

審議結果報告書

平成 25 年 3 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] メトレプレチン皮下注用11.25 mg 「シオノギ」

[一 般 名] メトレプレチン（遺伝子組換え）

[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成24年7月27日

[審 議 結 果]

平成 25 年 3 月 8 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・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

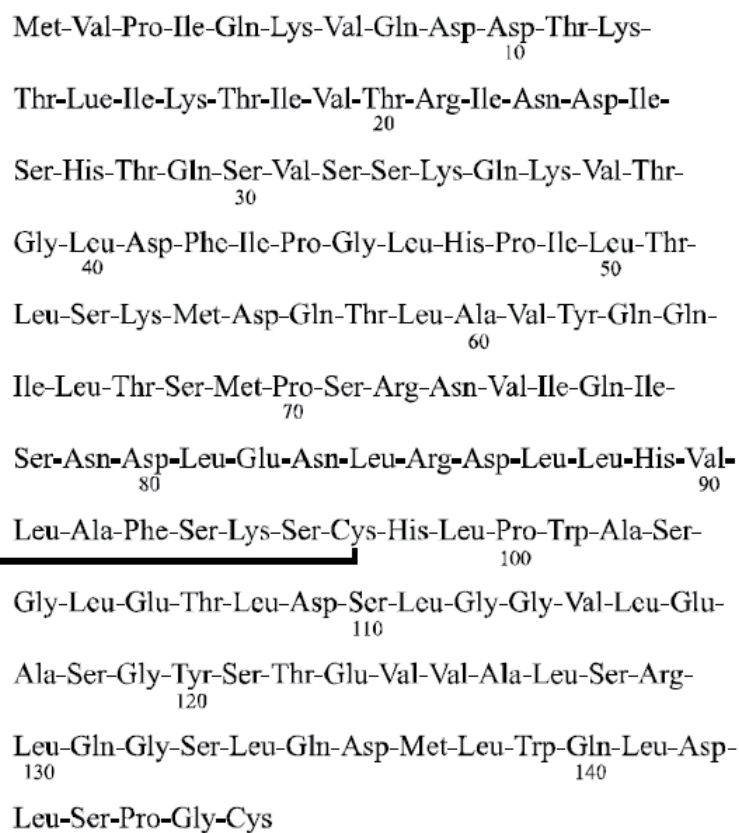
審査報告書

平成 25 年 2 月 19 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]	メトレレプチン皮下注用 11.25 mg「シオノギ」(メトレレプチン皮下注用 11.3 mg「シオノギ」から変更)
[一 般 名]	メトレレプチン (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 27 日
[剤形・含量]	1 瓶中にメトレレプチン (遺伝子組換え) 11.25 mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： C₇₁₄H₁₁₆₇N₁₉₁O₂₂₁S₆

分子量： 16155.44

化学名：

(日 本 名) メトレレプチンはN末端がメチオニル化された遺伝子組換えヒトレプチンであり、147個のアミノ酸残基からなる。

(英 名) Metreleptin is a recombinant N-methionyl human leptin consisting of 147 amino acid residues.

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品(平成24年6月13日付 薬食審査発0613第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 2 月 19 日

- [販 売 名] メトレプレチン皮下注用 11.25 mg「シオノギ」(メトレプレチン皮下注用 11.3 mg「シオノギ」から変更)
- [一 般 名] メトレプレチン (遺伝子組換え)
- [申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 7 月 27 日
- [審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の脂肪萎縮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。なお、安全性及び有効性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、下記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した。

- [効能・効果] 脂肪萎縮症
- [用法・用量] 通常、メトレプレチンとして、男性には 0.04 mg/kg、18 歳未満の女性には 0.06 mg/kg、18 歳以上の女性には 0.08 mg/kg を 1 日 1 回皮下注射する。
投与はそれぞれ 0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg から投与開始し、1 ヶ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。
なお、症状に応じて適宜減量する。
- [承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 25 年 1 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	メトレレプチン皮下注用 11.3 mg 「シオノギ」
[一 般 名]	メトレレプチン (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 7 月 27 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 瓶中にメトレレプチン (遺伝子組換え) 11.25 mg を含有する注射剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	下記疾患における高血糖、高トリグリセリド血症の改善 脂肪萎縮症
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	通常、メトレレプチンとして、男性には 0.04 mg/kg、18 歳未満の女性には 0.06 mg/kg、18 歳以上の女性には 0.08 mg/kg を 1 日 1 回皮下注射する。 投与はそれぞれ 0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg から投与開始し、1 ヶ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。 なお、症状に応じて適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メトレレプチン皮下注用 11.3 mg 「シオノギ」（以下、「本剤」）は、ヒトレプチンの N 末端がメチオニル化されたヒトレプチンアナログであるメトレレプチン (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を含有する注射剤である。

レプチンは、主に脂肪細胞が分泌するホルモンであり、エネルギーの蓄積に関する情報を中枢神経系へ伝達することに関与している (Friedman JM, *et al.*, *Nature*, 1998; 395: 763-70)。また、主に視床下部に存在するレプチン受容体に直接作用することにより、強力な摂食抑制シグナルを伝達し、エネルギー消費亢進、インスリン感受性亢進、脂質代謝亢進をもたらし、糖代謝及び脂質代謝において重要な役割を果たしている¹。

脂肪萎縮症は、脂肪組織の消失を特徴とし、先天性全身性脂肪萎縮症、家族性部分性脂肪萎縮症、後天性全身性脂肪萎縮症、後天性部分性脂肪萎縮症に分類される (Chan JL, *et al.*, *Endocr Pract*, 2010; 16: 310-23)。脂肪萎縮症の病態生理は明確にされていないが、脂肪組織の完全な消失あるいは著しい減少による肝臓や骨格筋などへの過剰な異所性脂肪蓄積がインスリン抵抗性の増大に関与していると考えられている (Simha V, *et al.*, *Curr Opin Lipidol*, 2006: 17; 162-9)。先天性全身性脂肪萎縮症は、トリグリセライドとリン脂質の合成に関与する酵素である AGPAT2 (1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase)、脂肪組織の脂肪蓄積に関与するタンパク質であるセイピン及び Caveolin 1 等の遺伝子変異により、脂肪細胞が欠如すると考えられている。家族性部分性脂肪萎縮症は、核タンパク質である LMNA (lamin A)、脂肪細胞分化に関与する転写因子である PPAR γ (peroxisome proliferator-activated

¹ Halaas JL, *et al.*, *Science*, 1995; 269: 543-6, Farooqi IS, *et al.*, *Am J Clin Nutr*, 2009; 89: 980S-4S, Friedman JM, *Am J Clin Nutr*, 2009; 89: 973S-9S

receptor gamma) 及びインスリンのシグナル伝達系に関与するタンパク質リン酸化酵素である AKT2/PKB (protein kinase B) 等の遺伝子変異により、脂肪細胞の部分的消失が認められる。後天性脂肪萎縮症の発症機序は不明であるが、全身性及び部分性ともに自己免疫疾患により脂肪細胞が消失すると考えられている。以上のように、脂肪萎縮症では先天的又は後天的な要因により脂肪組織が欠如又は一部消失し、レプチンを含むアディポサイトカインが不足する。その結果、肝臓及び骨格筋等にトリグリセライドが蓄積して高度な脂肪肝、高トリグリセライド血症、インスリン抵抗性等を呈し、血糖値が上昇するとされている²。脂肪萎縮症患者の長期予後に影響を及ぼす代謝異常としては、非アルコール性脂肪性肝炎とそれに引き続き発症する肝硬変、高トリグリセライド血症により発症する急性膵炎、慢性の高血糖・高インスリン血症により発症する糖尿病合併症、肥大型心筋症、粥状動脈硬化症などがある。重症例では、非アルコール性脂肪性肝炎が肝硬変に進展し、これが死因となることが多い。国内外において十分な実態調査がなされてこなかったことから、その自然経過は十分に知られていないのが現状であるが、平均寿命が 30~40 歳とも言われる極めて予後不良な難治性疾患であると報告されている。また、脂肪萎縮症の患者数についての疫学データはほとんどないが、2007 年に日本内分泌学会内分泌専門医 1559 名を対象としたアンケート調査の結果、31 例の患者が見いだされており、本邦の脂肪萎縮症患者は約 100 例と推定されている(海老原健、他. 肥満研究 2011; 17: 15-20)。なお、本剤は予定効能・効果を「脂肪萎縮症に起因する糖尿病又は脂質異常症の治療」として、希少疾病用医薬品に指定(指定番号(24 薬)第 277 号)されている。

脂肪萎縮症の原因療法はなく、標準治療は確立されていない。対症療法として食事制限、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬による治療が行われているが、重度の脂肪萎縮症患者ではこれらの対症療法が奏効しない場合が多い(Oral EA, et al., *Endocr Pract*, 2010; 16: 324-33)。また、IGF-I 製剤(メカセルミン(遺伝子組換え))が血糖調節のための対症療法として脂肪萎縮性糖尿病の効能・効果で承認されているものの、治療効果は限定的である(海老原健、他. 肥満研究 2011; 17: 15-20)。

今般申請者は、国内医師主導治験(KUTR-003-1 試験)等により本剤の脂肪萎縮症に対する有用性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

海外においては、当初 Amgen 社(米国)により肥満症治療薬として開発が行われ、19 年 から臨床試験が開始された。脂肪萎縮症を対象とした開発は 2000 年に米国 National Institutes of Health(以下、「NIH」)により臨床試験が開始され、現在まで例外的使用(compassionate use)として継続されている。その後、2006 年に Amylin 社が Amgen 社から本剤の開発権を取得し、20 年から脂肪萎縮症を対象とした臨床試験を実施している。米国では 2001 年、欧州では 2012 年に脂肪萎縮症について希少疾病用医薬品に指定されている。

20 年 月に米国において承認申請されたが、2012 年 7 月現在、脂肪萎縮症に対して本剤が承認された国はない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

² Chan JL, et al., *Endocr Pract*, 2010; 16: 310-23、Capeau J, et al., *Endocr Dev*, 2010; 19: 1-20

ヒトレプチンをコードする塩基配列の 5'末端にメチオニンをコードする塩基配列を付加した DNA 断片を化学合成し、これを発現ベクターに挿入することにより、遺伝子発現構成体が作成された。この遺伝子発現構成体を用いて形質転換した *Escherichia coli* (以下、「*E. coli*」) より、シードストック、マスターセルバンク (以下、「MCB」) 及びワーキングセルバンク (以下、「WCB」) が調製された。

MCB、WCB の特性解析 (DNA 配列分析、プラスミド保持、遺伝子型の確認、細菌・真菌否定試験、バクテリオファージ否定試験) が実施され、いずれの試験項目も管理値に適合した。MCB 及び WCB は、適切な保管条件が設定され、必要に応じて更新される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、培養、封入体分離、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、限外ろ過/ダイアフィルトレーション、処方、ろ過及び充てんからなる。重要工程は、培養工程、封入体分離、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、処方、ろ過及び充てんとされている。

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、各工程は適切に管理されていることが示されている。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原材料として、ブタ膵臓由来の酵素を用いてウシ乳より製造されたバクトトリプトン及びトリプチケースペプトンが培養工程で使用されている。いずれの原材料も生物由来原料基準に適合することが確認されている。

