

## 審議結果報告書

令和7年6月6日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] エアウイン皮下注用45mg、同皮下注用60mg  
[一般名] ソタテルセプト（遺伝子組換え）  
[申請者名] MSD株式会社  
[申請年月日] 令和6年11月14日

### [審議結果]

令和7年6月4日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

令和7年5月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] エアウィン皮下注用 45 mg、同皮下注用 60 mg  
[一般名] ソタテルセプト（遺伝子組換え）  
[申請者] MSD 株式会社  
[申請年月日] 令和6年11月14日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にソタテルセプト（遺伝子組換え）45 又は 60 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
[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、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（分子量：約 89,000）である。

Sotatercept is a recombinant fusion protein composed of an extracellular domain of human activin receptor type IIA at positions 1-115, linker at positions 116-119, and modified Fc domain of human IgG1 (A227V) at positions 120-334.

Sotatercept is produced in CHO cells. Sotatercept is a glycoprotein (molecular weight: ca. 89,000) composed of 2 subunits consisting of 334 amino acid residues each.

[構造]

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

2

鎖内ジスルフィド結合：実線

部分的プロセッシング：K344

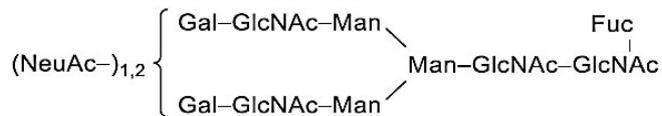
糖鎖結合：N23、N46、N194

推定糖鎖結合：T106、S107、T111、T116、T122

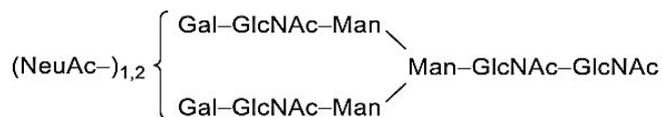
サブユニット間ジスルフィド結合：C123-C123、C126-C126

主な糖鎖構造の推定構造

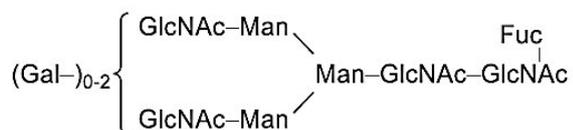
N23



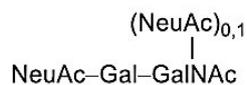
N46



N194



T106, S107, T111, T116, T122



NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C<sub>3448</sub>H<sub>5264</sub>N<sub>920</sub>O<sub>1058</sub>S<sub>42</sub>（タンパク質部分、二量体）

分子量：約 89,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（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）

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

なお、赤血球増加症、血小板減少症、出血の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[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。

[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。

## 審査報告(1)

令和7年3月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] エアウィン皮下注用 45 mg、同皮下注用 60 mg
- [一般名] ソタテルセプト（遺伝子組換え）
- [申請者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 令和6年11月14日
- [剤形・含量] 1バイアル中にソタテルセプト（遺伝子組換え）45又は60 mgを含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果]  
肺動脈性肺高血圧症
- [申請時の用法・用量]  
通常、成人にはソタテルセプトとして初回に 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。

## 目次

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	25
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	29
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	59
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	59

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

PAHは、肺血管の過収縮、肺小動脈の血管平滑筋細胞の異常増殖による肺血管リモデリング等によってPVR及び肺動脈圧が上昇し、最終的に右心不全に至る疾患である。

本薬は、米国Acceleron社により創製された、ヒトActRⅡAの細胞外ドメインをヒトIgG1のFc領域に結合させた遺伝子組換え融合タンパク質である。本薬は、肺血管平滑筋細胞の増殖に関与するActRⅡAのリガンドと結合し、ActRⅡAを介した増殖促進性のシグナル（Smad2/3シグナル）伝達を阻害することで、肺血管平滑筋細胞の異常増殖による肺血管リモデリングを抑制すると考えられている。

本薬の臨床開発は、Acceleron社により20年頃から開始され、PAHに係る効能・効果で2024年3月に米国で承認されて以降、2025年2月現在、欧米を含む41の国又は地域で承認されている。

本邦では、20年頃から申請者により本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の第Ⅲ相試験成績等に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。また、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日付け医薬品審発0321第1号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ActRⅡAの細胞外ドメイン及び改変型ヒトIgG1のFc領域をコードする遺伝子配列等を基に本薬の遺伝子発現構成体が構築された。なお、Fc領域のアミノ酸配列のうち、108番目のアラニンがバリンに置換されている。当該遺伝子発現構成体をCHO細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB及びWCBが調製された。

ICH Q5A（R2）、Q5B及びQ5Dガイドラインに従ってMCB、WCB及びLIVCA細胞に対する特性解析及び純度試験が実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子を除き、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB及びWCBは、液体窒素の気相中で保管される。MCB、WCB。

#### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、接種細胞の拡大培養、種培養、生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー・ウイルス不活化、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ウイルスろ過、最終ろ過・バルク充填、及び試験・保存工程からなる。

重要工程は、  
、  
及び  
工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

#### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞であるCHO細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB及びLIVCA細胞について、純度試験が実施されている（2.1.1項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、マイコプラズマ試験、無菌試験、in

*in vitro* 外来性ウイルス試験、XXXXXXXXXX試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除き、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> クロマトグラフィー	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>			
<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> ウイルス不活化	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> クロマトグラフィー	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> <sup>a</sup>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> クロマトグラフィー	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> <sup>b</sup>			
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ウイルスろ過	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>			
総ウイルスクリアランス指数	≥19.30	≥6.63	≥12.87	≥17.53

a：XXXXXXXXXX、総ウイルスクリアランス指数の算出に用いられなかった。

b：XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー工程のウイルスクリアランスへの寄与は大きくないと考えられ、XXXXXXXXXX クロマトグラフィーの結果は総ウイルスクリアランス指数の算出に用いられなかった。

## 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更において、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、申請製法の原薬は、第Ⅲ相試験で使用された製剤の製造に使用された。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2：特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（ <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> ）、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造、四次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル、O結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
生物学的性質	TGF-β スーパーファミリーリガンド（アクチビン A、アクチビン B、アクチビン C、GDF3、GDF5、GDF7、GDF8、GDF11、BMP2、BMP4、BMP5、BMP6、BMP7、BMP9、BMP10、BMP15 及び Inhibin A）に対する結合親和性（3.1.1.1 項参照）
	FcγR（FcγR I、FcγR II a、FcγR II b/c、FcγR III a 及び FcγR III b）結合活性、C1q 結合活性、FcRn 結合活性
	TGF-β スーパーファミリーリガンド（アクチビン A、アクチビン B、GDF8、GDF11、BMP6、BMP9、BMP10）に対する阻害活性（3.1.1.2 項参照）
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- TGF-β スーパーファミリーリガンド（アクチビン A、アクチビン B、GDF8、GDF11、BMP6、BMP9 及び BMP10）に対する阻害活性は、Smad2/3 又は Smad1/5/8 の応答配列を組み込んだルシフェラーゼ遺伝子導入細胞<sup>1)</sup> を用いたレポーターアッセイにより検討され、本薬は主にアクチビン A、アクチビン B 及び GDF11 により誘導される Smad2/3 シグナルの伝達を阻害することが確認された。
- ADCC 活性は、██████ を発現し、██████ の制御下でルシフェラーゼ遺伝子を発現する ██████ ██████ ██████ ██████ 細胞をエフェクター細胞とし、ActR II A を発現する ██████ ██████ 細胞を標的細胞としたレポーターアッセイにより検討され、ADCC 活性は認められないことが確認された。
- CDC 活性は、ActR II A を発現する ██████ ██████ を標的細胞としてヒト補体を添加する試験系において検討され、本薬は CDC 活性を示さないことが確認された。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、関連物質A\*、関連物質B\*、関連物質C\*、関連物質D\*、関連物質E\*、関連物質F\* 及び関連物質G\* が目的物質関連物質とされた。HMW 及び LMW が目的物質由来不純物とされた。HMW 及び LMW は、原薬及び製剤の規格及び試験方法で管理される。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質及び 不純物A\* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、純度試験（██████ iCIEF、SEC、CE-SDS（非還元及び還元）及び ██████）、pH、バイオバーデン、エンドトキシン、相対力価 ██████ ██████ 及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3：原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数 <sup>a</sup>	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-80±████℃	72 カ月	PETG 製容器 及び HDPE 製キャップ
加速試験	3	-20±████℃	6 カ月	
	3	5±████℃		
苛酷試験	3	25±████℃/60±████%RH	6 カ月	
	3	40±████℃/75±████%RH		

a：申請製法で製造された原薬

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

<sup>1)</sup> Smad2/3 の応答配列を組み込んだルシフェラーゼ遺伝子導入 ██████ 細胞（GDF8、GDF11、アクチビン A 及びアクチビン B）、Smad1/5/8 の応答配列を組み込んだルシフェラーゼ遺伝子導入 ██████ 細胞（BMP6）及び Smad1/5/8 の応答配列を組み込んだルシフェラーゼ遺伝子導入 ██████ 細胞（BMP9 及び BMP10）がそれぞれ用いられた。

苛酷試験では、██████における HMW 及び LMW の増加、████████████████████における ████████の増加並びに██████の低下が認められた。上記の変化は █████℃/████%RH での試験よりも █████℃/████%RH での試験で顕著だった。

以上より、原薬の有効期間は、PETG 製容器及び HDPE 製キャップを用いて -80±████℃で保存するとき、████カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (2 mL) あたり、本薬 55 又は 72.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80 及び精製白糖が添加剤として含まれる。なお、注射用水 1.0 又は 1.3 mL を用いて溶解 (溶解後のタンパク濃度は 50 mg/mL) した際に本薬 45 又は 60 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、緩衝液の調製、処方化・バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過、充填・半打栓、凍結乾燥、巻締め、及び表示・包装・試験・保存工程からなる。

重要工程は、██████及び██████工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、██████から凍結乾燥製剤への変更を含め、複数の製法変更が実施され、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、第Ⅲ相試験では申請製法の製剤が使用された。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ)、浸透圧、pH、純度試験 (溶状、██████ iCIEF、SEC、CE-SDS (非還元及び還元))、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、相対力価██████、██████及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。なお、浸透圧は審査の過程において設定された。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4：製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数 <sup>a</sup>	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	45 mg	2	5±3℃	24 カ月 <sup>b</sup>	ガラスバイアル 及び [redacted] プロモブチルゴム栓
		1		36 カ月 <sup>b</sup>	
	60 mg	2		36 カ月 <sup>b</sup>	
		1		[redacted] カ月	
加速試験	45 mg	3	25±2℃/ 60±5%RH	6 カ月	
	60 mg	3			
苛酷試験	45 mg	3	40±2℃/ 75±5%RH	6 カ月	
	60 mg	3			
光安定性	60 mg	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		

a：申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤

b：いずれも [redacted] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[redacted] [redacted] における [redacted] の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、45 mg 製剤及び 60 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び [redacted] [redacted] プロモブチルゴム栓を用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、それぞれ 24 カ月及び 36 カ月とされた。

### 2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、製造工程での管理、特性解析試験、同等性／同質性試験、バリデーション試験、並びに原薬及び製剤の出荷試験及び安定性試験の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 項及び 2.1.5.3 項参照）。

- CQA の特定

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

凝集、断片化、[redacted]、[redacted] [redacted]、[redacted] [redacted]、エンドトキシン、バイオバーデン、無菌性、外来性感染性物質、pH、タンパク質濃度、[redacted]、[redacted] [redacted]、凍結乾燥品の外観、溶解後の溶液の外観（色、澄明度）、有効成分の同一性、浸透圧、不溶性異物、不溶性微粒子、[redacted]、水分、[redacted]、製剤均一性及び力価

- 工程の特性解析

製造工程パラメータのリスクアセスメント及び工程特性解析により、CQA 及び工程性能に影響を及ぼす工程パラメータの特定及び各製造工程パラメータの操作許容範囲がなされた。

### 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 TGF- $\beta$ スーパーファミリーリガンドに対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.3 (参考資料))

ヒト及びマウス TGF- $\beta$  スーパーファミリーリガンドに対する本薬及び RAP-011<sup>2)</sup> の結合親和性<sup>3)</sup> が SPR 法により検討された結果、本薬及び RAP-011 の  $K_D$  値は表 5 のとおりであった。

表 5：ヒト及びマウス TGF- $\beta$  スーパーファミリーリガンドに対する本薬及び RAP-011 の結合親和性

リガンド	ヒト		マウス	
	$K_D$ 値 (pmol/L)		$K_D$ 値 (pmol/L)	
	本薬	RAP-011	本薬	RAP-011
アクチビン A	43	9.06		
アクチビン B	10.8	11.01	19.1	46.0
アクチビン C	48900 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>	86100 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>
GDF3	1190	835	12600 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>
GDF5	29600 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>	34400 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>
GDF6	— <sup>b</sup>	—	65100 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>
GDF7	23000 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>	117000 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>
GDF8	390	161		
GDF11	67.8	51.7		
GDF15	— <sup>b</sup>	—	—	—
BMP2	199000 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>		
BMP3	— <sup>b</sup>	transient binding <sup>a</sup>		
BMP4	31100 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>	70700 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>
BMP5	893	217	423	566
BMP6	1120	255	1490	181
BMP7	466	294	688	390
BMP8a	— <sup>b</sup>	—	—	—
BMP9	7480 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>	77300 <sup>a</sup>	67.2
BMP10	77.4	12.81	43.3	34.7
BMP15	230000 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>	31600 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>
TGF- $\beta$ 1	— <sup>b</sup>	—		
TGF- $\beta$ 2	— <sup>b</sup>	—		
TGF- $\beta$ 3	— <sup>b</sup>	—		
InhibinA	15200 <sup>a</sup>	transient binding <sup>a</sup>		
Nodal	— <sup>b</sup>	—		

n=1、—：結合せず

a：複合体の結合及び解離が非常に速く、正確な  $K_D$  値を算出できなかった。本薬の  $K_D$  値は steady-state affinity model を用いて算出された。

b：25°Cで結合親和性が検討された。

##### 3.1.1.2 TGF- $\beta$ スーパーファミリーリガンドを介したシグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.4)

Smad2/3 又は Smad1/5/8 の応答配列を組み込んだルシフェラーゼ遺伝子導入細胞<sup>1)</sup> を用いたレポーターアッセイにより、各種ヒト TGF- $\beta$  スーパーファミリーリガンドによる Smad2/3 及び Smad1/5/8 シグナルの活性化に対する本薬の阻害作用が検討された結果、 $IC_{50}$  は表 6 のとおりであった。

<sup>2)</sup> 本薬と同一の ActR II A の細胞外ドメインをマウス IgG2a の Fc 領域に結合させた遺伝子組換え融合タンパク質。

<sup>3)</sup> 本薬は 37°C、RAP-011 は 25°Cで各リガンドに対する結合親和性が検討された。

表 6 : Smad2/3 又は Smad1/5/8 シグナルの活性化に対する本薬の阻害作用

Smad	リガンド	IC <sub>50</sub> (pmol/L)
Smad2/3	GDF8	8080
	GDF11	351.1
	アクチビン A	143.5
	アクチビン B	56.4
Smad1/5/8	BMP6	>256250
	BMP9	>128120
	BMP10	28640

平均値、n=2

### 3.1.2 In vivo 試験

#### 3.1.2.1 MCT 誘発肺高血圧ラットにおける RAP-011 の作用 (CTD 4.2.1.1.1 : Sci Transl Med 2020; 12: eaaz5660 (参考資料)、4.2.1.1.5 (参考資料))

MCT (40 mg/kg) が単回皮下投与された雄性ラット (各群 3~9 例) に、MCT の投与 1 日後から RAP-011 (15 mg/kg) 又は溶媒 (TBS) が 1 週間に 2 回、4 週間腹腔内投与された。4 週間後の mPAP (平均値 ± 標準誤差) は、RAP-011 群及び溶媒群でそれぞれ 19.9 ± 1.2 及び 46.2 ± 2.4 mmHg であり、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低かった。右室肥大の指標である RV/ (LV+S) 比は、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低かった。完全に筋性化した肺血管の割合<sup>4)</sup> は、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低く、RAP-011 により肺血管のリモデリングが抑制されることが示唆された。

MCT (60 mg/kg) が単回皮下投与された雄性ラット (各群 6~8 例) に、MCT の投与同日から RAP-011 (5 mg/kg) 又は溶媒 (PBS) が 1 週間に 2 回、4 週間皮下投与された。4 週間後の RVSP は、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低かった。肺での CD11b 陽性マクロファージ量は、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低く、RAP-011 の投与により肺での炎症が抑制されることが示唆された。

#### 3.1.2.2 SuHx 誘発肺高血圧ラットにおける RAP-011 の作用 (CTD 4.2.1.1.1 (参考資料))

Sugen-5416<sup>5)</sup> (200 mg/kg) の単回皮下投与後、低酸素濃度 (10%) 下で飼育された雄性ラット (各群 5~10 例) に、Sugen-5416 の投与 1 日後から RAP-011 (10 mg/kg) 又は溶媒 (TBS) が 1 週間に 2 回、4 週間腹腔内投与された。4 週間後の mPAP (平均値 ± 標準誤差) は、RAP-011 群及び溶媒群でそれぞれ 21.1 ± 1.1 及び 43.3 ± 2.4 mmHg であり、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低かった。右室肥大の指標である RV/ (LV+S) 比は、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低かった。

#### 3.1.2.3 SuHxNx 誘発肺高血圧ラットにおける RAP-011 の作用 (CTD 4.2.1.1.6、4.2.1.1.7 (参考資料))

Sugen-5416 (20 mg/kg) の単回皮下投与後、低酸素濃度 (10%) 下での飼育により PH を発症させ、さらに通常の酸素濃度 (21%) 下での飼育により病態を進行させた雄性ラット (各群 4~14 例) に、Sugen-5416 の投与 5 週後から RAP-011 (2.5 mg/kg) 又は溶媒 (PBS) が 1 週間に 2 回 4 週間皮下投与された。RAP-011 の投与開始 4 週間後の RVSP は、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低く、RAP-011 の投与開始前の値よりも有意に低下した。TPRI、右室肥大の指標である RV/ (LV+S) 比及び RVWT についても同様の傾向が認められた。TAPSE、PAAT 及び RVFAC は、溶媒群と比較して RAP-011 群で有意に高く、RAP-011 の投与開始前の値よりも有意に増加したことから、RAP-011 の投与により右室機能が改善

<sup>4)</sup> α-SMA 抗体を用いた免疫組織化学染色により、肺切片の末梢血管 (1 切片あたり 20~30 本) を非筋性化、部分筋性化及び完全筋性化のいずれかに分類し、全血管に対するそれぞれの割合を算出した。

<sup>5)</sup> 血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 1/2 拮抗薬

されることが示唆された。肺動脈血管の内腔閉塞<sup>6)</sup>の程度は、RAP-011 群で溶媒群と比較してグレード 0 (内腔閉塞なし) の割合が有意に高く、RAP-011 の投与開始前と比較してもグレード 0 の割合が増加したことから、RAP-011 の投与により肺血管のリモデリングが改善することが示唆された。

また、RVSP、TPRI、右室肥大及び TAPSE に対する RAP-011 の作用は、RAP-011 の投与終了から 4 週間後まで持続した。

#### 3.1.2.4 *Bmpr2*<sup>+R899X</sup> マウスにおける RAP-011 の作用 (CTD 4.2.1.1.8 (参考資料))

低酸素濃度 (10%) 下で飼育することにより PH を発症させた雄性 *Bmpr2*<sup>+R899X</sup> マウス<sup>7)</sup> (各群 7~12 例) に、RAP-011 (10 mg/kg) 又は溶媒 (PBS) が 1 週間に 2 回、5 週間皮下投与された。5 週間後の RVSP は、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低かった。右室肥大の指標である RV/(LV+S) 比及び RVWT は、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に低かった。TAPSE 及び PAAT は、いずれも RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に高値であり、RAP-011 の投与により右室機能の低下が抑制されることが示唆された。肺におけるマクロファージの浸潤<sup>8)</sup>は、RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に抑制された。

### 3.2 副次的薬理試験

#### 3.2.1 赤血球パラメータに対する RAP-011 の作用 (CTD 4.2.1.2.1 (参考資料))

雄性マウス (各群 5 例) に、RAP-011 (10 mg/kg) 又は溶媒 (TBS) を投与したときの赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値) への影響が評価された。その結果、第 3 日目<sup>9)</sup> ではいずれの赤血球パラメータも溶媒群と RAP-011 群の間に有意差は認められなかったが、第 4 日目<sup>10)</sup> ではすべての赤血球パラメータが RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に高く、第 7 日目<sup>11)</sup> では、赤血球数及びヘマトクリット値が RAP-011 群で溶媒群と比較して有意に高かったことから、RAP-011 の投与により赤血球造血が促進されることが示唆された。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 7 のとおりであった。

<sup>6)</sup>  $\alpha$ -SMA 抗体を用いた免疫組織化学染色により、肺切片の動脈 (1 切片あたり約 100 本) を血管の外径に基づき 3 群 (<50  $\mu$ m、50~100  $\mu$ m、>100  $\mu$ m) に層別化した。各群の血管を内腔閉塞の程度に基づきグレード 0 (内腔閉塞なし)、グレード 1 (内腔閉塞<50%) 及びグレード 2 (内腔閉塞 $\geq$ 50%) のいずれかに分類し、全血管に対するそれぞれのグレードの割合を算出した。

