票の身体的影響ドメインスコアは、プラセボ群と比較してMK-7962群で有意に改善した（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 11-8）。ベースラインの身体的影響ドメインスコアの平均値は両群とも1.2であり（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.21）、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−0.26であった（p = 0.010）。
- PAH-SYMPACT®質問票の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（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 11-9）。ベースラインの心肺症状ドメインスコアの平均値はMK-7962群が0.9、プラセボ群が0.8であり（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.24）、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−0.13であった（p = 0.028）（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 11-9）。
- PAH-SYMPACT®質問票における認知的／感情的影響ドメインスコアについて、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は統計学的に有意ではなかった（[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.2.26）。
- PAH-SYMPACT®質問票の事後解析として、Week 24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のレスポンダーの割合を評価した結果は[5.3.5.4.9: 0896QJ]に示す。

部分集団解析（有効性の主要な解析：2022年8月26日）

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 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（[5.3.5.1.2: P003V01] Figure 11-2、Figure 11-3、Figure 11-4）。

延長投与期（試験終了時解析：2022年12月6日）

- 6MWD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（[5.3.5.1.3: P003] Figure 11-1、Table 14.2.1）。
- NT-proBNP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（[5.3.5.1.3: P003] Figure 11-2、Table 14.2.2）。
- 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

（[5.3.5.1.3: P003] Figure 11-3、Table 14.2.3）。

- 死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現について、主要な解析時以降、新たに MK-7962群でイベントありと判定された被験者は1例（PAH の悪化）のみであり、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、プラセボ群26.3%（42/160例）と比較して MK-7962群6.7%（11/163例）で低かった（[5.3.5.1.3: P003] Table 11-1）。
- 低リスクスコア（簡易版 French Risk Score による）を維持又は達成した被験者の割合について、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（[5.3.5.1.3: P003] Table 11-2）。

表 2.7.3-6　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]

表 2.7.3-7 Week 24 の複合項目の改善（FAS）（003 試験）

Multicomponent Improvement Endpoint at Week 24
Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Individual component:		
Improvement of WHO FC or maintenance of WHO FC II, m	159	163
Yes, n (%)	82 (51.6)	115 (70.6)
No, n (%)	77 (48.4)	48 (29.4)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	0
Improvement in NT-proBNP by at least 30% or maintenance/achievement of NT-proBNP level < 300 ng/L, m	159	162
Yes, n (%)	64 (40.3)	138 (85.2)
No, n (%)	95 (59.7)	24 (14.8)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	1
Improvement in 6MWD by at least 30 meters, m	159	163
Yes, n (%)	35 (22.0)	87 (53.4)
No, n (%)	124 (78.0)	76 (46.6)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	0
Multicomponent improvement of all three criteria above, m	159	162
Yes, n (%)	16 (10.1)	63 (38.9)
No, n (%)	143 (89.9)	99 (61.1)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	1

[1] Comparison with placebo uses Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by randomization factors.
6MWD = six-minute walk distance. COVID-19 = coronavirus disease of 2019. WHO FC = world health organization functional class. N = number of subjects in the treatment group. m = number of subjects in treatment group excluding missingness due to COVID-19. NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide. n = number of subjects in the category. N/A = not applicable. Percentages are calculated as (n/m)*100.
A missing result at week 24 not due to COVID-19 was considered a non-responder. Subjects who missed assessments due to COVID-19 were taken out of the denominator.

Source: [P003V01MK7962: adam-adsl; adef]

表 2.7.3-8　Week 24 の PVR 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 PVR (dynes*sec/cm^5) at Week 24
Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Median Estimate (Min, Max) [1]	32.8 (24.0, 40.0)	-165.1 (-184.0, -152.0)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [2]	N/A	-234.6 (27.45)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-288.37, -180.75)
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 PVR at Week 24 for subjects who died was assigned as 20000 to receive the worst rank.
Change from baseline in PVR at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 15000 to receive the next worst-rank.

Source:　[P003V01MK7962: adam-adsl; adpr]

表 2.7.3-9 Week 24 の NT-proBNP 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 NT-proBNP (pg/mL) at Week 24 Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Median Estimate (Min, Max) [1]	58.6 (44.0, 73.0)	-230.3 (-236.0, -223.0)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [2]	N/A	-441.6 (67.33)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-573.54, -309.61)
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 NT-proBNP at Week 24 for subjects who died was assigned as 200000 to receive the worst rank. Change from baseline in NT-proBNP at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 150000 to receive the next worst-rank.

Source: [P003V01MK7962: adam-adsl; adbiomk]

表 2.7.3-10 Week 24 の WHO FC のベースラインからの改善（FAS）（003 試験）

Analysis of Change from Baseline in WHO FC at Week 24 Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Improvement of WHO FC, m	159	163
Yes, n (%)	22 (13.8)	48 (29.4)
No, n (%)	137 (86.2)	115 (70.6)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	0

[1] Comparison with placebo uses Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by randomization factors.
COVID-19 = coronavirus disease of 2019. N = number of subjects in the treatment group. m = number of subjects in treatment group, excluding missingness due to COVID-19. n = number of subjects in the category. N/A = not applicable. WHO FC = world health organization functional class.
Percentages are calculated as (n/m)*100. A missing result at week 24 not due to COVID-19 was considered a non-responder. Subjects who missed assessments due to COVID-19 were taken out of the denominator.

Source: [P003V01MK7962: adam-adsl; adwho]

表 2.7.3-11　死亡又は最初の臨床的悪化のイベント（FAS）（003 試験）

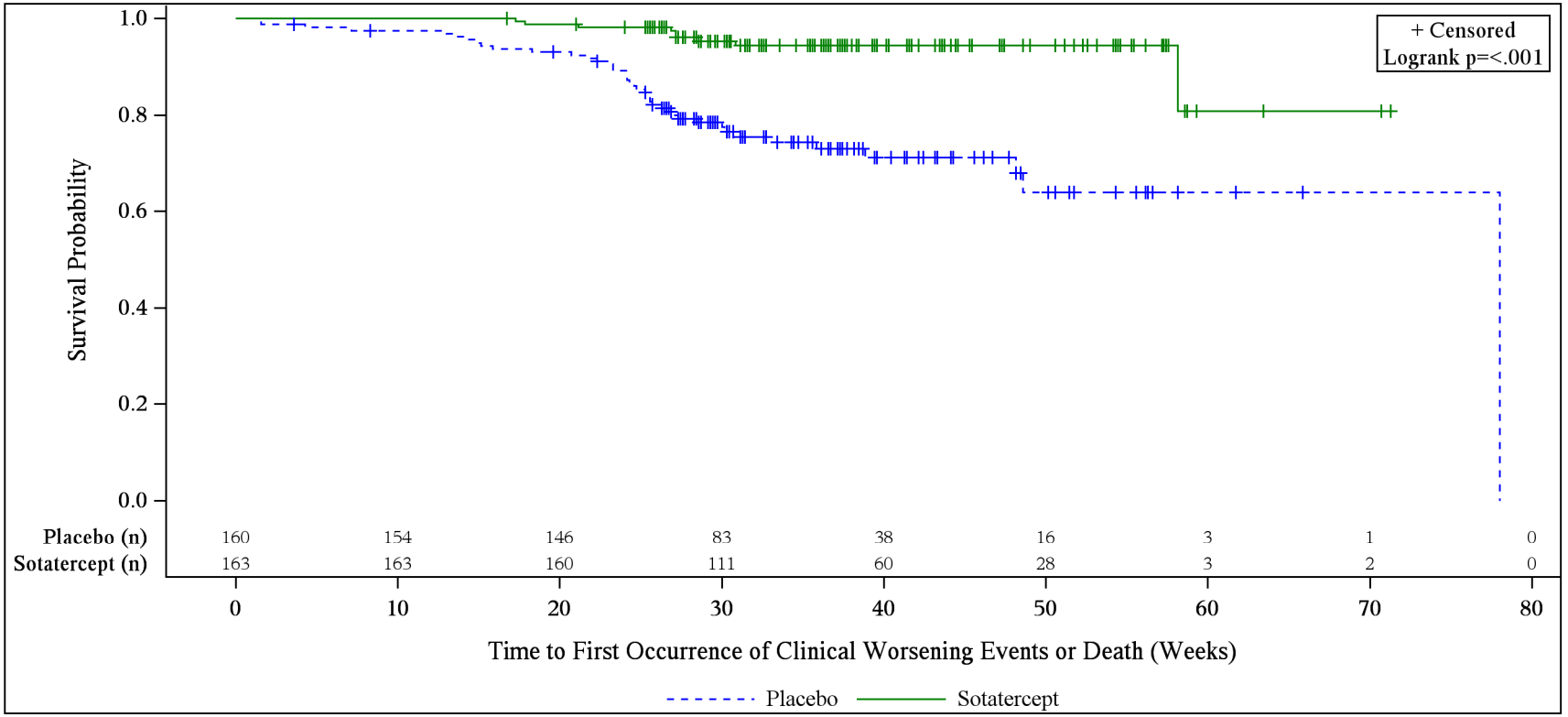
Time to First Clinical Worsening or Death
Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Total number of subjects who experienced at least one clinical worsening event or death, n (%)	42 (26.3)	9 (5.5)
Total number of clinical worsening events or death	45	9
Time to first occurrence of clinical worsening events or death (weeks)		
Logrank test p-value [1]	N/A	<.001
Hazard Ratio (95% CI) [2]	N/A	0.163 (0.076, 0.347)
Assessment of first occurrence of clinical worsening events or death, n (%) [3]		
Death	6 (3.8)	2 (1.2)
Worsening-related listing for lung and/or heart transplant	1 (0.6)	1 (0.6)
Need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more	17 (10.6)	2 (1.2)
Need for atrial septostomy	0 (0.0)	0 (0.0)
PAH-specific hospitalization (>= 24 hours)	7 (4.4)	0 (0.0)
Deterioration of PAH [4]	15 (9.4)	4 (2.5)

[1] Logrank test comparison with Placebo stratified by the randomization factors.
[2] The hazard ratio (Sotatercept / Placebo) is derived from a Cox proportional hazard model with treatment group as the covariate stratified by the randomization factors.
[3] A subject can have more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening or death.
[4] Deterioration of PAH therapy is defined by both of the following events occurring at any time, even if they began at different times, as compared to their baseline values: (a) Worsened WHO functional class (II to III, III to IV, II to IV, etc), (b) Decrease in 6MWD by >= 15% (confirmed by two 6MWTs at least 4 hours apart but no more than one week).
N = number of subjects in FAS population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. N/A = not applicable.

Source:　[P003V01MK7962: adam-adsl; adclin; adtte]

図 2.7.3-5　　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 subjects at Risk

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

Confidential

表 2.7.3-12　Week 24 の低リスクスコアのベースラインからの変化量（FAS）（003 試験）

Analysis of Change from Baseline in Low Risk Score (French Risk Score Calculator) at Week 24
Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Any Maintain or Achieve a Low Risk Score Using the Simplified French Risk Score Calculator at Week 24 versus Baseline, m	159	162
Yes	29 (18.2)	64 (39.5)
No	130 (81.8)	98 (60.5)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	1

[1] Comparison with Placebo using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by randomization factors.
A subject is considered to achieve a low risk score using the simplified French Risk score calculator if the following criteria are satisfied: WHO FC I or II, 6MWD > 440 m, and NT-proBNP < 300 ng/L.
COVID-19 = coronavirus disease of 2019. N = number of subjects in the treatment group. m = number of subjects in treatment group, excluding missingness due to COVID-19. N/A = not applicable.
Percentages are calculated as (n/m)*100. A missing result at week 24 due to COVID-19 was considered a non-responder. Subjects who missed assessments due to COVID-19 were taken out of the denominator.

