市販直後調査
2025年8月～2026年2月

2025 年 8 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

アクチビンシグナル伝達阻害剤

ソタテルセプト（遺伝子組換え）製剤

エアウィン®皮下注用45mg
エアウィン®皮下注用60mg

AIRWIN® for Subcutaneous Injection 45mg, 60mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	エアウィン®皮下注用 45mg：1 バイアル中ソタテルセプト（遺伝子組換え）として 45mg 含有 エアウィン®皮下注用 60mg：1 バイアル中ソタテルセプト（遺伝子組換え）として 60mg 含有
一般名	和名：ソタテルセプト（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Sotatercept（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025 年 6 月 24 日 薬価基準収載年月日：2025 年 8 月 14 日 販売開始年月日：2025 年 8 月 18 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 ＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本 IF は 2025 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 3

Ⅱ．名称に関する項目 4

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 6

1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目 7

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

Ⅴ．治療に関する項目 10

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 11
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 51

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 51
2. 薬理作用 51

Ⅶ．薬物動態に関する項目 64

1. 血中濃度の推移 64
2. 薬物速度論的パラメータ 65
3. 母集団（ポピュレーション）解析 66
4. 吸収 66
5. 分布 67
6. 代謝 67
7. 排泄 68
8. トランスポーターに関する情報 68
9. 透析等による除去率 68
10. 特定の背景を有する患者 68
11. その他 68

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 69

1. 警告内容とその理由 69
2. 禁忌内容とその理由 69
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 69
5. 重要な基本的注意とその理由 69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 70
7. 相互作用 71
8. 副作用 72
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 76
10. 過量投与 77

11. 適用上の注意 77
12. その他の注意 78
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 79
1. 薬理試験 79
2. 毒性試験 79
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 84
1. 規制区分 84
2. 有効期間 84
3. 包装状態での貯法 84
4. 取扱い上の注意 84
5. 患者向け資材 84
6. 同一成分・同効薬 84
7. 国際誕生年月日 84
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 84
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 84
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 85
11. 再審査期間 85
12. 投薬期間制限に関する情報 85
13. 各種コード 85
14. 保険給付上の注意 85
Ⅺ. 文献 86
1. 引用文献 86
2. その他の参考文献 86
Ⅻ. 参考資料 87
1. 主な外国での発売状況 87
2. 海外における臨床支援情報 89
XIII. 備考 93
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 93
2. その他の関連資料 93

略語表

略語	定義	
6MWD	6-minute walk distance	6 分間歩行距離
ActRIIA	Activin receptor Type IIA	アクチビン IIA 型受容体
ADA	Anti-drug antibody(ies)	抗薬物抗体
AEOI	Adverse events of interest	注目すべき有害事象
AESI	Adverse events of special interest	特に関心のある有害事象
ASI	Activin signaling inhibitor	アクチビンシグナル伝達阻害剤
BMP	Bone morphogenetic protein	骨形成タンパク質
BMPRII	Bone morphogenetic protein receptor 2	骨形成タンパク質 II 型受容体
Ca-vO_2	Arteriovenous O_2 content difference, Oxygen Content Difference (Arterial- Venous)	動静脈酸素含有量較差
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）
DPAH	drug-induced pulmonary arterial hypertension	薬物誘発性肺動脈性肺高血圧症
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOP	End of period	ー
EOT	End of treatment	治験薬投与終了時
E-R	Exposure-response	曝露-反応
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-E	Full analysis set for the Extension period	延長期の FAS
Fc	Fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GDF	Growth and differentiation factor	成長分化因子
HDPE	High-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
hERG	Human ether-à go-go related gene	ヒト ether-à go-go 関連遺伝子
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
iCPET	Invasive cardiopulmonary exercise test	侵襲的心肺運動負荷試験
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JCS	Japan Circulation Society	日本循環器学会
JPCPHS	Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society	日本肺高血圧・肺循環学会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure	平均肺動脈圧
NO	Nitric oxide	一酸化窒素
PAB	Pulmonary artery banding	肺動脈絞扼術
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAH-SYMPACT	Pulmonary arterial hypertension - symptoms and impact	
PAP	Pulmonary artery pressure	肺動脈圧
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PDE5	Phosphodiesterase type 5	ホスホジエステラーゼ 5

略語	定義	
PETG	Polyethylene terephthalate glycol	グリコール変性ポリエチレンテレフタレート
PGI2	Prostaglandin I2	プロスタノイド及びプロスタサイクリン受容体作動薬
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	Corrected QT Interval by Fridericia’s Formula Frederica's corrected QT interval	Fridericia 法で補正した QT 間隔
RAP	Right atrial pressure	右心房圧
RAP-011	A murine version of sotatercept	ソタテルセプトのマウス相同分子 （ソタテルセプトのヒト IgG1 Fc をマウス IgG2a Fc に置換した分子）
RHC	Right heart catheterization	右心カテーテル
RV EDV	Right ventricular end-diastolic volume	右室拡張末期容積
RV EF	Right ventricular ejection fraction	右室駆出分画（率）
RV ESV	Right ventricular end-systolic volume	右室収縮末期容積
RV FAC	Right ventricular fractional area change	右室内腔面積変化率
RV mass	−	右室心筋重量
RV SV	Right ventricular stroke volume	右室 1 回拍出量
RV SVI	Right ventricular stroke volume index	右室 1 回拍出量係数
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
Smad	Mothers against decapentaplegic, a group of related intracellular proteins critical for transmitting to the nucleus signals from the TGF-β superfamily at the cell surface	
SSc	Systemic scleroderma	全身性強皮症
Sugen5416	Vascular endothelial growth factor receptor antagonist	血管内皮増殖因子受容体拮抗薬
SuHx	Sugen-hypoxia	SU5416 投与＋低酸素曝露
SuHxNx	Sugen-hypoxia-normoxia	SU5416 投与＋低酸素曝露＋常酸素曝露
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
TGF-β	Transforming growth factor-β	トランスフォーミング増殖因子 β 形質転換増殖因子 β
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VE/VCO_2	Ventilatory efficiency, Minute Ventilation/Carbon Dioxide Output	二酸化炭素換気当量
VO_2 max	Peak oxygen uptake, peak VO_2	最大酸素摂取量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary arterial hypertension：PAH）は、進行性の致死的疾患であり、治療にもかかわらず患者の身体活動及び生活の質に制限が生じている。

PAH では、内因性血管拡張物質（Nitric oxide：NO やプロスタサイクリンなど）の産生障害、血管収縮物質（エンドセリン-1 など）の過剰発現、肺小動脈における血管平滑筋細胞の異常増殖が生じその結果、肺血管リモデリングが進行して肺血管抵抗（Pulmonary vascular resistance：PVR）が上昇し、最終的に右心不全に至るが、その本態は肺血管を構成する細胞の機能障害による血管の恒常性低下と考えられている。

PAH の治療は、利尿薬や酸素による支持療法を行いながら、PAH 治療薬での薬物療法が中心となる。既承認の治療薬は、主に血管収縮に対して作用する肺血管拡張薬であり、大きく 3 つの系統［プロスタノイド及びプロスタサイクリン受容体作動薬（Prostaglandin I2：PGI2）、エンドセリン受容体拮抗薬（Endothelin receptor antagonist：ERA）、ホスホジエステラーゼ 5（Phosphodiesterase type 5：PDE5）阻害薬／可溶性グアニル酸シクラーゼ（soluble guanylate cyclase：sGC）刺激薬］に分かれる [1),2)]。

国内外の治療ガイドラインでは、PAH 患者に対して、初期併用療法を含む予後・重症度リスクに応じた治療戦略により管理することが推奨されており、これらの薬剤を併用することにより PAH 患者の生存率は向上してきている。しかしながら、既存の肺血管拡張薬では十分に改善のみられない患者が今もなお存在することから、更なる治療成績の向上や患者の生活の質の改善のため、PAH の本態を標的とし、血管の恒常性を回復させる新規治療薬が望まれている [3),4),5)]。

近年、PAH の病因（サブタイプ）によらず骨形成タンパク質 II 型受容体（Bone morphogenetic protein receptor II：BMPR II）を介したシグナル伝達機構の機能の低下が PAH の病態生理に寄与する重要な因子であることが報告されている [6)]。PAH 患者ではアクチビン IIA 型受容体（Activin receptor type IIA：ActRIIA）を介した増殖促進系のシグナル伝達が促進されており、増殖抑制系の BMPRII シグナル伝達は減少する。ActRIIA-BMPRII シグナル伝達の不均衡は、血管構成細胞の過剰な増殖を引き起こし、肺動脈壁の病的なリモデリングを生じさせ、動脈内腔の狭窄や肺血管抵抗を上昇させ、それらによる肺動脈圧の上昇及び右室機能不全をもたらす。

エアウィン®皮下注用（一般名：ソタテルセプト、以下、本剤）は、Acceleron Pharma Inc.（現 Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.（MSD））により開発が開始された遺伝子組換えのヒト二量体 ActRIIA の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 領域からなる融合タンパク質（ActRIIA-Fc）で、リガンドであるアクチビン及び成長分化因子（Growth Differentiation Factor：GDF）の捕捉を治療標的とした PAH に対する世界初の作用機序を有する非肺血管拡張薬である。

アクチビン A 及び ActRIIA に結合する他のリガンドを除去してアクチビンシグナル伝達を阻害することにより増殖促進性（ActRIIA/Smad2/3 介在性）及び増殖抑制性（BMPRII/Smad1/5/8 介在性）のシグナル伝達のバランスを改善させ、肺血管平滑筋細胞の増殖を抑制する。

本剤の PAH を対象とした臨床開発は 2020 年 4 月、米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration：FDA）から画期的新薬として Breakthrough Therapy に、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）からアンメットニーズに応える医薬品として Priority medicines（PRIME）に指定され、また希少疾病用医薬品として 2019 年 9 月に FDA から、2020 年 12 月に EMA から指定された。その後、海外第Ⅲ相試験（003 試験：STELLAR）の結果等に基づき 2024 年 3 月に米国で、2024 年 6 月に EU で肺動脈性肺高血圧症（PAH、WHO 肺高血圧症臨床分類の第 1 群）の成人の治療薬として承認された。本邦では、2024 年 3 月に希少疾病用医薬品として指定を受け、日本人を対象とした国内第Ⅰ相、第Ⅲ相試験及び海外試験等の結果とともに製造販売承認申請を行い、「肺動脈性肺高血圧症」を適応症として 2025 年 6 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

・本剤は PAH の本態*を標的とする、世界初で唯一のアクチビンシグナル伝達阻害剤（activin signaling inhibitor ：ASI）である。（2025 年 6 月現在）（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

*「肺血管平滑筋細胞の異常増殖」を要因として生じる肺血管リモデリング

・本剤は肺血管拡張とは異なる経路であるアクチビンシグナル伝達を阻害し、細胞増殖促進性と抑制性のシグナル伝達バランスの不均衡を改善することで、肺血管平滑筋細胞の増殖を抑制する

・非臨床試験において、ソタテルセプトアナログの投与により肺血管リモデリングの抑制及び改善が認められた

・本剤は肺血管拡張薬によるバックグラウンド治療を受けている WHO 機能分類Ⅱ度及びⅢ度の PAH を対象としたプラセボ対照二重盲検比較海外第Ⅲ相試験（003 試験）にて、プラセボ群と比較して以下の結果を示した。（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

・【主要評価項目】24 週時の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量における群間差の中央値（Hodges-Lehmann 法による位置パラメータのシフト）は 40.8 m で、有意な改善を示した（p<0.001、検証的解析結果、aligned rank stratified Wilcoxon test）

・【副次評価項目】死亡または臨床的悪化のリスクが 84%有意に低下した（ハザード比：0.163［95%信頼区間：0.076, 0.347］、Cox 比例ハザードモデル）

・【副次評価項目】24 週時の WHO 機能分類がベースラインから 1 段階以上改善した被験者の割合は、プラセボ群で 13.8%（22/159 例）、本剤群で 29.4%（48/163 例）で、有意に高値であった（p<0.001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法）

・【探索的評価項目】24 週時の平均肺動脈圧（mean pulmonary arterial pressure：mPAP）のベースラインからの変化量は、プラセボ群で+0.3 mmHg、本剤群で-13.6 mmHg であった

・主な副作用は、頭痛、鼻出血、下痢、毛細血管拡張症、注射部位疼痛であった。
重大な副作用として出血、血小板減少症、血小板数減少、ヘモグロビン増加、赤血球増加症、ヘマトクリット増加が報告されている。（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

・日本循環器学会（Japan Circulation Society：JCS）/日本肺高血圧・肺循環学会（Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society：JPCPHS）2025 年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドラインの IPAH/HPAH/DPAH/SSc-PAH の治療アルゴリズムにおいて、ASI は低リスクを除く全てのリスク群**でフォローアップ時リスク評価後の治療選択肢の 1 つとされている（推奨クラスⅡa）。

** 高リスク：静注、皮下注 PGI2 をすでに受けている場合 [7)]

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド https://www.msdconnect.jp/properuse_airwin/ ・患者向け資材：エアウィン®皮下注用 45mg、エアウィン®皮下注用 60mg を使用される方へ https://www.msdconnect.jp/patient_airwin/ （「Ⅰ．6．RMP の概要」「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 7 年 8 月 13 日 保医発 0813　第 1 号） （「Ⅹ．14．保険給付上の注意」の項参照）

〈希少疾病用医薬品〉
本薬は「肺動脈性肺高血圧症」を予定される効能・効果として、2024 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R5 薬）第 599 号、令和 6 年 3 月 21 日付け医薬薬審発 0321 第 1 号）。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ．５．ＲＭＰの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
出血 血小板減少症 赤血球増加症	胚・胎児毒性 肺内右左シャント又は肺毛細血管拡張を伴う低酸素症	長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

エアウィン®皮下注用 45 mg
エアウィン®皮下注用 60 mg

(2) 洋　　名

AIRWIN® for Subcutaneous Injection 45 mg
AIRWIN® for Subcutaneous Injection 60 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ソタテルセプト（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Sotatercept（Genetical Recombination）（JAN）
sotatercept（INN）

