目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.4　臨床的安全性
2.7.4.1　医薬品への曝露
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.1.1　安全性の評価方法
2.7.4.1.1.2　第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験の安全性評価結果
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況
2.7.4.1.2.1　第Ⅲ相試験（003試験及び020試験）並びに併合A及び併合B
2.7.4.1.2.2　被験者の内訳
2.7.4.1.2.3　治験薬の曝露期間
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.4.1.3.1　治験対象集団の人口統計学的特性
2.7.4.1.3.2　病歴及び併用薬
2.7.4.2　有害事象
2.7.4.2.1　有害事象の解析
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象
2.7.4.2.1.2　死亡
2.7.4.2.1.3　すべての重篤な有害事象
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明
2.7.4.3　臨床検査値の評価
2.7.4.3.1　血液学的検査
2.7.4.3.2　血液生化学検査
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
2.7.4.4.1　バイタルサイン
2.7.4.4.2　身体的所見
2.7.4.4.3　安全性に関する他の観察項目
2.7.4.4.3.1　心電図
2.7.4.4.3.2　免疫原性
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.5.1　内因性要因
2.7.4.5.1.1　年齢

2.7.4.5.1.2 性別
2.7.4.5.1.3 人種
2.7.4.5.1.4 BMI
2.7.4.5.2 外因性要因
2.7.4.5.3 薬物相互作用
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用
2.7.4.5.5 過量投与
2.7.4.5.6 薬物乱用
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害
2.7.4.6 市販後データ
2.7.4.6.1 全世界における市販後の使用経験
2.7.4.6.2 推定使用患者数
2.7.4.6.3 重篤な副作用
2.7.4.6.4 重要なリスク
2.7.4.6.5 市販後データの結論
2.7.4.7 安全性の結論
2.7.4.8 付録

表一覧

表 2.7.4-1　PAH 成人患者における MK-7962の安全性を評価した試験
表 2.7.4-2　併合 B における評価対象データ
表 2.7.4-3　有害事象の要約（001試験、主要投与期）
表 2.7.4-4　有害事象の要約（001試験、MK-7962投与例の MK-7962投与期間）
表 2.7.4-5　有害事象の要約（002試験）
表 2.7.4-6　被験者の内訳 （003試験、ベースラインから Week 24及び試験終了時解析のためのデータカットオフ時まで）
表 2.7.4-7　被験者の内訳（併合 A 及び併合 B）
表 2.7.4-8　治験薬の曝露期間 （003試験、ベースラインから Week 24及び試験終了時解析のためのデータカットオフ時まで）
表 2.7.4-9　治験薬の曝露期間（併合 A 及び併合 B）
表 2.7.4-10　治験対象集団の人口統計学的特性 （併合 A、ベースラインから Week 24まで）
表 2.7.4-11　治験対象集団のその他のベースライン特性 （併合 A、ベースラインから Week 24まで）
表 2.7.4-12　治験対象集団の人口統計学的特性（020試験）
表 2.7.4-13　治験対象集団の人口統計学的特性 （併合 B、累積投与期間†）
表 2.7.4-14　治験対象集団のその他のベースライン特性 （併合 B、累積投与期間†）
表 2.7.4-15　有害事象の要約（003試験及び020試験）
表 2.7.4-16　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B）
表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で5%以上に発現） （003試験、24週間二重盲検投与期；DBPC）
表 2.7.4-18　有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上） （003試験、終了時解析のためのデータカットオフ時まで；DBPC+LTDB）
表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合2%以上） （003試験、24週間二重盲検投与期；DBPC）
表 2.7.4-20　副作用（いずれかの投与群で発現割合2%以上） （003試験、終了時解析のためのデータカットオフ時まで；DBPC+LTDB）
表 2.7.4-21　副作用（併合 A 及び併合 B） （併合 B：2023/11/08時点で MK-7962群全体の2%以上に発現）
表 2.7.4-22　PAH に対する基礎治療の薬剤数（1剤、2剤又は3剤）別、 プラセボ群より MK-7962群で発現割合が高い†有害事象 （003試験、24週間二重盲検投与期；DBPC）
表 2.7.4-23　PAH に対する基礎治療の薬剤数（1剤、2剤又は3剤）別、 プラセボ群より MK-7962群で発現割合が高い†有害事象 （003試験、試験終了時解析のためのデータカットオフ時まで；DBPC+LTDB）
表 2.7.4-24　プロスタサイクリン注射剤（併用あり又はなし）別、 プラセボ群より MK-7962群で発現割合が高い†有害事象 （003試験、24週間二重盲検投与期；DBPC）

表 2.7.4-25　プロスタサイクリン注射剤（併用あり又はなし）別、プラセボ群より MK-7962 群で発現割合が高い†有害事象 （003試験、試験終了時解析のためのデータカットオフ時まで；DBPC+LTDB）
表 2.7.4-26　主な AESI 及び AEOI（併合 A 及び併合 B） （2023年11月8日時点で MK-7962群全体の10例以上で発現）
表 2.7.4-27　投与後最大値に基づく収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（併合 A 及び併合 B）
表 2.7.4-28　事前に規定した、投与後 QTcF 間隔に関する基準に合致した被験者数（%）（併合 A 及び併合 B）
表 2.7.4-29　免疫原性関連の安全性事象の発現割合（ADA が及ぼす影響）（003試験）
表 2.7.4-30　免疫原性関連の安全性事象の発現割合（ADA が及ぼす影響）（020試験）
表 2.7.4-31　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B、年齢区分別）
表 2.7.4-32　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B、性別）
表 2.7.4-33　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B、人種別）
表 2.7.4-34　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B、BMI 区分別）
表 2.7.4-35　器官別大分類別の重篤な副作用一覧 （2024年3月26日～2024年9月25日）
表 2.7.4-36　安全性検討事項（2024年9月25日時点）

図一覧

図2.7.4-1　ヘモグロビン値の経時的なベースラインからの変化量（003試験）
図2.7.4-2　血小板数値の経時的なベースラインからの変化量（003試験）
図2.7.4-3　収縮期血圧の経時的なベースラインからの変化量（003試験）
図2.7.4-4　拡張期血圧の経時的なベースラインからの変化量（003試験）

付録一覧

付録 2.7.4-1　PAH 以外の疾患患者又は健康被験者を対象とした MK-7962の臨床試験
付録 2.7.4-2　特に関心のある有害事象及び注目すべき有害事象の分類 （003試験、020試験、併合 A 及び併合 B）
付録 2.7.4-3　臨床検査値及び高血圧に関する Grade 分類 （003試験、併合 A 及び併合 B）
付録 2.7.4-4　有害事象の発現例数［いずれかの投与群で7例（2.0%）以上に発現（%)］ 非日本人の PAH 以外の疾患患者又は健康被験者を対象とした MK-7962の臨床試験
付録 2.7.4-5　重篤な有害事象の発現例数 ［いずれかの投与群で2例（0.6%）以上に発現（%)］ 非日本人の PAH 以外の疾患患者又は健康被験者を対象とした MK-7962の臨床試験
付録 2.7.4-6　MK-7962投与後の QTc 間隔の分布（%）（試験、投与群及び時点別） 非日本人の健康被験者を対象とした MK-7962の臨床試験（APaT、009試験及び010試験）
付録 2.7.4-7　QTc 間隔のベースラインからの変化量の分布（%）（試験、投与群及び時点別） 非日本人の健康被験者を対象とした MK-7962の臨床試験（APaT、009試験及び010試験）
付録 2.7.4-8　有害事象（併合 A 及び併合 B） （併合 B：2023/11/08時点で MK-7962群全体の発現割合5%以上、発現割合順）
付録 2.7.4-9　有害事象（020試験、Week 54の解析のためのデータカットオフ時まで） （発現割合0%超）
付録 2.7.4-10　副作用（020試験、Week 54の解析のためのデータカットオフ時まで） （発現割合0%超）
付録 2.7.4-11　重篤な副作用の発現症例一覧 （併合 B、MK-7962投与例、MK-7962投与期間：2023年11月8日まで）
付録 2.7.4-12　投与中止に至った有害事象の発現症例一覧 （併合 B、MK-7962投与例、MK-7962投与期間：2023年11月8日まで）
付録 2.7.4-13　重篤な AEOI 出血事象の発現症例一覧（併合 B、MK-7962投与例、MK-7962投与期間：2023年11月8日まで）
付録 2.7.4-14　重篤な AEOI 出血事象の発現症例一覧（020試験、Week 54の解析のためのデータカットオフ時まで）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ACE-011 MK MK-7962	Sotatercept	－
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
AEOI	Adverse events of interest	注目すべき有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に関心のある有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All Participants as Treated	－
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index	－
C1D8	Cycle 1 Day 8	－
C9D1	Cycle 9 Day 1	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	－
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DBPC	Double-Blind Placebo-controlled	二重盲検、プラセボ対照期
FC	Function class	機能分類
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
Hgb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HLGT	Higher level group term	高位グループ語
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
ISS	Integrated Summary of Safety	－
IV	Intravenous(ly)	静脈内に
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
LTDB	Long-Term Double-Blind	二重盲検延長期
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Nab	Neutralizing antibody	中和抗体
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	－
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	Preferred term	基本語
PULSAR	－	001試験、A011-09
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
QTc	Corrected QT Interval	補正した QT 間隔
QTcF	Corrected QT Interval by Fridericia’s Formula、Frederica's corrected QT interval	Fridericia 法で補正した QT 間隔
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SC	Subcutaneous(ly)	皮下に
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SOTERIA	－	004試験、A011-12
SPECTRA	－	002試験、A011-10
STELLAR	－	003試験、A011-11
SUR	Safety Update Report	－
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下での有害事象
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機構

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

PAH（WHO 第1群）の成人患者における MK-7962（別名：ACE-011、Sotatercept）の安全性は、MK-7962を Q3W で皮下投与した、日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（020試験）、非日本人 PAH 患者を対象とした2つの第Ⅱ相試験［001試験（別名：A011-09、PULSAR）、002試験（別名：A011-10、SPECTRA）］及び主要試験である第Ⅲ相試験［003試験（別名：A011-11、STELLAR）］並びに親試験（001試験、002試験及び003試験）を完了した適格被験者のみが移行した非盲検の長期追跡調査試験［004試験†（別名：A011-12、SOTERIA）］から得られたデータに注目して評価した[表 2.7.4-1]（各試験の概要は[2.7.6 項]に示す）。

個々の PAH 試験における MK-7962の安全性評価の結果を裏付けるため、非日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたデータを併合し、2種類の安全性の併合解析（併合 A 及び併合 B）を実施した（詳細は、以下の「安全性の併合解析方針」の項を参照）。

020試験及び004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、[5.3.5.2.3: P020V01]に含まれた020試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2024年3月12日）までに集積したデータの評価結果、[5.3.5.1.2: P003V01]及び[5.3.5.3.5: ISS]に含まれた003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2022年8月26日）までに集積したデータの評価結果を示す。また、追加の安全性データとして、[5.3.5.1.3: P003]及び[5.3.5.3.6: SUR1]に含まれた003試験の終了時解析のためのデータカットオフ（2022年12月6日）までに集積したデータの評価結果、並びに[5.3.5.3.8: SUR2]に含まれた003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までに集積したデータの評価結果を示す。また、020試験の追加の安全性データとして、[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）までに集積したデータの評価結果を示す。なお、020試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2024年3月12日）までに集積したデータの評価結果は020試験の[2.7.6 項]に示す。

† 004試験には、001試験、002試験及び003試験以外の非日本人 PAH 患者を対象とした海外臨床試験を完了した適格被験者の移行も許容されているが、上記のいずれのデータカットオフ時点でもこれら3試験から移行した被験者のみが含まれる。

表 2.7.4-1　　PAH 成人患者における MK-7962 の安全性を評価した試験

試験の相／資料の取扱い	試験番号 国内／海外	試験デザイン	被験薬の用法・用量	組入れ又は無作為化例数
Ⅱ／評価資料 試験完了 [5.3.5.1.1: P001]	001試験 別名： A011-09、PULSAR （海外）	PAH に対する基礎治療を受けている非日本人 PAH（WHO FC Ⅱ度又はⅢ度）成人患者に MK-7962 を上乗せ投与した際の有効性、安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験； 24週間の主要投与期（二重盲検） 被験者を以下の投与群に無作為に割付け 投与群 / 治療内容 / 比 MK-7962 0.3 mg/kg / 基礎治療 + MK-7962 0.3 mg/kg 皮下投与 Q3W / 3 MK-7962 0 .7mg/kg / 基礎治療 + MK-7962 0.7 mg/kg 皮下投与 Q3W / 4 プラセボ / 基礎治療 +プラセボ皮下投与 Q3W / 3 延長投与期（最長129週間/30ヵ月） 24週間主要投与期にプラセボ群に割り付けられ、かつ早期中止しなかった被験者を MK-7962 0.3 mg/kg 投与又は0.7 mg/kg 投与に1:1の比で割り付け。24週間主要投与期に MK-7962群に割り付けられ、かつ早期中止しなかった被験者は、投与中であった用量で MK-7962を継続投与。 試験の盲検性は、全ての被験者が延長投与期の主要な評価を完了後に解除され、治験担当医師の判断により、0.7 mg/kg までの増量を許容。	24週間の主要投与期： PAH に対する基礎治療に上乗せして割り付けられた治験薬（MK-7962 0.3 mg/kg、0.7 mg/kg 又はプラセボ）を Q3W で皮下投与する。 延長投与期（最長30ヵ月）： PAH に対する基礎治療に上乗せして割り付けられた治験薬（MK-7962 0.3 mg/kg 又は0.7 mg/kg）を Q3W で皮下投与する。 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。	24週間の主要投与期： 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 主要投与期又は延長投与期に MK-7962を投与された被験者：104例
Ⅱ／評価資料 試験完了 [5.3.5.2.1: P002]	002試験 別名： A011-10、SPECTRA （海外）	PAH に対する基礎治療（2剤以上）を受けている非日本人 PAH（WHO FCⅢ度）成人患者に MK-7962を上乗せ投与した際の有効性、安全性を検討する、単群、非盲検試験； 24週間の主要投与期終了後、全ての被験者は最長18ヵ月間の延長投与期で MK-7962の投与を継続できる。治験実施計画書の改訂5版（2021年8月12日）で、3回目（Month 12）侵襲的心肺運動負荷試験（iCPET）を完了した被験者の004試験への移行を許容した。	PAH に対する基礎治療に上乗せして治験薬 MK-7962を Q3W で皮下投与する。 24週間の主要投与期： 開始用量 MK-7962 0.3 mg/kg 投与後、目標用量0.7 mg/kg 投与する。 延長投与期（最長18ヵ月）： 主要投与期からの MK-7962 の用量を継続して投与する。 いずれの投与期でも、用量調整規定に基づき、MK-7962の用量を増減する。	21例
Ⅲ／評価資料 主要有効性解析終了時 [5.3.5.1.2: P003V01] 試験完了時	003試験 別名： A011-11、STELLAR （海外）	PAH に対する基礎治療を受けている非日本人 PAH（WHO FC Ⅱ度又はⅢ度）成人患者に MK-7962を上乗せ投与した際の有効性、安全性をプラセボ投与と比較検討する、無作為化、二重盲検、プラセ	PAH に対する基礎治療に上乗せして治験薬を Q3W で皮下投与する。 24週間の主要投与期： PAH に対する基礎治療に上乗せして割り付けられた治	MK-7962群：163例 プラセボ群：160例

<table>
<tr><th>試験の相／
資料の取扱い</th><th>試験番号
国内／海外</th><th>試験デザイン</th><th>被験薬の
用法・用量</th><th>組入れ又は
無作為化例数</th></tr>
<tr><td>[5.3.5.1.3: P003]</td><td></td><td>ボ対照試験；
<u>24週間の主要投与期（二重盲検）</u>
被験者を以下の投与群に層別［ベースラインの WHO FC（Ⅱ度、Ⅲ度）、PAH 基礎治療（1剤/2剤、3剤）］に無作為に割付け
<table><tr><th>投与群</th><th>治療内容</th><th>比</th></tr><tr><td>MK-7962</td><td>基礎治療
+ MK-7962
開始用量
0.3 mg/kg 後、
目標用量
0.7 mg/kg を皮下投与 Q3W</td><td>1</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td>基礎治療
+プラセボ皮下投与 Q3W</td><td>1</td></tr></table>
<u>延長投与期（二重盲検、最長72週間/18ヵ月）</u>
最終被験者が24週間主要投与期の最終来院を終了するまで、24週間の主要投与期に割り付けられた治療内容を継続する。試験の盲検性は、最終被験者が24週間主要投与期の最終来院を終了まで解除されない。</td><td>験薬（MK-7962 開始用量 0.3 mg/kg 後、目標用量 0.7 mg/kg 又はプラセボ）を Q3W で皮下投与する。

<u>延長投与期（最長 18 ヵ月）：</u>
主要投与期からの治験薬の用量を継続して投与する。

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。</td><td></td></tr>
<tr><td>Ⅲ／参考資料
試験継続中

親試験における投与群からの累積安全性データを安全性併合解析結果として提出
[5.3.5.3.5: ISS]
[5.3.5.3.6: SUR1]
[5.3.5.3.7: SUR1_N]
[5.3.5.3.8: SUR2]
[5.3.5.3.9: SUR2_N]</td><td>004 試験別名：A011-12、SOTERIA（海外）</td><td>MK-7962の PAH 対象の海外第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験を完了した適格被験者を組み入れる、MK-7962の長期間の有効性、安全性を評価するための非盲検、追跡調査試験（最長7年間）；
PAH に対する基礎治療に上乗せして、親試験終了時の治験薬の投与内容に基づき、MK-7962を Q3W で皮下投与（非盲検投与期間は4年間、ただし、治験担当医師が、臨床的ベネフィットが持続していると判断すれば、最長7年間までの投与を許容）。</td><td>PAH に対する基礎治療に上乗せして治験薬を Q3W で皮下投与する。
親試験での治験薬の割付け内容が盲検状態時に004試験に移行した被験者（003試験からの被験者）では、開始用量 MK-7962 0.3 mg/kg 投与後、目標用量0.7 mg/kg 投与する。
親試験での治験薬の割付け内容が非盲検状態時に004試験に移行した被験者では、親試験からの MK-7962の用量を継続して投与する。
いずれの親試験からの移行例でも、用量調整規定に基づき、治験薬（MK-7962）の用量を増減する。</td><td>併合 B[表 2.7.4-2]での MK-7962 投与例数：
321例
[5.3.5.3.5: ISS]
431例（004試験移行前に MK-7962の投与を中止された被験者を含む）
[5.3.5.3.6: SUR1]
[5.3.5.3.8: SUR2]</td></tr>
<tr><td>Ⅲ／評価資料
試験継続中
[5.3.5.2.3: P020V01]
[5.3.5.2.4: P020_Stat_report]</td><td>020 試験（国内）</td><td>PAH に対する基礎治療を受けている日本人 PAH 成人患者に MK-7962を上乗せ投与した際の有効性、安全性を検討する、非無作為化、非対照、非盲検試験；
24週間の主要投与期終了後、延長投与期参加の適格患者は MK-7962が本邦で承認されるまで、延長投与期を継続することができる。</td><td>PAH に対する基礎治療に上乗せして治験薬（MK-7962）を Q3W で皮下投与する。
<u>24週間の主要投与期</u>：
開始用量 MK-7962 0.3 mg/kg 投与後、目標用量0.7 mg/kg 投与する。
<u>延長投与期：</u>
主要投与期からの MK-7962の用量を継続投与する。
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。</td><td>46例</td></tr>
</table>

また、MK-7962の健康成人に対する安全性評価は、日本人を対象とした第 I 相試験（019試験）及び非日本人を対象とした第 I 相試験［009試験（別名：A011-01）、010試験（別名：A011-02）］にて行った[2.7.4.1.1.2.1 項] [付録 2.7.4-6] [付録 2.7.4-7]。

なお、MK-7962は、これまでに PAH 以外の疾患を対象とした8つの臨床試験（悪性腫瘍 5試験、腎疾患 2試験、β サラセミア 1試験）が実施されているが、PAH 試験とは対象疾患、試験デザイン、治験薬の曝露期間、対照群等が異なるため[付録 2.7.4-1]、本申請資料にはこれらの試験から得られたハイレベルの安全性評価の概要のみを示し[2.7.4.1.1.2.2 項] [付録 2.7.4-4] [付録 2.7.4-5]、個別試験における概要は [2.7.6 項]に示した。

2.7.4.1.1.1　安全性の評価方法

本項では、PAH 患者を対象とした臨床試験における安全性の評価方法の概略を示す。第 I 相試験及び PAH 以外の疾患を対象とした臨床試験の安全性評価方法の詳細は各試験の治験総括報告書（CSR）に示す。なお、プラセボ対照群を設置した主要な第Ⅲ相、無作為化、二重盲検試験である003試験では、有害事象の発現割合について群間差の95%信頼区間（CI）を算出した。

安全性解析対象集団

PAH 患者を対象とした5つの臨床試験（001、002、003、004及び020試験）では、いずれも治験薬の投与を1回以上受けた被験者を安全性解析対象集団（Safety Population、Safety Set 又は APaT）とした。

安全性の併合解析方針

個々の PAH 試験における MK-7962の安全性評価の結果を裏付けるため、非日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたデータを併合し、下記に示す2種類の安全性併合解析（併合 A 及び併合 B）を実施し、事前に規定した安全性パラメータについて評価することとした。なお、併合 A 及び併合 B いずれにおいても、001試験の2つの MK-7962群（0.3 mg/kg 及び 0.7 mg/kg）のデータは一つに合算して示した。日本人 PAH 患者を対象とした非無作為化、非盲検、非対照試験である020試験は、併合 A 及び併合 B には含めず、別途、評価することとした。

- 併合 A

  併合 A では、001試験及び003試験の安全性解析対象集団における、24週間の二重盲検投与期で得られた安全性データを対象とする。MK-7962群全体（overall sotatercept group）のデータは、001試験又は003試験において MK-7962群に割り付けられた被験者のデータからなり、プラセボ群全体（overall placebo group）のデータは、001試験又は003試験においてプラセボ群に割り付けられた被験者のデータからなる。

- 併合 B

  併合 B では、001試験、002試験、003試験及び004試験の安全性解析対象集団における以下に示す期間の MK-7962投与開始日以降の累積データが評価対象となり、それぞれ、①003試験の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）まで、②003試験終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで、③003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までに蓄積されたデータを用いて評価した。ただし、併合 B では、001試験及び003試験でプラセボ群に割り付けられた被験者における二重盲検投与期（プラセボ投与期間）は集計対象に含まれない[表 2.7.4-2]。

表 2.7.4-2　　併合 B における評価対象データ

試験番号	説明		原資料		
			ISS†	SUR1‡	SUR2§
001	24週間（6ヵ月間）の二重盲検投与期及び最長30ヵ月間の延長投与期の最終安全性データ。ただし、二重盲検投与期にプラセボ群に割り付けられた被験者のプラセボ投与時の安全性データは含まず。		x	x	x
002	24週間（6ヵ月間）の主要投与期及び最長18ヵ月間の延長投与期の最終安全性データ		x	x	x
003	24週間（6ヵ月間）の二重盲検投与期及び最長18ヵ月間（72週間）の延長投与期の安全性データのうち、	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）までに利用可能なもの	x		
		003試験終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに利用可能なもの		x	x
004	親試験（001試験、002試験又は003試験）から004試験に移行した被験者における安全性データのうち、	003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までに利用可能なもの	x		
		003試験終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに利用可能なもの		x	
		003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までに利用可能なもの			x

† Integrated Safety Summary：[5.3.5.3.5: ISS]
‡ 90 Day Safety Update Report：[5.3.5.3.6: SUR1] [5.3.5.3.7: SUR1_N]
§ Safety Update Report 2：[5.3.5.3.8: SUR2] [5.3.5.3.9: SUR2_N]

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

安全性評価項目

2.7.4 項では、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び免疫原性に関して、MK-7962の安全性を評価した。

1)　有害事象

- 有害事象の取扱い

有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し、投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬最終投与8週（56日）後までに発現した事象を集計に含めた。

- 有害事象名の読替え

PAH 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（001試験、002試験及び003試験）の各CSR、ISS を原資料とした併合 A 及び併合 B、SUR1及び SUR2を原資料とした併合 B では、MedDRA/J 25.0版を用いて有害事象名を読み替え、020試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2024年3月12日）までの集積データを評価した CSR では MedDRA/J 27.0版、Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までの集積データを評価した統計報告書では MedDRA/J 27.1版を用いて有害事象名を読み替えた。

- 有害事象の程度

各試験及び併合解析では、以下に示す基準に従い、有害事象の程度が判定された。

程　度	001試験、002試験		020試験、003試験、併合 A、併合 B
軽　度	NCI-CTCAE ver.4.03 を使用	Grade 1	軽度
中等度		Grade 2	中等度
重　度		Grade 3以上	重度

NCI-CTCAE：National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

2)　特に関心のある有害事象及び注目すべき有害事象

MK-7962に関する特に関心のある有害事象（AESI）及び注目すべき有害事象（AEOI）は、MK-7962の作用機序、クラス・エフェクト、非臨床試験での観察所見並びに PAH 患者対象の臨床試験での観察所見に基づき設定し、MK-7962の開発プログラムの進行とともに更新された[付録 2.7.4-2]。

001試験及び002試験では、AESI を血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓に関連した事象とした。003試験では、001試験の安全性データのレビュー及び日常的な安全性のモニタリングの結果に基づき、001試験及び002試験で AESI としていた事象は AEOI とし、更にヘモグロビン増加、免疫原性関連事象、血圧上昇、出血事象、腎毒性及び胚・胎児毒性も AEOI に含めた。一方、001試験の延長投与期に毛細血管拡張症の潜在的徴候が検出され、001試験及び003試験の全ての治験実施施設に対してこの所見に関する注意喚起のための通知が出され、皮膚検査の実施が推奨された。003試験では、毛細血管拡張症を AESI として扱うこととした。020試験、並びに親試験（001試験、002試

験又は003試験）からの長期追跡調査試験である004試験でも、AESI 及び AEOI に含める事象は、003試験での扱いと同じとした。なお、特定の AESI／AEOI について評価する際には事象名の前に AESI 又は AEOI を付し、特定の AESI／AEOI に含まれる PT について評価する際は、事象名の前に PT を付すこととした。

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

3)　臨床検査、バイタルサイン、心電図

PAH 患者を対象とした第Ⅱ相試験（001試験、002試験）及び第Ⅲ相試験（020試験、003試験）、併合 A 及び併合 B では、臨床検査、バイタルサイン、心電図の結果を投与群別に叙述的に評価した。併合 A 及び併合 B では、臨床検査値異常の発現割合を集計した。

020試験、003試験、併合 A 及び併合 B では、血液学的検査、血生化学検査及びバイタルサインについて、ベースラインからの変化量、ベースラインの Grade から試験期間中の最も重い Grade への変動を集計した。臨床検査値及び高血圧の Grade は、NCI-CTCAE ver.4.03の基準に準じて判定した[付録 2.7.4-3]。なお、プラセボ投与から MK-7962投与へ移行した被験者についての MK-7962投与期の安全性評価では、MK-7962の初回投与日又はそれ以前の最終来院時の直近の測定値をベースライン値として使用して評価した。

心電図の評価に関しては、001試験、002試験、003試験及び020試験では、心電図パラメータの観測値に基づく異常の有無（001試験、002試験及び003試験では中央判定、020試験では治験担当医師判定）、各観測時点におけるベースラインからの変化［改善（異常→正常）、不変（異常→異常、正常→正常）、悪化（正常→異常）］の発現例数及び発現割合を評価した。また、併合 A 及び併合 B では、QTcF 間隔の区分別（>450、>480、＞500 msec）及びベースラインからの QTcF 間隔の延長量別（≥30、≥60 msec）の発現例数及び発現割合を評価した[2.7.4.4.3.1 項]。

4)　免疫原性関連事象

001試験、002試験、003試験及び020試験［020試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ（2024年3月12日）までに利用可能なデータを使用］とも、多段階分析法を用いて、MK-7962の ADA を評価した後、ADA 陽性試料の抗体価及び NAb 活性を評価した[2.7.2.4.1 項]。個々の PAH 試験において、ADA の陽性発現割合並びに抗体価及び NAb の結果を要約し、ADA が安全性に及ぼす影響について評価した[2.7.4.4.3.2 項]。

部分集団解析

部分集団解析は、併合 A 及び併合 B［003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオ

フ時（2022年8月26日）までに利用可能なデータを使用］のみで実施した。また、被験者の背景因子（年齢、性別、人種、BMI）のそれぞれについて、部分集団の各カテゴリーに該当する被験者が10例以上存在する場合に、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、AESI／AEOI、臨床検査値パラメータの安全性評価を実施することとした[2.7.4.5.1 項]。

2.7.4.1.1.2　第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験の安全性評価結果

2.7.4.1.1.2.1　健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験の安全性評価

009試験（非日本人閉経後健康女性被験者）

009試験の概要は[2.7.6.2.1 項]に、詳細な評価結果は CSR [5.3.3.1.1: P009]　に示した。

009試験は、非日本人の閉経後健康女性被験者を対象に MK-7962の安全性、忍容性、薬物動態及び骨バイオマーカに及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験であり、6例からなる8つのコホート（0.01、0.03、0.1、0.3、1.0又は3.0 mg/kg 用量での単回静脈内投与、並びに0.03又は0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与）で、それぞれ MK-7962（5例）又はプラセボ（1例）に無作為割付けした。

009試験で観察された MK-7962の忍容性は概して良好であった。MK-7962を投与した被験者で、2例以上に発現した有害事象は、頭痛、注入部位反応、注射部位出血及び歯痛であった［[5.3.3.1.1: P009]　Table 14.8.2.2］。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。MK-7962投与を受けた被験者の中には、赤血球数、ヘモグロビン、網状赤血球数、肝機能検査、グルコース、尿酸、アミラーゼ及びリパーゼに可逆的変化が認められた被験者がいたが、いずれの臨床検査パラメータにも安全性に関する重大な懸念は認められなかった［[5.3.3.1.1: P009]　Table 14.8.3、Table 14.9.8］。また、バイタルサイン、内分泌機能及び心電図データに MK-7962との関連がある臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認めなかった。単極誘導心電図の評価では、臨床的に意味のある異常は認められず、QTc 間隔は、いずれの投与量及び投与後時点でも、<500 msec であり、また、ベースラインからの変化量も<60 msec であった[付録 2.7.4-6] [付録 2.7.4-7]。MK-7962単回投与において免疫反応の誘導は認められなかった［[5.3.3.1.1: P009]　12.5.6 項］。

010試験（非日本人閉経後健康女性被験者）

010試験の概要は[2.7.6.2.2 項]に、詳細な評価結果は CSR [5.3.3.1.2: P010]　に示した。

010試験は、非日本人の閉経後健康女性被験者を対象に MK-7962の安全性及び忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増試験であり、10例からなる4つのコホート（0.1、0.3、1.0又は2.0 mg/kg を28日間隔で4回皮下投与）で、それぞれ MK-7962（8例）又はプラセボ（2例）に無作為割付けした。

010試験で観察された1.0 mg/kg 未満の投与量における MK-7962の忍容性は概して良好であった。有害事象は、多くの被験者（投与群により85.7%～100.0%の被験者）で報告されたが、重度又は死亡に至った有害事象と判定されたものはなかった［[5.3.3.1.2: P010]　Table 14.7.1、Table 14.7.5］。MK-7962 1.0 mg/kg 投与群の多くの被験者では、基準値上限を超えたヘモグロビン増加が認められた。重篤な有害事象は2例（持続性かつ進行性の高血圧、関節損傷 各1例）で、治験薬の投与中止に至った有害事象は7例で報告された［[5.3.3.1.2: P010]　11.3.2 項、11.3.3 項］。MK-7962 1.0 mg/kg の投与を受けた被験者のうち、3例は瀉血を受けた。このうちの1例では、頭痛症状を緩和し、持続性かつ進行性の高血圧（重篤な有害事象）に対する処置として、また、増加したヘモグロビン値（最高値20 g/dL）及びヘマトクリット値を低下させるため、2回の治療的瀉血を受けた［[5.3.3.1.2: P010]　11.3.2 項］。重篤な有害事象と判定された高血圧が発現したことから、試験に参加した全ての被験者における治験薬投与の中止と MK-7962投与量の増量計画を中止した［[5.3.3.1.2: P010]　11.2.1 項］。ヘモグロビン値及びヘマトクリット値が著しく増加した別の2例は、無症状であったが、予防的に瀉血を受けた［[5.3.3.1.2: P010]　11.2.3 項］。FSH レベルが高値を示す閉経後女性を対象としていること及び MK-7962の作用機序がアクチビン（下垂体からの FSH 分泌を増強することが知られている）を阻害することと一致して、MK-7962の単回及び反復投与後に用量依存的な FSH レベルの低下が観察された［[5.3.3.1.2: P010]　12.4.3 項］。身体所見、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）検査及び尿検査に関して、治験薬投与に関連した臨床的に意味のある変動は認められなかった。単極誘導心電図の評価では、臨床的に意味のある異常は認められず、QTc 間隔は、いずれの投与量及び投与後時点でも、<500 msec であり、また、ベースラインからの変化量も<60 msec であった[付録 2.7.4-6] [付録 2.7.4-7]。

<u>019試験（日本人健康被験者）</u>

019試験の概要は[2.7.6.2.3 項]に、詳細な評価結果は CSR [5.3.3.3.1: P019]　に示した。

019試験は、日本人の健康成人被験者を対象に MK-7962の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回皮下投与、用量漸増試験であり、13例からなる2つのコホート（0.3又は0.7 mg/kg を単回皮下投与）で、被験者をそれぞれ MK-7962（10例）又はプラセボ（3例）に無作為割付けした。

有害事象は、0.3 mg/kg 群4/10例（40.0%）、0.7 mg/kg 群7/10例（70.0%）、プラセボ群4/6例（66.7%）で報告された［[5.3.3.3.1: P019]　Table 12.1-2］。臨床的に意味のある臨床検査値異常は有害事象として報告された［[5.3.3.3.1: P019]　12.3 項］。MK-7962のいずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象は、赤血球数増加（0.3 mg/kg 群2/10例、0.7 mg/kg 群5/10例、プラセボ群1/6例）のみであった。なお、0.3 mg/kg の投与を受けた1例が被験者都合により Day 19に同意撤回したが、いずれの投与群でも重度の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図データに、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった［[5.3.3.3.1: P019]　12.4 項］。

2.7.4.1.1.2.2　PAH 以外の被験者を対象とした臨床試験の安全性評価

PAH 以外の疾患患者を対象とした8つの海外第Ⅱ相試験（悪性腫瘍：5試験、β サラセミア：1試験、腎疾患：2試験）において、MK-7962の安全性の評価を実施している。これらの試験の安全性評価の概要は[2.7.6.3.2 項]に、より詳細な評価結果は各試験の CSR [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] [5.3.5.4.3: P013] [5.3.5.4.4: P014]に示した。

PAH 以外の被験者を対象とした臨床試験で MK-7962を投与された350例で報告された主な有害事象は、適応症にかかわらず、頭痛（MK-7962投与例全体での発現割合として20.0%、以下同様）、悪心（14.6%）、高血圧（14.0%）、下痢（12.3%）、嘔吐（11.4%）及び浮動性めまい（10.0%）であった[付録 2.7.4-4]。悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験では、好中球減少症、白血球減少症及び血小板減少症が多く報告され、β サラセミアの患者では、種々の部位の疼痛、発熱及びインフルエンザ様症状の発現割合は他の集団より高かった。また、重篤な有害事象に関しては、血液およびリンパ系障害 SOC 及び心臓障害 SOC に分類される事象の報告が多かった。貧血及び血小板減少症の重篤な有害事象は、主に悪性腫瘍患者対象試験で報告され、心房細動及び狭心症の重篤な有害事象は悪性腫瘍患者対象試験及び腎疾患患者対象試験で報告された。報告された重篤な有害事象は、概して、試験対象とした疾患の人口統計学的特性や併存疾患を反映したものであった[付録 2.7.4-5]。

2.7.4.1.1.2.3　PAH 患者を対象とした第Ⅱ相試験の安全性評価

2.7.4.1.1.2.3.1　001試験

001試験の概要は[表 2.7.4-1] [2.7.6.3.1.1 項]に、詳細な評価結果は CSR [5.3.5.1.1: P001]に示した。

<u>24週間の二重盲検投与期（ベースラインから Week 24まで）[2.7.6.3.1.1.2.3.1 項]</u>

この期間の治験薬の曝露期間の中央値は、MK-7962 0.7 mg/kg 群（42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群（32例）、プラセボ群（32例）とも168日間であり、範囲は41～188日間であった[表2.7.6.3.1-3]。

この期間の有害事象の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群83.3%（35/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群90.6%（29/32例）、プラセボ群90.6%（29/32例）で同程度であった（以下同順）[表 2.7.4-3]。MK-7962 0.7 mg/kg 群又は MK-7962 0.3 mg/kg 群のいずれかの発現割合が10%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象は、頭痛（14.3%、25.0%、18.8%）、下痢（14.3%、21.9%、15.6%）、鼻出血（11.9%、12.5%、3.1%）、浮動性めまい（9.5%、15.6%、9.4%）、ヘモグロビン増加（16.7%、3.1%、0.0%）、四肢痛（11.9%、9.4%、6.3%）、血小板減少症（11.9%、6.3%、0.0%）、上気道感染（4.8%、12.5%、9.4%）であった[付録 2.7.6.3.1-6]。

この期間における副作用の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群52.4%（22/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群46.9%（15/32例）、プラセボ群28.1%（9/32例）であった（以下同順）[表 2.7.4-3]。

MK-7962 0.7 mg/kg 群又は MK-7962 0.3 mg/kg 群のいずれかの発現割合が10%以上かつプラセボ群より発現割合が高い副作用は、血小板減少症（11.9%、6.3%、0.0%）、下痢（4.8%、12.5%、0.0%）、ヘモグロビン増加（14.3%、3.1%、0.0%）であった[付録 2.7.6.3.1-7]。

この期間の死亡に至った有害事象は、MK-7962 0.7 mg/kg 群の1例（関連なしと判定された心停止）で報告されたが、MK-7962 0.3 mg/kg 群及びプラセボ群での報告はなかった[表 2.7.4-3]［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.3.1］。

この期間の重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群23.8%（10/42例）の方が、MK-7962 0.3 mg/kg 群6.3%（2/32例）及びプラセボ群9.4%（3/32例）より高かったが[表 2.7.4-3]、いずれの投与群でも2例以上に発現した特定の事象は報告されなかった。重篤な副作用は、MK-7962 0.7 mg/kg 群の2例（発熱、赤血球数増加 各1例）、プラセボ群の1例（片頭痛）で報告されたが、いずれの事象の転帰も回復であった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.3.4.1、16.2.7.1.4 項］。

この期間の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群11.9%（5/42例）の方が、MK-7962 0.3 mg/kg 群3.1%（1/32例）及びプラセボ群3.1%（1/32例）より高かったが[表 2.7.4-3]、いずれの投与群でも2例以上に発現した特定の事象は報告されなかった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.3.2、16.2.7.1.5 項］。

この期間の AESI［血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓］の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群19.0%（8/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群15.6%（5/32例）及びプラセボ群3.1%（1/32例）であった [表 2.7.4-3]。

表 2.7.4-3　　有害事象の要約（001 試験、主要投与期）

	n (%)			
発現例数	Placebo (N=32)	MK-7962 0.3 mg/kg (N=32)	MK-7962 0.7 mg/kg (N=42)	MK-7962 All Dose (N=74)
有害事象（TEAE）	29 (90.6)	29 (90.6)	35 (83.3)	64 (86.5)
副作用	9 (28.1)	15 (46.9)	22 (52.4)	37 (50.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)
重篤な有害事象	3 (9.4)	2 (6.3)	10 (23.8)	12 (16.2)
重篤な副作用	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)
投与中止に至った有害事象	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (11.9)	6 (8.1)
特に関心のある有害事象（AESI）	1 (3.1)	5 (15.6)	8 (19.0)	13 (17.6)

有害事象（TEAE）：治験薬の初回投与から最終投与8週（56日）後までに発現した事象を集計対象に含む
特に関心のある有害事象（AESI）として、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓関連事象を評価した
[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.1.1

ヘモグロビン値は、プラセボ群では Week 24/C9D1までの期間でベースラインからの変動がみ

られなかったが、MK-7962 0.7 mg/kg 群及び MK-7962 0.3 mg/kg 群では初回投与後8日目（C1D8）にはベースラインからの増加量の平均値が、それぞれ1.1 g/dL、0.9 g/dL となり、その後も Week 24/C9D1時点までの期間、一定の値を維持した（Week 24/C9D1時点でそれぞれ1.5 g/dL、1.2 g/dL）［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.4.7］。また、ヘマトクリット値については、Week 24時点におけるベースラインからの変化量の平均値は MK-7962 0.7 mg/kg 群5.3%、MK-7962 0.3 mg/kg 群3.6%、プラセボ群0.5%であった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.4.7］。その他の血液学的検査項目（血小板数を含む）については、Week 24/C9D1時点までの期間で臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。また、血液生化学検査項目についても、Week 24/C9D1時点までの期間で臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.4.8］。

収縮期血圧及び拡張期血圧に関して事前に規定したベースラインからの変化量の区分基準（収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg、収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>40 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>10 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg）に合致した被験者の割合は、Week 3/C2の Day 8で拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>10 mmHg に合致した被験者の割合が MK-7962 0.3 mg/kg 群で9.4%（3/32例）が確認された以外は、いずれの区分に関しても、Week 24/C9D1時点までの期間を通していずれの投与群でも概して低く、類似していた［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.4.11］。血圧以外のバイタルサイン・パラメータについても、Week 24/C9D1時点までの期間において、ベースラインからの変化量に投与群間に意味のある差は認められなかった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.4.10］。

心電図評価に関して、Week 24/C9D1時点までの期間における臨床的に意味のある異常所見の発現割合は、いずれの投与群でも低く、投与群間で類似していた［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.4.13］。

全試験期間（ベースラインから最長 Month 36/ Week 153まで、MK-7962投与例の MK-7962投与期間のみ）[2.7.6.3.1.1.2.3.2 項]

MK-7962投与例（104例）の MK-7962投与期間の曝露期間の中央値は、903日間（範囲：41～1071日間）であった[表2.7.6.3.1-4]。MK-7962の減量なしの被験者は60例、休薬なしの被験者は19例であったが、投与中止に至った有害事象を発現した被験者は11例のみであった[表2.7.6.3.1-4]。

MK-7962投与例の MK-7962投与期間における有害事象の発現割合は、MK-7962投与例全体99.0%（103/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合100.0%（57/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合97.9%（46/47例）であった（以下同順）[表 2.7.4-4]。主な有害事象（MK-7962投与例全体で発現割合20%以上）は、頭痛（34.6%、33.3%、36.2%）、下痢（32.7%、28.1%、38.3%）、末梢性浮腫（31.7%、28.1%、36.2%）、疲労（25.0%、21.1%、29.8%）、上咽頭炎（25.0%、19.3%、31.9%）、悪心（24.0%、21.1%、27.7%）、関節痛（22.1%、19.3%、25.5%）、鼻出血（22.1%、21.1%、23.4%）、浮動性めまい（21.2%、17.5%、25.5%）、毛細血管拡張症（20.2%、21.1%、19.1%）であった[付録2.7.6.3.1-8]。MK-7962投与例の MK-7962投与期間における有害事象の発現傾向は、毛細

血管拡張症を除き、24週間の二重盲検投与期の MK-7962投与群における発現傾向と概して類似していた。毛細血管拡張症の潜在的徴候が001試験の延長投与期で検出され、この所見に関する注意喚起のための通知が001試験及び003試験の全ての治験実施施設に対して出され、皮膚検査の実施が推奨されたことが影響している。

MK-7962投与例の MK-7962投与期間における副作用の発現割合は、MK-7962投与例全体72.1%（75/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合78.9%（45/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合63.8%（30/47例）であった（以下同順）[表 2.7.4-4]。主な副作用（MK-7962投与例全体で発現割合10%以上）は、毛細血管拡張症（17.3%、19.3%、14.9%）、ヘモグロビン増加（14.4%、22.8%、4.3%）、血小板減少症（10.6%、8.8%、12.8%）であった[付録 2.7.6.3.1-9]。

MK-7962投与例の MK-7962投与期間における死亡に至った有害事象は、主要投与期に MK-7962 0.7 mg/kg 群で報告された1例（心停止）を含め、MK-7962投与例全体で5/104例（4.8%）で報告された）[表 2.7.4-4]。その内訳は、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合で心停止2例、脳膿瘍1例、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合で肺高血圧症1例及び肺炎1例であった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.3.1、16.2.7.1.1 項］。このうち、肺高血圧症は、好中球減少症（非重篤、Grade 2、関連あり）に対する処置として MK-7962を減量したことに起因した PAH の臨床的悪化と判断された事象であり、治験担当医師により MK-7962との関連ありと判定された［[5.3.5.1.1: P001] 16.2.7.2 項］。

MK-7962投与例の MK-7962投与期間における重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962群全体で37.5%、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合40.4%、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合34.0%であった（以下同順）[表 2.7.4-4]。主な重篤な有害事象（MK-7962投与例全体で3例以上に発現）は、肺炎5例（4.8%、5.3%、4.3%）、医療機器機能不良4例（3.8%、3.5%、4.3%）であった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.3.4］。また、重篤な副作用の発現割合は MK-7962群全体で4.8%（5/104例）で、その内訳は、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合で発熱及び赤血球増加症 各1例、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合で肺高血圧症1例、虚血性脳卒中1例、胸水及び全身性エリテマトーデス1例であった。上記の死亡に至った肺高血圧症を除き、重篤な有害事象はいずれも回復した。

MK-7962投与例の MK-7962投与期間における投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962群全体で10.6%（11/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合14.0%、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合6.4%であった（以下同順）[表 2.7.4-4]。MK-7962投与例全体で2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、呼吸不全2例（いずれも MK-7962 0.7 mg/kg 群併合）及び胸水2例（MK-7962 0.7 mg/kg 群併合及び MK-7962 0.3 mg/kg 群併合 各1例）であった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.3.2］。

MK-7962投与例の MK-7962投与期間における AESI の発現割合は、MK-7962投与例全体32.7%（34/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合28.1%（16/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合38.3%（18/47例）であった（以下同順）[表 2.7.4-4]。MK-7962投与期間に MK-7962投与例全体で2例以上に報告された AESI に含まれる特定の事象は、PT 血小板減少症（14.4%、12.3%、17.0%）、PT ALT 増加及び PT AST 増加（いずれも5.8%、7.0%、4.3%）、PT 白血球減少症（4.8%、1.8%、

8.5%）、PT 好中球減少症（2.9%、1.8%、4.3%）、PT 狭心症（1.9%、1.8%、2.1%）であった［[5.3.5.1.1: P001] Table 12-7、Table 14o.3.3.5］。

表 2.7.4-4　　有害事象の要約（001 試験、MK-7962 投与例の MK-7962 投与期間）

	n (%)						
発現例数	0.3 mg/kg 移行群 (N=15)	0.7 mg/kg 移行群 (N=15)	0.3 mg/kg 継続群 (N=32)	0.7 mg/kg 継続群 (N=42)	0.3 mg/kg 群併合 (N=47)	0.7 mg/kg 群併合 (N=57)	MK-7962 投与例全体 (N=104)
有害事象（TEAE）	14 (93.3)	15 (100.0)	32 (100.0)	42 (100.0)	46 (97.9)	57 (100.0)	103 (99.0)
副作用	10 (66.7)	13 (86.7)	20 (62.5)	32 (76.2)	30 (63.8)	45 (78.9)	75 (72.1)
死亡に至った有害事象	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (7.1)	2 (4.3)	3 (5.3)	5 (4.8)
重篤な有害事象	6 (40.0)	4 (26.7)	10 (31.3)	19 (45.2)	16 (34.0)	23 (40.4)	39 (37.5)
重篤な副作用	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (6.4)	2 (3.5)	5 (4.8)
投与中止に至った有害事象	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	8 (19.0)	3 (6.4)	8 (14.0)	11 (10.6)
特に関心のある有害事象（AESI）	6 (40.0)	4 (26.7)	12 (37.5)	12 (28.6)	18 (38.3)	16 (28.1)	34 (32.7)

有害事象（TEAE）：治験薬の初回投与から最終投与8週（56日）後までに発現した事象を集計対象に含む
特に関心のある有害事象（AESI）として、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓関連事象を評価した
移行群：主要投与期にプラセボ群に割付けられ、延長投与期に MK-7962（0.3 mg/kg 群又は0.7 mg/kg 群）に再割り付けられた被験者集団。継続群：主要投与期に MK-7962（0.3 mg/kg 群又は0.7 mg/kg 群）に割付けられ、延長投与期に同じ投与レジメンを継続した被験者集団。
[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.1.1

MK-7962投与例の MK-7962投与期間に観察されたヘモグロビン値の変動は、主要投与期の MK-7962投与群で観察されたヘモグロビン値の変動と同様のパターンを示し、MK-7962の初回投与後8日目（aligned C1D8）にはヘモグロビン値の増加が認められ［MK-7962投与例全体1.0 g/dL、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合1.0 g/dL、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合0.9 g/dL（以下同順）］、ベースラインからの変化量の平均値はその後も MK-7962投与期間を通して概して一定の値を示した［Week 24/aligned C9D1：1.3 g/dL、1.3 g/dL、1.3 g/dL、Week 48/aligned C17：1.2 g/dL、1.3 g/dL、1.2 g/dL、Week 126/aligned C43：1.6 g/dL、1.6 g/dL、1.5 g/dL］。［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.4.7］。MK-7962投与例の MK-7962投与期間に観察されたその他の血液学的検査項目（血小板数を含む）、血液生化学検査項目については、試験期間を通して臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.4.7、Table 14o.3.4.8］。

収縮期血圧及び拡張期血圧に関して事前に規定したベースラインからの変化量の基準に合致した被験者の割合の傾向は、MK-7962投与例における MK-7962投与期間を通して大きな変動は認められず、Week 24/C9D1時点までの期間で観察された主要投与期の MK-7962投与群での発現割合と概して同様であった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.4.11］。また、これらのバイタルサイン・パラメータについては、MK-7962投与例における MK-7962投与期間を通して、Week 24/C9D1時点までの期間で観察された主要投与期の MK-7962投与群での発現割合と同様であった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.4.11］。

心電図の臨床的に意味のある異常所見の発現割合は、MK-7962投与例における MK-7962投与期間を通して大きな変動は認められず、Week 24/C9D1時点までの期間で観察された主要投与期のMK-7962投与群での発現割合と同様であった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.4.13］。

MK-7962に対する ADA 陽性は、MK-7962投与を受けた11/104例で認められたが、そのうちの1例は、MK-7962投与開始前のみで確認されたものであり、MK-7962投与開始後の ADA 陽性は10例であった。いずれの被験者でも NAb の発現は認められなかった。ADA が安全性に及ぼす影響は認められなかった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.4.3b］。

2.7.4.1.1.2.3.2　002試験

002試験の概要は[表 2.7.4-1] [2.7.6.3.1.3 項]に、詳細な評価結果は CSR [5.3.5.2.1: P002]に示した。

全試験期間（ベースラインから最長 Month 18/Week 72まで）[2.7.6.3.1.3.2 項]

MK-7962の曝露期間の中央値は502日間（範囲：86～803日間）であり、MK-7962の投与回数の中央値は24回（範囲：3～34回）であった［[5.3.5.2.1: P002] Table 14.1.5.1］。MK-7962の減量は8/21例、休薬は11/21例で実施された［[5.3.5.2.1: P002] Table 14.1.5.2］。

有害事象は21/21例（100.0%）で報告された[表 2.7.4-5]。主な有害事象（発現割合25%以上）は、四肢痛7例（33.3%）、鼻出血及び悪心各6例（28.6%）であった[付録 2.7.6.3.1-21]。

副作用は9/21例（42.9%）で報告された[表 2.7.4-5]。主な副作用（発現割合10%以上）は、赤血球増加症5例（23.8%）及び頭痛3例（14.3%）であった[付録 2.7.6.3.1-22]。

002試験では死亡に至った有害事象の報告はなかった。

重篤な有害事象は5/21例（23.8%）で報告されたが[表 2.7.4-5]、2例以上に発現した特定の重篤な有害事象なかった［[5.3.5.2.1: P002] Table 14.3.1.8、16.2.7.1.3 項］。また、重篤な副作用の報告はなかった[表 2.7.4-5]。

治験薬の投与中止に至った有害事象は1/21例で報告された尋常性白斑のみであった［[5.3.5.2.1: P002] Table 14.3.1.10］。皮膚炎、蕁麻疹及びゴム過敏症の既往を有する当該被験者は、非重篤で治験薬との関連ありと判定された尋常性白斑のため、治験薬の投与を中止した（当該被験者の試験中止時点では未回復）［[5.3.5.2.1: P002] 16.2.7.2 項］。

002試験で AESI として設定した血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓関連の事象は5例（23.8%）で報告されたが、いずれも非重篤で、投与中止に至るものではなかった。

表 2.7.4-5　　有害事象の要約（002 試験）

発現例数	MK-7962† (N=21) n (%)
有害事象 (TEAE)	21 (100.0)
副作用	9 (42.9)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)
重篤な有害事象	5 (23.8)
重篤な副作用	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (4.8)
特に関心のある有害事象（AESI）‡	5 (23.8)

有害事象（TEAE）：治験薬の初回投与から最終投与8週（56日）後までに発現した事象を集計対象に含む
† 被験者は、MK-7962の開始用量を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 で投与した。
‡ 特に関心のある有害事象（AESI）として、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓関連事象を評価した。
[5.3.5.2.1: P002] Table 14.3.1.1

バイタルサイン［[5.3.5.2.1: P002] Figure 14.3.4.2］及び心電図［[5.3.5.2.1: P002] Table 14.3.6.2］に関して、ベースラインからの変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

治験薬投与開始後に ADA 陽性が3/21例で認められ、うち1例では NAb の発現も認められた［[5.3.5.2.1: P002] Table 14.3.7.2］。

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　　第Ⅲ相試験（003試験及び020試験）並びに併合 A 及び併合 B

以下の項では、最初に、非日本人 PAH 患者を対象とした003試験及び併合 A、日本人 PAH 患者を対象とした020試験のベースラインから Week 24までの結果を示し、その後に、非日本人 PAH 患者を対象とした併合 B について3つのデータカットオフ（2022年8月26日、2022年12月6日、2023年11月8日）までに利用可能であった累積投与期間の結果を示す。なお、020試験では、Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までの累積投与期間の安全性の評価結果も、データベースラインから Week 24までの結果の項に記載した。

2.7.4.1.2.2　　被験者の内訳

003試験の被験者の内訳（ベースラインから Week 24及び試験終了時解析のためのデータカットオフ時まで）を[表 2.7.4-6]に、併合 A（ベースラインから Week 24まで）及び併合 B（累積投与期間）の被験者の内訳を[表 2.7.4-7]に、020試験の被験者の内訳（ベースラインから Week 24及び Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までの累積投与期間）を［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.1-1］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-1］に示す。

表 2.7.4-6　被験者の内訳

（003 試験、ベースラインから Week 24 及び試験終了時解析のためのデータカットオフ時まで）

	n (%)			
	Week 24 Results (DBPC)		Cumulative Results (DBPC+LTDB) 2022/12/06	
	Placebo (N=160)	MK-7962 (N=163)	Placebo (N=160)	MK-7962 (N=163)
Total Number of Participants				
Completed Study at First 6 months/Week 24/Visit 9	148 (92.5)	159 (97.5)	148 (92.5)	159 (97.5)
Completed Study	NA	NA	142 (88.8)	155 (95.1)
Discontinued Study Treatment	12 (7.5)	4 (2.5)	40 (25.0)	10 (6.1)
Withdrew from Study	12 (7.5)	4 (2.5)	18 (11.3)	8 (4.9)
Primary Reason for Discontinuation of Study Treatment [1]				
Adverse Event	2 (1.3)	2 (1.2)	2 (1.3)	4 (2.5)
Death	5 (3.1)	0 (0.0)	6 (3.8)	2 (1.2)
Pregnancy	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Progressive Disease	2 (1.3)	0 (0.0)	10 (6.3)	1 (0.6)
Unwillingness Or Inability To Comply With Protocol	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
Withdrawal By Subject	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.5)	1 (0.6)
Study terminated by sponsor [2]	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (6.9)	1 (0.6)
Primary Reason for Withdrawal from Study [1]				
Adverse Event	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)
Death	5 (3.1)	0 (0.0)	6 (3.8)	2 (1.2)
Progressive Disease	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
Unwillingness Or Inability To Comply With Protocol	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
Withdrawal By Subject	3 (1.9)	2 (1.2)	6 (3.8)	2 (1.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double-blind period; NA=not applicable; SOTERIA = Study 004.
[1] Subjects may have only one primary reason for discontinuation and withdrawal.
[2] Subjects were incorrectly identified as having discontinued the study treatment due to “study terminated by sponsor”; in fact, all 4 subjects successfully completed the study and rolled over to the Long-Term Follow-Up study (SOTERIA).
[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 1-1.1.1、[5.3.5.1.3: P003] Table 14.1.1

表 2.7.4-7　被験者の内訳（併合 A 及び併合 B）

	n (%)				
	Pool A		Pool B Overall Sotatercept [1]		
	Placebo (N=192)	Sotatercept (N=237)	2022/08/26 (N=321)	2022/12/06 (N=431)	2023/11/08 (N=431)
Total Number of Participants					
Completed Study at First 6 months/Week 24/ Visit 9	178 (92.7)	227 (95.8)	-	-	-
Completed Parent Study [2]	NA	NA	143 (44.5)	403 (93.5)	403 (93.5)
Rollover to SOTERIA	NA	NA	143 (44.5)	399 (92.6)	401 (93.0)
Did not rollover to SOTERIA	NA	NA	0 (0.0)	4 (0.9)	2 (0.5)
Completed Study Overall [3]	NA	NA	0 (0.0)	4 (0.9)	2 (0.5)
Ongoing [3]	-	-	290 (90.3)	394 (91.4)	378 (87.7)
Discontinued Study Treatment [3]	14 (7.3)	10 (4.2)	31 (9.7)	35 (8.1)	53 (12.3)
Withdrew from Study [3]	14 (7.3)	10 (4.2)	31 (9.7)	33 (7.7)	51 (11.8)
Primary Reason for Discontinuation of Study Treatment [4]					
Adverse Event	3 (1.6)	7 (3.0)	12 (3.7)	12 (2.8)	20 (4.6)
Death	5 (2.6)	0 (0.0)	10 (3.1)	10 (2.3)	14 (3.2)
Progressive Disease	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)
Pregnancy	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unwillingness Or Inability To Comply With Protocol	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)
Withdrawal By Subject	2 (1.0)	2 (0.8)	6 (1.9)	7 (1.6)	8 (1.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	4 (0.9)	6 (1.4)
Primary Reason for Withdrawal from Study [4]					
Adverse Event	2 (1.0)	6 (2.5)	11 (3.4)	11 (2.6)	16 (3.7)
Death	5 (2.6)	0 (0.0)	10 (3.1)	10 (2.3)	15 (3.5)
Progressive Disease	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
Unwillingness Or Inability To Comply With Protocol	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.7)
Withdrawal By Subject	4 (2.1)	3 (1.3)	7 (2.2)	8 (1.9)	9 (2.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	5 (1.2)

N = total number of participants randomized. n = number of participants in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100, except where noted.
NA=not applicable; Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Column (2022/08/26) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA and the ongoing STE.LLAR, SOTERIA study with data cut of 26-Aug-2022. Column (2022/12/06) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 6-Dec-2022. Column (2023/11/08) Cumulative includes the same set of completed studies as (2022/12/06) Cumulative but with new data cut from SOTERIA of 8-Nov-2023.
[1] Overall Sotatercept includes all participants who were treated with at least one dose of Sotatercept.
[2] A participant that completes the study (STELLAR, PULSAR, or SPECTRA) is said to have completed the requirements of the study per protocol and is eligible to rollover to SOTERIA provided the participant consents to such a rollover.
[3] Status indicates overall treatment or study status, that is, if a participant has rolled over to SOTERIA then the status is from SOTERIA, if the participant has not rolled over to SOTERIA then the status is from the parent study.
[4] Participants may have only one primary reason for discontinuation and withdrawal.
Source: [5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 1-1.1.1、[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 3、[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 2

2.7.4.1.2.2.1　ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験の24週間の二重盲検投与期では、被験者は MK-7962群又はプラセボ群に1：1の比で無作為割付けされ、323例の被験者が治験薬の投与を受けた（MK-7962群163例、プラセボ群160例）。このうち、24週間の二重盲検投与期を完了した被験者の割合は、MK-7962群97.5%（159/163例）、プラセボ群92.5%（148/160例）であった。2例以上で報告された治験薬投与の中止理由は、MK-7962群では有害事象1.2%（2例）のみ、プラセボ群では死亡3.1%（5例）、PAH の悪化及び有害事象 各1.3%（2例）であった[表 2.7.4-6]。

併合 A

001試験及び003試験の24週間の二重盲検投与期の安全性データを評価対象とした併合 A には、MK-7962群全体（overall sotatercept group）237例、プラセボ群全体（overall placebo group）192例が含まれる。このうち、24週間の二重盲検投与期を完了した被験者の割合は、MK-7962群95.8%（227/237例）、プラセボ群92.7%（178/192例）であった。2例以上で報告された治験薬投与の中止理由は、MK-7962群全体では有害事象3.0%（7/237例）及び同意撤回0.8%（2/237例）、プラセボ群全体では死亡2.6%（5/192例）、有害事象1.6%（3/192例）、PAH の悪化及び同意撤回 各1.0%（2/192例）であった[表 2.7.4-7]。

020試験

020試験では、治験薬の投与を1回以上受けた46例全例が、24週間の主要投与期を完了した［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.1-1］。46例のうち4例｛延長投与期に移行せず試験を終了した1例を含む［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.1-1］｝が、Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに同意撤回により治験薬の投与を中止した［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-1］。

2.7.4.1.2.2.2　累積投与期間

003試験

003試験終了時解析のためのデータカットオフ時（24週間の二重盲検投与期及び延長投与期：2022年12月6日）では、MK-7962群6.1%（10/163例）、プラセボ群25.0%（40/160例）の被験者が治験薬の投与を中止した。2例以上で報告された治験薬投与の中止理由は、MK-7962群では有害事象2.5%（4/163例）及び死亡1.2%（2/163例）であったが、プラセボ群では PAH の悪化6.3%（10/160例）、死亡3.8%（6/160例）、同意撤回2.5%（4/160例）、有害事象及び治験実施計画書の不遵守 各1.3%（2/160例）、その他†6.9%（11/160例）であった[表 2.7.4-6]。

† 「PAH の悪化（progressive disease / clinical worsening event）」が治験薬投与の主たる中止理由であった被験者は、

治験実施計画書改訂1版が承認されるまでは主たる中止理由が「PAH の悪化」としてカウントされた。治験実施計画書改訂1版の承認後は、当該事象が Week 24/Visit 9までに発現した場合は主たる中止理由が「PAH の悪化」としてカウントされ、当該事象が Week 24/Visit 9より後に発現した場合は主たる中止理由は「その他」としてカウントされた。

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時点（2022年8月26日）までに001試験、002試験、003試験及び／又は004試験で MK-7962の投与を受けた被験者は321例であった［MK-7962群全体（overall sotatercept group）］[表 2.7.4-7]。MK-7962投与開始日以降に得られた安全性の累積データが併合 B の評価対象とされた［001試験及び003試験でプラセボ群に割り付けられた被験者における二重盲検投与期（プラセボ投与期間）は集計対象に含まれない；MK-7962の曝露期間の範囲：21～1532日間 [表 2.7.4-9] ］。このデータカットオフ時点までに、MK-7962の投与を受けた9.7%（31/321例）の被験者が親試験期間中又は004試験移行後に治験薬投与を中止したが、2例以上で報告された治験薬投与の中止理由は、有害事象3.7%（12/321例）、死亡3.1%（10/321例）、同意撤回1.9%（6/321例）及びその他0.6%（2/321例）であった[表 2.7.4-7]。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに001試験、002試験、003試験及び／又は004試験で MK-7962の投与を受けた被験者は、003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時点から110例増え、431例となった[表 2.7.4-7]。このデータカットオフ時点（2022年12月6日、MK-7962の曝露期間の範囲：21～1643日間 [表 2.7.4-9]）までに、MK-7962の投与を受けた8.1%（35/431例）の被験者が親試験期間中又は004試験移行後に治験薬投与を中止した。2例以上で報告された治験薬投与の中止理由は、有害事象2.8%（12/431例）、死亡2.3%（10/431例）、同意撤回1.6%（7/431例）及びその他0.9%（4/431例）であり、PAH の悪化による投与中止は1例のみであった[表 2.7.4-7]。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までに001試験、002試験、003試験及び／又は004試験で MK-7962の投与を受けた被験者431例［データカットオフ時点（2023年11月8日、MK-7962の曝露期間の範囲：21～1973日間 [表 2.7.4-9]）］のうち、12.3%（53/431例）の被験者が親試験期間中又は004試験移行後に治験薬投与を中止した。治験薬投与の主な中止理由は、有害事象4.6%（20/431例）、死亡3.2%（14/431例）、同意撤回1.9%（8/431例）及びその他1.4%（6/431例）であり、PAH の悪化による投与中止は3例であり、003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）の被験者の内訳と概して一致していた[表 2.7.4-7]。

2.7.4.1.2.3　治験薬の曝露期間

003試験の治験薬の曝露期間（ベースラインから Week 24まで及び試験終了時解析のためのデータカットオフ時までの累積投与期間）を[表 2.7.4-8]に、併合 A（ベースラインから Week 24まで）及び併合 B（累積投与期間）の治験薬の曝露期間を[表 2.7.4-9]に、020試験の治験薬の曝露期間（ベースラインから Week 24まで、及び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）までの累積投与期間）を [表2.7.6.3.1-12] [[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-7]に示す。

表 2.7.4-8　　治験薬の曝露期間

（003 試験、ベースラインから Week 24 及び試験終了時解析のためのデータカットオフ時まで）

	Week 24 Results (DBPC)		Cumulative Results (DBPC+LTDB) 2022/12/06	
	Placebo (N=160)	MK-7962 (N=163)	Placebo (N=160)	MK-7962 (N=163)
Duration of exposure (days) [1]				
n	160	163	160	163
Mean (SD)	162.2 (25.76)	166.3 (12.53)	276.4 (95.78)	319.5 (84.60)
Median	168.0	168.0	273.0	313.0
Q1, Q3	167, 169	167, 169	218, 335	256, 377
Min, Max	21, 196	61, 193	21, 566	61, 561
Number of treatment visits				
n	160	163	160	163
Mean (SD)	7.6 (1.25)	7.7 (0.78)	12.9 (4.45)	14.6 (3.99)
Median	8.0	8.0	13.0	14.0
Q1, Q3	8, 8	8, 8	10, 16	12, 17
Min, Max	1, 8	3, 8	1, 27	3, 27
Total (cumulative) dose administered (mg)				
n	160	163	160	163
Mean (SD)	0.0 (0.00)	353.7 (113.00)	0.0 (0.00)	694.7 (286.57)
Median	0.0	336.2	0.0	644.5
Q1, Q3	0.0, 0.0	280.0, 406.9	0.0, 0.0	514.2, 848.4
Min, Max	0.0, 0.0	90.9, 692.6	0.0, 0.0	90.9, 1587.2
Number of subjects who reached 0.7 (mg/kg) dose, n (%)	0 (0.0)	162 (99.4)	0 (0.0)	162 (99.4)
Number of subjects with no dose reductions or dose delays	152 (95.0)	145 (89.0)	146 (91.3)	128 (78.5)
Number of dose reductions per subject				
0	157 (98.1)	153 (93.9)	156 (97.5)	140 (85.9)
1	2 (1.3)	7 (4.3)	3 (1.9)	17 (10.4)
2	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	6 (3.7)
Number of dose delays per subject				
0	155 (96.9)	151 (92.6)	149 (93.1)	139 (85.3)
1	5 (3.1)	5 (3.1)	10 (6.3)	14 (8.6)
2	0 (0.0)	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (3.7)
3	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.2)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Number of dose re-escalations per subject				
0	158 (98.8)	158 (96.9)	157 (98.1)	152 (93.3)
1	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.3)	8 (4.9)
2	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)
Reasons for dose reduction [2]				
Per protocol dose modification guidelines due to hemoglobin increase	1 (0.6)	5 (3.1)	1 (0.6)	10 (6.1)
Per protocol dose modification guidelines due to low platelet count	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.8)
Adverse Event or Adverse Event of Special Interest	2 (1.3)	3 (1.8)	2 (1.3)	6 (3.7)
Other	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.5)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. SD = Standard deviation, Q1 = First quartile, Q3 = Third quartile. The mg of dose administered is calculated as a function of the individual's weight.

[1] Duration of exposure = last dose date - first dose date + 21.

[2] Subjects with multiple reductions or delays may have more than one reason presented.

[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.11.a、Table 14.1.12.a、[5.3.5.1.3: P003] Table 14.1.4、Table 14.1.5

表 2.7.4-9　治験薬の曝露期間（併合 A 及び併合 B）

	Pool A		Pool B Overall Sotatercept [1]		
	Placebo	Sotatercept	2022/08/26	2022/12/06	2023/11/08
	(N=192)	(N=237)	(N=321)	(N=431)	(N=431)
Treatment Duration (days) [2]					
n	192	237	321	431	431
Mean (SD)	162.7 (24.37)	164.8 (17.71)	541.7 (437.63)	483.9 (459.84)	784.0 (477.25)
Median	168.0	168.0	315.0	336.0	657.0
Min, Max	21, 196	41, 193	21, 1532	21, 1637	21, 1973
Total Person-Years [3]	91.40	114.00	476.50	571.40	923.70
Number of Doses Received, n (%)					
1	3 (1.6)	0 (0.0)	5 (1.6)	11 (2.6)	1 (0.2)
2	1 (0.5)	3 (1.3)	6 (1.9)	68 (15.8)	4 (0.9)
3	1 (0.5)	1 (0.4)	8 (2.5)	33 (7.7)	2 (0.5)
4	1 (0.5)	1 (0.4)	11 (3.4)	12 (2.8)	1 (0.2)
5	5 (2.6)	5 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.2)	1 (0.2)
6	2 (1.0)	13 (5.5)	8 (2.5)	6 (1.4)	4 (0.9)
7	17 (8.9)	41 (17.3)	3 (0.9)	4 (0.9)	2 (0.5)
8	162 (84.4)	173 (73.0)	8 (2.5)	6 (1.4)	1 (0.2)
9-16	0 (0.0)	0 (0.0)	128 (39.9)	88 (20.4)	23 (5.3)
17-24	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (9.7)	84 (19.5)	119 (27.6)
25-32	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (4.4)	15 (3.5)	94 (21.8)
>32	0 (0.0)	0 (0.0)	96 (29.9)	99 (23.0)	179 (41.5)
n	192	237	321	431	431
Mean (SD)	7.6 (1.18)	7.5 (1.00)	23.5 (18.70)	20.7 (19.37)	35.3 (21.30)
Median	8.0	8.0	14.0	15.0	30.0
Min, Max	1, 8	2, 8	1, 72	1, 77	1, 93
Average Length of Time Between Doses (days) [4]					
n	192	237	321	431	431
Mean (SD)	21.4 (1.40)	22.0 (2.21)	23.0 (3.76)	23.3 (6.16)	22.2 (1.95)
Median	21.0	21.0	21.7	21.4	21.6
Min, Max	20, 34	20, 34	20, 62	20, 89	20, 43
Number of Participants with Dose Reduction	5 (2.6)	27 (11.4)	77 (24.0)	108 (25.1)	148 (34.3)
Time to First Reduction (days) [5]					
n	5	27	77	108	148
Mean (SD)	99.0 (51.19)	82.1 (37.33)	291.4 (300.49)	266.5 (285.57)	322.8 (297.61)
Median	82.0	64.0	168.0	169.5	232.5
Min, Max	43, 153	41, 150	41, 1149	1, 1177	1, 1380
Number of Participants with Dose Delay	10 (5.2)	41 (17.3)	119 (37.1)	135 (31.3)	187 (43.4)
Time to First Delay (days) [5]					
n	10	41	119	135	187
Mean (SD)	81.2 (42.69)	64.5 (42.24)	426.7 (428.29)	445.8 (456.71)	505.0 (519.98)
Median	76.5	44.0	232.0	253.0	322.0
Min, Max	1, 148	17, 154	17, 1387	17, 1492	17, 1828

N = total number of participants randomized. n = number of participants in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100, except where noted. SD = standard deviation.
Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR.
Column (2022/08/26) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA and the ongoing STELLAR, SOTERIA study with data cut of 26-Aug-2022. Column (2022/12/06) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 6-Dec-2022. Column (2023/11/08) Cumulative includes the same set of completed studies as (2022/12/06) Cumulative but with new data cut from SOTERIA of 8-Nov-2023.
[1] Overall Sotatercept includes all participants who were treated with at least one dose of sotatercept.
[2] Treatment duration (days) = Treatment end date - First dose date + 1.
[3] The total person-years is defined as the sum of the treatment duration exposure in years for all participants for each pooled treatment group.
[4] The average length of time between doses (days) is defined as [(the treatment end date) – (the date of the first dose) + 1] / (the

total number of doses received).
[5] Days reflects total time on treatment, calculated as [event date – corresponding treatment start date] + 1.
Source: [SUR1: adam-adsl; adex; adexsum] [SUR2: adam-adsl; adex0cum; adexsm0c] [Table 2.7.4-SUR2: 14]
Source: [5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 4-1.1.1、Table 5.3.5.3.3-pah: 4-2.1.1、[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 14

2.7.4.1.2.3.1　　ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験において、ベースラインから Week 24までにおける治験薬の曝露期間の中央値は、MK-7962群、プラセボ群とも168日間であり、範囲は MK-7962群で61～193日間、プラセボ群で21～196日間であった[表 2.7.4-8]。治験薬の休薬は、MK-7962群7.4%（12/163例）、プラセボ群3.1%（5/160例）（以下同順）、減量は6.1%（10/163例）、1.9%（3/160例）で実施されたが [表 2.7.4-8]、投与中止に至った有害事象の発現割合は1.8%（3/163例）、6.3%（10/160例）であった[表 2.7.4-15]。MK-7962群では、治験薬投与開始後のヘモグロビン値が一貫して高値であった1例を除き、目標用量0.7 mg/kg への増量が行われた［[5.3.5.1.2: P003V01] 16.2.5.1 項、[5.3.7.5: lab_lists]］。

併合 A

併合 A において、ベースラインから Week 24までにおける治験薬の曝露期間の中央値は、MK-7962群全体、プラセボ群全体とも168日間であり、範囲は MK-7962群全体で41～193日間、プラセボ群全体で21～196日間であった[表 2.7.4-9]。両投与群とも、70%以上の被験者が計画された8回の治験薬投与を受けた。なお、人年法による治験薬の投与期間は MK-7962群全体114.0人年、プラセボ群全体91.4人年であった。治験薬の休薬は MK-7962群全体17.3%（41/237例）、プラセボ群全体5.2%（10/192例）（以下同順）、減量は11.4%（27/237例）、2.6%（5/192例）で実施されたが[表 2.7.4-9]、投与中止に至った有害事象の発現割合は3.8%（9/237例）、5.7%（11/192例）であった[表 2.7.4-16]。

020試験

020試験において、ベースラインから Week 24までにおける治験薬の曝露期間の中央値は168日間（範囲：145～174日間）であった[表2.7.6.3.1-12]。治験薬の休薬は8.7%（4/46例）、減量は4.3%（2/46例）で実施された。MK-7962の投与を開始した46例全例で、目標用量0.7 mg/kg への増量が行われた［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.5-3］。

020試験の Week 54の解析のためのデータカットオフ時（2024年10月8日）の治験薬投与回数の中央値は20.0回（範囲：8～25回）で、治験薬の曝露期間の中央値は421.5日間（範囲：171～523日間）であった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-7］。また、この期間の治験薬の休薬は26.1%（12/46例）、減量は13.0%（6/46例）で実施されたが［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-8］、投与中止に至った有害事象の報告はなかった[表 2.7.4-15]。

2.7.4.1.2.3.2　累積投与期間

003試験

003試験終了時解析のためのデータカットオフ時（24週間の二重盲検投与期及び延長投与期）における治験薬の曝露期間の中央値は、MK-7962群で313.0日間（範囲：61～561日間）、プラセボ群で273.0日間（範囲：21～566日間）であった[表 2.7.4-8]。003試験終了時解析時点の治験薬の休薬は、MK-7962群14.7%（24/163例）、プラセボ群6.9%（11/160例）（以下同順）、減量は14.1%（23/163例）、2.5%（4/160例）で実施され[表 2.7.4-8]、投与中止に至った有害事象の発現割合は3.7%（6/163例）、6.9%（11/160例）であった[表 2.7.4-15]。

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）における併合 B に含まれる被験者の MK-7962の曝露期間の中央値は315.0日間（範囲：21～1532日間）、投与回数の中央値は14.0回（範囲：1～72回）であり、MK-7962を17回（Week 51、Day 357に相当）以上投与した被験者が141/321例（43.9%）含まれ、また、人年法による MK-7962 の曝露期間は476.50人・年となった[表 2.7.4-9]。MK-7962 の休薬は37.1%（119/321例）、減量は24.0%（77/321例）の被験者で実施され[表 2.7.4-9]、投与中止に至った有害事象の発現割合は6.2%（20/321例）であった[表 2.7.4-16]。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）における併合 B に含まれる被験者の MK-7962の曝露期間の中央値は336.0日間（範囲：21～1637日間）、投与回数の中央値は15.0回（範囲：1～77回）であり、MK-7962を17回（Week 51、Day 357に相当）以上投与した被験者が198/431例（45.9%）含まれ、また、人年法による MK-7962の曝露期間は571.40人・年となった[表 2.7.4-9]。MK-7962の休薬は31.3%（135/431例）、減量は25.1%（108/431例）の被験者で実施され[表 2.7.4-9]、投与中止に至った有害事象の発現割合は4.9%（21/431例）であった[表 2.7.4-16]。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）における併合 B に含まれる被験者の MK-7962の曝露期間の中央値は657.0日間（範囲：21～1973日間）、投与回数の中央値は30.0回（範囲：1～93回）であり、MK-7962を17回（Week 51、Day 357に相当）以上投与した被験者が392/431例（91.0%）含まれ、また、人年法による MK-7962の曝露期間は923.70人・年となった[表 2.7.4-9]。MK-7962の休薬は43.4%（187/431例）、減

量は34.3%（148/431例）の被験者で実施され[表 2.7.4-9]、投与中止に至った有害事象の発現割合は7.2%（31/431例）であった[表 2.7.4-16]。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　治験対象集団の人口統計学的特性

003試験

003試験では、被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は、MK-7962群とプラセボ群で概して類似していた。いずれの投与群でも、被験者の多くが、女性［MK-7962群79.1%（129/163例）、プラセボ群79.4%（127/160例）、以下同順］、白人［90.2%（147/163例）、88.1%（141/160例）］、非ヒスパニック系又はラテン系［81.0%（132/163例）、77.5%（124/160例）］であり、平均年齢はMK-7962群47.6歳（範囲：18～81歳）、プラセボ群48.3歳（18～82歳）（以下同順）、平均体重は71.8 kg（範囲：39.6～135.0 kg）、72.8 kg（38.0～141.3 kg）であった[表 2.7.4-10]。主なPAHの分類は、いずれの投与群でも、特発性 PAH［MK-7962群50.9%（83/163例）、プラセボ群66.3%（106/160例）、以下同順］、遺伝性 PAH［21.5%（35/163例）、15.0%（24/160例）］、結合組織病に伴う PAH［17.8%（29/163例）、11.9%（19/160例）］であり、WHO FCⅡ度とⅢ度の被験者の割合はいずれの投与群でも同程度であった［WHO FC Ⅲ度：51.5%（84/163例）、51.3%（82/160例）］[表 2.7.4-11]。PAH の診断からの期間の平均値は、MK-7962群9.23年（範囲：0.67～38.31年）、プラセボ群8.28年（範囲：0.08～40.21年）であった。

併合 A

併合 A では、被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は、MK-7962群全体とプラセボ群全体で概して類似していた。いずれの投与群でも、被験者の多くが女性［MK-7962群全体82.3%（195/237例）、プラセボ群全体79.7%（153/192例）、以下同順］、白人［90.7%（215/237例）、89.1%（171/192例）］、非ヒスパニック系又はラテン系［75.5%（179/237例）、75.5%（145/192例）］であり、平均年齢はMK-7962群全体48.2歳（範囲：18～81歳）、プラセボ群全体47.8歳（18～82歳）（以下同順）、平均体重は71.7 kg（範囲：39.6～136.4 kg）、72.9 kg（範囲：38.0～141.3 kg）であった[表 2.7.4-10]。主な PAH の分類は、いずれの投与群でも、特発性 PAH［MK-7962群全体52.7%（125/237例）、プラセボ群全体65.1%（125/192例）、以下同順］、遺伝性 PAH［19.0%（45/237例）、16.1%（31/192例）］、結合組織病に伴う PAH［18.6%（44/237例）、12.0%（23/192例）］であり、WHO FCⅡ度とⅢ度の被験者の割合はいずれの投与群でも同程度であった［WHO FC Ⅲ度：49.8%（118/237例）、50.5%（97/192例）］[表 2.7.4-11]。PAHの診断からの期間の平均値は、MK-7962群全体8.76年（範囲：0.67～38.31年）、プラセボ群全体8.18年（範囲：0.08～40.21年）であった。

表 2.7.4-10　治験対象集団の人口統計学的特性
（併合 A、ベースラインから Week 24 まで）

Participant Demographics
Safety Set
Pool A - Sotatercept Treatment for First 6 Months

	STELLAR (MK-7962-003)		PULSAR (MK-7962-001)		Overall	
	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept 0.3mg/kg then 0.7mg/kg (N=163) n (%)	Placebo (N=32) n (%)	Combined Sotatercept (N=74) n (%)	Placebo (N=192) n (%)	Sotatercept (N=237) n (%)
Age (Years)						
n	160	163	32	74	192	237
Mean (SD)	48.3 (15.50)	47.6 (14.09)	45.6 (13.38)	49.5 (14.65)	47.8 (15.17)	48.2 (14.27)
Median	49.0	47.0	46.0	48.5	48.5	47.0
Min, Max	18, 82	18, 81	21, 71	19, 80	18, 82	18, 81
Age Group, n (%)						
<65 years	131 (81.9)	138 (84.7)	30 (93.8)	57 (77.0)	161 (83.9)	195 (82.3)
>=65 years	29 (18.1)	25 (15.3)	2 (6.3)	17 (23.0)	31 (16.1)	42 (17.7)
Sex, n (%)						
Male	33 (20.6)	34 (20.9)	6 (18.8)	8 (10.8)	39 (20.3)	42 (17.7)
Female	127 (79.4)	129 (79.1)	26 (81.3)	66 (89.2)	153 (79.7)	195 (82.3)
Race, n (%)						
White	141 (88.1)	147 (90.2)	30 (93.8)	68 (91.9)	171 (89.1)	215 (90.7)
Black or African American	5 (3.1)	2 (1.2)	0	4 (5.4)	5 (2.6)	6 (2.5)
Asian	6 (3.8)	1 (0.6)	0	0	6 (3.1)	1 (0.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)	0	1 (3.1)	0	2 (1.0)	0
Multiple	0	2 (1.2)	1 (3.1)	1 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.3)
Other	4 (2.5)	5 (3.1)	0	1 (1.4)	4 (2.1)	6 (2.5)
Missing	2 (1.3)	6 (3.7)	0	0	2 (1.0)	6 (2.5)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	31 (19.4)	27 (16.6)	10 (31.3)	22 (29.7)	41 (21.4)	49 (20.7)
Not Hispanic or Latino	124 (77.5)	132 (81.0)	21 (65.6)	47 (63.5)	145 (75.5)	179 (75.5)
Not Reported	5 (3.1)	4 (2.5)	1 (3.1)	4 (5.4)	6 (3.1)	8 (3.4)
Unknown	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)

Participant Demographics
Safety Set
Pool A - Sotatercept Treatment for First 6 Months

	STELLAR (MK-7962-003)		PULSAR (MK-7962-001)		Overall	
	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept 0.3mg/kg then 0.7mg/kg (N=163) n (%)	Placebo (N=32) n (%)	Combined Sotatercept (N=74) n (%)	Placebo (N=192) n (%)	Sotatercept (N=237) n (%)
Height (cm)						
n	160	163	32	74	192	237
Mean (SD)	165.28 (9.145)	165.13 (8.863)	164.08 (9.095)	162.01 (8.120)	165.08 (9.124)	164.15 (8.742)
Median	165.00	165.00	163.50	161.00	164.50	163.00
Min, Max	147.3, 195.0	144.0, 193.0	150.0, 195.6	142.0, 185.0	147.3, 195.6	142.0, 193.0
Weight (kg)						
n	160	163	32	74	192	237
Mean (SD)	72.80 (17.640)	71.78 (19.000)	73.51 (17.742)	71.38 (18.498)	72.91 (17.613)	71.65 (18.807)
Median	70.20	67.00	69.20	68.75	70.20	67.90
Min, Max	38.0, 141.3	39.6, 135.0	50.7, 135.4	43.0, 136.4	38.0, 141.3	39.6, 136.4
BMI (kg/m^2)						
n	160	163	32	74	192	237
Mean (SD)	26.64 (6.058)	26.14 (5.696)	27.27 (5.946)	27.04 (5.898)	26.74 (6.029)	26.42 (5.762)
Median	25.65	25.27	25.28	24.93	25.56	25.20
Min, Max	15.0, 54.2	15.1, 50.3	19.2, 45.4	18.1, 48.3	15.0, 54.2	15.1, 50.3
BMI Group (kg/m^2), n (%)						
0 to < 18.5	6 (3.8)	8 (4.9)	0	1 (1.4)	6 (3.1)	9 (3.8)
18.5 to < 25	66 (41.3)	68 (41.7)	15 (46.9)	37 (50.0)	81 (42.2)	105 (44.3)
25 to < 30	50 (31.3)	51 (31.3)	9 (28.1)	19 (25.7)	59 (30.7)	70 (29.5)
30 to < 40	32 (20.0)	33 (20.2)	7 (21.9)	14 (18.9)	39 (20.3)	47 (19.8)
>= 40	6 (3.8)	3 (1.8)	1 (3.1)	3 (4.1)	7 (3.6)	6 (2.5)

SD = standard deviation, cm=centimeters, kg=kilograms, m=meters, BMI=body mass index
Participants from PULSAR and STELLAR are included.
All participants received standard of care in addition to receiving study drug.
The Combined Sotatercept group from PULSAR includes participants treated with Sotatercept during the first 6 months (Placebo-controlled Period).
N = total number of participants within the treatment group in the safety population. n = number of participants in the category.
Percentages are calculated as (n/N)*100, except where noted.
Sotatercept = MK-7962

Source: [ISS: adam-adsl]

[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 2-1.1.1

表 2.7.4-11　治験対象集団のその他のベースライン特性
（併合 A、ベースラインから Week 24 まで）

Baseline Characteristics
Safety Set
Pool A - Sotatercept Treatment for First 6 Months

	STELLAR (MK-7962-003)		PULSAR (MK-7962-001)		Overall	
	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept 0.3mg/kg then 0.7mg/kg (N=163) n (%)	Placebo (N=32) n (%)	Combined Sotatercept (N=74) n (%)	Placebo (N=192) n (%)	Sotatercept (N=237) n (%)
Length of time since PAH diagnosis (years) [1]						
n	160	163	32	74	192	237
Mean (SD)	8.284 (6.6972)	9.226 (7.3236)	7.659 (5.5129)	7.724 (5.7279)	8.180 (6.5057)	8.757 (6.8886)
Median	6.780	7.510	7.155	7.370	6.835	7.400
Min, Max	0.08, 40.21	0.67, 38.31	0.33, 21.92	0.71, 26.18	0.08, 40.21	0.67, 38.31
Subtype of PAH etiology, n (%)						
Drug or toxin-induced PAH	4 (2.5)	7 (4.3)	0 (0.0)	6 (8.1)	4 (2.1)	13 (5.5)
Heritable PAH	24 (15.0)	35 (21.5)	7 (21.9)	10 (13.5)	31 (16.1)	45 (19.0)
Idiopathic PAH	106 (66.3)	83 (50.9)	19 (59.4)	42 (56.8)	125 (65.1)	125 (52.7)
PAH associated with connective tissue disease	19 (11.9)	29 (17.8)	4 (12.5)	15 (20.3)	23 (12.0)	44 (18.6)
PAH associated with simple, congenital systemic to pulmonary shunts	7 (4.4)	9 (5.5)	2 (6.3)	1 (1.4)	9 (4.7)	10 (4.2)
WHO functional classification for symptomatic pulmonary hypertension, n (%)						
Class II	78 (48.8)	79 (48.5)	17 (53.1)	40 (54.1)	95 (49.5)	119 (50.2)
Class III	82 (51.3)	84 (51.5)	15 (46.9)	34 (45.9)	97 (50.5)	118 (49.8)

SD = standard deviation
Participants from PULSAR and STELLAR are included.
All participants received standard of care in addition to receiving study drug.
The Combined Sotatercept group from PULSAR includes participants treated with Sotatercept during the first 6 months (Placebo-controlled Period).
N = number of participants in population. n = number of participants in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
[1] Length of time in years is calculated from the date of diagnosis of PAH to the date of randomization into the study + 1, divided by 365.25. Partial diagnosis dates will be imputed as follows: if month is unknown set to January, if day is unknown then set to the 15th day of the month; if both month and day are unknown then set to January 1st; if year is unknown then do not impute.
Sotatercept = MK-7962

Source: [ISS: adam-adsl]

[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 2-1.1.2

020試験

日本人の PAH 患者を対象とした020試験では、被験者の多くが女性73.9%（34/46例）であり、平均年齢は MK-7962群44.7歳（範囲：20～80歳）、平均体重は53.1 kg（範囲：34.2～85.0 kg）であった[表 2.7.4-12]。主な PAH の分類は、特発性 PAH［54.3%（25/46例）］、遺伝性 PAH［21.7%（10/46例）］、修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH［13.0%（6/46例）］、結合組織病に伴う PAH［10.9%（5/46例）］であり、WHO FC はⅡ度63.0%（29/46例）、Ⅲ度37.0%（17/160例）であった。本試験においては組入れ対象としていたものの、WHO FC Ⅰ度及びIV度の被験者はいなかった。PAH の診断からの期間の平均値は12.3年（範囲：0.5～46.7年）であった。

表 2.7.4-12　治験対象集団の人口統計学的特性（020 試験）

Participant Characteristics
(All Enrolled Participants)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
Sex		
Male	12	(26.1)
Female	34	(73.9)
Age (Years)		
18 to < 45	23	(50.0)
45 to < 65	16	(34.8)
65 to < 75	6	(13.0)
>= 75	1	(2.2)
Mean	44.7	
SD	16.3	
Median	44.0	
Range	20 to 80	
Race		
Asian	46	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	46	(100.0)
Height (cm)		
Participants with data	46	
Mean	158.5	
SD	8.4	
Median	158.5	
Range	139.8 to 177.0	
Weight (kg)		
Participants with data	46	
Mean	53.1	
SD	12.8	
Median	50.4	
Range	34.2 to 85.0	

Participant Characteristics
(All Enrolled Participants)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
BMI (kg/m^2)		
Participants with data	46	
Mean	21.0	
SD	4.1	
Median	20.4	
Range	15.4 to 32.6	
Duration of PAH (Years) [a]		
Participants with data	46	
Mean	12.3	
SD	10.2	
Median	10.6	
Range	0.5 to 46.7	
PAH diagnostic subgroup		
Idiopathic PAH	25	(54.3)
Heritable PAH	10	(21.7)
Drug/Toxin-induced PAH	0	(0.0)
PAH associated with connective tissue disease	5	(10.9)
PAH associated with simple, congenital systemic-to-pulmonary shunts at least 1 year following repair	6	(13.0)
WHO FC at baseline		
I	0	(0.0)
II	29	(63.0)
III	17	(37.0)
IV	0	(0.0)
Background PAH therapy at baseline		
Mono therapy	0	(0.0)
Double therapy	3	(6.5)
Triple therapy	43	(93.5)
PVR ($dynes*sec/cm^5$) at baseline		
<=800	43	(93.5)
> 800	3	(6.5)

Participant Characteristics
(All Enrolled Participants)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Prostacyclin infusion therapy at baseline		
Yes	21	(45.7)
No	25	(54.3)
Cardiac index (L/min/m^2) at baseline		
< 2.5	8	(17.4)
>=2.5	38	(82.6)

SD=Standard deviation.

[a] The duration of PAH (Years) was calculated as (date of treatment allocation - date of diagnosis of PAH)/365.25. If month is unknown set to January; if day is unknown then set to the 15th of the month; if both month and day are unknown then set to January 1st; if year is unknown then do not impute.

Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source: [P020V01MK7962: adam-adsl]

[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.3-1

併合 B

併合解析における MK-7962群全体の被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は、003試験及び併合 A の被験者と概して類似していた。

被験者の81.0%（260/321例）が女性、89.7%（288/321例）が白人、74.1%（238/321例）が非ヒスパニック系又はラテン系であり、平均年齢は47.6歳（範囲：18～81歳）、平均体重は72.2 kg（範囲：38.0～136.4 kg）であった[表 2.7.4-13]。主な PAH の分類は、特発性 PAH 56.1%（180/321例）、遺伝性 PAH 16.8%（54/321例）、結合組織病に伴う PAH 18.1%（58/321例）であり、WHO FC Ⅱ度とⅢ度の被験者の割合は同程度であった［WHO FC Ⅲ度：53.9%（173/321例）］[表 2.7.4-14]。PAH の診断からの期間の平均値は8.25年（範囲：0.33～38.31年）であった。

表 2.7.4-13　治験対象集団の人口統計学的特性
（併合 B、累積投与期間†）

Participant Demographics
Safety Set
Pool B - Cumulative Sotatercept Treatment

	STELLAR (MK-7962-003)		PULSAR (MK-7962-001)	SPECTRA	
	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept 0.3mg/kg then 0.7mg/kg (N=196) n (%)	Combined Sotatercept (N=104) n (%)	Sotatercept 0.3mg/kg then 0.7mg/kg (N=21) n (%)	Overall Sotatercept (N=321) n (%)
Age (Years)					
n	160	196	104	21	321
Mean (SD)	48.3 (15.50)	47.4 (14.20)	48.3 (14.42)	45.3 (15.06)	47.6 (14.30)
Median	49.0	46.0	48.0	44.0	47.0
Min, Max	18, 82	18, 81	19, 80	21, 70	18, 81
Age Group, n (%)					
<65 years	131 (81.9)	167 (85.2)	85 (81.7)	17 (81.0)	269 (83.8)
>=65 years	29 (18.1)	29 (14.8)	19 (18.3)	4 (19.0)	52 (16.2)
Sex, n (%)					
Male	33 (20.6)	43 (21.9)	14 (13.5)	4 (19.0)	61 (19.0)
Female	127 (79.4)	153 (78.1)	90 (86.5)	17 (81.0)	260 (81.0)
Race, n (%)					
White	141 (88.1)	175 (89.3)	96 (92.3)	17 (81.0)	288 (89.7)
Black or African American	5 (3.1)	3 (1.5)	4 (3.8)	0	7 (2.2)
Asian	6 (3.8)	3 (1.5)	0	2 (9.5)	5 (1.6)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)	0	1 (1.0)	1 (4.8)	2 (0.6)
Multiple	0	2 (1.0)	2 (1.9)	0	4 (1.2)
Other	4 (2.5)	5 (2.6)	1 (1.0)	0	6 (1.9)
Missing	2 (1.3)	8 (4.1)	0	0	8 (2.5)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	31 (19.4)	33 (16.8)	32 (30.8)	6 (28.6)	71 (22.1)
Not Hispanic or Latino	124 (77.5)	157 (80.1)	66 (63.5)	15 (71.4)	238 (74.1)
Not Reported	5 (3.1)	6 (3.1)	5 (4.8)	0	11 (3.4)
Unknown	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)

Participant Demographics
Safety Set
Pool B - Cumulative Sotatercept Treatment

	STELLAR (MK-7962-003)		PULSAR (MK-7962-001)	SPECTRA	
	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept 0.3mg/kg then 0.7mg/kg (N=196) n (%)	Combined Sotatercept (N=104) n (%)	Sotatercept 0.3mg/kg then 0.7mg/kg (N=21) n (%)	Overall Sotatercept (N=321) n (%)
Height (cm)					
n	160	196	104	21	321
Mean (SD)	165.28 (9.145)	165.62 (9.161)	162.61 (8.495)	165.57 (9.566)	164.64 (9.059)
Median	165.00	165.00	161.00	162.60	164.00
Min, Max	147.3, 195.0	144.0, 195.0	142.0, 195.6	152.4, 181.6	142.0, 195.6
Weight (kg)					
n	160	196	104	21	321
Mean (SD)	72.80 (17.640)	71.67 (19.353)	72.24 (18.307)	76.95 (16.807)	72.20 (18.853)
Median	70.20	67.00	69.00	81.10	68.10
Min, Max	38.0, 141.3	38.0, 135.0	43.0, 136.4	47.9, 108.0	38.0, 136.4
BMI (kg/m^2)					
n	160	196	104	21	321
Mean (SD)	26.64 (6.058)	25.96 (5.899)	27.20 (5.907)	27.87 (4.576)	26.49 (5.848)
Median	25.65	25.00	25.06	28.37	25.20
Min, Max	15.0, 54.2	15.0, 50.3	18.1, 48.3	17.6, 33.8	15.0, 50.3
BMI Group (kg/m^2), n (%)					
0 to < 18.5	6 (3.8)	12 (6.1)	1 (1.0)	1 (4.8)	14 (4.4)
18.5 to < 25	66 (41.3)	86 (43.9)	50 (48.1)	4 (19.0)	140 (43.6)
25 to < 30	50 (31.3)	55 (28.1)	28 (26.9)	8 (38.1)	91 (28.3)
30 to < 40	32 (20.0)	38 (19.4)	21 (20.2)	8 (38.1)	67 (20.9)
>= 40	6 (3.8)	5 (2.6)	4 (3.8)	0	9 (2.8)

SD = standard deviation, cm=centimeters, kg=kilograms, m=meters, BMI=body mass index
Participants from PULSAR, SPECTRA, STELLAR and SOTERIA are included. STELLAR and SOTERIA with data cut as of 26-Aug-2022. Other studies are completed studies.
The Combined Sotatercept group from PULSAR includes all participants treated with Sotatercept.
Participants from the STELLAR study treated with Placebo but treated with Sotatercept during the rollover to SOTERIA study are included in both Placebo (while participating in STELLAR) and Sotatercept (while participating in SOTERIA) groups.
N = total number of participants within the treatment group in the safety population. n = number of participants in the category.
Percentages are calculated as (n/N)*100, except where noted.
Sotatercept = MK-7962

Source: [ISS: adam-adsl]

† 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで
[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 2-2.1.1

表 2.7.4-14 治験対象集団のその他のベースライン特性
（併合 B、累積投与期間†）

Baseline Characteristics
Safety Set
Pool B - Cumulative Sotatercept Treatment

	STELLAR (MK-7962-003)		PULSAR (MK-7962-001)	SPECTRA (MK-7962-002)	
	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept 0.3mg/kg then 0.7mg/kg (N=196) n (%)	Combined Sotatercept (N=104) n (%)	Sotatercept 0.3mg/kg then 0.7mg/kg (N=21) n (%)	Overall Sotatercept (N=321) n (%)
Length of time since PAH diagnosis (years) [1]					
n	160	196	104	21	321
Mean (SD)	8.284 (6.6972)	8.839 (7.0532)	7.589 (5.5941)	6.001 (4.2434)	8.248 (6.4961)
Median	6.780	7.320	7.155	5.020	7.030
Min, Max	0.08, 40.21	0.67, 38.31	0.33, 26.18	0.56, 14.95	0.33, 38.31
Subtype of PAH etiology, n (%)					
Drug or toxin-induced PAH	4 (2.5)	8 (4.1)	6 (5.8)	0 (0.0)	14 (4.4)
Heritable PAH	24 (15.0)	37 (18.9)	16 (15.4)	1 (4.8)	54 (16.8)
Idiopathic PAH	106 (66.3)	106 (54.1)	60 (57.7)	14 (66.7)	180 (56.1)
PAH associated with connective tissue disease	19 (11.9)	33 (16.8)	19 (18.3)	6 (28.6)	58 (18.1)
PAH associated with simple, congenital systemic to pulmonary shunts	7 (4.4)	12 (6.1)	3 (2.9)	0 (0.0)	15 (4.7)
WHO functional classification for symptomatic pulmonary hypertension, n (%)					
Class II	78 (48.8)	91 (46.4)	57 (54.8)	0 (0.0)	148 (46.1)
Class III	82 (51.3)	105 (53.6)	47 (45.2)	21 (100.0)	173 (53.9)

SD = standard deviation
Participants from PULSAR, SPECTRA, STELLAR and SOTERIA are included. STELLAR and SOTERIA with data cut as of 26-Aug-2022. Other studies are completed studies.
The Combined Sotatercept group from PULSAR includes all participants treated with Sotatercept.
Participants from the STELLAR study treated with Placebo but treated with Sotatercept during the rollover to SOTERIA study are included in both Placebo (while participating in STELLAR) and Sotatercept (while participating in SOTERIA) groups.
N = number of participants in population. n = number of participants in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
[1] Length of time in years is calculated from the date of diagnosis of PAH to the date of randomization into the study + 1, divided by 365.25. Partial diagnosis dates will be imputed as follows: if month is unknown set to January, if day is unknown then set to the 15th day of the month; if both month and day are unknown then set to January 1st; if year is unknown then do not impute.
Sotatercept = MK-7962; SOTERIA = Study 004

Source: [ISS: adam-adsl]

† 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで
[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 2-2.1.2

2.7.4.1.3.2 病歴及び併用薬

003試験

003試験の被験者における PAH 以外の主な病歴（試験集団全体で10%以上の被験者で報告された PT）は、胃食道逆流性疾患19.2%（62/323例）、甲状腺機能低下症18.9%（61/323例）、高血圧及び閉経いずれも18.6%（60/323例）、下痢15.2%（49/323例）、うつ病13.9%（45/323例）、不安11.5%（37/323例）であった。胃食道逆流性疾患［MK-7962群16.0%（26/163例）、プラセボ群22.5%（36/160例）、以下同順］及び甲状腺機能低下症［14.1%（23/163例）、23.8%（38/160例）］の病歴を有する被験者の割合は、MK-7962群よりプラセボ群で数値的に高く、血小板減少症［9.8%（16/163例）、2.5%（4/160例）］の病歴を有する被験者の割合は、MK-7962群よりプラセボ群で数値的に低かったが、PAH 以外の病歴を有する被験者の割合は、概して、投与群で類似していた［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.7］。治験薬に上乗せした PAH 基礎治療の薬剤数†は、いずれの投与群でも3剤が最も多く［MK-7962群60.1%（98/163例）、プラセボ群62.5%（100/160例）、以下同順］、2剤［34.4%（56/163例）、35.0%（56/160例）］、1剤併用［5.5%（9/163例）、2.5%（4/160例）］の順であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.6］。また、プロスタサイクリン注射剤を併用した被験者の割合は39.9%（65/163例）、40.0%（64/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.9］。003試験の被験者に使用された主な併用薬（いずれかの投与群で20%以上の被験者で併用された薬剤）は、プロトンポンプ阻害剤［MK-7962群49.1%（80/163例）、プラセボ群50.6%（81/160例）（以下同順）］、スルホンアミド系薬［35.0%（57/163例）、31.3%（50/160例）］、カリウム製剤［31.9%（52/163例）、30.6%（49/160例）］、アニリド系薬［30.1%（49/163例）、28.8%（46/160例）］、その他のウイルスワクチン［25.2%（41/163例）、18.1%（29/160例）］、甲状腺ホルモン薬［19.6%（32/163例）、23.8%（38/160例）］、止瀉薬［19.0%（31/163例）、20.0%（32/160例）］であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.10］。

† プラセボ群の1例では、PAH 基礎治療薬の併用数は症例報告書で2剤と報告されたが、治験薬の初回投与前に投与が開始された3種類の PAH 基礎治療薬のうち、2剤は治験薬投与期間中の投与終了はなく、1剤（セレキシパグ：経口プロスタサイクリン受容体作動薬）は「年」のみの投与終了情報が報告された。このため、セレキシパグの投与終了日は、欠測情報の補完ルールに従い、セレキシパグ投与終了年の最終日（12月31日）とした。PAH 基礎治療薬の内訳の表［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.9］では当該症例のセレキシパグが併用薬剤としてカウントされ、併用薬剤数は3剤となっている。なお、PAH に対する基礎治療の薬剤数別の有効性及び安全性評価では、当該症例は2剤併用例として扱った。

併合 A

併合 A の被験者における PAH 以外の主な病歴（いずれかの投与群で15%以上の被験者で報告された PT）は、胃食道逆流性疾患19.8%（85/429例）、甲状腺機能低下症19.3%（83/429例）、高血圧17.7%（76/429例）、うつ病16.3%（70/429例）、閉経14.9%（64/429例）、下痢14.7%（63/429例）、不安12.6%（54/429例）であった。なお、甲状腺機能低下症［16.5%（39/237例）、22.9%（44/192例）］の病歴を有する被験者の割合は、MK-7962群全体よりプラセボ群全体で数値的に高く、血小板減少症［8.4%（20/237例）、2.6%（5/192例）］の病歴を有する被験者の割合は、MK-7962群全体よりプラセボ群全体で数値的に低かったが、PAH 以外の病歴を有する被験者の割合は、概して、

投与群で類似していた［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 3-1.1.1］。また、併合 A の被験者に使用された主な併用薬（いずれかの投与群で10%以上の被験者で併用された薬剤）は、アニリド系薬［MK-7962群全体16.5%（39/237例）、プラセボ群全体16.1%（31/192例）（以下同順）］、その他のウイルス用ワクチン［16.5%（39/237例）、13.5%（26/192例）］、スルホンアミド系薬［12.2%（29/237例）、22.4%（43/192例）］、カリウム［10.5%（39/237例）、7.8%（15/192例）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 3-1.1.2］。

020試験

020試験の被験者における PAH 以外の主な病歴（10%以上の被験者で報告された PT）は、下痢28.3%（13/46例）、頭痛26.1%（12/46例）、右室不全21.7%（10/46例）、鉄欠乏性貧血及び高尿酸血症 各19.6%（9/46例）、便秘、季節性アレルギー、不眠症、鼻出血及びアトピー性皮膚炎 各13.0%（6/46例）、甲状腺機能低下症、悪心、背部痛、脂質異常症、心房中隔欠損修復及びアレルギー性鼻炎 各10.9%（5/46例）であった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-3］。治験薬に上乗せした PAH 基礎治療の薬剤数の割合は、3剤が大部分を占め［93.5%（43/46例）］、2剤は6.5%（3/46例）であり、1剤はいなかった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.3-1］。また、プロスタサイクリン注射剤の併用例は45.7%（21/46例）であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.3-1］。また、020試験の被験者に使用された主な併用薬（いずれかの投与群で20%以上の被験者で併用された薬剤）は、酸素54.3%（25/46例）、リドカイン及びパラセタモール 各50.0%（23/46例）、スピロノラクトン47.8%（22/46例）、リドカイン塩酸塩45.7%（21/46例）、フロセミド34.8%（16/46例）、アゾセミド30.4%（14/46例）、クエン酸第一鉄ナトリウム23.9%（11/46例）、レバミピド、塩化ナトリウム及びヘパリン類似物質 各21.7%（10/46例）であった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-5］。

併合 B

併合 B の被験者における PAH 以外の主な病歴（15%以上の被験者で報告された PT）は、胃食道逆流性疾患20.2%（65/321例）、甲状腺機能低下症18.4%（59/321例）、高血圧及びうつ病 各18.1%（58/321例）、下痢17.1%（55/321例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 3-2.1.1］。また、併合 B の被験者に使用された主な併用薬（15%以上の被験者で併用された薬剤）は、その他のウイルス用ワクチン38.3%（123/321例）、スルホンアミド系薬26.5%（85/321例）、アニリド系薬26.2%（84/321例）、グルココルチコイド20.9%（67/321例）、血小板凝集阻害薬（除くヘパリン）17.1%（55/321例）、ペニシリン系抗菌薬（β-ラクタマーゼ阻害剤配合剤を含む）16.5%（53/321例）及びプロトンポンプ阻害剤16.2%（52/321例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 3-2.1.2］。

2.7.4.2 有害事象

以下の項では、最初に、非日本人 PAH 患者を対象とした003試験及び併合 A、日本人 PAH 患者を対象とした020試験のベースラインから Week 24までの結果を示し、その後に、非日本人 PAH 患者を対象とした併合 B について3つのデータカットオフ（2022年8月26日、2022年12月6日、2023年11月8日）までに利用可能であった累積投与期間の結果を示す。なお、020試験では、Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までの累積投与期間の安全性の評価結果も、ベースラインから Week 24までの結果の項に記載した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

003試験の24週間の二重盲検投与期及び試験終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの累積投与期間、並びに020試験の24週間の主要投与期及び Week 54の解析のためのデータカットオフ時（2024年10月8日）までの累積投与期間の有害事象の要約を[表 2.7.4-15]に、併合 A（ベースラインから Week 24まで）及び併合 B（3つのデータカットオフまでの累積投与期間 [表 2.7.4-2]）の有害事象の要約を[表 2.7.4-16]に示す。

表 2.7.4-15 有害事象の要約（003 試験及び 020 試験）

	n (%)					
	ベースラインから Week 24まで			累積投与期間		
	003試験		020試験	003試験 試験終了時 (2022/12/06)		020試験 Week 54の解析のためのデータカットオフ時 2024/10/08
	プラセボ (N=160)	MK-7962 (N=163)	MK-7962 (N=46)	プラセボ (N=160)	MK-7962 (N=163)	MK-7962 (N=46)
有害事象（TEAE）	140 (87.5)	138 (84.7)	43 (93.5)	149 (93.1)	151 (92.6)	45 (97.8)
副作用	41 (25.6)	67 (41.1)	27 (58.7)	45 (28.1)	83 (50.9)	32 (69.6)
重度の有害事象	21 (13.1)	13 (8.0)	2 (4.3)	33 (20.6)	33 (14.7)	6 (13.0)
死亡に至った有害事象	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.4)	2 (1.2)	0 (0.0)†
重篤な有害事象	36 (22.5)	23 (14.1)	6 (13.0)	47 (29.4)	40 (24.5)	12 (26.1)†
重篤な副作用	2 (1.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (1.8)	0 (0.0)†
投与中止に至った有害事象	10 (6.3)	3 (1.8)	0 (0.0)	11 (6.9)	6 (3.7)	0 (0.0)