4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 1 のとおりである。

表 1 原薬の開発過程における製造方法の主な変更点

開発過程	変更点
第 I 相臨床バッチから第 I 相スケールアップ臨床バッチ	<ul style="list-style-type: none"> 培養スケール XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、限外ろ過/ダイアフィルトレーションの条件変更 XXXXXXXXXX クロマトグラフィーの追加
第 I 相スケールアップ臨床バッチから第 II 相臨床バッチ	<ul style="list-style-type: none"> XXXXXXXXXX 方式
第 II 相臨床バッチから第 III 相臨床バッチ	<ul style="list-style-type: none"> 培養スケール XXXXXXXXXX 方式 XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィーの条件変更
第 III 相臨床バッチから 20 XXXX 年キャンペーンバッチ	<ul style="list-style-type: none"> XXXXXXXXXX の使用 培養スケール 菌体回収、封入体回収 XXXXXXXXXX スケール XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX の工程分離 XXXXXXXXXX クロマトグラフィーの条件変更
20 XXXX 年キャンペーンバッチからバリデーションバッチ	<ul style="list-style-type: none"> 培養スケール

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認された。

5) 特性

① 構造・組成

一次構造について、アミノ酸配列、ジスルフィド結合、末端アミノ酸配列、分子量が検討され、理論配列又は理論値を支持する結果が確認された。

高次構造について、遠紫外円偏光二色性スペクトル、近紫外円偏光二色性スペクトル、蛍光スペクトル、サイズ排除クロマトグラフィー、超遠心分析により、二次構造及び高次構造が確認された。

② 物理的・化学的性質

等電点、吸光係数及び溶解度が確認された。

③ 生物学的性質

細胞増殖バイオアッセイを用いた方法により、生物活性が確認された。

④ 目的物質関連物質

逆相液体クロマトグラフィー（以下、「RP-HPLC」）で測定される [REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。

⑤ 不純物

i) 製造工程由来不純物

宿主由来たん白質、DNA、エンドトキシン、生菌が製造工程由来不純物とされた。いずれについても、製造工程で一貫して除去されることが確認されている。いずれも原薬の規格及び試験方法により管理される。

ii) 目的物質由来不純物

[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] オリゴマー及び [REDACTED] 非解離性のオリゴマーが目的物質由来不純物とされた。これらは、原薬の規格及び試験方法により管理される。

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（1）（SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法（以下、「SDS-PAGE」））、確認試験（2）（ペプチドマップ法）、pH、オリゴマー（サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC-HPLC」））、純度試験（（1）類縁物質 I（SDS-PAGE）、（2）類縁物質 II（RP-HPLC）、（3）非解離性のオリゴマー（SEC-HPLC）、（4）DNA（[REDACTED]）、（5）宿主由来たん白質（[REDACTED]））、エンドトキシン、微生物限度試験、生物活性（バイオアッセイ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験の概略は、表 2 のとおりである。

表2 原薬の主要な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	20年キャンペーンバッチ ^{a)}	3	℃	製 蓋付きの	48 ヶ月
加速試験	20年キャンペーンバッチ ^{b)}	3	℃	製ボトル	6 ヶ月

a) バリデーショナルバッチの原薬3ロットを用いた長期保存試験が、 ヶ月まで実施されている。

b) バリデーショナルバッチの原薬3ロットを用いた加速試験が、 ヶ月まで実施されている。

長期保存試験では、変化は認められなかった。加速試験では、類縁物質 II 及び含量について変化が認められた。

なお、光安定性は検討されなかった。

以上より、原薬の有効期間は、 製蓋付きの 製ボトルで遮光下にて ℃で保存するとき、有効期間は ヶ月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 瓶中原薬を 11.25 mg 含有する凍結乾燥注射剤である。本剤には、グリシン、精製白糖、ポリソルベート 20、L-グルタミン酸、水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、秤量・溶解、無菌ろ過・充てん、凍結乾燥、巻き締め、表示・包装とされている。重要工程は、無菌ろ過・充てん、凍結乾燥、巻き締めとされている。

また、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ナルが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、凍結製剤³から凍結乾燥製剤への処方変更及び製造所変更が行われ、品質に関する試験結果に基づき、これらの製剤は同等/同質であることが示された。

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 (1) (SDS-PAGE)、確認試験 (2) (ペプチドマップ法)、pH、オリゴマー、(SEC-HPLC)、純度試験 ((1) 溶状、(2) 類縁物質 I (SDS-PAGE)、(3) 類縁物質 II (RP-HPLC)、(4) 非解離性のオリゴマー (SEC-HPLC))、水分、製剤均一性、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、生物活性 (バイオアッセイ) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験の概略は、表 3 のとおりである。

³ 注射液を凍結保存した製剤であり、使用前に融解して用いられた。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬の製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	第III相臨床バッチ	3	5±3℃	ガラス瓶	36～38ヵ月
	20■年キャンペーンバッチ	2	5±3℃		18ヵ月/36ヵ月 ^{a)}
	バリデーションバッチ	1	5±3℃		9ヵ月 ^{a)}
加速試験	第III相臨床バッチ	2	25±2℃	ガラス瓶及び ガラス瓶の遮光品	6ヵ月
	20■年キャンペーンバッチ	2	25±2℃		6ヵ月
	バリデーションバッチ	1	25±2℃		6ヵ月
光安定性試験	20■年キャンペーンバッチ	1	積算照度120万 lux・hr 及び総近 紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²	ガラス瓶及び ガラス瓶の遮光品	—

a) 安定性試験継続中

長期保存試験では、明らかな変化は認められなかった。

加速試験では、水分についてわずかな増加傾向が認められた。

光安定性試験では、類縁物質の増加及び純度の低下が認められ、本剤は光に対して不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラス瓶を用いて、遮光下にて2～8℃で保存するとき、36ヵ月とされた。

(3) 標準物質

標準物質は■■■■■■■■■■であり、含量、性状、確認試験(1)(SDS-PAGE)、確認試験(2)(ペプチドマップ法)、pH、オリゴマー(SEC-HPLC)、純度試験((1)類縁物質I(SDS-PAGE)、(2)類縁物質II(RP-HPLC)、(3)非解離性のオリゴマー(SEC-HPLC))水分、生物活性(バイオアッセイ)及び定量法(紫外可視吸光度測定法)が規格及び試験方法として設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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。

安定性について

機構は、第III相臨床バッチ原薬を用いて製造された製剤の長期保存試験成績に基づき、申請製剤の有効期間を設定することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第III相臨床バッチ原薬と20■年キャンペーンバッチ原薬、並びに20■年キャンペーンバッチ原薬とバリデーションバッチ原薬については、品質特性解析及び安定性試験を実施し、同等/同質であることを確認している。また、第III相臨床バッチ原薬を用いて製造された製剤及び20■年キャンペーンバッチ原薬を用いて製造された製剤の製造方法は同一であり、製造スケール及び包装形態にも違いがない。さらに、ロット分析の結果、これらの原薬を用いて製造された製剤の品質特性には高い類似性が認められることが確認されていることも踏まえると、第III相臨床バッチ原薬を用いて製造された製剤の長期保存試験成績に基づき、本剤の有効期間を設定することは妥当であると考えられる。なお、20■年キャンペーンバッチ原薬を用いて製造された製剤■■■■■■■■■■ロットについて、設定された有効期間(36ヵ月)における安定性が確認されている。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験は実施されず、副次的薬理試験として、正常マウスを用いて本薬及び遺伝子組換えマウスレプチンの作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎機能及び胃腸管系に及ぼす影響が検討された⁴。薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

(1) 副次的薬理試験

マウスにおける本薬及び遺伝子組換えマウスレプチン皮下投与時の作用 (4.2.1.2-01、参考資料)

雌性マウス（各 5～8 例/群）に本薬（0.03、0.3、1 及び 3 mg/kg/日）又は溶媒⁵が 1 日 2 回 13 日間反復皮下投与又は 13 日間持続皮下投与され、最終投与から 24 時間後に血液生化学的指標及び体組成が測定された（溶媒群は反復皮下投与及び持続皮下投与それぞれにおいて設定された）⁶。その結果、血清中グルコース濃度（平均値±標準誤差、以下同様）について、反復皮下投与群（溶媒、0.03、0.3、1 及び 3 mg/kg/日）（以下同順）では 163.00±9.00、176.00±12.00、178.00±19.00、163.00±8.00 及び 146.00±2.00 mg/dL、持続皮下投与群では 183.56±14.20、179.70±11.80、159.70±6.90、152.40±7.90 及び 165.00±21.00 mg/dL であった。血清中トリグリセライド濃度について、反復皮下投与群では 53.8±4.3、85.2±14.0、60.0±6.5、58.2±18.5 及び 66.0±10.8 mg/dL、持続皮下投与群では 70.5±5.4、69.5±13.6、64.0±3.9、69.6±19.0 及び 54.0±9.3 mg/dL であった。投与終了後の体組成について、本薬投与による体重の有意な変化はみられず、反復皮下投与の 1 mg/kg/日以上用量群及び持続皮下投与の 0.3 mg/kg/日以上用量群において、それぞれの溶媒群と比較して脂肪量⁷がそれぞれ有意に減少した。また、体重及び摂餌量⁸が経時的に測定された結果、持続皮下投与の 1 mg/kg/日群において、投与 13 日目の体重が投与前と比較して約 7%減少した⁹が、摂餌量には一定の傾向はみられなかった。

雌性マウス（各 7～9 例/群）に遺伝子組換えマウスレプチン（0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日）又は溶媒⁵が 31 日間持続皮下投与され、投与終了後に血液生化学的指標及び体組成が測定された。その結果、血清中グルコース濃度¹⁰、血清中トリグリセライド濃度¹¹及び血清中総タンパク質は 0.3 mg/kg/日以上、血清中脂肪酸濃度及び血清中コレステロール濃度は 0.1 mg/kg/日以上用量群において溶媒群と比較してそれぞれ有意に低下した。投与終了後の体組成について、0.3 mg/kg/日以上用量群では溶媒群と比較して脂肪量が有意に減少した。また、体重の経時変化について、1 mg/kg/日群では投与 31 日目において投与前と比較して約 13%減少した⁹。摂餌量¹²の経時変化について、投与 8 日目までは溶媒群と比較して減少したが、12 日目以降には溶媒群と比較して変化はみられなかった⁹。

⁴ すべての安全性薬理試験は GLP 適用試験として実施されたが、生データが確認できないため、参考資料として提出された。

⁵ リン酸緩衝生理食塩水

⁶ 当該評価項目について統計学的検討は行われておらず、申請者は生データが入手できないため追加の統計解析を行うことは不可能であると説明している。

⁷ 各個体を 5 日間脱水した後、エチルエーテル及びエチルアルコールにより抽出された全身の脂肪重量

⁸ 2 日間ごとの合計

⁹ 測定値は不明

¹⁰ 溶媒及び遺伝子組換えマウスレプチンの各用量群ではそれぞれ 214.0±6.1、219.7±10.5、193.7±7.6、175.0±13.4 及び 176.0±10.5 mg/dL

¹¹ 溶媒及び遺伝子組換えマウスレプチンの各用量群ではそれぞれ 81.60±8.90、86.14±3.70、67.00±8.80、55.37±7.50 及び 38.90±3.70 mg/dL

¹² 4 日間ごとの合計

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

① ラット中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-01～04、参考資料)