(3) ステム（stem）

受容体分子：-cept

3. 構造式又は示性式

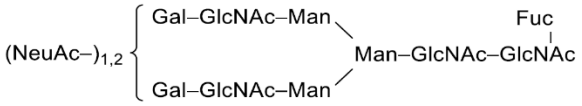
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS 50
IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPEM 100
EVTQPTSNPV TPKPPTGGGT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI 150
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV 200
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPVPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP 250
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS 300
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK       344
```
2

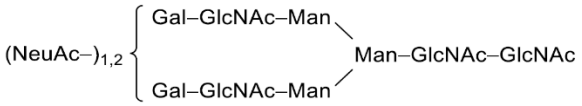
K344：部分的プロセシング
N23，N46，N194：糖鎖結合
T106，S107，T111，T116，T122：推定糖鎖結合
C123-C123，C126-C126：サブユニット間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

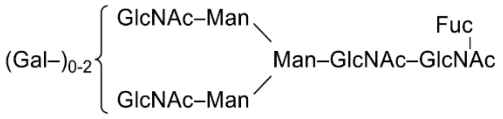
N23



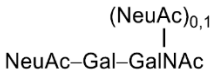
N46



N194



T106，S107，T111，T116，T122



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{3448}H_{5264}N_{920}O_{1058}S_{42}$（タンパク質部分、二量体）

単量体 $C_{1724}H_{2634}N_{460}O_{529}S_{21}$

分子量：約 89,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：MK-7962、ACE-011

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄褐色で澄明～乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.3～6.3
等電点（pI）：3.5～6.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th>試験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>－80℃/
成り行き湿度</td><td>60ヵ月</td><td rowspan="5">PETG ボトル
HDPE キャップ</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">加速試験</td><td>－20℃/
成り行き湿度</td><td rowspan="2">6ヵ月</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>5℃/
成り行き湿度</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験</td><td>25℃/60%RH</td><td rowspan="2">6ヵ月</td><td>分解物及び力価の
変化を認めた。</td></tr>
<tr><td>40℃/75%RH</td><td>分解物及び力価の
変化を認めた。</td></tr>
</table>

測定項目：性状、純度試験、pH、相対力価、定量法等
RH：相対湿度（relative humidity）
PETG：グリコール変性ポリエチレンテレフタレート
HDPE：高密度ポリエチレン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験
・ペプチドマップ
定量法
・紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エアウィン®皮下注用 45mg	エアウィン®皮下注用 60mg
性状	白色の塊又は粉末	白色の塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.3～6.3

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

注 1）チャイニーズハムスター卵巣（Chinese Hamster Ovary：CHO）細胞を用いて製造される。

注 2）調製時の損失を考慮し、1 バイアルからソタテルセプトをそれぞれ 45 mg 又は 60 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子量分子種、低分子量分子種、酸化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

45mg バイアル及び 60mg バイアル

<table>
<tr><th>試験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>5±3℃/
成り行き湿度</td><td>45mg バイアル：
30 ヵ月
60mg バイアル：
36 ヵ月</td><td rowspan="3">ガラス
バイアル</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>25℃/60%RH</td><td>6 ヵ月</td><td>少なくとも 1 ヵ月間、
規格内であった。</td></tr>
<tr><td>苛酷試験</td><td>40℃/75%RH</td><td>6 ヵ月</td><td>分解物及び再溶解時間
の変化を認めた。</td></tr>
<tr><td>光安定性試験†</td><td colspan="2">近紫外光（200W・hr/m^2）
＋
白色蛍光（120 万 lx・hr）</td><td>ガラス
バイアル
（曝光及び
遮光）</td><td>分解物の増加が
認められた。</td></tr>
</table>

測定項目：性状、pH、水分、純度試験、相対力価、定量法等
RH：相対湿度（relative humidity）
†：60mg バイアルで実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス
ゴム栓：ブロモブチルゴム栓
シール：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

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

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 海外第Ⅲ相試験（003 試験）及び国内第Ⅲ相試験（020 試験）は一定用量の肺血管拡張薬による治療を受けている被験者を対象としていたことから設定した。

5.2 海外及び国内臨床試験では、各試験の組入れ基準に従い、全ての PAH 患者を網羅していないことから、適応患者の選択に関する注意事項として設定した。
なお、003 試験及び 020 試験で組み入れられた被験者の主な背景情報は以下の通りであった。

＜003 試験＞

	本剤群 （163 例）	プラセボ群 （160 例）	本剤群＋プラセボ群 （323 例）
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
WHO 機能分類			
Ⅱ度	79 (48.5)	78 (48.8)	157 (48.6)
Ⅲ度	84 (51.5)	82 (51.3)	166 (51.4)
PAH のバックグラウンド治療			
単剤	9 (5.5)	4 (2.5)	13 (4.0)
2 剤併用	56 (34.4)	56 (35.0)	112 (34.7)
3 剤併用	98 (60.1)	100 (62.5)	198 (61.3)
プロスタサイクリン注射剤併用			
あり	65 (39.9)	64 (40.0)	129 (39.9)
なし	98 (60.1)	96 (60.0)	194 (60.1)

＜020 試験＞

	本剤群 （46 例）
	例数（%）
WHO 機能分類	
Ⅱ度	29 (63.0)
Ⅲ度	17 (37.0)
PAH のバックグラウンド治療	
単剤	0 (0.0)
2 剤併用	3 (6.5)
3 剤併用	43 (93.5)
プロスタサイクリン注射剤併用	
あり	21 (45.7)
なし	25 (54.3)

5.3 本剤の適正使用に対する注意喚起をするために設定した。
5.4 003 試験及び 020 試験で組み入れられた被験者の WHO 機能分類クラスは全てⅡ及びⅢであったことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験及び PAH 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（001 試験）から得られた安全性及び有効性データ等に基づき海外第Ⅲ相試験（003 試験）の用量が決定された。
003 試験でのプラセボに対する有効性、安全性、並びに海外第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いた曝露-反応（Exposure-response：E-R）解析と PK/PD 解析の結果等によって海外で「初回に 0.3 mg/kg を投与し、2 回目以降は 0.7 mg/kg に増量し、3 週間ごとに皮下投与」と設定された。
日本人データ（019 試験及び 020 試験）を加えて母集団薬物動態解析を実施した結果、日本人と外国人との間で薬物動態に明確な人種差は認められなかったこと、日本人患者において外国人患者と一貫した有効性が認められ、国内第Ⅲ相試験においても日本人特有の安全性に関する懸念はなかったことから、日本人 PAH 患者においても海外と同一の用法及び用量を設定した。

（補足）
＜003 試験における用法及び用量の設定根拠＞
以下の結果から、003 試験では開始用量 0.3 mg/kg、維持用量 0.7 mg/kg を 3 週間ごとに投与することとした。

・001 試験の結果、0.3 mg/kg 及び 0.7 mg/kg の本剤投与群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して PVR 及び 6 分間歩行距離（6-minute walk distance：6MWD）に有意な改善が認められた（「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験」の項参照）。
・安全性に関して、投与 24 週時のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、本剤 0.3 mg/kg 群で 1.2g/dL、0.7 mg/kg 群で 1.5 g/dL であり、プラセボ群ではベースラインからの変動がみられなかった。
・001 試験では、0.7 mg/kg 群で良好な PVR の改善が認められた。また、E-R モデルを用いたシミュレーションから、6MWD、PVR 及び NT-proBNP に関して臨床的に意味のある目標を達成する確率は、0.3 mg/kg 投与に比べ、0.7 mg/kg 投与の方が高いことが示唆された。ヘモグロビン値に関する PK/PD モデルから、0.7 mg/kg 投与時のヘモグロビン値の上昇は許容可能と予測された。したがって、003 試験の維持用量として 0.7 mg/kg を選択した。
・さらに、シミュレーションの結果から、0.7 mg/kg 投与開始後 21 日間におけるヘモグロビン値が 18 g/dL 以上かつベースラインから 2 g/dL 以上増加する患者の割合は、0.3 mg/kg 投与時と比較して高いことが示唆された。したがって、開始用量としては 0.3 mg/kg を選択した。
・3 週間の投与間隔は、海外第Ⅰ相試験における本剤の $t_{1/2}$ が約 21 日であることからも支持された。

＜003 試験、曝露-反応（E-R）解析及び薬物動態／薬力学（PK/PD）解析＞
003 試験では、PAH のバックグラウンド治療に本剤を上乗せ投与した場合、プラセボと比較して、ベースラインからの 6MWD（主要評価項目）、複合項目、PVR、NT-proBNP 及び WHO 機能

分類の有意な改善が認められ、死亡リスクが有意に低下するとともに、臨床的悪化までの時間が延長した。（「Ⅴ．5．(4) 検証的試験」の項参照）
さらに、海外第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いた曝露-反応（E-R）解析及び薬物動態／薬力学（PK/PD）解析から、0.7 mg/kg での曝露量で 6MWD、PVR 及び NT-proBNP の改善、並びにヘモグロビン値の上昇の最大反応に近づくことが示され、本剤 0.7 mg/kg の適切性が裏付けられた。本剤の薬物動態、E-R 関係及び PK/PD 関係に臨床的に意味のある影響を及ぼす内因性及び外因性要因は認められなかったため、全対象集団で同一の用法及び用量である「初回に 0.3 mg/kg を投与し、2 回目以降は 0.7 mg/kg に増量し、3 週間ごとに皮下投与する」を設定することは適切と考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

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

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 本剤の投与と、ヘモグロビン増加及び血小板減少症との関連が確認されていることから、PAH 患者に対するリスク・ベネフィットを考慮した用量調整基準を設定した。

海外及び国内臨床試験で、本剤の投与によるヘモグロビン値の増加及び血小板数の減少が報告されている。これらを踏まえ、適切な状態の患者に投与することを注意喚起するため、本剤の投与開始前にヘモグロビン値及び血小板数を確認することとした。さらに、2 回目以降の投与時における 0.7 mg/kg への増量の際にもヘモグロビン値及び血小板数を確認することとした。
003 試験及び 020 試験のいずれにおいても、初回投与後にヘモグロビン値の増加が確認された。ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、9 週目（投与延期・中止がない場合、4 回目の投与に相当）まで緩やかな増加がみられ、その後の変化量の平均値は概ね安定していた。血小板数のベースラインからの変化量の平均値は、003 試験では 12 週目（投与延期・中止がない場合、5 回目の投与に相当）まで減少がみられ、その後の変化量の平均値は概ね安定していた。020 試験では 3 週目にベースラインからの増加がみられたが、その後の変化量の平均値は投与前値付近での変動を示し、著しい減少はみられなかった。
上記のヘモグロビン値及び血小板数の経時的推移を考慮し、本剤投与初回から 5 回目まで本剤投与前に毎回ヘモグロビン値及び血小板数を確認することとした。また、個々の患者の状態に応じたモニタリングを行った上で適切に用量調整するため、ヘモグロビン値及び血小板数が安定しない場合はより長い期間、本剤投与前に毎回ヘモグロビン値及び血小板数を確認することとした。

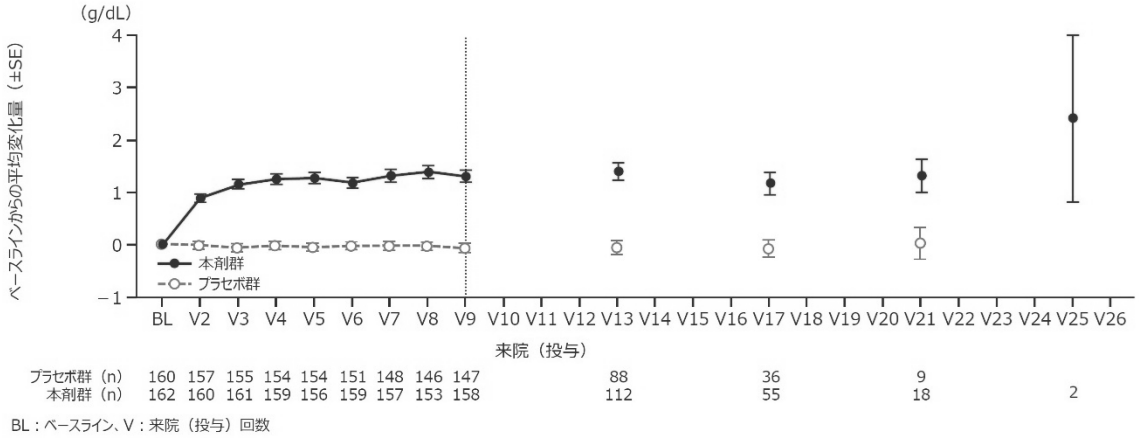
さらに、本剤投与中は定期的にヘモグロビン値及び血小板数を確認し、用量調整の必要性を判断することとした。

7.2 本剤の投与中は、用法及び用量に関連する注意 7.3 を参照の上、増量、維持又は投与の延期を行うこと。E-R 解析及び PK/PD 解析より、0.7 mg/kg での曝露量で 6MWD、PVR 及び NT proBNP の改善、並びにヘモグロビン値の上昇の最大反応に近づくことが示され、推奨用量である 0.7 mg/kg の適切性が裏付けられた。このことを踏まえ、本剤のベネフィットを最大化するため、用量調整の必要性がない限り、維持用量（0.7 mg/kg）を継続することとした。
投与予定日に本剤を投与出来なかった場合は、可能な限り速やかに投与すること。本剤の投与予定日から実際の投与日が 3 日を超えた場合は、そこから 3 週間の投与間隔を維持するようにスケジュールを調整すること。これまでに実施された本剤の PAH を対象とした国内外臨床試験では、投与予定日のずれの許容範囲を±3 日と設定していた。投与間隔が 3 週間から大きく乖離しないよう注意喚起すること。

7.3 003 試験及び 020 試験で設定したヘモグロビン増加及び血小板数減少による用量調整基準により、いずれの事象も管理可能であった。従って、臨床試験の用量調整基準を基に、医療現場での実行可能性と患者のベネフィット・リスクを考慮し、ヘモグロビン値の増加、血小板数の減少による投与延期及び再開の基準を設定した。

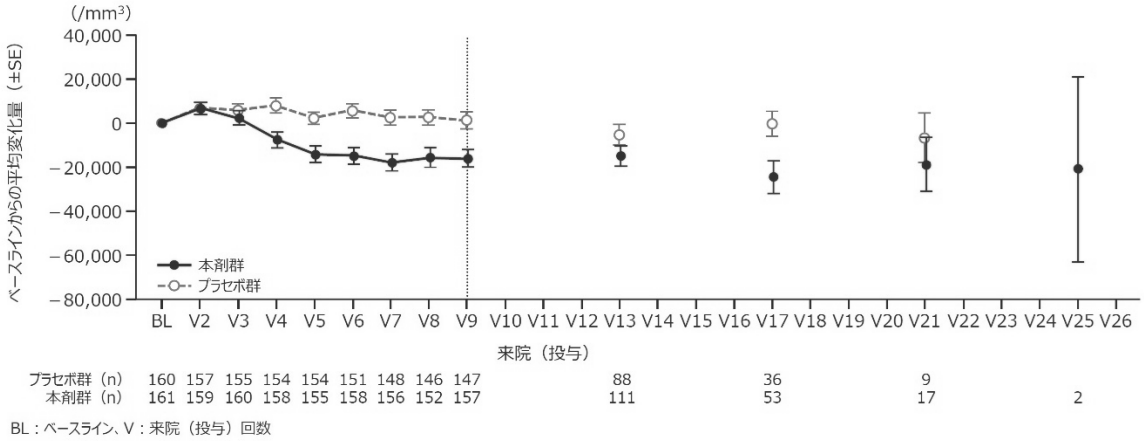
7.4 前回投与からの間隔が 9 週間を超える場合における投与再開直前の本剤の血清中濃度は休薬せずに投与した場合のトラフ濃度の 12.5%以下に低下すると考えられることから、開始用量である 0.3 mg/kg から投与再開することとした。また、血小板数減少に基づく休薬後の再開について、003 試験及び 020 試験では一律に 0.3 mg/kg で投与再開する旨が規定されており、0.7 mg/kg で投与中断した患者において 0.7 mg/kg で投与再開した場合の安全性は明らかでないことから、前回投与からの間隔が 9 週間以内の場合であっても、0.3 mg/kg で投与再開することとした。

＜参考：海外第Ⅲ相試験（003 試験）におけるヘモグロビン値、血小板数の経時的なベースラインからの変化量＞
ヘモグロビン値は、本剤群では、ベースラインから 3 週時/Visit 2（治験薬の 2 回目投与直前）には平均 0.9 g/dL 増加し、9 週時/Visit 4 までにベースラインからの変化量の平均値が 1.2 g/dL となり、その後の変化量の平均値は概ね安定していた（24 週時/Visit 9 時点で 1.3 g/dL、60 週時/Visit 21 時点で 1.3 g/dL）。



ヘモグロビン値（g/dL）の経時的なベースラインからの変化量（003 試験）

血小板数は、本剤群では 12 週時/Visit 5 にベースラインからの変化量の平均値が-14,100/mm^3 となり、その後の変化量の平均値は概ね安定していたが（24 週時/Visit 9 時点で-15,900/mm^3、60 週時/Visit 21 時点で-18,600/mm^3）、プラセボ群では試験期間を通して変動が本剤群より小さく、ベースラインからの変化量の平均値が 12 週時/Visit 5 では 2,300/mm^3、24 週時/Visit 9 時点で 1,100/mm^3、60 週時/Visit 21 時点で-6,700/mm^3 であった。



血小板数（/mm^3）の経時的なベースラインからの変化量（003 試験）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の相 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験デザイン	用法及び用量 （投与方法、投与経路、投与期間）
評価資料				
臨床薬理試験				
第Ⅰ相 019 試験 国内	安全性及び薬物動態	日本人健康被験者 26 例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、用量漸増、単回投与	本剤 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与
臨床試験（PAH 患者対象）				
第Ⅱ相 001 試験 （A011-09、PULSAR） 海外	有効性及び安全性	PAH 患者 （WHO 機能分類Ⅱ度又はⅢ度） 106 例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同	主要投与期（24 週間） PAH のバックグラウンド治療に上乗せして本剤 0.3、0.7 mg/kg 又はプラセボを 3 週間ごとに皮下投与 延長投与期（最長 129 週間／30 ヵ月間） 主要投与期にプラセボ群であった被験者は、延長投与期に本剤 0.3 又は 0.7 mg/kg 群に 1：1 で再度無作為割付 ＜本剤→本剤継続群＞ 主要投与期からの本剤の用量を継続して投与 ＜プラセボ→本剤移行群＞† 本剤 0.3 又は 0.7 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与
第Ⅱ相 002 試験 （A011-10、SPECTRA） 海外	侵襲的心肺運動負荷試験（iCPET）を用いた有効性及び安全性	PAH 患者 （WHO 機能分類Ⅲ度） 21 例	非無作為化、非対照、非盲検、多施設共同	主要投与期（24 週間） PAH のバックグラウンド治療に上乗せして本剤 0.3 mg/kg を開始用量とし、0.7 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与 延長投与期（最長 72 週間） 主要投与期からの本剤の用量を継続して投与
第Ⅲ相 003 試験 （A011-11、STELLAR） 海外	有効性及び安全性	PAH 患者 （WHO 機能分類Ⅱ度又はⅢ度） 323 例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同	主要投与期（24 週間） PAH のバックグラウンド治療に上乗せして本剤 0.3 mg/kg を開始用量とし、0.7 mg/kg 又はプラセボを 3 週間ごとに皮下投与 延長投与期（最長 72 週間） 主要投与期からの本剤又はプラセボの用量を継続して投与
第Ⅲ相 国内 020 試験 （実施中‡）	有効性及び安全性	PAH 患者 （WHO 機能分類Ⅰ度～Ⅳ度）§ 46 例	非無作為化、非対照、非盲検、多施設共同	主要投与期（24 週間） PAH のバックグラウンド治療に上乗せして本剤 0.3 mg/kg を開始用量とし、0.7 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与 延長投与期（本剤が日本で承認されるまで）主要投与期からの本剤の用量を継続して投与

試験の相 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験デザイン	用法及び用量 （投与方法、投与経路、投与期間）
参考資料				
臨床薬理試験				
第Ⅰ相 009 試験 （A011-01） 海外	安全性及び薬物動態	健康閉経後女性 48 例	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増、単回投与	本剤 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与（約 1 時間以上の持続投与） 本剤 0.03、0.1 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与
第Ⅰ相 010 試験 （A011-02） 海外	安全性及び薬物動態	健康閉経後女性 31 例	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増、反復投与	本剤 0.1、0.3、1.0 mg/kg 又はプラセボを 28 日ごとに最大 4 回皮下投与
臨床試験（PAH 患者対象）				
第Ⅲ相 004 試験 （A011-12、SOTERIA） 海外 （実施中）	長期安全性及び有効性	非日本人 PAH 患者を対象とした海外臨床試験（親試験）‖を完了した PAH 患者（WHO 機能分類Ⅱ～Ⅳ度、親試験‖の対象患者に応じる） 431 例‡	非無作為化、非対照、非盲検、多施設共同、長期追跡	親試験‡での治験薬の割付内容が盲検状態時に本試験に移行した被験者では、本剤の開始用量 0.3 mg/kg を投与後、目標用量 0.7 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与 親試験‡での治験薬の割付内容が非盲検状態時に本試験に移行した被験者では、親試験からの本剤の用量を継続して投与 いずれの親試験からの移行例でも、用量調整規定に基づき、治験薬の用量を増減する ¶。 投与期間：4 年間（治験担当医師により臨床的ベネフィットが継続していると判断すれば、最長 7 年間までの投与を許容）
臨床試験（非 PAH 患者対象）				
第Ⅱ相 011 試験 （A011-04） 海外	安全性、忍容性、薬力学及び有効性	溶骨性病変を有する多発性骨髄腫患者 30 例	無作為化、プラセボ対照、反復投与、並行群間、二重盲検、多施設共同	本剤 0.1、0.3、0.5 mg/kg 又はプラセボを 28 日ごとに合計 4 回皮下投与
第Ⅱ相 012 試験 （A011-08） 海外 （中止）	有効性、安全性及び忍容性	化学療法誘発性貧血を有する、遠隔転移を伴う乳癌患者 30 例	無作為化、プラセボ対照、反復投与、並行群間、二重盲検、多施設共同	本剤 0.1、0.3、0.5 mg/kg 又はプラセボを 28 日ごとに最大 4 回皮下投与 ※被験者組入れの遅れ及び化学療法誘発性貧血を伴う乳癌患者に対する治療ガイダンスが変更となったことから、早期中止となった。被験者の安全性に関連する理由ではない。
第Ⅱ相 013 試験 （ACE-011-REN-001） 海外	パート 1：薬物動態及び安全性 パート 2：薬物動態、安全性、有効性、忍容性及び薬力学	貧血を有する血液透析を受けている末期腎不全（End-stage renal disease：ESRD）被験者 50 例	パート 1： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与 パート 2： 無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増逐次反復投与	パート 1： 本剤 0.1 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与 パート 2： 本剤 0.3、0.5、0.7 mg/kg 又はプラセボを 28 日ごとに最大 8 回、皮下投与 又は 本剤 0.7 mg/kg を 14 日ごとに 2 回投与したのち、維持用量として 0.4 mg/kg を 14 日ごとに最大 13 回、皮下投与

試験の相 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験デザイン	用法及び用量 （投与方法、投与経路、投与期間）
第Ⅱ相 014 試験 （ACE-011-REN-002） 海外	薬物動態、安全性及び忍容性	貧血を有する血液透析を受けている末期腎不全（ESRD）被験者 50 例	非盲検、無作為化、多施設共同	グループ 1： 本剤 0.1 mg/kg 静脈内投与又は本剤 0.13 mg/kg 皮下投与を 14 日ごとに最大 8 回 グループ 2： 本剤 0.2 mg/kg 静脈内投与又は本剤 0.26 mg/kg 皮下投与を 14 日ごとに最大 8 回 グループ 3： 本剤 0.1 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき本剤 0.1、0.2、0.3 又は 0.4 mg/kg を 14 日ごとに最大 8 回静脈内投与 本剤 0.4 mg/kg を開始用量とし、用量調整の基準に基づき本剤 0.4 又は 0.5 mg/kg を 14 日ごとに最大 8 回皮下投与
第Ⅱ相 015 試験 （ACE-011-NSCL-001） 海外 （中止）	用量検討、安全性、忍容性及び有効性	化学療法誘発性貧血を有する、プラチナ製剤併用化学療法を受けた進行又は遠隔転移を伴う固形がん患者 25 例	パート 1： 無作為化、非盲検 パート 2： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照	パート 1： 本剤 15 又は 30 mg を 42 日ごとに最大 4 回皮下投与 パート 2： パート 1 で決定した至適用量 ※貧血を伴うがん患者の標準治療が変更されたことにより被験者の組入れが遅延したため、本試験はパート 2 を実施することなく、早期中止された。被験者の安全性に関連する理由ではない。
第Ⅱ相 016 試験 （ACE-011-ST-001） 海外 （中止）	薬力学#、安全性及び忍容性	固形がん患者 4 例	非盲検	本剤 35 mg を 42 日ごとに最大 3 回皮下投与 ※被験者組入れの遅れ及び評価項目の測定用試薬の供給停止のため、本試験は早期中止された。被験者の安全性に関連する理由ではない。

試験の相 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験デザイン	用法及び用量 （投与方法、投与経路、投与期間）
第Ⅱ相 017 試験 （ACE-011-MDS-001） 海外	用量検討、安全性、忍容性及び有効性	貧血を伴う low 又は intermediate-1 リスクの骨髄異形成症候群又は非増殖性の慢性骨髄単球性白血病 74 例	パート 1 及びパート 2 共通：無作為化、並行群間、非盲検、多施設共同	パート 1： 本剤 0.1 又は 0.3 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与 用量制限毒性の発現を確認しながら、順次、0.5、1.0、1.5§及び 2.0 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与 パート 2： 本剤 1.0 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与 投与期間は最大 8 サイクル（168 日間） ※Steering Committee による安全性、有効性及び薬物動態データのレビューに基づき、パート 1 の 2.0 mg/kg コホートへの組入れは中止し、治験薬投与継続中であった被験者並びに新規組入れ被験者の用量は 1.5 mg/kg に減量することとなった。Steering Committee 勧告後に 1.5 mg/kg 用量で投与を開始した被験者はいなかった。
第Ⅱ相 018 試験 （ACE-011-BTHAL-001、BMS-986423） 海外 （中止）	用量検討、安全性及び忍容性	βサラセミア患者 46 例	非盲検	本剤 0.1 又は 0.3 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与し、用量検討を開始 用量制限毒性の発現を確認しながら、順次、0.5、0.75、1.0 及び 1.5※ mg/kg の用量検討に拡大 投与期間は最大 6 サイクル（126 日間） ※本試験は治験依頼者が β サラセミアに対する本剤の開発中止を決定したため、早期に中止され、1.5 mg/kg の組入れを実施しなかった。

†：主要投与期にプラセボ群であった被験者は、延長投与期では本剤のいずれかの用量に 1：1 の比で無作為割付けされた。全ての被験者が延長投与期の主要な評価を完了した後に盲検解除され、その後は治験担当医師の判断により、0.7 mg/kg まで増量することが許容された。

‡：国内申請時点で延長投与期を実施中。

§：WHO 機能分類Ⅰ度、Ⅳ度の PHA 患者の組み入れは無かった。

‖：004 試験には、001 試験、002 試験及び 003 試験以外の非日本人 PAH 患者を対象とした海外臨床試験（親試験）を完了した適格被験者の移行も許容されている。本邦での製造販売承認申請では、004 試験単独での評価は実施せず、001 試験、002 試験、003 試験及び 004 試験の安全性評価対象集団における本剤投与開始日以降、003 試験終了時のデータカットオフの 48 週後／11 ヵ月後まで［本剤の曝露期間の中央値は 657 日間（範囲：21～1973 日間）］に蓄積された 431 例のデータを併合した安全性併合解析（併合 B）に基づき本剤の安全性を評価した。

¶：親試験完了時、非盲検下で＜0.7 mg/kg を投与された被験者については、ヘモグロビン及び血小板数が安定していれば、治験担当医師の判断で 0.7 mg/kg までの増量を許容。

#：赤血球量及び血漿量に及ぼす影響の検討。

注）本剤の承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりである。
効能又は効果
肺動脈性肺高血圧症
用法及び用量
通常、成人にはソタテルセプト（遺伝子組換え）として初回に 0.3 mg/kg を投与し、2 回目以降は 0.7 mg/kg に増量し、3 週間ごとに皮下投与する。

(2) 臨床薬理試験

1）忍容性試験

①単回投与：国内第Ⅰ相試験（019 試験）[8)]

日本人の健康成人被験者 26 例を対象に本剤 0.3、 0.7 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施した。

有害事象の発現割合は、本剤 0.3 mg/kg 群 40.0%（4/10 例）、0.7 mg/kg 群 70.0%（7/10 例）、プラセボ群 66.7%（4/6 例）であった。副作用の発現割合は、0.3 mg/kg 群 20.0%（2/10 例）、0.7 mg/kg 群 50.0%（5/10 例）、プラセボ群 33.3%（2/6 例）で、本剤のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用は、赤血球数増加（本剤 0.3 mg/kg 群 2/10 例、0.7 mg/kg 群 5/10 例、プラセボ群 1/6 例、以下同順）及びヘモグロビン増加（1/10 例、2/10 例、0/6 例）であった。いずれの投与群においても死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

②単回投与：海外第Ⅰ相試験（009 試験）[9)]

外国人の閉経後健康女性被験者 48 例を対象に本剤 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を空腹時に単回静脈内投与（約 1 時間かけての持続投与）、並びに 0.03 又は 0.1 mg/kg を単回皮下投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施した。

有害事象の発現割合は、本剤 0.01 mg/kg 静脈内投与群 60%（3/5 例）、0.03 mg/kg 静脈内投与群 80%（4/5 例）、0.1 mg/kg 静脈内投与群 60%（3/5 例）、0.3 mg/kg 静脈内投与群 60%（3/5 例）、1.0 mg/kg 静脈内投与群 60%（3/5 例）、3.0 mg/kg 静脈内投与群 100%（5/5 例）、0.03 mg/kg 皮下投与群 100%（5/5 例）、0.1 mg/kg 皮下投与群 40%（2/5 例）及びプラセボ群 50%（4/8 例）で、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛、注入部位反応、注射部位出血、歯痛であった。注入部位反応及び注射部位出血は静脈内投与部位の浸潤に関連しており、皮下投与を受けた被験者では注入部位反応は認められなかった。重篤な有害事象、有害事象により中止した被験者はいなかった。

③反復投与：海外第Ⅰ相試験（010 試験）[10)]

外国人の閉経後健康女性被験者 31 例を対象に本剤 0.1、0.3 又は 1.0 mg/kg を 28 日ごとに 4 ヵ月間（合計 4 回まで）反復皮下投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施した。本試験は本剤 1.0 mg/kg の 2 回目の投与後に治験依頼者の判断により早期中止となったため、本剤 0.3 mg/kg 群の被験者は 3 回、1.0 mg/kg 群の被験者は 2 回までの投与を受けた。