† 治験薬の最終投与82日後に治験担当医師が MK-7962との関連がありと判定した死亡に至った有害事象（胃腸出血）が1例報告された。安全性評価の集計表では、治験薬の初回投与から最終投与8週（56日）後までに発現した事象を集計対象にしていたため、当該事象はカウントに含まれていない。

Source:［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.1.a］［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.1］［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-1］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-29、Table 6.1-33］

表 2.7.4-16　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B）

	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)				
	併合 A ベースラインから Week 24まで		併合 B MK-7962群全体 累積投与期間		
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	2022/08/26 (N=321)	2022/12/06 (N=431)	2023/11/08 (N=431)
有害事象（TEAE）	169 (88.0) 553.8 (473.4, 643.9)	202 (85.2) 566.7 (491.3, 650.5)	288 (89.7) 490.6 (435.6, 550.7)	352 (81.7) 483.0 (433.9, 536.2)	415 (96.3) 426.8 (386.8, 470.0)
副作用	50 (26.0) 73.3 (54.4, 96.6)	104 (43.9) 142.1 (116.1, 172.2)	179 (55.8) 81.4 (69.9, 94.3)	219 (50.8) 83.7 (73.0, 95.6)	288 (66.8) 72.7 (64.6, 81.6)
重度の有害事象	26 (13.5) 31.5 (20.6, 46.2)	27 (11.4) 26.1 (17.2, 37.9)	80 (24.9) 22.1 (17.5, 27.5)	94 (21.8) 21.5 (17.4, 26.3)	153 (35.5) 21.9 (18.6, 25.6)
死亡に至った有害事象	6 (3.1) 6.9 (2.5, 14.9)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	10 (3.1) 2.1 (1.0, 3.9)	10 (2.3) 1.8 (0.9, 3.3)	16 (3.7) 1.7 (1.0, 2.8)
重篤な有害事象	39 (20.3) 49.7 (35.3, 67.9)	35 (14.8) 34.6 (24.1, 48.1)	89 (27.7) 23.3 (18.7, 28.7)	107 (24.8) 23.6 (19.3, 28.5)	173 (40.1) 24.6 (21.1, 28.6)
重篤な副作用	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	4 (1.7) 3.7 (1.0, 9.4)	10 (3.1) 2.2 (1.0, 4.0)	10 (2.3) 1.8 (0.9, 3.3)	20 (4.6) 2.2 (1.4, 3.4)
投与中止に至った有害事象	11 (5.7) 12.7 (6.3, 22.6)	9 (3.8) 8.3 (3.8, 15.8)	20† (6.2) 4.3 (2.6, 6.6)	21† (4.9) 3.7 (2.3, 5.7)	31† (7.2) 3.4 (2.3, 4.8)
減量に至った有害事象	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	8 (3.4) 7.5 (3.2, 14.7)	31 (9.7) 7.3 (5.0, 10.4)	33 (7.7) 6.5 (4.5, 9.1)	54 (12.5) 6.5 (4.9, 8.5)
休薬に至った有害事象	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.6)	25 (10.5) 24.3 (15.8, 35.9)	76 (23.7) 21.3 (16.8, 26.6)	90 (20.9) 20.9 (16.8, 25.7)	133 (30.9) 19.1 (16.0, 22.7)
注目すべき有害事象(AEOI)	69 (35.9) 101.2 (78.8, 128.1)	103 (43.5) 129.4 (105.6, 156.9)	198 (61.7) 94.7 (82.0, 108.8)	236 (54.8) 95.1 (83.4, 108.0)	313 (72.6) 84.2 (75.2, 94.1)
特に関心のある有害事象 (AESI)	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.4)	17 (7.2) 16.1 (9.4, 25.8)	55 (17.1) 12.9 (9.7, 16.8)	73 (16.9) 14.6 (11.5, 18.4)	120 (27.8) 15.6 (13.0, 18.7)

Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Column (2022/08/26) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA and the ongoing STE.LLAR, SOTERIA study with data cut of 26-Aug-2022. Column (2022/12/06) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 6-Dec-2022. Column (2023/11/08) Cumulative includes the same set of completed studies as (2022/12/06) Cumulative but with new data cut from SOTERIA of 8-Nov-2023.
† 併合 B の投与中止に至った有害事象の発現例数の集計において、002試験で報告された尋常性白斑の1例がカウントに含まれていない。
Source:［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.15、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.15］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 15］

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　主な有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1　ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験で24週間二重盲検投与期の有害事象の発現割合は、MK-7962群84.7%（138/163例）、プラセボ群87.5%（140/160例）であった[表 2.7.4-17]。MK-7962群において、プラセボ群より発現割合が高く（発現割合の群間差の95% CI が0を含まない）、かつ5%以上に認められた有害事象は、鼻出血［MK-7962群12.3%（20/163例）、プラセボ群1.9%（3/160例）、以下同順］、毛細血管拡張症［10.4%（17/163例）、3.1%（5/160例）］及び浮動性めまい［10.4%（17/163例）、1.9%（3/160例）］であった。

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で 5%以上に発現）
（003 試験、24 週間二重盲検投与期；DBPC）

基本語	n (%)		MK-7962 vs. Placebo	
	Placebo (N=160)	MK-7962 (N=163)	Point Estimate (%)	95% CI [1]
有害事象あり	140 (87.5)	138 (84.7)	-2.8	(-10.5, 4.8)
頭痛	24 (15.0)	33 (20.2)	5.2	(-3.1, 13.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	21 (13.1)	24 (14.7)	1.6	(-6.1, 9.3)
悪心	18 (11.3)	16 (9.8)	-1.4	(-8.4, 5.4)
下痢	12 (7.5)	20 (12.3)	4.8	(-1.8, 11.6)
疲労	12 (7.5)	17 (10.4)	2.9	(-3.5, 9.5)
鼻出血	3 (1.9)	20 (12.3)	10.4	(5.2, 16.6)
毛細血管拡張症	5 (3.1)	17 (10.4)	7.3	(2.0, 13.3)
注射部位疼痛	10 (6.3)	11 (6.7)	0.5	(-5.2, 6.2)
浮動性めまい	3 (1.9)	17 (10.4)	8.6	(3.6, 14.4)
呼吸困難	14 (8.8)	4 (2.5)	-6.3	(-12.0, -1.4)
末梢性浮腫	10 (6.3)	8 (4.9)	-1.3	(-6.8, 4.0)
上咽頭炎	9 (5.6)	7 (4.3)	-1.3	(-6.6, 3.7)
低カリウム血症	5 (3.1)	9 (5.5)	2.4	(-2.3, 7.4)
発疹	4 (2.5)	9 (5.5)	3.0	(-1.5, 8.0)
潮紅	3 (1.9)	9 (5.5)	3.6	(-0.6, 8.5)

DBPC = double-blind placebo-controlled period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups). For the MK-7962 (Sotatercept) vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment in the DBPC. Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.
[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.3.a

併合 A

併合 A で24週間二重盲検投与期の有害事象の発現割合は、MK-7962群全体85.2%（202/237例）、プラセボ群全体88.0%（169/192例）であった[付録 2.7.4-9]。MK-7962群全体の方がプラセボ群全体より発現割合が2%以上高く、かつ5%以上に認められた有害事象は、鼻出血［MK-7962群全体

12.2%（29/237例）、プラセボ群全体2.1%（4/192例）、以下同順］、浮動性めまい［11.0%（26/237例）、3.1%（6/192例）］、ヘモグロビン増加［6.3%（15/237例）、0.0%（0/192例）］、下痢［13.9%（33/237例）、8.9%（17/192例）］、血小板減少症［6.3%（15/237例）、1.6%（3/192例）］、毛細血管拡張症［7.2%（17/237例）、2.6%（5/192例）］、頭痛［19.8%（47/237例）、15.6%（30/192例）］、低カリウム血症［7.2%（17/237例）、4.7%（9/192例）］及び四肢痛［5.5%（13/237例）、3.1%（6/192例）］であった。

なお、併合 A における24週間二重盲検投与期の事象発現までの観察人年で調整した有害事象の発現率（95% CI）は、MK-7962群全体566.7/100人年（491.3, 650.5）、プラセボ群全体553.8/100人年（473.4, 643.9）であった[表 2.7.4-16]。

020試験

020試験で24週間主要投与期の有害事象の発現割合は、93.5%（43/46例）であった[表 2.7.4-15]。10%以上に認められた有害事象は、上咽頭炎30.4%（14/46例）、頭痛21.7%（10/46例）鼻出血及びヘモグロビン増加 各17.4%（8/46例）であった[付録2.7.6.3.1-28] [表2.5.5-5]。

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）までの有害事象の発現割合は、97.8%（45/46例）であった[表 2.7.4-15]。10%以上に認められた有害事象は、上咽頭炎47.8%（22/46例）、鼻出血32.6%（15/46例）、ヘモグロビン増加28.3%（13/46例）、頭痛23.9%（11/46例）COVID-19 21.7%（10/46例）、下痢及び発疹 各10.9%（5/46例）であった[付録 2.7.4-9]。

2.7.4.2.1.1.1.2　累積投与期間

003試験

003試験終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの有害事象の発現割合は、MK-7962群92.6%（151/163例）、プラセボ群93.1%（149/160例）であった（以下同順）[表 2.7.4-18]。MK-7962群において、プラセボ群より発現割合が高く（発現割合の群間差の95% CI が0を含まない）、かつ5%以上に認められた有害事象は、鼻出血［MK-7962群21.1%（36/163例）、プラセボ群1.9%（3/160例）］、毛細血管拡張症［16.6%（27/163例）、4.4%（7/160例）］、浮動性めまい［14.7%（24/163例）、6.3%（10/160例）］、血小板減少症［9.8%（16/163例）、1.9%（3/160例）］、ヘモグロビン増加及び鼻閉［いずれの事象も、6.1%（10/163例）、0.0%（0/160例）］であった。

表 2.7.4-18　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（003 試験、終了時解析のためのデータカットオフ時まで；DBPC+LTDB）

基本語	n (%)		MK-7962 vs. Placebo	
	Placebo (N=160)	MK-7962 (N=163)	Point Estimate (%)	95% CI [1]
有害事象あり	149 (93.1)	151 (92.6)	-0.5	(-6.4, 5.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	42 (26.3)	48 (29.4)	3.2	(-6.6, 12.9)
頭痛	28 (17.5)	40 (24.5)	7.0	(-1.9, 15.9)
悪心	19 (11.9)	23 (14.1)	2.2	(-5.2, 9.7)
下痢	16 (10.0)	25 (15.3)	5.3	(-2.0, 12.8)
鼻出血	3 (1.9)	36 (22.1)	20.2	(13.9, 27.4)
疲労	16 (10.0)	23 (14.1)	4.1	(-3.1, 11.4)
浮動性めまい	10 (6.3)	24 (14.7)	8.5	(1.9, 15.5)
毛細血管拡張症	7 (4.4)	27 (16.6)	12.2	(5.8, 19.2)
末梢性浮腫	12 (7.5)	14 (8.6)	1.1	(-5.1, 7.3)
上咽頭炎	13 (8.1)	11 (6.7)	-1.4	(-7.5, 4.6)
呼吸困難	17 (10.6)	5 (3.1)	-7.6	(-13.7, -2.2)
注射部位疼痛	11 (6.9)	11 (6.7)	-0.1	(-6.0, 5.7)
低カリウム血症	6 (3.8)	14 (8.6)	4.8	(-0.5, 10.6)
鉄欠乏	9 (5.6)	11 (6.7)	1.1	(-4.4, 6.8)
上気道感染	11 (6.9)	9 (5.5)	-1.4	(-7.1, 4.2)
発疹	6 (3.8)	13 (8.0)	4.2	(-1.0, 9.9)
血小板減少症	3 (1.9)	16 (9.8)	7.9	(3.1, 13.7)
尿路感染	6 (3.8)	11 (6.7)	3.0	(-2.1, 8.4)
嘔吐	8 (5.0)	8 (4.9)	-0.1	(-5.3, 5.0)
関節痛	5 (3.1)	9 (5.5)	2.4	(-2.3, 7.4)
潮紅	4 (2.5)	10 (6.1)	3.6	(-0.9, 8.8)
四肢痛	5 (3.1)	9 (5.5)	2.4	(-2.3, 7.4)
回転性めまい	8 (5.0)	6 (3.7)	-1.3	(-6.3, 3.5)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	10 (6.1)	6.1	(3.4, 10.9)
鼻閉	0 (0.0)	10 (6.1)	6.1	(3.4, 10.9)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the MK-7962 (Sotatercept) vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment. Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.
[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.3

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における有害事象の発現割合は89.7%（288/321例）であった[付録 2.7.4-9]。この評価期間に15%以上に認められた有害事象は、COVID-19 25.9%（83/321例）、頭痛25.2%（81/321例）、下痢20.6%（66/321例）、鼻出血20.2%（65/321例）、悪心及び毛細血管拡張症各17.1%（55/321例）、疲労16.5%（53/321例）、浮動性めまい16.2%（52/321例）及び末梢性浮腫15.9%（51/321例）であった。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における有害事象の発現割合は81.7%（352/431例）であった[付録 2.7.4-9]。この評価期間に15%以上に認められた有害事象は、COVID-19 23.7%（102/431例）、頭痛22.3%（96/431例）、鼻出血18.8%（81/431例）、毛細血管拡張症16.9%（73/431例）及び下痢16.7%（72/431例）であった。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合 B における有害事象の発現割合は96.3%（415/431例）であった[付録 2.7.4-9]。この評価期間に20%以上に認められた有害事象は、鼻出血32.3%（139/431例）、COVID-19 30.9%（133/431例）、頭痛30.4%（131/431例）、毛細血管拡張症27.8%（120/431例）及び下痢20.6%（89/431例）であった。

  併合 B における事象発現までの観察人年で調整した有害事象の発現率（95% CI）は、上記3つのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［566.7/100人年（491.3, 650.5）］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-16]。また、併合 B で認められた主な有害事象（2023年11月8日時点における MK7962群全体で発現割合5%以上）に関しても、事象発現までの観察人年で調整した有害事象の発現率は、副鼻腔炎及び口腔咽頭痛で数値的に若干高かった以外は、併合 A における24週間の二重盲検投与期でのプラセボ群全体及び／又は MK-7962群全体の発現率を上回るものではなかった[付録 2.7.4-9]。

2.7.4.2.1.1.2　副作用

2.7.4.2.1.1.2.1　ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験で24週間二重盲検投与期の副作用の発現割合は、MK-7962群41.1%（67/163例）、プラセボ群25.6%（41/160例）であった（以下同順）[表 2.7.4-19]。いずれかの投与群で2%以上に認められた副作用は、毛細血管拡張症［9.8%（16/163例）、1.3%（2/160例）］、頭痛［9.2%（15/163例）、6.9%（11/160例）］、注射部位疼痛［5.5%（9/163例）、5.6%（9/160例）］、下痢［4.9%（8/163例）、2.5%（4/160例）］、鼻出血［4.9%（8/163例）、0.6%（1/160例）］、ヘモグロビン増加［3.7%（6/163例）、0.0%（0/160例）］、悪心［3.1%（5/163例）、6.3%（10/160例）］、疲労［3.1%（5/163例）、3.1%（5/160例）］、血小板減少症［2.5%（4/163例）、1.3%（2/160例）］及び嘔吐［0.0%（0/163例）、2.5%（4/160例）］であった。このうち、MK-7962群の発現割合がプラセボ群より高い（発現割合の群間差の95% CI が0を含まない）副作用は、毛細血管拡張症、鼻出血及びヘモグロビン増加であった。

表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）
（003 試験、24 週間二重盲検投与期；DBPC）

器官別大分類／基本語	n (%)		MK-7962 vs. Placebo	
	Placebo (N=160)	MK-7962 (N=163)	Point Estimate (%)	95% CI [1]
副作用あり	41 (25.6)	67 (41.1)	15.5	(5.2, 25.5)
血液およびリンパ系障害	4 (2.5)	6 (3.7)	1.2	(-3.0, 5.6)
血小板減少症	2 (1.3)	4 (2.5)	1.2	(-2.3, 5.1)
胃腸障害	14 (8.8)	15 (9.2)	0.5	(-6.0, 6.9)
悪心	10 (6.3)	5 (3.1)	-3.2	(-8.4, 1.6)
下痢	4 (2.5)	8 (4.9)	2.4	(-2.0, 7.2)
嘔吐	4 (2.5)	0 (0.0)	-2.5	(-6.3, -0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.8)	22 (13.5)	4.7	(-2.2, 11.9)
注射部位疼痛	9 (5.6)	9 (5.5)	-0.1	(-5.5, 5.3)
疲労	5 (3.1)	5 (3.1)	-0.1	(-4.4, 4.3)
臨床検査	2 (1.3)	7 (4.3)	3.0	(-0.7, 7.5)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	6 (3.7)	3.7	(1.3, 7.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.9)	6 (3.7)	1.8	(-2.2, 6.2)
神経系障害	12 (7.5)	18 (11.0)	3.5	(-2.9, 10.2)
頭痛	11 (6.9)	15 (9.2)	2.3	(-3.8, 8.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.5)	10 (6.1)	3.6	(-0.9, 8.8)
鼻出血	1 (0.6)	8 (4.9)	4.3	(0.9, 8.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.8)	22 (13.5)	9.7	(3.8, 16.3)
毛細血管拡張症	2 (1.3)	16 (9.8)	8.6	(4.0, 14.3)
血管障害	3 (1.9)	6 (3.7)	1.8	(-2.2, 6.2)

DBPC = double-blind placebo-controlled period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups). For the MK-7962 (Sotatercept) vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment in the DBPC. Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.
[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.10.a

併合 A

併合 A で24週間二重盲検投与期の副作用の発現割合は、MK-7962群全体43.9%（104/237例）、プラセボ群全体26.0%（50/192例）であった[表 2.7.4-21]。いずれかの投与群で2%以上に認められた副作用は、頭痛［MK-7962群全体8.9%（21/237例）、プラセボ群全体6.8%（13/192例）、以下同順］、毛細血管拡張症［6.8%（16/237例）、1.0%（2/192例）］、注射部位疼痛［5.9%（14/237例）、5.7%（11/192例）］、下痢［5.9%（14/237例）、2.1%（4/192例）］、ヘモグロビン増加［5.5%（13/237例）、0.0%（0/192例）］、血小板減少症［4.6%（11/237例）、1.0%（2/192例）］、鼻出血［4.6%（11/237例）、0.5%（1/192例）］、悪心［3.4%（8/237例）、7.3%（14/192例）］、疲労［3.4%（8/237例）、3.1%（6/192例）］、食欲減退［1.3%（3/237例）、2.1%（4/192例）］、嘔吐［0.4%（1/237例）、2.6%（5/192例）］であった。このうち、MK-7962群全体の発現割合が、プラセボ群全体より2%以上高かった事象は、毛細血管拡張症、ヘモグロビン増加、鼻出血、下痢、血小板減少症及び頭痛、2%以上低かった事象は、悪心及び嘔吐であった。

なお、併合 A における24週間二重盲検投与期の事象発現までの観察人年で調整した副作用の発現率（95% CI）は、MK-7962群全体142.1/100人年（116.1, 172.2）、プラセボ群全体73.3/100人年（54.4, 96.6）であった[表 2.7.4-16]。

020試験

020試験で24週間主要投与期の副作用の発現割合は、58.7%（27/46例）であった[表 2.7.4-15]。2例以上に認められた副作用は、ヘモグロビン増加17.4%（8/46例）、頭痛15.2%（7/46例）、鼻出血10.9%（5/46例）、毛細血管拡張症6.5%（3/46例）、注射部位紅斑及び倦怠感 各4.3%（2/46例）であった[付録2.7.6.3.1-29]。

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）までの副作用の発現割合は、69.6%（32/46例）であった[表 2.7.4-15]。2例以上に認められた副作用は、ヘモグロビン増加28.3%（13/46例）、鼻出血26.1%（12/46例）、頭痛17.4%（8/46例）、毛細血管拡張症6.5%（3/46例）、歯肉出血、血小板数減少、注射部位紅斑及び倦怠感 各4.3%（2/46例）であった[付録 2.7.4-10]。

2.7.4.2.1.1.2.2　累積投与期間

003試験

003試験終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの副作用の発現割合は、MK-7962群50.9%（83/163例）、プラセボ群28.1%（45/160例）であった（以下同順）[表 2.7.4-20]。いずれかの投与群で2%以上に認められた副作用は、毛細血管拡張症［15.3%（25/163例）、2.5%（4/160例）］、頭痛［10.4%（17/163例）、7.5%（12/160例）］、鼻出血［9.2%（15/163例）0.6%（1/160例）］、注射部位疼痛［6.1%（10/163例）、5.6%（9/160例）］、ヘモグロビン増加［5.5%

（9/163例）、0.0%（0/160例）］、下痢［4.9%（8/163例）、2.5%（4/160例）］、血小板減少症［4.9%（8/163例）、1.3%（2/160例）］、悪心［3.7%（6/163例）、6.3%（10/160例）］、疲労［3.1%（5/163例）、3.1%（5/160例）］、注射部位紅斑［2.5%（4/163例）、0.0%（0/160例）］、嘔吐［0.0%（0/163例）、2.5%（4/160例）］であった。このうち、MK-7962群の発現割合がプラセボ群より高い（発現割合の群間差の95% CI が0を含まない）副作用は、毛細血管拡張症、鼻出血、ヘモグロビン増加及び注射部位紅斑であった。

表 2.7.4-20　副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）
（003 試験、終了時解析のためのデータカットオフ時まで；DBPC+LTDB）

器官別大分類／基本語	n (%)		MK-7962 vs. Placebo	
	Placebo (N=160)	MK-7962 (N=163)	Point Estimate (%)	95% CI [1]
副作用あり	45 (28.1)	83 (50.9)	22.8	(12.2, 32.9)
血液およびリンパ系障害	4 (2.5)	13 (8.0)	5.5	(0.7, 11.0)
血小板減少症	2 (1.3)	8 (4.9)	3.7	(-0.2, 8.3)
胃腸障害	14 (8.8)	18 (11.0)	2.3	(-4.4, 9.1)
悪心	10 (6.3)	6 (3.7)	-2.6	(-7.9, 2.4)
下痢	4 (2.5)	8 (4.9)	2.4	(-2.0, 7.2)
嘔吐	4 (2.5)	0 (0.0)	-2.5	(-6.3, -0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.8)	24 (14.7)	6.0	(-1.1, 13.2)
注射部位疼痛	9 (5.6)	10 (6.1)	0.5	(-5.0, 6.0)
疲労	5 (3.1)	5 (3.1)	-0.1	(-4.4, 4.3)
注射部位紅斑	0 (0.0)	4 (2.5)	2.5	(0.1, 6.1)
臨床検査	3 (1.9)	11 (6.7)	4.9	(0.5, 10.1)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	9 (5.5)	5.5	(2.9, 10.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.9)	6 (3.7)	1.8	(-2.2, 6.2)
神経系障害	12 (7.5)	19 (11.7)	4.2	(-2.4, 10.9)
頭痛	12 (7.5)	17 (10.4)	2.9	(-3.5, 9.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.1)	17 (10.4)	7.3	(2.0, 13.3)
鼻出血	1 (0.6)	15 (9.2)	8.6	(4.5, 14.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (5.6)	32 (19.6)	14.0	(7.0, 21.4)
毛細血管拡張症	4 (2.5)	25 (15.3)	12.8	(7.1, 19.5)
血管障害	4 (2.5)	6 (3.7)	1.2	(-3.0, 5.6)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the MK-7962 (Sotatercept) vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment. Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.
[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.10

<u>併合 B</u>

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

　003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における副作用の発現割合は55.8%（179/321例）であった[表 2.7.4-21]。この評価期間に2%以上に認められた副作用は、毛細血管拡張症16.5%（53/321例）、頭痛9.3%

（30/321例）、ヘモグロビン増加7.8%（25/321例）、鼻出血6.5%（21/321例）、血小板減少症5.9%（19/321例）、下痢5.6%（18/321例）、赤血球増加症4.7%（15/321例）、疲労及び注射部位疼痛 各4.4%（14/321例）、悪心4.0%（13/321例）及び潮紅2.2%（7/321例）であった。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における副作用の発現割合は50.8%（219/431例）であった[表 2.7.4-21]。この評価期間に2%以上に認められた副作用は、毛細血管拡張症15.8%（68/431例）、頭痛9.0%（39/431例）、ヘモグロビン増加7.7%（33/431例）、鼻出血6.7%（29/431例）、血小板減少症5.6%（24/431例）、下痢4.4%（19/431例）、赤血球増加症、悪心及び疲労 各3.7%（16/431例）、注射部位疼痛3.5%（15/431例）及び潮紅2.1%（9/431例）であった。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合 B における副作用の発現割合は66.8%（228/431例）であった[表 2.7.4-21]。この評価期間に5%以上に認められた副作用は、毛細血管拡張症27.1%（117/431例）、鼻出血16.5%（71/431例）、ヘモグロビン増加13.0%（56/431例）、頭痛10.7%（46/431例）、血小板減少症9.0%（39/431例）及び赤血球増加症6.7%（29/431例）であった。

  併合 B における事象発現までの観察人年で調整した副作用の発現率（95% CI）は、上記3つのいずれのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［142.1/100人年（116.1, 172.2）］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-21]。

表 2.7.4-21　副作用（併合 A 及び併合 B）
（併合 B：2023/11/08 時点で MK-7962 群全体の 2%以上に発現）

器官別大分類／基本語	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)				
	併合 A ベースラインから Week 24まで		併合 B MK-7962群全体 累積投与期間		
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	2022/08/26 (N=321)	2022/12/06 (N=431)	2023/11/08 (N=431)
副作用あり	50 (26.0) 73.3 (54.4, 96.6)	104 (43.9) 142.1 (116.1, 172.2)	179 (55.8) 81.4 (69.9, 94.3)	219 (50.8) 83.7 (73.0, 95.6)	288 (66.8) 72.7 (64.6, 81.6)
血液およびリンパ系障害	5 (2.6)	14 (5.9)	42 (13.1)	55 (12.8)	84 (19.5)
血小板減少症	2 (1.0)	11 (4.6)	19 (5.9)	24 (5.6)	39 (9.0)
赤血球増加症	0	1 (0.4)	15 (4.7)	16 (3.7)	29 (6.7)
心臓障害	2 (1.0)	4 (1.7)	4 (1.2)	5 (1.2)	9 (2.1)
胃腸障害	18 (9.4)	25 (10.5)	43 (13.4)	50 (11.6)	64 (14.8)
下痢	4 (2.1)	14 (5.9)	18 (5.6)	19 (4.4)	21 (4.9)
悪心	14 (7.3)	8 (3.4)	13 (4.0)	16 (3.7)	20 (4.6)
歯肉出血	0	1 (0.4)	5 (1.6)	6 (1.4)	11 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (8.9)	36 (15.2)	50 (15.6)	56 (13.0)	65 (15.1)
疲労	6 (3.1)	8 (3.4)	14 (4.4)	16 (3.7)	18 (4.2)
注射部位疼痛	11 (5.7)	14 (5.9)	14 (4.4)	15 (3.5)	17 (3.9)
注射部位紅斑	0	4 (1.7)	5 (1.6)	6 (1.4)	9 (2.1)
感染症および寄生虫症	2 (1.0)	4 (1.7)	6 (1.9)	6 (1.4)	9 (2.1)
臨床検査	4 (2.1)	19 (8.0)	36 (11.2)	47 (10.9)	74 (17.2)
ヘモグロビン増加	0	13 (5.5)	25 (7.8)	33 (7.7)	56 (13.0)
代謝および栄養障害	6 (3.1)	4 (1.7)	13 (4.0)	17 (3.9)	20 (4.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.1)	13 (5.5)	19 (5.9)	21 (4.9)	25 (5.8)
神経系障害	16 (8.3)	25 (10.5)	40 (12.5)	53 (12.3)	64 (14.8)
頭痛	13 (6.8)	21 (8.9)	30 (9.3)	39 (9.0)	46 (10.7)
浮動性めまい	2 (1.0)	3 (1.3)	5 (1.6)	7 (1.6)	10 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.6)	13 (5.5)	28 (8.7)	37 (8.6)	80 (18.6)
鼻出血	1 (0.5)	11 (4.6)	21 (6.5)	29 (6.7)	71 (16.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (4.2)	26 (11.0)	76 (23.7)	92 (21.3)	145 (33.6)
毛細血管拡張症	2 (1.0)	16 (6.8)	53 (16.5)	68 (15.8)	117 (27.1)
皮膚色素減少	0	0	5 (1.6)	8 (1.9)	12 (2.8)
紅斑	2 (1.0)	1 (0.4)	4 (1.2)	4 (0.9)	9 (2.1)
血管障害	4 (2.1)	10 (4.2)	17 (5.3)	20 (4.6)	22 (5.1)
潮紅	3 (1.6)	4 (1.7)	7 (2.2)	9 (2.1)	9 (2.1)

Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Column (2022/08/26) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA and the ongoing STE.LLAR, SOTERIA study with data cut of 26-Aug-2022. Column (2022/12/06) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 6-Dec-2022. Column (2023/11/08) Cumulative includes the same set of completed studies as (2022/12/06) Cumulative but with new data cut from SOTERIA of 8-Nov-2023.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0. System organ class were ordered alphabetically and Preferred Terms were ordered by descending frequency based on Column (2023/11/08) Cumulative for overall Sotatercept.
Source:［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.15、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.15、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.3、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.3］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 18］

2.7.4.2.1.1.3 重度の有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1 ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験で24週間の二重盲検投与期に発現した重度の有害事象の発現割合は、MK-7962群8.0%（13/163例）、プラセボ群13.1%（21/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.9.a］。いずれかの投与群で2例以上に認められた重度の有害事象は、MK-7962群では喀血［1.2%（2/163例）］、プラセボ群では PAH［1.9%（3/160例）］、心停止、低酸素症及び貧血［各1.3%（2/160例）］であった。

併合 A

併合 A で24週間の二重盲検投与期に発現した重度の有害事象の発現割合は、MK-7962群全体11.4%（27/237例）、プラセボ群全体13.5%（26/192例）であった（以下同順）[表 2.7.4-16]。いずれかの投与群で2例以上に認められた重度の有害事象は、血小板減少症［1.3%（3/237例）、0.0%（0/192例）］、気管支炎、失神及び喀血［いずれの事象も、0.8%（2/237例）、0.0%（0/192例）］、右室不全［0.4%（1/237例）、1.0%（2/192例）］、心停止及び PAH［いずれの事象も、0.4%（1/237例）、1.6%（3/192例）］、貧血、低カリウム血症及び低酸素症［いずれの事象も、0.0%（0/237例）、1.0%（2/192例）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.6］。

なお、併合 A における24週間の二重盲検投与期の事象発現までの観察人年で調整した重度の有害事象の発現率（95% CI）は、MK-7962群全体26.1/100人年（17.2、37.9）、プラセボ群全体31.5/100人年（20.6、46.2）であった[表 2.7.4-16]。

020試験

020試験で24週間主要投与期に発現した重度の有害事象の発現割合は、4.3%（2/46例）であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-5］。報告された重度の有害事象は、菌血症及び低カルシウム血症 各1例であった。

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）までの重度の有害事象の発現割合は、13.0%（6/46例）であった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-33、Table 6.2-13］。24週間の主要投与期以降に新たに報告された重度の有害事象は、医療機器閉塞1例、上室性頻脈、大腸ポリープ、処置後出血及び肝嚢胞感染1例、COVID-19 1例及び PAH 1例であった。

2.7.4.2.1.1.3.2 累積投与期間

003試験

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの重度の有害事象の

発現割合は、MK-7962群14.7%（24/163例）、プラセボ群20.6%（33/160例）であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.9］。2例以上に認められた重度の有害事象は、MK-7962群では上腹部痛及び喀血［各1.2%（2/163例）］、プラセボ群では、24週間二重盲検投与期にみられた PAH［2.5%（4/160例）］、心停止、低酸素症、貧血［各1.3%（2/160例）］の他、右室不全、COVID-19、COVID-19肺炎、血液量増加症、急性腎障害及び呼吸不全［各1.3%（2/160例）］であった。

<u>併合 B</u>

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における重度の有害事象の発現割合は24.9%（80/321例）であった[表 2.7.4-16]。この評価期間に2例以上に認められた事象は、肺炎2.5%（8/321例）、血小板減少症1.9%（6/321例）、貧血、失神、医療機器機能不良及び喀血 各1.2%（4/321例）、上部消化管出血、気管支炎、PAH、低酸素症及び低血圧 各0.9%（3/321例）、白血球減少症、心停止、右室不全、心房粗動、上腹部痛、下痢、COVID-19、敗血症、カテーテル留置部位感染、腎盂腎炎、気道感染、転倒、低ナトリウム血症、頭痛、急性腎障害、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、鼻出血、胸水、肺高血圧症及び肺腫瘤 各0.6%（2/321例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.6］。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における重度の有害事象の発現割合は21.8%（94/431例）であった[表 2.7.4-16]。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合 B における重度の有害事象の発現割合は35.5%（153/431例）であった[表 2.7.4-16]。

  併合 B における事象発現までの観察人年で調整した重度の有害事象の発現率（95% CI）は、上記3つのいずれのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［26.1/100人年（17.2, 37.9）］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-16]。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験で24週間の二重盲検投与期に発現した死亡に至った有害事象は、MK-7962群0例、プラセボ群6例で報告された[表 2.7.4-15]。プラセボ群で報告された死亡に至った有害事象（心停止2例、心原性ショック、右室不全、敗血症及び PAH 各1例）は、いずれも治験薬との関連なしと判定された［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.11.a、16.2.7.2 項］。

併合 A

併合 A では、24週間の二重盲検投与期に発現した死亡に至った有害事象は、MK-7962群全体1例、プラセボ群全体6例で報告された[表 2.7.4-16]。その内訳は、001試験の MK-7962投与例で発現した治験薬との関連なしと判定された心停止の1例と、上記、003試験の24週間の二重盲検投与期にプラセボ群で報告された死亡に至った有害事象6例であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 9-1.1.3］。

なお、併合 A における24週間の二重盲検投与期の事象発現までの観察人年で調整した死亡に至った有害事象の発現率（95% CI）は、MK-7962群全体0.9/100人年（0.0, 5.1）、プラセボ群全体6.9/100人年（2.5, 14.9）であった[表 2.7.4-16]。

020試験

020試験では、有害事象の集計対象期間とした治験薬の初回投与から最終投与8週（56日）後までに発現した死亡に至った有害事象は、24週間主要投与期及び Week 54の解析のためのデータカットオフ時（2024年10月8日）までにはなかった[表 2.7.4-15]。なお、有害事象の集計対象期間外に、死亡に至った有害事象（胃腸出血）が1例報告された。当該事象は治験薬の最終投与82日後に発現した事象であったが、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された[付録2.7.6.3.1-32]［[5.3.5.2.3: P020V01] 16.2.7.2 項］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.2-13、6.3項］。

2.7.4.2.1.2.2 累積投与期間

003試験

003試験の終了までに報告された死亡に至った有害事象は、MK-7962群2例、プラセボ群7例であった[表 2.7.4-15]。24週間の二重盲検投与期以降に報告された死亡に至った有害事象は、MK-7962群では急性心筋梗塞及び頭蓋内出血が各1例、プラセボ群では COVID-19肺炎1例であった。新たに報告された事象は、いずれも治験薬との関連なしと判定された［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.11、16.2.7.1 項］。

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における死亡に至った有害事象の発現割合は3.1%（10/321例）であった[表 2.7.4-16]。その内訳は、心停止及び肺炎が各2例（0.6%）に認められた以外は、いずれも1例で報告された事象（右室不全、急性心筋梗塞、胃腸出血、脳膿瘍、頭蓋内出血及び肺高血圧症）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.11、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-2.1.3］。治験薬との関連ありと判定された死亡に至った有害事象は、001試験で報告された1例（肺高血圧症）のみであった［[5.3.5.1.1: P001] 16.2.7.2 項］。治験担当医師は、当該事象を好中球減少症（非重篤、Grade 2、関連あり）に対する処置として MK-7962を0.3 mg/kg から0.1 mg/kg に減量したことに起因した PAH の悪化と判断し、治験薬との関連ありと判定した。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ以降、003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに新たな死亡に至った有害事象の報告はなく、この評価期間の併合 B における死亡に至った有害事象の発現割合は2.3%（10/431例）であった[表 2.7.4-16]。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）以降に、新たな死亡に至った有害事象が6例報告され、合計16/431例（3.7%）となった[表 2.7.4-16]。死亡に至った有害事象の内訳は、胃腸出血、心停止及び肺炎が各2例（0.5%）、その他はいずれも1例のみで報告された事象（多臓器機能不全症候群、気管支肺アスペルギルス症、敗血症、結腸腺がん、脳の悪性新生物、右室不全、急性心筋梗塞、脳膿瘍、頭蓋内出血及び肺高血圧症）であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 19］。このうち、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された死亡に至った有害事象は、上述の001試験で報告された1例（肺高血圧症）に加え、003試験で報告された1例（結腸腺がん）であった[5.3.5.3.9: SUR2_N]。ただし、この死亡に至った結腸腺がんは、2023年11月8日のデータカットオフ以降に、治験担当医師により治験薬との関連なしへ情報が更新された［[5.3.5.3.8: SUR2] 2.7.4.2.1.2 項］。

  併合 B における事象発現までの観察人年で調整した死亡に至った有害事象の発現率（95% CI）は、上記3つのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［0.9/100人年（0.0, 5.1）］と同程度であり、また、プラセボ群全体の発現率［6.9/100人年（2.5, 14.9）］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-16]。

2.7.4.2.1.3　すべての重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験で24週間二重盲検投与期の重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962群14.1%（23/163例）、プラセボ群22.5%（36/160例）であった[表 2.7.4-15]。2例以上に認められた重篤な有害事象は、MK-7962群で心房粗動、転倒及び喀血［各1.2%（2/163例）］であり、プラセボ群では PAH［2.5%（4/160例）］、心停止、右室不全、呼吸困難及び COVID-19［各1.3%（2/160例）］であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.14.a］。

24週間二重盲検投与期における重篤な副作用は、MK-7962群2例［転倒（重度、回復）、喀血（重度、回復）各1例］、プラセボ群2例［食道カンジダ症（重度、回復）及び好中球減少症（重度、未回復）1例、蕁麻疹（軽度、回復）1例］で報告された［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.15.a、16.2.7.1 項］。

併合 A

併合 A で24週間二重盲検投与期の重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962群全体14.8%（35/237例）、プラセボ群全体20.3%（39/192例）であった[表 2.7.4-16]。MK-7962群全体で2例以上に認められた重篤な有害事象は、気管支炎、気道感染、心房粗動、転倒及び喀血［各0.8%（2/237例）］であり、プラセボ群全体では、PAH［2.1%（4/192例）］、心停止及び右室不全［各1.6%（3/192例）］、呼吸困難及び COVID-19［各1.0%（2/192例）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.4］。

重篤な副作用の発現割合は、MK-7962群全体1.7%（4/237例）、プラセボ群全体1.6%（3/192例）であり[表 2.7.4-16]、発現した事象の内訳は、003試験の24週間の二重盲検投与期に報告された重篤な副作用以外は、MK-7962群全体が発熱（回復）1例、赤血球数増加（回復）1例、プラセボ群全体が片頭痛（回復）1例であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.5］［[5.3.5.1.1: P001] 16.2.7.1.4 項］。

併合 A における24週間二重盲検投与期の事象発現までの観察人年で調整した重篤な有害事象の発現率（95% CI）は、MK-7962群全体34.6/100人年（24.1, 48.1）、プラセボ群全体49.7/100人年（35.3, 67.9）、事象発現までの観察人年で調整した重篤な副作用の発現率（95% CI）は、MK-7962群全体3.7/100人年（1.0, 9.4）、プラセボ群全体3.5/100人年（0.7, 10.1）であった[表 2.7.4-16]。

020試験

020試験で24週間主要投与期の重篤な有害事象の発現割合は、13.0%（6/46例）であった[表 2.7.4-15]。認められた重篤な有害事象は、大腸ポリープ、菌血症、カテーテル留置部位感染、低カルシウム血症、意識消失、医療機器物理的性状の問題 各1例であった［[5.3.5.2.3: P020V01]

Table 14.3.1-8］。いずれの事象も、MK-7962と関連なしと判定された[表 2.7.4-15]。

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）までの重篤な有害事象の発現割合は26.1%（12/46例）であった[表 2.7.4-15]。2例以上に認められた重篤な有害事象は、大腸ポリープ（3例）のみで、その他の事象（上室性頻脈、処置後出血、肝嚢胞感染、白内障、菌血症、COVID-19、カテーテル留置部位感染、肺胞出血、医療機器物理的性状の問題、上咽頭炎、低カルシウム血症、意識消失、医療機器閉塞及び PAH）は各1例で認められた。上述した治験薬の最終投与82日後に発現した死亡に至った有害事象（胃腸出血）[2.7.4.2.1.2.1 項]を除き、いずれも MK-7962と関連なしと判定された事象であった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-36、Table 6.2-14]。

2.7.4.2.1.3.2　累積投与期間

<u>003試験</u>

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962群24.5%（40/163例）、プラセボ群29.4%（47/160例）であった[表 2.7.4-15]。MK-7962群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、24週間二重盲検投与期にみられた心房粗動、転倒及び喀血［各1.2%（2/163例）］の他、肺炎［1.8%（3/163例）］、胃腸出血、血管デバイス閉塞、サルコイドーシス、COVID-19、カテーテル留置部位感染及び急性腎障害［各1.2%（2/163例）］であった。プラセボ群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、24週間二重盲検投与期にみられた PAH［2.5%（4/160例）］、右室不全［1.9%（3/160例）］、心停止、COVID-19、呼吸困難［各1.3%（2/160例）］の他、血液量増加症及び肺高血圧症［各1.9%（3/160例）］、COVID-19肺炎及び失神［各1.3%（2/160例）］であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.14］。

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの重篤な副作用は、MK-7962群3例［転倒（重度、回復）、喀血（重度、回復）、サルコイドーシス（重度、未回復）各1例］、プラセボ群2例［食道カンジダ症（重度、回復）及び好中球減少症（重度、未回復）1例、蕁麻疹（軽度、回復）1例］であり、24週間二重盲検投与期以降新たに報告された重篤な副作用は MK-7962群のサルコイドーシスのみであった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.15、16.2.7.1 項］。

<u>併合 B</u>

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における重篤な有害事象の発現割合は27.7%（89/321例）であった[表 2.7.4-16]。この評価期間に2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎2.8%（9/321例）、喀血2.2%（7/321例）、医療機器機能不良1.6%（5/321例）、心房粗動1.2%（4/321例）、カテーテル留置部位感染、急性腎障害、PAH、血小板減少症、上部消化管出血、医療機器関連感染、気

管支炎、COVID-19、気道感染及び敗血症 各0.9%（3/321例）、医療機器位置異常、貧血、白血球減少症、心房細動、心停止、右室不全、上腹部痛、医療機器関連合併症、発熱、サルコイドーシス、蜂巣炎、尿路性敗血症、転倒、低ナトリウム血症、医療機器破損、医療機器閉塞、低酸素症、胸水及び肺高血圧症 各0.6%（2/321例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.4］。

また、この評価期間における重篤な副作用の発現割合は10/321例（3.1%）であった[表 2.7.4-16]。重篤な副作用の内訳は、いずれも1例のみで報告された白血球減少症、血小板減少症、発熱、サルコイドーシス、転倒、赤血球数増加、全身性エリテマトーデス、胸水、虚血性脳卒中、喀血及び肺高血圧症であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.5］。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における重篤な有害事象の発現割合は24.8%（107/431例）であった[表 2.7.4-16]。この評価期間に3例以上に認められた事象は、肺炎2.3%（10/431例）、喀血1.9%（8/431例）、胃腸出血及び医療機器機能不良 各1.2%（5/431例）、心房粗動、カテーテル留置部位感染、急性腎障害及び PAH 各0.9%（4/431例）、血小板減少症、上部消化管出血、医療機器関連感染、気管支炎、COVID-19、気道感染及び医療機器位置異常 各0.7%（3/431例）であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 39］。

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ以降、003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに新たな重篤な副作用の報告はなく、この累積評価期間の併合 B における重篤な副作用の発現割合は10/431例（2.3%）であった[表 2.7.4-16] ［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 41］。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合 B における重篤な有害事象の発現割合は40.1%（173/431例）であった[表 2.7.4-16]。この評価期間に5例以上に認められた事象は、肺炎3.9%（17/431例）、喀血及び PAH 各1.9%（8/431例）、胃腸出血、医療機器機能不良及び急性腎障害 各1.6%（7/431例）、敗血症及び呼吸困難 各1.4%（6/431例）、血小板減少症、貧血、心房粗動、心房細動及び医療機器破損 各1.2%（5/431例）であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 20］。

  また、この評価期間における重篤な副作用の発現割合は20/431例（4.6%）であった[表 2.7.4-16]。この評価期間に2例以上に認められた重篤な副作用は、血小板減少症0.7%（3/431例）のみであった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 21］。重篤な副作用のうち、投与中止に至った事象は、肺高血圧症（死亡に至った有害事象）、結腸腺がん（死亡に至

った有害事象)、サルコイドーシス（未回復)、赤血球数増加（回復)、胃腸出血（回復)、喀血（回復)、胸水（回復）及び腎腫大（回復)、減量に至った事象は、虚血性脳卒中（回復)、休薬に至った事象は、後腹膜血腫（回復)、血小板減少症（軽快)、胸水（回復）及び全身性エリテマトーデス（回復）であった。また、治験薬に対する処置なしの重篤な副作用は、白血球減少症（未回復)、重度月経出血（回復)、全身性エリテマトーデス（回復)、発熱（回復)、副腎出血（軽快)、胃腸出血（回復)、脾血管腫（回復)、うっ血性心不全（回復)、転倒（回復)、血小板減少症及び低カリウム血症（回復)、血小板減少症（回復）であった[付録 2.7.4-11]。

併合 B における事象発現までの観察人年で調整した重篤な有害事象の発現率（95% CI）は、上記3つのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［34.6/100人年（24.1, 48.1)］を上回ることはなく、また、事象発現までの観察人年で調整した重篤な副作用の発現率（95% CI）も、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［3.7/100人年（1.0, 9.4)］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-16]。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　ベースラインから Week 24まで

<u>003試験</u>

003試験で24週間の二重盲検投与期の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962群1.8%（3/163例)、プラセボ群6.3%（10/160例）であった[表 2.7.4-15]。MK-7962群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、MK-7962群で喀血（重度、関連あり、回復）1例、関節痛（中等度、関連なし、未回復）1例、鼻出血（中等度、関連あり、回復）及び毛細血管拡張症（中等度、関連あり、未回復）1例、プラセボ群で PAH3例［(重度、関連なし、死亡)、（重度、関連なし、回復)、(中等度、関連なし、未回復）各1例]、心停止2例［いずれも（重度、関連なし、死亡)]、右室不全（重度、関連なし、死亡）1例、敗血症（重度、関連なし、死亡）1例、栄養障害（重度、関連なし、回復）1例、流産（重度、関連なし、回復）1例及び呼吸不全（重度、関連なし、未回復）1例であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.12.a、16.2.7.1 項]。

<u>併合 A</u>

併合 A で24週間の二重盲検投与期の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962群全体3.8%（9/237例)、プラセボ群全体5.7%（11/192例）であった[表 2.7.4-16]。2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、MK-7962群全体にはなく、プラセボ群全体で PAH 1.6%（3/192

例）、心停止 1.0%（2/192例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.8］。

治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、MK-7962群全体では003試験で認められた喀血、関節痛、鼻出血及び毛細血管拡張症以外に、心停止（重度、関連なし、死亡）1例、赤血球数増加（重度、関連なし、回復）1例、好中球減少症及び白血球減少症（いずれも重度、関連なし、回復）1例、血小板減少症（中等度、関連あり、回復）1例、ヘモグロビン増加（中等度、関連あり、回復）1例、赤血球増加症（軽度、関連なし、軽快）1例であり、プラセボ群全体では003試験で認められた PAH3例、心停止2例、右室不全、敗血症、栄養障害、流産、呼吸不全 各1例以外に、呼吸困難（中等度、関連あり、回復）1例であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-1.1.2］。

なお、併合 A における24週間の二重盲検投与期の事象発現までの観察人年で調整した投与中止に至った有害事象の発現率（95% CI）は、MK-7962群全体8.3/100人年（3.8, 15.8）、プラセボ群全体12.7/100人年（6.3, 22.6）であった[表 2.7.4-16]。

020試験

020試験では、投与中止に至った有害事象は、24週間主要投与期及び Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに報告されなかった[表 2.7.4-15]。

2.7.4.2.1.4.1.2　累積投与期間

003試験

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962群3.7%（6/163例）、プラセボ群6.9%（11/160例）だった[表 2.7.4-15]。MK-7962群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。24週間二重盲検投与期以降に新たに報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、MK-7962群3例で急性心筋梗塞1例（重度、関連なし、死亡）、頭蓋内出血1例（重度、関連なし、死亡）、サルコイドーシス1例（重度、関連あり、未回復）、プラセボ群1例で COVID-19肺炎（重度、関連なし、死亡）であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.12、16.2.7.1 項］。

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における投与中止に至った有害事象の発現割合は6.5%（21/321例）であった[表 2.7.4-16][†]。MK-7962群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸不全及び胸水 各2例のみで、その他（白血球減少症、好中球減少症、赤血球増加症、血小板減少症、サルコイドーシス、敗血症、脳膿瘍、肺炎、心停止、右室不全、急性心筋梗

塞、胃腸出血、関節痛、頭蓋内出血、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、鼻出血、喀血、肺高血圧症、毛細血管拡張症、尋常性白斑）は各1例の報告であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.8］†。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  24週間の二重盲検投与期以降に新たに報告された投与中止に至った有害事象は、PAH（関連なし、回復）1例のみで、003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における投与中止に至った有害事象の発現割合は5.1%（22/431例）であった[表 2.7.4-16]［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 43†、[5.3.5.3.7: SUR1_N]］。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合 B における投与中止に至った有害事象の発現割合は7.4%（32/431例）であった[表 2.7.4-16]。この評価期間に2例以上に認められた事象は、胃腸出血、胸水、呼吸不全、PAH 及び毛細血管拡張症 各0.5%（2/431例）であり、その他（白血球減少症、好中球減少症、赤血球増加症、血小板減少症、急性心筋梗塞、心停止、右室不全、うっ血性心不全、肺動静脈瘻、サルコイドーシス、脳膿瘍、肺炎、敗血症、気管支肺アスペルギルス症、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、関節痛、結腸腺がん、頭蓋内出血、精神状態変化、腎腫大、鼻出血、喀血、肺高血圧症、血管異形成、尋常性白斑）は各1例の報告であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 22†］。

  投与中止に至った副作用は16例で報告されたが、そのうち、9例で報告された事象（赤血球数増加、血小板減少症、胸水、ヘモグロビン増加、胃腸出血、腎腫大、喀血、血管異形成、鼻出血）はその後回復又は軽快し、6例で報告された事象［毛細血管拡張症2例（うち、1例は投与中止に至った副作用の鼻出血も発現、その後回復）、呼吸不全、尋常性白斑、サルコイドーシス、肺動静脈瘻 各1例］は未回復、残りの2例で報告された事象（肺高血圧症、結腸腺がん）は当該事象の回復前に死亡した[付録 2.7.4-12] [2.7.4.2.1.2.2 項]。投与中止に至った有害事象が報告された32例のうち、残りの16例で発現した事象は治験薬との因果関係が否定された事象であったが、そのうち、4例で報告された事象（好中球減少症及び白血球減少症、赤血球増加症、精神状態変化、PAH）はその後回復し、3例で報告された事象（PAH、関節痛、うっ血性心不全）は未回復、残りの9例で報告された事象（脳膿瘍、心停止、肺炎、敗血症、胸水及び呼吸不全、右室不全、胃腸出血、頭蓋内出血、急性心筋梗塞、気管支肺アスペルギルス症）は当該事象の回復前に死亡した[付録 2.7.4-12]。

  なお、併合 B における事象発現までの観察人年で調整した投与中止に至った有害事象の発現率（95% CI）は、上記3つのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［8.3/100人年（3.8, 15.8）］を上回ることはなく、投

与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-16]。

† 各カットオフ時点の併合 B の投与中止に至った有害事象の発現例数の集計表では、002試験で報告された尋常性白斑の1例がカウントに含まれていなかった。

2.7.4.2.1.4.2　減量に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1　ベースラインから Week 24まで

併合 A

併合 A で24週間二重盲検投与期の減量に至った有害事象の発現割合は、MK-7962群全体3.4%（8/237例）、プラセボ群全体1.0%（2/192例）であった[表 2.7.4-16]。いずれの投与群でも2例以上に認められた減量に至った有害事象はなかった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.9］。MK-7962群全体で報告された減量に至った有害事象は、毛細血管拡張症、鼻出血及び四肢痛1例、血小板減少症1例、ヘモグロビン増加1例、心房粗動1例、眼瞼紅斑、眼刺激、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、口唇のひび割れ、疲労、顔面腫脹、紅斑及び蕁麻疹1例、注射部位紅斑及び注射部位腫脹1例、帯状疱疹1例、血管デバイス感染1例であり、データカットオフ時点で未回復であった毛細血管拡張症を除き、その他の事象は回復又は軽快した［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 9-1.1.2］。プラセボ群全体で報告された減量に至った有害事象は、毛細血管拡張症1例及び嘔吐1例で、毛細血管拡張症はデータカットオフ時点で未回復であったが、嘔吐は回復していた［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.9、 Table 5.3.5.3.3-pah: 9-1.1.2］。

なお、併合 A における24週間二重盲検投与期の事象発現までの観察人年で調整した減量に至った有害事象の発現率（95% CI）は、MK-7962群全体7.5/100人年（3.2, 14.7）、プラセボ群全体2.3/100人年（0.3, 8.3）であった[表 2.7.4-16]。

020試験

020試験で24週間主要投与期の減量に至った有害事象の発現割合は2.2%（1/46例）であり、ヘモグロビン増加によるものであった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-10］。

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）までの減量に至った有害事象の発現割合も2.2%（1/46例）であり、ヘモグロビン増加によるものであった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-38、Table 6.2-16］。

2.7.4.2.1.4.2.2　累積投与期間

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における減量に至った有害事象の発現割合は9.7%（31/321例）であった[表 2.7.4-

16]。この評価期間に2例以上に認められた事象は、赤血球増加症2.2%（7/321例）、毛細血管拡張症及び血小板減少症 各1.2%（4/321例）、ヘモグロビン増加0.9%（3/321例）、鼻出血、疲労、顔面腫脹及び四肢痛 各0.6%（2/321例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.9］。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における減量に至った有害事象の発現割合は7.7%（33/431例）であった[表 2.7.4-16]。この評価期間に2例以上に認められた事象は、赤血球増加症1.6%（7/431例）、毛細血管拡張症、ヘモグロビン増加及び血小板減少症 各0.9%（4/431例）、鼻出血、血小板数減少、疲労、顔面腫脹及び四肢痛 各0.5%（2/431例）であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 23］。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合 B における減量に至った有害事象の発現割合は12.5%（54/431例）であった[表 2.7.4-16]。この評価期間に2例以上に認められた事象は、毛細血管拡張症3.0%（13/431例）、赤血球増加症及び鼻出血 各1.9%（8/431例）、ヘモグロビン増加1.4%（6/431例）、血小板減少症1.2%（5/431例）、血小板数減少及び頭痛 各0.7%（3/431例）、下痢、疲労、顔面腫脹及び四肢痛 各0.5%（2/431例）であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 23］。

  併合 B における事象発現までの観察人年で調整した減量に至った有害事象の発現率（95% CI）は、上記3つのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［7.5/100人年（3.2, 14.7）］と概して同様であった[表 2.7.4-16]。

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

PAH に対する基礎治療（1剤、2剤又は3剤）別の有害事象は、003試験及び020試験で評価した。

2.7.4.2.1.4.3.1　ベースラインから Week 24まで

<u>003試験</u>

003試験で治験薬の投与開始時に併用していた PAH に対する基礎治療の薬剤数（1剤、2剤又は3剤）別の被験者の割合は、両投与群で同様であった［1剤：MK-7962群5.5%（9/163例）、プラセボ群2.5%（4/160例）、以下同順、2剤：34.4%（56/163例）、プラセボ群35.0%（56/160例）、3剤：60.1%（98/163例）、プラセボ群62.5%（100/160例）］[[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.6]。

24週間の二重盲検投与期では、003試験で治験薬の投与開始時に併用していた PAH に対する基

礎治療の薬剤数（1剤、2剤又は3剤）に関わらず、有害事象は両投与群とも大多数の被験者で認められた[表 2.7.4-22]。プラセボ群では、PAH に対する基礎治療の薬剤数（1剤、2剤又は3剤）に関わらず、特定の有害事象の発現割合は同様であった。MK-7962群では、潮紅の有害事象の発現割合は、3剤併用の被験者の方が2剤併用の被験者より数値的に高く、鼻出血の有害事象の発現割合は、3剤併用の被験者の方が2剤併用の被験者より数値的に低かった。

表 2.7.4-22　PAH に対する基礎治療の薬剤数（1 剤、2 剤又は 3 剤）別、プラセボ群より MK-7962 群で発現割合が高い†有害事象（003 試験、24 週間二重盲検投与期；DBPC）

基本語	PAH に対する基礎治療の薬剤数					
	3剤		2剤		1剤	
	Placebo (N=100)	MK-7962 (N=98)	Placebo (N=56)	MK-7962 (N=56)	Placebo (N=4)	MK-7962 (N=9)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象あり	86 (86.0)	84 (85.7)	51 (91.1)	45 (80.4)	3 (75.0)	9 (100.0)
鼻出血	1 (1.0)	10 (10.2)	2 (3.6)	10 (17.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (2.0)	10 (10.2)	1 (1.8)	5 (8.9)	0 (0.0)	2 (22.2)
毛細血管拡張症	2 (2.0)	9 (9.2)	3 (5.4)	7 (12.5)	0 (0.0)	1 (11.1)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	5 (5.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	2 (2.0)	9 (9.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

DBPC = double-blind placebo-controlled period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment in the DBPC. Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
† PAH に対する基礎治療の併用薬剤数が2剤及び3剤のいずれかの部分集団で、発現割合の群間差［(MK-7962群) -（プラセボ群)］の95% CI の下限が0を含まず。PAH に対する基礎治療の併用薬剤数が1剤の部分集団では発現例数が4例未満で95% CI を算出せず。
[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.6.a

020試験

020試験では、治験薬の投与開始時に PAH に対する基礎治療を1剤のみを併用していた被験者はおらず、2剤併用が3/46例（6.5%）、3剤併用が43/46例（93.5%）であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.3-1］。020試験の24週間主要投与期における有害事象の発現割合は、2剤併用が3/3例（100.0%）、3剤併用が40/43例（93.0%）であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-6］。

020試験の Week 54の解析のためのデータカットオフ時（2024年10月8日）における有害事象の発現割合は、2剤併用が3/3例（100.0%）、3剤併用が42/43例（97.7%）であった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-34］。020試験では3剤併用以外の被験者数が少ない又はいなかったため、併用薬剤数の違いが安全性へ及ぼす影響の評価は困難であった。

2.7.4.2.1.4.3.2　累積投与期間

003試験の試験終了時点では、治験薬の投与開始時に併用していた PAH に対する基礎治療の薬剤数が2剤又は3剤であった被験者では、有害事象の発現割合が24週間の二重盲検投与期より増え、約90%の被験者で認められた[表 2.7.4-23]。プラセボ群では、2剤併用群で発現割合が数値的に高かった毛細血管拡張症を除き、PAH に対する基礎治療の薬剤数（1剤、2剤又は3剤）に関わらず、特定の有害事象の発現割合は同様であった。MK-7962群では、潮紅、発熱、血小板減少症、鼻閉及び心房細動の有害事象の発現割合は、3剤併用の被験者の方が2剤併用の被験者より数値的に高かったが、その他の事象は PAH に対する基礎治療の薬剤数（1剤、2剤又は3剤）に関わらず、概して同程度であった。

表 2.7.4-23　PAH に対する基礎治療の薬剤数（1 剤、2 剤又は 3 剤）別、プラセボ群より MK-7962 群で発現割合が高い†有害事象
（003 試験、試験終了時解析のためのデータカットオフ時まで；DBPC+LTDB）

基本語	PAH に対する基礎治療数					
	3剤		2剤		1剤	
	Placebo (N=100)	MK-7962 (N=98)	Placebo (N=56)	MK-7962 (N=56)	Placebo (N=4)	MK-7962 (N=9)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象あり	91 (91.0)	92 (93.9)	55 (98.2)	50 (89.3)	3 (75.0)	9 (100.0)
鼻出血	1 (1.0)	22 (22.4)	2 (3.6)	14 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	2 (2.0)	15 (15.3)	5 (8.9)	11 (19.6)	0 (0.0)	1 (11.1)
潮紅	3 (3.0)	10 (10.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	9 (9.2)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	2 (2.0)	13 (13.3)	1 (1.8)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	6 (6.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	0 (0.0)	4 (4.1)	1 (1.8)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (2.0)	8 (8.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	4 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	5 (5.1)	0 (0.0)	5 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	4 (4.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment. Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
† PAH に対する基礎治療の併用薬剤数が2剤及び3剤のいずれかの部分集団で、発現割合の群間差［(MK-7962群) -（プラセボ群)］の95% CI の下限が0を含まず。PAH に対する基礎治療の併用薬剤数が1剤の部分集団では発現例数が4例未満で95% CI を算出せず。
[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.6

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

プロスタサイクリン注射剤（併用あり又はなし）別の有害事象は、003試験及び020試験で評価した。

2.7.4.2.1.4.4.1　　ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験で治験薬の投与開始時にプロスタサイクリン注射剤を併用していた被験者の割合は、両投与群で同様であった［MK-7962群39.9%（65/163例）、プラセボ群40.0%（64/160例）］［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.9］。

003試験の24週間二重盲検投与期では、有害事象の発現割合はいずれの投与群でも投与開始時点のプロスタサイクリン注射剤併用の有無にかかわらず概して同様であったが、MK-7962群では、血小板減少症の有害事象の発現割合はプロスタサイクリン注射剤併用ありの被験者の方が、併用なしの被験者より数値的に高かった[表 2.7.4-24]。

表 2.7.4-24　　プロスタサイクリン注射剤（併用あり又はなし）別、プラセボ群より MK-7962 群で発現割合が高い†有害事象（003 試験、24 週間二重盲検投与期；DBPC）

基本語	プロスタサイクリン注射剤併用あり		プロスタサイクリン注射剤併用なし	
	Placebo (N=64)	MK-7962 (N=65)	Placebo (N=96)	MK-7962 (N=98)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象あり	57 (89.1)	57 (87.7)	83 (86.5)	81 (82.7)
鼻出血	0 (0.0)	9 (13.8)	3 (3.1)	11 (11.2)
浮動性めまい	1 (1.6)	7 (10.8)	2 (2.1)	10 (10.2)
毛細血管拡張症	1 (1.6)	7 (10.8)	4 (4.2)	10 (10.2)
血小板減少症	0 (0.0)	6 (9.2)	3 (3.1)	2 (2.0)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	5 (5.1)
背部痛	2 (3.1)	2 (3.1)	0 (0.0)	5 (5.1)
鼻炎	1 (1.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	4 (4.1)

DBPC = double-blind placebo-controlled period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment in the DBPC. Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
† プロスタサイクリン注射剤の併用あり又はなしのいずれかの部分集団で、発現割合の群間差［(MK-7962群) -（プラセボ群)］の95% CI の下限が0を含まず。
[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.7.a、Table 14.3.8.a

020試験

020試験で治験薬の投与開始時にプロスタサイクリン注射剤を併用していた被験者の割合は、45.7%（21/46例）であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.1.3-1］。

020試験の24週間主要投与期における有害事象の発現割合は、プロスタサイクリン注射剤併用の有無にかかわらず概して同様であった［併用あり90.5%（19/21例）、併用なし96.0%（24/25例)］。なお、関節痛についてはプロスタサイクリン注射剤の併用ありの被験者の方が数値的に高かったが［併用あり14.3%（3/21例）、併用なし0.0%（0/25例）、以下同順］、上咽頭炎［23.8%

（5/21例）、36.0%（9/25例）］、鼻出血［9.5%（2/21例）、24.0%（6/25例）］及び毛細血管拡張症［0.0%（0/21例）、12.0%（3/25例）］については併用なしの被験者の方が数値的に高かった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-7］。

020試験の Week 54の解析のためのデータカットオフ時（2024年10月8日）における有害事象の発現割合は、プロスタサイクリン注射剤併用の有無にかかわらず概して同様であった［併用あり100.0%（21/21例）、併用なし96.0%（24/25例）］。なお、血小板減少症、カテーテル留置部位感染及び低カリウム血症［併用あり14.3%（3/21例）、併用なし0.0%（0/25例）、以下同順］についてはプロスタサイクリン注射剤の併用ありの被験者の方が高かったが、鼻出血［19.0%（4/21例）、44.0%（11/25例）］、上咽頭炎［42.9%（9/21例）、52.0%（13/25例）］、頭痛［19.0%（4/21例）、28.0%（7/25例）］及び毛細血管拡張症［0.0%（0/21例）、12.0%（3/25例）］については併用なしの被験者の方が数値的に高かった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-35］。

2.7.4.2.1.4.4.2　累積投与期間

003試験の試験終了時点でも、有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも投与開始時点のプロスタサイクリン注射剤併用の有無にかかわらず概して同様であったが、MK-7962群では、血小板減少症の有害事象の発現割合はプロスタサイクリン注射剤併用ありの被験者の方が、併用なしの被験者より高かった[表 2.7.4-25]。

表 2.7.4-25　プロスタサイクリン注射剤（併用あり又はなし）別、プラセボ群より MK-7962 群で発現割合が高い†有害事象
（003 試験、試験終了時解析のためのデータカットオフ時まで；DBPC+LTDB）

基本語	プロスタサイクリン注射剤併用あり		プロスタサイクリン注射剤併用なし	
	Placebo (N=65)	MK-7962 (N=65)	Placebo (N=95)	MK-7962 (N=98)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象あり	60 (92.3)	60 (92.3)	89 (93.7)	91 (92.9)
鼻出血	0 (0.0)	16 (24.6)	3 (3.2)	20 (20.4)
浮動性めまい	6 (9.2)	11 (16.9)	4 (4.2)	13 (13.3)
毛細血管拡張症	2 (3.1)	10 (15.4)	5 (5.3)	17 (17.3)
鼻閉	0 (0.0)	5 (7.7)	0 (0.0)	5 (5.1)
血小板減少症	0 (0.0)	13 (20.0)	3 (3.2)	3 (3.1)
心房細動	0 (0.0)	4 (6.2)	1 (1.1)	2 (2.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	4 (6.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
喀血	3 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.1)
上腹部痛	0 (0.0)	5 (7.7)	1 (1.1)	2 (2.0)
胃炎	0 (0.0)	4 (6.2)	1 (1.1)	1 (1.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	4 (6.2)	1 (1.1)	1 (1.0)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	3 (4.6)	0 (0.0)	7 (7.1)
背部痛	3 (4.6)	2 (3.1)	0 (0.0)	6 (6.1)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment. Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
† プロスタサイクリン注射剤の併用あり又はなしのいずれかの部分集団で、発現割合の群間差［(MK-7962群) - (プラセボ群)］の95% CI の下限が0を含まず。
[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.7、Table 14.3.8

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 特に関心のある有害事象及び注目すべき有害事象

[2.7.4.1.1.1 項] [付録 2.7.4-2]で定義した特に関心のある有害事象（AESI）及び注目すべき有害事象（AEOI）について、003試験の試験終了時の評価［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.19］で、プラセボ群より MK-7962群で発現割合が高かった事象（発現割合の群間差の95% CI の下限が0を含まず）について以下の項で評価した。AEOI 免疫原性関連事象は、全般的な発現割合はプラセボ群より MK-7962群で高かったものの、特定の事象の発現割合に群間差はみられなかったため（発現割合の群間差の95% CI の下限が0を含んだ事象又は MK-7962群及びプラセボ群とも事象の発現例数が4例未満の事象であった)、以下の項の説明には含めていない。なお、プラセボ群より MK-7962群で発現割合が低かった（発現割合の群間差の95% CI の下限が0を含んだ事象又は MK-7962群及びプラセボ群とも事象の発現例数が4例未満の事象）AEOI には、AEOI［白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む)、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、塞栓および血栓に関連した事象、腎毒性及び胚・胎児毒性］が含まれた。また、これまでの妊娠の報告は、併合 B に含めた臨床試験では、003試験の MK-7962群で1例（稽留流産、中等度、重篤、関連なし）及びプラセボ群で1例［流産（経口避妊薬服用による人工妊娠中絶)、重度、非重篤、関連なし）のみであり、020試験ではなかったため、胚・胎児毒性の評価には限界があった。

表 2.7.4-26　主な AESI 及び AEOI（併合 A 及び併合 B）
（2023 年 11 月 8 日時点で MK-7962 群全体の 10 例以上で発現）

	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)				
	併合 A		併合 B MK-7962群全体		
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	2022/08/26 (N=321)	2022/12/06 (N=431)	2023/11/08 (N=431)
AESI 毛細血管拡張症	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.4)	17 (7.2) 16.1 (9.4, 25.8)	55 (17.1) 12.9 (9.7, 16.8)	73 (16.9) 14.6 (11.5, 18.4)	120 (27.8) 15.6 (13.0, 18.7)
AEOI ヘモグロビン増加	0 0 (NE, NE)	18 (7.6) 17.4 (10.3, 27.5)	47 (14.6) 11.6 (8.5, 15.5)	57 (13.2) 11.8 (8.9, 15.3)	92 (21.3) 11.9 (9.6, 14.6)
PT ヘモグロビン増加	0 0 (NE, NE)	15 (6.3) 14.4 (8.0, 23.7)	29 (9.0) 6.8 (4.6, 9.8)	37 (8.6) 7.3 (5.1, 10.0)	62 (14.4) 7.5 (5.8, 9.7)
PT 赤血球増加症	0 0 (NE, NE)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	18 (5.6) 4.0 (2.4, 6.3)	20 (4.6) 3.7 (2.3, 5.8)	33 (7.7) 3.8 (2.6, 5.3)
AEOI 血小板減少症	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.8)	17 (7.2) 16.3 (9.5, 26.1)	33 (10.3) 7.6 (5.2, 10.7)	38 (8.8) 7.3 (5.2, 10.1)	55 (12.8) 6.6 (4.9, 8.5)
PT 血小板減少症	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	15 (6.3) 14.3 (8.0, 23.5)	29 (9.0) 6.7 (4.5, 9.6)	36 (8.4) 6.9 (4.8, 9.6)	51 (11.8) 6.1 (4.5, 8.0)
AEOI 出血事象	28 (14.6) 34.9 (23.2, 50.5)	49 (20.7) 50.8 (37.5, 67.1)	122 (38.0) 37.1 (30.8, 44.3)	144 (33.4) 37.1 (31.3, 43.7)	215 (49.9) 36.4 (31.7, 41.6)
PT 鼻出血	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.9)	29 (12.2) 28.4 (19.0, 40.7)	65 (20.2) 16.4 (12.7, 20.9)	81 (18.8) 17.2 (13.7, 21.4)	139 (32.3) 19.2 (16.1, 22.7)
PT 貧血	7 (3.6) 8.2 3.3, 16.8)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	20 (6.2) 4.5 (2.8, 7.0)	20 (4.6) 3.8 (2.3, 5.8)	30 (7.0) 3.5 (2.3, 4.9)
PT 歯肉出血	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	13 (4.0) 2.8 (1.5, 4.9)	13 (3.0) 2.4 (1.3, 4.1)	19 (4.4) 2.1 (1.3, 3.3)
PT 挫傷	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	9 (2.8) 2.0 (0.9, 3.7)	12 (2.8) 2.2 (1.1, 3.8)	17 (3.9) 1.9 (1.1, 3.0)
PT 喀血	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	11 (3.4) 2.4 (1.2, 4.2)	13 (3.0) 2.3 (1.2, 4.0)	15 (3.5) 1.7 (0.9, 2.7)
PT 血腫	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	7 (2.2) 1.5 (0.6, 3.2)	7 (1.6) 1.3 (0.5, 2.6)	11 (2.6) 1.2 (0.6, 2.2)
PT 胃腸出血	0 0 (NE, NE)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	3 (0.9) 0.6 (0.1, 1.9)	7 (1.6) 1.2 (0.5, 2.6)	10 (2.3) 1.1 (0.5, 2.0)
AEOI 出血事象（重篤）	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	17 (5.3) 3.7 (2.2, 6.0)	21 (4.9) 3.9 (2.4, 5.9)	30 (7.0) 3.4 (2.3, 4.9)
AEOI 血圧上昇及び高血圧	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	8 (3.4) 7.4 (3.2, 14.6)	19 (5.9) 4.2 (2.5, 6.6)	20 (4.6) 3.7 (2.3, 5.7)	26 (6.0) 3.0 (1.9, 4.3)
PT 高血圧	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	16 (5.0) 3.5 (2.0, 5.7)	16 (3.7) 3.0 (1.7, 4.8)	18 (4.2) 2.0 (1.2, 3.2)

NE = Not Evaluable; Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.

C Confidential

Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Column (2022/08/26) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA and the ongoing STE.LLAR, SOTERIA study with data cut of 26-Aug-2022. Column (2022/12/06) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 6-Dec-2022. Column (2023/11/08) Cumulative includes the same set of completed studies as (2022/12/06) Cumulative but with new data cut from SOTERIA of 8-Nov-2023.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0. Preferred Terms were ordered by descending frequency based on Column (2023/11/08) Cumulative for overall Sotatercept.
Source:［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.2、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.2、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.13、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.13］、［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 30、Table 2.7.4-SUR2: 31］

2.7.4.2.1.5.1.1　特に関心のある有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1.1　毛細血管拡張症

PT 毛細血管拡張症、PT くも状静脈及び PT くも状母斑を AESI 毛細血管拡張症[付録 2.7.4-2]と定義したが、本申請資料に含めたいずれの海外 PAH 対象試験でも、003試験終了時のためのデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までに PT くも状静脈及び PT くも状母斑の報告はなかった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 33、Table 2.7.4-SUR: 46］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 24］。国内第 III 相試験（020試験）についても、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 PT くも状静脈及び PT くも状母斑の報告はなかった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-40］。このため、AESI 毛細血管拡張症と PT 毛細血管拡張症の発現数は、上記評価期間においては同一となっている。

2.7.4.2.1.5.1.1.1.1　ベースラインから Week 24まで

<u>003試験</u>

003試験で24週間の二重盲検投与期に発現した AESI 毛細血管拡張症の発現割合は、MK-7962群10.4%（17/163例）、プラセボ群3.1%（5/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.19.a］。このうち、治験薬との関連ありと判定された AESI 毛細血管拡張症の発現割合は、MK-7962群9.8%（16/163例）、プラセボ群1.3%（2/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.20a］。MK-7962群で報告された AESI 毛細血管拡張症のうち、投与中止に至った事象及び減量に至った事象は各1例、休薬に至った事象は2例あったが、重度又は重篤と判定された事象はなかった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.9.a、Table 14.3.14.a、Table 14.3.12.a、16.2.7.1 項］。なお、投与中止に至った事象は、003試験の終了時点では未回復であった。一方、プラセボ群で報告された AESI 毛細血管拡張症は、いずれも非重篤な事象で、投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった。

003試験の24週間の二重盲検投与期では、治験薬投与開始から AESI 毛細血管拡張症発現までの期間の中央値（範囲は、MK-7962群では10.57週間（2.6, 24.1）、プラセボ群では15.86週間（13.9, 23.9）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.16］。

併合 A

併合 A（001試験及び003試験の24週間の二重盲検投与期を併合）で AESI 毛細血管拡張症を発現した被験者数は、003試験で24週間の二重盲検投与期に AESI 毛細血管拡張症で発現した被験者数と同じであった。これは、MK-7962投与による毛細血管拡張症の潜在的徴候が、003試験に先行して開始された001試験の24週間の二重盲検投与期には報告されず、延長投与期開始後に検出されたことと関連している［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.16、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.16］。001試験での MK-7962投与による毛細血管拡張症の潜在的徴候の検出後、この所見に関する注意喚起が、001試験及び003試験の全ての治験実施施設に通知され、被験者に対する皮膚検査の実施が推奨された。

なお、001試験の MK-7962投与例の試験期間全体を通した PT 毛細血管拡張症の発現割合は20.2%（21/104例）、このうち、治験薬との関連ありと判定された PT 毛細血管拡張症は17.3%（18/104例）であり［[5.3.5.1.1: P001] Table 14o.3.1.2.2、Table 14o.3.2.2］、以下で示す003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの AESI 毛細血管拡張症の発現割合［16.6%（27/163例）］及び治験薬との関連ありと判定された AESI 毛細血管拡張症の発現割合［15.3%（25/163例）］は概して類似していた。

003試験における24週間の二重盲検投与期に発現した AESI 毛細血管拡張症の発現率［MK-7962群23.7/100人年（13.8, 37.9）、プラセボ群6.9/100人年（2.3, 16.2）］であったが、001試験では24週間の二重盲検投与期に報告された事象がなかったこともあり、併合 A にける24週間の二重盲検投与期に発現した AESI 毛細血管拡張症の発現率（人年法）（95% CI）は、MK-7962群全体16.1/100人年（9.4, 25.8）、プラセボ群全体5.8/100人年（1.9, 13.4）であった[表 2.7.4-26]［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.15］。

020試験

020試験で24週間主要投与期に発現した AESI 毛細血管拡張症の発現割合は6.5%（3/46例）であり［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-12］、3例全例が治験薬との関連ありと判定された［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-13］。AESI 毛細血管拡張症は、いずれも軽度、非重篤な事象で、投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった［[5.3.5.2.3: P020V01] 12.2.3.1 項］。

020試験の24週間主要投与期以降、Week 54の解析のためのデータカットオフ時（2024年10月8日）までに新たな AESI 毛細血管拡張症の発現はなく（計3例）、AESI 毛細血管拡張症の発現内容（程度、重篤度、治験薬との関連性、治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った事象）にも変更はなかった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-40、Table 6.2-18、4.3.2.3.1 項］ [表 2.7.4-15]。

治験薬投与開始から AESI 毛細血管拡張症発現までの期間は25～127日間であった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] 6.2-18］。

2.7.4.2.1.5.1.1.1.2 累積投与期間

003試験

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに発現した AESI 毛細血管拡張症の発現割合は、MK-7962群16.6%（27/163例）、プラセボ群4.4%（7/160例）であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.19］。このうち、治験薬との関連ありと判定された AESI 毛細血管拡張症の発現割合は、MK-7962群15.3%（25/163例）、プラセボ群2.5%（4/160例）であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.20］。MK-7962群で報告された AESI 毛細血管拡張症（27例）は、いずれも軽度又は中等度かつ非重篤な事象であり、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は各1例、休薬に至った有害事象が2例で報告された。MK-7962群の1例は、Day 31に PT 鼻出血（中等度、関連あり、回復）、Day 41に PT 毛細血管拡張症（中等度、関連あり、未回復）が発現し、いずれの事象も投与中止に至った事象と判定された［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.9、Table 14.3.14、Table 14.3.12、16.2.7.1.1 項］。MK-7962群で減量に至った AESI 毛細血管拡張症（軽度、関連あり、未回復）を発現した1例は、AESI 毛細血管拡張症の発現と同日に PT 鼻出血（軽度、関連あり、回復）も発現した。MK-7962群の2例で報告された治験薬の休薬に至った AESI 毛細血管拡張症は、いずれも MK-7962との関連ありと判定された事象であり、データカットオフ時点では未回復であった。なお、休薬に至った2例のうちの1例は、AESI 毛細血管拡張症と同日に PT 鼻出血（軽度、関連なし、処置なし、回復）も発現した［[5.3.5.1.3: P003] 16.2.7.1.1 項］。一方、プラセボ群で報告された AESI 毛細血管拡張症は、いずれも非重篤な事象で、投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.14、Table 14.3.12、16.2.7.1 項］。

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における AESI 毛細血管拡張症の発現割合は17.1%（55/321例）であった[表 2.7.4-26]。このうち、治験薬との関連ありと判定された AESI 毛細血管拡張症は16.5%（53/321例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.3］。報告された AESI 毛細血管拡張症のうち、投与中止に至った事象は1例、減量に至った事象及び休薬に至った事象は各4例で報告されたが、重度又は重篤と判定された事象の発現はなかった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.6、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.10］。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における AESI 毛細血管拡張症の発現割合は16.9%（73/431例）であった[表 2.7.4-26]。このうち、治験薬との関連ありと判定された AESI 毛細血管拡張症は15.8%（68/431例）であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 46、Table 2.7.4-SUR: 35］。報告された AESI 毛細血管

拡張症は、いずれも非重篤な事象であり［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR:39］、減量に至った事象は0.9%（4/431例）で認められたが、投与中止に至った事象は1例（0.2%）のみであった。［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR:43、Table 2.7.4-SUR:44］。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合B における AESI 毛細血管拡張症の発現割合は27.8%（120/431例）であった[表 2.7.4-26]。このうち、治験薬との関連ありと判定された AESI 毛細血管拡張症は27.1%（117/431例）であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 18］。報告された AESI 毛細血管拡張症は、いずれも非重篤な事象であり［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2:29］、減量に至った事象は3.0%（13/431例）で認められたが、投与中止に至った事象は2例（0.5%）のみであった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2:22、Table 2.7.4-SUR2:23］。なお、2例で報告された投与中止に至った事象の AESI 毛細血管拡張症は、いずれも治験薬との関連ありと判定された中等度の事象で、データカットオフ時点で未回復であった［[5.3.5.1.2: P003V01] [5.3.5.3.9: SUR2_N]］。AESI 毛細血管拡張症を発現した120例について AEOI 出血事象の発現状況を確認したところ、52.5%（63/120例）の被験者では PT 鼻出血の有害事象も発現し、4.2%（5/120例）の被験者では重篤な AEOI 出血事象（PT 重度月経出血2例、PT 喀血、PT 鼻出血、PT 胃出血 各1例）が認められた［[5.3.5.1.1: P001] [5.3.5.2.1: P002] [5.3.5.1.2: P003V01] [5.3.5.1.3: P003] の各16.2.7.2 項］[5.3.5.3.7: SUR1_N] [5.3.5.3.9: SUR2_N]。

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）の併合 B における事象発現までの観察人年で調整した AESI 毛細血管拡張症の発現率（95% CI）［15.6/100人年（13.0, 18.7)］は、003試験及び併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［それぞれ、23.7/100人年（13.8, 37.9)、16.1/100人年（9.4, 25.8)］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-26]。

2.7.4.2.1.5.1.2　注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.5.1.2.1　ヘモグロビン増加

2.7.4.2.1.5.1.2.1.1　ベースラインから Week 24まで

<u>003試験</u>

003試験で24週間の二重盲検投与期に発現した AEOI ヘモグロビン増加[付録 2.7.4-2]の発現割合は、MK-7962群5.5%（9/163例)、プラセボ群0.0%（0/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.19.a］。MK-7962群で報告された AEOI ヘモグロビン増加は、PT ヘモグロビン増加［4.3%（7/163例)］及び PT 赤血球増加症［1.2%（2/163例)］であり、このうち、PT ヘモグロビン増加は発現割合の群間差（MK-7962群-プラセボ群）の95% CI が0を含まなかった。

発現した AEOI ヘモグロビン増加のうち、治験薬との関連ありと判定された AEOI ヘモグロビン増加の発現割合は、MK-7962群4.3%（7/163例）、プラセボ群0.0%（0/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.20.a］。MK-7962群で報告された治験薬との関連ありと判定された AEOI ヘモグロビン増加は、PT ヘモグロビン増加［3.7%（6/163例）］及び PT 赤血球増加症［0.6%（1/163例）］であり、このうち、PT ヘモグロビン増加は発現割合の群間差（MK-7962群-プラセボ群）の95% CI が0を含まなかった。

MK-7962群で報告された AEOI ヘモグロビン増加のうち、休薬に至った事象は4例（PT ヘモグロビン増加3例、PT 赤血球増加症1例）であったが、重篤と判定された事象、投与中止及び／又は減量に至った事象はなかった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.14.a、Table 14.3.12.a、16.2.7.1 項］。

Week 24時点におけるヘモグロビン増加に関する CTCAE-Grade のベースラインからの変動評価では、最も重度の Grade への変動は MK-7962群では Grade 2への悪化が11.7%（19/163例）で認められたが、プラセボ群では Grade 2以上へ変動した被験者は認められなかった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.33.a］。

<u>併合 A</u>

併合 A で24週間の二重盲検投与期に発現した AEOI ヘモグロビン増加の発現割合は、MK-7962群全体7.6%（18/237例）、プラセボ群全体0.0%（0/192例）であった[表 2.7.4-26]。MK-7962群全体で報告された AEOI ヘモグロビン増加は、PT ヘモグロビン増加6.3%（15/237例）、PT 赤血球増加症［1.3%（3/237例）］、PT 赤血球数増加0.4%（1/237例）［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.13］であり、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT ヘモグロビン増加5.5%（13/237例）、PT 赤血球増加症及び PT 赤血球数増加 各0.4%（1/237例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.3］。

MK-7962群全体で報告された AEOI ヘモグロビン増加のうち、重篤と判定された事象は1例（PT 赤血球数増加）、投与中止に至った事象は3例（PT 赤血球増加症、PT 赤血球数増加、PT ヘモグロビン増加 各1例）、減量に至った事象は1例（PT ヘモグロビン増加）、休薬に至った事象は6例（いずれも PT ヘモグロビン増加）であった。3例で報告された投与中止に至った事象（うち、1例は重篤と判定された事象）は、その後、いずれも回復又は軽快した［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.10、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-1.1.5］。

Week 24時点におけるヘモグロビン増加に関する CTCAE-Grade のベースラインからの変動評価では、最も重度の Grade への変動は MK-7962群では Grade 2への悪化［21/237例（8.9%）］であったが、プラセボ群では Grade 2以上へ変動した被験者はいなかった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 6-1.1.1］。

020試験

020試験で24週間主要投与期に発現した AEOI ヘモグロビン増加の発現割合は17.4%（8/46例）であり［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-12］、報告された AEOI ヘモグロビン増加は、PT ヘモグロビン増加［17.4%（8/46例）］及び PT ヘマトクリット増加［2.2%（1/46例）］であった。これら8例で報告された全ての PT ヘモグロビン増加及び PT ヘマトクリット増加が治験薬との関連ありと判定された［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-13］。AEOI ヘモグロビン増加は、いずれも軽度の事象で［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-5］、投与中止に至った事象はなかった[表 2.7.4-15]。減量に至った事象（PT ヘモグロビン増加）及び休薬に至った事象（PT ヘモグロビン増加）は各1/46例で報告された［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-9、Table 14.3.1-10］。

24週間主要投与期以降、Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに新たに発現した AEOI ヘモグロビン増加は5例（いずれも PT ヘモグロビン増加）で、020試験全体で AEOI ヘモグロビン増加（PT ヘモグロビン増加）の発現割合は28.3%（13/46例）となった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-40］。いずれの被験者も治験薬と関連ありと判定された事象を発現し、うち1例で発現した治験薬と関連なしと判定された事象も含め、いずれも軽度かつ非重篤な事象で、投与中止に至るものではなかった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-41、Table 6.1-32、Table 6.2-18］ [表 2.7.4-15]。020試験全体で報告された AEOI ヘモグロビン増加のうち、減量に至る事象（PT ヘモグロビン増加）の発現割合は2.2%（1/46例）及び休薬に至る事象（いずれも PT ヘモグロビン増加）の発現割合は10.9%（5/46例）であった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-38、Table 6.1-37、Table 6.2-16、Table 6.2-15］。

ヘモグロビン値は、ベースラインから Week 6/Visit 4には平均0.9 g/dL 増加し、Week 9/Visit 5までにベースラインからの変化量の平均値が1.1 g/dL となり、その後の変化量の平均値は概ね安定していた（Week 24/Visit10 時点で 1.1 g/dL、Week 54/Visit 20 時点で 0.9 g/dL）［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-43、Figure 6.1-11、Figure 6.1-12］。ヘモグロビン増加に関する CTCAE-Grade のベースラインからの変動評価では、最も重度の Grade への変動は、Week 24時点では Grade 2への悪化［10.9%（5/46例）］、Week 54時点でも Grade 2への悪化［13.0%（6/46例）］であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.4.1-2］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-44］。

2.7.4.2.1.5.1.2.1.2　累積投与期間

003試験

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに発現した AEOI ヘモグロビン増加の発現割合は、MK-7962群8.6%（14/163例）、プラセボ群0.6%（1/160例）であり［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.14］、24週間の二重盲検投与期以降に MK-7962群の5例、プラセボ群1例で新たに AEOI ヘモグロビン増加が報告された。データカットオフ時（2022年12月6日）までに報告された AEOI ヘモグロビン増加は、PT ヘモグロビン増加［MK-7962群6.1%（10/163例）、プラセボ群0.0%（0/160例）、以下同順］、PT 赤血球増加症［2.5%（4/163例）0.0%（0/160例）］及

び PT ヘマトクリット増加［0.0%（0/163例）、0.6%（1/160例）］であった。

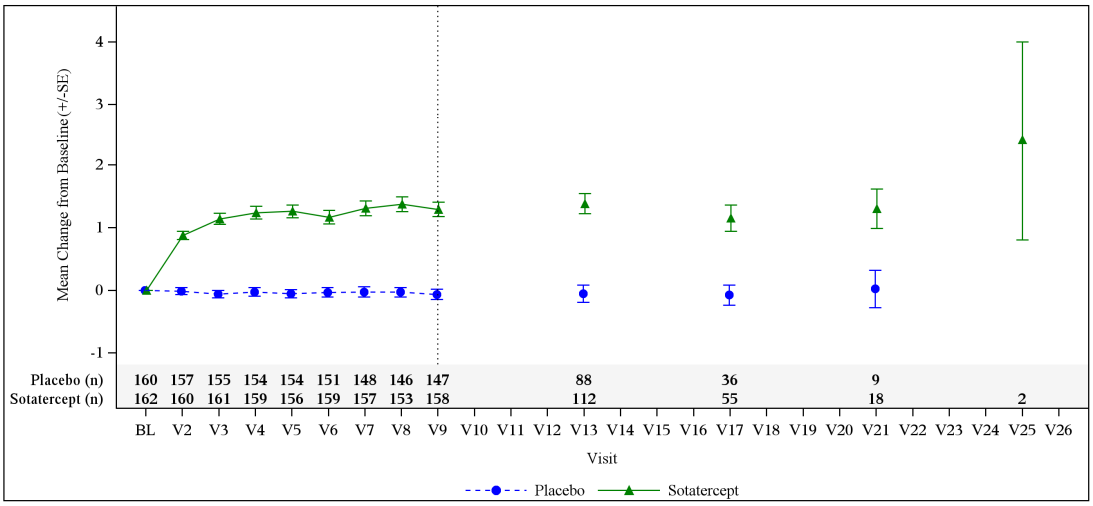
003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに発現した治験薬との関連ありと判定された AEOI ヘモグロビン増加の発現割合は、MK-7962群7.4%（12/163例）、プラセボ群0.6%（1/160例）であり［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.20］、24週間の二重盲検投与期以降に MK-7962群の5例、プラセボ群1例で新たに治験薬との関連ありと判定された AEOI ヘモグロビン増加が報告された。報告された治験薬との関連ありと判定された AEOI ヘモグロビン増加は、PT ヘモグロビン増加［MK-7962群5.5%（9/163例）、プラセボ群0.0%（0/160例）、以下同順］、PT 赤血球増加症［1.8%（3/163例）、0.0%（0/160例）］及び PT ヘマトクリット増加［0.0%（0/163例）、0.6%（1/160例）］であった。

報告された AEOI ヘモグロビン増加のうち、休薬に至った事象は MK-7962群で6例（PT ヘモグロビン増加5例、PT 赤血球増加症1例）、プラセボ群で1例（PT ヘマトクリット増加）報告されたが、いずれの投与群でも重篤と判定された事象、投与中止及び減量に至った事象はなかった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.14、Table 14.3.12、16.2.7.1.1 項］。なお、休薬に至った AEOI ヘモグロビン増加は、MK-7962群の2例（いずれも PT ヘモグロビン増加）を除き、回復した［[5.3.5.1.3: P003] 16.2.7.1.1 項］。

ヘモグロビン値は、MK-7962群では、ベースラインから Week 3／Vsit2（治験薬の2回目投与直前）には平均0.9 g/dL 増加し、Week 9/Visit 4までにベースラインからの変化量の平均値が1.2 g/dL となり、その後の変化量の平均値は概ね安定していた（Week 24/Visit 9時点で1.3 g/dL、Week 60/Visit 21時点で1.3 g/dL）［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.34］［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.34、Figure 14.3.4］[図2.7.4-1]。

図 2.7.4-1　　ヘモグロビン値の経時的なベースラインからの変化量（003 試験）

Hemoglobin (g/dL) – Overall



[5.3.5.1.3: P003] Figure 14.3.4

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）におけるヘモグロビン増加に関する CTCAE-Grade のベースラインからの変動評価では、MK-7962群で Grade 2への悪化に該当した被験者は、Week 24時点より4例増え、25/163例（15.3%）で認められたが、プラセボ群では Grade 2以上へ変動した被験者は認められなかった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.33］。

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における AEOI ヘモグロビン増加の発現割合は14.6%（47/321例）であった[表 2.7.4-26]。報告された AEOI ヘモグロビン増加は、PT ヘモグロビン増加［9.0%（29/321例）］、PT 赤血球増加症［5.6%（18/321例）］、PT ヘマトクリット増加及び PT 赤血球数増加［各0.6%（2/321例）］であり［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.13］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT ヘモグロビン増加［7.8%（25/321例）］、PT 赤血球増加症［4.7%（15/321例］、PT ヘマトクリット増加及び PT 赤血球数増加［各0.6%（2/321例）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.3］。報告された AEOI ヘモグロビン増加のうち、減量に至った事象10例、休薬に至った事象は26例あったが、重篤と判定された事象は1例（PT 赤血球数増加、関連あり）、投与中止に至った事象は3例（PT 赤血球増加症、PT ヘモグロビン増加及び PT 赤血球数増加 各1例）のみであった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.10、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-2.1.5］。

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）におけるヘモグロビン増加に関する CTCAE-Grade のベースラインからの変動評価で、最も重度の Grade への変動は Grade 2への悪化［48/321例（15.0%）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 6-2.1.1］。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における AEOI ヘモグロビン増加の発現割合は13.2%（57/431例）であった[表 2.7.4-26]。報告された AEOI ヘモグロビン増加は、PT ヘモグロビン増加［8.6%（37/431例）］、PT 赤血球増加症［4.6%（20/431例）］、PT ヘマトクリット増加及び PT 赤血球数増加［各0.5%（2/431例）］であり［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 46］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT ヘモグロビン増加［7.7%（33/431例）］、PT 赤血球増加症［3.7%（16/431例）］、PT ヘマトクリット増加及び PT 赤血球数増加［各0.5%（2/431例）］であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 35］。報告された AEOI ヘモグロビン増加のうち、減量に至った事象は11例（PT 赤血球増加症7例、PT ヘモグロビン増加4例）あったが、重篤

と判定された事象は1例（PT 赤血球数増加）、投与中止に至った事象は3例（PT ヘモグロビン増加、PT 赤血球増加症、PT 赤血球数増加 各1例）のみであった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 39、Table 2.7.4-SUR: 43、Table 2.7.4-SUR: 44］。

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）におけるヘモグロビン値評価において、臨床的に意味のあるヘモグロビン異常値を示した被験者の割合は、003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）の45.5%（146/321例）より低く、37.8%（163/431例）であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR:48］。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合B における AEOI ヘモグロビン増加の発現割合は21.3%（92/431例）であった[表 2.7.4-26]。報告された AEOI ヘモグロビン増加は、PT ヘモグロビン増加［14.4%（62/431例）］、PT 赤血球増加症［7.7%（33/431例）］、PT ヘマトクリット増加［1.6%（7/431例）］及び PT 赤血球数増加［0.9%（4/431例）］であり［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 24］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT ヘモグロビン増加［13.0%（56/431例）］、PT 赤血球増加症［6.7%（29/431例）］、PT ヘマトクリット増加［1.6%（7/431例）］及び PT 赤血球数増加［0.9%（4/431例）］であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 18］。また、報告された AEOI ヘモグロビン増加は、重篤な副作用と判定された PT 赤血球数増加1例を除き、非重篤な事象であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 20］。減量に至った有害事象は14例（PT 赤血球増加症8例、PT ヘモグロビン増加6例）報告されたが、投与中止に至った事象の報告は3例（PT ヘモグロビン増加、PT 赤血球増加症、PT 赤血球数増加 各1例）のみであった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 22、Table 2.7.4-SUR2: 23］。1例で報告された重篤な副作用と判定された PT 赤血球数増加[付録 2.7.4-11]、3例で報告された投与中止に至った AEOI ヘモグロビン増加（PT ヘモグロビン増加、PT 赤血球増加症、PT 赤血球数増加 各1例）[付録 2.7.4-12]は、いずれも、その後、回復又は軽快した。

  AEOI ヘモグロビン増加の発現割合は、併合 B では治験薬の曝露期間の中央値が657.0日間である2023年11月8日のデータカットオフ時点では21.3%であり、併合 A の MK-7962群全体の7.6%より数値的に高いものの、事象発現までの観察人年で調整した AEOI ヘモグロビン増加の発現率（95% CI）は、上記3つの併合 B のカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［17.4/100人年（10.3, 27.5）］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-26]。

  臨床的に意味のあるヘモグロビン異常値［ヘモグロビン>2.0 g/dL 増加かつ男性では>17.5 g/dL、女性では>16 g/dL］を示した被験者の割合は、003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）45.5%（146/321例）、003試験の終了時解

析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）37.8%（163/431例）、003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）58.2%（251/431例）であり、MK-7962投与に伴う増加が認められた［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR:48］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 26］。

2.7.4.2.1.5.1.2.2　血小板減少症

2.7.4.2.1.5.1.2.2.1　ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験で24週間の二重盲検投与期に発現した AEOI 血小板減少症[付録 2.7.4-2]の発現割合は、MK-7962群6.1%（10/163例）、プラセボ群2.5%（4/160例）であった（以下同順）［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.19.a］。報告された AEOI 血小板減少症は、PT 血小板減少症［4.9%（8/163例）、1.9%（3/160例）］及び PT 血小板数減少［1.2%（2/163例）、0.6%（1/160例）］であり、発現割合の群間差（MK-7962群-プラセボ群）の95% CI が0を含むか、4例未満に発現した事象であった。

治験薬との関連ありと判定された AEOI 血小板減少症の発現割合は、MK-7962群3.1%（5/163例）、プラセボ群1.9%（3/160例）であった（以下同順）［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.20.a］。報告された治験薬との関連ありと判定された AEOI 血小板減少症は、PT 血小板減少症［2.5%（4/163例）1.3%、（2/160例）］及び PT 血小板数減少［0.6%（1/163例）、0.6%（1/160例）］であった。

MK-7962群で報告された AEOI 血小板減少症のうち、重篤と判定された事象は1例（PT 血小板減少症）、休薬に至った事象は2例（いずれも PT 血小板減少症）あったが、投与中止及び減量に至った事象はなかった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.14.a、Table 14.3.12.a、16.2.7.1 項］。プラセボ群で報告された AEOI 血小板減少症のうち、減量に至った事象は1例（PT 血小板減少症）あったが、重篤と判定された事象、投与中止及び／又は休薬に至った事象はなかった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.14.a、Table 14.3.12.a、16.2.7.1 項］。

Week 24時点における血小板数減少に関する CTCAE-Grade のベースラインから最も重度の Grade への変動評価では、Grade 3への悪化（血小板数25×10^9～<50×10^9/L）［MK-7962群2/163例（1.2%）、プラセボ群0/160例（0.0%）、以下同順］、Grade 2への悪化（血小板数50×10^9～<75×10^9/L）［9/163例（5.5%）、4/160例（2.5%）］であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.33.a］。

併合 A

併合 A で24週間の二重盲検投与期に発現した AEOI 血小板減少症の発現割合は、MK-7962群全体7.2%（17/237例）、プラセボ群全体2.1%（4/192例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.13］。報告された AEOI 血小板減少症は、PT 血小板減少症［MK-7962群全体6.3%（15/237例）、プラセボ群全体1.6%（3/192例）、以下同順］及び PT 血小板数減少［1.3%（3/237

例）、0.5%（1/192例）］であり、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 血小板減少症［4.6%（11/237例）、1.0%（2/192例）、PT 血小板数減少［0.8%（2/237例）、0.5%（1/192例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.3］。

MK-7962群全体で報告された AEOI 血小板減少症のうち、重篤と判定された事象は1例（PT 血小板減少症）、投与中止に至った事象は1例（PT 血小板減少症）、減量に至った事象は1例（PT 血小板減少症）、休薬に至った事象は4例（いずれも PT 血小板減少症）であった。報告された投与中止に至った事象はその後、回復した［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.10、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-1.1.5］。プラセボ群全体で報告された AEOI 血小板減少症のうち、減量に至った事象は1例（PT 血小板減少症）あったが、重篤と判定された事象、投与中止及び休薬に至った事象はなかった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.10、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-1.1.5］。

Week 24時点における血小板数減少に関する CTCAE-Grade のベースラインから最も重度の Grade への変動評価では、Grade 3への悪化（血小板数25×10^9～<50×10^9/L）［MK-7962群全体2/237例（0.8%）、プラセボ群全体0/192例（0.0%）、以下同順］、Grade 2への悪化（血小板数50×10^9～<75×10^9/L）［14/237例（5.9%）、4/192例（2.1%）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 6-1.1.1］。

<u>020試験</u>

020試験で24週間主要投与期に発現した AEOI 血小板減少症の発現割合は8.7%（4/46例）であり［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-12］、報告された AEOI 血小板減少症は、PT 血小板減少症及び PT 血小板数減少［各4.3%（2/46例）］であった。このうち、PT 血小板減少症及び PT 血小板数減少の各1例が治験薬との関連ありと判定され、治験薬との関連ありと判定された AEOI 血小板減少症の発現割合は4.3%（2/46例）であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-13］。報告された全ての AEOI 血小板減少症は、非重篤な事象で、投与中止及び減量に至った事象はなかった[表2.7.4-15] ［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-8、Table 14.3.1-10］。休薬に至った AEOI 血小板減少症の発現割合は4.3%（2/46例）であったが、いずれも PT 血小板減少症であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-9］。

24週間主要投与期以降、Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに新たに発現した AEOI 血小板減少症は1例で、020試験全体で AEOI 血小板減少症の発現割合は10.9%（5/46例）となった（PT 血小板減少症3例、PT 血小板数減少2例）［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-40］。また、治験薬との関連ありと判定された事象の発現割合は6.5%（3/46例）となった（PT 血小板数減少2例、PT 血小板減少症1例）［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-41］。020試験全体で報告された AEOI 血小板減少症は、いずれも非重篤、軽度の事象で、投与中止又は減量に至った事象ではなかった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-36、Table 6.1-

33、Table 6.1-38］[表 2.7.4-15]。休薬に至った事象は6.5%（3/46例）（PT 血小板減少症2例、PT 血小板数減少1例）で認められた［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-37、Table 6.2-15］。

血小板数は、Week 3/Visit 3にベースラインからの変化量の平均値は14.4×10^9/L となり、ベースラインからの増加が一旦認められたが、その後の変化量の平均値は概ね安定していた（Week 24/Visit 10時点で-0.8×10^9/L、Week 54/Visit 20時点で-9.2×10^9/L）［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-43、Figure 6.1-11、Figure 6.1-12］。血小板数減少に関する CTCAE-Grade のベースラインから最も重度の Grade への変動評価では、Week 24時点では Grade 3への悪化（血小板数25×10^9～<50×10^9/L）は2/46例（4.3%）、Grade 2への悪化（血小板数50×10^9～<75×10^9/L）は0/46例、Week 54時点では Grade 3への悪化3/46例（6.5%）、Grade 2への悪化1/46例（2.2%）で認められた［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.4.1-2］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-44］。

2.7.4.2.1.5.1.2.2.2　累積投与期間

003試験

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに発現した AEOI 血小板減少症の発現割合は、MK-7962群10.4%（17/163例）、プラセボ群3.1%（5/160例）であり［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.19］、24週間の二重盲検投与期以降に MK-7962群の7例、プラセボ群1例で新たに AEOI 血小板減少症が報告された。報告された AEOI 血小板減少症は、PT 血小板減少症［MK-7962群9.8%（16/163例）、プラセボ群1.9%（3/160例）、以下同順］及び PT 血小板数減少［0.6%（1/163例）、1.3%（2/160例）］であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.19］。

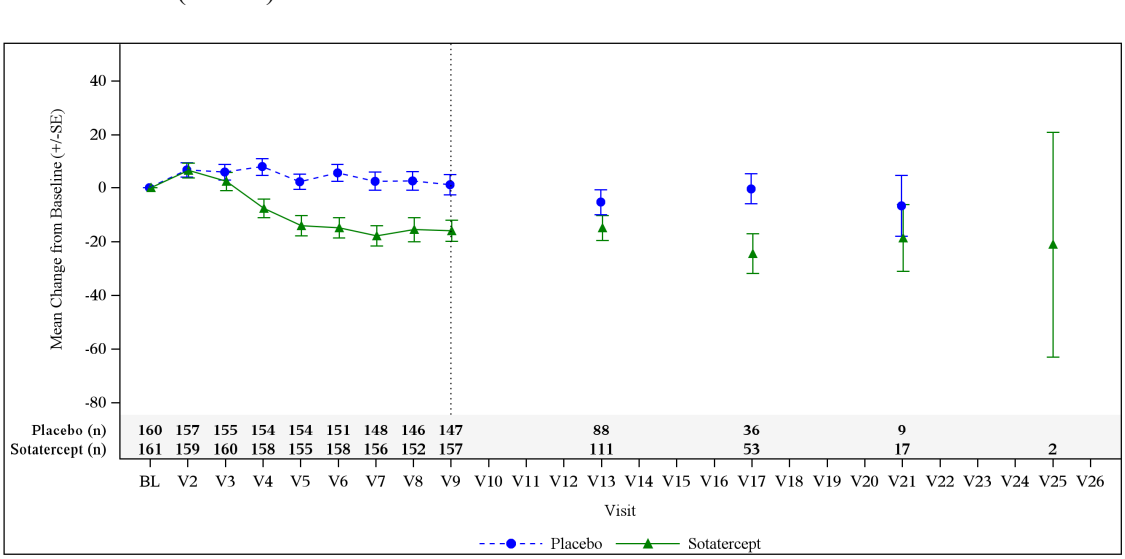
003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに発現した治験薬との関連ありと判定された AEOI 血小板減少症の発現割合は、MK-7962群5.5%（9/163例）、プラセボ群1.9%（3/160例）であり［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.20］、24週間の二重盲検投与期以降に MK-7962群の4例、プラセボ群0例で新たに治験薬との関連ありと判定された AEOI 血小板減少症が報告された。治験薬との関連ありと判定された AEOI 血小板減少症は、PT 血小板減少症［MK-7962群4.9%（8/163例）、プラセボ群1.3%（2/160例）、以下同順］、PT 血小板数減少［0.6%（1/163例）、0.6%（1/160例）］であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.20］。

MK-7962群で報告された AEOI 血小板減少症のうち、重篤と判定された事象が1例（PT 血小板減少症）あったものの、投与中止及び減量に至った事象は0例で、休薬に至った事象4例（いずれも PT 血小板減少症）は、いずれも休薬後に回復又は軽快した［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.14、Table 14.3.12、16.2.7.1.1 項］。一方、プラセボ群で報告された AEOI 血小板減少症のうち、重篤と判定された事象、投与中止及び休薬に至った事象は0例であったが、減量に至った事象1例（PT 血小板減少症）はデータカットオフ時点で未回復であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.14、Table 14.3.12、16.2.7.1.1 項］。

血小板数は、MK-7962群では Week 12/Visit 5にベースラインからの変化量の平均値が-14.1×

10^9/L となり、その後の変化量の平均値は概ね安定していたが（Week 24/Visit 9時点で-15.9×10^9/L、Week 60/Visit 21時点で-18.6×10^9/L）、プラセボ群では試験期間を通して変動が MK-7962群より小さく、ベースラインからの変化量の平均値が Week 12/Visit 5では2.3×10^9/L、Week 24/Visit 9時点で1.1×10^9/L、Week 60/Visit 21時点で-6.7×10^9/L であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.34］[図 2.7.4-2]。

図 2.7.4-2　　血小板数値の経時的なベースラインからの変化量（003 試験）



[5.3.5.1.3: P003] Figure 14.3.4

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）における血小板数減少に関する CTCAE-Grade のベースラインから最も重度の Grade への変動評価では、Grade 4への悪化（血小板数<25×10^9/L）［MK-7962群1/163例（0.6%）、プラセボ群1/160例（0.6%）、以下同順］、Grade 3への悪化（血小板数<50×10^9/L）［4/163例（2.5%）、0/160例（0.0%）］、Grade 2への悪化［10/163例（6.1%）、5/160例（3.1%）］であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.33］。

<u>併合 B</u>

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における AEOI 血小板減少症の発現割合は10.3%（33/321例）であった[表 2.7.4-26]。

  報告された AEOI 血小板減少症は、PT 血小板減少症［9.0%（29/321例）］及び PT 血小板数減少［1.6%（5/321例）］であり［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.13］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 血小板減少症［5.9%（19/321例）］及び PT

血小板数減少［0.9%（3/321例）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.3］。また、報告された AEOI 血小板減少症のうち、重篤と判定された事象は3例（いずれも PT 血小板減少症）、投与中止に至った事象は1例（PT 血小板減少症）、減量に至った事象4例（いずれも PT 血小板減少症）、休薬に至った事象は13例（いずれも PT 血小板減少症）報告された。投与中止に至った PT 血小板減少症は、その後、回復した［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.10、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-2.1.5］。

AEOI 血小板減少症を発現した被験者について、AEOI 出血事象[2.7.4.2.1.5.1.2.3 項]の発現状況を確認したところ、PT 鼻出血も発現した被験者の割合は10.3%（9/33例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 9-2.1.2］。

003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）における血小板数減少に関する CTCAE-Grade のベースラインから最も重度の Grade への変動評価では、Grade 3への悪化（血小板数25×10^9～$<50\times10^9$/L）が2.5%（8/321例）、Grade 2への悪化が6.2%（20/321例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 6-2.1.1］。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における AEOI 血小板減少症の発現割合は8.8%（38/431例）であった[表 2.7.4-26]。