Source:　[P003V01MK7962: adam-adsl; adef]

2.7.3.2.4　日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相非盲検試験（020試験）

本試験は本製造販売承認申請時点で実施中である。

有効性の主要な解析（データカットオフ：2024年3月12日）において、以下の結果が示された。

PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962を投与した場合、主要評価項目である PVR はベースラインからの改善を示した。副次評価項目である6MWD、NT-proBNP 及び WHO FC についてもベースラインからの改善を示した。

結果の詳細は治験総括報告書に示す[5.3.5.2.3: P020V01]。

Week 54の解析（データカットオフ：2024年10月8日）†の結果から、6MWD 及び WHO FC のベースラインからの改善が、治療開始から1年以上経過しても持続していることが示された。また、有効性の主要な解析時までに報告された臨床的悪化のイベントの1例以外に、死亡又は臨床的悪化のイベントを発現した被験者はいなかった。

結果の詳細は[5.3.5.2.4: P020_Stat_report]に示す。

†Week 54の解析では、一部の有効性評価項目［6MWD、ECHO、EQ-5D-5L index score、Borg CR 10 scale (Post 6MWT)］の Week 24時点のデータが有効性の主要な解析時のデータから更新された[5.3.5.2.4: P020_Stat_report]。Week 24を最終来院として試験を終了した1例では、有効性の主要な解析のデータカットオフ以降に EOT 来院のデータが得られた。Week 24及び EOT 来院で得られた2つのデータが Week 24時点の解析で使用するデータの許容範囲内に存在するため、sSAP の取扱いに従い、Week 54の解析では最新値である EOT 来院時のデータを解析に使用した。このデータの更新による数値の変動は小さく、結果の解釈に影響しない範囲であった。副次評価項目の6MWD について、更新された Week 24のベースラインからの変化量及び部分集団解析の結果を[付録 2.7.3-11][付録 2.7.3-12]に示す。

2.7.3.2.4.1　被験者の内訳

スクリーニングを受けた61例のうち、46例が MK-7962の投与を受けた。全例が主要投与期を完了し、45例が延長投与期に移行した。延長投与期に移行せず試験を終了した1例の治験薬投与中止理由は被験者による同意撤回であった。延長投与期に移行した45例のうち、1例が同意撤回のため治験薬投与及び試験を中止した。44例が有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2024年3月12日）の時点で治験薬投与を継続していた。その後、2例が同意撤回のため治験薬投与を中止し、Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）の時点で42例が治験薬投与を継続していた。

2.7.3.2.4.2　人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の被験者の多くは女性（73.9%）であり、年齢の中央値は44.0歳（範囲：20～80歳）、体重の平均値は53.1 kg（範囲：34.2～85.0 kg）であった。また、PAH の分類は、特発性 PAH（54.3%）が最も多く、PAH の診断から治験薬初回投与までの期間の平均値は12.3年（範囲：0.5～46.7年）であった。被験者は全て WHO FC Ⅱ度（63.0%）又は WHO FC Ⅲ度（37.0%）に分類された。全ての被験者は PAH の基礎治療として3剤（93.5%）又は2剤（6.5%）を併用しており、被験者の45.7%がプロスタサイクリン注射剤の治療を受けていた[付録 2.7.6.3.1-27]。

2.7.3.2.4.3　有効性の結果

<u>主要投与期（有効性の主要な解析：2024年3月12日）</u>

- 主要評価項目である Week 24の PVR のベースラインからの変化量の Hodges-Lehman 法に基づく位置パラメータの推定値（以下、「ベースラインからの変化量の推定値」と表記）は-99.2 dynes･sec/cm^5（95%信頼区間：-129.6～-68.4）であり、ベースラインからの改善を示した[表 2.7.3-13]。
- 副次的評価項目の結果は以下の通りであり、いずれもベースラインからの改善が認められた。
  - 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）であった[表 2.7.3-14]。
  - 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）であった[表 2.7.3-15]。
  - 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）であった[表 2.7.3-16]。

- 探索的評価項目である Week 24の複合項目の改善、臨床的悪化までの期間及び血行動態パラメータ（RAP、mPAP、mPAWP、SvO2及び CO 等）の結果は以下の通りであった。
  - Week 24の複合項目の改善を達成（6MWD が30 m 以上延長し、NT-proBNP が30%以上低下又は NT-proBNP 300 ng/L 未満を維持／達成し、かつ WHO FC が改善する又は WHO

FC Ⅱ度を維持することと定義）した被験者の割合は50.0%（23/46例）であった（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-26）。

- 臨床的悪化までの期間に関し、データカットオフ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[付録 2.7.3-2]。この被験者では、最初の臨床的悪化のイベントとして「PAH の悪化による入院」が報告され、その後「プロスタサイクリン注射剤を10%以上増量する必要性」にも該当した（[5.3.5.2.3: P020V01] 16.2.6項）。
- 血行動態パラメータのうち、Week 24の Hematocrit-Adjusted PVR 及び mPAP はベースラインからの改善を示した（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-4、 Table 14.2.1-27）。CO、mPAWP、RAP、SvO2及び心係数について、ベースラインからの変化はみられなかった（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-4、Table 14.2.1-28、Table 14.2.1-29、Table 14.2.1-30、Table 14.2.1-31、Table 14.2.1-34）。

- 延長投与期の Week 30時点でデータが得られた25例における6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP の結果は以下の通りであった。
  - Week 30の6MWD のベースラインからの変化量の平均値（SD）：40.2 (52.0) m（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-11）
  - Week 30の WHO FC が改善した被験者の割合：16.0%（4/25例）（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-18）
  - Week 30の NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値（SD）：-117.7 (299.0) pg/mL（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-22）

<u>Week 54の解析：2024年10月8日</u>

- Week 54時点でデータが得られた43例†における6MWD、WHO FC 及び臨床的悪化までの期間の結果は以下の通りであった。

†[2.7.3.2.4.1 項]に記載したとおり、Week 54時点での治験薬投与継続例数は42例であったが、Week 54より前に試験終了した1例で得られた EOT 来院データが、Week 54時点の解析で使用するデータの許容範囲内に存在することになったため、sSAP の取扱いに従い、Week 54時点の評価例数としては43例となった。

- Week 54の6MWD のベースラインからの変化量の平均値（SD）：52.4 (51.7) m [付録 2.7.3-7] [5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 4.2-1）
- Week 54の WHO FC が改善した被験者の割合：25.6%（11/43 例）[付録 2.7.3-8]（[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 4.2-2）
- 臨床的悪化までの期間に関し、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はいなかった [付録 2.7.3-9][付録 2.7.3-10]（[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 4.2-3、Figure 6.1-10）。

表 2.7.3-13 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 2.7.3-14 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]

表 2.7.3-15　Week 24 の WHO FC のベースラインからの変化（FAS）（020 試験）

Proportion of Participants With Improvement of WHO FC at Week 24
(FAS Population)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept		
	n	(%)	(95% CI) [a]
Participants with baseline and Week 24 data	46		
Improvement at Week 24			
Yes	9	(19.6)	(9.4, 33.9)
No	37	(80.4)	

[a] Based on the method of Clopper and Pearson.

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 2.7.3-16　Week 24 の NT-proBNP のベースラインからの変化量（FAS）（020 試験）

Change From Baseline in NT-proBNP (pg/mL) 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	90.5	[18.5, 2116.0]	46	18.5	[18.5, 1471.0]	-48.5	(-77.0, -24.8)

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-adbiomk]

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、非日本人 PAH 患者を対象とした001試験、002試験、003試験及び日本人 PAH 患者を対象とした020試験の主要投与期の結果を要約した。二重盲検試験の001試験と003試験に関しては、主要投与期（プラセボ対照二重盲検期）の併合データについても評価した。いずれも FAS の結果を示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及びその他の特性

非日本人 PAH 患者

001試験、002試験及び003試験全体で組み入れられ治験薬の投与を受けた450例において、被験者の年齢の各試験の中央値（44.0～48.0歳）及び体重の各試験の平均値（72.0～76.9 kg）は同様であった。これらの試験はヨーロッパ、北米、南米、アジア太平洋地域の21ヵ国で実施され、いずれの試験も被験者の75%以上が女性であり、大多数は白人（81.0%～92.5%）及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（64.2%～79.3%）であった[表 2.7.3-1] [付録 2.7.6.3.1-2] [付録 2.7.6.3.1-12]（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 1.1.2）。いずれの試験も、最も多い PAH の分類は特発性 PAH であった。PAH の診断から無作為割付け／治験薬初回投与までの期間の各試験の平均値（6.0～8.76年）は同様であった。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）。

背景因子が同様であった003試験と001試験の併合解析集団（003/001試験併合）の人口統計学的特性及びその他の特性は（[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）に示し、有効性の併合解析手法については[2.7.3.1.2 項]に記載した。

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。

日本人 PAH 患者

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については[2.7.3.2.4 項]に記載した。

020試験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。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。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

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おいて、001試験及び002試験での主要解析対象集団は評価可能集団としていたが、併合解析を含めた評価を行うにあたり FAS での結果を比較検討した。いずれの解析対象集団においても同様に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。

2.7.3.3.2.1　Week 24の6MWD のベースラインからの変化量

<u>非日本人 PAH 患者</u>

003試験及び001試験において、Week 24の6MWD はプラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した[表 2.7.3-17]。002試験において、Week 24の6MWD は MK-7962投与によりベースラインからの改善を示した（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.1.5）。

001試験及び003試験において、Week 24の6MWD の結果はいずれの MK-7962群でも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[表 2.7.3-17]。003/001試験併合でのベースラインの6MWD の平均値は、MK-7962併合群とプラセボ併合群でそれぞれ396.0 m と405.4 m であり（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.1.5）、ベースラインからの変

化量における MK-7962併合群とプラセボ併合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）は41.8 m（p<0.001）であった[表 2.7.3-17]。

Week 24時の欠測値の取扱いが異なる3つの感度解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.1.2、Table 5.3.5.3.2-pah:2.1.3、Table 5.3.5.3.2-pah:2.1.4）。

日本人 PAH 患者

020試験において、Week 24の6MWD はMK-7962投与によりベースラインからの改善を示した。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）、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）であった[表 2.7.3-14]。

表 2.7.3-17 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

2.7.3.3.2.2 Week 24の複合項目の改善

非日本人 PAH 患者

003試験において、Week 24の複合項目の改善を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 [表 2.7.3-18]。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（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.10.1）。001試験及び002試験の結果は主要解析及び事後解析ともに003試験の結果と概して同様であった。

001試験、003試験において、Week 24の複合項目の改善を達成した被験者の割合はいずれのMK-7962群でも同様であったことから、003/001試験の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試験併合での複合項目の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ併合群11.0%（21/191例）と比較して MK-7962併合群42.4%（100/236例）で有意に高かった（p<0.001） [表 2.7.3-18]。NT-proBNP の基準を除いて事後解析を実施した結果は、主要解析の結果と一貫していた（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.10.1）。

日本人 PAH 患者

020試験において、Week 24の複合項目の改善を達成した被験者の割合は MK-7962群で50.0%（23/46例）であった[付録 2.7.3-1]。

表 2.7.3-18 Week 24 の複合項目の改善（FAS）
（003 試験、001 試験、003/001 試験併合、002 試験）

Multi-component Improvement Endpoint at Week 24
Full Analysis Set

	STELLAR (A011-11)		PULSAR (A011-09)		Pooled [2]		SPECTRA (A011-10)
	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=32)	Sotatercept [1] (N=74)	Placebo (N=192)	Sotatercept (N=237)	Sotatercept (N=21)
Individual component:							
Improvement in WHO FC or maintenance of WHO FC II, m	159	163	32	74	191	237	21
Yes, n (%)	82 (51.6)	115 (70.6)	20 (62.5)	55 (74.3)	102 (53.4)	170 (71.7)	13 (61.9)
No, n (%)	77 (48.4)	48 (29.4)	12 (37.5)	19 (25.7)	89 (46.6)	67 (28.3)	8 (38.1)
p-value [3]	N/A	<.001	N/A	0.147	N/A	<.001	N/A
Missing due to COVID-19	1	0	0	0	1	0	0
Improvement in NT-ProBNP (decrease in NT-proBNP by at least 30%) or maintenance/achievement of NT-proBNP level < 300 ng/L, m	159	162	32	74	191	236	21
Yes, n (%)	64 (40.3)	138 (85.2)	16 (50.0)	63 (85.1)	80 (41.9)	201 (85.2)	20 (95.2)
No, n (%)	95 (59.7)	24 (14.8)	16 (50.0)	11 (14.9)	111 (58.1)	35 (14.8)	1 (4.8)
p-value [3]	N/A	<.001	N/A	<.001	N/A	<.001	N/A
Missing due to COVID-19	1	1	0	0	1	1	0