有害事象の発現割合は、本剤 0.1 mg/kg 群 87.5%（7/8 例）、0.3 mg/kg 群 100.0%（8/8 例）、1.0 mg/kg 群 100.0%（8/8 例）、プラセボ群 85.7%（6/7 例）で、いずれかの投与群で 3 例以上に認められた有害事象は、頭痛（本剤 0.1 mg/kg 群 4/8 例、0.3 mg/kg 群 3/8 例、1.0 mg/kg 群 2/8 例、プラセボ群 2/7 例）、ヘモグロビン増加（本剤 1.0 mg/kg 群 7/8 例）、ヘマトクリット増加（本剤 1.0 mg/kg 群 6/8 例）、ウイルス性上気道感染（本剤 0.1 mg/kg 群 4/8 例）、錯感覚（本剤 1.0 mg/kg 群 3/8 例、プラセボ群 1/7 例）及び赤血球数増加（本剤 1.0 mg/kg 群 3/8 例）であった。本剤 1.0 mg/kg 群で認められたヘモグロビン増加又はヘマトクリット値増加は軽度又は中等度で、いずれも治験薬とおそらく関連ありと治験担当医師によって判断された。重篤な有害事象は 2 例（本剤 0.3 mg/kg 群の関節損傷、1.0 mg/kg 群の持続性かつ進行性の高血圧が各 1 例）に認められた。本剤 0.3 mg/kg 投与群で認められた関節損傷は、右膝全置換手術の為に入院となったことから重篤な有害事象とされたが、治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象として報告された本剤 1.0 mg/kg 投与群の 1 例は、2 回目の投与約 1 週間後に重篤な有害事象としてヘモグロビン値

の急速かつ有意な上昇に起因する持続性かつ進行性の高血圧（中等度、治験薬との関連あり）が認められ、入院に至ったが、瀉血後に回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象が 7 例報告された。死亡に至った有害事象は認められなかった。本剤投与後に、用量依存的な FSH レベルの低下が認められた。

2）QTc 間隔への影響 [11)]

第Ⅰ相試験（009 試験、010 試験及び 019 試験）では、本剤を 0.01～3.0 mg/kg で単回静脈内投与、0.03～0.7 mg/kg で単回皮下投与、並びに 0.1～1.0 mg/kg で反復皮下投与（最大 4 回）した際の心電図変化をモニタリングし、また、PAH 患者を対象とした第Ⅱ相（001 試験及び 002 試験）及び第Ⅲ相試験（003 試験及び 020 試験）では本剤 0.3 mg/kg 及び 0.7 mg/kg を皮下投与した際の心電図変化をモニタリングしたが、本剤投与後に QTc 間隔が 500 msec を超えた被験者の割合並びにベースラインからの変化量が 60 msec 以上となった被験者の割合は低かった。健康被験者及び PAH 患者に本剤投与した際に、注目すべき心電図所見は認められなかった。
タンパク質製剤は分子量が大きいため、hERG チャネルの細孔との相互作用を引き起こさないことから、概して QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない。また、hERG カリウムチャネルを過剰発現させた細胞でのソタテルセプトの IC_{50} は 1,000 μg/mL 超（0.7 mg/kg Q3W 皮下投与時の臨床 C_{max} の 100 倍超）と推定された。したがって、ヒトを対象とした本剤の Thorough QT 評価試験は実施しなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはソタテルセプト（遺伝子組換え）として初回に 0.3 mg/kg を投与し、2 回目以降は 0.7 mg/kg に増量し、3 週間ごとに皮下投与する。

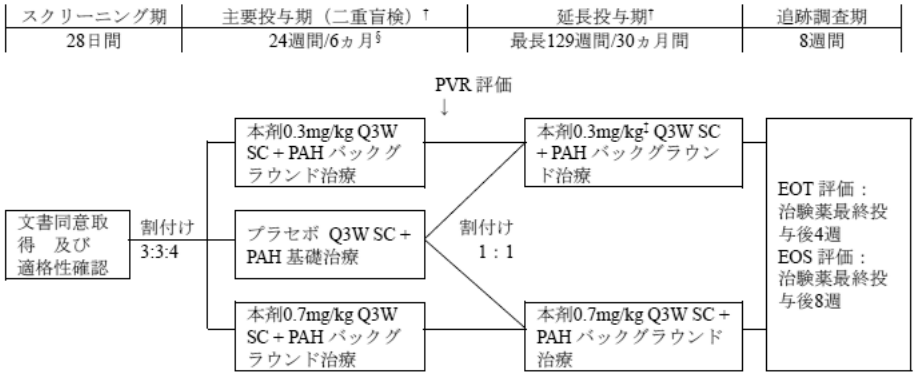
(3) 用量反応探索試験

1）PAH を対象とした海外第Ⅱ相試験［001 試験（PULSAR）］[12)]

目的	WHO 機能分類Ⅱ度又はⅢ度に分類される症候性 PAH 患者を対象として、PAH のバックグラウンド治療に本剤を上乗せ投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験
対象	PAH 患者 【主要投与期】106 例 本剤 0.3 mg/kg 群：32 例、本剤 0.7 mg/kg 群：42 例、プラセボ群：32 例 【延長投与期】97 例 本剤→本剤継続群（以下、本剤継続群） 本剤 0.3 mg/kg 群：31 例、本剤 0.7 mg/kg 群：36 例 プラセボ→本剤移行群（以下、本剤移行群） 本剤 0.3 mg/kg 群：15 例、本剤 0.7 mg/kg 群：15 例
主な選択基準	・スクリーニング前に右心カテーテル（Right heart catheterization：RHC）の記録があり、WHO 肺高血圧症臨床分類の第 1 群のうち以下のいずれかに該当する PAH と確定診断された 18 歳以上の WHO 機能分類Ⅱ度又はⅢ度に分類される症候性 PAH 患者 1）特発性 PAH 2）遺伝性 PAH 3）薬物・毒物誘発性 PAH 4）結合組織病に伴う PAH 5）修復術施行後 1 年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH ・治験薬の初回投与前 10 日以内の RHC で PVR が 400 dyn･sec/cm^5（5 Wood unit）以上 ・スクリーニング期間中に 2 回測定した 6MWD がいずれも 150 m 以上 550 m 以下、かつそれらの差が大きい方の値の 15%以内 ・治験薬の初回投与 90 日以上前から一定用量の PAH のバックグラウンド治療を受けている（主要投与期終了まで用量を変更しないこととされた）
主な除外基準	・治験薬初回投与 30 日以内に、静注用強心薬（例：ドブタミン、ドパミン、ノルエピネフリン、バソプレシン）を投与された ・スクリーニング来院前 180 日以内に心房中隔裂開術を受けた ・未治療の軽度を超える閉塞性睡眠時無呼吸症の既往を有する ・軽度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A～C）と定義される、B 型肝炎又はC型肝炎（最近の感染又は活動性のウイルス複製が確認されている）を含む門脈圧亢進症又は慢性肝疾患の既往を有する ・ヒト免疫不全ウイルス感染症関連 PAH の既往歴 ・スクリーニング来院時の安静時の座位収縮期血圧が 160 mmHg を超える、又は座位拡張期血圧が 100 mmHg を超える、コントロール不良と判断される全身性高血圧を有する、若しくはスクリーニング時のベースラインの収縮期血圧が 90 mmHg 未満である ・心膜収縮の既往、スクリーニング時又は治験薬初回投与日の心電図において、Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF 間隔）が 500 ms を超える、若しくは QT 延長症候群の既往歴又は心臓突然死の家族歴を有する ・スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に脳血管事象が認められた ・拘束型又は拡張型心筋症の既往、冠動脈疾患（心筋梗塞、経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパスグラフト術、又は狭心症による胸痛）の合併

	又は既往、高度（2+以上の逆流）の僧帽弁逆流又は大動脈弁逆流、僧帽弁狭窄、並びに軽度を超える大動脈弁狭窄を有する ・スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に実施した心エコー検査で左室駆出率（Left Ventricle Ejection Fraction：LVEF）が 45%未満である、又はスクリーニング期間中に測定したベースラインの RHC で肺動脈楔入圧（Pulmonary Artery Wedge Pressure：PAWP）が 15 mmHg を超える ・治験薬初回投与前 30 日以内に非代償性の急性心不全が認められた ・治験薬初回投与前のスクリーニング時の以下いずれかの臨床検査値を示した ・ベースラインのヘモグロビン値 >16.0 g/dL ・治験薬初回投与前 28 日以内の ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、または総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 ・治験薬初回投与前 28 日以内の eGFR<30 ml/min/1.73m^2 又は 90 日以内の腎代替療法を必要とする ・白血球数 < 4,000/mm^3 ・血小板数 < 100,000/mm^3 ・好中球絶対数 < 1,500/mm^3
試験方法	本試験は、スクリーニング期（28 日間）、主要投与期（24 週間／6 ヵ月間）、延長投与期（最長 129 週間／30 ヵ月間）及び追跡調査期（8 週間）から構成され、ベースラインの WHO 機能分類を層別因子として 24 週間の主要投与期開始時に本剤 0.7 mg/kg 群、本剤 0.3 mg/kg 群又はプラセボ群に 4：3：3 の比で無作為割付けした。延長投与期では、主要投与期で本剤群に割り付けられた被験者は本剤を同じ用量で継続し、プラセボ群に割り付けられた被験者は、延長投与期移行時に本剤 0.7 mg/kg 群又は本剤 0.3 mg/kg 群に 1：1 の比で無作為割付けした。 いずれの投与期でも、用量調整ガイドライン又は治験担当医師の評価に基づき、治験薬の用量を調整した。 主要投与期（二重盲検：24 週間／6 ヵ月間）： PAH のバックグラウンド治療に上乗せして本剤 0.3 mg/kg、0.7 mg/kg 又はプラセボを 3 週間ごとに皮下投与した。 延長投与期（非盲検†：最長 129 週間／30 ヵ月間）： 主要投与期を完了し、かつ投与後 24 週時に PVR の評価を実施した被験者が延長投与期に移行可能とされ、PAH のバックグラウンド治療に上乗せして本剤 0.3 mg/kg 又は 0.7 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与した†。 †全ての被験者が延長投与期の主要な評価を完了した後に盲検解除され、その後は、治験担当医師の判断により、0.7 mg/kg まで増量することが許容された。

試験デザイン



† いずれの投与期でも、用量調整ガイドラインに基づき、治験薬の用量を増減することとした。
‡ 全ての被験者が延長投与期の主要な評価［3回目の RHC による PVR 評価（当該評価時期の許容範囲：Month 18～24）］を完了した後に盲検解除され、その後は、治験担当医師の判断により、0.7 mg/kg まで増量することが許容された。
§Week 24の治験薬投与前までを主要投与期のデータとして扱うこととした。

EOS：試験終了時、EOT：治験薬投与終了時、PVR：肺血管抵抗、Q3W：3週間間隔、RHC：右心カテーテル、SC：皮下投与

有効性評価項目	【主要投与期】 主要評価項目 ・24 週時の PVR のベースライン†からの変化量 重要な副次評価項目 ・24 週時の 6MWD のベースライン†からの変化量 その他の副次評価項目 ・24 週時の WHO 機能分類のベースライン†からの変化 ・24 週時の NT-proBNP のベースライン†からの変化量　等 【延長投与期】 主要評価項目 ・本剤移行群における Month 18～24‡時の PVR のベースライン†からの変化量（Placebo-crossed efficacy analysis） ・本剤継続群及び本剤移行群における Month 18～24‡時の PVR のベースライン †からの変化量（Delayed start efficacy analysis） 重要な副次評価項目 ・本剤移行群の有効性解析における、6MWD の Month 18～24‡時のベースライン†からの変化量 ・本剤移行群と本剤継続群の有効性の比較の解析における、6MWD の Month 18～24‡時のベースライン†からの変化量 その他の副次評価項目 ・本剤移行群の有効性解析における、WHO 機能分類の Month 18～24‡時のベースライン†からの変化 ・本剤移行群と本剤継続群の有効性の比較の解析における、WHO 機能分類の Month 18～24 時点でのベースライン†からの変化　等 † 主要投与期又は延長投与期における各評価項目のベースラインの定義は次のとおりとした：PVR：スクリーニング時の測定値、6MWD：スクリーニング又は治験薬初回投与日の投与前に 2 回測定した値の平均値、WHO 機能分類：スクリーニング時、NT-proBNP：治験薬初回投与日の投与前 ‡ Month 18～24：延長投与期の主要な評価［3 回目の RHC による PVR 評価（当該評価時期の許容範囲）］なお、本試験では RHC をスクリーニング期、主要評価項目評価時及び End of Treatment 時の 3 回測定した。

<table>
<tr><td>安全性
評価項目</td><td>有害事象等</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>
<u>解析対象集団</u>
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td colspan="2">有効性の主要解析対象集団</td></tr>
<tr><td>【主要投与期】
評価可能集団</td><td>FAS（無作為化され、治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者）のうち、主要投与期間中に同一用量を6回以上投与され、かつ、PVR 評価をベースラインに加え主要投与期後又は EOT に受けた被験者
治験薬を減量した被験者のデータは、最初に割り付けられた用量ではなく、6 回以上投与された用量に基づき解析する</td></tr>
<tr><td>【延長投与期】
FAS-E</td><td>延長投与期に移行した全ての FAS の被験者</td></tr>
<tr><td colspan="2">安全性解析対象集団</td></tr>
<tr><td>【主要投与期】</td><td>主要投与期に治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者
実際に投与された群に従って被験者を解析する</td></tr>
<tr><td>【本剤投与例の本剤投与期間】</td><td>いずれかの試験期間（主要投与期及び／又は延長投与期）に本剤の投与を受けた全ての被験者
試験期間中に本剤の投与を受けた全ての被験者における本剤投与開始後の安全性データ（主要投与期にプラセボ群に割り付けられた被験者の主要投与期の安全性データは含まない）</td></tr>
</table>
<u>有効性</u>
主要評価項目は、投与群を項及びベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。主要投与期の検定の有意水準は両側 0.20 とした。多重性は逐次検定手順を用いて調整した。
主要評価項目（PVR）、重要な副次評価項目（6MWD）の解析は、最初にプラセボ群と本剤 0.7 mg/kg 群の比較、次いでプラセボ群と本剤 0.3 mg/kg 群の比較の順に実施した。
延長投与期の Placebo-crossed efficacy analysis（本剤移行群の有効性解析）では、平均値で補正したベースライン値を共変量とする共分散分析により、PVR 及び 6MWD のベースラインからの変化量を解析した。Delayed-start efficacy analysis（本剤移行群と本剤継続群の有効性の比較解析）では、投与群、ベースライン値及びベースライン時の WHO 機能分類を共変量とする共分散分析により、PVR 及び 6MWD のベースラインからの変化量を解析した。延長投与期全体で検定の有意水準は両側 0.05 とした。Placebo-crossed efficacy analysis 及び Delayed-start efficacy analysis のそれぞれで、有意水準を両側 0.025 として PVR、6MWD、WHO 機能分類の順序で逐次的に検定し、Placebo-crossed efficacy analysis で上記 3 つの評価項目が全て統計的に有意であれば、Delayed-start efficacy analysis では有意水準として両側 0.05 を用いることとした。

<u>安全性</u>
主要投与期並びに本剤投与例の本剤投与期間（主要投与期のプラセボ投与時のデータは含まず）についての安全性評価を実施した。有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬最終投与 8 週（56 日）後までに発現又は悪化した事象を集計に含めた。
本剤移行群の延長投与期における安全性評価は、本剤を投与開始してからの安全性の評価となる。
</td></tr>
</table>

結果

＜有効性＞

【主要投与期】

主要評価項目

●24 週時の PVR のベースラインからの変化量

24 週時におけるプラセボで補正した PVR のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差［80%信頼区間］は、0.7 mg/kg 群が-269.4［-332.03, -206.80］dynes·sec/cm^5（$p < 0.0001$、共分散分析）、0.3 mg/kg 群が-151.1［-215.09, -87.14］dynes·sec/cm^5（$p = 0.0030$、共分散分析）であり、本剤 0.7 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群は、プラセボ群と比較して 24 週時の PVR をいずれも有意に改善した。

重要な副次評価項目

●24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量

24 週時におけるプラセボで補正した 6MWD のベースラインからの変化量［最小二乗平均の差（80%信頼区間）］は、0.7 mg/kg 群が 22.3［-4.55, 39.96］m（$p = 0.1072$、共分散分析）、0.3 mg/kg 群が 24.6［6.64, 42.48］m（$p = 0.0790$、共分散分析）であり、本剤 0.7 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群は、プラセボと比較して 24 週時の 6MWD をいずれも有意に改善した。

その他の副次評価項目

●24 週時の WHO 機能分類のベースラインからの変化

24 週時の WHO 機能分類がベースラインから 1 クラス以上改善した被験者の割合は、プラセボ群 13.3%（4/30 例）と比較して本剤 0.7 mg/kg 群 20.0%（6/30 例）及び 0.3 mg/kg 群 29.6%（8/27 例）でいずれも高かった。

●24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量

24 週時におけるプラセボで補正した NT-proBNP のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差［80%信頼区間］は、0.7 mg/kg 群が -671.5［-884.37, -458.67］pg/mL、0.3 mg/kg 群が -812.1［-1031.02, -593.09］pg/mL であり、本剤 0.7 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群は、プラセボ群と比較して 24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量において、いずれも臨床的に意味のある低下を示した。

【延長投与期】

主要評価項目

●Month 18～24 時の PVR のベースラインからの変化量

本剤移行群における有効性解析（Placebo-crossed efficacy analysis）では、Month 18～24 時の PVR のベースラインからの変化量の平均値［97.5%信頼区間］は -223.2［- 352.02, - 94.29］dynes· sec/cm^5 であり、ベースラインからの有意な改善が認められた（$p < 0.0001$、共分散分析）。

本剤移行群と本剤継続群の有効性の比較解析（Delayed-start efficacy analysis）では、Month 18～24 時の PVR のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、本剤継続群（-233.1 dynes· sec/cm^5）と本剤移行群（-219.2 dynes· sec/cm^5）との間で有意差は認められなかった。

重要な副次評価項目

●Month 18～24 時の 6MWD のベースラインからの変化量

本剤移行群における Month 18～24 時の 6MWD のベースラインからの変化量の平均値［97.5%信頼区間］は 60.5［30.84, 90.10］m であり、ベースラインからの有意な改善が認められた（p < 0.0001、共分散分析）。

本剤移行群及び本剤継続群における Month 18～24 時の 6MWD のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、それぞれ 60.1 m 及び 55.7 m で、明らかな差は認められなかった。

その他の副次評価項目

●Month 18～24 時の WHO 機能分類のベースラインからの変化

本剤移行群における Month 18～24 時の WHO 機能分類のベースラインからの変化量の平均値［97.5%信頼区間］は-0.6［-0.8, -0.3］であり、ベースラインからの有意な差が認められた（p < 0.0001、共分散分析）。

本剤移行群及び本剤継続群において、Month 18～24 時の WHO 機能分類がベースラインから 1 クラス以上改善した被験者の割合は、それぞれ 55.2%（16/29 例）及び 40.9%（27/66 例）であった。

●Month 18～24 時の NT-proBNP のベースラインからの変化量

本剤移行群における Month 18～24 時の NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値は -495.0 pg/mL で、ベースラインからの臨床的に意味のある改善がみられた。

本剤移行群及び本剤継続群の Month 18～24 時における NT-proBNP のベースラインからの改善（最小二乗平均）は、それぞれ-462.0 pg/mL 及び-497.8 pg/mL でベースラインからの明らかな差はみられなかった。

＜安全性＞

【主要投与期】

●治験薬の曝露状況

主要投与期での治験薬の曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 168 日間であり、範囲は 41～188 日間であった。

●血液学的検査

ヘモグロビン値は、プラセボ群では 24 週時までの期間でベースラインからの変動がみられなかったが、本剤 0.7 mg/kg 群及び本剤 0.3 mg/kg 群では初回投与後 8 日目にはベースラインからの増加量の平均値が、それぞれ 1.1 g/dL 及び 0.9 g/dL となり、その後も 24 週時点までの期間、一定の値を維持した（24 週時でそれぞれ 1.5 g/dL 及び 1.2 g/dL）。また、ヘマトクリット値については、24 週時におけるベースラインからの変化量の平均値は本剤 0.7 mg/kg 群 5.3%、本剤 0.3 mg/kg 群 3.6%、プラセボ群 0.5%であった。その他の血液学的検査項目（血小板数を含む）については、24 週時までの期間で臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。

●有害事象及び副作用

副作用の発現割合は、本剤 0.7 mg/kg 群 52.4%（22/42 例）、本剤 0.3 mg/kg 群 46.9%（15/32 例）、プラセボ群 28.1%（9/32 例）であった。主な副作用（本剤 0.7 mg/kg 群又は本剤 0.3 mg/kg 群のいずれかの発現割合が 10%以上かつプラセボ群より発現割合が高い事象）は、血小板減少症［本剤 0.7 mg/kg 群 11.9%（5/42 例）、本剤 0.3 mg/kg 群 6.3%（2/32 例）、プラセ

ボ 0.0%（0/32 例）、以下同順）］、下痢［4.8%（2/42 例）、12.5%（4/32 例）、0.0%（0/32 例）］、ヘモグロビン増加［14.3%（6/42 例）、3.1%（1/32 例）、0.0%（0/32 例）］であった。死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は、本剤 0.7 mg/kg 群 2 例（発熱、赤血球数増加が各 1 例）、プラセボ群 1 例（片頭痛）で報告された。治験薬の投与中止に至った副作用は本剤 0.7 mg/kg 群で認められた赤血球数増加、血小板減少症及びヘモグロビン増加（各 1 例）とプラセボ群で認められた呼吸困難であった。

主要投与期の有害事象及び副作用の要約（24 週間の二重盲検投与期）

	本剤 0.3 mg/kg（32 例）	本剤 0.7 mg/kg（42 例）	プラセボ（32 例）
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
有害事象	29（90.6）	35（83.3）	29（90.6）
副作用†	15（46.9）	22（52.4）	9（28.1）
死亡に至った有害事象	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）
重篤な有害事象	2（6.3）	10（23.8）	3（9.4）
重篤な副作用†	0（0.0）	2（4.8）	1（3.1）
有害事象による投与中止	1（3.1）	5（11.9）	1（3.1）

†：治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象を副作用とした。

【本剤投与例の本剤投与期間】

●治験薬の曝露状況

本剤投与例全体における本剤の投与回数の中央値は41 回（範囲：2～51 回）、曝露期間の中央値は、903 日（範囲：41～1071 日）であった。この期間の本剤の投与延期は 81.7%（85/104 例）、減量は 42.3%（44/104 例）で実施された。

●有害事象及び副作用

本剤投与例の本剤投与期間における副作用の発現割合は、本剤投与例全体 72.1%（75/104 例）、本剤 0.3 mg/kg 群併合 63.8%（30/47 例）、本剤 0.7 mg/kg 群併合 78.9%（45/57 例）であった。主な副作用（本剤投与例全体で発現割合 10%以上）は、毛細血管拡張症［本剤投与例全体 17.3%（18/104 例）、本剤 0.3 mg/kg 群併合 14.9%（7/47 例）、本剤 0.7 mg/kg 群併合 19.3%（11/57 例）以下同順］、ヘモグロビン増加［14.4%（15/104 例）、4.3%（2/47 例）、22.8%（13/57 例）］、血小板減少症［10.6%（11/104 例）、12.8%（6/47 例）、8.8%（5/57 例）］であった。

死亡に至った有害事象として、肺高血圧症 1 例が報告された。本事象の治験薬との因果関係判定は、当該症例でみられた好中球減少症（非重篤、Grade 2、関連あり）に対する処置として本剤を 0.3 mg/kg から 0.1 mg/kg に減量したことに起因する PAH の悪化と判断され、治験担当医師により治験薬との関連あり（副作用）であった。

重篤な副作用は、本剤投与例全体で 4.8%（5/104 例）に認められ、その内訳は本剤 0.7 mg/kg 群併合 2 例（発熱、赤血球数増加が各 1 例）、本剤 0.3 mg/kg 群併合 3 例（肺高血圧症（上述の死亡に至った有害事象）、虚血性脳卒中、胸水／全身性エリテマトーデスが各 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は本剤 0.7 mg/kg 群併合で認められた赤血球数増加、血小板減少症、ヘモグロビン増加、呼吸不全の各 1 例、及び本剤 0.3 mg/kg 群併合で認められた胸水、肺高血圧症の各 1 例であった。

本剤投与例の本剤投与期間における有害事象及び副作用の要約

	本剤移行群 0.3 mg/kg（15 例）	本剤移行群 0.7 mg/kg（15 例）	本剤継続群 0.3 mg/kg（32 例）	本剤継続群 0.7 mg/kg（42 例）	本剤 0.3 mg/kg 群併合（47 例）	本剤 0.7 mg/kg 群併合（57 例）	本剤投与例全体（104 例）
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
有害事象	14（93.3）	15（100.0）	32（100.0）	42（100.0）	46（97.9）	57（100.0）	103（99.0）
副作用†	10（66.7）	13（86.7）	20（62.5）	32（76.2）	30（63.8）	45（78.9）	75（72.1）
死亡に至った有害事象	1（6.7）	0（0.0）	1（3.1）	3（7.1）	2（4.3）	3（5.3）	5（4.8）
重篤な有害事象	6（40.0）	4（26.7）	10（31.3）	19（45.2）	16（34.0）	23（40.4）	39（37.5）
重篤な副作用†	2（13.3）	0（0.0）	1（3.1）	2（4.8）	3（6.4）	2（3.5）	5（4.8）
投与中止に至った有害事象	1（6.7）	0（0.0）	2（6.3）	8（19.0）	3（6.4）	8（14.0）	11（10.6）

†：治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象を副作用とした。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはソタテルセプト（遺伝子組換え）として初回に 0.3 mg/kg を投与し、2 回目以降は 0.7 mg/kg に増量し、3 週間ごとに皮下投与する。

2）PAH を対象とした海外非盲検第Ⅱ相試験［002 試験（SPECTRA）］[13)]

目的	WHO 機能分類Ⅲ度に分類される症候性 PAH 患者を対象として、PAH のバックグラウンド治療に本剤を上乗せ投与した際の有効性を侵襲的心肺運動負荷試験（invasive cardiopulmonary exercise test：iCPET）等を用いて探索的に評価する。
試験デザイン	単群、多施設共同、非盲検、探索的試験
対象	PAH 患者 21 例
主な登録基準	・スクリーニング前に RHC の記録があり、WHO 肺高血圧症臨床分類の第 1 群のうち以下のいずれかに分類される PAH と診断された 18 歳以上の WHO 機能分類Ⅲ度に分類される症候性 PAH 患者 1）特発性 PAH 2）遺伝性 PAH 3）薬物・毒物誘発性 PAH 4）結合組織病に伴う PAH 5）修復術施行後 1 年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH ・治験薬初回投与前 10 日以内の RHC で PVR が 320 dyn･sec/cm^5（4 Wood unit）以上である ・スクリーニング期間中に 2 回測定した 6MWD がいずれも 100 m 以上 550 m 以下、かつそれらの差が大きい方の値の 15%以内である ・治験薬初回投与 90 日以上前から一定用量の PAH のバックグラウンド治療を受けている（試験期間を通じて用量を変更しないこととされた）
主な除外基準	・治験薬初回投与 60 日以内に、肺高血圧症に対する一般的な支持療法（利尿薬、酸素、抗凝固薬、ジゴキシンなど）の投与開始または中止 ・治験薬初回投与の 30 日以内に、静注用強心薬（例：ドブタミン、ドパミン、ノルエピネフリン、バソプレシン）を投与 ・スクリーニング来院前 180 日以内に心房中隔裂開術を受けた ・未治療の軽度を超える閉塞性睡眠時無呼吸症の既往を有する ・軽度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A～C）と定義される、門脈圧亢進

<table>
<tr><td></td><td>症又は慢性肝疾患の既往を有する
・ヒト免疫不全ウイルス感染症関連 PAH の既往歴
・スクリーニング来院時の安静時の座位収縮期血圧が 160 mmHg を超える、又は座位拡張期血圧が 100 mmHg を超える、コントロール不良と判断される全身性高血圧を有する、収縮期血圧が 90 mmHg 未満である
・心膜収縮の既往
・スクリーニング時又は治験薬初回投与日の心電図における QTcF >480 ms、QT 延長症候群の既往歴又は心臓突然死の家族歴を有する、拘束型又は拡張型心筋症の既往を有する
・スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に実施した心エコー検査で左室駆出率（LVEF）が 45%未満である、又はスクリーニング期間中に測定したベースラインの RHC で肺動脈楔入圧（PAWP）が 15 mmHg を超える
・冠動脈疾患（心筋梗塞、経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパスグラフト術、又は狭心症による胸痛）の合併または既往、高度（2+以上の逆流）の心臓弁膜症（僧帽弁逆流又は大動脈弁逆流）
・治験薬初回投与前 30 日以内に非代償性の急性心不全が認められた</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は、スクリーニング期（最長28日間）、主要投与期（24週間／6ヵ月間）、延長投与期（最長72週間／18ヵ月間）及び追跡調査期（8週間）から構成された。本剤は、初回用量を 0.3 mg/kg とし、2 回目以降は用量調整が必要とならない限り 0.7 mg/kg を PAH のバックグラウンド治療に上乗せして 3 週間ごとに皮下投与した。24 週間の主要投与期を完了した被験者は、最長 18 ヵ月間の延長投与期で本剤の投与を継続することができた※。
いずれの投与期でも、治験薬の用量調整ガイドラインに基づき、本剤の用量を調整した。

※治験実施計画書の改訂にて、3 回目（Month 12 に相当）の iCPET を完了した被験者の 004 試験への移行を許容した。すなわち、3 回目の iCPET を完了した被験者は試験完了例として扱われる。</td></tr>
<tr><td>有効性
主要評価
項目</td><td>End of period†（以下、EOP）における iCPET による最大酸素摂取量（$VO_{2\ max}$）のベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td>有効性
副次評価
項目</td><td>・EOP における iCPET による二酸化炭素換気当量（VE/VCO_2）slope（換気効率）、心係数、平均肺動脈圧（mPAP）及び動静脈酸素含有量較差（$Ca\text{-}vO_2$）の、ベースラインからの変化量
・EOP における心臓 MRI による右室 1 回拍出量（RV SV）、右室収縮末期容積（RV ESV）、右室拡張末期容積（RV EDV）、右室駆出分画（率）（RV EF）、右室 1 回拍出量係数（RV SVI）及び右室心筋重量（RV mass）の、ベースラインからの変化量
・EOP における PVR、6MWD、NT-proBNP 及び WHO 機能分類のベースラインからの変化量　等</td></tr>
<tr><td>安全性
評価項目</td><td>有害事象等</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td><u>解析対象集団</u>
<u>有効性</u>
<table>
<tr><td></td><td>定義</td></tr>
<tr><td>有効性の
主要解析集団：