  報告された AEOI 血小板減少症は、PT 血小板減少症［8.4%（36/431例）］、PT 血小板数減少［0.7%（3/431例）］であり［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 46］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 血小板減少症［5.6%（24/431例）］、PT 血小板数減少［0.7%（3/431例）］であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 35］。また、報告された AEOI 血小板減少症のうち、重篤と判定された事象は3例（いずれも PT 血小板減少症）、投与中止に至った事象は1例（PT 血小板減少症）、減量に至った事象は6例（PT 血小板減少症4例、PT 血小板数減少2例）であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR:39、Table 2.7.4-SUR:43、Table 2.7.4-SUR:44］。

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）における血小板数評価では、投与後の最悪値が Grade 3（血小板数$<50\times10^9$/L）であった被験者の割合は2.6%（11/431例）で、003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）の2.5%（8/321例）と同様であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR:48］。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合 B における AEOI 血小板減少症の発現割合は12.8%（55/431例）であった[表 2.7.4-26]。

  報告された AEOI 血小板減少症は、PT 血小板減少症［11.8%（51/431例）］、PT 血小板数

減少［1.2%（5/431例）］であり［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 17］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 血小板減少症［9.0%（39/431例）］、PT 血小板数減少［1.2%（5/431例）］であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 18］。また、報告された AEOI 血小板減少症は、重篤な事象5例（いずれも PT 血小板減少症）であり［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 20］、そのうち3例が重篤な副作用と判定された[付録 2.7.4-11]。投与中止に至った事象は1例（PT 血小板減少症）［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 22］、減量に至った事象8例（PT 血小板減少症5例、PT 血小板数減少3例）で報告された［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 23］。なお、3例で報告された重篤な副作用（いずれも PT 血小板減少症）[付録 2.7.4-11]、1例で報告された投与中止に至った事象（PT 血小板減少症）[付録 2.7.4-12]は、いずれも、その後に回復又は軽快した。

併合 B における事象発現までの観察人年で調整した AEOI 血小板減少症の発現率（95% CI）は、上記3つのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［16.3/100人年（9.5, 26.1）］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-26]。

投与後の最悪値が Grade 3（血小板数<50×10^9/L）であった被験者の割合は、003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）2.5%（8/321例）、003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）2.6%（11/431例）、003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）3.9%（17/431例）であり、いずれのカットオフ時点でも一貫して低値であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR:48］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 26］。

2.7.4.2.1.5.1.2.3 出血事象

2.7.4.2.1.5.1.2.3.1 ベースラインから Week 24まで

<u>003試験</u>

003試験で24週間の二重盲検投与期に発現した AEOI 出血事象[付録 2.7.4-2]の発現割合は、MK-7962群21.5%（35/163例）、プラセボ群12.5%（20/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.19.a］。いずれかの投与群で2%以上に報告された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血［MK-7962群12.3%（20/163例）、プラセボ群1.9%（3/160例）、以下同順］、PT 歯肉出血［3.1%（5/163例）、0.6%（1/160例）］及び PT 貧血［1.2%（2/163例）、3.1%（5/160例）］であり、このうち発現割合の群間差（MK-7962群-プラセボ群）の95% CI が0を含まない有害事象は PT 鼻出血のみであった。

治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象の発現割合は、MK-7962群8.0%（13/163例）、プラセボ群1.3%（2/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.20.a］。2例以上に報告された治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血［MK-7962群4.9%（8/163例）、プラセボ群0.6%（1/160例）］のみであった。また、報告された AEOI 出血事象のうち、重篤と判

定された事象は MK-7962群では4例（PT 喀血2例、PT 脳血腫、PT 上部消化管出血 各1例）、プラセボ群では2例（PT 痔出血、PT 貧血 各1例）あった。MK-7962群では投与中止に至った事象は2例（PT 喀血：関連あり、回復、PT 鼻出血：関連あり、回復）、減量に至った事象は1例（PT 鼻出血：関連あり）及び休薬に至った事象は1例（PT 喀血：関連なし）が認められたが、プラセボ群では投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.14.a、Table 14.3.12.a、16.2.7.1 項］。

併合 A

併合 A で24週間の二重盲検投与期に発現した AEOI 出血事象の発現割合は、MK-7962群全体20.7%（49/237例）、プラセボ群全体14.6%（28/192例）であった [表 2.7.4-26]。いずれかの投与群で2%以上に報告された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血［MK-7962群全体12.2%（29/237例）、プラセボ群全体2.1%（4/192例）、以下同順］、PT 歯肉出血［2.1%（5/237例）、0.5%（1/192例）］及び PT 貧血［2.1%（5/237例）、3.6%（7/192例）］であり［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.13］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 鼻出血［4.6%（11/237例）、0.5%（1/192例）］、PT 歯肉出血［0.4%（1/237例）、0.0%（0/192例）］及び PT 貧血［0.0%（0/237例）、0.5%（1/192例）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.3］。また、報告された AEOI 出血事象のうち、重篤と判定された事象は MK-7962群全体では5例（PT 喀血2例、PT 鼻出血、PT 脳血腫、PT 上部消化管出血 各1例）、プラセボ全体群では2例（PT 痔出血、PT 貧血 各1例）あり、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は MK-7962群全体の PT 喀血のみ（1例）であった。MK-7962群全体では投与中止に至った事象は2例（PT 喀血：関連あり、回復、PT 鼻出血：関連あり、回復）、減量に至った事象は1例（PT 鼻出血：関連あり）及び休薬に至った事象は2例（PT 鼻出血：関連あり1例、PT 喀血：関連なし1例）に認められたが、プラセボ群全体では投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.10、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-1.1.5］。

020試験

020試験で24週間主要投与期に発現した AEOI 出血事象の発現割合は28.3%（13/46例）であり［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-12］、報告された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血［17.4%（8/46例）］、PT 貧血、PT 挫傷、PT 歯肉出血、PT 皮下出血、PT 注射部位内出血及び PT 下部消化管出血［各2.2%（1/46例）］であった。治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象の発現割合は13.0%（6/46例）であり、その内訳は PT 鼻出血［10.9%（5/46例）］及び PT 歯肉出血［2.2%（1/46例）］であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-13］。AEOI 出血事象は、いずれも非重篤な事象で、投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-8、Table 14.3.1-9、Table 14.3.1-10］[表 2.7.4-15]。

24週間主要投与期以降、Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに新

たに発現した AEOI 出血事象は9例（PT 鼻出血7例、PT 胃腸出血、PT 歯肉出血、PT 喀血、PT 痔出血、PT 処置後出血、PT 肺胞出血及び PT 腟出血 各1例）あり、020試験全体で AEOI 出血事象の発現割合は47.8%（22/46例）［PT 鼻出血は32.6%（15/46例）、PT 歯肉出血4.3%（2/46例）、PT 貧血、PT 挫傷、PT 胃腸出血、PT 喀血、PT 皮下出血、PT 痔出血、PT 注射部位内出血、PT 下部消化管出血、PT 処置後出血、PT 肺胞出血及び PT 腟出血［各2.2%（1/46例）］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-40、Table 6.2-18］、治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象の発現割合は30.4%（14/46例）となった［PT 鼻出血26.1%（12/46例）、PT 歯肉出血4.3%（2/46例）、PT 胃腸出血及び PT 腟出血［各2.2%（1/46例）］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-41、Table 6.2-18］。報告された AEOI 出血事象は投与中止及び減量に至る事象ではなかったが[表2.7.4-15］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-38］、重篤な事象は2例［PT 処置後出血（治験薬に対する処置なし、関連なし、回復）及び PT 肺胞出血（処置なし、関連なし、回復）各1例］[付録 2.7.4-14]、休薬に至った事象は2例（PT 鼻出血及び PT 胃腸出血 各1例）報告された［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-37, Table 6.2-15］。なお、重篤な AEOI 出血事象を発現した2例は、いずれも65歳未満の被験者で、ベースライン時（MK-7962初回投与時）に PAH の基礎治療薬としてプロスタサイクリンを使用していたが、出血事象発現時までの抗凝固薬の使用はなかった[付録 2.7.4-14]。また、2例のうち1例は、投与前の血小板数が低値（60×10^9/L）であった。

[2.7.4.2.1.2.1 項]に示したとおり、020試験の Week 54の解析のためのデータカットオフ時（2024年10月8日）までの累積評価では、有害事象の集計対象期間［治験薬の初回投与から最終投与8週（56日）後まで］に死亡に至った有害事象はなかった。なお、有害事象の集計対象期間外に死亡に至った有害事象（胃腸出血）が1例報告された。当該事象は治験薬の最終投与82日後に発現した事象であったが、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された [付録2.7.6.3.1-32］［[5.3.5.2.3: P020V01] 16.2.7.2 項］。

2.7.4.2.1.5.1.2.3.2　累積投与期間

<u>003試験</u>

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに発現した AEOI 出血事象の発現割合は、MK-7962群35.0%（57/163例）、プラセボ群15.6%（25/160例）であり［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.19］、24週間の二重盲検投与期以降に MK-7962群の22例、プラセボ群5例で新たに AEOI 出血事象が報告された。AEOI 出血事象のうち、MK-7962群の方がプラセボ群より発現割合が高かった事象（発現割合の群間差の95% CI が0を含まない）は、PT 鼻出血［MK-7962群22.1%（36/163例）、プラセボ群1.9%（3/160例）、以下同順］及び PT 歯肉出血［4.3%（7/163例）、0.6%（1/160例）］のみであった。

003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに発現した治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象の発現割合は、MK-7962群13.5%（22/163例）、プラセボ群1.3%（2/160例）であり［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.20］、24週間の二重盲検投与期以降に MK-

7962群の9例、プラセボ群0例で新たに治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象が報告された。2例以上に報告された治験薬との関連ありと判定された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血［MK-7962群9.2%（15/163例）、プラセボ群0.6%（1/160例）、以下同順］及び PT 歯肉出血［1.2%（2/163例）、0.0%（0/160例）］のみであった。また、報告された AEOI 出血事象のうち、重篤と判定された事象は MK-7962群で7例（PT 喀血2例、PT 脳血腫及び PT 胃腸出血、PT 上部消化管出血及び PT 出血性関節症、PT 胃腸出血、PT 鼻出血、PT 頭蓋内出血 各1例）、プラセボ群で2例（PT 貧血、PT 痔出血 各1例）であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.14］。投与中止に至った事象は、MK-7962群の3例（PT 鼻出血、PT 喀血、PT 頭蓋内出血 各1例）のみで[付録 2.7.4-12]、プラセボ群では報告されなかった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.12］。MK-7962群で減量に至った事象は2例（PT 鼻出血及び PT 歯肉出血、PT 鼻出血 各1例）、休薬に至った事象は3例（PT 喀血及び PT 処置後出血、PT 喀血、PT 鼻出血 各1例）で報告されたが、プラセボ群では減量及び／又は休薬に至った事象は報告されなかった［[5.3.5.1.3: P003] 16.2.7.1.1 項］。

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における AEOI 出血事象の発現割合は38.0%（122/321例）であった[表 2.7.4-26]。2%以上に報告された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血［20.2%（65/321例）］、PT 貧血［6.2%（20/321例）］、PT 歯肉出血［4.0%（13/321例）］、PT 喀血［3.4%（11/321例）］、PT 挫傷［2.8%（9/321例）］及び PT 血腫［2.2%（7/321例）であり、2例以上に報告された治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 鼻出血［6.5%（21/321例）］、PT 歯肉出血［1.6%（5/321例）］、PT 貧血及び PT 点状出血［各0.6%（2/321例）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.3］。

  報告された AEOI 出血事象のうち、重篤と判定された事象は5.3%（17/321例（PT 喀血7例、PT 上部消化管出血3例、PT 貧血 2例、PT 出血性静脈瘤、PT 脳血腫、PT 鼻出血、PT 胃腸出血、PT 出血性関節症、PT 吐血、PT 血便排泄、PT 下部消化管出血及び PT 血管穿刺部位血腫 各1例）であった。また、投与中止に至った事象は4例（PT 胃腸出血、PT 鼻出血、PT 喀血及び PT 頭蓋内出血 各1例）、減量に至った事象は3例（PT 鼻出血2例、PT 歯肉出血及び PT 挫傷 各1例）、休薬に至った事象は3例（PT 喀血2例、PT 鼻出血及び PT 処置後出血 各1例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.10、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-2.1.5］。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における AEOI 出血事象の発現割合は33.4%（144/431例）であった[表 2.7.4-26]。2%以上に

報告された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血［18.8%（81/431例）］、PT 貧血［4.6%（20/431例）］、PT 歯肉出血及び PT 喀血［各3.0%（13/431例）］及び PT 挫傷［2.8%（12/431例）］であり、2例以上に報告された治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 鼻出血［6.7%（29/431例）］、PT 歯肉出血［1.4%（6/431例）］、PT 貧血［0.9%（4/431例）］及び PT 点状出血［0.5%（2/431例）］であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 35］。

報告された AEOI 出血事象のうち、重篤と判定された事象は4.9%（21/431例）（PT 喀血8例、PT 胃腸出血5例、PT 上部消化管出血3例、PT 鼻出血及び PT 貧血 各2例、PT 脳血腫、PT 出血性関節症、PT 吐血、PT 血便排泄、PT 頭蓋内出血、PT 下部消化管出血及び PT 血管穿刺部位血腫 各1例）であった。また、投与中止に至った事象は4例（PT 胃腸出血、PT 鼻出血、PT 喀血及び PT 頭蓋内出血 各1例）、減量に至った事象は4例（PT 鼻出血2例、PT 歯肉出血及び PT 挫傷 各1例）、休薬に至った事象は6例であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 29］［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 43、Table 2.7.4-SUR: 44］。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合B における AEOI 出血事象の発現割合は49.9%（215/431例）であった[表 2.7.4-26]。2%以上に報告された AEOI 出血事象は、PT 鼻出血［32.3%（139/431例）］、PT 貧血［7.0%（30/431例）］、PT 歯肉出血［4.4%（19/431例）］、PT 挫傷［3.9%（17/431例）］、PT 喀血［3.5%（15/431例）］、PT 血腫［2.6%（11/431例）］及び PT 胃腸出血［2.3%（10/431例）］であり［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 24］、2例以上に報告された治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 鼻出血［16.5%（71/431例）］、PT 歯肉出血［2.6%（11/431例）］、PT 貧血［0.9%（4/431例）］、PT 喀血［0.7%（3/431例）］、PT 胃腸出血及び PT 血便排泄［各0.5%（2/431例）］であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 18］。

報告された AEOI 出血事象のうち、重篤と判定された事象は7.0%（30/431例）（PT 喀血8例、PT 胃腸出血7例、PT 貧血 5例、PT 上部消化管出血3例、PT 鼻出血、PT 脳血腫及び PT 重度月経出血 各2例、PT 出血性静脈瘤、PT 出血性関節症、PT 吐血、PT 血便排泄、PT 頭蓋内出血、PT 下部消化管出血、PT 血管穿刺部位血腫、PT 副腎出血、PT 失血性貧血、PT 挫傷、PT 胃出血、PT メレナ、PT 後腹膜血腫及び PT 硬膜下血腫 各1例）であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 29］。なお、重篤な AEOI 出血事象を発現した被験者は、ベースライン時（MK-7962初回投与時）に PAH の基礎治療薬としてプロスタサイクリンを使用している（25/30例）、重篤な AEOI 出血事象の発現時に抗凝固剤を併用している（14/30例）、重篤な AEOI 出血事象の発現時に血小板数が低値を示している（12/30例）及び／又は高齢者（65歳以上）である（9/30例）ことが多かった[付録 2.7.4-13]。

投与中止に至った事象は5例（PT 胃腸出血2例、PT 鼻出血、PT 喀血及び PT 頭蓋内出血 各1例）［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 22］、減量に至った事象は10例（PT 鼻出血8例、

PT 貧血、PT 歯肉出血、PT メレナ及び PT 挫傷 各1例）であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 23］。なお、5例で報告された投与中止に至った AEOI 出血事象のうち、PT 鼻出血以外の事象は重篤な事象と判定された。各1例に報告された PT 胃腸出血、PT 鼻出血及び PT 喀血は、その後に回復し、別の1例で報告された PT 胃腸出血並びに更に別の1例で報告された PT 頭蓋内出血の事象は、その後、死亡に至った[付録 2.7.4-13]。

併合 B における事象発現までの観察人年で調整した AEOI 出血事象の発現率（95% CI）は、上記3つのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［50.8/100人年（37.5, 67.1）］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-26]。また、事象発現までの観察人年で調整した重篤な AEOI 出血事象の発現率（95% CI）についても、上記3つのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［4.6/100人年（1.5, 10.8）］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-26]。

2.7.4.2.1.5.1.2.4　血圧上昇及び高血圧

2.7.4.2.1.5.1.2.4.1　ベースラインから Week 24まで

003試験

003試験で24週間の二重盲検投与期に発現した AEOI 血圧上昇及び高血圧[付録 2.7.4-2]の発現割合は、MK-7962群3.7%（6/163例）、プラセボ群0.6%（1/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.19.a］。報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧は、PT 高血圧［MK-7962群2.5%（4/163例）、プラセボ群0.6%（1/160例）、以下同順］、PT 拡張期血圧上昇［0.6%（1/163例）、0.0%（0/160例）］及び PT 血圧上昇［0.6%（1/163例）、0.0%（0/160例）］であり、発現割合の群間差（MK-7962群-プラセボ群）の95% CI が0を含むか、1例のみで発現した事象であった。治験薬との関連ありと判定された AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現割合は、MK-7962群0.6%（1/163例；PT 高血圧）、プラセボ群0.0%（0/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.20.a］。

いずれの投与群でも、報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧には、重篤と判定された事象、投与中止、減量及び休薬に至った事象はなかった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.14.a、Table 14.3.12.a、16.2.7.1 項］。

収縮期血圧及び拡張期血圧に関して事前に規定したベースラインからの変化量の基準（収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg、収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>40 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>10 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg）に合致した被験者の割合は、いずれの区分に関しても、両投与群で概して類似していた［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.23］。また、高血圧に関する CTCAE-Grade がベースラインから投与後に悪化した被験者の割合は、プ

ラセボ群より MK-7962群で数値的に高く、Week 24/Visit 9時点までに Grade 3（収縮期血圧≥160 mmHg 又は拡張期血圧≥100 mmHg）に悪化した被験者の割合は、MK-7962群6.7%（11/163例）、プラセボ群3.8%（6/160例）であった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.24.a］。

併合 A

併合 A で24週間の二重盲検投与期に発現した AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現割合は、MK-7962群全体3.4%（8/237例）、プラセボ群全体1.6%（3/192例）であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.13］。報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧は、PT 高血圧［MK-7962群全体2.1%（5/237例）、プラセボ群全体0.5%（1/192例）、以下同順］、PT 血圧上昇［0.4%（1/237例）、1.0%（2/192例）］、PT 不安定高血圧及び PT 拡張期血圧上昇［各0.4%（1/237例）、0.0%（0/192例）］であり［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.13］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 高血圧［0.8%（2/237例）、0.0%（0/192例）］及び PT 血圧上昇［0.0%（0/237例）、0.5%（1/192例）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.3］。

MK-7962群全体で報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧には、休薬に至った事象が1例（PT 高血圧）いたが、重篤と判定された事象、投与中止及び減量に至った事象はなかった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.10、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-1.1.5］。プラセボ群全体では、重篤な事象、投与中止、減量及び休薬に至った有害事象は報告されなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧に関して事前に規定したベースラインからの変化量の基準（収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg、収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>40 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>10 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg）に、Month 6/Week 24/Visit 9時点までに合致した被験者の割合は、収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg 及び拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>10 mmHg では、MK-7962群の方がプラセボ群より数値的に若干高かったが、収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>40 mmHg 及び拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg に合致した被験者の割合は両投与群で同程度であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:7-1.1.1］。

020試験

020試験で24週間主要投与期に発現した AEOI 血圧上昇及び高血圧はなかった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.3.1-12］。

24週間主要投与期以降、Week 54の解析のためのデータカットオフ（2024年10月8日）までに発現した AEOI 血圧上昇及び高血圧は1例のみで、020試験全体で AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現割合は2.2%（1/46例）となった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-40］。報告された AEOI 血圧

上昇及び高血圧は、PT 高血圧であり、治験薬との関連なしと判定された［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-41］。AEOI 血圧上昇及び高血圧は、軽度、非重篤な事象で、投与中止、減量及び休薬に至る事象ではなかった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-36、Table 6.1-33、Table 6.1-38、Table 6.1-37、Table 6.2-18］ [表2.7.4-15]。

高血圧に関する CTCAE-Grade のベースラインから最も重度の Grade への変動評価では、Week 24時点では Grade 3への悪化（収縮期血圧≥160 mmHg 又は拡張期血圧≥100 mmHg）は2.2%（1/46例）、Grade 2への悪化（収縮期血圧140-159 mmHg 又は拡張期血圧90-99 mmHg）は10.9%（5/46例）の被験者で認められたが［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.5.1-4］、Week 54時点では、Grade 3への悪化は4.3%（2/46例）、Grade 2への悪化は10.9%（5/46例）の被験者で認められた［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-51］。

2.7.4.2.1.5.1.2.4.2　累積投与期間

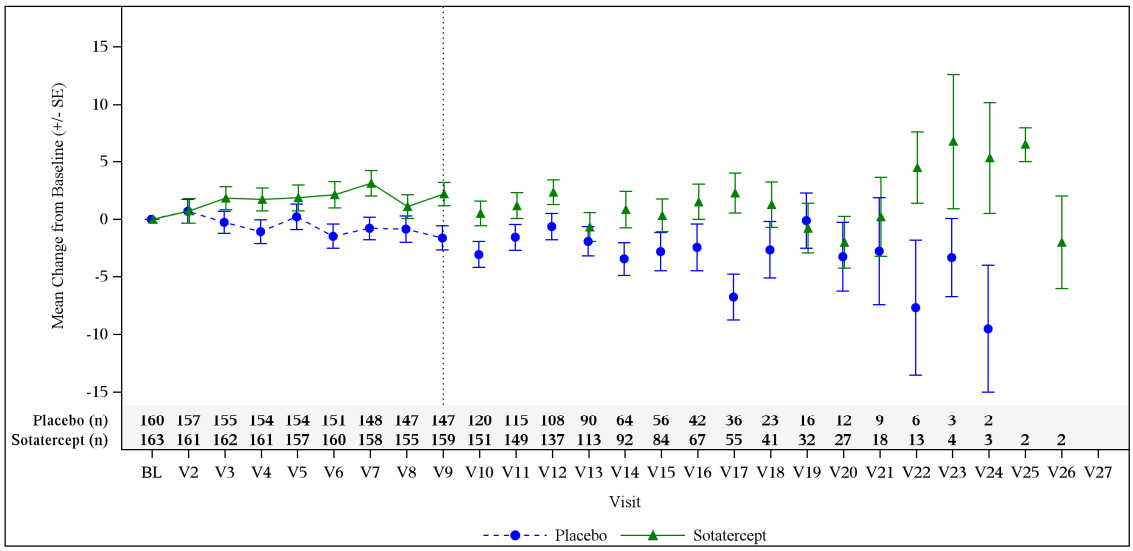
003試験

24週間の二重盲検投与期以降に新たに報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧は、MK-7962群の1例のみであり、003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現割合は、MK-7962群4.3%（7/163例）、プラセボ群0.6%（1/160例）となった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.19］。新たに報告され AEOI 血圧上昇及び高血圧は、関連なしと判定された PT 高血圧であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.20］。いずれの投与群でも、報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧には、重篤と判定された事象、投与中止に至った事象はなかった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.14、Table 14.3.12、16.2.7.1.1 項］。

収縮期血圧の Week 24/Visit 9時点のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群 2.2 mmHg、プラセボ群-1.6 mmHg（以下同順）、拡張期血圧の Week 24/Visit 9時点のベースラインからの変化量の平均値は、4.9 mmHg、-0.6 mmHg であった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、Week 24/Visit 9以降の Visit でも、プラセボ群と比較して MK-7962群で若干高い結果が観察された［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.22] [図2.7.4-3] [図2.7.4-4]。

図 2.7.4-3　　収縮期血圧の経時的なベースラインからの変化量（003 試験）

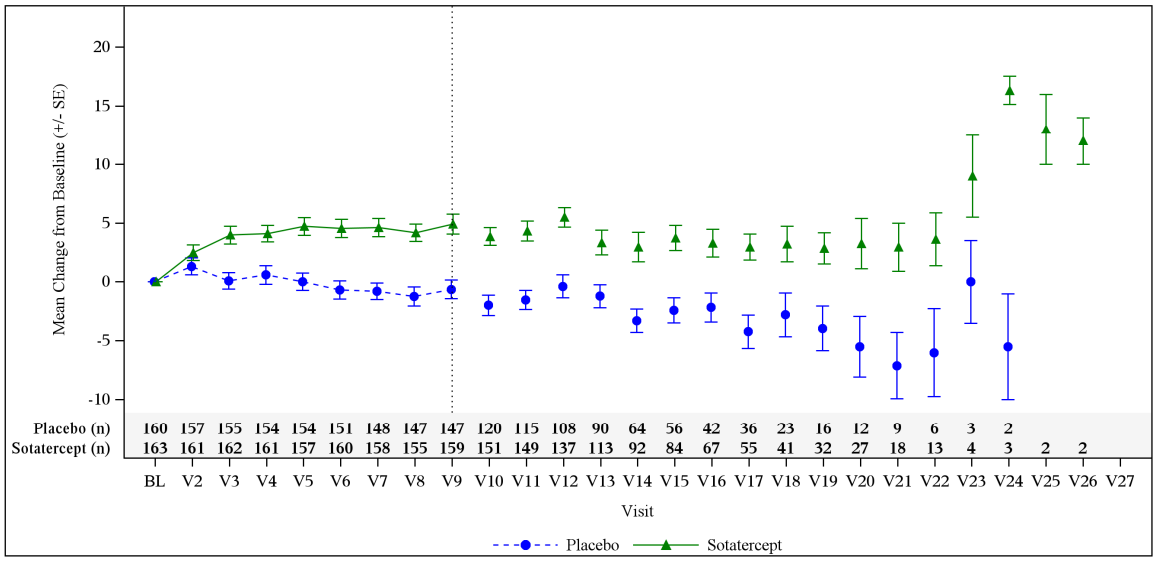
Systolic Blood Pressure (mmHg)



[5.3.5.1.3: P003] Figure 14.3.2

図 2.7.4-4　　拡張期血圧の経時的なベースラインからの変化量（003 試験）

Diastolic Blood Pressure (mmHg)



[5.3.5.1.3: P003] Figure 14.3.2

収縮期血圧及び拡張期血圧に関して事前に規定したベースラインからの変化量の基準（収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg、収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>40 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>10 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg）に合致した被験者の割合は、

いずれの区分に関しても、Week 24/Visit 9以降の Visit でも、両投与群で低く、概して類似していた［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.23］。また、高血圧に関する CTCAE-Grade がベースラインから投与後に Grade 3に悪化した被験者の割合は、プラセボ群より MK-7962群で数値的に高く、発現割合は MK-7962群9.2%（15/163例）、プラセボ群4.4%（7/160例）となった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.24］。

併合 B

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで

  003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までの、併合 B における AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現割合は5.9%（19/321例）であった[表 2.7.4-26]。報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧は、PT 高血圧［5.0%（16/321例）］、PT 拡張期血圧上昇、PT 血圧上昇及び PT 不安定高血圧［各0.3%（1/321例）］であり［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.13］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 高血圧［1.6%（5/321例）］であった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.3］。また、報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧には、休薬に至った事象が4例いたが（いずれも PT 高血圧）、重篤と判定された事象、投与中止及び減量に至った事象はなかった［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.4、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.8、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.9、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.10、Table 5.3.5.3.3-pah: 9-2.1.5］。

- 003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）まで

  003試験の終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までの、併合 B における AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現割合は4.6%（20/431例）であった[表 2.7.4-26]。

  報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧は、PT 高血圧［3.7%（16/431例）］、PT 血圧上昇［0.5%（2/431例）］、PT 拡張期血圧上昇及び PT 不安定高血圧［各0.2%（1/431例）］であり［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 46］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 高血圧［1.2%（5/431例）］及び PT 血圧上昇［0.2%（1/431例）］であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 35］。また、報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧には、減量に至った事象が1例（PT 血圧上昇）いたが、重篤と判定された事象、投与中止に至った事象はいなかった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 39、Table 2.7.4-SUR: 43、Table 2.7.4-SUR: 44］。

- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）まで

  003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までの、併合 B における AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現割合は6.0%（26/431例）であった[表 2.7.4-26]。報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧は、PT 高血圧［4.2%（18/431例）］、PT 血圧上昇

［1.2%（5/431例）］、PT 拡張期血圧上昇及び PT 不安定高血圧［各0.2%（1/431例）］であり［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR: 17］、このうち治験薬との関連ありと判定された事象は、PT 高血圧［1.2%（5/431 例）］及び PT 血圧上昇［0.9%（4/431 例）］であった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR: 18］。また、報告された AEOI 血圧上昇及び高血圧には、重篤と判定された事象及び減量に至った事象は各1例（PT 血圧上昇）報告されたが、投与中止に至った事象はなかった［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 23、Table 2.7.4-SUR2: 22、Table 2.7.4-SUR2: 31］。

併合 B における事象発現までの観察人年で調整した AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現率（95% CI）は、上記3つのカットオフ時点でも、併合 A における24週間の二重盲検投与期での MK-7962群全体の発現率［7.4/100人年（3.2. 14.6）］を上回ることはなく、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった[表 2.7.4-26]。

収縮期血圧及び拡張期血圧に関して事前に規定したベースラインからの変化量の基準（収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg、収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>40 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>10 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg）のいずれについても、併合 A における24週間の二重盲検投与期に合致した被験者の割合より、併合 B における003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）までに合致した被験者の割合は数値的に高く、それ以降のデータカットオフ時でも MK-7962投与による血圧増加が認められた[表 2.7.4-27]。

表 2.7.4-27　投与後最大値に基づく収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（併合 A 及び併合 B）

	n (%)				
	併合 A ベースラインから Week24まで		併合 B MK-7962群全体† MK-7962累積投与期間		
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	2022/08/26 (N=321)	2022/12/06 (N=431)	2023/11/08 (N=431)
Change from baseline SBP > 20 mmHg and SBP >= 140 mmHg	12 (6.3)	24 (10.1)	55 (17.1)	62 (14.4)	90 (20.9)
Change from baseline SBP > 40 mmHg and SBP >= 140 mmHg	3 (1.6)	5 (2.1)	16 (5.0)	20 (4.6)	29 (6.7)
Change from baseline DBP > 10 mmHg and DBP >= 90 mmHg	17 (8.9)	32 (13.5)	77 (24.0)	98 (22.7)	136 (31.6)
Change from baseline DBP > 20 mmHg and DBP >= 90 mmHg	9 (4.7)	12 (5.1)	43 (13.4)	54 (12.5)	85 (19.7)

SBP = Systolic blood pressure; DBP = Diastolic blood pressure.
Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
N = total number of participants randomized. n = number of participants in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100, except where noted.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Column (2022/08/26) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA and the ongoing STE.LLAR, SOTERIA study with data cut of 26-Aug-2022. Column (2022/12/06) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 6-Dec-2022. Column (2023/11/08) Cumulative includes the same set of completed studies as (2022/12/06) Cumulative but with new data cut from SOTERIA of 8-Nov-2023.
† Overall Sotatercept includes all participants who were treated with at least one dose of Sotatercept.
In PULSAR, aligned baseline is the latest pre-dose assessment obtained on or before CYCLE 1 DAY 1 for the continued Sotatercept treatment group and is the assessment obtained on CYCLE 9 DAY 1 for the Placebo-crossed treatment group.
In STELLAR Placebo, the baseline is the latest pre-dose assessment obtained on or before VISIT 1. For STELLAR continued Sotatercept treatment and Placebo-crossed treatment at rollover, aligned baseline is the last measurement before Sotatercept treatment.
[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 7-1.1.1、[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 47、[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 11

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象等を発現した症例の叙述は、004試験で発現した事象を除き、各試験の CSR に記載した［[5.3.5.1.1: P001] [5.3.5.2.1: P002] [5.3.5.1.2: P003V01] [5.3.5.1.3: P003]又は[5.3.5.2.3: P020V01]の16.2.7.2 項］。004試験において、これらの事象を発現又は前回のデータカットオフ以降に情報が更新された症例の叙述は[5.3.5.3.7: SUR1_N] [5.3.5.3.9: SUR2_N]に示す。なお、004試験では、親試験から004試験への移行時に、004試験用の被験者番号が新たに付与され、この番号をもとに被験者が管理された。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

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

2.7.4.3.1 血液学的検査

ヘモグロビン及び血小板数に関する評価結果は、[2.7.4.2.1.5.1.2 項]に示す。

003試験

003試験では、ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群の方が、プラセボ群より高かった。プラセボ群では、ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインからの経時的な変化量に関して注目すべき点は認められなかった。一方、MK-7962群では、ヘマトクリット値が、ベースラインから治験薬の初回投与後来院時点（Week 3/Visit 2）で2.68%増加し、Week 9/Visit 4までにさらに若干増加し（3.82%）、その後は、Week 48/Visit 17までの期間、概して安定していた（Week 24/Visit 9: 4.20%, Week 48/Visit 17: 3.99%）［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.34］。また、赤血球数に関しても、MK-7962群では、ベースラインから治験薬の初回投与後来院時点（Week 3/Visit 2）で0.3 × 10^{12}/L 増加し、Week 9/Visit 4までにさらに若干増加し（0.4 × 10^{12}/L）、Week 48/Visit 17までの期間、概して安定していた（Week 48/Visit 17: 0.4 × 10^{12}/L）［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.34］。また、いずれの投与群でも、白血球数のベースラインからの変化量に注目すべきものはなかった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.34］。Week 60/Visit 21以降は、評価可能な例数が減少するため、結果の解釈には限界がある。

001試験

001試験において観察されたヘマトクリットのベースラインからの変化量の平均値は、003試験において観察されたものと概して一致していた。その他の血液学的検査項目については、ベースラインからの変化量の平均値に顕著な経時的変化は認められなかった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.4.7、Table 14o.3.4.7］。

002試験

002試験において観察されたヘマトクリットのベースラインからの変化量の平均値は003試験において観察されたものと概して一致していた。その他の血液学的検査項目については、ベースラインからの変化量の平均値に顕著な経時的変化は認められなかった［[5.3.5.2.1: P002] Table 14.3.4.1.1］。

020試験

020試験のヘマトクリットのベースラインからの変化量の平均値は、Week 24時点で3.7%、

Week 54時点で4.1%であった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-43、Figure 6.1-11、Figure 6.1-12］。また、赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は Week 24時点で0.6×10^{12}/L、Week 54時点で0.7×10^{12}/L であった。

2.7.4.3.2　血液生化学検査

003試験

003試験では、血生化学検査項目のベースラインから Week 24/Visit 9までの変化量（平均値）の経時的推移、ベースラインの CTCAE-Grade から Week 24/Visit 9までの期間の最も重い Grade への変動に関して、MK-7962群とプラセボ群間で顕著な差は認められなかった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.37、Table 14.3.36.a］。Week 24/Visit 9以降も、ベースラインからの変化量（平均値）の経時的推移、ベースラインの CTCAE-Grade から最も重い Grade への変動に関して、MK-7962群とプラセボ群間で顕著な差は認められなかった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.37、Table 14.3.36］。

001試験

001試験では、試験期間を通して、血生化学検査項目のベースラインからの変化量（平均値）の経時的推移に顕著な変動は認められなかった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.4.8、Table 14.3.4.5、Table 14o.3.4.8、Table 14o.3.4.5］。

002試験

002試験では、試験期間を通して、血生化学検査項目のベースラインからの変化量（平均値）の経時的推移に顕著な変動は認められなかった［[5.3.5.2.1: P002] Table 14.3.4.1.2、Table 14.3.4.2.3］。

020試験

020試験では、血生化学検査項目のベースラインから Week 54/Visit 20までの変化量（平均値）の経時的推移に顕著な変動は認められなかった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-45、Figure 6.1-13、Figure 6.1-14］。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

020試験及び併合 A 及び併合 B に含めた個々の PAH 試験について、バイタルサインを評価した。なお、収縮期血圧及び拡張期血圧に関する評価結果は、[2.7.4.2.1.5.1.2.4 項]に示す。

003試験

003試験では、試験期間を通して、収縮期血圧及び拡張期血圧以外のバイタルサイン（脈拍数、呼吸数、体温、体重、BMI）のベースラインからの変化量（平均値）の経時的推移に関して、顕著な変動は認められなかった［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.3.22、Figure 14.3.1、Figure 14.3.2］［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.22、Figure 14.3.1、Figure 14.3.2］。

001試験

001試験では、試験期間を通して、バイタルサインのベースラインからの変化量（平均値）の経時的推移に顕著な変動は認められなかった［[5.3.5.1.1: P001] Table 14.3.4.10、Table 14o.3.4.10、Figure 14.3.4.10、 Figure 14.3.4.10.b、Figure 14o.3.4.10、Figure 14o.3.4.10.b］。

002試験

002試験では、試験期間を通して、バイタルサインのベースラインからの変化量（平均値）の経時的推移に顕著な変動は認められなかった［[5.3.5.2.1: P002] Table 14.3.5、Figure 14.3.4.1、Figure 14.3.4.2］。

020試験

020試験では、バイタルサインのベースラインから Week 54/Visit 20までの変化量（平均値）の経時的推移に顕著な変動は認められなかった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-48、Figure 6.1-15、Figure 6.1-16］。

2.7.4.4.2　身体的所見

001試験、002試験、003試験及び020試験では身体的所見の評価の際に確認された臨床的に意味のある異常は、有害事象として報告された。

2.7.4.4.3　安全性に関する他の観察項目

2.7.4.4.3.1　心電図

020試験、003試験、並びに併合 A 及び併合 B について心電図を評価した。

003試験

003試験の試験期間を通して、心電図に異常所見が認められた被験者並びに所見が悪化した被験者の割合は、MK-7962群とプラセボ群で同程度であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.25、Table

14.3.26、Table 14.3.27]。心電図所見が悪化した被験者の割合は、Week 24/Visit 9時点で MK-7962群2.5%（4/158例）、プラセボ群3.4%（5/147例）であった［[5.3.5.1.3: P003] Table 14.3.25]。

020試験

020試験では、注目すべき心電図所見は認められなかった［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-52、Table 6.1-53、Table 6.1-54、Table 6.1-55、Table 6.1-56］。

併合 A 及び併合 B

併合 A では、事前に規定した投与後の QTcF 間隔に関する基準に合致した被験者の割合は、プラセボ群全体と MK-7962群全体で概して類似していた[表 2.7.4-28]。また、併合 B の MK-7962群全体では、いずれのデータカットオフ時点でも、投与後に QTcF 間隔> 500 msec となった被験者の割合は低く、同程度であった[表 2.7.4-28]。

表 2.7.4-28　事前に規定した、投与後 QTcF 間隔に関する基準に合致した被験者数（%）（併合 A 及び併合 B）

	n (%)				
	併合 A ベースラインから Week24まで		併合 B MK-7962群全体† MK-7962累積投与期間		
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	2022/08/26 (N=321)	2022/12/06 (N=431)	2023/11/08 (N=431)
Post-Baseline QTcF Interval > 450 msec	62 (32.3)	58 (24.5)	94 (29.3)	106 (24.6)	134 (31.1)
Post-Baseline QTcF Interval > 480 msec	12 (6.3)	8 (3.4)	17 (5.3)	20 (4.6)	25 (5.8)
Post-Baseline QTcF Interval > 500 msec	4 (2.1)	1 (0.4)	3 (0.9)	5 (1.2)	8 (1.9)
QTcF Interval Increase from Baseline by >= 30 msec	20 (10.4)	20 (8.4)	48 (15.0)	57 (13.2)	67 (15.5)
QTcF Interval Increase from Baseline by >= 60 msec	4 (2.1)	4 (1.7)	10 (3.1)	12 (2.8)	13 (3.0)

Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.
Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Column (2022/08/26) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA and the ongoing STE.LLAR, SOTERIA study with data cut of 26-Aug-2022. Column (2022/12/06) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 6-Dec-2022. Column (2023/11/08) Cumulative includes the same set of completed studies as (2022/12/06) Cumulative but with new data cut from SOTERIA of 8-Nov-2023.
† 併合 B の MK-7962群全体のうち、001試験で主要投与期に MK-7962群に割付けられ、延長投与期も MK-7962を継続して投与した被験者では CYCLE 1 DAY1以前に得られた直近のデータ、001試験で主要投与期にプラセボ群に割付けられ、延長投与期に MK-7962投与に移行した被験者では Week24/CYCLE 9 DAY 1に得られたデータをベースライン値（aligned baseline）として取り扱った。また、併合 B の MK-7962群全体のうち、003試験でプラセボ群に割付けられた被験者では、003試験の Visit 1以前に得られた直近のデータを投与前値として取り扱った。
Source: ［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 8-1.1.1］［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 49］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 12］

2.7.4.4.3.2　免疫原性

一般的に、蛋白製剤は免疫原性を有する可能性がある。融合蛋白製剤である MK-7962の免疫原性を評価するため、MK-7962の臨床開発では血清中の ADA、ADA 陽性試料の抗体価及び NAb 活性を測定した。非日本人 PAH 患者を対象とした001試験、002試験及び003試験、並びに日本人 PAH 患者を対象とした020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回以上の ADA 結果が得られた被験者を評価可能被験者とし、免疫原性の評価に含めた（001試験104例、002試験21例、003試験162例、020試験46例）［001試験、002試験及び003試験：[5.3.5.3.2: ISI] Table 8、020試験[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.2-2］[2.7.2.4.1 項]。

003試験の24週間の二重盲検投与期終了時点では、MK-7962投与後の ADA データを有する被験者の42/163例（25.8%）で ADA が発現し、このうち11例（6.7%）は NAb 陽性であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 50］。ADA 発現時期の中央値は1回目投与の3.29週間後であり、その ADA 反応は、ADA 陽性例の54.8%で一過性であった（持続期間の中央値：6.0週間）［[5.3.5.3.2: ISI] Table 16、Table 17］。また、ADA 抗体価は、NAb 陽性例と NAb 陰性例で同程度であり、NAb 活性と相関しなかった［[5.3.5.3.2: ISI] 7.4.3 項］。更に、003試験では、ADA の発現割合は、24週間の二重盲検投与期終了時点と試験終了時点（治験薬の曝露期間の中央値：313.0日間）で同程度であり、ADA 陽性例に占める NAb 陽性例の割合も両評価期間で同程度であった［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 50］。また、ADA 反応は ADA 陽性例の半数以上で一過性のものであり［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 51］、ADA 抗体価は、各 visit で概ね一貫していた［[5.3.5.3.2: ISI] Figure 8］。

003試験の終了時点で、免疫原性関連事象［過敏症（SMQ）、アナフィラキシー反応（SMQ）及び投与部位反応（HLGT）］の発現割合に関して MK-7962の ADA が及ぼす影響を評価した結果、ADA 陽性／NAb 陰性、ADA 陽性／NAb 陽性、ADA 陰性の被験者間で、臨床的に意味のある差は認められなかった[表 2.7.4-29]。

表 2.7.4-29　免疫原性関連の安全性事象の発現割合（ADA が及ぼす影響）（003 試験）

Summary of Selected Safety Events Observed by ADA Status
STELLAR - All Sotatercept Treated Participants
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

			Non-treatment emergent positive			ADA Positive [a]		
Selected Safety Events	Placebo (N=160)	Negative (N=117)	NAb negative (N=1)	NAb positive (N=1)	Total (N=2)	NAb negative (N=32)	NAb positive (N=12)	Total (N=44)
Total number of participants with selected safety events	18 (11.3)	30 (25.6)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	9 (28.1)	5 (41.7)	14 (31.8)
Hypersensitivity-like reactions	18 (11.3)	23 (19.7)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	9 (28.1)	3 (25.0)	12 (27.3)
Anaphylactic reactions SMQ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity SMQ	18 (11.3)	23 (19.7)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	9 (28.1)	3 (25.0)	12 (27.3)
HLGT: Administration site reactions (related to sotatercept)	0 (0.0)	12 (10.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	2 (6.3)	3 (25.0)	5 (11.4)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period.
N = Total number of evaluable participants. n = number of participants in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. SMQ = Standardized MedDRA query
[a] ADA positive includes both Treatment emergent positive and Treatment boosted positive.
STELLAR Placebo participants were excluded from all ADA categories: Negative, Non-treatment emergent positive, and ADA Positive.
STELLAR = Study 003

Source: [SUR: adam-adbase3c; adae3cum]

Source:［[5.3.5.3.6: SUR1] Table 2.7.4-SUR: 23］

020試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2024年3月12日）までに MK-7962 投与後の ADA データを有する被験者のうち、18/46例（39.1%）で ADA が発現し、このうち6例（13.0%）は NAb 陽性であった［[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.2.2-2］。評価対象例数が限られているため解釈には注意が必要であるが、免疫原性関連事象［過敏症（SMQ）、アナフィラキシー反応（SMQ）及び投与部位反応（HLGT）］の発現割合に臨床的に意味のある ADA の影響は認められなかった[表 2.7.4-30]。

表 2.7.4-30　免疫原性関連の安全性事象の発現割合（ADA が及ぼす影響）（020 試験）

Participants With Selected Adverse Events of Hypersensitivity-Like Reactions and Administration Site Reactions (Related to Sotatercept) by ADA Status
(Incidence > 0% in Any Column)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Negative		Positive			
			NAb negative		NAb positive	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	28		12		6	
with one or more selected adverse events	6	(21.4)	4	(33.3)	3	(50.0)
with no selected adverse events	22	(78.6)	8	(66.7)	3	(50.0)
Hypersensitivity-like reactions	**6**	**(21.4)**	**1**	**(8.3)**	**3**	**(50.0)**
Hypersensitivity SMQ	6	(21.4)	1	(8.3)	3	(50.0)
HLGT: Administration site reactions (related to sotatercept)	**0**	**(0.0)**	**3**	**(25.0)**	**0**	**(0.0)**

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
ADA positive includes both treatment emergent positive and treatment boosted positive.
MedDRA version 27.0
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source: [P020V01MK7962: adam-adsl; adae]
[5.3.5.2.3: P020V01] Table 14.5.2-4

001試験及び002試験を併合すると、MK-7962の投与を受けた患者13/125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] Table 13］。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[2.7.2.4.1 項]。第Ⅱ相試験（001試験及び002試験）では、ADA 陽性例と ADA 陰性例で免疫原性関連事象［過敏症（SMQ）、アナフィラキシー反応（SMQ）及び投与部位反応（HLGT）］の発現割合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] Table 20］。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

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

2.7.4.5.1.1 年齢

併合 A［24週間の二重盲検投与期（ベースラインから Week 24まで)］には、18歳以上65歳未満の被験者356例、65歳以上の被験者73例が含まれた[表 2.7.4-31]。重篤な有害事象の発現割合は、両投与群とも、65歳未満の被験者より65歳以上の被験者の方が高く、MK-7962群全体では65歳未満 11.8%（23/195例）、65歳以上28.6%（12/42例）（以下同順）、プラセボ群全体では16.1%（26/161例)、41.9%（13/31例）であった。また、いずれの年齢区分でも、重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962群全体より、プラセボ群全体の方が高かった。AEOI 出血事象の発現割合は、プラセボ群全体では年齢区分間に明らかな差は認められなかったが［65歳未満14.3%（23/161例)、65歳以上16.1%（5/31例)］、MK-7962群全体では65歳未満の被験者［18.5%（36/195例)］より65歳以上の被験者［31.0%（13/42例)］の方が高かった。なお、特定の PT（鼻出血、喀血、歯肉出血など）の各年齢区分での発現例数は少ないものの、MK-7962群全体ではいずれの PT の発現割合も年齢区分間で明らかな差は認められなかった。また、MK-7962の年齢区分別の安全性評価に関して、この他に注目すべき所見は認められなかった。

併合 B には、18歳以上65歳未満の被験者269例、65歳以上の被験者52例が含まれた[表 2.7.4-31]。併合 A より MK-7962の曝露期間が長期間であった併合 B における年齢区分別の MK-7962の安全性評価の結果は、併合 A で観察されたものと概して一貫していた。

表 2.7.4-31　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B、年齢区分別）

	年齢区分	n (%)			
		18歳以上65歳未満		65歳以上	
24週間の二重盲検投与期（併合 A）		Placebo (N=161)	MK-7962 (N=195)	Placebo (N=31)	MK-7962 (N=42)
	有害事象	144 (89.4)	167 (85.6)	25 (80.6)	35 (83.3)
	重篤な有害事象	26 (16.1)	23 (11.8)	13 (41.9)	12 (28.6)
	投与中止に至った有害事象	6 (3.7)	7 (3.6)	5 (16.1)	2 (4.8)
	AESI／AEOI	61 (37.9)	91 (46.7)	12 (38.7)	23 (54.8)
	AEOI 出血事象	23 (14.3)	36 (18.5)	5 (16.1)	13 (31.0)
	PT 鼻出血‡	4 (2.5)	24 (12.3)	0	5 (11.9)
	PT 歯肉出血‡	1 (0.6)	4 (2.1)	0	1 (2.4)
	PT 貧血‡	5 (3.1)	2 (1.0)	2 (6.5)	3 (7.1)
	PT 喀血‡	2 (1.2)	3 (1.5)	0	0
	AEOI 血圧上昇及び高血圧	2 (1.2)	7 (3.6)	1 (3.2)	1 (2.4)
	AEOI ヘモグロビン増加	0	14 (7.2)	0	4 (9.5)
	AESI 毛細血管拡張症	4 (2.5)	15 (7.7)	1 (3.2)	2 (4.8)
	AEOI 血小板減少症	3 (1.9)	11 (5.6)	1 (3.2)	6 (14.3)
	血液学的検査パラメータ				
	ヘモグロビン>2.0 g/dL 増加（かつ男性では >17.5 g/dL、女性では >16 g/dL）	1 (0.6)	65 (33.3)	0 (0.0)	13 (31.0)
	血小板数 < 50,000/mm^3	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.4)
累積投与期間（併合 B）†		Overall MK-7962 (N=269)		Overall MK-7962 (N=52)	
	有害事象	243 (90.3)		45 (86.5)	
	重篤な有害事象	65 (24.2)		24 (46.2)	
	投与中止に至った有害事象	17 (6.3)		3 (5.8)	
	AESI／AEOI	179 (66.5)		36 (69.2)	
	AEOI 出血事象	93 (34.6)		29 (55.8)	
	PT 鼻出血‡	53 (19.7)		12 (23.1)	
	PT 歯肉出血‡	12 (4.5)		1 (1.9)	
	PT 貧血‡	12 (4.5)		8 (15.4)	
	PT 喀血‡	10 (3.7)		1 (1.9)	
	AEOI 血圧上昇及び高血圧	15 (5.6)		4 (7.7)	
	AEOI ヘモグロビン増加	42 (15.6)		5 (9.6)	
	AESI 毛細血管拡張症	52 (19.3)		3 (5.8)	
	AEOI 血小板減少症	26 (9.7)		7 (13.5)	
	血液学的検査パラメータ				
	ヘモグロビン>2.0 g/dL 増加（かつ男性では >17.5 g/dL、女性では >16 g/dL）	126 (46.8)		20 (38.5)	
	血小板数 < 50,000/mm^3	7 (2.6)		1 (1.9)	

† 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで
‡ 併合 B 全体で10例以上に報告された出血事象（PT）のみを示す。より詳細な情報は、以下の原資料を参照。
Source: 併合 A：[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.2.a、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.4.a、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.8.a、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.13.a、Table 5.3.5.3.3-pah:6-1.1.3.a、併合 B：[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.2.a、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.4.a、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.8.a、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.13.a、Table 5.3.5.3.3-pah: 6-2.1.3.a

2.7.4.5.1.2 性別

併合 A では、安全性評価の結果に性別による明らかな差は認められなかった[表 2.7.4-32]。治験薬の曝露が併合 A より長期間であった併合 B でも、性別による MK-7962の安全性評価の結果は、併合 A で観察されたものと概して一貫していた[表 2.7.4-32]。

表 2.7.4-32 有害事象の要約（併合 A 及び併合 B、性別）

	性別	n (%)			
		男性		女性	
24週間の二重盲検投与期（併合 A）		Placebo (N=39)	MK-7962 (N=42)	Placebo (N=153)	MK-7962 (N=195)
	有害事象	31 (79.5)	27 (64.3)	138 (90.2)	175 (89.7)
	重篤な有害事象	10 (25.6)	3 (7.1)	29 (19.0)	32 (16.4)
	投与中止に至った有害事象	3 (7.7)	3 (7.1)	8 (5.2)	6 (3.1)
	AESI／AEOI	12 (30.8)	15 (35.7)	61 (39.9)	99 (50.8)
	AEOI 出血事象	4 (10.3)	6 (14.3)	24 (15.7)	43 (22.1)
	PT 鼻出血‡	0	6 (14.3)	4 (2.6)	23 (11.8)
	PT 歯肉出血‡	0	1 (2.4)	1 (0.7)	4 (2.1)
	PT 貧血‡	1 (2.6)	0	6 (3.9))	5 (2.6)
	PT 喀血‡	0	0	2 (1.3)	3 (1.5)
	AEOI 血圧上昇及び高血圧	0	1 (2.4)	3 (2.0)	7 (3.6)
	AEOI ヘモグロビン増加	0	3 (7.1)	0	15 (7.7)
	AESI 毛細血管拡張症	0	2 (4.8)	5 (3.3)	15 (7.7)
	AEOI 血小板減少症	0	2 (4.8)	4 (2.6)	15 (7.7)
	血液学的検査パラメータ				
	ヘモグロビン>2.0 g/dL 増加（かつ男性では >17.5 g/dL、女性では >16 g/dL）	0 (0.0)	13 (31.0)	1 (0.7)	65 (33.3)
	血小板数 < 50,000/mm^3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
累積投与期間（併合 B）†		Overall MK-7962 (N=61)		Overall MK-7962 (N=260)	
	有害事象	45 (73.8)		243 (93.5)	
	重篤な有害事象	14 (23.0)		75 (28.8)	
	投与中止に至った有害事象	6 (9.8)		14 (5.4)	
	AESI／AEOI	35 (57.4)		180 (69.2)	
	AEOI 出血事象	18 (29.5)		104 (40.0)	
	PT 鼻出血‡	12 (19.7)		53 (20.4)	
	PT 歯肉出血‡	1 (1.6)		12 (4.6)	
	PT 貧血‡	2 (3.3)		18 (6.9)	
	PT 喀血†	2 (3.3)		9 (3.5)	
	AEOI 血圧上昇及び高血圧	3 (4.9)		16 (6.2)	
	AEOI ヘモグロビン増加	9 (14.8)		38 (14.6)	
	AESI 毛細血管拡張症	6 (9.8)		49 (18.8)	
	AEOI 血小板減少症	6 (9.8)		27 (10.4)	
	血液学的検査パラメータ				
	ヘモグロビン>2.0 g/dL 増加（かつ男性では >17.5 g/dL、女性では >16 g/dL）	22 (36.1)		124 (47.7)	
	血小板数 < 50,000/mm^3	0 (0.0)		8 (3.1)	

† 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで
‡ 併合 B 全体で10例以上に報告された出血事象（PT）のみを示す。より詳細な情報は、以下の原資料を参照。
Source: 併合 A：[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.2.b、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.4.b、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.8.b、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.13.b、Table 5.3.5.3.3-pah:6-1.1.3.b、併合 B：[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.2.b、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.4.b、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.8.b、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.13.b、Table 5.3.5.3.3-pah:6-2.1.3.b

2.7.4.5.1.3 人種

併合 A には、白人被験者386例（MK-7962群全体215例、プラセボ群全体171例、以下同順）、非白人被験者35例（16例、19例）が含まれる。非白人被験者の被験者数が少ないことから、結果の解釈には留意が必要であるものの、白人被験者と非白人被験者の安全性プロファイルは概して類似していた[表 2.7.4-33]。また、MK-7962の曝露が併合 A より長期間であった併合 B（白人被験者288例、非白人被験者25例）においても、人種による MK-7962の安全性評価の結果は、併合 A で観察されたものと概して一貫していた[表 2.7.4-33]。

日本人 PAH 患者46例に MK-7962を Q3W で皮下投与した第Ⅲ相、非盲検、非対照試験（020試験）[2.7.4.2項] [2.7.4.3項] [2.7.4.4項]で 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（MK-7962の曝露期間の中央値：421.5日間）[2.7.4.1.2.3.1 項]に確認された MK-7962の安全性プロファイル並びに日本人健康被験者20例に MK-7962を単回皮下投与した第 I 相試験（019試験）[2.7.4.1.1.2.1 項]で確認された MK-7962の安全性プロファイルからは、日本人に特有な安全性上の懸念は認められなかった。

表 2.7.4-33　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B、人種別）

	人種	n (%)			
		白人		非白人	
		Placebo (N=171)	MK-7962 (N=215)	Placebo (N=19)	MK-7962 (N=16)
24週間の二重盲検投与期（併合 A）	有害事象	149 (87.1)	181 (84.2)	19 (100.0)	15 (93.8)
	重篤な有害事象	32 (18.7)	33 (15.3)	7 (36.8)	2 (12.5)
	投与中止に至った有害事象	10 (5.8)	9 (4.2)	1 (5.3)	0
	AESI／AEOI	65 (38.0)	102 (47.4)	7 (36.8)	9 (56.3)
	AEOI 出血事象	25 (14.6)	43 (20.0)	3 (15.8)	3 (18.8)
	PT 鼻出血‡	4 (2.3)	24 (11.2)	0	2 (12.5)
	PT 歯肉出血‡	1 (0.6)	4 (1.9)	0	0
	PT 貧血‡	5 (2.9)	5 (2.3)	2 (10.5)	0
	PT 喀血‡	2 (1.2)	2 (0.9)	0	1 (6.3)
	AEOI 血圧上昇及び高血圧	3 (1.8)	7 (3.3)	0	1 (6.3)
	AEOI ヘモグロビン増加	0	15 (7.0)	0	2 (12.5)
	AESI 毛細血管拡張症	5 (2.9)	17 (7.9)	0	0
	AEOI 血小板減少症	2 (1.2)	17 (7.9)	2 (10.5)	0
	血液学的検査パラメータ				
	ヘモグロビン>2.0 g/dL 増加（かつ男性では >17.5 g/dL、女性では >16 g/dL）	1 (0.6)	72 (33.5)	0 (0.0)	5 (31.3)
	血小板数 < 50,000/mm^3	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Overall MK-7962 (N=288)		Overall MK-7962 (N=25)	
累積投与期間（併合 B）†	有害事象	260 (90.3)		22 (88.0)	
	重篤な有害事象	85 (29.5)		4 (16.0)	
	投与中止に至った有害事象	20 (6.9)		0	
	AESI／AEOI	192 (66.7)		19 (76.0)	
	AEOI 出血事象	107 (37.2)		11 (44.0)	
	PT 鼻出血‡	56 (19.4)		5 (20.0)	
	PT 歯肉出血‡	11 (3.8)		1 (4.0)	
	PT 貧血‡	20 (6.9)		0	
	PT 喀血‡	10 (3.5)		1 (4.0)	
	AEOI 血圧上昇及び高血圧	16 (5.6)		3 (12.0)	
	AEOI ヘモグロビン増加	41 (14.2)		5 (20.0)	
	AESI 毛細血管拡張症	54 (18.8)		0	
	AEOI 血小板減少症	32 (11.1)		1 (4.0)	
	血液学的検査パラメータ				
	ヘモグロビン>2.0 g/dL 増加（かつ男性では >17.5 g/dL、女性では >16 g/dL）	133 (46.2)		12 (48.0)	
	血小板数 < 50,000/mm^3	7 (2.4)		1 (4.0)	

† 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで
‡ 併合 B 全体で10例以上に報告された出血事象（PT）のみを示す。より詳細な情報は、以下の原資料を参照。
Source: 併合 A：[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.2.c、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.4.c、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.8.c、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.13.c、Table 5.3.5.3.3-pah:6-1.1.3.c、併合 B：[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.2.c、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.4.c、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.8.c、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.13.c、Table 5.3.5.3.3-pah:6-2.1.3.c

2.7.4.5.1.4　BMI

併合 A には、BMI<18.5 kg/m^{2}の区分に15例、18.5 to <25 kg/m^{2}の区分に186例、25 to <30 kg/m^{2}の区分に129例、30 to <40 kg/m^{2}の区分に86例、≥40 kg/m^{2}の区分に13例が含まれる。BMI<18.5 kg/m^{2}の区分及び≥40 kg/m^{2}の区分では評価対象被験者数が少ないことから結果の解釈には留意が必要であるものの、それ以外の BMI 区分では、安全性プロファイルは概して類似していた[表 2.7.4-34]。治験薬の曝露が併合 A より長期間であった併合 B においても、BMI 区分による MK-7962の安全性評価の結果は、併合 A で観察されたものと概して一貫していた[表 2.7.4-34]。

表 2.7.4-34　有害事象の要約（併合 A 及び併合 B、BMI 区分別）

		n (%)									
24週間の二重盲検投与期（併合 A）	BMI (kg/m^2)区分	<18.5		18.5 to <25		25 to <30		30 to <40		≥40	
		Placebo (N=6)	MK-7962 (N=9)	Placebo (N=81)	MK-7962 (N=105)	Placebo (N=59)	MK-7962 (N=70)	Placebo (N=39)	MK-7962 (N=47)	Placebo (N=7)	MK-7962 (N=6)
	有害事象	6 (100.0)	9 (100.0)	74 (91.4)	89 (84.8)	49 (83.1)	59 (84.3)	35 (89.7)	39 (83.0)	5 (71.4)	6 (100.0)
	重篤な有害事象	2 (33.3)	4 (44.4)	16 (19.8)	16 (15.2)	15 (25.4)	8 (11.4)	5 (12.8)	6 (12.8)	1 (14.3)	1 (16.7)
	投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	0	5 (6.2)	5 (4.8)	4 (6.8)	2 (2.9)	1 (2.6)	1 (2.1)	0	1 (16.7)
	AESI／AEOI	3 (50.0)	3 (33.3)	36 (44.4)	51 (48.6)	19 (32.2)	31 (44.3)	11 (28.2)	24 (51.1)	4 (57.1)	5 (83.3)
	AEOI 出血事象	0	1 (11.1)	17 (21.0)	26 (24.8)	8 (13.6)	12 (17.1)	2 (5.1)	9 (19.1)	1 (14.3)	1 (16.7)
	PT 鼻出血‡	0	0	3 (3.7)	15 (14.3)	1 (1.7)	6 (8.6)	0	7 (14.9)	0	1 (16.7)
	PT 歯肉出血‡	0	0	1 (1.2)	1 (1.0)	0	2 (2.9)	0	2 (4.3)	0	0
	PT 貧血‡	0	0	5 (6.2)	3 (2.9)	2 (3.4)	1 (1.4)	0	1 (2.1)	0	0
	PT 喀血‡	0	0	1 (1.2)	3 (2.9)	0	0	1 (2.6)	0	0	0
	AEOI 血圧上昇及び高血圧	0	0	2 (2.5)	1 (1.0)	1 (1.7)	5 (7.1)	0	2 (4.3)	0	0
	AEOI_Hgb 増加	0	1 (11.1)	0	6 (5.7)	0	6 (8.6)	0	4 (8.5)	0	1 (16.7)
	AESI 毛細血管拡張症	0	1 (11.1)	2 (2.5)	7 (6.7)	0	7 (10.0)	2 (5.1)	1 (2.1)	1 (14.3)	1 (16.7)
	AEOI 血小板減少症	0	1 (11.1)	2 (2.5)	7 (6.7)	0	7 (10.0)	2 (5.1)	2 (4.3)	0	0
	血液学的検査パラメータ										
	Hgb>2.0g/dL 増加（男性>17.5 g/dL 女性>16 g/dL）	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	34 (32.4)	1 (1.7)	24 (34.3)	0 (0.0)	15 (31.9)	0 (0.0)	3 (50.0)
	血小板数 <50,000/mm^3	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
累積投与期間（併合 B）†		Overall MK-7962 (N=14)		Overall MK-7962 (N=140)		Overall MK-7962 (N=91)		Overall MK-7962 (N=67)		Overall MK-7962 (N=9)	
	有害事象	13 (92.9)		122 (87.1)		85 (93.4)		61 (91.0)		7 (77.8)	
	重篤な有害事象	5 (35.7)		37 (26.4)		25 (27.5)		20 (29.9)		2 (22.2)	
	投与中止に至った有害事象	1 (7.1)		10 (7.1)		3 (3.3)		5 (7.5)		1 (11.1)	
	AESI／AEOI	5 (35.7)		96 (68.6)		63 (69.2)		44 (65.7)		7 (77.8)	
	AEOI 出血事象	2 (14.3)		61 (43.6)		33 (36.3)		24 (35.8)		2 (22.2)	
	PT 鼻出血‡	0		30 (21.4)		19 (20.9)		15 (22.4)		1 (11.1)	
	PT 歯肉出血‡	0		6 (4.3)		4 (4.4)		3 (4.5)		0	
	PT 貧血‡	0		9 (6.4)		7 (7.7)		3 (4.5)		1 (11.1)	
	PT 喀血‡	0		5 (3.6)		4 (4.4)		2 (3.0)		0	
	AEOI 血圧上昇及び高血圧	0		4 (2.9)		9 (9.9)		6 (9.0)		0	
	AEOI_Hgb 増加	1 (7.1)		18 (12.9)		15 (16.5)		11 (16.4)		2 (22.2)	
	AESI 毛細血管拡張症	3 (21.4)		26 (18.6)		17 (18.7)		7 (10.4)		2 (22.2)	
	AEOI 血小板減少症	1 (7.1)		14 (10.0)		13 (14.3)		5 (7.5)		0	
	血液学的検査パラメータ										
	Hgb>2.0g/dL 増加（男性>17.5 g/dL 女性>16 g/dL）	4 (28.6)		66 (47.1)		40 (44.0)		30 (44.8)		6 (66.7)	
	血小板数 <50,000/mm^3	1 (7.1)		2 (1.4)		2 (2.2)		3 (4.5)		0 (0.0)	

† 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2022年8月26日）まで
‡ 併合 B 全体で10例以上に報告された出血事象（PT）のみを示す。より詳細な情報は、以下の原資料を参照。
Source: 併合 A：[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.2.d、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.4.d、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.8.d、Table 5.3.5.3.3-pah:5-1.1.13.d、Table 5.3.5.3.3-pah:6-1.1.3.d、併合 B：[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.2.d、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.4.d、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.8.d、Table 5.3.5.3.3-pah:5-2.1.13.d、Table 5.3.5.3.3-pah:6-2.1.3.d

C Confidential

2.7.4.5.2　外因性要因

MK-7962の臨床試験では、外因性要因が MK-7962の安全性に及ぼす影響を評価していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

MK-7962と他剤との薬物相互作用試験は実施していない。薬物相互作用試験を実施しなかった理由は、[2.4 項] [2.7.2.3.5.1 項]を参照。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠女性における MK-7962の使用に関して、薬剤関連性の重大な先天性欠損や自然流産のリスクついての利用可能なデータはない。003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後までの累積投与期間（データカットオフ：2023年11月8日）に併合 B に含めた臨床試験で報告された妊娠は、003試験の MK-7962群で1例（稽留流産、中等度、重篤、関連なし）及びプラセボ群で1例［流産（経口避妊薬服用による人工妊娠中絶）、重度、非重篤、関連なし）のみであり、また、日本人を対象とした臨床試験（019試験、020試験）では、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）までに妊娠の報告はなかった。ただし、動物試験の結果からは、MK-7962を妊婦に投与した場合、着床後胚損失や胎児への影響を引き起こす可能性が示唆されているため、妊婦には、MK-7962投与による胎児への潜在的リスクについて助言すること。

ヒト母乳中への MK-7962の移行、母乳で育てられている乳児への影響及び母乳産生への影響に関するデータはない。MK-7962が母乳中に移行するか否かは不明であるため、授乳中の母親への MK-7962の使用は避けること。

2.7.4.5.5　過量投与

MK-7962の過量投与に対する特定の管理経験はない。

最大投与量として1.0 mg/kg を8例に投与した010試験において、ヘモグロビン及びヘマトクリットの増加を伴う、持続性かつ進行性の高血圧が、重篤な有害事象として1例の被験者から報告された。この重篤な有害事象の発現により、当該試験のすべての被験者に対する治験薬の投与を中止することとなり、また、治験薬の増量計画は中止となった[2.7.4.1.1.2.1 項]。

MK-7962の過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与を確認した場合は、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の増加並びに血圧上昇について慎重にモニタリングし、必要に応じて支持療法を施すこと。

2.7.4.5.6 薬物乱用

MK-7962の薬物乱用及び依存性については明らかにされてないが、作用機序に基づくと、MK-7962が乱用される可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

これまでに蓄積された臨床試験データに基づくと、MK-7962投与中止後の離脱症状及び反跳現象の可能性を示唆する安全性上のシグナルは特定されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまでに蓄積された臨床試験データに基づくと、MK-7962による自動車運転及び機械操作に対する影響及び精神機能の障害の可能性を示唆する安全性上のシグナルは特定されていない。

2.7.4.6 市販後データ

全世界における市販後データについて、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2024年3月26日～2024年9月25日）を基に記載する[5.3.6.1: PBRER]。

2.7.4.6.1 全世界における市販後の使用経験

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

2.7.4.6.2 推定使用患者数

MK-7962が世界で初めて承認されてから2024年8月31日†までの出荷数量は、4つのキット製品（45 mg の1バイアル又は2バイアル入りキット、60 mg の1バイアル又は2バイアル入りキット）を合わせて[redacted]バイアルであった。MK-7962は患者ごとの用量、製品の使用状況及び投与期間が様々であるため、使用患者数の推定は困難である。

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

2.7.4.6.3 重篤な副作用

MK-7962が世界で初めて承認されてから2024年9月25日までに報告された重篤な副作用は332件

であった。器官別大分類別の重篤な副作用の報告件数を[表 2.7.4-35]に示す。個々の副作用はPBRER に記載されている。

表 2.7.4-35　器官別大分類別の重篤な副作用一覧
（2024 年 3 月 26 日～2024 年 9 月 25 日）

器官別大分類	自発報告（世界の規制当局からの報告及び文献報告を含む）（件）	非介入製造販売後臨床試験及び他の非自発的な報告（件）	計
総件数	142	190	332
血液およびリンパ系障害	5	2	7
心臓障害	6	7	13
耳および迷路障害	0	1	1
内分泌障害	1	0	1
眼障害	0	2	2
胃腸障害	21	35	56
一般・全身障害および投与部位の状態	17	30	47
肝胆道系障害	0	2	2
免疫系障害	1	1	2
感染症および寄生虫症	12	14	26
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2
臨床検査	9	12	21
代謝および栄養障害	2	3	5
筋骨格系および結合組織障害	5	7	12
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	4	5
神経系障害	19	10	29
製品の問題	0	1	1
精神障害	2	4	6
腎および尿路障害	2	2	4
生殖系および乳房障害	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	27	44
皮膚および皮下組織障害	3	3	6
社会環境	1	1	2
外科および内科処置	10	18	28
血管障害	7	2	9

2.7.4.6.4　重要なリスク

当該 PBRER の調査単位期間の終了時点での安全性検討事項の一覧を[表 2.7.4-36]に示す。PBRER での安全性検討事項は、ICH E2C（R2）及び GVP Module VII/ Annex I に係るガイダンスに基づくものであり、企業中核の医薬品リスク管理計画書（Core RMP）の安全性検討事項とは異なる。

当該 PBRER の調査単位期間中に得られた MK-7962の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び不足情報に関する情報を検討した結果、新たな臨床的に重要な情報は特定されていない。

表 2.7.4-36　　安全性検討事項（2024 年 9 月 25 日時点）

重要な特定されたリスク	• 赤血球増加症‡
重要な潜在的リスク	• 自己注射での投薬過誤によって繰り返される過量投与による赤血球増加症‡ • 重度の血小板減少症‡ • 重篤な出血 • 胚・胎児毒性 • 妊孕性の障害
不足情報	• 小児への投与‡ • 長期投与時の安全性‡

‡ Core RMP における安全性検討事項

2.7.4.6.5　　市販後データの結論

当該 PBRER に含まれるデータを検討した結果、MK-7962のベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であることが確認された。今後も安全性プロファイルのモニタリングを継続する。

2.7.4.7　　安全性の結論

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

PAH に対する基礎治療への MK-7962の皮下投与での Q3W の上乗せ投与は、

- 管理可能な安全性プロファイルを有し、忍容性は概して良好である。
- ヘモグロビン増加及び血小板減少症との関連が確認されている。いずれの事象も、MK-7962の用量調整により管理可能である。

また、MK-7962の安全性所見として以下の点も確認されている。

- MK-7962を投与した被験者において、プラセボを投与した被験者よりも、毛細血管拡張症、出血事象（大部分は、非重篤な鼻出血）及び血圧上昇の発現割合が高かった。
- 死亡に至った有害事象は、003試験（24週間二重盲検投与期、延長二重盲検投与期）及び併合 A（24週間二重盲検投与期）ともプラセボを投与した被験者より、MK-7962を投与した被験者で少なかった。
- 併合 B で観察された MK-7962の長期間の安全性プロファイルは、003試験（24週間二重盲検投与期、延長二重盲検投与期）及び併合 A（24週間二重盲検投与期）で観察された安全性所見と概して類似していた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象（重篤な出血事象を含む）並びに投与中止に至った有害事象についての事象発現までの観察人年で調整した

発現率による評価から、これらの事象の発現率に経時的な上昇傾向は示唆されなかった。

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

2.7.4.8　付録

付録 2.7.4-1　PAH 以外の疾患患者又は健康被験者を対象とした MK-7962 の臨床試験

試験番号 実施地域	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路）	治験薬の投与例数	投与期間
009試験 別名： A011-01 （海外）	健康閉経後被験者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与	単回投与： MK-7962 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 又はプラセボを約1時間かけて静脈内投与 MK-7962 0.03、0.1 mg/kg 又はプラセボを皮下投与	MK-7962 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 静脈内投与、0.03、0.1 mg/kg 皮下投与：各5例 プラセボ：8例	単回
010試験 別名： A011-02 （海外）	健康閉経後被験者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与	MK-7962 0.1、0.3、1.0 mg/kg 又はプラセボを皮下投与で28日ごとに4回	MK-7962 0.1、0.3、1.0 mg/kg：各8例 プラセボ：7例	4回
019試験 （日本）	日本人健康成人被験者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	MK-7962 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与	MK-7962 0.3、0.7 mg/kg：各10例 プラセボ：6例	単回
011試験 別名： A011-04 （海外）	溶骨性病変を有する多発性骨髄腫患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与	MK-7962 0.1、0.3、0.5 mg/kg 又はプラセボを皮下投与で28日ごとに最大4回	MK-7962 0.1 mg/kg 群：8例 MK-7962 0.3 mg/kg 群：8例 MK-7962 0.5 mg/kg 群：8例 プラセボ群：6例	最大4回（Day 1、Day 29、Day 57及びDay 85）
012試験 別名： A011-08 （海外）	化学療法誘発性貧血を伴う転移性乳癌患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与	MK-7962 0.1、0.3、0.5 mg/kg 又はプラセボを皮下投与で28日ごとに最大4回	MK-7962 0.1 mg/kg 群：8例 MK-7962 0.3 mg/kg 群：10例 MK-7962 0.5 mg/kg 群：7例 プラセボ群：5例	最大4回（Day 1、Day 29、Day 57及びDay 85）
013試験 別名： ACE-011-REN-001 （海外）	貧血を有する血液透析を受けている末期腎不全患者	パート1 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与 パート2 無作為化、単盲検、プラセボ対照、逐次的用量漸増、反復投与	パート1 MK-7962 0.1 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与 パート2 第1群（最大8回、28日ごと皮下投与）：MK-7962 0.3 mg/kg 又はプラセボ 第2群（最大8回、28日ごと皮下投与）：MK-7962 0.5 mg/kg 又はプラセボ 第3群（最大8回、28日ごと皮下投与）：MK-7962 0.7 mg/kg 又はプラセボ 第3a 群（最大15回、14日ごと皮下投与）：MK-7962［負荷用量として0.7 mg/kg（2回）、その後0.4 mg/kg（最大13回）］又はプラセボ	パート1： MK-7962 0.1 mg/kg：6例 プラセボ：1例 パート2： MK-7962 0.3 mg/kg：9例 MK-7962 0.5 mg/kg：8例 MK-7962 0.7 mg/kg：9例 MK-7962 0.7/0.4 mg/kg：6例 プラセボ：11例	パート1：単回 パート2：28日ごと最大8回又は14日ごと最大15回
014試験 別名： ACE-011-REN-002 （海外）	貧血を有する血液透析を受けている末期腎不全患者	パート1： 無作為化、非盲検、反復投与、用量漸増 パート2： 開発計画を変更したため実施せず	パート1 第1群（MK-7962最大8回）： 0.1 mg/kg IV、14日ごと 0.13 mg/kg SC、14日ごと 第2群（MK-7962最大8回）： 0.2 mg/kg IV、14日ごと 0.26 mg/kg SC、14日ごと 第3群（MK-7962最大8回）： 0.1 mg/kg IV＋用量漸増、14日ごと	MK-7962： 0.1 mg/kgIV：7例 0.13 mg/kgSC：7例 0.2 mg/kgIV：9例 0.26 mg/kgSC：9例 0.1～0.4 mg/kgIV：12例	14日ごと最大8回

試験番号 実施地域	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路）	治験薬の投与例数	投与期間
			0.4 mg/kg SC＋用量漸増、14日ごと パート2 開発計画変更し、実施せず	0.4～0.5mg/kgSC：6例	
015試験 別名： ACE-011-NSCL-001 （海外）	プラチナ製剤併用化学療法を受けた進行又は転移性固形がん患者	パート1： 無作為化、非盲検、用量設定 パート2： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照	パート1： MK-7962 15又は30 mg を皮下投与で42日ごとに最大4回 パート2： パート1で決定した至適用量 （パート2は試験の早期中止により実施しなかった）	パート1： MK-7962 15 mg 群14例 MK-7962 30 mg 群11例	パート1： 最大4回（Day 1、Day 43、Day 85及びDay 127）
016試験 別名： ACE-011-ST-001 （海外）	固形がん患者	非盲検	MK-7962 35 mg を皮下投与で42日ごとに最大3回	MK-7962 35 mg 4例	最大3回（Day 1、Day 43及びDay 85）
017試験 別名： ACE-011-MDS-001 （海外）	貧血を伴うlow又はintermediate-1リスクの骨髄異形成症候群又は非増殖性の慢性骨髄単球性白血病患者	パート1及びパート2共通： 無作為化、非盲検、並行群間、用量設定	パート1： MK-7962 0.1又は0.3 mg/kg を皮下投与で Q3W の用量から検討を開始し、用量制限毒性の発現を確認しながら、順次、0.5、1.0、1.5及び2.0 mg/kg の用量検討に拡大した。 パート2： MK-7962 1.0 mg/kg	パート1： MK-7962 0.1 mg/kg 群7例 MK-7962 0.3 mg/kg 群6例 MK-7962 0.5 mg/kg 群21例 MK-7962 1.0 mg/kg 群20例 MK-7962 2.0 mg/kg 群5例 ※MK-7962 1.5 mg/kg を投与した被験者はいなかった。 パート2： MK-7962 1.0 mg/kg 群15例	パート1及びパート2共通： 投与期は最大8サイクル（168日間） 延長期は治療中止、疾患進行等まで
018試験別名： ACE-011-B-THAL-001、 BMS-986423 （海外）	βサラセミア患者	非盲検、用量設定	MK-7962 0.1又は0.3 mg/kg を皮下投与で Q3W の用量から検討を開始し、用量制限毒性の発現を確認しながら、順次、0.5、0.75、1.0及び1.5 mg/kg の用量検討に拡大した。治験薬投与は最大6回とした。	MK-7962 0.1 mg/kg 群8例 MK-7962 0.3 mg/kg 群9例 MK-7962 0.5 mg/kg 群8例 MK-7962 0.75 mg/kg 群12例 MK-7962 1.0 mg/kg 群9例 ※MK-7962 1.5 mg/kg を投与した被験者はいなかった。	投与期は最大6サイクル（126日間） 長期投与期は最長3年間 延長期は最長5年間）

付録 2.7.4-2　特に関心のある有害事象及び注目すべき有害事象の分類
（003 試験、020 試験、併合 A 及び併合 B）

	AESI／AEOI の扱い			SMQ	狭域／広域検索	内訳
	001 試験	002 試験	003試験 020試験 併合 A 併合 B			
毛細血管拡張症	X†		AESI	N/A	N/A	基本語： 毛細血管拡張症 くも状静脈 くも状母斑
血小板減少症	AESI	AESI	AEOI	造血障害による血小板減少症	狭域	N/A
白血球減少症	AESI	AESI	AEOI	造血障害による白血球減少症	狭域	造血障害による白血球減少症
好中球減少症(発熱性好中球減少症を含む)	AESI	AESI	AEOI	N/A	N/A	基本語： 無顆粒球症 顆粒球数減少 発熱性好中球減少症 好中球数減少 好中球減少症 特発性好中球減少症
肝毒性	AESI	AESI	AEOI	肝障害	狭域	N/A
心関連事象	AESI	AESI	AEOI	虚血性心疾患	狭域	SMQ 虚血性心疾患 HLGT 心不全 HLGT 心膜障害
血栓性事象	AESI	AESI	AEOI	塞栓および血栓	狭域	N/A
FSH 抑制	AESI	AESI	AEOI	生殖機能障害	広域 +狭域	N/A
胚・胎児発生毒性		AESI	AEOI	胎児障害（広域） 正常妊娠の状態および転帰（広域） 妊娠、分娩合併症と危険因子（流産および死産を除く）（広域） 妊娠中絶および流産のリスク（狭域） 新生児障害（広域） 先天性、家族性および遺伝性障害（狭域）	広域／狭域は該当する SMQ により判断	N/A
ヘモグロビン増加（ヘマトクリット増加、赤血球数増加）			AEOI	N/A	N/A	基本語： ヘモグロビン増加 赤血球数増加 全血球数増加 ヘマトクリット増加 赤血球増加症 ストレス赤血球増加症
免疫原性関連事象			AEOI	アナフィラキシー反応 過敏症	狭域	基本語： 薬物特異性抗体 薬物特異性抗体陽性
腎毒性			AEOI	急性腎不全 蛋白尿 慢性腎臓病	狭域	N/A
出血性事象			AEOI	出血	N/A	SMQ 出血（臨床検査用語を除く） 基本語：貧血
血圧上昇			AEOI	高血圧	広域 +狭域	N/A

AEOI=AE of interest（注目すべき有害事象）; AESI=AE of special interest（特に関心のある有害事象）; FSH=follicle stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）; HLGT=higher level group term（高位グループ語）; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; SMQ=standardized MedDRA query（MedDRA 標準検索式）

† 001試験の延長投与期に毛細血管拡張症の潜在的徴候が検出され、001試験及び003試験の全ての治験実施施設に対してこの所見に関する注意喚起のための通知が出され、皮膚検査の実施が推奨された。

C Confidential

付録 2.7.4-3　臨床検査値及び高血圧に関する Grade 分類
（003 試験、併合 A 及び併合 B）

Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
貧血 （ヘモグロビン）	< LLN ～10.0 g/dL	< 10.0 ～ 8.0 g/dL	< 8.0 g/dL	生命を脅かす、 緊急処置を要する
ヘモグロビン増加	ULN より>0～2 g/dL 増加 又は BL が ULN 超の場合は、 BL より>0～2 g/dL 増加	ULN より>2～4 g/dL 増加 又は BL が ULN 超の場合は、 BL より>2～4 g/dL 増加	ULN より>4 g/dL 増加 又は BL が ULN 超の場合は、 BL より>4 g/dL 増加	N/A
血小板数減少	< LLN ～ 75.0×10^9/L ＜LLN ～ 75,000 /mm^3	< 75.0～ 50.0 ×10^9/L < 75～ 50,000 /mm^3	< 50.0～ 25.0 ×10^9/L < 50～ 25,000 /mm^3	< 25.0×10^9/L < 25,000 /mm^3
好中球数減少	< LLN ～ 1.5×10^9/L < LLN ～ 1,500 /mm^3	< 1.5～ 1.0×10^9/L < 1,500～ 1,000 /mm^3	< 1.0～ 0.5×10^9/L < 1,000～ 500 /mm^3	< 0.5×10^9/L <500 /mm^3
白血球減少	< LLN～ 3.0×10^9/L < LLN ～ 3,000 /mm^3	< 3.0～ 2.0×10^9/L < 3,000 ～ 2,000 /mm^3	< 2.0～ 1.0×10^9/L < 2,000 ～ 1,000 /mm^3	< 1.0×10^9/L <1,000 /mm^3
血中ビリルビン増加	>ULN ～ 1.5× ULN	>1.5× ULN～ 3.0× ULN	>3.0× ULN～ 10.0× ULN	>10.0× ULN
AST 増加	>ULN ～ 3.0× ULN	>3.0× ULN～ 5.0× ULN	>5.0× ULN～ 20.0× ULN	>20.0× ULN
ALT 増加	>ULN ～ 3.0× ULN	>3.0× ULN～ 5.0× ULN	>5.0× ULN～ 20.0× ULN	>20.0× ULN
クレアチニン増加	>ULN ～ 1.5× ULN	>1.5× ULN～ 3.0× ULN	>3.0× ULN～ 6.0× ULN	>6.0× ULN
アルカリホスファターゼ増加	>ULN ～ 2.5 × ULN	>2.5× ULN～ 5.0 × ULN	>5.0× ULN～ 20.0 × ULN	>20.0× ULN
慢性腎臓病 （eGFR）	< LLN～ 60 mL/min/1.73m^2	59～30 mL/min/1.73m^2	29～15 mL/min/1.73m^2	<15 mL/min/1.73m^2
高血圧	前高血圧状態（収縮期血圧120～139 mmHg 又は拡張期血圧80～89 mmHg）	ステージ1の高血圧（収縮期血圧140～159 mmHg 又は拡張期血圧90～99 mmHg）	ステージ2の高血圧（収縮期血圧≥160 mmHg 又は拡張期血圧≥100 mmHg）	N/A

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BL= Baseline; eGFR=estimated glomerular filtration rate; LLN=lower limit of normal; N/A=not applicable; ULN=upper limit of normal
（CTCAE ver.4.03）

付録 2.7.4-4　有害事象の発現例数［いずれかの投与群で 7 例（2.0%）以上に発現（%）］

非日本人の PAH 以外の疾患患者又は健康被験者を対象とした MK-7962 の臨床試験

Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=7 (2.0%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Sotatercept Oncology (N=152) n (%)	Sotatercept Renal (N=88) n (%)	Sotatercept Beta-thal (N=46) n (%)	Sotatercept All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
Number of subjects with at least one AE	29 (76.3)	51 (79.7)	139 (91.4)	74 (84.1)	46 (100.0)	310 (88.6)
血液およびリンパ系障害	9 (23.7)	0 (0.0)	62 (40.8)	3 (3.4)	15 (32.6)	80 (22.9)
好中球減少症	7 (18.4)	0 (0.0)	33 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (9.4)
貧血	1 (2.6)	0 (0.0)	24 (15.8)	2 (2.3)	3 (6.5)	29 (8.3)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (14.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	23 (6.6)
白血球減少症	2 (5.3)	0 (0.0)	11 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (3.1)
心臓障害	4 (10.5)	0 (0.0)	21 (13.8)	11 (12.5)	11 (23.9)	43 (12.3)
心房細動	1 (2.6)	0 (0.0)	5 (3.3)	3 (3.4)	0 (0.0)	8 (2.3)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	4 (8.7)	7 (2.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (6.6)	0 (0.0)	10 (21.7)	20 (5.7)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	5 (10.9)	7 (2.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	5 (10.9)	7 (2.0)
胃腸障害	9 (23.7)	16 (25.0)	70 (46.1)	28 (31.8)	27 (58.7)	141 (40.3)
悪心	5 (13.2)	3 (4.7)	27 (17.8)	9 (10.2)	12 (26.1)	51 (14.6)

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=7 (2.0%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept				
		Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Oncology (N=152) n (%)	Renal (N=88) n (%)	Beta-thal (N=46) n (%)	All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
下痢	1 (2.6)	2 (3.1)	26 (17.1)	5 (5.7)	10 (21.7)	43 (12.3)
嘔吐	1 (2.6)	3 (4.7)	26 (17.1)	4 (4.5)	7 (15.2)	40 (11.4)
便秘	2 (5.3)	1 (1.6)	15 (9.9)	3 (3.4)	6 (13.0)	25 (7.1)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.9)	0 (0.0)	14 (30.4)	20 (5.7)
腹痛	1 (2.6)	0 (0.0)	8 (5.3)	1 (1.1)	9 (19.6)	18 (5.1)
歯痛	1 (2.6)	3 (4.7)	1 (0.7)	3 (3.4)	10 (21.7)	17 (4.9)
消化不良	0 (0.0)	2 (3.1)	4 (2.6)	3 (3.4)	5 (10.9)	14 (4.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	7 (2.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (1.1)	3 (6.5)	7 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (28.9)	14 (21.9)	84 (55.3)	21 (23.9)	36 (78.3)	155 (44.3)
疲労	7 (18.4)	3 (4.7)	34 (22.4)	7 (8.0)	9 (19.6)	53 (15.1)
無力症	2 (5.3)	3 (4.7)	24 (15.8)	2 (2.3)	20 (43.5)	49 (14.0)
末梢性浮腫	2 (5.3)	0 (0.0)	34 (22.4)	4 (4.5)	4 (8.7)	42 (12.0)
発熱	0 (0.0)	2 (3.1)	13 (8.6)	4 (4.5)	19 (41.3)	38 (10.9)
インフルエンザ様疾患	1 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	9 (19.6)	13 (3.7)
疼痛	2 (5.3)	2 (3.1)	1 (0.7)	3 (3.4)	3 (6.5)	9 (2.6)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	5 (10.9)	9 (2.6)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	1 (1.1)	2 (4.3)	7 (2.0)

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=7 (2.0%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept				
		Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Oncology (N=152) n (%)	Renal (N=88) n (%)	Beta-thal (N=46) n (%)	All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
感染症および寄生虫症	9 (23.7)	16 (25.0)	55 (36.2)	32 (36.4)	34 (73.9)	137 (39.1)
尿路感染	1 (2.6)	2 (3.1)	11 (7.2)	5 (5.7)	5 (10.9)	23 (6.6)
気管支炎	1 (2.6)	0 (0.0)	8 (5.3)	4 (4.5)	7 (15.2)	19 (5.4)
上咽頭炎	1 (2.6)	3 (4.7)	2 (1.3)	2 (2.3)	10 (21.7)	17 (4.9)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.3)	3 (3.4)	9 (19.6)	17 (4.9)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (1.1)	11 (23.9)	15 (4.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	5 (5.7)	8 (17.4)	14 (4.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.9)	1 (1.1)	5 (10.9)	12 (3.4)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	7 (15.2)	10 (2.9)
肺炎	1 (2.6)	0 (0.0)	7 (4.6)	2 (2.3)	0 (0.0)	9 (2.6)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	6 (13.0)	8 (2.3)
蜂巣炎	2 (5.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	7 (2.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (1.1)	4 (8.7)	7 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.9)	12 (18.8)	27 (17.8)	25 (28.4)	21 (45.7)	85 (24.3)
転倒	2 (5.3)	0 (0.0)	5 (3.3)	3 (3.4)	4 (8.7)	12 (3.4)
動静脈瘻部位合併症	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (10.2)	0 (0.0)	9 (2.6)
四肢損傷	1 (2.6)	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)	9 (2.6)

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=7 (2.0%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Sotatercept Oncology (N=152) n (%)	Sotatercept Renal (N=88) n (%)	Sotatercept Beta-thal (N=46) n (%)	Sotatercept All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (1.1)	4 (8.7)	8 (2.3)
臨床検査	3 (7.9)	14 (21.9)	39 (25.7)	6 (6.8)	19 (41.3)	78 (22.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (3.1)	9 (5.9)	1 (1.1)	5 (10.9)	17 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (3.1)	11 (7.2)	0 (0.0)	3 (6.5)	16 (4.6)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	10 (2.9)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	7 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.0)
代謝および栄養障害	5 (13.2)	2 (3.1)	49 (32.2)	18 (20.5)	11 (23.9)	80 (22.9)
食欲減退	1 (2.6)	2 (3.1)	18 (11.8)	1 (1.1)	3 (6.5)	24 (6.9)
高血糖	1 (2.6)	0 (0.0)	12 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (3.4)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.6)	4 (4.5)	0 (0.0)	11 (3.1)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.9)
低カリウム血症	1 (2.6)	0 (0.0)	9 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.6)
低マグネシウム血症	1 (2.6)	0 (0.0)	8 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	9 (2.6)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	7 (2.0)
鉄過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	3 (6.5)	7 (2.0)

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=7 (2.0%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Sotatercept Oncology (N=152) n (%)	Sotatercept Renal (N=88) n (%)	Sotatercept Beta-thal (N=46) n (%)	Sotatercept All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (23.7)	14 (21.9)	51 (33.6)	15 (17.0)	42 (91.3)	122 (34.9)
関節痛	3 (7.9)	5 (7.8)	12 (7.9)	3 (3.4)	29 (63.0)	49 (14.0)
背部痛	0 (0.0)	2 (3.1)	16 (10.5)	1 (1.1)	23 (50.0)	42 (12.0)
四肢痛	3 (7.9)	3 (4.7)	12 (7.9)	3 (3.4)	19 (41.3)	37 (10.6)
骨痛	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	21 (45.7)	22 (6.3)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.6)	0 (0.0)	12 (26.1)	19 (5.4)
筋痙縮	1 (2.6)	4 (6.3)	4 (2.6)	6 (6.8)	3 (6.5)	17 (4.9)
筋骨格系胸痛	1 (2.6)	1 (1.6)	8 (5.3)	1 (1.1)	7 (15.2)	17 (4.9)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	12 (26.1)	15 (4.3)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	10 (2.9)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	4 (8.7)	7 (2.0)
神経系障害	6 (15.8)	21 (32.8)	57 (37.5)	14 (15.9)	30 (65.2)	122 (34.9)
頭痛	5 (13.2)	16 (25.0)	22 (14.5)	7 (8.0)	25 (54.3)	70 (20.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (6.3)	16 (10.5)	4 (4.5)	11 (23.9)	35 (10.0)
味覚不全	0 (0.0)	1 (1.6)	5 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	7 (2.0)
錯感覚	1 (2.6)	3 (4.7)	3 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (2.0)

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=7 (2.0%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept				
		Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Oncology (N=152) n (%)	Renal (N=88) n (%)	Beta-thal (N=46) n (%)	All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
精神障害	3 (7.9)	4 (6.3)	27 (17.8)	7 (8.0)	9 (19.6)	47 (13.4)
不安	0 (0.0)	1 (1.6)	9 (5.9)	1 (1.1)	3 (6.5)	14 (4.0)
不眠症	1 (2.6)	2 (3.1)	6 (3.9)	4 (4.5)	1 (2.2)	13 (3.7)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.6)	4 (2.6)	1 (1.1)	2 (4.3)	8 (2.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.6)	16 (10.5)	6 (6.8)	18 (39.1)	41 (11.7)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	6 (13.0)	9 (2.6)
血尿	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.3)	3 (3.4)	2 (4.3)	8 (2.3)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	4 (8.7)	7 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (10.5)	3 (4.7)	46 (30.3)	12 (13.6)	28 (60.9)	89 (25.4)
咳嗽	1 (2.6)	2 (3.1)	16 (10.5)	3 (3.4)	18 (39.1)	39 (11.1)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (13.8)	3 (3.4)	3 (6.5)	27 (7.7)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (7.2)	4 (4.5)	11 (23.9)	26 (7.4)
口腔咽頭痛	2 (5.3)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	19 (41.3)	23 (6.6)
労作性呼吸困難	1 (2.6)	0 (0.0)	9 (5.9)	1 (1.1)	3 (6.5)	13 (3.7)
鼻閉	1 (2.6)	1 (1.6)	3 (2.0)	0 (0.0)	5 (10.9)	9 (2.6)

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=7 (2.0%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Oncology (N=152) n (%)	Renal (N=88) n (%)	Beta-thal (N=46) n (%)	All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.6)	5 (7.8)	35 (23.0)	4 (4.5)	21 (45.7)	65 (18.6)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.6)	12 (7.9)	2 (2.3)	6 (13.0)	21 (6.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.3)	1 (1.1)	2 (4.3)	11 (3.1)
血管障害	5 (13.2)	8 (12.5)	30 (19.7)	29 (33.0)	22 (47.8)	89 (25.4)
高血圧	4 (10.5)	5 (7.8)	14 (9.2)	17 (19.3)	14 (30.4)	50 (14.3)
低血圧	2 (5.3)	0 (0.0)	9 (5.9)	5 (5.7)	5 (10.9)	19 (5.4)

Notes:
The safety set consists of subjects receiving at least one dose of Sotatercept (or its placebo).
Sotatercept dose levels are pooled across subjects within and across the subject populations shown.
>=7 (2.0%) threshold is based on the All Sotatercept subjects column.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
A subject is counted only once for the AE preferred term if the subject had multiple occurrences of the same event.
Adverse Events were coded using MedDRA 25.0.
Sotaterecept=MK-7962

Confidential

付録 2.7.4-5　重篤な有害事象の発現例数

［いずれかの投与群で 2 例（0.6%）以上に発現（%）］

非日本人の PAH 以外の疾患患者又は健康被験者を対象とした MK-7962 の臨床試験

Serious Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=2 (0.6%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Sotatercept Oncology (N=152) n (%)	Sotatercept Renal (N=88) n (%)	Sotatercept Beta-thal (N=46) n (%)	Sotatercept All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
Number of subjects with at least one SAE	6 (15.8)	2 (3.1)	43 (28.3)	28 (31.8)	15 (32.6)	88 (25.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.9)	1 (1.1)	3 (6.5)	10 (2.9)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	1 (1.1)	1 (2.2)	6 (1.7)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
心臓障害	3 (7.9)	0 (0.0)	5 (3.3)	9 (10.2)	1 (2.2)	15 (4.3)
心房細動	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.4)
狭心症	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
胃腸障害	2 (5.3)	0 (0.0)	8 (5.3)	6 (6.8)	2 (4.3)	16 (4.6)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
悪心	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
嘔吐	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)

Confidential

Serious Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=2 (0.6%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Oncology (N=152) n (%)	Renal (N=88) n (%)	Beta-thal (N=46) n (%)	All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.3)	0 (0.0)	5 (3.3)	2 (2.3)	2 (4.3)	9 (2.6)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (0.9)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	2 (5.3)	0 (0.0)	10 (6.6)	11 (12.5)	4 (8.7)	25 (7.1)
肺炎	1 (2.6)	0 (0.0)	5 (3.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	7 (2.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6)	1 (1.6)	7 (4.6)	3 (3.4)	4 (8.7)	15 (4.3)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
骨盤骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (0.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.9)	2 (2.3)	0 (0.0)	8 (2.3)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

C Confidential

Serious Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=2 (0.6%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Sotatercept Oncology (N=152) n (%)	Sotatercept Renal (N=88) n (%)	Sotatercept Beta-thal (N=46) n (%)	Sotatercept All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	6 (1.7)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (0.6)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (5.3)	0 (0.0)	8 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.3)
非小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
遠隔転移を伴う乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
神経系障害	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	5 (1.4)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	5 (1.4)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
血管障害	1 (2.6)	1 (1.6)	3 (2.0)	7 (8.0)	2 (4.3)	13 (3.7)
大動脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)

Confidential

Serious Treatment-Emergent Adverse Events experienced by >=2 (0.6%) of subjects receiving Sotatercept by System Organ Class and Preferred Term from non-PAH subject populations
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=38) n (%)	Sotatercept Healthy Volunteer (N=64) n (%)	Sotatercept Oncology (N=152) n (%)	Sotatercept Renal (N=88) n (%)	Sotatercept Beta-thal (N=46) n (%)	Sotatercept All Sotatercept subjects (N=350) n (%)
高血圧切迫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
低血圧	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

Notes:
The safety set consists of subjects receiving at least one dose of Sotatercept (or its placebo).
Sotatercept dose levels are pooled across subjects within and across the subject populations shown.
>=2 (0.6%) threshold is based on the All Sotatercept subjects column.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
A subject is counted only once for the AE preferred term if the subject had multiple occurrences of the same event.
Adverse Events were coded using MedDRA 25.0.
Sotaterecept=MK-7962

Confidential

付録 2.7.4-6　MK-7962 投与後の QTc 間隔の分布（%）（試験、投与群及び時点別）

非日本人の健康被験者を対象とした MK-7962 の臨床試験（APaT、009 試験及び 010 試験）

Counts and Percentages for Specified Categories of Post-treatment
QTc Interval by Phase I Studies, Treatment, and Timepoint
All Participants as Treated Population

Study	Treatment	Timepoint	n	≤ 450 msec		>450 msec		>480 msec		>500 msec	
				Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)
P009 (SAD)	0.01 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	4	4	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	0.03 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	0.10 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0

C Confidential

Counts and Percentages for Specified Categories of Post-treatment QTc Interval by Phase I Studies, Treatment, and Timepoint
All Participants as Treated Population

Study	Treatment	Timepoint	n	≤ 450 msec		>450 msec		>480 msec		>500 msec	
				Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)
P009 (SAD)	0.10 mg/kg, IV Dosing	DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	0.30 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	1.0 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	3.0 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

C Confidential

Counts and Percentages for Specified Categories of Post-treatment
QTc Interval by Phase I Studies, Treatment, and Timepoint
All Participants as Treated Population

Study	Treatment	Timepoint	n	≤ 450 msec		>450 msec		>480 msec		>500 msec	
				Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)
P009 (SAD)	3.0 mg/kg, IV Dosing	DAY2	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	4	80.0	1	20.0	1	20.0	0	0.0
		DAY120	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
	0.03 mg/kg, SC Dosing	DAY1 1 HR	5	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	0.10 mg/kg, SC Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
	Placebo	DAY1 1 HR	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

C Confidential

Counts and Percentages for Specified Categories of Post-treatment QTc Interval by Phase I Studies, Treatment, and Timepoint
All Participants as Treated Population

Study	Treatment	Timepoint	n	≤ 450 msec		>450 msec		>480 msec		>500 msec	
				Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)
P009 (SAD)	Placebo	DAY1 3 HR	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	8	7	87.5	1	12.5	0	0.0	0	0.0
		DAY3	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
P010 (MAD)	0.1 mg/kg	DAY169	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	0.3 mg/kg	DAY141	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	1.0 mg/kg	DAY113	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Placebo	DAY113	2	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY141	2	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		DAY169	2	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

SAD=Single Ascending Dose; MAD=Multiple Ascending Dose; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

One participant who received placebo withdrew consent after the first dose in the MAD study and is not included in this post-treatment table.

Source: [P009MK7962: adeg],[P010MK7962: adeg]

Confidential

付録 2.7.4-7　QTc 間隔のベースラインからの変化量の分布（%）（試験、投与群及び時点別）

非日本人の健康被験者を対象とした MK-7962 の臨床試験（APaT、009 試験及び 010 試験）

Counts and Percentages for Specified Categories of Post-treatment
QTc Interval Change from Baseline by Phase I Studies, Treatment, and Timepoint
All Participants as Treated Population

Study	Treatment	Timepoint	n	≤ 30 msec		>30 msec		>60 msec	
				Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)
P009 (SAD)	0.01 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	4	4	100.0	0	0.0	0	0.0
	0.03 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
	0.10 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0

C Confidential

Counts and Percentages for Specified Categories of Post-treatment
QTc Interval Change from Baseline by Phase I Studies, Treatment, and Timepoint
All Participants as Treated Population

Study	Treatment	Timepoint	n	≤ 30 msec		>30 msec		>60 msec	
				Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)
P009 (SAD)	0.10 mg/kg, IV Dosing	DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
	0.30 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
	1.0 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
	3.0 mg/kg, IV Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0

C Confidential

Counts and Percentages for Specified Categories of Post-treatment
QTc Interval Change from Baseline by Phase I Studies, Treatment, and Timepoint
All Participants as Treated Population

Study	Treatment	Timepoint	n	≤ 30 msec		>30 msec		>60 msec	
				Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)
P009 (SAD)	3.0 mg/kg, IV Dosing	DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
	0.03 mg/kg, SC Dosing	DAY1 1 HR	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	4	80.0	1	20.0	0	0.0
	0.10 mg/kg, SC Dosing	DAY1 1 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 3 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	5	5	100.0	0	0.0	0	0.0
	Placebo	DAY1 1 HR	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0

C Confidential

Counts and Percentages for Specified Categories of Post-treatment
QTc Interval Change from Baseline by Phase I Studies, Treatment, and Timepoint
All Participants as Treated Population

Study	Treatment	Timepoint	n	≤ 30 msec		>30 msec		>60 msec	
				Count	Percent (%)	Count	Percent (%)	Count	Percent (%)
P009 (SAD)	Placebo	DAY1 3 HR	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY1 8 HR	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY2	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY3	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY120	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0
P010 (MAD)	0.1 mg/kg	DAY169	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0
	0.3 mg/kg	DAY141	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0
	1.0 mg/kg	DAY113	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0
	Placebo	DAY113	2	2	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY141	2	2	100.0	0	0.0	0	0.0
		DAY169	2	2	100.0	0	0.0	0	0.0

SAD=Single Ascending Dose; MAD=Multiple Ascending Dose; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

One participant who received placebo withdrew consent after the first dose in the MAD study and is not included in this post-treatment table.