C Confidential

Multi-component Improvement Endpoint at Week 24
Full Analysis Set

	STELLAR (A011-11)		PULSAR (A011-09)		Pooled [2]		SPECTRA (A011-10)
	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=32)	Sotatercept [1] (N=74)	Placebo (N=192)	Sotatercept (N=237)	Sotatercept (N=21)
Improvement in 6MWD by at least 30 meters, m	159	163	32	74	191	237	21
Yes, n (%)	35 (22.0)	87 (53.4)	11 (34.4)	47 (63.5)	46 (24.1)	134 (56.5)	11 (52.4)
No, n (%)	124 (78.0)	76 (46.6)	21 (65.6)	27 (36.5)	145 (75.9)	103 (43.5)	10 (47.6)
p-value [3]	N/A	<.001	N/A	0.005	N/A	<.001	N/A
Missing due to COVID-19	1	0	0	0	1	0	0
Multi-component Improvement of all three criteria above, m	159	162	32	74	191	236	21
Yes, n (%)	16 (10.1)	63 (38.9)	5 (15.6)	37 (50.0)	21 (11.0)	100 (42.4)	8 (38.1)
No, n (%)	143 (89.9)	99 (61.1)	27 (84.4)	37 (50.0)	170 (89.0)	136 (57.6)	13 (61.9)
p-value [3]	N/A	<.001	N/A	<.001	N/A	<.001	N/A
Missing due to COVID-19	1	1	0	0	1	1	0

[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] Comparison with Placebo using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by: baseline WHO FC (Class II or III) and background PAH therapy (mono/double or triple therapy).
6MWD = six-minute walk distance. COVID-19 = coronavirus disease of 2019. N = number of subjects in the treatment group. m = number of subjects in treatment group excluding missingness due to COVID-19. NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide. n = number of subjects in the category. N/A = not applicable. WHO FC = World Health Organization functional class. Percentages are calculated as (n/m)*100. A missing result at week 24 not due to COVID-19 was considered a non-responder. Subjects who missed assessments due to COVID-19 were taken out of the denominator.

Source: [ISE: adam-adsl; adef]

C Confidential

2.7.3.3.2.3　Week 24の PVR のベースラインからの変化量

非日本人 PAH 患者

003試験及び001試験において、Week 24の PVR はプラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した[表 2.7.3-19]。002試験において、Week 24の PVR は MK-7962投与によりベースラインからの改善を示した（[5.3.5.3.3: ISE] 5.3.5.3.2-pah: 2.2.3）。

001試験、003試験において、Week 24の PVR の結果はいずれの MK-7962群でも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[表 2.7.3-19]。003/001試験併合でのベースラインの PVR の平均値は、MK-7962併合群とプラセボ併合群でそれぞれ777.9 dynes･sec/cm^{5}及び754.4 dynes･sec/cm^{5}であり（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.2.3）、ベースラインからの変化量における MK-7962併合群とプラセボ併合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）は-234.8 dynes･sec/cm^5（p<0.001）であった[表 2.7.3-19]。

ANCOVA モデルを使用した感度解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた（[5.3.5.3.3: ISE] 5.3.5.3.2-pah: 2.2.2）。

日本人 PAH 患者

020試験において、Week 24の PVR は MK-7962投与によりベースラインからの改善を示した。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）であった [表 2.7.3-13]。

表 2.7.3-19　Week 24 の PVR 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 PVR (dynes*sec/cm^5) 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]	32.8 (24.0, 40.0)	-165.1 (-184.0, -152.0)	34.2 (0.0, 62.7)	-165.5 (-189.2, -140.4)	33.6 (24.0, 40.0)	-167.1 (-176.0, -152.0)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [4]	N/A	-234.6 (27.45)	N/A	-213.8 (56.36)	N/A	-234.8 (24.18)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-288.37, -180.75)	N/A	(-324.30, -103.32)	N/A	(-282.16, -187.36)
Wilcoxon p-value [5]	N/A	<.001	N/A	<.001	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 PVR at Week 24 for subjects who died was assigned a value of 20000 to receive the worst rank. Change from baseline in PVR at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was as imputed a value of 15000 to receive the next worst-rank.

Source:　[ISE: adam-adsl; imppvr1]

C Confidential

2.7.3.3.2.4　Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量

非日本人 PAH 患者

003試験において、Week 24の NT-proBNP はプラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した[表 2.7.3-20]。001試験及び002試験においても Week 24の NT-proBNP は MK-7962投与によりベースラインからの改善を示した[表 2.7.3-20]（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.3.3）。

001試験、003試験において、Week 24の NT-proBNP の結果はいずれの MK-7962群でも同様であったことから、003/001試験の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[表 2.7.3-20]。003/001試験併合でのベースラインの NT-proBNP の平均値は、MK-7962併合群とプラセボ併合群でそれぞれ1002.5 pg/mL 及び1150.3 pg/mL であり（[5.3.5.3.3: ISE] 5.3.5.3.2-pah: 2.3.3）、ベースラインからの変化量における MK-7962併合群とプラセボ併合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）は-420.7 pg/mL（p<0.001）であった[表 2.7.3-20]。

ANCOVA モデルを使用した感度解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.3.2）。

日本人 PAH 患者

020試験において、Week 24の NT-proBNP は MK-7962投与によりベースラインからの改善を示した。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）であった[表 2.7.3-16]。

表 2.7.3-20 Week 24 の NT-proBNP 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 NT-proBNP (pg/ml) 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]	58.6 (44.0, 73.0)	-230.3 (-236.0, -223.0)	6.8 (4.0, 8.5)	-102.4 (-103.5, -98.0)	52.3 (42.0, 57.0)	-170.5 (-172.0, -167.0)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [4]	N/A	-441.6 (67.33)	N/A	-404.3 (150.60)	N/A	-420.7 (59.28)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-573.54, -309.61)	N/A	(-699.50, -109.15)	N/A	(-536.94, -304.55)
Wilcoxon p-value [5]	N/A	<.001	N/A	<.001	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 NT-proBNP at Week 24 for subjects who died was assigned a value of 200000 to receive the worst rank. Change from baseline in NT-proBNP at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed a value of 150000 to receive the next worst-rank.

Source: [ISE: adam-adsl; impnbnp1]

C Confidential

2.7.3.3.2.5　Week 24の WHO FC のベースラインからの変化

非日本人 PAH 患者

003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、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に高かった [表 2.7.3-21]。

001試験及び002試験においても MK-7962群における Week 24の WHO FC はベースラインからの改善を示した[表 2.7.3-21]。

001試験、003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いずれの MK-7962群でも同様であったことから、003/001試験の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試験併合での 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、プラセボ併合群13.6%（26/191例）と比較して MK-7962併合群27%（64/237例）で有意に高かった（$p<0.001$）[表 2.7.3-21]。

日本人 PAH 患者

020試験において、Week 24の WHO FC は MK-7962投与により改善した。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）であった[表 2.7.3-15]。

表 2.7.3-21　Week 24 の WHO FC のベースラインからの改善（FAS）
（003 試験、001 試験、003/001 試験併合、002 試験）

Analysis of Change from Baseline in WHO Functional Class at Week 24
Full Analysis Set

	STELLAR (A011-11)		PULSAR (A011-09)		Pooled [2]		SPECTRA (A011-10)
	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=32)	Sotatercept [1] (N=74)	Placebo (N=192)	Sotatercept (N=237)	Sotatercept (N=21)
Improvement of WHO FC, m	159	163	32	74	191	237	21
Yes, n (%)	22 (13.8)	48 (29.4)	4 (12.5)	16 (21.6)	26 (13.6)	64 (27.0)	13 (61.9)
No, n (%)	137 (86.2)	115 (70.6)	28 (87.5)	58 (78.4)	165 (86.4)	173 (73.0)	8 (38.1)
p-value [3]	N/A	<.001	N/A	0.232	N/A	<.001	N/A
Missing due to COVID-19	1	0	0	0	1	0	0

[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] Comparison with Placebo using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by: baseline WHO FC (Class II or III) and background PAH therapy (mono/double or triple therapy).
COVID-19 = coronavirus disease of 2019. N = number of subjects in the treatment group. m = number of subjects in treatment group, excluding missingness due to COVID-19. n = number of subjects in the category. N/A = not applicable. WHO FC = World Health Organization functional class.
Percentages are calculated as (n/m)*100. A missing result at week 24 not due to COVID-19 was considered a non-responder. Subjects who missed assessments due to COVID-19 were taken out of the denominator.

Source:　[ISE: adam-adsl; adwho]

C Confidential

2.7.3.3.2.6　死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間

非日本人 PAH 患者

003試験において、有効性の主要な解析時点（データカットオフ：2022年8月26日）まで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は、プラセボ群42例、MK-7962群9例であった。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）。001試験において、Week 24までに臨床的悪化のイベントを発現した被験者はプラセボ群2例及び MK-7962群1例とともに少なく、結果の解釈を行うために十分な例数ではなかった[表 2.7.3-22]。002試験において、臨床的悪化のイベントを発現した被験者は1例のみであった[表 2.7.3-22]。

003/001試験併合での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結果は、001試験の被験者におけるイベント数が少なかったため、003試験の結果と同様であった[表 2.7.3-22]。

003/001試験併合での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、003試験と同様に MK-7962群とプラセボ群の間で早期（Week 10頃）から乖離し、以降の時間経過においても乖離は継続した[図 2.7.3-6]。

日本人 PAH 患者

020試験において、有効性の主要な解析時点（データカットオフ：2024年3月12日）まで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は1例のみであった[付録 2.7.3-2] [付録 2.7.3-3]。この症例の最初の臨床的悪化としてのイベントは「PAH の悪化による入院」であった。なお、当該症例は、「PAH の悪化による入院」の後、「既承認の PAH 治療薬によるレスキュー治療を開始する必要性、又はプロスタサイクリン注射剤を10%以上増量する必要性」のイベントに該当した。

表 2.7.3-22　死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間（FAS）
（003 試験、001 試験、003/001 試験併合、002 試験）

Time to the First Occurrence of Clinical Worsening Events or Death (Logrank Test and Cox PH model)
Full Analysis Set

	STELLAR (A011-11)		PULSAR (A011-09)		Pooled [2]		SPECTRA (A011-10)
	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=32)	Sotatercept [1] (N=74)	Placebo (N=192)	Sotatercept (N=237)	Sotatercept (N=21)
Total number of subjects who experienced at least one clinical worsening event or death, n (%)	42 (26.3)	9 (5.5)	2 (6.3)	1 (1.4)	44 (22.9)	10 (4.2)	1 (4.8)
Total number of clinical worsening events or death	45	9	2	1	47	10	1
Time to first occurrence of clinical worsening events or death (weeks)							
Logrank test p-value [3]	N/A	<.001	N/A	0.194	N/A	<.001	N/A
Hazard Ratio (95% CI) [4]	N/A	0.163 (0.076, 0.347)	N/A	0.229 (0.020, 2.575)	N/A	0.161 (0.078, 0.330)	N/A

C Confidential

Time to the First Occurrence of Clinical Worsening Events or Death (Logrank Test and Cox PH model)
Full Analysis Set