<sup>7)</sup> *Bmpr2* のハプロ不全による遺伝性 PAH モデルマウス

<sup>8)</sup> マウスのマクロファージマーカーである F4/80 抗体を用いた免疫組織化学染色により評価した。

<sup>9)</sup> RAP-011 は第 0 日目、TBS は第 0 及び 2 日目に投与された。

<sup>10)</sup> RAP-011 は第 0 日目、TBS は第 1~4 日目に投与された。

<sup>11)</sup> RAP-011 は第 0 及び 3 日目、TBS は第 0、2、3 及び 4 日目に投与された。

表 7：安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (1 群雌雄各 4 例)	一般行動、体温	0 <sup>a</sup> 、1、2.6、10 mg/kg <sup>b</sup>	皮下	影響なし	4.2.3.2.7
心血管系	hERG チャネル安定 発現 HEK293 細胞	hERG 電流	0 <sup>c</sup> 、300、600、1000 µg/mL	<i>in vitro</i>	0、300、600 及び 1000 µg/mL 群で hERG 電流をそれぞ れ 2.4%、7.2%、28.6% 及び 33.8% 抑制	4.2.1.3.1
	カニクイザル (1 群雌雄各 4 例)	血圧、心拍数、心電図 (6 誘導)	0 <sup>a</sup> 、1、2.6、10 mg/kg <sup>b</sup>	皮下	影響なし	4.2.3.2.7
呼吸系	カニクイザル (1 群雌雄各 4 例)	呼吸数	0 <sup>a</sup> 、1、2.6、10 mg/kg <sup>b</sup>	皮下	影響なし	4.2.3.2.7

a : PBS

b : 0、1、2.6 mg/kg 群は Q4W、10 mg/kg 群は Q2W 及び Q4W で 9 カ月間反復投与

c : 0.3% (v/v) DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の PAH に対する薬理作用について

申請者は、本薬の PAH に対する薬理作用について、以下のように説明した。肺血管内皮細胞では、ActR II A を介した増殖促進性のシグナル (Smad2/3 シグナル) 及び BMPR2 を介した増殖抑制性のシグナル (Smad1/5/8 シグナル) により細胞増殖が制御されている。PAH 患者では、ActR II A のリガンドであるアクチビン A、GDF11 等の発現量の増加による増殖促進性シグナル伝達の亢進、肺血管内皮細胞での BMPR2 の機能欠損型の変異等による増殖抑制性シグナル伝達の低下 (Sci Transl Med 2020; 12: eaaz5660、Nat Genet 2000; 26: 81-4 等) 等により、増殖促進性のシグナル伝達が優位になることで細胞増殖が促進され、肺血管のリモデリングが引き起こされると考えられている (N Engl J Med 2021; 384: 1204-15)。

本薬は、ヒト ActR II A の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc 領域に結合させた遺伝子組換え融合タンパク質であり、*in vitro* 試験において、TGF-β スーパーファミリーのリガンドと結合し、Smad2/3 シグナルの伝達を阻害することが示された。また、PAH モデル動物を用いた *in vivo* 試験において、RAP-011<sup>2)</sup> は、mPAP 及び RVSP を低下させ、右室肥大を抑制することが示され、肺血管のリモデリングを抑制及び改善することが示唆された。以上の結果から、本薬は、ActR II A を介した Smad2/3 シグナルの伝達を阻害し、増殖促進性及び増殖抑制性のシグナル伝達のバランスを正常化することで、肺血管平滑筋細胞の異常増殖による肺血管リモデリングを抑制し、PAH の病態を改善すると考えられる。

機構は、申請者の説明を踏まえると、PAH 患者に対する本薬の有効性が期待できると考える。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、ウサギ及びサルにおける本薬の血清中濃度は ELISA 法によって測定され、定量下限はラット、ウサギ及びサルでそれぞれ 0.98~40.0、40.0 及び 7.81 ng/mL であった。ラット及びサルにおける本薬の血漿中濃度は ELISA 法によって測定され、定量下限はそれぞれ 3.9 及び 86 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2.1 (参考資料)、4.2.2.2.2 (参考資料)、4.2.2.2.3 (参考資料)、4.2.2.2.5 (参考資料)、4.2.2.2.6 (参考資料))

雄性ラット及び雌性サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8：本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	CL (mL/kg/h)	t <sub>1/2</sub> (h)
ラット	静脈内	1	3	34.9	6	8682	36.4	0.12	196.5
		3	2	69.4, 97.9 <sup>a</sup>	4, 72 <sup>a</sup>	19378, 25806 <sup>a</sup>	41.0, 54.8 <sup>a</sup>	0.15, 0.20 <sup>a</sup>	186, 217 <sup>a</sup>
		10	1	349.0 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	70735 <sup>a</sup>	32.0 <sup>a</sup>	0.14 <sup>a</sup>	154.1 <sup>a</sup>
ラット		1	2	44.5, 46.1 <sup>a</sup>	4, 4 <sup>a</sup>	10789, 11657 <sup>a</sup>	—	0.09, 0.09 <sup>a</sup>	293, 308 <sup>a</sup>
		10	3	366.5	4	74465.2	—	0.13	140.8
		30	3	948.3	4	278907.8	—	0.12	203.9
サル		1	2	22.2, 25.5 <sup>a</sup>	0.25, 0.50 <sup>a</sup>	1881, 4732 <sup>a</sup>	59.3, 137 <sup>a</sup>	0.21, 0.53 <sup>a</sup>	175, 178 <sup>a</sup>
		10	2	147, 117 <sup>a</sup>	0.25, 96 <sup>a</sup>	18440, 19822 <sup>a</sup>	134, 139 <sup>a</sup>	0.54, 0.50 <sup>a</sup>	164, 166 <sup>a</sup>
		30	2	214, 390 <sup>a</sup>	0.25, 0.25 <sup>a</sup>	19580, 51577 <sup>a</sup>	152, 273 <sup>a</sup>	0.25, 0.25 <sup>a</sup>	117, 151 <sup>a</sup>
ラット	皮下	3	12	23	32	6561	124.3	0.5	188
		10	12	80	48	15224	99.3	0.7	105
		30	12	232	48	38516	98.7	0.8	88
サル		1	3	9.05	48	2415	99.6	0.41	167
		10	3	57.4	8	14839	176.6	0.67	181
		30	3	133.5	4	35841	260.0	0.84	215

—：算出せず

a：1例又は2例の個別値

##### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.5、4.2.3.5.2.3)

雌雄ラット及び雌性ウサギに本薬を1週間に1回反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9：本薬を1週間に1回反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数 <sup>a</sup>	Day	C <sub>max</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)		AUC <sub>0-168h</sub> <sup>b</sup> (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
ラット	0.3	6/6	1	1.63	1.91	214	251
			92	4.39	4.15	654	564
	3	6/6	1	15.5	17.4	2110	2240
			92	20.3	9.32	2960	1220
	30	6/6	1	122	235	16200	24700
			92	188	168	28000	22600
ウサギ	0.5	3	1	5.23		686	
			8	6.89		796	
	1.5	3	1	13.7		1880	
			8	17.6		1630	
	5	3	1	40.7		5150	
			8	61.5		7800	

a：雄/雌

b：PK パラメータは個別値の平均として投与量ごとに算出。

雌雄サルに本薬を2週間に1回反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10：サルに本薬を 2 週間に 1 回反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	Day	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	AUC <sub>0-336h</sub> <sup>a</sup> (µg·h/mL)
10	12	1	103	21942
		183	187	29336
30	12	1	283	59828
		183	443	87589
50	12	1	676	104022
		183	1404	165039

a：PK パラメータは各投与量の平均濃度推移に基づき算出。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

本薬の組織分布試験は実施されていないが、申請者は、以下の点から本薬の組織分布は限定的と考えられる旨を説明している。

- 本薬は融合タンパク質であり、分子量が大きい (131 kDa) こと。
- ラット及びサルを用いた単回静脈内投与試験において示された本薬の V<sub>ss</sub> の平均値 (それぞれ 32.0 ~ 36.7 及び 107.7 ~ 252.0 mL/kg) は、ラットにおける血漿容積 (31.2 mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) 又はサルにおける血漿容積と細胞外液の容積の和 (252.8 mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と大きく異ならなかったこと。

### 4.2.2 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2.2 (参考資料))

妊娠ウサギ (9 例) に本薬 5、15 又は 50 mg/kg を妊娠 7 及び 14 日目に反復皮下投与したとき、妊娠 29 日目に胎児の血清中本薬濃度は母動物の血清中本薬濃度の 1% ~ 39% であり、本薬が胎盤を通過することが示された。

### 4.3 代謝及び排泄 (CTD 4.2.3.5.3.1)

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

申請者は、本薬の代謝及び排泄に関して、以下のように説明している。本薬は、他の外因性タンパク質と同様に、タンパク質の異化作用によりアミノ酸に分解されると考えられる。また、以下の点を踏まえると本薬はヒト乳汁中へ移行する可能性があることから、本薬投与中及び最終投与後 4 カ月間は授乳を避けさせる旨を添付文書で注意喚起する。

- ラットを用いた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で、最大臨床推奨用量投与時の曝露量の 2 倍以上に相当する曝露量が得られる用量を授乳期間中の母ラットに投与したとき、出生児において体重減少及び性成熟の遅延が認められたこと (5.5 項参照)。
- 本薬は、ヒト ActR II A の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc 領域に結合させた遺伝子組換え融合タンパク質であり、本薬と類似した構造及び分子量を有するモノクローナル抗体がヒト乳汁中へ移行するとの報告がある (Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7: e769) こと。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬について、胎盤通過性以外の分布、代謝及び乳汁移行性以外の排泄を検討した非臨床薬物動態試験は実施されていないものの、提出された資料及び申請者の説明から本薬の非臨床薬物動態は

適切に評価されていると判断する。また、本薬が乳汁中へ移行する可能性があることを踏まえ、添付文書において、本薬投与中及び最終投与後 4 カ月間は授乳を避けさせる旨を注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（RAP-011 等を用いた毒性試験）が実施された。特記しない限り、溶媒として PBS が用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 11）。また、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 12）。

表 11：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌ラット (SD)	静脈内	0、10、30	≥10：試験 28 日目における副腎の鉱質沈着を伴う皮質壊死	>30	4.2.3.1.1 <sup>a</sup> (参考資料)

a：投与後 8 日目及び 28 日目に副腎、肝臓、腎臓及び膵臓が採取され、副腎の病理組織学的検査が実施された。

表 12：反復投与毒性試験（初回投与時の所見）

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	0、0.3、3、30	死亡：なし	>30	4.2.3.2.1
雌雄カニクイザル	皮下	0、10、30、50	死亡：なし	>50	4.2.3.2.4

### 5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験（最長 3 カ月）及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（最長 9 カ月）が実施された（表 13）。主な所見として、腎臓、副腎及び精巣に対する毒性が認められた。ラットを用いた 3 カ月反復投与毒性試験の無毒性量（3 mg/kg/回）における曝露量（AUC<sub>0-504h</sub>）は 8880 µg·h/mL（雄）及び 3660 µg·h/mL（雌）、サルを用いた 9 カ月反復投与毒性試験の無毒性量（1 mg/kg/回）における曝露量は（AUC<sub>0-504h</sub>）は 4847 µg·h/mL（雄）及び 4198 µg·h/mL（雌）であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態における AUC<sub>0-504h</sub>（4110.24 µg·h/mL）のそれぞれ 2 倍（雄）及び 0.9 倍（雌）並びに 1 倍（雌雄）であった。

なお、申請者は、以下の理由から、ラットを用いた投与期間が 3 カ月を超える毒性試験の実施可能性は低い旨を説明している。

- 投与期間が 3 カ月のラットを用いた反復投与毒性試験及び雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における投与終了時点の ADA 発現割合は、それぞれ本薬群全体の 58% 及び 57.3% であり、より長期の試験では ADA 発現割合の上昇により適切な毒性評価が困難となると予想されたこと。
- ラットを用いた 3 カ月反復投与毒性試験では 0.3 mg/kg 以上の群で腎毒性（膜性増殖性糸球体腎炎）が認められ、30 mg/kg 群では腎障害マーカーの増加も伴ったことから、ラットでは加齢とともに自

然発症することが知られている慢性進行性腎症の増悪による忍容性の低下が想定されたこと。

表 13：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4 週間 (1 回/週) + 4 週間	0、1、10、30	死亡 <sup>a</sup> ：10 (雄 1/15 例)、30 (雄 1/15 例) ≥1：赤血球パラメータ (RBC、HCT、HGB) の軽度の高値、網状赤血球の軽度の高値、MCH の軽度の低値、AST の高値 (雌)、副腎重量の高値 (雌)、副腎肥大・変色・皮質及び髄質の壊死 (雌)、膵臓腺房細胞のアポトーシス・チモーゲン顆粒の枯渇・膵腺房の萎縮、心臓重量の低値 10：好塩基球数の軽度の高値 (雄)、ALT の軽度の高値 (雄) ≥10：大型非染色細胞数の軽度の高値、MCHC・血小板数 (雄) の軽度の低値、ALT・ALP の軽度の高値 (雌)、精巣重量の高値、腎臓重量の低値、精巣上体の小結節、精子肉芽腫、精巣の変性 (精細管拡張、精細管内の精子数減少、多核巨細胞) 30：子宮重量の低値、精子運動性の低下・精巣上体内精子数の減少・精子断片化 回復性：一部あり <sup>b</sup>	<1	4.2.3.2.3 (参考資料)
雌雄ラット (SD)	皮下	3 カ月 (1 回/週) + 1 カ月	0、0.3、3、30	0.3：軽微～中等度の精子形成低下 (1 例) ≥0.3：摂餌量の高値 (雌)、赤血球パラメータ (RBC、RDW、HGB) の軽度の高値、MCV 及び MCH の低値、心臓重量の低値、副腎皮質の軽度の限局性又はびまん性うっ血、腎臓の軽微な膜性又は膜性増殖性糸球体腎炎及び軽微～軽度の好塩基性尿細管の増加 3：精巣上体の腫瘍及び精巣/精囊腺の小型化と関連する軽微な単核細胞浸潤及び多核巨細胞を伴う無精子症 (1 例) ≥3：網状赤血球の高値 30：MPV の高値、BUN の高値、腎臓近傍の体液貯留、腎臓重量の低値、副腎重量の高値、軽微～中等度の精子形成低下、精巣の軽度な片側性・多巣性萎縮、副腎皮質の多巣性の鉍質沈着、腎臓尿細管の拡張・間質の線維化・単核炎症性細胞浸潤を伴う軽度～軽微な限局性尿細管変性・萎縮、肝臓重量の高値 (雌) 回復性：一部あり <sup>c</sup>	3 <sup>d</sup>	4.2.3.2.1
雌雄ラット (SD)	皮下	3 カ月 (1 回/週) + 1 カ月	0 <sup>e</sup> 、0.3、3、30	死亡：30 (雄 1/16 例) <sup>f</sup> ≥0.3：平均体重の軽微な高値 (雌)、赤血球パラメータ (RBC、HCT、HGB) の軽度の高値、RDW 及び網状赤血球の高値、MCH・MCHC・MCV の低値、尿中オステオポニン・リポカリン-2・アルブミンの高値、軽度～中等度の膜性増殖性糸球体腎炎 (雌) ≥3：軽度～中等度の膜性増殖性糸球体腎炎 (雄)、慢性進行性腎症 (雌) 30：腹部膨満、血小板数の低値、腎被膜内の体液貯留に起因する軽微～軽度の嚢胞性拡張及び腎被膜の線維化を伴う左腎の肥大、腎臓間質の鉍質沈着 回復性：一部あり <sup>g</sup>	3 <sup>h</sup>	4.2.3.2.2 <sup>i</sup>
雌雄	静脈内	4 週間	0、1、10、30	≥1：赤血球パラメータ (HGB、HCT、RBC) 及び網状赤血球の軽度の高値、ALP の高値 (雄)	30 <sup>j</sup>	4.2.3.2.8 (参考)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
カニクイザル		(1回/週)		≧10：骨髄内骨髓球系/赤芽球系細胞比の軽度な低値		資料)
雌雄 カニクイザル	皮下	3カ月 (1回/2週) + 2カ月	0、10、30、50	≧10：赤血球パラメータ (HGB、HCT、RBC、RDW) 及び網状赤血球の軽度の高値、MCH・MCHC の低値、血中クレアチニン・BUN の軽微な高値 ≧30：腎臓糸球体における軽度～中等度の多巣性又はびまん性の膜性増殖性細胞過形成 50：腎臓尿細管における皮髄の線維化・単核細胞浸潤・好塩基性尿細管の増加・尿細管の拡張  回復性：あり	30 <sup>k</sup>	4.2.3.2.4
雌雄 カニクイザル	皮下	27週間 (1回/2週) <sup>1</sup> + 13週間	0、10、30、50	死亡：30 (雌 2/6 例) 円背位、削瘦、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高値、腎臓の黄褐色化、中等度～重度の尿細管間質性腎炎・糸球体性腎炎、胸腺のリンパ球枯渇、単核細胞浸潤を伴う軽微な限局性急性心筋壊死、限局性動脈炎を伴う膵臓の多巣性慢性炎症、副腎の赤色化  ≧10：赤血球パラメータ (HGB、HCT、RBC) 及び網状赤血球の軽度の高値、腎臓の変色 (蒼白色化/黄褐色化/斑状化) と関連し間質の線維化を伴う多巣性又は癒合性尿細管萎縮・間質疎性結合組織の沈着・関連する糸球体の萎縮・硬化を特徴とする尿細管間質性腎炎、胸腺リンパ球枯渇 ≧30：軽微～中程度の腎臓糸球体膜性増殖性細胞過形成 (糸球体性腎炎)、脈絡叢の軽微～軽度の泡沫状マクロファージ浸潤 50：BUN 及びクレアチニンの軽度の高値 (雌)、腎臓重量の高値、胸腺重量の低値  回復性：一部あり <sup>m</sup>	< 10	4.2.3.2.5



説明している。

- 本薬との結合親和性が認められる TGF- $\beta$  スーパーファミリーリガンドを阻害した場合の腫瘍増殖への影響について、公表文献において一貫した報告はないこと (Front Oncol 2019; 9: 1039 等)。
- 本薬の非臨床試験において腫瘍性及び前腫瘍性変化は認められていないこと。また、本薬の遺伝毒性リスクは想定されていないこと。
- 本薬の反復投与毒性試験等で認められた精巣への影響は性ホルモンの変動に起因するものではなく、ホルモン感受性の二次生殖器 (前立腺、精囊腺) 及びライディッヒ細胞等において二次的なホルモン変動を示唆する所見は認められていないこと。
- 反復投与毒性試験において雌生殖器及び雌受胎能等に特段の影響は認められなかったこと。
- 本薬の非臨床試験及び臨床試験、並びに海外の製造販売後の情報において、本薬の免疫抑制作用を示唆する所見又は有害事象は認められていないこと。

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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、並びに幼若ラットを用いた試験が実施された (表 14 及び表 15)。

雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄性生殖器に対する毒性所見及び受胎能の低下が認められた。一般毒性に対する無毒性量 (0.3 mg/kg/回未満) 及び生殖能に対する無毒性量 (3 mg/kg/回) における曝露量 ( $AUC_{0-504h}$ ) は 1962  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  未満及び 8880  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態における  $AUC_{0-504h}$  (4110.24  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) の 0.5 倍未満及び 2 倍であった。

雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、着床後胚損失率の高値が認められた。生殖能に対する無毒性量 (5 mg/kg/回) における曝露量 ( $AUC_{0-504h}$ ) は 8205  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態における  $AUC_{0-504h}$  (4110.24  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) の 2 倍であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、着床後胚損失率の増加及び骨化遅延等の本薬の胚・胎児発生毒性を示唆する所見が認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量 (5 mg/kg/回及び 0.5 mg/kg/回) における曝露量 ( $AUC_{0-504h}$ ) は 7926  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  及び 1477  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態における  $AUC_{0-504h}$  (4110.24  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) の 2 倍及び 0.4 倍であった。

ラットを用いた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では、出生児の体重低値及び性成熟の遅延が認められた。出生児に対する無毒性量 (授乳期投与群で 1.5 mg/kg/回) における曝露量 ( $AUC_{0-504h}$ ) は 2403  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態における  $AUC_{0-504h}$  (4110.24  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) の 0.6 倍であった。

表 14 : 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	皮下	同居前 10 週間～同居後 3 週間 (1 回/週、13 週間) + 13 週間	0 <sup>a</sup> 、0.3、3、30	<p>≥0.3 : 体重増加量の一過性の低値、精巣の変性・萎縮又は精巣上体管腔内の精子密度の減少と関連する精巣及び精巣上体の片側性又は両側性の小型化又は異常な硬化、精巣輸出管の閉塞を伴う精子肉芽腫・精子うっ滞・線維化・鉍質沈着・混合細胞浸潤</p> <p>30 : 受胎率及び妊娠率の低下、精細管拡張、精巣網の拡張・精子うっ滞・精子肉芽腫、精巣上体の細胞充実性の低下 (管腔内の精子減少) ・精巣上体尾部の精子密度の減少</p> <p>回復性 : 一部あり<sup>b</sup></p>	一般毒性 : <0.3 生殖能 : 3	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (SD)		交配前 2 週間～妊娠 7 日 (1 回/週)	0、5、15、50	<p>死亡 : 50 (2/25 例)</p> <p>顕著な運動障害を伴う後肢の浮腫・腫脹、副腎肥大及び赤色化</p> <p>≥5 : 平均着床部位数及び平均生存胚数の低値、妊娠子宮重量の低値</p> <p>≥15 : 摂餌量の高値と関連する平均体重及び平均体重増加量の高値、妊娠率及び妊娠率の低値、完全吸収胚の発現頻度の増加を含む着床前及び着床後胚損失率の高値、同腹児数の低値、副腎の肥大・変色</p> <p>50 : 後肢の腫脹、運動障害、平均周期数の低値を伴う性周期の延長、交尾率の低値</p>	一般毒性 : 15 <sup>c</sup> 生殖能 : 5 <sup>d</sup>	4.2.3.5.1.2
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6～21 日 (妊娠 6、13 日目に投与)	0、5、15、50	<p>母動物 : 50 : 軽微な摂餌量の低値、体重増加量の低値</p> <p>胚・胎児 : ≥5 : 胎児体重の低値 ≥15 : 胸椎・腰椎・後肢中足骨・後肢指骨の骨化遅延 50 : 着床後胚損失率の高値、平均後期吸収胚の高値、胸椎数の高値及び腰椎数の低値を伴う過剰肋骨</p>	母動物 (一般毒性) : 50 <sup>e</sup> 胚・胎児発生 : 5 <sup>f</sup>	4.2.3.5.2.1