評価可能集団</td><td>FAS（試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）のうち、主要投与期を完了し、24 週時点で iCPET 評価及び心臓 MRI を受け、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められない被験者</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団</td><td>治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者</td></tr>
</table>
症例数及び非盲検試験デザインを考慮し、主として記述的に評価することとし</td></tr>
</table>

	た。臨床的悪化に関する副次評価項目は、当初、安全性及び忍容性評価を目的としていたが、有効性評価項目として主に評価可能集団を用いて解析した。逐次検定手順を用いて第 1 種の過誤の確率を制御した。主要評価項目である $VO_{2\ max}$ を片側 α=0.10 で検定し、有意であった場合は、副次評価項目である RV SV を片側 α=0.10 で検定することとした。 安全性 有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬最終投与 8 週（56 日）後までに発現又は悪化した事象を集計に含めた。

† 主要評価時点を 24 週時としていたが、本試験実施中に発生した COVID-19 パンデミックにより、事前に規定した 24 週時点の観察期間範囲に評価データが得られなかった被験者に対応するため、主要評価時点を End of period（EOP）時点とした。EOP は、規定の 24 週時の来院、早期中止した被験者における End of treatment（EOT）の来院並びに COVID-19 パンデミックの影響を受けた被験者では 24 週時の 12 週間以内の来院と定義した。EOT は、早期中止時又は治験薬最終投与から 4 週間±7 日と定義する。予定された EOT 来院前に治験を中止した全ての被験者は、中止時に EOT 来院で予定されている検査及び評価を完了する。

結果

＜有効性＞

主要評価項目

●EOP における VO_2 max のベースラインからの変化量

EOP における VO_2 max のベースラインからの変化量の平均値［80%信頼区間］は 1.28［0.42, 2.13］mL/min/kg であり、ベースラインから有意に改善した（p = 0.0624、対応のある t 検定）。また、延長投与期（以下、Month 12）における VO_2 max のベースラインからの変化量の平均値［80%信頼区間］は 1.83［0.81, 2.84］mL/min/kg であり、延長投与期においても改善が維持された（p = 0.0298、対応のある t 検定）。

副次評価項目

●EOP における VE/VCO_2 slope、心係数、mPAP、Ca-vO_2、心臓 MRI による RV SV、RV ESV、RV EDV、RV EF、RV SVI 及び RV mass のベースラインからの変化量

VE/VCO_2 slope、mPAP、右心房圧（Right atrial pressure：RAP）、RV ESV、RV EDV、RV SVI、Ca-vO_2、仕事量及び RV mass の EOP 及び Month 12 におけるベースラインからの変化量の平均値は以下のとおりであり、いずれの時点でもベースラインからの改善が認められた。一方、心係数の改善は、EOP では認められたが、Month 12 では認められなかった。また、RV EF の改善は EOP では認められなかったが、Month 12 では認められた。RV SV の改善はいずれの時点でも認められなかった。

VE/VCO_2 slope、mPAP、RAP、RV ESV、RV EDV、RV SVI、Ca-vO_2、仕事量及び RV mass の EOP 及び Month 12 のベースラインからの変化量の平均値

Parameter	EOP	Month 12
VE/VCO_2 slope	-8.87	-12.26
RV SV	-27.306	-17.682
mPAP（mm Hg）	-14.9	-12.3
RAP（mm Hg）	-8.8	-8.5
RV ESV（mL）	-39.151	-43.871
RV EDV（mL）	-66.459	-61.556
RV EF	-1.3	3.0

Parameter	EOP	Month 12
RV SVI（mL/m^2）	-15.073	-10.095
Ca-vO$_2$（mL/100 mL）	0.63	1.78
仕事量（watts）	20.2	22.1
RV mass（g）	-6.240	-6.748
心係数（L/min/m^2）	0.411	0.054

●EOP における PVR のベースラインからの変化量

PVR のベースラインからの変化量の平均値［80%信頼区間］は、EOP では-230.281［-319.799, -140.764］dynes· sec/cm^5、Month 12 では-180.160［-265.230, -95.0905］dynes· sec/cm^5 であり、いずれの時点でもベースラインからの改善が認められた。

●EOP における 6MWD のベースラインからの変化量

6MWD のベースラインからの変化量の平均値［80%信頼区間］は、EOP では 66.35［37.64, 95.06］m、Month 12 では 98.63［57.39, 139.87］m であり、いずれの時点でもベースラインからの改善が認められた。

●EOP における NT-proBNP 及び WHO 機能分類のベースラインからの変化量

EOP における NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値［80%信頼区間］は-623.1［-915.05, -331.22］pg/mL であり、ベースラインからの改善が認められた。Month 12 時点における NT-proBNP のデータが得られた被験者は 5 例のみであり、結果の解釈は困難であった。

WHO 機能分類のベースラインからの変化量の平均値［80%信頼区間］は、EOP では-0.76［-1.06, -0.47］、Month 12 では-1.06［-1.29, -0.83］であり、主要投与期及び延長投与期を通して改善が継続していた。

＜安全性＞

●治験薬の曝露状況

本剤の曝露期間の中央値は 502 日（範囲：86～803 日）であり、本剤の投与回数の中央値は 24 回（範囲：3～34 回）であった。この期間の治験薬の減量は 38.1%（8/21 例）、投与延期は 52.4%（11/21 例）で実施された。

●有害事象及び副作用

副作用の発現割合は 42.9%（9/21 例）であった。主な副作用（発現割合 10%以上）は、赤血球増加症 5 例（23.8%）及び頭痛 3 例（14.3%）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は尋常性白斑の 1 例であり、重篤な副作用、死亡は報告されなかった。

有害事象及び副作用の要約

	本剤（21 例）
	例数（%）
有害事象	21（100.0）
副作用†	9（42.9）
死亡に至った有害事象	0（0.0）
重篤な有害事象	5（23.8）
重篤な副作用†	0（0.0）
投与中止に至った有害事象	1（4.8）

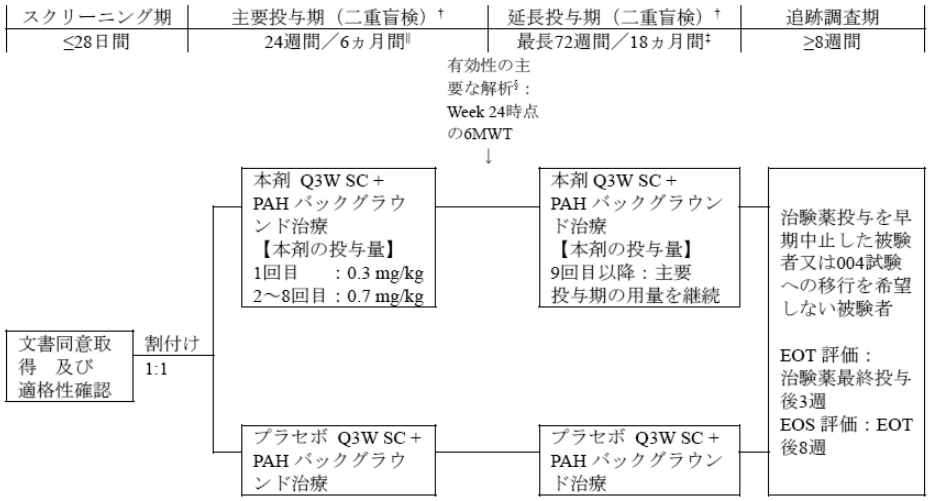
†：治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象を副作用とした。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①PAH を対象とした海外第Ⅲ相試験［003 試験（STELLAR）］[14),15)]

目的	WHO 機能分類Ⅱ度又はⅢ度に分類される症候性 PAH 患者を対象として、PAH のバックグラウンド治療に本剤を上乗せ投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検比較試験
対象	WHO 機能分類Ⅱ度及びⅢ度の PAH 患者 323 例 本剤群：163 例、プラセボ群：160 例
主な選択基準	・スクリーニング前に RHC の記録があり、WHO 肺高血圧症臨床分類の第 1 群のうち以下のいずれかに該当する PAH と確定診断された 18 歳以上の WHO 機能分類Ⅱ度又はⅢ度に分類される症候性 PAH 患者 1）特発性 PAH 2）遺伝性 PAH 3）薬物・毒物誘発性 PAH 4）結合組織病に伴う PAH 5）修復術施行後 1 年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH ・スクリーニング期間中に実施したベースラインの RHC で PVR が 400 dyn・sec/cm^5（5 Wood unit）以上かつ肺毛細血管楔入圧（Pulmonary Capillary Wedge Pressure：PCWP）又は左室拡張終末期圧が 15 mmHg 以下 ・スクリーニング期間中に 2 回測定した 6MWD がいずれも 150 m 以上 500 m 以下、かつそれらの差が大きい方の値の 15%以内 ・スクリーニングの 90 日以上前から一定用量の PAH のバックグラウンド治療を受けている（試験期間を通じて用量を変更しないこととされた）
主な除外基準	・WHO PH 臨床分類における第 2、3、4 又は 5 群と診断されている、若しくは以下の第 1 群（PAH）の詳細分類と診断されている：ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症に伴う PAH 及び門脈圧亢進症に伴う PAH（第 1 群の除外には住血吸虫症に伴う PAH 及び肺静脈閉塞症も含まれる） ・スクリーニング時のヘモグロビン値が施設基準値を超える ・スクリーニング時のベースライン血小板数 < 50,000/mm^3（< 50.0 x 10^9/L） ・スクリーニング来院時の安静時の座位収縮期血圧が 160 mmHg を超える、又は座位拡張期血圧が 100 mmHg を超える、コントロール不良と判断される全身性高血圧を有する、若しくは収縮期血圧が 90 mmHg 未満である ・スクリーニング時に以下いずれかの臨床検査値を示した ・eGFR< 30 mL/min/m^2（Modification of Diet in Renal Disease：MDRD 推定） ・ALT、AST 又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍以上（Gilbert's syndrome 既往の場合総ビリルビンは不問） ・全肺切除術の履歴 ・スクリーニング時又はスクリーニング来院前 6 ヵ月以内の肺機能検査（Pulmonary function test：PFT）における努力肺活量（forced vital capacity：FVC）が予測値の 60%未満（PFT が利用できない場合、スクリーニング来院前 1 年以内の胸部 CT で軽度以上の間質性肺疾患（interstitial lung disease：ILD）がみられた） ・未治療の軽度を超える閉塞性睡眠時無呼吸症の既往を有する ・軽度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A～C）と定義される、B 型肝炎又は C 型肝炎（最近の感染又は活動性のウイルス複製が確認されている）を含む門脈圧亢進症又は慢性肝疾患の既往を有する ・拘束型、肥大型又は拡張型心筋症の既往を有する

	・スクリーニング前 180 日以内に心房中隔欠損作成術を受けた ・スクリーニング時の心電図において、Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF 間隔）が 500 ms を超える、QT 延長症候群（long QT syndrome：LQTS）の既往歴、あるいは LQTS 又は心臓突然死の家族歴を有する ・スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に実施した心エコー検査で左室駆出率（LVEF）が 45%未満である、又はスクリーニング期間中に測定したベースラインの RHC で肺動脈楔入圧（PAWP）が 15 mmHg を超える ・スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に症候性冠疾患事象（心筋梗塞、経皮的冠インターベンション、冠動脈バイパスグラフト術、又は狭心症による胸痛）が認められた（注：冠動脈造影検査で閉塞が見られない狭心症による胸痛は登録可能）、スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に脳血管障害が認められた ・スクリーニング来院前 30 日以内に非代償性の急性心不全 ・高度（2+以上の逆流）の僧帽弁逆流又は大動脈弁逆流、僧帽弁狭窄、並びに軽度を超える大動脈弁狭窄を有する ・スクリーニング来院前 30 日以内に静注用強心薬（例：ドブタミン、ドパミン、ノルエピネフリン、バソプレシン）を投与された
試験方法	本試験は、スクリーニング期（最長 28 日間）、主要投与期（24 週間／6 ヵ月間）、延長投与期（最長 72 週間／18 ヵ月間）及び追跡調査期（8 週間以上）から構成され、ベースラインの WHO 機能分類（Ⅱ度 vs. Ⅲ度）及び PAH のバックグラウンド治療（1 剤又は 2 剤 vs. 3 剤）を層別因子として本剤群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。 本剤は、初回用量を 0.3 mg/kg とし、2 回目以降は用量調整が必要とならない限り 0.7 mg/kg を PAH のバックグラウンド治療に上乗せして 3 週間ごとに皮下投与した。 24 週間の主要投与期を完了した被験者は、延長投与期に移行可能であった。延長投与期（最長 72 週間）は、最後の被験者が主要投与期を完了するまで、二重盲検下で主要投与期に割り付けられた治験薬（本剤又はプラセボ）の投与を継続した。 **試験デザイン**  † いずれの投与期でも、用量調整ガイドラインに基づき、治験薬の用量を増減することとした。 ‡ 延長投与期は、無作為化された最後の被験者が主要投与期を完了するまで継続する。 § 有効性の主要な解析は、無作為化された最後の被験者が主要投与期を完了後に実施する。 ‖Week 24の治験薬投与前までを主要投与期のデータとして扱うこととした。 EOS：試験終了時、EOT：治験薬投与終了時、6MWT：6分間歩行試験、Q3W：3週間間隔、SC：皮下投与

	いずれの投与期でも、治験薬の用量調整ガイドライン又は治験担当医師の評価に基づき、治験薬の投与量を調整した。治験担当医師の評価に基づき安全性の理由による治験薬の投与延期又は減量は、いつでも可能であり、用量調整ガイダンスに制限されないこととし、また減量の前に必ず投与延期を行うこととした。なお、血液検体採取は治験薬の投与日（投与日前 3 日以内は許容）に治験実施医療機関で実施し、ヘモグロビン値及び血小板数を評価・測定した。 ＜治験薬の用量調整＞ ・本試験では、初回投与日に本剤 0.3 mg/kg を投与し、2 回目以降は 0.7 mg/kg（目標用量）に増量し、以降に規定する減量基準に該当しない限り、治験期間を通じて 0.7 mg/kg の用量を継続した。 ヘモグロビン増加による用量調整： ・ヘモグロビン値が前回投与来院時と比較して 2.0 g/dL 超増加かつ性別ごとの基準値上限超の場合、 　・治験薬の投与を延期する。 　・上記基準に該当しなくなった場合は、投与延期前の用量で再開する。なお、0.3 mg/kg 投与時において上記基準に 2 回連続して該当せず、安定している場合、0.7 mg/kg に増量することができる。 　・上記基準に連続 4 回該当した場合は、投与延期前の投与量が 0.7 mg/kg の場合は、0.3mg/kg に減量して再開、投与延期前の投与量が 0.3 mg/kg の場合は、治験依頼者と協議し、治験薬投与中止を検討する。 ・ベースラインからの増加が 4.0 g/dL 超の場合、治験依頼者に相談し、投与中止を検討する。 血小板数減少による用量調整： ・血小板数が 50,000/mm^3 未満の場合、投与を延期する。 ・上記基準に該当しなくなった場合は、0.3 mg/kg の用量で再開する。なお、0.3 mg/kg 投与時において上記基準に 2 回連続して該当せず、血小板数に関連する出血の有害事象がない場合、0.7 mg/kg に増量することができる。 ・上記基準に連続 4 回該当した場合は、治験薬の投与を中止する。 毛細血管拡張症による用量調整： ・中等度以上の毛細血管拡張症の新たな発現が認められた場合、又は軽度の毛細血管拡張症の中等度への悪化が認められた場合： 　・0.7 mg/kg を投与中の場合には 1 回、治験薬の投与を延期する。 　・0.3 mg/kg を投与中の場合には連続 3 回の来院まで治験薬の投与を延期する。 ・治験薬の投与中断後に毛細血管拡張症の悪化が認められなかった場合、治験薬の投与を 0.3 mg/kg の用量で再開することができる。 ・治験薬の投与延期中に毛細血管拡張症の悪化が認められた場合、治験担当医師は治験依頼者と協議し、治験薬の投与中止を検討する。 治験薬と関連のない有害事象による減量： ・有害事象の回復後に用量を再度増量することが可能である。
有効性 主要 評価項目	24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量
有効性 副次 評価項目	1) 24 週時の複合項目のベースラインからの改善（以下の基準を全て達成した被験者の割合に基づく） 　○6MWD が 30 m 以上延長 　○NT-proBNP が 30%以上低下又は NT-proBNP 300 ng/L 未満を維持／達成

<table>
<tr><td></td><td>○WHO 機能分類の改善又は WHO 機能分類Ⅱ度の維持
2) 24 週時の PVR のベースラインからの変化量
3) 24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量
4) 24 週時の WHO 機能分類がベースラインから改善した被験者の割合
5) 死亡又は臨床的悪化（以下のいずれかの事象）の最初の発現までの期間
○悪化に伴う肺及び／又は心臓移植のためのリスト登録
○既承認の PAH 治療薬によるレスキュー治療を開始する必要性、又はプロスタサイクリン注射剤を 10%以上増量する必要性
○心房中隔欠損作成術の必要性
○PAH の悪化による入院（24 時間以上）
○以下の両方の事象により定義される PAH の悪化（いずれもベースラインとの比較。事象が認められた時点は同じ時点でなくてもよい）
－WHO 機能分類の悪化
－4 時間以上かつ 1 週間以内の間隔で測定した 2 回のテストで確認した 15%以上の 6MWD の減少
6) 24 週時の低リスクスコア（簡易版 French Risk Score による）：ベースラインと比較して維持又は達成した被験者の割合
7) 24 週時の PAH-SYMPACT®質問票：身体的影響ドメインスコアのベースラインからの変化量
8) 24 週時の PAH-SYMPACT®質問票：心肺症状ドメインスコアのベースラインからの変化量
9) 24 週時の PAH-SYMPACT®質問票：認知的／感情的影響ドメインスコアのベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td>探索的評価項目</td><td>24 週時の mPAP のベースラインからの変化量　等</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>有害事象、免疫原性等</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>有効性の主要な解析を、最後の被験者が 24 週間の主要投与期を完了した時点で実施し、試験終了時解析を、延長投与期に移行した全ての被験者が追跡調査を完了又は別の長期追跡調査試験（004 試験）※へ移行した時点で実施することとした。

<u>解析対象集団</u>
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>有効性解析集団：FAS</td><td>治験薬の投与有無にかかわらず無作為割付けされた全ての被験者</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団</td><td>治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者</td></tr>
</table>
※004 試験：本剤の成人 PAH を対象とした海外臨床試験を完了した被験者が移行可能な本剤の非盲検長期追跡調査試験。001 試験、002 試験及び 003 試験以外の海外臨床試験からの移行も許容されている。

<u>有効性</u>
有効性の主要な評価時点は 24 週時としたが、死亡又は臨床的悪化の最初の発現までの期間のみ、データカットオフ時点までの全てのデータを用いて評価した。
24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量は、aligned rank stratified Wilcoxon test を用いて解析した。他の連続量の評価項目（PVR、NT-proBNP、並びに PAH-SYMPACT®質問票の身体的影響ドメインスコア、心肺症状ドメインスコア及び認知的／感情的影響ドメインスコア）も同様に解析した。
24 週時における二値の評価項目（複合項目†、WHO 機能分類及び簡易版 French Risk Score による低リスクスコア）は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。死亡又は臨床的悪化の最初の発現までの期間は、Cox 比例ハザードモデ</td></tr>
</table>

	ルを用いて解析した。いずれの解析も、無作為化時の層別因子で層別した。 逐次検定手順を用いて第 1 種の過誤の確率を制御した。主要評価項目（6MWD）を両側 α = 0.05 で検定し、有意であった場合は副次評価項目に記載した順（すなわち、複合項目、PVR、NT-proBNP、WHO 機能分類、死亡又は臨床的悪化の最初の発現までの期間、簡易版 French Risk Score による低リスクスコア、PAH-SYMPACT®質問票：身体的影響ドメインスコア、PAH-SYMPACT®質問票：心肺症状ドメインスコア及び PAH-SYMPACT®質問票：認知的／感情的影響ドメインスコア）に両側 α = 0.05 で検定した。 †複合項目の「改善」の定義：6MWD が 30 m 以上延長し、NT-proBNP が 30%以上低下又は 300 ng/L 未満を維持／達成し、かつ WHO 機能分類が改善する又は WHO 機能分類Ⅱ度を維持すること。 <u>安全性</u> 有害事象等は、主要投与期及び主要投与期と延長投与期の累積期間について評価した。有害事象は同意取得から収集することとし、治験薬の投与開始以降に発現した、又は治験薬投与開始前から存在し投与開始後に悪化した徴候、症状又は疾患について、治験薬最終投与 8 週（56 日）後までに発現又は悪化した事象を集計に含めた。

結果

＜有効性＞

<u>主要評価項目</u>

<u>●24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量</u>

ベースラインの 6MWD の平均値は、本剤群が 397.6 m、プラセボ群が 404.7 m であり、24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群が 40.1 m、プラセボ群が -1.4 m であった。6MWD のベースラインからの変化量における本剤群とプラセボ群の群間差の中央値（Hodges-Lehmann 法による位置パラメータのシフト）は 40.8 m［95%信頼区間：27.53, 54.14］であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた（p < 0.001、aligned rank stratified Wilcoxon test）。

24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量

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

†：中央値（最小値, 最大値）

‡：死亡した被験者に対しては最悪な順位となるように-2000 m で補完、臨床的悪化イベントを発現した被験者に対しては 2 番目に最悪な順位となるように-1000 m で補完した。それ以外の欠測値に対しては MAR を仮定して、同一層（ベースラインの WHO 機能分類及び PAH のバックグラウンド治療）のデータに基づく多重代入法により補完した。補完したデータセットを 100 個生成し、各データセットにおける中央値（計 100 個）の平均値（最小値, 最大値）を算出した。

§：Hodges-Lehmann 法により推定

‖：無作為化時の層別因子（ベースラインの WHO 機能分類及び PAH のバックグラウンド）を層とした aligned rank stratified Wilcoxon 検定、有意水準 5%（両側）

副次評価項目

1)　24 週時の複合項目のベースラインからの改善

24 週時の複合項目の改善†を達成した被験者の割合は、プラセボ群 10.1%（16/159 例）に対し、本剤群 38.9%（63/162 例）で有意に高かった（p < 0.001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法）。

†複合項目の改善の定義は、6MWD が 30 m 以上延長し、NT-proBNP が 30%以上低下又は 300 ng/L 未満を維持／達成し、かつ WHO 機能分類が改善する又は WHO 機能分類Ⅱ度を維持することとした。

2)　24 週時の PVR のベースラインからの変化量

ベースラインの PVR の平均値は、本剤群が 781.3 dynes· sec/cm^5、プラセボ群が 745.8 dynes· sec/cm^5 であり、24 週時における PVR のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群が -234.5 dynes･sec/cm^5、プラセボ群が 42.4 dynes･sec/cm^5 であった。PVR のベースラインからの変化量における本剤群とプラセボ群の群間差の中央値は、-234.6 dynes· sec/cm^5［95%信頼区間： -288.4, 180.8］であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた（p < 0.001、aligned rank stratified Wilcoxon test）。

3)　24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量

ベースラインの NT-proBNP の平均値は、本剤群が 1037.5 pg/mL、プラセボ群が 1207.8 pg/mL であり、24 週時における NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群が -722.3 pg/mL、プラセボ群が 355.6 pg/mL であった。NT-proBNP のベースラインからの変化量における本剤群とプラセボ群の群間差の中央値は、-441.6 pg/mL［95%信頼区間：-573.5, -309.6］であった（p < 0.001、aligned rank stratified Wilcoxon test）。

4)　24 週時の WHO 機能分類がベースラインから改善した被験者の割合

24 週時の WHO 機能分類がベースラインから 1 段階以上改善した被験者の割合は、プラセボ群 13.8%（22/159 例）に対し、本剤群 29.4%（48/163 例）で有意に高かった（p < 0.001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法）。

5)　死亡又は臨床的悪化

有効性の主要な解析時（データカットオフ：2022 年 8 月 26 日）までに死亡又は最初の臨床的悪化のイベントを発現した被験者の割合はプラセボ群 26.3%（42/160 例）に対し、本剤群 5.5%（9/163 例）であった。

死亡又は最初の臨床的悪化

	本剤群（163 例）例数（%）	プラセボ群（160 例）例数（%）
死亡又は少なくとも 1 つ以上の臨床的悪化のイベントを発現した被験者	9（5.5）	42（26.3）
死亡又は最初の臨床的悪化のイベント別の被験者†		
死亡	2（1.2）	6（3.8）
悪化に関連する、肺及び／又は心臓移植リストへの記載	1（0.6）	1（0.6）
既承認の PAH 治療薬によるレスキュー治療を開始する必要性、又はプロスタサイクリン注射剤の投与量を 10%以上増量する必要性	2（1.2）	17（10.6）
心房中隔欠損作成術の必要性	0（0.0）	0（0.0）
PAH の悪化による入院（24 時間以上）	0（0.0）	7（4.4）
PAH の悪化‡	4（2.5）	15（9.4）

†：最初の臨床的悪化のイベントとして複数の項目が該当した被験者は、本剤群では 0 例、プラセボ群では 3 例であった。

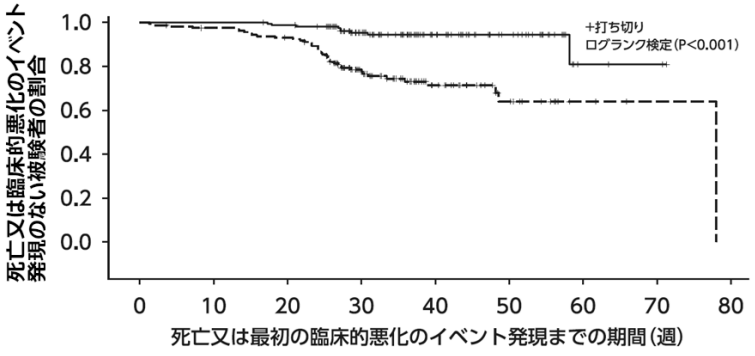
‡：PAH の悪化は以下双方を満たす事象と定義した（いずれもベースラインとの比較。事象が認められた時点は同じ時点でなくてもよい）。

・WHO 機能分類の悪化（Ⅱ度からⅢ度、Ⅲ度からⅣ度、Ⅱ度からⅣ度等）

・4 時間以上かつ 1 週間以内の間隔で測定した 2 回のテストで確認した 15%以上の 6MWD の減少

死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクは、プラセボ群と比較して本剤群で84%低下した（ハザード比：0.163、95%信頼区間：0.076, 0.347）。

死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線



n=at risk数									
プラセボ群(n)	160	154	146	83	38	16	3	1	0
本剤群(n)	163	163	160	111	60	28	3	2	0

なお、主要解析時にイベントなしと判定された本剤群の 1 例が、データカットオフ後の追加情報により、イベントあり（PAH の悪化）と再判定された。最終解析時において、この変更を反映した主要解析時の死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現のリスクに対する感度解析を行った結果、ハザード比は 0.183［95%信頼区間：0.089, 0.378］であった。

6)　24 週時の低リスクスコアのベースラインからの変化量

ベースラインと比較して低リスクスコア（簡易版 French Risk Score による）を維持又は達成した被験者の割合は、プラセボ群 18.2%（29/159 例）、本剤群 39.5%（64/162 例）であった（$p < 0.001$、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法）。

7) 8) 9)　24 週時の PAH-SYMPACT®質問票

PAH-SYMPACT®質問票の身体的影響ドメインスコアは、ベースラインの平均値は両群とも 1.2 であり、ベースラインからの変化量における本剤群とプラセボ群の群間差の中央値は-0.26 であった（$p = 0.010$、aligned rank stratified Wilcoxon test）。

PAH-SYMPACT®質問票の心肺症状ドメインスコアは、ベースラインの平均値は本剤群が 0.9、プラセボ群が 0.8 であり、ベースラインからの変化量における本剤群とプラセボ群の群間差の中央値は-0.13 であった（$p = 0.028$、aligned rank stratified Wilcoxon test）。

PAH-SYMPACT®質問票における認知的／感情的影響ドメインスコアについて、ベースラインからの変化量における本剤群とプラセボ群の群間差は統計学的に有意ではなかった。

探索的評価項目

●24 週時の mPAP のベースラインからの変化量

ベースラインの mPAP の平均値は、本剤群が 53.0±14.6 mmHg、プラセボ群が 52.2±13.0 mmHg であり、24 週時における mPAP のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群が −13.6 mmHg、プラセボ群が 0.3 mmHg であった。mPAP のベースラインからの変化量における本剤群とプラセボ群の群間差（最小二乗平均の差）は、−13.9 mm Hg［95%信頼区間：−16.03, −11.80］であった。

＜安全性＞

●治験薬の曝露状況

主要投与期及び延長投与期における治験薬投与回数の中央値は本剤群で 14.0 回（範囲：3～27 回）、プラセボ群で 13.0 回（範囲：1～27 回）、曝露期間の中央値は、本剤群で 313.0 日間（範囲：61～561 日間）、プラセボ群で 273.0 日間（範囲：21～566 日間）であった。この期間の治験薬の投与延期は本剤群の 14.7%（24/163 例）、プラセボ群の 6.9%（11/160 例）、減量は本剤群の 14.1%（23/163 例）、プラセボ群の 2.5%（4/160 例）で実施された。

●有害事象及び副作用

主要投与期及び延長投与期における副作用の発現割合は、本剤群 83/163 例（50.9%）、プラセボ群 45/160 例（28.1%）であった。

この期間における本剤群で発現割合が 5%以上の副作用は、毛細血管拡張症［本剤群 15.3%（25/163 例）、プラセボ群 2.5%（4/160 例）、以下同順］、頭痛［10.4%（17/163 例）、7.5%（12/160 例）］、鼻出血［9.2%（15/163 例）、0.6%（1/160 例）］、注射部位疼痛［6.1%（10/163 例）、5.6%（9/160 例）］及びヘモグロビン増加［5.5%（9/163 例）、0.0%（0/160 例）］、重篤な副作用は、本剤群 3 例（転倒、喀血、サルコイドーシスが各 1 例）、プラセボ群 2 例（食道カンジダ症及び好中球減少症が 1 例、蕁麻疹が 1 例）、治験薬の投与中止に至った副作用は本剤群の喀血、鼻出血／毛細血管拡張症及びサルコイドーシスであった。死亡は、本剤群 1.2%（2/163 例）、プラセボ群 4.4%（7/160 例）であり、いずれも治験薬との関連なしと判定された。

有害事象及び副作用の要約

	主要投与期（ベースラインから 24 週時）		主要投与期及び延長投与期†	
	本剤群（163 例）	プラセボ群（160 例）	本剤群（163 例）	プラセボ群（160 例）
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
有害事象	138（84.7）	140（87.5）	151（92.6）	149（93.1）
副作用‡	67（41.1）	41（25.6）	83（50.9）	45（28.1）
死亡に至った有害事象	0（0.0）	6（3.8）	2（1.2）	7（4.4）
重篤な有害事象	23（14.1）	36（22.5）	40（24.5）	47（29.4）
重篤な副作用‡	2（1.2）	2（1.3）	3（1.8）	2（1.3）
投与中止に至った有害事象	3（1.3）	10（6.3）	6（3.7）	11（6.9）

†：累積投与期間における治験薬の曝露期間の中央値は、003 試験のプラセボ群では 273.0 日、本剤群では 313.0 日であった。

‡：治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象を副作用とした。

●AESI 及び AEOI