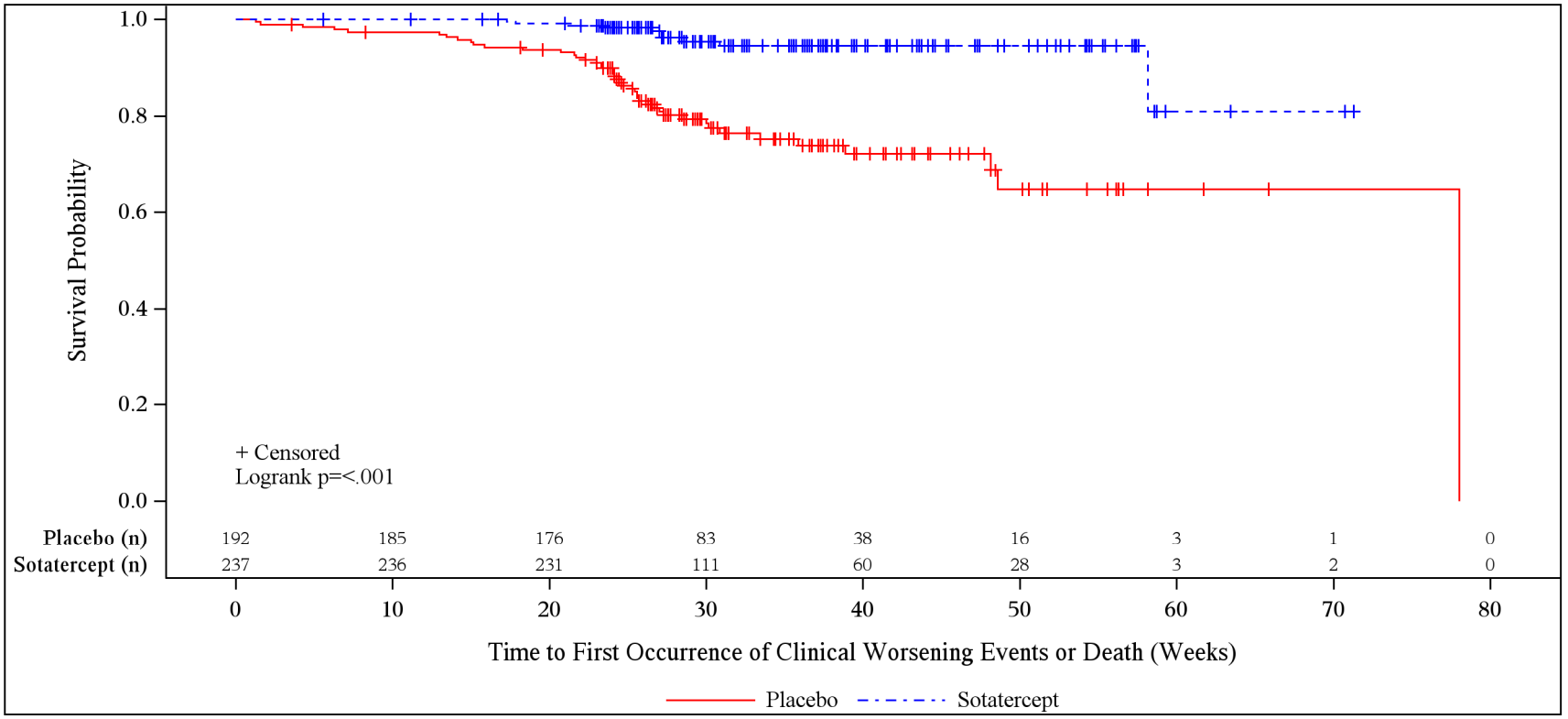
	STELLAR (A011-11)		PULSAR (A011-09)		Pooled [2]		SPECTRA (A011-10)
	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=32)	Sotatercept [1] (N=74)	Placebo (N=192)	Sotatercept (N=237)	Sotatercept (N=21)
Assessment of first occurrence of clinical worsening events or death, n (%) [5]							
Death	6 (3.8)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (3.1)	3 (1.3)	0 (0.0)
Worsening-related listing for lung and/or heart transplant	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
Need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more	17 (10.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (8.9)	2 (0.8)	0 (0.0)
Need for atrial septostomy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PAH-specific hospitalization (>= 24 hours)	7 (4.4)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	8 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deterioration of PAH therapy [6]	15 (9.4)	4 (2.5)	2 (6.3)	0 (0.0)	17 (8.9)	4 (1.7)	1 (4.8)

[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] Logrank test comparison with Placebo/overall Placebo stratified by the randomization factors.
[4] Cox proportional hazard model with treatment group as a covariate stratified by the randomization factors.
[5] A subject can have more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening or death.
[6] Deterioration of PAH therapy is defined by both of the following events occurring at any time, even if they began at different times, as compared to their baseline values: (a) Worsened WHO functional class, (b) Decrease in 6MWD by >= 15%.
Time to death or the first occurrence of a clinical worsening events during Placebo-controlled treatment period for A011-09 (PULSAR), the whole study period for SPECTRA (A011-10), or to data cutoff for A011-11 (STELLAR).
N = number of subjects in FAS population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. N/A = not applicable.

Source: [ISE: adam-adsl; adclin; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-6　　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）（003/001 試験併合）



n= Number of subjects at Risk
The events are from the study start and during Placebo-controlled treatment period for A011-09 (PULSAR) and to database lock for A011-11 (STELLAR).
Source:　[ISE: adam-adsl; adtte]
Source: Adapted from [Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.4.1]

2.7.3.3.2.7　Week 24の簡易版 French Risk Score による低リスクスコア

非日本人 PAH 患者

003試験において、ベースラインと比較して Week 24の低リスクスコア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[表 2.7.3-23]。

001試験及び002試験の MK-7962群における Week 24の低リスクスコアを維持又は達成した被験者の割合は同様であり、いずれの試験も一貫した結果が示された[表 2.7.3-23]。

001試験、003試験において、Week 24の低リスクスコアを維持又は達成した被験者の割合は、いずれの MK-7962群でも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試験併合での Week 24の低リスクスコアを維持又は達成した被験者の割合は、プラセボ併合群19.4%（37/191例）と比較して MK-7962併合群40.3%（95/236例）で有意に高かった（$p<0.001$）[表 2.7.3-23]。

日本人 PAH 患者

020試験では簡易版 French Risk Score を用いた評価は実施しなかった。

表 2.7.3-23　Week 24 の低リスクスコアのベースラインからの変化量（FAS）
（003 試験、001 試験、003/001 試験併合、002 試験）

Analysis of Change from Baseline in Low Risk Score (French Risk Score Calculator) at Week 24
Full Analysis Set

	STELLAR (A011-11)		PULSAR (A011-09)		Pooled [2]		SPECTRA (A011-10)
	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=32)	Sotatercept [1] (N=74)	Placebo (N=192)	Sotatercept (N=237)	Sotatercept (N=21)
Maintain or Achieve a Low Risk Score Using the Simplified French Risk score Calculator at Week 24 versus Baseline, m	159	162	32	74	191	236	21
Yes, n (%)	29 (18.2)	64 (39.5)	8 (25.0)	31 (41.9)	37 (19.4)	95 (40.3)	7 (33.3)
No, n (%)	130 (81.8)	98 (60.5)	24 (75.0)	43 (58.1)	154 (80.6)	141 (59.7)	14 (66.7)
p-value [3]	N/A	<.001	N/A	0.067	N/A	<.001	N/A
Missing due to COVID-19	1	1	0	0	1	1	0

[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] Comparison with Placebo using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by: baseline WHO FC (Class II or III) and background PAH therapy (mono/double or triple therapy).
A subject is considered to achieve a low risk score using the simplified French Risk score calculator if the following criteria are satisfied: WHO FC I or II, 6MWD > 440 m, and NT-proBNP < 300 ng/L.
COVID-19 = coronavirus disease of 2019. N = number of subjects in the treatment group. m = number of subjects in treatment group, excluding missingness due to COVID-19. n = number of subjects in the category. N/A = not applicable.
Percentages are calculated as (n/m)*100. A missing result at week 24 due to COVID-19 was considered a non-responder. Subjects who missed assessments due to COVID-19 were taken out of the denominator.

Source:　[ISE: adam-adsl; adef]

C Confidential

2.7.3.3.2.8　Week 24の心エコー検査パラメータのベースラインからの変化量

非日本人 PAH 患者

003試験では、Week 24の RVEDA 及び RVESA の指標値（indexed value）、PASP、RAP、RVEDA、RVESA、RVFAC 及び RV PA coupling についてプラセボと比較して MK-7962投与により改善が認められたが（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.8.1）、TAPSE のベースラインからの変化量については顕著な差はみられなかった。この結果は、001試験における Week 24のこれらの項目の結果と同様であった（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.8.1）。002試験では心エコー検査パラメータは評価しなかった。

001試験、003試験において、Week 24の心エコー検査パラメータの結果はいずれの MK-7962群でも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（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.8.1）。

日本人 PAH 患者

020試験において、MK-7962投与により、Week 24の RVEDA はベースラインからの改善を示したが、TAPSE 及び RVFAC はベースラインから大きな変化はみられなかった（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-37、Table 14.2.1-38）。

2.7.3.3.2.9　Week 24の血行動態パラメータのベースラインからの変化量

非日本人 PAH 患者

003試験において、Week 24の hematocrit-adjusted PVR、mPAP、PVR、RAP はプラセボ群と比較して MK-7962群で改善を示した（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.9.1）。心係数、CO、mPCWP については、プラセボ群と比較して MK-7962群で臨床的に意味のある変化はみられなかった。001試験及び002試験においても Week 24の血行動態パラメータは MK-7962投与により改善を示した（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.9.1）。

001試験、003試験において、Week 24の血行動態パラメータの結果はいずれの MK-7962群でも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（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.9.1）。

日本人 PAH 患者

020試験において、MK-7962投与により、Week 24の Hematocrit-Adjusted PVR 及び mPAP はベースラインからの改善を示した（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-4）。CO、mPAWP（mPCWP と同義）、RAP 、SvO2及び心係数はベースラインからの変化はみられなかった（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-4、Table 14.2.1-28、Table 14.2.1-29、Table 14.2.1-30、Table 14.2.1-31、Table 14.2.1-34）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　Week 24の6MWD、PVR 及び NT-proBNP のベースラインからの変化量

非日本人 PAH 患者

003試験での Week 24の6MWD、PVR 及び NT-proBNP について MK-7962の治療効果を示すフォレストプロットは、いずれの部分集団［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 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）］でも概して一貫していた（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.1.6、Table 5.3.5.3.2-pah: 2.2.4、Table 5.3.5.3.2-pah:2.3.4、Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.1.1、Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.2.1、Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.3.1）。

001試験及び002試験での 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（上記と同じ）で概して一貫していた（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.1.6、Table 5.3.5.3.2-pah: 2.2.4、Table 5.3.5.3.2-pah: 2.3.4、Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.1.1、Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.2.1、Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.3.1）。

003/001試験併合での 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（上記と同じ）で概して一貫していた[図 2.7.3-7] [図 2.7.3-8] [図 2.7.3-9]（[5.3.5.3.3: ISE] Table 5.3.5.3.2-pah: 2.1.6、Table 5.3.5.3.2-pah: 2.2.4、Table 5.3.5.3.2-pah: 2.3.4）。ANCOVA モデルを使用し、PVR 及び NT-proBNP に対して行った補足的解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた（[5.3.5.3.3: ISE] Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.2.2、Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.3.2）。

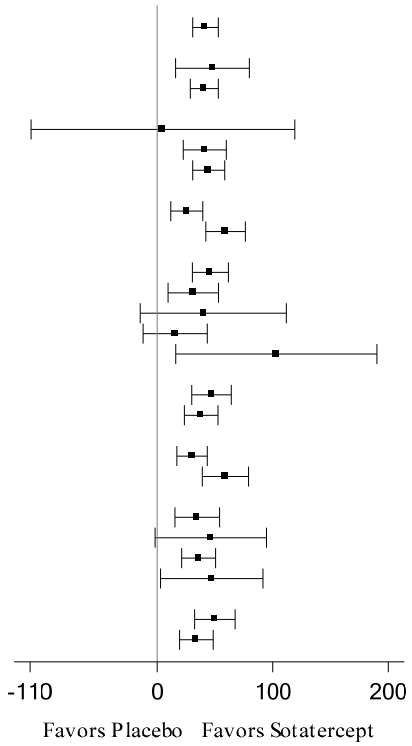
年齢（65歳未満及び65歳以上）による部分集団解析の結果において、有効性の明らかな差異はみられなかった（[5.3.5.3.3: ISE] Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.5.1）。

日本人 PAH 患者

020試験での 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）］で概して一貫していた[付録 2.7.3-4][付録 2.7.3-5][付録 2.7.3-6]（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.1-3、Figure 14.2.1-7、Table 14.2.1-10、Figure 14.2.1-14、Table 14.2.1-21、Figure 14.2.1-17）。

