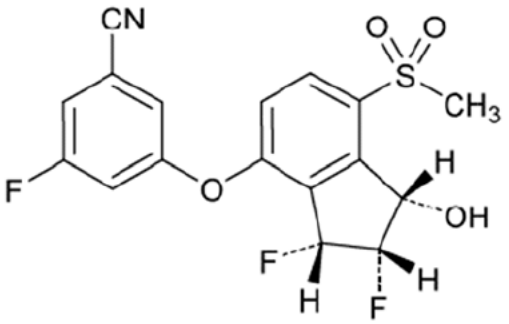
目次

頁

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>3-{[(1S,2S,3R)-2,3-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-7-(メタンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]オキシ}-5-フルオロベンゾニトリル</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には、ベルズチファンとして、1日1回120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ベルズチファン
製剤：ウェリレグ錠40mg（1錠中40mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス（雌雄）</td><td>経口</td><td>>600</td></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>経口</td><td>>300</td></tr>
<tr><td>イヌ（雌雄）</td><td>経口</td><td>>30</td></tr>
<tr><td colspan="3">独立した単回投与毒性試験は実施しておらず、反復投与毒性試験における初回投与後の成績から評価した。また、各試験では用いた溶媒で調製可能な最大用量を投与し、いずれの試験においても被験物質投与に関連した死亡は認められなかった。</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
（頻度）
投与経路</th><th>投与量
［無毒性量］
（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>28日間
（1日1回）
経口</td><td>0、30、60、150、600
［雄：60、
雌：≥600］</td><td>150 mg/kg/日以上（雄）：
精巣重量の減少、精細管変性</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>28日間
（1日2回）
経口</td><td>0、6、20、200
［雄：6、雌：
≥200］</td><td>20 mg/kg/日以上（雄）：
精巣の小型化／軟化、精巣重量の減少、精巣での低精子形成／精上皮変性／多核巨細胞、精巣上体での精子減少</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13週間
（1日2回）
経口</td><td>0、2[a]、6、20、200
［雄：2、
雌：≥200］</td><td>6 mg/kg/日以上（雄）：
精巣・精巣上体の小型化／軟化、重量減少、精細管変性／萎縮、精巣上体での低精子形成／細胞残渣の増加</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13週間</td><td>0、30、100、300</td><td>30 mg/kg/日以上（雄）：</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>（1日1回）
経口</td><td>［雄：<30、
雌：≥300］</td><td>精巣・精巣上体の小型化、重量減少、精細管変性、精巣上体での精子減少</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>28日間
（1日1回）
経口</td><td>0、1、5、30
［≥30］</td><td>有害な所見なし</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>13週間
（1日1回）
経口</td><td>0、1、5、30
［≥30］</td><td>有害な所見なし</td></tr>
<tr><td colspan="4">a：雄のみ</td></tr>
</table>

慢性：該当資料なし</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第Ⅲ相試験（005試験）
・副作用発現割合：331 / 372 = 89.0%
・主な副作用（臨床検査値異常を含む）：
貧血267例（71.8%）、疲労79例（21.2%）、低酸素症44例（11.8%）、悪心39例（10.5%）、無力症32例（8.6%）、呼吸困難31例（8.3%）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>MSD 株式会社（製造販売）</td></tr>
</table>

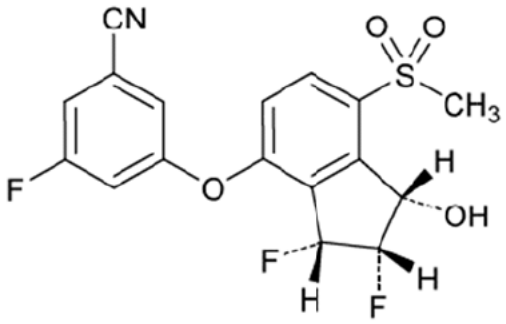
目次

頁

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>3-{[(1S,2S,3R)-2,3-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-7-(メタンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]オキシ}-5-フルオロベンゾニトリル</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には、ベルズチファンとして、1日1回120mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ベルズチファン
製剤：ウェリレグ錠40mg（1錠中40mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス（雌雄）</td><td>経口</td><td>>600</td></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>経口</td><td>>300</td></tr>
<tr><td>イヌ（雌雄）</td><td>経口</td><td>>30</td></tr>
<tr><td colspan="3">独立した単回投与毒性試験は実施しておらず、反復投与毒性試験における初回投与後の成績から評価した。また、各試験では用いた溶媒で調製可能な最大用量を投与し、いずれの試験においても被験物質投与に関連した死亡は認められなかった。</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
（頻度）
投与経路</th><th>投与量
［無毒性量］
（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>28日間
（1日1回）
経口</td><td>0、30、60、150、600
［雄：60、
雌：≥600］</td><td>150 mg/kg/日以上（雄）：
精巣重量の減少、精細管変性</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>28日間
（1日2回）
経口</td><td>0、6、20、200
［雄：6、雌：
≥200］</td><td>20 mg/kg/日以上（雄）：
精巣の小型化／軟化、精巣重量の減少、精巣での低精子形成／精上皮変性／多核巨細胞、精巣上体での精子減少</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13週間
（1日2回）
経口</td><td>0、2[a]、6、20、200
［雄：2、
雌：≥200］</td><td>6 mg/kg/日以上（雄）：
精巣・精巣上体の小型化／軟化、重量減少、精細管変性／萎縮、精巣上体での低精子形成／細胞残渣の増加</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	ラット	13週間 （1日1回） 経口	0、30、100、300 ［雄：<30、 雌：≥300］	30 mg/kg/日以上（雄）： 精巣・精巣上体の小型化、重量減少、精細管変性、精巣上体での精子減少
	イヌ	28日間 （1日1回） 経口	0、1、5、30 ［≥30］	有害な所見なし
	イヌ	13週間 （1日1回） 経口	0、1、5、30 ［≥30］	有害な所見なし
	a：雄のみ			
	慢性：該当資料なし			
副作用	海外第Ⅱ相試験（004試験） ・副作用発現割合：61 / 61 = 100.0% ・主な副作用（臨床検査値異常を含む）： 貧血54例（88.5%）、疲労39例（63.9%）、悪心15例（24.6%）、浮動性めまい15例（24.6%）、呼吸困難11例（18.0%）、頭痛11例（18.0%）			
会社	MSD 株式会社（製造販売）			

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書	-				
3.2	データ又は報告書	-				
[3.2.S.1.1:]	NOMENCLATURE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.1.2:]	STRUCTURE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.1.3:]	GENERAL PROPERTIES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.1:]	MANUFACTURER(S)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.2:]	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND CONTROLS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3:]	CONTROL OF MATERIALS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4:]	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5:]	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6:]	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.1:]	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.2:]	IMPURITIES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.1:]	SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.1:]	ANALYTICAL PROCEDURE - APPEARANCE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.2:]	ANALYTICAL PROCEDURE – IDENTITY (IR)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.3:]	ANALYTICAL PROCEDURES – ASSAY AND IMPURITIES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.4:]	ANALYTICAL PROCEDURES - RESIDUAL SOLVENTS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.5:]	ANALYTICAL PROCEDURES – CHIRAL PURITY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.6:]	ANALYTICAL PROCEDURES – WATER CONTENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.1:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - ASSAY AND IMPURITY BY HPLC	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.2:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - RESIDUAL SOLVENTS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.3:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - CHIRAL PURITY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.4:]	BATCH ANALYSES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.5:]	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.5:]	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.6:]	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.1:]	STABILITY SUMMARY/CONCLUSIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.2:]	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND COMMITMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3:]	STABILITY DATA	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.1:]	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.1:]	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.2:]	DRUG PRODUCT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.3:]	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.P.2.4:]	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.5:]	MICROBIOLOGY ATTRIBUTES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.6:]	COMPATIBILITY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.1:]	MANUFACTURER(S)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.2:]	BATCH FORMULA	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.3:]	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND CONTROLS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.4:]	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.5:]	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.1:]	SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.2:]	ANALYTICAL PROCEDURES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.3:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.4:]	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.5:]	EXCIPIENTS OF HUMAN AND ANIMAL ORIGIN	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.6:]	NOVEL EXCIPIENTS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.1:]	SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.1:]	ANALYTICAL PROCEDURES – ASSAY, DEGRADATION PRODUCTS, AND IDENTIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.2:]	ANALYTICAL PROCEDURES – DISSOLUTION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.3:]	ANALYTICAL PROCEDURES – CONTENT UNIFORMITY AND IDENTIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.4:]	ANALYTICAL PROCEDURES – IDENTIFICATION BY NIR	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.1:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ASSAY, DEGRADATION PRODUCTS, AND IDENTIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.2:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – DISSOLUTION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.3:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – CONTENT UNIFORMITY AND IDENTIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.4:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – IDENTIFICATION BY NIR	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.4:]	BATCH ANALYSES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.5:]	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.6:]	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.6:]	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.7:]	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.1:]	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.2:]	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL/COMMITMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.3:]	STABILITY DATA – 25°C/60% RH	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.3:]	STABILITY DATA – 40°C/75% RH	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.A.1:]	FACILITIES AND EQUIPMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.A.2:]	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.A.3:]	NOVEL EXCIPIENTS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.R:]	REGIONAL INFORMATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.3	参考文献					
[3.3: 000]	INVESTIGATIONAL FORMULATIONS	Merck Research Laboratories	-	社内資料	-	-
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-				
4.2	試験報告書	-				
4.2.1	薬理試験	-				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-				
[4.2.1.1.1: PD005]	SPA Displacement Assay: Binding of PT2977 and PT3317 to the Pas-B Domain of Hif-2α.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.2: PD001]	PT2977 Inhibition of Hypoxia-Responsive Element (HRE)-Dependent Luciferase Activity.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.3: PD002]	PT2977 Inhibition of VEGFa Secretion.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.4: PD003]	PT2977 Inhibition of HIF-2α-dependent Gene Expression and HIF-2α-ARNT Dimerization in 786-O Cells.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.5: PD004]	PT2977 Selective Inhibition of HIF-2α in Hep3B Tumor Cells.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.6: PD006]	Evaluation of PT2977 Anti-Tumor Activity in the Renal Cancer 786-O Cell-Line-Derived Xenograft Model, Peloton Therapeutics Report DEV-181 Amendment 1.	[redacted]	海外	-	評価資料	-
[4.2.1.1.7: PD007]	In Vivo Evaluation of Peloton Therapeutics PT2385 and PT2977 in Low Passage [redacted] [redacted] Models of Human Clear Cell Renal Carcinoma in Immunocompromised Mice.	[redacted]	海外	-	評価資料	-