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 6~29 日 (妊娠 7、14 日目に投与)	0、5、15、50	死亡：50 (2/5 例) 一般状態の悪化  母動物： 5：一般状態の悪化を伴う流産 (1 例) ≥5：心嚢液貯留 ≥15：眼瞼の赤色化及び腫脹、体重増加量の低値 50：一般状態の悪化を伴う流産 (2 例)、ゲージトレイの赤色物質  胚・胎児： ≥5：胎児体重の低値 ≥15：早期及び後期吸収胚並びに着床後胚損失率の高値、平均同腹児数及び平均生存胎児数の低値、一腹あたりの受胎産物の吸収率の高値 50：全受胎産物の吸収 (1 例)		4.2.3.5.2.2 (参考資料)
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 6~29 日 (妊娠 7、14 日目に投与)	0 <sup>a</sup> 、0.5、1.5、5	母動物： 特記所見なし  胚・胎児： ≥1.5：平均胎児体重の低値 5：平均着床後胚損失率の高値、平均生存胎児数の低値、平均骨化点数 (中手骨、前肢指骨、後肢指骨) の低値	母動物 (一般毒性)：5 胚・胎児発生：0.5	4.2.3.5.2.3
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	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 7 日～授乳 21 日目 <sup>g</sup>	0 <sup>a</sup> 、1.5、5、10 (授乳期投与群のみ)	母動物： 授乳期投与群 10：摂餌量の低値  F1 出生児： 妊娠期投与群 ≥1.5：一過性の出生児体重の低値 授乳期投与群 ≥5：体重及び体重増加量の低値、性成熟の遅延、平均包皮分離日数の遅延 10：平均膈開口日数の遅延	母動物 (一般毒性)：5 (妊娠期投与群)、10 (授乳期投与群) <sup>h</sup> F1 出生児：5 (妊娠期投与群)、1.5 (授乳期投与群) <sup>i</sup>	4.2.3.5.3.1

a：

b：精巣輸尿管、精巣及び精巣上体の病理組織学的所見を除く。

c：15 mg/kg 群で認められた副腎所見の発現頻度は低く、死亡直前の血液灌流等による変化である可能性が想定されたことから毒性学的意義は低いと判断されている。

d：5 mg/kg 群で認められた平均着床部位数及び平均生存胚数の低値は試験実施施設の背景値の範囲であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

e：50 mg/kg 群で認められた摂餌量の低値と関連する体重増加量の低値は妊娠子宮重量の減少に伴う二次的な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

f：5 mg/kg 群で認められた胎児体重の減少は軽度であり、試験実施施設の背景値の範囲内であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

g：妊娠 6 及び 13 日目に本薬が投与されたラットには授乳 1、8 及び 15 日目に生理食塩水が投与された (妊娠期投与群)。妊娠 6 及び 13 日目に生理食塩水が投与されたラットには授乳 1、8 及び 15 日目に本薬が投与された (授乳期投与群)。

h：授乳期投与群の 10 mg/kg 群で認められた摂餌量の低値は関連する臨床症状及び体重に対する影響が認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

i：妊娠期投与群の 1.5 mg/kg 以上の群で認められた平均出生児体重の低値は一過性であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

表 15：幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (SD)	皮下	12 週間、 出生後 7 日 ～91 日 (1 回/ 週) + 13 週間	0 <sup>a</sup> 、0.3、3、30 <sup>b</sup>	<p>死亡：3 (雄 6/30 例、雌 2/30 例)、30<sup>b</sup></p> <p>脱水、消瘦、自発運動の低下、被毛粗剛、体重増加量の低値、赤血球量の高値、ALT 及び AST の高値、腎傷害を示唆するパラメータ (BUN・クレアチニン (雄)・リン・カリウム) の高値、腎臓の赤色化、腎臓の尿細管拡張・萎縮・低形成・鈣質沈着、腎髄質の出血・うっ血、副腎のうっ血・空胞化、腺胃粘膜の鈣質沈着、脾臓白脾髄又は辺縁体の細胞充実性の低下</p> <p>0.3：大腿骨全体・近位部・中央部及び遠位部における BMC・BMD の高値                      ≥0.3：四肢の機能制限、赤血球パラメータ (RBC・HGB・HCT) の高値、精巣の硬化・小型化、前立腺の小型化、腎臓変色・液の充満した嚢胞、心臓重量の低値 (雄)、腎臓尿細管の鈣質沈着・尿細管拡張・慢性進行性腎症・膜性増殖性糸球体腎炎・出血・髄質尿細管萎縮及び低形成・髄質間質の増加、腺胃粘膜の鈣質沈着 (雄)、精細管の変性・萎縮、精巣浮腫、精巣上体の細胞残渣の増加を伴う精子減少、脾臓の細動脈周囲鞘及び白脾髄辺縁帯の細胞充実性低下 (雌)・赤脾髄髄外造血の低下 (雌)・赤脾髄細胞充実性の増加 (雌)、骨髄未熟芽球骨髄球系細胞数の減少 (雌)、胸腺皮質・髄質の単細胞壊死 (雌)、副腎皮質細胞肥大 (雌)、回復期間における雌動物の妊娠率の低下、総 T 細胞・B 細胞・CD4 陽性 T 細胞・CD8 陽性 T 細胞数の高値を伴う CD45 陽性リンパ球数の高値、NK 細胞割合及び T 細胞割合の低値 (雌)</p> <p>3：平均体重・体重増加量の低値、摂餌量の低値 (雄)、雌雄の性成熟の遅延、自発運動における総移動時間の短縮 (雄)、白血球パラメータ (白血球数・好中球数・単球数) の高値 (雌)、血中フィブリノゲンの高値、血小板数の低値、血中 BUN・クレアチニン・リンの高値、血中アルブミンの低値、精巣・精巣上体・前立腺・脾臓 (雌) 重量の低値、腎臓重量の高値、腺胃粘膜の鈣質沈着 (雌)、精巣ライディッヒ細胞の過形成、前立腺・精囊腺の萎縮、脾臓の細動脈周囲鞘及び白脾髄辺縁帯の細胞充実性低下 (雄)・赤脾髄髄外造血の低下 (雄)・赤脾髄細胞充実性の増加 (雄)、下垂体前葉・中葉の細胞肥大 (雌)、回復期間における雄動物の妊娠率の低下・雌動物における死胚を有する動物数の高値、LH の高値 (雄)、LH 及び FSH の低値 (雌)、KLH に対する T 細胞依存性 IgM 抗体産生能の低下、NK 細胞割合の低値 (雄)、CD45 陽性リンパ球数及び B 細胞数の高値を伴う B 細胞割合の高値 (雄)</p> <p>回復性：一部あり<sup>c</sup></p>	<0.3	4.2.3.5.4.1 (参考資料) <sup>d</sup>

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (SD)	皮下	13 週間、 出生後 7 日 ～91 日 (1 回/ 週) + 18 週間	0 <sup>a</sup> 、1、3、10	<p>≥1: 体重・摂餌量の低値 (雄)、性成熟の遅延 (雄)、赤血球パラメータ (RBC・HGB、HCT、網状赤血球数、RDW、HDW) の高値、MCH・MCHC・MCV・血小板数の低値、NK 細胞割合の低値 (雌)、ALP の高値 (雌)、BUN の高値、クロールの低値、精巣・精巣上体の軟化・小型化、心臓・精巣上体・前立腺重量の低値、卵巣重量の高値、脾臓の辺縁体リンパ組織の細胞充実性低下・赤脾髄細胞充実性の増加、腎臓慢性進行性腎症・膜性増殖性糸球体腎炎・間質の増加を伴う髄質/腎乳頭尿管萎縮/低形成・腎乳頭壊死・尿管及び腎盂の拡張・出血、腺胃粘膜の鉍質沈着、門脈周囲肝細胞の空胞化、副腎皮質索状帯の肥大、精細管変性・管腔内精子数の減少、精巣上体管腔内細胞残渣、回復期間における雄動物の平均交尾率・受胎率・妊孕性の低下、EPO 濃度の高値 (雄)</p> <p>≥3: 性成熟の遅延 (雌)、後肢握力の低値 (雄)、クレアチニン・リンの高値、アルブミン・グロブリン・総タンパク質の低値、尿中タンパク反応陽性所見の増加、腎臓腎盂の拡張・結節、精巣重量の低値、副腎皮質壊死、FSH の低値 (雌)、リンパ球数 (B 細胞コンパートメント) の高値 (雄)</p> <p>10: 後肢の腫脹・機能障害、MPV・フィブリノゲンの高値、尿比重の低値、尿量高値、FSH 及びエストラジオールの低値 (雄)、EPO 濃度の高値 (雌)、NK 細胞数の減少 (雌)</p> <p>回復性: 一部あり<sup>c</sup></p>	<1	4.2.3.5.4.2 <sup>e</sup>

a:

b: 30 mg/kg 群では被験物質投与と関連する死亡が多数認められ、生存動物においても一般状態の悪化が認められたため、生後 30 日に試験が中止された。

c: 投与終了時点で認められた病理組織学的所見の大部分を除く。

d: 検査項目: 死亡、症状観察、摂餌量、体重、性成熟、自発運動、FOB 及びモリス水迷路、性周期、生殖能、血中ホルモン濃度 (FSH、LH、テストステロン、プロゲステロン、エストラジオール及び EPO)、TDAR 及びイムノフェノタイプリングパラメータ、尿検査、骨密度評価 (大腿骨)、臨床病理学的検査、病理組織学的検査、TK、ADA

e: 検査項目: 死亡、症状観察、摂餌量、体重、性成熟、自発運動、FOB、学習及び記憶 (ビール型迷路)、性周期、生殖能、血中ホルモン濃度 (FSH、LH、テストステロン、プロゲステロン、エストラジオール及び EPO)、TDAR 及びイムノフェノタイプリングパラメータ、尿検査、骨密度評価 (大腿骨)、臨床病理学的検査、病理組織学的検査、TK、ADA

## 5.6 局所刺激性試験

本薬の皮下投与時の局所刺激性は、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験等で評価され、本薬の皮下投与時の局所刺激性は低いと判断されている。

## 5.7 その他の毒性試験

### 5.7.1 マウスサロゲート (RAP-011) を用いた毒性試験

本薬のヒト IgG1 の Fc ドメインをマウス IgG2 の Fc ドメインに置換した分子である RAP-011 を用いたマウス反復投与毒性試験が実施された (表 16)。



(Physiol Rev. 2019; 99: 739-80、Endocrinology. 1997; 138: 3976-86 等) 等、妊娠の成立及び維持において重要な役割を有していること。

- ヒトではアクチビンの血中濃度は妊娠初期（妊娠 6 週）から出産まで妊娠期間を通じて増加すること（Hum Reprod. 1999; 14: 827-32）。

また、本薬の標的分子である TGF- $\beta$  スーパーファミリーリガンドのノックアウトマウス<sup>12)</sup> は外表異常、内臓異常、骨格異常等の様々な先天性異常を有することが知られているが（Nature 1995; 374: 354-6、Development 2004; 131: 2219-31 等）、本薬の胚・胎児発生試験では催奇形性所見は検出されなかった。当該試験の結果に加え、以下の点も踏まえると、ヒトにおいて本薬が催奇形性を有する可能性は低いと考える。

- 本薬の胚・胎児発生に関する試験で検討した用量範囲（ラット及びウサギについてそれぞれ臨床曝露量の 15 及び 4 倍まで）において、本薬の上記のノックアウトマウスで報告されている胎児の異常所見は認められなかったこと。
- ActR II B の細胞外ドメインを有し、主に GDF-11 及び GDF-8 を標的とするルスパテルセプト（遺伝子組換え）の胚・胎児発生に関する試験においても催奇形性所見は認められなかったこと

なお、これまでに妊婦における本薬の使用に関連した重大な先天性欠損や自然流産のリスクに関する報告はない。国内外の臨床試験で報告された妊娠は、海外第Ⅲ相試験（003 試験）の本薬群で 1 例（稽留流産、中等度、重篤、治験薬との因果関係なし）及びプラセボ群で 1 例（流産（経口避妊薬服用による人工妊娠中絶）、重度、非重篤、治験薬との因果関係なし）のみであった。

以上より、添付文書において、妊娠する可能性のある女性に対しては本薬投与中及び最終投与後 4 カ月間における避妊の必要性及び適切な避妊法について説明する旨、並びに妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては投与しないことが望ましい旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。PAH は妊娠可能年齢の女性に好発する疾患であるが、PAH 治療薬のうち ERA 及び sGC 刺激薬は催奇形性を有することから妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされており、患者が妊娠及びその維持を強く望んだ場合の治療選択肢は限られている。本薬の生殖発生毒性試験の結果を踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本薬を投与した際に、妊娠の成立及び維持が困難となる可能性は否定できない。一方で、本薬の胚・胎児発生試験で胎児の催奇形性は認められず、ヒトにおいても本薬が催奇形性を有する可能性は低いと判断できることに加え、妊婦又は妊娠している可能性のある女性にも投与可能な治療薬が強く望まれている現状を考慮すると、妊娠の成立及び維持への本薬の影響について十分な注意喚起が行われることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し本薬を投与することは許容可能と判断した。ただし、医療従事者及び患者への注意喚起に際しては、申請者の記載する内容に加え、妊婦に対する本薬の投与経験はない旨及び本薬の妊娠への影響について、添付文書、医療従事者向け及び患者向け資材等において適切に情報提供する必要がある。

<sup>12)</sup> アクチビン  $\beta A$  のホモノックアウトマウス、GDF-11 のヘテロ及びホモノックアウトマウス、BMP-10 のホモノックアウトマウス等

### 5.R.2 精巣及び雄性生殖能への影響について

本薬のラットを用いた毒性試験で雄性生殖能への影響を伴う精巣毒性が認められたこと、及び無毒性量における曝露量はヒト臨床用量の定常状態における曝露量に対して最大でも2倍程度であり、十分な安全域は確保されていないことから、機構は、当該所見が臨床使用において問題となる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。アクチビン A は精巣上体における体液再吸収及び精子移動に関与している (Andrology 2024; 12: 964-72、Biol Reprod 2012; 87: 41)。したがって、ラットを用いた反復投与毒性試験及び雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で認められた精巣毒性 (精巣の変性・萎縮、精巣上体の精子肉芽腫、雄授胎率の低下等) は、本薬の薬理作用に起因して精巣上体における体液動態変化が生じ、その結果として生じた精子肉芽腫及び精巣輸出管の流出路閉塞並びに二次的な精巣の圧迫性萎縮によるものであると考えられた。

ヒトにおいても流出導管における体液動態の変化を生じる可能性は否定できないが、ラットの精巣輸出管は長く精巣上体に入る単一の管に吻合する一方で、ヒトの精巣輸出管は短く複数の管により精巣上体に入るため (Toxicol Pathol 2012; 40: 705-14)、ヒトでは一部の精巣輸出管の閉塞が生じた場合でも体液流出路が維持されると想定されることから、ラットと同様の雄性生殖器及び雄授胎能への影響を生じる可能性は低いと考える。なお、生殖可能な年齢の患者には、本薬投与による授胎能への潜在的リスクについて説明する必要があることを添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を踏まえると、ラットを用いた毒性試験で認められた精巣毒性がヒトにおいて問題となる可能性は現時点で示されていないと判断する。

### 5.R.3 小児における安全性について

機構は、幼若動物試験で認められた所見を踏まえ、本薬の小児における安全性について説明するよう求め、申請者は、以下のように説明した。

幼若ラットでは毒性所見がすべての用量群で認められたことから無毒性量は 1 mg/kg 未満と判断され、ラット3カ月反復投与毒性試験の無毒性量 (3 mg/kg) を下回った。幼若ラットにおいて影響が認められた主な臓器は腎臓、雄性生殖器等であり、幼若動物特異的な毒性標的臓器は認められなかったが、幼若ラットでは本薬への感受性が高く、また、有害な作用が増悪する傾向が認められた。本薬が発達段階において上記の臓器に対してより顕著な毒性を示す可能性は否定できないものの、ヒトでの臓器の発達時期を踏まえると、1歳以上であれば成人と同様に、毒性所見のヒトへの外挿性は高くないと考える。一方、多数の臓器が急速に成長及び成熟する1歳未満の小児では、本薬の薬理作用に起因する毒性が顕著にあらわれる可能性がある。

機構は、以下のように考える。幼若動物試験では、本薬の主な毒性標的臓器である腎臓、副腎及び雄性生殖器において成熟ラットと比較して毒性の増強が認められた (5.2 及び 5.5 項参照)。腎臓及び雄性生殖器での所見について、臨床試験では腎臓に関する有害事象の発現は認められておらず、ラットの雄性生殖器における毒性所見のヒトへの外挿性は高くないと考えられる (5.R.2 項参照) もの、1歳以上であっても臓器が発達中の小児において成人より顕著な影響が生じる可能性は否定できない。また、副腎での所見については、臓器の発達に本薬が影響した可能性が否定できないこと、及びヒトでの副腎の発達時期も考慮すると、1歳未満の小児では副腎への影響が認められる可能性がある。

現時点で本薬の投与が推奨されるのは、003 試験及び国内第Ⅲ相試験（020 試験）の対象とされた成人の PAH 患者であり（7.R.5 項参照）、小児への投与の可否は、小児を対象として実施中の海外臨床試験（7.R.8 項参照）の結果等も踏まえて最終的に判断する必要があるが、小児の PAH に対する治療アルゴリズムは、成人の治療指針に準拠しており、製造販売承認後に本薬が小児に投与される可能性が否定できない。したがって、本薬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旨については、添付文書、医療従事者向け資材等において情報提供する必要がある。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発過程において、原薬の製造工程及び製造所、並びに製剤の処方、製造方法及び製造所が変更されたが、いずれの変更の前後でも同等性及び同質性が確認されている（2.1.4 項及び 2.2.3 項参照）。市販予定製剤はバイアル製剤であり、国内第Ⅰ相試験（019 試験）、海外第Ⅲ相試験（003 試験）及び国内第Ⅲ相試験（020 試験）で使用された製剤と同一である。

本薬の血清中濃度は 2 つの競合 ELISA 法（第 1 世代又は第 2 世代）<sup>13)</sup> により測定され、定量下限は 8.0 又は 40 ng/mL であった。

血清中の本薬に対する ADA は ELISA 法又は ECL 法により測定され、検出感度は 100 又は 5.0 ng/mL であった。また、血清中の本薬に対する中和抗体は ELISA 法又は ECL 法により測定され、検出感度は 207 又は 176 ng/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 健康成人における検討

##### 6.2.1.1 外国人健康成人を対象とした単回投与試験（009 試験、CTD 5.3.3.1.1（参考資料）、実施期間 20■年■月～20■年■月）

外国人健康閉経後女性被験者を対象に、本薬 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を約 60 分かけて単回静脈内投与、若しくは本薬 0.03 又は 0.1 mg/kg を単回皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 17 のとおりであった。

<sup>13)</sup> 2 つの分析法は、試薬は同一であったが、検量線の範囲及び最小希釈倍率は異なっている。海外第Ⅰ相試験（009 試験及び 010 試験）では第 1 世代分析法が用いられ、国内第Ⅰ相試験（019 試験）、海外第Ⅲ相試験（003 試験）及び国内第Ⅲ相試験（020 試験）では第 2 世代分析法が用いられた。

表 17：本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>0-last</sub> (µg·day/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL <sup>b</sup> (mL/h/kg)	V <sub>z</sub> <sup>b</sup> (mL/kg)
静脈内	0.01	3	0.199±0.0205	0.063 [0.06, 0.08]	2.92±1.27	1.98, 5.01 <sup>a</sup>	14.1, 76.1 <sup>a</sup>	0.083, 0.211 <sup>a</sup>	103, 219 <sup>a</sup>
	0.03	3	0.496±0.0826	0.063 [0.06, 0.08]	9.89±1.34	9.58, 13.9 <sup>a</sup>	34.7, 63.2 <sup>a</sup>	0.090, 0.130 <sup>a</sup>	157, 197 <sup>a</sup>
	0.1	5	2.19±0.447	0.064 [0.06, 0.07]	31.1±4.76	32.4±5.30	24.6±4.1	0.132±0.023	113±31.3
	0.3	5	8.22±0.974	0.063 [0.06, 0.08]	112±20.0	120±23.5	31.8±17.6	0.108±0.023	113±50.3
	1.0	5	26.8±3.32	0.083 [0.06, 0.38]	436±75.2	452±84.9	23.7±5.0	0.095±0.018	75.8±10.5
	3.0	5	82.4±12.3	0.063 [0.06, 0.13]	1270±180	1330±215	25.6±5.0	0.096±0.015	83.7±11.8
皮下	0.03	5	0.269±0.121	6.96 [1.00, 28.0]	10.9±3.60	11.7±3.89	30.8±10.1	0.117±0.039	126±67.8
	0.1	5	0.747±0.160	3.99 [3.98, 6.99]	30.2±8.00	32.5±9.86	28.6±7.4	0.139±0.043	129±15.9

t<sub>max</sub> は中央値 [最小値, 最大値]

a : 2 例の個別値

b : 皮下投与においては CL/F 及び V<sub>z</sub>/F で算出。

### 6.2.1.2 外国人健康成人を対象とした反復投与試験 (010 試験、CTD 5.3.3.1.2 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康閉経後女性被験者を対象に、本薬 0.1、0.3 又は 1.0 mg/kg を Q4W で最大 4 回<sup>14)</sup> 反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 18：本薬を Q4W で反復皮下投与したときの初回投与後の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	AUC <sub>0-28d</sub> (µg·day/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day)
0.1	8	15.5±3.91	0.746±0.225	7.00 [2.95, 14]
0.3	8	54.5±13.2	2.46±0.601	6.99 [6.95, 13.98]
1.0	8	148±33.9	7.39±1.18	7.01 [6.96, 26.93]

t<sub>max</sub> は中央値 [最小値, 最大値]