Source: [P009MK7962: adeg],[P010MK7962: adeg]

C Confidential

付録 2.7.4-8　有害事象（併合 A 及び併合 B）

（併合 B：2023/11/08 時点で MK-7962 群全体の発現割合 5%以上、発現割合順）

基本語	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)				
	併合 A ベースラインから Week 24まで		併合 B MK-7962群全体 累積投与期間		
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	2022/08/26 (N=321)	2022/12/06 (N=431)	2023/11/08 (N=431)
有害事象（TEAE）あり	169 (88.0) 553.8 (473.4, 643.9)	202 (85.2) 566.7 (491.3, 650.5)	288 (89.7) 490.6 (435.6, 550.7)	352 (81.7)	415 (96.3) 427.1 (387.0, 470.2)
鼻出血	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.9)	29 (12.2) 28.4 (19.0, 40.7)	65 (20.2) 16.4 (12.7, 20.9)	81 (18.8)	139 (32.3) 19.2 (16.1, 22.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	21 (10.9) 25.1 (15.6, 38.4)	24 (10.1) 23.3 (14.9, 34.7)	83 (25.9) 19.4 (15.4, 24.0)	102 (23.7)	133 (30.9) 18.0 (15.1, 21.3)
頭痛	30 (15.6) 38.3 (25.8, 54.7)	47 (19.8) 50.1 (36.8, 66.6)	81 (25.2) 22.3 (17.7, 27.8)	96 (22.3)	131 (30.4) 18.9 (15.8, 22.4)
毛細血管拡張症	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.4)	17 (7.2) 16.1 (9.4, 25.8)	55 (17.1) 12.9 (9.7, 16.8)	73 (16.9)	120 (27.8) 15.6 (13.0, 18.7)
下痢	17 (8.9) 20.5 (11.9, 32.8)	33 (13.9) 33.4 (23.0, 46.9)	66 (20.6) 17.8 (13.8, 22.7)	72 (16.7)	89 (20.6) 12.1 (9.7, 14.9)
悪心	23 (12.0) 28.7 (18.2, 43.1)	24 (10.1) 23.4 (15.0, 34.9)	55 (17.1) 14.1 (10.6, 18.4)	60 (13.9)	82 (19.0) 10.8 (8.6, 13.4)
疲労	18 (9.4) 22.0 (13.1, 34.8)	23 (9.7) 22.8 (14.5, 34.3)	53 (16.5) 13.2 (9.9, 17.2)	60 (13.9)	79 (18.3) 10.1 (8.0, 12.6)
浮動性めまい	6 (3.1) 7.0 (2.6, 15.3)	26 (11.0) 25.5 (16.6, 37.3)	52 (16.2) 13.1 (9.8, 17.2)	56 (13.0)	78 (18.1) 10.0 (7.9, 12.5)
末梢性浮腫	15 (7.8) 18.0 (10.1, 29.7)	16 (6.8) 15.2 (8.7, 24.7)	51 (15.9) 13.1 (9.8, 17.3)	58 (13.5)	76 (17.6) 9.9 (7.8, 12.4)
上咽頭炎	12 (6.3) 14.2 (7.4, 24.9)	12 (5.1) 11.3 (5.9, 19.8)	35 (10.9) 8.6 (6.0, 12.0)	46 (10.7)	71 (16.5) 8.9 (7.0, 11.3)
ヘモグロビン増加	0 0 (NE, NE)	15 (6.3) 14.4 (8.0, 23.7)	29 (9.0) 6.8 (4.6, 9.8)	37 (8.6)	62 (14.4) 7.5 (5.8, 9.7)
上気道感染	7 (3.6) 8.2 (3.3, 16.8)	13 (5.5) 12.3 (6.5, 21.0)	31 (9.7) 7.5 (5.1, 10.6)	38 (8.8)	60 (13.9) 7.4 (5.7, 9.5)
関節痛	10 (5.2) 11.9 (5.7, 21.8)	9 (3.8) 8.4 (3.8, 15.9)	39 (12.1) 9.6 (6.8, 13.1)	44 (10.2)	55 (12.8) 6.8 (5.1, 8.8)
低カリウム血症	9 (4.7) 10.6 (4.8, 20.1)	17 (7.2) 15.9 (9.3, 25.4)	31 (9.7) 7.1 (4.8, 10.1)	35 (8.1)	55 (12.8) 6.6 (4.9, 8.5)
血小板減少症	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	15 (6.3) 14.3 (8.0, 23.5)	29 (9.0) 6.7 (4.5, 9.6)	36 (8.4)	51 (11.8) 6.1 (4.5, 8.0)
鉄欠乏	8 (4.2) 9.4 (4.1, 18.5)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.0)	28 (8.7) 6.3 (4.2, 9.1)	34 (7.9)	50 (11.6) 5.9 (4.4, 7.8)

基本語	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)				
	併合 A ベースラインから Week 24まで		併合 B MK-7962群全体 累積投与期間		
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	2022/08/26 (N=321)	2022/12/06 (N=431)	2023/11/08 (N=431)
尿路感染	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	8 (3.4) 7.4 (3.2, 14.6)	29 (9.0) 6.7 (4.5, 9.7)	33 (7.7)	49 (11.4) 5.8 (4.3, 7.7)
呼吸困難	15 (7.8) 17.9 (10.0, 29.4)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	27 (8.4) 6.2 (4.1, 9.0)	29 (6.7)	49 (11.4) 5.8 (4.3, 7.7)
四肢痛	6 (3.1) 7.0 (2.6, 15.3)	13 (5.5) 12.3 (6.6, 21.1)	35 (10.9) 8.5 (5.9, 11.8)	37 (8.6)	46 (10.7) 5.6 (4.1, 7.5)
嘔吐	11 (5.7) 13.1 (6.5, 23.4)	11 (4.6) 10.4 (5.2, 18.5)	30 (9.3) 7.1 (4.8, 10.2)	34 (7.9)	46 (10.7) 5.6 (4.1, 7.4)
気道感染	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.6)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	21 (6.5) 4.7 (2.9, 7.2)	25 (5.8)	43 (10.0) 5.0 (3.6, 6.7)
副鼻腔炎	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	19 (5.9) 4.3 (2.6, 6.7)	24 (5.6)	43 (10.0) 5.0 (3.7, 6.8)
咳嗽	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.4)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	22 (6.9) 5.1 (3.2, 7.7)	27 (6.3)	42 (9.7) 5.0 (3.6, 6.7)
背部痛	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.9)	11 (4.6) 10.3 (5.1, 18.4)	26 (8.1) 6.1 (4.0, 8.9)	29 (6.7)	38 (8.8) 4.5 (3.2, 6.2)
鼻閉	0 0 (NE, NE)	7 (3.0) 6.5 (2.6, 13.4)	20 (6.2) 4.5 (2.8, 7.0)	24 (5.6)	38 (8.8) 4.4 (3.1, 6.1)
赤血球増加症	0 0 (NE, NE)	3 (1.3) 2.8 (0.6, 8.1)	18 (5.6) 4.0 (2.4, 6.3)	20 (4.6)	33 (7.7) 3.8 (2.6, 5.3)
肺炎	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	13 (4.0) 2.8 (1.5, 4.8)	17 (3.9)	32 (7.4) 3.6 (2.5, 5.1)
胃腸炎	4 (2.1) 4.6 (1.3, 11.9)	9 (3.8) 8.4 (3.9, 16.0)	22 (6.9) 5.2 (3.2, 7.8)	24 (5.6)	31 (7.2) 3.7 (2.5, 5.2)
気管支炎	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.5)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	18 (5.6) 4.1 (2.4, 6.4)	22 (5.1)	31 (7.2) 3.6 (2.4, 5.1)
頻脈	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	14 (4.4) 3.0 (1.7, 5.1)	21 (4.9)	31 (7.2) 3.5 (2.4, 5.0)
貧血	7 (3.6) 8.2 (3.3, 16.8)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	20 (6.2) 4.5 (2.8, 7.0)	20 (4.6)	30 (7.0) 3.5 (2.3, 4.9)
筋肉痛	6 (3.1) 7.1 (2.6, 15.3)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	18 (5.6) 4.1 (2.4, 6.4)	20 (4.6)	29 (6.7) 3.3 (2.2, 4.8)

基本語	n (%) 事象発現までの観察人年で調整した発現率（100人年あたり） (95% CI)				
	併合 A ベースラインから Week 24まで		併合 B MK-7962群全体 累積投与期間		
	プラセボ群全体 (N=192)	MK-7962群全体 (N=237)	2022/08/26 (N=321)	2022/12/06 (N=431)	2023/11/08 (N=431)
動悸	7 (3.6) 8.2 (3.3, 17.0)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	17 (5.3) 3.9 (2.3, 6.2)	18 (4.2)	28 (6.5) 3.2 (2.1, 4.7)
発熱	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	6 (2.5) 5.6 (2.0, 12.1)	22 (6.9) 5.0 (3.1, 7.6)	24 (5.6)	27 (6.3) 3.1 (2.1, 4.6)
潮紅	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.2)	10 (4.2) 9.4 (4.5, 17.3)	20 (6.2) 4.5 (2.7, 6.9)	22 (5.1)	27 (6.3) 3.1 (2.1, 4.5)
回転性めまい	7 (3.6) 8.2 (3.3, 16.8)	7 (3.0) 6.5 (2.6, 13.5)	15 (4.7) 3.3 (1.9, 5.5)	20 (4.6)	27 (6.3) 3.1 (2.0, 4.5)
インフルエンザ	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	15 (4.7) 3.3 (1.8, 5.4)	19 (4.4)	27 (6.3) 3.1 (2.0, 4.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	1 (0.4) 0.9 (0.0, 5.1)	11 (3.4) 2.5 (1.2, 4.4)	13 (3.0)	27 (6.3) 3.1 (2.0, 4.5)
鉄欠乏性貧血	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.5)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	16 (5.0) 3.5 (2.0, 5.7)	16 (3.7)	24 (5.6) 2.7 (1.7, 4.0)
不安	4 (2.1) 4.7 (1.3, 11.9)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	13 (4.0) 2.9 (1.5, 4.9)	15 (3.5)	24 (5.6) 2.7 (1.7, 4.0)
発疹	5 (2.6) 5.8 (1.9, 13.5)	10 (4.2) 9.3 (4.5, 17.2)	16 (5.0) 3.5 (2.0, 5.7)	20 (4.6)	23 (5.3) 2.6 (1.7, 3.9)
筋痙縮	3 (1.6) 3.5 (0.7, 10.1)	6 (2.5) 5.5 (2.0, 12.1)	16 (5.0) 3.6 (2.1, 5.9)	19 (4.4)	23 (5.3) 2.7 (1.7, 4.0)
低血圧	6 (3.1) 7.0 (2.6, 15.1)	5 (2.1) 4.6 (1.5, 10.8)	13 (4.0) 2.9 (1.5, 4.9)	15 (3.5)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.8)
無力症	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	2 (0.8) 1.8 (0.2, 6.6)	12 (3.7) 2.7 (1.4, 4.6)	14 (3.2)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.8)
胃食道逆流性疾患	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	0 0 (NE, NE)	11 (3.4) 2.4 (1.2, 4.3)	14 (3.2)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.7)
低酸素症	2 (1.0) 2.3 (0.3, 8.3)	2 (0.8) 1.8 (0.2, 6.6)	13 (4.0) 2.8 (1.5, 4.9)	13 (3.0)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.8)
転倒	1 (0.5) 1.1 (0.0, 6.4)	4 (1.7) 3.7 (1.0, 9.5)	11 (3.4) 2.4 (1.2, 4.3)	13 (3.0)	22 (5.1) 2.5 (1.6, 3.8)

NE = Not Evaluable; Sotatercept = MK-7962; PULSAR = Study 001; SPECTRA = Study 002; STELLAR = Study 003; SOTERIA = Study 004.

Note: Pool A consists of safety data from the 24-week placebo-controlled periods of STELLAR and PULSAR. Column

(2022/08/26) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA and the ongoing STE.LLAR, SOTERIA study with data cut of 26-Aug-2022. Column (2022/12/06) Cumulative includes completed studies PULSAR, SPECTRA, STELLAR and the ongoing SOTERIA study with data cut of 6-Dec-2022. Column (2023/11/08) Cumulative includes the same set of completed studies as (2022/12/06) Cumulative but with new data cut from SOTERIA of 8-Nov-2023.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0. System organ class were ordered alphabetically and Preferred Terms were ordered by descending frequency based on Column (2023/11/08) Cumulative for overall Sotatercept.
Source:［[5.3.5.3.5: ISS] Table 5.3.5.3.3-pah: 5-1.1.2、Table 5.3.5.3.3-pah: 5-2.1.2］［[5.3.5.3.8: SUR2] Table 2.7.4-SUR2: 17］

付録 2.7.4-9　有害事象（020 試験、Week 54 の解析のためのデータカットオフ時まで）
（発現割合 0%超）

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Week 54 Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more adverse events	45	(97.8)
with no adverse events	1	(2.2)
血液およびリンパ系障害	**7**	**(15.2)**
貧血	1	(2.2)
鉄欠乏性貧血	4	(8.7)
血小板減少症	3	(6.5)
心臓障害	**5**	**(10.9)**
不整脈	1	(2.2)
心房細動	1	(2.2)
心不全	1	(2.2)
心嚢液貯留	1	(2.2)
洞性頻脈	1	(2.2)
上室性頻脈	1	(2.2)
耳および迷路障害	**5**	**(10.9)**
片耳難聴	1	(2.2)
耳鳴	2	(4.3)
回転性めまい	3	(6.5)
眼障害	**4**	**(8.7)**
白内障	2	(4.3)
ドライアイ	1	(2.2)
緑内障	1	(2.2)
光視症	1	(2.2)
胃腸障害	**20**	**(43.5)**
腹部膨満	1	(2.2)
腹痛	1	(2.2)
口角口唇炎	1	(2.2)
バレット食道	1	(2.2)
慢性胃炎	3	(6.5)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Week 54 Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
胃腸障害	**20**	**(43.5)**
便秘	1	(2.2)
齲歯	1	(2.2)
下痢	5	(10.9)
胃ポリープ	2	(4.3)
胃炎	1	(2.2)
胃腸管血管異形成	1	(2.2)
胃腸出血	1	(2.2)
胃食道逆流性疾患	1	(2.2)
歯肉出血	2	(4.3)
痔出血	1	(2.2)
痔核	1	(2.2)
大腸ポリープ	3	(6.5)
下部消化管出血	1	(2.2)
悪心	3	(6.5)
歯痛	1	(2.2)
嘔吐	2	(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**15**	**(32.6)**
カテーテル留置部位疼痛	1	(2.2)
カテーテル留置部位腫脹	1	(2.2)
注入部位そう痒感	1	(2.2)
注射部位内出血	1	(2.2)
注射部位紅斑	2	(4.3)
注射部位反応	1	(2.2)
倦怠感	3	(6.5)
浮腫	1	(2.2)
末梢性浮腫	1	(2.2)
穿刺部位反応	1	(2.2)
発熱	4	(8.7)
血管穿刺部位疼痛	1	(2.2)
免疫系障害	**2**	**(4.3)**
薬物過敏症	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Week 54 Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
免疫系障害	**2**	**(4.3)**
季節性アレルギー	1	(2.2)
感染症および寄生虫症	**36**	**(78.3)**
菌血症	1	(2.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	10	(21.7)
カテーテル留置部位感染	3	(6.5)
蜂巣炎	1	(2.2)
慢性副鼻腔炎	1	(2.2)
膀胱炎	1	(2.2)
爪の皮膚糸状菌症	1	(2.2)
毛包炎	1	(2.2)
肝嚢胞感染	1	(2.2)
帯状疱疹	3	(6.5)
麦粒腫	2	(4.3)
上咽頭炎	22	(47.8)
口腔カンジダ症	1	(2.2)
口腔ヘルペス	1	(2.2)
骨髄炎	1	(2.2)
中耳炎	1	(2.2)
耳下腺炎	2	(4.3)
歯冠周囲炎	2	(4.3)
歯周炎	1	(2.2)
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1	(2.2)
膿疱	1	(2.2)
鼻炎	1	(2.2)
副鼻腔炎	1	(2.2)
レンサ球菌感染	1	(2.2)
白癬感染	1	(2.2)
扁桃炎	1	(2.2)
上気道感染	1	(2.2)
外陰部炎	1	(2.2)
外陰部腟カンジダ症	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Week 54 Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**5**	**(10.9)**
挫傷	1	(2.2)
腸脛靭帯症候群	1	(2.2)
処置後出血	1	(2.2)
皮膚擦過傷	1	(2.2)
皮膚裂傷	1	(2.2)
臨床検査	**17**	**(37.0)**
血中カリウム減少	2	(4.3)
血中尿酸増加	1	(2.2)
ヘマトクリット増加	1	(2.2)
ヘモグロビン減少	1	(2.2)
ヘモグロビン増加	13	(28.3)
肝酵素上昇	1	(2.2)
ＫＬ－６増加	1	(2.2)
血小板数減少	2	(4.3)
体重減少	1	(2.2)
代謝および栄養障害	**9**	**(19.6)**
食欲減退	3	(6.5)
脱水	2	(4.3)
高尿酸血症	2	(4.3)
低カルシウム血症	1	(2.2)
低カリウム血症	3	(6.5)
低リン血症	1	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	**7**	**(15.2)**
関節痛	4	(8.7)
背部痛	1	(2.2)
膠原病	1	(2.2)
結節性変形性関節症	1	(2.2)
四肢痛	1	(2.2)
関節周囲炎	1	(2.2)
骨膜炎	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Week 54 Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(2.2)**
皮膚乳頭腫	1	(2.2)
神経系障害	**16**	**(34.8)**
浮動性めまい	2	(4.3)
頭痛	11	(23.9)
感覚鈍麻	1	(2.2)
肋間神経痛	1	(2.2)
意識消失	1	(2.2)
片頭痛	1	(2.2)
坐骨神経痛	1	(2.2)
傾眠	1	(2.2)
失神	1	(2.2)
製品の問題	**2**	**(4.3)**
医療機器閉塞	1	(2.2)
医療機器物理的性状の問題	1	(2.2)
精神障害	**1**	**(2.2)**
チック	1	(2.2)
腎および尿路障害	**1**	**(2.2)**
排尿困難	1	(2.2)
生殖系および乳房障害	**1**	**(2.2)**
腟出血	1	(2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**26**	**(56.5)**
喘息	1	(2.2)
慢性閉塞性肺疾患	1	(2.2)
咳嗽	4	(8.7)
咳喘息	1	(2.2)
呼吸困難	1	(2.2)
鼻出血	15	(32.6)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Week 54 Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**26**	**(56.5)**
喀血	1	(2.2)
過換気	1	(2.2)
間質性肺疾患	1	(2.2)
鼻閉	1	(2.2)
肺胞出血	1	(2.2)
肺動脈性肺高血圧症	1	(2.2)
アレルギー性鼻炎	2	(4.3)
痰貯留	1	(2.2)
皮膚および皮下組織障害	**22**	**(47.8)**
ざ瘡	2	(4.3)
円形脱毛症	1	(2.2)
皮膚炎	1	(2.2)
アレルギー性皮膚炎	2	(4.3)
水疱性皮膚炎	1	(2.2)
接触皮膚炎	2	(4.3)
薬疹	2	(4.3)
皮脂欠乏性湿疹	1	(2.2)
紅斑	2	(4.3)
皮下出血	1	(2.2)
汗疹	1	(2.2)
手掌紅斑	1	(2.2)
そう痒症	1	(2.2)
発疹	5	(10.9)
毛細血管拡張症	3	(6.5)
蕁麻疹	1	(2.2)
バンコマイシン注入反応	1	(2.2)
血管障害	**6**	**(13.0)**
潮紅	2	(4.3)
ほてり	1	(2.2)
高血圧	1	(2.2)
起立性低血圧	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Week 54 Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
血管障害	**6**	**(13.0)**
血管痛	2	(4.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A drug-related adverse event of gastrointestinal haemorrhage that was observed after the data cutoff of 12-Mar-2024 and resulted in death is not included as this event was observed later than 56 days after the last dose of study intervention.

MedDRA version 27.1

Data Cutoff: 08-Oct-2024.

Source: [P020V02MK7962: adam-adsl; adae]

［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-31］

付録 2.7.4-10 副作用（020 試験、Week 54 の解析のためのデータカットオフ時まで）
（発現割合 0%超）

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Week 54 Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more drug-related adverse events	32	(69.6)
with no drug-related adverse events	14	(30.4)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(2.2)**
血小板減少症	1	(2.2)
胃腸障害	**4**	**(8.7)**
胃腸管血管異形成	1	(2.2)
胃腸出血	1	(2.2)
歯肉出血	2	(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6**	**(13.0)**
注入部位そう痒感	1	(2.2)
注射部位紅斑	2	(4.3)
注射部位反応	1	(2.2)
倦怠感	2	(4.3)
臨床検査	**14**	**(30.4)**
ヘマトクリット増加	1	(2.2)
ヘモグロビン減少	1	(2.2)
ヘモグロビン増加	13	(28.3)
血小板数減少	2	(4.3)
代謝および栄養障害	**1**	**(2.2)**
食欲減退	1	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(2.2)**
四肢痛	1	(2.2)
神経系障害	**8**	**(17.4)**
頭痛	8	(17.4)
生殖系および乳房障害	**1**	**(2.2)**

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Week 54 Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
生殖系および乳房障害	**1**	**(2.2)**
腟出血	1	(2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**13**	**(28.3)**
咳嗽息	1	(2.2)
鼻出血	12	(26.1)
皮膚および皮下組織障害	**4**	**(8.7)**
紅斑	1	(2.2)
毛細血管拡張症	3	(6.5)
血管障害	**1**	**(2.2)**
潮紅	1	(2.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A drug-related adverse event of gastrointestinal haemorrhage that was observed after the data cutoff of 12-Mar-2024 and resulted in death is not included as this event was observed later than 56 days after the last dose of study intervention.

MedDRA version 27.1

Data Cutoff: 08-Oct-2024.

Source: [P020V02MK7962: adam-adsl; adae]

［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] Table 6.1-32］

付録 2.7.4-11　重篤な副作用の発現症例一覧

（併合 B、MK-7962 投与例、MK-7962 投与期間：2023 年 11 月 8 日まで）

親試験番号	被験者番号		年齢／人種／性別／PAH 型	重篤な副作用			
	親試験（投与群）	004試験		基本語	程度/関連/処置	発現日～消失日	
						親試験開始からの相対日	MK 投与開始からの相対日
001	[redacted] MK0.7	NA	5[redacted]／白人／女 特発性 PAH	赤血球数増加	重度/あり/投与中止	133-140	
001	[redacted] PBO→MK0.3	[redacted]	4[redacted]／白人／男 遺伝性 PAH	後腹膜血腫	重度/あり/休薬	1587-1599	1420-1432
001	[redacted] PBO→MK0.3	[redacted]	4[redacted]／白人／女 修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH	虚血性脳卒中	重度†/あり/減量	274-281	101-108
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	5[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	白血球減少症	重度/あり/なし	973-未回復 Day 1147 右心不全で死亡	
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	3[redacted]／白人／女 特発性 PAH	重度月経出血	重度/あり/なし	1453-1454	
001	[redacted] MK0.3→0.3	NA	4[redacted]／白人／女 特発性 PAH	胸水／SLE SLE 胸水	重度/あり/休薬 軽度/あり/なし 中等度/あり/投与中止	188-211 211-253 248-281	
001	[redacted] MK0.7→0.7	[redacted]	2[redacted]／白人／女 特発性 PAH	発熱	中等度/あり/なし	48-53	
001	[redacted] PBO→MK0.3	NA	2[redacted]／白人／女 特発性 PAH	肺高血圧症	重度‡/あり/投与中止	528-非重篤な好中球減少症（Day 456-477、中等度、関連あり）に対する処置として MK を0.1 mg/kg に減量したことに起因した PAH の悪化により Day 528に死亡	360-360 死亡
003	[redacted] PBO	[redacted]	4[redacted]／白人／女 特発性 PAH	副腎出血	重度/あり/なし	796-軽快 Day 824 非重篤な副腎出血が発現したが、軽快	613-軽快
003	[redacted] MK	[redacted]	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	胃腸出血 胃腸出血 胃腸出血	重度/あり/なし 重度/あり/投与中止 重度/あり/NA	332-340 350-376 406-410	
003	[redacted] PBO	[redacted]	3[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	脾血管腫	重度/あり/なし	445-697	109-361
003	[redacted] MK	[redacted]	4[redacted]／白人／女 特発性 PAH	うっ血性心不全	重度/あり/なし	552-573	
003	[redacted] MK	[redacted]	7[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	転倒	重度/あり/なし	148-162	
003	[redacted] MK	[redacted]	3[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	腎腫大 腎腫大	中等度/あり/NA 中等度/あり/投与中止	599-未回復 654-656	
003	[redacted] MK	[redacted]	3[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	低カリウム血症 血小板減少症	重度/あり/なし 重度/あり/なし	610-613 610-613	
003	[redacted] MK	NA	2[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	喀血	重度/あり/投与中止	121-122	

親試験番号	被験者番号		年齢／人種／性別／PAH 型	重篤な副作用			
	親試験（投与群）	004試験		基本語	程度/関連/処置	発現日～消失日	
						親試験開始からの相対日	MK 投与開始からの相対日
003	[redacted] PBO	[redacted]	3[redacted]／白人／男 特発性 PAH	血小板減少症	中等度/あり/なし	579-589	117-127
003	[redacted] PBO	[redacted]	7[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	結腸腺癌	重度/あり/投与中止	477-未回復 Day 519 結腸腺癌で死亡 SUR2用データカットオフ後に「関連なし」に情報更新	225-267死亡
003	[redacted] PBO	[redacted]	5[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	血小板減少症	重度/あり/休薬	379-軽快	190-軽快
003	[redacted] MK	NA	3[redacted]／白人／男 修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH	サルコイドーシス	重度/あり/投与中止	244-未回復	

MK: MK-7962、PBO：プラセボ、NA：該当なし、PAH：肺動脈性肺高血圧症、SLE：全身性エリテマトーデス、SUR2：2023/11/08をデータカットオフとする Safety Update Report
MK0.3→0.3　：001試験主要投与期 MK-7962 0.3 mg/kg→延長投与期 MK-7962 0.3 mg/kg
MK0.3　：001試験主要投与期 MK-7962 0.3 mg/kg→延長投与期移行前に治験薬投与中止
MK0.7→0.7　：001試験主要投与期 MK-7962 0.7 mg/kg→延長投与期 MK-7962 0.7 mg/kg
MK0.7　：001試験主要投与期 MK-7962 0.7 mg/kg→延長投与期移行前に治験薬投与中止
PBO→MK0.3　：001試験主要投与期プラセボ→延長投与期 MK-7962 0.3 mg/kg
PBO→MK0.7　：001試験主要投与期プラセボ→延長投与期 MK-7962 0.7 mg/kg
† NCI-CTCAE ver.4.03では Grade 4と判定された事象 ‡ NCI-CTCAE ver.4.03では Grade 5と判定された事象
[5.3.5.1.1: P001] [5.3.5.2.1: P002] [5.3.5.1.2: P003V01] [5.3.5.1.3: P003] の各16.2.7.2 項、[5.3.5.3.5: ISS] [5.3.5.3.7: SUR1_N] [5.3.5.3.9: SUR2_N]

付録 2.7.4-12 投与中止に至った有害事象の発現症例一覧

（併合 B、MK-7962 投与例、MK-7962 投与期間：2023 年 11 月 8 日まで）

親試験番号	被験者番号		年齢／人種／性別／PAH 型	投与中止に至った有害事象			
	親試験（投与群）	004試験		基本語	程度/関連/処置	発現日～消失日	
						親試験開始からの相対日	MK 投与開始からの相対日
001	[redacted] MK0.7	NA	5[redacted]／白人／女 特発性 PAH	赤血球数増加	重度/あり/投与中止	133-140	
001	[redacted] MK0.7→0.7	NA	3[redacted]／白人／女 特発性 PAH	脳膿瘍	重度/なし/投与中止	574- Day 575 脳膿瘍で死亡	
001	[redacted] PBO→MK0.7	[redacted]	5[redacted]／白人／女 特発性 PAH	精神状態変化	中等度/なし/投与中止	1534-1546	1367-1379
001	[redacted] MK0.7	NA	7[redacted]／白人／男 特発性 PAH	心停止	重度/なし/投与中止	165- Day 165 心停止で死亡	
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	4[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	肺炎	重度/なし/投与中止	1267- Day 1271 肺炎に続発した呼吸不全で死亡	
001	[redacted] MK0.7→0.7	NA	4[redacted]／白人／女 特発性 PAH	敗血症 胸水 呼吸不全	重度/なし/投与中止 重度/なし/投与中止 重度/なし/投与中止	813- 813- 813- Day 824 心停止で死亡	
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	4[redacted]／黒人又はアフリカ系／女 遺伝性 PAH	PAH	重度/なし/投与中止	1505-未回復	
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	5[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	右室不全	重度/なし/投与中止	1147- Day 1147 右室不全で死亡	
001	[redacted] MK0.7	NA	4[redacted]／白人／女 特発性 PAH	血小板減少症	中等度/あり/投与中止	37-68	
001	[redacted] MK0.3→0.3	NA	4[redacted]／白人／女 特発性 PAH	胸水	中等度/あり/投与中止	248-281	
001	[redacted] MK0.7	NA	6[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	好中球減少症 白血球減少症	重度/なし/投与中止 重度/なし/投与中止	148-163 148-163	
001	[redacted] MK0.7	NA	3[redacted]／白人／男 特発性 PAH	ヘモグロビン増加	中等度/あり/投与中止	44-87	
001	[redacted] MK0.7→0.7	NA	5[redacted]／白人／男 特発性 PAH	呼吸不全	中等度/あり/投与中止	485-未回復	
001	[redacted] PBO→MK0.3	NA	2[redacted]／白人／女 特発性 PAH	肺高血圧症	重度†/あり/投与中止	528-非重篤な好中球減少症（Day 456-477、中等度、関連あり）に対する処置として MK を0.1 mg/kg に減量したことに起因した PAH の悪化により Day 528に死亡	360-360 死亡
001	[redacted] MK0.3	NA	5[redacted]／白人／男 特発性 PAH	赤血球増加症	軽度/なし/投与中止	1-軽快	
002	[redacted] MK	[redacted]	5[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	胃腸出血	重度/なし/投与中止	754- Day 754 ショック、PAH 及び胃腸出血による心停止で死亡	
002	[redacted] MK	NA	5[redacted]／アジア人／女 特発性 PAH	尋常性白斑	中等度/あり/投与中止	467-未回復	

親試験番号	被験者番号		年齢／人種／性別／PAH 型	投与中止に至った有害事象			
	親試験（投与群）	004試験		基本語	程度/関連/処置	発現日～消失日	
						親試験開始からの相対日	MK 投与開始からの相対日
002	[redacted] MK	[redacted]	2[redacted]／白人／女 特発性 PAH	PAH	重度/なし/投与中止	644-657	
003	[redacted] MK	[redacted]	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	胃腸出血	重度/あり/投与中止	350-376	
003	[redacted] MK	NA	4[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	関節痛	中等度/なし/投与中止	144-未回復	
003	[redacted] PBO	[redacted]	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	肺動静脈瘻	重度/あり/投与中止	497-未回復	176-未回復
003	[redacted] MK	[redacted]	4[redacted]／白人／女 特発性 PAH	うっ血性心不全	重度/なし/投与中止	617-未回復	
003	[redacted] MK	[redacted]	3[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	腎腫大	中等度/あり/投与中止	654-656	
003	[redacted] MK	[redacted]	5[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	毛細血管拡張症	中等度/あり/投与中止	464-未回復	
003	[redacted] MK	NA	2[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	喀血	重度/あり/投与中止	121-122	
003	[redacted] PBO	[redacted]	7[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	結腸腺癌	重度/あり/投与中止	477-未回復 Day 519 結腸腺癌で死亡 SUR2用データカットオフ後に「関連なし」に情報更新	225- 267 死亡
003	[redacted] MK	[redacted]	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	血管異形成	中等度/あり/投与中止	540-軽快	
003	[redacted] MK	NA	3[redacted]／白人／男 修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH	サルコイドーシス	重度/あり/投与中止	244-未回復	
003	[redacted] MK	NA	4[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	鼻出血 毛細血管拡張症	中等度/あり/投与中止 中等度/あり/投与中止	31-83 41-未回復	
003	[redacted] MK	NA	5[redacted]／白人／男 結合組織病に伴う PAH	頭蓋内出血	重度/なし/投与中止	403- Day 407 頭蓋内出血で死亡	
003	[redacted] MK	[redacted]	3[redacted]／白人／女 特発性 PAH	気管支肺アスペルギルス症	重度/なし/投与中止	417- Day 422 気管支肺アスペルギルス症で死亡	
003	[redacted] MK	NA	7[redacted]／白人／女 特発性 PAH	急性心筋梗塞	重度/なし/投与中止	200- Day 200 急性心筋梗塞で死亡	

MK: MK-7962、PBO：プラセボ、NA：該当なし、PAH：肺動脈性肺高血圧症、SUR2：2023/11/08をデータカットオフとする Safety Update Report
MK0.3→0.3： 001試験主要投与期 MK-7962 0.3 mg/kg→延長投与期 MK-7962 0.3 mg/kg
MK0.3： 001試験主要投与期 MK-7962 0.3 mg/kg→延長投与期移行前に治験薬投与中止
MK0.7→0.7： 001試験主要投与期 MK-7962 0.7 mg/kg→延長投与期 MK-7962 0.7 mg/kg
MK0.7： 001試験主要投与期 MK-7962 0.7 mg/kg→延長投与期移行前に治験薬投与中止
PBO→MK0.3： 001試験主要投与期プラセボ→延長投与期 MK-7962 0.3 mg/kg
PBO→MK0.7： 001試験主要投与期プラセボ→延長投与期 MK-7962 0.7 mg/kg
† NCI-CTCAE ver.4.03では Grade 5と判定された事象
[5.3.5.1.1: P001] [5.3.5.2.1: P002] [5.3.5.1.2: P003V01] [5.3.5.1.3: P003] の各16.2.7.2 項、[5.3.5.3.5: ISS] [5.3.5.3.7: SUR1_N] [5.3.5.3.9: SUR2_N]

付録 2.7.4-13 重篤な AEOI 出血事象の発現症例一覧（併合 B、MK-7962 投与例、MK-7962 投与期間：2023 年 11 月 8 日まで）

親試験番号	被験者番号		年齢／人種／性別／PAH 型	重篤な AEOI 出血事象				ベースライン時†プロスタサイクリン使用	事象発現時併用抗凝固剤（プロスタサイクリン以外）	事象発現時付近（親試験開始からの相対日）の血小板数（$\times 10^9$/L）
	親試験（投与群）	004試験		基本語	程度/関連/処置	発現日～消失日				
						親試験開始からの相対日	MK 投与開始からの相対日			
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	下部消化管出血	重度/なし/なし	286-290		吸入	なし	Day 271: 257/ Day 299: 366
001	[redacted] MK0.7→0.7	[redacted]	6[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	硬膜下血腫	重度/なし/なし	1553-1577		吸入	なし	Day 1513: 346/ Day 1598: 235
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	4[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	喀血	中等度/なし/なし	1127-1129		IV 投与	なし	Day 1127: 164
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	6[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	貧血 貧血 胃腸出血 胃腸出血	重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし	764-772 790-841 1001-1002 1211-1214		IV 投与	アピキサバン アピキサバン なし なし	Day 757: 251/ Day 778: 220 Day 799: 112L/ Day 820: 152/ Day 841: 146L Day 988: 170/ Day 1009: 121L Day 1198: 259/ Day 1219: 143L
001	[redacted] PBO→MK0.3	[redacted]	4[redacted]／白人／男 遺伝性 PAH	後腹膜血腫	重度/あり/休薬	1587-1599	1420-1432	経口投与	リバーロキサバン	Day 1533: 170
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	貧血	軽度/なし/なし	441-442		IV 投与	Fluidinone	Day 441: 133L
001	[redacted] PBO→MK0.3	[redacted]	2[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	喀血	中等度/なし/なし	994-997	823-826	IV 投与	なし	Day 988: 115L
001	[redacted] MK0.7→0.7	[redacted]	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	血管穿刺部位血腫	重度/なし/なし	731-737		IV 投与	リバーロキサバン	Day 736: 101L
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	3[redacted]／白人／女 特発性 PAH	重度月経出血	重度/あり/なし	1453-1454		IV 投与	なし	Day 1422: 292/ Day 1507: 275
001	[redacted] PBO→MK0.3	[redacted]	2[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	喀血	中等度/なし/なし	1014-1015	841-842	経口投与	なし	Day 1004: 59L/ Day 1025: 72L
001	[redacted] PBO→MK0.7	[redacted]	6[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	胃腸出血	中等度/なし/なし	1259-1264	1090-1095	なし	ダビガトラン	Day 1262: 194

親試験番号	被験者番号		年齢／人種／性別／PAH 型	重篤な AEOI 出血事象				ベースライン時†プロスタサイクリン使用	事象発現時併用抗凝固剤（プロスタサイクリン以外）	事象発現時付近（親試験開始からの相対日）の血小板数（$\times 10^9$/L）
	親試験（投与群）	004試験		基本語	程度/関連/処置	発現日～消失日				
						親試験開始からの相対日	MK 投与開始からの相対日			
001	[redacted] MK0.3→0.3	NA	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	上部消化管出血	重度‡/なし/なし	943-未回復 Day 948 市中肺炎で死亡		なし	なし	Day 891: 218
001	[redacted] MK0.3→0.3	[redacted]	3[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	鼻出血 鼻出血 鼻出血 鼻出血 鼻出血 鼻出血 鼻出血 鼻出血 鼻出血 鼻出血 鼻出血 鼻出血	重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし 軽度/なし/なし 重度/なし/なし 軽度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし	28-30 82-84 106-107 183-190 198-200 211-213 232-233 271-273 328-330 331-338 357-358 394-396		皮下投与	なし	Day 27: 233/ Day 41: 268 Day 85: 199 Day 105: 173 Day 181: 196 Day 197: 223 Day 205: 202/ Day 218: 219 Day 239: 151 Day 261: 262/ Day 280: 207 Day 320: 151 Day 343: 212 Day 364: 229 Day 383: 238/ Day 405: 216
002	[redacted] MK	[redacted]	2[redacted]／白人／男 遺伝性 PAH	喀血	重度/なし/なし	676-677		IV 投与	なし	Day 676: 245
002	[redacted] MK	[redacted]	5[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	血便排泄 出血性静脈瘤 吐血 血便排泄 上部消化管出血 胃腸出血	重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度/なし/なし 重度‡/なし/投与中止	90-93 715-716 715-734 725-734 738-747 754- Day 754 ショック、PAH 及び胃腸出血による心停止で死亡		IV 投与	なし なし なし なし なし なし	Day 83: 84L/ Day 104: 134L Day 708: 102L Day 726: 133L Day 746: 106L
002	[redacted] MK	[redacted]	2[redacted]／白人／女 特発性 PAH	喀血 喀血	重度/なし/なし 重度/なし/なし	488-492 608-609		皮下投与	なし なし	Day 483: 221 Day 567: 236/ Day 672: 385

親試験番号	被験者番号		年齢／人種／性別／PAH 型	重篤な AEOI 出血事象				ベースライン時†プロスタサイクリン使用	事象発現時併用抗凝固剤（プロスタサイクリン以外）	事象発現時付近（親試験開始からの相対日）の血小板数（$\times 10^9$/L）
	親試験（投与群）	004試験		基本語	程度/関連/処置	発現日～消失日				
						親試験開始からの相対日	MK 投与開始からの相対日			
003	[redacted] PBO	[redacted]	4[redacted]／白人／女 特発性 PAH	副腎出血	重度/あり/なし	796- 軽快 Day 824に非重篤な副腎出血が発現したが、軽快	613-軽快	IV 投与	なし	Day 783: 109L Day 806: 171
003	[redacted] MK	[redacted]	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	脳血腫 胃腸出血 胃腸出血 胃腸出血 胃腸出血 胃腸出血	重度/なし/なし 中等度/なし/なし 中等度/なし/なし 重度/あり/なし 重度/あり/投与中止 重度/あり/NA	50-61 213-221 228-237 332-340 350-376 406-410		IV 投与	ワーファリン なし なし なし なし なし	Day 43: 121L / Day 65: 89L Day 178: 108L Day 244: 69L Day 322: 102L
003	[redacted] MK	[redacted]	5[redacted]／白人／女 特発性 PAH	胃腸出血	中等度/なし/なし	225-231		IV 投与	なし	Day 253: 71L
003	[redacted] MK	[redacted]	5[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	上部消化管出血 上部消化管出血 出血性関節症 胃腸出血 失血性貧血 失血性貧血 貧血 メレナ	重度/なし/なし 中等度/なし/なし 中等度/なし/なし 重度/なし/なし 中等度/なし/なし 中等度/なし/なし 重度/なし/減量 中等度/なし/なし	14-36 90-95 249-250 452-462 536-538 583-588 612-614 658-未回復		IV 投与	アピキサバン なし なし なし なし なし なし なし	Day 21: 122L Day 85: 81L/ Day 106: 54L Day 233: 129L/ Day 253: 177 Day 443: 62L/ Day 486: 124L Day 528: 126L/ Day 549: 55L Day 570: 61L/ Day 591: 41L Day 612: 79L/ Day 633: 114L Day 654: 109L/ Day 717: 54L
003	[redacted] PBO	[redacted]	4[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	喀血	重度/なし/なし	300-312	48-60	IV 投与	リバーロキサバン	Day 295: 148/ Day 339: 146
003	[redacted] PBO	[redacted]	6[redacted]／白人／女 特発性 PAH	貧血 脳血腫	重度/なし/なし 重度/なし/なし	540-572 600-624	159-191 219-243	なし	リバーロキサバン リバーロキサバン	Day 543: 302 Day 635: 261
003	[redacted] MK	NA	2[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	喀血	重度/あり/投与中止	121-122		経口投与	Phenprocoumon	Day 106: 268/ Day 135: 225
003	[redacted] PBO	[redacted]	4[redacted]／白人／女 特発性 PAH	胃出血	重度/なし/なし	444- Day 450 敗血症で死亡	248-	経口投与	なし	Day 438: 184
003	[redacted] MK	[redacted]	3[redacted]／白人／女 特発性 PAH	重度月経出血	重度/なし/なし	740-742		経口投与	なし	Day 694: 292/ Day 778: 286

親試験番号	被験者番号		年齢／人種／性別／PAH 型	重篤な AEOI 出血事象				ベースライン時†プロスタサイクリン使用	事象発現時併用抗凝固剤（プロスタサイクリン以外）	事象発現時付近（親試験開始からの相対日）の血小板数（×10⁹/L）
	親試験（投与群）	004試験		基本語	程度/関連/処置	発現日～消失日				
						親試験開始からの相対日	MK 投与開始からの相対日			
003	[redacted] MK	[redacted]	8[redacted]／白人／女 結合組織病に伴う PAH	鼻出血 鼻出血 貧血	中等度/なし/なし 中等度/なし/なし 軽度/なし/なし	218-228 297-297 600-607		なし	リバーロキサバン リバーロキサバン リバーロキサバン	Day 176: 292/ Day 265: 242 Day 285: 288 Day 602: 354
003	[redacted] MK	NA	5[redacted]／白人／男 結合組織病に伴う PAH	頭蓋内出血	重度/なし/投与中止	403-Day 407 頭蓋内出血で死亡		皮下投与	ワーファリン	Day 344: 180
003	[redacted] PBO	[redacted]	5[redacted]／白人／女 遺伝性 PAH	胃腸出血	重度/なし/NA	578-Day 587 胃腸出血後の医療幇助死で死亡	221-230	IV 投与	なし	Day 524: 72L
003	[redacted] MK	[redacted]	3[redacted]／白人／女 特発性 PAH	挫傷	中等度/なし/なし	295-340		経口	Acenocoumarol	Day 278: 251/ Day 302: 166
003	[redacted] MK	[redacted]	3[redacted]／その他／女／結合組織病に伴う PAH	喀血 喀血	重度/なし/休薬 中等度/なし/なし	140-143 316-338		なし	アピキサバン アピキサバン	Day 127: 85L/ Day 148: 159 Day 316: 91L/ Day 337: 106L

MK: MK-7962、PBO：プラセボ、NA：該当なし、PAH：肺動脈性肺高血圧症、L：基準値下限以下、
MK0.3→0.3：001試験主要投与期 MK-7962 0.3 mg/kg→延長投与期 MK-7962 0.3 mg/kg、MK0.7→0.7：001試験主要投与期 MK-7962 0.7 mg/kg→延長投与期 MK-7962 0.7 mg/kg、
PBO→MK0.3：001試験主要投与期プラセボ→延長投与期 MK-7962 0.3 mg/kg、PBO→MK0.7：001試験主要投与期プラセボ→延長投与期 MK-7962 0.7 mg/kg
† MK-7962初回投与時　‡ NCI-CTCAE ver.4.03では Grade 4と判定された事象
[5.3.5.1.1: P001] [5.3.5.2.1: P002] [5.3.5.1.2: P003V01] [5.3.5.1.3: P003] の各16.2.7.2 項、[5.3.5.1.1: P001] 16.2.8.3 項、[5.3.5.1.3: P003] 16.2.8 項、[5.3.7.5: lab_lists]　[5.3.5.3.5: ISS] [5.3.5.3.7: SUR1_N] [5.3.5.3.9: SUR2_N]

C Confidential

付録 2.7.4-14 重篤な AEOI 出血事象の発現症例一覧（020 試験、Week 54 の解析のためのデータカットオフ時まで）

被験者番号	年齢／人種／性別／PAH 型	重篤な AEOI 出血事象			ベースライン時プロスタサイクリン使用	事象発現時併用抗凝固剤（プロスタサイクリン以外）	事象発現時付近（MK 投与開始からの相対日）の血小板数（$\times 10^9$/L）
		基本語	程度/関連/処置	発現日～消失日 (MK 投与開始からの相対日)			
[redacted]	5[redacted]／アジア人／女／遺伝性 PAH	処置後出血	重度/なし/なし	489-490	IV 投与	なし	Day 464: 251/ Day 485 151L
	3[redacted]／アジア人／男／遺伝性 PAH	肺胞出血	中等度/なし/なし	191-217	IV 投与	なし	Day -14 (Scr.): 60L Day 190: 162/ Day 212: 106L, Day 232: 103L, Day 253: 121L, Day 379: 133L
[redacted]	4[redacted]／アジア人／女／特発性 PAH	胃腸出血	重度/あり/NA (治験薬最終投与日: Day 252)	334 (治験薬最終投与82日後) -340	IV 投与	なし	Day 294 (End of Treatment): 119L

MK: MK-7962、PAH：肺動脈性肺高血圧症、L：基準値下限以下

［[5.3.5.2.3: P020V01] 16.2.7.2項］［[5.3.5.2.4: P020_Stat_report] 6.3 項］

2.7.5　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。

目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.6　個々の試験のまとめ
2.7.6.1　臨床試験一覧表
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ
2.7.6.2.1　非日本人健康閉経後女性被験者を対象とした第 I 相単回静脈内及び皮下投与試験（009試験）
2.7.6.2.1.1　試験方法
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果
2.7.6.2.1.4　薬力学の結果
2.7.6.2.1.5　安全性の結果
2.7.6.2.1.6　結論
2.7.6.2.2　非日本人健康閉経後女性被験者を対象とした第 I 相反復皮下投与試験（010試験）
2.7.6.2.2.1　試験方法
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果
2.7.6.2.2.4　薬力学の結果
2.7.6.2.2.5　安全性の結果
2.7.6.2.2.6　結論
2.7.6.2.3　日本人健康被験者を対象とした第 I 相単回皮下投与試験（019試験）
2.7.6.2.3.1　試験方法
2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果
2.7.6.2.3.4　ADA の結果
2.7.6.2.3.5　安全性の結果
2.7.6.2.3.6　結論
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ
2.7.6.3.1　PAH 患者を対象とした臨床試験のまとめ
2.7.6.3.1.1　非日本人成人患者の PAH 治療における MK-7962（0.3 mg/kg 及び 0.7 mg/kg）の有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（001試験）［評価資料］
2.7.6.3.1.2　非日本人成人患者の PAH 治療における MK-7962の有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（003試験）［評価資料］

2.7.6.3.1.3　非日本人成人患者の PAH 治療における MK-7962の有効性を評価する単群、非盲検、探索的試験（002試験）［評価資料］
2.7.6.3.1.4　非日本人成人患者の PAH 治療における MK-7962の長期間の有効性及び安全性を評価する非盲検、追跡調査試験（004試験）［参考資料］
2.7.6.3.1.5　日本人成人の PAH 治療における MK-7962の有効性及び安全性を評価する非無作為化、非対照、非盲検試験（020試験）［評価資料］
2.7.6.3.2　PAH 以外の患者を対象とした臨床試験のまとめ（参考資料）
2.7.6.3.2.1　非日本人成人の多発性骨髄腫で溶骨性病変を有する患者を対象とした MK-7962の無作為化、反復投与試験（011試験）［参考資料］
2.7.6.3.2.2　非日本人成人の遠隔転移を伴う乳癌患者での化学療法誘発性貧血の治療を目的とした MK-7962の無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（012試験）［参考資料］
2.7.6.3.2.3　非日本人腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（013試験）［参考資料］
2.7.6.3.2.4　非日本人腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（014試験）［参考資料］
2.7.6.3.2.5　非日本人成人の進行又は遠隔転移を伴う固形がん患者における化学療法誘発性貧血に対する MK-7962の無作為化、非盲検、用量設定試験（015試験）［参考資料］
2.7.6.3.2.6　非日本人成人の固形がん患者を対象とした MK-7962が赤血球量及び血漿量に及ぼす影響を検討する非盲検、薬力学試験（016試験）［参考資料］
2.7.6.3.2.7　非日本人成人の貧血を伴う low 又は intermediate-1リスクの骨髄異形成症候群又は非増殖性の慢性骨髄単球性白血病患者を対象とした MK-7962の無作為化、非盲検、並行群間比較、用量設定試験（017試験）［参考資料］
2.7.6.3.2.8　非日本人成人のβサラセミア患者を対象とした MK-7962の非盲検、用量設定試験（018試験）［参考資料］

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧
表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（009試験）
表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（009試験）
表 2.7.6.2.1-3　被験者の背景（009試験）
表 2.7.6.2.1-4　健康閉経後女性被験者に単回静脈内投与した際の MK-7962の血清中薬物動態パラメータの要約（009試験）
表 2.7.6.2.1-5　健康閉経後女性被験者に MK-7962 0.03及び0.1 mg/kg を 単回静脈内又は皮下投与した際の MK-7962の血清中薬物動態パラメータの要約（009試験）
表 2.7.6.2.2-1　治験薬の内容（010試験）
表 2.7.6.2.2-2　被験者の内訳（010試験）
表 2.7.6.2.2-3　被験者の背景（010試験）
表 2.7.6.2.2-4　健康閉経後女性被験者に MK-7962を反復皮下投与した際の 初回投与後の MK-7962の血清中薬物動態パラメータの要約（010試験）
表 2.7.6.2.2-5　健康閉経後女性被験者に MK-7962を Q4W で皮下投与した際の 最終投与後の血清中薬物動態パラメータの要約（010試験）
表 2.7.6.2.2-6　健康閉経後女性被験者に MK-7962を0.1 mg/kg で反復皮下投与した際の Cmax 及び AUC0-28d の累積係数の要約（010試験）
表 2.7.6.2.3-1　治験薬の内容（019試験）
表 2.7.6.2.3-2　被験者の内訳（019試験）
表 2.7.6.2.3-3　被験者の背景（019試験）
表 2.7.6.2.3-4　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の血清中薬物動態パラメータ（019試験）
表 2.7.6.2.3-5　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 ADA の要約（019試験）
表 2.7.6.2.3-6　有害事象の要約（投与群別の被験者数と発現割合）（019試験）
表 2.7.6.2.3-7　日本人健康被験者に MK-7962 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した際の 器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（019試験）
表 2.7.6.2.3-8　日本人健康被験者に MK-7962 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した際の 器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（019試験）
表 2.7.6.3.1-1　被験者の内訳（All Randomized Subjects）（001試験　主要投与期）
表 2.7.6.3.1-2　被験者の内訳（All Subjects）（001試験　延長投与期）
表 2.7.6.3.1-3　治験薬の曝露期間（安全性解析対象集団）（001試験 主要投与期）
表 2.7.6.3.1-4　MK-7962の曝露期間（安全性解析対象集団　MK-7962投与例）（001試験）
表 2.7.6.3.1-5　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（001試験 主要投与期）
表 2.7.6.3.1-6　有害事象の要約（安全性解析対象集団、MK-7962投与例）（001試験 MK-7962投与期間、プラセボ投与期間は含まず）
表 2.7.6.3.1-7　治験薬の曝露期間（安全性解析対象集団）（003試験 主要投与期）

表 2.7.6.3.1-8　治験薬の曝露期間（安全性解析対象集団）　（003試験　主要投与期及び延長投与期）
表 2.7.6.3.1-9　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（003試験　主要投与期）
表 2.7.6.3.1-10　有害事象の要約（安全性解析対象集団）　（003試験　主要投与期及び延長投与期）
表 2.7.6.3.1-11　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（002試験）
表 2.7.6.3.1-12　治験薬の曝露期間（APaT 集団）（020試験　主要投与期）
表 2.7.6.3.1-13　治験薬の曝露期間（APaT 集団）（020試験　主要投与期及び延長期）
表 2.7.6.3.1-14　有害事象の要約（APaT 集団）（020試験　主要投与期）
表 2.7.6.3.1-15　有害事象の要約（APaT 集団）（020試験　主要投与期及び延長投与期）
表 2.7.6.3.2-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（011試験）
表 2.7.6.3.2-2　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（012試験）
表 2.7.6.3.2-3　治験薬の内容（013試験）
表 2.7.6.3.2-4　被験者の内訳（パート1）（013試験）
表 2.7.6.3.2-5　被験者背景（パート1）（013試験）
表 2.7.6.3.2-6　被験者の内訳（パート2）（013試験）
表 2.7.6.3.2-7　被験者背景（パート2）（013試験）
表 2.7.6.3.2-8　血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.1 mg/kg を単回皮下投与した際の MK-7962の血清中薬物動態パラメータ（パート1）（013試験）
表 2.7.6.3.2-9　血液透析を必要とする ESRD 被験者におけるコンパートメント解析に基づく MK-7962の血清中薬物動態パラメータ（パート2）　（013試験）
表 2.7.6.3.2-10　治験薬の内容（014試験）
表 2.7.6.3.2-11　被験者の内訳（パート1）（014試験）
表 2.7.6.3.2-12　被験者の背景（パート1、Full Analysis Set）（014試験）
表 2.7.6.3.2-13　血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.1、0.2又は0.1～0.4 mg/kg を反復静脈内投与した際の MK-7962の血清中薬物動態パラメータ（パート1）（014試験）
表 2.7.6.3.2-14　血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.13、0.26又は0.4～0.5 mg/kg を反復皮下投与した際の MK-7962の血清中薬物動態パラメータ（パート1）（014試験）
表 2.7.6.3.2-15　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（015試験）
表 2.7.6.3.2-16　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（017試験）
表 2.7.6.3.2-17　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（018試験）

図一覧

図 2.7.6.2.3-1　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（019試験）
図 2.7.6.3.1-1　試験デザイン（001試験）
図 2.7.6.3.1-2　試験デザイン（003試験）
図 2.7.6.3.1-3　試験デザイン（002試験）
図 2.7.6.3.1-4　試験デザイン（004試験）
図 2.7.6.3.1-5　試験デザイン（020試験）

付録一覧

付録 2.7.6.3.1-1 治験薬の用量調整ガイドライン（001試験）
付録 2.7.6.3.1-2 被験者の人口統計学的特性（FAS）（001試験、主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-3 PAH に関連する病歴（FAS）（001試験、主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-4 被験者の人口統計学的特性 （FAS-E）（001試験、延長投与期）
付録 2.7.6.3.1-5 PAH に関連する病歴（FAS-E）（001試験、延長投与期）
付録 2.7.6.3.1-6 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（001試験 主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-7 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（001試験 主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-8 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団、MK-7962投与例） （001試験 MK-7962投与期間、プラセボ投与期間は含まず）
付録 2.7.6.3.1-9 副作用の発現割合（安全性解析対象集団、MK-7962投与例）（001試験 MK-7962投与期間、プラセボ投与期間は含まず）
付録 2.7.6.3.1-10 MK-7962目標用量（0.7 mg/kg）への増量に関するガイドライン （003試験）
付録 2.7.6.3.1-11 MK-7962の用量調整ガイドライン（003試験）
付録 2.7.6.3.1-12 被験者の人口統計学的特性（FAS）（003試験 主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-13 PAH に関連する病歴（FAS）（003試験 主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-14 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（003試験 主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-15 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（003試験 主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-16 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（003試験 主要投与期及び延長投与期）
付録 2.7.6.3.1-17 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（003試験 主要投与期及び延長投与期）
付録 2.7.6.3.1-18 MK-7962の用量調整ガイドライン（002試験）
付録 2.7.6.3.1-19 被験者の内訳及びベースライン／人口統計学的特性（FAS）（002試験）
付録 2.7.6.3.1-20 PAH に関連する病歴（FAS）（002試験）
付録 2.7.6.3.1-21 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（002試験）
付録 2.7.6.3.1-22 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（002試験）
付録 2.7.6.3.1-23 MK-7962目標用量（0.7 mg/kg）への増量に関するガイドライン （004試験）
付録 2.7.6.3.1-24 MK-7962の用量調整ガイドライン（004試験）
付録 2.7.6.3.1-25 MK-7962の目標用量（0.7 mg/kg）への増量に関するガイドライン （020試験）
付録 2.7.6.3.1-26 MK-7962の用量調整ガイドライン（020試験）
付録 2.7.6.3.1-27 被験者の人口統計学的特性（登録された全被験者）（020試験）
付録 2.7.6.3.1-28 有害事象の発現割合（APaT 集団）（020試験 主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-29 副作用の発現割合（APaT 集団）（020試験 主要投与期）
付録 2.7.6.3.1-30 有害事象の発現割合（APaT 集団）（020試験 主要投与期及び延長投与期）
付録 2.7.6.3.1-31 副作用の発現割合（APaT 集団）（020試験 主要投与期及び延長投与期）
付録 2.7.6.3.1-32 死亡に至った副作用の叙述

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	－
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AEOI	Adverse events of interest	注目すべき有害事象
AESI	Adverse events of special interest	特に関心のある有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All Participants as Treated	－
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC0-14d	AUC from time zero to Day 14	投与後0から14日までの濃度－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
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
AUC0-last	AUC from time zero extrapolated to infinity	投与後0から最終特定時点までの濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマス指数
BSAP	Bone specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
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
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	－
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
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	―
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTX	C-terminal type I collagen telopeptide	Ⅰ型コラーゲン C 末端テロペプチド
ECI	Events of clinical interest	注目すべき事象
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EOS	End of study	試験終了時
EOT	End of treatment	治験薬投与終了時
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
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

FSH	Follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
HI-E	Erythroid hematological improvement	赤血球系改善
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
iCPET	invasive cardiopulmonary exercise test	侵襲的心肺運動負荷試験
ITT	Intention to treat	－
IU	International unit	国際単位
IV	Intravenous	静脈内
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MITT	Modified intent-to-treat	－
mPAP	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
MPT	Melphalan, Prednisolone and Thalidomide	メルファラン、プレドニゾロン及びサリドマイド
MRI	Magnetic resonance imaging	－
NAb	Neutralizing anti-drug antibodies	中和抗体
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	－
NTD	Nontransfusion dependent	非輸血依存性
NTDE	Nontransfusion dependent efficacy	非輸血依存性有効性
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
PASP	Pulmonary artery systolic pressure	肺動脈収縮期圧
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PINP	Intact procollagen type I N-terminal propeptide	インタクト I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
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
PT	Preferred term	基本語
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
QoL	Quality of life	－
QTcF	Corrected QT Interval by Fridericia's Formula Frederica's corrected QT interval	Fridericia 法で補正した QT 間隔
RAP	Right atrial pressure	右心房圧
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RHC	Right heart catheterization	右心カテーテル
rMSE	root mean squared error	分散分析モデルから算出した平均二乗誤差（残差）の平方根
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
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
SF-36	36-item Short Form Health Survey	－
SOC	System organ class	器官別大分類
t1/2	Terminal half-life	終末相半減期
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
TD	Transfusion dependent	輸血依存性
TDE	Transfusion dependent efficacy	輸血依存性有効性
Tmax	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b	骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VAS	Visual analog scale	－
VE/VCO_2	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
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	世界保健機関
λz	Terminal elimination rate constant	終末相での消失速度定数

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　　臨床試験一覧表

本申請のデータパッケージの一覧表を[表 2.7.6.1-1]に示す。

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実地地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用法・用量（投与方法、投与経路）	治験薬の投与例数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
臨床薬理試験									
第Ⅰ相（参考資料）	009試験 別名： A011-01 （海外）	[5.3.3.1.1: P009]	安全性及び薬物動態	健康閉経後女性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増、単回投与	MK-7962 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 又はプラセボを空腹時に単回静脈内投与（約1時間以上の持続投与） MK-7962 0.03、0.1 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与	MK-7962 0.01 mg 静脈内投与群5例 MK-7962 0.03 mg 静脈内投与群5例 MK-7962 0.1 mg 静脈内投与群5例 MK-7962 0.3 mg 静脈内投与群5例 MK-7962 1.0 mg 静脈内投与群5例 MK-7962 3.0 mg 静脈内投与群5例 MK-7962 0.03 mg 皮下投与群5例 MK-7962 0.1 mg 皮下投与群5例 プラセボ投与群8例	単回	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	010試験 別名： A011-02 （海外）	[5.3.3.1.2: P010]	安全性及び薬物動態	健康閉経後女性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増、反復投与	MK-7962 0.1、0.3、1.0 mg/kg 又はプラセボを28日間隔に1回4ヵ月間反復皮下投与（合計4回まで）	MK-7962 0.1 mg 反復皮下投与群8例 MK-7962 0.1 mg 反復皮下投与群8例 MK-7962 0.1 mg 反復皮下投与群8例 プラセボ投与群7例	28日間隔に1回4ヵ月間（合計4回まで）	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（評価資料）	019試験 （国内）	[5.3.3.3.1: P019]	安全性及び薬物動態	日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増、単回投与	MK-7962 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与	MK-7962 0.3 mg 皮下投与群12例 MK-7962 0.7 mg 皮下投与群12例 プラセボ投与群6例	単回	完了 完全な報告書

C Confidential

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実地地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用法・用量（投与方法、投与経路）	治験薬の投与例数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
臨床試験									
PAH 患者を対象とした試験									
第Ⅱ相（評価資料）	001試験 別名： A011-09、PULSAR （海外）	[5.3.5.1.1: P001]	有効性及び安全性	PAH 患者（WHO FC Ⅱ度又はⅢ度）	無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検	主要投与期（二重盲検：24週間）： 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 延長投与期（非盲検†：最長129週間/30ヵ月間）： PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962 0.3 mg/kg 又は0.7 mg/kg 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。全ての被験者が延長投与期の主要な評価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、0.7 mg/kg まで増量することが許容された。 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。	主要投与期 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 延長投与期 MK→MK 継続群 MK-7962 0.3 mg/kg：31例 MK-7962 0.7 mg/kg：36例 プラセボ→MK 移行群 MK-7962 0.3 mg/kg：15例 MK-7962 0.7 mg/kg：15例	主要投与期：24週間 延長投与期：最長129週間/30ヵ月間	完了 完全な報告書

C Confidential

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実地地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用法・用量（投与方法、投与経路）	治験薬の投与例数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相（評価資料）	003試験 別名： A011-11、STELLAR （海外）	[5.3.5.1.2: P003V01] [5.3.5.1.3: P003]	有効性及び安全性	PAH 患者（WHO FC Ⅱ度又はⅢ度）	無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検	主要投与期（二重盲検：24週間）： 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（二重盲検：最長72週間‡）： 主要投与期からの投与群（MK-7962又はプラセボ）を継続して投与する。 ‡延長投与期は、最後に無作為割付け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、最後に無作為割付け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。	MK-7962群：163例 プラセボ群：160例	主要投与期：24週間 延長投与期：最長72週間	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（評価資料）	002試験 別名： A011-10、SPECTRA （海外）	[5.3.5.2.1: P002]	有効性及び安全性	PAH 患者（WHO FC Ⅲ度）	非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検	主要投与期（非盲検：24週間）： 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（非盲検：最長72週間/18ヵ月）： 主要投与期からの MK-7962の用量を継続して投与する。 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。	21例	主要投与期：24週間 延長投与期：最長72週間/18ヵ月	完了 完全な報告書

C Confidential

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実地地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用法・用量（投与方法、投与経路）	治験薬の投与例数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相（参考資料）	004試験 別名： A011-12、SOTERIA （海外）	親試験における投与群からの累積安全性データを安全性併合解析結果として提出。004試験のデータを含む報告書は以下の通り： [5.3.5.3.5: ISS] [5.3.5.3.6: SUR1] [5.3.5.3.7: SUR1_N] [5.3.5.3.8: SUR2] [5.3.5.3.9: SUR2_N]	長期安全性及び有効性	PAH 患者（WHO FC Ⅱ～Ⅳ度 親試験の対象患者に応じる）	非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検	親試験での治験薬の割付内容が盲検状態時に004試験に移行した被験者では、開始用量 MK-7962 0.3 mg/kg 投与後、目標用量 0.7 mg/kg を投与する。 親試験での治験薬の割付内容が非盲検状態時に004試験に移行した被験者では、親試験からの MK-7962の用量を継続して投与する。 いずれの親試験からの移行例でも、用量調整規定に基づき、治験薬の用量を増減する。	[5.3.5.3.5: ISS]に含まれる MK-7962群全体：321例* [5.3.5.3.6: SUR1]及び[5.3.5.3.8: SUR2]に含まれる MK-7962群全体：431例* *004試験移行前に MK-7962の投与を中止した被験者を含む。	4年間（治験担当医師により臨床的ベネフィットが継続していると判断すれば、最長7年間までの投与を許容）	実施中
第Ⅲ相（評価資料）	020試験 （国内） [5.3.5.2.4: P020_Stat_report]	[5.3.5.2.3: P020V01]	有効性及び安全性	PAH 患者［WHO FC Ⅱ度又はⅢ度（主要な解析対象集団）及び WHO FC Ⅰ度又はⅣ度（その他の集団）］	非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検	主要投与期（非盲検：24週間）： 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（非盲検：MK-7962が日本で承認されるまで）： 主要投与期からの MK-7962の用量を継続して投与する。 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。	46例	主要投与期：24週間 延長投与期：MK-7962が日本で承認されるまで	実施中 完全な報告書（有効性の主要な解析） 簡略化された報告書（Week 54のための解析）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実地地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用法・用量（投与方法、投与経路）	治験薬の投与例数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
臨床試験									
PAH 以外の患者を対象とした試験									
第Ⅱ相（参考資料）	011試験 別名： A011-04 （海外）	[5.3.5.4.1: P011]	安全性、忍容性、薬力学及び有効性	溶骨性病変を有する多発性骨髄腫患者	無作為化、プラセボ対照、反復投与、並行群間、多施設共同、二重盲検	MK-7962 0.1、0.3、0.5 mg/kg 又はプラセボを皮下投与で28日ごとに最大4回	MK-7962 0.1 mg/kg 群：8例 MK-7962 0.3 mg/kg 群：8例 MK-7962 0.5 mg/kg 群：8例 プラセボ群：6例	最大4回（Day 1、Day 29、Day 57及び Day 85）	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	012試験 別名： A011-08 （海外）	[5.3.5.4.2: P012]	有効性、安全性及び忍容性	化学療法誘発性貧血を有する、遠隔転移を伴う乳癌患者	無作為化、プラセボ対照、反復投与、並行群間、多施設共同、二重盲検	MK-7962 0.1、0.3、0.5 mg/kg 又はプラセボを皮下投与で28日ごとに最大4回	MK-7962 0.1 mg/kg 群：8例 MK-7962 0.3 mg/kg 群：10例 MK-7962 0.5 mg/kg 群：7例 プラセボ群：5例	最大4回（Day 1、Day 29、Day 57及び Day 85）	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	013試験 別名： ACE-011-REN-001 （海外）	[5.3.5.4.3: P013]	パート1：薬物動態及び安全性 パート2：薬物動態、安全性、有効性、忍容性及び薬力学	血液透析を必要とする腎性貧血を有する ESRD 被験者	パート1：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与 パート2：無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増逐次反復投与	パート1： MK-7962 0.1 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与 パート2： MK-7962 0.3、0.5、0.7 mg/kg 又はプラセボを28日間隔で8回まで、又は負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で13回まで反復皮下投与	パート1： MK-7962 0.1 mg/kg 皮下投与群6例 プラセボ投与群1例 パート2： MK-7962 0.3 mg/kg 皮下投与群9例 MK-7962 0.5 mg/kg 皮下投与群8例 MK-7962 0.7 mg/kg 皮下投与群9例 MK-7962 0.7 mg/kg＋0.4 mg/kg 皮下投与群6例 プラセボ投与群：11例	パート1：単回 パート2：28日間隔で8回まで、又は14日間隔で15回まで	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実地地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用法・用量（投与方法、投与経路）	治験薬の投与例数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅱ相（参考資料）	014試験 別名： ACE-011-REN-002 （海外）	[5.3.5.4.4: P014]	薬物動態、安全性及び忍容性	ESRD 被験者	多施設共同、非盲検、無作為化、静脈内及び皮下投与での反復投与	グループ1： 14日間隔で最大8回まで、MK-7962 0.1 mg/kg を反復静脈内投与又は MK-7962 0.13 mg/kg を反復皮下投与 グループ2： 14日間隔で最大8回まで、MK-7962 0.2 mg/kg を反復静脈内投与又は MK-7962 0.26 mg/kg を反復皮下投与 グループ3： 14日間隔で最大8回まで、静脈内投与群では MK-7962 0.1 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき MK-7962 0.1、0.2、0.3又は0.4 mg/kg を反復静脈内投与し、皮下投与群では MK-7962 0.4 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき MK-7962 0.4又は0.5 mg/kg を反復皮下投与	MK-7962 0.1 mg/kg 静脈内投与群7例 MK-7962 0.13 mg/kg 皮下投与群7例 MK-7962 0.2 mg/kg 静脈内投与群9例 MK-7962 0.26 mg/kg 皮下投与群9例 MK-7962 0.1～0.4 mg/kg 静脈内投与群12例 MK-7962 0.4～0.5 mg/kg 皮下投与群6例	14日間隔で最大8回まで	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	015試験 別名： ACE-011-NSCL-001 （海外）	[5.3.5.4.5: P015]	用量検討、安全性、忍容性及び有効性	プラチナ製剤併用化学療法を受けた進行又は遠隔転移を伴う固形がん患者	パート1： 無作為化、非盲検 パート2： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照	パート1： MK-7962 15又は30 mg を皮下投与で42日ごとに最大4回 パート2： パート1で決定した至適用量（パート2は試験の早期中止により実施しなかった）	パート1： MK-7962 15 mg 群14例 MK-7962 30 mg 群11例	パート1： 最大4回（Day 1、Day 43、Day 85及び Day 127）	中止 簡略化された報告書
第Ⅱ相（参考資料）	016試験 別名： ACE-011-ST-001 （海外）	[5.3.5.4.6: P016]	薬力学、安全性及び忍容性	固形がん患者	非盲検	MK-7962 35 mg を皮下投与で42日ごとに最大3回	4例	最大3回（Day 1、Day 43及び Day 85）	中止 簡略化された報告書

Confidential

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実地地域）	報告書の添付場所	目的	対象	試験デザイン	用法・用量（投与方法、投与経路）	治験薬の投与例数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅱ相（参考資料）	017試験 別名： ACE-011-MDS-001 （海外）	[5.3.5.4.7: P017]	用量検討、安全性、忍容性及び有効性	貧血を伴うlow又はintermediate-1リスクの骨髄異形成症候群又は非増殖性の慢性骨髄単球性白血病	パート1及びパート2共通： 無作為化、並行群間、多施設共同、非盲検	パート1： MK-7962 0.1又は0.3 mg/kgを皮下投与でQ3Wの用量から検討を開始し、用量制限毒性の発現を確認しながら、順次、0.5、1.0、1.5及び2.0 mg/kgの用量検討に拡大した。 パート2： MK-7962 1.0 mg/kg	パート1： MK-7962 0.1 mg/kg 群7例 MK-7962 0.3 mg/kg 群6例 MK-7962 0.5 mg/kg 群21例 MK-7962 1.0 mg/kg 群20例 MK-7962 2.0 mg/kg 群5例 ※MK-7962 1.5 mg/kgを投与した被験者はいなかった。 パート2： MK-7962 1.0 mg/kg 群15例	パート1及びパート2共通： 投与期は最大8サイクル（168日間） 延長期は治療中止、疾患進行等まで	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	018試験 別名： ACE-011-B-THAL-001、BMS-986423 （海外）	[5.3.5.4.8: P018]	用量検討、安全性及び忍容性	βサラセミア患者	非盲検	MK-7962 0.1又は0.3 mg/kgを皮下投与でQ3Wの用量から検討を開始し、用量制限毒性の発現を確認しながら、順次、0.5、0.75、1.0及び1.5 mg/kgの用量検討に拡大した。治験薬投与は最大6回とした。	MK-7962 0.1 mg/kg 群8例 MK-7962 0.3 mg/kg 群9例 MK-7962 0.5 mg/kg 群8例 MK-7962 0.75 mg/kg 群12例 MK-7962 1.0 mg/kg 群9例 ※MK-7962 1.5 mg/kgを投与した被験者はいなかった。	投与期は最大6サイクル（126日間） 長期投与期は最長3年間 延長期は最長5年間）	中止 簡略化された報告書

Confidential

2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1　非日本人健康閉経後女性被験者を対象とした第 I 相単回静脈内及び皮下投与試験（009試験）

009試験（別名 A011-01試験）の治験総括報告書[5.3.3.1.1: P009]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　試験方法

治験実施計画書標題

非日本人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

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

- 健康閉経後女性被験者に MK-7962を単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

- 健康閉経後女性被験者に MK-7962を用量漸増単回投与した際の MK-7962の薬物動態パラメータを評価する。
- 健康閉経後女性被験者に MK-7962を皮下投与した際の MK-7962のバイオアベイラビリティを評価する。
- 健康閉経後女性被験者に MK-7962を用量漸増単回投与した際の骨バイオマーカーに対する影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康閉経後女性被験者（計画例数：48～60例）を対象とした、二重盲検、無作為化、

プラセボ対照、並行群間、用量漸増、単回投与試験であった。8コホートで合計48例（各コホート6例：実薬5例、プラセボ1例）を組み入れた。最低用量である MK-7962 0.01 mg/kg のコホートから投与を開始し、0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0 mg/kg を単回静脈内投与した。また、0.03及び0.1 mg/kg の単回皮下投与を静脈内投与コホートと並行して実施した。次のコホートへの移行は、各コホートにおいて4例以上の被験者の安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図）を評価し、次のコホートへの移行を判断することとした。用量漸増は、投与経路ごとに決定することとした。

各投与の間は少なくとも14日間隔を空けた。各コホートの投与1日目から事後検査までの試験期間は120日間であった。

投与期間

単回

用法・用量

MK-7962を生理食塩水（注射用0.9%塩化ナトリウム）で希釈し、0.01、0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0 mg/kg を空腹時に単回静脈内投与（約1時間以上の持続投与）、0.03及び0.1 mg/kg を単回皮下投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.1-1]に示す。

表 2.7.6.2.1-1 治験薬の内容（009 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-7962	10 mg/mL	注射剤
MK-7962のプラセボ（生理食塩水）	0 mg	注射剤

Source: [5.3.3.1.1: P009] 9.4.3

診断／選択基準

スクリーニング時に体重が50 kg 以上100 kg 以下、45歳以上80歳以下の閉経後の健康な女性。

評価項目

【薬物動態】

血清中薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与後120日目までの規定した時点で採取した。ノンコンパートメント解析により、MK-7962の血清中薬物動態パラメータ（AUC0-last、AUC0-inf、Cmax、Tmax、λz、t1/2、CL、Vz 及び皮下投与時のバイオアベイラビリティ）を算出した。

【薬力学】

- FSH
- 骨形成バイオマーカー：血清 I 型プロコラーゲン N プロペプチド、総オステオカルシン、血清骨型アルカリホスファターゼ、I型プロコラーゲン C 末端プロペプチド
- 骨吸収バイオマーカー：血清I型コラーゲン C 末端テロペプチド、血清酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ5b

骨密度は、0.3、1.0及び3.0 mg/kg を静脈内投与した被験者で評価した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、ADA、内分泌機能検査及び ACTH 刺激試験により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して投与120日目まで収集した。また、有害事象は MedDRA ver 8.1を用いて集計した。

<u>統計手法</u>

【薬物動態】

個々の被験者の実採血時点、血清中濃度及び薬物動態パラメータは、投与経路及び用量ごとに一覧表にした。また、血清中濃度及び薬物動態パラメータは、投与経路及び用量ごとに記述統計量を示した。

【薬力学】

MK-7962の投与後、少なくとも1回薬力学の評価を行った被験者の薬力学データを表にまとめた。FSH、骨バイオマーカー及び骨密度のデータのベースラインと投与後の値、さらにはベースラインからの変化量を一覧にし、記述統計量を示した。各測定時点の平均値及びベースラインからの変化量の平均値に関する経時的な推移、並びに個々の被験者の経時的な値をグラフにし、治療効果と用量反応を評価した。

【安全性】

有害事象、中止理由、臨床検査の結果、心電図パラメータ、バイタルサイン、併用薬及びその他の安全性評価を含む安全性データを一覧にし、記述統計量を示した。ADA のデータは、一覧表に示した。

2.7.6.2.1.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.1-2]及び[表 2.7.6.2.1-3]に示す。

表 2.7.6.2.1-2 被験者の内訳（009 試験）

	0.01 mg/kg IV n (%)	0.03 mg/kg IV n (%)	0.1 mg/kg IV n (%)	0.3 mg/kg IV n (%)	1.0 mg/kg IV n (%)	3.0 mg/kg IV n (%)	0.03 mg/kg SC n (%)	0.1 mg/kg SC n (%)	プラセボ SC 又は IV n (%)
総被験者数	5 (100.0%)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	8 (100)
内訳									
完了	4 (80)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	8 (100)
中止	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0
追跡不能	1† (20)	0	0	0	0	0	0	0	0

† 投与29日目の来院が最終評価時点

Source: [5.3.3.1.1: P009] Table 4

Confidential

表 2.7.6.2.1-3 被験者の背景（009 試験）

	0.01 mg/kg IV N = 5	0.03 mg/kg IV N = 5	0.1 mg/kg IV N = 5	0.3 mg/kg IV N = 5	1.0 mg/kg IV N = 5	3.0 mg/kg IV N = 5	0.03 mg/kg SC N = 5	0.1 mg/kg SC N = 5	プラセボ IV 又は SC N = 8
性別									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	8
男性	0	0	0	0	0	0	0	0	0
女性	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	8 (100%)
人種									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	8
アメリカ系インディアン/アラスカ原住民	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)
アジア人	2 (40%)	1 (20%)	3 (60%)	4 (80%)	2 (40%)	0	3 (60.0%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	1 (20%)	0	0	0	0	0	0
ハワイ原住民又はその他太平洋諸島民	0	0	0	0	0	2 (40%)	0	0	0
白人	2 (40%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	3 (60%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	3 (37.5%)
その他	1 (20%)	1 (20%)	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)
年齢（歳）									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	8
平均値	63.8	63.8	68.2	65.0	61.2	55.8	70.6	62.0	58.8
標準偏差	6.83	11.26	8.29	6.08	5.22	2.95	4.28	9.97	6.25
中央値	67.0	59.0	64.0	66.0	61.0	54.0	70	58	58.5
範囲	55,70	51,78	60,79	58,73	53,67	53,59	66,75	52,75	49,67
体重（kg）									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	8
平均値	58.5	68.0	60.5	64.6	64.1	76.3	65.3	63.0	61.8
標準偏差	9.53	12.59	13.27	17.10	10.66	10.58	9.39	6.67	10.16
中央値	60.8	65.7	58.6	57.9	63.5	71.8	63.5	61.9	60.3
範囲	47,70	56,89	50,82	50,94	49,79	67,94	55,81	56,73	51,83

Source: [5.3.3.1.1: P009] Table5, Table14.2, Table14.12.6

Confidential

2.7.6.2.1.3　　薬物動態の結果

本試験の薬物動態解析対象集団は41例であり、そのうちMK-7962の投与を受けたのは36例、プラセボは5例であった。

健康閉経後女性被験者に MK-7962を0.01~0.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与、並びに0.03及び0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与した際の薬物動態はそれぞれ線形であった。MK-7962 0.1～3.0 mg/kg を単回静脈内投与した際の CL の算術平均は0.095～0.149 mL/hr/kg、Vz の算術平均は75.8～180 mL/kg、t1/2の算術平均は23.7～49.0日で、明らかな用量依存性は認められなかった。MK-7962を0.03及び0.1 mg/kg で単回皮下投与した際、MK-7962はほぼ完全に吸収され（絶対的バイオアベイラビリティは0.03 mg/kg で102%、0.1 mg/kg で100%）、t1/2の算術平均は28.6～30.8日であり、明らかな用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-4 健康閉経後女性被験者に単回静脈内投与した際の MK-7962 の血清中薬物動態パラメータの要約（009 試験）

薬物動態パラメータ†	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)	8,220 ± 974 (5)	26,800 ± 3,322 (5)	82,400 ± 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)
解析対象とする基準に基づき、MK-7962を投与した3例（0.01 mg/kg の2例及び0.03 mg/kg の1例）を最終的な薬物動態解析データセットから除外した。また、MK-7962 0.03 mg/kg 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、最終的な薬物動態解析データセットから除外した。 † 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。						

Source: [5.3.3.1.1: P009] 11.4 Table 6

Confidential

表 2.7.6.2.1-5 健康閉経後女性被験者に MK-7962 0.03 及び 0.1 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与した際の MK-7962 の血清中薬物動態パラメータの要約（009 試験）

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 (1/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)
解析対象とする基準に基づき、MK-7962 0.03 mg/kg を静脈内投与した1例を最終的な薬物動態解析データセットから除外した。また、MK-7962 0.03 mg/kg を静脈内投与した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、最終的な薬物動態解析データセットから除外した。 †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。				

Source: [5.3.3.1.1: P009] 11.4 Table 8

2.7.6.2.1.4　薬力学の結果

プラセボ群と比較して、MK-7962の高用量（0.1mg/kg 以上）を投与した群で治験薬投与後の FSH の減少が認められた。これらの変化は、8日目が最も顕著で、FSH の減少は用量依存性を示した。

また、MK-7962は、血清骨型アルカリホスファターゼの急速かつ持続的な増加を引き起こし、用量依存的な増加が認められた。3.0 mg/kg を静脈内投与した群では、血清骨型アルカリホスファターゼの平均値は投与15日目でベースラインから35.9%増加し、投与120日目までベースライン値を上回っていた。

血清I型コラーゲン C 末端テロペプチド及び血清酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ5b の値は、いずれも用量依存的に減少した。3.0 mg/kg を静脈内投与した群での血清I型コラーゲン C 末端テロペプチドのベースラインからの変化率の平均値は、8日目で-30.6%であった。3.0 mg/kg を静脈内投与した群での血清酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ5b のベースラインからの変化率の平均値は、29日目で-6.2%であった。これらの骨バイオマーカーの変化は、MK-7962の高用量を静脈内投与した被験者で、投与後の少なくとも29日間継続した。これらの変化は、アクチビンの阻害から予測される変化と一貫しており、MK-7962の薬力学効果が示唆された。なお、本試験では骨密度に対する顕著な影響は認められなかった。

2.7.6.2.1.5　安全性の結果

本試験では、治験薬の投与を受けた被験者48例全例を安全性解析対象集団に含めた。健康閉経

後女性被験者に MK-7962を0.1 mg/kg まで単回皮下投与、3.0 mg/kg まで単回静脈内投与した際、忍容性は良好であった。MK-7962 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0又は3.0 mg/kg を単回静脈内投与、MK-7962 0.03又は0.1 mg/kg を単回皮下投与、若しくはプラセボを単回静脈内又は単回皮下投与した際、それぞれ3例（60%）、4例（80%）、3例（60%）、3例（60%）、3例（60%）、5例（100%）、5例（100%）、2例（40%）及び4例（50%）で有害事象が認められた。治験薬と関連が否定できない（関連の可能性あり又はおそらく関連あり）と判断された有害事象は6件で、0.3 mg/kg の単回静脈内投与を受けた被験者1例に2件、3.0 mg/kg の単回静脈内投与を受けた被験者2例にそれぞれ1件及び3件認められた。いずれも軽度で、治験期間中に改善又は回復した。

いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象は、頭痛、注入部位反応、注射部位出血、歯痛であった。注入部位反応及び注射部位出血は6件認められ、6件中5件は0.01 mg/kg の静脈内投与を受けた被験者で認められた。これは静脈内投与部位の浸潤に関連していた。残りの1件の注射部位出血は、0.1 mg/kg を静脈内投与した群で認められた。皮下投与を受けた被験者では、注入部位反応は認められなかった。

重篤な有害事象、有害事象により中止した被験者はいなかった。重度の有害事象は関節痛及び頭痛で、その他の有害事象の多くは軽度であった。赤血球、ヘモグロビン、網赤血球、肝機能検査、血糖、尿酸、アミラーゼ及びリパーゼの可逆的な変化が複数の被験者で生じたが、いずれも検査値に関連した重大な安全性上の懸念は認められなかった。バイタルサイン、身体所見、内分泌機能及び心電図データで、臨床的に有意な変化は認められず、特異的な免疫反応は認められなかった。ACTH 刺激試験では、5例を除く全ての被験者でコルチゾール値は基準値内であった。5例のうち2例は、8日目でのコートロシン投与後のコルチゾール値の推移が平坦であったが、その後の来院時点の ACTH 刺激試験では正常な反応であった。いずれの ACTH 刺激試験の結果も、臨床的に意味のある変化ではなかった。

2.7.6.2.1.6　結論

非日本人健康閉経後女性被験者において、

1) MK-7962の薬物動態は、単回静脈内投与（0.01～3.0 mg/kg）、並びに単回皮下投与（0.03及び0.1 mg/kg）した際に線形性を示した。
2) MK-7962を本試験の最高用量である0.1 mg/kg まで単回皮下投与、3.0 mg/kg まで単回静脈内投与した際の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.2　非日本人健康閉経後女性被験者を対象とした第 I 相反復皮下投与試験（010試験）

010試験（別名 A011-02試験）の治験総括報告書[5.3.3.1.2: P010]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　試験方法

治験実施計画書標題

非日本人健康閉経後女性被験者を対象に MK-7962を用量漸増反復皮下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、用量漸増反復投与試験

実施医療機関

米国、1施設

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

- 健康閉経後女性被験者に MK-7962を用量漸増反復皮下投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
- 健康閉経後女性被験者に MK-7962を用量漸増反復皮下投与した際の薬物動態パラメータを評価する。
- 健康閉経後女性被験者に MK-7962を用量漸増反復皮下投与した際の骨密度並びに骨バイオマーカーに対する影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康閉経後女性被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験であった。各コホートで10例の被験者に MK-7962又はプラセボを28日間隔で1回4ヵ月反復皮下投与（合計4回まで）することとした。各コホートで8:2の比で MK-7962（8例）又はプラセボ（2例）を投与した。次のコホートへの移行は、各コホートで8例以上の被験者の安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び内分泌機能）を評価してから次のコ

ホートに増量することとした。初回の安全性データの評価は、コホート1（MK-7962 0.1 mg/kg）の投与1日目から投与36日目（2回目の投与7日目）までのデータを含めた。以降の安全性データの評価には蓄積データを用いた。4コホートを計画していたが、3つ目のコホートの2回目の投与後に治験依頼者の判断により試験を中止した。なお、被験者が169日目（規定された最終来院）又は早期終了の来院時に ADA が陽性であった場合、ADA の検査の為に最終投与後最大12ヵ月間のフォローアップ来院の追加を依頼した。

投与期間

反復（28日間隔で4回まで）

用法・用量

計画段階では、コホート1、2、3及び4で、それぞれ MK-7962を0.1、0.3、1.0及び2.0 mg/kg 又はプラセボを28日間隔に1回4ヵ月間反復皮下投与（合計4回まで）することとした。コホート3で MK-7962 1.0 mg/kg の2回目の投与後に依頼者判断で試験を中止した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.2-1]に示す。

表 2.7.6.2.2-1 治験薬の内容（010 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-7962	50 mg/mL	注射剤
MK-7962のプラセボ（生理食塩水）	0 mg	注射剤

Source: [5.3.3.1.2: P010] 9.4.2

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満で、45歳以上85歳以下の閉経後の健康な女性。

評価項目

【薬物動態】

血清中薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与後169日目までの規定した時点で採取した。ノンコンパートメント解析により、MK-7962の血清中薬物動態パラメータ（AUC0-28d、Cmax、Tmax、λz、t1/2、CL/F、Vz/F 及び累積係数）を推定した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、

ADA、内分泌機能検査及び ACTH 刺激試験により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して投与169日目まで収集した。また、有害事象は MedDRA ver 11.1を用いて集計した。

【薬力学】

- 骨密度測定：腰椎及び股関節の二重エネルギーX 線吸収測定法
- 骨形成バイオマーカー：血清骨型アルカリホスファターゼ及び I 型プロコラーゲン N プロペプチド
- 骨吸収バイオマーカー：血清I型コラーゲン C 末端テロペプチド、血清酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ5b
- FSH 及び LH ホルモン

統計手法

【薬物動態】

各被験者の MK-7962の血清中濃度及び薬物動態パラメータを一覧表にし、用量及び時間ごとに要約統計量を示した。用量と薬物動態パラメータの関係より、用量比例性を評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査の結果、心電図パラメータ、バイタルサイン及びその他の安全性評価を含む安全性データを一覧にし、要約した。

【薬力学】

記述統計量を用いて薬力学データを要約し、用量群別に比較した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.2-2]及び[表 2.7.6.2.2-3]に示す。

本試験では、コホート1（MK-7962 0.1 mg/kg）の被験者は、同意撤回により中止した1例を除き計画された全4回の治験薬の投与を受けた。MK-7962 1.0 mg/kg 投与に割付けられた1例で、2回目投与1週間後に発現した重篤な有害事象（急速かつ有意なヘモグロビン増加及びヘマトクリット増加を伴う、持続性かつ進行性の高血圧）により試験を早期に中止したため、コホート2（MK-7962 0.3 mg/kg）の被験者は3回、コホート3（MK-7962 1.0 mg/kg）の被験者は2回目まで治験薬の投与を受けた。コホート4（MK-7962 2.0 mg/kg）は実施しなかった。

表 2.7.6.2.2-2 被験者の内訳（010 試験）

	プラセボ N=7		0.1 mg/kg N=8		0.3 mg/kg N=8		1.0 mg/kg N=8	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	7		8		8		8	
内訳								
完了	6	85.7	8	100	8	100	8	100
中止	1	14.3	0	0	0	0	0	0
同意の撤回†	1	14.3	0	0	0	0	0	0
† 投与37日目に治験参加の同意を撤回した。								

Source: [5.3.3.1.2: P010] Table4, Table14.1

表 2.7.6.2.2-3 被験者の背景（010 試験）

	プラセボ N = 7	0.1 mg/kg N = 8	0.3 mg/kg N = 8	1.0 mg/kg N = 8	合計 N = 31
性別					
男性	-	-	-	-	-
女性	7	8	8	8	31
人種					
アメリカ系インディアン/アラスカ原住民	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アジア人	1 (14.3%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (12.5%)	6 (19.4%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (14.3%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25%)	5 (16.1%)
ハワイ原住民又はその他太平洋諸島民	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白人	5 (71.4%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	20 (64.5%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
年齢（歳）					
平均値	61.6	58.3	54.4	58.8	58.1
標準偏差	11.16	6.18	4.07	9.88	8.19
中央値	58.0	59.5	55.5	57.5	57.0
範囲	49, 77	49, 67	49, 61	49, 81	49, 81
体重（kg）					
平均値	65.41	72.14	63.09	64.65	-
標準偏差	4.164	10.706	9.441	7.741	-
中央値	64.50	73.45	62.85	61.90	-
範囲	59.3,72.1	49.8,85.7	49.6, 74.8	57.2, 76.9	-
0.3 mg/kg 群の2例は、プロトコルの閉経後の定義に一致しなかった。					

Source: [5.3.3.1.2: P010] Table 5, Table 14.2, Table 14.11.1.6

2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果

本試験では、MK-7962を投与した被験者24例から得られた血清中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。

MK-7962を0.1～1.0 mg/kg で反復皮下投与した際の初回投与後の薬物動態は線形であった。最終皮下投与後の MK-7962の t1/2は全ての用量間で類似しており、その算術平均は約23日であった。さらに、CL/F の算術平均は3.05～3.90 mL/day/kg、Vz/F の算術平均は97.47～103.03 mL/kg であり、明らかな用量依存性は認められなかった。0.1 mg/kg を反復皮下投与した際の4回目の MK-7962の

Cmax 及び AUC0-28d での累積係数は、それぞれ2.27及び2.25であった。

表 2.7.6.2.2-4 健康閉経後女性被験者に MK-7962 を反復皮下投与した際の初回投与後の MK-7962 の血清中薬物動態パラメータの要約（010 試験）

薬物動態パラメータ†	0.1 mg/kg (n=8)	0.3 mg/kg (n=8)	1.0 mg/kg (n=8)
AUC0-28d (ng·day/mL)	15492.50 (3906.92)	54547.81 (13183.51)	147952.1(33851.17)
Cmax (ng/mL)	746.21 (224.95)	2459.59 (601.39)	7394.32 (1183.84)
Tmax (day)	7.00 (2.95, 14)	6.99 (6.95, 13.98)	7.01 (6.96, 26.93)
†算術平均（標準偏差）。ただし、Tmax は中央値（範囲）を示す。			

Source: [5.3.3.1.2: P010] 16.4 A011-02 Pharmacokinetic Report Table 1

表 2.7.6.2.2-5 健康閉経後女性被験者に MK-7962 を Q4W で皮下投与した際の最終投与後の血清中薬物動態パラメータの要約（010 試験）

薬物動態パラメータ†	0.1 mg/kg (n=8)	0.3 mg/kg (n=8)	1.0 mg/kg (n=8)
投与回数	4	3	2
λz (1/day)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)
t1/2 (day)	23.37 (3.54)	22.79 (4.37)	22.83 (5.59)
†算術平均（標準偏差）。			

Source: [5.3.3.1.2: P010] 16.4 A011-02 Pharmacokinetic Report Table 2

表 2.7.6.2.2-6 健康閉経後女性被験者に MK-7962 を 0.1 mg/kg で反復皮下投与した際の Cmax 及び AUC0-28d の累積係数の要約（010 試験）

薬物動態パラメータ†	1回目の投与時	4回目の投与時	累積係数
AUC0-28d (ng·day/mL)	15492.50 (3906.92)	33017.70 (7533.51)	2.25 (0.84)
Cmax (ng/mL)	746.21 (224.95)	1544.33 (333.97)	2.27 (1.04)
†算術平均（標準偏差）			

Source: [5.3.3.1.2: P010] 16.4 A011-02 Pharmacokinetic Report Table 3

2.7.6.2.2.4　薬力学の結果

MK-7962投与後、FSH の用量依存的な減少が認められたのち、最終投与後事後検査までの期間で上昇したが、全ての投与群でベースラインを下回った。MK-7962投与後の期間で評価した骨生化学マーカーのうち、骨形成バイオマーカーで用量依存的な増加、骨吸収バイオマーカーで用量依存的な減少が認められた。さらに、骨密度スキャンの結果、ベースラインからの股関節全体の骨密度が試験終了まで用量依存的な増加を示し、プラセボ群では0.7%減少したが、1.0 mg/kg 群では2.4%の急速で顕著な増加がみられた。腰椎の骨密度は、MK-7962投与群で0.4%から1.0%のベースラインからの上昇が試験終了時までに認められたが、プラセボ群では0.5%減少した。

2.7.6.2.2.5　安全性の結果

本試験では、治験薬の投与を1回以上受けた被験者31例全例を安全性解析対象集団に含めた。

健康閉経後女性被験者に MK-7962 0.1～1.0 mg/kg 又はプラセボを反復皮下投与した際、有害事象はそれぞれ、MK-7962 0.1 mg/kg で7例（87.5%）、0.3 mg/kg で8例（100%）、1.0 mg/kg で8例（100%）、プラセボで6例（85.7%）の投与を受けた被験者で認められた。また、治験薬との関連が否定できない有害事象は MK-7962 0.1 mg/kg で6例（75.0%）、0.3 mg/kg で5例（62.5%）、1.0 mg/kg で7例（87.5%）、プラセボで2例（28.6%）の被験者で認められた。いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象は頭痛［MK-7962 0.1 mg/kg で4例（50.0%）、0.3 mg/kg で3例（37.5%）、1.0 mg/kg で2例（25%）、プラセボで2例（28.6%）］、ヘモグロビン増加［MK-7962 1.0 mg/kg で7例（87.5%）］、ヘマトクリット増加［MK-7962 1.0 mg/kg で6例（75%）］、ウイルス性上気道感染［MK-7962 0.1 mg/kg で4例（50%）］、錯感覚［MK-7962 1.0 mg/kg で3例（37.5%）、プラセボで1例（14.3%）］及び赤血球数増加［MK-7962 1.0 mg/kg で3例（37.5%）］であった。重篤な有害事象が MK-7962 0.3、1.0 mg/kg の反復皮下投与を受けた被験者でそれぞれ1件認められた。右膝外傷の既往歴を有する MK-7962 0.3 mg/kg 投与の1例は、右膝を再負傷し、右膝全置換手術の為に入院となったことから重篤な有害事象と判定されたが、当該事象は軽度で、治験薬との関連は否定された。治験終了時点で不変であった。MK-7962 1.0 mg/kg 投与の1例は、2回目の投与約1週間後にヘモグロビン値の急速かつ有意な上昇に起因する持続性かつ進行性の高血圧が認められ、入院に至った。本事象は中等度で、治験薬との関連ありと治験担当医師により判断された。この後全てのコホートで治験薬の投与を中止し、さらにコホート4（MK-7962 2.0 mg/kg）への増量は中止した。本試験で実際に評価した最高用量は1.0 mg/kg で、健康閉経後女性被験者ではヘモグロビン値及びヘマトクリット値の増加がMK-7962の用量制限に関連する事象であった。

MK-7962は、赤血球生成に対し迅速かつ臨床的に有意な効果を示し、MK-7962の初回皮下投与後8日目までにヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球の平均値の用量依存的な増加が認められ、数週間持続した。白血球及び血小板系のパラメータの値はベースラインからの変動はほぼみられず、白血球又は血小板系の同時刺激は示唆されなかった。MK-7962を反復皮下投与した一部の被験者で、ヘモグロビンの増加が数週間にわたって持続し、その後さらに増加したことから、特異的かつ臨床的に意味のある赤血球系細胞への刺激が示唆された。ヘモグロビン増加の程度は、用量群間で異なり、上述の通り MK-7962の1.0 mg/kg の皮下投与を受けたほとんどの被験者でヘモグロビン増加及びヘマトクリット増加の有害事象が認められた。1.0 mg/kg の皮下投与受けた被験者3例が瀉血を受けた。このうちの1例は重篤な有害事象と判断された上記の被験者であり、他の2例はヘモグロビン及びヘマトクリット値の増加に対する予防的な処置のために瀉血を受けた。

注目すべき有害事象は、血液学的検査値の増加に関連する事象で、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数の増加であった。MK-7962 1.0 mg/kg の皮下投与を受けた8例中7例でヘモグロビン又はヘマトクリット値増加の有害事象が認められた。これらの事象は軽度又は中等度で、いずれも治験薬投与とおそらく関連ありと治験担当医師によって判断された。一方で0.1又は0.3 mg/kg

の皮下投与を受けた被験者では、赤血球系の有害事象は認められなかった。

また、MK-7962の皮下投与により、用量依存的な血圧への影響が認められたが、これはヘモグロビン増加に伴うものと考えられた。全ての MK-7962投与群で用量依存的に血圧の上昇が認められ、初回投与後早期に発現後、29日目まで持続し、2回目投与以降にはさらに増加が認められた。高血圧の有害事象が MK-7962の皮下投与を受けた3例で認められ、このうち2例は高血圧を合併していた。

ALP、ALT 及び AST の平均値に用量依存的な増加が認められたが、臨床的に重要なものではなかった。肝機能検査値の増加に関連する事象は認められなかった。

その他、身体所見、内分泌機能検査、ACTH 刺激試験、尿検査及び心電図データに、治験薬と関連のある臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.6　結論

1) MK-7962を0.1～1.0 mg/kg で反復皮下投与した際の薬物動態は線形であった。また、0.1 mg/kg を皮下投与した際の4回目の MK 7962の Cmax 及び AUC0-28d での累積係数は、それぞれ2.27及び2.25であった。
2) FSH、骨バイオマーカー及び骨密度の結果はアクチビン阻害と一貫しており、MK-7962の薬力学の影響が示唆された。
3) MK-7962の安全性のデータより、健康被験者や、慢性貧血の病歴を持つ主に二次性の鉄欠乏性貧血や赤血球産生障害を伴う患者のヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の増加にMK-7962が薬理学的に関連している可能性が示唆された。

2.7.6.2.3　日本人健康被験者を対象とした第 I 相単回皮下投与試験（019試験）

019試験の治験総括報告書[5.3.3.3.1: P019]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　試験方法

治験実施計画書標題

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

治験依頼者

MSD 株式会社

実施医療機関

日本、1施設

治験期間

2022年9月14日～2023年2月13日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

- 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安全性を評価する。
- 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の薬物動態を評価する。

【副次目的】

- 日本人健康被験者における MK-7962の免疫原性を評価する。

試験デザイン

本試験は、日本人健康被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増、単回投与試験であった。パネル A では MK-7962 0.3 mg/kg 又はプラセボ、パネル B では

MK-7962 0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した。26例（各パネル13例：実薬10例、プラセボ3例）を組み入れた。パネル B の投与は、パネル A で少なくとも投与後8日までの安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図）を評価し、安全性が確認された後にパネル B の組入れを開始した。パネル A とパネル B では別々の被験者を組み入れた。

各パネル投与1日目から事後検査までの期間は120日間であった。

投与期間

単回

用法・用量

空腹時に MK-7962又は MK-7962のプラセボを滅菌注射用水で溶解し、0.3又は0.7 mg/kg を単回皮下投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.2.3-1]に示す。

表 2.7.6.2.3-1 治験薬の内容（019 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-7962	60 mg/vial	凍結乾燥粉末
MK-7962のプラセボ	0 mg/vial	凍結乾燥粉末

Data source: [5.3.3.3.1: P019] Table 9.4-1

診断／選択基準

スクリーニング時に体重が40 kg を超えており、BMI が18.5 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下の18歳以上55歳以下である健康な男性又は女性。

評価項目

【薬物動態】

血清中薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与120日目までの規定した時点で採取した。ノンコンパートメント解析により、MK-7962の血清中薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、AUC0-last、AUC0-inf、AUC0-28d、t1/2、CL/F 及び Vz/F）を算出した。

【免疫原性】

ADA の発現割合、抗体価及び NAb を評価するため、投与前及び投与120日目までの規定した時点で血清検体を採取した。ADA が陽性と確認された場合は、抗体価及び NAb を評価した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は投与後120日目まで収集した。また、有害事象はMedDRA version 25.1を用いて集計した。

統計手法

【薬物動態】

モデルに基づく薬物動態パラメータの要約

AUC0-inf、AUC0-last、AUC0-28day 及び Cmax のそれぞれについて自然対数変換し、用量を要因とする分散分析モデルで評価した。自然対数尺度上の最小二乗平均及び t 分布に基づく95%信頼区間を用量ごとに算出した。これらの最小二乗平均、並びに信頼区間の下限及び上限を逆変換し、元の尺度での幾何平均とその信頼区間を算出した。

要約統計量

各被験者の薬物動態パラメータを用量ごとに示し、以下のモデルに基づかない要約統計量を算出した：被験者数（欠測でないデータを有する被験者の数）、算術平均、標準偏差、算術平均に基づく変動係数（%）（標準偏差÷算術平均×100）、中央値、最小値、最大値、幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数(%)[100×sqrt(exp(s^2) − 1)、ただし s^2は自然対数尺度上での分散の実現値]。

【免疫原性】

ADA が発現した被験者の割合及び抗体価を用量ごとに集計した。NAb を測定した場合、その発現割合を用量ごとに集計した。

【安全性】

有害事象を用量ごとに要約した。臨床検査値、12誘導心電図及びバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を計算した。ベースラインからの変化量については、評価項目により原尺度で計算（ベースラインからの変化量）、又は自然対数尺度で計算後、逆変換を行い報告した（ベースラインからの変化率）。

2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.3-2]及び[表 2.7.6.2.3-3]に示す。

表 2.7.6.2.3-2 被験者の内訳（019 試験）

	プラセボ		MK-7962 0.3 mg/kg		MK-7962 0.7 mg/kg		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		10		10		26	
内訳（試験実施状況）								
完了	6	(100.0)	9	(90.0)	10	(100.0)	25	(96.2)
中止	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
同意撤回†	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
内訳（治験薬投与）								
投与実施	6		10		10		26	
投与完了	6	(100.0)	10	(100.0)	10	(100.0)	26	(100.0)
†投与19日目に治験参加の同意を撤回した。								

Source: [5.3.3.3.1: P019] Table 10.1-1

Confidential

表 2.7.6.2.3-3 被験者の背景（019 試験）

	プラセボ		MK-7962 0.3 mg/kg		MK-7962 0.7 mg/kg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
被験者数	6		10		10		26	
性別								
男性	6	(100.0)	10	(100.0)	10	(100.0)	26	(100.0)
年齢（歳）								
20～29	3	(50.0)	5	(50.0)	8	(80.0)	16	(61.5)
30～39	1	(16.7)	2	(20.0)	0	(0.0)	3	(11.5)
≥40	2	(33.3)	3	(30.0)	2	(20.0)	7	(26.9)
平均値	33.2		32.7		27.9		31.0	
標準偏差	10.4		8.4		10.2		9.5	
中央値	33.0		30.0		23.0		26.5	
範囲	22～45		24～48		21～48		21～48	
人種								
アジア人	6	(100.0)	10	(100.0)	10	(100.0)	26	(100.0)
民族								
非ヒスパニック系又は非ラテン系	6	(100.0)	10	(100.0)	10	(100.0)	26	(100.0)
体重 (kg)								
n	6	(100.0)	10	(100.0)	10	(100.0)	26	(100.0)
平均（標準偏差）	62.2 (8.8)		62.9 (6.8)		63.8 (11.1)		63.1 (8.8)	
中央値	62.8		62.4		61.2		62.6	
範囲	52.5～75.5		56.1～79.2		50.8～80.9		50.8～80.9	
BMI (kg/m^2)								
n	6	(100.0)	10	(100.0)	10	(100.0)	26	(100.0)
平均（標準偏差）	22.0 (3.4)		21.7 (2.4)		21.7 (3.2)		21.7 (2.9)	
中央値	20.7		21.5		20.0		20.7	
範囲	19.1～28.0		19.1～25.5		18.6～28.2		18.6～28.2	

Source: [5.3.3.3.1: P019] Table 10.4-1

Confidential

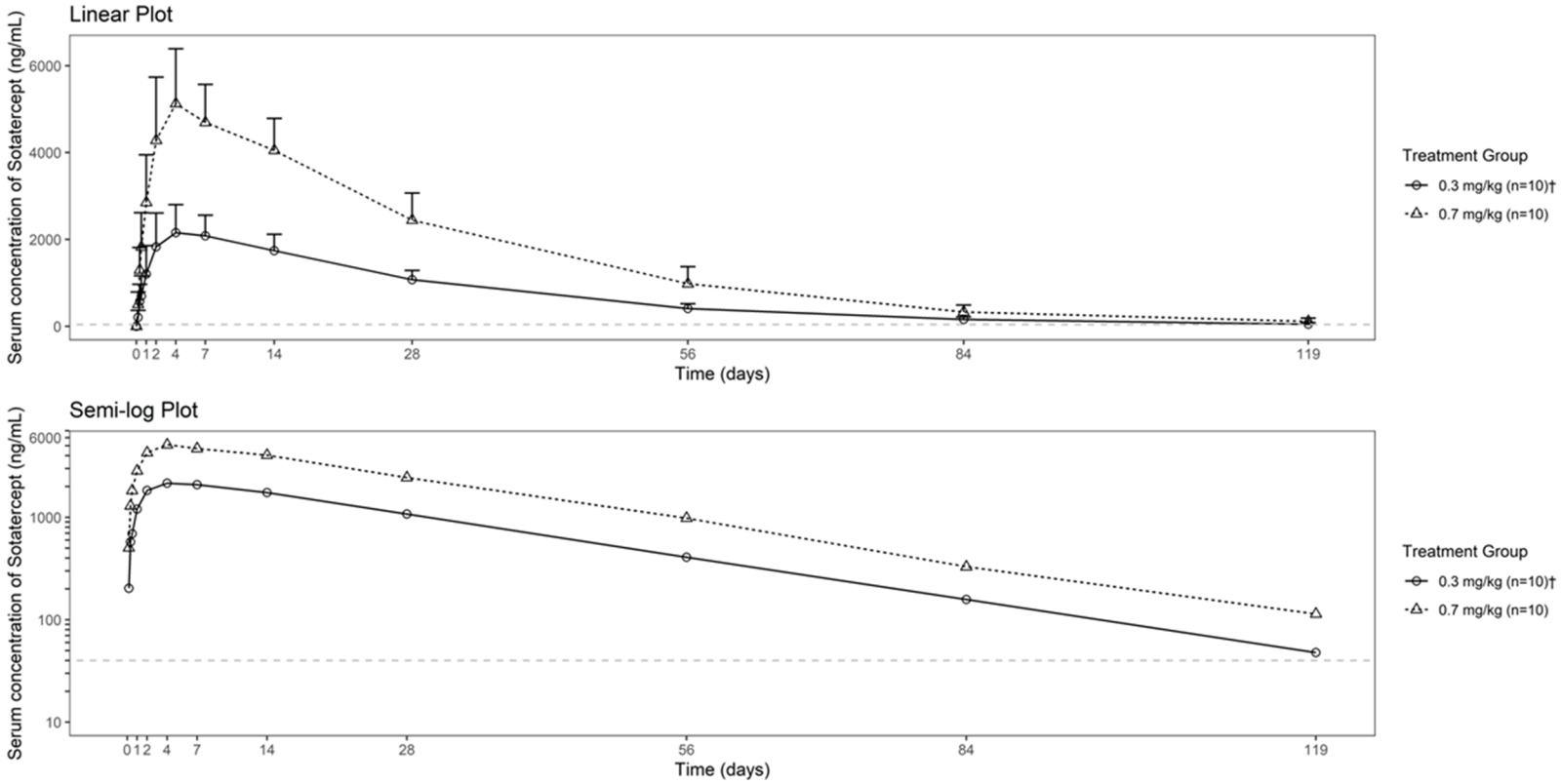
2.7.6.2.3.3　　薬物動態の結果

本試験の薬物動態解析対象集団は20例であり、日本人健康被験者に MK-7962 0.3 mg/kg を10例及び MK-7962 0.7 mg/kg を10例にそれぞれ単回皮下投与した。

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の血清中薬物濃度推移を[図 2.7.6.2.3-1]、血清中薬物濃度パラメータの一覧を[表 2.7.6.2.3-4]に示す。

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 MK-7962は投与後4日で Cmax に到達し、その後一相性で緩やかに消失した。

図 2.7.6.2.3-1 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（019 試験）



† 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 ng/mL）を示す。
Source: [5.3.3.3.1: P019] Figure 11.1-1

C Confidential

表 2.7.6.2.3-4 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 の血清中薬物動態パラメータ（019 試験）

薬物動態パラメータ	MK-7962 0.3 mg/kg	MK-7962 0.7 mg/kg	rMSE ‖
N	10	10	
AUC0-inf (μg·day/mL) †	74.1 (62.6, 87.6)	171 (146, 201)	0.239
AUC0-last (μg·day/mL) †	71.5 (60.6, 84.5)	168 (143, 197)	0.237
AUC0-28d (μg·day/mL) †	42.6 (36.5, 49.8)	102 (88.5, 119)	0.221
Cmax (μg/mL) †	2.15 (1.81, 2.56)	5.15 (4.33, 6.13)	0.262
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その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%）。
‖ rMSE：分散分析モデルから算出した平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100は実測尺度での被験者間変動係数%の近似値。
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、AUC0-28d、t1/2、CL/F 及び Vz/F。

Source: [5.3.3.3.1: P019] Table 11.1-1

Confidential

2.7.6.2.3.4 ADA の結果

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 ADA の結果を[表 2.7.6.2.3-5]に示す。20例中7例（0.3 mg/kg で2例、0.7 mg/kg で5例）で MK-7962の ADA が投与29日目及び投与85日目に検出されたが、最終評価日である投与120日目では全ての被験者で検出されなかった。試験期間を通じて NAb は検出されなかった。

表 2.7.6.2.3-5 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 ADA の要約（019 試験）

	MK-7962 0.3 mg/kg n (%)	MK-7962 0.7 mg/kg n (%)	合計 n (%)
Participants in population	10	10	20
Unevaluable participants	0	0	0
Evaluable participants†	10	10	20
Immunogenicity Status			
Negative	8 (80.0)	5 (50.0)	13 (65.0)
Inconclusive‡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-treatment emergent positive§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Positive response to sotatercept	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (35.0)
Treatment emergent positive‖	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (35.0)
Treatment boosted positive¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Maximum Post-dose Titer in Participants with a Positive Response to Sotatercept			
<20	1	5	6
20	1	0	1
Neutralizing Antibody Results in Participants with a Positive Response to Sotatercept			
Non-treatment emergent			
Neutralizing negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutralizing positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment emergent or Treatment boosted			
Neutralizing negative	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (35.0)
Neutralizing positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

† MK-7962投与後に ADA が1回以上検出された被験者数。各用量群の評価可能例数を本表の分母とした。
‡ サンプル中の MK-7962濃度が ADA を検出できる閾値を超えていた被験者。
§ 投与開始前に ADA が陽性で、投与開始前のみ陽性であった場合又は投与開始後の抗体価が投与開始前の2倍未満となった被験者は、non-treatment emergent positive とした。
‖ 投与開始前に ADA が陰性で、投与開始後に陽性となった被験者は、treatment emergent positive とした。
¶ 投与開始前に ADA が陽性で、投与開始後の抗体価が投与開始前の2倍以上となった被験者は、treatment boosted positive とした。

Source: [5.3.3.3.1: P019] Table 11.2-1

2.7.6.2.3.5 安全性の結果

本試験では、MK-7962 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを投与した被験者26例全例を安全性解析対象集団に含めた。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、安全で忍容性は良好であった。有害事象の要約を[表 2.7.6.2.3-6]、器官別大分類ごとの有害事象発現例数を[表 2.7.6.2.3-7]に示す。全体で57.7%（15/26例）に有害事象が認められた。MK-7962 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した際、それぞれ4例（40.0%）、7例（70%）及び4例（66.7%）の被験者で有害事象が認められた。MK-7962を投与した群で最も高頻度に認められた有害事象は赤血球

数増加で、MK-7962 0.7 mg/kg 投与群の5例（50%）に認められ、いずれも治験薬との関連ありと判断された[表 2.7.6.2.3-8]。治験薬と関連ありと判断された有害事象はいずれも軽度であった。全ての有害事象は軽度から中等度で、治験薬との関連なしと判断された口腔咽頭不快感を除き、治験期間中に回復又は改善した。また、起立性低血圧を除き、バイタルサイン又は12誘導心電図に関連した有害事象は認められなかった。

死に至る、生命を脅かす又はその他の重篤な有害事象は認められず、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.3-6 有害事象の要約（投与群別の被験者数と発現割合）（019 試験）

	プラセボ		MK-7962 0.3 mg/kg		MK-7962 0.7 mg/kg		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	6		10		10		26	
1件以上有害事象が認められた被験者数	4	(66.7)	4	(40.0)	7	(70.0)	15	(57.7)
有害事象が認められなかった被験者数	2	(33.3)	6	(60.0)	3	(30.0)	11	(42.3)
副作用†が認められた被験者数	2	(33.3)	2	(20.0)	5	(50.0)	9	(34.6)
重篤な有害事象が認められた被験者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用が認められた被験者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験担当医師が治験薬と関連があると判断した有害事象。
投与120日目までに認められた有害事象を示した。

Source: [5.3.3.3.1: P019] Table 12.1-1

表 2.7.6.2.3-7 日本人健康被験者に MK-7962 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（019 試験）

	プラセボ		MK-7962 0.3 mg/kg		MK-7962 0.7 mg/kg		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	6		10		10		26	
1件以上有害事象が認められた被験者数	4	(66.7)	4	(40.0)	7	(70.0)	15	(57.7)
有害事象が認められなかった被験者数	2	(33.3)	6	(60.0)	3	(30.0)	11	(42.3)
胃腸障害	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)
腹部不快感	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
下痢	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
熱傷	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
臨床検査	2	(33.3)	2	(20.0)	5	(50.0)	9	(34.6)
血中クロール増加	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
血中ブドウ糖増加	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
血中カリウム減少	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
ヘマトクリット増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.8)
ヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(20.0)	3	(11.5)
尿中蛋白陽性	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
赤血球数増加	1	(16.7)	2	(20.0)	5	(50.0)	8	(30.8)
網状赤血球百分率増加	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
背部痛	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.8)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
手皮膚炎	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
血管障害	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(20.0)	3	(11.5)
起立性低血圧	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(20.0)	3	(11.5)

全ての被験者は該当する各項目で1回のみカウントした。
投与120日目までに認められた有害事象を示した。
MedDRA version 25.1.