[4.2.1.1.8: PD008]	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of PT2977 Treatment in the Renal Cancer 786-O Xenograft Model.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.9: PD009]	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of PT2977 Treatment in the Renal Cancer A498 Xenograft Model.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.10: PD011]	Assessment of Antitumor Activity of Treatment with MK-6482 and Lenvatinib in the UMRC2 Tumor Model.	[redacted], [redacted], [redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.11: PD012]	Assessment of Antitumor Activity of Treatment with MK-6482 and Cabozantinib in the UMRC2 Tumor Model.	[redacted], [redacted], [redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.12: PD013]	In Vivo Evaluation of Peloton Therapeutics Agent, PT2977, in 20 Low Passage [redacted] Models of Human Non-Small Cell Lung Cancer in Immunocompromised Mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.13: PD016]	In vivo Efficacy Study of Peloton's Test Article PT2977 in Subcutaneous PDX Model ([redacted]) in Female BALB/c nude mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.1.1.14: PD017]	In vivo Efficacy Study of Peloton's Test Article PT2977 in Subcutaneous PDX Model ([redacted]) in Female BALB/c nude mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.15: PD014]	In vivo Efficacy Study of Peloton's Test Article PT2977 in Subcutaneous PDX Model ([redacted]) in Female BALB/c nude mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.16: PD015]	In vivo Efficacy Study of Peloton's Test Article PT2977 in Subcutaneous PDX Model ([redacted]) in Female BALB/c nude mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
4.2.1.2	副次的薬理試験	-				
[4.2.1.2.1: PD010]	PT2977 Safety Panel Screen.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
4.2.1.3	安全性薬理試験	-				
[4.2.1.3.1: TT[redacted]7857]	Effects of Two Test Articles on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (HEK293)	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.3.2: TT[redacted]7824]	Effect of PT2977 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	海外	-	評価資料	-
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし				
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-				
[4.2.2.1.1: 05GVV6]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Rat Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.2: 05GVVQ]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Dog Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.3: 05KSXQ]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 (PT2977) with Qualification of PT3317 (for Exploratory Objectives) in K_3EDTA Rabbit Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.4: 05KVRZ]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Rat Plasma Validation Report Amendment	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.5: 05KVS6]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Dog Plasma Validation Report Amendment	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.2	吸収	-				
[4.2.2.2.1: PK005]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male CD-1 Mice Following Single Dose Intravenous and Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.2: PK006]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male SCID Mice Following Single Dose Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.3: PK007]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male SD Rats Following Single Dose Intravenous and Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.2.4: PK008]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male SD Rats Following Single 10 mg/kg Oral Gavage Dose in Solution Formulation	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.5: PK009]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male SD Rats Following Single 3, 10, 30, 100, 300 mg/kg Oral Gavage Doses	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.6: PK010]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single Dose Intravenous and Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.7: PK011]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single 1 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg and 100 mg/kg Oral Gavage Doses	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.8: PK012]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single 5 mg/kg and 30 mg/kg Oral Gavage Doses	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.9: PK013]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single Dose Solution Formulation Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.10: PK014]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single Oral Gavage Doses of PT2977 in Three Different Enabled Formulations	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.11: PK015]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following a Single Oral Tablet Administration of PT2977 in Two Different Formulations	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.12: PK016]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Cynomolgus Monkeys Following Single 1 mg/kg Intravenous and 5 mg/kg Oral Gavage Doses	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.13: PK003]	Assessment of PT2977 and PT3317 as Substrates of Human P-gp and BCRP Transporters	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.14: PK004]	Assessment of PT2977, PT3317 and [redacted] as Substrates of Human MRP2-mediated Transport	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.3	分布	-				
[4.2.2.3.1: PK020]	Determination of the Tissue Distribution of PT2977 and Its Metabolite PT3317 in Male SD Rats Following a Single Oral Gavage Dose of PT2977 at 30 mg/kg	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.2: PK018]	Determination of In vitro Protein Binding of PT2977 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.3: PK017]	PT2977 Blood Plasma Partitioning Study in the Blood of Different Species	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.4	代謝	-				
[4.2.2.4.1: PK027]	Structure Determination of PT3317, a Direct Glucuronic Acid Conjugate Metabolite of PT2977 in Dog Urine	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.2: PK058]	Excretion and Metabolism of [^{14}C]MK-6482 in Humans (PK058)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.3: PK022]	PT2977 Stability Study in the Blood of Different Species	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.4.4: PK023]	Determination of In Vitro Metabolic Stability of PT2977 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.5: PK024]	Metabolic Stability of PT2977 and [redacted] in Cryopreserved Hepatocytes from Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.6: PK026]	Metabolite Profiling Report of PT2977 in Rat, Human, Dog, Mouse and Monkey Hepatocytes with Structural Elucidation	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.7: PK038]	Metabolism of [^{14}C]MK-6482 in Hepatocyte Suspensions, HEPATOPAC® Co-cultures, and Recombinant Human UGT Enzymes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.8: PK001]	Metabolism of [^{14}C]MK-6482 by Recombinant Human Cytochrome P450 Enzymes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.9: PK025]	PT2977 Udp-Glucuronosyltransferases (UGTs) Reaction Phenotyping Using Recombinant Expressed UGTs	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.5	排泄	-				
[4.2.2.5.1: PK019]	Bile Excretion of PT2977 and Its Metabolite PT3317 in Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.5.2: PK021]	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-PT2977 After an Oral Dose to Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	-				
[4.2.2.6.1: PK057]	Protein Binding Measurements of [redacted] in Mouse, Rat, Dog and Human Plasma Using Equilibrium Dialysis Method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.2: PK053]	Evaluation of [redacted] as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 201287)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.3: PK054]	Evaluation of [redacted] as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 201287)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.4: PK055]	Evaluation of [redacted] as a Time-dependent Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 200916)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.5: PK056]	Evaluation of [redacted] as a Time-dependent Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 200916)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.6: PK050]	EVALUATION OF INHIBITION POTENTIAL OF SIX URIDINE 5'-DIPHOSPHOGLUCURONOSYL TRANSFERASES (UGTS) CATALYTIC ACTIVITIES BY MK-6482	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.7: PK051]	EVALUATION OF INHIBITION POTENTIAL OF SIX URIDINE 5'-DIPHOSPHOGLUCURONOSYL TRANSFERASES (UGTS) CATALYTIC ACTIVITIES BY [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.6.8: PK031]	In Vitro Evaluation of PT2977 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Hepatocytes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.9: PK045]	EVALUATION OF MK-6482 AS AN INDUCER OF CYP3A4 IN CRYOPRESERVED HUMAN HEPATOCYTES AND PREDICTING THE MAGNITUDE OF DRUG INTERACTION USING THE RELATIVE INDUCTION SCORE (RIS) MODEL	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.10: PK032]	In Vitro Transporter Phenotyping Evaluation for MK-6482 and PT3317 ([redacted], MK-6482 Glucuronide Metabolite)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.11: PK033]	Evaluation of MK-6482 and PT3317 ([redacted], MK-6482 Glucuronide Metabolite) as In Vitro Inhibitors of Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, and BCRP	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.12: PK046]	Effect of [redacted] on BSEP-mediated Transport of [^{3}H]TCA in Human BSEP Containing Vesicles	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.13: PK047]	Effect of [redacted] on BSEP-mediated Transport of [^{3}H]TCA in Human BSEP Containing Vesicles	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.14: PK034]	Assessment of PT2977 and PT3317 as Inhibitors of Human P-gp and BCRP Mediated Transport	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.15: PK048]	P-Glycoprotein Inhibitory Potency of [redacted] (MK-6482)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.16: PK049]	P-Glycoprotein Inhibitory Potency of [redacted] Metabolite of MK-6482	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.2	反復投与毒性試験	-				
[4.2.3.2.1: TT[redacted]9012]	A 28-Day Study by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.2: TT[redacted]7823]	28-Day Oral Gavage Toxicity Study with PT2977 in Male SD Rats with 65-Day Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.2.3: TT[redacted]1032]	EXPLORATORY FOUR-WEEK ORAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.2.4: TT[redacted]7820]	PT2977: A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 28-Day and a 90-Day Recovery Periods in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.5: TT[redacted]7809]	PT2977: A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study Followed by 28-Day and 26-Week Recovery Periods in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.6: TT[redacted]9011]	A 13-Week Study by Oral Gavage in Wistar Han Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.3.2.7: TT[redacted]7821]	PT2977: A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 28-Day and a 90-Day Recovery Periods in Beagle Dogs	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.8: TT[redacted]7808]	PT2977: A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 28-Day Recovery Periods in Beagle Dogs	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	-				