特に関心のある有害事象（AESI）として毛細血管拡張症、注目すべき有害事象（Adverse events of interest：AEOI）としてヘモグロビン増加、免疫原性関連事象、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、胚・胎児毒性、肝毒性、心臓事象、塞栓および血栓、腎毒性、出血事象、血圧上昇、並びに FSH 抑制について、MedDRA SMQ 検索式等を用いて医学的概念に一致した事象†を評価した。

主要投与期及び延長投与期における AESI 及び AEOI で、本剤群の発現割合がプラセボ群より高い（発現割合の群間差の 95%信頼区間が 0 を含まない）ものは、AESI 毛細血管拡張症［16.6%（27/163 例）、プラセボ群 4.4%（7/160 例）（以下同順）］、AEOI 出血関連事象［35.0%（57/163 例）、15.6%（25/160 例）］、AEOI 免疫原性［22.1%（36/163 例）、11.3%（18/160 例）］、AEOI 血圧上昇及び高血圧［4.3%（7/163 例）、0.6%（1/160 例）］、AEOI ヘモグロビン増加［8.6%（14/163 例）、0.6%（1/160 例）］、AEOI 血小板減少症［10.4%（17/163 例）、3.1%（5/160 例）］であった。これらの AESI 及び AEOI のうち、副作用の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［15.3%（25/163 例）、2.5%（4/160 例）］、AEOI 出血関連事象［13.5%（22/163 例）、1.3%（2/160 例）］、AEOI 免疫原性［3.7%（6/163 例）、1.3%（2/160 例）］、AEOI 血圧上昇及び高血圧［0.6%（1/163 例）、0.0%（0/160 例）］、AEOI ヘモグロビン増加［7.4%（12/163 例）、0.6%（1/160 例）］、AEOI 血小板減少症［5.5%（9/163 例）、1.9%（3/160 例）］であった。

注）本剤に関する特に関心のある有害事象（AESI）及び注目すべき有害事象（AEOI）について、特定の AESI／AEOI について評価する際には事象名の前に AESI 又は AEOI を付し、特定の AESI／AEOI に含まれる PT（Preferred Terms：日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）が定めた MedDRA 用語集で最も基本となる用語であり、症状、徴候、診断等を表す） について評価する際は、事象名の前に PT を付すこととした。

†各 AESI/AEOI に含まれる MedDRA SMQ 及び PT は以下の通りであり、003 試験、020 試験、併合 A／B では同じ定義、内容で評価している。

AESI

・毛細血管拡張症：PT 毛細血管拡張症、PT くも状静脈、PT くも状母斑

AEOI

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

HLGT：higher level group term（高位グループ語）；SMQ：standardized MedDRA query（MedDRA 標準検索式）

●免疫原性

ADA 陽性は、本剤投与を受けた 44/163 例で認められたが、そのうちの 2 例はスクリーニング検査時点（本剤投与前）で陽性であった。

本剤投与開始後に ADA 陽性となった被験者は 42/163 例であり、そのうち 11 例で中和抗体が確認された。以下を検討したところ、本剤に対する ADA 又は中和抗体の発現は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

・ADA 又は中和抗体の陽性／陰性別の薬物動態プロファイル、本剤の Ctrough 及びクリアランスに臨床的に意味のある差は認められなかった。
・ADA 発現の有無は、ヘモグロビン値の経時変化に影響を及ぼさないことが示唆された。
・ADA 陽性中和抗体陰性、ADA 陽性中和抗体陽性、ADA 陰性の 3 つの部分集団での 6MWD、PVR 及び NT-proBNP の改善は類似していた。
・特定の過敏症の有害事象（評価対象となった事象：過敏症（SMQ）、アナフィラキシー反応（SMQ）及び投与部位反応（HLGT））について、ADA に起因した臨床的に意味のある安全性所見は認められなかった。

②PAH を対象とした国内第Ⅲ相試験（020 試験）[16)]

目的	日本人症候性 PAH 患者を対象として、PAH のバックグラウンド治療に本剤を上乗せ投与した際の有効性及び安全性を評価する。
試験 デザイン	非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検試験
対象	WHO 機能分類Ⅰ度～Ⅳ度†の PAH 患者 46 例 †本試験に組入れられた患者は全て WHO 機能分類Ⅱ度及びⅢ度の患者であった。
主な 選択基準	・スクリーニング前に診断時の RHC の記録があり、WHO 肺高血圧症臨床分類の第 1 群のうち以下のいずれかに該当する PAH と確定診断された 18 歳以上の WHO 機能分類Ⅰ度～Ⅳ度に分類される症候性 PAH 患者 1）特発性 PAH 2）遺伝性 PAH 3）薬物・毒物誘発性 PAH 4）結合組織病に伴う PAH 5）修復術施行後 1 年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴う PAH ・スクリーニング期間中に実施したベースラインの RHC 検査で PVR が 400 dynes・sec/cm^5（5 Wood unit）以上 ・スクリーニング期間中に 2 回測定した 6MWD がいずれも 150 m 以上 500 m 以下、かつそれらの差が大きい方の値の 15%以内 ・スクリーニングの 90 日以上前から一定用量の PAH のバックグラウンド治療を受けている（試験期間を通じて用量を変更しないこととされた）
主な 除外基準	・WHO PH 臨床分類における第 2、3、4 又は 5 群と診断されている ・次の第 1 群（PAH）の詳細分類と診断されている： ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症に伴う PAH ・門脈圧亢進症に伴う PAH ・住血吸虫症に伴う PAH ・肺静脈及び肺毛細血管の重大な関与（肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症）の特徴を示す PAH ・肺移植の待機リストに掲載されている 注：スクリーニング前 12 ヵ月以内に待機リストに登録された患者、又は待機保留中（一時的にリストより除外）の患者は組入れ可能とする。 ・スクリーニング時のヘモグロビン値が施設基準値を超える ・スクリーニング時のベースライン血小板数 < 50,000/mm^3（< 50.0 x 10^9/L） ・スクリーニング来院時の安静時の座位収縮期血圧が 160 mmHg を超える、又は座位拡張期血圧が 100 mmHg を超える、コントロール不良と判断される全身性高血圧を有する、スクリーニング時のベースラインの収縮期血圧が 90 mmHg 未満である ・スクリーニング時に以下いずれかの臨床検査値を示した ・eGFR < 30 mL/min/1.73m^2（eGFR = 194 × Cr$^{-1.094}$ ×年齢 $^{-0.287}$ [× 0.739（女性の場合）]） ・ALT、AST 又は総ビリルビンが施設基準値上限の 3 倍以上 ・肺全摘術又は肺部分切除術を受けている ・スクリーニング来院時又はスクリーニング来院前 6 ヵ月以内の肺機能検査（PFT）における努力肺活量（FVC）が予測値の 60%未満 ・スクリーニング来院前 90 日以内に心肺リハビリテーションのための運動プログラムを開始した、又は治験期間中に運動プログラムを開始する予定がある（プログラムの維持期で安定しており、治験期間中継続する患者は適格とする） ・未治療の軽度を超える閉塞性睡眠時無呼吸症の既往を有する ・軽度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A～C）と定義される、B 型肝炎又

	は C 型肝炎（最近の感染又は活動性のウイルス複製が確認されている）を含む門脈圧亢進症又は慢性肝疾患の既往を有する ・拘束型、肥大型又は拡張型心筋症の既往を有する ・スクリーニング来院前 180 日以内に心房中隔欠損作成術を受けた ・スクリーニング時の心電図において、Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF 間隔）が 500 ms を超える、QT 延長症候群（LQTS）の既往歴、あるいは LQTS 又は心臓突然死の家族歴を有する ・スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に実施した心エコー検査で左室駆出率（LVEF）が 45%未満である、又はスクリーニング期間中に測定したベースラインの RHC で肺動脈楔入圧（PAWP）が 15 mmHg を超える ・スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に症候性冠疾患事象（心筋梗塞、経皮的冠インターベンション、冠動脈バイパスグラフト術、又は狭心症による胸痛）が認められた ・スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に脳血管事象が認められた ・スクリーニング来院前 30 日以内に非代償性の急性心不全（治験担当医師の評価に基づく）が認められた ・高度（2+以上の逆流）の僧帽弁逆流又は大動脈弁逆流、僧帽弁狭窄、並びに軽度を超える大動脈弁狭窄を有する ・スクリーニング来院前 30 日以内に静注用強心薬（例：ドブタミン、ドパミン、ノルエピネフリン、バソプレシン）を投与された
試験方法	本試験は、スクリーニング期（最長 4 週間／28 日間）、主要投与期（24 週間／6 ヵ月間）、延長投与期（本剤が日本で承認されるまで、又は全ての被験者が試験を中止するまで）及び追跡調査期（8 週間）から構成された。 本剤は、初回用量を 0.3 mg/kg とし、2 回目以降は用量調整が必要とならない限り 0.7 mg/kg を PAH のバックグラウンド治療に上乗せして 3 週間ごとに皮下投与した。 24 週間の主要投与期を完了した被験者は、延長投与期に移行可能であった。 いずれの投与期でも、本剤の用量調整ガイドライン又は治験担当医師の評価に基づき、本剤の投与量を調整することとした。用法・用量及び用量調整ガイドラインは、003 試験と同様とし、003 試験の用量調整基準に加え、以下の重篤な出血の有害事象による基準が設定された。 ・重篤な活動性の出血の事象が認められた場合には、それらの事象が回復するまで治験薬を休薬する。重篤な出血の事象の発現により 2 回以上休薬する場合は、その被験者の治験薬の投与に関して治験依頼者と協議する。 主要投与期及び延長投与期に治験薬投与を中止した被験者は、治験薬投与終了後 8 週間の追跡調査を実施することとした。
主要 評価項目	24 週時の PVR のベースラインからの変化量
副次 評価項目	24 週時の 6MWD のベースラインからの変化量 24 週時の WHO 機能分類がベースラインから改善した被験者の割合 24 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化量
探索的 評価項目	24 週時の mPAP のベースラインからの変化量　等
安全性 評価項目	有害事象、免疫原性等

<table>
<tr><td>解析方法</td><td>有効性の主要な解析を、全ての被験者が24週間の主要投与期を完了、又は中止した時点で実施した。
全ての被験者が54週時を完了、又は中止した時点で追加の解析を実施し、一部の有効性及び安全性の結果を得ることとした。また、試験終了時解析を、延長投与期の終了後に実施することとした。
<u>解析対象集団</u>
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>有効性解析集団：FAS</td><td>治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団</td><td>治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者</td></tr>
</table>
<u>有効性</u>
有効性の主要な評価時点は24週時とした。
24週時のPVRのベースラインからの変化量は、Hodges-Lehmann法に基づく位置パラメータの推定値及び95%信頼区間を算出した。24週時の6MWDのベースラインからの変化量及びNT-proBNPのベースラインからの変化量を、PVRと同様に算出した。24週時にWHO機能分類の改善が認められた被験者の割合、及びClopper and Pearson法に基づく95%信頼区間を算出した。

<u>安全性</u>
有害事象等は、主要投与期と延長投与期の累積期間について評価した。治験薬投与開始以降、治験薬最終投与8週間（56日）後までに生じた全ての有害事象を集計に含め評価した（期間：有効性の主要な解析のためのデータカットオフ及び54週時の解析のためのデータカットオフまで）。</td></tr>
</table>

結果

＜有効性＞

【主要投与期（有効性の主要な解析）】

<u>主要評価項目</u>

<u>●24週時のPVRのベースラインからの変化量</u>

ベースラインのPVRの平均値は565.6 dynes･sec/cm^{5}であった。24週時のPVRのベースラインからの変化量のHodges-Lehmann法による推定値は-99.2 dynes・sec/cm^5［95%信頼区間：-129.6, -68.4］であり、本剤によりベースラインからの改善が認められた。

<u>副次評価項目</u>

<u>●24週時の6MWDのベースラインからの変化量</u>

ベースラインの6MWDの平均値は408.3 mであった。24週時の6MWDのベースラインからの変化量の推定値は41.8 m［95%信頼区間：27.8, 55.5］であり、本剤によりベースラインからの改善が認められた。

<u>●24週時のWHO機能分類がベースラインから改善した被験者の割合</u>

24週時のWHO機能分類がベースラインから1段階以上改善した被験者の割合は19.6%（9/46例）であった。

<u>●24週時のNT-proBNPのベースラインからの変化量</u>

ベースラインのNT-proBNPの平均値は205.3 pg/mLであった。24週時のNT-proBNPのベースラインからの変化量の推定値は-48.5 pg/mL［95%信頼区間：-77.0, -24.8］であり、本剤によりベースラインからの改善が認められた。

探索的評価項目

●24 週時の mPAP のベースラインからの変化量

ベースラインの mPAP の中央値は 40.5 mmHg（範囲：28.0～68.0）、24 週時は 31.5（範囲：22.0～48.0）であり、24 週時の mPAP のベースラインからの変化量の中央値は-7.5 mmHg（範囲：-24.0～-1.0）であった。

【54 週時点の解析】

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

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

・54 週時点の 6MWD のベースラインからの変化量の平均値（SD）：52.4（51.7）m
・54 週時点の WHO FC が改善した被験者の割合：25.6%（11/43 例）
・臨床的悪化までの期間に関し、データカットオフまでに新たな死亡及び臨床的悪化のイベントを発現した被験者はいなかった。

＜安全性＞

●治験薬の曝露状況

有効性の主要な解析時における治験薬投与回数の中央値は 10.5 回（範囲：7～15 回）、曝露期間の中央値は 228.5 日間（範囲：171～313 日間）であった。この期間の治験薬の投与延期は 10.9%（5/46 例）、減量は 6.5%（3/46 例）で実施された。

54 週時の解析のためのデータカットオフ時における治験薬投与回数の中央値は 20.0 回（範囲：8～25 回）、曝露期間の中央値は 421.5 日間（範囲：171～523 日間）であった。この期間の治験薬の投与延期は 26.1%（12/46 例）、減量は 13.0 %（6/46 例）で実施された。

主要評価項目

●有害事象及び副作用

有効性の主要な解析時における副作用の発現割合は 63.0%（29/46 例）であった。主な副作用は、ヘモグロビン増加 10 例（21.7%）、鼻出血 9 例（19.6%）、頭痛 7 例（15.2%）及び毛細血管拡張症 3 例（6.5%）であった。

54 週時の解析のためのデータカットオフ時における副作用の発現割合は 69.6%（32/46 例）であった。主な副作用（5%以上）は、ヘモグロビン増加 13 例（28.3%）、鼻出血 12 例（26.1%）、頭痛 8 例（17.4%）及び毛細血管拡張症 3 例（6.5%）であった。

いずれの期間においても重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用の報告はなかった。

有害事象及び副作用の要約

	有効性の主要な解析時†	54 週時の解析のためのデータカットオフ時†
	本剤（46 例）	本剤（46 例）
	例数（%）	例数（%）
有害事象	43（93.5）	45（97.8）
副作用‡	29（63.0）	32（69.6）
死亡に至った有害事象§	0（0.0）	0（0.0）‡

重篤な有害事象	6（13.0）	12（26.1）‡
重篤な副作用‡	0（0.0）	0（0.0）‡
投与中止に至った有害事象	0（0.0）	0（0.0）

†：累積投与期間における治験薬の曝露期間の中央値は、020 試験の有効性の主要な解析時では 228.5 日間、54 週時の解析のためのデータカットオフ時では 421.5 日であった。
‡：治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象を副作用とした。
§：治験薬の最終投与 82 日後に、治験担当医師が 本剤との関連ありと判定した死亡に至った有害事象（胃腸出血）が 1 例に報告された。安全性評価の集計表では、治験薬の初回投与から最終投与 8 週（56 日）後までに発現した 事象を集計対象にしていたため、当該事象はカウントに含まれていない。

●AESI 及び主な AEOI

AESI として毛細血管拡張症、AEOI としてヘモグロビン増加、免疫原性関連事象、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、胚・胎児毒性、肝毒性、心臓事象、塞栓および血栓、腎毒性、出血事象、血圧上昇、並びに FSH 抑制について、MedDRA SMQ 検索式等を用いて医学的概念に一致した事象†を評価した。

注）本剤に関する特に関心のある有害事象（AESI）及び注目すべき有害事象（AEOI）について、特定の AESI／AEOI について評価する際には事象名の前に AESI 又は AEOI を付し、特定の AESI／AEOI に含まれる PT について評価する際は、事象名の前に PT を付すこととした。

各 AESI／AEOI に含まれる MedDRA SMQ 及び PT は V．5．(4) 1) 有効性検証試験 ①PAH を対象とした海外第Ⅲ相試験［003 試験（STELLAR）］の安全性の項を参照、003 試験、020 試験、併合 A／B では同じ定義、内容で評価している。

有効性の主要な解析時における最も頻繁に報告された AESI 及び主な AEOI（上位 3 つ）の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［6.5%（3/46 例）］、AEOI 出血関連事象［37.0%（17/46 例）］、AEOI 免疫原性関連事象及び AEOI ヘモグロビン増加［各 21.7%（10/46 例）］であった。これらの AESI 及び AEOI のうち、副作用の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［6.5%（3/46 例）］、AEOI 出血関連事象及び AEOI ヘモグロビン増加［各 21.7%（10/46 例）］であった。

54 週時の解析のためのデータカットオフ時における AESI 及び報告が多かった AEOI（上位 3 つ）の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［6.5%（3/46 例）］、AEOI 出血関連事象［37.0%（17/46 例）］、AEOI 免疫原性関連事象及び AEOI ヘモグロビン増加［各 21.7%（10/46 例）］であった。これらの AESI 及び AEOI のうち、副作用の発現割合は、AESI 毛細血管拡張症［6.5%（3/46 例）］、AEOI 出血関連事象及び AEOI ヘモグロビン増加［各 21.7%（10/46 例）］であった。

●免疫原性

ADA 陽性は 39.1%（18/46 例）で認められ、スクリーニング検査時点（本剤投与前）で陽性を示した被験者はおらず、いずれも本剤投与開始後に ADA 陽性が確認された。中和抗体は 13.0%（6/46 例）で確認された。安全性プロファイルは ADA の発現有無別で概して同様であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（実施予定）

日常診療下において本剤の 1 年（長期）投与時の安全性を確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

海外 PAH 対象臨床試験の併合解析

個々の PAH 試験における本剤の安全性評価の結果を裏付けるため、外国人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたデータを併合し、下記に示す 2 種類の安全性併合解析（併合 A 及び併合 B）を実施し、事前に規定した安全性パラメータについて評価した。

併合 A：001 試験及び 003 試験の安全性解析対象集団†における 24 週間の二重盲検投与期で得られた安全性データ［曝露期間の中央値は本剤群、プラセボ群ともに 168 日間（範囲：本剤群 41～193 日間、プラセボ群 21～196 日間）］。

併合 B：001 試験、002 試験、003 試験及び 004 試験の安全性評価対象集団‡における本剤投与開始日以降、003 試験終了時のデータカットオフの 48 週後／11 ヵ月後まで［本剤の曝露期間の中央値は 657 日間（範囲：21～1973 日間）］に蓄積された 431 例のデータを併合した安全性併合解析（併合 B）に基づき本剤の安全性を評価した。

†：安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で構成された。

‡：004 試験は 001 試験、002 試験及び 003 試験以外の非日本人 PAH 患者を対象とした海外臨床試験を完了した適格被験者の移行も許容されているが、本剤の製造販売承認申請における 004 試験の長期安全性データは、これら 3 試験から移行した被験者のみが含まれる

本剤に関する特に関心のある有害事象（AESI）として毛細血管拡張症、注目すべき有害事象（AEOI）としてヘモグロビン増加、血小板減少症、出血事象、血圧上昇及び高血圧、免疫原性関連事象、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、塞栓および血栓に関連した事象、腎毒性及び胚・胎児毒性を設定した。

各 AESI/AEOI に含まれる MedDRA SMQ 及び PT はⅤ．5．(4) 1) 有効性検証試験 ①PAH を対象とした海外第Ⅲ相試験［003 試験（STELLAR）］の安全性の項を参照、003 試験、020 試験、併合 A／B では同じ定義、内容で評価している。

※特定の AESI／AEOI について評価する際には事象名の前に AESI 又は AEOI を付し、特定の AESI／AEOI に含まれる PT について評価する際は、事象名の前に PT を付すこととした。

＜結果＞

有害事象の要約

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

†：累積投与期間における治験薬の曝露期間の中央値は、併合 A の本剤群及びプラセボ群では 168.0 日、併合 B では 657.0 日であった。

‡：投与中止に至った有害事象の発現例数の集計において、002 試験で報告された尋常性白斑の 1 例がカウントに含まれていない。

AESI：毛細血管拡張症

AEOI：ヘモグロビン増加、血小板減少症、出血事象、血圧上昇及び高血圧、免疫原性関連事象、白血球減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、FSH 抑制を中心とした受胎能障害、肝毒性、心臓事象、塞栓および血栓に関連した事象、腎毒性及び胚・胎児毒性

●有害事象及び副作用

併合 A における投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群全体 3.8%（9/237 例）、プラセボ群全体 5.7%（11/192 例）であり、そのうち本剤群の喀血 1 例、鼻出血及び毛細血管拡張症 1 例が副作用と判定された。併合 A で認められた投与中止に至った有害事象は 003 試験の 24 週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似しており、本剤群全体では投与中止に至った有害事象の発現に注目すべき傾向は認められなかった。

併合 B では、投与中止に至った副作用は 16 例で報告され、そのうち、9 例で報告された事象（赤血球数増加、血小板減少症、胸水、ヘモグロビン増加、喀血、鼻出血、胃腸出血、腎腫大、血管異形成）はその後回復又は軽快し、6 例で報告された事象（毛細血管拡張症 2 例、呼吸不全、尋常性白斑、サルコイドーシス及び肺動静脈瘻 各 1 例）は未回復、残りの 2 例で報告された事象（肺高血圧症、結腸腺がん）は当該事象の回復が確認される前に被験者が死亡した。

死亡に至った副作用は、好中球減少症（非重篤、Grade 2、関連あり）に対する処置として本剤を 0.3 mg/kg から 0.1 mg/kg に減量したことに起因した PAH の悪化と判断され、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された肺高血圧症の 1 例（001 試験）と結腸腺がんの 1 例（003 試験：データカットオフ以降に、治験担当医師により治験薬との関連なしへ情報が更新）であった。

●AESI 及び AEOI

本剤の臨床試験で注目した有害事象（AEOI ヘモグロビン増加、AEOI 血小板減少症、AEOI 出血事象、重篤と判定された AEOI 出血事象等）について、投与期間延長に伴う発現率の増加は確認されなかった。

主な AESI 及び AEOI（併合解析）（治験薬との因果関係は問わない）
（併合 B の本剤群全体の 10 例以上で発現）

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

NE = Not Evaluable

†：累積投与期間における治験薬の曝露期間の中央値は、併合 A の本剤群及びプラセボ群では 168.0 日、併合 B では 657.0 日であった。

・AESI　毛細血管拡張症（報告された PT：毛細血管拡張症）

本剤投与による毛細血管拡張症の潜在的徴候が初めて検出されたのは、003 試験に先行開始された 001 試験の延長投与期（24 週以降）開始後であり、併合 A と 003 試験の 24 週間の二重盲検投与期の AESI 毛細血管拡張症の発現者数は同数となった（本剤群 17 例、プラセボ群 5 例）。併合 B で治験薬との関連ありと判定された事象は 27.1%（117/431 例）であった。いずれも非重篤な事象であり、減量に至った事象は 3.0%（13/431 例）、投与中止に至った事象は 2 例（0.5%）

であった。また、2 例で報告された投与中止に至った AESI 毛細血管拡張症は、いずれも治験薬との関連ありと判定された中等度の事象で、データカットオフ時点で未回復であった。

・AEOI　ヘモグロビン増加（報告された PT：ヘモグロビン増加、赤血球増加症、ヘマトクリット増加、赤血球数増加）
併合 A における AEOI ヘモグロビン増加の発現傾向、ヘモグロビン濃度の変動は、003 試験の 24 週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似していた。
併合 B では、減量に至った有害事象は 14 例、投与中止に至った事象の報告は 3 例であった。1 例で報告された重篤な副作用と判定された赤血球数増加、それぞれ 1 例で報告された投与中止に至ったヘモグロビン増加、赤血球増加症、赤血球数増加は回復又は軽快した。

・AEOI　血小板減少症
併合 A における AEOI 血小板減少症（報告された PT：血小板減少症、血小板数減少）の発現傾向、血小板数変動は、003 試験の 24 週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似していた。
併合 B では、重篤な事象は 5 例で報告され、そのうち 3 例が重篤な副作用と判定された。投与中止に至った事象は 1 例（PT 血小板減少症）、減量に至った有害事象は 8 例（PT 血小板減少症 5 例、PT 血小板数減少 3 例）で報告された。なお、3 例で報告された重篤な副作用（いずれも PT 血小板減少症）、1 例で報告された投与中止に至った事象（PT 血小板減少症）は、いずれも、その後に回復又は軽快した。

・AEOI　出血事象
併合 A における AEOI 出血事象の発現傾向は、003 試験の 24 週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似していた。
併合 B では、報告された事象のうち、重篤と判定された事象は 7.0%（30/431 例）（PT 喀血 8 例、PT 胃腸出血 7 例、PT 貧血 5 例、PT 上部消化管出血 3 例、PT 鼻出血、PT 脳血腫及び PT 重度月経出血 各 2 例、PT 出血性静脈瘤、PT 出血性関節症、PT 吐血、PT 血便排泄、PT 頭蓋内出血、PT 下部消化管出血、PT 血管穿刺部位血腫、PT 副腎出血、PT 失血性貧血、PT 挫傷、PT 胃出血、PT メレナ、PT 後腹膜血腫及び PT 硬膜下血腫 各 1 例）であった。なお、重篤な AEOI 出血事象を発現した被験者は、ベースライン時（本剤初回投与時）に PAH の基礎治療薬としてプロスタサイクリンを使用している、重篤な AEOI 出血事象の発現時に抗凝固剤を併用している、重篤な AEOI 出血事象の発現時に血小板数が低値を示している及び／又は高齢者（65 歳以上）であることが多かった。投与中止に至った事象は 5 例（PT 胃腸出血 2 例、PT 鼻出血、PT 喀血及び PT 頭蓋内出血各 1 例）、減量に至った事象は 10 例（PT 鼻出血 8 例、PT 貧血、PT 歯肉出血、PT メレナ及び PT 挫傷 各 1 例）で報告された。なお、5 例で報告された投与中止に至った AEOI 出血事象のうち、PT 鼻出血以外の事象は重篤な事象と判定された。各 1 例に報告された PT 胃腸出血、PT 鼻出血及び PT 喀血は、その後に回復し、別の 1 例で報告された PT 胃腸出血並びに更に別の 1 例で報告された PT 頭蓋内出血の事象は、その後、死亡に至った。

・AEOI　血圧上昇及び高血圧
併合 A における AEOI 血圧上昇及び高血圧の発現傾向及び収縮期及び拡張期血圧の変動は、003 試験の 24 週間の二重盲検投与期で報告されたものと概して類似していた。
併合 B では、重篤と判定された事象及び減量に至った事象が各 1 例（PT 血圧上昇）報告されたが、投与中止に至った事象はなかった。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ソタテルセプトはヒトアクチビン受容体 IIA 型（ActRIIA）の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 領域を結合した遺伝子組換え融合タンパク質であり、アクチビン A 及びその他の TGF-β スーパーファミリーリガンドと結合するアクチビンシグナル伝達阻害剤である。ソタテルセプトは増殖促進性（ActRIIA/Smad2/3）及び増殖抑制性（BMPRII/Smad1/5/8）の細胞内シグナル伝達のバランスを改善し、肺血管平滑筋細胞の増殖を制御する。

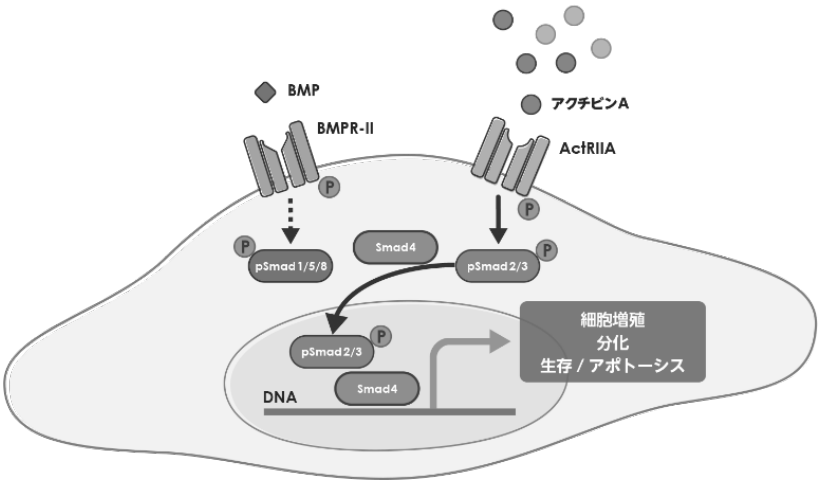
＜PAH の病態＞

PAH の病態では、肺血管内皮細胞での BMPRII の機能喪失型変異又は増殖抑制性の Smad1/5/8 シグナル伝達に影響を及ぼす要因により Smad1/5/8 シグナル伝達の減少がみられる。また、増殖促進性の Smad2/3 シグナル伝達の亢進がみられ、血管細胞の過剰な増殖が誘導される。

PAH の根本原因となる ActRIIA-BMPRII シグナル伝達の不均衡は、血管構成細胞の過剰な増殖を引き起こし、肺動脈壁の病的なリモデリングを生じさせ、動脈内腔の狭窄や肺血管抵抗を上昇させ、それらによる肺動脈圧の上昇及び右室機能不全をもたらす。

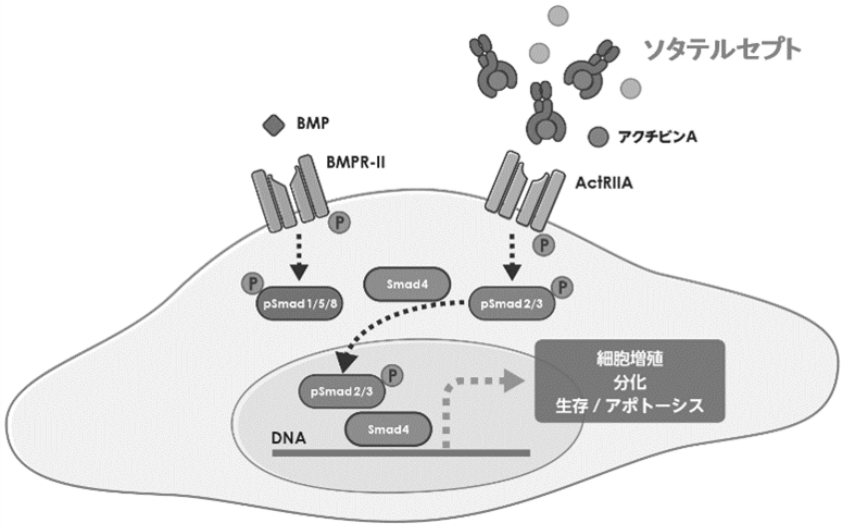
＜ソタテルセプトの作用機序＞

ソタテルセプトは ActRIIA の可溶型として機能し、アクチビン A、アクチビン B、GDF11、GDF8、BMP10 等の ActRIIA に結合する TGF-β ファミリーリガンドを捕捉し、ActRIIA への結合及び下流の Smad2/3 シグナルの誘導を阻害する。ソタテルセプトは Smad2/3 のシグナル経路の阻害により、相反する Smad 経路のバランスを正常化し、その結果、肺血管平滑筋細胞の増殖の恒常性を回復させると考えられる。



PAH の病態：シグナル伝達バランスの不均衡

PAH では肺血管平滑筋及び内皮細胞における骨形成タンパク質Ⅱ型受容体（BMPRII）-Smad1/5/8 経路の制御異常により、増殖促進シグナル伝達と増殖抑制シグナル伝達の不均衡が生じている。増殖抑制性の BMPRII-Smad1/5/8 経路のシグナルが減少するために、シグナル伝達のバランスが増殖促進性のアクチビン受容体ⅡA 型（ActRIIA）-Smad2/3 経路にシフトし、肺血管のリモデリングが引き起こされる。



ソタテルセプトの作用機序：アクチビンシグナル伝達阻害

ソタテルセプトはヒト ActRIIA の細胞外領域とヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc 領域からなる遺伝子組換え融合タンパク質である。本剤はアクチビン A 及びその他の TGF-β スーパーファミリーリガンドと結合し、下流の Smad2/3 シグナルの誘導を阻害することで、増殖促進性（ActRIIA-Smad2/3 経路）と増殖抑制性（BMPR-II-Smad1/5/8 経路）のシグナル伝達のバランスを改善し、血管構成細胞の増殖を制御する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）*in vitro* 試験 [17)]

TGF-β ファミリーリガンドに対する結合親和性及びシグナル伝達阻害

ソタテルセプトの結合親和性について、表面プラズモン共鳴法を用いて検討した。また、ソタテルセプトのシグナル伝達の阻害作用について、レポーター遺伝子を導入した細胞培養系を用いて検討した。

ソタテルセプトはヒトのアクチビン A、アクチビン B、GDF11 及び BMP10 と高親和性で結合した。ソタテルセプトは内因性受容体へのリガンド結合の阻害により、ヒトのアクチビン A、アクチビン B、GDF11 及び GDF8 による Smad2/3 のシグナル伝達を阻害した。ソタテルセプトは BMP10 に高親和性で結合したが、BMP10 による Smad1/5/8 のシグナル伝達に対する IC_{50} 値はヒトのアクチビン A、アクチビン B 及び GDF11 と比較して高値を示した。

