

ソタテルセプト（遺伝子組換え）の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ソタテルセプト（遺伝子組換え）	エアウィン皮下注用 45 mg、同皮下注用 60 mg（MSD 株式会社）
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症	
改訂の概要	「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に記載されている WHO 機能分類クラスⅣにおける有効性及び安全性は確立していない旨を削除する。 「15. その他の注意」、「16. 薬物動態」及び「17. 臨床成績」の項に、WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣかつ REVEAL Lite 2.0 リスクスコアが 9 以上の肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（006 試験）の成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	006 試験において、WHO 機能分類クラスⅣの肺動脈性肺高血圧症患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されたこと等から、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 (略) 5.2 本剤の使用にあたっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、併用薬等）を十分に理解した上で、最新の治療ガイドライン等を参考に投与の可否を検討すること。[17.1.1、17.1.2 参照] 5.3 (略) 5.4 WHO 機能分類クラス I <u>及びIV</u>における有効性及び安全性は確立していない。	5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 (略) 5.2 本剤の使用にあたっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、併用薬等）を十分に理解した上で、最新の治療ガイドライン等を参考に投与の可否を検討すること。[17.1.1-17.1.3 参照] 5.3 (略) 5.4 WHO 機能分類クラス I における有効性及び安全性は確立していない。
15. その他の注意 15.1.1 (略) 15.1.2 海外第Ⅲ相試験（003 試験）において、24 週間の治療期間に本剤を投与した 163 例中 44 例（27%）でソタテルセプトに対する抗薬物抗体の発現が認められた。このうち 12 例（27%）でソタテルセプトに対する中和抗体も陽性であった。また、国内第Ⅲ相試験（020 試験）において、24 週間の治療期間に本剤を投与した 46 例中 18 例（39%）でソタテルセプトに対する抗薬物抗体の発現が認められた。このうち 6 例（33%）でソタテルセプトに対する中和抗体も陽性であった。しかしながら、これら試験において、<u>24 週間の治療期間にわたって、抗薬物抗体により、ソタテルセプトの薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に関し、特定された臨床的な影響はなかった。</u> 15.1.3～15.2.2 (略)	15. その他の注意 15.1.1 (略) 15.1.2 海外第Ⅲ相試験（003 試験）において、24 週間の治療期間に本剤を投与した 163 例中 44 例（27%）でソタテルセプトに対する抗薬物抗体の発現が認められた。このうち 12 例（27%）でソタテルセプトに対する中和抗体も陽性であった。また、国内第Ⅲ相試験（020 試験）において、24 週間の治療期間に本剤を投与した 46 例中 18 例（39%）でソタテルセプトに対する抗薬物抗体の発現が認められた。このうち 6 例（33%）でソタテルセプトに対する中和抗体も陽性であった。<u>さらに、海外第Ⅲ相試験（006 試験）での中央値 434.5 日の治療期間において、84 例中 36 例（43%）でソタテルセプトに対する抗薬物抗体の発現が認められた。このうち 20 例（56%）でソタテルセプトに対する中和抗体も陽性であった。</u>しかしながら、これら試験において、抗薬物抗体により、ソタテルセプトの薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に関し、特定された臨床的な影響はなかった。 15.1.3～15.2.2 (略)

16. 薬物動態 16.1～16.5（略） 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎障害患者 （略） 重度腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73m²未満）を有する肺動脈性肺高血圧症患者における臨床試験は実施していないが、末期腎障害者と正常な腎機能を有する健康被験者のソタテルセプトの薬物動態は同様であった。また、ソタテルセプトは血液透析により除去されない（外国人データ）。[13.1 参照] 16.6.2～16.6.4（略）	16. 薬物動態 16.1～16.5（略） 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎障害患者 （略） 重度腎機能障害（eGFR：15～29 mL/min/1.73m²、3例）はソタテルセプトの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、末期腎障害者と正常な腎機能を有する健康被験者のソタテルセプトの薬物動態は同様であった。ソタテルセプトは血液透析により除去されない（外国人データ）。[13.1 参照] 16.6.2～16.6.4（略）
17. 臨床試験 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 海外第Ⅲ相試験 [STELLAR（003）試験] プラセボ対照二重盲検比較試験において、WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの肺動脈性肺高血圧症患者 323 例を対象に本剤（初回に 0.3 mg/kg を投与、2 回目以降は 0.7 mg/kg に増量）又はプラセボを、他の肺動脈性肺高血圧症治療薬に上乗せして 3 週間ごとに皮下投与した³⁾。 （略） 主要評価項目である 24 週時の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は下表のとおりであり、本剤群で有意な改善が認められた。副次評価項目である 24 週時の肺血管抵抗のベースラインからの変化量（中央値）について、本剤群とプラセボ群との群間差は－234.6 dynes・sec/cm⁵ (95%信頼区間：－288.4～－180.8) であった。	17. 臨床試験 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 海外第Ⅲ相試験 [STELLAR（003）試験] (NCT04576988) プラセボ対照二重盲検比較試験において、WHO 機能分類クラスⅡ又はⅢの肺動脈性肺高血圧症患者 323 例を対象に本剤（初回に 0.3 mg/kg を投与、2 回目以降は 0.7 mg/kg に増量）又はプラセボを、他の肺動脈性肺高血圧症治療薬に上乗せして 3 週間ごとに皮下投与した³⁾。 （略） 主要評価項目である 24 週時の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は表 1 のとおりであり、本剤群で有意な改善が認められた。副次評価項目である 24 週時の肺血管抵抗のベースラインからの変化量（中央値）について、本剤群とプラセボ群との群間差は－234.6 dynes・sec/cm⁵ (95%信頼区間：－288.4～－180.8) であった。