[4.2.3.3.1.1: TT[redacted]7842]	Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.3.1.2: TT[redacted]7825]	Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.3.1.3: TT[redacted]7843]	In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Screening Assay in TK6 Cells	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.3.1.4: TT[redacted]7826]	In Vitro Mammalian Cell Micronucleaus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.3.2	In Vivo試験	-				
[4.2.3.3.2.1: TT[redacted]9018]	Two Day Oral (Gavage) In Vivo Mammalian Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test in Rat	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.4	がん原性試験	-				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-				
[4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7004]	PRELIMINARY ORAL EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7003]	EXPLORATORY ORAL 9-DAY TOLERABILITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN NONPREGNANT RABBITS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	該当資料なし				
4.2.3.6	局所刺激性試験	-				
[4.2.3.6.1: TT[redacted]7811]	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.6.2: TT[redacted]7812]	MatTek EpiDerm^{TM} MTT Viability Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	-				
[4.2.3.7.2.1: TT[redacted]7813]	Screening Local Lymph Node Assay in Mice (LLNA)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.3.7.6.1: TT[redacted]9010]	A 13-Week (Twice Daily) Oral Gavage Impurity Qualification Study in the Sprague-Dawley Rat	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.7.6.2: TT[redacted]8002]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.3: TT[redacted]8007]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.4: TT[redacted]8037]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.5: TT[redacted]8052]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.6: TT[redacted]8054]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.7: TT[redacted]8028]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.8: TT[redacted]8030]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.9: TT[redacted]8054]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.10: TT[redacted]9020]	A Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.11: TT[redacted]9021]	A Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.12: TT[redacted]8016]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[4.2.3.7.7.1: TT[redacted]9011]	Three Day Oral (Gavage) Phototoxicity and Toxicokinetic Evaluation of MK-6482 in Pigmented Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.7.7.2: TT[redacted]1033]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE ORAL TOXICOKINETIC STUDY IN MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.3: TT[redacted]1023]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE ORAL TOXICOKINETIC STUDY IN SPRAGUE DAWLEY AND WISTAR HAN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.3	参考文献					
[4.3: 059L97]	Allosteric inhibition of hypoxia inducible factor-2 with small molecules.	Scheuermann TH, Li Q, Ma HW, et al.	-	Nat Chem Biol. 2013; 9: 271-6.	-	-
[4.3: 05BMZ4]	HIF1α and HIF2α: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression.	Keith B, Johnson RS, Simon MC.	-	Nat Rev Cancer. 2012; 12: 9-22.	-	-
[4.3: 05BVLF]	Epigenetic regulation of hypoxia inducible factor in diseases and therapeutics.	Nguyen MP, Lee S, Lee YM.	-	Arch Pharm Res. 2013; 36: 252-63.	-	-
[4.3: 05BV4N]	The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma.	Shen C, Kaelin WG Jr.	-	Semin Cancer Biol. 2013; 23: 18-25.	-	-
[4.3: 05BTLJ]	Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma.	Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, et al.	-	Nat Genet. 2013; 45: 860-7.	-	-
[4.3: 05L2WT]	HIF2 inhibitor joins the kidney cancer armamentarium.	Kaelin WG Jr.	-	J Clin Oncol. 2018; 36: 908-10.	-	-
[4.3: 05BNJT]	Acute postnatal ablation of Hif-2α results in anemia.	Gruber M, Hu CJ, Johnson RS, et al.	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104: 2301-6.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 05BY9T]	Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo.	Rankin EB, Biju MP, Liu Q, et al.	-	J Clin Invest. 2007; 117: 1068-77.	-	-
[4.3: 05BY9S]	Clusterin is a secreted marker for a hypoxia-inducible factor-independent function of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein.	Nakamura E, Abreu-e-Lima P, Awakura Y, et al.	-	Am J Pathol. 2006; 168: 574-84.	-	-
[4.3: 05BY8W]	Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1α versus HIF-2α in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-I, or loss of von Hippel-Lindau function: implications for targeting the HIF pathway.	Carroll VA, Ashcroft M.	-	Cancer Res. 2006; 66: 6264-70.	-	-
[4.3: 05BPS5]	Differential roles of hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) and HIF-2α in hypoxic gene regulation.	Hu CJ, Wang LY, Chodosh LA, et al.	-	Mol Cell Biol. 2003; 23: 9361-74.	-	-
[4.3: 05BY9G]	HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia.	Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, et al.	-	Cell Metab. 2006; 3: 177-85.	-	-
[4.3: 058R6J]	Renal Drug Transporters and Drug Interactions	Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, et al.	-	Clin Pharmacokinet. 2017; 56: 825-92.	-	-
[4.3: 05DSRY]	Emerging Clinical Importance of Hepatic Organic Cation Transporter 1 (OCT1) in Drug Pharmacokinetics, Dynamics, Pharmacogenetic Variability, and Drug Interactions	Zamek-Gliszczynski MJ, Giacomini KM, Zhang L.	-	Clin Pharmacol Ther. 2018; 103: 758-60.	-	-
[4.3: 05BTDF]	Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors.	Haase VH.	-	Blood Rev. 2013; 27:41-53.	-	-
[4.3: 05FMZS]	Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Hepatobiliary System.	Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, et al.	-	Toxicol Pathol. 2020; 38 Suppl 7: S5-81.	-	-
[4.3: 05FQ79]	Pathology of the Liver of Rats and Mice. In: Cotchin, E., Roe, F.J.C. eds. Pathology of Laboratory Rats and Mice.	Jones, T.C.	-	Blackwell Scientific Publications, Oxford & Edinburgh. 1967: p1-23.	-	-
[4.3: 05FQC6]	Chapter 9: Liver. In: Suttie, Andrew W., ed. Boorman's Pathology of the Rat (Second Edition).	Foster JR.	-	Academic Press. 2015. p81-105.	-	-
[4.3: 05FQDJ]	Genetic Analysis of Hypoxia Signaling and Response in C. elegans.	Shen C, Powell-Coffman JA.	-	Ann N Y Acad Sci. 2003; 995: 191-9.	-	-
[4.3: 05FRRV]	The transcription factor EPAS-1/hypoxia-inducible factor 2alpha plays an important role in vascular remodeling.	Peng J, Zhang L, Drysdale L, et al.	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97: 8386-91.	-	-
[4.3: 05FRS2]	Inhibition of hypoxia-inducible factor activity in endothelial cells disrupts embryonic cardiovascular development.	Licht AH, Muller-Holtkamp F, Flamme I, et al.	-	Blood. 2006; 107: 584-90.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 05KNTF]	Bilateral Symmetrical Idiopathic Necrotizing Encephalopathy: A New Syndrome in Sprague-Dawley Rats.	De Jonghe S, Abbott D, Vinken P, et al.	-	Toxicol Pathol. 2015; 43: 1141-8.	-	-
[4.3: 05KTQP]	Natural Occurrence of Neoplastic Lesions in Young Sprague-Dawley Rats.	Ikezaki S, Takagi M, Tamura K.	-	J Toxicol Pathol. 2011; 24: 37-40.	-	-
[4.3: 05KZBN]	Chapter 2:Wistar and Sprague Dawley rats. In: Background Lesions in Laboratory Animals, First Edition.	McInnes E, Mann P.	-	Saunders/Elsevier, Edinburgh, NY, 2012: p17-36.	-	-
[4.3: 05L7QV]	Historical Database Report - Pathology Generalities.	Charles River laboratories, Inc.	-	Charles River Laboratories, Quebec, 2020.	-	-
[4.3: 05M54D]	Alpha 2u-globulin nephropathy and renal tumors in national toxicology program studies.	Doi AM, Hill G, Seely J, et al.	-	Toxicol Pathol. 2007; 35: 533-40.	-	-
[4.3: 05M5ZR]	HIF2a Cross Species AA Homogenity. [cited 2020 Oct 14]; [about 96 screens].	Basic local alignment search tool: (Protein BLAST) [Internet]. Bethesda [MD]: National Center for Biotechnology Information [NCBI].	-	Available from : https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi	-	-
[4.3: 05M8TF]	Guidance for industry: safety testing of drug metabolites.	Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA.	-	CDER,FDA. March 2020.	-	-
[4.3: 05F9Z5]	HIF2α-arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension.	Cowburn AS, Crosby A, Macias D, et al.	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113: 8801-6.	-	-
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-				
5.2	全臨床試験一覧表	-				
5.3	臨床試験報告書	-				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	-				
[5.3.1.1.1: P002]	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Food-Effect Study in Healthy Volunteers With PT2977 Tablets	Peloton Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.1.1.2: P014]	A Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of the MK-6482 Final Market Image Tablet Formulation in Healthy Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	-				
[5.3.1.2.1: P006]	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Center, 3-Way Crossover Study to Compare the Bioavailability, Pharmacokinetics, and Safety of PT2977 for Formulations A and B in Healthy Volunteers	Peloton Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.2.2: P019]	An Open-label, Single-dose, 3-Period, Randomized Crossover Study to Evaluate the Impact of Crystallinity on the Pharmacokinetics of MK-6482 in Healthy Participants	Merck, Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-				