ソタテルセプト はヒト BMP6 及び BMP9 に低親和性を示し、BMP6 及び BMP9 により誘導されるシグナル伝達を阻害しなかった。なお、ソタテルセプトはヒト TGF-β1、TGF-β2 及び TGF-β3 とは結合せず、これらリガンドによる細胞内シグナル伝達も阻害しなかった。

表面プラズモン共鳴法でのソタテルセプトとヒト TGF-β リガンドの結合親和性

リガンド	k_a（$M^{-1}s^{-1}$）	k_d（s^{-1}）	K_D（M）†
アクチビン A	1.12×10^7	4.82×10^{-4}	4.30×10^{-11}
アクチビン B	1.73×10^7	1.87×10^{-4}	1.08×10^{-11}
アクチビン C‡	Transient binding		4.89×10^{-8}
GDF3	2.68×10^6	3.20×10^{-3}	1.19×10^{-9}
GDF5‡	Transient binding		2.96×10^{-8}
GDF7‡	Transient binding		2.30×10^{-8}
GDF8	3.06×10^6	1.19×10^{-3}	3.90×10^{-10}

リガンド	k_a（$M^{-1}s^{-1}$）	k_d（s^{-1}）	K_D（M）†
GDF11	1.26×10^7	8.57×10^{-4}	6.78×10^{-11}
BMP2‡	Transient binding		1.99×10^{-7}
BMP4‡	Transient binding		3.11×10^{-8}
BMP5	9.15×10^6	8.17×10^{-3}	8.93×10^{-10}
BMP6	2.46×10^7	2.76×10^{-2}	1.12×10^{-9}
BMP7	4.98×10^7	2.32×10^{-2}	4.66×10^{-10}
BMP9‡	Transient binding		7.48×10^{-9}
BMP10	5.34×10^7	4.13×10^{-3}	7.74×10^{-11}
BMP15‡	Transient binding		2.30×10^{-7}
InhibinA‡	Transient binding		1.52×10^{-8}

BMP：骨形成タンパク質、GDF：成長分化因子、k_a：結合速度定数、k_d：解離速度定数、K_D：平衡解離定数（結合親和性）、M：molar、s：seconds、TGF-β：形質転換成長因子 β

† K_D：反応速度論解析で得られた k_d/k_a の比

‡ 複合体の結合及び解離が非常に速く（transient binding）、正確な k_a 及び k_d 値を測定できなかったため、平衡状態での K_D 値を steady-state affinity model を用いて算出した。

レポーター遺伝子を導入した細胞培養系でのヒトリガンドによるシグナル伝達に対するソタテルセプトの阻害

リガンド	ソタテルセプトの IC_{50} 値	
	ng/mL	pM
GDF8	630.7	8,080
GDF11	27.4	351.1
アクチビン A	11.2	143.5
アクチビン B	4.4	56.4
BMP6	>20,000	>256,250
BMP9	>10,000	>128,120
BMP10	2,235	28,640

BMP：骨形成タンパク質、GDF：成長分化因子、IC_{50}：50%阻害濃度、M：molar　（n=2）

2）*in vivo* 試験 [18)]

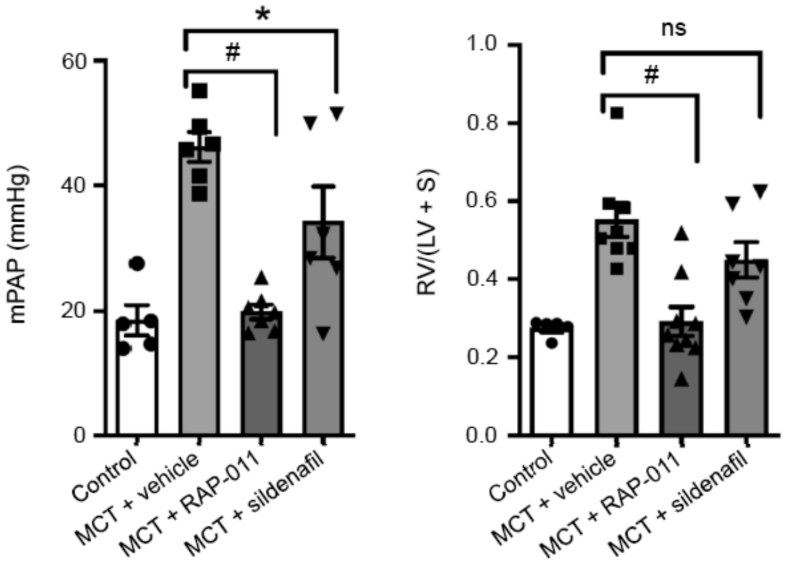
ソタテルセプトのマウスの相同分子である RAP-011 を用いて、*in vivo* 試験を実施した。

RAP-011 はソタテルセプトのヒト免疫グロブリン G1（IgG1）Fc をマウス IgG2a Fc に置換した分子である。RAP-011 は TGF-β ファミリーのリガンドに対してソタテルセプトと類似した結合親和性及び選択性を示した。

①モノクロタリン誘発ラット肺動脈性肺高血圧モデルでの RAP-011 の効果

<u>平均肺動脈圧及び右室肥大に対する作用</u>

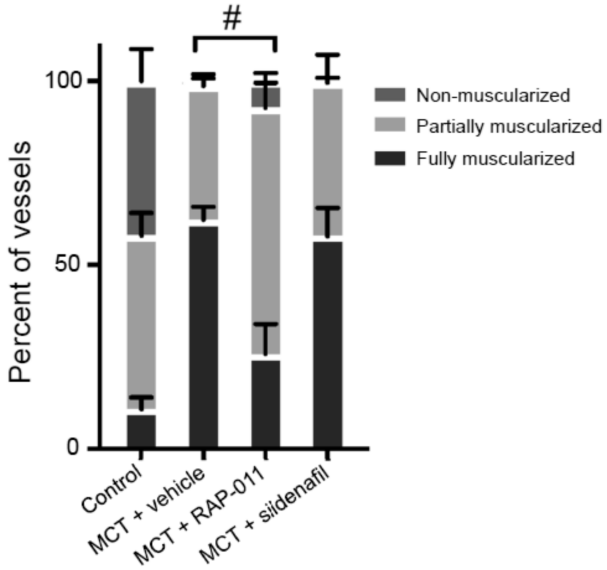
ラットに内皮傷害を誘導するモノクロタリン（40 mg/kg）を単回皮下投与することにより、4 週間以内に肺高血圧症（モノクロタリン誘発ラット PAH モデル、以下モノクロタリンモデル）が誘発される。このモノクロタリンモデルに、媒体、RAP-011（15 mg/kg/回、週 2 回、腹腔内投与）又は血管拡張薬であるシルデナフィル（30 mg/kg/回、1 日 2 回、経口投与）をモノクロタリンの投与 1 日後から 4 週間投与した。RAP-011 は、モノクロタリンモデル（媒体群）で認められた平均肺動脈圧の増加及び右室肥大の進展を抑制した。シルデナフィルは、平均肺動脈圧の増加抑制を示したが、右室肥大の進展を抑制しなかった。また、RAP-011 は、肺血管のリモデリングに対する抑制作用を示した。



モノクロタリン誘発ラット PAH モデルでの平均肺動脈圧及び右室肥大に及ぼす RAP-011 の影響

MCT：モノクロタリン、RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、mmHg：millimeters of mercury、mPAP：平均肺動脈圧、ns：有意差なし

各値は平均値±SEM を示す（n=5～9）。一元配置分散分析後 Sidak の事後検定（mPAP）及び Kruskal-Wallis 検定後 Dunn の事後検定［RV/（LV+S）］により解析した。#：p<0.0001、*：p<0.05



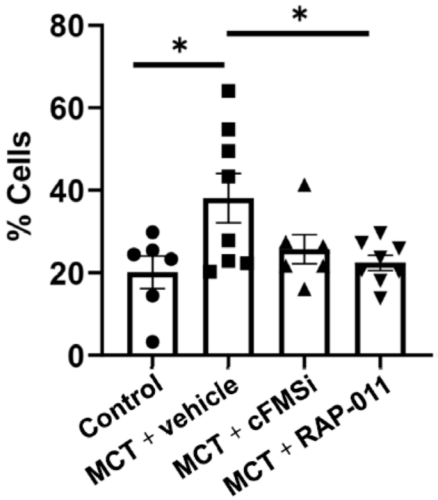
モノクロタリン誘発ラット PAH モデルでの肺血管のリモデリングに及ぼす RAP-011 の影響

MCT：モノクロタリン、RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子

各値は平均値±SEM を示す（n=3～6 で、各検体あたり 30～50 個の血管を計数した）。二元配置分散分析後 Tukey 及び Dunnett の多重比較検定により解析した。#：p<0.0001

<u>抗炎症作用</u>

モノクロタリンモデルにおいて、媒体、RAP-011（5 mg/kg/回、週 2 回、皮下投与）又はコロニー刺激因子 1 阻害薬（GW2580）（80 mg/kg/回、1 日 2 回、経口投与）をモノクロタリン（60 mg/kg、単回皮下投与）の投与日から 4 週間投与した。RAP-011 は、モノクロタリンモデル（媒体群）で認められた肺における CD11b 陽性マクロファージの増加を抑制した。



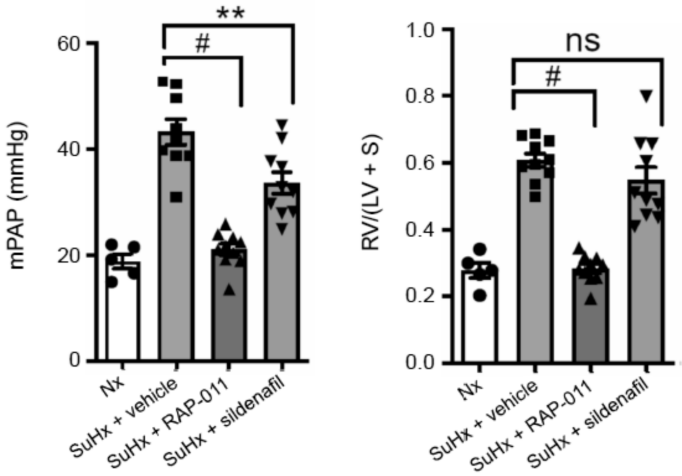
モノクロタリン誘発ラット PAH モデルの肺での CD11b 陽性マクロファージの浸潤に及ぼす RAP-011 の影響

MCT：モノクロタリン、RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、cFMSi：コロニー刺激因子 1 阻害薬（GW2580）

各値は平均値±SEM を示す（n=6～8）。一元配置分散分析後 Tukey の事後検定により解析した。*：p<0.05

②Sugen-hypoxia 誘発ラット肺動脈性肺高血圧モデルでの RAP-011 の効果

ラットに血管内皮増殖因子受容体 1/2 拮抗薬である Sugen5416（200 mg/kg）を単回皮下投与後、常圧低酸素（酸素濃度 10%）条件下で 4 週間飼育することにより肺高血圧症（Sugen-hypoxia 誘発ラット PAH モデル、以下 SuHx モデル）が誘発される。この SuHx モデルに、媒体、RAP-011（10 mg/kg/回、週 2 回、腹腔内投与）又はシルデナフィル（60 mg/kg/回、1 日 2 回、経口投与）を Sugen5416 の投与 1 日後から、4 週間投与した。RAP-011 は、SuHx モデル（媒体群）で認められた平均肺動脈圧の増加及び右室肥大の進展を抑制した。シルデナフィルは、平均肺動脈圧の増加を抑制したが、右室肥大の進展は抑制しなかった。



SuHx 誘発ラット PAH モデルでの平均肺動脈圧及び右室肥大に及ぼす RAP-011 の影響

mPAP：平均肺動脈圧、mmHg：millimeters of mercury、ns：有意差なし、Nx：常圧常酸素、RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、SuHx：Sugen-hypoxia

各値は平均値±SEM を示す（n=5～10）。一元配置分散分析後 Dunnett の事後検定により解析した。

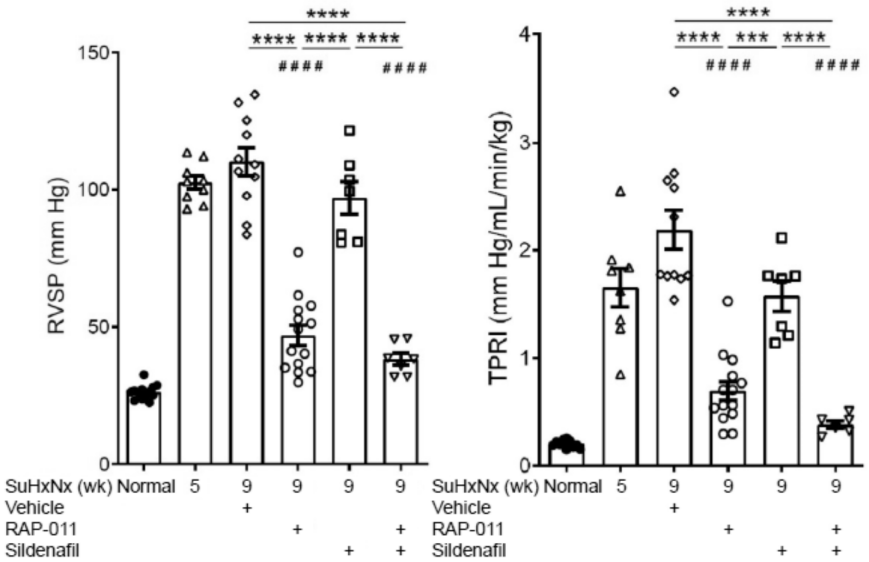
#：p<0.0001、**：p<0.01

③Sugen-hypoxia-normoxia 誘発ラット肺動脈性肺高血圧症モデルでの RAP-011 の治療効果

治療効果

ラットに Sugen5416（20 mg/kg）を単回皮下投与後、常圧低酸素（酸素濃度 10%）条件下で 3 週間、その後常圧常酸素（酸素濃度 21%）条件下でさらに 2 又は 6 週間飼育し、肺高血圧及び右室のリモデリングを呈した Sugen-hypoxia-normoxia（SuHxNx）モデルを作製した。SuHxNx モデルに媒体、RAP-011（2.5 mg/kg/回、週 2 回、皮下投与）又はシルデナフィル（30 mg/kg/回、1 日 2 回、皮下投与）を単独又は併用により Sugen5416 の投与 5 週後から 4 週間投与した。

RAP-011 は、4 週間投与（第 9 週）することにより、SuHxNx モデル（媒体群）で認められた右室収縮期圧及び全肺抵抗係数の増加を有意に抑制したが、シルデナフィルは抑制しなかった。また、RAP-011 は単独投与又はシルデナフィルとの併用投与により、シルデナフィル単独投与と比較して高い改善効果を示した。

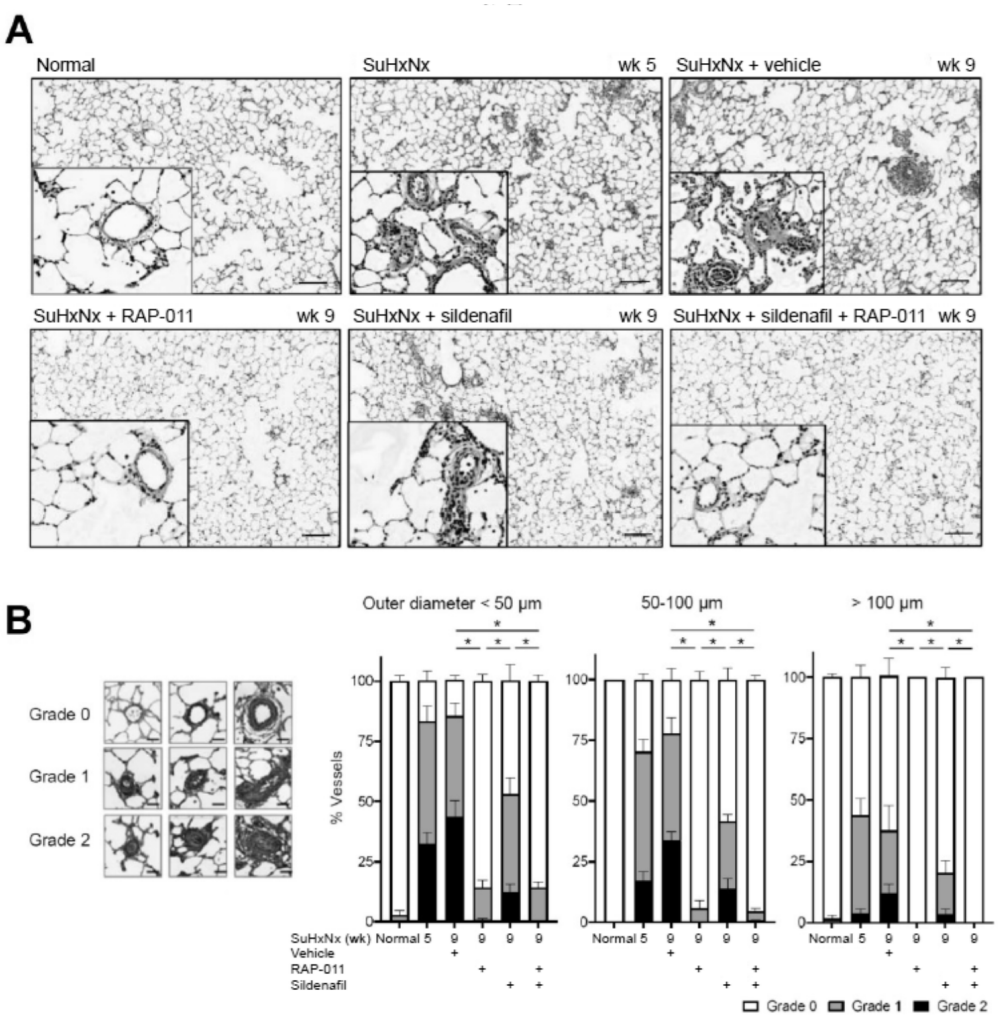


SuHxNx 誘発ラット PAH モデルでの右室収縮期圧及び全肺抵抗係数に及ぼす RAP-011 の影響

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、SuHxNx：Sugen-hypoxia-normoxia、RVSP：右室収縮期圧、mmHg：millimeters of mercury、TPRI：全肺抵抗係数、wk：Week

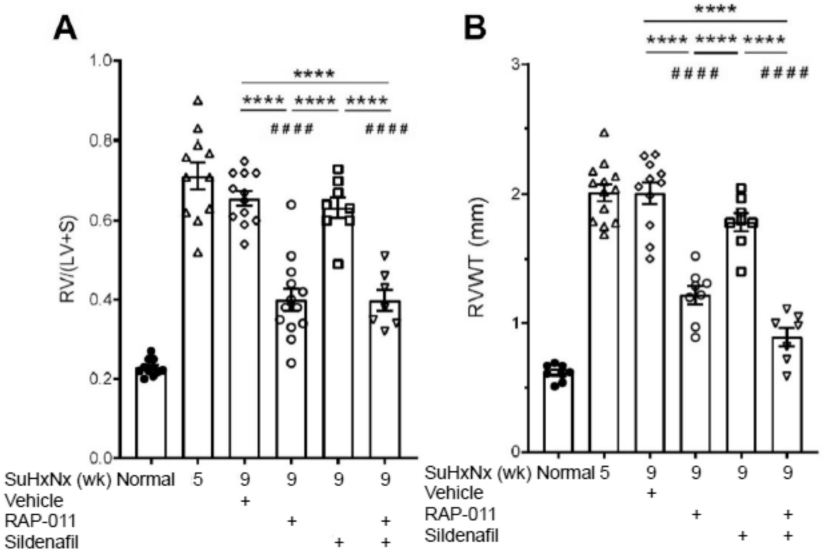
各値は平均値±SEM（n=7～14）。一元配置分散分析後 Tukey の事後検定により解析した。***：p<0.001、****：p< 0.0001、####：第 5 週に比して p<0.0001

SuHxNx モデルでは第 5 週までに肺血管リモデリング及び血管閉塞を有する病変が認められ、第 9 週では重度の血管閉塞の発現頻度が高くなっていた。第 5 週からの RAP-011 投与により、第 9 週までに肺血管リモデリングはほぼ完全に改善した。また、RAP-011 の単独投与又はシルデナフィルとの併用投与により、シルデナフィル単独投与と比較して血管閉塞に対して高い改善効果を示した。



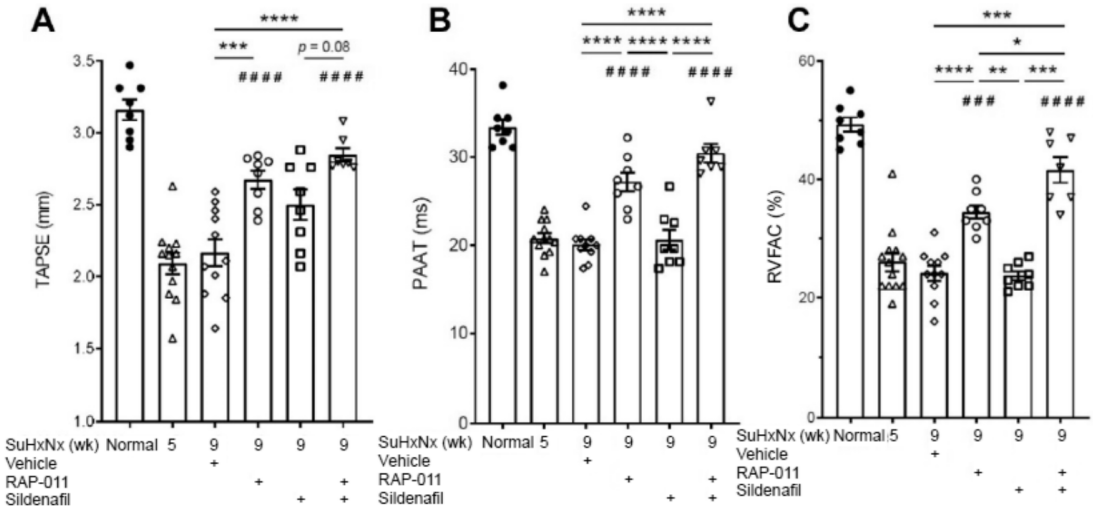
SuHxNx 誘発ラット PAH モデルでの肺血管のリモデリングに及ぼす RAP-011 の影響
RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、SuHxNx：Sugen-hypoxia-normoxia、wk：Week
各値は平均値±SEM を示す（n=4）。一元配置分散分析後 Tukey の事後検定により解析した。*：$p<0.05$

さらに、RAP-011 は、第 5 週からの投与により SuHxNx モデルで認められた右室肥大の進展及び右室壁厚の増加を改善し、他のパラメータ（三尖弁輪収縮期移動距離、肺動脈加速時間及び右室内腔面積変化率の減少、右室機能の低下）に対しても改善作用を示した。また、RAP-011 は、単独投与又はシルデナフィルとの併用投与により、シルデナフィル単独投与と比較して高い改善効果を示した。



SuHxNx 誘発ラット PAH モデルでの右室肥大及び右室壁厚に及ぼす RAP-011 の影響

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、SuHxNx：Sugen-hypoxianormoxia、RVWT：右室壁厚、RVFAC：右室内腔面積変化率、wk：Week



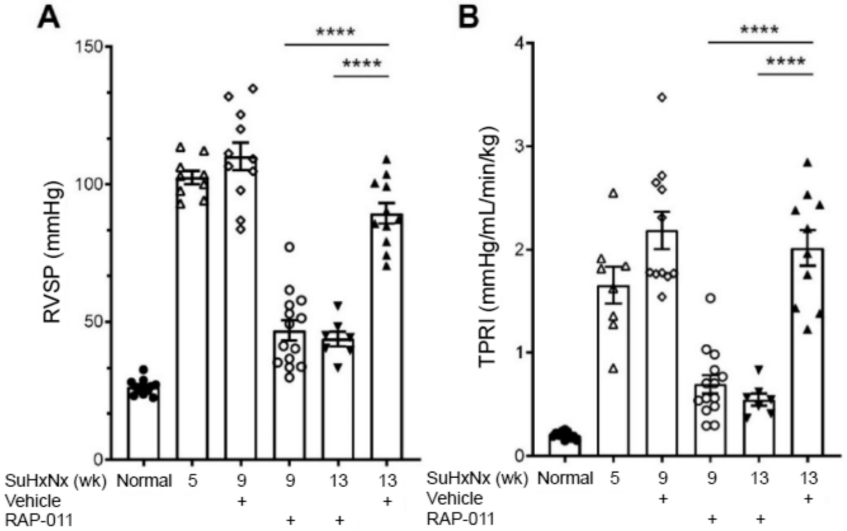
SuHxNx 誘発ラット PAH モデルでの右室機能に及ぼす RAP-011 の影響

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、SuHxNx：Sugen-hypoxia-normoxia、TAPSE：三尖弁輪収縮期移動距離、PAAT：肺動脈加速時間、ms：milliseconds、RVFAC：右室内腔面積変化率、wk：Week

各値は平均値±SEM を示す（n=7～14）。一元配置分散分析後 Tukey の事後検定により解析した。*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001、****：p<0.0001、###：第 5 週に比して p<0.001、####：第 5 週に比して p<0.0001

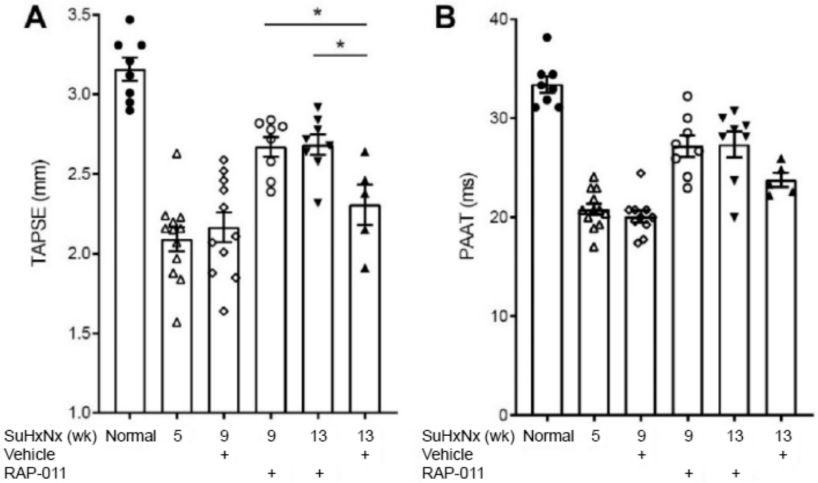
治療効果の持続性

SuHxNx モデルでの心肺機能に及ぼす RAP-011 の治療効果が、投与終了後も持続するかを評価するため、第 5 週から 4 週間の RAP-011 の投与終了後、さらに 4 週間動物を観察した。その結果、RAP-011 は投与終了から 4 週後の第 13 週まで、改善効果の持続又は持続傾向がみられた。



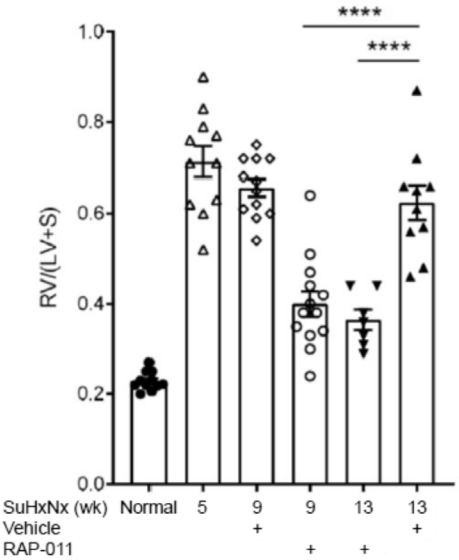
SuHxNx 誘発ラット PAH モデルでの RAP-011 の治療投与終了後の
右室収縮期圧及び全肺抵抗係数に及ぼす効果の持続性

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、SuHxNx：Sugen-hypoxianormoxia、RVSP：右室収縮期圧、mmHg：millimeters of mercury、TPRI：全肺抵抗係数、wk：Week
各値は平均値±SEM（n=7～13）。一元配置分散分析後 Tukey の事後検定により解析した。****：p<0.0001



SuHxNx 誘発ラット PAH モデルでの RAP-011 の治療投与終了後の
右室機能に及ぼす効果の持続性

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、SuHxNx：Sugen-hypoxia-normoxia、TAPSE：三尖弁輪収縮期移動距離、PAAT：肺動脈加速時間、ms：milliseconds、wk：Week
各値は平均値±SEM（n=7～13）。一元配置分散分析後 Tukey の事後検定により解析した。*：p<0.05

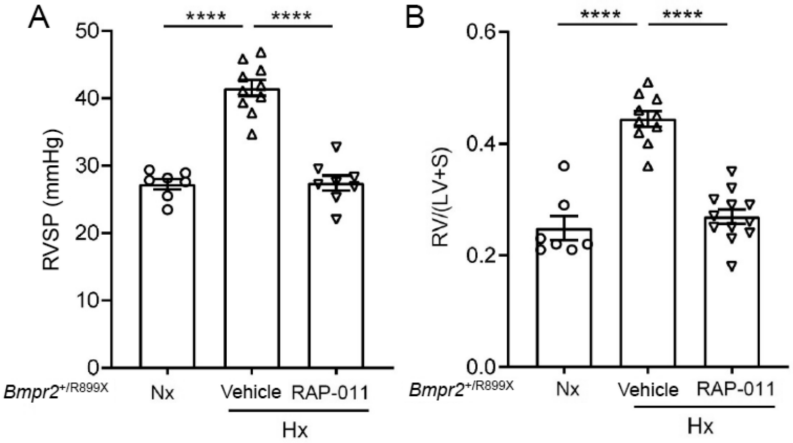


SuHxNx 誘発ラット PAH モデルでの RAP-011 の治療投与終了後の右室肥大に及ぼす効果の持続性

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、SuHxNx：Sugen-hypoxia-normoxia、wk：Week
各値は平均値±SEM を示す（n=7～13）。一元配置分散分析後 Tukey の事後検定により解析した。****：p<0.0001

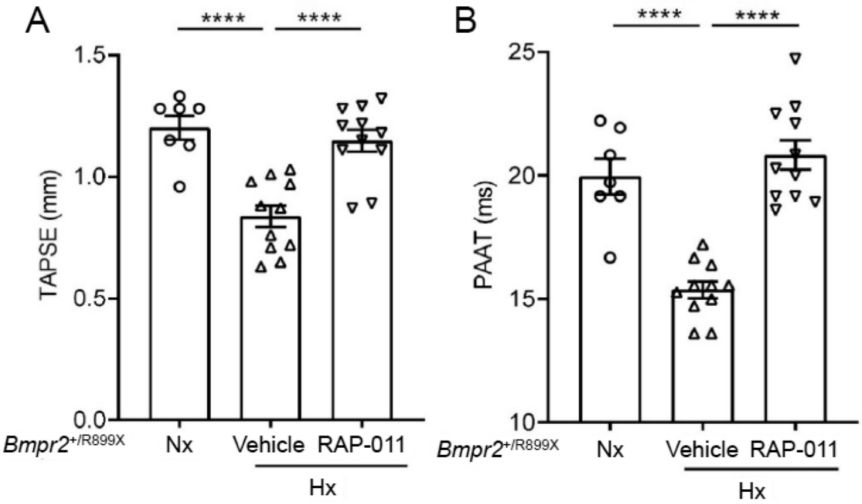
④*Bmpr2* $^{+/R899X}$ マウス肺動脈性肺高血圧症（PAH）モデルでの RAP-011 の効果

Bmpr2 のハプロ不全による遺伝性 PAH モデル（*Bmpr2*$^{+/R899X}$ マウス）を用いて、低酸素（酸素濃度 10%）の曝露開始から、媒体又は RAP-011（10 mg/kg/回、週 2 回、皮下投与）を 5 週間投与した。RAP-011 は、低酸素曝露 *Bmpr2*$^{+/R899X}$ マウス（媒体群）において認められた右室収縮期圧の増加、右室肥大の進展及び右室機能の低下（三尖弁輪収縮期移動距離及び肺動脈加速時間の減少）を抑制した。



Bmpr2$^{+/R899X}$ マウス PAH モデルでの右室収縮期圧及び右室肥大に及ぼす RAP-011 の影響

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、RVSP：右室収縮期圧、Hx：常圧低酸素、mmHg：millimeters of mercury、Nx：常圧常酸素
各値は平均値±SEM を示す（n=7～12）。一元配置分散分析後 Tukey の事後検定により解析した。****：p<0.0001

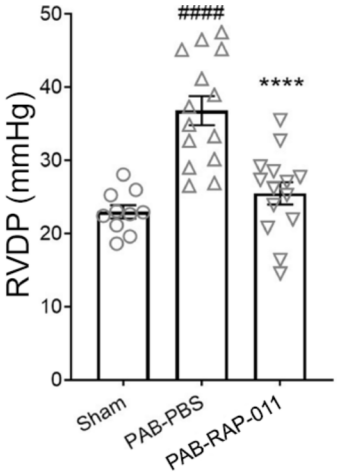


Bmpr2$^{+/R899X}$ マウス PAH モデルでの右室機能に及ぼす RAP-011 の影響

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、TAPSE：三尖弁輪収縮期移動距離、PAAT：肺動脈加速時間、Hx：常圧低酸素、ms：milliseconds、Nx：常圧常酸素
各値は平均値±SEM を示す（n=7～12）。一元配置分散分析後 Tukey の事後検定により解析した。
****：p<0.0001

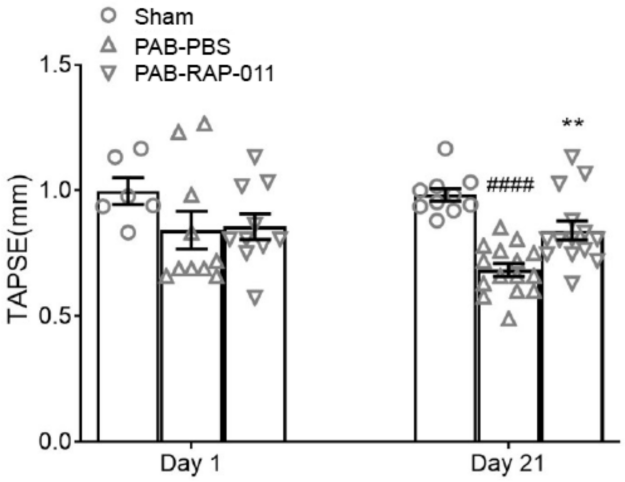
⑤マウス肺動脈絞扼術誘発右心不全モデルでの RAP-011 の効果

肺動脈絞扼術により右室を過負荷したマウス（右心不全モデル）を用いて、媒体又は RAP-011（10 mg/kg/回、週 2 回、皮下投与）を術後 1 日目から 21 日間投与した。RAP-011 は、右心不全モデルで認められた右室最大収縮期圧の増加、三尖弁輪収縮期移動距離の減少及び右室のリモデリング（右室肥大の進展及び右室壁圧の増加）を抑制し、右室のリモデリング及び機能低下に関連する右室のコラーゲン量の増加についても抑制した。



マウス肺動脈絞扼術モデルでの右室最大収縮期圧に及ぼす RAP-011 の影響

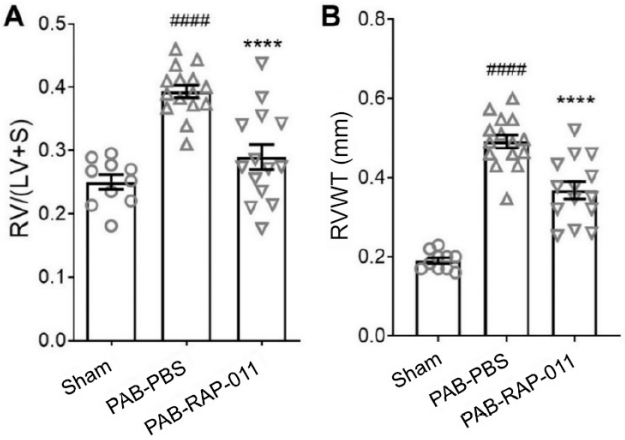
RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、RVDP：右室最大収縮期圧、mmHg：millimeters of mercury、PAB：肺動脈絞扼術、PBS：リン酸緩衝生理食塩液（媒体）
各値は平均値±SEM を示す（n=10～15）。一元配置分散分析後 Dunnett の事後検定により解析した。
####：偽手術群に比して p≤0.0001、****：PBS を投与した PAB 群に比して p≤0.0001



マウス肺動脈絞扼術モデルでの三尖弁輪収縮期移動距離に及ぼす RAP-011 の影響

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、TAPSE：三尖弁輪収縮期移動距離、PAB：肺動脈絞扼術、PBS：リン酸緩衝生理食塩液（媒体）

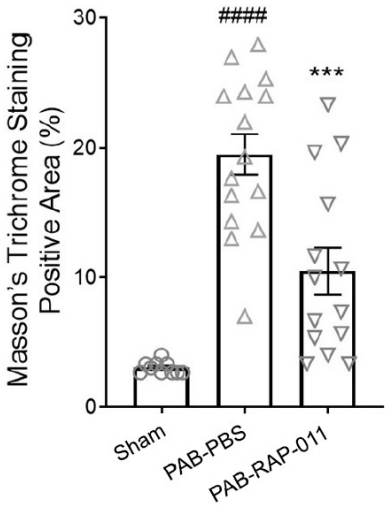
各値は平均値±SEM を示す（n=10～15）。一元配置分散分析後 Dunnett の事後検定により解析した。####：偽手術群に比して p≤0.0001、**：PBS を投与した PAB 群に比して p≤0.01



マウス肺動脈絞扼術モデルでの右室肥大及び右室壁厚に及ぼす RAP-011 の影響

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、PAB：肺動脈絞扼術、PBS：リン酸緩衝生理食塩液（媒体）、RVWT：右室壁厚

各値は平均値±SEM（n=10～15）。一元配置分散分析後 Dunnett の事後検定により解析した。####：偽手術群に比して p≤0.0001、****：PBS を投与した PAB 群に比して p≤0.0001



マウス肺動脈絞扼術モデルの右室でのコラーゲン量に及ぼす RAP-011 の影響

RAP-011：ソタテルセプトのマウス相同分子、PAB：肺動脈絞扼術、PBS：リン酸緩衝生理食塩液（媒体）
各値は平均値±SEM を示す（n=10～15）。一元配置分散分析後 Dunnett の事後検定により解析した。#### ：偽手術群に比して p≤0.0001、*** ：PBS を投与した PAB 群に比して p≤0.001

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅵ．2．(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

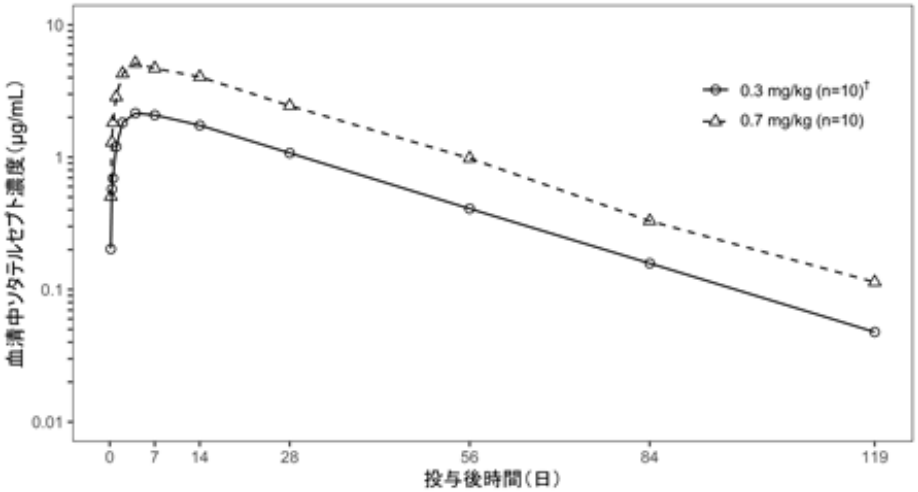
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与

国内第Ⅰ相試験（019 試験）で日本人健康被験者 20 例にソタテルセプト 0.3 又は 0.7 mg/kg を単回皮下投与したとき、血清中のソタテルセプトは投与後 4 日（中央値）で最高濃度に到達し、19.2～21.5 日（幾何平均）の半減期で消失した [8)]。



†：Day19 で 1 例中止したため 0.3 mg/kg 投与群の 28 日以降は 9 例

日本人健康被験者にソタテルセプト 0.3 mg/kg 又は 0.7 mg/kg を単回皮下投与した際の
平均血清中濃度推移

日本人健康被験者にソタテルセプト 0.3 mg/kg 又は 0.7 mg/kg を単回皮下投与した際の
薬物動態パラメータの要約統計量

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

各用量10例

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

2)反復投与

ソタテルセプトの AUC 及び C_{max} は用量比に応じて増加した。3 週間 1 回投与では約 15 週後に定常状態に到達し、AUC に基づく累積係数は約 2.2 であった。

また、国内第Ⅲ相試験（020 試験）において、日本人 PAH 患者にソタテルセプト 0.7 mg/kg を 3 週間に 1 回皮下投与した際の薬物動態パラメータは下表のとおりであった [19]。

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

用量（mg/kg）	$AUC_{0\text{-}21day}$（μg·day/mL）	C_{max}（μg/mL）	C_{min}（μg/mL）
0.7	155（30.6）	8.94（25.6）	5.31（41.4）

46例、幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

（参考）

ソタテルセプトの薬物相互作用試験は実施しなかった。一般に ICH M12 によると、タンパク質製剤で薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は低い。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「Ⅶ. 3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析より、皮下投与時のソタテルセプトの吸収速度定数（ka）は約 0.27／日（変動係数：60.4%）と推定された [20]。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析より、ソタテルセプトのクリアランスは約 0.18 L／日（変動係数：28.3%）と推定された [20]。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析より、ソタテルセプトの中央コンパートメントの分布容積は約 3.6 L（変動係数：24.7%）、末梢コンパートメントの分布容積は約 1.7 L（変動係数：73.3%）と推定された [20]。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析の最終解析データセットには、350 例［健康被験者（009 試験及び 010 試験）及び PAH 患者（001 試験、002 試験及び 003 試験）］から得られた 3,906 ポイントの血清中ソタテルセプト濃度（静脈内投与時及び皮下投与時のデータいずれも解析に含めた）が含まれた。健康被験者及び PAH 患者におけるソタテルセプトの薬物動態は、皮下投与では 1 次吸収過程のある、線形な消失を示す 2-コンパートメントモデルで記述された。

(2) パラメータ変動要因 [21)]

海外第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析により、病態、人種、性別、抗薬物抗体（Anti-drug Antibody：ADA）発現の有無、ベースライン及び経時的な体重、並びにベースラインでの年齢、アルブミン値、eGFR、PAH のバックグラウンド治療及び WHO の機能分類がソタテルセプトの曝露量に及ぼす影響を評価した。

母集団薬物動態解析では、経時的な体重及びベースラインでのアルブミン値がソタテルセプトの曝露量に対する有意な共変量であった。

- 体重の増加によりソタテルセプトのクリアランス及び分布容積は増加したが、体重に基づく本剤の用法及び用量により、体重によらず同程度の曝露量が得られた。
- 母集団薬物動態解析の対象となった海外第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の被験者におけるベースラインでのアルブミン値（中央値：4.5 g/dL、範囲：2.9～5.8 g/dL）は統計的に有意な共変量ではあったが、その影響の程度は臨床的に意味のあるものではなかった。
- 性別、年齢（18～81 歳）、人種、PAH のバックグラウンド治療は、有意な共変量ではなかった。
- eGFR（>30 mL/min/1.73 m^2）についても検討したが、母集団薬物動態モデルにおける有意な共変量ではなかった。なお、重度腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する PAH 患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。しかし、PAH を有しない末期腎不全の被験者では薬物動態に差は認められなかった。PAH を有しない末期腎不全の被験者を対象とした反復投与試験（013 試験）において、0.3 mg/kg を 4 週間間隔で皮下投与した際の初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28d}$ の平均値は、同じ用法及び用量で投与した健康被験者（010 試験）と同程度であった。
- 001 試験及び 002 試験を併合したデータ及び 003 試験で、本剤の投与を受けた評価可能な PAH 患者の 10.4%（13/125）及び 27.0%（44/163）に ADA が発現した。ソタテルセプトに対する ADA は、ソタテルセプト濃度に影響を及ぼさなかった。

日本人の薬物動態パラメータを得るため、日本人健康被験者試験（019 試験）及び PAH 患者試験（020 試験）のデータを加えて母集団薬物動態解析を再度実施した結果、日本人と外国人被験者で薬物動態パラメータは同程度であり、薬物動態に明確な人種差はないことが示唆された。

020 試験で、本剤の投与を受けた評価可能な PAH 患者の 39.1%（18/46）に ADA が発現した。ソタテルセプトに対する ADA は、ソタテルセプト濃度に影響を及ぼさなかった。

4. 吸収

海外第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析より、ソタテルセプト皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 66%と推定された [20)]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

ソタテルセプトはアミノ酸配列に基づき算出したホモ二量体としての分子量が 78 kDa のタンパク質であり、血液脳関門を通過しない。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（ウサギ）[22)]

妊娠ウサギにソタテルセプト 5、15、50 mg/kg を週 1 回 2 週間皮下投与したとき、胎児血清中にソタテルセプトが検出され、胎児血清中濃度は、母動物血清中濃度の 1%～39%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

（ラット）[22)]

妊娠ラットにソタテルセプトを投与した生殖発生毒性試験において、授乳児にソタテルセプトに関連する影響が認められたことから、ソタテルセプトはラット乳汁中に移行することが示唆された。

「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ソタテルセプトは一般的なタンパク分解過程により異化されるため、その他の通常の低分子薬で想定されるような CYP、グルクロン酸転移酵素等を介した代謝経路はソタテルセプトのクリアランスに関与しない。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ソタテルセプトは一般的なタンパク質分解過程によりアミノ酸に異化され、腎臓や胆汁中排泄を介して消失しない。母集団薬物動態解析より、ソタテルセプトの消失半減期の平均値は約 21 日（変動係数：33.8%）と推定された[20)]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

ソタテルセプトは血液透析により除去されない。

「Ⅶ. 10. (1) 腎障害患者」の項参照

10. 特定の背景を有する患者[23)]

（1）腎障害患者（外国人データ）

ソタテルセプトは細胞内での異化作用により代謝・排泄され、未変化体は腎排泄されない。腎機能障害を有する PAH 患者に対する用量調整は不要である。

PAH 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（001 試験、002 試験及び 003 試験）には、正常な腎機能の PAH 患者 97 例、軽度腎機能障害の PAH 患者 143 例及び中等度腎機能障害の PAH 患者 46 例が含まれた。母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度腎機能障害（eGFR：30～89 mL/min/1.73 m^2）を有する PAH 患者の定常状態におけるソタテルセプトの AUC は、正常な腎機能（eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上）を有する患者と類似していると予測された。

重度腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する PAH 患者における臨床試験は実施していないが、末期腎障害者（PAH を有さない）と正常な腎機能を有する健康被験者のソタテルセプトの薬物動態は同様であった（013 試験、010 試験）。

なお、ソタテルセプトは血液透析により除去されない。

（2）肝障害患者

Child-Pugh 分類 A～C の肝機能障害を有する PAH 患者における臨床試験は実施していない。

ソタテルセプトは細胞内での異化作用により代謝され、その代謝は肝障害の影響を受けない（肝薬物代謝酵素やトランスポーターの影響を受けない）と考えられる。

11. その他

ソタテルセプトの曝露量と有効性評価項目である 6MWD、PVR 及び NT-proBNP との関係を評価するために E-R 解析を実施した。また、ソタテルセプトの曝露量と安全性評価項目であるヘモグロビン値との関係を評価するために PK/PD 解析を実施した。6MWD、PVR 及び NT-proBNP に対して曝露－反応関係が認められ、0.7 mg/kg、3 週間間隔投与時のソタテルセプトの曝露量付近で最大効果に近づくと予測された。

同様に、ヘモグロビン値についても PK/PD 関係が認められ、0.7 mg/kg、3 週間間隔投与時のソタテルセプトの曝露量付近でヘモグロビン値の上昇の最大反応に近づくと予測された。これらの結果は、本剤の用法・用量である 0.7 mg/kg、3 週間間隔投与を支持するものであった。

E-R 又は PK/PD 関係に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす内因性及び外因性要因は認められなかった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 本剤の投与開始前の血小板数が 50,000/mm^3 未満の患者［9.1.2 参照］

（解説）　　＊（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与後に過敏症を起こす可能性があるため設定した。

2.2 本剤の投与開始前の血小板数が 50,000/mm^3 未満の患者では出血のリスクが高いため設定した。なお、国内外で実施された臨床試験では血小板数が 50,000/mm^3 未満の場合を除外基準としていた。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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

（解説）　　＊（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 本剤投与によるヘモグロビン増加及び血小板減少症が認められているため、本剤投与中は定期的にヘモグロビン値及び血小板数を確認する必要があるため設定した。

8.2 本剤投与後に原因不明の低酸素症の発現や悪化が認められた場合には、肺内右左シャントの可能性も考慮する必要があるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 赤血球増加症の患者では、血栓塞栓又は過粘稠度症候群のリスクを高めるおそれがあることから設定した。

9.1.2 血小板凝集抑制作用を有する薬剤若しくは抗凝固薬を投与している患者又は血小板数が低値の患者（投与開始前の血小板数が 50,000/mm³ 未満の患者を除く）では、出血のリスクが高まるおそれがあるため設定した。
出血の兆候及び症状について患者に説明するとともに、重篤な出血があらわれた場合は、出血の程度を評価し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

（解説）

腎機能障害者における薬物動態試験は実施していない。
なお、本剤は血液透析により体内から除去されない（「Ⅶ. 10. (1) 腎障害患者」の項参照）。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

（解説）

肝機能障害（Child-Pugh 分類 A～C）のある患者を対象とした臨床試験は実施していない（「Ⅶ. 10. (2) 肝障害患者」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。生殖可能な年齢の患者には、本剤投与による受胎能への潜在的リスクについて説明すること。動物実験において、雌ラットでは、ヒトの 9 倍以上の曝露量で妊娠率が低下し、着床前後の胚損失率の増加及び同腹児数の減少がみられた。また、21 倍の曝露量では、性周期の延長がみられた。［9.5 参照］

（解説）

妊婦に本剤を投与した臨床データはないが、動物実験での胎児毒性が観察されたことから避妊の必要性について注意喚起するため設定した。また、避妊期間は本剤の半減期（約 21 日）に基づき最終投与後 4 ヵ月間を設定した。妊娠する可能性のある女性に対して、本剤投与開始前に妊娠検査を実施することが望ましい。
