

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）患者レジストリ Japan PH Registry を利活用した肺動脈性肺高血圧症に対する抗
IL-6 受容体抗体適応拡大のための医師主導治験
（英 語）Physician-initiated Trial for Anti-IL-6 Receptor Antibodies in Patients
with Pulmonary Arterial Hypertension Using Japan PH Registry

研究開発実施期間：令和 3 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）田村 雄一
（英 語）Yuichi Tamura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）学校法人国際医療福祉大学・医学部循環器内科学・教授
（英 語）Professor of Department of Cardiology in International University of Health and Welfare
University School of Medicine

II 研究開発の概要

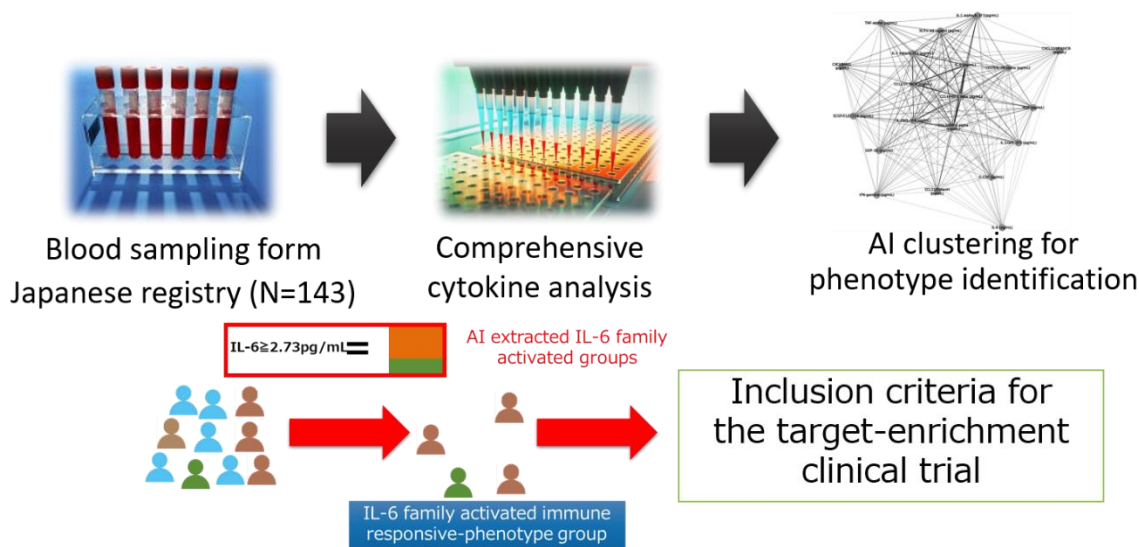
1. 研究開発の背景と目的

肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension : PAH）は、肺小動脈の狭窄・閉塞により肺血管抵抗が上昇し、右心不全から死亡に至る重篤な希少疾患である。現在の PAH 治療は、エンドセリン受容体拮抗薬、NO-cGMP 経路作動薬、プロスタサイクリン経路作動薬などの肺血管拡張薬を中心に発展してきた。しかし、これらは主として血管拡張を介して血行動態を改善する治療であり、肺血管リモデリングや炎症・免疫異常といった病態そのものを標的とする治療は十分に確立されていない。近年、PAH の病態には炎症性サイトカインや免疫応答が深く関与することが示されており、なかでも IL-6 シグナルは肺血管リモデリング、右心機能障害、予後不良と関連する重要な分子経路と考えられている。

一方、IL-6 受容体阻害療法を PAH 全体に一律に適用した過去の試験では、集団全体として明確な血行動態改善は示されていない。このことは、PAH が単一の疾患群ではなく、免疫炎症が病態の中心となる患者群と、そうでない患者群が混在する不均一な疾患であることを示唆する。したがって、PAH に対する免疫調節療法を成功させるためには、治療対象を事前に層別化し、反応が期待される患者群を選択する Precision Medicine の考え方が不可欠である。