[5.3.1.4.1: 06CLRQ]	Evaluation of Neat and Extracted Diastereomers of MK-6482 by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.2: 05Q2NZ]	Analysis of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.3: 05Q78W]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 (MK-6482) and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.4: 08F6CK]	Analysis of MK-6482 and PT3317 in Human Urine by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.5: 08F7YW]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 and PT3317 in Human Urine	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.6: 08F6D2]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 and PT3317 in Human Urine - amendment	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.7: 0877TX]	Analysis of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.8: 086L0K]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.9: 086L0L]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-6482 (10 to 10000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.10: 089L82]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-6482 (10 to 10000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA - Revision 02 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.11: 086JX6]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma - BIO.VR.0350-2582.03 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.12: 08DS9W]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma - BIO.VR.0350-2582.06 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.13: 086JXF]	CROSS-VALIDATION BETWEEN [redacted] AND [redacted] OF MK-6482 (10 to 10000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.14: 05Q2NX]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.15: 086JDR]	INTER LABORATORY METHOD PERFORMANCE EVALUATION: CROSS-VALIDATION OF AN HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-6482 CONCENTRATIONS IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.16: 05Q2NL]	Determination of PT2977 (also known as MK-6482) and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P001 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.17: 06CRG4]	Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P002 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.18: 05Q2NK]	Determination of PT2977 (also known as MK-6482) and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P004 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.19: 06CRH4]	Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P006 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.20: 05K9D5]	Determination of PT2977 (also known as MK-6482) and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P007 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.21: 087LL9]	Determination of MK-6482 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-6482-005	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.22: 06F3DZ]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P008 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.23: 05RB7V]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P009 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.24: 06FDGZ]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P014 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.25: 07W9S3]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P019 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.26: 08BXGX]	Determination of MK-6482 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-6482-013	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.27: 089FGT]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma and MK-6482 and PT3317 in Fortified Human Urine by LC-MS/MS - P025 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.28: 0895V2]	MK-6482-001, -002, -006, -004, -007 Pharmacogenomics Bioanalytical Report	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.29: 089YPY]	MK-6482-005 Pharmacogenomics Bioanalytical Report	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.30: 08FD0H]	MK-6482-013 PHARMACOGENOMICS BIOANALYTICAL REPORT	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.31: 089YQ2]	MK-6482-014 Pharmacogenomics Bioanalytical Report	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.32: 08FTBT]	MK-6482-025 Pharmacogenomics Bioanalytical Report	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.33: 08NBQQ]	Determination of MK-6482 and PT3317 ([redacted]) in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P020 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.34: 08P9F6]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P021 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-				
[5.3.3.1.1: P008]	A Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of MK-6482 in Healthy Adults	Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[5.3.3.3.1: P007]	A single-dose clinical study to evaluate the pharmacokinetics of MK-6482 in healthy female participants.	MSD K.K.	国内	社内資料	評価資料	有
[5.3.3.3.2: P025]	A single-dose clinical study to evaluate the pharmacokinetics of belzutifan (MK-6482) in healthy Japanese female participants.	MSD K.K.	国内	社内資料	評価資料	有
[5.3.3.3.3: P020]	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.3.4: P021]	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[5.3.3.4.1: P009]	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-6482 on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.1.1: P005V01]	An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies (P005V01MK6482)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.2: P005V02]	An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies (P005V02MK6482)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[5.3.5.2.1: P004V02]	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of von Hippel Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.2.2: P013V01]	Phase 2 Study of MK-6482 in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.2.3: P001V02]	A Phase 1, Dose-Escalation and Expansion Trial of PT2977 (Belzutifan), a HIF-2α Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[5.3.5.3.1: 08FSX7]	Update to Exposure-Response Analysis of MK-6482 from the Open-label, Randomized Phase 3 Study P005 of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.2: 08J766]	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis of MK-6482 in Phase 1 Healthy Volunteers and Phase 1/2 Patients with Advanced Solid Tumors including Renal Cell Carcinoma (RCC) and VHL Disease-Associated RCC with Updated Data from MK-6482-001 and MK-6482-004	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.3: 08FSXN]	Population Pharmacokinetic Analysis of MK-6482 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.4: 08BQS5]	MK-6482 POPULATION PHARMACOKINETIC MODELING & SIMULATION ANALYSIS PLAN: Population Pharmacokinetic Analysis of MK-6482 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.5: 08FGZF]	MK-6482 MODELING & SIMULATION ANALYSIS PLAN: Exposure-Response Analysis of MK-6482 in Patients with Renal Cell Carcinoma (RCC) and VHL-associated RCC	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.3.6: 08BQS7]	MK-6482 MODELING & SIMULATION ANALYSIS PLAN: Exposure-Response Analysis of MK-6482 from the Open-label, Randomized Phase 3 Study P005 of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.7: 05NHZL]	An exploratory pharmacogenetic analysis of Phase 1 studies to evaluate the effect of selected genetic variants on MK-6482 (PT2977) pharmacokinetics	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.8: 05NJ27]	Summary of Safety Data Categorized by UGT2B17 and CYP2C19 Phenotype Status in Studies MK-6482-001 and MK-6482-004	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.9: 05PFJ7]	Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling of MK-6482 to evaluate the impact of CYP2C19 and UGT2B17 polymorphisms on pharmacokinetic variability and CYP3A4 mediated perpetrator drug-drug interaction potential	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.10: 06CGDM]	Addendum to MK-6482 PBPK modeling and simulation report [Ref. 5.3.5.3: 05PFJ7] to evaluate CYP3A4 mediated perpetrator drug-drug interaction potential	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.11: 08HN6Q]	ASSESSMENT OF DOSE PROPORTIONALITY IN HEALTHY JAPANESE PARTICIPANTS	MSD K.K.	国内	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.12: 08HRL2]	MODELLING AND SIMULATION REPORT ADDENDUM: Population Pharmacokinetic Analysis of MK-6482 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.13: 08HRKZ]	MODELING AND SIMULATION REPORT ADDENDUM: Exposure-Response Analysis of MK-6482 from the Open-label, Randomized Phase 3 Study P005 of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.14: ISS1]	Integrated Summary of Safety Part 1	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.3.15: ISS2]	Integrated Summary of Safety Part 2	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[5.3.5.4.1: 05N3GS]	Cardiac Clinical Statistical Plan	ERT	-	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.2: 05MW65]	Cardiac Safety Report	ERT	-	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.4.3: P005V02_listing]	Subsequent Anticancer Therapies, Randomized Participants with primary BICR PFS Time of Censoring ≤ 6 Months	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.5.4.4: P005V01_J_list]	MK-6482 P005V01 Japanese Subgroup Analysis Report	MSD株式会社	国内	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.4.5: P005V02_J_list]	MK-6482 P005V02 Japanese Subgroup Analysis Report	MSD株式会社	国内	社内資料	評価資料	無
[5.3.5.4.7: P005V01_ad_hoc_analysis]	MK-6482 P005V01 Ad-hoc Analysis Report	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				
[5.3.6.1: PSUR]	BELZUTIFAN PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)及びAppendix 21.3.1 of PSUR	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[5.3.7.1: patients_list]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表（被験者背景）	-	-	-	-	無
[5.3.7.2: efficacy_list]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表（有効性）	-	-	-	-	無
[5.3.7.3: ae_list]	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	無
[5.3.7.4: sae_list]	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	無
[5.3.7.5.1: lab_list_part1]	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 - Part1	-	-	-	-	無
[5.3.7.5.2: lab_list_part2]	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 - Part2	-	-	-	-	無
5.4	参考文献					
[5.4: 05MQ7X]	The application of allometric scaling principles to predict pharmacokinetic parameters across species.	Huang Q, Riviere JE.	-	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014; 10: 1241-53.	-	-
[5.4: 05LLGC]	Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine.	Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al.	-	Clin Pharmacol Ther. 2012; 92: 414-7.	-	-
[5.4: 05LLGB]	Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans.	Man M, Farmen M, Dumaual C, et al.	-	J Clin Pharmacol. 2010; 50: 929-40.	-	-
[5.4: 04MLC2]	A global reference for human genetic variation.	1000 Genomes Project Consortium; Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al.	-	Nature. 2015; 526: 68-74.	-	-
[5.4: 501]	全国がん罹患データ（2016年-2019年).	国立がん研究センターがん情報サービス.	-	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#anchor2	-	-
[5.4: 502]	全国がん死亡データ（1958年-2021年).	国立がん研究センターがん情報サービス.	-	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#anchor2	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 504]	腎癌診療ガイドライン2017年版.	日本泌尿器科学会編.	-	https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/29_renal_cancer_2017.pdf	-	-
[5.4: 07Y77R]	ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma.	Powles T, Albiges L, Bex A, et al.	-	Ann Oncol. 2021 ;32: 1511-9	-	-
[5.4: 08GFZV]	NCCN clinical practice guidelines in oncology: Kidney cancer version 1.2024.	National Comprehensive Cancer Network.	-	-	-	-
[5.4: 06DVK5]	Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.	Sung H, Ferlay J, Siegel RL.	-	CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209-49.	-	-
[5.4: 05BV4N]	The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma.	Shen C, Kaelin WG Jr.	-	Semin Cancer Biol. 2013; 23: 18-25.	-	-
[5.4: 05BTHN]	Hypoxia-inducible factor 2-dependent pathways driving von Hippel-Lindau-deficient renal cancer.	Meléndez-Rodríguez F, Roche O, Sanchez-Prieto R, et al.	-	Front Oncol. 2018; 8: 1-8.	-	-
[5.4: 04TVHY]	External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study.	Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al.	-	Lancet Oncol. 2013; 14: 141–8.	-	-
[5.4: 03XQVB]	Multiple testing in group sequential trials using graphical approaches.	Maurer W, Bretz F.	-	Statistics in Biopharmaceutical Research.2013; 5: 311-20.	-	-
[5.4: 507]	Key statistics about kidney cancer.	American Cancer Society.	-	https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/about/key-statistics.html	-	-
[5.4: 508]	The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers.	Dyba T, Randi G, Bray F, et al.	-	Eur J Cancer 2021; 157: 308-47.	-	-