また、動物実験（ラット）で、雌の妊娠率の低下及び胚損失率の増加がみられたため生殖可能な年齢の患者に潜在的リスクを説明するため設定した（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(5) 妊婦

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

（解説）
妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないこと、動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性が観察されたことから設定した（「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

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

（解説）
授乳婦への投与経験はないが、動物実験では本剤を授乳期間中に投与したラットの児で体重減少及び性成熟の遅延がみられ、本剤の乳汁移行が示唆されたことから設定した。

(7) 小児等

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

（解説）
小児における有効性及び安全性は確立していない。小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。
動物実験（幼若ラット）で成熟ラットと比較して毒性の増強が認められたため記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）
本剤の副作用に共通する注意事項として設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 出血（頻度不明）
後腹膜血腫、胃腸出血等の重篤な出血があらわれることがある。［9.1.2、15.1.1 参照］
11.1.2 血小板減少症（4.3%）、血小板数減少（1.0%）
11.1.3 ヘモグロビン増加（9.1%）、赤血球増加症（1.4%）、ヘマトクリット増加（0.5%）
［9.1.1 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応
海外第Ⅲ相試験（003 試験）及び国内第Ⅲ相試験（020 試験）において認められ、特に注意が必要な副作用を設定した。
発現割合は、003 試験及び 020 試験の併合データに基づき記載した。003 試験は試験終了時、020 試験は、有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時の集積データを用いた。累積投与期間における本剤曝露期間の中央値は、003 試験では 313.0 日、020 試験では 228.5 日であった。
なお、出血に関しては後腹膜血腫、胃腸出血等が上記試験以外で認められたため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

（解説）
003 試験及び 020 試験の併合データに基づき 3%以上の副作用を記載し、3%未満の副作用については医学的に重要と判断した副作用を記載した。003 試験は試験終了時、020 試験データは、有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時の集積データを用いた。なお、肺内右左シャントは、上記試験以外で認められたため頻度不明とした。

◆副作用発現頻度一覧表

	003試験 プラセボ群		003試験 本剤群		020試験 本剤群		003試験＋020試験 本剤群	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象症例数	160		163		46		209	
副作用発現例数	45	(28.1)	83	(50.9)	29	(63.0)	112	(53.6)
副作用の種類								
血液およびリンパ系障害	**4**	**(2.5)**	**13**	**(8.0)**	**1**	**(2.2)**	**14**	**(6.7)**
貧血	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
白血球減少症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	2	(1.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
赤血球増加症	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.4)
血小板減少症	2	(1.3)	8	(4.9)	1	(2.2)	9	(4.3)
心臓障害	**1**	**(0.6)**	**3**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.4)**
心房粗動	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
動悸	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
心室性期外収縮	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	**1**	**(0.6)**	**2**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.0)**
耳鳴	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.0)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.4)**
結膜血管障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
複視	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
眼瞼紅斑	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
眼刺激	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
眼部腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
マイボーム腺機能不全	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
眼窩周囲腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
眼瞼腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
胃腸障害	**14**	**(8.8)**	**18**	**(11.0)**	**2**	**(4.3)**	**20**	**(9.6)**
腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
下痢	4	(2.5)	8	(4.9)	0	(0.0)	8	(3.8)
口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
消化不良	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸管血管異形成	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
歯肉出血	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(2.2)	3	(1.4)
悪心	10	(6.3)	6	(3.7)	0	(0.0)	6	(2.9)
嘔吐	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

	003試験 プラセボ群		003試験 本剤群		020試験 本剤群		003試験＋020試験 本剤群	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象症例数	160		163		46		209	
副作用発現例数	45	(28.1)	83	(50.9)	29	(63.0)	112	(53.6)
副作用の種類								
一般・全身障害および投与部位の状態	**14**	**(8.8)**	**24**	**(14.7)**	**5**	**(10.9)**	**29**	**(13.9)**
適用部位血腫	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
適用部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
無力症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
悪寒	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.0)
疲労	5	(3.1)	5	(3.1)	0	(0.0)	5	(2.4)
熱感	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
注射部位紅斑	0	(0.0)	4	(2.5)	2	(4.3)	6	(2.9)
注射部位疼痛	9	(5.6)	10	(6.1)	0	(0.0)	10	(4.8)
注射部位そう痒感	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.0)
注射部位発疹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
注射部位反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
注射部位腫脹	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
注射部位熱感	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	2	(1.0)
粘膜乾燥	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
穿刺部位血腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
免疫系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**
サルコイドーシス	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	**2**	**(1.3)**	**3**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.4)**
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
せつ	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
インフルエンザ	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位感染	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
下気道感染	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
食道カンジダ症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**(1.9)**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**
挫傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
過量投与	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ワクチン接種合併症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

	003試験 プラセボ群		003試験 本剤群		020試験 本剤群		003試験＋020試験 本剤群	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象症例数	160		163		46		209	
副作用発現例数	45	(28.1)	83	(50.9)	29	(63.0)	112	(53.6)
副作用の種類								
臨床検査	**3**	**(1.9)**	**11**	**(6.7)**	**10**	**(21.7)**	**21**	**(10.0)**
体温上昇	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
好酸球数増加	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
ヘマトクリット増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
ヘモグロビン増加	0	(0.0)	9	(5.5)	10	(21.7)	19	(9.1)
心拍数増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(2.2)	2	(1.0)
代謝および栄養障害	**2**	**(1.3)**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(2.2)**	**2**	**(1.0)**
食欲減退	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(2.2)	2	(1.0)
低ナトリウム血症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3**	**(1.9)**	**6**	**(3.7)**	**1**	**(2.2)**	**7**	**(3.3)**
関節痛	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.0)
背部痛	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.0)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
筋肉痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(2.2)	2	(1.0)
顎痛	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.0)**
血管腫	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
白赤芽球症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
骨髄異形成症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
神経系障害	**12**	**(7.5)**	**19**	**(11.7)**	**7**	**(15.2)**	**26**	**(12.4)**
灼熱感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.6)	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.4)
頭痛	12	(7.5)	17	(10.4)	7	(15.2)	24	(11.5)
感覚鈍麻	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
緊張性頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**
不安	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
腎および尿路障害	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
夜間頻尿	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.4)**
無月経	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
腟血腫	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
腟出血	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
腟病変	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)

	003試験 プラセボ群		003試験 本剤群		020試験 本剤群		003試験＋020試験 本剤群	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象症例数	160		163		46		209	
副作用発現例数	45	(28.1)	83	(50.9)	29	(63.0)	112	(53.6)
副作用の種類								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5**	**(3.1)**	**17**	**(10.4)**	**9**	**(19.6)**	**26**	**(12.4)**
呼吸困難	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	1	(0.6)	15	(9.2)	9	(19.6)	24	(11.5)
喀血	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
鼻閉	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
口腔咽頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**9**	**(5.6)**	**32**	**(19.6)**	**3**	**(6.5)**	**35**	**(16.7)**
紅斑	1	(0.6)	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.4)
硬化性苔癬	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
斑	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
手掌紅斑	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.0)
点状出血	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
そう痒症	2	(1.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
発疹	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.0)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
斑状皮疹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚病変	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
毛細血管拡張症	4	(2.5)	25	(15.3)	3	(6.5)	28	(13.4)
蕁麻疹	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
血管障害	**4**	**(2.5)**	**6**	**(3.7)**	**1**	**(2.2)**	**7**	**(3.3)**
顎筋跛行	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
潮紅	3	(1.9)	3	(1.8)	1	(2.2)	4	(1.9)
ほてり	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
リンパ浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA version 27.0
003試験：PAH患者（WHO機能分類 Ⅱ度又はⅢ度）を対象とした海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照、無作為化、二重盲検）試験終了時までの累積投与期間における治験薬の曝露期間の中央値は、本剤群では313.0日、プラセボ群では273.0日であった。
020試験：PAH患者（WHO機能分類 Ⅰ度～Ⅳ度）を対象とした国内第Ⅲ相試験（非無作為化、非対照、非盲検）有効性の主要な解析のためのデータカットオフ時までの累積投与期間における治験薬の曝露期間の中央値は、228.5日であった。
同一症例に同一副作用（PT）が複数回発現した場合、これらを1例1件として集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

13.1 本剤は血液透析により体内から除去されないことを記載して注意喚起するため設定した。
過量投与時にはヘモグロビン増加及び血圧上昇があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
＜参考＞
海外臨床薬理試験（010 試験）では健康被験者に本剤 1 mg/kg の反復投与により高血圧を伴うヘモグロビン増加が認められており、瀉血により回復したと報告されている（Ⅴ．5．(2) 1) ③反復投与：海外第 I 相試験（010 試験））。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 冷蔵庫からバイアルを取り出し、約 15 分間放置して室温に戻してから調製すること。
14.1.2 本剤の性状が白色の塊又は粉末であるかを確認し、異常を認めた場合は使用しないこと。
14.1.3 注射用水で本剤を溶解する。45 mg の場合、1 バイアル当たり 1.0 mL の注射用水を注入する。60 mg の場合、1 バイアル当たり 1.3 mL の注射用水を注入する。最終濃度は 50 mg/mL となる。

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

14.1.4 バイアルは緩やかに渦を描くように回して本剤を溶解する。振盪したり激しく撹拌したりしないこと。
14.1.5 気泡が消失するまでバイアルを最大 3 分間放置する。バイアルの縁の周りに発生したわずかな泡沫（小さな気泡）は問題がない。
14.1.6 溶解後の液は大きな気泡がなく、澄明～乳白光を呈する、無色～微黄褐色であり、塊や粉末がないことを目視で確認すること。
14.1.7 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。すぐに使用できない場合は室温で保管し、4 時間以上経過したものは廃棄すること。
14.2 薬剤投与時の注意
注射部位は、腹部（臍から 5 cm 以上離すこと）、大腿上部、又は上腕部とし、瘢痕、圧痛又は挫傷のある部位を避けること。投与ごとに注射部位を変更して皮下注射する。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

14.1 本剤は用時溶解の注射剤であり、本剤の凍結乾燥粉末が完全に溶解され、適切に調製及び投与されるように、調製法や手順の注意について記載した。なお、一般的な注意事項として、本剤及び溶解後の液の外観に異常を認める場合には使用しないこととした。
また、各バイアルの溶解時の最終濃度及び採取可能液量を記載した。
14.2 投与時に用いる注射部位及び注意点について記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

15.1.1 003 試験において、本剤群ではプラセボ群より高い発現割合で重篤な出血関連の有害事象がみられたため、発現状況及び患者情報を記載した。

15.1.2 003 試験及び 020 試験での 24 週間の治療期間における免疫原性の結果及び臨床的な影響を記載した。

15.1.3 海外第Ⅲ相非盲検長期追跡調査試験（004 試験）及び海外製造販売後において、低酸素症が発現し、肺内右左シャントが確認された本剤投与例が報告されていることから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

15.2.1 動物実験（ラット及びサル）で認められた毒性所見を記載した。

15.2.2 動物実験（雄ラット）で生殖器への影響及び回復性のある受胎能の低下が認められたため記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [24]

評価項目	動物／細胞（性別／例数）	投与量／濃度	投与経路	試験成績
hERG 試験	HEK293 細胞（n＝3）	0、300、600、1000 μg/mL	*in vitro*	IC_{50} 値は 1000 μg/mL を上回ると推定された。
神経学的検査、体温、呼吸数、心電図、血圧測定	サル†（雌雄／各群 4～6）	0、1、2.6、10 mg/kg	皮下	ソタテルセプトと関連する変化は認められなかった。

†：サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験において、安全性薬理の評価項目（神経学的検査、体温、呼吸数、心電図及び血圧測定）として実施した。

(3) その他の薬理試験 [25]

赤血球分化因子として報告されているアクチビンは、赤血球の分化の後期に作用することが知られていることから、雄マウスに RAP-011（ソタテルセプトのマウス相同分子）を投与し、赤血球造血に及ぼす影響を評価した結果、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット及びエリスロポエチンタンパク質の増加が認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [26]

雌ラット（各群 14 匹）にソタテルセプト 10 及び 30 mg/kg を単回静脈内投与した結果、被験物質と関連する剖検所見又は器官重量の変化は認められなかった。試験 28 日目に、副腎の鉱質沈着を伴う中等度の皮質壊死が 10 及び 30 mg/kg においてそれぞれ 1/7 匹及び 3/7 匹に認められた。本試験において、無影響量（No Observed Effect Level：NOEL）は得られなかった。

単回投与後の毒性は、ラットを用いた反復皮下投与又は静脈内投与毒性試験及びサルを用いた反復皮下投与又は静脈内投与毒性試験で評価可能である。反復投与毒性試験において、単回皮下投与又は静脈内投与後に、投与に関連する死亡は認められなかった [27]。

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
ラット（雌雄）	皮下投与	>30
	静脈内投与	>30
サル（雌雄）	皮下投与	>50
	静脈内投与	>30

(2) 反復投与毒性試験 [27)]

動物種 （性／例数）	投与期間 （投与頻度） 投与経路	投与量 （mg/kg）	無毒性量 （mg/kg）	主な所見
ラット （雌雄／各群 15 匹）	4 週間 （週 1 回） 静脈内	0、1、 10、30	<1 （週 1 回）	被験物質との関連が不明な計画外の死亡が 2 匹（10 及び 30 mg/kg の雄各 1 匹） 1 mg/kg 以上：副腎重量の増加、並びに肥大／変色及び病巣の剖検所見と関連する皮質及び髄質の壊死（雌） 10 mg/kg 以上：精子肉芽腫及び精巣の変性（精細管の拡張、精細管内の精子細胞数減少、多核巨細胞、ときに精巣重量の増加と関連）、精子パラメータの変化（精子運動性の低下・精子断片化の増加） 30 mg/kg：精子パラメータの変化（精子数の減少）
ラット （雌雄／各群 15 匹）	3 ヵ月間 （週 1 回） 皮下	0、0.3、 3、30	3 （週 1 回）	30 mg/kg[†]：血中尿素窒素（BUN）の軽微な増加、軽微から中等度の精子形成低下[‡]、精巣に軽度な片側性かつ多巣性の萎縮[‡]、副腎皮質における軽度の限局性又はびまん性のうっ血、副腎皮質の多巣性の鉱質沈着、副腎重量の増加、軽微な膜性又は膜性増殖性糸球体腎炎及び軽微から軽度の好塩基性尿細管の増加、尿細管の拡張、間質の線維化あるいは単核炎症性細胞浸潤を伴う軽度／軽微な尿細管の変性／萎縮が腎臓近傍の体液貯留、腎臓重量の減少に関連
サル （雌雄／各群 5 匹）	4 週間 （週 1 回） 静脈内投与	0、1、 10、30	≥30 （週 1 回）	有害な所見は認められなかった。
サル （雌雄／各群 4～6 匹）	3 ヵ月間 （2 週間間隔） 皮下	0、10、 30、50	30 （2 週間間隔）	30 mg/kg 以上：腎臓の変化[§]（軽度から中等度の糸球体における多巣性又はびまん性の膜性増殖性細胞過形成） 50 mg/kg：腎臓の変化による二次的な尿細管の変化（皮髄の線維化、単核細胞浸潤、好塩基性尿細管の増加、尿細管の拡張）
サル （雌雄／各群 6 匹）	27 週間 （2 週間間隔） 皮下	0、10、 30、50	<10 （2 週間間隔）	被験物質と関連する計画外の死亡（30 mg/kg の雌 2 匹）[‖] 10 mg/kg 以上：尿細管間質性腎炎（軽微からやや重度）[¶]、腎臓の変色、胸腺リンパ球の枯渇（軽微から中等度） 30 mg/kg 以上：脈絡叢（脳）の変化（泡沫状マクロファージ浸潤）[#]、糸球体腎炎（軽微から中等度の膜性増殖性細胞過形成） 50 mg/kg：クレアチニン・BUN の増加（雌、軽度）、腎臓重量の増加、胸腺重量の減少[††]

動物種 （性／例数）	投与期間 （投与頻度） 投与経路	投与量 （mg/kg）	無毒性量 （mg/kg）	主な所見
サル （雌雄／各群 4～6 匹）	9 ヵ月間 （2 週間間隔又は 4 週間間隔） 皮下	0、1、2.6、10（4 週間間隔）、10（2 週間間隔）	1 （4 週間間隔）	2.6 mg/kg（4 週間間隔）以上：BUN・クレアチニンの増加（軽微から軽度）、尿蛋白の増加（軽微）、腎臓の変化（間質の炎症、小型の糸球体係蹄の増加）、脈絡叢（脳）の変化（泡沫状マクロファージ浸潤）‡‡、脾濾胞胚中心の大きさ及び数の減少（軽度から中等度、リンパ球の枯渇）、肝臓の単核細胞浸潤の増加（軽微） 10 mg/kg（4 週間間隔）以上：尿潜血の増加（軽微）、腎臓の変化（軽微から軽度の膜性増殖性糸球体症、軽微な皮髄境界部の基質沈着、腎臓の肥大・変色・皮質表面の不整）、脾臓重量の減少 10 mg/kg（2 週間間隔）：体重増加量の減少、腎臓重量の増加（雄）、脈絡叢（脳）の変化（泡沫状マクロファージ浸潤）§§、膜性増殖性糸球体症§§

†：回復期間後の剖検所見は、30 mg/kg でみられた精巣の無精子症のみであった
‡：ヒト及びラットの精巣輸出管には解剖学的な相違があることから、精巣輸出管/精巣毒性はヒトで認められる可能性は低いと考えられた
§：回復傾向あり
‖：円背位、削痩、接触時の冷感、自発運動の低下、被毛粗剛、重度の摂餌低下、脱水、BUN 及びクレアチニンの中等度からやや重度の増加（背景対照値との比較）、腎臓の黄褐色化、尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎、胸腺リンパ球の枯渇、心筋壊死、膵臓の炎症、並びに副腎の赤色化がみられた
¶：発現頻度及び程度は用量依存的に増加
#：本所見は有害ではないと判断されている
††：胸腺でのリンパ球の枯渇と関連
‡‡：サル IgG、IgM あるいは C3 の沈着と関連。有害ではないと評価
§§：10 mg/kg（4 週間間隔）と比較して発現頻度及び程度が増加

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

（参考）

ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」によると、バイオテクノロジー応用医薬品に関する遺伝毒性試験は必要とされないため、ソタテルセプトの *in vivo* 及び *in vitro* 遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

（参考）

ソタテルセプトのがん原性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、ソタテルセプトのがん原性については特定の証拠の重み付け（weight of evidence：WOE）に基づくリスク評価を実施した。

ソタテルセプトの非臨床プロファイル及び文献データは、本生物学的分子が遺伝毒性を示さず、PAH の動物モデルにおいて増殖抑制活性及び線維化抑制作用を示し、ホルモンに悪影響を及ぼさず、動物で免疫毒性、過形成又は腫瘍発生を誘発しないこと、またソタテルセプトのリガンドの結合に係わる受容体がヒトにおけるがん原性と直接的に関連しないことを示している。本 WOE に基づき、ソタテルセプトのがん原性リスクは低いと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験 [28)]

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

雄ラット（各群 30 匹）に、ソタテルセプト 0.3、3 及び 30 mg/kg を無処置雌ラットとの同居 10 週間前から同居 3 週間後まで週 1 回（計 13 回）で皮下投与し、雄受胎能について評価した。
全投与量において、精巣上体管腔内の精子密度の減少、精巣輸出管における精子肉芽腫、精子うっ滞、線維化、鉱質沈着あるいは混合性細胞浸潤、及び精細管の変性／萎縮が認められ、30 mg/kg では精細管あるいは精巣網の拡張もみられた。精巣及び精巣上体に対する影響は、精巣輸出管レベルでの流出路閉塞による二次的なものと考えられたが、ヒト及びラットの精巣輸出管には解剖学的な相違があることから、精巣輸出管／精巣毒性はヒトで認められる可能性は低いと考えられた。全投与量において、回復期間終了時にも前述のいくつかの所見が認められた。30 mg/kg/週では精巣上体尾部における精子密度の減少、並びに受胎率及び妊孕率の低下が認められたが、回復期間終了時には認められなかった。3 mg/kg/週以下の用量では、精巣輸出管及び精巣の所見に随伴する生殖機能障害は認められなかった。よって、30 mg/kg/週で認められた生殖機能所見のみが有害であると考えられ、生殖に対する無毒性量は 3 mg/kg/週であった。

雌ラット（各群 25 匹）に、ソタテルセプト 5、15 及び 50 mg/kg を無処置雄ラットとの交配及び同居の 2 週間前から妊娠 7 日目まで週 1 回（最大計 5 回）で皮下投与し、雌受胎能について評価した。
15 mg/kg/週以上の用量において、受胎率及び妊孕率の低下、妊娠率の低下、生存胚数の減少、着床前及び着床後胚損失率の上昇（完全吸収胚の発現頻度の増加を含む）、同腹児数の減少、子宮頚部を含む妊娠子宮重量の減少が認められた。50 mg/kg/週では、性周期の延長及び交尾率の低下が認められた。以上の結果から、雌受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 5 mg/kg/週であった。

2）胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

妊娠ラット（各群 28 匹）に、ソタテルセプト 5、15、50 mg/kg を妊娠 6 日目及び 13 日目（計 2 回）に皮下投与し、胚・胎児発生について評価した。
いずれの用量においても、ソタテルセプトと関連する母動物の体重又は体重増加量の変化は認められなかった。15 mg/kg 以上の用量で胎児体重の減少及び骨化遅延が認められ、50 mg/kg では関連する複数の変異の出現頻度の上昇（関連する有意な胸椎数の増加及び腰椎数の減少を伴う過剰肋骨）を反映した骨化点数の有意な変化が認められた。また、50 mg/kg では、着床後胚損失率の上昇、生存同腹児数の減少、後期胎児死亡率の上昇が認められた。以上の結果から、母動物に対する無毒性量は 50 mg/kg、発生に対する無毒性量は 5 mg/kg であった。