本研究では、全国肺高血圧症患者レジストリである Japan PH Registry（JAPHR）に蓄積された臨床情報と、血清バイオマーカーの網羅的解析結果を活用し、AI クラスタリングにより、PAH の中に存在する IL-6 高値を特徴とする“immune-responsive phenotype”を同定した。この知見に基づき、血清 IL-6 値 2.73 pg/mL 以上を治験対象選択の閾値として設定し、抗 IL-6 受容体抗体サトラリズマブを用いた第 II 相医師主導治験を実施した。本研究の目的は、IL-6 高値 PAH 患者において、サトラリズマブが肺血管抵抗を改善し得るかを検証するとともに、PAH におけるバイオマーカー層別化治療の実現可能性を示すことである。

レジストリと網羅的サイトカインから治験対象のターゲットエンリッチメントを実施



プロトコルペーパー(Tamura Y, et al. Pulmonary Circulation 2023 Jun 19;13(2):e12251.)より改変引用

2. 研究開発の方法

本研究は、SATISFY-JP 試験として実施した、多施設共同、単群、非盲検、第 II 相医師主導治験である。対象は Group 1 PAH 患者のうち、中央測定による高感度 IL-6 値が 2.73 pg/mL 以上であり、免疫応答性の高い PAH 病態を有すると考えられる患者である。主な組入基準は、WHO 機能分類 I～III 度、PAH 治療薬が 90 日以上安定していること、右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 25 mmHg 以上かつ肺血管抵抗 4 Wood unit 超を満たすことである。

本治験では、サトラリズマブ 120 mg を皮下注射により、0 週、2 週、4 週に投与し、その後は 4 週ごとに 24 週まで投与した。主要評価項目は、ベースラインから 24 週時点までの肺血管抵抗（PVR）の変化率であり、右心カテーテル検査により評価した。目標症例数は 20 例とした。これは、既存の肺高血圧症治療薬の国内試験における PVR 低下率を参考に、24 週時点で平均 20% の PVR 低下を期待し、閾値を 5% 低下、片側有意水準 0.025、検出力 80% として必要症例数を 16 例と見積もり、脱落を考慮し

て設定したものである。

治験実施にあたっては、慶應義塾大学病院臨床研究推進センターの ARO 支援を受け、プロトコル作成、IRB 申請、治験計画届、モニタリング、統計解析、総括報告書作成を進めた。また、中外製薬株式会社より治験薬の無償提供および安全性情報の提供を受けた。PMDA とは医薬品後期第 II 相試験開始前相談およびレジストリ活用相談を実施し、治験実施に必要な手続きと規制対応を完了した。

3. 医師主導治験の実施状況

本治験は、代表機関である国際医療福祉大学三田病院において IRB 承認を取得した後、2022 年 7 月に最初の症例登録を達成した。最終的に国内 9 施設から 20 例の登録を完了し、2024 年 6 月に症例組入れを終了した。治験薬投与については、2024 年 10 月に有効性評価期間の投与が全例で完了し、2026 年 1 月に継続期間の投与を終了した。観察期間は 2026 年 4 月に終了し、治験総括報告書は 2026 年 3 月に作成を完了した。症例組入れ開始、症例組入れ終了、治験薬投与終了、治験総括報告書作成の各マイルストーンはいずれも達成率 100%であり、AMED 支援下で計画された医師主導治験を完遂した。

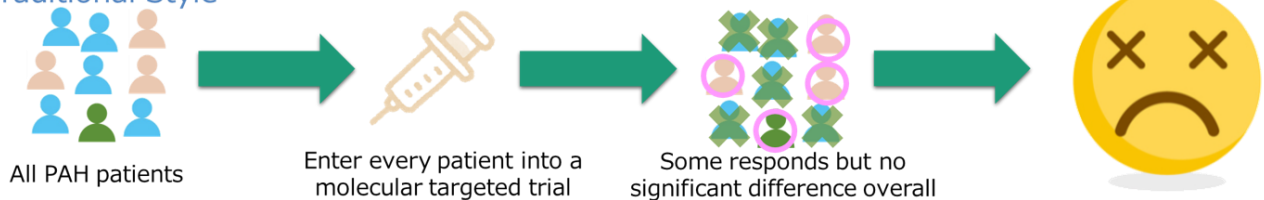
4. 研究開発の結果

本治験では、110 例が高感度 IL-6 測定によるスクリーニングを受け、このうち 43 例、39.1%が IL-6 2.73 pg/mL 以上の基準を満たした。これは、IL-6 高値を示す immune-responsive phenotype が、PAH 患者の中で例外的な少数集団ではなく、実臨床において一定割合で存在する病態群であることを示す重要な結果である。最終的に 20 例が登録され、全例で治験薬投与が開始された。主要評価項目である 24 週時点の右心カテーテル検査データを有する 18 例が主要解析対象となった。