雄性ラット (各 8～10 例/群¹³) に本薬 (3、10 及び 30 mg/kg)、陽性対照¹⁴又は溶媒¹⁵が単回皮下投与され、投与 0.5 時間後の自発運動量、協調運動、前肢及び後肢の握力並びに痛みの閾値に及ぼす影響がそれぞれ異なる試験において検討された。その結果、陽性対照群では前肢の握力を除き溶媒群と比較して有意な抑制がみられた。一方、本薬ではいずれの用量群においても影響はみられなかった。なお、本薬 30 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度の推定 C_{max} は 19020 ng/mL¹⁶であり、国内の最大臨床用量 (0.08 mg/kg/日) を日本人に投与したときの血清中本薬濃度の最高値 (241 ng/mL)¹⁷の 78.9 倍である。

② マウス中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-05～07、参考資料)

雄性マウス (各 6 例/群) に本薬 (3、10 及び 30 mg/kg)、クロニジン塩酸塩 (陽性対照 : 1 mg/kg) 又は溶媒¹⁵が単回皮下投与され、投与 0.5、3、6 及び 24 時間後に、Irwin 法を用いた一般症状及び行動の観察並びに体温の測定が行われた。その結果、陽性対照群では一般症状及び行動の変化並びに投与 6 時間後まで溶媒群に比べて有意な体温の低下がみられた。一方、本薬 3 及び 30 mg/kg 群では投与 0.5 時間後において、それぞれ 1 及び 3 例の驚愕反応の増大、10 mg/kg 群では投与 6 及び 24 時間後において、それぞれ 2 及び 3 例の自発運動の低下が観察された。また、本薬による体温への影響はみられなかった。申請者は、本薬群でみられた行動変化について、軽度な変化であり、関連するその他の一般症状及び行動の変化はほとんどみられないことから、本薬による薬理学的な影響ではないと考察している。

雄性マウス (各 10 例/群) に本薬 (3、10 及び 30 mg/kg)、クロルジアゼポキシド塩酸塩 (陽性対照 : 20 mg/kg) 又は溶媒¹⁵が単回皮下投与され、その約 0.5 時間後にペンチレンテトラゾール (85 mg/kg) が皮下投与され、痙攣抑制作用が検討された。その結果、間代性痙攣の発現例数について、陽性対照群、溶媒群、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 群 (以下同順) ではそれぞれ 0、10、10、9 及び 8 例であった。また、本薬 10 mg/kg 群の痙攣発現潜時は溶媒群と比較して有意に延長した。さらに、強直性痙攣の発現例数は陽性対照群、溶媒群及び本薬各用量群においてそれぞれ 0、3、0、1 及び 2 例であった。同様の方法により、ペンチレンテトラゾール (45 mg/kg) が皮下投与され、ピクロトキシン (3 mg/kg) を陽性対照として痙攣誘発作用が検討された結果、陽性対照群では 9 例に痙攣が誘発された一方、本薬群のいずれの用量においても痙攣誘発例はみられなかった。

¹³ 痛みの閾値に及ぼす影響が検討された試験 (4.2.1.3-04) では各 10 例/群、その他の試験では各 8 例/群

¹⁴ 痛みの閾値に及ぼす影響が検討された試験 (4.2.1.3-04) ではモルヒネ硫酸塩 (20 mg/kg)、その他の試験ではクロルプロマジン塩酸塩 (20 mg/kg)

¹⁵ ヒスチジン溶液

¹⁶ ラットを用いた薬物動態試験 (4.2.2.7-01) において、本薬 5 mg/kg を単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の C_{max} (3170 ng/mL) の 6 倍として算出された。ただし、内因性レプチンは含まない。

¹⁷ 国内医師主導治験 (KUTR-003-1 試験) において、日本人脂肪萎縮症患者に本薬 0.08 mg/kg/日を 1 日 1 回反復皮下投与したとき (0.08 mg/kg/日が投与されたのは 20 週間の試験期間のうち投与開始 8 週から 20 週) に血清中本薬濃度が最高値を示した 1 例の測定値。ただし、内因性レプチンを含む。

雄性マウス（各 6 例/群）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）、クロルプロマジン塩酸塩（陽性対照：4 mg/kg）又は溶媒¹⁵が単回皮下投与され、投与 0.5 時間後にヘキソバルビタール（80 mg/kg）が腹腔内投与されてヘキソバルビタール誘発睡眠に及ぼす影響が検討された。その結果、陽性対照群では睡眠持続時間が溶媒群と比較して有意に増加した一方、本薬群ではいずれの用量群においても溶媒群と比較して有意な変化はみられなかった。

なお、本薬 3 及び 30 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度の推定 C_{max} はそれぞれ 1101 及び 4695 ng/mL¹⁸であり、国内の最大臨床用量（0.08 mg/kg/日）を日本人に投与したときの血清中本薬濃度の最高値（241 ng/mL）¹⁷のそれぞれ 4.6 及び 19.5 倍である。

2) 心血管系に及ぼす影響

① ラット心血管系に及ぼす影響（4.2.1.3-08、参考資料）

雄性ラット（7 例）に溶媒¹⁵及び本薬（3、10 及び 30 mg/kg）が 1 日間隔で低用量から皮下投与され、血圧及び心拍数に及ぼす影響がテレメトリー法により各用量の投与 960 分後まで経時的¹⁹に測定された。その結果、平均血圧について、3 及び 10 mg/kg 投与時には溶媒投与時と比較して有意な変動がみられたが（3 mg/kg 投与時において溶媒投与時と比較して最大で 8 mmHg 低下）、30 mg/kg 投与時には溶媒投与時と比較して有意な変化はみられなかった。心拍数について、3 及び 10 mg/kg 投与時には投与 45 分後までに溶媒投与時と比較して有意な減少がみられ（3 mg/kg 投与時において溶媒投与時と比較して最大で 60 回/分の減少）、3 mg/kg 投与時の投与 180 分後及び 30 mg/kg 投与時の投与 720 分後には、心拍数が溶媒投与時と比較して有意に増加した（それぞれ 40 及び 52 回/分の増加）。

申請者は、30 mg/kg 群における心拍数の増加について、投与 720 分後には溶媒投与時の心拍数が一時的に減少しており、変動の範囲内と考えられることから、偶発的な変動であると考察している。

② イヌ心血管系に及ぼす影響（4.2.1.3-09、参考資料）

雄性イヌ（各 3 例/群）に本薬（5 及び 25 mg/kg）又は溶媒²⁰が単回皮下投与され²¹、投与前から投与 24 時間後までの血圧、心拍数、左心室内圧、左心室内圧最大上昇速度、左心室内圧最大下降速度、左心室収縮指標及び肺動脈圧、並びに投与前、投与から約 1、4、8、12、18 及び 24 時間後の心電図、心拍出量、1 回拍出量及び末梢血管抵抗が測定された。その結果、本薬のいずれの用量群においても心血管系パラメータに及ぼす影響はみられなかった。

なお、本薬 5 及び 25 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度の C_{max} はそれぞれ 1689 及び 5707 ng/mL であり、5707 ng/mL は国内の最大臨床用量（0.08 mg/kg/日）を日本人に投与したときの血清中本薬濃度の最高値（241 ng/mL）¹⁷の 23.7 倍である。

3) 呼吸系に及ぼす影響（4.2.1.3-05、参考資料）

¹⁸ マウスにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.1-01）において、本薬 1 及び 10 mg/kg 投与 1 日目の血清中本薬濃度の C_{max} （367 及び 1565 ng/mL）の 3 倍として算出された。ただし、内因性レプチンは含まない。

¹⁹ 解析時点は投与 60 分前、投与 0、5、10、15、20、30、45、60、90、120、180、240、360、480、720 及び 960 分後

²⁰ クエン酸緩衝液（pH5）

²¹ 対照群及び 25 mg/kg 群の投与量は 5 mL/kg、5 mg/kg 群では 1 mL/kg として実施された。

雄性マウス（各 6 例/群）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）、クロニジン塩酸塩（陽性対照：1 mg/kg）又は溶媒¹⁵が単回皮下投与され、投与 0.5、3、6 及び 24 時間後に呼吸数が測定された。その結果、陽性対照群では投与 6 時間後まで溶媒群と比較して呼吸数が有意に減少した一方、本薬 3 mg/kg 群では投与 3 時間後に溶媒群と比較して有意な呼吸数の減少がみられたが、10 mg/kg 以上の用量群では影響はみられなかった。

申請者は、投与 3 時間後の溶媒群、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 群の呼吸数はそれぞれ 399±16、313±21、417±23 及び 388±22 回/分であり、高用量群では影響がみられず本薬による薬理学的な影響ではないと考察している。

4) 腎機能に及ぼす影響（4.2.1.3-10、参考資料）

雄性ラット（各 8 例/群）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）、フロセミド（陽性対照：20 mg/kg）又は溶媒¹⁵が単回皮下投与され、投与 0.5²²、3、6 及び 24 時間後に尿量、尿 pH、尿中電解質濃度（Na、K 及び Cl）が測定された。その結果、これらの測定項目について、陽性対照群では投与 3 時間後を中心に溶媒群と比較して有意な変化がみられた。一方、本薬 10 mg/kg 群では投与 3 時間後の尿中 K 及び Cl 濃度が有意に上昇し、30 mg/kg 群では投与 6 時間後の尿中 Na 及び Cl 量が有意に減少した。

なお、本薬 3 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度の推定 C_{max} は 1902 ng/mL²³であり、国内の最大臨床用量（0.08 mg/kg/日）を日本人に投与したときの血清中本薬濃度の最高値（241 ng/mL）¹⁷の 7.9 倍である。

5) 胃腸管系に及ぼす影響

① 胃排出能及び小腸輸送能に及ぼす影響（4.2.1.3-11、参考資料）

一晩絶食させた雄性ラット（各 10 例/群）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）、モルヒネ硫酸塩（陽性対照：20 mg/kg）又は溶媒¹⁵が単回皮下投与され、その 30 分後に 1 mL の炭末餌²⁴が経口投与された。さらに 30 分後に胃及び小腸が摘出され、胃排出能及び小腸輸送能が検討された結果、陽性対照群では溶媒群と比較して有意な抑制がみられた一方、本薬ではいずれの用量群においても影響はみられなかった。

② 摘出回腸運動に及ぼす影響（4.2.1.3-12、参考資料）

雄性モルモットの摘出回腸標本（各 4 例/収縮薬群）に本薬（0.5、5 及び 50 µg/mL）又は溶媒¹⁵が低用量から適用され²⁵、アセチルコリン（100 nmol/L）、ヒスタミン（100 nmol/L）、セロトニン（100 nmol/L）及び塩化バリウム（300 µmol/L）²⁶による収縮反応に及ぼす影響が検討された結果、本薬による影響はみられなかった。

²² 本薬群及び溶媒群では尿量が少なかったため、一部の個体において尿 pH 及び尿中電解質濃度の測定が行われず、これらの項目の統計解析は行われなかった。

²³ ラットを用いた薬物動態試験（4.2.2.7-01）において、本薬 5 mg/kg を単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の C_{max}（3170 ng/mL）の 3/5 倍として算出された。ただし、内因性レプチンは含まない。