Source: [5.3.3.3.1: P019] Table 12.1-2

C Confidential

表 2.7.6.2.3-8 日本人健康被験者に MK-7962 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した際の
器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（019 試験）

	プラセボ		MK-7962 0.3 mg/kg		MK-7962 0.7 mg/kg		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	6		10		10		26	
1件以上副作用が認められた被験者数	2	(33.3)	2	(20.0)	5	(50.0)	9	(34.6)
副作用が認められなかった被験者数	4	(66.7)	8	(80.0)	5	(50.0)	17	(65.4)
胃腸障害	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
腹部不快感	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
臨床検査	2	(33.3)	2	(20.0)	5	(50.0)	9	(34.6)
血中クロール増加	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
血中ブドウ糖増加	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
血中カリウム減少	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
ヘマトクリット増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.8)
ヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(20.0)	3	(11.5)
尿中蛋白陽性	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
赤血球数増加	1	(16.7)	2	(20.0)	5	(50.0)	8	(30.8)
網状赤血球百分率増加	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.8)

全ての被験者は該当する各項目で1回のみカウントした。
投与120日目までに認められた副作用を示した。
MedDRA version 25.1.

Source: [5.3.3.3.1: P019] Table 12.1-3

2.7.6.2.3.6　結論

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、

1) 血清中 MK-7962は投与後4日で Cmax に到達し、その後一相性で緩やかに消失した。
2) 20例中7例（0.3 mg/kg で2例、0.7 mg/kg で5例）で MK-7962の ADA が投与29日目及び投与85日目に検出されたが、最終評価日である投与120日目では全ての被験者で検出されなかった。試験期間を通じて NAb は検出されなかった。
3) 安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　PAH 患者を対象とした臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1.1　非日本人成人患者の PAH 治療における MK-7962（0.3 mg/kg 及び 0.7 mg/kg）の有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（001試験）［評価資料］

001試験（別名：A011-09試験、PULSAR 試験）の治験総括報告書[5.3.5.1.1: P001]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.1.1.1　試験の概要

治験実施計画書標題

PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962を投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第Ⅱ相試験

開発の相

第Ⅱ相

対象疾患

PAH

実施医療機関

43施設（米国、オーストラリア、英国、フランス、ドイツ、スペイン、イスラエル、ブラジル）

治験期間

2018年6月27日（最初の被験者の初回来院日）～2022年3月9日（最後の被験者の最終来院日）

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、スクリーニング期（28日間）、主要投与期（24週間／6ヵ月間／Cycle 9）、延長投与期（最長129週間／30ヵ月間／Cycle 51）及び追跡調査期（8週間）から構成された[図 2.7.6.3.1-1]。

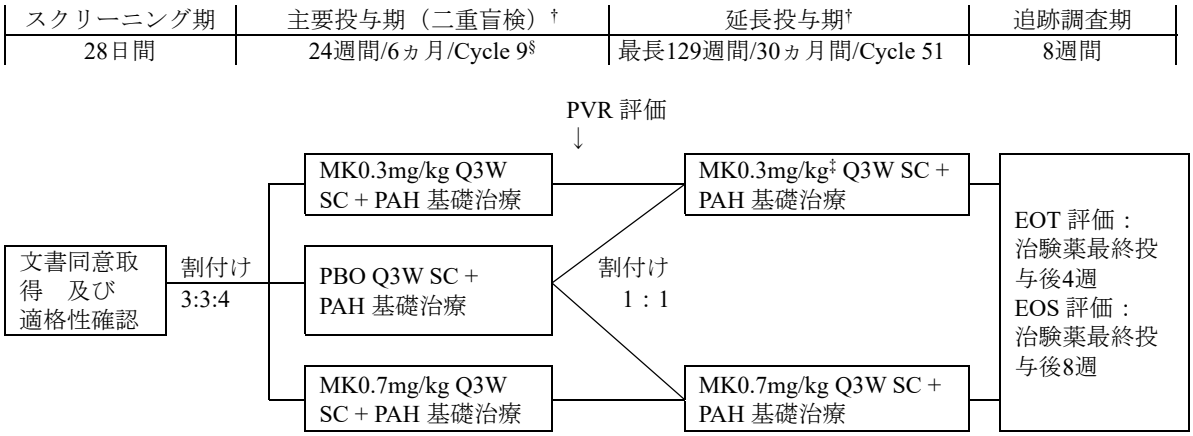
組入れ基準に合致した被験者は、ベースラインの WHO FC を層別因子として、MK-7962 0.7 mg/kg 群、MK-7962 0.3 mg/kg 群又はプラセボ群に1 : 1 : 1の比で無作為割付けすることとした。その後、MK-7962 0.7 mg/kg 群の検出力を増加させるために治験実施計画書を改訂し、この比を4 : 3 : 3に変更した（改訂5版、2018年12月）。主要投与期では、いずれの投与群でも PAH の基礎治療に上乗せして治験薬（MK-7962 0.7 mg/kg、0.3 mg/kg 又はプラセボ）を Q3W で皮下投与した。

主要投与期の治験薬投与を完了し、Week 24の肺血管抵抗（PVR）評価を完了した被験者は、延長投与期に移行することができた。延長投与期では、主要投与期で MK-7962群に割り付けられた被験者（0.7 mg/kg 群、0.3 mg/kg 群）は、Week 24時点で投与していた用量の MK-7962を継続して Q3W で皮下投与することとし、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 群に1：1の比で割り付け、割り付けられた用量を Q3W 投与することとした。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）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、その後は、治験担当医師の判断により、0.7 mg/kg まで増量することが許容された。なお、延長投与期は当初18ヵ月間（Month 24まで）としていたが、治験実施計画書を改訂し（改訂6版、2020年4月）、治験担当医師の判断で延長投与期を最長30ヵ月間（Month 36まで）継続することが許容された。

いずれの投与期でも、用量調整ガイドライン[付録 2.7.6.3.1-1]に基づき、MK-7962の用量を増減することとした。

図 2.7.6.3.1-1 試験デザイン（001 試験）



† いずれの投与期でも、用量調整ガイドライン[付録 2.7.6.3.1-1]に基づき、MK-7962の用量を増減することとした。
‡ 全ての被験者が延長投与期の主要な評価［3回目の 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、その後は、治験担当医師の判断により、0.7 mg/kg まで増量することが許容された。
§ Cycle 9（Week 24）の治験薬投与前までを主要投与期のデータとして扱うこととした。

EOS：試験終了時、EOT：治験薬投与終了時、MK：MK-7962、PBO：プラセボ、PVR：肺血管抵抗、Q3W：3週間間隔、RHC：右心カテーテル、SC：皮下投与
CSR Figure 9-1

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（以下、0.3 mg/kg 継続群）	MK→MK 継続群
MK-7962 0.7 mg/kg 群	MK-7962 0.7 mg/kg 継続群（以下、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（以下、0.3 mg/kg 移行群）	プラセボ→MK 移行群
	プラセボから MK-7962 0.7 mg/kg へ移行した群（以下、0.7 mg/kg 移行群）	

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意を取得した18歳以上の男女
- スクリーニング前に RHC の記録があり、WHO PH 臨床分類の第1群のうち以下のいずれかに

該当する PAH と確定診断された

1)　特発性 PAH
2)　遺伝性 PAH
3)　薬物・毒物誘発性 PAH
4)　結合組織病に伴う PAH
5)　修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH

- WHO FCⅡ度又はⅢ度に分類される症候性 PAH
- スクリーニング時（治験薬の初回投与前10日以内）の RHC 検査で PVR が5 Wood unit 以上である
- スクリーニング期間中に2回測定した6分間歩行距離（6MWD）がいずれも150 m 以上550 m 以下、かつそれらの差が大きい方の値の15%以内である
- 治験薬の初回投与90日以上前から一定用量の PAH の基礎治療を受けている
- 妊娠可能な女性被験者では、
  - 治験薬初回投与前の妊娠検査で陰性を確認した
  - 治験薬初回投与28日間以上前から試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、適切な避妊規定を遵守すること並びに授乳、献血、卵及び卵子の提供を避けることに同意した
- 男性被験者では、試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、妊婦又は妊娠可能な女性と性的接触をする場合に適切な避妊規定を遵守すること、並びに献血及び精子の提供を避けることに同意した

目的及び評価項目

PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962投与を受けた PAH 患者を対象に、主要投与期では以下を目的として各評価項目を評価した。

【主要投与期】

目的	評価項目
主要	
PVR に対する MK-7962の有効性をプラセボと比較して評価する	Week 24の PVR のベースライン†からの変化量
副次	
機能的及び薬力学的評価項目に対する MK-7962の有効性をプラセボと比較して評価する	重要な副次評価項目 ・ Week 24の6MWD のベースライン†からの変化量 その他の副次評価項目 ・ Week 24の WHO FC のベースライン†からの変化 ・ Week 24の NT-proBNP のベースライン†からの変化量 ・ Week 24の三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）のベースライン†からの変化量 ・ 治験薬初回投与時から Week 24における臨床的悪化 ○ 死亡 ○ 悪化に伴う肺及び／又は心臓移植のためのリスト登録 ○ 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 ○ 心房中隔欠損作成術の必要性 ○ PAH の悪化による入院（24時間超） ○ 以下の両方の事象により定義される PAH の悪化（いずれもベースライン†との比較。事象が認められた時点は同じ時点でなくてもよい） ➢ WHO FC の悪化 ➢ 4時間以上かつ1週間以内の間隔で測定した2回のテストで確認した15%以上の6MWD の減少 ・ Week 24の QoL（CAMPHOR、SF-36）のベースライン†からの変化量
MK-7962の安全性と忍容性を評価する	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性及び心電図

† 主要投与期における各評価項目のベースラインの定義は以下のとおりとした。
PVR：スクリーニング時の測定値、6MWD：スクリーニング又は治験薬初回投与日の投与前に2回測定した値の平均値、WHO FC：スクリーニング時、NT-proBNP、TAPSE を含む心エコー検査パラメータ及び QoL：治験薬初回投与日の投与前

延長投与期では以下を目的として各評価項目を評価した。

【延長投与期】

目的	評価項目
主要	
MK-7962の疾患修飾作用を評価する（更なる有効性解析） ・　延長投与期の有効性評価項目をプラセボ→MK 移行群内で比較する（Placebo-crossed efficacy analysis） ・　延長投与期の有効性評価項目をMK→MK 継続群及びプラセボ→MK 移行群で比較する（Delayed-start efficacy analysis）	Month 18～24‡時の PVR のベースライン†からの変化量 Month 18～24‡時の PVR のベースライン†からの変化量
MK-7962の長期安全性を評価する	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性及び心電図
副次	
MK-7962の疾患修飾作用及び追加の有効性解析を評価する 機能的及び薬力学的評価項目に対する MK-7962の長期有効性について、MK→MK 継続群とプラセボ→MK 移行群を比較して評価する	重要な副次評価項目 ・プラセボ→MK 移行群の有効性解析における、6MWD の Month 18～24‡時のベースライン†からの変化量 ・プラセボ→MK 移行群と MK→MK 継続群の有効性の比較の解析における、6MWD の Month 18～24‡時のベースライン†からの変化量 その他の副次評価項目 ・プラセボ→MK 移行群の有効性解析における、WHO FC の Month 18～24‡時のベースライン†からの変化 ・プラセボ→MK 移行群と MK→MK 継続群の有効性の比較の解析における、WHO FC の Month 18～24‡時点でのベースライン†からの変化 ・NT-proBNP の Month 12及び Month 18～24‡時のベースライン†からの変化量 ・Month 12及び Month 18～24‡時の死亡リスク評価§ ・心エコー検査パラメータ［TAPSE、肺動脈圧（PAP）、肺動脈収縮期圧（PASP）、RV PA coupling、右室収縮末期面積（RV ESA）、右室拡張末期面積（RV EDA）、右室内腔面積変化率（RV FAC）］の Month 12及び Month 18～24‡時のベースライン†からの変化量 ・Month 12及び Month 18～24‡時の臨床的悪化 ・QoL（CAMPHOR、SF-36）の Month 12及び Month 18～24‡時のベースライン†からの変化量

† 延長投与期における各評価項目のベースラインの定義は以下のとおりとした。
PVR：スクリーニング時の測定値、6MWD：スクリーニング又は治験薬初回投与日の投与前に2回測定した値の平均値、WHO FC：スクリーニング時、NT-proBNP、TAPSE を含む心エコー検査パラメータ及び QoL：治験薬初回投与日の投与前

‡ 時点の定義は以下のとおりとした。
C1D1=治験薬初回投与時、Month 18～24=C25又は C33までのいずれかのサイクル。この許容範囲は3回目の RHC を完了できる期間に対応する。この期間は Month 18（Month 24まで）又は72週（96週まで）に相当し、本文中では Month 18～24と記載する。

§ 死亡リスクの評価には、簡易版 French Risk Score を用いた。

統計計画及び解析

【解析対象集団】

解析対象集団			定義
有効性解析対象集団	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
	延長投与期	FAS-E	延長投与期に移行した全ての FAS の被験者
		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
安全性解析対象集団	主要投与期についての評価		主要投与期に治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者 実際に投与された群に従って被験者を解析する
	MK-7962投与例の MK-7962投与期間（主要投与期のプラセボ投与時のデータは含まず）（All ACE-011 treated）についての評価		いずれかの試験期間（主要投与期及び／又は延長投与期）に MK-7962の投与を受けた全ての被験者 試験期間中に MK-7962の投与を受けた全ての被験者における MK-7962投与開始後の安全性データ（主要投与期にプラセボ群に割り付けられた被験者の主要投与期の安全性データは含まず）

1)　有効性

主要投与期の有効性主要解析対象集団は、評価可能集団とした。

主要評価項目は、投与群を項及びベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。主要投与期の検定の有意水準は両側0.20とした。多重性は逐次検定手順を用いて調整した。

主要評価項目（PVR）、重要な副次評価項目（6MWD）の解析は、最初にプラセボ群と MK-7962 0.7 mg/kg 群の比較、次いでプラセボ群と MK-7962 0.3 mg/kg 群の比較の順に実施した。

連続変数として評価した全ての主要及び副次評価項目について、多重補完法を用いて欠測値を処理した。その他の評価項目は記述統計量を用いて要約し、必要に応じて共分散分析モデルを用いて解析した。主要及び重要な副次評価項目については両側検定の p 値を示し、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。主要及び重要な副次評価項目の感度解析を実施した。共分散分析の礎となる正規性の仮定については、Shapiro-Wilk 検定を用いて検討した。正規性が満

たされなかった場合は、Hodges-Lehmann の方法を用いて位置パラメータのシフトを推定した。結果は点推定値及び95%CI を報告する。CI の幅は多重性が調整されていないため、副次評価項目又は部分集団解析において明確な治療効果を推測するために使用しない。

延長投与期の主要解析対象集団は FAS-E とした。

Placebo-crossed efficacy analysis では、平均値で補正したベースライン値を共変量とする共分散分析により、PVR 及び6MWD のベースラインからの変化量を解析した。欠測値は多重補完法により補完した。Shapiro-Wilk 検定により正規性を検討し、満たされない場合は Wilcoxon の符合順位検定を用いた。

Delayed-start efficacy analysis では、投与群、ベースライン値及びベースライン時の WHO FC を共変量とする共分散分析により、PVR 及び6MWD のベースラインからの変化量を解析した。欠測値は多重補完法により補完した。Shapiro-Wilk 検定により正規性を検討し、満たされない場合はベースライン時の WHO FC で層別した Wilcoxon の順位和検定を用いた。

延長投与期全体で検定の有意水準は両側0.05とした。Placebo-crossed efficacy analysis 及び Delayed-start efficacy analysis のそれぞれで、有意水準を両側0.025として PVR、6MWD、WHO FC の順序で逐次的に検定し、Placebo-crossed efficacy analysis で上記3つの評価項目が全て統計的に有意であれば、Delayed-start efficacy analysis では有意水準として両側0.05を用いることとした。

2)　安全性

上記の安全性解析対象集団を用いて主要投与期の安全性評価並びに MK-7962投与例の MK-7962投与期間（主要投与期のプラセボ投与時のデータは含まず）についての安全性評価を実施した。

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び免疫原性とした。有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬最終投与8週（56日）後までに発現又は悪化した事象を集計に含めた。特に関心のある有害事象（AESI）として、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓を評価した。本試験において有害事象は MedDRA ver.25.0を使用して集計した。有害事象の程度は、NCI CTCAE ver. 4.03の grade 分類をもとに治験担当医師が判定した。

2.7.6.3.1.1.2　結果

2.7.6.3.1.1.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

被験者の内訳

主要投与期では MK-7962 0.7 mg/kg 群42例、MK-7962 0.3 mg/kg 群32例又はプラセボ群32例が無作為割付けされ、全例が治験薬の投与を1回以上受けた。主要投与期における治験薬投与中止例は、

MK-7962 0.7 mg/kg 群6/42例（14.3%）、MK-7962 0.3 mg/kg 群1/32例（3.1%）及びプラセボ群2/32例（6.3%）であり、主な投与中止理由は有害事象であった。

主要投与期でプラセボ群に割り付けられ、試験を中止しなかった30例は、延長投与期では MK-7962 0.7 mg/kg 移行群又は MK-7962 0.3 mg/kg 移行群に無作為割付けされ、MK-7962の投与を開始した。主要投与期で MK-7962 0.7 mg/kg 群、MK-7962 0.3 mg/kg 群に割り付けられ、主要投与期に試験を中止しなかった0.7 mg/kg 継続群36例及び0.3 mg/kg 継続群31例は、延長投与期では割り付けられた用量の MK-7962の投与を継続した。

延長投与期を開始した97例のうち、延長投与期に治験薬投与を中止したのは0.7 mg/kg 移行群0/15例、0.7 mg/kg 継続群5/36例（MK-7962 0.7 mg/kg 併合で5/51例）、また0.3 mg/kg 移行群2/15例、0.3 mg/kg 継続群3/31例（MK-7962 0.3 mg/kg 併合で5/46例）であった。投与中止理由は死亡4例（0.7 mg/kg 投与例合計2例、0.3 mg/kg 投与例合計2例、以下同順）、同意撤回3例（1例、2例）、有害事象2例（1例、1例）及びその他（ヘモグロビン値高値）1例（1例、0例）であった。

主要投与期での各群の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.1-1]に示す。

表 2.7.6.3.1-1 被験者の内訳（All Randomized Subjects）（001 試験　主要投与期）

	N (%)		
	プラセボ群	MK-7962 0.3 mg/kg 群	MK-7962 0.7 mg/kg 群
主要投与期 治験薬投与例数	32	32	42
完了例数	30 (93.8)	31 (96.9)	37 (88.1)
治験薬投与中止例数	2 (6.3)	1 (3.1)	6 (14.3)
治験薬投与中止理由	有害事象1 (3.1) 同意撤回1 (3.1)	有害事象1 (3.1)	有害事象4 (9.5) 死亡　1 (2.4) 同意撤回1 (2.4)
試験中止例数	2 (6.3)	1 (3.1)	6 (14.3)

CSR Table 10-1

延長投与期での各群の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.1-2]に示す。

表 2.7.6.3.1-2 被験者の内訳（All Subjects）（001 試験　延長投与期）

	N (%)			
	0.3 mg/kg 移行群	0.7 mg/kg 移行群	0.3 mg/kg 継続群	0.7 mg/kg 継続群
延長投与期 治験薬投与開始例数	15	15	31	36
延長投与期完了例数	13 (86.7)	15 (100.0)	28 (90.3)	31 (86.1)
治験薬投与中止例数	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (9.7)	5 (13.9)
治験薬投与中止理由	死亡　1 (6.7) 同意撤回1 (6.7)	-	有害事象1 (3.2) 死亡　1 (3.2) 同意撤回1 (3.2)	有害事象1 (2.8) 死亡　2 (5.6) 同意撤回1 (2.8) その他（ヘモグロビン高値）1(2.8)
試験中止例数	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (9.7)	5 (13.9)
004試験移行例数	13 (86.7)	15 (100.0)	28 (90.3)	31 (86.1)

CSR Table 10-2

曝露期間

主要投与期での治験薬の曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも168日間であり、範囲は41～188日間であった[表 2.7.6.3.1-3]。

表 2.7.6.3.1-3 治験薬の曝露期間（安全性解析対象集団）（001 試験 主要投与期）

	プラセボ群 (N=32)	MK-7962 0.3 mg/kg 群 (N=32)	MK-7962 0.7 mg/kg 群 (N=42)
曝露期間（日）			
中央値	168	168	168
最短, 最長	84, 183	48, 188	41, 184
投与回数			
中央値	8	8	8
最少, 最多	4, 8	2, 8	2, 8
減量なし例数（%）	30 (93.8)	27 (84.4)	30 (71.4)
休薬なし例数（%）	27 (84.4)	22 (68.8)	23 (54.8)
投与中止に至った有害事象あり例数（%）	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (11.9)

CSR Table 14.1.5.1、Table 14.1.5.2、Table 14.3.1.1

安全性解析対象集団のうち、MK-7962投与例全体の MK-7962の曝露期間の中央値は903日（範囲 : 41～1071日）、MK-7962の減量なしの被験者は60/104例、休薬なしの被験者は19/104例であり、投与中止に至った有害事象の発現例は11/104例であった[表 2.7.6.3.1-4]。

表 2.7.6.3.1-4 MK-7962 の曝露期間（安全性解析対象集団　MK-7962 投与例）（001 試験）

	0.3 mg/kg 移行群	0.7 mg/kg 移行群	0.3 mg/kg 継続群	0.7 mg/kg 継続群	0.3 mg/kg 移行群 ＋0.3 mg/kg 継続群	0.7 mg/kg 移行群 ＋0.7 mg/kg 継続群	合計
被験者数	15	15	32	42	47	57	104
曝露期間（日）							
中央値	805	804	968	937	906	890	903
最短，最長	372, 903	674, 903	48, 1071	41, 1067	48, 1071	41, 1067	41, 1071
投与回数							
中央値	37	36	44	42	41	39	41
最少，最多	17, 42	23, 39	2, 51	2, 50	2, 51	2, 50	2, 51
減量なし例数（%）	9 (60.0)	8 (53.3)	20 (62.5)	23 (54.8)	29 (61.7)	31 (54.4)	60 (57.7)
休薬なし例数（%）	6 (40.0)	1 (6.7)	8 (25.0)	4 (9.5)	14 (29.8)	5 (8.8)	19 (18.3)
投与中止に至った有害事象あり例数（%）	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	8 (19.0)	3 (6.4)	8 (14.0)	11 (10.6)

CSR Table 14o.1.5.1、Table 14o.1.5.2、Table 14o.3.1.1

ベースライン／人口統計学的特性

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。FAS の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7.70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 FC Ⅱ 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。

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]。

2.7.6.3.1.1.2.2　有効性

【主要投与期】

PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962 0.7 mg/kg 及び0.3 mg/kg を投与した際の Week 24時の有効性に関して、以下の結果が認められた。

PVR（主要評価項目）、6MWD（重要な副次評価項目）、WHO FC（副次評価項目）

- 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。

- 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。
- 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。
- PVR、6MWD 及び WHO FC に対する MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群の治療効果は、事前に規定した部分集団（PAH の基礎治療、プロスタサイクリン注射剤、WHO FC 及び心係数に基づいて定義した部分集団を含む）で概して一貫していた。

<u>その他の評価項目</u>

- NT-proBNP のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して MK-7962の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。
- TAPSE（心エコー検査パラメータ）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して MK-7962の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。
- CAMPHOR 及び SF-36の総スコア並びに下位尺度スコアは、MK-7962 0.7 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群とプラセボ群との間で意味のある差はみられなかった。
- 簡易版 French Risk Score で評価した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 群のいずれも低く、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 の改善（又は WHO FCⅡ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%）と比較して MK-7962 0.7 mg/kg 群（50.0%）及び0.3 mg/kg 群（34.4%）のいずれも高かった。

【延長投与期】

MK-7962の Month 18～24時の有効性に関して、以下の結果が認められた。

<u>PVR（主要評価項目）、6MWD（重要な副次評価項目）、WHO FC（副次評価項目）</u>

- 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）。
  - 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）。

・　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）。

- 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。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 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（55.7 m）とプラセボ→MK 移行群（60.1 m）との間で明らかな差は認められなかった。
  - ・　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。
- PVR、6MWD 及び WHO FC に対する MK-7962の治療効果は、プラセボ→MK 移行群の有効性解析（Placebo-crossed efficacy analysis）及びプラセボ→MK 移行群と MK→MK 継続群の有効性の比較解析（Delayed-start efficacy analysis）のいずれにおいても、事前に規定した部分集団（PAH の基礎治療、プロスタサイクリン注射剤、WHO FC 及び心係数に基づいて定義した部分集団を含む）で概して一貫していた。

その他の副次評価項目

- プラセボ→MK 移行群における有効性解析では、ベースラインと比較して臨床的に意味のある NT-proBNP の減少（-495.0 pg/mL）がみられた。
- 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、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 NT-proBNP の減少に差はみられなかった。
- プラセボ→MK 移行群及び MK→MK 継続群ともに、心エコー検査パラメータ（PASP、RV PA coupling、RV ESA、RV EDA 及び RV FAC）について改善がみられた。
- プラセボ→MK 移行群及び MK→MK 継続群ともに、RHC による血行動態パラメータの mPAP について有意な低下がみられた。
- プラセボ→MK 移行群及び MK→MK 継続群ともに、TAPSE について改善がみられた。
- 簡易版 French Risk Score により評価した死亡リスクは、プラセボ→MK 移行群と MK→MK 継続群で同様であった。
- CAMPHOR 及び SF-36の総スコア並びに下位尺度スコアは、プラセボ→MK 移行群と MK→MK 継続群で意味のある差はみられなかった。

2.7.6.3.1.1.2.3　安全性

001試験の主要投与期に治験薬を投与された被験者106例（MK-7962 0.7 mg/kg 群42例、MK-7962 0.3 mg/kg 群32例、プラセボ群32例）における有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-5]に、001試験で MK-

7962を投与された全被験者104例における MK-7962投与開始後に報告された有害事象の要約（主要投与期のプラセボ投与時のデータは評価対象外）を[表 2.7.6.3.1-6]に示した。

表 2.7.6.3.1-5 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（001 試験 主要投与期）

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 1 of 1

Table 14.3.1.1
Overall Summary of Adverse Events
Safety Population - Placebo-controlled Period

Number of subjects with any	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
Adverse event	29 (90.6)	29 (90.6)	35 (83.3)	64 (86.5)	93 (87.7)
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	29 (90.6)	29 (90.6)	35 (83.3)	64 (86.5)	93 (87.7)
TEAE related to treatment	9 (28.1)	15 (46.9)	22 (52.4)	37 (50.0)	46 (43.4)
TEAE of special interest (AESI)	1 (3.1)	5 (15.6)	8 (19.0)	13 (17.6)	14 (13.2)
Serious TEAE	3 (9.4)	2 (6.3)	10 (23.8)	12 (16.2)	15 (14.2)
Serious related TEAE	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)	3 (2.8)
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (11.9)	6 (8.1)	7 (6.6)
TEAE leading to study discontinuation	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (11.9)	6 (8.1)	7 (6.6)
TEAEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
AESI: Defined as any AE of Fertility disorders with a focus on suppression of FSH, Hepatic toxicity, Cardiac events and Embolic and thrombotic events, thrombocytopenia, leukopenia, and neutropenia.

ACE-011-Final CSR program: t-ae.sas output: t14030101_ae 01JUN22 19:20

ACE-011：MK-7962、TEAE：治験薬の初回投与から最終投与56日（8週）後までに発現した事象を集計対象に含む
特に関心のある有害事象（AESI）として、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓を評価した
CSR Table 14.3.1.1

C Confidential

表 2.7.6.3.1-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団、MK-7962 投与例）（001 試験 MK-7962 投与期間、プラセボ投与期間は含まず）

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 1 of 1

Table 14o.3.1.1
Summary of Adverse Events
All ACE-011 treated

Number of subjects with any	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	14 (93.3)	15 (100.0)	32 (100.0)	42 (100.0)	46 (97.9)	57 (100.0)	103 (99.0)
TEAE related to treatment	10 (66.7)	13 (86.7)	20 (62.5)	32 (76.2)	30 (63.8)	45 (78.9)	75 (72.1)
TEAE of special interest (AESI)	6 (40.0)	4 (26.7)	12 (37.5)	12 (28.6)	18 (38.3)	16 (28.1)	34 (32.7)
Serious TEAE	6 (40.0)	4 (26.7)	10 (31.3)	19 (45.2)	16 (34.0)	23 (40.4)	39 (37.5)
Serious related TEAE	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (6.4)	2 (3.5)	5 (4.8)
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	8 (19.0)	3 (6.4)	8 (14.0)	11 (10.6)
TEAE leading to study discontinuation	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (9.4)	8 (19.0)	4 (8.5)	8 (14.0)	12 (11.5)
TEAEs leading to death	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (7.1)	2 (4.3)	3 (5.3)	5 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
AESI: Defined as any AE of Fertility disorders with a focus on suppression of FSH, Hepatic toxicity, Cardiac events and Embolic and thrombotic events, thrombocytopenia, leukopenia, and neutropenia.

ACE-011-Final CSR program: t-ae-ext.sas output: t14o030101_ae 17AUG22 21:49

ACE-011：MK-7962、Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg 群：0.3 mg/kg 移行群、Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg 群：0.7 mg/kg 移行群、Continuing ACE-011 0.3 mg/kg 群：0.3 mg/kg 継続群、Continuing ACE-011 0.7 mg/kg 群：0.7 mg/kg 継続群、Combined ACE-011 0.3 mg/kg 群：0.3 mg/kg 群併合、Combined ACE-011 0.7 mg/kg 群：0.7 mg/kg 群併合
TEAE：治験薬の初回投与から最終投与56日（8週）後までに発現した事象を集計対象に含む
特に関心のある有害事象（AESI）として、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓を評価した
CSR Table 14o.3.1.1

2.7.6.3.1.1.2.3.1　主要投与期（ベースラインから Week 24まで）

- 主要投与期における有害事象の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群83.3%（35/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群90.6%（29/32例）、プラセボ群90.6%（29/32例）であった（以下同順）。MK-7962 0.7 mg/kg 群又は MK-7962 0.3 mg/kg 群のいずれかの発現割合が10%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象は、頭痛（14.3%、25.0%、18.8%）、下痢（14.3%、21.9%、15.6%）、鼻出血（11.9%、12.5%、3.1%）、浮動性めまい（9.5%、15.6%、9.4%）、ヘモグロビン増加（16.7%、3.1%、0.0%）、四肢痛（11.9%、9.4%、6.3%）、血小板減少症（11.9%、6.3%、0.0%）、上気道感染（4.8%、12.5%、9.4%）であった[付録 2.7.6.3.1-6]。

  主要投与期における Grade 3（重度）以上の有害事象の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群26.2%（11/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群9.4%（3/32例）、プラセボ群15.6%（5/32例）であったが、MK-7962 0.7 mg/kg 群で2例（4.8%）に認められた血小板減少症を除き、いずれかの投与群で2例以上に認められた Grade 3以上の有害事象はなかった［CSR Table 14.3.2.1］。
- 主要投与期における副作用の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群52.4%（22/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群46.9%（15/32例）、プラセボ群28.1%（9/32例）であった（以下同順）。MK-7962 0.7 mg/kg 群又は MK-7962 0.3 mg/kg 群のいずれかの発現割合が10%以上かつプラセボ群より発現割合が高い副作用は、血小板減少症（11.9%、6.3%、0.0%）、下痢（4.8%、12.5%、0.0%）、ヘモグロビン増加（14.3%、3.1%、0.0%）であった[付録 2.7.6.3.1-7]。
- 主要投与期における死亡に至った有害事象は、MK-7962 0.7 mg/kg 群の1例（心停止）のみが報告された。当該被験者は、心臓関連のリスク因子（高血圧、高脂血症、心房細動、うっ血性心不全及び心筋虚血の既往）を有する患者であり、心停止は治験薬との関連なしと判定された［CSR Table 14.3.3.1、16.2.7.1.1 項、16.2.4.3 項］。
- 主要投与期における重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群23.8%（10/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群6.3%（2/32例）、プラセボ群9.4%（3/32例）であったが、いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった［CSR Table 12-5／Table 14.3.3.4］。主要投与期における重篤な副作用は、MK-7962 0.7 mg/kg 群2例［発熱（Grade 2、回復）、赤血球数増加（Grade 3、回復）各1例］及びプラセボ群1例［片頭痛（Grade 3、回復）］で報告された［CSR Table 14.3.3.4.1、16.2.7.1.4 項］。
- 主要投与期における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群11.9%（5/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群3.1%（1/32例）、プラセボ群3.1%（1/32例）であったが、いずれの投与群でも2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。報告された治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、MK-7962 0.7 mg/kg 群で心停止（Grade 5、関連なし、死亡）、赤血球数増加（Grade 3、関連あり、回復）、白血球減少症及び好中球減少症（いずれも Grade 3、関連なし、回復）、血小板減少症（Grade 2、関連あり、回復）、ヘモグロビン増加（Grade 2、関連あり、回復）、MK-7962 0.3 mg/kg 群で赤血球増加症（Grade 1、関連なし、軽快）及びプラセボ群で呼吸困難（Grade 2、関連あり、未回復）であった［CSR Table 14.3.3.2、16.2.7.1.5 項］。

- 主要投与期における AESI［血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓］の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群19.0%（8/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群15.6%（5/32例）、プラセボ群3.1%（1/32例）であった（以下同順）。AESI に含まれる特定の事象（PT）の中で、PT 血小板減少症（11.9%、6.3%、0.0%）、PT アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.8%、0.0%、0.0%）を除き、いずれの投与群でも2例以上に認められた AESI はなかった［CSR Table 14.3.3.5］。なお、副作用と判断された AESI の発現割合は、MK-7962 0.7 mg/kg 群11.9%（5/42例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群12.5%（4/32例）、プラセボ群0.0%（0/32例）であり、PT 血小板減少症（11.9%、6.3%、0.0%）を除き、MK-7962のいずれかの投与群で1例のみに認められた（PT 肝機能検査異常、PT 白血球減少症、PT 血中アルカリホスファターゼ増加）［CSR Table 14.3.3.5.1］。なお、001試験では、毛細血管拡張症を AESI として定義しておらず、主要投与期ではいずれの投与群でも毛細血管拡張症の報告はなかった。
- ヘモグロビン値は、プラセボ群では Week 24/C9D1までの期間でベースラインからの変動がみられなかったが、MK-7962 0.7 mg/kg 群及び MK-7962 0.3 mg/kg 群では初回投与後8日目（C1D8）にはベースラインからの増加量の平均値が、それぞれ1.1 g/dL、0.9 g/dL となり、その後も Week 24/C9D1時点までの期間、一定の値を維持した（Week 24/C9D1時点でそれぞれ1.5 g/dL、1.2 g/dL）［CSR Table 14.3.4.7］。また、ヘマトクリット値については、Week 24時点におけるベースラインからの変化量の平均値は MK-7962 0.7 mg/kg 群5.3%、MK-7962 0.3 mg/kg 群3.6%、プラセボ群0.5%であった［CSR Table 14.3.4.7］。その他の血液学的検査項目（血小板数を含む）については、Week 24/C9D1時点までの期間で臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。また、血液生化学検査項目についても、Week 24/C9D1時点までの期間で臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった［CSR Table 14.3.4.8］。
- 収縮期血圧及び拡張期血圧に関して事前に規定したベースラインからの変化量の区分基準（収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg、収縮期血圧≥140 mmHg かつベースラインからの変化量>40 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>10 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>20 mmHg）に合致した被験者の割合は、Week 3/C2の Day 8で拡張期血圧≥90 mmHg かつベースラインからの変化量>10 mmHg に合致した被験者の割合が MK-7962 0.3 mg/kg 群で9.4%（3/32例）が確認された以外は、事前規定したいずれの区分に関しても、Week 24/C9D1時点までの期間を通していずれの投与群でも概して低く、類似していた［CSR Table 14.3.4.11］。
- 収縮期血圧及び拡張期血圧以外のバイタルサイン・パラメータについても、Week 24/C9D1時点までの期間において、ベースラインからの変化量に投与群間に意味のある差は認められなかった［CSR Table 14.3.4.10］。
- 心電図の評価に関しては、Week 24/C9D1時点までの期間における臨床的に意味のある異常所見の発現割合はいずれの投与群でも低く、投与群間で類似していた［CSR Table 14.3.4.13］。

2.7.6.3.1.1.2.3.2　MK-7962投与例の MK-7962投与期間の安全性解析（主要投与期のプラセボ投与時のデータは含まない）

- MK-7962投与例の MK-7962投与期間における有害事象の発現割合は、MK-7962投与例全体99.0%（103/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合100.0%（57/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合97.9%（46/47例）であった（以下同順）[付録 2.7.6.3.1-8]。主な有害事象（MK-7962投与例全体で発現割合20%以上）は、頭痛［34.6%（36/104例）、33.3%（19/57例）、36.2%（17/47例）］、下痢［32.7%（34/104例）、28.1%（16/57例）、38.3%（18/47例）］、末梢性浮腫［31.7%（33/104例）、28.1%（16/57例）、36.2%（17/47例）］、疲労［25.0%（26/104例）、21.1%（12/57例）、29.8%（14/47例）］、上咽頭炎［25.0%（26/104例）、19.3%（11/57例）、31.9%（15/47例）］、悪心［24.0%（25/104例）、21.1%（12/57例）、27.7%（13/47例）］、関節痛［22.1%（23/104例）、19.3%（11/57例）、25.5%（12/47例）］、鼻出血［22.1%（23/104例）、21.1%（12/57例）、23.4%（11/47例）］、浮動性めまい［21.2%（22/104例）、17.5%（10/57例）、25.5%（12/47例）］、毛細血管拡張症［20.2%（21/104例）、21.1%（12/57例）、19.1%（9/47例）］であった。
- MK-7962投与例の MK-7962投与期間における Grade 3（重度）以上の有害事象の発現割合は、MK-7962投与例全体47.1%（49/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合50.9%（29/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合42.6%（20/47例）であった（以下同順）［CSR Table 14o.3.2.1］。主な有害事象（MK-7962投与例全体で3例以上に発現）は、肺炎［4.8%（5/104例）、5.3%（3/57例）、4.3%（2/47例）］、血小板減少症［3.8%（4/104例）、5.3%（3/57例）、2.1%（1/47例）］、失神［3.8%（4/104例）、3.5%（2/57例）、4.3%（2/47例）］、低血圧［2.9%（3/104例）、3.5%（2/57例）、2.1%（1/47例）］、貧血、医療機器機能不良［各2.9%（3/104例）、1.8%（1/57例）、4.3%（2/47例）］であった。なお、Grade 3以上のヘモグロビン増加に関連した有害事象は、Grade 3の赤血球数増加が MK-7962 0.7 mg/kg 群併合の1例報告されたのみで、ヘモグロビン増加及び赤血球増加症の有害事象に Grade 3以上と判定されたものはなかった［CSR Table 14o.3.2.1、16.2.7.1.3 項］。
- MK-7962投与例の MK-7962投与期間における副作用の発現割合は、MK-7962投与例全体72.1%（75/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合78.9%（45/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合63.8%（30/47例）であった（以下同順）[付録 2.7.6.3.1-9]。主な副作用（MK-7962投与例全体で発現割合10%以上）は、毛細血管拡張症［17.3%（18/104例）、19.3%（11/57例）、14.9%（7/47例）］、ヘモグロビン増加［14.4%（15/104例）、22.8%（13/57例）、4.3%（2/47例）］、血小板減少症［10.6%（11/104例）、8.8%（5/57例）、12.8%（6/47例）］であった。
- MK-7962投与例の MK-7962投与期間における死亡に至った有害事象は、主要投与期に MK-7962 0.7 mg/kg 群で報告された1例（心停止）を含め、MK-7962投与例全体で5/104例（4.8%）で報告された。その内訳は、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合で心停止2例（いずれも関連なし）、脳膿瘍1例（関連なし）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合で肺高血圧症（関連あり）1例及び肺炎（関連なし）1例であった［CSR Table 14o.3.3.1、16.2.7.1.1 項］。治験薬との関連ありと判定された死亡に至った肺高血圧症を発現した被験者は、主要投与期にプラセボ群に割り付けられたが、延長投与期開始時 Day 169に改めて0.3 mg/kg に割り付けられ、その用量で MK-7962を Day 435

まで投与された。Day 456に好中球減少症（非重篤、Grade 2、関連あり）を発現したことからMK-7962を休薬した。好中球減少症から回復し、Day 477から MK-7962の用量を0.1 mg/kg に減量して Day 520まで投与を継続したが、Day 528に患者は PAH の悪化により死亡した。治験担当医師は、好中球減少症により MK-7962を減量したことに起因する PAH の悪化と判断し、MK-7962との関連ありと判定した［CSR 16.2.7.2 項］。

- MK-7962投与例の MK-7962投与期間における重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962投与例全体37.5%（39/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合40.4%（23/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合34.0%（16/47例）であった（以下同順）［CSR Table 14o.3.3.4］。主な重篤な有害事象（MK-7962投与例全体で3例以上に発現）は、肺炎［4.8%（5/104例）、5.3%（3/57例）、4.3%（2/47例）］、医療機器機能不良［3.8%（4/104例）、3.5%（2/57例）、4.3%（2/47例）］であった。MK-7962投与例の MK-7962投与期間における重篤な副作用は、MK-7962投与例全体で4.8%（5/104例）に認められ、その内訳は MK-7962 0.7 mg/kg 群併合2例［発熱（Grade 2、回復）、赤血球数増加（Grade 3、回復）各1例］及び MK-7962 0.3 mg/kg 群併合3例［肺高血圧症（Grade 5、死亡、上述の被験者）、虚血性脳卒中（Grade 4、回復）、胸水及び全身性エリテマトーデス（いずれも Grade 3、回復）各1例］であった［CSR Table 14o.3.3.4.1、16.2.7.1.4 項］。
- MK-7962投与例の MK-7962投与期間における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962投与例全体10.6%（11/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合14.0%（8/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合6.4%（3/47例）であった（以下同順）［CSR Table 14o.3.3.2］。
  主要投与期に MK-7962 0.7 mg/kg 群及び MK-7962 0.3 mg/kg 群で報告された事象を含め、MK-7962投与期間に MK-7962投与例全体で2例以上に報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸不全2例［MK-7962 0.7 mg/kg 群併合2例（関連あり／未回復1例、関連なし／未回復1例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合0例］及び胸水2例［MK-7962 0.7 mg/kg 群併合1例（関連なし／未回復）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合1例（関連あり／回復）］のみで、その他の事象［肺高血圧症（関連あり／死亡）、心停止（関連なし／死亡）、脳膿瘍（関連なし／死亡）血小板減少症（関連あり／回復）、ヘモグロビン増加（関連あり／回復）、赤血球数増加（関連あり／回復）］、白血球減少症及び好中球減少症1例（いずれも関連なし／回復）、赤血球増加症（関連なし／軽快）、敗血症（関連なし／未回復）は MK-7962 0.7 mg/kg 群併合又は MK-7962 0.3 mg/kg 群併合のいずれかで1例のみで報告された事象であった［CSR Table 14o.3.3.2、16.2.7.1.5 項］。
- MK-7962投与例の MK-7962投与期間における AESI の発現割合は、MK-7962投与例全体32.7%（34/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合28.1%（16/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合38.3%（18/47例）であった（以下同順）［CSR Table 12-7、Table 14o.3.3.5］。MK-7962投与期間に MK-7962投与例全体で2例以上に報告された AESI に含まれる特定の事象は、PT 血小板減少症［14.4%（15/104例）、12.3%（7/57例）、17.0%（8/47例）］、PT アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び PT アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加いずれも［5.8%（6/104例）、7.0%（4/57例）、4.3%（2/47例）］、PT 白血球減少症［4.8%（5/104例）、1.8%（1/57例）、8.5%（4/47例）］、

PT 好中球減少症［2.9%（3/104例）、1.8%（1/57例）、4.3%（2/47例）］、PT 狭心症［1.9%（2/104例）、1.8%（1/57例）、2.1%（1/47例）］であった。なお、MK-7962投与例の MK-7962投与期間における副作用と判断された AESI の発現割合は、MK-7962投与例全体15.4%（16/104例）、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合8.8%（5/57例）、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合23.4%（11/47例）であり（以下同順）、その内訳は PT 血小板減少症（11/104例、5/57例、6/47例）、PT 白血球減少症（3/104例、0/57例、3/47例）、PT 肝機能検査異常（1/104例、1/57例、0/47例）、PT 虚血性脳卒中、PT 好中球減少症及び PT 血中アルカリホスファターゼ増加がいずれも（1/104例、0/57例、1/47例）であった［CSR Table 14o.3.3.5.1、16.2.7.1.6 項］。なお、001試験では、毛細血管拡張症を AESI として定義していなかったが、延長投与期間中にその潜在的徴候を検出し、001試験の全ての治験実施医療機関にこの所見に関する注意喚起を通知し、被験者に対する皮膚検査の実施が推奨された。その結果、PT 毛細血管拡張症は、主要投与期にはいずれの投与群でも報告はなかったが、MK-7962投与例の MK-7962投与期間全体では、上述のとおり、有害事象として20.2%（21/104例）、21.1%（12/57例）、19.1%（9/47例）[付録 2.7.6.3.1-8]、副作用として17.3%（18/104例）、19.3%（11/57例）、14.9%（7/47例）の報告があった[付録 2.7.6.3.1-9]。

- MK-7962投与例の MK-7962投与期間に薬物性肝障害に関する Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった［CSR Figure 14o.3.4.9］。
- MK-7962投与例の MK-7962投与期間に観察されたヘモグロビン値の変動は、主要投与期の MK-7962投与群で観察されたヘモグロビン値の変動と同様のパターンを示し、MK-7962の初回投与後8日目（aligned C1D8）にはヘモグロビン値の増加が認められ［MK-7962投与例全体1.0 g/dL、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合1.0 g/dL、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合0.9 g/dL（以後、同順）］、ベースラインからの変化量の平均値はその後も MK-7962投与期間を通して概して一定の値を示した［Week 24/aligned C9D1：1.3 g/dL、1.3 g/dL、1.3 g/dL、Week 48/aligned C17：1.2 g/dL、1.3 g/dL、1.2 g/dL、Week 126/aligned C43：1.6 g/dL、1.6 g/dL、1.5 g/dL］。なお、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値が MK-7962投与期間中で最大になったのは、MK-7962 0.7 mg/kg 群併合では Week 123/aligned C42：2.0 g/dL、MK-7962 0.3 mg/kg 群併合では Week 135/aligned C46及び Week 141/aligned C48：1.8 g/dL であった［CSR Table 14o.3.4.7］。
- MK-7962投与例の MK-7962投与期間に観察されたその他の血液学的検査項目（血小板数を含む）、血液生化学検査項目については、試験期間を通して臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった［CSR Table 14o.3.4.7、Table 14o.3.4.8］。
- 収縮期血圧及び拡張期血圧に関して事前に規定したベースラインからの変化量の基準に合致した被験者の割合の傾向は、MK-7962投与例における MK-7962投与期間を通して大きな変動は認められず、Week 24/C9D1時点までの期間で観察された主要投与期の MK-7962投与群での発現割合と概して同様であった［CSR Table 14o.3.4.11］。また、これらのバイタルサイン・パラメータについては、MK-7962投与例における MK-7962投与期間を通して、Week 24/C9D1時点までの期間で観察された主要投与期の MK-7962投与群での発現割合と同様であった［CSR Table 14o.3.4.11］。

- 心電図の臨床的に意味のある異常所見の発現割合は、MK-7962投与例における MK-7962投与期間を通して大きな変動は認められず、Week 24/C9D1時点までの期間で観察された主要投与期の MK-7962投与群での発現割合と同様であった［CSR Table 14o.3.4.13］。
- 抗 MK-7962抗体（ADA）陽性は、MK-7962投与を受けた11/104例で認められたが、そのうちの1例は、MK-7962投与開始前のみで確認されたものであり、MK-7962投与開始後の ADA 陽性は10例であった。いずれの被験者でも中和抗体は確認されなかった。ADA が安全性に及ぼす影響は確認されなかった。

2.7.6.3.1.1.3　結論

成人 PAH 患者（WHO FC Ⅱ～Ⅲ度）を対象に、PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962を0.7 mg/kg及び0.3 mg/kg Q3W 皮下投与した場合、以下の結果が示された。

<u>有効性</u>

- Week 24の PVR 及び6MWD のベースラインからの変化量は、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。
- 延長投与期（Month 6）から MK-7962投与を開始したプラセボ→MK 移行群において、Month 18～24の PVR、6MWD 及び WHO FC は、ベースラインと比較して有意に改善した。

また、以下の重要な有効性の結果が得られた。

- Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量は、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改善を示した。
- PVR、6MWD 及び WHO FC に対する MK-7962の治療効果は、事前に規定した部分集団（PAH の基礎治療、プロスタサイクリン注射剤、WHO FC 及び心係数に基づいて定義した部分集団を含む）で概して一貫していた。

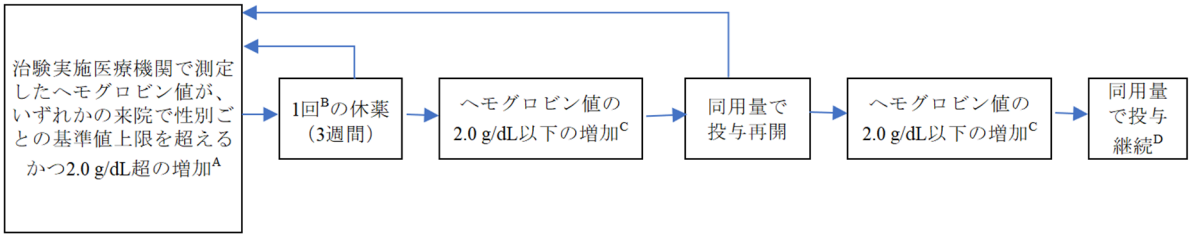
<u>安全性</u>

- 成人 PAH 患者における MK-7962 0.7 mg/kg 及び0.3 mg/kg Q3W 皮下投与の忍容性は概して良好であり、許容可能な安全性プロファイルであった。
- MK-7962投与開始8日目にはヘモグロビン値の増加が観察され、試験期間を通して一定の値が維持された。報告されたヘモグロビン増加、赤血球増加症及び赤血球数増加は、重度（Grade 3）と判定された赤血球数増加1例を除き、軽度又は中等度（Grade 1又は2）の有害事象であり、用量調整により管理可能であった。投与中止に至ったヘモグロビン増加、赤血球増加症及び赤血球数増加が各1例で認められたが、MK-7962の投与中止により回復又は軽快した。

2.7.6.3.1.1.4　　付録

付録 2.7.6.3.1-1　治験薬の用量調整ガイドライン（001 試験）

1）　ヘモグロビン増加による休薬、減量、投与中止に関するガイドライン



A：前回来院時の投与前ヘモグロビン値と比較

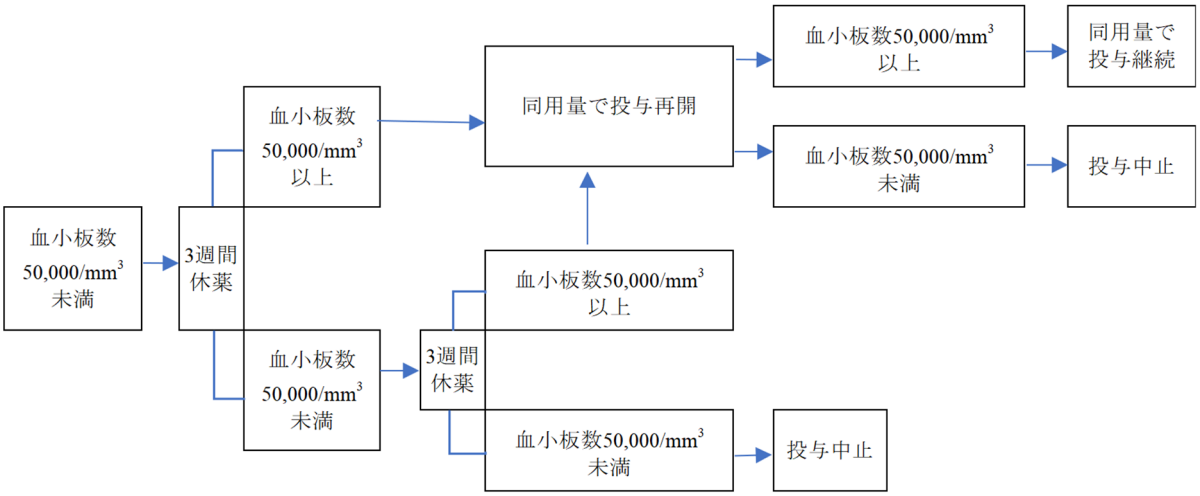
B：最大3回の休薬が許容される。4回目の休薬が求められる場合、投与中止する。

C：ヘモグロビン値が性別ごとの基準値上限を超えているか否かは問わない。

D：ヘモグロビン値のベースラインからの増加が4.0 g/dLを超える場合は、治験依頼者に相談し、投与中止を検討する。

注）ヘモグロビン値が投与可能な値に戻った時点で、次のサイクルで投与を再開するか、最初のサイクルの場合は3週間の休薬期間を設けて投与を再開する。

2）　血小板数減少による休薬、減量、投与中止に関するガイドライン



- 休薬及び減量は、治験担当医師の評価に基づき、安全性上の理由からいつでも実施することができ、用量調整ガイドラインに限定されるものではない。
- 試験期間中、治験薬の休薬は最大3回、減量は最大2回許容される。4回目の休薬又は3回目の減量が必要な場合、治験薬の投与を中止する。

MK-7962開始用量	1回目の減量時の用量	2回目の減量時の用量	3回目の減量が必要な場合、治験薬の投与を中止
0.3 mg/kg	0.1 mg/kg	0.05 mg/kg	
0.7 mg/kg	0.3 mg/kg	0.1 mg/kg	

- 特定の状況に対する用量調整ガイドラインの適用の可否は、治験依頼者に問い合わせる。
- ヘモグロビン値は、治験薬の初回、2回目（Week 3）、9回目（Week 24）及び10回目（Week 27）の治験薬投与の来院で、治験薬投与当日に血液検体を採取し、測定するが、その他の治験薬投与の来院では、治験薬投与当日又はその前日に血液検体を採取してもよい。血液学的検査の結果は、治験薬の投与前に評価する。
- ヘモグロビン値のベースラインからの上昇が4.0 g/dL を超える場合は、治験依頼者に相談し、治験薬の投与中止を検討する。

- 治験薬との関連が否定された有害事象により治験薬を減量した場合、当該有害事象の消失後には治験薬を増量できる。

付録 2.7.6.3.1-2 被験者の人口統計学的特性（FAS）（001 試験、主要投与期）

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 1 of 2

Table 14.1.4.1
Demographics and Baseline Characteristics
Full Analysis Set - Placebo-controlled Period

	Placebo (N=32)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42)	ACE-011 All dose (N=74)	Total (N=106)
Age (Years)					
n	32	32	42	74	106
Mean (SD)	45.6 (13.38)	49.1 (14.34)	49.8 (15.05)	49.5 (14.65)	48.3 (14.33)
Median	46.0	48.5	48.5	48.5	48.0
Min, Max	21, 71	23, 80	19, 77	19, 80	19, 80
Age Group, n (%)					
18 to <45	15 (46.9)	12 (37.5)	17 (40.5)	29 (39.2)	44 (41.5)
45 to <65	15 (46.9)	14 (43.8)	14 (33.3)	28 (37.8)	43 (40.6)
65 to <75	2 (6.3)	5 (15.6)	10 (23.8)	15 (20.3)	17 (16.0)
>=75	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	2 (1.9)
Sex, n(%)					
Male	6 (18.8)	3 (9.4)	5 (11.9)	8 (10.8)	14 (13.2)
Female	26 (81.3)	29 (90.6)	37 (88.1)	66 (89.2)	92 (86.8)
Race, n(%)					
White	30 (93.8)	31 (96.9)	37 (88.1)	68 (91.9)	98 (92.5)
Black or African American	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (7.1)	4 (5.4)	4 (3.8)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
Multiple	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	2 (1.9)

cm=centimeters, kg=kilograms, m=meters, BMI=body mass index.

ACE-011-Final CSR program: t-dm.sas output: t14010401_demog 01JUN22 19:22

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 2 of 2

Table 14.1.4.1
Demographics and Baseline Characteristics
Full Analysis Set - Placebo-controlled Period

	Placebo (N=32)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42)	ACE-011 All dose (N=74)	Total (N=106)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	10 (31.3)	9 (28.1)	13 (31.0)	22 (29.7)	32 (30.2)
Not Hispanic or Latino	21 (65.6)	19 (59.4)	28 (66.7)	47 (63.5)	68 (64.2)
Not Reported	1 (3.1)	4 (12.5)	0 (0.0)	4 (5.4)	5 (4.7)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
Height (cm)					
n	32	32	42	74	106
Mean (SD)	164.1 (9.10)	160.7 (7.45)	163.0 (8.55)	162.0 (8.12)	162.6 (8.44)
Median	163.5	160.0	161.8	161.0	161.0
Min, Max	150.0, 195.6	142.0, 174.0	149.0, 185.0	142.0, 185.0	142.0, 195.6
Weight (kg)					
n	32	32	42	74	106
Mean (SD)	73.5 (17.74)	67.3 (12.13)	74.5 (21.81)	71.4 (18.50)	72.0 (18.22)
Median	69.2	67.6	69.3	68.8	68.8
Min, Max	50.7, 135.4	47.0, 101.2	43.0, 136.4	43.0, 136.4	43.0, 136.4
BMI (kg/m^2)					
n	32	32	42	74	106
Mean (SD)	27.3 (5.94)	26.1 (4.86)	27.7 (6.55)	27.0 (5.90)	27.1 (5.88)
Median	25.3	24.9	25.0	25.0	25.0
Min, Max	19.2, 45.4	18.1, 40.1	18.9, 48.3	18.1, 48.3	18.1, 48.3

cm=centimeters, kg=kilograms, m=meters, BMI=body mass index.

ACE-011-Final CSR program: t-dm.sas output: t14010401_demog 01JUN22 19:22

ACE-011: MK-7962 CSR Table 14.1.4.1

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3 PAH に関連する病歴（FAS）（001 試験、主要投与期）

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 1 of 1

Table 14.1.4.3
Disease History Associated to PAH
Full Analysis Set - Placebo-controlled Period

	Placebo (N=32)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42)	ACE-011 All Dose (N=74)	Total (N=106)
Length of time since PAH diagnosis (years) [1]					
n	32	32	42	74	106
Mean (SD)	7.66 (5.513)	7.84 (6.012)	7.63 (5.575)	7.72 (5.728)	7.70 (5.638)
Median	7.16	7.58	6.22	7.37	7.32
Min, Max	0.33, 21.92	0.71, 26.18	0.76, 23.98	0.71, 26.18	0.33, 26.18
WHO Diagnostic pulmonary hypertension Group I: PAH n(%)					
Drug or toxin-induced PAH	0 (0.0)	4 (12.5)	2 (4.8)	6 (8.1)	6 (5.7)
PAH associated with simple, congenital systemic-to-pulmonary shunts at least 1 year following shunt repair	2 (6.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.8)
PAH associated with connective tissue disease	4 (12.5)	9 (28.1)	6 (14.3)	15 (20.3)	19 (17.9)
Idiopathic PAH	19 (59.4)	13 (40.6)	29 (69.0)	42 (56.8)	61 (57.5)
Heritable PAH	7 (21.9)	5 (15.6)	5 (11.9)	10 (13.5)	17 (16.0)
WHO functional classification for symptomatic pulmonary hypertension n(%)					
Class II	17 (53.1)	15 (46.9)	25 (59.5)	40 (54.1)	57 (53.8)
Class III	15 (46.9)	17 (53.1)	17 (40.5)	34 (45.9)	49 (46.2)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
[1] Length of time in years is calculated from the date of diagnosis of PAH to the date of randomization into the study + 1, divided by 365.25. Partial diagnosis dates will be imputed as follows: if month is unknown set to January, if day is unknown then set to the first of the month; if both month and day are unknown then set to June 15; if year is unknown then do not impute.

ACE-011-Final CSR program: t-dh.sas output: t14010403_dishis 01JUN22 19:22
ACE-011: MK-7962 CSR Table 14.1.4.3

付録 2.7.6.3.1-4 被験者の人口統計学的特性

（FAS-E）（001 試験、延長投与期）

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14e.1.4.1
Demographics and Baseline Characteristics
Extension Period Full Analysis Set

	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Combined Placebo ACE-011 (N=30) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=31) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=36) n (%)	Combined Continuing ACE-011 (N=67) n (%)	Total (N=97) n (%)
Age (Years)							
n	15	15	30	31	36	67	97
Mean (SD)	41.5 (13.03)	49.0 (13.54)	45.3 (13.60)	49.0 (14.55)	48.3 (14.49)	48.6 (14.41)	47.6 (14.18)
Median	44.0	47.0	46.0	48.0	47.0	48.0	47.0
Min, Max	21, 59	28, 71	21, 71	23, 80	19, 70	19, 80	19, 80
Age Group, n (%)							
18 to <45	8 (53.3)	6 (40.0)	14 (46.7)	12 (38.7)	16 (44.4)	28 (41.8)	42 (43.3)
45 to <65	7 (46.7)	7 (46.7)	14 (46.7)	13 (41.9)	12 (33.3)	25 (37.3)	39 (40.2)
65 to <75	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (6.7)	5 (16.1)	8 (22.2)	13 (19.4)	15 (15.5)
>=75	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.0)
Sex, n(%)							
Male	3 (20.0)	3 (20.0)	6 (20.0)	2 (6.5)	3 (8.3)	5 (7.5)	11 (11.3)
Female	12 (80.0)	12 (80.0)	24 (80.0)	29 (93.5)	33 (91.7)	62 (92.5)	86 (88.7)

cm=centimeters, kg=kilograms, m=meters, BMI=body mass index.
Data displayed is at study start.

ACE-011-Final CSR program: t-dm-ext.sas output: t14e010401_demo_ext 01JUN22 19:22

C Confidential

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 2 of 3

Table 14e.1.4.1
Demographics and Baseline Characteristics
Extension Period Full Analysis Set

	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Combined Placebo ACE-011 (N=30) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=31) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=36) n (%)	Combined Continuing ACE-011 (N=67) n (%)	Total (N=97) n (%)
Race, n(%)							
White	14 (93.3)	14 (93.3)	28 (93.3)	30 (96.8)	31 (86.1)	61 (91.0)	89 (91.8)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	3 (8.3)	4 (6.0)	4 (4.1)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.0)
Multiple	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (1.5)	2 (2.1)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	4 (26.7)	6 (40.0)	10 (33.3)	8 (25.8)	12 (33.3)	20 (29.9)	30 (30.9)
Not Hispanic or Latino	10 (66.7)	9 (60.0)	19 (63.3)	19 (61.3)	23 (63.9)	42 (62.7)	61 (62.9)
Not Reported	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (12.9)	0 (0.0)	4 (6.0)	5 (5.2)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.0)
Height (cm)							
n	15	15	30	31	36	67	97
Mean (SD)	163.8 (8.04)	164.4 (10.75)	164.1 (9.33)	160.3 (7.16)	162.4 (7.88)	161.4 (7.58)	162.3 (8.21)
Median	165.0	163.0	163.5	160.0	161.0	161.0	161.0
Min, Max	151.0, 182.0	150.0, 195.6	150.0, 195.6	142.0, 174.0	149.9, 182.0	142.0, 182.0	142.0, 195.6

cm=centimeters, kg=kilograms, m=meters, BMI=body mass index.
Data displayed is at study start.

ACE-011-Final CSR program: t-dm-ext.sas output: t14e010401_demo_ext 01JUN22 19:22

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 3 of 3

Table 14e.1.4.1
Demographics and Baseline Characteristics
Extension Period Full Analysis Set

	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Combined Placebo ACE-011 (N=30) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=31) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=36) n (%)	Combined Continuing ACE-011 (N=67) n (%)	Total (N=97) n (%)
Weight (kg)							
n	15	15	30	31	36	67	97
Mean (SD)	70.1 (11.19)	78.6 (22.45)	74.4 (17.96)	67.2 (12.29)	72.6 (19.43)	70.1 (16.63)	71.4 (17.07)
Median	66.3	76.8	70.7	66.7	67.8	66.7	68.5
Min, Max	56.9, 88.3	50.7, 135.4	50.7, 135.4	47.0, 101.2	43.0, 130.1	43.0, 130.1	43.0, 135.4
BMI (kg/m^2)							
n	15	15	30	31	36	67	97
Mean (SD)	26.2 (4.67)	28.9 (7.01)	27.6 (6.01)	26.2 (4.92)	27.3 (5.96)	26.8 (5.49)	27.0 (5.64)
Median	25.0	27.0	25.9	25.1	24.6	24.9	25.0
Min, Max	20.9, 37.0	19.2, 45.4	19.2, 45.4	18.1, 40.1	18.9, 44.5	18.1, 44.5	18.1, 45.4

cm=centimeters, kg=kilograms, m=meters, BMI=body mass index.
Data displayed is at study start.

ACE-011-Final CSR program: t-dm-ext.sas output: t14e010401_demo_ext 01JUN22 19:22

ACE-011: MK-7962、Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 移行群、Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 移行群、Continuing ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 継続群、Continuing ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 継続群
CSR Table 14e.1.4.1

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-5 PAH に関連する病歴（FAS-E）（001 試験、延長投与期）

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022
Page 1 of 1

Table 14e.1.4.3
Disease History Associated to PAH
Extension Period Full Analysis Set

	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Combined Placebo ACE-011 (N=30) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=31) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=36) n (%)	Combined Continuing ACE-011 (N=67) n (%)	Total (N=97) n (%)
Length of time since PAH diagnosis (years) [1]							
n	15	15	30	31	36	67	97
Mean (SD)	7.70 (6.141)	6.81 (4.548)	7.26 (5.329)	8.06 (5.979)	7.90 (5.725)	7.97 (5.800)	7.75 (5.640)
Median	6.26	7.28	6.82	7.75	6.22	7.38	7.37
Min, Max	0.62, 21.92	0.33, 15.61	0.33, 21.92	0.71, 26.18	0.76, 23.98	0.71, 26.18	0.33, 26.18
WHO Diagnostic pulmonary hypertension Group I: PAH n(%)							
Drug or toxin-induced PAH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	2 (5.6)	6 (9.0)	6 (6.2)
PAH associated with simple, congenital systemic-to-pulmonary shunts at least 1 year following shunt repair	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (3.1)
PAH associated with connective tissue disease	1 (6.7)	3 (20.0)	4 (13.3)	9 (29.0)	5 (13.9)	14 (20.9)	18 (18.6)
Idiopathic PAH	10 (66.7)	8 (53.3)	18 (60.0)	12 (38.7)	24 (66.7)	36 (53.7)	54 (55.7)
Heritable PAH	3 (20.0)	3 (20.0)	6 (20.0)	5 (16.1)	5 (13.9)	10 (14.9)	16 (16.5)
WHO functional classification for symptomatic pulmonary hypertension n(%)							
Class II	10 (66.7)	7 (46.7)	17 (56.7)	15 (48.4)	23 (63.9)	38 (56.7)	55 (56.7)
Class III	5 (33.3)	8 (53.3)	13 (43.3)	16 (51.6)	13 (36.1)	29 (43.3)	42 (43.3)

Confidential

Data displayed is at study start.
N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
[1] Length of time in years is calculated from the date of diagnosis of PAH to the date of informed consent, divided by 365.25.
Partial diagnosis dates will be imputed as follows: if month is unknown set to January, if day is unknown then set to the first of the month; if both month and day are unknown then set to June 15; if year is unknown then do not impute.

ACE-011-Final CSR program: t-dh-ext.sas output: t14e010403_dishis_ext 11JUL22 19:22

ACE-011: MK-7962、Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 移行群、Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 移行群、Continuing ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 継続群、Continuing ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 継続群
CSR Table 14e.1.4.3

付録 2.7.6.3.1-6 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（001 試験 主要投与期）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
Total number of subjects with events	29 (90.6)	29 (90.6)	35 (83.3)	64 (86.5)	93 (87.7)
血液およびリンパ系障害	4 (12.5)	6 (18.8)	8 (19.0)	14 (18.9)	18 (17.0)
貧血	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (4.1)	5 (4.7)
鉄欠乏性貧血	2 (6.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.8)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	2 (1.9)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
好中球増加症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
血小板減少症	0 (0.0)	2 (6.3)	5 (11.9)	7 (9.5)	7 (6.6)
心臓障害	7 (21.9)	2 (6.3)	7 (16.7)	9 (12.2)	16 (15.1)
心房粗動	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	2 (1.9)
心停止	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	2 (1.9)
心不快感	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
左室機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
動悸	3 (9.4)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	5 (4.7)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
右室不全	2 (6.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.8)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)	2 (1.9)
耳および迷路障害	2 (6.3)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (4.1)	5 (4.7)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
耳痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
回転性めまい	1 (3.1)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (2.8)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
内分泌障害	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
甲状腺機能低下症	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
眼障害	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (7.1)	3 (4.1)	5 (4.7)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
網脈絡膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
眼窩周囲腫脹	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
視力障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	12 (37.5)	9 (28.1)	17 (40.5)	26 (35.1)	38 (35.8)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
腹痛	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	2 (1.9)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
上腹部痛	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
下痢	5 (15.6)	7 (21.9)	6 (14.3)	13 (17.6)	18 (17.0)
口内乾燥	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)	3 (2.8)
消化不良	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
悪心	5 (15.6)	3 (9.4)	5 (11.9)	8 (10.8)	13 (12.3)
食道運動障害	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
口腔障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
直腸出血	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
嘔吐	4 (12.5)	3 (9.4)	3 (7.1)	6 (8.1)	10 (9.4)

C Confidential

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (43.8)	9 (28.1)	19 (45.2)	28 (37.8)	42 (39.6)
投与部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
投与部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
投与部位疼痛	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (4.1)	3 (2.8)
適用部位疼痛	2 (6.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.8)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
カテーテル留置部位出血	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
胸部不快感	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
運動耐性低下	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
顔面浮腫	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
疲労	6 (18.8)	2 (6.3)	4 (9.5)	6 (8.1)	12 (11.3)
インフルエンザ様疾患	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注入部位刺激感	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)	2 (1.9)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
注射部位知覚低下	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
注射部位刺激感	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
注射部位疼痛	2 (6.3)	1 (3.1)	4 (9.5)	5 (6.8)	7 (6.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	2 (1.9)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
末梢性浮腫	5 (15.6)	3 (9.4)	5 (11.9)	8 (10.8)	13 (12.3)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
発熱	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (4.1)	3 (2.8)
肝胆道系障害	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	2 (1.9)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
高トランスアミナーゼ血症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
感染症および寄生虫症	15 (46.9)	14 (43.8)	15 (35.7)	29 (39.2)	44 (41.5)
腹部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
気管支炎	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	2 (1.9)
カテーテル留置部位蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
カテーテル留置部位感染	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
膀胱炎	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.9)
胃腸炎	3 (9.4)	2 (6.3)	4 (9.5)	6 (8.1)	9 (8.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
消化管感染	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
陰部ヘルペス	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯肉炎	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
インフルエンザ	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	3 (2.8)
上咽頭炎	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (9.5)	5 (6.8)	8 (7.5)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
口腔ヘルペス	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
肺炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
膿尿	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
気道感染	3 (9.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	4 (3.8)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	2 (1.9)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.9)
歯感染	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
気管気管支炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
上気道感染	3 (9.4)	4 (12.5)	2 (4.8)	6 (8.1)	9 (8.5)
尿路感染	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (4.1)	3 (2.8)
血管デバイス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
ウイルス感染	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	3 (2.8)
ウイルス性心筋炎	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	4 (12.5)	4 (12.5)	2 (4.8)	6 (8.1)	10 (9.4)
偶発的過量投与	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
挫傷	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
転倒	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
処置後血腫	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
処置後浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
歯の完全脱臼	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
臨床検査	5 (15.6)	6 (18.8)	12 (28.6)	18 (24.3)	23 (21.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)	2 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血圧上昇	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)

C Confidential

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
ヘモグロビン減少	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (3.1)	7 (16.7)	8 (10.8)	8 (7.5)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
網状赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血清フェリチン減少	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
体重増加	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	9 (28.1)	8 (25.0)	8 (19.0)	16 (21.6)	25 (23.6)
異常体重減少	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
異常体重増加	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
食欲減退	3 (9.4)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (4.1)	6 (5.7)
電解質失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
体液貯留	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
葉酸欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
痛風	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
低カリウム血症	4 (12.5)	3 (9.4)	5 (11.9)	8 (10.8)	12 (11.3)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
鉄欠乏	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	2 (1.9)
多飲症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	11 (34.4)	12 (37.5)	15 (35.7)	27 (36.5)	38 (35.8)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
関節痛	5 (15.6)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (4.1)	8 (7.5)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
背部痛	2 (6.3)	3 (9.4)	1 (2.4)	4 (5.4)	6 (5.7)
外骨腫	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
骨折痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
四肢不快感	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.5)	4 (5.4)	4 (3.8)
筋骨格系胸痛	1 (3.1)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (2.8)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.9)
筋肉痛	1 (3.1)	2 (6.3)	3 (7.1)	5 (6.8)	6 (5.7)
頚部痛	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.9)
四肢痛	2 (6.3)	3 (9.4)	5 (11.9)	8 (10.8)	10 (9.4)
顎痛	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
扁平上皮細胞増殖性病変	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
神経系障害	13 (40.6)	12 (37.5)	11 (26.2)	23 (31.1)	36 (34.0)
浮動性めまい	3 (9.4)	5 (15.6)	4 (9.5)	9 (12.2)	12 (11.3)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
頭痛	6 (18.8)	8 (25.0)	6 (14.3)	14 (18.9)	20 (18.9)
嗜眠	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
片頭痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
末梢性ニューロパチー	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
錯感覚	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	2 (1.9)
失神寸前の状態	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
下肢静止不能症候群	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
失神	3 (9.4)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	5 (4.7)
視覚路障害	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
製品の問題	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	3 (2.8)
医療機器破損	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	2 (1.9)
医療機器接続不具合	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
医療機器機能不良	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
精神障害	3 (9.4)	3 (9.4)	1 (2.4)	4 (5.4)	7 (6.6)
不安	2 (6.3)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (4.1)	5 (4.7)
うつ病	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
不眠症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
腎および尿路障害	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (4.1)	4 (3.8)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血尿	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
腎臓痛	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)	4 (3.8)
乳房痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
頻発月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
膣出血	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (31.3)	9 (28.1)	8 (19.0)	17 (23.0)	27 (25.5)
アレルギー性咳嗽	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
無呼吸発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
咳嗽	2 (6.3)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	4 (3.8)
発声障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸困難	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
鼻出血	1 (3.1)	4 (12.5)	5 (11.9)	9 (12.2)	10 (9.4)
低換気	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
肺線維症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
肺高血圧症	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
ラ音	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
鼻漏	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	4(12.5)	7 (21.9)	1 (2.4)	8 (10.8)	12 (11.3)
脱毛症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
水疱	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
紅斑	2 (6.3)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	4 (3.8)
後天性リポジストロフィー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
点状出血	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
そう痒症	2 (6.3)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	4 (3.8)
発疹	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
血管障害	2 (6.3)	5 (15.6)	6 (14.3)	11 (14.9)	13 (12.3)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血腫	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
高血圧	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
低血圧	2 (6.3)	1 (3.1)	3 (7.1)	4 (5.4)	6 (5.7)
不安定高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
表在性静脈血栓症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
ACE-011-Final CSR program: t-teae.sas output: t14030102_teae 01JUN22 18:52

ACE-011: MK-7962、TEAE：治験薬の初回投与から最終投与56日（8週）後までに発現した事象を集計対象に含む
特に関心のある有害事象（AESI）として、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓を評価した
CSR Table 14.3.1.2

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-7 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（001 試験 主要投与期）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
Total number of subjects with events	9 (28.1)	15 (46.9)	22 (52.4)	37 (50.0)	46 (43.4)
血液およびリンパ系障害	1 (3.1)	3 (9.4)	5 (11.9)	8 (10.8)	9 (8.5)
貧血	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
血小板減少症	0 (0.0)	2 (6.3)	5 (11.9)	7 (9.5)	7 (6.6)
心臓障害	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	2 (1.9)
左室機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
動悸	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
胃腸障害	4 (12.5)	4 (12.5)	6 (14.3)	10 (13.5)	14 (13.2)
下痢	0 (0.0)	4 (12.5)	2 (4.8)	6 (8.1)	6 (5.7)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
悪心	4 (12.5)	0 (0.0)	3 (7.1)	3 (4.1)	7 (6.6)
嘔吐	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.4)	5 (15.6)	9 (21.4)	14 (18.9)	17 (16.0)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
顔面浮腫	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
疲労	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (4.1)	4 (3.8)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
注射部位知覚低下	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
注射部位刺激感	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
注射部位疼痛	2 (6.3)	1 (3.1)	4 (9.5)	5 (6.8)	7 (6.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
末梢性浮腫	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)	2 (1.9)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)	2 (1.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
偶発的過量投与	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
臨床検査	2 (6.3)	3 (9.4)	9 (21.4)	12 (16.2)	14 (13.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血圧上昇	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (3.1)	6 (14.3)	7 (9.5)	7 (6.6)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
網状赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	4 (12.5)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (4.1)	7 (6.6)
食欲減退	3 (9.4)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (2.7)	5 (4.7)
体液貯留	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Confidential

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.1)	3 (9.4)	4 (9.5)	7 (9.5)	8 (7.5)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
筋肉痛	1 (3.1)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (4.1)	4 (3.8)
四肢痛	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (4.1)	3 (2.8)
神経系障害	4 (12.5)	2 (6.3)	5 (11.9)	7 (9.5)	11 (10.4)
浮動性めまい	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
頭痛	2 (6.3)	2 (6.3)	4 (9.5)	6 (8.1)	8 (7.5)
片頭痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (4.1)	4 (3.8)
呼吸困難	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
鼻出血	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (4.1)	3 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.3)	4 (12.5)	0 (0.0)	4 (5.4)	6 (5.7)
脱毛症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
紅斑	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
点状出血	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
そう痒症	2 (6.3)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	4 (3.8)
発疹	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
血管障害	1 (3.1)	2 (6.3)	2 (4.8)	4 (5.4)	5 (4.7)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
血腫	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)
高血圧	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
低血圧	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
ACE-011-Final CSR program: t-teae.sas output: t14030202_teae_rel 01JUN22 18:52

ACE-011: MK-7962、TEAE：治験薬の初回投与から最終投与56日（8週）後までに発現した事象を集計対象に含む
CSR Table 14.3.2.2

Confidential

付録 2.7.6.3.1-8　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団、MK-7962 投与例）
（001 試験 MK-7962 投与期間、プラセボ投与期間は含まず）

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 1 of 26

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
Total number of subjects with events	14 (93.3)	15 (100.0)	32 (100.0)	42 (100.0)	46 (97.9)	57 (100.0)	103 (99.0)
血液およびリンパ系障害	6 (40.0)	9 (60.0)	15 (46.9)	16 (38.1)	21 (44.7)	25 (43.9)	46 (44.2)
貧血	0 (0.0)	2 (13.3)	8 (25.0)	3 (7.1)	8 (17.0)	5 (8.8)	13 (12.5)
失血性貧血	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
低色素性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	4 (26.7)	2 (6.3)	3 (7.1)	2 (4.3)	7 (12.3)	9 (8.7)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (6.4)	1 (1.8)	4 (3.8)
白血球減少症	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (2.4)	4 (8.5)	1 (1.8)	5 (4.8)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
大赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
小球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
好中球減少症	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
赤血球増加症	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (3.1)	3 (7.1)	2 (4.3)	5 (8.8)	7 (6.7)
血小板減少症	3 (20.0)	1 (6.7)	5 (15.6)	6 (14.3)	8 (17.0)	7 (12.3)	15 (14.4)
心臓障害	3 (20.0)	5 (33.3)	9 (28.1)	11 (26.2)	12 (25.5)	16 (28.1)	28 (26.9)
狭心症	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

冠動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 2 of 26

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
心房細動	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
心房頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
徐脈	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
左室機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
低心拍出量症候群	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
動悸	2 (13.3)	3 (20.0)	3 (9.4)	2 (4.8)	5 (10.6)	5 (8.8)	10 (9.6)
心嚢液貯留	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	4 (7.0)	4 (3.8)
右室不全	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (2.9)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
頻脈性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	3 (7.1)	1 (2.1)	4 (7.0)	5 (4.8)
発作性頻脈	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
心室性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 3 of 26

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
耳および迷路障害	3 (20.0)	0 (0.0)	6 (18.8)	2 (4.8)	9 (19.1)	2 (3.5)	11 (10.6)
耳閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
耳痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
耳管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
耳垢分泌過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
耳鳴	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
鼓膜穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
回転性めまい	1 (6.7)	0 (0.0)	5 (15.6)	0 (0.0)	6 (12.8)	0 (0.0)	6 (5.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
眼障害	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (12.5)	11 (26.2)	6 (12.8)	13 (22.8)	19 (18.3)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (7.1)	1 (2.1)	3 (5.3)	4 (3.8)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
網脈絡膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
後天性涙道狭窄	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼沈着物	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (4.8)	2 (4.3)	2 (3.5)	4 (3.8)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
緑内障	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
角膜炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼窩周囲浮腫	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
胃腸障害	11 (73.3)	9 (60.0)	21 (65.6)	26 (61.9)	32 (68.1)	35 (61.4)	67 (64.4)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
腹部膨満	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
腹痛	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (2.4)	4 (8.5)	1 (1.8)	5 (4.8)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
上腹部痛	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (6.4)	1 (1.8)	4 (3.8)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
腹壁腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
肛門失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (2.4)	3 (6.4)	1 (1.8)	4 (3.8)
クローン病	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
便意切迫	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
歯垢	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
下痢	3 (20.0)	5 (33.3)	15 (46.9)	11 (26.2)	18 (38.3)	16 (28.1)	34 (32.7)
口内乾燥	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (7.1)	2 (4.3)	3 (5.3)	5 (4.8)
消化不良	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (2.1)	4 (7.0)	5 (4.8)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
胃腸管血管異形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸ポリープ出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (6.4)	3 (5.3)	6 (5.8)
歯肉出血	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (8.5)	0 (0.0)	4 (3.8)
血便排泄	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
痔核	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
腹腔内液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
下部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
悪心	3 (20.0)	4 (26.7)	10 (31.3)	8 (19.0)	13 (27.7)	12 (21.1)	25 (24.0)
食道運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
消化性潰瘍	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
肛門周囲痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
直腸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
臍ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
嘔吐	1 (6.7)	3 (20.0)	7 (21.9)	5 (11.9)	8 (17.0)	8 (14.0)	16 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (73.3)	12 (80.0)	21 (65.6)	25 (59.5)	32 (68.1)	37 (64.9)	69 (66.3)
投与部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
投与部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
医薬品副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
適用部位疼痛	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
無力症	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (7.1)	3 (6.4)	4 (7.0)	7 (6.7)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
石灰沈着症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
胸痛	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
悪寒	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (2.1)	3 (5.3)	4 (3.8)
嚢胞	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
不快感	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
顔面浮腫	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
疲労	6 (40.0)	4 (26.7)	8 (25.0)	8 (19.0)	14 (29.8)	12 (21.1)	26 (25.0)
異常感	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注入部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注入部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注入部位疼痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注射部位知覚低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	5 (11.9)	2 (4.3)	5 (8.8)	7 (6.7)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
限局性浮腫	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
非心臓性胸痛	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (6.3)	2 (4.8)	4 (8.5)	3 (5.3)	7 (6.7)
末梢性浮腫	4 (26.7)	6 (40.0)	13 (40.6)	10 (23.8)	17 (36.2)	16 (28.1)	33 (31.7)
疼痛	0 (0.0)	3 (20.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	4 (7.0)	5 (4.8)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
発熱	2 (13.3)	0 (0.0)	6 (18.8)	5 (11.9)	8 (17.0)	5 (8.8)	13 (12.5)
治療非遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
ワクチン接種部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ワクチン接種部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
血管穿刺部位血腫	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	4 (9.5)	1 (2.1)	5 (8.8)	6 (5.8)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
うっ血性肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
感染症および寄生虫症	13 (86.7)	14 (93.3)	25 (78.1)	32 (76.2)	38 (80.9)	46 (80.7)	84 (80.8)
腹部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
脳膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
気管支炎	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (12.5)	4 (9.5)	5 (10.6)	6 (10.5)	11 (10.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (9.4)	5 (11.9)	5 (10.6)	6 (10.5)	11 (10.6)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
カテーテル留置部位蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
カテーテル留置部位感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
デング熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
爪の皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (2.9)
医療機器関連敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
眼瞼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
真菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
胃腸炎	2 (13.3)	2 (13.3)	7 (21.9)	6 (14.3)	9 (19.1)	8 (14.0)	17 (16.3)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
消化管内細菌過剰増殖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
消化管感染	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
鼠径部感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.3)	3 (2.9)
耳帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
麦粒腫	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
寄生虫感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	6 (14.3)	1 (2.1)	6 (10.5)	7 (6.7)
注入部位感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
注射部位膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
迷路炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
細菌性乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
上咽頭炎	5 (33.3)	6 (40.0)	10 (31.3)	5 (11.9)	15 (31.9)	11 (19.3)	26 (25.0)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
口腔ヘルペス	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
外耳炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
肺炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (7.1)	2 (4.3)	3 (5.3)	5 (4.8)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
膿尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
気道感染	4 (26.7)	2 (13.3)	2 (6.3)	2 (4.8)	6 (12.8)	4 (7.0)	10 (9.6)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
鼻炎	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (8.5)	1 (1.8)	5 (4.8)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
敗血症性塞栓	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
副鼻腔炎	2 (13.3)	3 (20.0)	4 (12.5)	3 (7.1)	6 (12.8)	6 (10.5)	12 (11.5)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
足部白癬	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
癜風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
細菌性扁桃炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
歯感染	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
結核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
上気道感染	3 (20.0)	1 (6.7)	7 (21.9)	7 (16.7)	10 (21.3)	8 (14.0)	18 (17.3)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
尿路感染	2 (13.3)	1 (6.7)	7 (21.9)	6 (14.3)	9 (19.1)	7 (12.3)	16 (15.4)
血管デバイス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血管穿刺部位蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
ウイルス性心筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
外陰腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (20.0)	4 (26.7)	14 (43.8)	9 (21.4)	17 (36.2)	13 (22.8)	30 (28.8)
偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
動物咬傷	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (2.9)
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
胸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
上顆炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
転倒	0 (0.0)	1 (6.7)	6 (18.8)	0 (0.0)	6 (12.8)	1 (1.8)	7 (6.7)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
腓骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
口唇損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
腰椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
鼻部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
処置後分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
処置後浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
処置による疼痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
交通事故	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
腱断裂	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
歯牙破折	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
各種物質毒性	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 14 of 26

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
尺骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ワクチン接種合併症	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (6.3)	3 (7.1)	4 (8.5)	4 (7.0)	8 (7.7)
創部分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
臨床検査	3 (20.0)	6 (40.0)	15 (46.9)	24 (57.1)	18 (38.3)	30 (52.6)	48 (46.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	4 (9.5)	2 (4.3)	4 (7.0)	6 (5.8)
尿中アルブミン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
尿中アルブミン陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	4 (9.5)	2 (4.3)	4 (7.0)	6 (5.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中重炭酸塩減少	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中クロール増加	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血中ナトリウム減少	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
心拍出量低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
頚動脈脈拍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
心エコー像異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
心電図Ｔ波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
ヘマトクリット増加	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
ヘモグロビン減少	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ヘモグロビン増加	1 (6.7)	5 (33.3)	1 (3.1)	9 (21.4)	2 (4.3)	14 (24.6)	16 (15.4)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼圧上昇	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
肺動脈圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
肺動脈楔入圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
血沈亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
赤血球分布幅増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
網状赤血球数増加	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	2 (4.8)	1 (2.1)	3 (5.3)	4 (3.8)
右房圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血清フェリチン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (4.8)	2 (4.3)	2 (3.5)	4 (3.8)
尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
頚静脈圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
代謝および栄養障害	7 (46.7)	8 (53.3)	15 (46.9)	20 (47.6)	22 (46.8)	28 (49.1)	50 (48.1)
異常体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
異常体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
食欲減退	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (9.4)	1 (2.4)	3 (6.4)	3 (5.3)	6 (5.8)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
脂質異常症	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.3)	3 (2.9)
電解質失調	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
体液貯留	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (6.4)	2 (3.5)	5 (4.8)
葉酸欠乏	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
痛風	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (8.5)	1 (1.8)	5 (4.8)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	4 (9.5)	1 (2.1)	4 (7.0)	5 (4.8)
血液量増加症	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (4.3)	2 (3.5)	4 (3.8)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
低カリウム血症	3 (20.0)	0 (0.0)	5 (15.6)	6 (14.3)	8 (17.0)	6 (10.5)	14 (13.5)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
鉄欠乏	3 (20.0)	2 (13.3)	3 (9.4)	7 (16.7)	6 (12.8)	9 (15.8)	15 (14.4)
多飲症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
２型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.3)	3 (2.9)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (33.3)	9 (60.0)	26 (81.3)	22 (52.4)	31 (66.0)	31 (54.4)	62 (59.6)
関節痛	2 (13.3)	5 (33.3)	10 (31.3)	6 (14.3)	12 (25.5)	11 (19.3)	23 (22.1)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
背部痛	1 (6.7)	2 (13.3)	9 (28.1)	3 (7.1)	10 (21.3)	5 (8.8)	15 (14.4)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
外骨腫	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
骨折痛	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
尺骨部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
椎間板変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 18 of 26

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
混合性結合組織病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
運動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
筋痙縮	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (12.5)	5 (11.9)	5 (10.6)	7 (12.3)	12 (11.5)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (2.4)	3 (6.4)	1 (1.8)	4 (3.8)
筋骨格痛	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	3 (6.4)	1 (1.8)	4 (3.8)
筋肉痛	1 (6.7)	2 (13.3)	6 (18.8)	6 (14.3)	7 (14.9)	8 (14.0)	15 (14.4)
頚部痛	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
四肢痛	2 (13.3)	3 (20.0)	8 (25.0)	6 (14.3)	10 (21.3)	9 (15.8)	19 (18.3)
顎痛	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (6.4)	1 (1.8)	4 (3.8)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
シェーグレン症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
腱炎	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	2 (3.5)	4 (3.8)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 19 of 26

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	3 (7.1)	3 (6.4)	3 (5.3)	6 (5.8)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
脳血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
結腸新生物	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ケラトアカントーマ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
扁平上皮細胞増殖性病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
神経系障害	8 (53.3)	9 (60.0)	20 (62.5)	20 (47.6)	28 (59.6)	29 (50.9)	57 (54.8)
浮動性めまい	4 (26.7)	2 (13.3)	8 (25.0)	8 (19.0)	12 (25.5)	10 (17.5)	22 (21.2)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
顔面麻痺	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
頭痛	4 (26.7)	7 (46.7)	13 (40.6)	12 (28.6)	17 (36.2)	19 (33.3)	36 (34.6)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
企図振戦	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
虚血性脳卒中	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
嗜眠	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
片頭痛	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
錯感覚	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	4 (9.5)	3 (6.4)	4 (7.0)	7 (6.7)
パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	3 (5.3)	4 (3.8)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
失神	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (7.1)	2 (4.3)	3 (5.3)	5 (4.8)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
振戦	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
視覚路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 21 of 26

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
製品の問題	2 (13.3)	2 (13.3)	2 (6.3)	3 (7.1)	4 (8.5)	5 (8.8)	9 (8.7)
医療機器破損	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
医療機器接続不具合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
医療機器位置異常	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (2.1)	3 (5.3)	4 (3.8)
医療機器リーク	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
医療機器機能不良	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (6.4)	2 (3.5)	5 (4.8)
医療機器閉塞	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
精神障害	2 (13.3)	2 (13.3)	7 (21.9)	6 (14.3)	9 (19.1)	8 (14.0)	17 (16.3)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
不安	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (12.5)	2 (4.8)	5 (10.6)	4 (7.0)	9 (8.7)
うつ病	2 (13.3)	0 (0.0)	5 (15.6)	1 (2.4)	7 (14.9)	1 (1.8)	8 (7.7)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (7.1)	1 (2.1)	3 (5.3)	4 (3.8)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
処置に対する不安	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 22 of 26

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
腎および尿路障害	1 (6.7)	1 (6.7)	7 (21.9)	5 (11.9)	8 (17.0)	6 (10.5)	14 (13.5)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
アルブミン尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿路結石	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
微量アルブミン尿	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (2.4)	3 (6.4)	1 (1.8)	4 (3.8)
腎臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿路の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
生殖系および乳房障害	5 (33.3)	2 (13.3)	5 (15.6)	4 (9.5)	10 (21.3)	6 (10.5)	16 (15.4)
無月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
乳房過形成	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
乳房腫瘤	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
乳房腫脹	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
重度月経出血	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	3 (6.4)	1 (1.8)	4 (3.8)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
頻発月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
腟潰瘍	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
外陰腟乾燥	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (73.3)	9 (60.0)	20 (62.5)	21 (50.0)	31 (66.0)	30 (52.6)	61 (58.7)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
無呼吸発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
咳嗽	2 (13.3)	3 (20.0)	6 (18.8)	1 (2.4)	8 (17.0)	4 (7.0)	12 (11.5)
呼吸困難	3 (20.0)	3 (20.0)	5 (15.6)	3 (7.1)	8 (17.0)	6 (10.5)	14 (13.5)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Confidential

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
鼻出血	3 (20.0)	4 (26.7)	8 (25.0)	8 (19.0)	11 (23.4)	12 (21.1)	23 (22.1)
喀血	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
低酸素症	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	2 (3.5)	4 (3.8)
鼻閉	3 (20.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	3 (7.1)	4 (8.5)	4 (7.0)	8 (7.7)
鼻乾燥	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
鼻の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
鼻甲介肥大	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔咽頭痛	2 (13.3)	3 (20.0)	3 (9.4)	1 (2.4)	5 (10.6)	4 (7.0)	9 (8.7)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
肺動脈性肺高血圧症	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	3 (6.4)	2 (3.5)	5 (4.8)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
肺線維症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
肺高血圧症	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.4)	4 (8.5)	1 (1.8)	5 (4.8)
肺腫瘤	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.1)	1 (2.1)	3 (5.3)	4 (3.8)
ラ音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.1)	0 (0.0)	3 (5.3)	3 (2.9)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.3)	3 (2.9)
鼻漏	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
睡眠時無呼吸症候群	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
上気道うっ血	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
喘鳴	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (40.0)	8 (53.3)	16 (50.0)	14 (33.3)	22 (46.8)	22 (38.6)	44 (42.3)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
嚢胞性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
斑状出血	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
湿疹	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
紅斑	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
汗腺炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
後天性リポジストロフィー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
手掌紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
そう痒症	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (2.4)	4 (8.5)	1 (1.8)	5 (4.8)
発疹	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	3 (5.3)	4 (3.8)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
酒さ	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (2.9)
皮膚病変	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)
皮膚のつっぱり感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
毛細血管拡張症	4 (26.7)	5 (33.3)	5 (15.6)	7 (16.7)	9 (19.1)	12 (21.1)	21 (20.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血管障害	1 (6.7)	6 (40.0)	11 (34.4)	16 (38.1)	12 (25.5)	22 (38.6)	34 (32.7)
大動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
チアノーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
潮紅	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (3.1)	3 (7.1)	1 (2.1)	5 (8.8)	6 (5.8)
血腫	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	2 (4.3)	2 (3.5)	4 (3.8)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (6.7)	5 (15.6)	3 (7.1)	5 (10.6)	4 (7.0)	9 (8.7)
低血圧	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (9.4)	3 (7.1)	3 (6.4)	5 (8.8)	8 (7.7)
不安定高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
表在性静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030102_teae 01JUN22 19:32

ACE-011: MK-7962、Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 移行群、Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 移行群、Continuing ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 継続群、Continuing ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 継続群、Combined ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 移行群+0.3 mg/kg 継続群、Combined ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 移行群+0.7 mg/kg 継続群、TEAE：治験薬の初回投与から最終投与56日（8週）後までに発現した事象を集計対象に含む
CSR Table 14o.3.1.2

付録 2.7.6.3.1-9 副作用の発現割合（安全性解析対象集団、MK-7962 投与例）（001 試験 MK-7962 投与期間、プラセボ投与期間は含まず）

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 1 of 7

Table 14o.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
Total number of subjects with events	10 (66.7)	13 (86.7)	20 (62.5)	32 (76.2)	30 (63.8)	45 (78.9)	75 (72.1)
血液およびリンパ系障害	5 (33.3)	3 (20.0)	6 (18.8)	7 (16.7)	11 (23.4)	10 (17.5)	21 (20.2)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
白血球減少症	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (2.9)
大赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
好中球減少症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
赤血球増加症	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (2.1)	4 (7.0)	5 (4.8)
血小板減少症	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	5 (11.9)	6 (12.8)	5 (8.8)	11 (10.6)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
左室機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼障害	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
緑内障	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼窩周囲浮腫	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030202_teae_rel 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 2 of 7

Table 14o.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
胃腸障害	5 (33.3)	3 (20.0)	6 (18.8)	8 (19.0)	11 (23.4)	11 (19.3)	22 (21.2)
下痢	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (12.5)	3 (7.1)	5 (10.6)	4 (7.0)	9 (8.7)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
歯肉出血	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (8.5)	0 (0.0)	4 (3.8)
血便排泄	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
悪心	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (3.1)	4 (9.5)	2 (4.3)	5 (8.8)	7 (6.7)
嘔吐	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030202_teae_rel 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (20.0)	3 (20.0)	6 (18.8)	10 (23.8)	9 (19.1)	13 (22.8)	22 (21.2)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
適用部位疼痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
無力症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
疲労	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (6.3)	2 (4.8)	4 (8.5)	3 (5.3)	7 (6.7)
注入部位疼痛	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注射部位知覚低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	4 (9.5)	1 (2.1)	4 (7.0)	5 (4.8)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030202_teae_rel 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
臨床検査	1 (6.7)	6 (40.0)	5 (15.6)	10 (23.8)	6 (12.8)	16 (28.1)	22 (21.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
ヘマトクリット増加	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
ヘモグロビン増加	1 (6.7)	5 (33.3)	1 (3.1)	8 (19.0)	2 (4.3)	13 (22.8)	15 (14.4)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
赤血球分布幅増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
網状赤血球数増加	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030202_teae_rel 01JUN22 19:32

Confidential

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022 Page 5 of 7

Table 14o.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
代謝および栄養障害	2 (13.3)	2 (13.3)	5 (15.6)	2 (4.8)	7 (14.9)	4 (7.0)	11 (10.6)
食欲減退	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (6.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	3 (5.3)	5 (4.8)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
体液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
低カリウム血症	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (2.9)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (13.3)	5 (15.6)	6 (14.3)	5 (10.6)	8 (14.0)	13 (12.5)
関節痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (9.4)	2 (4.8)	3 (6.4)	3 (5.3)	6 (5.8)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (4.8)	2 (4.3)	2 (3.5)	4 (3.8)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030202_teae_rel 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022

Table 14o.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
神経系障害	2 (13.3)	4 (26.7)	5 (15.6)	7 (16.7)	7 (14.9)	11 (19.3)	18 (17.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (1.9)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
頭痛	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (9.4)	4 (9.5)	4 (8.5)	6 (10.5)	10 (9.6)
虚血性脳卒中	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
片頭痛	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (4.8)	1 (2.1)	2 (3.5)	3 (2.9)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
微量アルブミン尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20.0)	0 (0.0)	5 (15.6)	3 (7.1)	8 (17.0)	3 (5.3)	11 (10.6)
呼吸困難	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
鼻出血	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (9.4)	2 (4.8)	4 (8.5)	2 (3.5)	6 (5.8)
鼻閉	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
肺高血圧症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

C Confidential

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030202_teae_rel 01JUN22 19:32

Acceleron Pharma, Inc.
A011-09 Final CSR Lock Data 19APR2022
Page 7 of 7

Table 14o.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
All ACE-011 treated

System Organ Class Preferred Term	Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg (N=15) n (%)	Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg (N=15) n (%)	Continuing ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	Continuing ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	Combined ACE-011 0.3 mg/kg (N=47) n (%)	Combined ACE-011 0.7 mg/kg (N=57) n (%)	Total (N=104) n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7)	6 (40.0)	8 (25.0)	8 (19.0)	12 (25.5)	14 (24.6)	26 (25.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
湿疹	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
紅斑	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (2.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
酒さ	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
毛細血管拡張症	4 (26.7)	4 (26.7)	3 (9.4)	7 (16.7)	7 (14.9)	11 (19.3)	18 (17.3)
血管障害	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (9.4)	3 (7.1)	3 (6.4)	5 (8.8)	8 (7.7)
潮紅	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (1.9)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.8)	3 (2.9)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. Adverse events after first dose of ACE-011 treatment.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

C Confidential

ACE-011-Final CSR program: t-teae-ext.sas output: t14o030202_teae_rel 01JUN22 19:32

ACE-011: MK-7962、Placebo to ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 移行群、Placebo to ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 移行群、Continuing ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 継続群、Continuing ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 継続群、Combined ACE-011 0.3 mg/kg: 0.3 mg/kg 移行群+0.3 mg/kg 継続群、Combined ACE-011 0.7 mg/kg: 0.7 mg/kg 移行群+0.7 mg/kg 継続群、TEAE：治験薬の初回投与から最終投与56日（8週）後までに発現した事象を集計対象に含む
CSR Table 14o.3.2.2

C Confidential

2.7.6.3.1.2　非日本人成人患者の PAH 治療における MK-7962の有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（003試験）[評価資料]

003試験（別名：A011-11試験、STELLAR 試験）では、24週間（6ヵ月間）の主要投与期及び最長18ヵ月間（72週間）の延長投与期のデータのうち、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）までに利用可能なデータをまとめた CSR（以下、主要解析 CSR）[5.3.5.1.2: P003V01]と試験終了時解析のためのデータカットオフ時（2022年12月6日）までに利用可能なデータをまとめた CSR（以下、最終解析 CSR）[5.3.5.1.3: P003]を作成した。これらの CSR の概要を以下に示す。

2.7.6.3.1.2.1　試験の概要

治験実施計画書標題

PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962を投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第Ⅲ相試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

PAH

実施医療機関

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）

治験期間

2021年1月25日～2022年12月6日

試験デザイン、用法及び用量

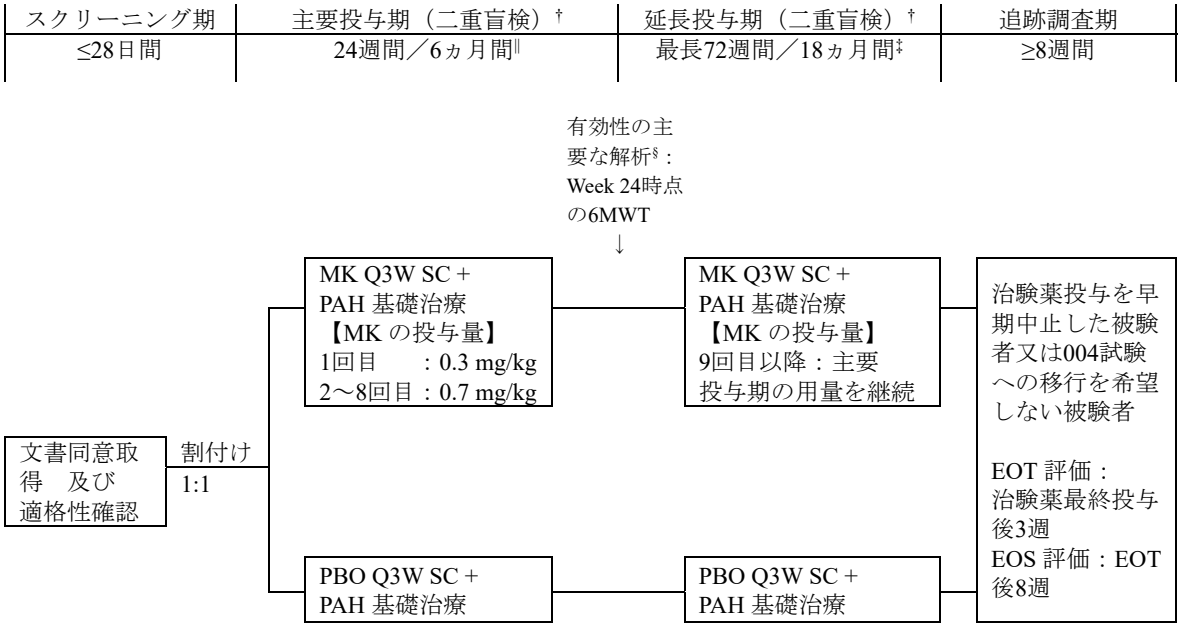
本試験は、スクリーニング期（最長28日間）、主要投与期（24週間／6ヵ月間）、延長投与期（最長72週間／18ヵ月間）及び追跡調査期（8週間以上）から構成された[図 2.7.6.3.1-2]。組入れ基準に合致した被験者は、ベースラインの WHO FC（Ⅱ度 vs. Ⅲ度）及び PAH の基礎治療（1剤又は2剤 vs. 3剤）を層別因子として、MK-7962群又はプラセボ群に1：1の比で無作為に割り付けた。いずれの投与群も PAH の基礎治療に上乗せして治験薬を Q3W で皮下投与した。MK-7962は開始用量を0.3 mg/kg とし、以降は用量調整が必要とならない限り0.7 mg/kg で投与した。24週間の主要投与期を完了した被験者は、延長投与期に移行可能であった。延長投与期（最長72週間）は、最後の被験者が主要投与期を完了するまで、二重盲検下で主要投与期に割り付けられた治験薬（MK-7962又はプラセボ）の投与を継続した。いずれの投与期でも、治験薬の用量調整ガイドライン[付

録 2.7.6.3.1-10] [付録 2.7.6.3.1-11]に基づき、治験薬の投与量を調整することとした。

なお、主要投与期を完了し、延長投与期に移行して治験薬投与を継続していた被験者は、当該試験完了後、非盲検長期追跡調査試験（004試験）[2.7.6.3.1.4 項]への参加を可能とした。

主要投与期及び延長投与期に治験薬投与を中止した被験者並びに004試験へ参加しなかった被験者は、EOT 後8週間の追跡調査を実施した。

図 2.7.6.3.1-2 試験デザイン（003 試験）



† いずれの投与期でも、用量調整ガイドライン[付録 2.7.6.3.1-10] [付録 2.7.6.3.1-11]に基づき、MK-7962の用量を増減することとした。
‡ 延長投与期は、無作為化された最後の被験者が主要投与期を完了するまで継続する。
§ 有効性の主要な解析は、無作為化された最後の被験者が主要投与期を完了後に実施する。
‖ Week 24の治験薬投与前までを主要投与期のデータとして扱うこととした。

MK：MK-7962、Q3W：3週間間隔、SC：皮下投与、PBO：プラセボ、EOT：治験薬投与終了時、EOS：試験終了時、6MWT：6分間歩行テスト
[5.3.5.1.2: P003V01] Figure 9-1

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意を取得した18歳以上の男女
- スクリーニング前に診断時の RHC の記録があり、WHO PH 臨床分類の第1群のうち以下のいずれかに該当する PAH と確定診断された

1) 特発性 PAH
2) 遺伝性 PAH
3) 薬物・毒物誘発性 PAH
4) 結合組織病に伴う PAH
5) 修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH

- WHO FC Ⅱ度又はⅢ度に分類される症候性 PAH
- スクリーニング期間中に実施したベースラインの RHC 検査で PVR が5 Wood unit 以上かつ肺毛細血管楔入圧（PCWP）又は左室拡張終末期圧が15 mmHg 以下である
- スクリーニング期間中に2回測定した6分間歩行距離（6MWD）がいずれも150 m 以上500 m 以下、かつそれらの差が大きい方の値の15%以内である
- スクリーニングの90日以上前から一定用量の PAH の基礎治療を受けている
- 妊娠可能な女性被験者では、
  - 治験薬初回投与前の妊娠検査で陰性を確認した
  - 治験薬初回投与28日間以上前から試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、適切な避妊規定を遵守すること並びに授乳、献血、卵及び卵子の提供を避けることに同意した
- 男性被験者では、試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、妊婦又は妊娠可能な女性と性的接触をする場合に適切な避妊規定を遵守すること、並びに献血及び精子の提供を避けることに同意した

目的及び評価項目

PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962投与を受けた PAH 患者を対象に、以下を目的として各評価項目を評価した。

目的	評価項目
主要	
Week 24の MK-7962の有効性をプラセボと比較して評価する	Week 24の6MWD のベースラインからの変化量
副次	
Week 24の MK-7962の安全性をプラセボと比較して評価する	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性及び心電図
Week 24の MK-7962の有効性をプラセボと比較して評価する	1) Week 24の複合項目のベースラインからの改善（以下の基準を全て達成した被験者の割合に基づく） ○ 6MWD が30 m 以上延長 ○ NT-proBNP が30%以上低下又は NT-proBNP 300 ng/L 未満を維持／達成 ○ WHO FC の改善又は WHO FC Ⅱ度の維持 2) Week 24の PVR のベースラインからの変化量 3) Week 24の NT-proBNP のベースラインからの変化量 4) Week 24の WHO FC がベースラインから改善した被験者の割合 5) 死亡又は臨床的悪化（以下のいずれかの事象）の最初の発現までの期間 ○ 悪化に伴う肺及び／又は心臓移植のためのリスト登録 ○ 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

	○　心房中隔欠損作成術の必要性 ○　PAH の悪化による入院（24時間以上） ○　以下の両方の事象により定義される PAH の悪化（いずれもベースラインとの比較。事象が認められた時点は同じ時点でなくてもよい） ➢　WHO FC の悪化 ➢　4時間以上かつ1週間以内の間隔で測定した2回のテストで確認した15%以上の6MWD の減少 6)　Week 24の低リスクスコア（簡易版 French Risk Score による）：ベースラインと比較して維持又は達成した被験者の割合 7)　Week 24の PAH-SYMPACT®質問票：身体的影響ドメインスコアのベースラインからの変化量 8)　Week 24の PAH-SYMPACT®質問票：心肺症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 9)　Week 24の PAH-SYMPACT®質問票：認知的／感情的影響ドメインスコアのベースラインからの変化量

統計計画及び解析

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、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追跡調査を完了又は004試験へ移行した時点で実施することとした。

1)　解析対象集団

解析対象集団		定義
有効性解析対象集団	FAS	治験薬の投与有無にかかわらず無作為割付けされた全ての被験者
安全性解析対象集団		治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者

2)　有効性

有効性評価の解析対象集団は FAS とした。有効性の主要な評価時点は Week 24としたが、死亡又は臨床的悪化の最初の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。

Week 24での6MWD のベースラインからの変化量は、aligned rank stratified Wilcoxon test を用いて解析した。他の連続量の評価項目（PVR、NT-proBNP、並びに PAH-SYMPACT®質問票の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）も同様に解析した。Week 24での二値の評価項目（複合項目、WHO FC 及び簡易版 French Risk Score による低リスクスコア）は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。死亡又は臨床的悪化の最初の発現までの期間は、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。いずれの解析も、無作為化時の層別因子で層別した。

逐次検定手順を用いて第1種の過誤の確率を制御した。主要評価項目（6MWD）を両側 α=0.05で

検定し、有意であった場合は副次評価項目を「目的及び評価項目」に記載した順（すなわち、複合項目、PVR、NT-proBNP、WHO FC、死亡又は臨床的悪化の最初の発現までの期間、簡易版 French Risk Score による低リスクスコア、PAH-SYMPACT®質問票：身体的影響ドメインスコア、PAH-SYMPACT®質問票 : 心肺症状ドメインスコア及び PAH-SYMPACT®質問票 : 認知的／感情的影響ドメインスコア）に両側 α=0.05で検定した。

試験終了時解析では、Week 24以降に評価した有効性評価項目（6MWD、NT-proBNP、WHO FC、死亡又は臨床的悪化の最初の発現までの期間及び簡易版 French Risk Score による低リスクスコア）について記述統計量を用いて要約した。

3)　安全性

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性及び心電図とし、主要投与期及び主要投与期と延長投与期の累積期間について評価した。有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬最終投与8週（56日）後までに発現又は悪化した事象を集計に含めた。特に関心のある有害事象（AESI）として、毛細血管拡張症を評価した。また、注目すべき有害事象（AEOI）として、ヘモグロビン増加、免疫原性関連事象、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、胚・胎児毒性、肝毒性、心臓事象、塞栓および血栓、腎毒性、出血事象、血圧上昇、並びに FSH 抑制を評価した。本試験において有害事象は MedDRA ver.25.0を使用して集計した。有害事象の程度は、治験担当医師が軽度、中等度、重度の3段階のいずれかに判定することとした。

2.7.6.3.1.2.2　結果

以下の項では、主要解析 CSR 及び最終解析 CSR に基づく評価結果の概要を示す。なお、有効性の主要な解析のデータカットオフ時点（2022年8月26日）までに利用可能な延長投与期と主要投与期の累積安全性データの評価結果は、本項には含めず、主要解析 CSR の該当項に示す。

2.7.6.3.1.2.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

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）が最も多く臨床的悪化は1例、死亡は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［主要解析 CSR Table 10-1］。

試験終了時解析時点の全試験期間（主要投与期及び延長投与期）まで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†［最終解析 CSR Table 10-1］。

† 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］。

曝露期間

有効性の主要な解析時点における主要投与期での治験薬の曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも168.0日間であり、範囲は MK-7962群で61～193日間、プラセボ群で21～196日間であった[表 2.7.6.3.1-7]［主要解析 CSR Table 14.1.11.a］。

表 2.7.6.3.1-7 治験薬の曝露期間（安全性解析対象集団）（003 試験 主要投与期）

	プラセボ群 (N=160)	MK-7962群 (N=163)
曝露期間（日）		
中央値	168.0	168.0
最短, 最長	21, 196	61, 193
投与回数		
中央値	8.0	8.0
最少, 最多	1, 8	3, 8
減量なし例数（%）	157 (98.1)	153 (93.9)
休薬なし例数（%）	155 (96.9)	151 (92.6)
投与中止に至った有害事象あり例数（%）	10 (6.3)	3 (1.8)

主要解析 CSR Table 14.1.11.a, Table 14.1.12.a, Table 14.3.1.a

試験終了時解析時点の全試験期間（主要投与期及び延長投与期）における治験薬の曝露期間の中央値は、MK-7962群で313.0日間（範囲：61～561日間）、プラセボ群で273.0日間（範囲：21～566日間）であった[表 2.7.6.3.1-8]。

表 2.7.6.3.1-8 治験薬の曝露期間（安全性解析対象集団）
（003 試験 主要投与期及び延長投与期）

	プラセボ群 (N=160)	MK-7962群 (N=163)
曝露期間（日）		
中央値	273.0	313.0
最短, 最長	21, 566	61, 561
投与回数		
中央値	13.0	14.0
最少, 最多	1, 27	3, 27
減量なし例数（%）	156 (97.5)	140 (85.9)
休薬なし例数（%）	149 (93.1)	139 (85.3)
投与中止に至った有害事象あり例数（%）	11 (6.9)	6 (3.7)

最終解析 CSR Table 14.1.4, Table 14.1.5, Table 14.3.1

ベースライン／人口統計学的特性

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は、投与群間で概して同様であった。FAS の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）であり、被験者の約半数が WHO FC Ⅱ度（48.6%）に分類された［主要解析 CSR Table 14.1.6］。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、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［主要解析 CSR Table 14.1.6、Table 14.1.9］。

なお、有効性の主要な解析時点以降、新たな被験者の組入れはなかった［最終解析 CSR 10.4.1 項］。

† プラセボ群の1例では、PAH 基礎治療薬の併用数は症例報告書で2剤と報告されたが、治験薬の初回投与前に投与が開始された3種類の PAH 基礎治療薬のうち、2剤は治験薬投与期間中の投与終了はなく、1剤（セレキシパグ：経口プロスタサイクリン受容体作動薬）は「年」のみの投与終了情報が報告された。このため、セレキシパグの投与終了日は、欠測情報の補完ルールに従い、セレキシパグ投与終了年の最終日（12月31日）とした。PAH 基礎治療薬の内訳の表［[5.3.5.1.2: P003V01] Table 14.1.9］では当該症例のセレキシパグが併用薬剤としてカウントされ、併用薬剤数は3剤となっている。なお、PAH に対する基礎治療の薬剤数別の有効性及び安全性評価では、当該症例は2剤併用例として扱った。

2.7.6.3.1.2.2.2　有効性

【主要投与期（24週間）（有効性の主要な解析：2022年8月26日）】

各評価項目の有効性の主要な解析時点は 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み、データカットオフ時（2022年8月26日）までの全てのデータを含めた。

主要評価項目

- 6MWD は、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した。ベースラインの6MWD の平均値は MK-7962群が397.6 m、プラセボ群が404.7 m であり［主要解析 CSR Table 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）［主要解析 CSR Table 11-1］。実施したいずれの感度解析の結果も、主要解析の結果と一貫していた［主要解析 CSR Table 14.2.3、Table 14.2.4、Table 14.2.5、Table 14.2.6］。

副次評価項目

- 複合項目の改善（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 の改善又は WHO FC Ⅱ度の維持と定義）を達成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）［主要解析 CSR Table 11-2］。
- PVR は、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した。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［主要解析 CSR Table 14.2.10］、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）［主要解析 CSR Table 11-3］。
- NT-proBNP は、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した。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［主要解析 CSR Table 14.2.13］、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）［主要解析 CSR Table 11-4］。
- 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）［主要解析 CSR Table 11-5］。
- 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）で少なかった。死亡又は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）］［主要解析 CSR Table 11-6］。

  なお、主要解析時に事象なしと判定された1例（MK-7962群）が、データカットオフ後の追加情報により、事象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%CI：0.089～0.378）であった［最終解析 CSR Table 14.2.8］。
- 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）［主要解析 CSR Table 11-7］。
- 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。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、

［主要解析 CSR 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）［主要解析 CSR Table 11-8］。

- 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。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［主要解析 CSR 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）［主要解析 CSR 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［主要解析 CSR Table 14.2.26］。

【延長投与期（最長72週間）（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群で延長し、改善が継続していた［最終解析 CSR Table 14.2.1、Figure 11-1］。
- NT-proBNP は、Week 24以降もプラセボ群と比較して MK-7962群で低く、改善が継続していた［最終解析 CSR Table 14.2.2、Figure 11-2］。
- 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［最終解析 CSR Table 14.2.3、Figure 11-3］。
- 死亡又は臨床的悪化を示す事象について、主要解析時以降、新たに事象ありと判定された被験者は、MK-7962群の1例のみであり、死亡又は最初の臨床的悪化を示す事象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）で少なかった［最終解析 CSR Table 11-1］。
- 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［最終解析 CSR Table 11-2］。

2.7.6.3.1.2.2.3　安全性

治験薬を投与された被験者323例（MK-7962群163例、プラセボ群160例）における主要投与期の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-9]に、試験終了時までの全試験期間（主要投与期及び延長投与期）の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-10]に示した。

表 2.7.6.3.1-9 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（003 試験 主要投与期）

			Sotatercept vs. Placebo Comparison		
Number of subjects with any	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Point Estimate (%)	95% CI [1]
Treatment-Emergent adverse events (TEAEs)	140 (87.5)	138 (84.7)	278 (86.1)	-2.8	(-10.5, 4.8)
TEAEs related to treatment	41 (25.6)	67 (41.1)	108 (33.4)	15.5	(5.2, 25.5)
TEAE of interest	54 (33.8)	69 (42.3)	123 (38.1)	8.6	(-2.0, 19.0)
TEAE special interest	5 (3.1)	17 (10.4)	22 (6.8)	7.3	(2.0, 13.3)
TEAEs leading to treatment discontinuation	10 (6.3)	3 (1.8)	13 (4.0)	-4.4	(-9.5, -0.1)
TEAEs leading to study discontinuation	5 (3.1)	3 (1.8)	8 (2.5)	-1.3	(-5.5, 2.5)
TEAEs leading to death	6 (3.8)	0 (0.0)	6 (1.9)	-3.8	(-7.9, -1.4)
Severe TEAEs	21 (13.1)	13 (8.0)	34 (10.5)	-5.1	(-12.2, 1.6)
Serious TEAEs	36 (22.5)	23 (14.1)	59 (18.3)	-8.4	(-16.9, 0.1)
Serious TEAEs related to treatment	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
Serious TEAEs leading to treatment discontinuation	8 (5.0)	1 (0.6)	9 (2.8)	-4.4	(-9.0, -1.0)
Serious TEAEs leading to study discontinuation	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)	-2.5	(-6.6, 0.6)
Serious TEAEs leading to death	6 (3.8)	0 (0.0)	6 (1.9)	-3.8	(-7.9, -1.4)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; Sotatercept = MK-7962.
N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the Sotatercept vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment in the DBPC.
Adverse events of special interest (AESI) include telangiectasia.
Adverse events of interest (AEOI) include the following: Increased hemoglobin, immunogenicity, thrombocytopenia, neutropenia (including febrile neutropenia), embryo-fetal toxicity, hepatic toxicity, cardiac events, thrombotic events, renal toxicity, bleeding events, increased blood pressure, and suppression of FSH.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.
Adverse events were assessed by the investigator to be 'suspected related' or not 'suspected related'. A 'suspected related' AE is considered to be related to treatment.