[5.4: 509]	Survival rates for kidney cancer.	American Cancer Society.	-	https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8661.00.pdf	-	-
[5.4: 510]	腎癌診療ガイドライン2017年版　2022年アップデート.	日本泌尿器科学会編.	-	https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/33_renal_cancer_2017_rev2022_info.pdf	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 08HJBR]	Investigator brochure (Edition number 11).	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	-	社内資料	-	-
[5.4: 05BTLJ]	Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma.	Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, et al.	-	Nat Genet. 2013; 45: 860–7.	-	-
[5.4: 08BHJJ]	Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.	Pal SK, Albiges L, Tomczak P, et al.	-	Lancet. 2023; 402: 185-95.	-	-
[5.4: 059HGM]	Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): Final results from a randomised, open-label, phase 3 trial.	Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al.	-	Lancet Oncol. 2016; 17: 917-27.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書	-				
3.2	データ又は報告書	-				
[3.2.S.1.1:]	NOMENCLATURE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.1.2:]	STRUCTURE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.1.3:]	GENERAL PROPERTIES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.1:]	MANUFACTURER(S)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.2:]	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND CONTROLS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3:]	CONTROL OF MATERIALS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4:]	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5:]	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6:]	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.1:]	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.2:]	IMPURITIES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.1:]	SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.1:]	ANALYTICAL PROCEDURE - APPEARANCE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.2:]	ANALYTICAL PROCEDURE – IDENTITY (IR)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.3:]	ANALYTICAL PROCEDURES – ASSAY AND IMPURITIES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.4:]	ANALYTICAL PROCEDURES - RESIDUAL SOLVENTS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.5:]	ANALYTICAL PROCEDURES – CHIRAL PURITY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2.6:]	ANALYTICAL PROCEDURES – WATER CONTENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.1:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - ASSAY AND IMPURITY BY HPLC	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.2:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - RESIDUAL SOLVENTS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3.3:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - CHIRAL PURITY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.4:]	BATCH ANALYSES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.5:]	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.5:]	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.6:]	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.1:]	STABILITY SUMMARY/CONCLUSIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.2:]	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND COMMITMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3:]	STABILITY DATA	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.1:]	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.1:]	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.2:]	DRUG PRODUCT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.3:]	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.P.2.4:]	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.5:]	MICROBIOLOGY ATTRIBUTES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.6:]	COMPATIBILITY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.1:]	MANUFACTURER(S)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.2:]	BATCH FORMULA	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.3:]	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND CONTROLS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.4:]	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.5:]	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.1:]	SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.2:]	ANALYTICAL PROCEDURES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.3:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.4:]	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.5:]	EXCIPIENTS OF HUMAN AND ANIMAL ORIGIN	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.6:]	NOVEL EXCIPIENTS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.1:]	SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.1:]	ANALYTICAL PROCEDURES – ASSAY, DEGRADATION PRODUCTS, AND IDENTIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.2:]	ANALYTICAL PROCEDURES – DISSOLUTION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.3:]	ANALYTICAL PROCEDURES – CONTENT UNIFORMITY AND IDENTIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2.4:]	ANALYTICAL PROCEDURES – IDENTIFICATION BY NIR	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.1:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ASSAY, DEGRADATION PRODUCTS, AND IDENTIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.2:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – DISSOLUTION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.3:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – CONTENT UNIFORMITY AND IDENTIFICATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3.4:]	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – IDENTIFICATION BY NIR	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.4:]	BATCH ANALYSES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.5:]	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.6:]	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.6:]	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.7:]	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.1:]	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.2:]	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL/COMMITMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.3:]	STABILITY DATA – 25°C/60% RH	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.3:]	STABILITY DATA – 40°C/75% RH	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.A.1:]	FACILITIES AND EQUIPMENT	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[3.2.A.2:]	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.A.3:]	NOVEL EXCIPIENTS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.R:]	REGIONAL INFORMATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
3.3	参考文献					
[3.3:]	INVESTIGATIONAL FORMULATIONS	Merck Research Laboratories	-	社内資料	-	-
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-				
4.2	試験報告書	-				
4.2.1	薬理試験	-				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-				
[4.2.1.1.1: PD005]	SPA Displacement Assay: Binding of PT2977 and PT3317 to the Pas-B Domain of Hif-2α.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.2: PD001]	PT2977 Inhibition of Hypoxia-Responsive Element (HRE)-Dependent Luciferase Activity.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.3: PD002]	PT2977 Inhibition of VEGFa Secretion.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.4: PD003]	PT2977 Inhibition of HIF-2α-dependent Gene Expression and HIF-2α-ARNT Dimerization in 786-O Cells.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.5: PD004]	PT2977 Selective Inhibition of HIF-2α in Hep3B Tumor Cells.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.6: PD006]	Evaluation of PT2977 Anti-Tumor Activity in the Renal Cancer 786-O Cell-Line-Derived Xenograft Model, Peloton Therapeutics Report DEV-181 Amendment 1.	[redacted]	海外	-	評価資料	-
[4.2.1.1.7: PD007]	In Vivo Evaluation of Peloton Therapeutics PT2385 and PT2977 in Low Passage [redacted] Models of Human Clear Cell Renal Carcinoma in Immunocompromised Mice.	[redacted]	海外	-	評価資料	-
[4.2.1.1.8: PD008]	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of PT2977 Treatment in the Renal Cancer 786-O Xenograft Model.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.9: PD009]	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of PT2977 Treatment in the Renal Cancer A498 Xenograft Model.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.10: PD011]	Assessment of Antitumor Activity of Treatment with MK-6482 and Lenvatinib in the UMRC2 Tumor Model.	[redacted], [redacted], [redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.11: PD012]	Assessment of Antitumor Activity of Treatment with MK-6482 and Cabozantinib in the UMRC2 Tumor Model.	[redacted], [redacted], [redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.12: PD013]	In Vivo Evaluation of Peloton Therapeutics Agent, PT2977, in 20 Low Passage [redacted] Models of Human Non-Small Cell Lung Cancer in Immunocompromised Mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.13: PD016]	In vivo Efficacy Study of Peloton's Test Article PT2977 in Subcutaneous PDX Model ([redacted]) in Female BALB/c nude mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.1.1.14: PD017]	In vivo Efficacy Study of Peloton's Test Article PT2977 in Subcutaneous PDX Model ([redacted]) in Female BALB/c nude mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.15: PD014]	In vivo Efficacy Study of Peloton's Test Article PT2977 in Subcutaneous PDX Model ([redacted]) in Female BALB/c nude mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.1.16: PD015]	In vivo Efficacy Study of Peloton's Test Article PT2977 in Subcutaneous PDX Model ([redacted]) in Female BALB/c nude mice.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
4.2.1.2	副次的薬理試験	-				
[4.2.1.2.1: PD010]	PT2977 Safety Panel Screen.	[redacted]	海外	-	参考資料	-
4.2.1.3	安全性薬理試験	-				
[4.2.1.3.1: TT[redacted]7857]	Effects of Two Test Articles on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (HEK293)	[redacted]	海外	-	参考資料	-
[4.2.1.3.2: TT[redacted]7824]	Effect of PT2977 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	海外	-	評価資料	-
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし				
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-				
[4.2.2.1.1: 05GVV6]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Rat Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.2: 05GVVQ]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Dog Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.3: 05KSXQ]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 (PT2977) with Qualification of PT3317 (for Exploratory Objectives) in K_3EDTA Rabbit Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.4: 05KVRZ]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Rat Plasma Validation Report Amendment	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.1.5: 05KVS6]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Dog Plasma Validation Report Amendment	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.2	吸収	-				