表 19：本薬を Q4W で反復皮下投与したときの最終投与後の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	AUC <sub>0-28d</sub> (µg·day/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day)	t <sub>1/2</sub> (day)	K <sub>a</sub> (/day)	CL/F (mL/day/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)
0.1	8	33.0 (22.8)	1.54 (21.63)	6.98 [1.97, 8.02]	23.37 (15.16)	0.45 (63.83)	3.22 (27.73)	97.47 (19.79)
0.3	8	—	—	—	22.79 (19.2)	0.38 (42.32)	3.05 (31.62)	99.09 (20.49)
1.0	8	—	—	—	22.83 (24.48)	0.32 (37.74)	3.90 (44.24)	103.03 (19.41)

算術平均値 (変動係数%)、t<sub>max</sub> は中央値 [最小値, 最大値]

— : 0.3 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群では最終投与後に PK 評価検体を頻回採取しなかったため、算出せず。

<sup>14)</sup> 1.0 mg/kg 群の 1 例で重篤な有害事象が認められたため、1.0 mg/kg 群の 2 回目投与後に試験が中止された。0.1 mg/kg 群の被験者のみで 4 回の投与が完了し、0.3 mg/kg 群の被験者及び 1.0 mg/kg 群の被験者にはそれぞれ 3 回及び 2 回投与された。

### 6.2.1.3 日本人健康成人を対象とした単回投与試験（019 試験、CTD 5.3.3.3.1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人健康成人を対象に、本薬 0.3 又は 0.7 mg/kg を単回皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20：本薬を単回皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a</sup> (μg·day/mL)	AUC <sub>0-28d</sub> <sup>a</sup> (μg·day/mL)	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (μg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (day)	t <sub>1/2</sub> <sup>c</sup> (day)	CL/F <sup>c</sup> (mL/day/kg)	V <sub>z</sub> /F <sup>c</sup> (mL/kg)
0.3	10 <sup>d</sup>	74.1 [62.6, 87.6]	42.6 [36.5, 49.8]	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	10	171 [146, 201]	102 [88.5, 119]	5.15 [4.33, 6.13]	4.00 [2.00, 7.00]	19.2 (19.3)	4.09 (26.1)	113 (18.6)

a：自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均値及び 95%CI を逆変換。

b：中央値 [最小値, 最大値]

c：幾何平均値 (変動係数%)

d：投与 19 日目に本薬 0.3 mg/kg の投与を受けた 1 例が試験を中止したため、AUC<sub>0-∞</sub>、AUC<sub>0-28d</sub>、t<sub>1/2</sub>、CL/F 及び V<sub>z</sub>/F は 9 例。

本薬 0.3 mg/kg 群の 2 例、0.7 mg/kg 群の 5 例が ADA 陽性例<sup>15)</sup> であり、いずれの被験者でも中和抗体は認められなかった。

## 6.2.2 PPK 解析

### 6.2.2.1 外国人を対象とした臨床試験データを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

健康閉経後女性被験者を対象とした海外第 I 相試験 (009 試験及び 010 試験)、並びに PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験 (001 試験及び 002 試験) 及び海外第 III 相試験 (003 試験) の被験者 350 例から得られた 3906 点の血清中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM Version 7.3.0)。

本薬の PK は、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。

解析対象被験者の主な背景因子は、性別は男性 52 例、女性 298 例、年齢は 50 [18, 81] 歳 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、ベースラインの体重は 67.2 [39.6, 136] kg、ベースラインのアルブミン値は 4.5 [2.9, 5.8] g/dL、人種はコーカシアン 290 例、アジア人 25 例、アフリカ系アメリカ人 11 例、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民 4 例、アメリカ先住民又はアラスカ先住民 1 例、その他 19 例、腎機能障害の分類は正常 116 例、軽度 183 例、中等度 51 例、病態は健康被験者 64 例、PAH 患者 286 例であった。PK パラメータに対する共変量として、病態、人種、性別、ADA の発現有無、ベースライン及び経時的な体重、並びにベースラインの年齢、アルブミン値、eGFR、PAH の基礎治療及び WHO FC が検討された。最終モデルにおいて、統計学的に有意な共変量として、CL に対して経時的な体重及びベースラインのアルブミン値、V<sub>c</sub> に対して経時的な体重が選択されたが、単位体重に基づく用量を投与することで、いずれの共変量についても本薬の PK パラメータへの影響の程度は臨床的に意味のあるものではなかった。

<sup>15)</sup> 本薬投与前に ADA が認められず、かつ本薬投与後に ADA が認められた被験者。最終評価日である 120 日目ではすべての被験者で ADA は検出されなかった。

## 6.2.2.2 外国人及び日本人を対象とした臨床試験データを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.2)

6.2.2.1 項で用いられた海外臨床試験 5 試験、日本人健康成人を対象として実施された国内第 I 相試験 (019 試験) 及び日本人 PAH 患者を対象として実施された国内第 III 相試験 (020 試験) の被験者 416 例から得られた 4392 点の血清中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。本解析では、6.2.2.1 項で構築した最終モデルが基本モデルとして用いられた。PK パラメータ (CL、 $V_c$ 、 $V_p$ 、 $K_a$  及び F) に対する人種 (日本人又は外国人) の影響を評価した結果、人種はいずれの PK パラメータに対しても有意な影響を及ぼさなかった。

最終モデルにおける PK パラメータの母集団平均値 (相対標準誤差) は、CL が 0.175 L/day (6.06%)、 $V_c$  が 3.65 L (5.10%)、 $V_p$  が 1.53 L (15.2%)、 $K_a$  が 0.300 /day (12.0%)、F が 0.644 (6.16%) であった。また、本薬 0.3 mg/kg を単回皮下投与又は本薬 0.7 mg/kg を 3 週間に 1 回反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータの推定値は、表 21 のとおりであった。

表 21 : PPK 解析により推定した本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	対象	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·day/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
0.3	日本人	30.19 (24.08)	1.82 (21.93)	1.10 (30.99)
	外国人	33.38 (26.41)	1.98 (24.46)	1.28 (33.39)
0.7	日本人	154.99 (30.59)	8.94 (25.64)	5.31 (41.36)
	外国人	171.71 (34.03)	9.74 (29.89)	6.03 (41.26)

幾何平均値 (変動係数%)

## 6.2.3 内因性要因の検討

### 6.2.3.1 肝機能障害及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害及び腎機能障害を有する患者を対象とした本薬の臨床薬理試験は実施されていないが、申請者は、以下の点等を考慮すると、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は天然に存在するアミノ酸のみで構成されるタンパク質であり、異化作用によりアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられること。
- 6.2.2.1 項において、本薬の曝露量に対する有意な共変量として eGFR は選択されなかったこと。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。海外第 I 相試験 (010 試験) 及び国内第 I 相試験 (019 試験) の成績に基づき、本薬の PK の国内外差について検討した結果、本薬 0.3 mg/kg を単回皮下投与後の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は日本人と外国人で類似していた (表 18 及び表 20)。

また、海外第 I 相試験 (009 試験、010 試験)、海外第 II 相試験 (001 試験、002 試験)、海外第 III 相試験 (003 試験)、国内第 I 相試験 (019 試験) 及び国内第 III 相試験 (020 試験) のデータを用いた PPK 解析によるシミュレーションの結果、本薬 0.3 mg/kg を単回皮下投与又は本薬 0.7 mg/kg を 3 週間に 1 回反復皮下投与したときの曝露量は、概ね同程度であった (表 21)。

以上より、申請用法・用量で投与したときの本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える。

機構は、本薬の PK に明確な国内外差はないとする申請者の説明は妥当と判断する。

## 6.R.2 ADA について

申請者は、ADA 及び中和抗体による本薬の PK、有効性及び安全性への影響について、以下のように説明した。003 試験及び 020 試験の本薬群における ADA 陽性例及び中和抗体陽性例の割合は、表 22 のとおりであった。

表 22：003 試験及び 020 試験の本薬群における ADA 陽性例及び中和抗体陽性例の割合

試験名	本薬群	
	ADA 陽性	中和抗体陽性 <sup>a</sup>
003 試験	27.0 (44/163)	27.3 (12/44)
020 試験	39.1 (18/46)	33.3 (6/18)

% (例数)

a：分母は ADA 陽性例

003 試験の ADA 陽性例、ADA 陰性例及び中和抗体陽性例における本薬の血清中トラフ濃度（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）は、投与 3 週間後に 1.39 [0.609, 7.11]、1.35 [0.00, 4.62] 及び 1.44 [0.678, 2.32] µg/mL であり、投与 24 週間後に 5.98 [0.186, 15.6]、5.88 [0.848, 14.1] 及び 5.68 [0.186, 15.6] µg/mL であった。020 試験の ADA 陽性例、ADA 陰性例及び中和抗体陽性例における本薬の血清中トラフ濃度は、投与 3 週間後に 1.34 [0.611, 2.25]、1.15 [0.286, 2.26] 及び 1.17 [0.784, 1.85] µg/mL であり、投与 24 週間後に 5.24 [0.0875, 11.1]、5.17 [1.90, 10.9] 及び 3.55 [0.0875, 5.51] µg/mL であった。また、PPK 解析での共変量探索の結果、ADA は本薬の PK パラメータ (CL) に対する共変量として選択されなかった (6.2.2.1 項参照)。

003 試験及び 020 試験において、ADA 又は中和抗体の発現有無は、6MWD 及び PVR のベースラインからの変化量に明らかな影響を及ぼさなかった。また、003 試験及び 020 試験の結果からは、免疫原性関連事象（過敏症、アナフィラキシー反応及び投与部位反応）の発現と ADA 及び中和抗体の発現に明らかな関係性は認められなかった。

以上より、ADA 及び中和抗体は本薬の PK、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、臨床試験において、本薬の PK、安全性及び有効性に ADA 及び中和抗体が大きく影響することを示唆する結果は得られていないと判断する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 23 に示す 4 試験が提出された (PK については、6 項参照)。

表 23：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	019	I	健康成人	26 例	プラセボ又は本薬 0.3 若しくは 0.7 mg/kg を単回皮下投与	安全性 PK
	海外	001	II	PAH 患者	106 例	【主要投与期】 プラセボ又は本薬 0.3 若しくは 0.7 mg/kg を 3 週間に 1 回、24 週間皮下投与 【延長投与期】 本薬 0.3 又は 0.7 mg/kg を 3 週間に 1 回、最長 129 週間皮下投与	有効性 安全性
	海外	003	III	PAH 患者	323 例	【主要投与期】 プラセボ又は本薬 0.7 mg/kg (初回 0.3 mg/kg) <sup>a</sup> を 3 週間に 1 回、24 週間皮下投与 【延長投与期】 プラセボ又は本薬 0.7 mg/kg <sup>a</sup> を 3 週間に 1 回、最長 72 週間皮下投与	有効性 安全性
	国内	020	III	PAH 患者	46 例	【主要投与期】 本薬 0.7 mg/kg (初回 0.3 mg/kg) <sup>a</sup> を 3 週間に 1 回、24 週間皮下投与 【延長投与期】 本薬 0.7 mg/kg <sup>a</sup> を 3 週間に 1 回皮下投与	有効性 安全性

a：用量調整規定に基づき用量を増減する。

### 7.1 国内第 I 相試験 (019 試験、CTD 5.3.3.3.1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

日本人健康成人を対象に、本薬 0.3 又は 0.7 mg/kg を単回皮下投与したときの安全性及び PK を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された [目標症例数：26 例 (パネル A：プラセボ 3 例、本薬 0.3 mg/kg 10 例、パネル B：プラセボ 3 例、本薬 0.7 mg/kg 10 例)]。

無作為化された 26 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は本薬 0.3 mg/kg 群で 1 例認められ、中止理由は同意撤回であった。

有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 24：有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ投与例 (6 例)	本薬投与例	
		0.3 mg/kg (10 例)	0.7 mg/kg (10 例)
全有害事象	66.7 (4)	40.0 (4)	70.0 (7)
主な事象 <sup>a</sup>			
赤血球数増加	16.7 (1)	20.0 (2)	50.0 (5)
ヘモグロビン増加	0 (0)	10.0 (1)	20.0 (2)
起立性低血圧	16.7 (1)	0 (0)	20.0 (2)

% (例数)

a：いずれかの治験薬投与時に 2 例以上に認められた事象

## 7.2 海外第Ⅱ相試験

### 7.2.1 001 試験 (CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2018 年 6 月～2022 年 3 月)

外国人 PAH 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 43 施設で実施された [目標症例数：100 例 (プラセボ群 30 例、本薬 0.3 mg/kg 群 30 例、本薬 0.7 mg/kg 群 40 例)<sup>16)</sup> ]。

本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期、24 週間の主要投与期、最長 129 週間<sup>17)</sup> の延長投与期及び 8 週間の追跡調査期から構成された<sup>18)</sup>。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の PAH 患者とされた。

- WHO PH 臨床分類第 1 群のうち、IPAH、HPAH、薬物・毒物誘発性 PAH、結合組織病に伴う PAH 又は修復術施行後 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 のいずれか
- WHO 機能分類クラス II 又は III
- スクリーニング時の PVR が 400 dyn・sec/cm<sup>5</sup> 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 の基礎治療を受けている (主要投与期終了まで用量を変更しないこととされた)

組み入れられた患者は、ベースラインの WHO 機能分類 (クラス II 又は III) を層別因子として、プラセボ群、本薬 0.3 mg/kg 群又は 0.7 mg/kg 群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。なお、治験実施計画書改訂第 5 版 (2018 年 12 月 5 日付け) において、割付け比は 3 : 3 : 4 に変更された。

#### ① 主要投与期

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.3 若しくは 0.7 mg/kg を 3 週間に 1 回、皮下投与することとされた。治験薬の休薬及び減量は、用量調整ガイドライン (表 25 参照) 又は治験担当医師の評価に基づき行われ、試験期間を通じてそれぞれ最大 3 回及び最大 2 回までとされた。

<sup>16)</sup> 試験計画時は目標症例数を 90 例 (各群の割付け比を 1 : 1 : 1) と設定したが、本薬 0.7 mg/kg 群において減量が必要となる患者が一定数存在することを考慮して、治験実施計画書第 5 版 (2018 年 12 月 5 日付け) において、目標症例数を 100 例に、各群の割付け比 (プラセボ群 : 本薬 0.3 mg/kg 群 : 本薬 0.7 mg/kg 群) を 3 : 3 : 4 に変更した。

<sup>17)</sup> 治験実施計画書の改訂第 6 版 (2020 年 4 月 1 日付け) において、18 カ月間から治験担当医師の判断で最長 30 カ月間継続を許容するよう変更された。

<sup>18)</sup> ベースラインは、評価項目毎に以下のとおり定義された。

PVR 及び WHO 機能分類 : スクリーニング時、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、心エコー検査パラメータ及び QOL : 治験薬初回投与日の投与前

表 25：治験薬の用量調整ガイドライン

【減量時の本薬の用量】			
開始用量	1 回目の減量時の用量	2 回目の減量時の用量	
0.3 mg/kg	0.1 mg/kg	0.05 mg/kg	
0.7 mg/kg	0.3 mg/kg	0.1 mg/kg	

・ 治験薬との因果関係が否定された有害事象により減量した場合、当該事象の消失後に治験薬を増量可能とされた。  
 ・ ヘモグロビン値の増加又は血小板数の減少により減量した場合、連続する 2 回のサイクルでヘモグロビン値又は血小板数の安定化が確認された後に再度増量することが可能とされた。

【休薬及び休薬後の投与再開】	
ヘモグロビン値	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン値が前回来院時の投与前と比較して 2.0 g/dL 超増加かつ性別ごとの基準値上限超の場合、休薬。ただし、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。</li> <li>休薬後、ヘモグロビン値の増加が 2.0 g/dL 以下となり、投与再開する場合、休薬前の用量を投与。</li> </ul>
血小板数	<ul style="list-style-type: none"> <li>血小板数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 未満の場合、休薬。ただし、3 回目は、投与中止。</li> <li>休薬後、血小板数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上となり、投与再開する場合、休薬前の用量を投与。</li> </ul>

無作為化された 106 例（プラセボ群 32 例、本薬 0.3 mg/kg 群 32 例、本薬 0.7 mg/kg 群 42 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、同 106 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS のうち、主要投与中に同一用量を 6 回以上投与され、かつベースライン時に加え主要評価投与期又は治験薬投与終了時の PVR データが得られている 91 例（30 例、30 例、31 例）が評価可能集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 9 例（2 例、1 例、6 例）であり、主な中止理由は、有害事象（1 例、1 例、4 例）、同意撤回（1 例、0 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 24 週時における PVR のベースラインからの変化量は表 26 のとおりであった。

表 26：投与 24 週時における PVR (dyn・sec/cm<sup>5</sup>) のベースラインからの変化量（評価可能集団）

	プラセボ群	本薬 0.1 mg/kg 投与集団 <sup>d</sup>	本薬 0.3 mg/kg 投与集団 <sup>d</sup>	本薬 0.7 mg/kg 投与集団 <sup>d</sup>
ベースライン <sup>a</sup>	802.0±331.05 (30 例)	853.3±340.09 (4 例)	772.0±285.62 (27 例)	715.5±267.11 (30 例)
投与 24 週時 <sup>a</sup>	774.4±355.00 (30 例)	677.1±201.75 (4 例)	603.6±156.61 (27 例)	456.6±176.52 (30 例)
ベースラインからの 変化量 <sup>b,c</sup>	-16.1±34.24	-138.2±93.37	-167.2±35.88	-285.5±34.27
プラセボ群との差[両 側 80%CI] <sup>c</sup>	-	-122.0 [-250.28, 6.21]	-151.1 [-215.09, -87.14]	-269.4 [-332.03, -206.80]

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：投与群を固定効果、ベースラインの WHO 機能分類、ベースラインの PVR を共変量とした共分散分析

d：治験薬を減量した被験者は、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された。

副次評価項目とされた投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量は表 27 のとおりであった。

表 27：投与 24 週時における 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (評価可能集団)

	プラセボ群	本薬 0.1 mg/kg 投与集団	本薬 0.3 mg/kg 投与集団	本薬 0.7 mg/kg 投与集団
ベースライン <sup>a</sup>	409.2±65.94 (30 例)	391.6±68.59 (4 例)	392.0±92.52 (27 例)	392.9±94.28 (30 例)
投与 24 週時 <sup>a</sup>	444.1±82.27 (29 例)	461.8±66.21 (4 例)	449.1±113.17 (27 例)	461.5±82.74 (27 例)
ベースラインからの 変化量 <sup>b</sup>	31.4±9.69	69.4±26.14	56.0±10.07	53.6±9.84
プラセボ群との差 [両側 80%CI] <sup>c</sup>	—	38.0 [2.25, 73.72]	24.6 [6.64, 42.48]	22.3 [4.55, 39.96]

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：投与群を固定効果、ベースラインの WHO 機能分類、ベースラインの 6MWD を共変量とした共分散分析

安全性について、主要投与期における有害事象の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28：主要投与期における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (32 例)	本薬 0.3 mg/kg 群 (32 例)	本薬 0.7 mg/kg 群 (42 例)
すべての有害事象	90.6 (29)	90.6 (29)	83.3 (35)
主な有害事象 <sup>a</sup>			
ヘモグロビン増加	0 (0)	3.1 (1)	16.7 (7)
頭痛	18.8 (6)	25.0 (8)	14.3 (6)
下痢	15.6 (5)	21.9 (7)	14.3 (6)
鼻出血	3.1 (1)	12.5 (4)	11.9 (5)
悪心	15.6 (5)	9.4 (3)	11.9 (5)
末梢性浮腫	15.6 (5)	9.4 (3)	11.9 (5)
低カリウム血症	12.5 (4)	9.4 (3)	11.9 (5)
四肢痛	6.3 (2)	9.4 (3)	11.9 (5)
血小板減少症	0 (0)	6.3 (2)	11.9 (5)
浮動性めまい	9.4 (3)	15.6 (5)	9.5 (4)
疲労	18.8 (6)	6.3 (2)	9.5 (4)
嘔吐	12.5 (4)	9.4 (3)	7.1 (3)
上気道感染	9.4 (3)	12.5 (4)	4.8 (2)
関節痛	15.6 (5)	6.3 (2)	2.4 (1)

% (例数)

a：いずれかの群で 10% 以上に認められた事象

死亡に至った有害事象は、本薬 0.7 mg/kg 群 1 例 (心停止) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群で 9.4% (3/32 例：心停止、右室不全・片頭痛、胃腸炎、各 1 例)、本薬 0.3 mg/kg 群で 6.3% (2/32 例：右室不全、鼻出血、各 1 例)、本薬 0.7 mg/kg 群で 23.8% (10/42 例：赤血球数増加、大腿骨骨折、失神・心停止、網脈絡膜症・医療機器破損、インフルエンザ・頻脈、末梢性浮腫・低血圧、気道感染・白血球減少症・好中球減少症、発熱、心嚢液貯留、気管支炎、各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群の片頭痛、並びに本薬 0.7 mg/kg 群の赤血球数増加及び発熱は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 3.1% (1/32 例：呼吸困難)、本薬 0.3 mg/kg 群で 3.1% (1/32 例：赤血球増加症)、本薬 0.7 mg/kg 群で 11.9% (5/42 例：赤血球数増加、心停止、血小板減少症、白血球減少症・好中球減少症、ヘモグロビン増加、各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群の呼吸困難、並びに本薬 0.7 mg/kg 群の赤血球数増加及びヘモグロビン増加は治験薬との因果関係ありと判断された。