Source: [P003V01MK7962: adam-adsl; adae]

主要解析 CSR Table 14.3.1.a

表 2.7.6.3.1-10　有害事象の要約（安全性解析対象集団）
（003 試験 主要投与期及び延長投与期）

Number of subjects with any	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	95% CI [1]
Treatment-Emergent adverse events (TEAEs)	149 (93.1)	151 (92.6)	300 (92.9)	-0.5	(-6.4, 5.4)
TEAEs related to treatment	45 (28.1)	83 (50.9)	128 (39.6)	22.8	(12.2, 32.9)
TEAE of interest	71 (44.4)	97 (59.5)	168 (52.0)	15.1	(4.2, 25.7)
TEAE of special interest	7 (4.4)	27 (16.6)	34 (10.5)	12.2	(5.8, 19.2)
TEAEs leading to treatment discontinuation	11 (6.9)	6 (3.7)	17 (5.3)	-3.2	(-8.7, 1.8)
TEAEs leading to study discontinuation	9 (5.6)	6 (3.7)	15 (4.6)	-1.9	(-7.1, 2.9)
TEAEs leading to death	7 (4.4)	2 (1.2)	9 (2.8)	-3.1	(-7.7, 0.5)
Severe TEAEs	33 (20.6)	24 (14.7)	57 (17.6)	-5.9	(-14.3, 2.5)
Serious TEAEs	47 (29.4)	40 (24.5)	87 (26.9)	-4.8	(-14.5, 4.9)
Serious TEAEs related to treatment	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
Serious TEAEs leading to treatment discontinuation	9 (5.6)	4 (2.5)	13 (4.0)	-3.2	(-8.2, 1.3)
Serious TEAEs leading to study discontinuation	8 (5.0)	4 (2.5)	12 (3.7)	-2.5	(-7.4, 1.8)
Serious TEAEs leading to death	7 (4.4)	2 (1.2)	9 (2.8)	-3.1	(-7.7, 0.5)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period; Sotatercept = MK-7962.
N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the Sotatercept vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse events of special interest (AESI) include telangiectasia.
Adverse events of interest (AEOI) include the following: Increased hemoglobin, immunogenicity, thrombocytopenia, neutropenia (including febrile neutropenia), embryo-fetal toxicity, hepatic toxicity, cardiac events, thrombotic events, renal toxicity, bleeding events, increased blood pressure, and suppression of FSH.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.
Adverse events were assessed by the investigator to be 'suspected related' or not 'suspected related'. A 'suspected related' AE is considered to be related to treatment.

Source:　[P003MK7962: adam-adsl; adae]

最終解析 CSR Table 14.3.1

【主要投与期（有効性の主要な解析時における評価結果）】

- 主要投与期における有害事象の発現割合は、MK-7962群84.7%（138/163例）、プラセボ群87.5%（140/160例）であった（以下同順）。MK-7962群において、プラセボ群より発現割合が高く（発現割合の群間差の95%信頼区間が0を含まない）、かつ5%以上に認められた有害事象は、鼻出血（12.3%、1.9%）、毛細血管拡張症（10.4%、3.1%）及び浮動性めまい（10.4%、1.9%）であった[付録 2.7.6.3.1-14]。
- 主要投与期における重度の有害事象の発現割合は、MK-7962群8.0%（13/163例）、プラセボ群13.1%（21/160例）であった。MK-7962群で2例以上に認められた重度の有害事象は喀血［1.2%（2/163例）］であった。プラセボ群で2例以上に認められた重度の有害事象は PAH［1.9%（3/160例）］、心停止［1.3%（2/160例）］、低酸素症［1.3%（2/160例）］及び貧血［1.3%（2/160例）］であった［主要解析 CSR Table 14.3.9.a］。
- 主要投与期における副作用の発現割合は、MK-7962群41.1%（67/163例）、プラセボ群25.6%

（41/160例）であった（以下同順）。MK-7962群の発現割合がプラセボ群より高い（発現割合の群間差の95%信頼区間が0を含まない）副作用は、毛細血管拡張症（9.8%、1.3%）、鼻出血（4.9%、0.6%）及びヘモグロビン増加（3.7%、0.0%）であった[付録 2.7.6.3.1-15]。

- 主要投与期における死亡に至った有害事象は、MK-7962群では認められず、プラセボ群でのみ6例（心停止2例、心原性ショック1例、右室不全1例、敗血症1例及びPAH1例）報告された。いずれも治験薬との関連なしと判定された［主要解析 CSR Table 14.3.11.a、16.2.7.1 項］。
- 主要投与期における重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962群14.1%（23/163例）、プラセボ群22.5%（36/160例）であった。2例以上に認められた重篤な有害事象は、MK-7962群で心房粗動、転倒及び喀血［いずれも1.2%（2/163例）］であり、プラセボ群でPAH［2.5%（4/160例）］、心停止、右室不全、COVID-19及び呼吸困難［いずれも1.3%（2/160例）］であった［主要解析 CSR Table 14.3.14.a］。主要投与期における重篤な副作用は、MK-7962群2例［転倒（重度、回復）、喀血（重度、回復）各1例］、プラセボ群2例［食道カンジダ症（重度、回復）及び好中球減少症（重度、未回復）1例、蕁麻疹（軽度、回復）1例］で報告された［主要解析 CSR Table 14.3.15.a、16.2.7.1 項］。
- 主要投与期における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962群1.8%（3/163例）、プラセボ群6.3%（10/160例）であった。MK-7962群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。報告された治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、MK-7962群で喀血1例（重度、関連あり、回復）、関節痛1例（中等度、関連なし、未回復）、鼻出血（中等度、関連あり、回復）及び毛細血管拡張症（中等度、関連あり、未回復）1例、プラセボ群でPAH3例［（重度、関連なし、死亡）、（重度、関連なし、回復）、（中等度、関連なし、未回復）各1例］、心停止2例［（重度、関連なし、死亡）各1例］、右室不全1例（重度、関連なし、死亡）、敗血症1例（重度、関連なし、死亡）、栄養障害1例（重度、関連なし、回復）、流産1例（重度、関連なし、回復）及び呼吸不全1例（重度、関連なし、未回復）であった［主要解析 CSR Table 14.3.12.a、16.2.7.1 項］。
- 主要投与期におけるAESI及びAEOIで、MK-7962群の発現割合がプラセボ群より高い（発現割合の群間差の95%信頼区間が0を含まない）ものは、AESI毛細血管拡張症［MK-7962群10.4%（17/163例）、プラセボ群3.1%（5/160例）（以下同順）］、AEOI出血関連事象［21.5%（35/163例）、12.5%（20/160例）］及びAEOIヘモグロビン増加［5.5%（9/163例）、0.0%（0/160例）］であった［主要解析 CSR Table 14.3.19.a］。これらのAESI及びAEOIのうち、副作用の発現割合は、AESI毛細血管拡張症［9.8%（16/163例）、1.3%（2/160例）］、AEOI出血関連事象［8.0%（13/163例）、1.3%（2/160例）］及びAEOIヘモグロビン増加［4.3%（7/163例）、0.0%（0/160例）］であった［主要解析 CSR Table 14.3.20.a］。

【全試験期間（主要投与期及び延長投与期、試験終了時解析における評価結果）】

- 全試験期間における有害事象の発現割合は、MK-7962群92.6%（151/163例）、プラセボ群

93.1%（149/160例）であった（以下同順）。MK-7962群において、プラセボ群より発現割合が高く（発現割合の群間差の95%信頼区間が0を含まない）、かつ5%以上に認められた有害事象は、主要投与期にみられた鼻出血（22.1%、1.9%）、毛細血管拡張症（16.6%、4.4%）、浮動性めまい（14.7%、6.3%）の他、血小板減少症（9.8%、1.9%）、ヘモグロビン増加（6.1%、0.0%）及び鼻閉（6.1%、0.0%）であった[付録 2.7.6.3.1-16]。

- 全試験期間における重度の有害事象の発現割合は、MK-7962群14.7%（24/163例）、プラセボ群20.6%（33/160例）であった。MK-7962群で2例以上に認められた重度の有害事象は主要投与期にみられた喀血［1.2%（2/163例）］の他、上腹部痛［1.2%（2/163例）］であった。プラセボ群で2例以上に認められた重度の有害事象は、主要投与期にみられた PAH［2.5%（4/160例）］、心停止、低酸素症、貧血［いずれも1.3%（2/160例）］の他、右室不全、COVID-19、COVID-19肺炎、血液量増加症、急性腎障害及び呼吸不全［いずれも1.3%（2/160例）］であった［最終解析 CSR Table 14.3.9］。
- 全試験期間における副作用の発現割合は、MK-7962群50.9%（83/163例）、プラセボ群28.1%（45/160例）であった（以下同順）。MK-7962群の発現割合がプラセボ群より高い（発現割合の群間差の95%信頼区間が0を含まない）副作用は、主要投与期にみられた毛細血管拡張症（15.3%、2.5%）、鼻出血（9.2%、0.6%）及びヘモグロビン増加（5.5%、0.0%）の他、注射部位紅斑（2.5%、0.0%）であった[付録 2.7.6.3.1-17]。
- 全試験期間における死亡に至った有害事象は、主要投与期以降に新たに MK-7962群で2例（急性心筋梗塞1例、頭蓋内出血1例）、プラセボ群で1例（COVID-19肺炎）報告された。いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された［最終解析 CSR Table 14.3.11、16.2.7.1 項］。
- 全試験期間における重篤な有害事象の発現割合は、MK-7962群24.5%（40/163例）、プラセボ群29.4%（47/160例）であった。MK-7962群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、主要投与期にみられた心房粗動、転倒及び喀血［いずれも1.2%（2/163例）］の他、肺炎［1.8%（3/163例）］、胃腸出血、血管デバイス閉塞、サルコイドーシス、COVID-19、カテーテル留置部位感染及び急性腎障害［いずれも1.2%（2/163例）］であった。プラセボ群で2例以上に認められた重篤な有害事象は主要投与期にみられた PAH［2.5%（4/160例）］、右室不全［1.9%（3/160例）］、心停止、COVID-19、呼吸困難［いずれも1.3%（2/160例）］の他、血液量増加症及び肺高血圧症［いずれも1.9%（3/160例）］、COVID-19肺炎及び失神［いずれも1.3%（2/160例）］であった［最終解析 CSR Table 14.3.14］。全試験期間における重篤な副作用は、MK-7962群3例［転倒（重度、回復）、喀血（重度、回復）、サルコイドーシス（重度、未回復）各1例］、プラセボ群2例［食道カンジダ症（重度、回復）及び好中球減少症（重度、未回復）1例、蕁麻疹（軽度、回復）1例］であり、主要投与期以降新たに報告された重篤な副作用は MK-7962群のサルコイドーシスのみであった［最終解析 CSR Table 14.3.15、16.2.7.1 項］。
- 全試験期間における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7962群3.7%（6/163例）、プラセボ群6.9%（11/160例）であった。MK-7962群で2例以上に認められた治験

薬の投与中止に至った有害事象はなかった。主要投与期以降に新たに報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、MK-7962群3例で急性心筋梗塞1例（重度、関連なし、死亡）、頭蓋内出血1例（重度、関連なし、死亡）、サルコイドーシス1例（重度、関連あり、未回復）、プラセボ群1例で COVID-19肺炎（重度、関連なし、死亡）であった［最終解析 CSR Table 14.3.12、16.2.7.1 項］。

- 全試験期間における AESI 及び AEOI で、MK-7962群の発現割合がプラセボ群より高い（発現割合の群間差の95%信頼区間が0を含まない）ものは、AESI 毛細血管拡張症［16.6%（27/163例）、プラセボ群4.4%（7/160例）（以下同順）］、AEOI 出血関連事象［35.0%（57/163例）、15.6%（25/160例）］、AEOI 免疫原性［22.1%（36/163例）、11.3%（18/160例）］、AEOI 血圧上昇及び高血圧［4.3%（7/163例）、0.6%（1/160例）］、AEOI ヘモグロビン増加［8.6%（14/163例）、0.6%（1/160例）］、AEOI 血小板減少症［10.4%（17/163例）、3.1%（5/160例）］であった［最終解析 CSR Table 14.3.19］。これらの AESI 及び AEOI のうち、副作用の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［15.3%（25/163例）、2.5%（4/160例）］、AEOI 出血関連事象［13.5%（22/163例）、1.3%（2/160例）］、AEOI 免疫原性［3.7%（6/163例）、1.3%（2/160例）］、AEOI 血圧上昇及び高血圧［0.6%（1/163例）、0.0%（0/160例）］、AEOI ヘモグロビン増加［7.4%（12/163例）、0.6%（1/160例）］、AEOI 血小板減少症［5.5%（9/163例）、1.9%（3/160例）］であった［最終解析 CSR Table 14.3.20］。
- ヘモグロビン値は、プラセボ群では全試験期間を通して変動がほとんどみられなかったが、MK-7962群では、ベースラインから治験薬初回投与後 Week 3/Visit 2には平均0.9 g/dL 増加し、Week 9/Visit 4までにベースラインからの変化量の平均値が1.2 g/dL となり、その後の変化量の平均値は概ね安定していた（Week 24/Visit 9時点で1.3 g/dL、Week 60/Visit 21時点で1.3 g/dL）［主要解析 CSR Table 14.3.34、Figure 14.3.4］［最終解析 CSR Table 14.3.34、Figure 14.3.4］。血小板数は、MK-7962群では、Week 12/Visit 5にベースラインからの変化量の平均値が-14.1×10^9/L となり、その後の変化量の平均値は概ね安定していたが（Week 24/Visit 9時点で-15.9×10^9/L、Week 60/Visit 21時点で-18.6×10^9/L）、プラセボ群では全試験期間を通して変動が MK-7962群より小さく、ベースラインからの変化量の平均値が Week 12/Visit 5では2.3×10^9/L、Week 24/Visit 9時点で1.1×10^9/L、Week 60/Visit 21時点で-6.7×10^9/L であった［主要解析 CSR Table 14.3.34、Figure 14.3.4］［最終解析 CSR Table 14.3.34、Figure 14.3.4］。
- 収縮期血圧及び拡張期血圧に関して、全試験期間を通してプラセボ群よりも MK-7962群でわずかな上昇が認められた［最終解析 CSR Table 14.3.22、Figure 14.3.1、Figure 14.3.2］。
- 心電図の評価に関して、全試験期間を通して異常所見が見られた被験者及び所見が悪化した被験者の割合は投与群間で類似していた［最終解析 CSR Table 14.3.25、Table 14.3.26、Table 14.3.27］。
- ADA 陽性は、MK-7962投与を受けた46/163例で認められたが、そのうちの2例は、MK-7962投与開始前のみで確認されたものであり、MK-7962投与開始後の ADA 陽性は44例であった［最終解析 CSR Table 14.3.32］。そのうち12例で中和抗体が確認された［[5.3.5.3.6: SUR1]

Table 2.7.4-SUR: 52］。ADA が安全性に及ぼす影響は確認されなかった。

2.7.6.3.1.2.3　結論

成人 PAH 患者（WHO FC Ⅱ～Ⅲ度）を対象に、PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962を投与した場合、以下の結果が示された。

有効性

【主要投与期（有効性の主要な解析：2022年8月26日）】

以下に示す通り、主要評価項目及び9つの副次評価項目のうち8項目において、MK-7962はプラセボと比較して有意な改善を示した。

- 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。
- 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。
- Week 24の PVR、NT-proBNP 及び WHO FC は、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に改善した。
- 死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクは、プラセボ群と比較して MK-7962群で低下した。
- Week 24において低リスクスコア（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、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意に高かった。
- 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、プラセボ群と比較して MK-7962群で有意な改善を示した。

【延長投与期（試験終了時解析：2022年12月6日）】

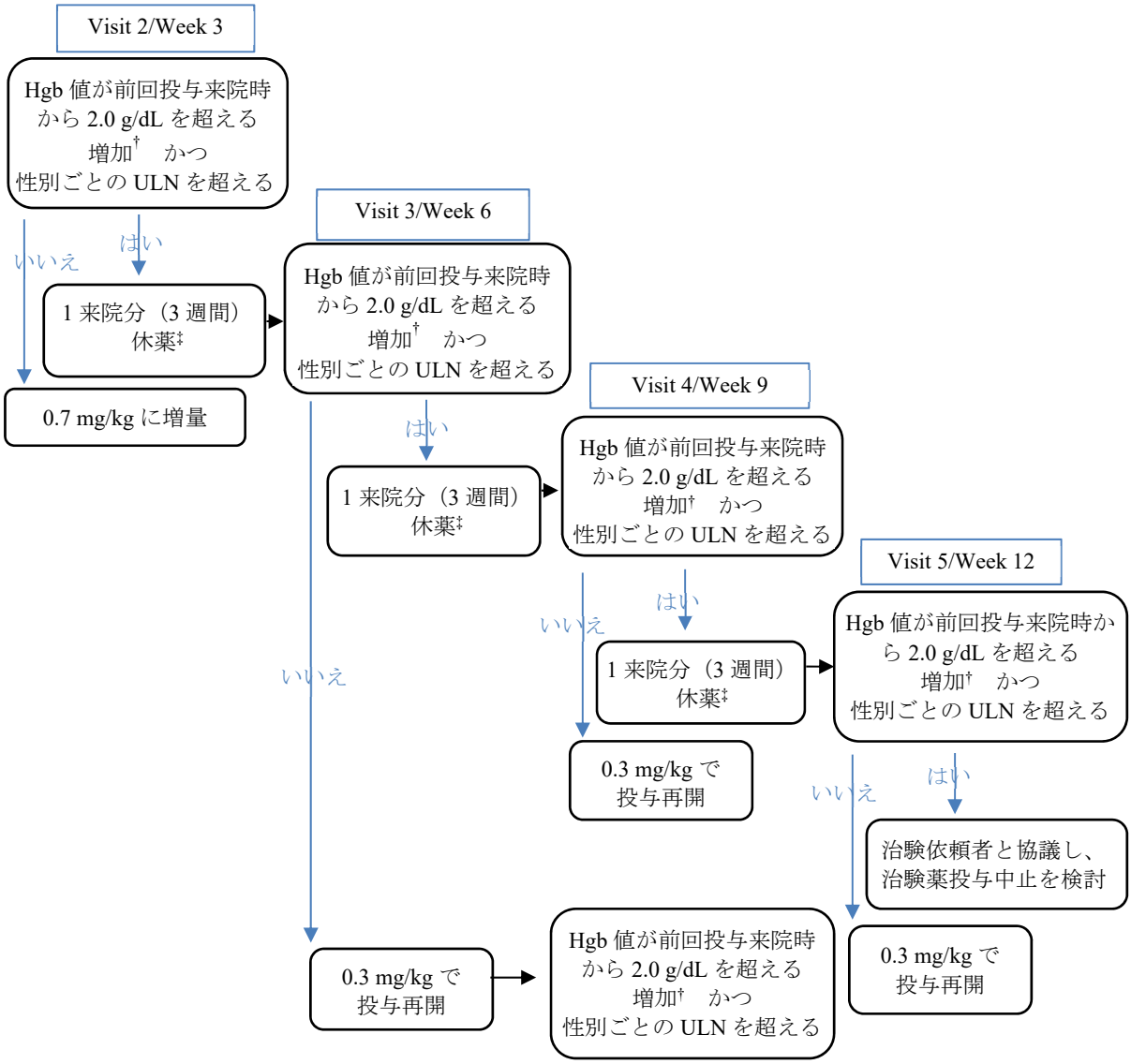
- 6MWD、NT-proBNP、WHO FC の改善、死亡又は臨床的悪化及び低リスクスコアに対する MK-7962の治療効果は、Week 24以降も継続しており、有効性の主要な解析と概して一貫していた。

安全性

主要投与期及び延長投与期の全試験期間を通して、成人 PAH 患者における MK-7962 Q3W 皮下投与の忍容性は概して良好であり、許容可能な安全性プロファイルであった。

2.7.6.3.1.2.4　　付録

付録 2.7.6.3.1-10　MK-7962 目標用量（0.7 mg/kg）への増量に関するガイドライン（003 試験）



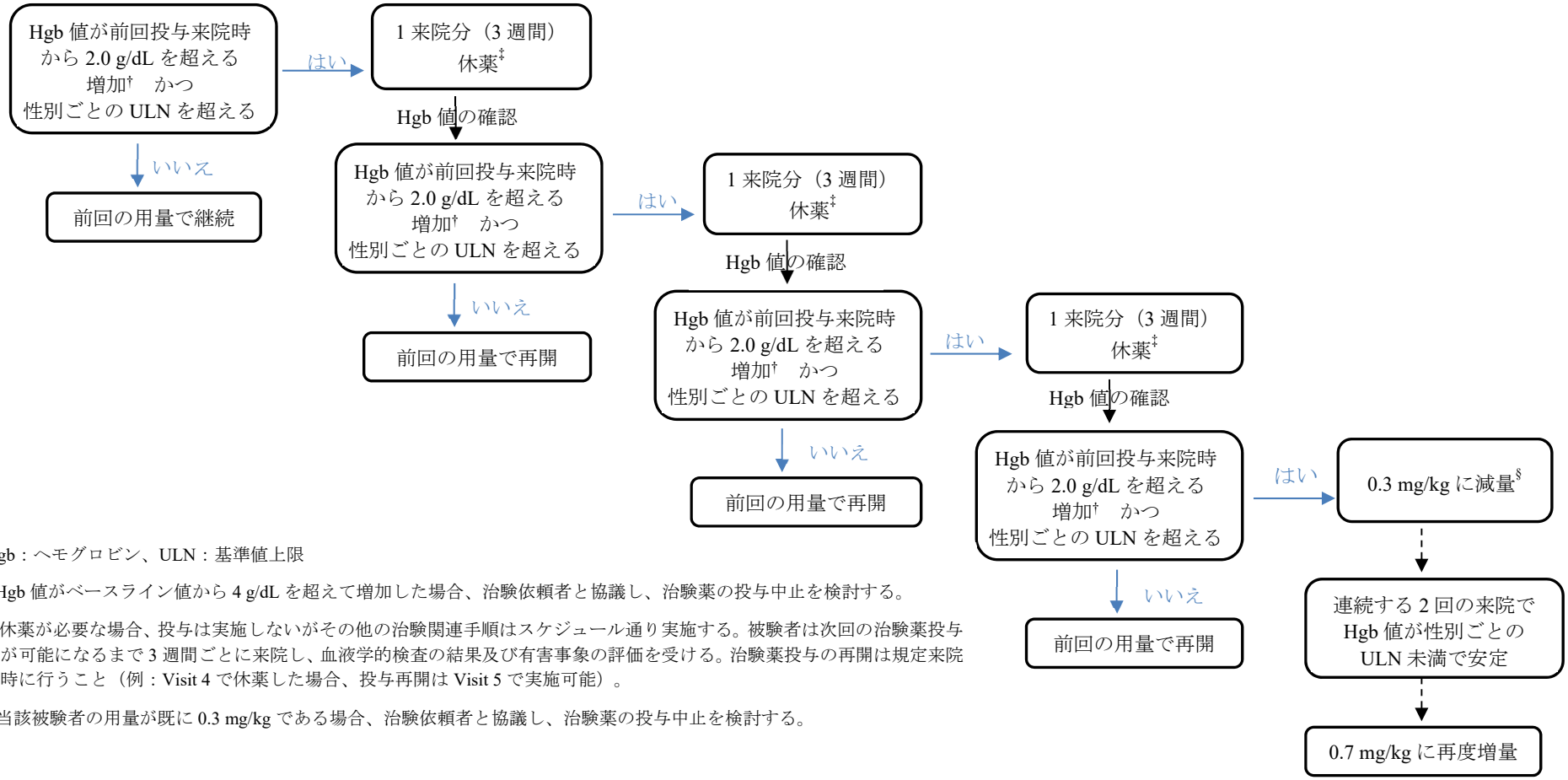
Hgb：ヘモグロビン、ULN：基準値上限

† Hgb 値がベースライン値から 4 g/dL を超えて増加した場合、治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。

‡ 休薬が必要な場合、投与は実施しないがその他の治験関連手順はスケジュール通り実施する。被験者は次回の治験薬投与が可能になるまで 3 週間ごとに来院し、血液学的検査の結果及び有害事象の評価を受ける。治験薬投与の再開は規定来院時に行うこと（例：Visit 4 で休薬した場合、投与再開は Visit 5 で実施可能）。

付録 2.7.6.3.1-11　MK-7962 の用量調整ガイドライン（003 試験）

1）　ヘモグロビン増加による用量調整に関するガイドライン（Visit 3以降）



Hgb：ヘモグロビン、ULN：基準値上限

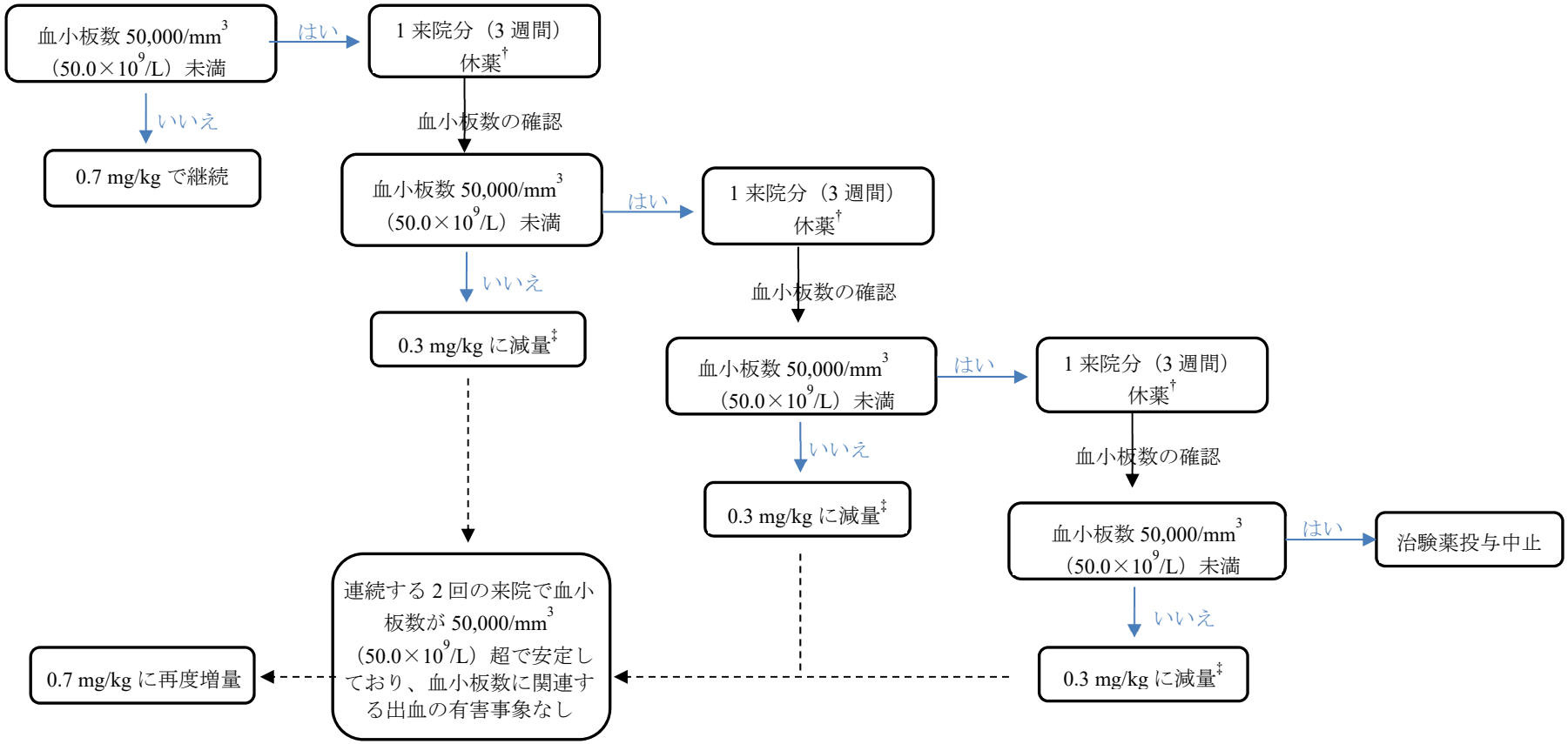
† Hgb 値がベースライン値から 4 g/dL を超えて増加した場合、治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。

‡ 休薬が必要な場合、投与は実施しないがその他の治験関連手順はスケジュール通り実施する。被験者は次回の治験薬投与が可能になるまで 3 週間ごとに来院し、血液学的検査の結果及び有害事象の評価を受ける。治験薬投与の再開は規定来院時に行うこと（例：Visit 4 で休薬した場合、投与再開は Visit 5 で実施可能）。

§ 当該被験者の用量が既に 0.3 mg/kg である場合、治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。

C Confidential

2）　血小板数減少による用量調整に関するガイドライン



† 休薬が必要な場合、投与は実施しないがその他の治験関連手順はスケジュール通り実施する。被験者は次回の治験薬投与が可能になるまで 3 週間ごとに来院し、血液学的検査の結果及び有害事象の評価を受ける。治験薬投与の再開は規定来院時に行うこと（例：Visit 4 で休薬した場合、投与再開は Visit 5 で実施可能）。

‡ 当該被験者の用量が既に 0.3 mg/kg である場合、0.3 mg/kg で投与再開する。

Confidential

3）毛細血管拡張症による用量調整に関するガイドライン

中等度以上の毛細血管拡張症を新たに発現した被験者、又は毛細血管拡張症の程度が軽度から中等度に悪化した被験者では、当該事象発現時に治験薬0.7 mg/kg を投与中の場合は治験薬を1回休薬、0.3 mg/kg を投与中の場合は治験薬を連続3回休薬する。この休薬期間に毛細血管拡張症の悪化が認められなかった場合、治験薬の投与を0.3 mg/kg の用量で再開することができる。休薬期間に毛細血管拡張症の悪化が認められた場合、治験担当医師は治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。毛細血管拡張症の事象により用量を減量した被験者では、当該事象が完全に回復した場合にのみ、用量を0.7 mg/kg に再度増量することができる。

4）治験薬と関連のない有害事象による用量調整に関するガイドライン

治験薬と関連のない有害事象により減量した被験者では、有害事象の回復後に用量を再度増量することが可能である。

付録 2.7.6.3.1-12 被験者の人口統計学的特性（FAS）（003 試験 主要投与期）

Table 14.1.4
Demographics and Baseline Characteristics
Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Total (N=323)
Age (Years)			
n	160	163	323
Mean (SD)	48.3 (15.50)	47.6 (14.09)	47.9 (14.79)
Median	49.0	47.0	48.0
Min, Max	18, 82	18, 81	18, 82
Age Group, n (%)			
18 to <45	65 (40.6)	69 (42.3)	134 (41.5)
45 to <65	66 (41.3)	69 (42.3)	135 (41.8)
65 to <75	24 (15.0)	20 (12.3)	44 (13.6)
>=75	5 (3.1)	5 (3.1)	10 (3.1)
Sex, n (%)			
Male	33 (20.6)	34 (20.9)	67 (20.7)
Female	127 (79.4)	129 (79.1)	256 (79.3)
Race, n (%)			
White	141 (88.1)	147 (90.2)	288 (89.2)
Black or African American	5 (3.1)	2 (1.2)	7 (2.2)
Asian	6 (3.8)	1 (0.6)	7 (2.2)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Multiple	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)
Other	4 (2.5)	5 (3.1)	9 (2.8)
Missing	2 (1.3)	6 (3.7)	8 (2.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	31 (19.4)	27 (16.6)	58 (18.0)
Not Hispanic or Latino	124 (77.5)	132 (81.0)	256 (79.3)
Not Reported	5 (3.1)	4 (2.5)	9 (2.8)

Demographics and Baseline Characteristics
Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Total (N=323)
Height (cm)			
n	160	163	323
Mean (SD)	165.3 (9.14)	165.1 (8.86)	165.2 (8.99)
Median	165.0	165.0	165.0
Min, Max	147.3, 195.0	144.0, 193.0	144.0, 195.0
Weight (kg)			
n	160	163	323
Mean (SD)	72.8 (17.64)	71.8 (19.00)	72.3 (18.32)
Median	70.2	67.0	68.2
Min, Max	38.0, 141.3	39.6, 135.0	38.0, 141.3
BMI (kg/m^2)			
n	160	163	323
Mean (SD)	26.6 (6.06)	26.1 (5.70)	26.4 (5.87)
Median	25.7	25.3	25.5
Min, Max	15.0, 54.2	15.1, 50.3	15.0, 54.2

N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
cm = centimeters, kg = kilograms, m = meters, BMI = body mass index, SD = standard deviation.

Source: [P003V01MK7962: adam-adsl]

ACE-011: MK-7962
主要解析 CSR Table 14.1.4

付録 2.7.6.3.1-13 PAH に関連する病歴（FAS）（003 試験 主要投与期）

Table 14.1.6
Disease History Associated with PAH
Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Total (N=323)
Length of time since PAH diagnosis (years) [1]			
n	160	163	323
Mean (SD)	8.28 (6.698)	9.22 (7.324)	8.76 (7.026)
Median	6.78	7.51	7.26
Min, Max	0.08, 40.21	0.67, 38.31	0.08, 40.21
Missing	0	0	0
WHO Diagnostic pulmonary hypertension Group I: PAH, n (%)			
Idiopathic PAH	106 (66.3)	83 (50.9)	189 (58.5)
Heritable PAH	24 (15.0)	35 (21.5)	59 (18.3)
Drug or toxin-induced PAH	4 (2.5)	7 (4.3)	11 (3.4)
PAH associated with connective tissue disease	19 (11.9)	29 (17.8)	48 (14.9)
PAH associated with simple, congenital systemic-to-pulmonary shunts at least 1 year following repair	7 (4.4)	9 (5.5)	16 (5.0)
WHO functional classification for symptomatic pulmonary hypertension, n (%)			
Class II	78 (48.8)	79 (48.5)	157 (48.6)
Class III	82 (51.3)	84 (51.5)	166 (51.4)
Type of background PAH therapy, n (%)			
Mono	4 (2.5)	9 (5.5)	13 (4.0)
Double	56 (35.0)	56 (34.4)	112 (34.7)
Triple	100 (62.5)	98 (60.1)	198 (61.3)
Exercise program for cardiopulmonary rehabilitation, n (%)			
Yes	22 (13.8)	17 (10.4)	39 (12.1)
No	138 (86.3)	146 (89.6)	284 (87.9)

Disease History Associated with PAH
Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Total (N=323)
Reason for not being on exercise program for cardiopulmonary rehabilitation, n (%)			
Not reimbursable	19 (11.9)	11 (6.7)	30 (9.3)
Not recommended for this patient	76 (47.5)	73 (44.8)	149 (46.1)
Not available locally	32 (20.0)	32 (19.6)	64 (19.8)
Refused by the patient	10 (6.3)	26 (16.0)	36 (11.1)
Missing	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.5)

N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
[1] Length of time in years = (date of randomization - date of diagnosis of PAH)/365.25. Partial diagnosis dates were imputed as follows: if month is unknown set to January, if day is unknown then set to the 15 of the month; if both month and day are unknown then set to January 1st; if year is unknown then do not impute.

Source: [P003V01MK7962: adam-adsl]

ACE-011: MK-7962
主要解析 CSR Table 14.1.6

付録 2.7.6.3.1-14 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（003 試験 主要投与期）

Table 14.3.2.a
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
Subjects with events	140 (87.5)	138 (84.7)	278 (86.1)	-2.8	(-10.5, 4.8)
血液およびリンパ系障害	20 (12.5)	17 (10.4)	37 (11.5)	-2.1	(-9.3, 5.0)
血小板減少症	3 (1.9)	8 (4.9)	11 (3.4)	3.0	(-1.1, 7.8)
貧血	5 (3.1)	2 (1.2)	7 (2.2)	-1.9	(-6.0, 1.6)
鉄欠乏性貧血	3 (1.9)	4 (2.5)	7 (2.2)	0.6	(-3.2, 4.5)
リンパ節症	4 (2.5)	2 (1.2)	6 (1.9)	-1.3	(-5.2, 2.2)
好中球減少症	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
白血球減少症	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
赤血球増加症	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
赤血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
リンパ球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
小球性貧血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
特発性血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
心臓障害	17 (10.6)	19 (11.7)	36 (11.1)	1.0	(-6.0, 8.1)
動悸	4 (2.5)	4 (2.5)	8 (2.5)	-0.0	(-4.1, 4.0)
頻脈	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
狭心症	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
心房粗動	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
心房細動	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
心停止	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
心嚢液貯留	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
右室不全	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
発作性頻脈	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
徐脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
急性心不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心原性ショック	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心肺不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
心室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
大動脈肺動脈中隔欠損	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
血管奇形	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
耳および迷路障害	10 (6.3)	7 (4.3)	17 (5.3)	-2.0	(-7.4, 3.2)
回転性めまい	6 (3.8)	5 (3.1)	11 (3.4)	-0.7	(-5.3, 3.7)
耳痛	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	-1.9	NR
耳垢分泌過多	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
耳漏	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
耳鳴	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
内分泌障害	5 (3.1)	2 (1.2)	7 (2.2)	-1.9	(-6.0, 1.6)
甲状腺機能亢進症	4 (2.5)	2 (1.2)	6 (1.9)	-1.3	(-5.2, 2.2)
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
眼障害	6 (3.8)	11 (6.7)	17 (5.3)	3.0	(-2.1, 8.4)
結膜出血	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
アレルギー性結膜炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
複視	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
眼そう痒症	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
眼瞼腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
白内障	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼瞼湿疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼の炎症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
眼充血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼窩周囲腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
屈折障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
霧視	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
視力障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
胃腸障害	40 (25.0)	52 (31.9)	92 (28.5)	6.9	(-3.0, 16.7)
悪心	18 (11.3)	16 (9.8)	34 (10.5)	-1.4	(-8.4, 5.4)
下痢	12 (7.5)	20 (12.3)	32 (9.9)	4.8	(-1.8, 11.6)
嘔吐	7 (4.4)	5 (3.1)	12 (3.7)	-1.3	(-6.1, 3.2)
消化不良	4 (2.5)	2 (1.2)	6 (1.9)	-1.3	(-5.2, 2.2)
歯肉出血	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (1.9)	2.4	(-0.7, 6.4)
腹痛	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
上腹部痛	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (1.5)	3.1	(0.7, 7.0)

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
腹部膨満	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
腹水	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	-1.9	NR
口内乾燥	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
胃食道逆流性疾患	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
痔出血	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
大腸ポリープ	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
メレナ	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
便通不規則	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口唇のひび割れ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
便秘	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
齲歯	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
憩室	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
変色便	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
食中毒	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
胃十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血栓性痔核	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口腔障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
膵炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口の錯感覚	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
直腸出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
唾液腺障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (24.4)	48 (29.4)	87 (26.9)	5.1	(-4.6, 14.7)
疲労	12 (7.5)	17 (10.4)	29 (9.0)	2.9	(-3.5, 9.5)
注射部位疼痛	10 (6.3)	11 (6.7)	21 (6.5)	0.5	(-5.2, 6.2)
末梢性浮腫	10 (6.3)	8 (4.9)	18 (5.6)	-1.3	(-6.8, 4.0)
胸痛	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (1.5)	-0.6	NR
非心臓性胸痛	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
発熱	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
悪寒	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (1.2)	2.5	(0.1, 6.1)
無力症	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
胸部不快感	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
注射部位紅斑	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
注射部位そう痒感	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
注射部位腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
疼痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
末梢腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
適用部位血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
適用部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
カテーテル留置部位刺激感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
顔面浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
注入部位刺激感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位炎症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位刺激感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
粘膜乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
穿刺部位血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口渇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
肝胆道系障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胆嚢ポリープ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
免疫系障害	4 (2.5)	6 (3.7)	10 (3.1)	1.2	(-3.0, 5.6)
薬物過敏症	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
季節性アレルギー	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
化学物質アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
過敏症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
香料過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
サルコイドーシス	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
感染症および寄生虫症	67 (41.9)	73 (44.8)	140 (43.3)	2.9	(-7.9, 13.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	21 (13.1)	24 (14.7)	45 (13.9)	1.6	(-6.1, 9.3)
上咽頭炎	9 (5.6)	7 (4.3)	16 (5.0)	-1.3	(-6.6, 3.7)
上気道感染	4 (2.5)	7 (4.3)	11 (3.4)	1.8	(-2.5, 6.4)
気管支炎	5 (3.1)	4 (2.5)	9 (2.8)	-0.7	(-5.0, 3.4)
尿路感染	3 (1.9)	5 (3.1)	8 (2.5)	1.2	(-2.7, 5.4)
気道感染	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
鼻炎	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (1.9)	2.4	(-0.7, 6.4)
ウイルス感染	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)	-2.5	(-6.6, 0.6)
胃腸炎	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
インフルエンザ	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
注射部位感染	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
コロナウイルス感染	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
膀胱炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
麦粒腫	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
会陰膿瘍	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
副鼻腔炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
皮膚感染	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
扁桃炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
歯感染	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
カンピロバクター感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
よう	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
カテーテル留置部位感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
医療機器関連敗血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
耳感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
せつ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
消化管内細菌過剰増殖	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
消化管感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
陰部ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
単純ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
咬傷感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
注射部位膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
食道カンジダ症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
眼部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
爪囲炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
細菌性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
インフルエンザ性肺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ウイルス性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ウイルス感染後疲労症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
細菌性気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ライノウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
敗血症症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
唾液腺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
特発性細菌性腹膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
歯膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
血管デバイス感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
傷害、中毒および処置合併症	13 (8.1)	12 (7.4)	25 (7.7)	-0.8	(-6.9, 5.3)
処置による疼痛	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.2)	-2.5	(-6.3, -0.2)
ワクチン接種合併症	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
転倒	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
挫傷	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
処置後腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
動物咬傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
軟骨損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
上顎炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
顔面損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
手骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
鼻部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
頚部損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
過量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
処置後血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚裂傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
胸椎骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
外傷性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
臨床検査	19 (11.9)	22 (13.5)	41 (12.7)	1.6	(-5.8, 9.1)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	7 (4.3)	7 (2.2)	4.3	(1.9, 8.6)
酸素飽和度低下	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
血小板数減少	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
体重減少	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
国際標準比増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
体重増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血中コリンエステラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
尿中血陽性	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心エコー像異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心電図ＱＴ延長	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心拍数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
肝酵素上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
眼圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
平均赤血球容積増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心筋壊死マーカー上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
右房圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
遊離サイロキシン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
歩行距離テスト異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
代謝および栄養障害	25 (15.6)	21 (12.9)	46 (14.2)	-2.7	(-10.6, 5.0)
低カリウム血症	5 (3.1)	9 (5.5)	14 (4.3)	2.4	(-2.3, 7.4)
鉄欠乏	7 (4.4)	2 (1.2)	9 (2.8)	-3.1	(-7.7, 0.5)
食欲減退	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
体液貯留	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)	-2.5	(-6.6, 0.6)
血液量増加症	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
脱水	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
痛風	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
低マグネシウム血症	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
低ナトリウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高脂血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血液量減少症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
食欲亢進	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
栄養障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ビタミンD欠乏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
筋骨格系および結合組織障害	21 (13.1)	30 (18.4)	51 (15.8)	5.3	(-2.7, 13.3)
関節痛	5 (3.1)	6 (3.7)	11 (3.4)	0.6	(-3.9, 5.1)
背部痛	2 (1.3)	7 (4.3)	9 (2.8)	3.0	(-0.7, 7.5)
四肢痛	4 (2.5)	5 (3.1)	9 (2.8)	0.6	(-3.6, 4.8)
筋肉痛	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)	-2.5	(-6.6, 0.6)
筋痙縮	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (1.5)	-0.6	NR
頚部痛	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
顎痛	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
滑液包炎	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
関節腫脹	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
関節リウマチ	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
尾骨痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肩径部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
顎障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
筋炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
強皮症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
シェーグレン症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.5)	2 (1.2)	6 (1.9)	-1.3	(-5.2, 2.2)
乳癌	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
血管腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
浸潤性乳管癌	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
白赤芽球症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
卵巣新生物	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
神経系障害	34 (21.3)	54 (33.1)	88 (27.2)	11.9	(2.2, 21.4)
頭痛	24 (15.0)	33 (20.2)	57 (17.6)	5.2	(-3.1, 13.6)
浮動性めまい	3 (1.9)	17 (10.4)	20 (6.2)	8.6	(3.6, 14.4)
失神	5 (3.1)	0 (0.0)	5 (1.5)	-3.1	(-7.1, -0.8)
感覚鈍麻	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
灼熱感	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
片頭痛	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
錯感覚	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
脳血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
顔面麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
知覚過敏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
過眠症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
嗜眠	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
神経圧迫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
失神寸前の状態	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
傾眠	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
緊張性頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
振戦	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
トンネル状視野	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
流産	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
製品の問題	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
医療機器位置異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
医療機器リーク	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
医療機器機能不良	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
医療機器物理的性状の問題	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
精神障害	8 (5.0)	8 (4.9)	16 (5.0)	-0.1	(-5.3, 5.0)
不安	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
うつ病	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.2)	-2.5	(-6.3, -0.2)
不眠症	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
異常な夢	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
遺尿	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
異食症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
睡眠障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
腎および尿路障害	6 (3.8)	4 (2.5)	10 (3.1)	-1.3	(-5.8, 2.9)
急性腎障害	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
腎機能障害	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
腎炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
夜間頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
腎不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
生殖系および乳房障害	8 (5.0)	9 (5.5)	17 (5.3)	0.5	(-4.7, 5.8)
無月経	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
乳房腫瘤	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
不規則月経	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
月経困難症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
子宮内膜症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
出血性卵巣嚢胞	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
重度月経出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
月経障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
月経遅延	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
卵巣嚢胞	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
腟分泌物	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
腟血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腟出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腟病変	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
外陰腟乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (20.6)	45 (27.6)	78 (24.1)	7.0	(-2.4, 16.3)
鼻出血	3 (1.9)	20 (12.3)	23 (7.1)	10.4	(5.2, 16.6)
呼吸困難	14 (8.8)	4 (2.5)	18 (5.6)	-6.3	(-12.0, -1.4)
肺動脈性肺高血圧症	6 (3.8)	1 (0.6)	7 (2.2)	-3.1	(-7.4, 0.1)
咳嗽	3 (1.9)	3 (1.8)	6 (1.9)	-0.0	NR
鼻閉	0 (0.0)	6 (3.7)	6 (1.9)	3.7	(1.3, 7.8)
喀血	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
労作性呼吸困難	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
低酸素症	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
喘息	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
過換気	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
湿性咳嗽	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
鼻漏	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
いびき	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
気管支反応性亢進	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肺陰影	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
鼻閉塞	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
閉塞性気道障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
呼吸時疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
副鼻腔不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胸水	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胸膜痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肺動脈瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肺腫瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
呼吸不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
肥厚性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
喀痰増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
扁桃肥大	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
血管運動性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚および皮下組織障害	19 (11.9)	44 (27.0)	63 (19.5)	15.1	(6.6, 23.7)
毛細血管拡張症	5 (3.1)	17 (10.4)	22 (6.8)	7.3	(2.0, 13.3)
発疹	4 (2.5)	9 (5.5)	13 (4.0)	3.0	(-1.5, 8.0)
そう痒症	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
接触皮膚炎	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
ざ瘡	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
蕁麻疹	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
皮膚炎	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
斑状出血	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
湿疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
紅斑	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
斑	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
皮膚潰瘍	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
冷汗	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
硬化性苔癬	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
寝汗	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
手掌紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
うっ滞性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
社会環境	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
職場でのストレス	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血管障害	12 (7.5)	19 (11.7)	31 (9.6)	4.2	(-2.4, 10.9)
潮紅	3 (1.9)	9 (5.5)	12 (3.7)	3.6	(-0.6, 8.5)
高血圧	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.5)	1.8	(-1.2, 5.6)
低血圧	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)	-1.9	(-5.7, 1.1)
血腫	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
ほてり	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
血管障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
顎筋跛行	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
チアノーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
表在性静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
四肢静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

DBPC = double-blind placebo-controlled period.
N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the Sotatercept vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment in the DBPC.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.

Source:　[P003V01MK7962: adam-adsl; adae]

ACE-011: MK-7962
主要解析 CSR Table 14.3.2.a

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-15 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（003 試験 主要投与期）

Table 14.3.10.a
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
Subjects with events	41 (25.6)	67 (41.1)	108 (33.4)	15.5	(5.2, 25.5)
血液およびリンパ系障害	4 (2.5)	6 (3.7)	10 (3.1)	1.2	(-3.0, 5.6)
血小板減少症	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
好中球減少症	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
白血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心臓障害	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
動悸	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
耳および迷路障害	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
回転性めまい	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
耳鳴	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
眼障害	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
複視	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼窩周囲腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼瞼腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
胃腸障害	14 (8.8)	15 (9.2)	29 (9.0)	0.5	(-6.0, 6.9)
悪心	10 (6.3)	5 (3.1)	15 (4.6)	-3.2	(-8.4, 1.6)
下痢	4 (2.5)	8 (4.9)	12 (3.7)	2.4	(-2.0, 7.2)
嘔吐	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.2)	-2.5	(-6.3, -0.2)

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
消化不良	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	-1.9	NR
口唇のひび割れ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
歯肉出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.8)	22 (13.5)	36 (11.1)	4.7	(-2.2, 11.9)
注射部位疼痛	9 (5.6)	9 (5.5)	18 (5.6)	-0.1	(-5.5, 5.3)
疲労	5 (3.1)	5 (3.1)	10 (3.1)	-0.1	(-4.4, 4.3)
注射部位紅斑	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
胸痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
悪寒	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
注射部位腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
適用部位血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
適用部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
無力症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胸部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
粘膜乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
穿刺部位血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
インフルエンザ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
注射部位感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
食道カンジダ症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
転倒	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
過量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ワクチン接種合併症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
臨床検査	2 (1.3)	7 (4.3)	9 (2.8)	3.0	(-0.7, 7.5)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	6 (3.7)	6 (1.9)	3.7	(1.3, 7.8)
血小板数減少	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心拍数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
代謝および栄養障害	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
食欲減退	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)	1.8	(-2.2, 6.2)
関節痛	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
背部痛	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
顎痛	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
血管腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
白赤芽球症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
神経系障害	12 (7.5)	18 (11.0)	30 (9.3)	3.5	(-2.9, 10.2)
頭痛	11 (6.9)	15 (9.2)	26 (8.0)	2.3	(-3.8, 8.6)
浮動性めまい	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
灼熱感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
感覚鈍麻	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
片頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
緊張性頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
精神障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
不安	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腎および尿路障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
夜間頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
腟血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腟出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腟病変	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.5)	10 (6.1)	14 (4.3)	3.6	(-0.9, 8.8)
鼻出血	1 (0.6)	8 (4.9)	9 (2.8)	4.3	(0.9, 8.8)
呼吸困難	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
喀血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
副鼻腔不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
皮膚および皮下組織障害	6 (3.8)	22 (13.5)	28 (8.7)	9.7	(3.8, 16.3)
毛細血管拡張症	2 (1.3)	16 (9.8)	18 (5.6)	8.6	(4.0, 14.3)
紅斑	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
発疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
硬化性苔癬	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
手掌紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Week 24 Results (DBPC)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血管障害	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)	1.8	(-2.2, 6.2)
潮紅	3 (1.9)	3 (1.8)	6 (1.9)	-0.0	NR
顎筋跛行	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ほてり	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

DBPC = double-blind placebo-controlled period.
N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the Sotatercept vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment in the DBPC.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.

Source: [P003V01MK7962: adam-adsl; adae]

ACE-011: MK-7962
主要解析 CSR Table 14.3.10.a

Confidential

付録 2.7.6.3.1-16 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（003 試験 主要投与期及び延長投与期）

Table 14.3.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
Subjects with events	149 (93.1)	151 (92.6)	300 (92.9)	-0.5	(-6.4, 5.4)
血液およびリンパ系障害	25 (15.6)	29 (17.8)	54 (16.7)	2.2	(-6.1, 10.4)
血小板減少症	3 (1.9)	16 (9.8)	19 (5.9)	7.9	(3.1, 13.7)
貧血	7 (4.4)	3 (1.8)	10 (3.1)	-2.5	(-7.2, 1.5)
鉄欠乏性貧血	4 (2.5)	6 (3.7)	10 (3.1)	1.2	(-3.0, 5.6)
リンパ節症	7 (4.4)	2 (1.2)	9 (2.8)	-3.1	(-7.7, 0.5)
好中球減少症	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
赤血球増加症	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (1.2)	2.5	(0.1, 6.1)
白血球減少症	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
赤血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
リンパ球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
小球性貧血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
脾肉芽腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
特発性血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心臓障害	30 (18.8)	30 (18.4)	60 (18.6)	-0.3	(-8.9, 8.2)
動悸	7 (4.4)	5 (3.1)	12 (3.7)	-1.3	(-6.1, 3.2)
頻脈	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)	1.8	(-2.2, 6.2)
心房細動	1 (0.6)	6 (3.7)	7 (2.2)	3.1	(-0.2, 7.3)
狭心症	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)	-2.5	(-6.6, 0.6)
心房粗動	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
発作性頻脈	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
徐脈	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
右室不全	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	-1.9	NR
心停止	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
心嚢液貯留	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
心室性期外収縮	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
上室性不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心房頻脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
急性心不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心原性ショック	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心肺不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心臓弁閉鎖不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
右室機能不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
洞性徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ストレス心筋症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
大動脈肺動脈中隔欠損	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
先天性角化異常症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
５型高脂血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
血管奇形	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
耳および迷路障害	14 (8.8)	13 (8.0)	27 (8.4)	-0.8	(-7.1, 5.5)
回転性めまい	8 (5.0)	6 (3.7)	14 (4.3)	-1.3	(-6.3, 3.5)
耳痛	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.2)	-2.5	(-6.3, -0.2)
難聴	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
耳鳴	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
片耳難聴	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
耳閉	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
耳垢分泌過多	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
耳漏	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
内分泌障害	6 (3.8)	6 (3.7)	12 (3.7)	-0.1	(-4.7, 4.5)
甲状腺機能亢進症	4 (2.5)	5 (3.1)	9 (2.8)	0.6	(-3.6, 4.8)
甲状腺機能正常症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
甲状腺痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
眼障害	7 (4.4)	21 (12.9)	28 (8.7)	8.5	(2.5, 15.1)
白内障	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (1.2)	2.5	(0.1, 6.1)
霧視	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (1.2)	2.5	(0.1, 6.1)
眼刺激	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
結膜出血	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
アレルギー性結膜炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
複視	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
眼瞼紅斑	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
眼部腫脹	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
眼瞼腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
結膜血管障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ドライアイ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼瞼湿疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼の炎症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
流涙増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
マイボーム腺機能不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
眼酒さ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼窩周囲腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
屈折障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
網膜血管新生	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
視力障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
胃腸障害	51 (31.9)	68 (41.7)	119 (36.8)	9.8	(-0.7, 20.2)
悪心	19 (11.9)	23 (14.1)	42 (13.0)	2.2	(-5.2, 9.7)
下痢	16 (10.0)	25 (15.3)	41 (12.7)	5.3	(-2.0, 12.8)
嘔吐	8 (5.0)	8 (4.9)	16 (5.0)	-0.1	(-5.3, 5.0)
腹痛	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)	1.8	(-2.2, 6.2)
上腹部痛	1 (0.6)	7 (4.3)	8 (2.5)	3.7	(0.4, 8.1)
消化不良	4 (2.5)	4 (2.5)	8 (2.5)	-0.0	(-4.1, 4.0)
歯肉出血	1 (0.6)	7 (4.3)	8 (2.5)	3.7	(0.4, 8.1)
胃炎	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (1.9)	2.4	(-0.7, 6.4)
腹部膨満	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.5)	1.8	(-1.2, 5.6)
口内乾燥	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
胃食道逆流性疾患	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)	-1.9	(-5.7, 1.1)
便秘	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
腹水	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	-1.9	NR
大腸炎	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	-1.9	NR
胃腸出血	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
鼓腸	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
胃腸障害	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
痔出血	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
大腸ポリープ	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
メレナ	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
歯痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
臍ヘルニア	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
便通不規則	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口唇のひび割れ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
齲歯	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
憩室	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
変色便	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
食中毒	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胃ポリープ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
胃十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
血便排泄	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
痔核	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血栓性痔核	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腸重積症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口腔障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
膵嚢胞	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
膵炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口の錯感覚	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
歯周病	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
直腸出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
唾液腺障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (31.3)	61 (37.4)	111 (34.4)	6.2	(-4.2, 16.4)
疲労	16 (10.0)	23 (14.1)	39 (12.1)	4.1	(-3.1, 11.4)
末梢性浮腫	12 (7.5)	14 (8.6)	26 (8.0)	1.1	(-5.1, 7.3)
注射部位疼痛	11 (6.9)	11 (6.7)	22 (6.8)	-0.1	(-6.0, 5.7)
発熱	3 (1.9)	8 (4.9)	11 (3.4)	3.0	(-1.1, 7.8)
胸部不快感	3 (1.9)	3 (1.8)	6 (1.9)	-0.0	NR
無力症	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (1.5)	-0.6	NR
胸痛	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (1.5)	-0.6	NR
悪寒	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (1.5)	3.1	(0.7, 7.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (1.5)	3.1	(0.7, 7.0)
非心臓性胸痛	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
顔面浮腫	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
注射部位そう痒感	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
疼痛	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
末梢腫脹	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
カテーテル留置部位出血	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
医療機器関連合併症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
インフルエンザ様疾患	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
注射部位腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
口渇	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
血管デバイス閉塞	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
医薬品副作用	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
適用部位血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
適用部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
カテーテル留置部位刺激感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
薬物不耐性	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肉芽腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
埋込み部位血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注入部位血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
注入部位刺激感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位炎症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位刺激感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
限局性浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
粘膜障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
粘膜乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
穿刺部位血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
肝胆道系障害	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
胆石症	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
胆嚢ポリープ	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
胆道ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
急性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
免疫系障害	7 (4.4)	11 (6.7)	18 (5.6)	2.4	(-2.9, 7.9)
薬物過敏症	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
季節性アレルギー	3 (1.9)	3 (1.8)	6 (1.9)	-0.0	NR
サルコイドーシス	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
化学物質アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
過敏症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
分類不能型免疫不全症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
複合アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
香料過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
感染症および寄生虫症	89 (55.6)	105 (64.4)	194 (60.1)	8.8	(-1.9, 19.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	42 (26.3)	48 (29.4)	90 (27.9)	3.2	(-6.6, 12.9)
上咽頭炎	13 (8.1)	11 (6.7)	24 (7.4)	-1.4	(-7.5, 4.6)
上気道感染	11 (6.9)	9 (5.5)	20 (6.2)	-1.4	(-7.1, 4.2)
尿路感染	6 (3.8)	11 (6.7)	17 (5.3)	3.0	(-2.1, 8.4)
気管支炎	6 (3.8)	5 (3.1)	11 (3.4)	-0.7	(-5.3, 3.7)
気道感染	4 (2.5)	6 (3.7)	10 (3.1)	1.2	(-3.0, 5.6)
インフルエンザ	1 (0.6)	6 (3.7)	7 (2.2)	3.1	(-0.2, 7.3)
鼻炎	2 (1.3)	5 (3.1)	7 (2.2)	1.8	(-1.7, 5.9)
ウイルス感染	5 (3.1)	2 (1.2)	7 (2.2)	-1.9	(-6.0, 1.6)
胃腸炎	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
副鼻腔炎	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
注射部位感染	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
肺炎	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.5)	1.8	(-1.2, 5.6)
結膜炎	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
コロナウイルス感染	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
歯感染	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
カテーテル留置部位感染	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
蜂巣炎	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
消化管感染	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
下気道感染	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
膀胱炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
憩室炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
耳感染	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
せつ	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
ウイルス性消化管感染	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
帯状疱疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
麦粒腫	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
口腔カンジダ症	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
爪囲炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
会陰膿瘍	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
ウイルス感染後疲労症候群	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
歯髄炎	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
皮膚感染	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
扁桃炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
歯膿瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
血管デバイス感染	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
無症候性細菌尿	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
細菌性外陰腟炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
バルトリン腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
カンピロバクター感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
カンジダ感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
よう	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
細菌性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
毛嚢虫症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
医療機器関連敗血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
耳・鼻・咽喉の感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心内膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
丹毒	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
消化管内細菌過剰増殖	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
陰部ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肛径部膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
単純ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
咬傷感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
食道カンジダ症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
爪真菌症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
耳下腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
歯周炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
細菌性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
インフルエンザ性肺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
ウイルス性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
細菌性気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ライノウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
敗血症症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
唾液腺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
特発性細菌性腹膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ブドウ球菌性創感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
傷害、中毒および処置合併症	19 (11.9)	27 (16.6)	46 (14.2)	4.7	(-3.0, 12.5)
転倒	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (1.9)	2.4	(-0.7, 6.4)
処置による疼痛	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)	-1.9	(-5.7, 1.1)
ワクチン接種合併症	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
挫傷	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
過量投与	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
処置後血腫	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
処置後腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
皮膚裂傷	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
動物咬傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
軟骨損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
上顆炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
顔面損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
足骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
手骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
関節脱臼	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
関節損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肉離れ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
鼻部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
頚部損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
処置後出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
熱傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
歯牙破折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
歯牙損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
外傷性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
臨床検査	21 (13.1)	33 (20.2)	54 (16.7)	7.1	(-1.1, 15.3)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	10 (6.1)	10 (3.1)	6.1	(3.4, 10.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
酸素飽和度低下	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
肝酵素上昇	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
血小板数減少	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
体重減少	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
体重増加	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
体温上昇	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
心電図ＱＴ延長	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
心電図異常	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
国際標準比増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血中重炭酸塩減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血中コリンエステラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
尿中血陽性	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心エコー像異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ヘマトクリット増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心拍数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
国際標準比減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
平均赤血球容積増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
後骨髄球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
骨髄球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心筋壊死マーカー上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
右房圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
遊離サイロキシン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
歩行距離テスト異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
代謝および栄養障害	33 (20.6)	37 (22.7)	70 (21.7)	2.1	(-7.0, 11.1)
低カリウム血症	6 (3.8)	14 (8.6)	20 (6.2)	4.8	(-0.5, 10.6)
鉄欠乏	9 (5.6)	11 (6.7)	20 (6.2)	1.1	(-4.4, 6.8)
食欲減退	3 (1.9)	5 (3.1)	8 (2.5)	1.2	(-2.7, 5.4)
体液貯留	7 (4.4)	1 (0.6)	8 (2.5)	-3.8	(-8.2, -0.5)
血液量増加症	4 (2.5)	2 (1.2)	6 (1.9)	-1.3	(-5.2, 2.2)
痛風	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
低マグネシウム血症	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
低ナトリウム血症	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
脱水	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
脂質異常症	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
高脂血症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
高リン血症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
低カルシウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
低リン血症	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
血液量減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
ビタミンD欠乏	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
カルシウム欠乏	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高血糖	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高カリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
低血糖	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
食欲亢進	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
栄養障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
筋骨格系および結合組織障害	30 (18.8)	50 (30.7)	80 (24.8)	11.9	(2.5, 21.2)
関節痛	5 (3.1)	9 (5.5)	14 (4.3)	2.4	(-2.3, 7.4)
四肢痛	5 (3.1)	9 (5.5)	14 (4.3)	2.4	(-2.3, 7.4)
背部痛	3 (1.9)	8 (4.9)	11 (3.4)	3.0	(-1.1, 7.8)
筋肉痛	7 (4.4)	3 (1.8)	10 (3.1)	-2.5	(-7.2, 1.5)
筋痙縮	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)	1.8	(-2.2, 6.2)
顎痛	3 (1.9)	4 (2.5)	7 (2.2)	0.6	(-3.2, 4.5)
関節腫脹	2 (1.3)	4 (2.5)	6 (1.9)	1.2	(-2.3, 5.1)
滑液包炎	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (1.5)	3.1	(0.7, 7.0)
頚部痛	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (1.5)	-0.6	NR
筋骨格系胸痛	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
全身性エリテマトーデス	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
関節リウマチ	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
強皮症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
骨痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
尾骨痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
尺骨部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
出血性関節症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
顎障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
筋拘縮	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
筋緊張	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
筋炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
骨炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
骨端症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
骨粗鬆症性骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
シェーグレン症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
顎関節症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (3.8)	6 (3.7)	12 (3.7)	-0.1	(-4.7, 4.5)
基底細胞癌	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
良性腺腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
膀胱癌	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ボーエン病	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
乳癌	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
血管腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肝臓血管腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
乳管内増殖性病変	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
白赤芽球症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
卵巣新生物	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
皮膚癌	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
神経系障害	40 (25.0)	62 (38.0)	102 (31.6)	13.0	(2.9, 22.9)
頭痛	28 (17.5)	40 (24.5)	68 (21.1)	7.0	(-1.9, 15.9)
浮動性めまい	10 (6.3)	24 (14.7)	34 (10.5)	8.5	(1.9, 15.5)
失神	7 (4.4)	1 (0.6)	8 (2.5)	-3.8	(-8.2, -0.5)
錯感覚	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
感覚鈍麻	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
灼熱感	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
片頭痛	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
失神寸前の状態	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
坐骨神経痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
振戦	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
脳血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
頚髄圧迫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
顔面麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
知覚過敏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
過眠症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ＩＣＵ関連筋力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
嗜眠	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
運動障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
神経圧迫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
傾眠	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
緊張性頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
トンネル状視野	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
流産	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
製品の問題	3 (1.9)	3 (1.8)	6 (1.9)	-0.0	NR
医療機器位置異常	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
医療機器リーク	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
医療機器機能不良	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
医療機器閉塞	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
医療機器物理的性状の問題	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
精神障害	8 (5.0)	13 (8.0)	21 (6.5)	3.0	(-2.6, 8.8)
不安	3 (1.9)	3 (1.8)	6 (1.9)	-0.0	NR
うつ病	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)	-1.9	(-5.7, 1.1)
不眠症	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
睡眠障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
異常な夢	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
遺尿	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
気力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
異食症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腎および尿路障害	12 (7.5)	7 (4.3)	19 (5.9)	-3.2	(-8.9, 2.1)
急性腎障害	4 (2.5)	3 (1.8)	7 (2.2)	-0.7	(-4.6, 3.1)
腎機能障害	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
血尿	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
排尿困難	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
腎炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
夜間頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
多尿	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
腎不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
生殖系および乳房障害	10 (6.3)	10 (6.1)	20 (6.2)	-0.1	(-5.8, 5.5)
重度月経出血	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	-1.9	NR
無月経	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
乳房腫瘤	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
月経困難症	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
不規則月経	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
乳房硬結	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
子宮内膜症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
出血性卵巣嚢胞	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
月経障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
月経遅延	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
卵巣嚢胞	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
腟分泌物	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
腟血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
腟出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腟病変	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
外陰腟乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (30.0)	59 (36.2)	107 (33.1)	6.2	(-4.1, 16.4)
鼻出血	3 (1.9)	36 (22.1)	39 (12.1)	20.2	(13.9, 27.4)
呼吸困難	17 (10.6)	5 (3.1)	22 (6.8)	-7.6	(-13.7, -2.2)
咳嗽	7 (4.4)	5 (3.1)	12 (3.7)	-1.3	(-6.1, 3.2)
鼻閉	0 (0.0)	10 (6.1)	10 (3.1)	6.1	(3.4, 10.9)
喀血	3 (1.9)	4 (2.5)	7 (2.2)	0.6	(-3.2, 4.5)
肺動脈性肺高血圧症	5 (3.1)	2 (1.2)	7 (2.2)	-1.9	(-6.0, 1.6)
肺高血圧症	6 (3.8)	1 (0.6)	7 (2.2)	-3.1	(-7.4, 0.1)
労作性呼吸困難	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)	-2.5	(-6.6, 0.6)
低酸素症	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
口腔咽頭痛	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (1.5)	-0.6	NR
喘息	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
胸水	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
湿性咳嗽	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
肺塞栓症	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
鼻漏	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
気管支反応性亢進	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
過換気	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
呼吸不全	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
いびき	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
急性呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
気管支分泌物貯留	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
間質性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肺陰影	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
鼻痂皮	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
鼻閉塞	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
閉塞性気道障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
呼吸時疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
副鼻腔不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
副鼻腔分泌過多	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胸膜痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肺動脈瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
肺腫瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
呼吸障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
肥厚性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
喀痰増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
扁桃肥大	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
血管運動性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚および皮下組織障害	31 (19.4)	65 (39.9)	96 (29.7)	20.5	(10.6, 30.0)
毛細血管拡張症	7 (4.4)	27 (16.6)	34 (10.5)	12.2	(5.8, 19.2)
発疹	6 (3.8)	13 (8.0)	19 (5.9)	4.2	(-1.0, 9.9)
そう痒症	4 (2.5)	4 (2.5)	8 (2.5)	-0.0	(-4.1, 4.0)
接触皮膚炎	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (1.9)	2.4	(-0.7, 6.4)
蕁麻疹	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
ざ瘡	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR
紅斑	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
脱毛症	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
斑	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
紅斑性皮疹	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
水疱	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
皮膚炎	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
斑状出血	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
湿疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
手掌紅斑	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
斑状皮疹	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
皮膚潰瘍	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
蝶形皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
冷汗	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
褥瘡性潰瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
皮膚症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
汗腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
硬化性苔癬	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
寝汗	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
点状出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
そう痒性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚色素減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
うっ滞性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
尋常性白斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
社会環境	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
職場でのストレス	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血管障害	16 (10.0)	27 (16.6)	43 (13.3)	6.6	(-0.9, 14.2)
潮紅	4 (2.5)	10 (6.1)	14 (4.3)	3.6	(-0.9, 8.8)
低血圧	5 (3.1)	3 (1.8)	8 (2.5)	-1.3	(-5.5, 2.5)
高血圧	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (1.9)	2.4	(-0.7, 6.4)

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
血腫	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
ほてり	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
表在性静脈血栓症	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
血管障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
顎筋跛行	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
チアノーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
静脈塞栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
頚静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
静脈閉塞性疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
四肢静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period.
N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the Sotatercept vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.

Source: [P003MK7962: adam-adsl; adae]

ACE-011: MK-7962
最終解析 CSR Table 14.3.2

Confidential

付録 2.7.6.3.1-17 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（003 試験 主要投与期及び延長投与期）

Table 14.3.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
Subjects with events	45 (28.1)	83 (50.9)	128 (39.6)	22.8	(12.2, 32.9)
血液およびリンパ系障害	4 (2.5)	13 (8.0)	17 (5.3)	5.5	(0.7, 11.0)
血小板減少症	2 (1.3)	8 (4.9)	10 (3.1)	3.7	(-0.2, 8.3)
好中球減少症	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
赤血球増加症	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
貧血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
白血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心臓障害	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
動悸	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
心室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
耳および迷路障害	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
回転性めまい	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
耳鳴	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
眼障害	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
結膜血管障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
複視	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
マイボーム腺機能不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼窩周囲腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
眼瞼腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
胃腸障害	14 (8.8)	18 (11.0)	32 (9.9)	2.3	(-4.4, 9.1)
悪心	10 (6.3)	6 (3.7)	16 (5.0)	-2.6	(-7.9, 2.4)
下痢	4 (2.5)	8 (4.9)	12 (3.7)	2.4	(-2.0, 7.2)
嘔吐	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.2)	-2.5	(-6.3, -0.2)
消化不良	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	-1.9	NR
歯肉出血	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口唇のひび割れ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.8)	24 (14.7)	38 (11.8)	6.0	(-1.1, 13.2)
注射部位疼痛	9 (5.6)	10 (6.1)	19 (5.9)	0.5	(-5.0, 6.0)
疲労	5 (3.1)	5 (3.1)	10 (3.1)	-0.1	(-4.4, 4.3)
注射部位紅斑	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (1.2)	2.5	(0.1, 6.1)
胸痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
悪寒	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
注射部位そう痒感	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
注射部位腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
適用部位血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
適用部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
無力症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
胸部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
注射部位熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
粘膜乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
穿刺部位血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
サルコイドーシス	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
せつ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
インフルエンザ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
注射部位感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
食道カンジダ症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)	-1.3	NR
挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
転倒	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
過量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
ワクチン接種合併症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
臨床検査	3 (1.9)	11 (6.7)	14 (4.3)	4.9	(0.5, 10.1)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	9 (5.5)	9 (2.8)	5.5	(2.9, 10.2)
血小板数減少	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
体温上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ヘマトクリット増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
心拍数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
代謝および栄養障害	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
食欲減退	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)	1.8	(-2.2, 6.2)
関節痛	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
背部痛	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
顎痛	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
血管腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
白赤芽球症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
神経系障害	12 (7.5)	19 (11.7)	31 (9.6)	4.2	(-2.4, 10.9)
頭痛	12 (7.5)	17 (10.4)	29 (9.0)	2.9	(-3.5, 9.5)
浮動性めまい	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
灼熱感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
感覚鈍麻	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
片頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
緊張性頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
精神障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
不安	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腎および尿路障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
夜間頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)	1.8	NR
無月経	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腟血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腟出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
腟病変	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.1)	17 (10.4)	22 (6.8)	7.3	(2.0, 13.3)
鼻出血	1 (0.6)	15 (9.2)	16 (5.0)	8.6	(4.5, 14.1)
呼吸困難	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
喀血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
副鼻腔不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
皮膚および皮下組織障害	9 (5.6)	32 (19.6)	41 (12.7)	14.0	(7.0, 21.4)
毛細血管拡張症	4 (2.5)	25 (15.3)	29 (9.0)	12.8	(7.1, 19.5)
紅斑	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	1.2	NR
そう痒症	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)	-0.6	NR
発疹	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	0.6	NR
手掌紅斑	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)	1.2	NR
蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	-0.0	NR
硬化性苔癬	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR

C Confidential

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set
Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
点状出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
血管障害	4 (2.5)	6 (3.7)	10 (3.1)	1.2	(-3.0, 5.6)
潮紅	3 (1.9)	3 (1.8)	6 (1.9)	-0.0	NR
顎筋跛行	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
ほてり	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
高血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period.
N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the Sotatercept vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.
[1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method.

Source: [P003MK7962: adam-adsl; adae]

ACE-011: MK-7962
最終解析 CSR Table 14.3.10

Confidential

2.7.6.3.1.3　非日本人成人患者の PAH 治療における MK-7962の有効性を評価する単群、非盲検、探索的試験（002試験）［評価資料］

002試験（別名：A011-10試験、SPECTRA 試験）の CSR[5.3.5.2.1: P002]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.1.3.1　試験の概要

治験実施計画書標題

PAH 治療における MK-7962の有効性を評価する、単群、多施設共同、非盲検、前期第Ⅱ相、探索的試験

開発の相

前期第Ⅱ相

対象疾患

PAH

実施医療機関

2施設（米国）

治験期間

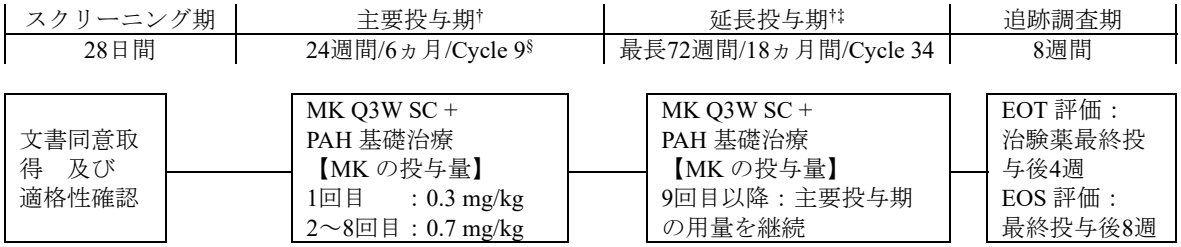
2019年5月1日～2022年3月22日

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、スクリーニング期（最長28日間）、主要投与期（24週間／6ヵ月間／Cycle 9）、延長投与期（最長72週間／18ヵ月間／Cycle 34）及び追跡調査期（8週間）から構成された[図 2.7.6.3.1-3]。治験実施計画書の改訂5版（2021年8月12日）において、3回目（Month 12に相当）の侵襲的心肺運動負荷試験（iCPET）を完了した被験者の004試験への移行を許容した。

組入れ基準に合致した被験者（目標症例数25例）に MK-7962を投与（PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962を Q3W で皮下投与）することとした。MK-7962の開始用量を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 で投与した。24週間の主要投与期を完了した被験者は、最長18ヵ月間の延長投与期で MK-7962の投与を継続することができた。また、いずれの投与期でも、治験薬の用量調整ガイドライン[付録 2.7.6.3.1-18]に基づき、MK-7962の用量を調整することとした。

図 2.7.6.3.1-3 試験デザイン（002 試験）



† いずれの投与期でも、用量調整ガイドライン[付録 2.7.6.3.1-18]に基づき、MK-7962の用量を増減することとした。
‡ 治験実施計画書の改訂5版（2021年8月12日）において、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。
§ Cycle 9（Week 24）の治験薬投与前までを主要投与期のデータとして扱うこととした。

MK：MK-7962、Q3W：3週間間隔、SC：皮下投与、EOT：治験薬投与終了時、EOS：試験終了時、iCPET：侵襲的心肺運動負荷試験
CSR Figure 9-1

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意を取得した18歳以上の男女
- スクリーニング前に RHC の記録があり、WHO PH 臨床分類の第1群のうち以下のいずれかに分類される PAH と診断された

1) 特発性 PAH
2) 遺伝性 PAH
3) 薬物・毒物誘発性 PAH
4) 結合組織病に伴う PAH
5) 修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH

- WHO FCⅢ度に分類される症候性 PAH
- スクリーニング時（治験薬初回投与前10日以内）の RHC 検査で PVR が4 Wood unit 以上である
- スクリーニング期間中に2回測定した6MWD がいずれも100 m 以上550 m 以下、かつそれらの差が大きい方の値の15%以内である
- 治験薬初回投与90日以上前から一定用量の PAH の基礎治療を受けている
- 妊娠可能な女性被験者では、
  - 治験薬初回投与前の妊娠検査で陰性を確認した
  - 治験薬初回投与28日間以上前から試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、適切な避妊規定を遵守すること並びに授乳、献血、卵及び卵子の提供を避けることに同意した
- 男性被験者では、試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、妊婦又は妊娠可能な女性と性的接触をする場合に適切な避妊規定を遵守すること、並びに精子の提供を避けることに同意した

目的及び評価項目

PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962投与を受けた PAH 患者を対象に、以下を目的として各評価項目を評価した。

目的		評価項目
主要		
iCPET の測定値に対する MK-7962の有効性を評価する		Week 24の最大酸素摂取量（VO_2 max）のベースラインからの変化量
副次		
右記項目について MK-7962 の有効性を評価する	iCPET による VO_2 max 以外の測定値	Week 24の VE/VCO_2 slope（換気効率）、心係数、mPAP 及び動静脈酸素含量差（Ca-vO_2）の、ベースラインからの変化量
	心臓 MRI を用いた測定値	Week 24の心臓 MRI による右室1回拍出量（RV SV）、右室収縮末期容積（RV ESV）、右室拡張末期容積（RV EDV）、右室駆出分画（率）（RV EF）、右室1回拍出量係数（RV SVI）及び右室心筋重量（RV mass）の、ベースラインからの変化量
	PVR	Week 24の PVR のベースラインからの変化量
	6MWD	Week 24の6MWD のベースラインからの変化量
	PD バイオマーカー	Week 24の NT-proBNP 及び WHO FC のベースラインからの変化量
MK-7962の安全性及び忍容性を評価する		臨床的悪化（以下の臨床的悪化を示す事象がみられた被験者）† ・ 死亡 ・ 悪化に伴う肺及び／又は心臓移植のためのリスト登録 ・ 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 ・ 心房中隔欠損作成術の必要性 ・ PAH の悪化による入院（24時間超） ・ 以下の両方の事象により定義される PAH の悪化（いずれもベースラインとの比較。事象が認められた時点は同じ時点でなくてもよい。） ➢ WHO FCⅢ度からⅣ度への悪化 ➢ 4時間以上かつ1週間以内の間隔で測定した2回のテストで確認した15%以上の6MWD の減少 有害事象の発現状況

† 臨床的悪化に関する副次評価項目は、当初、安全性及び忍容性評価を目的としていたが、有効性評価項目として評価可能集団及び FAS を用いて解析した。

統計計画及び解析

1)　解析対象集団

解析対象集団		定義
有効性解析対象集団	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
安全性解析対象集団		治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者

2)　来院用語の定義

EOT	End of treatment	EOT は、早期中止時又は治験薬最終投与から4週間±7日と定義する。 予定された EOT 来院前に治験を中止した全ての被験者は、中止時に EOT 来院で予定されている検査及び評価を完了する。
EOS	End of study	EOS は、被験者が最終来院を完了した時点（治験薬の最終投与から8週間±7日後）と定義する。EOS 来院は、治験を早期に中止した被験者又は004試験への移行を拒否した被験者に対してのみ実施する。
EOP	End of period	EOP 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する。

3)　有効性

有効性の主要解析対象集団は、評価可能集団とした。症例数及び非盲検試験デザインを考慮し、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（2019年12月以降）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。

臨床的悪化に関する副次評価項目は、当初、安全性及び忍容性評価を目的としていたが、有効性評価項目として評価可能集団及び FAS を用いて解析した。

逐次検定手順を用いて第1種の過誤の確率を制御した。主要評価項目である VO_2 max を片側 α=0.10で検定し、有意であった場合は、副次評価項目である RV SV を片側 α=0.10で検定することとした。

4)　安全性

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び ADA とした。有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬最終投与8週（56日）後までに発現又は悪化した事象を集計に含めた。AESI として、血小板減少症、白血球減少症及び好中球減少症、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓を評価した。本試験において有害事象は MedDRA ver.25.0を使用して集計した。

2.7.6.3.1.3.2　結果

2.7.6.3.1.3.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

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。

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。

曝露期間

MK-7962の曝露期間の中央値は502日（範囲：86～803日）であり、MK-7962の投与回数の中央値は24回（3～34回）であった［CSR Table 14.1.5.1］。MK-7962の減量は8/21例、休薬は11/21例で実施された［CSR Table 14.1.5.2］。

ベースライン／人口統計学的特性

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[付録 2.7.6.3.1-19]。また、PAH の病因は、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]。本試験に組み入れられた被験者は全て WHO FCⅢ度であった。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［CSR Table 14.1.4.5.1］。

2.7.6.3.1.3.2.2　有効性

有効性については、主要解析対象として規定した評価可能集団を対象とした結果を示した。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［CSR 11 項］。

PAH 基礎治療に上乗せした MK-7962投与の End of Period 又は Month 12の有効性に関して、以下の結果が認められた。

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）。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）。

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とおりであり、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。RV SV の改善はいずれの時点でも認められなかった。

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

- PVR のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、End of Period では-230.281 (216.3682) dynes · sec/cm^5、Month 12では-180.160 (194.5108) dynes·sec/cm^5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。
- 6MWD のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、End of Period では66.35 (85.659) m、Month 12では98.63 (99.683) m 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。
- 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 (840.56) pg/mL であり、ベースラインからの改善が認められた。延長投与期（Month 12時点）の NT-proBNP のデータが得られた被験者は5例のみであり、結果の解釈は困難であった。
- WHO FC のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、End of Period では-0.76 (0.903)、Month 12では-1.06 (0.680)であり、主要投与期及び延長投与期を通して改善が継続していた。

2.7.6.3.1.3.2.3　安全性

MK-7962の投与を1回以上受けた21例において、主要投与期と延長投与期を併せた安全性の概要を[表 2.7.6.3.1-11]に示す。

表 2.7.6.3.1-11　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（002 試験）

Number of subjects with any	ACE-011 † (N=21) N (%)
Adverse event	21 (100.0)
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	21 (100.0)
TEAE related to treatment	9 (42.9)
TEAE of special interest (AESI)‡	5 (23.8)
Grade >=3 TEAE §	4 (19.0)
Grade >=3 related TEAE	0 (0.0)
Serious TEAE (SAE)	5 (23.8)
Serious related TEAE	0 (0.0)
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (4.8)
TEAE leading to study discontinuation	1 (4.8)
TEAEs leading to Death	0 (0.0)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; ACE-011 = MK-7962
† 被験者は、MK-7962の開始用量を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 で投与した。
‡ 特に関心のある有害事象（AESI）として、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓を評価した。
§ NCI CTCAE ver 4.03の Grade 分類をもとにした治験担当医師判定
CSR Table 14.3.1.1

- 有害事象は21/21例（100.0%）で報告された。主な有害事象（発現割合25%以上）は、四肢痛7例（33.3%）、鼻出血及び悪心各6例（28.6%）であった[付録 2.7.6.3.1-21]。Grade 3以上の有害事象が4例（19.0%）で報告されたが、その内訳は、低ナトリウム血症（Grade 4、重篤）及び血便排泄（Grade 3、重篤）1例、医療機器関連合併症（Grade 3、重篤）、医療機器リーク（Grade 3、非重篤）及び医療機器機能不良（Grade 3、非重篤）1例、血液量増加症（Grade 3、重篤）1例、並びに喀血（Grade 3、重篤）1例であった［CSR Table 14.3.1.4、16.2.7.1.3 項］。
- 副作用は9/21例（42.9%）で報告された。主な副作用（発現割合10%以上）は、赤血球増加症5例（23.8%）及び頭痛3例（14.3%）であった[付録 2.7.6.3.1-22]。Grade 3以上の副作用の報告はなかった［CSR Table 14.3.1.5］。
- 死亡は報告されなかった[表 2.7.6.3.1-11]。
- 重篤な有害事象は5例（23.8%）で報告されたが、2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった（医療機器関連合併症及び医療機器リーク、血便排泄、喀血、血液量増加症、低ナトリウム血症 各1例）［CSR Table 14.3.1.8、16.2.7.1.3 項］。また、重篤な副作用の報告はなかった[表 2.7.6.3.1-11]。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は1/21例で報告された尋常性白斑のみであった［CSR Table 14.3.1.10］。皮膚炎、蕁麻疹及びゴム過敏症の既往を有する当該被験者は、Day 220～315に頚部、腕及び足の複数箇所に非重篤で Grade 1の副作用と判定された皮膚色素脱失を発現したが、用量調整（休薬及び減量）をすることなく、MK-7962の投与を継続した。Day 315に頚部、腕及び足の尋常性白斑と診断され、それらに対する治療を開始した。Day 316の検査結果

に基づき非重篤、Grade 1の副作用と判定された白血球減少症及び好中球減少症のため、MK-7962の用量を0.3 mg/kg に減量したが、Day 335に0.7 mg/kg に増量した。Day 408に発現した胴体の尋常性白斑のため休薬、Day 467に発現した顔面の尋常性白斑のため MK-7962の投与を中止（いずれも非重篤で Grade 2の副作用）し、結果的に Day 398が MK-7962の最終投与となった。好中球減少症は Day 482に解消したが、白血球減少症及び投与中止に至った有害事象と判定された尋常性白斑（顔面）は当該被験者の試験中止時（Day 485）には未回復であった［CSR 16.2.7.2 項］。

- AESI［血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、並びに塞栓および血栓］は、5/21例（23.8%）で報告されたが（PT 血小板減少症、PT 白血球減少症、PT 肝酵素上昇、PT 不規則月経及び PT 血栓性静脈炎 各1例）、いずれも非重篤で、投与中止に至るものではなかった［CSR Table 14.3.1.13、16.2.7.1.2 項］。報告された AESI のうち、副作用と判定された事象は、PT 白血球減少症及び PT 血小板減少症 各1例であった［CSR Table 14.3.1.14］。薬物性肝障害に関する Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった［CSR Figure 14.3.4.9、Figure 14.3.4.9.1］。
- バイタルサイン［CSR Figure 14.3.4.2］及び心電図［CSR Table 14.3.6.2］に関して、ベースラインからの変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった。
- 治験薬投与開始後に ADA 陽性が3/21例で認められ、うち1例では中和抗体も認められた［CSR Table 14.3.7.2］。

2.7.6.3.1.3.3　結論

成人 PAH 患者（WHO FCⅢ度）を対象に、PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962を開始用量0.3 mg/kg、目標用量0.7 mg/kg で Q3W で皮下投与した場合、以下の結果が示された。

有効性

- End of Period 及び Month 12の VO_2 max は、ベースラインからの改善を示した。
- End of Period 及び Month 12の心臓 MRI による RV SV は、ベースラインからの改善を示さなかった。

また、以下の重要な有効性結果が得られた。

- End of Period 及び Month 12の VE/VCO_2 slope、mPAP、PVR、RAP、RV ESV、RV EDV、RV SVI、Ca-vO_2、仕事量及び RV mass はベースラインからの改善を示した。
- End of Period の6MWD、NT-proBNP 及び WHO FC はベースラインからの改善を示した。また、Month 12の6MWD 及び WHO FC はベースラインからの改善を示した。

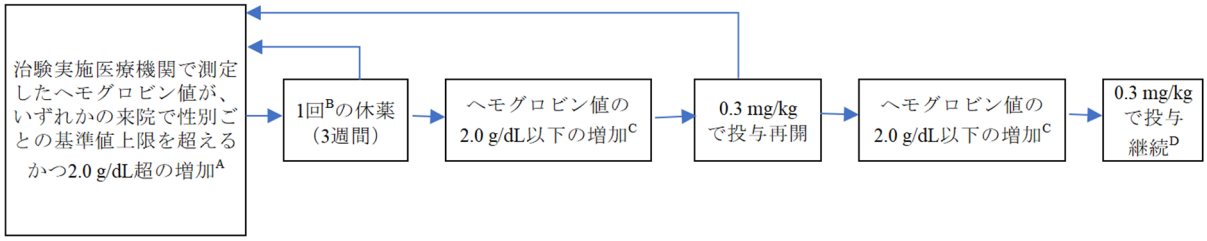
安全性

- PAH 基礎治療に上乗せした際の MK-7962の忍容性は概して良好であった。

2.7.6.3.1.3.4　　付録

付録 2.7.6.3.1-18　MK-7962 の用量調整ガイドライン（002 試験）

1）　ヘモグロビン増加による休薬、減量、投与中止に関するガイドライン



A：前回来院時の投与前ヘモグロビン値と比較

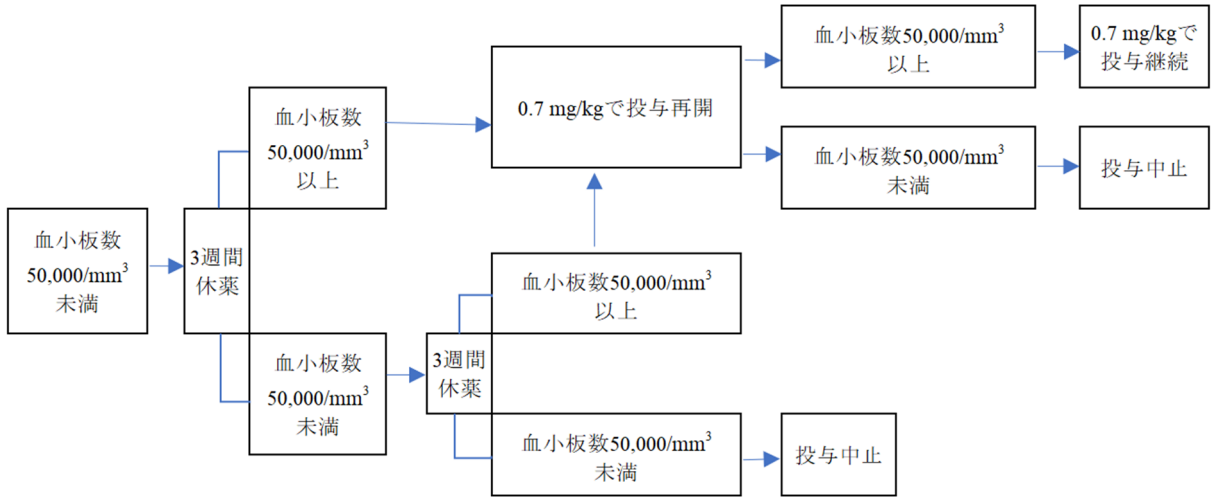
B：最大3回の休薬が許容される。4回目の休薬が求められる場合、投与中止する。

C：ヘモグロビン値が性別ごとの基準値上限を超えているか否かは問わない。

D：ヘモグロビン値のベースラインからの増加が4.0 g/dLを超える場合は、治験依頼者に相談し、投与中止を検討する。

注）ヘモグロビン値が投与可能な値に戻った時点で、次のサイクルで投与を再開するか、最初のサイクルの場合は3週間の休薬期間を設けて投与を再開する。

2）　血小板数減少による休薬、減量、投与中止に関するガイドライン



- 休薬及び減量は、治験担当医師の評価に基づき、安全性上の理由からいつでも実施することができ、用量調整ガイドラインに限定されるものではない。
- 試験期間中、休薬は最大3回、減量は最大2回許容される。4回目の休薬又は3回目の減量が必要な場合、治験薬の投与を中止する。

MK-7962開始用量	1回目の減量時の用量	2回目の減量時の用量	3回目の減量が必要な場合、治験薬の投与を中止
0.3 mg/kg	0.1 mg/kg	0.05 mg/kg	
0.7 mg/kg	0.3 mg/kg	0.1 mg/kg	

- 特定の状況に対する用量調整ガイドラインの適用の可否については、治験依頼者に問い合わせる。
- 治験薬投与日又はその前日に採取した血液検体を用いてヘモグロビン値を測定する。血液学的検査の結果は、治験薬の投与前に評価する。
- ヘモグロビン値のベースラインからの上昇が4.0 g/dL を超える場合は、治験依頼者に相談し、治験薬の投与中

止を検討する。

- 治験薬と関連のない有害事象により減量した場合、当該有害事象の回復後には治験薬を増量できる。ヘモグロビン増加により減量した被験者では、治験薬投与のある来院で連続2回ヘモグロビン値が安定しており、かつ基準値上限を超えていないことが示された後に、再度増量することが可能である。

付録 2.7.6.3.1-19 被験者の内訳及びベースライン／人口統計学的特性（FAS）（002 試験）

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 1 of 2

Table 14.1.4.1
Demographics and Baseline Characteristics
Full Analysis Set

	ACE-011 (N=21)
Age (years)	
n	21
Mean (SD)	45.3 (15.06)
Median	44.0
Min, Max	21, 70
Age Group (years), n (%)	
18 to <45	11 (52.4)
45 to <65	6 (28.6)
65 to <75	4 (19.0)
>=75	0 (0.0)
Sex, n (%)	
Male	4 (19.0)
Female	17 (81.0)
Race, n (%)	
White	17 (81.0)
Black or African American	0 (0.0)
Asian	2 (9.5)
American Indian or Alaska Native	1 (4.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (4.8)
Other	0 (0.0)

SD=Standard deviation; Min=Minimum; Max=Maximum, cm=centimeters, kg=kilograms, m=meters, BMI=body mass index.
[a] Body Mass Index = Weight in kg / (Height in m)^2.

program: tdemo.sas output: T14-01-04-01-DEMO 13JUN22 11:47

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 2 of 2

Table 14.1.4.1
Demographics and Baseline Characteristics
Full Analysis Set

	ACE-011 (N=21)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	6 (28.6)
Not Hispanic or Latino	15 (71.4)
Not Reported	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)
Height (cm)	
n	21
Mean (SD)	165.57 (9.566)
Median	162.60
Min, Max	152.4, 181.6
Weight (kg)	
n	21
Mean (SD)	76.95 (16.807)
Median	81.10
Min, Max	47.9, 108.0
BMI(kg/m^2) [a]	
n	21
Mean (SD)	27.87 (4.576)
Median	28.37
Min, Max	17.6, 33.8

SD=Standard deviation; Min=Minimum; Max=Maximum, cm=centimeters, kg=kilograms, m=meters, BMI=body mass index.
[a] Body Mass Index = Weight in kg / (Height in m)^2.

program: tdemo.sas output: T14-01-04-01-DEMO 13JUN22 11:47

Confidential

ACE-011: MK-7962
CSR Table 14.1.4.1

Confidential

付録 2.7.6.3.1-20 PAH に関連する病歴（FAS）（002 試験）

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 1 of 1

Table 14.1.4.3
Disease History Associated to PAH
Full Analysis Set

	ACE-011 (N=21)
Length of time since PAH diagnosis (years) [1]	
n	21
Mean (SD)	6.00 (4.244)
Median	5.02
Min, Max	0.6, 15.0
WHO Diagnostic pulmonary hypertension Group I: PAH, n (%)	
Idiopathic PAH	14 (66.7)
Heritable PAH	1 (4.8)
Drug or toxin-induced PAH	0 (0.0)
PAH associated with connective tissue disease	6 (28.6)
PAH associated with simple, congenital systemic-to-pulmonary shunts at least 1 year following shunt repair	0 (0.0)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
[1] Length of time in years is calculated from the date of diagnosis of PAH to treatment start date + 1, divided by 365.25. Partial diagnosis dates will be imputed as follows: if month is unknown set to January, if day is unknown then set to the first of the month; if both month and day are unknown then set to June 15; if year is unknown then do not impute.

program: tdh.sas output: T14-01-04-03-DH 13JUN22 11:47

ACE-011: MK-7962
CSR Table 14.1.4.3

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-21 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（002 試験）

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 1 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
Total number of subjects with events	21 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (66.7)
胸痛	4 (19.0)
疲労	4 (19.0)
医療機器関連合併症	3 (14.3)
末梢腫脹	3 (14.3)
末梢性浮腫	2 (9.5)
疼痛	2 (9.5)
カテーテル留置部位分泌物	1 (4.8)
カテーテル留置部位炎症	1 (4.8)
カテーテル留置部位疼痛	1 (4.8)
胸部不快感	1 (4.8)
全身性浮腫	1 (4.8)
注入部位疼痛	1 (4.8)
注射部位発疹	1 (4.8)
発熱	1 (4.8)
顔面腫脹	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 2 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (61.9)
鼻出血	6 (28.6)
咳嗽	4 (19.0)
呼吸困難	3 (14.3)
鼻閉	3 (14.3)
喀血	2 (9.5)
低酸素症	2 (9.5)
気管支拡張症	1 (4.8)
慢性閉塞性肺疾患	1 (4.8)
労作性呼吸困難	1 (4.8)
鼻中隔弯曲	1 (4.8)
胸水	1 (4.8)
鼻漏	1 (4.8)
副鼻腔うっ血	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 3 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
胃腸障害	12 (57.1)
悪心	6 (28.6)
下痢	3 (14.3)
嘔吐	3 (14.3)
歯肉出血	2 (9.5)
腹部膨満	1 (4.8)
バレット食道	1 (4.8)
便秘	1 (4.8)
消化不良	1 (4.8)
胃食道逆流性疾患	1 (4.8)
血便排泄	1 (4.8)
口の感覚鈍麻	1 (4.8)
口腔腫脹	1 (4.8)
直腸出血	1 (4.8)
舌腫脹	1 (4.8)
埋伏歯	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 4 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
感染症および寄生虫症	11 (52.4)
帯状疱疹	3 (14.3)
上気道感染	3 (14.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (9.5)
蜂巣炎	2 (9.5)
尿路感染	2 (9.5)
四肢膿瘍	1 (4.8)
慢性副鼻腔炎	1 (4.8)
毛包炎	1 (4.8)
胃腸炎	1 (4.8)
麦粒腫	1 (4.8)
注射部位感染	1 (4.8)
鼻膿瘍	1 (4.8)
肺炎	1 (4.8)
外陰部腟カンジダ症	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

C Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 5 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (52.4)
四肢痛	7 (33.3)
関節痛	3 (14.3)
背部痛	2 (9.5)
顎痛	2 (9.5)
関節炎	1 (4.8)
骨喪失	1 (4.8)
線維筋痛	1 (4.8)
顎骨嚢胞	1 (4.8)
関節硬直	1 (4.8)
筋骨格系胸痛	1 (4.8)
筋膜疼痛症候群	1 (4.8)
頚部痛	1 (4.8)
関節リウマチ	1 (4.8)
側弯症	1 (4.8)
変形性脊椎症	1 (4.8)
全身性エリテマトーデス	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

C Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 6 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
神経系障害	9 (42.9)
頭痛	5 (23.8)
浮動性めまい	3 (14.3)
片頭痛	2 (9.5)
自律神経失調	1 (4.8)
体位性めまい	1 (4.8)
感覚鈍麻	1 (4.8)
傾眠	1 (4.8)
失神	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 7 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
皮膚および皮下組織障害	9 (42.9)
発疹	3 (14.3)
尋常性白斑	2 (9.5)
嚢胞性ざ瘡	1 (4.8)
光線角化症	1 (4.8)
冷汗	1 (4.8)
汗腺炎	1 (4.8)
白斑	1 (4.8)
網状皮斑	1 (4.8)
酒さ	1 (4.8)
皮膚色素脱失	1 (4.8)
皮膚色素減少	1 (4.8)
皮膚病変の炎症	1 (4.8)
日光皮膚炎	1 (4.8)
蕁麻疹	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

C Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 8 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
血液およびリンパ系障害	8 (38.1)
赤血球増加症	5 (23.8)
貧血	1 (4.8)
白血球減少症	1 (4.8)
好中球増加症	1 (4.8)
血小板減少症	1 (4.8)
代謝および栄養障害	7 (33.3)
痛風	2 (9.5)
食欲亢進	2 (9.5)
食欲減退	1 (4.8)
血液量増加症	1 (4.8)
低カリウム血症	1 (4.8)
低ナトリウム血症	1 (4.8)
ビタミンD欠乏	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 9 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
臨床検査	6 (28.6)
ヘマトクリット減少	1 (4.8)
ヘモグロビン減少	1 (4.8)
ヘモグロビン増加	1 (4.8)
心拍数増加	1 (4.8)
肝酵素上昇	1 (4.8)
乳房撮影異常	1 (4.8)
体重増加	1 (4.8)
血管障害	5 (23.8)
潮紅	2 (9.5)
低血圧	1 (4.8)
蒼白	1 (4.8)
血栓性静脈炎	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

C Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 10 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
眼障害	4 (19.0)
眼瞼炎	1 (4.8)
緑内障	1 (4.8)
流涙増加	1 (4.8)
ぶどう膜炎	1 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (19.0)
挫傷	2 (9.5)
節足動物刺傷	1 (4.8)
滑液包損傷	1 (4.8)
伝染病曝露	1 (4.8)
生殖系および乳房障害	4 (19.0)
女性化乳房	2 (9.5)
月経中間期出血	1 (4.8)
不規則月経	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 11 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
心臓障害	2 (9.5)
徐脈	1 (4.8)
動悸	1 (4.8)
耳および迷路障害	2 (9.5)
片耳難聴	1 (4.8)
耳不快感	1 (4.8)
耳痛	1 (4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (9.5)
ナックルパッド	1 (4.8)
皮膚の新生物	1 (4.8)
扁平上皮癌	1 (4.8)
製品の問題	2 (9.5)
医療機器リーク	2 (9.5)
医療機器機能不良	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 12 of 12

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
内分泌障害	1 (4.8)
副甲状腺機能亢進症	1 (4.8)
免疫系障害	1 (4.8)
薬物過敏症	1 (4.8)
精神障害	1 (4.8)
抑うつ気分	1 (4.8)
腎および尿路障害	1 (4.8)
緊張性膀胱	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteae.sas output: T14-03-01-02-TEAE 13JUN22 11:48

ACE-011: MK-7962、TEAE：治験薬の初回投与から最終投与56日（8週）後までに発現した事象を集計対象に含む
CSR Table 14.3.1.2

Confidential

付録 2.7.6.3.1-22 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（002 試験）

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 1 of 2

Table 14.3.1.3
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
Total number of subjects with events	9 (42.9)
血液およびリンパ系障害	7 (33.3)
赤血球増加症	5 (23.8)
白血球減少症	1 (4.8)
好中球増加症	1 (4.8)
血小板減少症	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19.0)
疲労	2 (9.5)
注入部位疼痛	1 (4.8)
注射部位発疹	1 (4.8)
疼痛	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (19.0)
尋常性白斑	2 (9.5)
白斑	1 (4.8)
網状皮斑	1 (4.8)
発疹	1 (4.8)
皮膚色素脱失	1 (4.8)
神経系障害	3 (14.3)
頭痛	3 (14.3)

血管障害	2 (9.5)
潮紅	2 (9.5)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteaerel.sas output: T14-03-01-03-TEAEREL 13JUN22 11:48

Confidential

Acceleron Pharma Inc.
Protocol: A011-10 Final CSR Lock Data 19Apr2022 Page 2 of 2

Table 14.3.1.3
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) Related to Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ACE-011 (N=21) n (%)
胃腸障害	1 (4.8)
下痢	1 (4.8)
臨床検査	1 (4.8)
ヘモグロビン増加	1 (4.8)
代謝および栄養障害	1 (4.8)
食欲亢進	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8)
鼻出血	1 (4.8)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0

program: tteaerel.sas output: T14-03-01-03-TEAEREL 13JUN22 11:48

ACE-011: MK-7962、TEAE：治験薬の初回投与から最終投与56日（8週）後までに発現した事象を集計対象に含む
CSR Table 14.3.1.3

Confidential

2.7.6.3.1.4　非日本人成人患者の PAH 治療における MK-7962の長期間の有効性及び安全性を評価する非盲検、追跡調査試験（004試験）［参考資料］

004試験（別名：A011-12試験、SOTERIA 試験）の試験計画概要を以下に示す[5.3.5.2.2: P004PRT]。004試験は、PAH 患者対象の MK-7962の海外第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験（親試験）を完了した適格被験者を組み入れ、MK-7962の長期間の有効性及び安全性を評価する追跡調査試験である。MK-7962の本邦での製造販売承認申請時点では、親試験からの004試験への被験者移行並びに004試験での MK-7962投与が継続中であり、正式な CSR は作成していないが、004試験に移行した被験者について以下のカットオフ時点までの情報を、親試験における投与群からの累積安全性データとして安全性併合解析（併合解析 B：001試験、002試験、003試験及び004試験の MK-7962投与例の MK-7962投与期間）の結果として[2.7.4 項]の各項で示した。

- 003試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時点（2022年8月26日）までに利用可能な安全性データ：[5.3.5.3.5: ISS]における集計結果、
- 003試験終了時解析のためのデータカットオフ時点（2022年12月6日）までに利用可能な安全性データ：[5.3.5.3.6: SUR1] [5.3.5.3.7: SUR1_N]における集計結果
- 003試験終了時のデータカットオフの48週後／11ヵ月後（2023年11月8日）までに利用可能な安全性データ：[5.3.5.3.8: SUR2] [5.3.5.3.9: SUR2_N]における集計結果

なお、004試験には、001試験、002試験及び003試験以外の PAH 患者を対象とした海外臨床試験を完了した適格被験者の移行も許容されているが、上記のいずれのデータカットオフ時点では、これら3試験から移行した被験者のみが含まれる。

2.7.6.3.1.4.1　試験の概要

治験実施計画書標題

PAH 治療のために PAH 基礎治療に MK-7962を上乗せ投与した際の MK-7962の影響を評価する非盲検、長期追跡調査試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

PAH

実施医療機関

185施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、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、ポルトガル、セルビア、韓国、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、イギリス、アメリカ）

治験期間

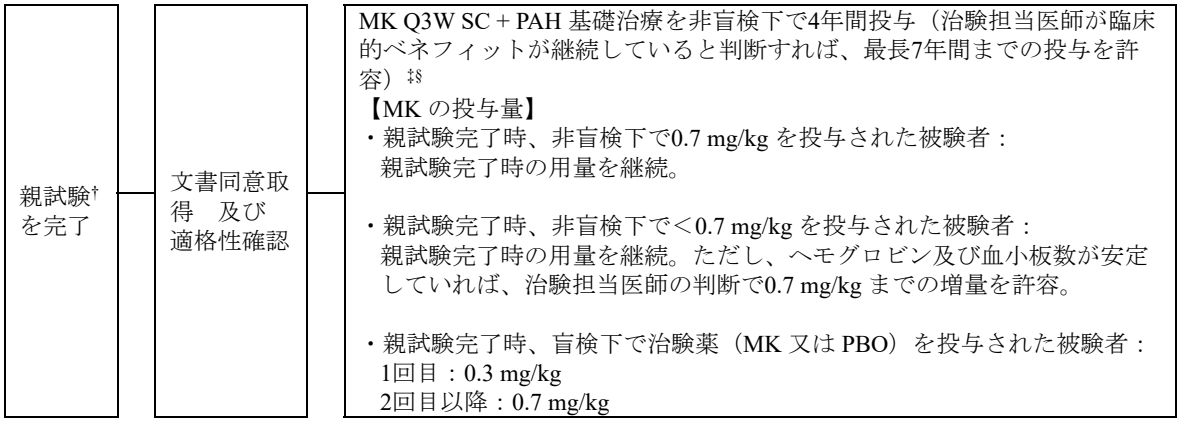
2021年5月12日（最初の被験者が親試験から移行した時点）から最長7年間（実施中）

試験デザイン、用法及び用量

PAH 患者対象の MK-7962の海外第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験を完了した適格被験者を組み入れる、MK-7962の長期間の有効性及び安全性を評価するための非盲検、追跡調査試験である。試験期間は最長7年間を予定しており、被験者は、PAH に対する基礎治療に上乗せして、親試験終了時の治験薬の投与内容に基づき、MK-7962を Q3W で皮下投与する（非盲検投与期間は4年間。ただし、治験担当医師が臨床的ベネフィットが継続していると判断すれば、最長7年間までの投与を許容）[図 2.7.6.3.1-4]。親試験での治験薬の割付内容が盲検状態のまま004試験に移行した被験者（003試験から移行する被験者）は、MK-7962の開始用量0.3 mg/kg を投与後、目標用量0.7 mg/kg を投与する。親試験での治験薬の割付内容が非盲検の状態で004試験に移行した被験者は、親試験からのMK-7962の用量を継続して投与する。いずれの親試験からの移行例でも、用量調整ガイドライン[付録 2.7.6.3.1-23] [付録 2.7.6.3.1-24]に基づき、治験薬（MK-7962）の用量を増減する。

004試験移行後に治験実施医療機関への来院が少なくとも5回連続で完了し、治験実施医療機関で測定したヘモグロビン値及び血小板数が連続する3回の来院で安定している被験者は、治験担当医師が適格と判断した場合に Week 12/Visit 6以降、自宅での自己投与を開始できることとした。治験担当医師が自己投与を適格と判定し、被験者が自宅での自己投与を選択した場合は、最大3回投与分の治験薬の処方を Week 9/Visit 5以降に受けることができた。自宅での自己投与の際は、そのたびに、治験実施医療機関担当者が、治験薬の適切な保管及び投与、併用薬、有害事象の発現状況、医療過誤、被験者以外への治験薬の曝露、治験薬に対する質問について電話で被験者に確認することとした。また、自宅での自己投与を選択した被験者は、約3ヵ月毎に治験実施医療機関を来院し、治験薬の残薬の確認及び、規定された項目の評価を受け、適格な場合は、次の来院まで、最大3回投与分の治験薬の処方を受けることとした。

図 2.7.6.3.1-4 試験デザイン（004 試験）



† 非日本人成人 PAH 患者対象の海外 MK-7962第II相及び第III相試験
‡ 004試験期間中は、用量調整ガイドライン[付録 2.7.6.3.1-23] [付録 2.7.6.3.1-24]に基づき、MK-7962の用量を増減することとした
§ 004試験移行後に5回以上の連続した来院を完了し、治験実施医療機関で測定したヘモグロビン値及び血小板数が3回連続した来院で安定しており、かつ、治験薬の自己投与に関する所定のトレーニングを受けた被験者（治験担当医師の監督下、治験実施医療機関で自己投与を行ったものを含む）は、治験担当医師が適格と判断した場合は、Week 12/Visit 6以降に自宅での自己投与を開始できることとした。自宅での自己投与を選択した被験者は、約3ヵ月毎に治験実施医療機関を来院し、治験薬の残薬の確認及び、規定された項目の評価を受け、適格な場合は、最大3回投与分の治験薬の処方を受けることとした。治験担当医師が自宅での自己投与は適格と判定したが、自宅での自己投与を選択しなかった被験者、並びに治験担当医師が自宅での自己投与を不適格と判定した被験者は、治験実施医療機関で治験薬の投与及び規定された項目の評価を受けることとした。
MK：MK-7962、Q3W：3週間間隔、SC：皮下投与
004試験の治験実施計画書改訂4版[5.3.5.2.2: P004PRT] Figure 1

主な選択基準

- PAH 患者対象の MK-7962の海外第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験（親試験）で規定した試験要件を完了し、004試験への移行について文書同意を取得した被験者
- 妊娠可能な女性被験者では、
  - ✓ 治験薬初回投与前の妊娠検査で陰性を確認した
  - ✓ 治験薬初回投与28日間以上前から試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、適切な避妊規定を遵守すること並びに授乳、献血、卵及び卵子の提供を避けることに同意した
- 男性被験者では、試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、妊婦又は妊娠可能な女性と性的接触をする場合に適切な避妊規定を遵守すること、並びに献血及び精子の提供を避けることに同意した

なお、親試験の完了から004試験開始までに連続する4回の投与期間以上の間隔がある被験者、親試験の期間中に発現した MK-7962との関連ありと判定された重篤な有害事象が継続中の被験者は除外とすることとした。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
成人 PAH 患者を対象に PHA 基礎治療に MK-7962を上乗せ投与した際の長期間の安全性及び忍容性を評価する	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、免疫原性及び心電図
副次	
親試験で MK-7962又はプラセボを投与された被験者を追跡し、効果の持続を評価する	6MWD、NT-proBNP、WHO FC、PVR、全生存期間、簡易 French Risk Score

統計計画及び解析

1）解析対象集団

有効性及び安全性評価解析対象集団として FAS（本試験に組み入れられ、MK-7962の投与を1回以上受けた全ての被験者）を用いることとした。

2）004試験としてのベースライン値

親試験で被験者が投与された治験薬にかかわらず、一般に、評価するパラメータ又は個々の被験者により利用可能なデータに応じて、親試験の EOT 評価又は本試験の初回投与来院／Visit 1評価（治験薬投与前）のいずれかのデータを004試験のベースライン値とすることとした。

3）安全性

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性及び心電図とした。AESI として毛細血管拡張症を評価することとした。

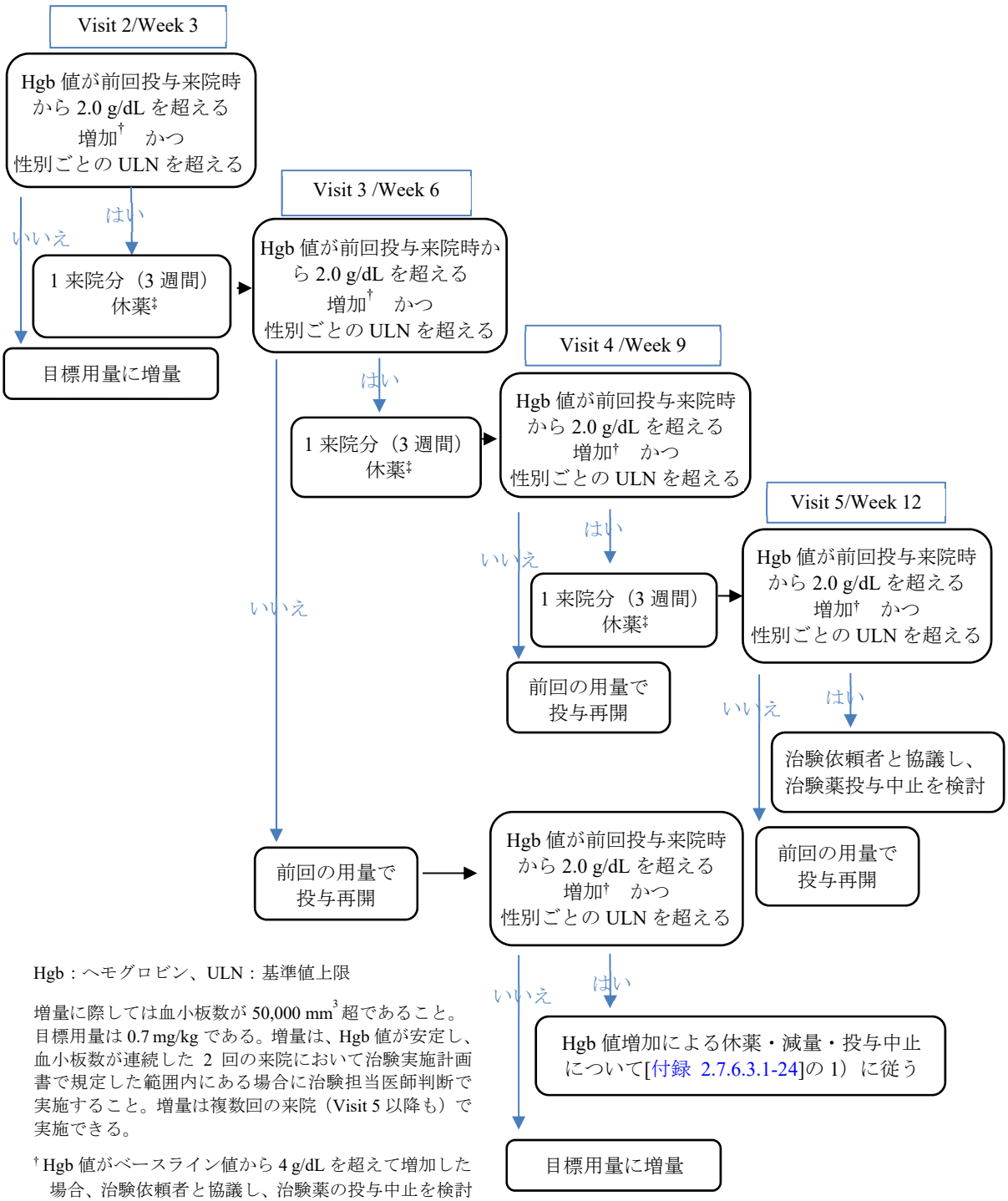
有害事象の評価期間は、治験薬の初回投与以降、最終投与8週後までとした。有害事象は、集計時点で利用可能なバージョンの MedDRA 用語を使用して集計することとした。有害事象の程度は、治験担当医師が軽度、中等度、重度の3段階のいずれかに判定することとした。

4）有効性

6MWD、NT-proBNP 及び PVR のそれぞれについてはベースラインからの変化量、WHO FC の改善又は維持された被験者の割合、簡易 French Risk Score による低リスクスコアを維持又は達成した被験者の割合を、規定した評価時点で評価することとした。また、全生存期間（個々の被験者の親試験における MK-7962初回投与から004試験における死亡日までの期間）を評価することとした。

2.7.6.3.1.4.2　　付録

付録 2.7.6.3.1-23　MK-7962 目標用量（0.7 mg/kg）への増量に関するガイドライン（004 試験）



Hgb：ヘモグロビン、ULN：基準値上限

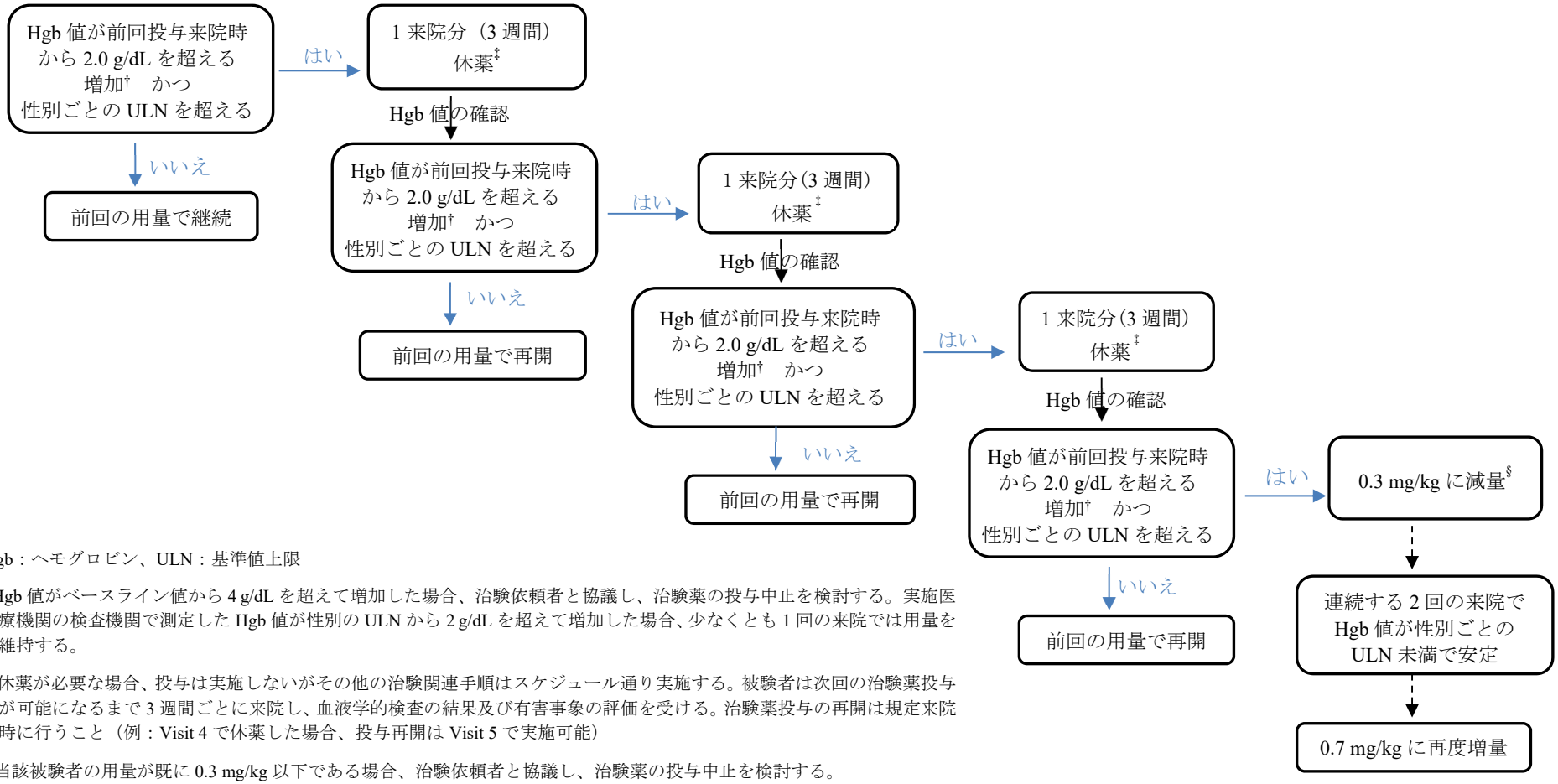
増量に際しては血小板数が 50,000 mm^3 超であること。目標用量は 0.7 mg/kg である。増量は、Hgb 値が安定し、血小板数が連続した 2 回の来院において治験実施計画書で規定した範囲内にある場合に治験担当医師判断で実施すること。増量は複数回の来院（Visit 5 以降も）で実施できる。

† Hgb 値がベースライン値から 4 g/dL を超えて増加した場合、治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。実施医療機関の検査機関で測定した Hgb 値が性別の ULN から 2g/dL を超えて増加した場合、少なくとも 1 回の来院では用量を維持し、治験依頼者と協議する。

‡ 休薬が必要な場合、投与は実施しないがその他の治験関連手順はスケジュール通り実施する。被験者は次回の治験薬投与が可能になるまで 3 週間ごとに来院し、血液学的検査の結果及び有害事象の評価を受ける。治験薬投与の再開は規定来院時に行うこと（例：Visit 4 で休薬した場合、投与再開は Visit 5 で実施可能）。

付録 2.7.6.3.1-24　MK-7962 の用量調整ガイドライン（004 試験）

1）　ヘモグロビン増加による用量調整に関するガイドライン



Hgb：ヘモグロビン、ULN：基準値上限

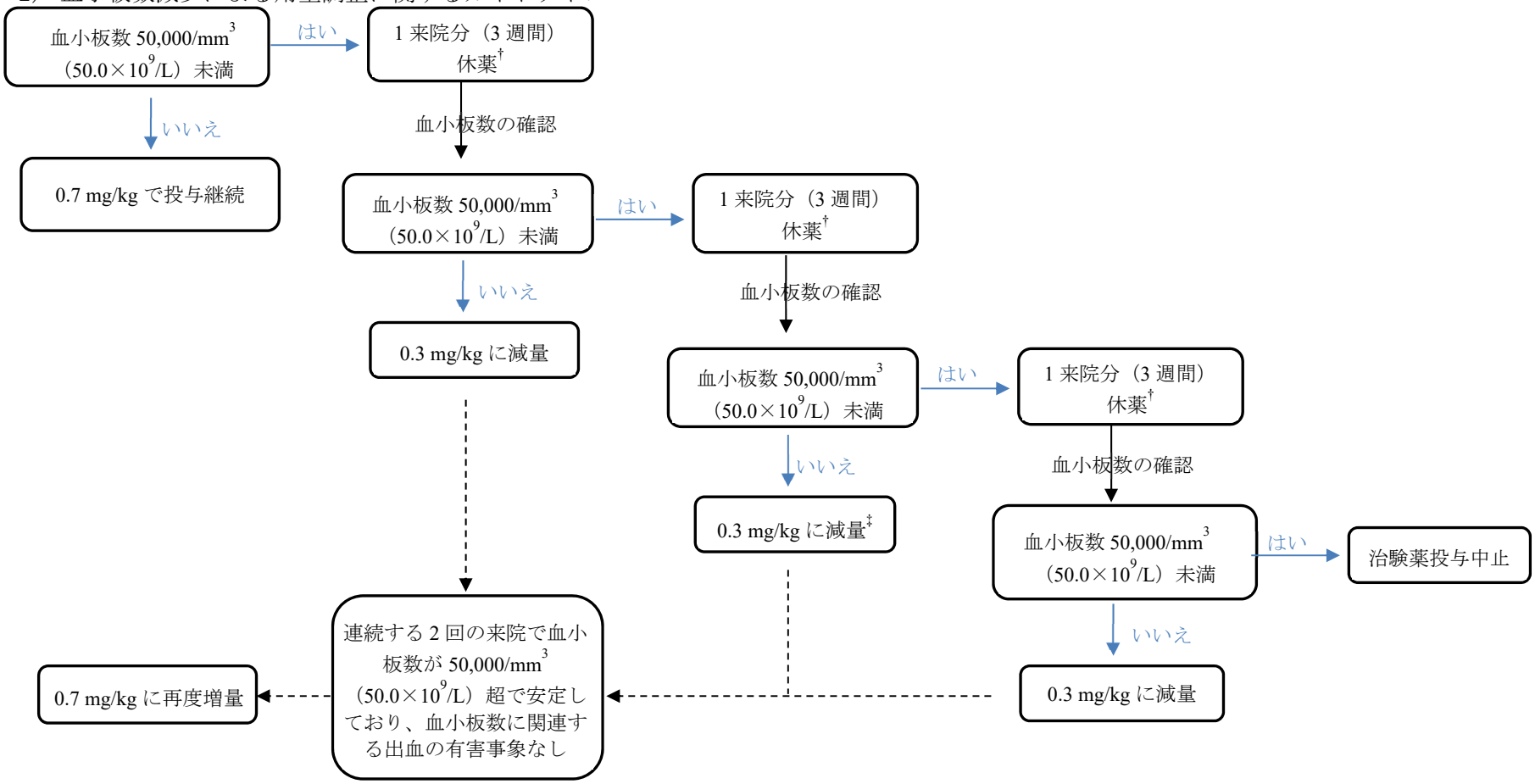
† Hgb 値がベースライン値から 4 g/dL を超えて増加した場合、治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。実施医療機関の検査機関で測定した Hgb 値が性別の ULN から 2 g/dL を超えて増加した場合、少なくとも 1 回の来院では用量を維持する。

‡ 休薬が必要な場合、投与は実施しないがその他の治験関連手順はスケジュール通り実施する。被験者は次回の治験薬投与が可能になるまで 3 週間ごとに来院し、血液学的検査の結果及び有害事象の評価を受ける。治験薬投与の再開は規定来院時に行うこと（例：Visit 4 で休薬した場合、投与再開は Visit 5 で実施可能）

§ 当該被験者の用量が既に 0.3 mg/kg 以下である場合、治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。

Confidential

2）　血小板数減少による用量調整に関するガイドライン



† 休薬が必要な場合、投与は実施しないがその他の治験関連手順はスケジュール通り実施する。被験者は次回の治験薬投与が可能になるまで 3 週間ごとに来院し、血液学的検査の結果及び有害事象の評価を受ける。治験薬投与の再開は規定来院時に行うこと（例：Visit 4 で休薬した場合、投与再開は Visit 5 で実施可能）。

Confidential

3）毛細血管拡張症による用量調整に関するガイドライン

中等度以上の毛細血管拡張症を新たに発現した被験者、又は毛細血管拡張症の程度が軽度から中等度に悪化した被験者では、当該事象発現時に治験薬0.7 mg/kg を投与中の場合は治験薬を1回休薬、0.3 mg/kg を投与中の場合は治験薬を連続3回休薬する。この休薬期間に毛細血管拡張症の悪化が認められなかった場合、治験薬の投与を0.3 mg/kg の用量で再開することができる。休薬期間に毛細血管拡張症の悪化が認められた場合、治験担当医師は治験依頼者と協議し、当該被験者のベネフィット・リスクを評価すること。有害事象を伴わない軽度の皮膚毛細血管拡張症の場合、用量変更は推奨されない。毛細血管拡張症の事象により用量を減量した被験者では、当該事象が完全に回復した場合にのみ、用量を0.7 mg/kg に再度増量することができる。

4）治験薬と関連のない有害事象による用量調整に関するガイドライン

治験薬と関連のない有害事象により減量した被験者では、有害事象の回復後に用量を再度増量することが可能である。

2.7.6.3.1.5　日本人成人の PAH 治療における MK-7962の有効性及び安全性を評価する非無作為化、非対照、非盲検試験（020試験）［評価資料］

020試験の有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時（2024年3月12日）までに利用可能なデータをまとめた CSR[5.3.5.2.3: P020V01]の概要を以下に示す。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詳細を[5.3.5.2.4: P020_Stat_report]に、有効性評価の概要を[2.7.3 項]に、安全性評価の概要を[2.7.4 項]にそれぞれ示す。

2.7.6.3.1.5.1　試験の概要

治験実施計画書標題

日本人の肺動脈性肺高血圧症患者を対象として、基礎治療に MK-7962（Sotatercept）を上乗せ投与した際の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、非無作為化、非対照、非盲検試験

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

PAH

実施医療機関

17施設（日本）

治験期間

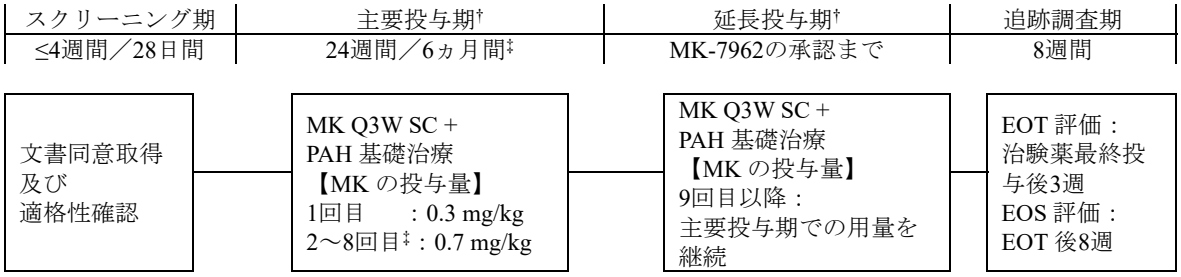
2023年5月10日～継続中（有効性の主要な解析のためのデータカットオフ日：2024年3月12日）

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、スクリーニング期（最長4週間／28日間）、主要投与期（24週間／6ヵ月間）、延長投与期（MK-7962が日本で承認されるまで、又は全ての被験者が試験を中止するまで）及び追跡調査期（8週間）から構成された[図 2.7.6.3.1-5]。目標症例数は WHO FC Ⅱ度又はⅢ度の被験者35例以上とし、PAH 基礎治療としてプロスタサイクリン注射剤を使用している被験者の割合は WHO FC Ⅱ度又はⅢ度の被験者の約50%を超えないこととした。組入れ基準に合致した被験者は、PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962を Q3W で皮下投与することとした。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 で投与した。24週間の主要投与期を完了した被験者は、延長投与期に移行可能であった。いずれの投与期でも、MK-7962の用量調整ガイドライン[付録 2.7.6.3.1-25] [付録 2.7.6.3.1-26]に基づき、MK-7962の投与量を調整することとした。

主要投与期及び延長投与期に治験薬投与を中止した被験者は、EOT 後8週間の追跡調査を実施することとした。

図 2.7.6.3.1-5 試験デザイン（020 試験）



† いずれの投与期でも、用量調整ガイドライン[付録 2.7.6.3.1-25] [付録 2.7.6.3.1-26]に基づき、MK-7962の用量を増減することとした。
‡ Week 24の治験薬投与前までを主要投与期のデータとして扱うこととした。

MK：MK-7962、Q3W：3週間間隔、SC：皮下投与、EOT：治験薬投与終了時、EOS：試験終了時
[5.3.5.2.3: P020V01] Figure 9-1

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意を取得した18歳以上の男女
- スクリーニング前に診断時の RHC の記録があり、WHO PH 臨床分類の第1群のうち以下のいずれかに該当する PAH と確定診断された

1) 特発性 PAH
2) 遺伝性 PAH
3) 薬物・毒物誘発性 PAH
4) 結合組織病に伴う PAH
5) 修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH

- WHO FC Ⅰ度に分類される PAH 又は WHO FC Ⅱ～Ⅳ度に分類される症候性 PAH
- スクリーニング期間中に実施したベースラインの RHC 検査で PVR が5 Wood unit（400 dyn･sec/cm^5）以上
- スクリーニング期間中に2回測定した6分間歩行距離（6MWD）がいずれも150 m 以上500 m 以下、かつそれらの差が大きい方の値の15%以内である
- スクリーニングの90日以上前から一定用量の PAH の基礎治療を受けている
- 妊娠可能な女性被験者では、
  - 治験薬初回投与前24時間以内の妊娠検査で陰性を確認した
  - 治験薬投与期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、適切な避妊規定を遵守すること並びに授乳、献血、卵及び卵子の提供を避けることに同意した
- 男性被験者では、治験薬投与期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、妊婦又は妊娠可能な女性と性的接触をする場合に適切な避妊規定を遵守すること、並びに献血及び精子の提供を避けることに同意した

目的及び評価項目

PAH 基礎治療に上乗せして MK-7962投与を受けた PAH 患者を対象に、以下を目的として各評

価項目を評価した。

目的	評価項目
主要	
Week 24の PVR の低下を指標として、MK-7962の有効性を評価する	PVR
MK-7962の安全性及び忍容性を評価する	有害事象 治験薬の投与中止に至った有害事象
副次	
Week 24の6MWD の改善を指標として、MK-7962の有効性を評価する	6MWD
Week 24の機能的改善を指標として、MK-7962の有効性を評価する	WHO FC
Week 24の予後バイオマーカーを指標として、MK-7962の有効性を評価する	NT-proBNP

統計計画及び解析

有効性の主要な解析を、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実施した。全ての解析は、ベースラインでの WHO FC ごと［(1) WHO FC Ⅱ度又はⅢ度、(2) WHO FC Ⅰ度、(3) WHO FCⅣ度］に分けて実施し、注目すべき主要な対象集団は WHO FC Ⅱ度及びⅢ度の被験者集団とすることとした。

全ての被験者が Week 54を完了、又は Week 54時より前に中止した時点で追加の解析を実施し、一部の有効性及び安全性の結果を得ることとした。また、試験終了時解析を、延長投与期の終了後に実施することとした。有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時点での統計計画及び解析について、以下に記載する。

1)　解析対象集団

解析対象集団		定義
有効性解析対象集団	FAS	治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者
安全性解析対象集団	APaT	治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者

2)　有効性

有効性評価の解析対象集団は FAS とした。有効性の主要な評価時点は Week 24とした。

Week 24の PVR のベースラインからの変化量は、Hodges-Lehmann 法に基づく位置パラメータの推定値及び95%信頼区間を算出した。Week 24の6MWD のベースラインからの変化量及び NT-proBNP のベースラインからの変化量を、PVR と同様に算出した。Week 24に WHO FC の改善が認められた被験者の割合、及び Clopper and Pearson 法に基づく95%信頼区間を算出した。

3）　安全性

安全性評価の解析対象集団は APaT とした。安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性及び心電図とし、主要投与期及び主要投与期と延長投与期の累積期間について評価した。治験薬投与開始以降、治験薬最終投与8週間後までに生じた全ての有害事象を集計に含めた。特に関心のある有害事象（AESI）として、毛細血管拡張症を評価した。また、その他の注目すべき有害事象として、ヘモグロビン増加、免疫原性関連事象、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、胚・胎児毒性、肝毒性、心臓事象、塞栓および血栓、腎毒性、出血事象、血圧上昇、並びに FSH 抑制を評価した。なお、020試験におけるその他の注目すべき事象の定義と、海外試験003試験[2.7.6.3.1.2.1 項]の安全性解析における AEOI の定義が同一であることを加味し、[2.7.6.3.1.5.2.3 項]では、020試験におけるその他の注目すべき事象を AEOI と表記する。その他、注目すべき事象（ECI）として、潜在的薬物性肝障害（AST 又は ALT が ULN の3倍以上の上昇かつ総ビリルビン値が ULN の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が ULN の2倍未満の事象）を評価した。

本試験において有害事象は MedDRA ver.27.0を使用して集計した。有害事象の程度は、治験担当医師が軽度、中等度、重度の3段階のいずれかに判定することとした。

2.7.6.3.1.5.2　結果

2.7.6.3.1.5.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

被験者の内訳

スクリーニングを受けた61例のうち46例が治験薬の投与を受け、全例が24週間の主要投与期を完了した［CSR Table 10-1］。

主要投与期を完了した46例のうち、1例は延長投与期に移行せず（同意撤回）、主要投与期完了時点で試験を終了した。データカットオフ時までに延長投与期に移行した45例のうち、1例が同意撤回により治験薬の投与を中止した。データカットオフ時点で、44例が治験薬投与を継続中であった［CSR Table 10-1、16.2.1 項］］。

曝露期間

主要投与期での治験薬の曝露期間の中央値は168.0日間（範囲：145～174日間）であった[表 2.7.6.3.1-12]。

表 2.7.6.3.1-12　　治験薬の曝露期間（APaT 集団）（020 試験 主要投与期）

	主要投与期
曝露期間（日）	
中央値	168.0
最短, 最長	145, 174
投与回数	
中央値	8.0
最少, 最多	6, 8
減量なし例数（%）	44 (95.7)
休薬なし例数（%）	42 (91.3)
投与中止に至った有害事象あり例数（%）	0 (0.0)

CSR Table 10-4, Table 10-5, Table 12-1

データカットオフ時までの全試験期間（主要投与期及び延長投与期）における治験薬の曝露期間の中央値は228.5日間（範囲：171～313日間）であった[表 2.7.6.3.1-13]。

表 2.7.6.3.1-13　　治験薬の曝露期間（APaT 集団）（020 試験 主要投与期及び延長期）

	主要投与期
曝露期間（日）	
中央値	228.5
最短, 最長	171, 313
投与回数	
中央値	10.5
最少, 最多	7, 15
減量なし例数（%）	43 (93.5)
休薬なし例数（%）	41 (89.1)
投与中止に至った有害事象あり例数（%）	0 (0.0)

CSR Table 14.1.5-4, Table 14.1.5-8, Table 12-2

ベースライン／人口統計学的特性

日本人の PAH 患者を対象とした020試験では、被験者の多くが女性（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[付録 2.7.6.3.1-27]。また、PAH の分類では特発性 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。WHO FC Ⅱ度が63.0%、Ⅲ度が37.0%であり、WHO FC の Ⅰ 度又はⅣ度の被験者はいなかった。PAH の基礎治療は、3剤併用が93.5%、2剤併用は6.5%であり、プロスタサイクリン注射剤の治療を受けていた被験者は45.7%であった[付録 2.7.6.3.1-27]。

2.7.6.3.1.5.2.2　有効性

各評価項目の主要な解析時点は Week 24とした。

主要評価項目

- PVR はベースラインと比較して改善した。Week 24における 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%CI：−129.6, −68.4）であった［CSR Table 11-1］。補足的に実施した解析の結果は、いずれも主要解析の結果と一貫していた［CSR 11.1.1 項］。

副次評価項目

- 6MWD はベースラインと比較して改善した。Week 24における6MWD の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）であった［CSR Table 11-2］。補足的に実施した解析の結果は、いずれも主要解析の結果と一貫していた［CSR 11.1.2.1 項］。
- 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［CSR Table 11-3］。
- NT-proBNP はベースラインと比較して改善した。Week 24における 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%CI：−77.0, −24.8）であった［CSR Table 11-4］。補足的に実施した解析の結果は、いずれも主要解析の結果と一貫していた［CSR 11.1.2.3 項］。

2.7.6.3.1.5.2.3　安全性

治験薬を投与された被験者46例における主要投与期の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-14]に、データカットオフ時点までの全試験期間（主要投与期及び延長投与期）の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-15]に示した。データカットオフ後に、死亡に至った有害事象が1例報告された。本事象は治験薬の最終投与後約3ヵ月経過後に発現した胃腸出血による死亡であり、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。本事象に関連する簡略的な叙述は[付録 2.7.6.3.1-32]に、詳細は［CSR 16.2.7.2］に示す。

表 2.7.6.3.1-14 有害事象の要約（APaT 集団）（020 試験 主要投与期）

Adverse Event Summary
(APaT Population)
Primary Treatment Period
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more adverse events	43	(93.5)
with no adverse event	3	(6.5)
with drug-related[a] adverse events	27	(58.7)
with non-serious adverse events	43	(93.5)
with serious adverse events	6	(13.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source: [P020V01MK7962: adam-adsl; adae]

表 2.7.6.3.1-15 有害事象の要約（APaT 集団）（020 試験 主要投与期及び延長投与期）

Adverse Event Summary
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more adverse events	44	(95.7)
with no adverse event	2	(4.3)
with drug-related[a] adverse events	29	(63.0)
with non-serious adverse events	44	(95.7)
with serious adverse events	7	(15.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source: [P020V01MK7962: adam-adsl; adae]

【主要投与期】

- 主要投与期における有害事象の発現割合は93.5%（43/46例）であった[表 2.7.6.3.1-14]。主な有害事象（発現割合10%以上）は上咽頭炎30.4%（14/46例）、頭痛21.7%（10/46例）、ヘモグロビン増加及び鼻出血各17.4%（8/46例）であった[付録 2.7.6.3.1-28]。
- 主要投与期における重度の有害事象は2例（4.3%）に認められた（菌血症及び低カルシウム血症各1例）［CSR Table 14.3.1-5］。いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された［CSR 16.2.7.1.1 項］。
- 主要投与期における副作用の発現割合は58.7%（27/46例）であった。主な副作用（発現割合5%以上）は、ヘモグロビン増加（17.4%、8/46例）、頭痛（15.2%、7/46例）、鼻出血（10.9%、5/46例）及び毛細血管拡張症（6.5%、3/46例）であった[付録 2.7.6.3.1-29]。
- 主要投与期に、死亡に至った有害事象の報告はなかった[表 2.7.6.3.1-14]。
- 主要投与期における重篤な有害事象の発現割合は13.0%（6/46例）であった[表 2.7.6.3.1-14]。2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった［CSR Table 14.3.1-8］。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された[表 2.7.6.3.1-14]。
- 主要投与期に、休薬に至った有害事象（ヘモグロビン増加1例、血小板減少症2例）及び減量に至った有害事象（ヘモグロビン増加1例）が報告されたものの［CSR Table 14.3.1-9、Table 14.3.1-10］、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった[表 2.7.6.3.1-14]。
- 主要投与期における AESI 及び主な AEOI（報告割合上位3つ）の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［6.5%（3/46例）］、AEOI 出血関連事象［28.3%（13/46例）］、AEOI 免疫原性関連事象［19.6%（9/46例）］及び AEOI ヘモグロビン増加［17.4%（8/46例）］であった［CSR Table 12-6］。これらの AESI 及び AEOI のうち、副作用の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［6.5%（3/46例）］、AEOI 出血関連事象［13.0%（6/46例）］及び AEOI ヘモグロビン増加［17.4%（8/46例）］であった［CSR Table 14.3.1-13］。

【全試験期間：主要投与期及び延長投与期】

- 全試験期間における有害事象の発現割合は95.7%（44/46例）であった[表 2.7.6.3.1-15]。主な有害事象（発現割合10%以上）は上咽頭炎43.5%（20/46例）、鼻出血26.1%（12/46例）、ヘモグロビン増加及び頭痛各21.7%（10/46例）であった[付録 2.7.6.3.1-30]。
- 全試験期間における重度の有害事象は3例（6.5%）に認められた。主要投与期に報告された菌血症及び低カルシウム血症に加えて、肺動脈性肺高血圧症が報告された（各1例）［CSR Table 14.3.2-5］。いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された［CSR 16.2.7.1.1 項］。
- 全試験期間における副作用の発現割合は63.0%（29/46例）であった[表 2.7.6.3.1-15]。主な副作用（発現割合5%以上）は、ヘモグロビン増加（21.7%、10/46例）、鼻出血（19.6%、9/46例）、頭痛（15.2%、7/46例）及び毛細血管拡張症（6.5%、3/46例）であった[付録 2.7.6.3.1-31]。
- 全試験期間のデータカットオフ時点までに、死亡に至った有害事象の報告はなかった[表 2.7.6.3.1-15]。データカットオフ後に、死亡に至った有害事象が1例報告された（胃腸出血）。

本事象は治験薬の最終投与後約3ヵ月経過した後に発現した事象であったが、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された[付録 2.7.6.3.1-32]［CSR 16.2.7.2 項］。

- 全試験期間における重篤な有害事象の発現割合は15.2%（7/46例）であった。2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった［CSR Table 14.3.2-8］。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された[表 2.7.6.3.1-15]。
- 全試験期間に、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった[表 2.7.6.3.1-15]。
- 全試験期間における AESI 及び報告が多かった AEOI（上位3つ）の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［6.5%（3/46例）］、AEOI 出血関連事象［37.0%（17/46例）］、AEOI 免疫原性関連事象及び AEOI ヘモグロビン増加［各21.7%（10/46例）］であった［CSR Table 12-7］。これらの AESI 及び AEOI のうち、副作用の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［6.5%（3/46例）］、AEOI 出血関連事象及び AEOI ヘモグロビン増加［各21.7%（10/46例）］であった［CSR Table 14.3.2-13］。
- ECI の潜在的薬物性肝障害（AST 又は ALT が ULN の3倍以上の上昇かつ総ビリルビン値が ULN の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が ULN の2倍未満の事象）の基準に合致した被験者はいなかった［CSR Table 14.3.1-14、Table 14.3.2-14］。
- 収縮期血圧及び拡張期血圧に関して、全試験期間を通してわずかな上昇が認められた［CSR Table 14.5.1-1、Figure 14.5.1-1、Figure 14.5.1-2］。
- 心電図の評価に関して、全試験期間を通して特筆すべき異常所見は認められなかった［CSR Table 14.5.1-5、Table 14.5.1-6、Table 14.5.1-7、Table 14.5.1-8、Table 14.5.2-3］。
- ADA 陽性は39.1%（18/46例）で認められ、いずれも MK-7962投与開始後に ADA 陽性が確認された。中和抗体は13.0%（6/46例）で確認された［CSR Table 14.2.2-2］。安全性プロファイルは ADA の発現有無別で概して同様であった［CSR Table 14.5.1-10、Figure 14.5.1-3、Figure 14.5.1-4、Table 14.5.1-11、Table 14.5.2-4］。

2.7.6.3.1.5.3　結論

日本人成人 PAH 患者（WHO FC Ⅱ～Ⅲ度）を対象に、PAH の基礎治療に上乗せして MK-7962を投与した場合、以下の結果が示された。

有効性

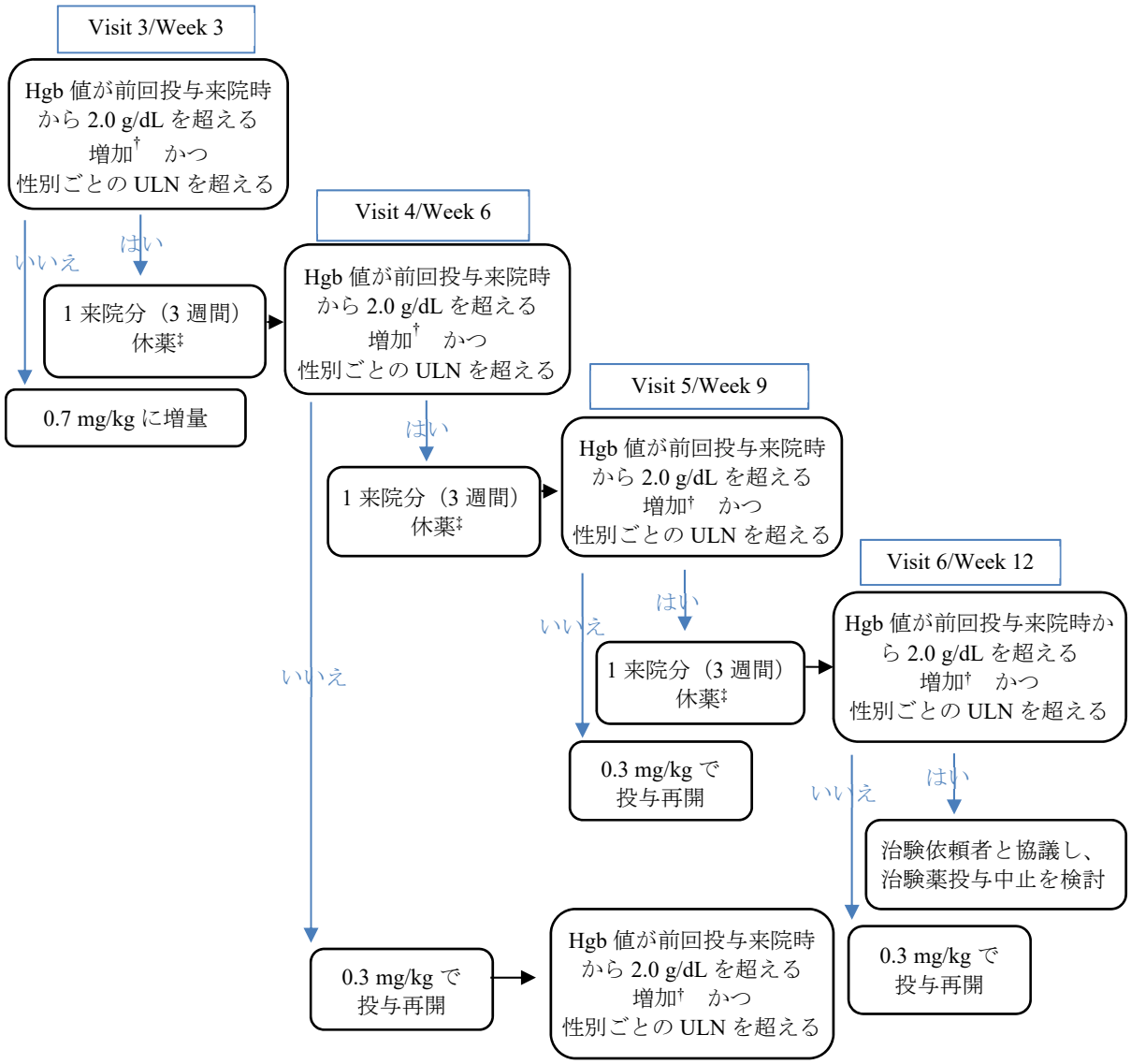
- Week 24の PVR はベースラインと比較して改善した。
- Week 24の6MWD、WHO FC 及び NT-proBNP はベースラインと比較して改善した。

安全性

主要投与期及び延長投与期の全試験期間（データカットオフ時点まで）を通して、日本人成人 PAH 患者における MK-7962 Q3W 皮下投与の忍容性は概して良好であり、管理可能な安全性プロファイルを示した。

2.7.6.3.1.5.4　　付録

付録 2.7.6.3.1-25　MK-7962 の目標用量（0.7 mg/kg）への増量に関するガイドライン（020 試験）



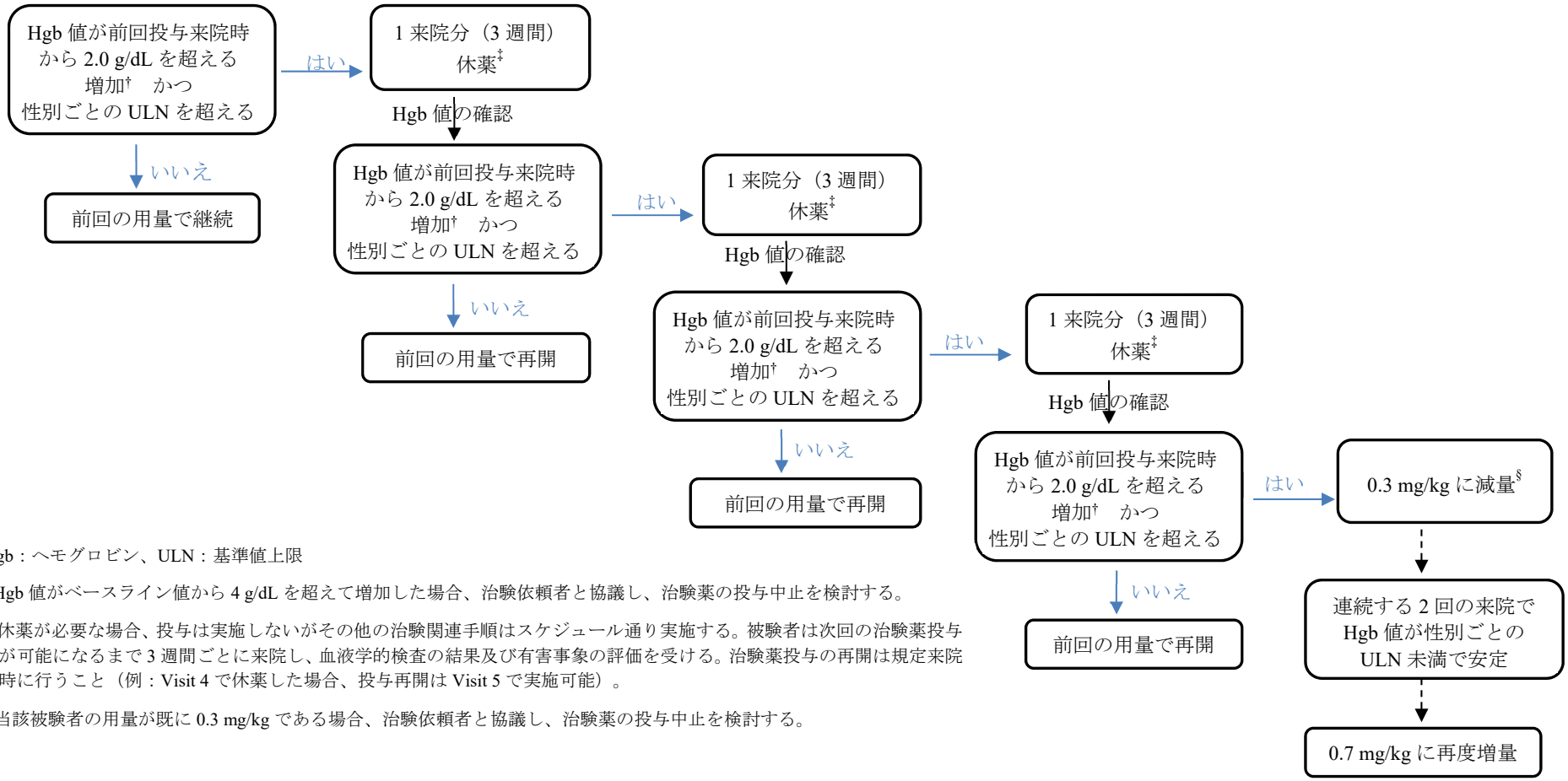
Hgb：ヘモグロビン、ULN：基準値上限

† Hgb 値がベースライン値から 4 g/dL を超えて増加した場合、治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。

‡ 休薬が必要な場合、投与は実施しないがその他の治験関連手順はスケジュール通り実施する。被験者は次回の治験薬投与が可能になるまで 3 週間ごとに来院し、血液学的検査の結果及び有害事象の評価を受ける。治験薬投与の再開は規定来院時に行うこと（例：Visit 4 で休薬した場合、投与再開は Visit 5 で実施可能）。

付録 2.7.6.3.1-26　MK-7962 の用量調整ガイドライン（020 試験）

1）　ヘモグロビン増加による用量調整に関するガイドライン



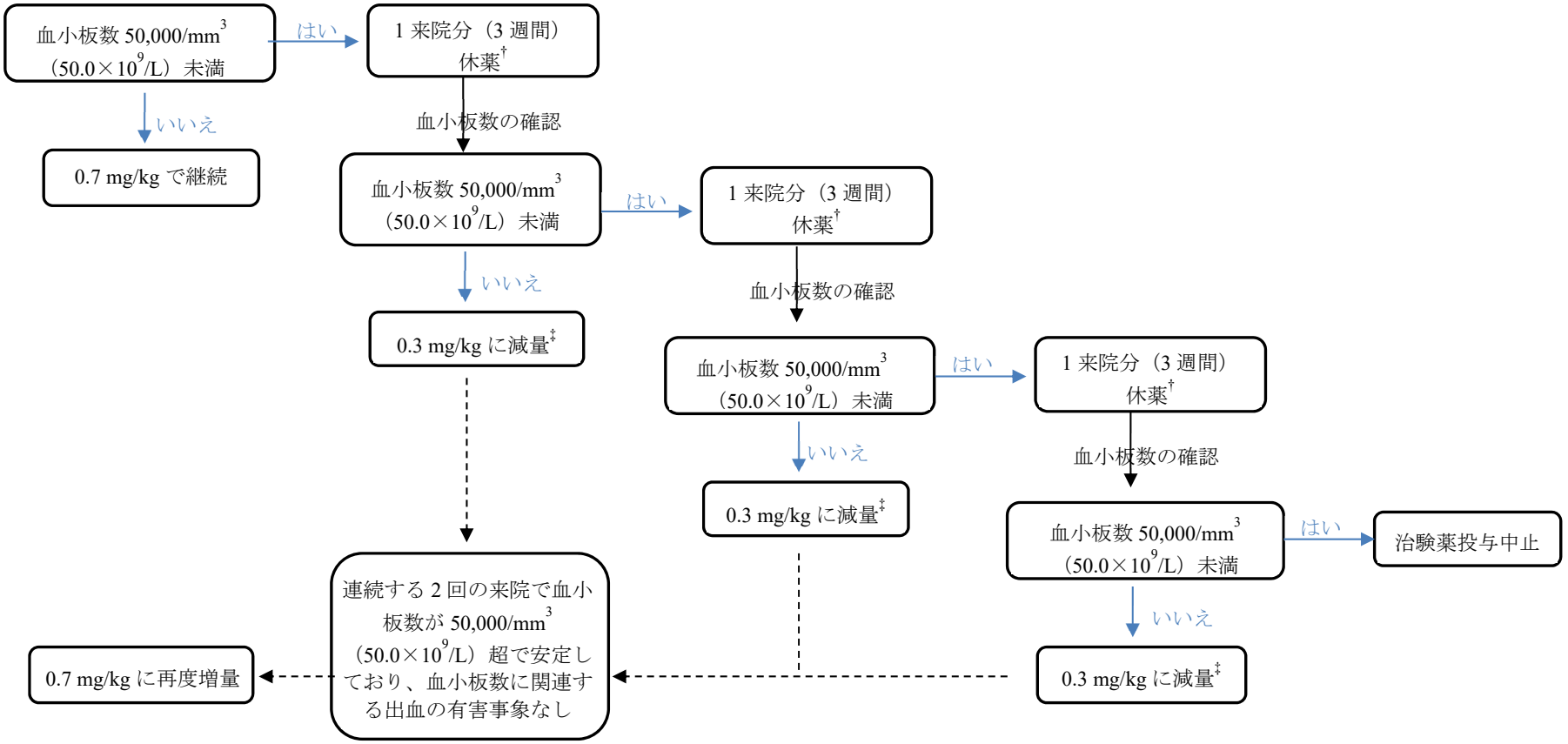
Hgb：ヘモグロビン、ULN：基準値上限

† Hgb 値がベースライン値から 4 g/dL を超えて増加した場合、治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。

‡ 休薬が必要な場合、投与は実施しないがその他の治験関連手順はスケジュール通り実施する。被験者は次回の治験薬投与が可能になるまで 3 週間ごとに来院し、血液学的検査の結果及び有害事象の評価を受ける。治験薬投与の再開は規定来院時に行うこと（例：Visit 4 で休薬した場合、投与再開は Visit 5 で実施可能）。

§ 当該被験者の用量が既に 0.3 mg/kg である場合、治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。

2）血小板数減少による用量調整に関するガイドライン



† 休薬が必要な場合、投与は実施しないがその他の治験関連手順はスケジュール通り実施する。被験者は次回の治験薬投与が可能になるまで 3 週間ごとに来院し、血液学的検査の結果及び有害事象の評価を受ける。治験薬投与の再開は規定来院時に行うこと（例：Visit 4 で休薬した場合、投与再開は Visit 5 で実施可能）。

‡ 当該被験者の用量が既に 0.3 mg/kg である場合、0.3 mg/kg で投与再開する。

3）毛細血管拡張症による用量調整に関するガイドライン

中等度以上の毛細血管拡張症を新たに発現した被験者、又は毛細血管拡張症の程度が軽度から中等度に悪化した被験者では、当該事象発現時に治験薬0.7 mg/kg を投与中の場合は治験薬を1回休薬、0.3 mg/kg を投与中の場合は治験薬を連続3回休薬する。この休薬期間に毛細血管拡張症の悪化が認められなかった場合、治験薬の投与を0.3 mg/kg の用量で再開することができる。休薬期間に毛細血管拡張症の悪化が認められた場合、治験担当医師は治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。毛細血管拡張症の事象により用量を減量した被験者では、当該事象が完全に回復した場合にのみ、用量を0.7 mg/kg に再度増量することができる。

4）重篤な出血の有害事象による用量調整に関するガイドライン

重篤な活動性の出血の事象がある場合には、それらの事象が回復するまで治験薬を休薬する。重篤な出血の事象の発現により2回以上休薬する場合は、当該被験者の治験薬の投与に関して治験依頼者と協議する。

5）治験薬と関連のない有害事象による用量調整に関するガイドライン

治験薬と関連のない有害事象により減量した被験者では、有害事象の回復後に用量を再度増量することが可能である。

付録 2.7.6.3.1-27 被験者の人口統計学的特性（登録された全被験者）（020 試験）

Participant Characteristics
(All Enrolled Participants)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
Sex		
Male	12	(26.1)
Female	34	(73.9)
Age (Years)		
18 to < 45	23	(50.0)
45 to < 65	16	(34.8)
65 to < 75	6	(13.0)
>= 75	1	(2.2)
Mean	44.7	
SD	16.3	
Median	44.0	
Range	20 to 80	
Race		
Asian	46	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	46	(100.0)
Height (cm)		
Participants with data	46	
Mean	158.5	
SD	8.4	
Median	158.5	
Range	139.8 to 177.0	
Weight (kg)		
Participants with data	46	
Mean	53.1	
SD	12.8	
Median	50.4	
Range	34.2 to 85.0	

Participant Characteristics
(All Enrolled Participants)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
BMI (kg/m^2)		
Participants with data	46	
Mean	21.0	
SD	4.1	
Median	20.4	
Range	15.4 to 32.6	
Duration of PAH (Years) [a]		
Participants with data	46	
Mean	12.3	
SD	10.2	
Median	10.6	
Range	0.5 to 46.7	
PAH diagnostic subgroup		
Idiopathic PAH	25	(54.3)
Heritable PAH	10	(21.7)
Drug/Toxin-induced PAH	0	(0.0)
PAH associated with connective tissue disease	5	(10.9)
PAH associated with simple, congenital systemic-to-pulmonary shunts at least 1 year following repair	6	(13.0)
WHO FC at baseline		
I	0	(0.0)
II	29	(63.0)
III	17	(37.0)
IV	0	(0.0)
Background PAH therapy at baseline		
Mono therapy	0	(0.0)
Double therapy	3	(6.5)
Triple therapy	43	(93.5)
PVR (dynes*sec/cm^5) at baseline		
<=800	43	(93.5)
> 800	3	(6.5)

Participant Characteristics
(All Enrolled Participants)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Prostacyclin infusion therapy at baseline		
Yes	21	(45.7)
No	25	(54.3)
Cardiac index (L/min/m^2) at baseline		
< 2.5	8	(17.4)
>=2.5	38	(82.6)

SD=Standard deviation.

[a] The duration of PAH (Years) was calculated as (date of treatment allocation - date of diagnosis of PAH)/365.25. If month is unknown set to January; if day is unknown then set to the 15th of the month; if both month and day are unknown then set to January 1st; if year is unknown then do not impute.

Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source: [P020V01MK7962: adam-adsl]

付録 2.7.6.3.1-28 有害事象の発現割合（APaT 集団）（020 試験 主要投与期）

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Primary Treatment Period
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more adverse events	43	(93.5)
with no adverse events	3	(6.5)
血液およびリンパ系障害	**4**	**(8.7)**
貧血	1	(2.2)
鉄欠乏性貧血	1	(2.2)
血小板減少症	2	(4.3)
心臓障害	**3**	**(6.5)**
不整脈	1	(2.2)
心房細動	1	(2.2)
洞性頻脈	1	(2.2)
耳および迷路障害	**4**	**(8.7)**
耳鳴	2	(4.3)
回転性めまい	3	(6.5)
眼障害	**2**	**(4.3)**
ドライアイ	1	(2.2)
緑内障	1	(2.2)
光視症	1	(2.2)
胃腸障害	**12**	**(26.1)**
腹痛	1	(2.2)
バレット食道	1	(2.2)
慢性胃炎	1	(2.2)
便秘	1	(2.2)
下痢	3	(6.5)
胃ポリープ	1	(2.2)
胃炎	1	(2.2)
胃食道逆流性疾患	1	(2.2)
歯肉出血	1	(2.2)
大腸ポリープ	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Primary Treatment Period
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
胃腸障害	**12**	**(26.1)**
下部消化管出血	1	(2.2)
悪心	2	(4.3)
嘔吐	1	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**13**	**(28.3)**
カテーテル留置部位疼痛	1	(2.2)
注射部位内出血	1	(2.2)
注射部位紅斑	2	(4.3)
注射部位反応	1	(2.2)
倦怠感	3	(6.5)
浮腫	1	(2.2)
穿刺部位反応	1	(2.2)
発熱	3	(6.5)
血管穿刺部位疼痛	1	(2.2)
免疫系障害	**1**	**(2.2)**
季節性アレルギー	1	(2.2)
感染症および寄生虫症	**24**	**(52.2)**
菌血症	1	(2.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	3	(6.5)
カテーテル留置部位感染	2	(4.3)
慢性副鼻腔炎	1	(2.2)
毛包炎	1	(2.2)
麦粒腫	2	(4.3)
上咽頭炎	14	(30.4)
骨髄炎	1	(2.2)
中耳炎	1	(2.2)
耳下腺炎	2	(4.3)
歯冠周囲炎	1	(2.2)
白癬感染	1	(2.2)
外陰部腟カンジダ症	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Primary Treatment Period
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**(6.5)**
挫傷	1	(2.2)
腸脛靱帯症候群	1	(2.2)
皮膚裂傷	1	(2.2)
臨床検査	**10**	**(21.7)**
血中カリウム減少	2	(4.3)
血中尿酸増加	1	(2.2)
ヘマトクリット増加	1	(2.2)
ヘモグロビン増加	8	(17.4)
肝酵素上昇	1	(2.2)
ＫＬ－６増加	1	(2.2)
血小板数減少	2	(4.3)
代謝および栄養障害	**6**	**(13.0)**
食欲減退	2	(4.3)
脱水	2	(4.3)
高尿酸血症	1	(2.2)
低カルシウム血症	1	(2.2)
低カリウム血症	1	(2.2)
低リン血症	1	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	**4**	**(8.7)**
関節痛	3	(6.5)
四肢痛	1	(2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(2.2)**
皮膚乳頭腫	1	(2.2)
神経系障害	**14**	**(30.4)**
浮動性めまい	1	(2.2)
頭痛	10	(21.7)
感覚鈍麻	1	(2.2)
肋間神経痛	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Primary Treatment Period
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
神経系障害	**14**	**(30.4)**
意識消失	1	(2.2)
片頭痛	1	(2.2)
坐骨神経痛	1	(2.2)
傾眠	1	(2.2)
製品の問題	**1**	**(2.2)**
医療機器物理的性状の問題	1	(2.2)
精神障害	**1**	**(2.2)**
チック	1	(2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**11**	**(23.9)**
咳嗽	1	(2.2)
呼吸困難	1	(2.2)
鼻出血	8	(17.4)
過換気	1	(2.2)
鼻閉	1	(2.2)
皮膚および皮下組織障害	**15**	**(32.6)**
ざ瘡	1	(2.2)
皮膚炎	1	(2.2)
アレルギー性皮膚炎	1	(2.2)
水疱性皮膚炎	1	(2.2)
薬疹	2	(4.3)
紅斑	1	(2.2)
皮下出血	1	(2.2)
手掌紅斑	1	(2.2)
そう痒症	1	(2.2)
発疹	3	(6.5)
毛細血管拡張症	3	(6.5)
蕁麻疹	1	(2.2)
バンコマイシン注入反応	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Primary Treatment Period
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
血管障害	**2**	**(4.3)**
潮紅	1	(2.2)
血管痛	1	(2.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 27.0
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source: [P020V01MK7962: adam-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-29 副作用の発現割合（APaT 集団）（020 試験 主要投与期）

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Primary Treatment Period
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more drug-related adverse events	27	(58.7)
with no drug-related adverse events	19	(41.3)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(2.2)**
血小板減少症	1	(2.2)
胃腸障害	**1**	**(2.2)**
歯肉出血	1	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**(10.9)**
注射部位紅斑	2	(4.3)
注射部位反応	1	(2.2)
倦怠感	2	(4.3)
臨床検査	**8**	**(17.4)**
ヘマトクリット増加	1	(2.2)
ヘモグロビン増加	8	(17.4)
血小板数減少	1	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(2.2)**
四肢痛	1	(2.2)
神経系障害	**7**	**(15.2)**
頭痛	7	(15.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5**	**(10.9)**
鼻出血	5	(10.9)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(6.5)**
毛細血管拡張症	3	(6.5)
血管障害	**1**	**(2.2)**

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Primary Treatment Period
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
血管障害	**1**	**(2.2)**
潮紅	1	(2.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 27.0
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source: [P020V01MK7962: adam-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-30 有害事象の発現割合（APaT 集団）（020 試験 主要投与期及び延長投与期）

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more adverse events	44	(95.7)
with no adverse events	2	(4.3)
血液およびリンパ系障害	**5**	**(10.9)**
貧血	1	(2.2)
鉄欠乏性貧血	2	(4.3)
血小板減少症	2	(4.3)
心臓障害	**3**	**(6.5)**
不整脈	1	(2.2)
心房細動	1	(2.2)
洞性頻脈	1	(2.2)
耳および迷路障害	**4**	**(8.7)**
耳鳴	2	(4.3)
回転性めまい	3	(6.5)
眼障害	**2**	**(4.3)**
ドライアイ	1	(2.2)
緑内障	1	(2.2)
光視症	1	(2.2)
胃腸障害	**12**	**(26.1)**
腹部膨満	1	(2.2)
腹痛	1	(2.2)
バレット食道	1	(2.2)
慢性胃炎	2	(4.3)
便秘	1	(2.2)
下痢	3	(6.5)
胃ポリープ	1	(2.2)
胃炎	1	(2.2)
胃腸管血管異形成	1	(2.2)
胃食道逆流性疾患	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
胃腸障害	**12**	**(26.1)**
歯肉出血	1	(2.2)
大腸ポリープ	1	(2.2)
下部消化管出血	1	(2.2)
悪心	2	(4.3)
嘔吐	1	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**13**	**(28.3)**
カテーテル留置部位疼痛	1	(2.2)
注射部位内出血	1	(2.2)
注射部位紅斑	2	(4.3)
注射部位反応	1	(2.2)
倦怠感	3	(6.5)
浮腫	1	(2.2)
穿刺部位反応	1	(2.2)
発熱	3	(6.5)
血管穿刺部位疼痛	1	(2.2)
免疫系障害	**1**	**(2.2)**
季節性アレルギー	1	(2.2)
感染症および寄生虫症	**29**	**(63.0)**
菌血症	1	(2.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	3	(6.5)
カテーテル留置部位感染	2	(4.3)
慢性副鼻腔炎	1	(2.2)
毛包炎	1	(2.2)
麦粒腫	2	(4.3)
上咽頭炎	20	(43.5)
口腔カンジダ症	1	(2.2)
骨髄炎	1	(2.2)
中耳炎	1	(2.2)
耳下腺炎	2	(4.3)
歯冠周囲炎	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
感染症および寄生虫症	**29**	**(63.0)**
白癬感染	1	(2.2)
外陰部腟カンジダ症	1	(2.2)
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**(6.5)**
挫傷	1	(2.2)
腸脛靭帯症候群	1	(2.2)
皮膚裂傷	1	(2.2)
臨床検査	**12**	**(26.1)**
血中カリウム減少	2	(4.3)
血中尿酸増加	1	(2.2)
ヘマトクリット増加	1	(2.2)
ヘモグロビン増加	10	(21.7)
肝酵素上昇	1	(2.2)
ＫＬ－６増加	1	(2.2)
血小板数減少	2	(4.3)
代謝および栄養障害	**7**	**(15.2)**
食欲減退	3	(6.5)
脱水	2	(4.3)
高尿酸血症	1	(2.2)
低カルシウム血症	1	(2.2)
低カリウム血症	1	(2.2)
低リン血症	1	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	**5**	**(10.9)**
関節痛	3	(6.5)
背部痛	1	(2.2)
四肢痛	1	(2.2)
関節周囲炎	1	(2.2)
骨膜炎	1	(2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(2.2)**

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(2.2)**
皮膚乳頭腫	1	(2.2)
神経系障害	**14**	**(30.4)**
浮動性めまい	1	(2.2)
頭痛	10	(21.7)
感覚鈍麻	1	(2.2)
肋間神経痛	1	(2.2)
意識消失	1	(2.2)
片頭痛	1	(2.2)
坐骨神経痛	1	(2.2)
傾眠	1	(2.2)
失神	1	(2.2)
製品の問題	**1**	**(2.2)**
医療機器物理的性状の問題	1	(2.2)
精神障害	**1**	**(2.2)**
チック	1	(2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**16**	**(34.8)**
喘息	1	(2.2)
咳嗽	2	(4.3)
呼吸困難	1	(2.2)
鼻出血	12	(26.1)
過換気	1	(2.2)
鼻閉	1	(2.2)
肺動脈性肺高血圧症	1	(2.2)
皮膚および皮下組織障害	**17**	**(37.0)**
ざ瘡	1	(2.2)
皮膚炎	1	(2.2)
アレルギー性皮膚炎	1	(2.2)
水疱性皮膚炎	1	(2.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**17**	**(37.0)**
接触皮膚炎	1	(2.2)
薬疹	2	(4.3)
皮脂欠乏性湿疹	1	(2.2)
紅斑	1	(2.2)
皮下出血	1	(2.2)
手掌紅斑	1	(2.2)
そう痒症	1	(2.2)
発疹	3	(6.5)
毛細血管拡張症	3	(6.5)
蕁麻疹	1	(2.2)
バンコマイシン注入反応	1	(2.2)
血管障害	**5**	**(10.9)**
潮紅	1	(2.2)
高血圧	1	(2.2)
起立性低血圧	1	(2.2)
血管痛	2	(4.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 27.0
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source: [P020V01MK7962: adam-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-31 副作用の発現割合（APaT 集団）（020 試験 主要投与期及び延長投与期）

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
Participants in population	46	
with one or more drug-related adverse events	29	(63.0)
with no drug-related adverse events	17	(37.0)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(2.2)**
血小板減少症	1	(2.2)
胃腸障害	**2**	**(4.3)**
胃腸管血管異形成	1	(2.2)
歯肉出血	1	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**(10.9)**
注射部位紅斑	2	(4.3)
注射部位反応	1	(2.2)
倦怠感	2	(4.3)
臨床検査	**10**	**(21.7)**
ヘマトクリット増加	1	(2.2)
ヘモグロビン増加	10	(21.7)
血小板数減少	1	(2.2)
代謝および栄養障害	**1**	**(2.2)**
食欲減退	1	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(2.2)**
四肢痛	1	(2.2)
神経系障害	**7**	**(15.2)**
頭痛	7	(15.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9**	**(19.6)**
鼻出血	9	(19.6)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(6.5)**

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(APaT Population)
Cumulative Results (Primary Treatment Period + Extension Treatment Period)
Primary Timepoint Analysis
(P020)

	Sotatercept	
	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(6.5)**
毛細血管拡張症	3	(6.5)
血管障害	**1**	**(2.2)**
潮紅	1	(2.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 27.0
Data Cutoff: 12-Mar-2024.

Source:　[P020V01MK7962: adam-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-32　死亡に至った副作用の叙述

有効性の主要な解析のためのデータカットオフ後に報告された、死亡に至った副作用（胃腸出血）の簡略的な叙述を示す。

割付番号[redacted]

4[redacted]歳の日本人女性。特発性 PAH のため、基礎治療としてプロスタサイクリン注射剤及びエンドセリン受容体拮抗薬の2剤併用療法を受けていた。投与開始日（Day 1/Visit 2）に MK-7962を 0.3 mg/kg で開始し、Week 3/ Visit 3に規定通り0.7 mg/kg に増量、以降同用量で MK-7962の Q3W の皮下投与を継続した。Day 252、Week 36/Visit 14の規定来院にて MK-7962を0.7 mg/kg を投与した。同日、息切れ、労作時の疲労を訴え、胸部 X 線検査を実施。右胸水を認め、右心不全の悪化と診断された。その後被験者都合により Day 256に入院した。入院経過から本事象の診断は右心不全の悪化から基礎疾患 PAH の悪化に変更された（発現日 Day 252、重度、治験薬との関連なし）。Day 257にヘモグロビン低値（8.8 g/dL、正常範囲11.6～14.8）に基づき鉄欠乏性貧血の悪化が別の有害事象（中等度、治験薬との関連なし）として報告された。Day 264にプロスタサイクリン注射剤が増量された。Day 273、Week 39/Visit 15の MK-7962投与が予定されていたが、被験者の希望により投与されなかった。Day 276、右房圧上昇のため持続血液濾過透析が開始された。Day 278にプロスタサイクリン注射剤がさらに増量され、ベースラインから10%以上の増量となった（有効性探索的評価項目に含まれる臨床的悪化の基準に該当）。本事象のための治験薬の用量変更や中止は実施されず、PAH の悪化（重度）は治験担当医師により治験薬及び治験手順と関連なし、生命を脅かす事象と判定された。

Day 293、被験者は治験参加への同意を撤回し、治験を中止した。治験薬の最終投与は Day 252であった。

データカットオフ後の Day 334に上部消化管内視鏡検査が実施され、胃の毛細血管拡張による毛細血管性出血（報告事象名：胃腸出血）が認められた。Day 339、被験者は約1L 吐血し、ショック状態となった。翌 Day 340、輸血を実施したものの改善せず、死亡した。剖検は実施されなかった。死亡に至った胃腸出血は治験担当医師により治験薬との関連あり、治験手順との関連なしと判定された。

治験開始前に胃腸出血は確認されていなかった。胃腸出血の発現日は特定できないため、本事象の発現日は上部消化管内視鏡検査で出血を確認した Day 334と報告された。治験担当医師は、PAH の悪化による入院後の貧血の悪化（発現日 Day 257、中等度、非重篤、治験薬との関連なし、死亡時点で未回復）は胃の毛細血管拡張からの出血によるものと判断し、毛細血管拡張症が MK-7962の既知の有害事象であることから、貧血の悪化が治験薬と関連がある可能性があると考えた。しかしながら、大量吐血が治験薬投与中止後3ヵ月経過した時点で発現しているため、治験薬が貧血の直接の原因であると断定することは困難であると報告した。

2.7.6.3.2　PAH 以外の患者を対象とした臨床試験のまとめ（参考資料）

2.7.6.3.2.1　非日本人成人の多発性骨髄腫で溶骨性病変を有する患者を対象としたMK-7962の無作為化、反復投与試験（011試験）［参考資料］

011試験（別名：A011-04試験）の CSR[5.3.5.4.1: P011]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.1.1　試験の概要

治験実施計画書標題

溶骨性病変を有する多発性骨髄腫患者を対象に MK-7962の安全性、忍容性及び有効性を評価する、無作為化、多施設共同、前期第Ⅱ相、反復投与試験

開発の相

前期第Ⅱ相

対象疾患

溶骨性病変を有する多発性骨髄腫

実施医療機関

9施設（ロシア）

治験期間

2008年9月30日～2009年8月27日

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、溶骨性病変を有する多発性骨髄腫患者を対象に標準化学療法レジメンと併用したMK-7962の安全性、忍容性、薬力学及び有効性を評価する、前期第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、並行群間、コホート試験であった。

先行した010試験の1.0 mg/kg 群でヘモグロビン増加及び高血圧が認められたことから、011試験の被験者組入れ前に治験実施計画書を改訂し、1）プラセボ群と比較する MK-7962の用量を0.1、0.3、1.0及び2.0 mg/kg から0.1、0.3及び0.5 mg/kg とし、2）ヘモグロビン値に関する選択基準を8 g/dL 以上（下限の設定のみ）から7.5 g/dL 以上14 g/dL 未満に制限し（その後、上限を11 g/dL 未満に変更した）、また、3）ヘモグロビン値又は血圧が投与後に上昇した場合に備えて用量調整規定を導入することとした。

本試験には MK-7962の異なる用量（0.1、0.3又は0.5 mg/kg）を含む3つのコホートが設定され、各コホートでは選択基準に合致した被験者10例を MK-7962群又はプラセボ群に4：1の比で無作為割付けした。治験薬を28日ごとに計4回（Day 1、Day 29、Day 57及び Day 85）皮下投与し、各投与から1週間後（Day 8、Day 36、Day 64及び Day 92）に安全性の追跡調査来院を実施した。各治験薬投与前に各治験実施医療機関の検査機関でヘモグロビン値及び血圧を測定し、それらの測定結果が用量調整規定に合致した場合は、2回目の投与以降治験薬を休薬又は減量することとした。被験者は、投与期間終了後3ヵ月間、追跡調査のため月1回（Day 113、Day 141及び Day 169）来院し

た。許容できない毒性、骨病変の重度の進行、又は、造血幹細胞移植（HSCT）若しくは多発性骨髄腫に対する他のレジメンの開始を必要とする多発性骨髄腫の進行が認められた場合、あるいは他の骨活性化治療を開始した場合、治験薬の投与を中止した。なお、被験者は、試験実施地域（ロシア）の溶骨性病変を有する多発性骨髄腫患者に対する標準化学療法として、MPT（経口メルファラン4 mg/m^{2}を Day 1～7、経口プレドニゾロン40 mg/m^{2}を Day 1～7、経口サリドマイド100 mg 1日1回を継続）の4週間サイクルを6サイクル実施した。

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意した、溶骨性病変が1つ以上存在するエビデンスを有し、Durie-Salmon 病期分類に基づくⅡ期又はⅢ期の未治療又は既治療の多発性骨髄腫を有する18歳以上の男性及び妊娠可能でない女性
- ECOG Performance Status が0～2、余命6ヵ月超
- 十分な臓器機能を有する
  - ヘモグロビンが7.5 g/dL 以上11 g/dL 未満、好中球絶対数が1,000/mm^{3}以上、血小板数が75,000/mm^{3}以上（血小板輸血を受けた場合は直近の輸血から72時間超経過後）、クレアチニンが2.0 mg/dL 以下、AST 及び ALT が ULN の3倍以下
  - 補正カルシウム値が基準範囲内（過去の高カルシウム血症治療は許容される）
- 自家又は同種 HSCT を受けたことがある場合、HSCT から6ヵ月以上経過し、治験担当医師が安定していると判断した
- ビスホスホネート系薬剤を投与中の場合、その用量が Day 1前の2ヵ月以上変更されていない
- 赤血球造血刺激因子製剤を過去21日以内に投与されておらず、試験期間中に投与予定がない
- 男性被験者では、試験期間中及び試験中止後4週間に妊娠可能な女性と性的接触をする場合、適切な避妊規定を遵守することに同意した

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
多発性骨髄腫を有する被験者を対象に MK-7962の反復投与の安全性及び忍容性を評価する。 骨形成及び骨吸収バイオマーカーに対する MK-7962の有効性を評価する。	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図 骨形成バイオマーカー（BSAP、PINP） 骨吸収バイオマーカー（CTX、TRACP-5b）
副次	
骨格関連事象を評価する。 骨痛を Visual analog scale（VAS）を用いて評価する。	骨格関連事象 10 cm VAS による骨痛評価

統計計画及び解析

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者とした。安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び ADA とした。治験薬投与後の臨床的に意味の

ある異常身体所見及び心電図所見は、有害事象として報告された。なお、有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬の最終投与30日後又は中止時のいずれか遅い方までに発現又は悪化した事象を集計に含めた。本試験において有害事象はMedDRA ver.11.1を使用して集計した。有害事象の程度は、NCI CTCAE ver 3.0のgrade分類をもとにして治験担当医師が判定した。

2.7.6.3.2.1.2　結果

2.7.6.3.2.1.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

被験者の内訳

30例が、MK-7962 0.1 mg/kg群8例、0.3 mg/kg群8例、0.5 mg/kg群8例、プラセボ群6例に無作為割付けされ、全例が治験薬を1回以上、及び標準化学療法としてMPTの投与を受けた［CSR Table 5、Table 14.6.2］。MK-7962を投与された被験者における早期の試験中止は、0.1 mg/kg群で2/8例、0.3 mg/kg群で1/8例、0.5 mg/kg群で1/8例であり、ほとんどの被験者は計画された評価を受け、試験を完了した。予定された4回の治験薬投与を全て受けた被験者は、MK-7962群全体では6/24例（0.1 mg/kg群3/8例、0.3 mg/kg群1/8例、0.5 mg/kg群2/8例）、プラセボ群では4/6例であり、MK-7962群全体の17/24例（70.8%）及びプラセボ群2/6例（33.3%）では用量調整規定（休薬又は減量）に従い投与期間中に1回以上休薬した［CSR Table 18］。休薬の主な理由は、ヘモグロビン値13 g/dL超［MK-7962群10例、プラセボ群2例］であった。減量した被験者はいなかった。用量調整規定が一因となり、MK-7962群では予定された4回の治験薬投与を受けた被験者数が少なかった。なお、MPTに含まれる各薬剤の曝露期間の中央値は、経口メルファラン及び経口プレドニゾロンでは、プラセボ群、MK-7962 0.1 mg/kg群及び0.3 mg/kg群でいずれも42.0日、0.5 mg/kg群では35.0日であり、経口サリドマイドでは全ての投与群で168.0日であった［CSR Table 14.6.2］。

ベースライン／人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた30例のうち15例は女性であり、またMK-7962 0.1 mg/kg群の1例を除き、被験者は白人で、年齢の中央値は61.5歳（範囲：41～79歳）であった［CSR Table 7］。多発性骨髄腫の診断からの期間の中央値は2.0年、スクリーニング時の病期分類はⅢ期が25/30例を占め、化学療法の治療歴は28/30例が有し、概して、多種類の化学療法剤の投与を受けていた［CSR Table 14.4、Listing 16.6］。

2.7.6.3.2.1.2.2　有効性

本試験で評価したMK-7962の有効性、薬力学に関する結果は、CSR 11章に示す。

2.7.6.3.2.1.2.3 安全性

治験薬を投与された30例（MK-7962 0.1 mg/kg 群8例、0.3 mg/kg 群8例、0.5 mg/kg 群8例、プラセボ群6例）における有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-1]に示す。

表 2.7.6.3.2-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（011 試験）

Adverse Event Category†	Placebo (N=6)	ACE-011 Treatment Group			
		0.1 mg/kg (N=8)	0.3 mg/kg (N=8)	0.5 mg/kg (N=8)	All ACE-011 (N=24)
Subjects with ≥ 1 AE	4 (66.7%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	8 (100%)	22 (91.7%)
Subjects with ≥ 1 Grade ≥ 3‡ AE	1 (16.7%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	6 (75.0%)	14 (58.3%)
Subjects with ≥ 1 AE related to study drug§	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	2 (8.3%)
Subjects who died during the study period	0	1 (12.5%)	0	0	1 (4.2%)
Subjects with ≥ 1 SAE	0	1 (12.5%)	0	3 (37.5%)	4 (16.7%)
Subjects with ≥ 1 SAE related to study drug§	0	1 (12.5%)	0	0	1 (4.2%)
Subjects who discontinued due to ≥ 1 AE	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.2%)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; ACE-011 = MK-7962
† 治験薬の初回投与から最終投与30日後又は投与中止時のいずれか遅い方までに発現した事象を集計対象に含む
‡ NCI CTCAE ver 3.0の grade 分類をもとにした治験担当医師判定
§ 治験担当医師等が治験薬との因果関係をどちらともいえない、多分あり、ありと判定した事象を含む
CSR Table 19, Table 14.7.1, Listing 16.14

- 有害事象は、MK-7962群全体22/24例（91.7%）［0.1 mg/kg 群7/8例、0.3 mg/kg 群7/8例、0.5 mg/kg 群8/8例］、プラセボ群4/6例（66.7%）で認められた[表 2.7.6.3.2-1]。主な有害事象（MK-7962群全体で発現割合30%以上）は、好中球減少症であり、MK-7962群全体16/24例（66.7%）［0.1 mg/kg 群4/8例、0.3 mg/kg 群6/8例、0.5 mg/kg 群6/8例］、プラセボ群4/6例（66.7%）に認められた［CSR Table 21］。Grade 3又は4の有害事象は、MK-7962群全体14/24例（58.3%）［0.1 mg/kg 群5/8例、0.3 mg/kg 群3/8例、0.5 mg/kg 群6/8例］、プラセボ群1/6例（16.7%）で認められた[表 2.7.6.3.2-1]［CSR Listing 16.14］。MK-7962群全体では Grade 4の有害事象は3/24例（12.5% ; 好中球減少症、顆粒球減少症及び心房細動）、Grade 3の有害事象は12/24例（50.0%）に認められたが、プラセボ群では Grade 4の有害事象は認められず、Grade 3の有害事象（好中球減少症）が1/6例（16.7%）で認められた［CSR Table 22］。Grade 3又は4の主な有害事象（MK-7962群全体で発現割合20%以上）は好中球減少症であり、Grade 4の事象が0.5 mg/kg 群の1例（4.2%）、Grade 3の事象が0.1、0.3及び0.5 mg/kg 群各2例の計6例（25.0%）で認められた［CSR Table 22］。
- MK-7962及び MPT と関連ありと判定された有害事象は、0.1 mg/kg 群の1例（Grade 5の突然死及び Grade 3の血圧上昇）及び0.5 mg/kg 群の1例（Grade 2の高血圧）で報告された［CSR Table 14.7.1、Listing 16.14］。MK-7962のみに関連ありと判定された有害事象は、いずれの投与群でも報告されなかった［CSR Table 14.7.1］。
- 試験中の死亡（Grade 5の突然死）が、0.1 mg/kg 群で1例報告された（上述）。当該被験者の29

日目及び57日目のヘモグロビン値が13 g/dL を超えていたため、これらの日には MK-7962は投与せず、85日目に MK-7962の2回目の投与を受けた［CSR Listing 16.8］。被験者は、その18日後（103日目）に原因不明の突然死を起こした［CSR 14.3.3 項、Listing 16.14］。本事象は、MK-7962との因果関係がどちらともいえない（Possibly）、MPT との因果関係が多分あり（Probably）と判定された。

- 重篤な有害事象は、0.5 mg/kg 群の3例に4件（四肢痛及び病的骨折、肺炎、心房細動 各1例）認められたが、いずれの事象も MK-7962との関連は否定された［CSR Table 24、Listing 16.15］。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.5 mg/kg 群の1例でのみ報告された［CSR Listing 16.16］。当該被験者では、MK-7962との関連は否定され MPT と関連あり（Possibly）と判定された、重篤な心房細動が発現したが、治験薬の投与中止後に回復した。
- 注目すべき有害事象（AEOI）は、高血圧（PT 高血圧及び PT 血圧上昇）3/24例（PT 高血圧：0.5 mg/kg 群1例、PT 血圧上昇：0.1 mg/kg 群及び0.5 mg/kg 群 各1例）、貧血4/24例（0.1 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群 各1例、0.5 mg/kg 群2例）、血栓塞栓性事象1/24例（PT 静脈炎：0.5 mg/kg 群1例）で報告された［CSR Table 25、Table 14.7.2］。
- 臨床検査値パラメータのベースラインからの変化量の平均値は、評価例数が少ない（6～8例／投与群）ことが一因となり、いずれの投与群でもばらつきが大きかった。ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 8時点では MK-7962群で0.80～0.89 g/dL の増加、プラセボ群では0.47 g/dL の増加がみられた。いずれの投与群でも、概して、これらのベースラインからの増加が治験薬の最終投与1週後（Day 92）まで持続し、追跡期間中にベースライン値に向かって減少した［CSR Table 14.8.1.2］。Day 29時点でヘモグロビン値がベースラインから1.5 g/dL 以上及び2.0 g/dL 以上増加した被験者は、プラセボ群では認められなかったが、MK-7962群全体ではそれぞれ4/24例（16.7%）及び2/24例（8.3%）で認められた［CSR Table 28］。その他の臨床検査値パラメータは、ベースライン値からの一貫した傾向（増加・減少）は認められず、また、投与群間の差も明らかでなかった［CSR Table 14.8.1.2、Table 14.8.2.2、Table 14.9.2］。
- バイタルサインの各パラメータの治験薬投与後の変動は小さく、一貫した傾向（増加・減少）は認められず、また、投与群間の差も明らかでなかった［CSR Table 14.10.2］。ベースラインには存在していなかった心電図異常が、MK-7962群全体の2/24例（0.1 mg/kg 群：洞性頻脈、0.3 mg/kg 群：心筋虚血）に認められたが、いずれも有害事象としては報告されなかった［CSR Table 29、Listing 16.27.1］。
- ADA は、いずれの MK-7962投与例でも試験期間中に検出されなかった［CSR 12.5.4 項］。

2.7.6.3.2.2　非日本人成人の遠隔転移を伴う乳癌患者での化学療法誘発性貧血の治療を目的とした MK-7962の無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（012試験）［参考資料］

012試験（別名：A011-08試験）の CSR[5.3.5.4.2: P012]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.2.1　試験の概要

治験実施計画書標題

遠隔転移を伴う乳癌患者における化学療法誘発性貧血（CIA）の治療を目的とした MK-7962の第Ⅱ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

開発の相

第Ⅱ相

対象疾患

化学療法誘発性貧血

実施医療機関

15施設（米国及びロシア）

治験期間

2009年7月14日～2010年11月18日

被験者組入れの遅れ及び化学療法誘発性貧血を伴う乳癌患者に対する治療ガイダンスが変更となったことから、当初計画の105例を組み入れる前に試験を中止した。

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、化学療法誘発性貧血を有する遠隔転移を伴う乳癌患者を対象に MK-7962の有効性、安全性及び忍容性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅱ相試験であった。本試験は、スクリーニング期（14日間）、投与期（3ヵ月間＋追跡調査期2ヵ月間）、投与後追跡調査期（5ヵ月間）から構成された。

組入れ基準に合致した被験者は、MK-7962 0.1 mg/kg 群、0.3 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群又はプラセボ群に2：2：2：1の比で無作為に割り付けることとした。被験者は、治験実施施設の標準治療に従い、遠隔転移を伴う乳癌に対する、骨髄抑制作用のある化学療法レジメンの治療を同時に受けながら、治験薬を28日ごとに最大4回（Day 1、29、57及び85）皮下投与することとした。各治験薬投与前に各治験実施医療機関の検査機関でヘモグロビン値及び血圧を測定し、それらの測定結果が用量調整規定に合致した場合は、治験薬を休薬又は減量することとした。治験薬の初回投与後1及び2週後並びに2及び3回目投与2週後（Day 8、15、43及び71）に安全性の追跡調査を実施し、MK-7962に関連する許容できない（Grade 3以上）毒性が発現した場合は、治験薬投与を中止することとした（Grade 3の高血圧は、降圧療法開始7日以内に Grade 1以下に低下した場合は、治験薬投与中止の対象としない）。また、被験者が疾患進行（遠隔転移を伴う乳癌）のために試験を中止した

場合及び／又は別の化学療法レジメンを開始した場合、当該被験者の試験は中止とし、終了時来院の手順を完了し、生存状況のみを追跡調査した（治験薬の最終投与後7ヵ月以上）。

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意を取得した、組織学的又は細胞学的に乳癌が確認された18歳以上の女性
- ECOG Performance Status が0～2で、余命6ヵ月以上
- アントラサイクリン系、タキサン系、ゲムシタビン、ビノレルビン又はカペシタビンのいずれかを含む複数サイクルの骨髄抑制作用のある化学療法を受けている
- 同じ骨髄抑制作用のある化学療法レジメンによる治療を治験薬初回投与後9週間以上にわたり予定されている
- 直近の赤血球輸血から7日以上経過し、かつ過去30日間に2単位以下の輸血を受けた
- 赤血球造血刺激因子製剤による前治療から30日以上経過した
- 臨床検査値に関して以下を全て満たす
  - ヘモグロビンが6.5 g/dL 以上11.0 g/dL 未満
  - クレアチニンが ULN の1.5倍以下又はクレアチニンクリアランスが40 mL/min 以上
  - 総ビリルビンが ULN の1.5倍以下、AST 及び ALT が ULN の2.5倍以下（肝転移がある場合は ULN の5倍以下）
- 治験薬初回投与前7日以内の妊娠検査で陰性を確認した
- 妊娠可能な女性被験者では、試験期間中、適切な避妊規定を遵守することに同意した
- 妊娠中及び授乳中でない女性

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
・化学療法誘発性貧血を有する遠隔転移を伴う乳癌患者を対象に投与期間中に MK-7962 の各投与レジメンで造血反応を達成した被験者の割合を評価する。	・治験薬投与期間中（MK-7962の最終投与2ヵ月後までを含む）に造血反応［赤血球輸血又は赤血球造血刺激因子製剤による治療が行われていない状態で、ヘモグロビン値が28日間連続してベースラインから1 g/dL 以上増加）］を達成した被験者の割合
副次	
・遠隔転移を伴う乳癌患者を対象とした化学療法誘発性貧血治療薬としての MK-7962の安全性及び忍容性を評価する。	・有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図

・治験薬投与期間中に赤血球輸血又は赤血球造血刺激因子製剤による治療が行われていない状態で、ヘモグロビン値が28日間連続してベースラインから2 g/dL 以上増加及び／又は11 g/dL 以上に到達した被験者の割合を評価する。	治験薬投与期間中（MK-7962の最終投与2ヵ月後までを含む）に、赤血球輸血又は赤血球造血刺激因子製剤による治療が行われていない状態で、ヘモグロビン値が以下の基準を連続28日間達成した被験者の割合 ・ベースラインから2 g/dL 以上増加 ・11 g/dL 以上に到達 ・ベースラインから2 g/dL 以上増加及び/又は11 g/dL 以上に到達
・MK-7962の各投与レジメンに関連する造血反応の持続期間を推定する。	ヘモグロビン値が以下の基準に最初に合致した時点から最後に合致するまでの期間（日） ・ベースラインから1 g/dL 以上増加 ・ベースラインから2 g/dL 以上増加 ・11 g/dL 以上に到達 ・ベースラインから1 g/dL 以上、2 g/dL 以上及び／又は11 g/dL 以上に到達
・MK-7962の各投与レジメンに関連する造血反応発現までの期間を推定する。	治験薬の初回投与後にヘモグロビン値が以下の基準に合致し、かつ連続28日間維持した最初の日までの期間（日） ・ベースラインから1 g/dL 以上増加 ・ベースラインから2 g/dL 以上増加 ・11 g/dL 以上に到達 ・ベースラインから1 g/dL 以上、2 g/dL 以上及び／又は11 g/dL 以上に到達
・MK-7962の各投与レジメンでの各サイクル内に赤血球輸血及び/又は赤血球造血刺激因子製剤投与を受けた被験者割合を推定する。	・各投与群及び各投与サイクル内で赤血球輸血又は赤血球造血刺激因子製剤による治療を受けた被験者の割合
・無増悪生存期間（PFS）及び奏効率（ORR）に与える MK-7962の各投与レジメンの影響を推定する。	・PFS（現在の化学療法レジメンの開始日から、疾患進行が最初に確認された日又は死因を問わない死亡日までの期間） ・RECIST v 1.1を用いた奏効率

統計計画及び解析

解析対象集団	説明
MITT 集団	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 主要有効性評価項目の PP 集団を用いた主要解析の補助的解析を、MITT 集団を用いて行う。
Per Protocol（PP）集団	MITT 集団のうち、化学療法誘発性貧血が確認され、治験薬の投与を2ヵ月（57日間）以上受けた全ての被験者 主要有効性評価項目の主要解析は、PP 集団を用いて行う。
安全性解析対象集団	治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者

有効性は、主に造血反応により評価した。造血評価項目は、血液学的検査値をモニタリングし、赤血球輸血及び赤血球造血刺激因子製剤の投与を記録することにより評価した。安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図とした。治験薬投与後の臨床的に意味の

ある異常身体所見及び心電図所見は、有害事象として報告された。有害事象の収集期間は、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与90日後までとした。本試験では有害事象用語を MedDRA ver.11.1を用いて集計した。有害事象の程度は、NCI CTCAE ver 3.0の grade 分類をもとに治験担当医師が判定した。

2.7.6.3.2.2.2　結果

本試験は、早期に試験を中止したため、目標評価例数（約105例）を組み入れることが出来ず、投与例数は30例であった。評価可能例数が少なく、データにばらつきがあるため、投与群間の比較の結果の解釈には注意が必要である。

2.7.6.3.2.2.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

被験者の内訳

30例が、MK-7962 0.1 mg/kg 群8例、0.3 mg/kg 群10例、0.5 mg/kg 群7例、プラセボ群5例に無作為割り付けされ、全例が標準治療の化学療法（但し、10種類以上の化学療法剤が様々な組み合わせで使用された）を併用して治験薬の投与を受けた［CSR Table 5、Table 9］。予定された4回の治験薬投与を受けた被験者は、MK-7962 0.1 mg/kg 群1/8例、0.3 mg/kg 群3/10例、0.5 mg/kg 群0/7例）、プラセボ群では1/5例であり、早期の投与中止例は、0.1 mg/kg 群6/8例、0.3 mg/kg 群4/10例、0.5 mg/kg 群4/7例、プラセボ群2/5例であった［CSR Table 5、Table 21］。2回目以降の治験薬投与時には、MK-7962投与例の14/25例（56.0%）で用量調整規定に基づき休薬又は減量が行われたことが、MK-7962群で全コースを受けた被験者数が少ないことの一因となった。

ベースライン／人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた30例は全て女性であり、プラセボ群の1例を除く29例は白人で、年齢の中央値は51.0歳（範囲：32～74歳）であった［CSR Table 7］。診断時に Stage I～Ⅳ期の乳癌患者が組み入れられ、28/30例は、乳癌のための化学療法の前治療歴があった［CSR Table 14.1.6.1］。試験期間中、組み入れられた30例全員が、治験実施計画書で規定された乳癌のための化学療法の併用投与を受けた［CSR Table 8、Table 9］。

2.7.6.3.2.2.2.2　有効性

- 造血反応（主要有効性評価項目）

  Per Protocol 集団23例（MK-7962 0.1 mg/kg 群5例、0.3 mg/kg 群9例、0.5 mg/kg 群4例、プラセボ群5例）において、赤血球輸血及びエリスロポエチン製剤（ESA：赤血球造血刺激因子製剤）投与を受けることなく、治験薬の投与期間中に連続28日以上、ヘモグロビン値のベースラインからの増加量が1.0 g/dL 以上であった被験者（中央検査結果に基づく）は、MK-7962群全体では

5/18例（27.8%）、プラセボ群1/5例（20.0%）で確認された［CSR Table 10］。このうち、ヘモグロビン値のベースラインからの増加量が2.0 g/dL 以上であった被験者は、MK-7962 0.3 mg/kg 群の1例のみであった［CSR Table 14.2.2.1］。

本試験で評価したその他の有効性に関する結果は、CSR の11項に示す。

2.7.6.3.2.2.2.3 安全性

治験薬を投与された30例（MK-7962 0.1 mg/kg 群8例、MK-7962 0.3 mg/kg 群10例、MK-7962 0.5 mg/kg 群7例、プラセボ群5例）における有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-2]に示す。

表 2.7.6.3.2-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（012 試験）

Adverse Event Category	Placebo (N=5)	Sotatercept Treatment Group			
		0.1 mg/kg (N=8)	0.3 mg/kg (N=10)	0.5 mg/kg (N=7)	All Sotatercept (N=25)
Subjects with ≥ 1 AE	5 (100%)	6 (75.0%)	7 (70.0%)	7 (100%)	20 (80.0%)
Subjects with ≥ 1 Grade ≥ 3† AE	4 (80.0%)	5 (62.5%)	4 (40.0%)	6 (85.7%)	15 (60.0%)
Subjects with ≥ 1 AE related to study drug‡	1 (20.0%)	2 (25.0%)	2 (20.0%)	2 (28.6%)	6 (24.0%)
Subjects who died during the study period§	0	1 (12.5%)	3 (30%)	3 (30%)	7 (28.0%)
Subjects with ≥ 1 SAE	1 (20.0%)	0	2 (20.0%)	3 (42.9%)	5 (20.0%)
Subjects who discontinued study drug due to ≥ 1 AE	1 (20.0%)	1 (12.5%)	0	4 (57.1%)	5 (20.0%)

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; Sotatercept = MK-7962
治験薬の初回投与から最終投与90日後までに発現した事象を集計対象に含む
† NCI CTCAE ver 3.0の grade 分類をもとにした治験担当医師判定
‡ 治験担当医師が治験薬との因果関係をどちらともいえない、多分あり、ありと判定した事象を含む
§ 臨床データベースには含まれないが、CIOMS 報告を受けた死亡が1件含まれる。
CSR: Table 22, Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.4.2, Table 14.3.1.3.1, Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.5; Listing 16.2.7.3; CIOMS

- 試験期間中、有害事象は MK-7962群全体20/25例（80.0%）［MK-7962 0.1 mg/kg 群6/8例（75.0%）、0.3 mg/kg 群7/10例（70.0%）、0.5 mg/kg 群7/7例（100%）］及びプラセボ群5/5例（100%）で認められた[表 2.7.6.3.2-2]。MK-7962群全体の主な有害事象（発現割合20%以上）は、貧血及び無力症（各7/25例、28.0%）、好中球減少症（6/25例、24.0%）及び嘔吐（5/25例、20.0%）であった。プラセボ群の主な有害事象（3例以上で発現）は、好中球減少症及び悪心（各3/5例、60.0%）であった［CSR Table 24］。Grade 3以上の有害事象は、MK-7962群全体15/25例（60.0%）［MK-7962 0.1 mg/kg 群5/8例（62.5%）、0.3 mg/kg 群4/10例（40.0%）、0.5 mg/kg 群6/7例（85.7%）］、プラセボ群の4/5例（80.0%）で認められた［CSR Table 25］。MK-7962群全体の主な Grade 3以上の有害事象（発現割合20%以上）は、貧血及び好中球減少症（各6/25例、24.0%）であった。プラセボ群の主な Grade 3以上の有害事象（3例以上で発現）は好中球減少症（3/5例、60.0%）であった［CSR Table 25］。
- 副作用は、MK-7962群全体6/25例（24.0%）［MK-7962 0.1 mg/kg 群、0.3 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群

とも各2例］及びプラセボ群1/5例（20.0%）に認められた［CSR Table 14.3.1.3.2］。MK-7962群全体で2例以上に認められた副作用は、嘔吐（2例）のみであった。