²⁴ 10%炭素末及び 30%小麦粉含有

²⁵ 各個体から 2 片の標本を作製し、一方に本薬、もう一方に溶媒が適用された。各収縮薬群で本薬は漸増適用された。

²⁶ それぞれアセチルコリン塩酸塩、ヒスタミン二塩酸塩、5-ヒドロキシトリプタミンクレアチニン硫酸塩及び塩化バリウム

なお、本薬 50 µg/mL は国内の最大臨床用量 (0.08 mg/kg/日) を日本人に投与したときの血清中本薬濃度の最高値 (241 ng/mL)¹⁷ の 207 倍である。

<審査の概略>

(1) 効力を裏付ける試験について

機構は、本薬の効力を裏付ける試験が実施されていないことから、レプチン受容体の生体内分布、内因性レプチンと本薬との生理活性の相違、脂肪萎縮症患者及び疾患モデル動物の特徴等を踏まえ、本薬の作用機序及び *in vivo* における有効性について考察した上で、効力を裏付ける試験を実施しなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトと各種動物の配列から内因性レプチンの相同性及びレプチン受容体の相同性を確認した結果、内因性レプチンでは、マウス、ラット及びイヌ (以下同順) でそれぞれ 83、82 及び 81 %、レプチン受容体では、それぞれ 75、75 及び 83 %であった。また、レプチン受容体 (obesity receptor (Ob-R)) の一つであり、細胞内シグナル伝達ドメインを有する機能性受容体 Ob-Rb は、視床下部、腎、肺、副腎、免疫担当細胞を含む血球系細胞等に発現している²⁷。レプチンの作用として、視床下部を介した食欲抑制及び体重調節作用以外にも間脳-視床下部-下垂体系ホルモン分泌に対する作用、血圧上昇作用を含む神経系への作用、免疫系への作用、骨形成への作用等が知られているが、主要な作用である代謝調節機能は種を超えて共通であることが報告されている²⁸。

本薬とヒト内因性レプチンの活性を直接比較した *in vitro* 試験等はないものの、ob/ob マウスを用いた遺伝子組換えヒトレプチンの脳室内投与試験 (Imagawa K, *et al.*, *J Biol Chem*, 1998; 273: 35245-9) において、遺伝子組換えマウスレプチンの脳室内投与試験 (Campfield LA, *et al.*, *Science*, 1995; 269: 546-9) の用量と大きく変わらない用量で摂餌量及び体重の減少が認められたことから、レプチン受容体の存在する臓器における作用は同程度であることが推察される。また、副次的薬理試験 (4.2.1.2-01) において、本薬又は遺伝子組換えマウスレプチンを正常マウスに投与した結果、遺伝子組換えマウスレプチンによる血清中グルコース及びトリグリセライド濃度の低下作用がみられ、体重への作用等については本薬及び遺伝子組換えマウスレプチンにより同様の傾向がみられた。

脂肪萎縮症のモデル動物として、脂肪細胞の分化 (成熟) が抑制されることにより脂肪細胞が欠如する遺伝子導入マウス (aP2-nSREBP-1cTg マウス及び A-ZIP マウス) がある。脂肪細胞の欠如する機序は種々の遺伝子変異や自己免疫疾患等が成因とされているヒトの脂肪萎縮症と異なると考えられるものの、当該モデル動物では血中レプチンの低値、脂肪肝、脂質異常症、血中インスリン濃度及び血糖値の上昇、インスリン抵抗性等が認められ、脂肪萎縮症と同様の表現型を示す。これらの疾患モデル動物を用いて本薬の作用を検討した非臨床試験成績又は公表文献はないが、aP2-nSREBP-1c Tg マウスに遺伝子組換えマウスレプチン 5 µg/日を 12 日間持続皮下投与した結果、血漿中インスリン濃度、血糖値、肝臓中のトリグリセライド濃度及び脂肪肝の組織像等が野生型マウスと同程度まで改善したことが報告されている (Shimomura I, *et al.*, *Nature*, 1999; 401: 73-6)。また、A-ZIP マウスにマウスレプチンを高発現する Tg マウスを交配したマウスが作製された結果、血清中マウスレプチン濃度が上昇し、血糖値、血漿中トリグリセライド、遊離脂肪酸及びインスリン

²⁷ Vaisse C, *et al.*, *Nature Genet*, 1996; 14: 95-7, Hoggard N, *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 1997; 232: 383-7, Cioffi JA, *et al.*, *Nature Med*, 1996; 2: 585-9

²⁸ Agata J, *et al.*, *Am J Hypertens*, 1997; 10: 1171-4, Flier JS, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94: 4242-5, Lord GM, *et al.*, *Nature*, 1998; 394: 897-901, Khosla S, *et al.*, *Endocrinology*, 2002; 143: 4161-4, Wylie ARG, *Animal*, 2011; 5: 246-67

濃度の低下、並びにインスリン抵抗性及び脂肪肝の組織像の改善がみられたことが報告されている (Ebihara K, *et al.*, *Diabetes*, 2001; 30: 1440-8)。いずれの報告においても、長期の血糖値の指標である HbA1c や肝障害の指標である AST 及び ALT 等に関するデータは提示されていないものの、脂肪萎縮症モデルマウスにおける遺伝子組換えマウスレプチンの補充による血糖値の正常化、血中脂質濃度及び脂肪肝の改善から、これらの指標についても改善が期待できると考えられ、ヒトの脂肪萎縮症においても本薬の治療効果が期待できると考える。

以上より、本薬の効力を裏付ける試験は実施していないものの、内因性レプチンの生理作用及び脂肪萎縮症モデル動物におけるレプチン補充の有効性に関する公表文献に加え、2000年から開始された海外 NIH 臨床試験 (■1265/20■0769 試験) 及び 2002 年から開始された国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) において、脂肪萎縮症患者の糖代謝異常及び脂質代謝異常に対する改善が認められたことから、本薬の作用機序及び有効性が示されていると考え、効力を裏付ける試験は実施しなかった。

機構は、正常マウスを用いた副次的薬理試験 (4.2.1.2-01) において、血中レプチン濃度が非生理的に高い状態であった可能性があること、国内医師主導治験 (KUTR-003-1 試験) 及び国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) において日本人健康成人の平均値を上回る血清中レプチン濃度となった被験者がみられることから、レプチン受容体が過剰に刺激された場合の有効性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。培養細胞においてレプチンによるレプチン受容体の発現低下が報告されているものの (Hikita M, *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 271: 703-9)、生体内においてレプチン受容体の発現低下が認められたという報告は現時点において確認されておらず、レプチンの作用には負のフィードバック調節機構が存在していることから (Bjorbak C, *et al.*, *J Biol Chem*, 2000; 275: 40649-57)、生体内では一定の作用が保たれるように調整されていると推測される。国内医師主導治験 (KUTR-003-1 試験) 及び国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) の一部の症例において血清中レプチン濃度が非生理的な高値を示したものの、本薬の有効性の減弱は認められていない。したがって、現時点ではレプチン受容体が過剰に刺激された場合に有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、非臨床における検討は十分とはいえないものの、内因性レプチン及び疾患モデル動物等に関する説明並びに対象疾患の希少性及び重篤性等を踏まえ申請者の回答を了承するが、本薬の有効性については臨床の項において引き続き検討したいと考える (ヒトにおける有効性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性について」の項を参照)。

(2) 安全性薬理試験について

機構は、安全性薬理試験成績を踏まえてヒトにおける本薬の安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。中枢神経系に及ぼす影響について、マウス中枢神経系に及ぼす影響を検討した試験 (4.2.1.3-06) において痙攣抑制作用が認められ、その影響がみられなかった最大用量投与時の血清中本薬濃度はヒトにおける最大臨床用量投与時の 4.6 倍であった (4.2.1.3-06)。本薬投与により痙攣抑制作用が認められた理由について、遺伝子組換えマウスレプチンは AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate) 受容体の調節を受けるシナプス伝達を抑制すること、当該シナプス伝達抑制には JAK2 (janus kinase 2) /PI3K (phosphatidylinositol 3 kinase) シグナ

ル伝達系の関与が示唆されていること (Xu L, *et al.*, *J Clin Invest*, 2008; 118 (1) : 272-280)、ob/ob マウスでは野生型マウスに比べてペンチレンテトラゾール痙攣に対する感受性が高いこと (Erbayat-Altay E, *et al.*, *Neurosci Lett*, 2008; 433: 82-6) 等を踏まえると、本薬の JAK2/PI3K シグナル伝達系の活性化及びシナプス伝達の抑制による神経興奮の抑制が一因となったと考える。しかしながら、国内医師主導治験 (KUTR-003-1 試験)、国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) 及び国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) において、MedDRA 器官別大分類の「神経系障害」に該当する有害事象のうち、最も発現割合が高かった頭痛はそれぞれ 2/4 例 (50.0%)、7/11 例 (63.6%) 及び 0 例 (0%) にみられたものの、いずれも程度は軽度で多くは転帰が回復であったことから、現時点では中枢神経系に重篤な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

心血管系に及ぼす影響について、本薬は 147 のアミノ酸残基からなる分子量が約 16 kDa のポリペプチドであり、細胞膜を通過し hERG チャネルを細胞内から阻害する可能性は極めて低いこと、イヌの心血管系に及ぼす影響を検討した試験 (4.2.1.3-09) において本薬 25 mg/kg までの皮下投与により心電図への影響はみられず、イヌにおける 1、3 及び 6 ヶ月反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-02) での心電図検査においても、本薬投与に起因した変化はみられなかったことから、心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。呼吸系に及ぼす影響について、マウスの呼吸系に及ぼす影響を検討した試験 (4.2.1.3-05) において呼吸数への影響しか検討していないものの、本薬 30 mg/kg までの皮下投与において呼吸に対する影響はみられず、イヌの心血管系に及ぼす影響を検討した試験 (4.2.1.3-09) 及びマウスにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.1-01) における一般状態観察においても本薬に起因した変化はみられなかった。したがって、呼吸系に対して重篤な影響を及ぼさないことが示唆された。

機構は、申請者の回答を了承するが、ヒトにおける安全性については臨床の項において引き続き検討したいと考える (ヒトにおける安全性については「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略> (1) 非生理的に血清中レプチン濃度が高値になることの安全性への影響について」及び「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬をマウス及びイヌに単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、本薬をマウス及びイヌに反復皮下投与したときの薬物動態も検討された。マウス及びラット血清中本薬濃度測定には酵素免疫測定法が用いられ、定量下限は 0.088 及び 0.5 ng/mL であった。イヌ血清中本薬濃度測定には電気化学発光検出による免疫測定法が用いられ、定量下限は 3.0 ng/mL であった。

(1) 吸収 (4.2.2.2-01~04)

雄性マウス (3 例/時点/群) 及び雄性イヌ (4 例/群) に本薬を単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表4 本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL _{tot} (mL/h/kg)	V _{d,ss} (mL/kg)	BA (%)	t _{1/2} (h)		
										α相	β相	γ相
マウス	i.v. ^{a)}	0.3	42	—	—	491	611	142	—	0.0886	0.446	NC
		1	42	—	—	1470	681	146	—	0.0834	0.491	NC
		3	42	—	—	4530	663	171	—	0.0904	0.484	7.18
		10	42	—	—	15800	633	158	—	0.0558	0.476	8.86
	s.c. ^{b)}	0.3	39	0.28	377	348	—	—	70.8	0.408	NC	—
		1	39	0.14	1520	1230	—	—	83.7	0.388	NC	—
		3	39	0.50	3810	3780	—	—	83.4	0.379	4.541	—
		10	39	0.39	12600	14000	—	—	88.7	0.436	8.626	—
イヌ	i.v.	0.3	4	—	—	1450	215	193	—	0.16	1.16	—
		3	4	—	—	16400	194	165	—	0.19	1.46	—
	s.c.	0.3	4	2.8	180	1320	—	—	91	—	—	2.13
		3	4	4.0	1080	11700	—	—	72	—	—	2.66