[4.2.2.2.1: PK005]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male CD-1 Mice Following Single Dose Intravenous and Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.2: PK006]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male SCID Mice Following Single Dose Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.3: PK007]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male SD Rats Following Single Dose Intravenous and Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.2.4: PK008]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male SD Rats Following Single 10 mg/kg Oral Gavage Dose in Solution Formulation	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.5: PK009]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male SD Rats Following Single 3, 10, 30, 100, 300 mg/kg Oral Gavage Doses	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.6: PK010]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single Dose Intravenous and Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.7: PK011]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single 1 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg and 100 mg/kg Oral Gavage Doses	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.8: PK012]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single 5 mg/kg and 30 mg/kg Oral Gavage Doses	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.9: PK013]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single Dose Solution Formulation Oral Administration	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.10: PK014]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following Single Oral Gavage Doses of PT2977 in Three Different Enabled Formulations	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.11: PK015]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Beagle Dogs Following a Single Oral Tablet Administration of PT2977 in Two Different Formulations	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.12: PK016]	Pharmacokinetics of PT2977 in Male Cynomolgus Monkeys Following Single 1 mg/kg Intravenous and 5 mg/kg Oral Gavage Doses	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.13: PK003]	Assessment of PT2977 and PT3317 as Substrates of Human P-gp and BCRP Transporters	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.2.14: PK004]	Assessment of PT2977, PT3317 and [redacted] as Substrates of Human MRP2-mediated Transport	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.3	分布	-				
[4.2.2.3.1: PK020]	Determination of the Tissue Distribution of PT2977 and Its Metabolite PT3317 in Male SD Rats Following a Single Oral Gavage Dose of PT2977 at 30 mg/kg	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.2: PK018]	Determination of In vitro Protein Binding of PT2977 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.3.3: PK017]	PT2977 Blood Plasma Partitioning Study in the Blood of Different Species	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.4	代謝	-				
[4.2.2.4.1: PK027]	Structure Determination of PT3317, a Direct Glucuronic Acid Conjugate Metabolite of PT2977 in Dog Urine	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.2: PK058]	Excretion and Metabolism of [^{14}C]MK-6482 in Humans (PK058)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.3: PK022]	PT2977 Stability Study in the Blood of Different Species	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.4.4: PK023]	Determination of In Vitro Metabolic Stability of PT2977 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.5: PK024]	Metabolic Stability of PT2977 and [redacted] in Cryopreserved Hepatocytes from Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.6: PK026]	Metabolite Profiling Report of PT2977 in Rat, Human, Dog, Mouse and Monkey Hepatocytes with Structural Elucidation	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.7: PK038]	Metabolism of [^{14}C]MK-6482 in Hepatocyte Suspensions, HEPATOPAC® Co-cultures, and Recombinant Human UGT Enzymes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.8: PK001]	Metabolism of [^{14}C]MK-6482 by Recombinant Human Cytochrome P450 Enzymes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.4.9: PK025]	PT2977 Udp-Glucuronosyltransferases (UGTs) Reaction Phenotyping Using Recombinant Expressed UGTs	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.5	排泄	-				
[4.2.2.5.1: PK019]	Bile Excretion of PT2977 and Its Metabolite PT3317 in Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.5.2: PK021]	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-PT2977 After an Oral Dose to Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	-				
[4.2.2.6.1: PK057]	Protein Binding Measurements of [redacted] in Mouse, Rat, Dog and Human Plasma Using Equilibrium Dialysis Method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.2: PK053]	Evaluation of [redacted] as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 201287)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.3: PK054]	Evaluation of [redacted] as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 201287)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.4: PK055]	Evaluation of [redacted] as a Time-dependent Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 200916)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.5: PK056]	Evaluation of [redacted] as a Time-dependent Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 200916)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.6: PK050]	EVALUATION OF INHIBITION POTENTIAL OF SIX URIDINE 5'-DIPHOSPHOGLUCURONOSYL TRANSFERASES (UGTS) CATALYTIC ACTIVITIES BY MK-6482	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.7: PK051]	EVALUATION OF INHIBITION POTENTIAL OF SIX URIDINE 5'-DIPHOSPHOGLUCURONOSYL TRANSFERASES (UGTS) CATALYTIC ACTIVITIES BY [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.2.6.8: PK031]	In Vitro Evaluation of PT2977 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Hepatocytes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.9: PK045]	EVALUATION OF MK-6482 AS AN INDUCER OF CYP3A4 IN CRYOPRESERVED HUMAN HEPATOCYTES AND PREDICTING THE MAGNITUDE OF DRUG INTERACTION USING THE RELATIVE INDUCTION SCORE (RIS) MODEL	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.10: PK032]	In Vitro Transporter Phenotyping Evaluation for MK-6482 and PT3317 ([redacted], MK-6482 Glucuronide Metabolite)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.11: PK033]	Evaluation of MK-6482 and PT3317 ([redacted], MK-6482 Glucuronide Metabolite) as In Vitro Inhibitors of Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, and BCRP	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.12: PK046]	Effect of [redacted] on BSEP-mediated Transport of [^{3}H]TCA in Human BSEP Containing Vesicles	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.13: PK047]	Effect of [redacted] on BSEP-mediated Transport of [^{3}H]TCA in Human BSEP Containing Vesicles	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.14: PK034]	Assessment of PT2977 and PT3317 as Inhibitors of Human P-gp and BCRP Mediated Transport	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.15: PK048]	P-Glycoprotein Inhibitory Potency of [redacted] (MK-6482)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.2.6.16: PK049]	P-Glycoprotein Inhibitory Potency of [redacted] Metabolite of MK-6482	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.2	反復投与毒性試験	-				
[4.2.3.2.1: TT[redacted]9012]	A 28-Day Study by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.2: TT[redacted]7823]	28-Day Oral Gavage Toxicity Study with PT2977 in Male SD Rats with 65-Day Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.2.3: TT[redacted]1032]	EXPLORATORY FOUR-WEEK ORAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.2.4: TT[redacted]7820]	PT2977: A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 28-Day and a 90-Day Recovery Periods in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.5: TT[redacted]7809]	PT2977: A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study Followed by 28-Day and 26-Week Recovery Periods in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.6: TT[redacted]9011]	A 13-Week Study by Oral Gavage in Wistar Han Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.3.2.7: TT[redacted]7821]	PT2977: A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 28-Day and a 90-Day Recovery Periods in Beagle Dogs	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.2.8: TT[redacted]7808]	PT2977: A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 28-Day Recovery Periods in Beagle Dogs	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	-				
[4.2.3.3.1.1: TT[redacted]7842]	Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.3.1.2: TT[redacted]7825]	Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.3.1.3: TT[redacted]7843]	In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Screening Assay in TK6 Cells	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.3.1.4: TT[redacted]7826]	In Vitro Mammalian Cell Micronucleaus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.3.2	In Vivo試験	-				
[4.2.3.3.2.1: TT[redacted]9018]	Two Day Oral (Gavage) In Vivo Mammalian Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test in Rat	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.4	がん原性試験	-				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-				
[4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7004]	PRELIMINARY ORAL EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7003]	EXPLORATORY ORAL 9-DAY TOLERABILITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN NONPREGNANT RABBITS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	該当資料なし				
4.2.3.6	局所刺激性試験	-				
[4.2.3.6.1: TT[redacted]7811]	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.6.2: TT[redacted]7812]	MatTek EpiDerm^{TM} MTT Viability Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	-				
[4.2.3.7.2.1: TT[redacted]7813]	Screening Local Lymph Node Assay in Mice (LLNA)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.2.3.7.6.1: TT[redacted]9010]	A 13-Week (Twice Daily) Oral Gavage Impurity Qualification Study in the Sprague-Dawley Rat	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.7.6.2: TT[redacted]8002]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.3: TT[redacted]8007]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.4: TT[redacted]8037]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.5: TT[redacted]8052]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.6: TT[redacted]8054]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.7: TT[redacted]8028]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.8: TT[redacted]8030]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.9: TT[redacted]8054]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.10: TT[redacted]9020]	A Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.11: TT[redacted]9021]	A Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.6.12: TT[redacted]8016]	[redacted] MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[4.2.3.7.7.1: TT[redacted]9011]	Three Day Oral (Gavage) Phototoxicity and Toxicokinetic Evaluation of MK-6482 in Pigmented Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.3.7.7.2: TT[redacted]1033]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE ORAL TOXICOKINETIC STUDY IN MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.3: TT[redacted]1023]	EXPLORATORY SINGLE-DOSE ORAL TOXICOKINETIC STUDY IN SPRAGUE DAWLEY AND WISTAR HAN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.3	参考文献					