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

(略)

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (020 試験)

(略)

(新設)

表 1 24 週時の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量(003 試験)

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

(略)

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (020 試験) (jRCT2031230046)

(略)

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 [ZENITH (006) 試験] (NCT04896008)
プラセボ対照二重盲検比較試験において、WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣかつ REVEAL Lite 2.0 リスクスコアが 9 以上の肺動脈性肺高血圧症患者 172 例を対象に本剤（初回に 0.3 mg/kg を投与、2 回目以降は 0.7 mg/kg に増量）又はプラセボを、他の肺動脈性肺高血圧症治療薬に上乗せして 3 週間ごとに皮下投与した⁵⁾。スクリーニングの 30 日以上前から一定用量かつ最大耐用量の肺血管拡張薬が投与されている患者を対象とされ、肺血管拡張薬 2 剤が投与されていた患者割合は 27.9%、3 剤が投与されていた患者割合は 72.1%であり、プロスタサイクリン（注射剤）が投与されていた患者割合は 59.3%であった。また、WHO 機能分類クラスⅢの患者割合は 74.4%、クラスⅣの患者割合は 25.6%であった。主要評価項目である最初の morbidity/mortality イベント^{注)} 発現までの期間は、表 2 及び下図のとおりであった。

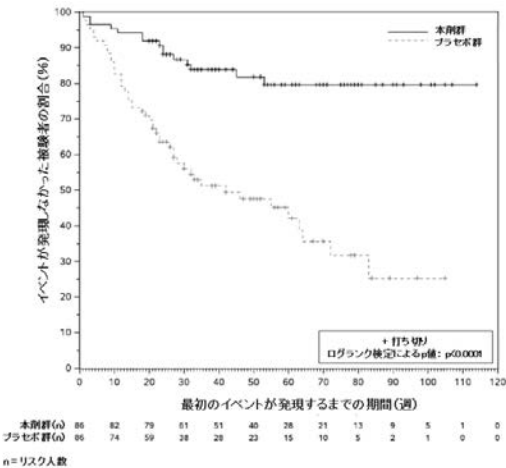
表 2 主要評価項目の結果（006 試験、中間解析）

	本剤群 (86 例) n (%)	プラセボ群 (86 例) n (%)
イベント発現例数 (%) ^a	15 (17.4)	47 (54.7)
イベント発現までの期間 (中央値) [95%信頼区間] (ヵ月)	推定不能	9.6 [6.2, 14.8]
プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間]	0.24 [0.13, 0.43]	—
p 値 ^b	≤0.0001	—

a：カットオフ日までに発現し中央判定された最初の morbidity/mortality イベントを主要複合評価項目の解析に含めた。なお、カットオフ日前の死亡は、006 試験期間中及び試験終了後のいずれの時点であっても、肺移植後又は海外長期追跡試験へ移行後の死亡を除き中央判定の有無にかかわらず全て含めた。

b：無作為化時の層別因子（ベースラインの REVEAL Lite 2.0 リスクスコア及び PAH の分類）を層としたログランク検定、有意水準 0.21%（片側）

図 最初の morbidity/mortality イベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（006 試験、中間解析）



注) morbidity/mortality イベントの定義：原因を問わない全ての死亡、肺移植又は肺動脈性肺高血圧症の悪化による入院（24 時間以上）

	<u>全試験期間において、副作用は本剤を投与した 86 例中 58 例（67.4%）に認められた。主な副作用は、鼻出血 26 例（30.2%）、毛細血管拡張症 19 例（22.1%）、ヘモグロビン増加 9 例（10.5%）、血小板減少症 7 例（8.1%）、歯肉出血 7 例（8.1%）及び頭痛 7 例（8.1%）であった。 [5.2 参照]</u>
23.主要文献 （略） 4) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（020 試験）（2025 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.3.1.5） 5) 社内資料：<i>In vivo</i> での効力を裏付ける試験（2025 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2）	23.主要文献 （略） 4) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（020 試験）（2025 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.3.1.5） 5) <u>Humbert M, et al. N Engl J Med. 2025; 392: 1987-2000.</u> 6) 社内資料：<i>In vivo</i> での効力を裏付ける試験（2025 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2）