登録症例 20 例の平均年齢は 59.3 歳、女性は 65.0%であった。WHO 機能分類は II 度が 25.0%、III 度が 75.0%であり、症候性の中等症以上の患者が中心であった。PAH 病型は、特発性または遺伝性 PAH が 45.0%、膠原病関連 PAH が 45.0%、先天性心疾患関連 PAH が 10.0%であった。ベースライン時の PVR は平均 6.733 Wood unit、6 分間歩行距離は平均 301.7 m であった。背景治療として、80.0%の症例が既に 2 剤以上の PAH 治療薬を使用しており、40.0%は 3 剤併用療法下にあった。すなわち、本治験は未治療例や軽症例を対象としたものではなく、現行治療を受けてもなお病態が残存する実臨床に近い患者群を対象としたものである。

主要評価項目である PVR 変化率は、FAS においてベースラインから 24 週までに平均 -16.64%であり、95%信頼区間は -32.22%から -1.07%であった。主要解析の片側 P 値は 0.067 であり、事前に規定した統計学的有意水準には到達しなかったが、PVR は一貫して低下方向を示した。PVR の絶対変化量は平均 -1.072 Wood unit であり、感度解析対象集団でも平均 -17.40%の PVR 低下が確認された。これらの結果は、IL-6 高値 PAH 患者においてサトラズマブが肺血管抵抗を改善し得ることを示す臨床的シグナルである。

Traditional Style



Target Enrichment Precision Approach



5. 今後の見通し

本治験の成果は、AHA Scientific Sessions 2025 の Late-Breaking Science において発表され、国際的にも高い注目を集めている。本研究は AMED 支援のもと、IL-6 高値 PAH を対象としたサトラリズマブの多施設医師主導治験を完遂し、PAH における Precision Medicine 型治療開発の実現可能性を示した。

得られた結果は、IL-6 受容体阻害による血行動態改善のシグナルを示すとともに、レジストリ解析、バイオマーカー測定、AI 層別化、医師主導治験を連結した新しい希少疾患治療開発モデルの有効性を示すものである。本成果は、PAH における免疫炎症病態を標的とする治療開発を、探索段階から検証段階へ進める重要な基盤であり、今後のバイオマーカー層別化無作為化試験および承認申請に向けた開発戦略を強く支持するものである。

1. Background and Objectives of the Research and Development

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe rare disease characterized by progressive narrowing and occlusion of small pulmonary arteries, leading to increased pulmonary vascular resistance, right heart failure, and ultimately death. Current PAH therapy has evolved primarily around pulmonary vasodilators, including endothelin receptor antagonists, agents targeting the nitric oxide–cyclic guanosine monophosphate pathway, and prostacyclin pathway agents. However, these therapies mainly improve hemodynamics through vasodilation, and treatments that directly target the underlying disease processes, such as pulmonary vascular remodeling and inflammatory or immune dysregulation, have not yet been fully established. Recent evidence indicates that inflammatory cytokines and immune responses are closely involved in PAH pathobiology. Among these pathways, interleukin-6 (IL-6) signaling is considered an important molecular pathway associated with pulmonary vascular remodeling, right ventricular dysfunction, and poor prognosis.

Previous trials that applied IL-6 receptor blockade to unselected PAH populations did not demonstrate a clear overall hemodynamic benefit. This suggests that PAH is not a biologically uniform disease entity, but rather a heterogeneous condition comprising patients in whom immune inflammation is central to disease pathogenesis and others in whom this pathway is less dominant. Therefore, successful development of immunomodulatory therapy for PAH requires a precision-medicine approach in which patients are stratified before treatment and those most likely to respond are prospectively selected.

In the present study, we used clinical data accumulated in the Japan PH Registry (JAPHR), a nationwide registry of patients with pulmonary hypertension, together with comprehensive serum biomarker profiling. Using AI-based clustering, we identified an “immune-responsive phenotype” within PAH characterized by elevated IL-6 levels. Based on these findings, a serum IL-6 threshold of ≥ 2.73 pg/mL was defined as an enrichment criterion for trial eligibility, and a phase 2 investigator-initiated trial of satralizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, was conducted. The objective of this study was to evaluate whether satralizumab could improve pulmonary vascular resistance in patients with IL-6–high PAH and to demonstrate the feasibility of biomarker-stratified therapy in PAH.