図 2.7.3-7 Week 24 の 6MWD のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）
（003/001 試験併合）

Subgroup	Placebo (N=192) n	Sotatercept [1] (N=237) n	Sotatercept vs. Placebo HL Location Shift (95% CI)	Sotatercept vs. Placebo HL Location Shift (ASE) [2] (95% CI)
Overall	192	237		41.8 (5.67) (30.69, 52.93)
Sex				
Male	39	42		47.9 (16.29) (15.96, 79.82)
Female	153	195		40.8 (6.19) (28.68, 52.95)
Background therapy at baseline				
Monotherapy	6	17		5.0 (58.24) (-109.15, 119.16)
Double	69	80		41.2 (9.50) (22.60, 59.86)
Triple	117	140		44.6 (7.09) (30.70, 58.50)
Baseline WHO FC				
Class II	95	119		25.6 (7.07) (11.75, 39.45)
Class III	97	118		59.2 (8.73) (42.08, 76.29)
PAH Etiological Subgroups				
iPAH [idiopathic PAH]	125	125		46.1 (7.94) (30.49, 61.63)
hPAH [heritable PAH]	31	45		31.2 (11.13) (9.40, 53.05)
Drug/Toxin-induced PAH	4	13		40.3 (32.27) (-14.73, 111.78)
Connective Tissue Disease	23	44		15.6 (14.16) (-12.18, 43.32)
Congenital heart disease with s/p Shunt Repair	9	10		103.1 (44.40) (16.04, 190.11)
Prostacyclin infusion therapy at baseline				
Yes	74	94		47.0 (8.73) (29.91, 64.14)
No	118	143		38.1 (7.40) (23.58, 52.57)
Baseline PVR				
<=800 (dynes*sec/cm^5)	129	157		30.2 (6.70) (17.06, 43.34)
>800 (dynes*sec/cm^5)	63	80		59.1 (10.21) (39.04, 79.06)
Region				
North America	63	69		34.7 (9.88) (15.35, 54.07)
South America	24	30		46.4 (24.59) (-1.80, 94.58)
Europe	88	116		35.8 (7.47) (21.20, 50.48)
Asia or Pacific	17	22		47.2 (22.61) (2.88, 91.50)
Cardiac index				
< 2.5 L/min/m^2 Intermediate/High Risk	84	95		50.0 (8.94) (32.46, 67.50)
>= 2.5 L/min/m^2 Low Risk	108	142		33.9 (7.40) (19.41, 48.43)



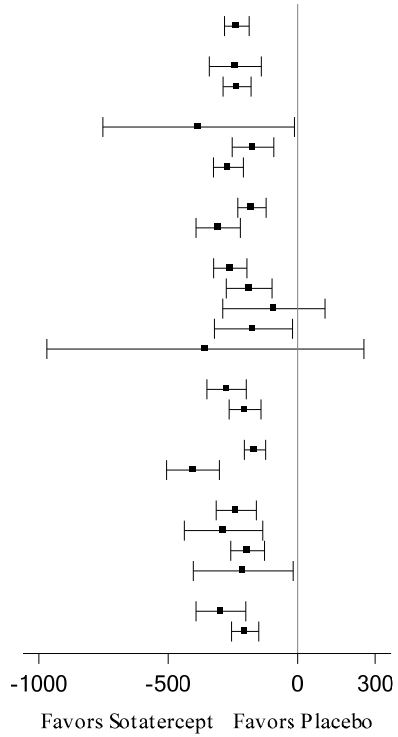
[1] Pooled Placebo and Pooled Sotatercept consists of subjects from STELLAR and PULSAR who were originally randomized to Placebo and Sotatercept respectively.
[2] Hodges-Lehmann location shift from Placebo estimate (median of all paired differences).
Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects 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-impwt1]
Source: Adapted from [Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.1.1]

C Confidential

図 2.7.3-8 Week 24 の PVR のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）

（003/001 試験併合）

Subgroup	Placebo (N=192) n	Sotatercept [1] (N=237) n	Sotatercept vs. Placebo HL Location Shift (95% CI)	Sotatercept vs. Placebo HL Location Shift (ASE) [2] (95% CI)
Overall	192	237		-234.8 (24.18) (-282.16, -187.36)
Sex				
Male	39	42		-240.8 (51.37) (-341.45, -140.06)
Female	153	195		-233.8 (27.70) (-288.12, -179.55)
Background therapy at baseline				
Monotherapy	6	17		-382.6 (188.88) (-752.78, -12.32)
Double	69	80		-172.5 (41.00) (-252.87, -92.13)
Triple	117	140		-267.0 (29.49) (-324.85, -209.23)
Baseline WHO FC				
Class II	95	119		-176.3 (27.92) (-231.07, -121.62)
Class III	97	118		-306.9 (43.63) (-392.42, -221.38)
PAH Etiological Subgroups				
iPAH [idiopathic PAH]	125	125		-260.1 (32.91) (-324.61, -195.58)
hPAH [heritable PAH]	31	45		-187.1 (45.14) (-275.58, -98.63)
Drug/Toxin-induced PAH	4	13		-92.1 (100.86) (-289.10, 106.28)
Connective Tissue Disease	23	44		-170.5 (77.09) (-321.63, -19.43)
Congenital heart disease with s/p Shunt Repair	9	10		-356.4 (312.52) (-968.90, 256.17)
Prostacyclin infusion therapy at baseline				
Yes	74	94		-274.4 (38.79) (-350.47, -198.41)
No	118	143		-202.7 (31.35) (-264.18, -141.26)
Baseline PVR				
<=800 (dynes*sec/cm^5)	129	157		-164.6 (20.88) (-205.54, -123.68)
>800 (dynes*sec/cm^5)	63	80		-404.3 (52.12) (-506.43, -302.11)
Region				
North America	63	69		-236.8 (39.67) (-314.53, -159.04)
South America	24	30		-286.0 (77.36) (-437.67, -134.41)
Europe	88	116		-193.1 (33.41) (-258.55, -127.59)
Asia or Pacific	17	22		-210.1 (98.46) (-403.05, -17.07)
Cardiac index				
< 2.5 L/min/m^2 Intermediate/High Risk	84	95		-296.3 (48.94) (-392.26, -200.40)
>= 2.5 L/min/m^2 Low Risk	108	142		-202.8 (26.91) (-255.51, -150.00)



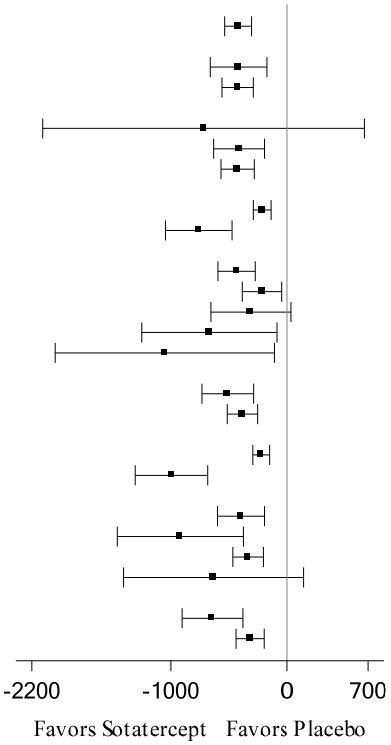
[1] Pooled Placebo and Pooled Sotatercept consists of subjects from STELLAR and PULSAR who were originally randomized to Placebo and Sotatercept respectively.
[2] Hodges-Lehmann location shift from Placebo estimate (median of all paired differences).
Change from baseline in PVR at Week 24 for subjects who died was assigned a value of 20000 to receive the worst rank. Change from baseline in PVR at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed a value of 15000 to receive the next worst-rank.

Source: [ISE: adam-imppvr1]
Source: Adapted from [Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.2.1]

Confidential

図 2.7.3-9 Week 24 の NT-proBNP のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）
（003/001 試験併合）

Subgroup	Placebo (N=192) n	Sotatercept [1] (N=237) n	Sotatercept vs. Placebo HL Location Shift (95% CI)	Sotatercept vs. Placebo HL Location Shift (ASE) [2] (95% CI)
Overall	189	237		-420.7 (59.28) (-536.94, -304.55)
Sex				
Male	38	42		-416.8 (124.59) (-661.04, -172.64)
Female	151	195		-425.4 (69.12) (-560.88, -289.91)
Background therapy at baseline				
Monotherapy	6	17		-719.1 (707.60) (-2106.02, 667.72)
Double	68	80		-412.3 (112.06) (-631.96, -192.68)
Triple	115	140		-424.6 (73.16) (-568.02, -281.22)
Baseline WHO FC				
Class II	93	119		-213.7 (38.98) (-290.06, -137.27)
Class III	96	118		-760.6 (146.45) (-1047.70, -473.58)
PAH Etiological Subgroups				
iPAH [idiopathic PAH]	124	125		-433.8 (81.89) (-594.34, -273.34)
hPAH [heritable PAH]	30	45		-215.1 (86.48) (-384.64, -45.61)
Drug/Toxin-induced PAH	4	13		-316.0 (176.02) (-655.75, 34.25)
Connective Tissue Disease	22	44		-668.7 (297.44) (-1251.81, -85.67)
Congenital heart disease with s/p Shunt Repair	9	10		-1053.2 (482.27) (-1998.44, -107.95)
Prostacyclin infusion therapy at baseline				
Yes	73	94		-510.5 (113.64) (-733.25, -287.77)
No	116	143		-383.6 (66.89) (-514.71, -252.51)
Baseline PVR				
<=800 (dynes*sec/cm^5)	126	157		-221.4 (36.80) (-293.55, -149.28)
>800 (dynes*sec/cm^5)	63	80		-995.7 (159.39) (-1308.12, -683.30)
Region				
North America	62	69		-396.3 (103.51) (-599.21, -193.43)
South America	24	30		-919.3 (277.37) (-1462.92, -375.64)
Europe	86	116		-334.6 (67.14) (-466.24, -203.04)
Asia or Pacific	17	22		-633.1 (396.05) (-1409.39, 143.10)
Cardiac index				
< 2.5 L/min/m^2 Intermediate/High Risk	83	95		-642.2 (133.70) (-904.21, -380.10)
>= 2.5 L/min/m^2 Low Risk	106	142		-317.3 (62.06) (-438.97, -195.67)



[1] Pooled Placebo and Pooled Sotatercept consists of subjects from STELLAR and PULSAR who were originally randomized to Placebo and Sotatercept respectively.
[2] Hodges-Lehmann location shift from Placebo estimate (median of all paired differences).
Change from baseline in NT-proBNP at Week 24 for subjects who died was assigned a value of 200000 to receive the worst rank. Change from baseline in NT-proBNP at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed a value of 150000 to receive the next worst-rank.