平均値、—：該当せず、NC：算出せず

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{inf}：無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、CL_{tot}：全身クリアランス、V_{d,ss}：定常状態における分布容積、BA：バイオアベイラビリティ、t_{1/2}：消失半減期、

a) 3例/時点で14時点採血し、パラメータを算出

b) 3例/時点で13時点採血し、パラメータを算出

雄性マウス（3例/時点/群）及び雌雄イヌ（各2例/群）に本薬を14日間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

表5 本薬を14日間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数 (雄/雌)	測定日	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
マウス ^{a)}	1	45/0	1日目	0.167	1440	1263
		45/0	7日目	0.28	1393	1453
		45/0	14日目	0.39	1534	1891
	10	45/0	1日目	0.39	10700	10256
		45/0	7日目	0.50	12480	12644
		45/0	14日目	0.28	14700	17937
イヌ	0.3	2/2	1日目	4.0	155	1220
		2/2	7日目	2.5	194	1240
		2/2	14日目	2.0	361	2520
	3	2/2	1日目	4.0	1440	11500
		2/2	7日目	2.5	2180	13500
		2/2	14日目	2.3	2750	21600

平均値

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-24h}：投与24時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積

a) 3例/時点で15時点採血し、パラメータを算出

雄性マウスでは、投与1日目に対する投与7及び14日目のC_{max}の比は1 mg/kg投与時で0.97及び1.07、10 mg/kg投与時で1.17及び1.37であり、AUC_{0-24h}の比は1 mg/kg投与時で1.15及び1.5、10 mg/kg投与時で1.23及び1.75であった。雌雄イヌでは、C_{max}の比は0.3 mg/kg投与時で1.25及び2.33、3 mg/kg投与時で1.51及び1.91であり、AUC_{0-24h}の比は0.3 mg/kg投与時で1.01及び2.14、3 mg/kg投与時で1.19及び1.92であった。

(2) 分布

分布に関する試験は実施されていない。

(3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

(4) 排泄 (4.2.2.5-01)

対照マウス、偽手術マウス及び両側腎摘出マウス（雄性 3 例/時点/群）に本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与群 ^{a)}	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL _{tot} (mL/h/kg)	V _{d,ss} (mL/kg)
対照マウス	42	14400	697	203
偽手術マウス	42	15100	662	195
両側腎摘出マウス	42	439000	22.8	125

AUC_{inf}: 無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、CL_{tot}: 全身クリアランス、V_{d,ss}: 定常状態における分布容積

a) 3 例/時点で 14 時点採血し、パラメータを算出

投与 24 時間後の血清中レプチン濃度（平均値±標準偏差）は、対照マウス、偽手術マウス及び両側腎臓摘出マウスでそれぞれ 0.70±0.44、0.65±0.40 及び 1333±205 ng/mL であった。

(5) 製剤の同等性の検討試験 (4.2.2.7-01)

雄性ラット（16 例）に本薬の凍結乾燥製剤及び凍結製剤³ 5 mg/kg を 2 期クロスオーバー法により単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。各期間のウォッシュアウト期間は 2 日間とされた。

表 7 本薬の凍結乾燥製剤及び凍結製剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
凍結乾燥製剤	16	0.833±0.408	3170±361	6450±664
凍結製剤	16	0.846±0.427	3290±626	6820±485

平均値±標準偏差

t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、C_{max}: 最高血清中濃度、AUC: 投与 24 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積

凍結製剤投与時に対する凍結乾燥製剤投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の比（凍結乾燥製剤投与時/凍結製剤投与時）とその 90 %信頼区間は 99.4 [95.4, 101.9] 及び 95.9 [97.1, 98.8] であった。

<審査の概略>

腎機能障害者における薬物動態について

申請者は、本薬の排泄について以下のように考察している。マウスに本薬 0.3~10 mg/kg を単回静脈内投与したとき（4.2.2.2-01）、全身クリアランス（以下、「CL_{tot}」）は 611~681 mL/h/kg であり、マウスにおける糸球体ろ過速度（595 mL/h/kg、Takahashi N, *et al.*, *Kidney Int*, 2007; 71: 266-71）と同程度であった。また、イヌに本薬 0.3~3 mg/kg を単回静脈内投与したとき（4.2.2.2-03）、CL_{tot} は 194~215 mL/h/kg であり、イヌにおける糸球体ろ過速度（246 mL/h/kg、Finco DR, *et al.*, *Am J Vet Res*, 1981; 42: 1874-7）の約 85 %であった。さらに、両側腎摘出マウスに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき（4.2.2.5-01）、CL_{tot} は対照及び偽手術マウスにおける CL_{tot} の約 3 %であり、マウスにおける本薬の全身からの消失は、腎排泄がその大部分 (>95 %) を占めていた。以上より本薬は主に糸球体ろ過による腎排泄で消失すると考えられる。

機構は、非臨床薬物動態試験による考察を踏まえ、ヒトにおける本薬の消失経路を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトに本薬 0.3～3 mg/kg を反復静脈内投与したとき (LEPT-0121 試験) の投与 1 日目の全身クリアランス (CL) は 79.6～95.8 mL/h/kg であり、ヒトにおける糸球体ろ過速度 (120 mL/min/70 kg=103 mL/h/kg、Rowland M, *et al.*, *Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications. 3rd ed.*, ed. by Rowland M, *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1995; 171) と同程度である。また、健康成人の動脈血中内因性レプチン濃度と腎静脈血中内因性レプチン濃度を基に算出した腎臓からの排泄率は最大で約 80 %であることが報告されている (Meyer C, *et al.*, *Am. J. Physiol Endocrinol Metab*, 1997; 273: E903-7)。以上より、ヒトにおいてもマウスやイヌと同様に、本薬の大部分が糸球体ろ過により腎排泄されると考える。

機構は、腎機能障害者に対する注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。両側腎摘出マウスに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき (4.2.2.5-01)、血清中レプチン濃度が上昇すること及びヒトにおける腎臓からの排泄率は最大で約 80 %と推定されること (Meyer C, *et al.*, *Am. J. Physiol Endocrinol Metab*, 1997; 273: E903-7) から、本薬は主に腎臓から排泄されると考える。腎機能障害者を対象とした臨床試験は実施していないため、腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響は不明であるが、血清中レプチン濃度を増加させる可能性があると考えられる。したがって、腎機能障害者に対する注意喚起が必要と考え、添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起する予定である。

機構は、薬物動態学的観点からの説明について回答を了承するが、添付文書における注意喚起の必要性等については臨床の項 (「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 3) 腎機能障害者及び高齢者」) において引き続き検討したいと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (抗原性試験及び血液適合性試験) が実施された。なお、単回投与毒性試験は実施されていないが、マウスにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験の中で評価が行われた。

(1) 反復投与毒性試験

マウス (28 日間、3 及び 6 ヶ月)、イヌ (3 週間、28 日間、1、3 及び 6 ヶ月)、雄ラット (14 日間) に反復皮下投与する試験及びマウス (28 日間)、イヌ (4 週間) に反復静脈内投与する試験が実施された。主な毒性所見として、マウスで胃粘膜のびらん及び腎周囲脂肪への混合細胞浸潤、イヌで出血 (強膜、歯肉、胃、腸管及び膀胱)、血管周囲炎 (投与部位、脂肪組織、腎臓、肝臓等) がみられた。なお、イヌでは投与 1 ヶ月の時点で抗体の産生がみられ、本薬の血清中濃度測定系に影響すると判断されたことから、投与 1、7 及び 14 日の曝露量のみが評価に用いられた²⁹。

1) マウスにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.1-01)

雌雄マウス (Swiss albino、各 35 例/群) に溶媒³⁰、本薬 1、10 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間反復皮下投与する試験が実施された。投与 9 又は 10 日に 100 mg/kg/日群の雌雄各 2 例に死亡が

²⁹ マウスにおける血漿中本薬濃度及び抗体の測定は 28 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.1-01) の中で行われ、投与後 28 日時点では抗体の産生が確認されている。

³⁰ 10 mmol/L ヒスチジン含有 5 %ソルビトール

みられ、本薬群では体重増加量の抑制、摂餌量の減少、トリグリセライドの減少等の血液化学性状の変化、脂肪組織の減少がみられ、薬理作用に起因する変化と考察されている。本薬群で投与部位の蜂巣炎、10 mg/kg/日以上で胸腺及び脾臓重量の減少、小葉中心性肝細胞変性、リンパ系組織（胸腺、脾臓、腸管膜リンパ節等）におけるリンパ球の融解、胃粘膜のびらん、膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少がみられた。投与開始1週間に死亡例、一般状態の重篤な変化は認められないことから、マウスにおける概略の致死量は100 mg/kg/日を超えると判断された。

2) マウスにおける3及び6ヵ月反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-01)

雌雄マウス (Swiss albino、各45例/群) に溶媒³⁰、本薬0.3、1、3、10及び30 mg/kgを1日1回3ヵ月間又は6ヵ月間反復皮下投与する試験 (6ヵ月投与後、28日間の休薬による回復性評価を含む) が実施された。3 mg/kg/日群の雌雄各2例、10 mg/kg/日群の雌2例及び30 mg/kg/日群の雌雄各2例の計10例が死亡した。30 mg/kg/日群の雌1例 (投与33日目に死亡) を除いた9例は、投与91日目に死亡したことから、解剖前の絶食絶水により過度の状態悪化を引き起こした可能性が高いと判断された³¹。3ヵ月評価時には、本薬群で皮温低下、円背、脱水、自発運動の低下、体重増加量の抑制及び摂餌量の減少、肝臓、脾臓、心臓及び腎臓重量の減少、消化管内容物の暗色化、胃の暗色化及び胸腺の小型化、腸間膜及び腎臓周囲脂肪組織の減少、脾臓、リンパ節及び胸腺におけるリンパ球の融解、膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少及び投与部位における蜂巣炎 (発現頻度の増加) が認められた。1 mg/kg/日以上で群では尿素窒素の増加、グルコース、コレステロール、トリグリセライド等の減少、小葉中心性肝細胞変性及び胃粘膜のびらん、3 mg/kg/日以上で群で腎臓周囲脂肪の混合細胞浸潤、10 mg/kg/日以上で群でヘモグロビン濃度の減少、30 mg/kg/日群で赤血球数及びヘマトクリット値の減少がみられた。腎臓周囲脂肪にみられた混合細胞浸潤については、本薬の薬理作用である脂肪分解に伴うマクロファージの持続的な誘導に伴う変化³²と考えられた。また、摂餌抑制によりストレス性の胃粘膜のびらんが生じることが知られていることから (Levin S, *et al.*, *Toxicologic Pathology*, 1993; 21: 1-14)、本試験でみられた胃粘膜のびらんは、摂食抑制に起因するストレス性の変化と考えられた。6ヵ月評価時には一般状態の変化はみられず、本薬群で体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向がみられた。血液化学的検査及び病理組織学的検査における所見は3ヵ月評価時と同様であったが、その程度及び発現頻度は軽減する傾向がみられた。なお、いずれの所見も回復性が認められた。以上より、本試験における無毒性量は1 mg/kg/日と判断された。