## ②延長投与期

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、本薬を 3 週間に 1 回皮下投与することとされた (表 29)。用量調整ガイドラインは、主要投与期 (表 25) と同様とされた。

表 29：延長投与期における本薬の用量

	主要評価期の投与群 ／延長投与期の投与群	用量		
		盲検解除 <sup>a</sup> 前	盲検解除 <sup>a</sup> 後	
A 群	プラセボ群／本薬 0.3 mg/kg 群	0.3 mg/kg	治験担当医師の判断により 0.7 mg/kg まで増量可	
B 群	プラセボ群／本薬 0.7 mg/kg 群	0.7 mg/kg		
C 群	本薬 0.3 mg/kg 群／本薬群	投与後 24 週時点における用量 (0.1、0.3 又は 0.7 mg/kg) を継続		
D 群	本薬 0.7 mg/kg 群／本薬群			

a：3 回目の RHC による PVR の評価を完了した後に盲検解除された。

97 例が延長投与期に移行し、全例に治験薬が投与された (A 群 15 例、B 群 15 例、C 群 31 例、D 群 36 例、以下同順)。延長投与期における中止例は 10 例 (2 例、0 例、3 例、5 例) であり、主な中止理由は、死亡 4 例 (1 例、0 例、1 例、2 例)、有害事象 2 例 (0 例、0 例、1 例、1 例)、同意撤回 3 例 (1 例、0 例、1 例、1 例) であった。001 試験の試験期間 (主要投与期及び／又は延長投与期) に本薬が投与された 104 例が安全性解析対象集団とされた。当該集団での本薬の曝露期間<sup>19)</sup> (中央値 (範囲)) は 903 (41~1071) 日であった。

安全性について、001 試験の試験期間 (主要投与期及び／又は延長投与期) における本薬投与開始後の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30：主要投与期及び／又は延長投与期における本薬投与開始後の有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

	本薬 0.3 mg/kg 併合群 <sup>b</sup> (47 例)	本薬 0.7 mg/kg 併合群 <sup>c</sup> (57 例)	全体 (104 例)
すべての有害事象	97.9 (46)	100 (57)	99.0 (103)
主な有害事象 <sup>a</sup>			
頭痛	36.2 (17)	33.3 (19)	34.6 (36)
下痢	38.3 (18)	28.1 (16)	32.7 (34)
末梢性浮腫	36.2 (17)	28.1 (16)	31.7 (33)
疲労	29.8 (14)	21.1 (12)	25.0 (26)
上咽頭炎	31.9 (15)	19.3 (11)	25.0 (26)
悪心	27.7 (13)	21.1 (12)	24.0 (25)
鼻出血	23.4 (11)	21.1 (12)	22.1 (23)
関節痛	25.5 (12)	19.3 (11)	22.1 (23)
浮動性めまい	25.5 (12)	17.5 (10)	21.2 (22)
毛細血管拡張症	19.1 (9)	21.1 (12)	20.2 (21)

% (例数)

a：全体集団で 20% 以上に認められた事象

b：主要投与期中止した本薬 0.3 mg/kg 群 1 例並びに延長投与期の A 群及び C 群の併合

c：主要投与期中止した本薬 0.7 mg/kg 群 6 例並びに延長投与期の B 群及び D 群の併合

<sup>19)</sup> 主要投与期における曝露期間を含む。

延長投与期において、死亡に至った有害事象は、本薬 0.3 mg/kg 併合群<sup>20)</sup> で 2 例（肺高血圧症、肺炎）、本薬 0.7 mg/kg 併合群<sup>21)</sup> で 2 例（心停止、脳膿瘍）に認められ、このうち本薬 0.3 mg/kg 併合群の肺高血圧症は治験薬との因果関係ありと判断された。重篤な有害事象は、本薬 0.3 mg/kg 併合群で 16 例、本薬 0.7 mg/kg 併合群で 16 例に認められ、このうち本薬群全体で 3 例以上に認められた事象は、肺炎（5 例）及び医療機器機能不良（4 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 0.3 mg/kg 併合群で 2 例（胸水、肺高血圧症）、本薬 0.7 mg/kg 併合群で 3 例（脳膿瘍、敗血症・胸水・呼吸不全、呼吸不全）に認められ、このうち本薬 0.3 mg/kg 併合群の 2 例（胸水、肺高血圧症）及び本薬 0.7 mg/kg 併合群 1 例の呼吸不全は治験薬との因果関係ありと判断された。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 海外第Ⅲ相試験（003 試験、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、実施期間 2021 年 1 月～2022 年 12 月）

外国人 PAH 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 91 施設で実施された [目標症例数：284 例（各群 142 例）<sup>22)</sup> ]。

本試験は、最長 28 日間のスクリーニング期、24 週間の主要投与期、最長 72 週間の延長投与期<sup>23)</sup> 及び 8 週間の追跡調査期から構成された。主要投与期を完了した被験者が延長投与期に移行可能とされ、延長投与期においては、二重盲検下で主要投与期に割り付けられた治験薬の投与を継続することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の PAH 患者とされた。

- WHO PH 臨床分類第 1 群のうち、IPAH、HPAH、薬物・毒物誘発性 PAH、結合組織病に伴う PAH 又は修復術施行後 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 のいずれか
- WHO 機能分類クラス II 又は III
- スクリーニング時の PVR が 400 dyn·sec/cm<sup>5</sup> 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 の基礎治療を受けている（試験期間を通じて用量を変更しないこととされた）
- スクリーニング時の血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 以上
- スクリーニング時のヘモグロビン値が ULN 以下

組み入れられた患者は、ベースラインの WHO 機能分類（クラス II 又は III）及び PAH の基礎治療（1 剤若しくは 2 剤又は 3 剤）を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。

<sup>20)</sup> 主要投与期中止した本薬 0.3 mg/kg 群 1 例並びに延長投与期の A 群及び C 群の併合

<sup>21)</sup> 主要投与期中止した本薬 0.7 mg/kg 群 6 例並びに延長投与期の B 群及び D 群の併合

<sup>22)</sup> 海外第Ⅱ相試験（001 試験）の成績等を参考に、主要評価項目である投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量について、本薬群とプラセボ群の差を 25 m、両群共通の標準偏差を 50 m と仮定した。有意水準 5%（両側）とすると、症例数 242 例（各群 121 例）とした場合、Wilcoxon 順位和検定における群間比較の検出力は約 96%であった。脱落 15%を考慮して、目標症例数は 284 例（各群 142 例）とした。WHO 機能分類クラス III の患者は少なくとも全体の 50% 組み入れることとした。

<sup>23)</sup> 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こととされた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬を3週間に1回皮下投与することとされ、本薬は0.3 mg/kgで投与開始し、表31の用量調整ガイドラインに従って目標用量である0.7 mg/kgまで増量することとされた。試験期間中は、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用量調整が実施された。

表31：治験薬の用量調整ガイドライン

【ヘモグロビン増加による用量調整】	
①：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	
0.3 mg/kg 投与時	<ul style="list-style-type: none"> <li>①に該当しない場合、0.7 mg/kgに増量。</li> <li>①に該当する場合、休薬。ただし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。①に連続して4回該当した場合、治験依頼者と協議し、治験薬投与中止を検討。</li> <li>休薬後、①に該当せず、投与再開する場合、休薬前の用量を投与。</li> <li>投与再開後も①に該当しない場合、0.7 mg/kgに増量。</li> </ul>
0.7 mg/kg 投与時	<ul style="list-style-type: none"> <li>①に該当する場合、休薬。ただし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。①に連続して4回該当した場合、0.3 mg/kgに減量。</li> <li>休薬後、①に該当せず、投与再開する場合、休薬前の用量を投与。</li> <li>0.3 mg/kgに減量後、連続する2回の来院でヘモグロビン値が性別ごとの基準値上限未満で安定の場合、0.7 mg/kgに再度増量可。</li> </ul>
【血小板数減少による用量調整】	
②：血小板数が50,000 /mm <sup>3</sup> 未満	
<ul style="list-style-type: none"> <li>②の場合、休薬。②に連続して4回該当した場合、投与中止。</li> <li>休薬後、②に該当せず、投与再開する場合、0.3 mg/kgに減量。既に0.3 mg/kgである場合、0.3 mg/kgで投与再開。</li> <li>0.3 mg/kgで投与再開した場合、連続する2回の来院で血小板数が50,000 /mm<sup>3</sup>超で安定しており、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に再度増量可。</li> </ul>	
【毛細血管拡張症による用量調整】	
③：中等度以上の毛細血管拡張症を新たに発現、又は毛細血管拡張症の程度が軽度から中等度に悪化	
0.3 mg/kg 投与時	<ul style="list-style-type: none"> <li>③に該当する場合、連続3回休薬。</li> <li>休薬中に毛細血管拡張症が悪化せず、投与再開する場合、休薬前の用量を投与。</li> <li>休薬中に毛細血管拡張症が悪化した場合、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。</li> </ul>
0.7 mg/kg 投与時	<ul style="list-style-type: none"> <li>③に該当する場合、1回休薬。</li> <li>休薬中に毛細血管拡張症が悪化せず、投与再開する場合、0.3 mg/kgを投与。</li> <li>休薬中に毛細血管拡張症が悪化した場合、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。</li> <li>休薬後、事象が完全に回復した場合のみ、0.7 mg/kgに再度増量可。</li> </ul>
【治験薬と関連のない有害事象による用量調整】	
<ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬と関連のない有害事象により0.3 mg/kgに減量した場合、有害事象の回復後に0.7 mg/kgに再度増量可。</li> </ul>	

### ① 主要投与期

無作為化された324例<sup>24)</sup>のうち、323例（プラセボ群160例、本薬群163例、以下同順）に治験薬が投与され、同323例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は16例（12例、4例）であり、主な中止理由は、死亡5例（5例、0例）、有害事象4例（2例、2例）、臨床的悪化2例（2例、0例）、同意撤回2例（1例、1例）であった。

PAHの臨床分類の内訳は、IPAHが189例（106例、83例）、HPAHが59例（24例、35例）、薬物・毒物誘発性PAHが11例（4例、7例）、結合組織病に伴うPAHが48例（19例、29例）、修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴うPAHが16例（7例、9例）であっ

<sup>24)</sup> スクリーニングで脱落した1例が誤って無作為化されたが、治験薬は投与されず、すべての解析から除外された。

た。ベースラインでの WHO 機能分類の内訳は、クラスⅡが 157 例（78 例、79 例）、クラスⅢが 166 例（82 例、84 例）であった。PAH の基礎治療は、1 剤が 13 例（4 例、9 例）、2 剤併用が 112 例（56 例、56 例）、3 剤併用が 198 例（100 例、98 例）であり、PGI<sub>2</sub>系注射剤の投与を受けていた患者は 129 例（64 例、65 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量は表 32 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 32：投与 24 週時における 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (FAS)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	404.7±80.59 427.1 [151.5, 514.5] (160 例)	397.6±84.28 417.0 [160.5, 497.5] (163 例)
投与 24 週時 <sup>a</sup>	408.4±101.92 425.0 [63.0, 647.0] (147 例)	439.7±97.42 451.0 [42.0, 691.0] (157 例)
ベースラインからの変化量 <sup>b</sup>	1.0 [-1.0, 5.0]	34.4 [32.5, 35.5]
群間差 [両側 95%CI] <sup>c</sup>	—	40.8 [27.53, 54.14]
p 値 <sup>d</sup>	—	<0.001

a：上段：平均値±標準偏差、中段：中央値 [最小値, 最大値]、下段：例数

b：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 の基礎治療）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。

c：Hodges-Lehmann 法により推定

d：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 の基礎治療）を層とした aligned rank stratified Wilcoxon 検定 (Ann Math Stat. 1962; 33: 482-97)、有意水準 5% (両側)

副次評価項目とされた投与 24 週時における PVR のベースラインからの変化量は表 33 のとおりであった。

表 33：投与 24 週時における PVR (dyn·sec/cm<sup>5</sup>) のベースラインからの変化量 (FAS)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	745.8±313.53 684.0 [400.0, 2624.0] (160 例)	781.3±398.47 624.0 [400.0, 2688.0] (163 例)
投与 24 週時 <sup>a</sup>	779.9±334.70 744.0 [272.0, 2448.0] (141 例)	545.8±265.15 488.0 [144.0, 1864.0] (154 例)
ベースラインからの変化量 <sup>b</sup>	32.8 [24.0, 40.0]	-165.1 [-184.0, -152.0]
群間差 [両側 95%CI] <sup>c</sup>	—	-234.6 [-288.37, -180.75]

a：上段：平均値±標準偏差、中段：中央値 [最小値, 最大値]、下段：例数

b：死亡した被験者に対しては最悪な順位となるように 20000 dynes·sec/cm<sup>5</sup> 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 15000 dynes·sec/cm<sup>5</sup> 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 の基礎治療）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。

c：Hodges-Lehmann 法により推定

安全性について、主要投与期における有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34：主要投与期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (160 例)	本薬群 (163 例)
すべての有害事象	87.5 (140)	84.7 (138)
主な有害事象 <sup>a</sup>		
頭痛	15.0 (24)	20.2 (33)
COVID-19	13.1 (21)	14.7 (24)
下痢	7.5 (12)	12.3 (20)
鼻出血	1.9 (3)	12.3 (20)
疲労	7.5 (12)	10.4 (17)
毛細血管拡張症	3.1 (5)	10.4 (17)
浮動性めまい	1.9 (3)	10.4 (17)
悪心	11.3 (18)	9.8 (16)
注射部位疼痛	6.3 (10)	6.7 (11)
低カリウム血症	3.1 (5)	5.5 (9)
発疹	2.5 (4)	5.5 (9)
潮紅	1.9 (3)	5.5 (9)
末梢性浮腫	6.3 (10)	4.9 (8)
上咽頭炎	5.6 (9)	4.3 (7)
呼吸困難	8.8 (14)	2.5 (4)

% (例数)

a：いずれかの群で5%以上に認められた事象

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 6 例（心停止 2 例、心原性ショック、右室不全、敗血症、肺動脈性肺高血圧症、各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群で 22.5% (36/160 例)、本薬群で 14.1% (23/163 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、心房粗動 (0 例、2 例)、転倒 (0 例、2 例)、喀血 (0 例、2 例)、肺動脈性肺高血圧症 (4 例、1 例)、呼吸困難 (2 例、1 例)、心停止 (2 例、0 例)、右室不全 (2 例、0 例)、COVID-19 (2 例、0 例) であり、このうち本薬群の転倒及び喀血 (各 1 例) は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 10 例（肺動脈性肺高血圧症 3 例、心停止 2 例、右室不全、敗血症、栄養障害、流産、呼吸不全、各 1 例）、本薬群 3 例（喀血、関節痛、鼻出血・毛細血管拡張症）に認められ、このうち本薬群の喀血、鼻出血及び毛細血管拡張症は治験薬との因果関係ありと判断された。

## ②延長投与期

延長投与期では 300 例（プラセボ群 142 例、本薬群 158 例、以下同順）に治験薬が投与された。延長投与期における中止例は 30 例（24 例、6 例）であり、主な中止理由は、臨床的悪化 9 例（8 例、1 例）、死亡 3 例（1 例、2 例）、同意撤回 3 例（3 例、0 例）、有害事象 2 例（0 例、2 例）であった。治験薬の曝露期間<sup>25)</sup>（中央値（範囲））は 313（61～561）日であった。

有効性について、6MWD のベースラインからの変化量の推移は表 35 のとおりであった。

<sup>25)</sup> 主要投与期における曝露期間を含む。

表 35 : 6MWD (m) のベースラインからの変化量の推移 (FAS)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	404.7±80.59 427.1 [151.5, 514.5] (160 例)	397.6±84.28 417.0 [160.5, 497.5] (163 例)
投与 24 週時 <sup>a</sup>	409.2±100.54 425.0 [63.0, 647.0] (147 例)	439.9±97.16 454.0 [42.0, 691.0] (158 例)
ベースラインからの変化量	6.0 [-291.5, 238.5]	35.0 [-245.0, 279.0]
投与 36 週時 <sup>a</sup>	411.9±102.74 423.0 [144.9, 656.0] (122 例)	443.8±95.11 459.0 [120.0, 616.0] (147 例)
ベースラインからの変化量	9.7 [-175.5, 205.0]	38.0 [-139.6, 285.0]
投与 48 週時 <sup>a</sup>	422.5±89.98 444.0 [188.0, 645.0] (53 例)	452.8±98.09 465.0 [85.0, 645.0] (83 例)
ベースラインからの変化量	5.0 [-152.0, 194.0]	38.0 [-347.5, 195.0]
投与 60 週時 <sup>a</sup>	398.9±105.14 435.0 [196.0, 570.0] (24 例)	454.5±88.22 459.0 [250.0, 637.0] (41 例)
ベースラインからの変化量	4.3 [-147.5, 184.5]	47.4 [-61.0, 159.0]
投与 72 週時 <sup>a</sup>	381.4±111.07 447.1 [208.0, 488.0] (7 例)	427.8±141.09 457.0 [195.0, 595.0] (13 例)
ベースラインからの変化量	14.5 [-15.5, 50.5]	45.5 [-106.0, 121.0]
投与 84 週時 <sup>a</sup>	328.0 328.0 (1 例)	367.3±34.44 367.3 [342.9, 391.6] (2 例)
ベースラインからの変化量	-161.5	41.6 [19.1, 64.1]

a : 上段 : 平均値±標準偏差、中段 : 中央値 [最小値, 最大値]、下段 : 例数

安全性について、主要投与期及び延長投与期における有害事象の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36：主要投与期及び延長投与期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (160 例)	本薬群 (163 例)
すべての有害事象	93.1 (149)	92.6 (151)
主な有害事象 <sup>a</sup>		
COVID-19	26.3 (42)	29.4 (48)
頭痛	17.5 (28)	24.5 (40)
鼻出血	1.9 (3)	22.1 (36)
毛細血管拡張症	4.4 (7)	16.6 (27)
下痢	10.0 (16)	15.3 (25)
浮動性めまい	6.3 (10)	14.7 (24)
悪心	11.9 (19)	14.1 (23)
疲労	10.0 (16)	14.1 (23)
血小板減少症	1.9 (3)	9.8 (16)
末梢性浮腫	7.5 (12)	8.6 (14)
低カリウム血症	3.8 (6)	8.6 (14)
発疹	3.8 (6)	8.0 (13)
上咽頭炎	8.1 (13)	6.7 (11)
注射部位疼痛	6.9 (11)	6.7 (11)
鉄欠乏	5.6 (9)	6.7 (11)
尿路感染	3.8 (6)	6.7 (11)
潮紅	2.5 (4)	6.1 (10)
ヘモグロビン増加	0.0 (0)	6.1 (10)
鼻閉	0.0 (0)	6.1 (10)
上気道感染	6.9 (11)	5.5 (9)
関節痛	3.1 (5)	5.5 (9)
四肢痛	3.1 (5)	5.5 (9)
嘔吐	5.0 (8)	4.9 (8)
回転性めまい	5.0 (8)	3.7 (6)
呼吸困難	10.6 (17)	3.1 (5)

% (例数)

a：いずれかの群で5%以上に認められた事象

延長投与期において、死亡に至った有害事象は、プラセボ群で1例（COVID-19肺炎）、本薬群で2例（急性心筋梗塞、頭蓋内出血）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群で9.9%（14/142例）、本薬群で16.5%（26/158例）に認められ、このうち本薬群で2例以上に認められた事象は、肺炎、胃腸出血、血管デバイス閉塞、COVID-19、カテーテル留置部位感染（各2例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で1例（COVID-19肺炎）、本薬群で3例（急性心筋梗塞、頭蓋内出血、サルコイドーシス）に認められ、このうち本薬群のサルコイドーシスは治験薬との因果関係ありと判断された。

### 7.3.2 国内第Ⅲ相試験（020試験、5.3.5.2.3、5.3.5.2.4、実施期間2023年5月～継続中（2024年10月データカットオフ））

日本人 PAH 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された〔目標症例数：WHO 機能分類クラスⅡ又はⅢの被験者 35 例以上<sup>26)</sup>〕。

<sup>26)</sup> 実施可能性に基づき設定された。最初に組み入れられた患者の1回目の治験薬投与時点から1年以内に35例が1回目の治験薬投与を完了した場合は、①最初に組み入れられた患者の1回目の治験薬投与時点から1年が経過するまで、又は②40例が1回目の治験薬投与を完了するまで、のいずれかを満たす時点まで組入れが継続された。なお、PAHの基礎治療としてPGI<sub>2</sub>系注射剤を使用している患者の組入れはクラスⅡ及びⅢの患者全体のうち最大約50%までとされた。

本試験は、最長4週間のスクリーニング期、24週間の主要投与期、延長投与期（本剤が承認されるまでの期間）及び8週間の追跡調査期から構成された。

主な選択基準は、以下に該当する18歳以上のPAH患者とされた。

- WHO PH 臨床分類第1群のうち、IPAH、HPAH、薬物・毒物誘発性PAH、結合組織病に伴うPAH又は修復術施行後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のいずれか
- WHO 機能分類クラスI～IV
- スクリーニング時のPVRが $400 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 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150m以上500m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の基礎治療を受けている（試験期間を通じて用量を変更しないこととされた<sup>27)</sup>）
- スクリーニング時の血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上
- スクリーニング時のヘモグロビン値がULN以下

用法・用量及び用量調整ガイドラインは、003試験と同様<sup>28)</sup>とされた。

#### ① 主要投与期

治験薬が投与された46例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の解析対象集団とされた。なお、すべての解析はベースラインのWHO機能分類別（クラスII及びIII/クラスI/クラスIV）に実施することとされ、WHO機能分類クラスII及びIIIの集団が主要な解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