[4.3: 059L97]	Allosteric inhibition of hypoxia inducible factor-2 with small molecules.	Scheuermann TH, Li Q, Ma HW, et al.	-	Nat Chem Biol. 2013; 9: 271-6.	-	-
[4.3: 05BMZ4]	HIF1α and HIF2α: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression.	Keith B, Johnson RS, Simon MC.	-	Nat Rev Cancer. 2012; 12: 9-22.	-	-
[4.3: 05BVLF]	Epigenetic regulation of hypoxia inducible factor in diseases and therapeutics.	Nguyen MP, Lee S, Lee YM.	-	Arch Pharm Res. 2013; 36: 252-63.	-	-
[4.3: 05BV4N]	The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma.	Shen C, Kaelin WG Jr.	-	Semin Cancer Biol. 2013; 23: 18-25.	-	-
[4.3: 05BTLJ]	Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma.	Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, et al.	-	Nat Genet. 2013; 45: 860-7.	-	-
[4.3: 05L2WT]	HIF2 inhibitor joins the kidney cancer armamentarium.	Kaelin WG Jr.	-	J Clin Oncol. 2018; 36: 908-10.	-	-
[4.3: 05BNJT]	Acute postnatal ablation of Hif-2α results in anemia.	Gruber M, Hu CJ, Johnson RS, et al.	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104: 2301-6.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 05BY9T]	Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo.	Rankin EB, Biju MP, Liu Q, et al.	-	J Clin Invest. 2007; 117: 1068-77.	-	-
[4.3: 05BY9S]	Clusterin is a secreted marker for a hypoxia-inducible factor-independent function of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein.	Nakamura E, Abreu-e-Lima P, Awakura Y, et al.	-	Am J Pathol. 2006; 168: 574-84.	-	-
[4.3: 05BY8W]	Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1α versus HIF-2α in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-I, or loss of von Hippel-Lindau function: implications for targeting the HIF pathway.	Carroll VA, Ashcroft M.	-	Cancer Res. 2006; 66: 6264-70.	-	-
[4.3: 05BPS5]	Differential roles of hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) and HIF-2α in hypoxic gene regulation.	Hu CJ, Wang LY, Chodosh LA, et al.	-	Mol Cell Biol. 2003; 23: 9361-74.	-	-
[4.3: 05BY9G]	HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia.	Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, et al.	-	Cell Metab. 2006; 3: 177-85.	-	-
[4.3: 058R6J]	Renal Drug Transporters and Drug Interactions	Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, et al.	-	Clin Pharmacokinet. 2017; 56: 825-92.	-	-
[4.3: 05DSRY]	Emerging Clinical Importance of Hepatic Organic Cation Transporter 1 (OCT1) in Drug Pharmacokinetics, Dynamics, Pharmacogenetic Variability, and Drug Interactions	Zamek-Gliszczynski MJ, Giacomini KM, Zhang L.	-	Clin Pharmacol Ther. 2018; 103: 758-60.	-	-
[4.3: 05BTDF]	Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors.	Haase VH.	-	Blood Rev. 2013; 27:41-53.	-	-
[4.3: 05FMZS]	Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Hepatobiliary System.	Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, et al.	-	Toxicol Pathol. 2020; 38 Suppl 7: S5-81.	-	-
[4.3: 05FQ79]	Pathology of the Liver of Rats and Mice. In: Cotchin, E., Roe, F.J.C. eds. Pathology of Laboratory Rats and Mice.	Jones, T.C.	-	Blackwell Scientific Publications, Oxford & Edinburgh. 1967: p1-23.	-	-
[4.3: 05FQC6]	Chapter 9: Liver. In: Suttie, Andrew W., ed. Boorman's Pathology of the Rat (Second Edition).	Foster JR.	-	Academic Press. 2015. p81-105.	-	-
[4.3: 05FQDJ]	Genetic Analysis of Hypoxia Signaling and Response in C. elegans.	Shen C, Powell-Coffman JA.	-	Ann N Y Acad Sci. 2003; 995: 191-9.	-	-
[4.3: 05FRRV]	The transcription factor EPAS-1/hypoxia-inducible factor 2alpha plays an important role in vascular remodeling.	Peng J, Zhang L, Drysdale L, et al.	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97: 8386-91.	-	-
[4.3: 05FRS2]	Inhibition of hypoxia-inducible factor activity in endothelial cells disrupts embryonic cardiovascular development.	Licht AH, Muller-Holtkamp F, Flamme I, et al.	-	Blood. 2006; 107: 584-90.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 05KNTF]	Bilateral Symmetrical Idiopathic Necrotizing Encephalopathy: A New Syndrome in Sprague-Dawley Rats.	De Jonghe S, Abbott D, Vinken P, et al.	-	Toxicol Pathol. 2015; 43: 1141-8.	-	-
[4.3: 05KTQP]	Natural Occurrence of Neoplastic Lesions in Young Sprague-Dawley Rats.	Ikezaki S, Takagi M, Tamura K.	-	J Toxicol Pathol. 2011; 24: 37-40.	-	-
[4.3: 05KZBN]	Chapter 2:Wistar and Sprague Dawley rats. In: Background Lesions in Laboratory Animals, First Edition.	McInnes E, Mann P.	-	Saunders/Elsevier, Edinburgh, NY, 2012: p17-36.	-	-
[4.3: 05L7QV]	Historical Database Report - Pathology Generalities.	Charles River laboratories, Inc.	-	Charles River Laboratories, Quebec, 2020.	-	-
[4.3: 05M54D]	Alpha 2u-globulin nephropathy and renal tumors in national toxicology program studies.	Doi AM, Hill G, Seely J, et al.	-	Toxicol Pathol. 2007; 35: 533-40.	-	-
[4.3: 05M5ZR]	HIF2a Cross Species AA Homogenity. [cited 2020 Oct 14]; [about 96 screens].	Basic local alignment search tool: (Protein BLAST) [Internet]. Bethesda [MD]: National Center for Biotechnology Information [NCBI].	-	Available from : https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi	-	-
[4.3: 05M8TF]	Guidance for industry: safety testing of drug metabolites.	Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA.	-	CDER,FDA. March 2020.	-	-
[4.3: 05F9Z5]	HIF2α-arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension.	Cowburn AS, Crosby A, Macias D, et al.	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113: 8801-6.	-	-
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-				
5.2	全臨床試験一覧表	-				
5.3	臨床試験報告書	-				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	-				
[5.3.1.1.1: P002]	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Food-Effect Study in Healthy Volunteers With PT2977 Tablets	Peloton Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.1.1.2: P014]	A Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of the MK-6482 Final Market Image Tablet Formulation in Healthy Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	-				
[5.3.1.2.1: P006]	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Center, 3-Way Crossover Study to Compare the Bioavailability, Pharmacokinetics, and Safety of PT2977 for Formulations A and B in Healthy Volunteers	Peloton Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.2.2: P019]	An Open-label, Single-dose, 3-Period, Randomized Crossover Study to Evaluate the Impact of Crystallinity on the Pharmacokinetics of MK-6482 in Healthy Participants	Merck, Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-				
[5.3.1.4.1: 06CLRQ]	Evaluation of Neat and Extracted Diastereomers of MK-6482 by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.2: 05Q2NZ]	Analysis of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.3: 05Q78W]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 (MK-6482) and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.4: 08F6CK]	Analysis of MK-6482 and PT3317 in Human Urine by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.5: 08F7YW]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 and PT3317 in Human Urine	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.6: 08F6D2]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 and PT3317 in Human Urine - amendment	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.7: 0877TX]	Analysis of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.8: 086L0K]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.9: 086L0L]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-6482 (10 to 10000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.10: 089L82]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-6482 (10 to 10000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA - Revision 02 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.11: 086JX6]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma - BIO.VR.0350-2582.03 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.12: 08DS9W]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma - BIO.VR.0350-2582.06 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.13: 086JXF]	CROSS-VALIDATION BETWEEN [redacted] AND [redacted] OF MK-6482 (10 to 10000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.14: 05Q2NX]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.15: 086JDR]	INTER LABORATORY METHOD PERFORMANCE EVALUATION: CROSS-VALIDATION OF AN HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-6482 CONCENTRATIONS IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.16: 05Q2NL]	Determination of PT2977 (also known as MK-6482) and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P001 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.17: 06CRG4]	Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P002 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.18: 05Q2NK]	Determination of PT2977 (also known as MK-6482) and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P004 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.19: 06CRH4]	Determination of PT2977 and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P006 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.20: 05K9D5]	Determination of PT2977 (also known as MK-6482) and PT3317 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P007 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.21: 087LL9]	Determination of MK-6482 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-6482-005	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.22: 06F3DZ]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P008 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.23: 05RB7V]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P009 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.24: 06FDGZ]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P014 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.25: 07W9S3]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P019 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.26: 08BXGX]	Determination of MK-6482 in Human EDTA K_2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-6482-013	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.27: 089FGT]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma and MK-6482 and PT3317 in Fortified Human Urine by LC-MS/MS - P025 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.28: 0895V2]	MK-6482-001, -002, -006, -004, -007 Pharmacogenomics Bioanalytical Report	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.29: 089YPY]	MK-6482-005 Pharmacogenomics Bioanalytical Report	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.1.4.30: 08FD0H]	MK-6482-013 PHARMACOGENOMICS BIOANALYTICAL REPORT	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.31: 089YQ2]	MK-6482-014 Pharmacogenomics Bioanalytical Report	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.32: 08FTBT]	MK-6482-025 Pharmacogenomics Bioanalytical Report	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.33: 08NBQQ]	Determination of MK-6482 and PT3317 ([redacted]) in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P020 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.1.4.34: 08P9F6]	Determination of MK-6482 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - P021 -	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-				