Source: [ISE: adam-impnbnp1]
Source: Adapted from [Figure 5.3.5.3.2-pah: 2.3.1]

2.7.3.4　推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　推奨用法及び用量

MK-7962の臨床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」であり、血液学的検査値（ヘモグロビン値や血小板数）を含む臨床モニタリングに基づき、必要に応じて用量調整を行う（[5.3.5.1.2: P003V01] 16.1.1項）（[5.3.5.1.2: P003V01] 10.6項）。

2.7.3.4.2　有効性に関する曝露－反応関係の結果

非日本人 PAH 患者

臨床推奨用法及び用量は、PAH 患者に本用法及び用量でMK-7962を投与した検証的試験である海外第Ⅲ相試験（003試験）における、プラセボに対する有効性及び MK-7962の良好な安全性プロファイルによって裏付けられた。003試験で PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962を投与した場合、プラセボと比較して主要評価項目である6MWD 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みられた。また、プラセボと比較して、副次評価項目である複合項目、PVR、NT-proBNP 及び WHO FC のベースラインからの有意な改善がみられ、死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクが有意に低下した[2.7.3.2.3 項]。有効性評価項目である6MWD と MK-7962の曝露量との関係性を明らかにするために、2つの第Ⅱ相試験（001試験及び002試験）と第Ⅲ相試験（003試験）のデータを用いて曝露－反応（E-R）解析を実施した。E-R 解析の結果、6MWD は MK-7962の曝露量の増加に伴って延長し、この関係性は、003試験で使用された0.7 mg/kg を3週間ごとに皮下投与する用法及び用量の曝露量付近で最大効果に近づくことが示された。したがって、MK-7962の臨床推奨用法及び用量において、MK-7962の定常状態の曝露量範囲で有効性が期待され、6MWD に対する頑健な効果をもたらすことが示された。各有効性評価項目の E-R 解析の詳細は[2.7.2項]に記載した。体重及びベースラインでのアルブミン値のみが MK-7962の薬物動態パラメータに影響を及ぼす内因性要因であることが示されているが、ベースラインでのアルブミン値の曝露量への影響の程度は臨床的に意味のあるものではなかった。また、MK-7962の薬物動態パラメータに影響を及ぼす外因性要因は認められなかった。内因性及び外因性要因の影響の詳細については[2.7.2項]に記載した。

日本人 PAH 患者

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[2.7.2項]。また、日本人 PAH 患者（020試験）における有効性プロファイルは概して非日本人 PAH 患者（003試験）と同様であり、日本人特有の安全性に関する懸念はみられなかった[2.7.4項]。したがって、MK-7962の人種に基づく用量調整は不要である。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

非日本人 PAH 患者

001試験において、主要投与期に MK-7962の投与を受けた74例（MK-7962 0.3 mg/kg 群32例、MK-7962 0.7 mg/kg 群42例）のうち、延長投与期では67例（MK-7962 0.3 mg/kg 継続群31例、MK-7962 0.7 mg/kg 継続群36例）が MK-7962を投与継続した[表 2.7.6.3.1-2]（[5.3.5.1.1: P001] Table 10-2）。MK-7962 0.3 mg/kg 継続群及び MK-7962 0.7 mg/kg 継続群の全試験期間を通した曝露期間の中央値は、それぞれ968日（範囲：48～1071日）及び937日（範囲：41～1067日）で同様であった[表 2.7.6.3.1-4]（[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.1.5.1）。従って、MK-7962 0.3 mg/kg 継続群と MK-7962 0.7 mg/kg 継続群を併せた MK→MK 継続群の全試験期間を通した曝露期間も各投与群と同様であった。これらの被験者においてみられた Week 24の PVR、6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP の改善は、延長投与期の Month 18～24時も持続又は向上していることが示された[図 2.7.3-1] [図 2.7.3-2] [図 2.7.3-3] [図 2.7.3-4]。

002試験において、主要投与期に MK-7962の投与を受けた21例のうち、20例が延長投与期で MK-7962を投与継続した。全試験期間を通した MK-7962の曝露期間の中央値は502日（範囲：86～803日）であった（[5.3.5.2.1: P002] Table 14.1.5.1）。これらの被験者においてみられた End of Period の VO_2 max、PVR、6MWD 及び WHO FC の改善は、延長投与期の Month 12時も持続していることが示された[2.7.3.2.2 項]。

003試験において、主要投与期に MK-7962の投与を受けた163例のうち、154例が延長投与期で MK-7962を投与継続した。全試験期間を通した MK-7962の曝露期間の中央値は313.0日（範囲：61～561日）であった[表 2.7.6.3.1-8]。本試験の延長投与期は、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継続することとしたため、延長投与期の各有効性評価時点のデータが得られた例数は各被験者の組入れ時期の影響をうけて経時的に減少した。より長期の評価時点における例数が少なくなるため解釈に留意が必要であるが、これらの被験者における Week 24以降の6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP について、プラセボ群と比較して MK-7962群での改善が持続しており、有効性の主要な解析の結果と一貫していた（[5.3.5.1.3: P003] Figure 11-1、Table 14.2.1）（[5.3.5.1.3: P003] Figure 11-3、Table 14.2.3）（[5.3.5.1.3: P003] Figure 11-2、Table 14.2.2）。また、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プラセボ群26.3%（42/160例）と比較して MK-7962群6.7%（11/163例）で低かった（[5.3.5.1.3: P003] Table 11-1）。

以上の結果より、PAH 基礎治療を受けている非日本人 PAH 患者での MK-7962の治療効果の持続性が示された。

日本人 PAH 患者

020試験において、有効性の主要な解析時（データカットオフ：2024年3月12日）での MK-7962投与を受けた46例の曝露期間の中央値は、228.5日（範囲：171～313日）であった（[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.5-4）。データカットオフ時点で得られた延長投与期のデータは、Week 30時点

における25例のデータであり、この限られた例数における6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP の結果は以下の通りであった。例数が限られるため解釈に留意が必要だが、これら25例の日本人 PAH 患者において Week 24以降の有効性の結果は Week 24時の結果と一貫していた。

Week 30の6MWD のベースラインからの変化量の平均値（SD）：40.2 (52.0) m

Week 30の WHO FC が改善した被験者の割合：16.0%（4/25例）

Week 30の NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値（SD）：-117.7 (299.0) pg/mL

主要投与期に MK-7962の投与を受けた46例のうち、42例が Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）時点で MK-7962を投与継続していた。MK-7962の曝露期間の中央値は421.5日（範囲：171～523日）であった。Week 54時点でデータが得られた43例における6MWD、WHO FC 及び臨床的悪化までの期間の結果は以下の通りであった。

- Week 54の6MWD のベースラインからの変化量の平均値（SD）：52.4 (51.7) m [付録 2.7.3-7]（[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 4.2-1）
- Week 54の WHO FC が改善した被験者の割合：25.6%（11/43 例）[付録 2.7.3-8]（[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 4.2-2）
- 臨床的悪化までの期間に関し、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はいなかった [付録 2.7.3-9][付録 2.7.3-10]（[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 4.2-3、Figure 6.1-10）。

2.7.3.6　有効性の結論

PAH（WHO FCⅡ度～Ⅲ度）の非日本人及び日本人成人患者を対象に、PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962を Q3W 皮下投与した際の有効性について、以下の結論が得られた。

二重盲検試験である001試験及び003試験の結果から、以下の有効性評価項目の Week 24（プラセボ対照期）の結果はプラセボと比較して MK-7962で有意な改善を示した。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。

- Week 24の6MWD は改善した。
- Week 24の複合項目の改善を達成する被験者の割合は増加した。
- Week 24の PVR、NT-proBNP 及び WHO FC は改善した。
- 死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクは低下した。
- ベースラインと比較して Week 24の低リスクスコアを維持又は達成した被験者の割合は増加した。
- Week 24の 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

コアは改善した。

- 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時においても維持又は向上した。

非盲検試験である002試験の結果から、MK-7962投与により End of Period の PVR、6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP はベースラインからの改善を示し、001試験及び003試験の結果と一貫した有効性が認められた。また、延長投与期の結果から、Week 24以降（Month 12時）も MK-7962の治療効果は持続していることが示された。

非盲検試験である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。また、Week54の解析時の6MWD、WHO FC 及び臨床的悪化までの期間の結果から、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。

2.7.3.7 付録

付録 2.7.3-1 Week 24 の複合項目の改善（FAS）（020 試験）

Proportion of Participants With Multicomponent Improvement at Week 24
(FAS Population)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept		
	n	(%)	(95% CI) [a]
Multicomponent improvement of all 3 individual component at Week 24			
Participants with baseline and Week 24 data[b]	46		
Yes	23	(50.0)	(34.9, 65.1)
No	23	(50.0)	
Individual components			
Improvement in 6MWD (increase by ≥30 m)			
Participants with baseline and Week 24 data	46		
Yes	28	(60.9)	
No	18	(39.1)	
Improvement in NT-proBNP (decrease by ≥30%) or maintenance/achievement of NT-proBNP level <300 pg/mL			
Participants with baseline and Week 24 data	46		
Yes	44	(95.7)	
No	2	(4.3)	
Improvement of WHO FC or maintenance of WHO FC II			
Participants with baseline and Week 24 data	46		
Yes	35	(76.1)	
No	11	(23.9)	

[a] Based on the method of Clopper and Pearson.

[b] Participants with data for all of 6MWD, NT-proBNP and WHO FC.

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-adbiomk; adeff; adft]

付録 2.7.3-2　死亡又は最初の臨床的悪化のイベント（FAS）（020 試験）

Summary of First Clinical Worsening or Death
(FAS Population)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

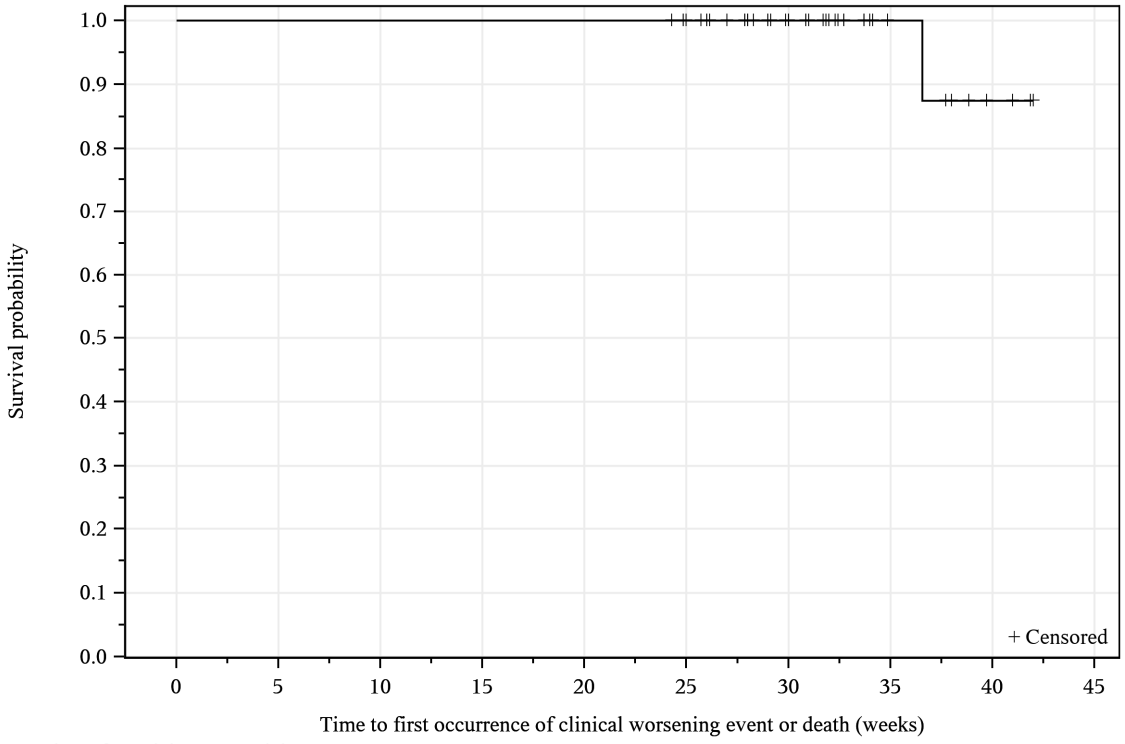
	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more clinical worsening event or death	1	(2.2)
Assessment of first occurrence of clinical worsening events or death [a]		
PAH-specific hospitalization (>= 24 hours)	1	(2.2)

[a] A participant can have more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening or death.
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source:　[P020V01MK7962: adam-adsl; adclin]

付録 2.7.3-3　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）（020 試験）

Kaplan-Meier Plot of Time to First Clinical Worsening or Death
(FAS Population)
Primary Timepoint Analysis
(P020)