3) イヌにおける1、3及び6ヵ月反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-02)

雌雄イヌ (ビーグル、対照群:各12例、0.05及び0.15 mg/kg/日群:各9例/群、0.5、1.5及び5 mg/kg/日群:各14例/群) に溶媒³⁰、本薬0.05、0.15、0.5、1.5及び5 mg/kgを1日1回1、3又は6ヵ月間反復皮下投与する試験が実施された (0.5 mg/kg/日以上で群で1ヵ月投与後に1ヵ月休薬した群 (第1回復群:雌雄各2例)、5 mg/kg/日群で投与8週目より4又は5ヵ月間休薬した群 (計画外回復群:雌雄各1例)、5 mg/kg/日群で3ヵ月間投与後に3又は4ヵ月間休薬した群 (第2回復群³³:雌雄各5例)、溶媒、0.5及び1.5 mg/kg/日群で6ヵ月投与後に1ヵ月休薬した群 (第3回復群:

³¹ 6ヵ月投与評価群及び回復性評価群では、3ヵ月投与評価群で実施された予定解剖前の一晩の絶食絶水が実施されなかった。

³² Kosteli A, *et al.*, *J Clinical Investigation*, 2010; 120: 3466-79、Friedman JM, *et al.*, *Nature*, 1998; 395: 763-70

³³ 5 mg/kg/日群では3ヵ月投与までに一般状態が悪化したため6ヵ月投与に耐容できないと判断され、6ヵ月毒性評価及び回復性群を合わせた雌雄各6例のうち雌雄各1例を投与8週目より4又は5ヵ月間休薬させて計画外回復群とし、残りの雌雄各5例を3ヵ月間投与終了後より3又は4ヵ月間休薬させて第2回復群とされた。

雌雄各 3 例) を含む)。いずれの群にも死亡例はなく、重度の体重減少に伴う瀕死例が投与 6 週の 0.5 mg/kg/日群の雌 1 例、投与 8 週の 1.5 mg/kg/日群の雄 1 例にみられた。1 ヶ月評価時の本薬群では体重減少、摂餌量の減少及び胸腺重量の減少、0.15 mg/kg/日以上群で削髪及び皮膚の弛緩、0.5 mg/kg/日以上群で白血球数の減少及びコルチゾールの増加、1.5 mg/kg/日以上群で肋骨の鮮明化、歯肉の局所出血、毛細血管再充満時間の延長、瞳孔反射の遅延、アルブミン、総たん白、コレステロール等の減少、胸腺の萎縮及び甲状腺濾胞上皮細胞の肥大がみられた。5 mg/kg/日群では活動性低下、瞳孔の散大、胃粘膜表面の潰瘍、出血(強膜、胃の粘膜下組織、十二指腸粘膜表面、膀胱粘膜下組織等)、化膿性炎(胃、回腸、盲腸、結腸及び直腸)、血管周囲炎(脂肪組織、肝臓、腎臓等)がみられた。第 1 回復群では甲状腺刺激ホルモン及び総チロキシンの減少がみられたが、その他の所見は回復傾向が確認された。3 ヶ月評価時の本薬群では脂肪組織の減少、投与部位における血管周囲炎の発現頻度及び程度の増加、0.15 mg/kg/日以上群で体重減少、摂餌量の減少及び歯肉の局所出血、0.5 mg/kg/日以上群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、胃及び腸内容物の赤色化、胸腺の小型化、1.5 mg/kg/日以上群で皮温の低下、総鉄結合能等の減少及びグロブリンの増加、5 mg/kg/日群で白血球の減少及び脾臓における濾胞の萎縮が認められた。なお、いずれの所見も計画外及び第 2 回復群³³では回復性が確認された。6 ヶ月評価時では 0.15 mg/kg/日以上群で体重減少、摂餌量の減少及びコルチゾールの増加傾向等がみられた。第 3 回復群では 1.5 mg/kg 群でコルチゾール及び尿素窒素の増加が引き続きみられたが、他の所見は回復性が示された。以上より、本試験における無毒性量は 1.5 mg/kg/日と判断された。

4) マウスにおける 28 日間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-03)

雌雄マウス (CD-1、各 25 例/群) に溶媒³⁴、本薬 1、10 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与する試験が実施された。本薬群で脂肪組織の消失、10 mg/kg/日以上群で体重増加量の抑制及び摂餌量の減少、100 mg/kg/日群では雄 3 例及び雌 2 例に死亡、アルブミン、総たん白、コレステロール等の減少、尿素窒素及びコルチコステロンの増加、腎尿細管の変性、腎盂の炎症及びたん白様物質の沈着、水腎症がみられた。以上より、本試験条件下における無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

5) 雄マウスにおける 28 日間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-04)

雄マウス (CD-1、10 例/群) に溶媒³⁴、本薬 10、30、60、90 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与する試験が実施された。死亡例はなく、本薬群では体重増加量の抑制及び摂餌量の減少、30 mg/kg/日以上群でトリグリセライドの減少等及び脂肪組織の消失、60 mg/kg/日以上群で水腎症、90 mg/kg/日以上群で腎盂の炎症及びたん白様物質沈着が認められた。以上より、本試験条件下における無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

6) ラットにおける 14 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-05)

雄ラット (SD、6 例/群) に溶媒³⁵、メトレプレチンの酢酸塩体³⁶又は凍結乾燥製剤 5 mg/kg (各 5、20 及び 50 mg/mL)³⁷を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与する試験が実施された (2 週間休薬群 (2 例/

³⁴ 10 mmol/L 酢酸ナトリウム含有 5%ソルビトール

³⁵ 2.44%グリシン含有 0.017%Tween 20

³⁶ 本剤の有効成分は酢酸塩体ではない。

群)を含む)。本薬群で死亡例はなく、体重増加量の抑制、摂餌量の減少及びインスリンの減少が認められた。酢酸塩体 20 mg/mL/日群及び 50 mg/mL/日群に尿素窒素及び尿素窒素/クレアチニン比の増加、酢酸塩体 20 mg/mL/日群ではアルカリフォスファターゼの上昇等がみられた。また、全投与群で投与部位の濃度依存的な非化膿性炎症が認められた。なお、休薬群ではいずれの所見も回復性がみられた。以上より、メトレプレチンの酢酸塩体及び凍結乾燥製剤投与による影響に大きな差は認められないと判断された。

7) イヌにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-06)

雌雄イヌ(ビーグル、各 3 例/群)に溶媒³⁴、本薬、0.5 及び 5 mg/kg を急速又は持続皮下投与³⁸ (0.01 mL/kg/h)により 28 日間反復皮下投与する試験が実施された。いずれの投与方法でも本薬群に脱水、消瘦及び摂餌量の減少、体重減少、トリグリセライドの減少等、器官重量(心臓、脾臓、胸腺等)の減少、腸間膜及び腎周囲脂肪組織の減少、骨髓細胞の減少、胸腺リンパ組織の萎縮及び脾臓におけるチモゲン顆粒の減少がみられた。

8) イヌにおける 3 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-07)

雌雄イヌ(ビーグル、各群 2 例)に溶媒³⁹、本薬又は PEG 化メトレプレチン 1.5 及び 3.5 mg/kg/回(3 回/週)又は 1.5 及び 5.25 mg/kg/回(2 回/週)を 3 週間皮下投与する試験が実施された。本薬群及び PEG 化メトレプレチン群に共通する所見として、全群に消瘦、脂肪組織及びインスリンの減少等、5.25 mg/kg/回群に赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少がみられた。PEG 化メトレプレチン群では 1.5 mg/kg/回以上の群で総たん白、コレステロールの減少、尿素窒素及び尿素窒素/クレアチニン比の増加等、胃及び消化管の暗赤色内容物、腎近位尿細管の空胞化、5.25 mg/kg/回群で振戦及びクレアチンキナーゼの増加が認められた。以上より、PEG 化メトレプレチン群では本薬群と比較して顕著な変化を示すと判断された。

9) イヌにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-08)

雌雄イヌ(ビーグル、各 3 例/群)に溶媒³⁴、本薬 0.5、1.5 及び 5 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与する試験が実施された。本薬群では体重減少、摂餌量の減少、器官重量の減少(肝臓、腎臓及び心臓等)、脂肪組織の減少及び胸腺におけるリンパ球の消失、1.5 mg/kg/日以上群では皮膚無緊張症、排便減少、消瘦、一過性の活動性低下、震え及び発声、トリグリセライドの減少及び尿素窒素の増加等、胃の粘膜下組織における水腫及び骨髓造血細胞及び支持細胞の消失が認められた。以上より、本試験条件下における無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

(2) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3-01~04)

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞(以下、「CHO 細胞」)を用いる遺伝子突然変異試験、CHO 細胞を用いる染色体異常試験及びマウスの骨髓を用いる小核試験が実施された。染色体異常試験では構造異常細胞の増加が代謝活性化系存在下の 2000 µg/mL で 6 時間処理したときに 9%、2000 µg/mL で 44 時間連続処理したときに 11%認められたが、いずれも

³⁷ 50 mg/mL は凍結乾燥製剤のみ

³⁸ 投与液量としては 0.25 mL/kg/日 (0.5 mg/kg 群 : 2 mg/mL、5 mg/kg 群 : 20 mg/mL)

³⁹ リン酸緩衝生理食塩水

再試験による再現性は認められなかった。以上より、いずれの遺伝毒性試験も陰性であり、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

(3) がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていないが、がん原性評価のためにマウスにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.1-01) 及びイヌにおける 1、3 及び 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-02) から得られた各組織について増殖細胞核抗原 (以下、「PCNA」) の検出による免疫組織化学的解析が行われた。細胞増殖活性はみられず、本薬と内因性レプチンの生理活性作用及び強さがほぼ同等であること、長期の反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-01 及び 4.2.3.2-02) で増殖性病変がみられないことを踏まえ、本薬のがん原性の懸念は低いと判断された。

1) マウスにおける細胞増殖作用の解析 (4.2.3.4-01~02)

マウスにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.1-01) において、対照群及び本薬群の投与期間終了時の動物から得られた各組織 (肝臓 (肝細胞及び血管内皮細胞⁴⁰)、腎臓、肺、脾臓、副腎、膵臓、甲状腺、胃、十二指腸、結腸、精巣 (雄)、乳腺 (雌)、脳 (視床下部を含む) 及び下垂体) について、抗 PCNA 抗体を用いたアビジン・ビオチン・ペルオキシダーゼ・コンプレックス法 (以下、「ABC 法」) による免疫組織化学分析が実施された。本薬群で PCNA 陽性細胞数又は有糸分裂細胞数の増加はみられず、本薬のマウスに対する細胞増殖作用はないと判断された。

2) イヌにおける細胞増殖作用の解析 (4.2.3.4-03)

イヌにおける 1、3 及び 6 ヶ月反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-02) において、対照群及び 5 mg/kg/日群の各投与期間終了時の動物 (雌雄各 3 例/群) から得られた各組織 (肝臓 (肝細胞及び血管内皮細胞⁴⁰)、腎臓、肺、脾臓、副腎、膵臓、甲状腺、胃、十二指腸、結腸、乳腺 (雌のみ)、精巣 (雄のみ)、脳 (視床下部を含む) 及び下垂体) について、抗 PCNA 抗体を用いた ABC 法による免疫組織化学分析が実施された。本薬群で PCNA 陽性細胞数又は有糸分裂細胞数の増加はみられず、本薬のイヌに対する細胞増殖作用はないと判断された。