FASにおけるPAHの臨床分類の内訳は、IPAHが25例、HPAHが10例、結合組織病に伴うPAHが5例、修復術施行後1年以上経過した単純性の先天性体循環-肺動脈シャントを伴うPAHが6例であった。ベースラインでのWHO機能分類の内訳は、クラスIIが29例、クラスIIIが17例であり、クラスI及びIVの患者は登録されなかった。PAHの基礎治療は、2剤併用が3例、3剤併用が43例であり、PGI<sub>2</sub>系注射剤の投与を受けていた患者は21例であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与24週時におけるPVRのベースラインからの変化量は表37のとおりであった。

<sup>27)</sup> PGI<sub>2</sub>系注射剤は、至適用量の±10%以内での用量調整が可能とされた。

<sup>28)</sup> 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。

表 37：投与 24 週時における PVR (dyn·sec/cm<sup>5</sup>) のベースラインからの変化量 (FAS)

	測定値 <sup>a</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>b</sup> [両側 95%CI]
ベースライン (46 例)	536.0 [405.6, 1337.6]	-99.2 [-129.6, -68.4]
投与 24 週時 (46 例) <sup>c</sup>	417.2 [235.2, 812.8]	

a：中央値 [最小値, 最大値]

b：Hodges-Lehmann 法により推定

c：死亡及び臨床的悪化イベントに対する補完、並びにその他の理由による欠測に対する補完はしないこととされた。なお、結果的に欠測は生じなかった。

副次評価項目とされた投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量は表 38 のとおりであった。

表 38：投与 24 週時における 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (FAS)

	測定値 <sup>a</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>b</sup> [両側 95%CI]
ベースライン (46 例)	407.5 [253.5, 496.0]	41.8 [27.8, 55.5]
投与 24 週時 (46 例) <sup>c</sup>	462.0 [305.0, 560.0]	

a：中央値 [最小値, 最大値]

b：Hodges-Lehmann 法により推定

c：死亡及び臨床的悪化イベントに対する補完、並びにその他の理由による欠測に対する補完はしないこととされた。なお、結果的に欠測は生じなかった。

安全性について、主要投与期における有害事象の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39：主要投与期における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	全体 (46 例)
すべての有害事象	93.5 (43)
主な有害事象 <sup>a</sup>	
上咽頭炎	30.4 (14)
頭痛	21.7 (10)
ヘモグロビン増加	17.4 (8)
鼻出血	17.4 (8)

% (例数)

a：10%以上に認められた事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 13.0% (6/46 例 (大腸ポリープ、菌血症、カテーテル留置部位感染、低カルシウム血症、意識消失、医療機器物理的性状の問題)) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## ②延長投与期

主要投与期を完了した 46 例のうち、45 例が延長投与期に移行し、全例が治験薬の投与を受けた。延長投与期における中止例は 3 例であり、中止理由はいずれも同意撤回であった。治験薬の曝露期間<sup>29)</sup> (中央値 (範囲)) は 421.5 (171~523) 日であった。

有効性について、6MWD のベースラインからの変化量の推移は表 40 のとおりであった。

<sup>29)</sup> 主要投与期における本薬の曝露期間を含む。

表 40：6MWD (m) のベースラインからの変化量の推移 (FAS)

	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン (46 例)		
平均値±標準偏差	408.3±57.7	—
中央値 [最小値, 最大値]	407.5 [253.5, 496.0]	—
投与 24 週時 (46 例)		
平均値±標準偏差	451.7±63.2	43.4±48.0
中央値 [最小値, 最大値]	462.0 [305.0, 560.0]	39.5 [−47.0, 180.5]
投与 54 週時 (43 例)		
平均値±標準偏差	462.9±63.0	52.4±51.7
中央値 [最小値, 最大値]	473.0 [330.0, 580.0]	43.5 [−32.5, 205.5]
投与 66 週時 (6 例)		
平均値±標準偏差	444.3±48.6	20.4±47.4
中央値 [最小値, 最大値]	444.0 [375.0, 510.0]	16.0 [−33.5, 98.5]

安全性について、主要投与期及び延長投与期における有害事象の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41：主要投与期及び延長投与期における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	全体 (46 例)
すべての有害事象	97.8 (45)
主な有害事象 <sup>a</sup>	
上咽頭炎	47.8 (22)
鼻出血	32.6 (15)
ヘモグロビン増加	28.3 (13)
頭痛	23.9 (11)
COVID-19	21.7 (10)
下痢	10.9 (5)
発疹	10.9 (5)

% (例数)

a：10%以上に認められた事象

延長投与期において、死亡は認められなかった。なお、有害事象の集計対象期間<sup>30)</sup>外 (治験薬の最終投与 82 日後) に、治験薬との関連ありと判断された死亡に至った有害事象が 1 例 (胃腸出血) 報告された。重篤な有害事象は 19.6% (9/46 例 (上室性頻脈・大腸ポリープ・処置後出血・肝嚢胞感染、白内障、大腸ポリープ、菌血症、COVID-19、医療機器閉塞、肺胞出血、肺動脈性肺高血圧症、上咽頭炎)) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本薬の開発戦略について

申請者は、本邦における本薬の開発戦略について、以下のように説明した。本薬の開発は海外で先行しており、本邦での本薬の開発計画時点において海外第Ⅲ相試験 (003 試験) に日本が参加することは困難であった。したがって、別途国内第Ⅲ相試験 (020 試験) を実施し、003 試験及び 020 試験の結果の類似性を確認した上で、003 試験の結果を利用し、日本人の PAH 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することとした。以下①及び②の検討から、003 試験と 020 試験の結果の類似性を比較する上記方針は妥当と考えた。

<sup>30)</sup> 治験薬の初回投与から最終投与 8 週 (56 日) 後まで。

## ① 内因性及び外因性民族的要因について

内因性民族的要因について、PAHの病態及び原因に国内外で明らかな違いは報告されていない。また、本薬のPKパラメータに影響を及ぼす内因性要因として体重及びアルブミン値が特定されているが、003試験及び020試験で、ベースラインのアルブミン値に差は認められなかった（003試験：4.60 g/dL（中央値、以下同様）、020試験：4.50 g/dL）。ベースラインの体重は003試験（67.4 kg）に比べ020試験（50.4 kg）で低かったものの、本薬の投与量は体重に基づき決定されるため、体重の国内外差は本薬の有効性及び安全性評価に大きく影響しないと考える。

外因性民族的要因について、日本のPAHの診療ガイドライン（肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）（日本循環器学会））はESC/ERSガイドライン（Eur Heart J 2016; 37: 67–119）を基に策定されており、最新のESC/ERSガイドライン（Eur Heart J 2022; 43: 3618-731）の内容を踏まえてもPAHの診断及び治療のアルゴリズムに国内外で明確な違いはない（日本肺高血圧・肺循環学会ステートメント（[http://jpcphs.org/pdf/index/deviation\\_20231106.pdf](http://jpcphs.org/pdf/index/deviation_20231106.pdf)）（最終確認日：2025年3月21日））。また、日本で承認されているPAH治療薬は、米国及び欧州と概ね同様である。日本は欧米と比較して、肺血管拡張薬の初期併用療法が積極的に実施されているが、003試験及び020試験はいずれもスクリーニングの90日以上前から基礎治療の肺血管拡張薬の用量を一定とし、基礎治療が有効性評価に及ぼす影響を可能な限り抑制するデザインとした。

## ② 020試験の試験デザインについて

PAHは希少疾病であること等から、本邦のみでPAH患者を対象とした検証的試験を実施することは困難と考え、客観的な有効性の評価指標として、投与24週時におけるPVRのベースラインからの変化量を主要評価項目として設定し、003試験との結果の類似性を比較するための指標として6MWDを重要な副次評価項目として設定した上で、非盲検非対照試験として020試験を実施することとした。血行動態パラメータであるPVRは、PAH患者の長期予後との関連が報告されており（Pulm Circ 2013; 3: 523-32）、本邦ではPAH治療薬の臨床試験及び日常診療での治療効果の確認において広く使用されていることから、有効性の評価指標として適切であると考え。その他、020試験及び003試験の試験デザインについて、結果の類似性の評価に影響するような大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。内因性及び外因性民族的要因について、本邦では海外と比較して積極的に肺血管拡張薬の初期併用療法が行われているものの、治験薬投与前の一定期間、併用する肺血管拡張薬の種類、用量に変更のないよう規定されており、本薬の有効性及び安全性評価に明らかな影響を及ぼす可能性は低い。また、申請者の説明を踏まえると、003試験と020試験の試験デザインの違いが両試験の結果の比較に及ぼす影響は大きくないと判断する。

020試験の主要評価項目について、PVRはPAH患者の予後と関連し、かつ客観的な指標であること等を考慮すると、PVRのベースラインからの変化量に基づき日本人患者に対する本薬の有効性について一定の評価は可能である。また、003試験と020試験のPVR及び6MWDのベースラインからの変化量の比較に基づき、日本人と外国人における本薬の有効性の類似性を評価することは可能と判断する。

以上より、020試験と003試験の結果の類似性が確認された場合に、003試験の結果を利用して、日本人PAH患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 003 試験の有効性の評価項目について

申請者は、003 試験の主要評価項目の設定根拠について、以下のように説明した。既承認の複数の PAH 治療薬の検証的試験において TTCW のイベント及び morbidity/mortality イベントが主要評価項目とされているが、第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム（2018 年）では、患者の QOL 及び機能改善を正確に反映する評価項目の必要性が議論されたことに加え、本薬を必要とする患者にできるだけ早期に本薬を提供できるよう、003 試験の主要評価項目は、TTCW 等のイベントと比較して短時間で評価が可能な指標として 6MWD を設定し、TTCW のイベントは副次評価項目として設定した。

機構は、以下のように考える。PAH 治療における真のエンドポイントは生命予後の改善であり、第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウム以降、死亡及び臨床的悪化を包含する複合エンドポイント（TTCW 等）が PAH の臨床試験における主要評価項目として推奨されている（J Am Coll Cardiol 2009; 54: S97-107）。一方、6MWD は運動耐容能の指標であり、天井効果がある、死亡率の変化との間に明確な関連性がない等の問題点が指摘されているが、既承認の肺血管拡張薬の臨床試験において主要評価項目として採用されてきた経緯があり、TTCW 等のイベントの構成要素の一つである（Eur Respir J 2024; 64: 2401205）。以上の状況を踏まえると、申請者が 003 試験の実施に際して、主要評価項目を 6MWD、主な副次評価項目を「死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間」として有効性を評価することは可能と判断する。

### 7.R.2.2 本薬の有効性について

申請者は、003 試験及び 020 試験の対象とされた肺血管拡張薬による基礎治療を受けている PAH 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。003 試験における主要評価項目の結果は表 32 のとおりであった。投与 24 週時における本薬群とプラセボ群との 6MWD 変化量の群間差の大きさ（40.8 m）について、以下の報告も考慮すると、臨床的に意義があると考えられる。

- PAH 患者 405 例を対象として、アンカー法及び分布法の両方を用いて 6MWD の MID を評価した結果、MID は 25.1～38.5 m の範囲であり、コンセンサス値は 33 m と推定された（Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 428-33）。
- PAH 患者を対象とした 8 つの無作為化試験を対象としたメタアナリシス（Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: 1070-9）において、MID は 33 m であると推定され、また、MID は年齢、性別、BMI、PAH の病因、WHO 機能分類等の内因性因子の影響を受けなかった。

003 試験の副次評価項目とされた PVR について、本薬群でプラセボ群と比較して改善が認められた（表 33）。また、死亡又は最初の臨床的悪化イベント<sup>31)</sup> 発現までの期間について、ベースラインの WHO 機能分類及び PAH の基礎治療を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき算出されたプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [両側 95%CI] は 0.163 [0.076, 0.347] であった。

<sup>31)</sup> ①悪化に関連する肺及び／又は心臓移植リストへの記載、②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 PGI<sub>2</sub>系注射剤を 10%以上増量する必要性、③心房中隔欠損作成術の必要性、④PAH の悪化による 24 時間以上の入院、⑤「WHO 機能分類の悪化、かつ 6MWD の 15%以上の減少（4 時間以上、1 週間以内の間隔で実施する 2 回の検査で確認）」で定義される PAH の悪化。

以上の結果から、003 試験から、肺血管拡張薬による基礎治療を受けている外国人 PAH 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

020 試験では、主要評価項目の PVR について、ベースラインからの低下量は 003 試験の本薬群と比較して小さかったものの、本薬による改善が認められた（表 42）。試験間で PVR のベースラインからの変化量に違いが認められた要因としては、PVR のベースライン値の違いが考えられる。020 試験では 003 試験と比較して WHO 機能分類クラス II の患者の割合が高く、対象患者のほとんどが基礎治療として肺血管拡張薬を 3 剤併用している患者であったため、003 試験よりベースラインの PVR が低かったものと考えられる。一方、PVR 及び PVRI の変化率については 020 試験と 003 試験の本薬群で明確な違いは認められなかった（表 42）。

表 42：003 試験（FAS）及び 020 試験（FAS）の投与 24 週時における PVR（dynes・sec/cm<sup>5</sup>）及び PVRI（dynes・sec/cm<sup>5</sup>・m<sup>2</sup>）のベースラインからの変化量及び変化率（%）

	003 試験		020 試験
	プラセボ群	本薬群	
<b>PVR</b>			
ベースライン <sup>a</sup>	684.0 [400.0, 2624.0] (160 例)	624.0 [400.0, 2688.0] (163 例)	536.0 [405.6, 1337.6] (46 例)
投与 24 週時 <sup>a</sup>	744.0 [272.0, 2448.0] (141 例)	488.0 [144.0, 1864.0] (154 例)	417.2 [235.2, 812.8] (46 例)
ベースラインからの変化量 <sup>b</sup>	32.8 [24.0, 40.0]	-165.1 [-184.0, -152.0]	-99.2 [-129.6, -68.4]
ベースラインからの変化率 <sup>c</sup>	3.2 [-1.8, 8.5]	-29.9 [-34.0, -25.5]	-21.3 [-26.7, -15.5]
<b>PVRI</b>			
ベースライン <sup>a</sup>	1221.5 [673.6, 4194.8] (160 例)	1197.5 [641.2, 4238.1] (163 例)	818.4 [591.9, 1809.4] (46 例)
投与 24 週時 <sup>a</sup>	1361.5 [454.5, 3128.2] (141 例)	897.6 [306.7, 2771.0] (154 例)	634.7 [422.6, 1210.9] (46 例)
ベースラインからの変化量 <sup>b</sup>	53.8 [-6.7, 112.7]	-343.7 [-416.3, -274.8]	-145.4 [-204.0, -100.5]
ベースラインからの変化率 <sup>c</sup>	3.3 [-1.8, 8.7]	-29.6 [-33.7, -25.2]	-20.8 [-26.1, -15.0]

a：中央値 [最小値, 最大値]

b：003 試験の PVR の変化量については欠測値を多重代入法による補完を用いた推定値 [最小値, 最大値]（表 33 の b 参照）、003 試験の PVRI の変化量及び 020 試験は Hodges-Lehmann 法による推定値 [両側 95%CI]

c：幾何平均値 [両側 95%CI]

また、6MWD についても、本薬による改善が認められ、ベースラインからの変化量（41.8 m（Hodges-Lehmann 法による推定値））は 003 試験の本薬群（34.4 m（中央値））と同程度であった（表 38）。以上より、肺血管拡張薬による基礎治療を受けている日本人の PAH 患者に対しても、外国人患者と同様に本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。003 試験において、主要評価項目である投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量についてプラセボに対する本薬の優越性が検証され、副次評価項目である PVR 及び「死亡又は最初の臨床的悪化のイベント発現までの期間」についても本薬の治療効果を支持する結果が得られたことから、肺血管拡張薬による基礎治療を受けている PAH 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断する。

020 試験では、主要評価項目である PVR について改善効果が確認された。020 試験の投与 24 週時における PVR のベースラインからの低下量は 003 試験の本薬群と比較して小さかったが、本邦では海外と比較して積極的に肺血管拡張薬による初期併用療法が実施されている実態があり、020 試験の対象患者

においても、既に一定の治療効果が得られていたことが影響している可能性はある。さらに、003 試験の本薬群と 020 試験で、PVR の変化率については明確な違いは認められず、投与 24 週時における 6MWD のベースラインからの変化量は同程度であったことも踏まえると、肺血管拡張薬による基礎治療を受けている日本人 PAH 患者においても、003 試験の対象患者と同様の有効性が期待できると判断する。

### 7.R.3 安全性について

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況、海外での製造販売後の安全性情報及び以下の検討結果より、7.R.2 項で認められた有効性を踏まえると、PAH 患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。なお、本項においては、003 試験及び 020 試験の主要投与期及び延長投与期の結果に加え、海外第 II 相試験（001 試験、002 試験<sup>32)</sup>）及び海外第 III 相試験（003 試験及び 004 試験<sup>33)</sup>）の安全性解析対象集団における本薬投与開始日以降、003 試験終了時のデータカットオフの 48 週間後/11 カ月後（2023 年 11 月 8 日）までに蓄積されたデータを併合した安全性併合解析（併合 B）に基づき本薬の安全性を検討した。

#### 7.R.3.1 血小板数減少及び出血関連事象について

申請者は、本薬投与により懸念される血小板数減少及び出血関連事象について、以下のように説明した。

##### ① 血小板数減少

先行して実施された臨床試験<sup>34)</sup>において本薬投与による血小板数の減少が認められたこと等を考慮し、003 試験及び 020 試験では、対象患者の安全確保のため、血小板数 50,000 /mm<sup>3</sup> 未満の患者は除外し、血小板数に基づく本薬の用量調整を行った（表 31 参照）。

003 試験及び 020 試験の主要投与期並びに併合 B における血小板減少症<sup>35)</sup> の発現状況は表 43 のとおりであり、日本人と外国人での発現状況は類似していた。併合 B で認められた重篤な事象のうち、3 例（いずれも血小板減少症（MedDRA PT））は治験薬との因果関係ありと判断されたが、その後回復又は軽快した。また、併合 B について事象発現までの観察人年で調整した発現率の評価から、これらの事象の発現割合が経時的に上昇する傾向は示されなかった。なお、020 試験について、延長投与期に新たに 1 例の血小板減少症が認められたが、軽度かつ非重篤であった。

<sup>32)</sup> PAH の基礎治療薬を 2 剤以上投与されている WHO 機能分類クラス III の PAH 患者に、本薬 0.7 mg/kg（初回のみ 0.3 mg/kg）を 3 週間に 1 回皮下投与する非盲検試験。

<sup>33)</sup> 001 試験、002 試験及び 003 試験を完了した適格被験者に、本薬 0.7 mg/kg（003 試験からの移行例の初回のみ 0.3 mg/kg）を 3 週間に 1 回皮下投与する非盲検試験。

<sup>34)</sup> 外国人の溶骨性病変を有する多発性骨髄腫患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（011 試験）、外国人の化学療法誘発性貧血を有する遠隔転移を伴う乳癌患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（012 試験）及び外国人の化学療法誘発性貧血を有する進行又は遠隔転移を伴う固形がん患者を対象とした無作為化非盲検用量設定試験（015 試験）

<sup>35)</sup> MedDRA SMQ 「造血障害による血小板減少症」

表 43 : 003 試験及び 020 試験の主要投与期並びに併合 B における血小板減少症の発現状況  
(安全性解析集団)

	海外		国内	海外
	003 試験 (主要投与期) <sup>c</sup>		020 試験 (主要投与期) <sup>c</sup>	併合 B <sup>c</sup>
	プラセボ群 (160 例)	本薬群 (163 例)	本薬 (46 例)	本薬 (431 例)
血小板減少症	2.5 (4)	6.1 (10)	8.7 (4)	12.8 (55)
血小板減少症 <sup>a</sup>	1.9 (3)	4.9 (8)	4.3 (2)	11.8 (51)
血小板数減少 <sup>a</sup>	0.6 (1)	1.2 (2)	4.3 (2)	1.2 (5)
重篤な事象	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	1.2 (5)
投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
休薬に至った事象	0 (0)	1.2 (2)	4.3 (2)	4.9 (21)
減量に至った事象	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	1.9 (8)
治験薬との因果関係ありと判断された事象	1.9 (3)	3.1 (5)	4.3 (2)	9.7 (42)
評価期間中の血小板数の最悪値が CTCAE-Grade 3 <sup>b</sup> であった被験者	0 (0)	1.2 (2)	4.3 (2)	3.9 (17)

% (例数)

a : MedDRA PT

b : 血小板数 25,000/mm<sup>3</sup> 以上 50,000/mm<sup>3</sup> 未満

c : 本薬の曝露期間 (日) の中央値 (範囲) は、003 試験 : 168 (61~193) 、020 試験 : 168 (145~174) 、併合 B : 657 (21~1973)

003 試験の本薬群での投与 24 週時における血小板数の平均値 (標準偏差) は 192,300 (77,500) /mm<sup>3</sup> であり、ベースライン (206,200 (71,330) /mm<sup>3</sup>) より減少したものの、基準値下限 (130,000~182,000 /mm<sup>336</sup>) を上回っており、臨床的に意味のある変化ではなかった。本薬群での投与 12、24 及び 60 週時における血小板数のベースラインからの変化量 (平均値) は -14,100、-15,900 及び -18,600 /mm<sup>3</sup> であり、投与 12 週時以降は概ね安定していた。

また、003 試験及び 020 試験の試験期間 (主要投与期及び/又は延長投与期) において、本薬投与開始後に血小板数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 未満になった被験者はそれぞれ 5/163 例 (3.1%) 及び 3/46 例 (6.5%) であり、そのうち 1 例で重篤な出血関連事象が認められた。これらの被験者の多くは規定に従って休薬後に投与を再開でき、003 試験の 4 例及び 020 試験の 3 例はデータカットオフ時点<sup>37)</sup> において試験を継続中であった。