妊娠ウサギ（各群 23 匹）に、ソタテルセプト 0.5、1.5、5 mg/kg を妊娠 7 日目及び 14 日目（計 2 回）に皮下投与した。1.5 mg/kg 以上の用量において、胎児体重（雄、雌及び雌雄合算）の減少が認められ、5 mg/kg における骨化点数（中手骨、前肢指骨、後肢指骨）の減少と関連した。5 mg/kg では、着床後胚損失率の上昇に伴った生存胎児数の減少が認められた。以上の結果から、母動物に対する無毒性量は 5 mg/kg、発生に対する無毒性量は 0.5 mg/kg であった。

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（ラット）

妊娠ラット（各群 22 匹）に、ソタテルセプト 1.5 及び 5 mg/kg を妊娠 6 日目及び 13 日目に、又は 1.5、5 及び 10 mg/kg を授乳 1 日目、8 日目及び 15 日目に皮下投与し、母体機能及び出生児の発生について評価した。
妊娠又は授乳ラットにソタテルセプトを投与した際、母動物における忍容性は最高用量まで概して良好であった。また、妊娠期に投与した母動物の胎児に対する有害な影響はみられず、出生児（F_1 動物）にも影響はみられなかった。

授乳期に 5 mg/kg 以上の用量を投与した母動物の出生児（F_1 動物）では、離乳前から離乳後まで継続して体重及び体重増加量の減少が認められ、成熟後も体重が減少し、性成熟の遅延が認められた。F_1 世代では、5 mg/kg 以上の授乳期投与群の雄で平均包皮分離日数の増加、10 mg/kg の授乳期投与群の雌で平均膣開口日数の増加が認められた。また、母動物への投与時期にかかわらず、いずれの用量においても F_1 動物の雌雄生殖機能に対する影響は認められなかった。以上の結果から、妊娠期又は授乳期にソタテルセプトを投与したときの母動物に対する無毒性量は、それぞれ 5 mg/kg 又は 10 mg/kg であった。妊娠期又は授乳期の妊娠ラットにソタテルセプトを投与したときの F_1 出生児における生存及び成長に対する無毒性量は、それぞれ 5 mg/kg、1.5 mg/kg であった。

4）出生児（幼若動物）への投与あるいは更なる評価を実施した試験

幼若ラット（雌雄、各群 74 匹）に、ソタテルセプト 1、3、10 mg/kg を生後 7 日目から 91 日目まで週 1 回で 13 週間皮下投与し、発育及び発達、神経行動学的発達、免疫応答能並びに生殖機能について評価した。全用量群でソタテルセプトに関連する所見が認められた（体重及び摂餌量の減少、性成熟の遅延、血液生化学的検査値の変化［アルカリホスファターゼ、BUN 及びクロールの軽微な増加、及びアルブミン、グロブリンあるいは総蛋白質の軽微は減少）心臓重量の減少、腎臓、副腎及び精巣／精巣上体の病理検査所見］。18 週間の回復期間中又は回復期間後の動物では、雄の交尾及び受胎能パラメータの低下、並びに持続的な血液生化学的検査値の軽微な変化がみられ、病理検査所見は投与期間終了時の剖検で観察された所見と概して類似していた。T cell Dependent Antibody Response（TDAR）アッセイでは被験物質と関連する変化は認められず、イムノフェノタイピングデータでは免疫抑制を示唆する所見はみられなかった。以上より、回復性を示さなかった有害な病理検査所見、雌雄の性成熟の遅延及び雄の受胎率の低下に基づき、幼若ラットの無毒性量は 1 mg/kg（週 1 回）未満であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

（参考）

局所刺激性は、ラット及びサルを用いた反復静脈内及び皮下投与試験の一環として評価した。いずれの投与経路においても、ラット及びサルでのソタテルセプトの忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

1）抗原性／免疫原性試験 [29)]

反復投与毒性試験において、ソタテルセプトの免疫原性に起因すると考えられる過敏症又はアナフィラキシーは認められなかった。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、並びに幼若ラットを用いた毒性試験においてソタテルセプトの免疫原性（ADA）を評価した結果、ソタテルセプトは反復投与後に ADA 反応を誘導したが、この反応は動物で多くのバイオ医薬品に認められるものである。

2）免疫毒性試験 [30)]

非臨床試験のデータを総じて、ソタテルセプトには毒性学的に意味のある免疫調節作用はないことが示唆される。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エアウィン®皮下注用 45 mg、エアウィン®皮下注用 60 mg　劇薬、生物由来製品、
　　処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ソタテルセプト（遺伝子組換え）　劇薬

2. 有効期間

有効期間：エアウィン®皮下注用 45 mg　30 箇月
　　エアウィン®皮下注用 60 mg　36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

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

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：
エアウィン®皮下注用 45mg、エアウィン®皮下注用 60mg を使用される方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」、「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同効薬：シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、ボセンタン水和物、アンブリセンタン、マシテンタン、ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム、トレプロスチニル、イロプロスト、セレキシパグ、リオシグアト

7. 国際誕生年月日

2024 年 3 月 26 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エアウィン® 皮下注用 45mg	2025 年 6 月 24 日	30700AMX00111000	2025 年 8 月 14 日	2025 年 8 月 18 日
エアウィン® 皮下注用 60mg	2025 年 6 月 24 日	30700AMX00112000	2025 年 8 月 14 日	2025 年 8 月 18 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年：2025 年 6 月 24 日～2035 年 6 月 23 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
エアウィン® 皮下注用 45mg	2190419D1024	2190419D1024	199356101	629935601
エアウィン® 皮下注用 60mg	2190419D2020	2190419D2020	199357801	629935701

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 7 年 8 月 13 日 保医発 0813　第 1 号）
エアウィン皮下注用 45mg 及び同皮下注用 60mg
本製剤の効能又は効果に関連する注意において「本剤は肺血管拡張薬による治療を受けている患者に適用を考慮すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI．文献

1. 引用文献

1） Bisserier M, et al. *Rev Cardiovasc Med.* 2020; 21: 163-79.（PMID：32706206）
2） Mayeux JD, et al. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2021; 15: 2.（PMID：33224405）
3） Tielemans B, et al. *Drug Discov Today.* 2019; 24: 703-16.（PMID：30529762）
4） Morrell NW, et al. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801899.（PMID：30545973）
5） Huertas A, et al. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23: 377-85. （PMID：28582316）
6） Atkinson C, et al. *Circulation.* 2002; 105(14): 1672-8.（PMID：11940546）
7） 2025 年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン（日本循環器学会 / 日本肺高血圧・肺循環学会合同ガイドライン）
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf
8） 承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験（019試験）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.2.3）
9） 社内資料：海外第Ⅰ相試験（009試験）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.2.1）
10） 社内資料：海外第Ⅰ相試験（010試験）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.2.2）
11） 社内資料：QTc間隔への影響（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.1.7、2.7.2.2.4、2.7.4.4.3.1）
12） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（001試験）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.3.1.1）
13） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（002試験）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.3.1.3）
14） Hoeper MM, et al. *N Engl J Med.* 2023; 388: 1478-90.（PMID：36877098）
15） 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（003試験）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.3.1.2）
16） 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（020試験）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.3.1.5）
17） 社内資料：*In vitro* での効力を裏付ける試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1）
18） 社内資料：*In vivo* での効力を裏付ける試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2）
19） 社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者での薬物動態パラメータ（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.3.6）
20） 社内資料：ヒトにおける薬物動態（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.1）
21） 社内資料：母集団薬物動態解析（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.2.3）
22） 社内資料：分布（2025年6月24日承認、CTD2.6.4.4）
23） 社内資料：薬物動態に関する内因性要因の評価（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.3）
24） 社内資料：安全性薬理試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.4）
25） 社内資料：副次的薬理試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.3）
26） 社内資料：単回投与毒性試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.2）
27） 社内資料：反復投与毒性試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.3）
28） 社内資料：生殖発生毒性試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.6）
29） 社内資料：抗原性／免疫原性試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.8.1）
30） 社内資料：免疫毒性試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.8.2）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025 年 2 月現在、本剤は欧米を含む 41 の国又は地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

6. 用法及び用量

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

外国における発売状況（2025 年 8 月時点）

国名	米国
販売名	WINREVAIR
会社名	Merck Sharp & Dohme LLC
剤形・含量	・注射用：外観は白色～灰白色の凍結乾燥塊又は粉末で、単回投与用バイアル 1 バイアル中に 45 mg を含有する。 ・注射用：外観は白色～灰白色の凍結乾燥塊又は粉末で、単回投与用バイアル 1 バイアル中に 60 mg を含有する。 いずれも注射用水を含有するシリンジ等とともにキット製剤として提供される。
承認年月	2024 年 3 月
効能又は効果	PAH（肺高血圧症臨床分類の第 1 群）の成人における運動耐容能の向上、WHO 機能分類の改善、及び臨床的悪化イベントのリスク抑制を目的とした治療
用法及び用量	1. 推奨開始用量 本剤は患者の体重に応じて 3 週間に 1 回皮下投与する。本剤の開始用量は 0.3 mg/kg とする。 本剤の初回投与前にヘモグロビン値及び血小板数を測定する。血小板数が 50,000/mm^3 未満（50×10^9/L 未満）の場合は治療を開始しないこと 2. 推奨目標用量 ヘモグロビン値及び血小板数が許容可能な範囲にあることを確認後、目標用量である 0.7 mg/kg に増量する。用量調節が必要な場合を除き、0.7 mg/kg を 3 週間ごとに継続投与する <u>投与忘れ、過量投与、及び過少量投与</u> 本剤の投与を忘れた場合、できるだけ早く投与する。投与予定日から 3 日以内に本剤を投与しなかった場合は、スケジュールを調整して 3 週間の投与間隔を維持する。過量投与の場合は赤血球増加症のモニタリングを行う。 医療従事者による適切なトレーニングを受け、本剤の自己投与に適格と判断された患者及びその介助者は、医療従事者の適切な監視の下で本剤を自己投与することが許容される。 3. ヘモグロビン増加又は血小板数減少による用量調節 初回から 5 回目までの投与では各投与前にヘモグロビン値及び血小板数を測定し、これらの値が不安定な場合は 6 回目以降の投与前にも測定する。その後は

	定期的にヘモグロビン値及び血小板数のモニタリングを行う。 次のいずれかが生じた場合、投与を 3 週間以上延期すること。 ・ヘモグロビン値が前回投与前から 2.0 g/dL を超えて増加し、ULN を上回った場合。 ・ヘモグロビン値がベースラインから 4.0 g/dL を超えて増加した場合。 ・ヘモグロビン値が ULN を 2.0 g/dL を超えて上回った場合。 ・血小板数が 50,000/mm^3 未満（50×10^9/L 未満）に低下した場合。 投与を再開する前にヘモグロビン値及び血小板数を再度測定する。9 週間を超えて投与を延期した場合、0.3 mg/kg で投与を再開し、ヘモグロビン値及び血小板数が許容可能な範囲にあることを確認後、0.7 mg/kg に増量する。
国名	欧州
販売名	Winrevair 45 mg 注射用溶液の粉末及び溶解液 Winrevair 60 mg 注射用溶液の粉末及び溶解液
会社名	Merck Sharp & Dohme B.V.
剤形・含量	注射用溶液（注射用粉末）の粉末及びシリンジに溶解液を含むキット製剤 粉末：白色～灰白色の粉末 溶解液：無色澄明な注射用水 <u>Winrevair 45 mg 注射用溶液の粉末</u> 各バイアルはソタテルセプト 45 mg を含有する。溶解後の薬液 1 mL 中にソタテルセプト 50 mg を含有する。 <u>Winrevair 60 mg 注射用溶液の粉末</u> 各バイアルはソタテルセプト 60 mg を含有する。溶解後の薬液 1 mL 中にソタテルセプト 50 mg を含有する。 <u>Winrevair 45 mg 注射用溶液の粉末及び溶解液</u> 各バイアルはソタテルセプト 45 mg を含有する。溶解後の薬液 1 mL 中にソタテルセプト 50 mg を含有する。 <u>Winrevair 60 mg 注射用溶液の粉末及び溶解液</u> 各バイアルはソタテルセプト 60 mg を含有する。溶解後の薬液 1 mL 中にソタテルセプト 50 mg を含有する。
承認年月	2024 年 8 月
効能又は効果	WHO 機能分類 II 度及び III 度の PAH の成人患者における運動耐容能の向上を目的として、他の PAH 治療薬と併用での治療
用法及び用量	本剤の投与は、PAH の診断及び治療の経験を有する医師のみが開始及びモニタリングすること。 <u>用量</u> 本剤は患者の体重に応じて 3 週間に 1 回単回皮下投与する。 *推奨開始用量* 初回投与前にヘモグロビン値及び血小板数を測定する。血小板数が一貫して 50 × 10^9/L 未満の場合、治療開始は禁忌である。 0.3 mg/kg の単回投与で治療を開始する。 *推奨目標用量* 開始用量 0.3 mg/kg で単回投与した 3 週間後、ヘモグロビン値及び血小板数が許容可能な範囲にあることを確認してから、推奨目標用量である 0.7 mg/kg に増量する（用法及び用量「ヘモグロビン増加又は血小板数減少による用量調

	節」を参照）。用量調節が必要な場合を除き、0.7 mg/kg を 3 週間ごとに継続投与する。 *ヘモグロビン増加又は血小板数減少による用量調節* 初回から 5 回目までの投与ではヘモグロビン値及び血小板数をモニタリングし、これらの値が不安定な場合は 6 回目以降の投与でもモニタリングする。その後は 3～6 ヵ月ごとにヘモグロビン値及び血小板数を確認し、必要に応じて用量調節を行う（警告及び使用上の注意、副作用を参照）。 次のいずれかが生じた場合、投与を 3 週間延期（すなわち投与 1 回分を延期）すること。 ・ヘモグロビン値が前回投与時から 1.24 mmol/L（2 g/dL）を超えて増加し、ULN を上回った場合。 ・ヘモグロビン値がベースラインから 2.48 mmol/L（4 g/dL）を超えて増加した場合。 ・ヘモグロビン値が ULN を 1.24 mmol/L（2 g/dL）を超えて上回った場合。 ・血小板数が 50×10^9/L 未満に低下した場合。 投与を再開する前にヘモグロビン値及び血小板数を再度測定する。 9 週間を超えて投与を延期した場合、0.3 mg/kg で投与を再開し、ヘモグロビン値及び血小板数が許容可能な範囲にあることを確認後、0.7 mg/kg に増量する。 血小板数が一貫して 50×10^9/L 未満であるための投与延期が 9 週間を超えて続く場合、医師は治療を再開する前に患者のベネフィット／リスクを再評価すること。 *投与忘れ* 本剤の投与を忘れた場合、できるだけ早く投与する。投与予定日から 3 日以内に本剤を投与しなかった場合は、スケジュールを調整して 3 週間の投与間隔を維持する。 医療従事者による適切なトレーニングを受け、本剤の自己投与に適格と判断された患者及びその介助者は、医療従事者の適切な監視の下で本剤を自己投与することが許容される。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。生殖可能な年齢の患者には、本剤投与による受胎能への潜在的リスクについて説明すること。動物実験において、雌ラットでは、ヒトの 9 倍以上の曝露量で妊娠率が低下し、着床前後の胚損失率の増加及び同腹児数の減少がみられた。また、21 倍の曝露量では、性周期の延長がみられた。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤を投与する場合は、胎児への潜在的リスクについて説明すること。動物実験において、妊娠ラット及びウサギにそれぞれヒトの 4 倍及び 0.6 倍以上の曝露量に相当する用量で投与したとき、胎児体重の減少、骨化遅延、並びに吸収胚数及び着床後胚損失率の増加がみられた。ラットでは、15 倍の曝露量

で、胎児に骨格変異（過剰肋骨数の増加及び胸椎又は腰椎数の変化）の増加が認められた。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

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

米国添付文書の記載内容（2025 年 8 月時点）
8.1 Pregnancy Risk Summary Based on findings in animal reproduction studies, WINREVAIR may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are risks to the mother and the fetus associated with pulmonary arterial hypertension in pregnancy (see Clinical Considerations). There are no available data on WINREVAIR use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, administration of WINREVAIR to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in adverse developmental outcomes, including embryo-fetal mortality, alterations to growth, and structural variations at exposures 4-fold and 0.6-fold (based on area under the curve [AUC]) above those occurring at the maximum recommended human dose (MRHD), respectively (see Data).Advise pregnant women of the potential risk to a fetus [see Use in Specific Populations (8.3)]. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is not known. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Report exposure during pregnancy or lactation to the Merck Sharp & Dohme, LLC Adverse Event reporting line at 1-877-888-4231. Clinical Considerations *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk* In patients with pulmonary arterial hypertension, pregnancy is associated with an increased rate of maternal and fetal morbidity and mortality, including spontaneous abortion, intrauterine growth restriction, and premature labor. Data *Animal Data* In embryo-fetal developmental toxicity studies, pregnant animals were dosed subcutaneously with sotatercept-csrk during the period of organogenesis. Sotatercept-csrk was administered to rats on gestation days 6 and 13 at doses of 5, 15, or 50 mg/kg and to rabbits on gestation days 7 and 14 at doses of 0.5, 1.5, or 5 mg/kg. Effects in both species included reductions in numbers of live fetuses and fetal body weights, delays in ossification, and increases in resorptions and post-implantation losses. In rats and rabbits, these effects were observed at exposures (based on area under the curve [AUC]) approximately 4-fold and 0.6-fold the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. In rats only, skeletal variations (increased number of supernumerary ribs and changes in the number of thoracic or lumbar vertebrae) occurred at an exposure 15-fold the human exposure at the MRHD. In a prenatal and postnatal development study in rats, sotatercept-csrk was administered subcutaneously at doses of 1.5 and 5 mg/kg on gestation days 6 and 13, or at dosages of 1.5, 5, or 10 mg/kg during lactation on days 1, 8, and 15. There were no adverse effects in first filial generation (F1) pups from dams dosed during gestation at estimated exposures up to 2-fold the MRHD. In F1 pups from dams dosed during lactation, decreases in pup weight correlated with delays in sexual maturation at estimated exposures (based on AUC) ≥2-fold the MRHD. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of sotatercept-csrk in human milk, the effects on the breastfed infant, or

the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with WINREVAIR, and for 4 months after the final dose. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** WINREVAIR may cause fetal harm when administered to pregnant women [see Use in Specific Populations (8.1)]. <u>Pregnancy Testing</u> Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential before starting WINREVAIR treatment. <u>Contraception</u> *Females* Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with WINREVAIR and for at least 4 months after the final dose if treatment is discontinued [see Use in Specific Populations (8.1)]. <u>Infertility</u> Based on findings in animals, sotatercept-csrk may impair female and male fertility [see Nonclinical Toxicology (13.1)]. In male rats, although adverse histologic changes in reproductive organs were not reversible after a 13-week period, functional fertility demonstrated reversibility.
欧州添付文書の記載内容（2025 年 8 月時点）
4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential</u> Pregnancy testing is recommended for women of childbearing potential before starting treatment. Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for at least 4 months after the last dose if treatment is discontinued (see section 5.3). <u>Pregnancy</u> There are no data from the use of sotatercept in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (increases in post-implantation losses, reduction in foetal body weights, and delays in ossification) (see section 5.3). Winrevair is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether sotatercept/metabolites are excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment and for 4 months after the last dose of treatment. <u>Fertility</u> Based on findings in animals, sotatercept may impair female and male fertility (see section 5.3).

＜参考＞

オーストラリア分類：Use in Pregnancy - Category D

<u>Risk Summary</u>

There are no available data on WINREVAIR use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. However, based on animal embryofetal toxicity studies, WINREVAIR may cause post-implantation loss or fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.7 小児等

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

米国添付文書の記載内容（2025 年 8 月時点）
8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of WINREVAIR have not been established in patients less than 18 years of age.
欧州添付文書の記載内容（2025 年 8 月時点）
4.2 Posology and method of administration Posology *Paediatric population* The safety and efficacy of Winrevair in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available (see section 5.3).

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) RMP のリスク最小化活動のために作成された資材

・医療従事者向け資材：適正使用ガイド
https://www.msdconnect.jp/properuse_airwin/
・患者向け資材：エアウィン®皮下注用 45mg、エアウィン®皮下注用 60mg を使用される方へ
https://www.msdconnect.jp/patient_airwin/

(2) その他の適正使用情報

・患者向医薬品ガイド
https://www.msdconnect.jp/ppi_airwin_sc/
・エアウィン®調製・投与方法ガイド
https://www.msdconnect.jp/prepare_airwin_guide/
・患者さん向け小冊子「エアウィン®による治療を受けられる方へ」
https://www.msdconnect.jp/reference/airwin-patient-guide/

＜医療従事者向け 製品サイト＞
https://www.msdconnect.jp/products/airwin/

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2025 年 8 月改訂