(4) 生殖発生毒性試験

マウス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、胚・胎児発生に関する試験及び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が実施された。ウサギを用いた胚・胎児毒性試験 (用量設定試験) は実施されたものの、薬理作用 (体重増加量の抑制等) がみられないことから胚・胎児への影響の評価をウサギで行うことは困難と判断された。また、本薬は内因性レプチンと生理活性作用及び強さがほぼ同等と考えられたことから、生殖発生毒性に関する評価は薬理作用が確認されたマウスのみで行われた。

1) マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5-01)

雌雄マウス (CD-1、各 25 例/群) に溶媒³⁰、本薬 1、10 及び 30 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与⁴¹する試験が実施された。雌雄ともに死亡例はなく、交尾率、受胎率、精子検査、交配所要日数、生

⁴⁰ レプチンの血管内皮細胞の増殖作用に関する報告 (Bouloumie A, et al., *Circulation Research*, 1988; 83: 1059-66) を踏まえ、肝臓の血管内皮細胞における増殖活性評価が行われた。

⁴¹ 雄には交配 28 日前から交配期間を通して剖検前日まで本薬を投与し、雌には交配 14 日前から交配期間を通して妊娠 6 日まで本薬を投与した。

殖器官重量、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査並びに胚の生存性に本薬投与の影響はみられなかった。雄では1 mg/kg/日以上群で試験期間を通じて用量依存的な体重増加量の抑制が認められた。摂餌量は10 mg/kg/日以上群で投与1週目に減少を示し、30 mg/kg/日群では投与期間終了時まで継続して減少傾向がみられた。雌では本薬群で投与期間を通じて体重の増加量の抑制及び投与初期の摂餌量減少がみられた。以上より、本試験条件下における雌雄親動物及び胚発生に対する無毒性量は30 mg/kg/日と判断された。

2) マウス胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-02)

交尾の成立した雌マウス (CD-1、25 例/群) に溶媒³⁰、本薬 1、10 及び 30 mg/kg を妊娠 6～15 日に 1 日 1 回反復皮下投与する試験が実施された。10 mg/kg/日群では妊娠 16 日に 1 例が流産したものの、30 mg/kg/日群では流産はみられなかったことから本薬投与に起因するものではないと判断された。本薬群では投与期間中の母動物に体重増加量の抑制及び投与期間末期に摂餌量の減少がみられた。母動物の一般状態、剖検時検査及び子宮重量並びに胎児の生存性、子宮内発育、性比、外表、内臓及び骨格の形態については本薬投与の影響はみられなかった。以上より、本試験条件下における母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験 (4.2.3.5-06 : 参考資料)

交尾の成立した雌ウサギ (NZW、5 例/群) に溶媒³⁴、本薬 0.3、1、10 及び 30 mg/kg を妊娠 6～20 日に 1 日 1 回反復皮下投与する試験が実施された。死亡例はなく 10 mg/kg/日以上群で投与部位に軽度の紅斑及び浮腫がみられた。母動物の体重、摂餌量及び剖検所見並びに胚・胎児の生存性、子宮内発育及び性比に本薬投与の影響は認められなかった。外表異常として 30 mg/kg/日群の胎児 1 例に胸腹壁裂、二分脊椎、無頭、手根屈曲、小肢、無指及び短指がみられたが自然発生性の変化と考えられた。以上より、本試験条件下における母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

4) マウス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 (4.2.3.5-03)

交尾の成立した雌マウス (CD-1、25 例/群) に溶媒³⁴、本薬 3、10 及び 30 mg/kg を妊娠 6 日から哺育 20 日に 1 日 1 回反復皮下投与する試験が実施された。本薬群では死亡及び瀕死例がみられた (3 mg/kg/日群 : 2 例、10 mg/kg/日群 : 1 例、30 mg/kg/日群 : 3 例)。本薬群では母動物に妊娠期間中の体重増加量の抑制、哺育期間中の体重減少傾向、投与期間中の摂餌量の減少、胃及び腸管の暗赤色物、全児死亡及び胎児の子宮内残存等の分娩異常、10 mg/kg/日以上群で全胚吸収が認められた。本薬群の F1 出生児には、生存出生児数の減少、生後 1 及び 4 日の生存率の低値傾向、生後 1 及び 21 日で体重増加量の抑制がみられた。離乳後動物では 10 mg/kg/日群で雄 1 例 (生後 23 日) に死亡例、30 mg/kg/日投与群で雌 1 例 (生後 25 日) に死亡例及び雄 1 例 (生後 25 日) に瀕死例がみられた。また、本薬群では体重増加量の抑制傾向、30 mg/kg/日投与群では包皮分離 (雄) 及び膈開口の遅延 (雌) がみられた。なお、F1 動物の生殖能、F2 胎児の生存性、子宮内発育、性比及び外表の形態には本薬投与の影響は認められなかった。以上より、本試験条件下における F0 及び F1 母動物における一般毒性及び生殖毒性並びに F1 出生児の発生に関する無毒性量は 3 mg/kg/日未満、F1 動物の生殖及び F2 胎児の発生に関する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

5) マウス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（追加試験）（4.2.3.5-04）

マウス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（4.2.3.5-03）でみられた妊娠末期及び出産時における本薬の母動物に対する影響を検討するため、追加試験が実施された。交尾の成立した雌マウス（CD-1、50例/群）に溶媒⁴²、本薬 10 mg/kg を異なる投与期間（妊娠 6～15 日、妊娠 15～18 日、妊娠 6～18 日）のうちいずれかの期間に 1 日 1 回反復皮下投与する試験が実施された⁴³。自然分娩群では分娩に伴う死亡又は瀕死例がみられた（対照群：2 例、妊娠 15 日～18 日群：1 例、妊娠 6～18 日群：4 例）。妊娠 15 日～18 日群では哺育 1 日に全児死亡（1 例）、妊娠 6～18 日群では哺育 0～4 日に全児死亡（9 例）、妊娠期間の延長及び異常分娩動物の増加が認められた。本薬群の母動物では投与期間中に体重増加量の抑制がみられ、妊娠 15 日以降に投与した群では哺育中に体重減少傾向がみられた。摂餌量については妊娠 6～18 日群で投与期間から哺育期間の初期に、妊娠 15～18 日群では投与期間中に減少がみられた。自然分娩させた妊娠 15～18 日及び妊娠 6～18 日群では一腹あたりの F1 出生児数、生存出生児数及び生後 4 日生存率に減少又は低値傾向及び生後 1 日体重増加量の抑制傾向がみられた。妊娠期間の延長、異常分娩動物の増加及び F1 出生児への影響は母動物の栄養状態の悪化に伴う変化であり、妊娠末期（妊娠 15～18 日）を含む期間に投与された場合に顕著にみられると考えられた。

(5) 局所刺激性試験（4.2.3.6-01）

雌雄ウサギ（NZW、20 mg/mL 群：各 3 例、5 mg/mL 群：雄 4 例、雌 2 例）に本薬 20 mg/mL（1 mL/site）及び 5 mg/mL（4 mL/site）を単回皮下投与する試験が実施された。投与部位の観察は最長で投与 14 日後まで行われ、投与 3 及び 14 日後（各群各日 3 例）に病理組織学的検査が実施された。20 mg/mL 群の投与 3 日後に投与部位に中等度の出血及び慢性活動性炎症が 1 例認められたが、同群の他の個体及び 5 mg/mL 群では本薬投与に関連する変化はみられなかった。以上より、本薬 20 及び 5 mg/mL はウサギの皮下局所組織に対して明確な刺激性を示さないと判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験（4.2.3.7-01）

雄モルモット（Dunkin-Hartley、5 例/群）を用いた能動全身アナフィラキシー試験（以下、「ASA 試験」）及び受身皮膚アナフィラキシー試験（以下、「PCA 試験」）により本薬 2.5 及び 5 mg/mL の抗原性が評価された。ASA 試験ではフロント完全アジュバンド（以下、「FCA」）を投与した群で皮下注射部位に局所炎症反応に伴う皮下腫瘍/壊死がみられた。ウシ血清アルブミン（以下、「BSA」）、本薬 2.5 及び 5 mg/mL による感作群ではいずれも強いアナフィラキシー反応がみられた。PCA 試験では、BSA を投与した動物に最も強い PCA 反応がみられ、本薬群では濃度に応じた反応（同濃度では FCA を併用した動物でより強い反応）がみられた。以上より、本薬はモルモットに対して顕著な急性全身性アナフィラキシー及び受身皮膚アナフィラキシー反応を引き起こすことが示された。アナフィラキシー反応は異種たん白を動物に免疫した場合、一般的にみられる反応であり、ヒトへの外挿性は極めて低いと考えられた。

⁴² 0.01 % Tween 20、2 % グリシン含有 10 mmol/L グルタミン酸

⁴³ 対照群には溶媒が妊娠 6～18 日に投与された。いずれの投与群においても、妊娠 18 日に半数の雌では帝王切開後に胚・胎児検査及び外表の形態観察が実施され、残りの雌では自然分娩後の哺育 21 日まで出生児を哺育させた後、剖検が行われた。

2) 血液適合性試験 (4.2.3.7-02)

ラット及びヒトの抗凝固処理血液により本薬の溶血性が評価された⁴⁴。ラット及びヒト血液を本薬 125、250、500 及び 1000 µg/mL で処理した結果、ヒト血液を用いた場合にはいずれの濃度でも溶血指数は 5 %を超えなかった。一方、ラット血液を用いた場合には、本薬 1000 µg/mL における溶血指数が 5 %以上であることから溶血性を示すと判断された。

<審査の概略>

(1) 複数器官でみられた出血について

機構は、イヌにおける1、3及び6ヵ月反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-02) でみられた複数器官 (歯肉、胃、十二指腸及び膀胱等) の出血の発現機序及びヒトでの安全性に懸念がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1ヵ月評価時の一般状態観察での出血は、強膜 (5 mg/kg/日群 : 雄3/14例及び雌2/14例)、歯肉 (1.5 mg/kg/日群 : 雌2/14例、5 mg/kg/日群 : 雄4/14例及び雌2/14例) に認められた。剖検時肉眼所見での出血は、歯肉 (5 mg/kg/日群 : 雌雄各1/3例)、膀胱平滑筋 (5 mg/kg/日群 : 雄1/3例)、消化管 (十二指腸、盲腸及び結腸) の平滑筋 (5 mg/kg/日群 : 雌雄又はいずれかに各1/3例) にみられた。病理組織学的検査での出血は、膀胱の粘膜下組織又は筋層 (5 mg/kg/日群 : 雄2/3例及び雌1/3例)、胃の粘膜下組織 (5 mg/kg/日群 : 雌雄各2/3例) にみられた。3ヵ月評価時の一般状態観察での出血は、歯肉 (0.15 mg/kg/日群 : 雌1/6例、0.5 mg/kg/日群 : 雌4/9例、1.5 mg/kg/日群 : 雄4/9例及び雌5/9例、5 mg/kg/日群 : 雄5/9例及び雌6/9例) にみられた。消化器系の粘膜及び粘膜下組織にみられた出血については、摂餌量の減少に関連したストレスの影響と判断した。また、血小板の減少及び血液凝固時間の延長はみられないことから、血液凝固系への影響を介した出血の可能性はないと考える。一方、レプチンでは血管新生作用が知られており⁴⁵、毛細血管新生部位の末端部では出血しやすい環境が形成されると推察されることから、歯肉等の出血については本薬の血管新生作用が影響を及ぼした可能性が考えられる。そのため、ヒトで同様の出血が発現する可能性は完全には否定できないと考えるが、イヌでみられた出血性の所見は0.15~1.5 mg/kg/日群における歯肉の局所出血を除き、いずれも5 mg/kg/日群のみで発現している。また、0.15~1.5 mg/kg/日群でみられた歯肉の局所出血については一般状態観察時のみにみられ、一過性の変化であることから毒性学的意義は低いと考える。さらに、国内外の試験における出血に関連した有害事象を検討した結果、出血に関連する有害事象の発現例数は少なく (国内医師主導治験 (KUTR-003-1試験) 2/4例、国内臨床研究 (KUTR-003-0試験) 1/11例、国内高度医療試験⁴⁶ (KUTR-003-2試験) 1/12例、海外NIH臨床試験 (■1265/20■0769試験) 2/55例、海外Amylin社臨床試験 (FHA101試験) 1/10例、INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY 12/785例)⁴⁷、ほとんどが軽度であり回復した。以上から、本薬の血管新生作用に関連する局所的な出血が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