Number of participants at risk

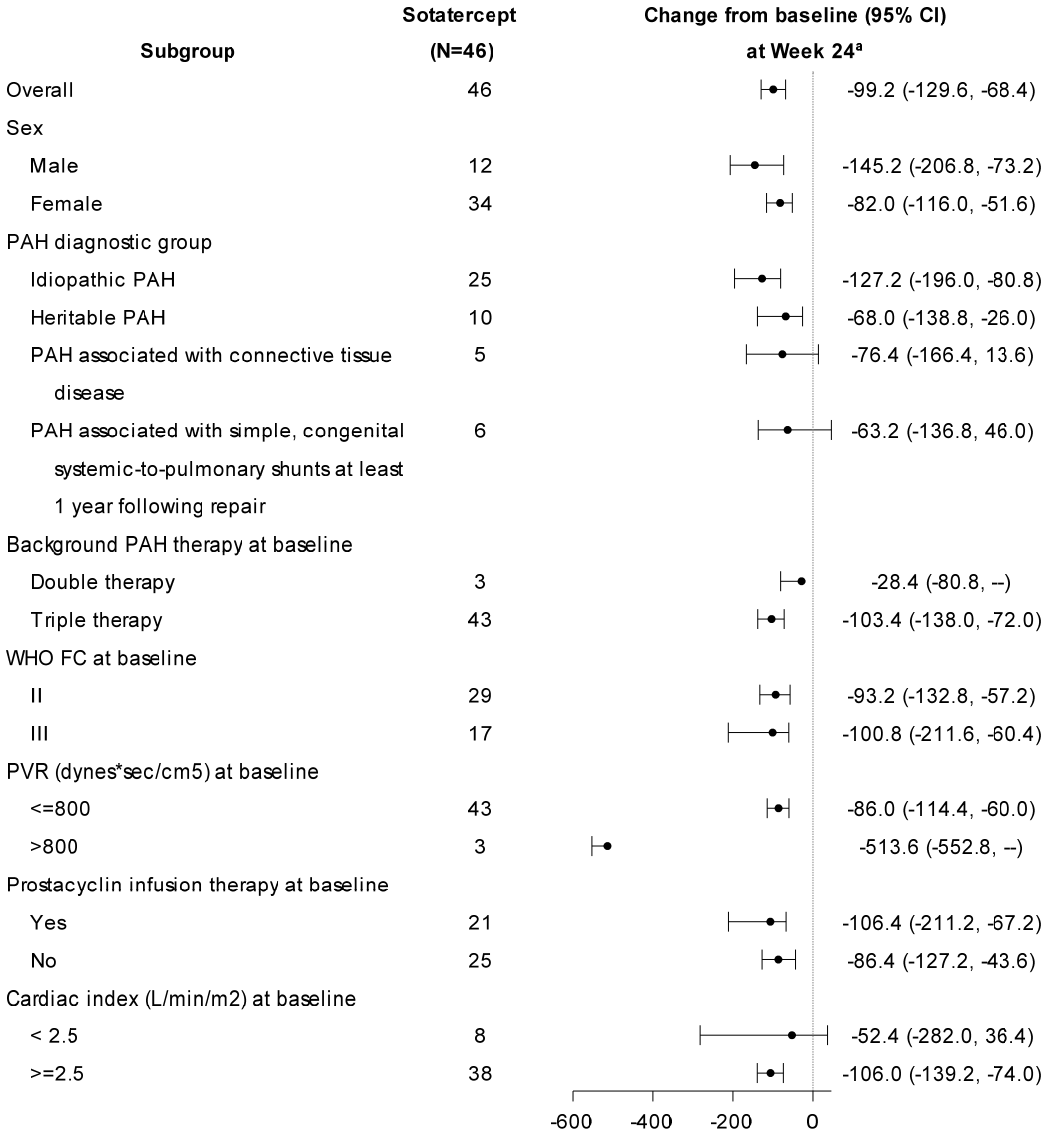
Sotatercept	46	46	46	46	46	43	26	8	3	0

Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source:　[P020V01MK7962: adam-adtte]

付録 2.7.3-4　Week 24 の PVR のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（020 試験）

Forest Plot for the Subgroup Analysis of Change From Baseline in PVR (dynes*sec/cm^5) at Week 24
(FAS Population)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

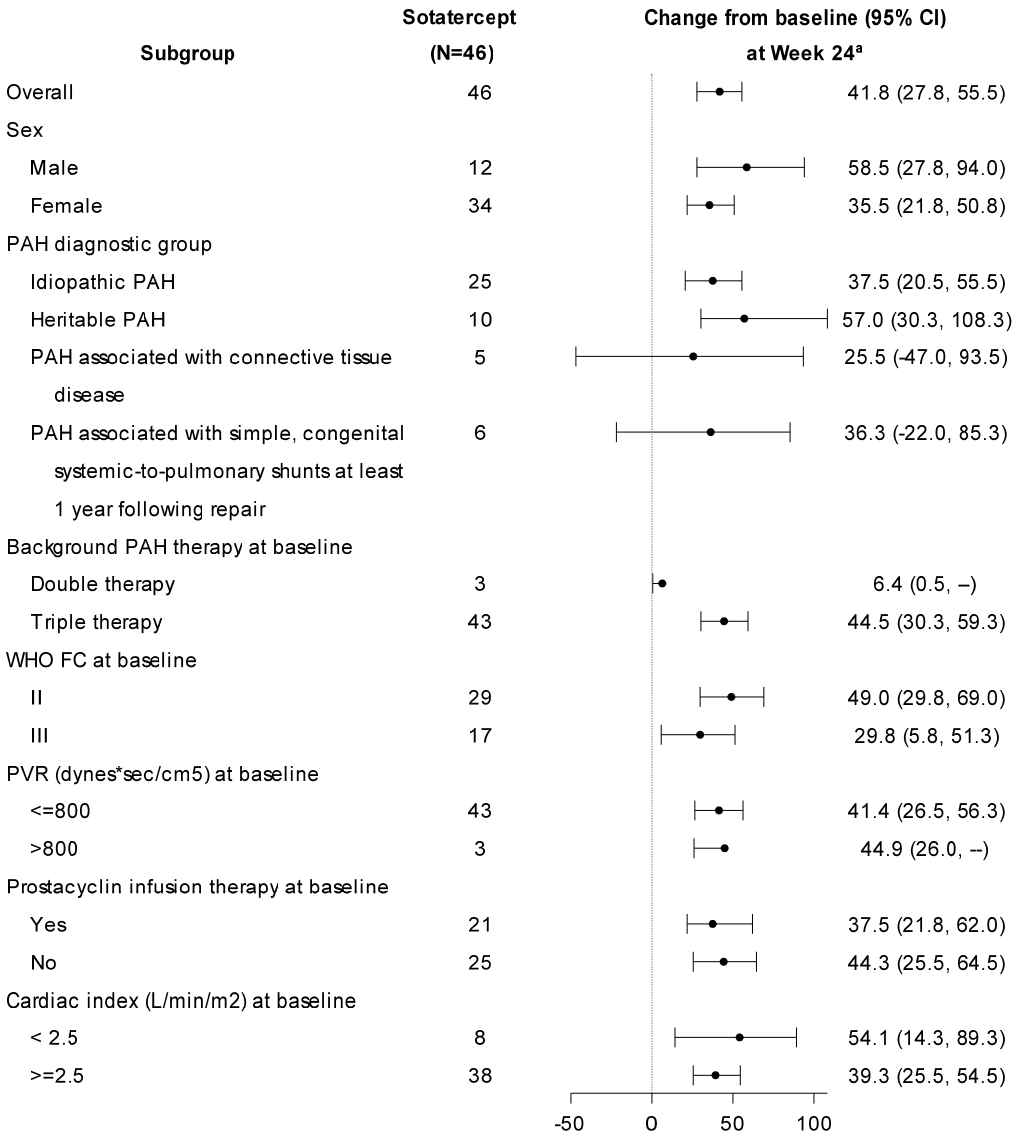


[a] Based on the Hodges-Lehmann method.
The primary approach was to exclude the data after addition, increase or substitute of background PAH therapy, but no participants modified the background PAH therapy during the Primary treatment period and thus no data were excluded.
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source:　[P020V01MK7962: adam-adeff]

付録 2.7.3-5　Week 24 の 6MWD のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（020 試験）

Forest Plot for the Subgroup Analysis of Change From Baseline in 6MWD (m) at Week 24 (FAS Population)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

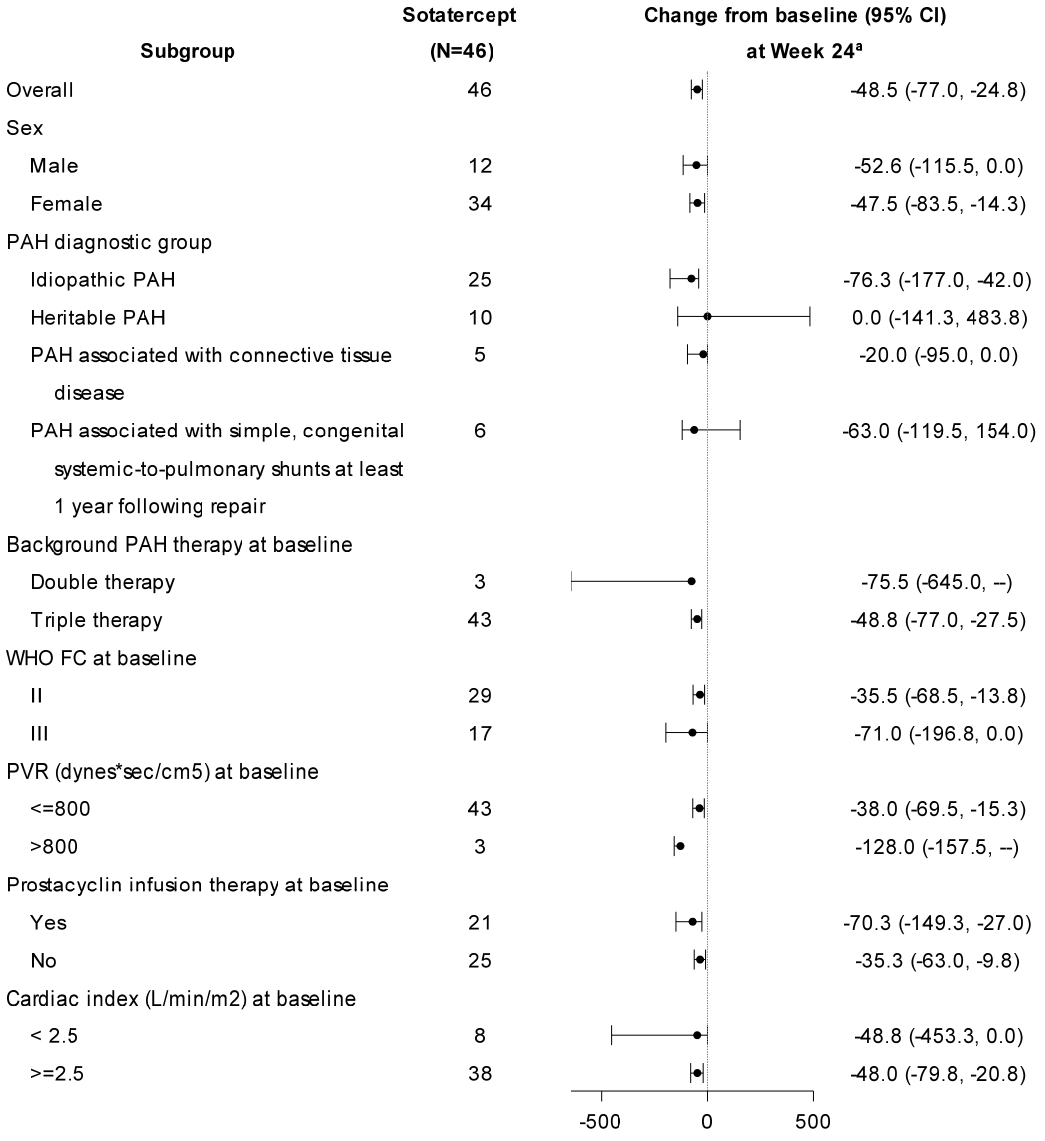


[a] Based on the Hodges-Lehmann method.
The primary approach was to exclude the data after addition, increase or substitute of background PAH therapy, but no participants modified the background PAH therapy during the Primary treatment period and thus no data were excluded.
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source:　[P020V01MK7962: adam-adft]

付録 2.7.3-6　Week 24 の NT-proBNP のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（020 試験）

Forest Plot for the Subgroup Analysis of Change From Baseline in NT-proBNP (pg/mL) at Week 24
(FAS Population)
Primary Timepoint Analysis
(P020)