- 本試験では、死亡が合計7例報告された。いずれも治験薬最終投与後30日を超えて報告された死亡であり、臨床データベースには含まれずCIOMSのみで情報収集された1例も含めた［CSR Table 26］。その内訳はMK-7962 0.1 mg/kg群1例、0.3 mg/kg群3例、0.5 mg/kg群3例であった。死因は、原因不明の1例（0.3 mg/kg群）を除き、疾患進行が6例であった。なお、死亡に至った有害事象として報告されたのは3例で、いずれも治験薬と因果関係が否定された事象（遠隔転移を伴う疾患の進行、遠隔転移を伴う乳癌の悪化及び遠隔転移を伴う乳癌 各1例）であった［CSR Table 26］。
- 重篤な有害事象はMK-7962群全体5/25例（20.0%）［MK-7962 0.1 mg/kg群0/8例（0.0%）、0.3 mg/kg群2/10例（20.0%）、0.5 mg/kg群3/7例（42.9%）］及びプラセボ群1/5例（20.0%）に認められた［CSR Table 14.3.1.6］。重篤な有害事象の大半は、SOCの胃腸障害（3/25例、12.0%）、良性、悪性及び詳細不明の新生物（3/25例、12.0%）であった［CSR Table 14.3.1.6］。重篤な副作用は、0.5 mg/kg群の1例で報告された穿孔性胃潰瘍及び消化性潰瘍のみであった［CSR Table 27］。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、MK-7962群全体5/25例（20.0%）［MK-7962 0.1 mg/kg群1/8例（12.5%）、0.3 mg/kg群0/10例（0.0%）、0.5 mg/kg群4/7例（57.1%）］及びプラセボ群1/5例（20.0%）に認められた［CSR Table 14.3.1.5］。MK-7962群全体で2例以上に認められた事象はなかった。投与中止に至った副作用は、MK-7962 0.5 mg/kg群の1例でのみ（穿孔性胃潰瘍、転帰：回復）認められた［CSR Appendix 16.2.7.1］。
- 注目すべき有害事象（AEOI）は、PT貧血がMK-7962群全体7/25例（28.0%）、（0.1 mg/kg群1/7例、0.3 mg/kg群3/10例、0.5 mg/kg群3/7例）、プラセボ群1/5例（20.0%）、高血圧（PT高血圧及びPT血圧上昇）はMK-7962群0/25例、プラセボ群1/5例で認められたが、血栓塞性事象はいずれの投与群でも認められなかった［CSR Table 14.3.1.2］。
- ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群全体では増加を示し、その後の期間でも概して増加の持続が認められたが、プラセボ群では変動は認められなかった［CSR Table 14.3.3.4.1］。ヘマトクリット値、赤血球数・網状赤血球数及び好中球数については、ベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群では投与群間ではばらつきがあるものの、MK-7962投与群全体では増加を示したのに対し、プラセボ群では減少を示す又は変動がみられなかった。エリスロポエチンのベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群では減少、プラセボ群では増加が示された。好中球数のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群では一貫した傾向は認めなかったが、MK-7962の投与群間でばらつきがみられたものの、MK-7962群全体では増加が認められた。その他の血液一般検査パラメータの変動はいずれの投与群でも小さく、一貫した傾向は認められなかった。
- ALT及びASTのベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群では投与群間ではばらつきがあるものの、MK-7962投与群全体では増加を示したのに対し、プラセボ群では減少を示した［CSR Table 14.3.3.5.1］。アルカリホスファターゼ及びビリルビンのベースラインからの

変化量の平均値については、いずれの投与群でも一貫した経時的変動は認められなかった。その他の血液生化学検査パラメータの変動はいずれの投与群でも小さく、一貫した傾向は認められなかった。

- 収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、MK-7962群間でばらつきがあるものの、概してベースラインからの低下が示されたが、プラセボ群では一貫した傾向はみられなかった［CSR Table 36］。その他のバイタルサインのベースラインからの変化量の平均値は、いずれの投与群でも概して小さく、一貫した傾向はみられず、投与群間に明らかな差はなかった［CSR Table 14.3.4］。
- 試験期間中、治験担当医師が臨床的に意味のあると判定した心電図の異常所見はなかった［CSR Table 37］。心電図パラメータのベースラインからの変化量の平均値は、いずれの投与群でも概して小さく、MK-7962群間でばらつきがあるものの、MK-7962群全体とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった。また、ベースラインで調整した QTcF 間隔は、いずれの評価時点でも MK-7962群とプラセボ群との間に差は認められなかった［CSR Table 38］。
- ADA は、いずれの MK-7962投与例でも試験期間中に検出されなかった［CSR 12.5.3 項］。

2.7.6.3.2.3　非日本人腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（013試験）[参考資料]

013試験（別名：ACE-011-REN-001試験）の治験総括報告書[5.3.5.4.3: P013]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.3.1　試験方法

治験実施計画書標題

貧血改善を目標として血液透析を必要とする腎性貧血を有する末期腎不全（ESRD）被験者を対象にMK-7962の薬物動態、安全性、有効性、忍容性及び薬力学を評価する用量漸増試験

実施医療機関

米国、多施設（パート1：4施設、パート2：20施設）

治験期間

パート1：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

パート2：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅱa相

目的

【主要目的】

パート1：

血液透析を必要とする腎性貧血を有するESRD被験者に、MK-7962を単回皮下投与した際の薬物動態を評価する。

パート2：

血液透析を必要とする腎性貧血を有するESRD被験者に、MK-7962を用量漸増反復皮下投与した際の薬物動態を評価する。

【副次目的】

パート1：

血液透析を必要とする腎性貧血を有するESRD被験者に、MK-7962を単回皮下投与した際の安全性を評価する。

パート2：

1) 血液透析を必要とする腎性貧血を有する ESRD 被験者に、MK-7962を反復皮下投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 血液透析を必要とする腎性貧血を有する ESRD 被験者で、MK-7962を反復皮下投与した際に目標としたヘモグロビン値に到達した被験者の割合を評価する。
3) 血液透析を必要とする腎性貧血を有する ESRD 被験者で、MK-7962の初回投与後に目標としたヘモグロビン値及び増加量に到達するまでの期間を評価する。
4) 治験期間中にヘモグロビン値低下に対するレスキュー治療を使用した被験者の割合及びレスキュー治療を受けるまでの期間を評価する。

試験デザイン

本試験は、2つのパートで構成された。パート1は、8例（計画例数）の血液透析を必要とする腎性貧血を有する ESRD 被験者を対象に、MK-7962の薬物動態及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与試験であった。投与1日目の透析の前に MK-7962を単回皮下投与した。パート2は、32～48例（計画例数）の血液透析を必要とする腎性貧血を有する ESRD 被験者を対象に、MK-7962を28日間隔で最大8回又は14日間隔で最大15回まで反復投与した際の MK-7962の薬物動態、安全性、有効性、忍容性及び薬力学を評価する、単盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増逐次反復投与試験であった。

投与期間

パート1：

単回

パート2：

反復（28日間隔で最大8回まで、又は14日間隔で最大15回まで）

用法・用量

MK-7962の凍結乾燥粉末を滅菌注射用水で溶解し、調製した。

パート1では、MK-7962 0.1 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した。

パート2では、MK-7962 0.3、0.5、0.7 mg/kg 又はプラセボを28日間隔で8回まで、又は負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で13回まで反復皮下投与した。治験薬の内容を[表 2.7.6.3.2-3]に示す。

表 2.7.6.3.2-3 治験薬の内容（013 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-7962	50 mg/vial	凍結乾燥粉末
プラセボ	滅菌生理食塩水	注射剤

Source: [5.3.5.4.3: P013] 9.4.1, 9.4.2

診断／選択基準

スクリーニング時に18歳以上80歳以下の ESRD の男性及び女性被験者

評価項目

【薬物動態】

パート1：

血清中薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与113日目までの規定した時点で採取し、ノンコンパートメント解析により、MK-7962の血清中薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、AUC0-28d、AUC0-inf、CL/F、Vz/F 及び t1/2）を算出した。

パート2：

血清中薬物濃度測定用検体を、投与前及び初回投与309日目（最終投与113日目）までの規定した時点で採取し、コンパートメント解析（1次吸収過程のある1-コンパートメントモデル）により、MK-7962の血清中薬物動態パラメータ［吸収速度定数（k01）、Cmax、Tmax、AUC、t1/2、CL/F 及び Vz/F］を算出した。

【有効性（ヘモグロビン反応）と薬力学】

パート2：

下記に示すヘモグロビン値に関する目標について、レスキュー治療前に達成した被験者の割合、目標達成までの期間、及び最終評価時点［投与終了後28日間（投与225日目±7日）］まで到達した被験者の割合を有効性の副次評価項目とした。

- 目標ヘモグロビン値：10.0 g/dL を超える
- ヘモグロビン値のベースラインからの増加量：1.0 g/dL 以上
- ヘモグロビン値のベースラインからの増加量と目標ヘモグロビン値をいずれも満たす

また、最終投与113日目までの追跡期間中にレスキュー治療を受けた被験者について、レスキュー治療開始までの期間を投与群別に算出した。

【安全性】

パート1及びパート2共通：

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は最終投与112日目まで収集した。また、有害事象はMedDRA ver 14.0を用いて集計した。

パート1：

治験薬投与16週間までの間にヘモグロビン値が12.0 g/dL を超える被験者の割合、治験薬投与後16週間までのいずれかの連続する4週間でヘモグロビン値が2.0 g/dL を超えて増加した被験者の割合、臨床検査値に臨床的に意味のある変化が認められた割合、ビタミン D、25ヒドロキシビタミン D、1, 25ジヒドロキシビタミン D、血圧（ベースラインからの変化量）、FSH 及び性ステロイドホルモンの濃度の経時推移及び潜在的に関連のある有害事象を、副次評価項目として試験期間を通じて評価した。

パート2：

治験薬最終投与16週間までの間にヘモグロビン値が12.0 g/dL を超えた被験者の割合、治験薬最終投与後16週間までのいずれかの連続する4週間の期間中にヘモグロビン値が2.0 g/dL を超えて増加した被験者の割合、臨床検査値がベースラインから臨床的意味のある変化が認められた割合、血圧（ベースラインからの変化）、FSH 及び性ステロイドホルモン濃度の経時推移を、副次評価項目として試験期間を通じて評価した。

統計手法

【薬物動態】

MK-7962の血清中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を示した。

【安全性】

身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）及び有害事象を集計し、要約統計量を算出した。

2.7.6.3.2.3.2　被験者の内訳及び背景

本試験のパート1及びパート2の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.3.2-4] [表 2.7.6.3.2-5]、[表 2.7.6.3.2-6] [表 2.7.6.3.2-7]に示す。

表 2.7.6.3.2-4 被験者の内訳（パート 1）（013 試験）

総被験者数	プラセボ（N = 1）		MK-7962 0.1 mg/kg（N = 6）		合計（N = 7）	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象集団						
Safety Population	1	(100.0)	6	(100.0)	7	(100.0)
Full Analysis Set	1	(100.0)	6	(100.0)	7	(100.0)
内訳（試験実施状況）						
完了	1	(100.0)	5	(83.3)	6	(85.7)
中止	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(14.3)
死亡	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(14.3)
内訳（治験薬投与）						
投与完了	1	(100.0)	6	(100.0)	7	(100.0)

Source: [5.3.5.4.3: P013] Table 9

表 2.7.6.3.2-5 被験者背景（パート 1）（013 試験）

	プラセボ (N = 1)	MK-7962 0.1 mg/kg (N = 6)	合計 (N = 7)
年齢（歳）			
n	1	6	7
平均（標準偏差）	60.0 (NA)	54.5 (11.64)	55.3 (10.83)
中央値	60.0	54.5	56.0
範囲	60.0～60.0	37.0～72.0	37.0～72.0
40歳未満、n (%)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)
40歳から64歳、n (%)	1 (100)	4 (66.7)	5 (71.4)
65歳以上、n (%)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)
性別、n (%)			
男性	0 (0.0)	5 (83.3)	5 (71.4)
女性	1 (100)	1 (16.7)	2 (28.6)
人種、n (%)			
白人	1 (100)	3 (50.0)	4 (57.1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (42.9)
民族、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	1 (100)	5 (83.3)	6 (85.7)
体重（kg）			
n	1	6	7
平均（標準偏差）	88.3 (NA)	76.7 (15.12)	78.4 (14.48)
中央値	88.3	76.7	78.8
範囲	88.3～88.3	54.3～96.1	54.3～96.1
身長（cm）			
n	1	6	7
平均（標準偏差）	162.2 (NA)	172.0 (11.24)	170.6 (10.90)
中央値	162.2	173.9	172.7
範囲	162.2～162.2	153.7～185.0	153.7～185.0
BMI (kg/m^2)			
n	1	6	7
平均（標準偏差）	33.1 (NA)	25.8 (4.84)	26.8 (5.22)
中央値	33.1	24.1	26.3
範囲	33.1～33.1	21.3～31.8	21.3～33.1
20以上25未満、n (%)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (42.9)
25以上30未満、n (%)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)
30以上、n (%)	1 (100.0)	2 (33.3)	3 (42.9)

Source: [5.3.5.4.3: P013] Table 14.1.4-Part 1

表 2.7.6.3.2-6 被験者の内訳（パート 2）（013 試験）

総被験者数	プラセボ (N = 11) n	(%)	MK-7962 0.3 mg/kg† (N = 9) n	(%)	MK-7962 0.5 mg/kg† (N = 8) n	(%)	MK-7962 0.7 mg/kg† (N = 9) n	(%)	MK-7962 0.7 mg/kg + 0.4 mg/kg‡ (N = 6) n	(%)
解析対象集団										
Safety Population	11	(100.0)	9	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)	6	(100.0)
Full Analysis Set	11	(100.0)	9	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)	6	(100.0)
Per Protocol Population	11	(100.0)	8	(88.9)	7	(87.5)	8	(88.9)	6	(100.0)
内訳（治験薬投与）										
完了	1	(9.1)	2	(22.2)	3	(37.5)	4	(44.4)	2	(33.3)
中止	10	(90.0)	7	(77.8)	5	(62.5)	5	(55.6)	4	(66.7)
家庭での収縮期血圧が160 mmHg を超え、ベースラインから収縮期圧が20 mmHg を超える、又は拡張期圧が10 mmHg を超えて上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(11.1)	0	(0.0)
ヘモグロビン値が13.0 g/dL 以上	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン値が2週間連続して12.0 g/dL 以上	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
レスキュー治療実施	8	(72.7)	6	(66.7)	4	(50.0)	4	(44.4)	3	(50.0)
有害事象	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(16.7)
ADA	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
逸脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治療期間の早期中止	2	(18.2)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
試験期間の完了	5	(45.5)	7	(77.8)	6	(75.0)	8	(88.9)	5	(83.3)
試験期間の中止	6	(54.5)	2	(22.2)	2	(25.0)	1	(11.1)	1	(16.7)
有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
原疾患の進行	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
同意撤回	1	(9.1)	1	(11.1)	2	(25.0)	1	(11.1)	1	(16.7)
死亡	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
追跡不能	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
逸脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎移植	1	(9.1)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他	3	(27.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† MK-7962 0.3、0.5、0.7 mg/kg 又はプラセボを28日間隔で反復皮下投与
‡ 負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのち、維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で13回まで反復皮下投与

Source: [5.3.5.4.3: P013] Table 14.1.1-Part 2

表 2.7.6.3.2-7 被験者背景（パート 2）（013 試験）

	プラセボ (N = 11)	MK-7962 0.3 mg/kg† (N = 9)	MK-7962 0.5 mg/kg† (N = 8)	MK-7962 0.7 mg/kg† (N = 9)	MK-7962 0.7 mg/kg + 0.4 mg/kg‡ (N = 6)
年齢（歳）					
n	11	9	8	9	6
平均（標準偏差）	55.2 (12.57)	59.9 (12.86)	56.9 (12.76)	61.7 (13.44)	55.0 (15.86)
中央値	54.0	58.0	56.0	62.0	55.0
範囲	35.0～76.0	36.0～79.0	42.0～76.0	39.0～76.0	29.0～72.0
40歳未満、n (%)	2 (18.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (16.7)
40歳から64歳、n (%)	7 (63.6)	6 (66.7)	6 (75.0)	4 (44.4)	3 (50.0)
65歳以上、n (%)	2 (18.2)	2 (22.2)	2 (25.0)	4 (44.4)	2 (33.3)
性別、n (%)					
男性	7 (63.6)	3 (33.3)	7 (87.5)	2 (22.2)	5 (83.3)
女性	4 (36.4)	6 (66.7)	1 (12.5)	7 (77.8)	1 (16.7)
人種、n (%)					
アジア人	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (54.5)	6 (66.7)	4 (50.0)	1 (11.1)	4 (66.7)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
白人	3 (27.3)	3 (33.3)	4 (50.0)	7 (77.8)	1 (16.7)
民族、n (%)					
ヒスパニック系又はラテン系	1 (9.1)	2 (22.2)	4 (50.0)	2 (22.2)	1 (16.7)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	10 (90.9)	7 (77.8)	4 (50.0)	7 (77.8)	5 (83.3)
体重（kg）、透析実施前体重					
n	11	9	8	9	6
平均（標準偏差）	83.6 (24.69)	81.3 (18.94)	82.2 (9.52)	82.8 (19.81)	84.1 (13.34)
中央値	73.5	85.9	83.8	84.0	87.6
範囲	50.9～117.8	42.4～98.4	66.4～98.9	52.7～114.9	67.9～102.0
体重（kg）、透析実施後体重					
n	11	9	8	9	6
平均（標準偏差）	80.9 (23.88)	78.6 (18.41)	79.1 (8.47)	80.8 (19.25)	81.0 (13.42)
中央値	70.8	82.7	81.2	82.1	83.5
範囲	49.2～113.8	41.2～95.9	65.7～94.1	50.3～112.0	64.3～99.5
身長（cm）					
n	11	9	8	9	6
平均（標準偏差）	168.5 (12.69)	167.9 (14.10)	172.6 (6.23)	166.5 (11.53)	163.8 (13.68)
中央値	168.3	170.1	172.9	165.1	158.8
範囲	150.0～188.0	147.3～188.0	160.0～180.0	152.0～190.5	152.4～185.4
BMI (kg/m^2)					
n	11	9	8	9	6
平均（標準偏差）	28.1 (6.52)	27.8 (5.67)	26.5 (2.37)	28.7 (4.63)	30.3 (5.39)
中央値	26.7	26.4	26.2	29.5	28.8
範囲	19.5～39.1	19.2～36.6	22.3～30.1	21.5～34.7	23.6～37.1
20未満、n (%)	1 (9.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
20以上25未満、n (%)	4 (36.4)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (16.7)
25以上30未満、n (%)	2 (18.2)	3 (33.3)	6 (75.0)	3 (33.3)	3 (50.0)
30以上、n (%)	4 (36.4)	4 (44.4)	1 (12.5)	4 (44.4)	2 (33.3)

† MK-7962 0.3、0.5、0.7 mg/kg 又はプラセボを28日間隔で最大8回まで反復皮下投与
‡ 負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのち、維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で最大13回まで反復皮下投与

Source: [5.3.5.4.3: P013] Table 14.1.3 Part 2

2.7.6.3.2.3.3 薬物動態の結果

パート1：

血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.1 mg/kg を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータを[表 2.7.6.3.2-8]に示す。

MK-7962は緩やかに全身循環に吸収され、Tmax の範囲は約3～14日（中央値：6日）であった。MK-7962の血清中濃度は Cmax に到達後、一相性に減少し、t1/2の算術平均は21.1日であった。MK-7962の CL/F の算術平均は、3.22 mL/day/kg であった。

透析（8日目）による MK-7962の血清中濃度の算術平均に顕著な変化は認められなかった。8日目の透析開始後1、2及び3時間における透析器への流入血液と排出血液で MK-7962の血清中濃度の算術平均は同程度であった。さらに、透析開始後1、2及び3時間の透析液からは、MK-7962は検出されなかった。これらの結果から、透析が MK-7962のクリアランスに及ぼす影響は無視できると考えられる。

表 2.7.6.3.2-8 血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.1 mg/kg を単回皮下投与した際の MK-7962 の血清中薬物動態パラメータ（パート 1）（013 試験）

薬物動態パラメータ	算術平均（標準偏差） N = 6	変動係数%
Tmax (day)	6 (3-14) †	NA
Cmax (µg/mL)	1.022 (0.576)	56.39
AUC0-28d (µg·day/mL)	20.6 (11.4)	55.23
AUC0-inf (µg*day/mL)	35.8 (17.4)	48.54
t1/2 (day)	21.1 (3.9)	18.39
CL/F (mL/day/kg)	3.22 (1.20)	37.28
Vz/F (mL/kg)	98 (38)	38.50
NA：該当なし † 中央値（最小値-最大値）		

Source: [5.3.5.4.3: P013] Table 15

パート2：

血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.3、0.5、0.7 mg/kg 又はプラセボを28日間隔、又は負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した際の薬物動態パラメータを[表 2.7.6.3.2-9]に示す。

ESRD 被験者に MK-7962を反復皮下投与した際、MK-7962は緩やかな吸収及び消失を示し、コンパートメントモデル解析による Tmax の中央値は5～8日、t1/2の算術平均は約23～30日であった。0.3～0.7 mg/kg の用量範囲で、定常状態における MK-7962の血清中 AUC0-inf の算術平均は概ね用量比に従って増加した。CL/F の算術平均は0.255～0.532 L/day、Vz/F の算術平均は8.26～14.90 L であり、明らかな用量依存性は認められなかった。概して、反復皮下投与における MK-7962の薬物動態は線形であった。

表 2.7.6.3.2-9 血液透析を必要とする ESRD 被験者におけるコンパートメント解析に基づく MK-7962 の血清中薬物動態パラメータ（パート 2）
（013 試験）

薬物動態パラメータ	算術平均±標準偏差 (変動係数%)			
	0.3 mg/kg (N = 9)	0.5 mg/kg (N = 8)	0.7 mg/kg (N = 9)	0.7 mg/kg + 0.4 mg/kg (N = 6)
Tmax (day)†	7 (3-14)	8 (4-12)	7 (4-10)	5 (3-13)
Cmax (μg/mL)	2.47 ± 0.96 (38.8)	3.69 ± 0.74 (20.0)	4.04 ± 1.84 (45.5)	4.01 ± 0.89 (22.2)
AUC (μg·day/mL)	97.38 ± 30.93 (31.8)	161.1 ± 44.77 (27.8)	175.3 ± 77.86 (44.4)	203.9 ± 45.96 (22.5)
k01 (1/day)	0.584 ± 0.507 (86.9)	0.437 ± 0.244 (55.8)	0.404 ± 0.184 (45.5)	0.837 ± 0.649 (77.6)
t1/2 (day)	22.52 ± 3.17 (14.1)	24.60 ± 5.92 (24.1)	23.99 ± 6.03 (25.1)	30.39 ± 6.95 (22.9)
CL/F (L/day)	0.255 ± 0.068 (26.6)	0.261 ± 0.075 (28.9)	0.532 ± 0.654 (123.0)	0.298 ± 0.112 (37.6)
Vz/F (L)	8.26 ± 2.47 (30.0)	8.90 ± 2.32 (26.1)	14.90 ± 12.12 (81.3)	12.53 ± 3.37 (26.9)

k01：吸収速度定数、k10：CL/F／Vz/F より算出した消失速度定数、CL/F：中央コンパートメントから消失する見かけのクリアランス、Vz/F：中央コンパートメントにおける見かけの分布容積、Tmax：ln(k01／k10)／(k01－k10)より算出した最高血清中濃度到達時間、Cmax：開始用量におけるモデルに基づき算出した Tmax 時点での最高血清中濃度、AUC：開始用量／CL/F より算出した血清中濃度時間曲線下面積、t1/2：(ln2)／k10より算出した消失半減期
† 中央値（最小値-最大値）

Source: [5.3.5.4.3: P013] Table 17

2.7.6.3.2.3.4　薬力学の結果

パート2：

ヘモグロビン値に対する MK-7962の影響を評価した副次的解析では、各投与群の被験者数が限定的であることから意味のある結論を導くには限界があるものの、以下の結果が得られた。

- 目標ヘモグロビン値（治療期のいずれかの時点で10.0 g/dL 超）の達成、ヘモグロビン値のベースラインからの増加量（治療期のヘモグロビン値のベースラインからの変化量として 1.0 g/dL 以上の増加）、及び目標ヘモグロビン値とヘモグロビン値のベースラインからの増加量の両方を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して MK-7962投与群で高かった。
- MK-7962 0.3、0.5又は0.7 mg/kg を28日間隔で投与した群のうち、0.7 mg/kg 投与群で目標ヘモグロビン値を達成した被験者の割合（77.8%）、ヘモグロビン値のベースラインからの増加量を達成した被験者の割合（77.8%）、及び目標ヘモグロビン値とヘモグロビン値のベースラインからの増加量の両方を達成した被験者の割合（66.7%）が最も高かった。負荷用量として0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した群では、目標ヘモグロビン値、ヘモグロビン値のベースラインからの

増加量、及び目標ヘモグロビン値とヘモグロビン値のベースラインからの増加量の両方を達成した被験者の割合はいずれも33.3%であり、プラセボ群（それぞれ27.3%、18.2%及び18.2%）と比較して高かった。

- 目標ヘモグロビン値を達成するまでの期間の中央値は、プラセボ群で8日（範囲：8.0～17.0日）、MK-7962 0.3 mg/kg 投与群で1.0日（範囲：1.0～14.0日）、負荷用量として0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した群で18.5日（範囲：8.0～29.0日）であった。ヘモグロビン値のベースラインからの増加量を達成するまでの期間の中央値は、プラセボ群で36.0日（範囲：8.0～64.0日）、MK-7962 0.3 mg/kg 投与群で8.0日（範囲：6.0～14.0日）、負荷用量として0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した群で60.5日（範囲：8.0～113.0日）であった。目標ヘモグロビン値とヘモグロビン値のベースラインからの増加量の両方を達成するまでの期間の中央値は、プラセボ群で36.0日（範囲：8.0～64.0日）、MK-7962 0.3 mg/kg 投与群で11.0日（範囲：8.0～14.0日）、負荷用量として0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した群で106.0日（範囲：13.0～173.0日）であった。
- 治療期にレスキュー治療を受けた被験者の割合は、0.3 mg/kg 投与群で88.9%、0.5 mg/kg 投与群で62.5%、0.7 mg/kg 投与群で55.6%、プラセボ群で90.9%であった。負荷用量として0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した群では、6例全例（100%）でレスキュー治療を必要とした。

2.7.6.3.2.3.5　安全性の結果

<u>パート1：</u>

MK-7962 0.1 mg/kg 又はプラセボの単回皮下投与を受けた7例全てを安全性解析対象集団に含めた。MK-7962 0.1 mg/kg の投与を受けた全ての被験者（6例）で1件以上の有害事象が認められ、このうち3例（50%）に重度の事象（うっ血性心不全、口内乾燥又は慢性腎臓病）が認められた。いずれの重度の事象も治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は、MK-7962 0.1 mg/kg の2例（33.3%）に発現し、うち1例（16.7%）は合併症（ESRD）の悪化により死亡したことから重篤な有害事象と判断された。死亡した被験者は、MK-7962 0.1 mg/kg の単回皮下投与を受けた。他の1例に認められた重篤な有害事象は、投与22日目に認められたうっ血性心不全及び血液量増加症であり、MK-7962 0.1 mg/kg の単回皮下投与を受けた。いずれの有害事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

MK-7962 0.1 mg/kg で最も多く認められた有害事象は、動静脈瘻部位合併症であった（6例中2例）。プラセボ群で認められた有害事象は、低血糖症（1例）のみであった。試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

MK-7962投与群の投与後の平均 ALT 及び AST は、全ての時点において MK-7962の本試験以外の他の臨床試験よりも低い値であった。

ESRD 被験者の集団における MK-7962の安全性プロファイルは想定どおりであり、臨床検査値の意味のある変化は認められなかった。

ADA は検出されなかった。

パート2：

MK-7962又はプラセボの反復皮下投与を受けた43例全てを安全性解析対象集団に含めた。血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.3、0.5又は0.7 mg/kg を28日間隔で8回まで、又は負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した際の安全性及び忍容性は良好であった。血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.3、0.5又は0.7 mg/kg を28日間隔で8回まで、又は負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔若しくはプラセボを反復皮下投与した際、それぞれ8例（88.9%）、6例（75.0%）、8例（88.9%）、4例（66.7%）又は7例（63.6%）の被験者で有害事象が認められた。

- MK-7962投与群で、用量に依存した有害事象の発現の増加はみられなかった。MK-7962投与群でいずれかの用量で3例以上に認められた有害事象は、高血圧（MK-7962 0.3 mg/kg 投与群で4例、0.7 mg/kg 投与群で4例）、悪心（MK-7962 0.3 mg/kg 投与群で1例、0.5 mg/kg 投与群で1例、0.7 mg/kg 投与群で4例）であった。
- 重度の有害事象は、低血圧、心房細動、心筋症、膀胱癌、腫瘍性血栓症、大動脈瘤、冠動脈疾患、貧血、網膜剥離、硝子体出血及び胃腸炎で、2例以上に認められた事象はなかった。その他の全ての投与群で認められた有害事象の多くは軽度から中等度であった。
- 2例の死亡がみられたが、いずれもプラセボ群で、1例は148日目に心筋症、もう1例は186日目に冠動脈疾患で死亡した。
- 重篤な有害事象は13例に認められ、プラセボ群で3例（27.3%、狭心症2例、心房細動、冠動脈硬化症、心筋症、肺炎、低血圧、悪心、嘔吐、イレウス、末梢性浮腫、動静脈瘻部位出血、転倒、膀胱癌、腫瘍性血栓症、くも膜下出血各1例）、MK-7962 0.3 mg/kg 投与群で4例（44.4%、狭心症、心房細動、不安定狭心症、胃腸炎、高血圧クリーゼ、大動脈瘤、高血圧、非心臓性胸痛、貧血、心拍数不整、呼吸困難 各1例）、0.7 mg/kg 投与群で5例（55.6%、急性心筋梗塞、胃腸炎、食道カンジダ症、細菌性肺炎、気管気管支炎、高血圧クリーゼ、悪心、嘔吐、歩行障害、2型糖尿病各1例）、負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した群で1例（16.7%、胃腸出血）に認められた。MK-7962投与群において2例以上でみられた重篤な有害事象は、胃腸炎と高血圧クリーゼのみであった。0.3 mg/kg 投与群の心房細動及び貧血の2つの重篤な有害事象は、治験薬と関連ありと判断された。また、0.7 mg/kg 投

与群の1例は高血圧により治験薬投与を中止した。

- プラセボ群で1例（9.1%）、MK-7962 0.7 mg/kg 投与群で2例（22.2%）、負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した群で1例（16.7%）、計4例の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。
- MK-7962投与群で、最も高頻度に認められた有害事象は高血圧に関連した有害事象であった。これら高血圧の程度は、軽度から中等度であり、治験薬との関連はなしと判断された。
- 来院時又は家庭での血圧に傾向、持続的な変化又は用量依存性を示唆するような変化はみられなかった。
- MK-7962 0.7 mg/kg 投与群の1例で、ヘモグロビン値が少なくとも1回12.0 g/dL を超え、0.5 mg/kg 投与群の1例では、ヘモグロビン値が治験薬投与後16週間までのいずれかの連続する4週間で2.0 g/dL 以上ベースラインから増加した。
- 臨床検査パラメータ（血液生化学的検査、脂質、HbA1c、性ステロイド及び赤血球に関連しない血液学的パラメータを含む）並びに心電図パラメータにおいて、傾向、持続的な変化又は用量依存性を示唆するような変化は認められなかった。
- ADA は、MK-7962が投与された32例中3例（9.4%）で検出された（0.7 mg/kg 投与群で1例、負荷用量として MK-7962 0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した群で2例）。ADA が検出された被験者で、薬物過敏症の有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.6　結論

パート1：

- ESRD 被験者の薬物動態において、MK-7962は緩やかに全身循環に吸収され、Tmax の中央値は6日であった。血清中濃度は Cmax に到達後、一相性に減少し、t1/2の算術平均は21.1日であった。
- ESRD 被験者の集団における MK-7962の安全性プロファイルは想定どおりであり、MK-7962 0.1 mg/kg を ESRD 被験者に単回皮下投与した際、安全で忍容性は良好であった。また、臨床検査値の意味のある変化は認められなかった。

パート2：

- ESRD 被験者に MK-7962を反復皮下投与した際、MK-7962は緩やかな吸収及び消失を示し、コンパートメントモデル解析による Tmax の中央値は5～8日、t1/2の算術平均は約23～30日であった。
- 0.3～0.7 mg/kg の用量範囲で、定常状態における MK-7962の血清中 AUC0-inf の算術平均は概ね用量比に従って増加した。

- CL/F 及び Vz/F に明らかな用量依存性は認められなかった。
- 概して、反復皮下投与における MK-7962の薬物動態は線形であった。
- MK-7962 0.3～0.7 mg/kg を28日間隔で投与した群のうち、0.7 mg/kg 投与群でヘモグロビンに関する目標値を達成した被験者の割合が最も高かった。
- 治療期にレスキュー治療を受けた被験者の割合は、0.3 mg/kg 投与群で88.9%、0.5 mg/kg 投与群で62.5%、0.7 mg/kg 投与群で55.6%、プラセボ群で90.9%であった。負荷用量として0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した群では、6例全例（100%）でレスキュー治療を必要とした。
- 血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.3、0.5又は0.7 mg/kg を28日間隔で最大8回皮下投与、並びに負荷用量として0.7 mg/kg を14日間隔で2回投与したのちに維持用量として0.4 mg/kg を14日間隔で反復皮下投与した際の忍容性は良好であった。

2.7.6.3.2.4　非日本人腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（014試験）[参考資料]

014試験（別名 ACE-011-REN-002試験）の治験総括報告書[5.3.5.4.4: P014]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.4.1　試験方法

治験実施計画書標題

非日本人の血液透析及び赤血球造血刺激因子製剤を必要とする ESRD 被験者を対象としたMK-7962の反復投与試験

実施医療機関

ドイツ、ベルギー、ポルトガル、スペイン、英国：23施設

治験期間

2013年11月26日～2016年8月23日

開発の相

第Ⅱ相

目的

【主要目的】

パート1：

MK-7962を反復静注内投与及び反復皮下投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。

パート2：

本試験では、パート2として MK-7962の選択した開始用量、投与経路、用量調整について、試験期間中のヘモグロビン濃度の維持に対する安全性及び有効性を評価することを計画していたが、治験依頼者判断で実施しなかった。

【副次目的】

パート1：

ヘモグロビン値に対する MK-7962の効果について、用量及び投与経路（静脈内投与及び皮下投与）の影響を評価する。

【安全性】

ESRD 被験者に MK-7962を投与した際の安全性について、赤血球造血刺激因子製剤からMK-7962に切り替えた際の血圧の変化も含めて評価する。

試験デザイン

本試験のパート1は、計画例数42～63例（静脈内投与：24～36例、皮下投与：18～27例）の血液透析を必要とする ESRD 被験者を対象とした、赤血球造血刺激因子製剤から MK-7962に切り替えた、非盲検、無作為化、静脈内及び皮下投与での多施設共同、反復投与試験であった。本試験は下記の4期で構成される。

- スクリーニング期：30日以内
- 赤血球造血刺激因子製剤の washout 期
  - 5（± 1）日間：エポエチンアルファ静脈内投与又は皮下投与及びダルベポエチン静脈内投与の場合
  - 10（± 1）日間：ダルベポエチン皮下投与の場合
- 治療期：99（± 1）日間、MK-7962 各用量最大8回投与
- 追跡期間：MK-7962の最終投与から112（± 3）日後まで

前の用量（グループ）の6例の3回目の静脈内投与又は皮下投与後14日目までの安全性及び薬物動態を評価し、次の用量（グループ）の投与を開始した。

グループ1と2では被験者を1：1の割合で静脈内投与群と皮下投与群に割付け、グループ3では被験者を2：1の割合で静脈内投与群と皮下投与群に割付けた。

治験期間中のレスキュー治療（赤血球造血刺激因子製剤の投与又は輸血）は可とした。

投与期間

反復（99 ± 1日間）

用法・用量

MK-7962の凍結乾燥粉末を滅菌注射用水で溶解し、調製した。

グループ1：14日間隔で最大8回まで、MK-7962 0.1 mg/kg を反復静脈内投与又は MK-7962 0.13 mg/kg を反復皮下投与した。

グループ2：14日間隔で最大8回まで、MK-7962 0.2 mg/kg を反復静脈内投与又は MK-7962 0.26 mg/kg を反復皮下投与した。

グループ3：14日間隔で最大8回まで、静脈内投与群では MK-7962 0.1 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき MK-7962 0.1、0.2、0.3又は0.4 mg/kg を反復静脈内投与し、皮下投与群では MK-7962 0.4 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき MK-7962 0.4又は0.5 mg/kg を反復皮

下投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.2-10]に示す。

表 2.7.6.3.2-10　　治験薬の内容（014 試験）

薬剤	力価	剤形
MK-7962	50 mg/vial	凍結乾燥粉末

Source: [5.3.5.4.4: P014] 9.4.2

診断／選択基準

スクリーニング前の12週間及び試験期間中に週6時間以上の血液透析を受けており、同意取得時の年齢が18歳以上の臨床的に安定している男性及び女性。

評価項目

【薬物動態】

血清中薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与113日目までの規定した時点で採取し、ノンコンパートメント解析により、MK-7962の血清中薬物動態パラメータ［初回投与から投与後14日間での Cmax（Cmax 14d）、初回投与から投与後28日間での Cmax（Cmax 28d）、初回投与から投与後28日間での Tmax（Tmax 28d）、AUC0-14d、AUC0-28d 及び t1/2］を算出した。

【薬力学】

- レスキュー治療を必要せず、投与99 ± 1日目から投与113 ± 2日目の期間にヘモグロビン値の算術平均が10.0 g/dL 以上かつ12.0 g/dL 以下であった被験者の割合。
- 投与99 ± 1日目及び投与113 ± 2日目のヘモグロビン値のベースラインからの変化量

【安全性】

下記について評価した。有害事象は最終投与112日目まで収集した。また、有害事象は、MedDRA version 19.0を用いて集計した。

- 有害事象
- 初回投与後ヘモグロビン値が12.0 g/dL を超えた被験者の割合
- ヘモグロビン値のベースラインからの増加量が4週間で2.0 g/dL を超えた被験者の割合
- ヘモグロビン値が13.0 g/dL 以上となり治験薬の投与中止に至った被験者の割合
- 臨床検査値について、臨床的に意味があるベースラインからの変化がみられた被験者の割合

- ベースラインからの血圧の変化（家庭での4日間の収縮期血圧の平均値が160 mmHg を超え、ベースラインから収縮期血圧が20 mmHg を超えて上昇又は拡張期血圧が10 mmHg を超えて上昇）が認められ、治験薬の投与中止に至った被験者の割合
- 初回投与後及び最終投与28日間に、血圧がベースラインから5 mmHg 以上低下した被験者の割合
- 高血圧治療薬の変更
- FSH 及び性ステロイド濃度の推移とそれらに関連する有害事象
- ADA
- 投与113 ± 2日目における残存腎機能のベースラインからの変化量に対する用量及び ADA の影響

統計手法

【薬物動態】

2回目の投与が延期又は変更された被験者を除いて、最初の2回の投与後（初回投与から投与後28日間）の MK-7962の血清中濃度を用量別に要約した。

【薬力学】

- レスキュー治療を必要せず、投与99 ± 1日目から投与113 ± 2日目の期間にヘモグロビン値の算術平均が10.0 g/dL 以上12.0 g/dL 以下であった被験者の割合を用量別に集計した。
- 投与99 ± 1日目及び投与113 ± 2日目のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

【安全性】

ADA

- 各来院時で ADA が検出された割合及び抗体価の記述統計量を算出した。

有害事象

- 有害事象を集計した。
- 初回投与後のヘモグロビン値が12.0 g/dL を超えた被験者、及び治験薬投与後16週間までのいずれかの連続する4週間でヘモグロビン値が2.0 g/dL 以上増加した被験者の有害事象を集計した。
- その他ヘモグロビン値を含む臨床検査値及びバイタルサインについて要約した。

2.7.6.3.2.4.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.3.2-11]及び[表 2.7.6.3.2-12]に示す。

表 2.7.6.3.2-11　被験者の内訳（パート 1）（014 試験）

総被験者数	MK-7962 0.1 mg/kg 静脈内投与 (N = 7) n	(%)	MK-7962 0.13 mg/kg 皮下投与 (N = 7) n	(%)	MK-7962 0.2 mg/kg 静脈内投与 (N = 9) n	(%)	MK-7962 0.26 mg/kg 皮下投与 (N = 9) n	(%)	MK-7962 0.1～0.4 mg/kg 静脈内投与 (N = 12) n	(%)	MK-7962 0.4～0.5 mg/kg 皮下投与 (N = 6) n	(%)	合計 (N = 50) n	(%)
解析対象集団														
Safety Population	7	(100.0)	7	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	12	(100.0)	6	(100.0)	50	(100.0)
Full Analysis Set	7	(100.0)	7	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	12	(100.0)	6	(100.0)	50	(100.0)
PK Population	7	(100.0)	7	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	11	(91.7)	6	(100.0)	49	(98.0)
PD Population	7	(100.0)	7	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	12	(100.0)	6	(100.0)	50	(100.0)
内訳（治験薬投与）														
完了	4	(57.1)	4	(57.1)	3	(33.3)	6	(66.7)	10	(83.3)	3	(50.0)	30	(60.0)
中止	3	(42.9)	3	(42.9)	6	(66.7)	3	(33.3)	2	(16.7)	3	(50.0)	20	(40.0)
有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(33.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	4	(8.0)
有効性の欠如	1	(14.3)	3	(42.9)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(10.0)
同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
逸脱	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(4.0)
その他	1	(14.3)	0	(0.0)	3	(33.3)	1	(11.1)	1	(8.3)	2	(33.3)	8	(16.0)
内訳（試験実施状況）														
完了	6	(85.7)	6	(85.7)	8	(88.9)	7	(77.8)	9	(75.0)	4	(66.7)	40	(80.0)
中止	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(11.1)	2	(22.2)	3	(25.0)	2	(33.3)	10	(20.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(2.0)
有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有効性の欠如	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
逸脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(11.1)	1	(11.1)	3	(25.0)	1	(16.7)	8	(16.0)

Source: [5.3.5.4.4: P014] Table 14.1.1.1

Confidential

表 2.7.6.3.2-12　被験者の背景（パート 1、Full Analysis Set）（014 試験）

	MK-7962 0.1 mg/kg 静脈内投与 (N = 7)	MK-7962 0.13 mg/kg 皮下投与 (N = 7)	MK-7962 0.2 mg/kg 静脈内投与 (N = 9)	MK-7962 0.26 mg/kg 皮下投与 (N = 9)	MK-7962 0.1～0.4 mg/kg 静脈内投与 (N = 12)	MK-7962 0.4～0.5 mg/kg 皮下投与 (N = 6)	合計 (N = 50)
年齢（歳）							
n	7	7	9	9	12	6	50
平均（標準偏差）	59.1 (15.43)	62.3 (13.03)	59.4 (15.80)	61.9 (15.43)	61.4 (15.68)	53.7 (15.93)	60.0 (14.75)
中央値	56.0	63.0	59.0	65.0	63.0	52.0	61.0
範囲	38～83	37～79	27～82	36～81	34～84	31～72	27～84
40歳未満、n (%)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (8.3)	1 (16.7)	6 (12.0)
40歳から64歳、n (%)	4 (57.1)	3 (42.9)	5 (55.6)	3 (33.3)	7 (58.3)	3 (50.0)	25 (50.0)
65歳以上、n (%)	2 (28.6)	3 (42.9)	3 (33.3)	5 (55.6)	4 (33.3)	2 (33.3)	19 (38.0)
性別、n (%)							
男性	3 (42.9)	4 (57.1)	5 (55.6)	6 (66.7)	7 (58.3)	3 (50.0)	28 (56.0)
女性	4 (57.1)	3 (42.9)	4 (44.4)	3 (33.3)	5 (41.7)	3 (50.0)	22 (44.0)
人種、n (%)							
白人	4 (57.1)	5 (71.4)	6 (66.7)	8 (88.9)	11 (91.7)	6 (100.0)	40 (80.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (8.0)
アジア人	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.0)
アメリカ先住民又は アラスカ先住民	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
民族、n (%)							
ヒスパニック系又はラテン系	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	7 (100.0)	6 ((85.7)	8 (88.9)	9 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	48 (96.0)
身長（cm）							
n	7	7	9	9	12	6	50
平均（標準偏差）	170.00 (15.727)	167.71 (11.441)	166.56 (8.805)	168.33 (9.734)	165.83 (7.578)	167.33 (7.005)	167.44 (9.706)
中央値	167.00	169.00	169.00	170.00	163.50	167.00	167.50
範囲	153.0～191.0	148.0～182.0	154.0～178.0	150.0～180.0	154.0～180.0	160.0～178.0	148.0～191.0
透析実施前体重（kg）							
n	7	7	9	9	12	6	50
平均（標準偏差）	81.20 (21.530)	82.37 (17.328)	75.71 (14.749)	82.32 (21.412)	78.33 (15.216)	71.43 (15.714)	78.72 (17.159)
中央値	74.20	75.60	80.60	79.50	79.80	70.40	77.75
範囲	57.5～111.3	58.4～110.3	56.1～93.9	51.5～122.6	51.6～99.0	48.1～91.6	48.1～122.6

	MK-7962 0.1 mg/kg 静脈内投与 (N = 7)	MK-7962 0.13 mg/kg 皮下投与 (N = 7)	MK-7962 0.2 mg/kg 静脈内投与 (N = 9)	MK-7962 0.26 mg/kg 皮下投与 (N = 9)	MK-7962 0.1～0.4 mg/kg 静脈内投与 (N = 12)	MK-7962 0.4～0.5 mg/kg 皮下投与 (N = 6)	合計 (N = 50)
透析実施後体重（kg）							
n	7	7	9	9	12	6	50
平均（標準偏差）	78.73 (20.972)	79.93 (16.863)	73.84 (14.861)	80.42 (21.316)	76.21 (14.792)	69.15 (14.736)	76.57 (16.832)
中央値	71.30	75.50	79.80	77.60	77.50	68.10	76.55
範囲	55.2～107.9	55.7～106.2	53.6～92.0	49.7～118.5	49.1～95.0	49.0～90.0	49.0～118.5
BMI (kg/m^2)							
n	7	7	9	9	12	6	50
平均（標準偏差）	26.76 (3.798)	28.70 (6.551)	26.43 (5.090)	27.82 (4.742)	27.80 (5.613)	24.68 (5.728)	27.16 (5.171)
中央値	27.80	28.20	26.80	27.10	29.00	24.20	27.25
範囲	19.7～30.5	20.4～38.6	18.6～34.9	19.8～36.1	18.6～35.2	18.7～33.0	18.6～38.6

Source: [5.3.5.4.4: P014] 14.1.3.1

C Confidential

2.7.6.3.2.4.3　　薬物動態の結果

本試験では、MK-7962を投与した ESRD 被験者49例（反復静脈内投与を受けた27例、反復皮下投与を受けた22例）から得られた血清中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。ESRD 被験者に MK-7962 0.1又は0.2 mg/kg の固定用量、若しくは0.1 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき MK-7962 0.1、0.2、0.3又は0.4 mg/kg を反復静脈内投与した際の血清中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.3.2-13]に、ESRD 被験者に MK-7962 0.13又は0.26 mg/kg の固定用量、若しくは0.4 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき MK-7962 0.4又は0.5 mg/kg を反復皮下投与した際の血清中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.3.2-14]に示す。

MK-7962を反復静脈内投与した際、MK-7962の AUC 及び Cmax は、0.1～0.2 mg/kg の用量範囲で概ね用量比に従って増加した。一方、反復皮下投与では AUC 及び Cmax の用量依存的な増加は認められなかったが、これは被験者数が少なく、被験者間変動が大きかったためと考えられる。

ESRD 被験者において、投与経路に関わらず MK-7962は緩やかな消失を示し、t1/2の算術平均（18～26日）はいずれの投与経路でも同程度であった。Cmax 14d と比べて Cmax 28d は高値であったことから、静脈内投与及び皮下投与のいずれの投与経路においても MK-7962の血清中曝露量は蓄積することが示唆された。

表 2.7.6.3.2-13　　血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.1、0.2 又は 0.1～0.4 mg/kg を反復静脈内投与した際の MK-7962 の血清中薬物動態パラメータ（パート 1）（014 試験）

薬物動態パラメータ	算術平均±標準偏差 (変動係数%)		
	MK-7962 0.1 mg/kg 静脈内投与	MK-7962 0.2 mg/kg 静脈内投与	MK-7962 0.1～0.4 mg/kg† 静脈内投与
AUC0-14d (ng·day/mL)	n = 4 15204.3 ± 7096.6 (46.7)	n = 7 28647.0 ± 10332.2 (36.1)	n = 7 15886.8 ± 4212.1 (26.5)
AUC0-28d (ng·day/mL)	n = 4 38361.5 ± 8589.3 (22.4)	n = 3 94106.5 ± 37204.2 (39.5)	n = 5 33173.4 ± 8709.2 (26.3)
Cmax 14d (ng/mL)	n = 4 2567.6 ± 1093.7 (42.6)	n = 8 4623.6 ± 1620.7 (35.1)	n = 7 3155.5 ± 1861.1 (59.0)
Cmax 28d (ng/mL)	n = 4 3557.9 ± 699.2 (19.7)	n = 3 8613.7 ± 3559.7 (41.3)	n = 5 3501.5 ± 2144.2 (61.2)
t1/2 (day)‡	n = 6 17.6 ± 4.6 (26.3)	n = 6 21.8 ± 3.9 (18.1)	n = 9 22.5 ± 5.3 (23.8)
Tmax 28d (day)§	n = 4 14.1 (14.0-16.0)	n = 3 14.0 (14.0-16.0)	n = 5 0.169 (0.004-16.0)

† 0.1 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき0.1、0.2、0.3又は0.4 mg/kg を反復静脈内投与した。0.1 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータを示した。
‡ 最終投与後の値を示した。
§ 中央値（最小値-最大値）。

Source: [5.3.5.4.4: P014] Table 11

表 2.7.6.3.2-14　　血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7962 0.13、0.26 又は 0.4～0.5 mg/kg を反復皮下投与した際の MK-7962 の血清中薬物動態パラメータ（パート 1）（014 試験）

薬物動態パラメータ	算術平均±標準偏差 (変動係数%)		
	MK-7962 0.13 mg/kg 皮下投与	MK-7962 0.26 mg/kg 皮下投与	MK-7962 0.4～0.5 mg/kg† 皮下投与
AUC0-14d (ng·day/mL)	n = 3 11269.1 ± 1839.9 (16.3)	n = 6 10328.0 ± 8065.1 (78.1)	n = 5 21982.9 ± 5125.4 (23.3)
AUC0-28d (ng·day/mL)	n = 3 41500.4 ± 13647.3 (32.9)	n = 4 36065.1 ± 22817.0 (63.3)	n = 2 60497.8 ± 14623.1 (24.2)
Cmax 14d (ng/mL)	n = 3 1024.3 ± 145.8 (14.2)	n = 6 963.1 ± 659.7 (68.5)	n = 5 1993.6 ± 375.5 (18.8)
Cmax 28d (ng/mL)	n = 3 3868.8 ± 3614.9 (93.4)	n = 4 1967.6 ± 1128.7 (57.4)	n = 2 3161.6 ± 788.1 (24.9)
t1/2 (day)‡	n = 4 25.9 ± 7.13 (27.6)	n = 8 21.0 ± 5.40 (25.7)	n = 4 20.4 ± 5.30 (26.0)
Tmax 28d (day)§	n = 3 21.0 (16.2-28.0)	n = 4 18.5 (16.0-21.0)	n = 2 21.0 (21.0-21.1)

† 0.4 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき0.4又は0.5 mg/kg を反復皮下投与した。0.4 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータを示した。
‡ 最終投与後の値を示した。
§ 中央値（最小値-最大値）。

Source: [5.3.5.4.4: P014] Table 12

2.7.6.3.2.4.4　　薬力学の結果

本試験では、MK-7962を投与した全ての ESRD 被験者50例（反復静脈内投与した28例、反復皮下投与した22例）を薬力学解析に含めた。

MK-7962を投与した ESRD 被験者50例中16例（32%）で、レスキュー治療を必要とせず、投与99 ± 1日目から投与113 ± 2日目のヘモグロビン値の算術平均は10.0 g/dL 以上かつ12.0 g/dL 以下であった。

投与99 ± 1日目及び投与113 ± 2日目までのヘモグロビン値は、（レスキュー治療を受けたか否かに関わらない）全ての被験者では平均変化量としてベースラインから0.52 g/dL 低下し、投与115日目よりも前にレスキュー治療を受けていなかった被験者では0.47 g/dL 低下した。ヘモグロビン値のベースラインからの変化量に、用量間で意味のある差異は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.5　　安全性の結果

本試験では、MK-7962を投与した全ての ESRD 被験者50例（反復静脈内投与した28例、反復皮下投与した22例）を安全性解析対象集団に含めた。有害事象は41例（82%）、副作用は4例（8%）、重篤な有害事象は13例（26%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は4例（8%）に認められた。

高頻度（5例、10%以上）に認められた有害事象は、高血圧（18%）、筋痙縮（12%）、頭痛（10%）、

動静脈瘻部位合併症（10%）及びインフルエンザ（10%）であった。

重度の有害事象は僧帽弁閉鎖不全症（2例）、出血性十二指腸潰瘍、出血性胃腸管血管異形成、心不全、上室性頻脈、肺炎及び肺高血圧症（各1例）で、それ以外の有害事象は軽度～中等度であった。

MK-7962投与後16週間までのいずれかの連続する4週間でヘモグロビン値がベースラインから2.0 g/dL 以上増加した被験者は、用量調整の基準に基づき MK-7962 0.4又は0.5 mg/kg の反復皮下投与を受けた1例（2%）のみで、歯痛、医療機器関連感染、頭痛、及び高血圧が認められた。MK-7962の初回投与後のヘモグロビン値が12.0 g/dL を超えた被験者は21例（42%）で、このうち19例で有害事象が認められ、3例以上で認められた有害事象は高血圧（4例）、筋痙縮（4例）及び尿路感染（3例）であった。ヘモグロビン値が13.0 g/dL を超えた被験者は5例報告され、このうちでは、4例（8%）で治験薬を投与中止せず、1例（2%）で治験薬の投与中止に至った。

家庭で測定した拡張期血圧及び収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は、用量群内及び用量群間で顕著なばらつきが認められたが、明らかな傾向は認められなかった。

試験期間中に1例被験者が死亡に至った。当該被験者は70歳の男性で、MK-7962 0.4 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき MK-7962 0.4又は0.5 mg/kg を反復皮下投与した群で、治験薬の最終投与115日目に死亡した。死因は重度の心不全と診断され、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

2.7.6.3.2.4.6　結論

- ESRD 被験者に対して MK-7962 0.1～0.2 mg/kg を反復静脈内投与した際、MK-7962の AUC 及び Cmax は概ね用量比に従って増加した。一方、反復皮下投与では AUC 及び Cmax の用量依存的な増加は認められなかったが、これは被験者数が少なく、被験者間変動が大きかったためと考えられた。
- ESRD 被験者において、投与経路に関わらず MK-7962は緩やかな消失を示し、t1/2の算術平均（18～26日）はいずれの投与経路でも同程度であった。
- 検討した用量範囲で被験者の約32%で、レスキュー治療を必要とせず、投与99 ± 1日目から投与113 ± 2日目のヘモグロビン値の算術平均は、10.0 g/dL 以上かつ12.0 g/dL 以下であった。
- 試験期間中50例中35例（70%）がレスキュー治療（赤血球造血刺激因子製剤又は輸血）を受け、このうち、21例は治験薬最終投与後のレスキュー治療であった。5例の被験者は、効果不十分のために治験薬の投与を中止した（ESRD による貧血のためレスキュー治療が必要となったため）。
- ESRD 被験者において、血圧値はばらつきが大きく、全体として明らかな傾向は認められなかったが、被験者数が少ないため、明確な結論を導き出すことはできなかった。
- 今回の腎機能障害集団における安全性プロファイルは予想されたとおりであり、臨床検査

値に顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.3.2.5　非日本人成人の進行又は遠隔転移を伴う固形がん患者における化学療法誘発性貧血に対する MK-7962の無作為化、非盲検、用量設定試験（015試験）［参考資料］

015試験（別名：ACE-011-NSCL-001試験）の CSR[5.3.5.4.5: P015]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.5.1　試験の概要

治験実施計画書標題

プラチナ製剤併用化学療法を受けた進行又は遠隔転移を伴う固形がん患者を対象とした化学療法誘発性貧血に対する MK-7962の無作為化、非盲検、前期第Ⅱ相、用量設定試験

開発の相

前期第Ⅱ相

対象疾患

化学療法誘発性貧血

実施医療機関

22施設（米国）

治験期間

2011年3月25日～2012年9月21日

貧血を伴うがん患者の標準治療が変更されたことにより被験者の組入れが遅延したため、本試験は早期中止された。被験者の安全性に関連する理由ではない。

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、当初2つのパートで計画されており、パート1として最大90例の固形がん患者を対象とした MK-7962の無作為化、非盲検、用量設定試験を実施し、至適用量の決定後にパート2として最大750例の遠隔転移を伴う非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施する予定であった。

パート1では、投与前のヘモグロビン値（6.5 g/dL 以上9.0 g/dL 未満 vs. 9.0 g/dL 以上11.0 g/dL 未満）及び化学療法に含めたプラチナ製剤の種類（シスプラチン vs. シスプラチン以外のプラチナ製剤）を層別因子として、以下の MK-7962の用量のいずれかに各10～15例、無作為に割り付けた。

- MK-7962 15 mg 皮下投与
- MK-7962 30 mg 皮下投与

各用量レベルで42日ごとに最大4回投与し（投与期6ヵ月間）、治験薬の最終投与42日後に追跡調査来院（投与中止来院又は試験終了時来院）を実施した。各治験薬投与前に各治験実施医療機関でヘモグロビン値及び血圧を測定し、それらの測定結果が用量調整規定に合致した場合は、治験薬を休薬、減量又は増量することとした。

なお、貧血を伴うがん患者の標準治療が変更されたことにより被験者組入れが遅延したため、パート1の目標症例数を最大90例から30例に変更した。また、本試験はパート2に移行することなく、早期に中止された。

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意を取得した、組織学的に進行又は遠隔転移を伴う固形がんであることが確認された18歳以上の男女
- ECOG Performance Status が0～2、余命3ヵ月以上
- 臨床検査値に関して以下を全て満たす
  - 化学療法誘発性貧血によりヘモグロビン値が6.5 g/dL 以上11.0 g/dL 未満、好中球数が500/mm^{3}以上、前回の血小板輸血から72時間超経過後の血小板数が75,000/mm^{3}以上
  - クレアチニンクリアランスが40 mL/min 以上（シスプラチン併用投与例では50 mL/min 以上）かつ尿蛋白／クレアチニン比が1.0以下（ベバシズマブ併用投与例では2.0以下）
  - 総ビリルビンが ULN の1.5倍以下、AST 及び ALT が ULN の3.0倍以下（肝転移がある場合は ULN の5.0倍以下）
  - 補正カルシウム値が基準範囲内又は Grade 1以下
- 承認されているプラチナ製剤併用レジメンの治療状況が以下のいずれかに該当する
  - プラチナ製剤併用化学療法（Q3W）を1サイクル以上4サイクルまで受け、サイクル5よりも前に無作為割付けされた
  - プラチナ製剤併用化学療法を1サイクル以上、最長3ヵ月間（レジメンにより異なる）受けた
  - プラチナ製剤併用化学療法による治療後に維持療法を受けている
- 前処置：直近の赤血球造血刺激因子製剤投与から28日以上経過、かつ直近の赤血球輸血から Day 1までに14日以上経過し、Day 1以前の30日間に受けた輸血が2単位以下であること
- 妊娠可能な女性被験者では、
  - 治験薬初回投与前の妊娠検査で陰性を確認した
  - 治験薬初回投与28日間以上前から試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、適切な避妊規定を遵守することに同意した
- 授乳中でない女性
- 男性被験者では、試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）に妊娠可能な女性と性的接触をする場合、適切な避妊規定を遵守することに同意した

目的及び評価項目

本試験は早期中止により評価対象となる被験者数が限られたため、治験実施計画書改訂04版で全ての評価項目を探索目的に変更し、評価可能な解析を探索的に実施した。

探索的目的
• プラチナ製剤併用化学療法を受けた進行又は遠隔転移を伴う固形がん患者（根治的治療が行われた固形がん患者を除く）を対象に、化学療法誘発性貧血の治療として造血反応が認められるMK-7962の用量を検討する。
• MK-7962の安全性及び忍容性を評価する。
• MK-7962投与による造血反応及びその持続期間を評価する。
• MK-7962投与がQoLに及ぼす影響を評価する。
• MK-7962投与が骨代謝に及ぼす影響を推定する。
• MK-7962作用機序に関連するアクチビンA及びその他の蛋白質／バイオマーカー（ミオスタチン及びフォリスタチンを含む）の血液中での発現を評価する。
• 腎機能バイオマーカーを評価する。

統計計画及び解析

本試験は早期中止したため被験者数が限られることから、解析は探索的なものであり、結果の評価はパート1の安全性データ（試験中止日までにMK-7962の投与を受けた25例を対象）に焦点を当てた。安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者とした。安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図とした。有害事象及び重篤な有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬の最終投与42日後までに発現又は悪化した事象を集計に含めた。本試験では有害事象用語をMedDRA ver.15.1を用いて集計した。有害事象の程度は、NCI CTCAE ver 4.0のgrade分類をもとに治験担当医師が判定した。

2.7.6.3.2.5.2　結果（パート1）

2.7.6.3.2.5.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

被験者の内訳

無作為化された26例のうち、25例がMK-7962投与を受けた（15 mg群14例、30 mg群11例）。6例（24.0%）は計画した4回全ての投与を受けた［CSR Table 14.3.1.2］。追跡調査来院（投与中止来院又は試験終了時来院）の完了前に試験を中止した被験者は21例（84.0%）で、その中止理由は、疾患進行（15 mg群5例、30 mg群3例、以下同順）、同意撤回（3例、2例）、死亡（0例、2例）、有害事象発現（1例、0例）及びその他（2例、3例）であった［ホスピスへの転院により追跡不能（15 mg群）及び疾患進行（30 mg群）により追跡調査を完了しなかった4回投与を受けた2例を含む］［CSR Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.1.2］。治験薬の休薬は、15 mg群2例、30 mg群3例であった［CSR Table 14.3.1.3］。

曝露期間

MK-7962投与回数	Number (%) of Subjects		
	MK-7962 15 mg (N=14)	MK-7962 30 mg (N=11)	Overall (N=25)
1	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (12.0)
2	8 (57.1)	5 (45.5)	13 (52.0)
3	2 (14.3)	1 (9.1)	3 (12.0)
4	4 (28.6)	2 (18.2)	6 (24.0)

［CSR Table 14.3.1.2］

ベースライン／人口統計学的特性

MK-7962の投与を受けた25例は、年齢の中央値が67歳（範囲 : 22～81歳）、女性が14例（56.0%）、ECOG Performance Status が0（6例、24.0%）又は1（19例、76.0%）であり、主に非小細胞肺癌患者（18例、72.0%）であった［CSR 11.2.1 項］。ベースライン時のヘモグロビン値の中央値は9.0 g/dL（範囲：6.5～10.5 g/dL）であった。

全ての被験者が試験組入れ時に化学療法を受けており、17例（68.0%）がカルボプラチンを含むレジメンによる治療を受けていた［CSR 11.3.1 項］。試験中に赤血球造血刺激因子製剤を投与された被験者はいなかったが、11例（44.0%）が1回以上の赤血球輸血を受けた［CSR 11.3.2 項］。

2.7.6.3.2.5.2.2　有効性

- 造血反応

  MK-7962投与開始から4週間の期間に赤血球輸血を受けなかった被験者18例において、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量が1 g/dL 以上であった被験者は、Week 2時点で10例、Week 4時点で4例であった［CSR Table 9］。

本試験で評価した MK-7962のその他の有効性に関する結果は、［CSR 11項］に示す。

2.7.6.3.2.5.2.3　安全性

MK-7962を15又は30 mg 投与された25例における有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-15]に示す。

表 2.7.6.3.2-15　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（015 試験）

Category	Number (%) of Subjects		
	MK-7962 15 mg (N=14)	MK-7962 30 mg (N=11)	Overall (N=25)
Subjects with at least one TEAE†	14 (100.0%)	10 (90.9%)	24 (96.0%)
Subjects with at least one TEAE related to study drug‡	3 (21.4%)	2 (18.2%)	5 (20.0%)
Subjects with at least one Grade ≥3§ TEAE	10 (71.4%)	10 (90.9%)	20 (80.0%)
Subjects with at least one Grade ≥3 TEAE related to study drug	1 (7.1%)	2 (18.2%)	3 (12.0%)
Subjects with at least one serious TEAE	4 (28.6%)	8 (72.7%)	12 (48.0%)
Subjects with at least one TEAE leading to study drug withdrawal	1 (7.1%)	2 (18.2%)	3 (12.0%)
Death‖	6 (42.9%)	5 (45.5%)	11 (44.0%)

† TEAE：治験薬の初回投与から最終投与42日後までに発現した事象を集計対象に含む
‡ 治験担当医師が治験薬との因果関係をどちらともいえない、多分あり、ありと判定した事象を含む
§ NCI CTCAE ver 4.0の grade 分類をもとにした治験担当医師判定
‖ 治験薬の最終投与42日後以降に報告された死亡を含む（15 mg 群5例、30 mg 群2例）
Source: CSR Tables 14.3.2.1A, C, 14.3.2.2A, C, 14.3.2.3, 14.3.1.4, and Listing 16.2.7.1.5

- 有害事象は24/25例（96.0%）で報告され、15 mg 群14/14例（100.0%）、30 mg 群10/11例（90.9%）であった[表 2.7.6.3.2-15]。主な有害事象（全体で発現割合20%以上）は、貧血及び疲労（各44.0%）、血小板減少症（36.0%）、高血糖、末梢性浮腫及び呼吸困難（各32.0%）、好中球減少症及び悪心（各28.0%）、低カリウム血症（24.0%）、下痢、無力症、嘔吐及び低マグネシウム血症（各20.0%）であった［CSR Table 14.3.2.1A］。報告された有害事象の種類及び発現割合は、併用された化学療法レジメンの影響を受けた可能性が高かった。Grade 3以上の有害事象は20/25例（80.0%）で報告され、15 mg 群10/14例（71.4%）、30 mg 群10/11例（90.9%）であり、主な有害事象（全体で発現割合10%以上）は、血小板減少症（36.0%）、貧血及び好中球減少症（各24.0%）、低カリウム血症、疲労及び非小細胞肺癌（各12.0%）であった［CSR Table 14.3.2.1C］。Grade 3以上の有害事象の発現割合は、血液およびリンパ系障害の SOC に分類される有害事象（主に血小板減少症）［15 mg 群4/14例（28.6%）、30 mg 群9/11例（81.8%）］を除いて、両投与群で概して同程度であった。
- 副作用は5/25例（20.0%）で報告され、15 mg 群3/14例（21.4%）、30 mg 群2/11例（18.2%）であった[表 2.7.6.3.2-15]。その内訳は、15 mg 群では高血圧（Grade 3）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 2）及び全身性そう痒症（Grade 1）が各1例、30 mg 群では脳血管発作（Grade 4）及び低マグネシウム血症（Grade 3）が各1例であった［CSR Table 14.3.2.2A、Listing 16.2.7.1.3］。
- 死亡は11/25例（44.0%、投与期に4例、MK-7962の最終投与42日後以降に7例）で報告され、15 mg 群6/14例（42.9%）、30 mg 群5/11例（45.5%）であった［CSR Table 16、Listing 16.2.7.1.5］。死因不明と報告された1例（30 mg 群）を除き、いずれも疾患進行による死亡であった。
- 重篤な有害事象は12/25例（48.0%）で報告され、主な重篤な有害事象（全体で発現割合10%以上）は、血小板減少症（16.0%）及び非小細胞肺癌（12.0%）であった［CSR Table 14.3.2.3］。重篤な有害事象の発現割合は、15 mg 群4/14例（28.6%）より30 mg 群8/11例（72.7%）で高く、

その主な要因は血液およびリンパ系障害の SOC に該当する重篤な有害事象の発現割合の差であった。重篤な副作用は30 mg 群の1例（0.57 mg/kg を1回のみ投与）で報告された Grade 4 の脳血管発作のみであった［後遺症（事象発現後約8週時点で改善傾向の表出性失語症）を認めるが、回復］［CSR Table 14.3.2.2A、Listing 16.2.7.1.3］。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は3/25例（12.0%）で報告されたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された［CSR Table 12、Listing 16.2.7.1.6］。その内訳は、15 mg 群で急性腎不全（Grade 3）が1例、30 mg 群で筋力低下（Grade 3）が1例及び縦隔の悪性新生物（Grade 1）が1例であった。
- 臨床検査値の変動について評価可能であった被験者（血液学的検査25例、血液生化学検査24例）のうち、投与期間中の Grade 3以上の臨床検査値異常は、リンパ球数減少が12/25例（48.0%）、血小板減少症が10/25例（40.0%）、好中球減少症が8/24例（32.0%）、ヘモグロビン減少7/25例（28.0%）及び高尿酸血症6/25例（25.0%）で認められたが、肝機能、膵機能又は腎機能パラメータ、電解質異常については少数又は認められなかった。［CSR Table 14.3.3.1］。
- ADA の解析が可能であった24例のうち、ADA 陽性は6例で、そのうち2例は MK-7962投与開始前から陽性のシグナルが認められた［CSR Table 19］。これらの ADA 陽性6例では過敏症反応又はアレルギーは認められなかった［CSR Table 14.3.2.1D］。

2.7.6.3.2.6　非日本人成人の固形がん患者を対象としたMK-7962が赤血球量及び血漿量に及ぼす影響を検討する非盲検、薬力学試験（016試験）［参考資料］

016試験（別名：ACE-011-ST-001試験）のCSR[5.3.5.4.6: P016]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.6.1　試験の概要

治験実施計画書標題

固形がん患者を対象としてMK-7962が赤血球量及び血漿量に及ぼす影響を検討する、非盲検、第Ⅱ相、薬力学試験

開発の相

第Ⅱ相

対象疾患

固形がん

実施医療機関

2施設（米国）

治験期間

2010年11月23日～2012年10月29日

被験者の組入れが想定どおりに進まず、また、当初供給を受けた業者からの循環赤血球量測定用の放射性クロム化合物（^{51}Cr 注射剤）の供給停止に伴い、代替え業者からの入手可能な未承認^{51}Cr 注射剤の使用についてリスク評価をした結果を踏まえ、治験依頼者は本試験の早期中止を決定した。

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、固形がん患者を対象にMK-7962 35 mgを皮下投与した際の赤血球量及び血漿量の変化を検討する第Ⅱ相非盲検薬力学試験であった。

組入れ基準に合致した被験者（目標症例数：10例以上）は、MK-7962 35 mgを42日ごとに最大3回（Day 1、43及び85）皮下投与することとした。赤血球量及び血漿量の検査はスクリーニング時及びMK-7962の初回投与後Day 14～28の間に採取し、MK-7962の影響を評価することとした。各治験薬投与前にヘモグロビン値及び血圧を測定し、2回目以降の治験薬投与は用量調整規定に従って治験薬を休薬又は減量することとした。被験者に高血圧［収縮期血圧（SBP）≥150 mmHgかつ拡張期血圧（DBP）≥100 mmHg］又はGrade 3以上の非血液学的有害事象が発現した場合、当該有害事象が消失するまで治験薬を休薬した。

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意を取得した、転移性病変を有し、組織学的又は細胞学的に固形がんが確認された18歳以上の男女
- ECOG Performance Status が0～1、余命6ヵ月以上
- 直近の赤血球輸血から28日以上経過し、かつ過去56日間に2単位以下の輸血を受けた
- 赤血球造血刺激因子製剤による前治療から28日以上経過した
- 臨床検査値に関して以下を全て満たす
  - ヘモグロビンが8.0 g/dL 以上11.0 g/dL 未満
  - クレアチニンが ULN の1.5倍以下又はクレアチニンクリアランスが40 mL/min 以上
  - 総ビリルビンが ULN の1.5倍以下、AST 及び ALT が ULN の2.5倍以下
- 妊娠可能な女性被験者では、
  - 治験薬初回投与前の妊娠検査で陰性を確認した
  - 治験薬初回投与28日間以上前から試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、適切な避妊規定を遵守することに同意した
- 授乳中でない女性
- 男性被験者では、試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）に妊娠可能な女性と性的接触をする場合、適切な避妊規定を遵守することに同意した

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
・固形がん患者に MK-7962 35 mg を1回投与した後の赤血球量（RBC mass）の変化及び血漿量を測定する	・赤血球量
副次	
・固形がん患者に MK-7962を1回投与したときの血漿量の変化を評価する	・血漿量
・造血パラメータの潜在的な変化を評価する	・網状赤血球絶対数の増加、電気泳動法で測定したヘモグロビンのサブタイプの増加を伴うエリスロポエチン濃度の変化量、ヘモグロビン電気泳動法で測定したヘモグロビンのサブタイプの変化量
・MK-7962の安全性及び忍容性を評価する	・有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

統計計画及び解析

有効性及び安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者とした。安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図とした。有害事象の収集期間は、同意取得以降治験薬の最終投与から少なくとも42日後まで（最長112日後まで）又は当該被験者の新たな化学療法レジメン開始までとした。本試験では有害事象用語を MedDRA ver.15.1を用いて集

計した。有害事象の程度は、NCI CTCAE ver 4.0の grade 分類をもとに治験担当医師が判定した。

2.7.6.3.2.6.2　結果

2.7.6.3.2.6.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

被験者の内訳

組み入れられた5例の被験者のうち、スクリーニング期間中に死亡した1例を除く4例全員が MK-7962 35 mg の皮下投与を受けた。治験実施計画書に規定した最大回数である3回の投与を受けたのは2/4例、他の2例は1回のみ投与を受けた後に試験を中止した（疾患進行及び死亡による中止）。減量は行われなかった。

ベースライン／人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた被験者（4例）は、年齢の中央値が59.0歳（範囲 : 55～74歳）、男女 各2例、黒人又はアフリカ系3例及び白人1例であった。

2.7.6.3.2.6.2.2　有効性

被験者数及び MK-7962の投与回数が少なかったため、有効性解析は実施しなかった。

2.7.6.3.2.6.2.3　安全性

- 有害事象は、全ての被験者（4/4例）で発現した。2例以上に発現した有害事象は、嘔吐（3/4例、75.0%）及び末梢性浮腫（2/4例、50.0%）であった。
- 本試験では、副作用及び投与中止に至った有害事象の報告はなかった。
- 試験期間中に2例の死亡が報告された。1例は、遠隔転移を伴う胃がんによる死亡、もう1例は心原性ショック及び心肺停止による死亡であった。いずれの事象も MK-7962との因果関係は否定された。
- 試験期間中、重篤な有害事象は3/4例（75.0%）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（腹痛、心原性ショック、心肺停止、脱水、医療機器位置異常、低ナトリウム血症、感染性皮膚潰瘍、気腹、処置による疼痛 各1例）。
- 1例で Grade 3の高血圧が Day 85に報告されたが、バイタルサインの各パラメータは、いずれの時点でも概して基準域内であった。なお、Grade 3の高血圧が Day 85に報告された被験者では、臨床的に意味のある心電図の異常所見が Day 43に観察されたが、Day 85には改善した。

2.7.6.3.2.7　非日本人成人の貧血を伴う low 又は intermediate-1リスクの骨髄異形成症候群又は非増殖性の慢性骨髄単球性白血病患者を対象とした MK-7962の無作為化、非盲検、並行群間比較、用量設定試験（017試験）[参考資料]

017試験（別名：ACE-011-MDS-001試験）の CSR[5.3.5.4.7: P017]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.7.1　試験の概要

治験実施計画書標題

貧血を伴う low 又は intermediate-1リスクの骨髄異形成症候群又は非増殖性の慢性骨髄単球性白血病患者を対象とした、MK-7962の無作為化、並行群間比較、多施設共同、非盲検、第Ⅱ相、用量設定試験

開発の相

第Ⅱ相

対象疾患

貧血を伴う low 又は intermediate-1リスクの骨髄異形成症候群又は非増殖性の慢性骨髄単球性白血病

実施医療機関

17施設（フランス及び米国）

治験期間

2012年11月28日～2018年4月30日

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、2つのパートからなり、いずれも、スクリーニング期（28日間）、投与期（最長8サイクル：168日間）、延長期（治療中止、疾患進行等まで）、追跡調査期（最終投与後28日間）及び長期追跡調査期（最長2年）から構成された。

パート1では、最初に被験者を血清中エリスロポエチン濃度（500 IU/L 未満 vs. 500 IU/L 以上）及び組入れ前56日以内の赤血球輸血単位数（4単位未満 vs. 4単位以上）で層別し、MK-7962 0.1 mg/kg 群又は0.3 mg/kg 群に無作為に割り付けた。0.1 mg/kg 又は0.3 mg/kg Q3W 皮下投与から治験薬の投与を開始し、各群5例がサイクル1を完了した時点で用量制限毒性の発現が5例中1例以下の場合に0.5 mg/kg 群の組入れを開始した。0.5 mg/kg の用量では6例以上が最低3サイクルを完了後に、3回目投与から21日後までの有効性及び安全性パラメータに基づき評価した結果、サイクル1で用量制限毒性の発現が6例中1例以下の場合、1.0 mg/kg 群の組入れを開始した。同様の手順で2.0 mg/kg の用量の検討を開始し、赤血球系改善（HI-E）が最大となる MK-7962の用量を確認することとした。

なお、投与前（Day 1の直近8週間以内）の赤血球輸血が4単位以上であった被験者が、5サイクル

終了後に8週間で4単位未満に減らせなかった場合は、治験薬の投与を中止した。また、サイクル5終了時までに持続的なヘモグロビン増加又は赤血球輸血の軽減がみられたが、その期間が連続8週間以下の被験者は潜在的な遅発性のレスポンダーとみなし、治療効果判定基準達成のために、追加で3サイクル（サイクル6から8）まで治験薬投与を継続できることとした。投与期での5サイクル（又は遅発性のレスポンダーでは最長8サイクル）を完了後、適格性を満たした被験者は延長期に移行し、疾患進行、治療無効又はその他の適切な理由が認められるまで、治験薬の減量、休薬及び中止基準に従って投与を継続した。追跡調査として、治験薬最終投与の約28日後に妊娠検査を実施した。長期追跡調査として、治験薬最終投与3ヵ月後まで有効性評価（ヘモグロビン値、輸血）、1年後まで ADA、2年後まで急性骨髄性白血病までの進行期間及び全生存期間の評価を実施することとした。

パート2（拡大コホート）は、パート1で MK-7962の有効性及び安全性評価後に、赤血球系改善（HI-E）が最大となった MK-7962の用量を評価するため、新たに15例の被験者を組み入れることとした。

なお、2015年3月開催の Steering Committee による安全性、有効性及び薬物動態データのレビューに基づき、パート1の2.0 mg/kg コホートへの組入れは中止し、治験薬投与継続中であった被験者並びに新規組入れ被験者の用量は1.5 mg/kg に減量することとした。ただし、Steering Committee 勧告後に1.5 mg/kg 用量で投与を開始した被験者はいなかった。また、パート2の被験者には、MK-7962 1.0 mg/kg を投与した。

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意を取得した、18歳以上の男女
- 骨髄異形成症候群又は国際予後判定システムによる low 又は intermediate-1リスクの基準を満たす非増殖性の慢性骨髄単球性白血病（白血球数 ≤ 13,000/mm^3）の診断が記録されている［WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia（Vardiman, 2009）に基づく］
- ヘモグロビン値が9.0 g/dL 以下で、組入れ前84日以内に2単位以上の赤血球輸血を必要とする貧血を有する被験者
- 骨髄異形成症候群又は非増殖性の慢性骨髄単球性白血病に対して前治療が2レジメン以下で効果が認められない又は効果が消失した被験者
- 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（40,000 U/週×8回以上）又はダルベポエチンアルファ（500 mcg Q3W×4回以上）による前治療で効果が認められない又は効果が消失した被験者、又は内因性血清エリスロポエチン濃度が500 IU/L 超であり、赤血球造血刺激因子製剤で奏効する可能性が低い被験者
- 妊娠可能な女性被験者では、
    - 治験薬初回投与前の妊娠検査で陰性を確認した
    - 試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、適切な避妊規定を遵守

することに同意した

- 授乳中でない女性
- 男性被験者では、試験期間中及び治験薬最終投与後210日間（7ヵ月間）に妊娠可能な女性と性的接触をする場合、適切な避妊規定を遵守することに同意した

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
貧血を伴う low 又は intermediate-1リスクの骨髄異形成症候群又は非増殖性の慢性骨髄単球性白血病患者において、赤血球系改善（HI-E）が最大となる、安全で忍容可能かつ有効なMK-7962の用量を決定する	5サイクル投与終了前に認められた赤血球系改善（HI-E）†の割合
副次	
MK-7962の安全性を評価する	身体所見、ECOG Performance Status、バイタルサイン及び臨床検査値を含む安全性評価
輸血依存性（TD）被験者における赤血球輸血非依存性有効率	輸血依存性（TD）被験者における赤血球輸血非依存性（NTD）の割合
HI-E までの期間	HI-E までの期間
HI-E の期間	HI-E の期間
急性骨髄性白血病へ進行するまでの期間	無作為化（パート1）又は治療開始（パート2）から急性骨髄性白血病へ進行するまでの期間
より高リスクの骨髄異形成症候群へ進行するまでの期間	無作為化（パート1）又は治療開始（パート2）からより高リスクの骨髄異形成症候群へ進行するまでの期間
無増悪生存期間	無作為化（パート1）又は治療開始（パート2）から疾患進行又は死亡までの期間
生存期間	無作為化（パート1）又は治療開始（パート2）から死亡までの期間

† 赤血球系改善（HI-E）：
非輸血依存性（NTD）被験者では、1.5 g/dL 以上のヘモグロビン増加が赤血球輸血なしで8週間以上持続。
輸血依存性（TD）被験者では、赤血球輸血単位が、治験薬投与前8週間以内の単位数と比較して8週間あたりで4単位以上減少（治験薬投与前のヘモグロビン値が≤9.0 g/dL の場合のみ、赤血球輸血単位を評価する）。

統計計画及び解析

解析対象集団	定義
ITT 集団	無作為化された全ての被験者
安全性解析対象集団	治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者
有効性評価可能（EE）集団	ITT 集団のうち、治験薬の投与を1回以上受け、有効性評価のための投与前及び投与後の値を有し、治験実施計画書からの重要な逸脱がない全ての被験者
輸血依存性有効性（TDE）評価集団	EE 集団のうち、無作為化（パート1）又は治験薬投与開始（パート2）前8週間の赤血球輸血が4単位以上であった全ての被験者
非輸血依存性有効性（NTDE）評価集団	EE 集団のうち、無作為化（パート1）又は治験薬投与開始（パート2）前8週間の赤血球輸血が4単位未満であった全ての被験者

安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び用量制限毒性とした。なお、有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬の最終投与42日後までに発現した事象を集計に含めた。本試験では有害事象用語を MedDRA ver.21.0を用いて集計した。有害事象の程度は、NCI CTCAE ver 4.0の grade 分類をもとに治験担当医師が判定した。

2.7.6.3.2.7.2　結果

MK-7962 1.0 mg/kg［赤血球系改善（HI-E）が最大となった MK-7962の用量］の結果については、パート1とパート2のデータを併せて評価した。

2.7.6.3.2.7.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

被験者の内訳

無作為化された74例全例が MK-7962投与を受けた（パート1：0.1 mg/kg 群7例、0.3 mg/kg 群6例、0.5 mg/kg 群21例、1.0 mg/kg 群20例、2.0 mg/kg 群5例、パート2：1.0 mg/kg 群15例）。2015年3月開催の Steering Committee による安全性、有効性及び薬物動態データのレビューに基づき、2.0 mg/kg コホートへの組入れは中止し、治験薬投与継続中であった被験者並びに新規組入れ被験者の用量は1.5 mg/kg に減量することとした。ただし、Steering Committee 勧告後に1.5 mg/kg 用量で投与を開始した被験者はいなかった。

治験薬の投与を受けた74例のうち、26例（35.1%）が試験を完了し、47例（63.5%）が試験中止した。1例（1.4%）は、試験終了の確定情報が得られなかったため、集計表では試験継続と表示されたが、試験継続中の被験者はいない。試験中止理由は、死亡（13例）、被験者による同意撤回（11例）、依頼者による試験中止（7例）、疾患進行（3例）、有害事象（2例）、医師判断（1例）、症状悪化（1例）、その他（8例）であった［CSR Table 14.1.2］。

MK-7962の曝露期間の中央値は、0.1mg/kg 群では3.50ヵ月、0.3 mg/kg 群では3.50ヵ月、0.5 mg/kg 群では3.70ヵ月、1.0 mg/kg 群では5.70ヵ月、2.0 mg/kg 群では5.60ヵ月であり、MK-7962投与例全体としては4.20ヵ月（範囲：1.2～59.2ヵ月）であった［CSR Table 14.3.1.1.1］。全体で29例（39.2%）が治験薬を休薬し、10例（13.5%）が減量した。休薬の主な理由は、有害事象16例（0.1 mg/kg 群0例、0.3 mg/kg 群2例、0.5 mg/kg 群2例、1.0 mg/kg 群10例及び2.0 mg/kg 群2例、以下同順）及び投与前のヘモグロビン値が11 g/dL 超12 g/dL 以下の場合の休薬基準に合致した13例（0例、1例、3例、9例及び0例）であった［CSR Table 23］。

ベースライン／人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた74例は、年齢の中央値が71.0歳（範囲：47.0～86.0歳）、男性が62.2%、体重の中央値が76.5 kg（範囲：45.8～118.9 kg）であった［CSR Table 14.1.4］。エリスロポエチン濃度

の中央値は286.0 U/L（範囲：24.6～4319.0 U/L）、治験薬投与開始56日（8週）前の赤血球輸血単位の中央値は6単位（範囲：0～16単位）であった。骨髄異形成症候群に対する前治療を使用した被験者は赤血球造血刺激因子製剤72例（97.3%）、鉄キレート剤29例（39.2%）であった。骨髄異形成症候群と診断された時期は、2年以内20例（27.0%）、2年超5年以内28例（37.8%）であった。ベースライン時の ECOG Performance Status は0が33例（44.6%）、1が39例（52.7%）であった。

2.7.6.3.2.7.2.2　有効性

- 5サイクル投与終了前に認められた HI-E の割合（主要評価項目）

  無作為化前又は治験薬投与開始前8週間以内に赤血球輸血（4単位未満又は4単位以上）を必要とした74例（NTDE 集団又は TDE 集団）のうち、36例（48.6%）の被験者は、1.5 g/dL 以上のヘモグロビン増加が赤血球輸血なしで8週間以上持続又は赤血球輸血単位が、治験薬投与前8週間以内の単位数と比較して8週間あたりで4単位以上減少した［CSR Table 16］。NTDE 集団（0.5～2.0 mg/kg 投与）では、1.5 g/dL 以上のヘモグロビン増加が赤血球輸血なしで8週間以上持続した被験者は7/12例（58.3%）であった。また、TDE 集団（0.1～2.0 mg/kg 投与）では、赤血球輸血単位が、治験薬投与前8週間以内の単位数と比較して8週間あたりで4単位以上減少した被験者は29/62例（46.8%）であった。

本試験で評価した MK-7962のその他の有効性に関する結果は、CSR 11項に示す。

2.7.6.3.2.7.2.3　安全性

MK-7962 0.1、0.3、0.5、1.0又は2.0 mg/kg を投与された74例における有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-16]に示す。

表 2.7.6.3.2-16　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（017 試験）

Category	Number (%) of Subjects					
	0.1 mg/kg (N=7)	0.3 mg/kg (N=6)	0.5 mg/kg (N=21)	1.0 mg/kg (N=35)	2.0 mg/kg (N=5)	All (N=74)
TEAE	6(85.7%)	4(66.7%)	20(95.2%)	34(97.1%)	5(100.0%)	69(93.2%)
TEAE related to study drug	2(28.6%)	3(50.0%)	7(33.3%)	18(51.4%)	4(80.0%)	34(45.9%)
Serious TEAE	1(14.3%)	2(33.3%)	6(28.6%)	10(28.6%)	2(40.0%)	21(28.4%)
Serious TEAE related to study drug	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(20.0%)	1(1.4%)
TEAE leading to study drug discontinuation	0(0.0%)	2(33.3%)	2(9.5%)	3(8.6%)	2(40.0%)	9(12.2%)
TEAE leading to death	0(0.0%)	1(16.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.4%)

TEAE：治験薬の初回投与から最終投与42日後までに発現した事象を集計対象に含む
Source: CSR Table 14.3.1.2, 24 and 31

- 有害事象は69/74例（93.2%）で報告され、MK-7962 0.1 mg/kg 群では6/7例（85.7%）、0.3 mg/kg 群では4/6例（66.7%）、0.5 mg/kg 群では20/21例（95.2%）、1.0 mg/kg 群では34/35例（97.1%）、2.0 mg/kg 群では5/5例（100.0%）であった[表 2.7.6.3.2-16]。主な有害事象（MK-7962群全体で発現割合15%以上）は、末梢性浮腫（28.4%）、下痢（27.0%）、疲労（25.7%）、悪心（20.3%）、頭痛及び嘔吐（各18.9%）、食欲減退（17.6%）並びに浮動性めまい（16.2%）であった［CSR Table 25］。Grade 3以上の有害事象は27/74例（36.5%）で報告され、MK-7962 0.1 mg/kg 群では1/7例（14.3%）、0.3 mg/kg 群では2/6例（33.3%）、0.5 mg/kg 群では9/21例（42.9%）、1.0 mg/kg 群では13/35例（37.1%）、2.0 mg/kg 群では2/5例（40.0%）であった［CSR Table 14.3.1.5/ Table 27］。MK-7962群全体で2例以上に発現した Grade 3又は4の有害事象は、貧血4/74例（5.4%）、リパーゼ増加3/74例（4.1%）、大腸炎、股関節部骨折及び血小板数減少 各2/74例（2.7%）であった。
- 副作用は34/74例（45.9%）で報告され、MK-7962 0.1 mg/kg 群では2/7例（28.6%）、0.3 mg/kg 群では3/6例（50.0%）、0.5 mg/kg 群では7/21例（33.3%）、1.0 mg/kg 群では18/35例（51.4%）、2.0 mg/kg 群では4/5例（80.0%）であった[表 2.7.6.3.2-16]。主な副作用（MK-7962群全体で発現割合5%以上）は、疲労（9.5%）、頭痛（8.1%）、悪心（6.8%）、下痢、呼吸困難、高血圧及び食欲減退（各5.4%）であった［CSR Table 28］。Grade 3又は Grade 4の副作用は2例に発現し、その内訳は、1例（0.5 mg/kg 群）に Grade 3の高血圧、1例（2.0 mg/kg 群）に Grade 3の好中球減少症及び Grade 4の好中球数減少が報告された［CSR Table 14.3.1.5.1］。
- 治験薬最終投与42日後までの有害事象収集期間に発現した死亡に至った有害事象は、0.3 mg/kg 群の1例の硬膜下血腫のみであった（治験薬と関連なし）。本試験で報告された死亡は、上記の1例を除く14例が治験薬最終投与42日後以降に報告された［死因：原疾患（骨髄異形成症候群）の進行7例、不明（情報不足などのため）5例、その他2例］［CSR Table 29、Table 14.3.2.8］。
- 重篤な有害事象は21/74例（28.4%）で報告され、0.1 mg/kg 群で1/7例（14.3%）、0.3 mg/kg 群で2/6例（33.3%）、0.5 mg/kg 群で6/21例（28.6%）、1.0 mg/kg 群で10/35例（28.6%）、2.0 mg/kg 群

で2/5例（40.0%）であった。MK-7962群全体で2例以上に認められた重篤な有害事象は、大腸炎（4.1%）、貧血（2.7%）、股関節部骨折（2.7%）、肺炎（2.7%）であった［CSR Table 29、Table 14.3.2.1］。重篤な副作用は、2.0 mg/kg 群の1例で報告された Grade 2の血圧上昇（転帰：回復）のみであった［CSR Listing 16.2.7.1.4］。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は9/74例（12.2%）で報告されたが、2例以上で報告された事象はなかった［CSR Table 14.3.2.7］。また、投与中止に至った副作用は、0.3 mg/kg 群1例（溶血性貧血、回復）、0.5 mg/kg 群1例（高血圧、回復）、1.0 mg/kg 群1例（筋力低下、未回復）及び2.0 mg/kg 群2例（血中クレアチニン増加、未回復：1例、血圧上昇及び下痢、回復：1例）で報告された［CSR Listing 16.2.7.1.5］。
- 注目すべき有害事象（AEOI、疲労及び無力症）は、疲労が19/74例（25.7%）、無力症が11/74例（14.9%）に認められ、そのうち副作用は疲労が7/74例（9.5%）、無力症が2/74例（2.7%）であった［CSR Table 14.3.2.9.1、Table 14.3.2.9.2］。
- 用量制限毒性の規定に基づき、各用量レベルにおいて許容可能な安全性プロファイルが確認され、MK-7962の用量が順次増量された。用量制限毒性は、試験中に36例（0.1 mg/kg 群：1/7例、0.3 mg/kg 群：1/6例、0.5 mg/kg 群：11/21例、1.0 mg/kg 群：21/35例、2.0 mg/kg 群：2/5例）で報告された［CSR Listing 16.2.7.3］。MK-7962群全体で発現割合が10%以上であった用量制限毒性は、収縮期血圧が140 mmHg 以上に上昇、収縮期血圧が140 mmHg 以上に上昇かつベースラインより20 mmHg を超える上昇、新たな降圧薬を投与期間中に導入、有害事象として報告された Grade 2以上の高血圧であった［CSR Table 14.3.2.9.4］。
- 臨床的に意味のある体重及び脈拍数の平均値変化は試験期間中に認められなかった［CSR Table 14.3.5.1］。収縮期血圧がベースラインから最大で20 mmHg 以上上昇した被験者は、全体で27/74例（36.5%）、拡張期血圧がベースラインから最大で20 mmHg 以上上昇した被験者は、全体で14/74例（18.9%）であった［CSR Table 14.3.5.2］。
- バイタルサインの解析結果から、Grade 2以上の高血圧（いずれかの visit で2回測定した収縮期血圧の平均値が140 mmHg 以上、又は拡張期血圧の平均値が90 mmHg 以上）に合致した被験者は34/74例（45.9%）に認められ、発現期間の中央値は26.0日（範囲：8.0～65.0日）であった［CSR Table 34］。34例全て（100%）で高血圧は Grade 2以上から Grade 1以下に回復し、回復までの期間の中央値は9.0日（範囲：8.0～15.0日）であった。なお、最終投与時点以降に Grade 1以下に回復した被験者は3例（8.8%）であった。
- 心電図の結果に臨床的に意味のある変動は認められなかった［CSR Table 14.3.6.2］
- ALT、AST、ALP、ビリルビン、推定クレアチニンクリアランス及びクレアチニンに関する投与期間中の Grade 3以上の臨床検査値異常は、推定クレアチニンクリアランスに関して6/74例（0.1 mg/kg 群1例、0.5 mg/kg 群1例、1.0 mg/kg 群3例、2.0 mg/kg 群1例）で認められたが、それ以外の項目に関しては少数例で確認されたのみであった［CSR Table 14.3.4.2.1］
- 高血圧の病歴を有する被験者は27/74例（36.5%）であった。高血圧の有害事象が発現した被験者は全体で8例（10.8%）であり、Grade 3の高血圧が発現した被験者は2例のみであった

（0.3 mg/kg 群及び0.5 mg/kg 群で各1例）。治験薬との関連ありと判断された高血圧は、0.5 mg/kg 群の1例に発現した Grade 3の高血圧のみであり、治験実施計画書の規定に従って治験を中止した。

- ADA 陽性は全体で10/74例（13.5%）報告され、その内訳は0.1 mg/kg 群及び0.3 mg/kg 群で各1例、0.5 mg/kg 群で3例、1.0 mg/kg 群で5例であった［CSR Listing 16.2.6.8］。

2.7.6.3.2.8　非日本人成人のβサラセミア患者を対象としたMK-7962の非盲検、用量設定試験（018試験）［参考資料］

018試験（別名：ACE-011-B-THAL-001試験、BMS-986423試験）のCSR[5.3.5.4.8: P018]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.8.1　試験の概要

治験実施計画書標題

成人のβサラセミア患者を対象としたMK-7962の非盲検、前期第Ⅱ相、用量設定試験

開発の相

前期第Ⅱ相

対象疾患

βサラセミア

実施医療機関

7施設（フランス、英国、イタリア、ギリシャ）

治験期間

2012年10月10日～2022年5月24日

治験依頼者がβサラセミアに対するMK-7962の開発中止を決定したため、本試験は早期に中止された。

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、輸血依存性βサラセミアメジャー（全てのサブタイプを含む）及び中間型の成人患者、並びに非輸血依存性βサラセミア中間型の成人患者を対象に、MK-7962の安全性及び忍容性を検討する非盲検、用量設定試験であった。本試験は、スクリーニング期（28日間）、投与期（126日間）、長期投与期（最長3年間）、延長期（最長5年間）、追跡調査期（112日間）で構成された。

組入れ基準に合致した被験者を開始用量0.1又は0.3 mg/kgのいずれかに組入れ順に割り振り、Day 1に投与を開始し、投与期にMK-7962を21日ごとに計6回皮下投与した。各用量を6例以上に投与し、用量制限毒性の発現が6例中1例以下の場合、順次、0.5、0.75、1.0及び1.5 mg/kgの用量の検討に拡大することとした。候補となる推奨用量は、用量制限毒性の発現が6例中1例以下であった最高用量（全ての用量で、3回目投与から少なくとも21日後までの有効性及び安全性パラメータの結果に基づき評価）と定義した。候補となる推奨用量が確認された後に、その用量でのMK-7962の有効性及び安全性について更に評価するために、新たに30例を拡大コホートとして組み入れることとした。投与期に臨床的ベネフィットが認められた被験者は、投与期終了後に長期投与期に移行することとした。また、長期投与期に臨床的ベネフィットが認められた被験者は、長期投与期の完了後に延長期（最長5年間又は同系統クラスの治療薬が市販されるまで）に移行することができた。追跡調査期は、治験薬の投与終了又は投与中止時に開始し、被験者がMK-7962の最終投

与を受けてから4ヵ月（112日）後までとした。投与期を早期に中止した被験者は、中止理由が同意撤回でない限り、追跡調査期に移行することとした。

主な選択基準

- 本試験参加について文書同意を取得した、βサラセミアメジャー（全てのサブタイプを含む）又は中間型と診断された18歳以上の男女
- 輸血依存性患者：鉄キレート療法及び永続的な輸血を必要とし、以下の基準を全て満たす
  - 少なくとも組入れ前168日間にわたり、濃厚赤血球輸血を30日ごとに2単位以上必要とする
  - 組入れ前168日間に、連続45日を超える無輸血期間がない
  - 組入れ前168日間の輸血前ヘモグロビン値の平均値が10.5 g/dL 以下、かつ、組入れ前の直近の輸血前ヘモグロビン値が10.5 g/dL 以下
- 非輸血依存性患者：継続的な輸血を必要とせず、以下の基準を満たす
  - 組入れ前168日間の輸血が1回以下
- ECOG Performance status が0又は1
- 妊娠可能な女性被験者では、
  - 治験薬初回投与前の妊娠検査で陰性を確認した
  - 試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）、適切な避妊規定を遵守することに同意した
- 授乳中でない女性
- 男性被験者では、試験期間中及び治験薬最終投与後少なくとも112日間（16週間）に妊娠可能な女性と性的接触をする場合、適切な避妊規定を遵守することに同意した

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
輸血依存性βサラセミアメジャー（全てのサブタイプ）及び中間型、並びに非輸血依存性βサラセミア中間型の成人被験者における MK-7962の安全性、忍容性及び有効用量を決定する。	候補となる推奨用量（PRD）及び推奨用量（RD）
副次	
輸血依存性βサラセミアメジャー及び中間型の被験者における輸血負担の軽減を評価する。	赤血球輸血の負担軽減
非輸血依存性βサラセミア中間型の被験者におけるヘモグロビン値のベースラインからの増加を評価する。	治験薬投与期間中のヘモグロビン値のベースラインからの上昇

輸血依存性βサラセミアメジャー及び中間型、並びに非輸血依存性βサラセミア中間型の成人被験者における MK-7962の安全性プロファイルを評価する。	安全性［有害事象の種類、頻度及び程度（NCI CTCAE ver 4.0による）並びに MK-7962との因果関係］
輸血依存性βサラセミアメジャー及び中間型、並びに非輸血依存性βサラセミア中間型の成人被験における MK-7962の PK を評価する。	血清中 MK-7962濃度
輸血依存性βサラセミアメジャー及び中間型、並びに非輸血依存性βサラセミア中間型の成人被験者における MK-7962の免疫原性を評価する。	ADA
拡大コホートに組み入れられた患者における QoL のベースラインからの変化量を評価する。	QoL のベースラインからの変化量

統計計画及び解析

本試験は早期に中止し、拡大コホートの組入れを実施しなかったため、主要評価項目である推奨用量決定のための解析及び副次評価項目である QoL のベースラインからの変化量の解析は実施しなかった。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者とした。また、安全性解析対象集団のうち、21日間以上の追跡調査を受けた又は有害事象により Day 21より前に治験薬投与を中止した被験者を候補となる推奨用量の評価可能集団とした。安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図とした。有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬の最終投与112日後までに発現した事象を集計に含めた。本試験では有害事象用語を MedDRA ver.23.0を用いて集計した。有害事象の程度は、NCI CTCAE ver 4.0の grade 分類をもとに治験担当医師が判定した。

2.7.6.3.2.8.2　結果

2.7.6.3.2.8.2.1　被験者の内訳、ベースライン／人口統計学的特性

被験者の内訳

治験薬の投与を受けた46例（MK-7962 0.1 mg/kg 群 8例、0.3 mg/kg 群 9例、0.5 mg/kg 群 8例、0.75 mg/kg 群 12例及び1.0 mg/kg 群 9例、以下同順）のうち、4例（8.7%）が治験薬の投与を完了した。治験薬の投与中止の主な理由は、有害事象13例（3例、0例、2例、3例及び5例）、治験依頼者による試験中止9例（0例、4例、1例、3例及び1例）であった［CSR Table5.1-1］。また、試験を完了した被験者は29例（63.0%）であり、試験中止の主な理由は、治験依頼者による試験中止14例（0例、5例、3例、4例及び2例）、有害事象3例（1例、0例、1例、0例及び1例）であった［CSR Table5.1-2］。

MK-7962の曝露期間の中央値は、0.1 mg/kg 群 8.1ヵ月、0.3 mg/kg 群 102.7ヵ月、0.5 mg/kg 群

39.0ヵ月、0.75 mg/kg 群 12.3ヵ月、1.0 mg/kg 群 39.6ヵ月であり、MK-7962投与例全体としては19.9ヵ月（範囲：0.6～111.1ヵ月）であった［CSR Table 14.1.4.1.1］。なお、MK-7962の曝露期間の中央値は、輸血依存性患者では15.8ヵ月（範囲：1.4～105.2ヵ月）、非輸血依存性患者では28.9ヵ月（範囲：0.6～111.1ヵ月）であった［CSR Table 14.1.4.1.2、Table 14.1.4.1.3］。推奨用量評価可能集団（全体で46例）のいずれの投与量でも、用量制限毒性は認められなかった［CSR Table 14.1.4.1.2］。

ベースライン／人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた46例（安全性解析集団）におけるベースラインの人口統計学的特性は検討した用量間で類似していた［CSR Table 5.2-1］。安全性解析集団全体で、年齢の中央値が39.5歳（範囲：19～65歳）、男性が52.2%であり、輸血依存性患者が34.8%（16/46例）、非輸血依存性患者が65.2%（30/46例）を占めていた。輸血依存性安全性解析集団では、男性が62.5%であり、β サラセミアメジャーの割合は75.0%、β サラセミア中間型の割合は25.0%であった［CSR Table 14.1.5.1.5］。一方、非輸血依存性安全性解析集団では、女性が53.3%であり、全例（100.0%）が β サラセミア中間型であった（β サラセミアメジャーは組入れ基準外）［CSR Table 14.1.5.1.6］。

2.7.6.3.2.8.2.2　有効性

- 輸血依存性 β サラセミアの被験者における赤血球輸血の負担軽減

  安全性解析集団のうち輸血依存性の被験者における、投与期の赤血球輸血単位がベースラインから≥25%減少した被験者の割合は56.3%（9/16例）、≥33%減少は37.5%（6/16例）、≥50%減少は18.8%（3/16例）であった［CSR Table 8.1.1-1］。赤血球輸血単位の減少は、0.5 mg/kg 以上の用量で確認された。

- 治験薬投与期間中のヘモグロビン値の変動

  安全性解析集団のうち非輸血依存性の被験者では、投与期の Week 12時点におけるヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値が1.0 g/dL 以上の増加は50.0%（15/30例）、1.5 g/dL 以上の増加は36.7%（11/30例）で認められた［CSR Table 8.1.2-3］。ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値の1.0 g/dL 以上の増加は、0.3 mg/kg 以上の用量で確認された。

2.7.6.3.2.8.2.3　安全性

MK-7962 0.1、0.3、0.5、0.75又は1 mg/kg を投与された46例における有害事象の要約を[表2.7.6.3.2-17]に示す。各有害事象のカテゴリーの発現割合は用量間で概して同程度であった。

表 2.7.6.3.2-17　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（018 試験）

Category	Number (%) of Subjects					
	0.1 mg/kg (N=8)	0.3 mg/kg (N=9)	0.5 mg/kg (N=8)	0.75 mg/kg (N=12)	1 mg/kg (N=9)	All (N=46)
Subjects with at least one TEAE	8(100.0%)	9(100.0%)	8(100.0%)	12(100.0%)	9(100.0%)	46(100.0%)
Subjects with at least one related TEAE	5(62.5%)	6(66.7%)	6(75.0%)	10(83.3%)	7(77.8%)	34(73.9%)
Subjects with at least one grade 2/3/4‡ TEAE	7(87.5%)	9(100.0%)	6(75.0%)	11(91.7%)	9(100.0%)	42(91.3%)
Subjects with at least one serious TEAE	3(37.5%)	3(33.3%)	3(37.5%)	3(25.0%)	3(33.3%)	15(32.6%)
Subjects with at least one serious TEAE related to MK-7962	2(25.0%)	1(11.1%)	1(12.5%)	0(0.0%)	1(11.1%)	5(10.9%)
Subjects with at least one TEAE leading to MK-7962 withdrawal	3(37.5%)	0(0.0%)	2(25.0%)	3(25.0%)	5(55.6%)	13(28.3%)
Subjects with at least one TEAE leading to MK-7962 dose interruption	2(25.0%)	5(55.6%)	4(50.0%)	2(16.7%)	5(55.6%)	18(39.1%)
Death†	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

† TEAE: 治験薬の初回投与から最終投与112日後までに発現した事象を集計対象に含む
‡　NCI CTCAE ver.4.0 grade 分類をもとにした治験担当医師判定
Source: CSR Table 7.1-1, Table 14.3.2.1, Listing 16.2.7.1.3, Listing 16.2.7.2

- 有害事象は全ての被験者（46/46例）で認められた[表 2.7.6.3.2-17]。主な有害事象（全体で発現割合20%以上）は、関節痛（60.9%）、頭痛（54.3%）、背部痛（52.2%）、骨痛（47.8%）、無力症（43.5%）、発熱、口腔咽頭痛及び四肢痛（各41.3%）、咳嗽（39.1%）、高血圧及び上腹部痛（各30.4%）、筋肉痛、悪心及び頚部痛（各26.1%）、鼻炎、鼻出血及び浮動性めまい（各23.9%）、筋骨格痛、下痢、歯痛及び上咽頭炎（各21.7%）であった［CSR Table 14.3.2.1H］。Grade 3以上の有害事象は18/46例（39.1%）で報告された。主な Grade 3以上の有害事象（全体で2例以上に発現）は、貧血6.5%（3/46例）、高血圧及び無月経 各4.3%（2/46例）であった［CSR Table 14.3.2.1G］。
- 副作用は34/46例（73.9%）に発現した。主な副作用（全体で発現割合10%以上）は、骨痛（32.6%）、関節痛（15.2%）、背部痛、無力症、高血圧及び四肢痛（各10.9%）であった［CSR Table 14.3.2.1D］。
- 死亡は本試験では報告されなかった［CSR Listing 16.2.7.2］。
- 重篤な有害事象は15/46例（32.6%）で報告されたが、全体で2例以上に発現した重篤な有害事象は、筋力低下及び発熱が各2/46例のみであった［CSR Table 14.3.2.1F］。重篤な副作用は5/46例（10.9%）で報告された［CSR Table 14.3.2.1］。重篤な副作用の内訳は、0.1 mg/kg 群では25.0%（2/8例）で骨痛（転帰：回復）及び表在性血栓性静脈炎（転帰：回復）、0.3 mg/kg 群では11.1%（1/9例）で筋力低下（転帰：未回復）、0.5 mg/kg 群では12.5%（1/8例）で心嚢液貯留（転帰：回復）、1.0 mg/kg 群では11.1%（1/9例）で髄外造血（転帰：回復）であった［CSR Listing 16.2.7.1.4］。
- MK-7962の投与中止に至った有害事象は13/46例（28.3%）に発現した。MK-7962の投与中止に至った主な有害事象（全体で2例以上に発現）は、高血圧（2例、いずれも0.75 mg/kg）及び髄外造血（2例、いずれも1.0 mg/kg）であった［CSR Table 14.3.2.1E、Listing 16.2.7.1.5］。MK-7962

の投与中止に至った副作用は11/46例（23.9%）で報告され、その内訳は、0.1 mg/kg 群では12.0%（2/8例）で骨痛（転帰：回復）及び表在性血栓性静脈炎（転帰：回復）、0.5 mg/kg 群では12.5%（1/8例）で心室性期外収縮（転帰：回復）、0.75 mg/kg 群では25.0%（3/12例）で高血圧2例（転帰：いずれも回復）、注射部位紅斑、過敏症及び振戦1例（転帰：いずれも回復）、1.0 mg/kg 群では55.6%（5/9例）で髄外造血2例（転帰：回復1例、未回復1例）、高尿酸血症1例（転帰：未回復）、線状出血1例（転帰：未回復）及び発熱1例（転帰：回復）であった［CSR Table 14.3.2.1D2、Listing 16.2.7.1.5］。

- 注目した有害事象（Selected TEAE）として規定した骨痛（定義：PT 骨痛、PT 脊椎痛、PT 筋肉痛、PT 肋間筋肉痛、PT 背部痛、PT 側腹部痛、PT 筋骨格痛、PT 頚部痛、PT 四肢痛、PT 神経筋痛、PT 筋骨格系胸痛又は、PT 関節痛）は、被験者の大多数（91.3%）で報告された［CSR Table 14.6.2.2］。
- ベースラインが低 Grade で投与期間中に Grade 3以上に変動した臨床検査値は、高尿酸血症3/46例（0.75 mg/kg 群 1例、1.0 mg/kg 群 2例）、ヘモグロビン減少2/46例（いずれも1.0 mg/kg 群）、総ビリルビン1/46例（0.3 mg/kg 群）であった［CSR Table 14.3.3.1］。
- バイタルサイン及び心電図の結果に臨床的に意味のある変動は認められなかった［CSR Table 14.3.3.1、Table 14.5.1、Table 14.5.2］。
- ADA 陽性は、MK-7962投与後に3/46例（6.5%）で報告され、その内訳は0.3 mg/kg 群 1例、0.75 mg/kg 群 2例であった［CSR Table 8.3-1］。