[5.3.3.1.1: P008]	A Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of MK-6482 in Healthy Adults	Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[5.3.3.3.1: P007]	A single-dose clinical study to evaluate the pharmacokinetics of MK-6482 in healthy female participants.	MSD K.K.	国内	社内資料	評価資料	有
[5.3.3.3.2: P025]	A single-dose clinical study to evaluate the pharmacokinetics of belzutifan (MK-6482) in healthy Japanese female participants.	MSD K.K.	国内	社内資料	評価資料	有
[5.3.3.3.3: P020]	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.3.3.4: P021]	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[5.3.3.4.1: P009]	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-6482 on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.1.1: P005V01]	An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies (P005V01MK6482)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.2: P005V02]	An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies (P005V02MK6482)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[5.3.5.2.1: P004V02]	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of von Hippel Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.2.2: P013V01]	Phase 2 Study of MK-6482 in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.2.3: P001V02]	A Phase 1, Dose-Escalation and Expansion Trial of PT2977 (Belzutifan), a HIF-2α Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[5.3.5.3.1: 08FSX7]	Update to Exposure-Response Analysis of MK-6482 from the Open-label, Randomized Phase 3 Study P005 of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.2: 08J766]	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis of MK-6482 in Phase 1 Healthy Volunteers and Phase 1/2 Patients with Advanced Solid Tumors including Renal Cell Carcinoma (RCC) and VHL Disease-Associated RCC with Updated Data from MK-6482-001 and MK-6482-004	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.3: 08FSXN]	Population Pharmacokinetic Analysis of MK-6482 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.4: 08BQS5]	MK-6482 POPULATION PHARMACOKINETIC MODELING & SIMULATION ANALYSIS PLAN: Population Pharmacokinetic Analysis of MK-6482 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.5: 08FGZF]	MK-6482 MODELING & SIMULATION ANALYSIS PLAN: Exposure-Response Analysis of MK-6482 in Patients with Renal Cell Carcinoma (RCC) and VHL-associated RCC	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.3.6: 08BQS7]	MK-6482 MODELING & SIMULATION ANALYSIS PLAN: Exposure-Response Analysis of MK-6482 from the Open-label, Randomized Phase 3 Study P005 of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.7: 05NHZL]	An exploratory pharmacogenetic analysis of Phase 1 studies to evaluate the effect of selected genetic variants on MK-6482 (PT2977) pharmacokinetics	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.8: 05NJ27]	Summary of Safety Data Categorized by UGT2B17 and CYP2C19 Phenotype Status in Studies MK-6482-001 and MK-6482-004	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.9: 05PFJ7]	Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling of MK-6482 to evaluate the impact of CYP2C19 and UGT2B17 polymorphisms on pharmacokinetic variability and CYP3A4 mediated perpetrator drug-drug interaction potential	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.10: 06CGDM]	Addendum to MK-6482 PBPK modeling and simulation report [Ref. 5.3.5.3: 05PFJ7] to evaluate CYP3A4 mediated perpetrator drug-drug interaction potential	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.11: 08HN6Q]	ASSESSMENT OF DOSE PROPORTIONALITY IN HEALTHY JAPANESE PARTICIPANTS	MSD K.K.	国内	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.3.12: 08HRL2]	MODELLING AND SIMULATION REPORT ADDENDUM: Population Pharmacokinetic Analysis of MK-6482 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.13: 08HRKZ]	MODELING AND SIMULATION REPORT ADDENDUM: Exposure-Response Analysis of MK-6482 from the Open-label, Randomized Phase 3 Study P005 of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.3.14: ISS1]	Integrated Summary of Safety Part 1	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.3.15: ISS2]	Integrated Summary of Safety Part 2	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[5.3.5.4.1: 05N3GS]	Cardiac Clinical Statistical Plan	ERT	-	社内資料	参考資料	無
[5.3.5.4.2: 05MW65]	Cardiac Safety Report	ERT	-	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.4.3: P005V02_listing]	Subsequent Anticancer Therapies, Randomized Participants with primary BICR PFS Time of Censoring ≤ 6 Months	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.5.4.4: P005V01_J_list]	MK-6482 P005V01 Japanese Subgroup Analysis Report	MSD株式会社	国内	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.4.5: P005V02_J_list]	MK-6482 P005V02 Japanese Subgroup Analysis Report	MSD株式会社	国内	社内資料	評価資料	無
[5.3.5.4.6: 0867FD]	CNS Hemangioblastoma Target Lesions Measurements - IRC, Safety Analysis Set	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	-	社内資料	評価資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				
[5.3.6.1: PSUR]	BELZUTIFAN PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)及びAppendix 21.3.1 of PSUR	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[5.3.7.1: patients_list]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表（被験者背景）	-	-	-	-	無
[5.3.7.2: efficacy_list]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表（有効性）	-	-	-	-	無
[5.3.7.3: ae_list]	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	無
[5.3.7.4: sae_list]	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	無
[5.3.7.5.1: lab_list_part1]	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 - Part1	-	-	-	-	無
[5.3.7.5.2: lab_list_part2]	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 - Part2	-	-	-	-	無
5.4	参考文献					
[5.4: 05MQ7X]	The application of allometric scaling principles to predict pharmacokinetic parameters across species.	Huang Q, Riviere JE.	-	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014; 10: 1241-53.	-	-
[5.4: 05LLGC]	Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine.	Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al.	-	Clin Pharmacol Ther. 2012; 92: 414-7.	-	-
[5.4: 05LLGB]	Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans.	Man M, Farmen M, Dumaual C, et al.	-	J Clin Pharmacol. 2010; 50: 929-40.	-	-
[5.4: 04MLC2]	A global reference for human genetic variation.	1000 Genomes Project Consortium; Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al.	-	Nature. 2015; 526: 68-74.	-	-
[5.4: 505]	von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析.	執印太郎、篠原信雄、矢尾正祐、他.	-	日本泌尿器学会雑誌. 2012; 103: 552-6.	-	-
[5.4: 506]	フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病診療ガイドライン2017年版.	「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患(多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病)の実態把握と診療標準化の研究」班、執印太郎.	-	http://www.kochi-u.ac.jp/kms/hs_urol/pdf/vhl_2017ver.pdf	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 08GFZV]	NCCN clinical practice guidelines in oncology: Kidney cancer version 1.2024.	National Comprehensive Cancer Network.	-	-	-	-
[5.4: 05DXHX]	von Hippel-Lindau disease: Clinical and molecular perspectives.	Clifford SC, Maher ER.	-	Adv Cancer Res. 2001; 82: 85-105.	-	-
[5.4: 05DVSX]	Renal carcinoma.	Linehan WM, Zbar B, Klausner DR.	-	The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition: 907-29.	-	-
[5.4: 05DTVT]	Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene: Its role in renal cancer.	Linehan WM, Lerman MI, Zbar B.	-	JAMA. 1995; 273: 564-70.	-	-
[5.4: 05DVS0]	Reviews in molecular medicine: von Hippel-Lindau disease.	Maher ER, Kaelin WG.	-	Medicine (Baltimore). 1997; 76: 381-91.	-	-
[5.4: 05DTVS]	Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome.	Kaelin WG Jr.	-	Nat Rev Cancer. 2002; 2: 673-82.	-	-
[5.4: 05DXFT]	Von Hippel-Lindau syndrome.	Bethesda (MD): National Library of Medicine (NLM).	-	Genetics Home Reference [Internet] https://ghr.nlm.nih.gov/condition/von-hippel-lindausyndrome.	-	-
[5.4: 05DWWM]	Von Hippel-Lindau disease.	Chittiboina P, Lonser RR.	-	Handb Clin Neurol. 2015; 132: 139-56.	-	-
[5.4: 05G5M6]	Von Hippel-Lindau disease: Genetics and role of genetic counseling in a multiple neoplasia syndrome.	Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, et al.	-	J Clin Oncol. 2016; 34: 2172-81.	-	-
[5.4: 05F0CK]	von Hippel-Lindau disease: Genetic, clinical, and imaging features.	Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al.	-	Radiology. 1995; 194: 629-42.	-	-
[5.4: 05G5RT]	Frequency of von Hippel-Lindau germline mutations in classic and non-classic von Hippel-Lindau disease identified by DNA sequencing, Southern blot analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification.	Hes FJ, Van der Luijt RB, Janssen ALW, et al.	-	Clin Genet. 2007; 72: 122-9.	-	-
[5.4: 05G73N]	Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease.	Binderup MLM, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, et al.	-	J Med Genet. 2017; 54: 11-8.	-	-
[5.4: 05BV4N]	The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma.	Shen C, Kaelin WG Jr.	-	Semin Cancer Biol. 2013; 23: 18-25.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 05BTHN]	Hypoxia-inducible factor 2-dependent pathways driving von Hippel-Lindau-deficient renal cancer.	Meléndez-Rodríguez F, Roche O, Sanchez-Prieto R, et al.	-	Front Oncol. 2018; 8: 1-8.	-	-
[5.4: 04TVHY]	External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study.	Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al.	-	Lancet Oncol. 2013; 14: 141–8.	-	-
[5.4: 03XQVB]	Multiple testing in group sequential trials using graphical approaches.	Maurer W, Bretz F.	-	Statistics in Biopharmaceutical Research.2013; 5: 311-20.	-	-
[5.4: 08GHY5]	NCCN clinical practice guidelines in oncology: Central nervous system cancers version 1.2023.	National Comprehensive Cancer Network.	-	-	-	-
[5.4: 08GHZS]	NCCN clinical practice guidelines in oncology: Neuroendocrine and adrenal tumors version 1.2023.	National Comprehensive Cancer Network.	-	-	-	-
[5.4: 08HJBR]	Investigator brochure (Edition number 11).	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	-	社内資料	-	-
[5.4: 0868XY]	Von Hippel-Lindau natural history study (Protocol).	Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	社内資料	-	-
[5.4: 08D9Y4]	Von Hippel-Lindau natural history study (Statistical analysis plan).	Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	社内資料	-	-
[5.4: 08D7KK]	Von Hippel-Lindau natural history study (Final study report).	Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	社内資料	-	-
[5.4: 05KLB2]	Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: An observational study.	Wilding A, Ingham SL, Lalloo F, et al.	-	J Med Genet. 2012; 49: 264-9.	-	-
[5.4: 083HH3]	Von Hippel-Lindau disease (vHL): National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark 3rd edition.	Binderup MLM, Bisgaard ML, Harbud V, et al.	-	Dan Med J 2013; 60：1-9.	-	-
[5.4: 05FHNJ]	Tumors in von Hippel-Lindau syndrome: From head to toe-Comprehensive state-of-the-art review.	Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ, et al.	-	Radiographics. 2018;38:849-66. Erratum in: Radiographics. 2018;38:982.	-	-