## ② 出血関連事象

003 試験及び 020 試験の主要投与期並びに併合 B における出血関連事象<sup>38)</sup> の発現状況は、表 44 のとおりであった。また、併合 B について、事象発現までの観察人年で調整した発現率の評価から、出血関連事象の発現割合が経時的に上昇する傾向は示されなかった。

<sup>36)</sup> 各治験実施施設の値

<sup>37)</sup> 003 試験の 4 例については併合 B のデータカットオフ時点。

<sup>38)</sup> MedDRA SMQ 「出血 (臨床検査用語を除く)」 及び PT 貧血

表 44 : 003 試験及び 020 試験の主要投与期並びに併合 B における出血関連事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

	海外		国内	海外
	003 試験 (主要投与期) <sup>d</sup>		020 試験 (主要投与期) <sup>d</sup>	併合 B <sup>d</sup>
	プラセボ群 (160 例)	本薬群 (163 例)	本薬 (46 例)	本薬 (431 例)
出血関連事象	12.5 (20)	21.5 (35)	28.3 (13)	49.9 (215)
主な出血関連事象 <sup>a</sup>				
鼻出血 <sup>b</sup>	1.9 (3)	12.3 (20)	17.4 (8)	32.3 (139)
歯肉出血 <sup>b</sup>	0.6 (1)	3.1 (5)	2.2 (1)	4.4 (19)
貧血 <sup>b</sup>	3.1 (5)	1.2 (2)	2.2 (1)	7.0 (30)
挫傷 <sup>b</sup>	0.6 (1)	0.6 (1)	2.2 (1)	3.9 (17)
喀血 <sup>b</sup>	1.3 (2)	1.8 (3)	0 (0)	3.5 (15)
血腫 <sup>b</sup>	0.6 (1)	1.2 (2)	0 (0)	2.6 (11)
胃腸出血 <sup>b</sup>	0 (0)	0.6 (1)	0 (0) <sup>c</sup>	2.3 (10)
重篤な事象	1.3 (2)	2.5 (4)	0 (0)	7.0 (30)
投与中止に至った事象	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)	1.2 (5)
休薬に至った事象	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	NA
減量に至った事象	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	2.3 (10)

% (例数)

a : 併合 B で 10 例以上に発現した事象

b : MedDRA PT

c : 有害事象集計対象期間外に 1 例報告された。

d : 本薬の曝露期間 (日) の中央値 (範囲) は、003 試験 : 168 (61~193) 、020 試験 : 168 (145~174) 、併合 B : 657 (21~1973)

臨床試験において本薬の投与により最も多く認められた出血関連事象は鼻出血であり、ほとんどが非重篤で、治療を必要としなかった。重篤な出血関連事象は比較的少なく、重篤な出血関連事象が認められた被験者の多くが出血のリスク因子を複数有していた。併合 B において重篤な出血関連事象が認められた被験者には、本薬初回投与時に PAH の基礎治療薬として PGI<sub>2</sub> 製剤を使用 (25/30 例) 、重篤な出血関連事象の発現時に抗凝固薬を併用 (14/30 例) 、重篤な出血関連事象の発現時に血小板数が低値 (150,000/mm<sup>3</sup> 未満) (12/30 例) 及び 65 歳以上 (9/30 例) の被験者が多かった。

003 試験の延長投与期において、本薬群で頭蓋内出血による死亡 1 例が認められたが、血小板凝集抑制作用を有するトレプロスチニル、抗凝固薬及び抗血小板薬が併用されていたこと、並びに試験期間中の血小板数はいずれも正常範囲内であったことから、治験薬との因果関係なしと判断された。一方で、020 試験の有害事象の集計対象期間<sup>30)</sup> 外に認められた胃腸出血による死亡 1 例について、当該事象は本薬の最終投与 82 日後に発現したものの、治験開始前に胃腸出血は確認されていなかったこと、及び死亡 6 日前に施行された上部消化管内視鏡検査にて胃の毛細血管拡張による毛細血管性出血が確認されたことから、治験薬との因果関係ありと判断された。

臨床試験における血小板減少症及び出血関連事象の発現状況並びに上記の検討を踏まえ、添付文書において、血小板減少症及び出血を重大な副作用として注意喚起するとともに、用法・用量に関連する注意の項において、血小板数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 未満の場合は本薬の投与を開始しない旨、投与初回から 5 回目まで及び血小板数が安定化するまでは投与前に毎回血小板数を確認し、それ以降も定期的に血小板数のモニタリングを行う旨、及び血小板数に応じて臨床試験での規定に準じて用量調整を行う旨を注意喚起する。さらに、出血傾向のある患者に加え、PAH 治療薬として PGI<sub>2</sub> 系注射剤を使用している患者、抗血栓薬を併用している患者及び血小板数が低値の患者には慎重に投与する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。003 試験、020 試験及び併合 B における血小板減少症及び出血関連事象の発現状況を踏まえると、本薬投与中は血小板減少症及び出血関連事象の発現に注意が必要である。

血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者を対象から除外し、血小板数に基づく用量調整が行われた 003 試験及び 020 試験において、血小板数の減少及び出血関連事象について一定の管理が可能であったことから、血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 以上の患者では、当該試験と同様の血小板数のモニタリング及び用量調整を実施することにより安全確保が可能と判断する。また、血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 未満では一般的に出血傾向が認められることから、本薬投与開始前に血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者については、以下の点等を踏まえ本薬の投与を禁忌とすることが適切と判断する。

- PAH 患者では血小板凝集抑制作用を有する PGI<sub>2</sub> 製剤や抗凝固薬の併用が想定され、本薬投与により出血関連事象の増悪がより懸念されること。
- 血小板数減少との因果関係は不明であるものの、本薬との因果関係ありと判断され、死亡に至った出血関連事象が認められていること。

### 7.R.3.2 ヘモグロビン増加について

申請者は、ヘモグロビン増加について、以下のように説明した。本薬は赤血球造血促進作用を有しており、ヘモグロビンを増加させる可能性がある（3.2.1 項参照）ことから、003 試験及び 020 試験ではヘモグロビン値が基準値上限（女性約 16 g/dL、男性約 17.5 g/dL）超の患者は除外し、ヘモグロビン値に基づく本薬の用量調整を行った（表 31 参照）。

003 試験の主要投与期に発現したヘモグロビン増加<sup>39)</sup> の発現割合は、プラセボ群 0% (0/160 例) 及び本薬群 5.5% (9/163 例) であり、休薬に至った事象は本薬群 4 例に認められた。延長投与期に、プラセボ群 1 例、本薬群 5 例で新たにヘモグロビン増加が発現し、休薬に至った事象はプラセボ群で 1 例、本薬群で 2 例に認められた。いずれの期間でも、重篤な事象、投与中止又は減量に至った事象はなかった。本薬群におけるヘモグロビン値のベースラインからの変化量（平均値）は、投与 3 週時（治験薬の 2 回目投与直前）には 0.9 g/dL、9 週時には 1.2 g/dL となり、その後は概ね安定していた（24 週時で 1.3 g/dL、60 週時で 1.3 g/dL）。

020 試験の主要投与期に発現したヘモグロビン増加の発現割合は 17.4% (8/46 例) であった。すべて治験薬との因果関係ありと判断されたが、いずれも軽度で、投与中止には至らず、減量又は休薬に至った事象は各 1 例であった。延長投与期に新たに 5 例でヘモグロビン増加が発現し、いずれも治験薬との因果関係ありと判断されたが、軽度かつ非重篤であった。このうち、休薬に至った事象は 4 例であり、投与中止又は減量に至った事象はなかった。ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の推移は 003 試験と同様であった。

併合 B で、臨床的に意味のあるヘモグロビン異常値（ヘモグロビン値がベースラインから 2.0 g/dL 超増加かつ男性では 17.5 g/dL 超、女性では 16 g/dL 超）を示した被験者は 58.2% (251/431 例) で、有害事象として報告されたヘモグロビン増加は 21.3% (92/431 例) であった。

血栓性事象<sup>40)</sup> について、003 試験の主要投与期での発現割合は、プラセボ群 1.3% (2/160 例) 及び本薬群 2% (2/163 例) であり、重篤な事象はプラセボ群の 1 例のみであった。投与中止、休薬又は減量に至った事象はなかった。延長投与期にプラセボ群の 4 例、本薬群の 7 例で新たに血栓性事象が発現した。

<sup>39)</sup> MedDRA PT 「ヘモグロビン増加」 「赤血球数増加」 「全血球数増加」 「ヘマトクリット増加」 「赤血球増加症」 「ストレス赤血球増加症」

<sup>40)</sup> MedDRA SMQ 「血栓および血栓」

このうち、本薬群で重篤な事象が5例（急性心筋梗塞、血管デバイス閉塞、急性冠動脈症候群、医療機器閉塞、血管デバイス閉塞・静脈塞栓症各1例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。020試験の主要投与期に血栓性事象は認められず、延長投与期に重篤な事象（医療機器閉塞）が1例に発現したが、本薬との因果関係は否定された。また、003試験を完了した被験者が組み入れられた004試験では003試験及び020試験と同様の用量調整を行ったもののヘモグロビン値に基づく除外基準は設定しておらず、ヘモグロビン値が基準値上限より2 g/dL超高い患者も多く含まれたが、当該患者において、血栓性事象のリスクが明らかに増加する傾向はみられていない。

ヘモグロビン増加は簡便な赤血球数のモニタリングにより、過粘稠又は血栓性事象に関連する症状が発現する前に検出可能であり、これまでの検討結果を踏まえると、003試験及び020試験で除外されたヘモグロビン値が基準値上限を超える患者についても、臨床試験で規定した用量調整ガイドラインによる用量調整を行うことにより投与可能と考える。

ヘモグロビン増加は主に本薬の作用機序が寄与するものであり、重度の赤血球増加症は血栓性事象又は過粘稠度症候群のリスクを高めるおそれがあるため、添付文書において、ヘモグロビン増加を重大な副作用として注意喚起するとともに、投与初回から5回目まで及びヘモグロビン値が安定化するまでは投与前に毎回ヘモグロビン値を確認し、それ以降も定期的にモニタリングする旨及びヘモグロビン値に応じて臨床試験での規定に準じた用量調整を行う旨を注意喚起する。さらに、血栓塞栓症又は過粘稠度症候群のリスクを高める可能性のある重度の赤血球増加症の患者には慎重に投与する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。003試験及び020試験において重度のヘモグロビン増加や本薬との因果関係が否定できない血栓性事象は認められていないが、本薬が赤血球造血促進作用を有すること、重度の赤血球増加症により血栓性事象等のリスクが高まると想定されることを踏まえると、ヘモグロビン増加を重大な副作用として注意喚起することは妥当である。

003試験、020試験、及びヘモグロビン値が基準値上限より2 g/dL超高い被験者も組み入れられた004試験での用量調整に関する規定及び血栓性事象の発現状況を踏まえると、本薬投与開始前のヘモグロビン値によらず投与することは可能であり、003試験及び020試験と同様のヘモグロビン値のモニタリング及び用量調整を実施することにより、安全確保が可能と判断する。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、PAH治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。現在のPAHに対する治療では、国内外のガイドラインに基づき、経口/吸入肺血管拡張薬単剤で十分な効果が得られない場合に作用機序の異なる肺血管拡張薬を複数併用する初期併用療法が行われており、中リスク重症又は高リスク例に対する初期併用療法ではPGI<sub>2</sub>系注射剤が優先される。これらの治療法によりPAH患者の予後は改善しているものの、既存の治療では十分な効果が得られない患者や副作用により治療増強が難しい患者が存在すること、PGI<sub>2</sub>系注射剤の静脈内又は皮下持続投与による感染症のリスク及び患者の負担等のアンメットメディカルニーズを踏まえると、新規作用機序を有し、PAHの発症機序に作用する新たな薬剤に対する期待は高い。

本薬は、TGF-βスーパーファミリーリガンドを治療標的とした非肺血管拡張薬として開発された。1～3剤の肺血管拡張薬による安定した基礎治療を受けている成人のPAH患者を対象とした国内外の臨床試験において、基礎治療薬の種類や数によらず本薬の有効性及び安全性が確認された。本薬が米国で承認された後に開催された第7回肺高血圧症ワールドシンポジウムにおいては、本薬はESC/ERSリスク

分類<sup>41)</sup>で中リスク軽症から高リスクの患者に対して、肺血管拡張薬に上乗せ投与する薬剤として推奨されている（Eur Respir J 2024; 64: 2401325）。国内外で PAH の治療アルゴリズムは基本的に同様であること、及び臨床試験で認められた本薬の有効性及び安全性は国内外で同様であったことを踏まえると、日本の PAH 治療における本薬の位置付けは海外と同様となるものと考えられる。

機構は、以下のように考える。本邦では PAH 治療として、PGI<sub>2</sub> 製剤、ERA 及び PDE-5 阻害薬又は sGC 刺激薬のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる初期併用療法が積極的に行われている。肺血管拡張薬を用いた多剤併用療法の確立により PAH 患者の生存率は向上しているものの、現在使用可能な PAH 治療薬は肺血管拡張薬のみであり、複数の薬剤を併用しているにもかかわらず十分な予後改善が認められない患者が存在する。肺血管拡張薬とは異なる新たな作用機序を有する本薬は、既存治療により十分な効果が認められない患者に対しても治療効果が期待されと考えられ、003 試験及び 020 試験の結果、肺血管拡張薬で基礎治療を受けている患者に対する臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 項参照）を踏まえると、PAH に対する新たな治療選択肢として本薬を本邦の医療現場に提供する意義はあると判断する。

本薬は、作用機序の異なる 2 剤又は 3 剤の経口／吸入肺血管拡張薬を使用しても十分な治療効果が得られていない患者への上乗せ、又は比較的重症で PGI<sub>2</sub> 製剤の静脈内／皮下持続投与が行われている患者への追加治療として使用されることが想定される。

#### 7.R.5 効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について、以下のように説明した。

##### ① PAH の基礎疾患について

003 試験及び 020 試験における PAH の基礎疾患別の有効性の結果は表 45 のとおりであり、いずれの基礎疾患でも本薬投与による PVR の改善傾向が認められた。また、003 試験及び 020 試験における有害事象の発現状況について、各基礎疾患の間で大きな違いは認められなかった。

---

<sup>41)</sup> WHO 機能分類、6MWD、及び BNP 又は NT-proBNP 値により、患者の 1 年後の死亡リスクを低リスク、中リスク軽症、中リスク重症及び高リスクに分類。

表 45 : 003 試験及び 020 試験における PAH の基礎疾患別の  
投与 24 週時の PVR (dyn・sec/cm<sup>5</sup>) のベースラインからの変化量 (FAS)

		003 試験		020 試験
		プラセボ群 (160 例)	本薬群 (163 例)	本薬 (46 例)
IPAH	ベースライン <sup>a</sup>	696.0 [400.0, 2624.0] (106 例)	624.0 [400.0, 2200.0] (83 例)	536.0 [405.6, 1337.6] (25 例)
	投与 24 週時 <sup>a</sup>	760.0 [272.0, 2448.0] (93 例)	464.0 [192.0, 1368.0] (77 例)	411.2 [235.2, 812.8] (25 例)
	ベースラインから の変化量 <sup>b</sup>	32.0 [-8.0, 72.0]	-192.0 [-252.0, -144.0]	-127.2 [-196.0, - 80.8]
	群間差 <sup>c</sup>	—	-258.0 [-331.89, - 184.20]	
HPAH	ベースライン <sup>a</sup>	680.0 [408.0, 1184.0] (24 例)	712.0 [416.0, 1648.0] (35 例)	540.8 [413.6, 636.8] (10 例)
	投与 24 週時 <sup>a</sup>	600.0 [336.0, 1240.0] (22 例)	552.0 [144.0, 944.0] (33 例)	471.6 [371.2, 580.0] (10 例)
	ベースラインから の変化量 <sup>b</sup>	16.0 [-68.0, 84.0]	-176.0 [-248.0, -116.0]	-68.0 [-138.8, -26.0]
	群間差 <sup>c</sup>	—	-207.9 [-317.12, -98.61]	
薬物・毒物 誘発性 PAH	ベースライン <sup>a</sup>	556.0 [440.0, 1144.0] (4 例)	520.0 [448.0, 728.0] (7 例)	— <sup>e</sup>
	投与 24 週時 <sup>a</sup>	568.0 [352.0, 1080.0] (4 例)	368.0 [296.0, 728.0] (7 例)	— <sup>e</sup>
	ベースラインから の変化量 <sup>b</sup>	-32.0 [-88.0, - <sup>d</sup> ]	-134.0 [-184.0, -36.0]	— <sup>e</sup>
	群間差 <sup>c</sup>	—	-82.0 [-182.00, 102.00]	
結合組織病 に伴う PAH	ベースライン <sup>a</sup>	616.0 [408.0, 1224.0] (19 例)	584.0 [408.0, 1752.0] (29 例)	440.8 [405.6, 588.8] (5 例)
	投与 24 週時 <sup>a</sup>	644.0 [320.0, 1368.0] (16 例)	480.0 [216.0, 1864.0] (28 例)	399.2 [301.6, 454.4] (5 例)
	ベースラインから の変化量 <sup>b</sup>	4.0 [-108.0, 192.0]	-168.0 [-284.0, -64.0]	-76.4 [-166.4, 13.6]
	群間差 <sup>c</sup>	—	-156.2 [-332.11, 19.73]	
先天性 心疾患に 伴う PAH	ベースライン <sup>a</sup>	720.0 [584.0, 1112.0] (7 例)	1432.0 [520.0, 2688.0] (9 例)	574.0 [424.8, 712.8] (6 例)
	投与 24 週時 <sup>a</sup>	824.0 [704.0, 1320.0] (6 例)	840.0 [216.0, 1464.0] (9 例)	496.0 [361.6, 775.2] (6 例)
	ベースラインから の変化量 <sup>b</sup>	160.0 [-76.0, 236.0]	-420.0 [-984.0, -80.0]	-63.2 [-136.8, 46.0]
	群間差 <sup>c</sup>	—	-344.4 [-886.00, 197.16]	

a : 中央値 [最小値, 最大値]

b : Hodges-Lehmann 法による推定値 [両側 95%CI]

c : 全体集団に対する解析と同様の手法 (表 33 の注釈参照) に基づく推定値 [両側 95%CI]

d : 算出されず。

e : 薬物・毒物誘発性 PAH の患者は組み入れられなかった。

以上の結果に加え、PAH の各基礎疾患間では、本薬の作用機序に関連する病態生理学的特性が同様であることも踏まえると、PAH の基礎疾患によらず、本薬の投与対象とすることは妥当と考える。

② WHO 機能分類について

003 試験では、WHO 機能分類クラス II 又は III の患者を対象とした。020 試験では当該患者に加えてクラス I 及び IV の患者の組入れも許容したが、結果的にクラス II 又は III の患者のみが組み入れられた。003 試験及び 020 試験における WHO 機能分類クラス別の有効性の結果は表 46 のとおりであり、クラス II 及び III の患者のいずれにおいても本薬投与による PVR の改善傾向が認められた。また、WHO 機能分類クラス別の安全性の結果は表 47 のとおりであり、クラス II 及び III の患者における有害事象の発現状況は概ね同様であった。020 試験のクラス III の患者では重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 46 : 003 試験及び 020 試験における WHO 機能分類別の  
投与 24 週時における PVR (dyn・sec/cm<sup>5</sup>) のベースラインからの変化量 (FAS)

		003 試験		020 試験
		プラセボ群 (160 例)	本薬群 (163 例)	本薬 (46 例)
クラス II	ベースライン <sup>a</sup>	676.0 [408.0, 744.0] (78 例)	608.0 [400.0, 2120.0] (79 例)	536.0 [405.6, 854.4] (29 例)
	投与 24 週時 <sup>a</sup>	672.0 [328.0, 1416.0] (71 例)	484.0 [144.0, 1368.0] (78 例)	425.6 [235.2, 777.6] (29 例)
	ベースラインからの 変化量 <sup>b</sup>	0.0 [-36.0, 44.0]	-176.0 [-224.0, -132.0]	-93.2 [-132.8, -57.2]
	群間差 <sup>c</sup>	—	-191.9 [-255.96, -127.89]	
クラス III	ベースライン <sup>a</sup>	688.0 [400.0, 2624.0] (82 例)	664.0 [400.0, 2688.0] (84 例)	519.2 [405.6, 1337.6] (17 例)
	投与 24 週時 <sup>a</sup>	840.0 [272.0, 2448.0] (70 例)	492.0 [192.0, 1864.0] (76 例)	411.2 [289.6, 812.8] (17 例)
	ベースラインからの 変化量 <sup>b</sup>	56.0 [8.0, 108.0]	-208.0 [-276.0, -148.0]	-100.8 [-211.6, -60.4]
	群間差 <sup>c</sup>	—	-282.2 [-374.23, -190.10]	

a : 中央値 [最小値, 最大値]

b : Hodges-Lehmann 法による推定値 [両側 95%CI]

c : 全体集団に対する解析と同様の手法 (表 33 の注釈参照) に基づく推定値 [両側 95%CI]