[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-adbiomk]

付録 2.7.3-7 Week 54 の解析時：6MWD のベースラインからの経時的変化（FAS）（020 試験）

Change From Baseline in 6MWD Over Time
(FAS Population)
Week 54 Analysis
Excluding Data After Addition, Increase or Substitute of Background PAH Therapy
(P020)

		Value					Change from baseline				
Timepoint	N	Mean	(SD)	Median	IQR	Range	Mean	(SD)	Median	IQR	Range
6MWD (m)											
Baseline	46	408.3	(57.7)	407.5	[374.0, 455.0]	[253.5, 496.0]					
Week 3	46	427.3	(52.1)	431.0	[391.0, 469.0]	[325.0, 540.0]	19.0	(30.1)	17.0	[2.5, 33.5]	[-46.0, 133.5]
Week 12	46	437.0	(57.2)	440.5	[390.0, 487.0]	[326.0, 546.0]	28.8	(40.3)	25.3	[0.5, 45.0]	[-43.5, 164.5]
Week 24	46	451.7	(63.2)	462.0	[416.0, 506.0]	[305.0, 560.0]	43.4	(48.0)	39.5	[17.5, 65.5]	[-47.0, 180.5]
Week 30	46	456.8	(69.1)	467.0	[400.0, 513.0]	[239.0, 564.0]	48.5	(53.8)	51.8	[14.0, 73.5]	[-86.5, 201.5]
Week 42	42	461.0	(60.5)	480.0	[405.0, 510.0]	[315.0, 564.0]	51.8	(53.3)	56.3	[11.0, 83.5]	[-44.5, 228.5]
Week 54	43	462.9	(63.0)	473.0	[408.0, 505.0]	[330.0, 580.0]	52.4	(51.7)	43.5	[17.0, 89.0]	[-32.5, 205.5]
Week 66	6	444.3	(48.6)	444.0	[410.0, 483.0]	[375.0, 510.0]	20.4	(47.4)	16.0	[-17.0, 42.5]	[-33.5, 98.5]
EOT	3	428.7	(108.5)	473.0	[305.0, 508.0]	[305.0, 508.0]	23.5	(46.1)	19.5	[-20.5, 71.5]	[-20.5, 71.5]
EOS	2	376.0	(193.7)	376.0	[239.0, 513.0]	[239.0, 513.0]	-31.0	(78.5)	-31.0	[-86.5, 24.5]	[-86.5, 24.5]

N = number of participants with data.
The observations at the EOT and EOS visits also contribute to one of the analysis weeks assigned according to the relative day of measurement.
Data Cutoff: 08-Oct-2024.

Source: [P020V02MK7962: adam-adft]

C Confidential

付録 2.7.3-8 Week 54 の解析時：WHO FC のベースラインからの経時的変化（FAS）（020 試験）

Proportion of Participants With Improvement of WHO FC Over Time
(FAS Population)
Week 54 Analysis
Excluding Data After Addition, Increase or Substitute of Background PAH Therapy
(P020)

		Sotatercept			
		Yes		No	
	m	n	(%)	n	(%)
Week 3	46	2	(4.3)	44	(95.7)
Week 12	46	6	(13.0)	40	(87.0)
Week 24	46	9	(19.6)	37	(80.4)
Week 30	46	9	(19.6)	37	(80.4)
Week 42	43	11	(25.6)	32	(74.4)
Week 54	43	11	(25.6)	32	(74.4)
Week 66	6	0	(0.0)	6	(100.0)
EOT	3	0	(0.0)	3	(100.0)
EOS	2	0	(0.0)	2	(100.0)

m = participants with data at baseline and each post-baseline timepoint.

n = number of participants in the category.

Percentages are calculated as 100x(n/m).

The observations at the EOT and EOS visits also contribute to one of the analysis weeks assigned according to the relative day of measurement.

Data Cutoff: 08-Oct-2024.

Source: [P020V02MK7962: adam-adeff]

付録 2.7.3-9　Week 54 の解析時：死亡又は最初の臨床的悪化のイベント（FAS）（020 試験）

Summary of First Clinical Worsening or Death
(FAS Population)
Week 54 Analysis
(P020)

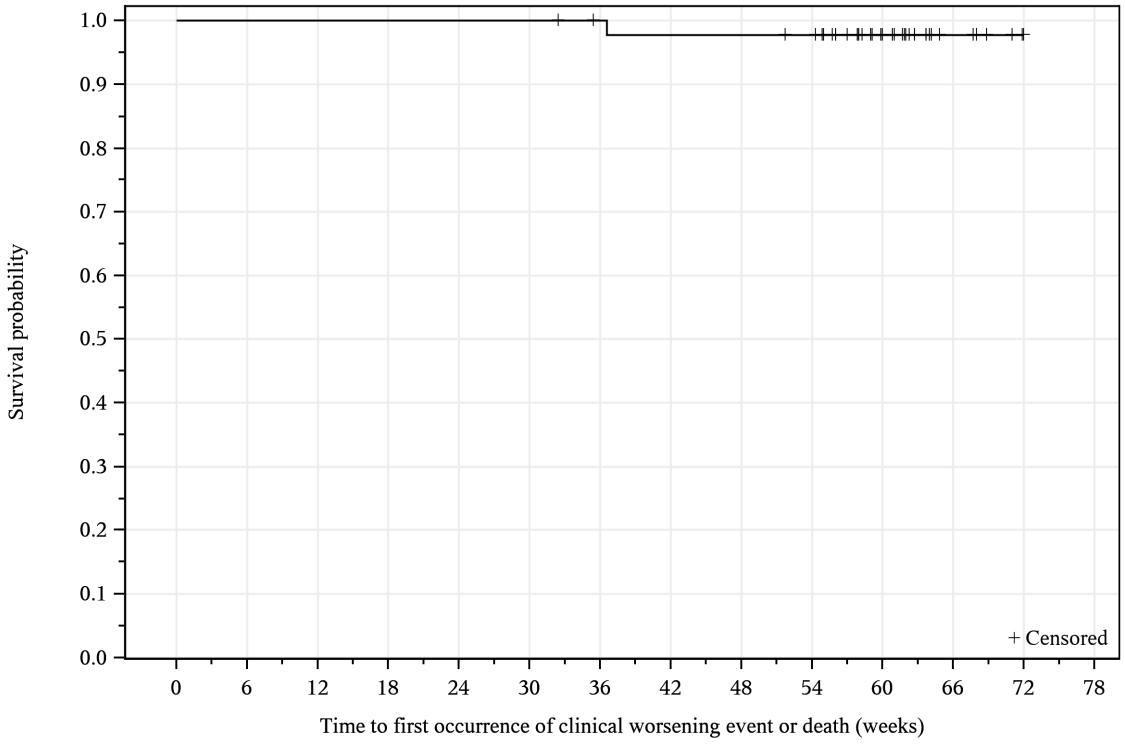
	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more clinical worsening event or death	1	(2.2)
Assessment of first occurrence of clinical worsening events or death [a]		
PAH-specific hospitalization (>= 24 hours)	1	(2.2)

[a] A participant can have more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening or death.
Data Cutoff: 08-Oct-2024.

Source:　[P020V02MK7962: adam-adsl; adclin]

付録 2.7.3-10 Week 54 の解析時：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）（020 試験）

Kaplan-Meier Plot of Time to First Clinical Worsening or Death
(FAS Population)
Week 54 Analysis
(P020)



Number of participants at risk

Sotatercept	46	46	46	46	46	46	44	43	43	42	23	6	1	0

Data Cutoff: 08-Oct-2024.

Source:　[P020V02MK7962: adam-adtte]

付録 2.7.3-11 Week 54 の解析時：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)
Week 54 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	(28.3, 55.8)

N = number of participants with data.

[a] Based on the Hodges-Lehmann method.

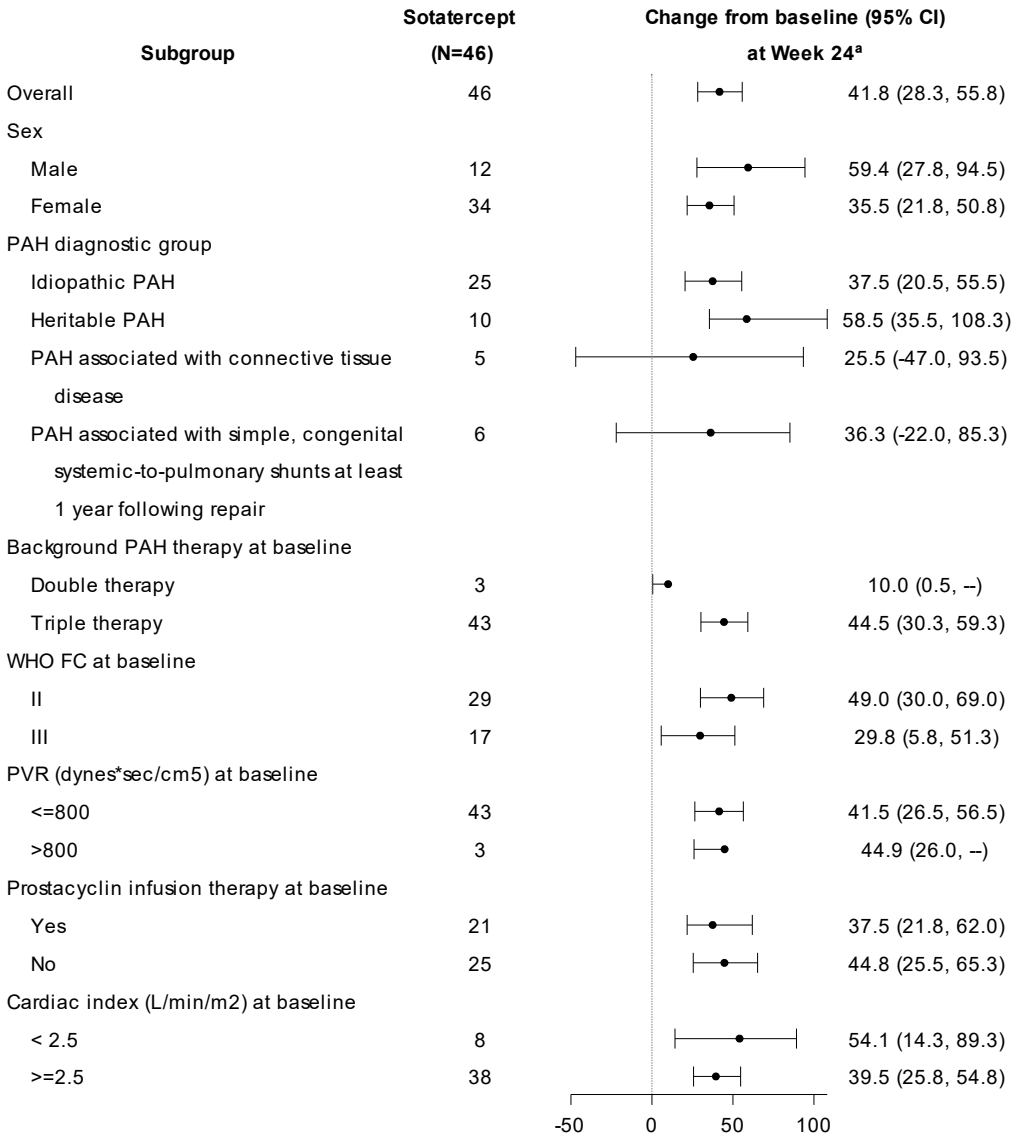
The primary approach was to exclude the data after addition, increase or substitute of background PAH therapy, but no participants modified the background PAH therapy during the Primary treatment period and thus no data were excluded.

Data Cutoff: 08-Oct-2024.

Source:　[P020V02MK7962: adam-adft]

付録 2.7.3-12 Week 54 の解析時：Week 24 の 6MWD のベースラインからの変化量についての部分集団解析（FAS）（020 試験）

Forest Plot for the Subgroup Analysis of Change From Baseline in 6MWD (m) at Week 24 (FAS Population)
Week 54 Analysis
(P020)



[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: 08-Oct-2024.

Source:　[P020V02MK7962: adam-adft]