2. Research and Development Methods

This study was conducted as the SATISFY-JP trial, a multicenter, single-arm, open-label, phase 2 investigator-initiated trial. Eligible patients were those with Group 1 PAH who had a centrally measured high-sensitivity serum IL-6 level of ≥ 2.73 pg/mL and were therefore considered to have a highly immune-responsive PAH phenotype. The main inclusion criteria were World Health Organization functional class I to III, stable PAH-specific therapy for at least 90 days, and right heart catheterization findings showing a mean pulmonary arterial pressure of ≥ 25 mmHg and pulmonary vascular resistance greater than 4 Wood units.

In this trial, satralizumab 120 mg was administered subcutaneously at weeks 0, 2, and 4, and every 4 weeks thereafter through week 24. The primary endpoint was the percent change in pulmonary vascular resistance (PVR) from baseline to week 24, assessed by right heart catheterization.

The target sample size was set at 20 patients. This was determined based on PVR reductions reported in previous Japanese clinical trials of PAH therapies. Assuming a mean PVR reduction of 20% at week 24, a threshold reduction of 5%, a one-sided significance level of 0.025, and 80% statistical power, 16 patients were estimated to be required. The final target sample size of 20 patients was set after accounting

for potential dropouts.

After institutional review board approval was obtained at the lead institution, International University of Health and Welfare Mita Hospital, the first patient was enrolled in July 2022. Ultimately, enrollment of 20 patients from 9 centers in Japan was completed, and patient enrollment ended in June 2024.

3. Results

In this trial, 110 patients underwent screening using high-sensitivity IL-6 testing. Among them, 43 patients, corresponding to 39.1%, met the predefined IL-6 criterion of ≥ 2.73 pg/mL. This is an important finding, indicating that the IL-6–high immune-responsive phenotype is not an exceptionally rare subgroup among patients with PAH, but rather a clinically relevant disease phenotype observed at a measurable frequency in real-world practice. Ultimately, 20 patients were enrolled, and all initiated treatment with the investigational drug. Eighteen patients with right heart catheterization data available at week 24 were included in the primary analysis.

Among the 20 enrolled patients, the mean age was 59.3 years, and 65.0% were women. WHO functional class was class II in 25.0% and class III in 75.0%, indicating that most patients had symptomatic, at least moderately advanced disease. PAH etiologies included idiopathic or heritable PAH in 45.0%, connective tissue disease–associated PAH in 45.0%, and congenital heart disease–associated PAH in 10.0%. At baseline, the mean PVR was 6.733 Wood units, and the mean 6-minute walk distance was 301.7 m. Regarding background therapy, 80.0% of patients were already receiving two or more PAH-specific drugs, and 40.0% were receiving triple combination therapy. Therefore, this trial did not primarily target treatment-naïve or mildly affected patients, but rather a clinically relevant population with residual disease despite contemporary PAH therapy.

The primary endpoint, percent change in PVR from baseline to week 24, showed a mean change of -16.64% in the full analysis set, with a 95% confidence interval of -32.22% to -1.07% . The one-sided P value for the primary analysis was 0.067, and the result did not meet the prespecified threshold for statistical significance. Nevertheless, PVR showed a consistent direction of reduction. The absolute mean change in PVR was -1.072 Wood units. In the sensitivity analysis population, the mean percent reduction in PVR was similarly -17.40% . These findings represent a clinical signal suggesting that satralizumab may improve pulmonary vascular resistance in patients with IL-6–high PAH.

4. Future Perspectives

The results of this trial indicate a hemodynamic improvement signal associated with IL-6 receptor blockade and demonstrate the value of a new rare-disease drug development model that integrates registry-based analysis, biomarker measurement, AI-based stratification, and investigator-initiated clinical trials. This work provides an important foundation for advancing therapeutic development targeting immune-inflammatory pathobiology in PAH from the exploratory stage to the confirmatory stage. The results strongly support future development strategies, including biomarker-stratified randomized controlled trials and subsequent regulatory approval pathways.