表 47：003 試験及び 020 試験の主要投与期及び延長投与期における  
WHO 機能分類別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		003 試験		020 試験
		プラセボ群 (160 例)	本薬群 (163 例)	本薬 (46 例)
クラス II	例数	78	79	29
	すべての有害事象 <sup>a</sup>	94.9 (74)	92.4 (73)	96.6 (28)
	因果関係ありと判断された有害事象 <sup>a</sup>	34.6 (27)	45.6 (36)	72.4 (21)
	死亡に至った有害事象 <sup>a</sup>	2.6 (2)	1.3 (1)	0 (0)
	重篤な有害事象 <sup>a</sup>	21.8 (17)	20.3 (16)	13.8 (4)
	投与中止に至った有害事象 <sup>a</sup>	7.7 (6)	5.1 (4)	0 (0)
クラス III	例数	82	84	17
	すべての有害事象 <sup>a</sup>	91.5 (75)	92.9 (78)	100 (17)
	因果関係ありと判断された有害事象 <sup>a</sup>	22.0 (18)	56.0 (47)	64.7 (11)
	死亡に至った有害事象 <sup>a</sup>	6.1 (5)	1.2 (1)	0 (0)
	重篤な有害事象 <sup>a</sup>	36.6 (30)	28.6 (24)	47.1 (8)
	投与中止に至った有害事象 <sup>a</sup>	6.1 (5)	2.4 (2)	0 (0)

a : % (例数)

また、クラス I 及び IV の患者の成績は得られていないが、以下の点を踏まえると、当該患者を本薬の投与対象とすることは妥当と考える。

- 国内外のガイドライン（肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）（日本循環器学会）及び ESC/ERS ガイドライン（Eur Heart J 2022; 43: 3618-731））では、WHO 機能分類のみではなく、右心不全、失神、6MWD、BNP/NT-proBNP、心エコー検査等を含む複数の予後因子の評価に基づき、治療方針を決定する旨が推奨されていること。
- 第 7 回肺高血圧症ワールドシンポジウム（Eur Respir J 2024; 64: 2401325）及び米国の専門家グループにおけるコンセンサス（Am J Respir Crit Care Med 2024; 210: 581-92）で推奨されている本薬の投与対象には WHO 機能分類クラス IV の患者が含まれること。
- WHO 機能分類クラス III 又は IV の PAH 患者を対象として実施中の海外第 III 相試験（006 試験）の中間解析の結果、肺血管拡張薬と本薬の併用投与により、morbidity/mortality イベントの発現リスクに対し、抑制効果が認められ、クラス III 又は IV のいずれの患者集団でも同様の傾向であったこと。
- 血管内皮細胞での増殖促進性及び増殖抑制性のシグナル伝達のバランスを正常化させることで PAH の病態進行に関係する肺血管リモデリングを抑制するという本薬の作用機序を踏まえると、疾患の初期段階にある WHO 機能分類クラス I の患者に対しても本薬の治療効果が期待できると考えること。

上記①及び②の検討結果を踏まえ、申請効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」と設定した。

機構は、以下のように考える。探索的に実施された部分集団解析に基づく検討には限界があるが、基礎疾患別のいずれの部分集団についても本薬投与による PVR の改善傾向が認められ、安全性に明確な差異は認められなかった。PAH をきたす基礎疾患は多岐にわたっており、020 試験及び 003 試験には含まれなかった基礎疾患もあるが（Eur Respir J 2024; 64: 2401324）、PAH 治療に関する国内外の診療ガイ

ドラインでは、基礎疾患によらず PAH 患者に対し共通の治療法が推奨されていることも考慮すると、本薬についても基礎疾患によらず、すべての PAH 患者を本薬の投与対象とすることは可能と判断する。

WHO 機能分類クラス I 及びIVの患者への投与について、020 試験ではこれらの患者も組入れ対象とされていたが、結果的に組み入れられなかったことから、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明である。これまで PAH の治療アルゴリズムは国内外で同様であり、本薬について、第 7 回肺高血圧症ワールドシンポジウムで ESC/ERS リスク分類<sup>4)</sup> で中リスク軽症から高リスクの患者に対して肺血管拡張薬に上乗せ投与する薬剤として推奨されていることも踏まえると、WHO 機能分類クラス I を含む低リスクの患者について実臨床での積極的な本薬の投与は想定されない。一方、WHO 機能分類クラスIVの患者について、現時点で 006 試験の中間解析の結果からは本薬の有効性及び安全性に係る大きな懸念は示唆されていない。また、既存治療により十分な効果が認められない重症の PAH 患者における治療選択肢は限られていることに加え、本薬に関する上記ワールドシンポジウムでの推奨についても、実臨床において考慮されることが想定される。

以上に加え、国内外の診療ガイドラインでは、WHO 機能分類のみではなく複数の予後因子の評価に基づいて治療方針を決定する旨が推奨されていることを踏まえると、本薬の投与に際しては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必要がある旨、並びに WHO 機能分類クラス I 及びIVの有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、申請どおり効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能と判断する。

#### [効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

#### [効能・効果に関連する注意]

- 本剤の使用にあたっては、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。
- 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。

### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量及び用量調整基準の妥当性について、以下のように説明した。

#### ① 用法・用量

003 試験の用法・用量は、ヘモグロビン値が基準値上限を超えることを最小限に抑えつつ本薬の効果を最大限に高める意図で、以下の点を考慮して、開始用量を 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 3 週間に 1 回皮下投与することとした。用量調整は、主にヘモグロビン値及び血小板数に基づき行った。

- 001 試験において、主要評価項目である PVR について本薬 0.7 mg/kg 投与集団で本薬 0.3 mg/kg 投与集団と比較して良好な結果が得られたこと (7.2.1 項参照)。
- PK/PD 解析によるシミュレーションの結果、本薬投与開始から 21 日後までにヘモグロビン値が 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 0.7 mg/kg 群の方が 0.3 mg/kg 群よりも高かったこと。

020 試験の用法・用量は、本薬単回皮下投与時の PK に明確な国内外差が認められなかったことを踏まえ、003 試験と同一の設定とし、003 試験と同様の用量調整を行った。

003 試験及び 020 試験の結果、PAH 患者に対する本薬の有効性が示され、安全性は許容可能であった。また、いずれの試験においても、対象患者の大部分で 0.7 mg/kg への増量及び 0.7 mg/kg での投与継続が可能であった（表 48）。

表 48：003 試験及び 020 試験での治験薬の増量、減量及び休薬の状況（安全性解析対象集団）

	003 試験				020 試験	
	主要投与期		主要投与期及び延長投与期		主要投与期	主要投与期及び延長投与期
	プラセボ群 (160 例)	本薬群 (163 例)	プラセボ群 (160 例)	本薬群 (163 例)	本薬 (46 例)	本薬 (46 例)
0.7 mg/kg に到達	0 (0)	99.4 (162)	0 (0)	99.4 (162)	100 (46)	100 (46)
減量なし	98.1 (157)	93.9 (153)	97.5 (156)	85.9 (140)	95.7 (44)	87.0 (40)
休薬なし	96.9 (155)	92.6 (151)	93.1 (149)	85.3 (139)	91.3 (42)	73.9 (34)

% (例数)

以上より、本薬の申請用法・用量を 003 試験及び 020 試験と同一の設定とすることは妥当と考えた。なお、本薬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、維持用量である 0.7 mg/kg を継続する旨、添付文書で注意喚起する。また、投与再開にあたっては休薬前の用量で投与することが妥当と考えるが、前回投与からの間隔が 9 週間を超える場合は、本薬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 から投与再開する旨注意喚起する。

## ② 用量調整基準

003 試験及び 020 試験では、主に、本薬投与に関連するリスクであるヘモグロビン増加及び血小板数減少に基づく用量調整を行った。

003 試験及び 020 試験の試験期間において本薬投与開始後に、ヘモグロビン増加に基づき本薬を休薬又は減量した患者はそれぞれ 12.0% (20/163 例) 及び 13.0% (6/46 例)、血小板数減少により本薬を休薬又は減量した患者はそれぞれ 3.1% (5/163 例) 及び 6.5% (3/46 例) 認められたが、これらの基準により投与中止に至った患者はいなかった。製造販売後においても、003 試験及び 020 試験と同様に、ヘモグロビン値及び血小板数を考慮した用量調整基準を設定することにより、本薬投与によるヘモグロビン増加及び血小板数減少のリスクは管理可能と考える。

ヘモグロビン値及び血小板数を確認するタイミングについて、003 試験及び 020 試験では、遅くとも本薬の投与 12 週目までにヘモグロビン値又は血小板数が安定したことから、本薬の 5 回目の投与まで又は値が安定しない場合はより長い期間、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とし、以降も定期的な確認を行うことが適切と考える。

003 試験及び 020 試験では、血小板数減少に基づく 4 度目の休薬が必要となった場合は投与中止する旨の基準が設定されていたが、試験成績も考慮すると、医療現場では検査値も含めた患者の状態を総合的に評価して用量調整を行うことにより安全確保が可能と考えられることから、添付文書に一律の投与中止を設定する必要はないと考えた。また、003 試験及び 020 試験では、血小板数減少に基づく休薬後は一律に 0.3 mg/kg で投与再開することとされていたが、本薬は用量調整が必要とならない限り 0.7 mg/kg での投与継続が望ましいことから、添付文書では設定しないこととした。

機構は、以下のように考える。003 試験及び 020 試験では、対象患者のほぼ全例で維持用量である 0.7 mg/kg への増量が可能であり、主要投与期のほぼ 9 割の被験者で減量又は休薬することなく、本薬を投与可能であった。加えて、用量調整を必要とした患者についても、ヘモグロビン増加又は血小板数減少による投与中止に至った患者は認められなかったことを踏まえると、ヘモグロビン値及び血小板数のモニタリング並びにこれらの検査値に基づく用量調整を適切に行うよう注意喚起した上で、用法・用量を申請どおり設定することは妥当と判断する。

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を踏まえると、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が適切と判断する。

以上より、本薬の用法・用量、及び用法・用量に関連する注意は、以下のとおりとすることが適切と判断する。

#### [用法・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。

#### [用法・用量に関連する注意]

- 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血小板数及びヘモグロビン値が安定するまでの間は、各投与前に血小板数及びヘモグロビン値を測定すること。それ以降も本剤投与中は定期的に血小板数及びヘモグロビン値を測定すること。
- 本剤の投与中は、下記を参照の上、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。
- 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。
  - ヘモグロビン値が基準値上限より 2.0 g/dL を超える値に増加する。
  - 血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 未満に減少する。
- 血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 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。

#### 7.R.7 小児への投与について

申請者は、海外において 1 歳以上の小児患者を対象とした本薬の開発を行っており、日本でも検討中である。

機構は、小児の PAH の罹患状況、小児の PAH の治療は成人の治療アルゴリズムに準拠すること等を踏まえると、小児の PAH 患者を本薬の投与対象に加えるための開発に必要性はあると判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、本薬の小児の PAH に対する開発計画を確認した。

## 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の使用実態下における赤血球増加症及び重度の血小板減少症の発現状況を含む長期投与時の安全性を検討することを目的とした特定使用成績調査（観察期間：投与開始日から 54 週間又は投与中止後 11 週間、目標症例数：300 例）を中央登録方式で実施する。020 試験において発現した赤血球増加症に関連する事象のうち最も発現割合が低かった事象であるヘマトクリット増加、及び重症度を問わない血小板減少症の発現割合はいずれも 2.2%であることから、300 例について、詳細な患者背景を含めた症例情報を収集することで各安全性項目に関して一定の検討が可能と考える。なお、上記の事象の発生動向及び要因については、特定使用成績調査に加え、通常の医薬品安全性監視活動を通じて世界で収集される安全性情報を包括的に評価する。

機構は、以下のように考える。本薬投与中には血小板減少及びヘモグロビン増加の発現が認められるが、重篤な出血関連事象、血栓性事象等のリスクは現時点で明確ではなく、本薬の作用機序の新規性、海外製造販売後の期間等も考慮すると、製造販売後もこれらの事象の発現状況を引き続き検討する必要がある。したがって、製造販売後には通常の医薬品安全性監視活動に加えて、特定使用成績調査を実施し、使用実態下での赤血球増加症及び重度の血小板減少症の発現状況を含む安全性を検討するとした申請者の方針は妥当と判断する。また、本薬の胚・胎児毒性（5.R.1 項参照）を踏まえ、妊娠及び母体並びに胎児の発育への影響等について当該調査でも情報収集することが適切と判断する。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の PAH に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は PAH における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、臨床的位置付け、効能・効果及び投与対象、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和7年5月21日

### 申請品目

[販売名] エアウィン皮下注用 45 mg、同皮下注用 60 mg  
[一般名] ソタテルセプト (遺伝子組換え)  
[申請者] MSD 株式会社  
[申請年月日] 令和6年11月14日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告(1)に記載した有効性、用法・用量、小児への投与に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.1 安全性について

##### ① 血小板数減少及びヘモグロビン増加について

専門協議において、審査報告(1)の7.R.3項に記載した、第Ⅲ相試験と同様の血小板数及びヘモグロビン値のモニタリング及び用量調整を実施することにより安全確保が可能との機構の判断は、専門委員に支持された。

##### ② 妊婦への影響について

機構は、審査報告(1)の5.R.1項において、添付文書で以下の点を注意喚起し、医療従事者向け及び患者向け資材等で、妊婦に対する本薬の投与経験はない旨及び本薬の妊娠への影響について情報提供することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し本薬を投与することは許容可能と判断した。

- 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こと。
- 生殖可能な年齢の患者に本薬を投与する場合は、妊娠の成立及び維持に影響する可能性がある旨を説明する必要があること。

専門協議において、以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 昨今、PAH 患者では慎重に重症度を評価した上で妊娠・分娩が可能と判断される症例も報告されている一方で、既存の ERA 及び sGC 刺激薬では催奇形性が報告されているため、妊娠中も投与を継続可能な PAH 治療薬に対する医療ニーズは高い。
- 本薬は催奇形性を有する可能性が低いと考えられることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する治療選択肢として残すべきである。
- 本薬の妊婦への投与に際しては、医師による投与可否の慎重な判断に加えて、患者及び医療者による共有意思決定（Shared Decision Making）が重要であることから、妊娠の成立及び維持への本薬の影響、妊婦に対する本薬の投与経験はない旨等について、患者に対しても適切な情報提供を行うことが重要である。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬の妊娠への影響等について、添付文書、医療従事者向け及び患者向け資材等で注意喚起及び情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

### ③ 肺内右左シャントに起因する低酸素症について

審査報告（1）の作成後に、実施中の海外第Ⅲ相試験（004 試験<sup>33)</sup>）において、右心カテーテル検査による肺血行動態を含めた PAH の改善が示されているにもかかわらず低酸素症<sup>42)</sup>を発現した 2 例について、申請者より追加で報告された。各患者の経過の詳細は以下のとおりである。

- 患者 1（HPAH）：本薬投与開始後 14 カ月目に低酸素症（非重篤、軽度、本薬との因果関係なし）が発現し、31 カ月目にコントラスト心エコー検査にて肺内右左シャント（非重篤、中等度、本薬との因果関係あり）が確認された。37 カ月目にはチアノーゼ（非重篤、軽度、本薬との因果関係なし）が認められたため、酸素療法が開始された。本薬は 41～42 カ月目にかけて 3 回休薬し、その後 0.3 mg/kg に減量して投与再開することが決定された。上記事象の転帰はいずれも未回復である。
- 患者 2（先天性心疾患に伴う PAH）：本薬投与開始後 25 カ月目に呼吸困難（非重篤、中等度、本薬との因果関係なし）が認められ、コントラスト心エコー検査（実施日不明）にて肺内右左シャント<sup>43)</sup>が確認された。28 カ月目より本薬を休薬し、酸素療法が開始された。29 カ月目に低酸素症（重篤、重度、本薬との因果関係あり<sup>44)</sup>）が認められた。上記事象の転帰はいずれも未回復である。

上記に加え、海外での製造販売後においても、本薬の投与後に低酸素症を発現し、肺内右左シャントが確認された患者が 2 例報告されている。なお、実施中の国内第Ⅲ相試験（020 試験）で重篤な低酸素症は認められておらず、海外臨床試験の安全性併合解析（併合 B）（審査報告（1）7.R.3 項参照）で報告された低酸素症 22 例のうち 3 例は重篤であったが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。

機構は、以下のように考える。004 試験で認められた進行性の低酸素症は、肺内右左シャントに起因する可能性があるが、これまでに本薬との因果関係ありと判断された重篤な低酸素症の報告は 1 例であり、転帰に係る情報も十分ではないこと等を考慮すると、現時点で肺内右左シャントを本薬のリスクとして結論付けることはできない。しかしながら、肺内右左シャントが発現した場合は重篤な低酸素症に至る可能性があることから、004 試験及び海外の製造販売後における肺内右左シャントを伴う低酸素症

<sup>42)</sup> MedDRA PT 「低酸素症」

<sup>43)</sup> 有害事象として報告されていない。

<sup>44)</sup> 当初、本薬との因果関係なしと報告されたが、その後、治験担当医師により本薬との因果関係ありに修正された。

の発現状況を添付文書等で情報提供した上で、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て原因精査を考慮する等、適切に対応するよう、添付文書等で注意喚起する必要がある。

また、製造販売後も特定使用成績調査等において、肺内右左シャント又は肺毛細血管拡張を伴う低酸素症の発現状況に関して引き続き情報収集を行い、得られた情報から本薬の投与による肺内右左シャントのリスク等が示唆された場合には、追加の注意喚起の実施に加えて、特定使用成績調査の計画変更、新たな調査の実施等の対応を検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のとおり添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[重要な基本的注意] (本項に関連する記載のみ抜粋)

- 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。

## 1.2 臨床的位置付け、効能・効果及び投与対象について

機構は、審査報告(1)の7.R.5項における検討を踏まえ、以下の点について注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とすることが適切と判断した。

- 本薬の投与に際しては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必要があること。
- 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こと。

専門協議において、機構の判断は概ね支持された上で、以下の意見が出された。

- 肺血管拡張薬で基礎治療を受けている患者を対象とした003試験及び020試験において、本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬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よう添付文書及び医療従事者向け資材で注意喚起することが適切である。また、臨床試験における肺血管拡張薬の併用状況についても添付文書等で情報提供する必要がある。

機構は、上記の専門委員の意見も踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

[効能・効果に関連する注意]

- 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。

- 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。
- 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。
- 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。

### 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の7.R.8項及び審査報告（2）の1.1項における検討を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表49に示す安全性検討事項を設定すること、表50に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表51に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表49：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 出血</li> <li>• 血小板減少症</li> <li>• 赤血球増加症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 肺内右左シャント又は肺毛細血管拡張を伴う低酸素症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 長期投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表50：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>• 患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

表51：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与された成人のPAH患者
観察期間	本剤投与開始日から54週間、又は投与中止後11週間 <sup>a</sup>
予定症例数	300例
主な調査項目	出血、血小板減少症、赤血球増加症、肺内右左シャント又は肺毛細血管拡張を伴う低酸素症の発現状況、長期投与時の安全性等

a：妊婦及び授乳婦への投与については、調査担当医師及び患者の協力を得て可能な限り追跡調査する。

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年と判断する。

### [効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

### [用法・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。

### [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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
6MWD	6-Minute Walk Distance	6分間歩行距離
$\alpha$ -SMA	Alpha smooth muscle actin	$\alpha$ 平滑筋アクチン
ActR II A	Activin receptor type IIA	アクチビン受容体IIA型
ActR II B	Activin receptor type IIB	アクチビン受容体IIB型
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADCC	Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞障害
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-last</sub>	AUC from time zero to time of the last quantifiable concentration	投与0時間後から最終測定時間までのAUC
AUC <sub>0-x</sub>	AUC from time zero to fixed time x	投与後0時間から時点xまでのAUC
AUC <sub>0-∞</sub>	AUC from time zero extrapolated to infinity	投与後0時間から無限大時間まで外挿したAUC
BMC	Bone mineral content	骨塩量
BMD	Bone mineral density	骨密度
BMI	Body mass index	体格指数
BMP	Bone morphogenetic protein	骨形成タンパク質
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor 2	II型骨形成タンパク質受容体
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDSゲル電気泳動
CHO細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
C <sub>min</sub>	Minimum concentration	最小濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	—
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会



LIVCA	Limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>In vitro</i> 細胞齢の上限
LMW	Low molecular weight	低分子量
LV+S	Left ventricular free wall plus septum	左室自由壁+中隔
MAR	Missing at random	—
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCT	Monocrotaline	モノクロタリン
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MID	Minimal important difference	最小重要差
mPAP	Mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
MPV	Mean platelet volume	平均血小板容積
NA	Not applicable	—
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NZW	New Zealand White	—
PAAT	Pulmonary artery acceleration time	肺動脈加速時間
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PETG	Polyethylene terephthalate glycol	グリコール変性ポリエチレンテレフ タラート
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>	プロスタグランジン I <sub>2</sub>
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔
Q4W	Every 4 weeks	4 週間間隔
QOL	Quality of life	生活の質
RBC	Red blood cell count	赤血球数
RDW	Red cell distribution width	赤血球分布幅
RH	Relative humidity	相対湿度
RHC	Right heart catheterization	右心カテーテル
RV	Right ventricular free wall	左室自由壁
RVFAC	Right Ventricular fractional are change	右室内腔面積変化率
RVSP	Right Ventricular Systolic Pressure	右室収縮期圧
RVWT	Right ventricular wall thickness	右室壁厚
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SD	Sprague-Dawley	—
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
Smad	Mothers against decapentaplegic, a group of related intracellular proteins critical for transmitting to the	—

	nucleus signals from the TGF- $\beta$ superfamily at the cell surface	
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相消失半減期
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
TBS	Tris-buffered saline	トリス緩衝生理食塩水
TDAR	T-cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体応答
TG	Triglycerides	トリグリセリド
TGF- $\beta$	Transforming growth factor- $\beta$	形質転換成長因子 $\beta$
TIM-1	T cell Ig mucin	—
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
$t_{max}$	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TPRI	Total pulmonary resistance index	全肺抵抗係数
TTCW	Time to clinical worsening	臨床的悪化までの時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UUL	Unilateral ureteral ligation	片側尿管結紮
$V_c$	Central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
$V_p$	Volume of distribution for the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
$V_{ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
$V_z$	Volume of distribution during the terminal phase	終末相での分布容積
$V_z/F$	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相での見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機構
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エアウィン皮下注用
本薬	—	ソタテルセプト（遺伝子組換え）