⁴⁴ ラット又はヒトの抗凝固処理血液に本薬を作用させ、37°Cで4時間静置し、545 nmにおける吸光度を測定した後、溶血率0%及び完全溶血状態を比較対照としてヘモグロビン量を指標とする部分溶血の程度を定量した。

⁴⁵ Bouloumie A, et al., *Circulation Research*, 1988; 83: 1059-66、Cao R, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 6390-5

⁴⁶ 2010年5月に高度医療評価会議、同年7月に先進医療専門家会議及び中央社会保険医療協議会での審議及び報告を経て実施が承認された臨床研究。

⁴⁷ 主な出血性変化として鼻出血、血便、血尿、膿出血及び皮膚の斑状出血がみられた。なお、注射部位に関連する出血性変化 (注射部位の出血等) は含まれていない。

機構は、イヌにおける歯肉以外の出血は1ヵ月投与後の5 mg/kg/日群のみにみられ、同群の曝露量 (AUC_{0-24h})⁴⁸は雄で32981 ng·h/mL、雌で64817 ng·h/mLであり、当該時点における曝露量は臨床試験における曝露量 (AUC_{0-24h})⁴⁹の約10倍以上と推定されること、対照群をおいた臨床データはないこと、現時点では出血に関する有害事象と本剤投与の関連性はヒトにおいて明らかになっているとは言えないことから、出血が臨床使用時に大きな問題となる可能性は低いと考える。一方、歯肉の出血は臨床試験における曝露量 (AUC_{0-24h})⁴⁹以下でみられ、動物及びヒトにおける本薬の組織分布が明らかにされていないこと、薬理作用との関連性が否定されていないことを踏まえ、毒性試験における本薬投与による出血に関して添付文書において情報提供を行う必要があると考える。

(2) 消化管への影響について

機構は、マウス及びイヌでみられた消化管病変（マウスにおける胃粘膜のびらん、イヌにおける胃粘膜の潰瘍及び腸管粘膜における出血等）の発現機序を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウスにおける3及び6ヵ月反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2-01）でみられた胃粘膜のびらんの発現頻度は雌でやや高い傾向がみられ、3ヵ月評価時の本薬群では摂餌量の減少（30 mg/kg/日群で最大15 %減少）が認められた。また、イヌにおける1、3及び6ヵ月反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2-02）では1ヵ月評価時の5 mg/kg/日群で胃粘膜の出血が雄2/3例及び雌1/3例、胃及び又は腸管の化膿性炎が雌雄各2/3例にみられ、0.5 mg/kg/日以上群では摂餌量の減少（5 mg/kg/日群で最大63 %減少）がみられた。SDラットを用いた摂餌抑制試験（飽食群に対して75 %、50 %及び25 %の制限食で2週間飼育した試験）では腺胃の赤色性変化又は血様内容物及び腺胃のびらんが認められ、摂餌制限によるストレスが副腎皮質ステロイドの放出を促し腺胃のびらんを誘発したものと考えられている（Levin S, *et al.*, *Toxicologic Pathology*, 1993; 21: 1-14）。また、一般的に副腎皮質ホルモンは胃酸分泌の亢進及び粘膜の再生低下をもたらすと考えられている（毒性病理組織学、日本毒性病理学会 2000; 156-7）。マウスにおける摂餌量の減少は雄で投与2ヵ月頃までみられた一方、雌ではそれ以降もみられ、血液化学的検査におけるグルコース、コレステロール、トリグリセライド等の減少が顕著にみられたことから摂餌量の減少による影響が強く示唆された。イヌにおいても消化管への影響がみられた群では、マウスと同様に摂餌量の減少及び血液化学的検査における変化が認められている。以上より、マウスでみられた胃粘膜のびらん及びイヌでみられた胃腸管粘膜における出血、潰瘍及び化膿性炎等は、著しい摂餌量減少によるストレス性の粘膜傷害及びその二次的な変化と考える。

機構は、以下のように考える。マウス及びイヌでみられた消化管粘膜への影響について、申請者が説明した発現機序の他にマウスでは3ヵ月評価時の10 mg/kg/日群の摂餌量の減少が最大でも13 %程度であるのに対し、10 mg/kg/日群の雌では全例に胃粘膜のびらんがみられ、雄と比較してその発現頻度は高かった。同時に、雌では本薬の薬理作用である脂質代謝に関連した血液化学的検査における各種パラメータの変化が顕著であり、これらの変化に伴う状態の悪化が消化管粘膜傷害に影響を及ぼした可能性がある。一方、消化管粘膜傷害に対する摂餌量の減少の寄与は高く、これらの所見は回復性が確認されたことから、臨床使用時に問題となる可能性は低いと判断した。

(3) 血管周囲炎について

⁴⁸ 抗体産生に伴う測定系への影響により、雄は7日時点、雌は14日時点における曝露量を記載

⁴⁹ 日本人脂肪萎縮症患者を対象とした国内医師主導試験（KUTR-003-001試験）の $AUC_{0-\tau}$ ($\tau: 24h$) の最高値（3385 ng·h/mL）と比較

機構は、イヌにおける1、3及び6ヵ月反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2-02）において、1、3及び6ヵ月におけるいずれの評価時点でも血管周囲炎がみられたことから、当該所見の毒性学的意義及びヒトでの安全性に懸念がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。すべての評価時点でみられた血管周囲炎の発現部位は投与部位のみであり、対照群にも散見されたことから投与部位の血管周囲炎は投与手技に関連した変化と考える。一方、1ヵ月評価時に投与部位以外の血管周囲炎がみられた動物（0.05 mg/kg/日群：雌1/3例、0.15 mg/kg/日群：雄1/3例、0.5 mg/kg/日群：雌1/3例、5 mg/kg/日群：雌雄各2/3例）のうち複数の器官に血管周囲炎がみられたのは、5 mg/kg/日群の雄2/3例及び雌1/3例であった。イヌでは特発性多発性血管炎（血管周囲炎）が自然発生することが知られている⁵⁰。薬物起因性血管炎（血管周囲炎）は、しばしば発生部位が心臓の冠動脈に局限して血管壁の出血を伴うことが多い一方、自然発生性血管炎（血管周囲炎）では発生部位が冠動脈に局限することなく、より中小の動脈に主座し、出血を伴わないとされている（Clemo FAS, *et al.*, *Toxicologic Pathology*, 2003; 31: 25-31）。本試験では、心臓の冠動脈における血管周囲炎の発現はほとんどみられず、出血の随伴所見はみられないことから、自然発生性の特徴と一致すると考える。一方、本試験の実施期間（19■■年～19■■年）を含む試験実施施設の背景データ（19■■年～20■■年）と比較して、本試験では高頻度かつ複数の器官に認められたことから、本薬投与により自然発生病変の発現頻度の増加に影響を及ぼした可能性は否定できないが、本試験の3ヵ月投与後及び回復後、イヌにおける28日間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2-06）並びにイヌにおける4週間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-08）で血管周囲炎はみられず、国内試験において関連する有害事象はみられないことから、臨床使用時に大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本試験でみられた血管周囲炎は自然発生性病変の特徴を有するものの、5 mg/kg/日群では発現頻度及び発生部位に明らかな増加がみられること、本試験の血管周囲炎は脂肪組織での好発傾向がみられるが、提示された文献では脂肪組織の血管周囲炎は報告されていないことも踏まえ、本薬投与との関連性は否定できないと考える。また、本試験でみられた炎症細胞はリンパ球及び形質細胞を主として構成されていること、レプチンの免疫系に対する影響が報告されていることから（Lord GM, *et al.*, *Nature*, 1998; 394: 897-901）、レプチンの免疫系への作用が血管周囲炎の発現に寄与した可能性があると考え。一方、提示された文献では、自然発生性の血管炎（血管周囲炎）でみられる炎症細胞の特徴について、単球を主としてリンパ球、形質細胞及びマクロファージ等で構成されることが報告されていること（Ruben Z, *et al.*, *Toxicologic Pathology*, 1989; 17: 145-52）、イヌの自然発生性血管炎と免疫との関連性を示唆する文献（Snyder P, *et al.*, *Veterinary Pathology*, 1995; 32: 337-345）もあることから、本薬投与による免疫系への影響が免疫系介在性の血管炎（血管周囲炎）を素因として持つイヌに対して、顕著な血管周囲炎をおこした可能性があると考え。マウスでは血管周囲炎はみられず、国内試験における炎症関連マーカーの上昇はみられないことも踏まえ、当該所見のヒトへの外挿性は低く、臨床使用時に問題となる可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

⁵⁰ Ruben Z, *et al.*, *Toxicologic Pathology*, 1989; 17: 145-52、Maxie MG, *et al.*, *Pathology of Domestic Animals*. 5th ed., ed. by, Maxie MG *et al.*, Elsevier, Philadelphia, 2007; 69-72

<提出された資料の概略>

ヒト血清中レプチン濃度は酵素免疫測定法及びラジオイムノアッセイ法が用いられ、定量下限は0.040及び0.5 ng/mLであった。血清中のメトレレプチン（以下、「本薬」）抗体の測定はバイオセンサー免疫測定法が用いられ、血清中の本薬中和抗体の測定にはバイオアッセイ法が用いられた。なお、酵素免疫測定法及びラジオイムノアッセイ法に使用している抗体は内因性レプチンと本薬を識別しないため、測定値は両者の合計濃度で表記されている。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人脂肪萎縮症患者を対象とした国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相静脈内投与試験（LEPT-0121 試験）、海外第 I 相皮下投与試験（LEPT-0272 試験）、日本人脂肪萎縮症患者を対象とした国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）、外国人脂肪萎縮症患者を対象とした海外 NIH 臨床試験（1265/200769 試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、各試験で使用した製剤は表 8 のとおりであり、以降において凍結乾燥製剤を「本剤」と表記している。

表 8 各試験で使用した製剤

試験又は研究名（試験番号）	製剤	本薬濃度（調整時）
国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）	凍結乾燥製剤	5 mg/mL
国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）		
国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）		
海外 NIH 臨床試験（1265/200769 試験）		
海外 Amylin 社臨床試験（FHA101 試験）		
海外第 I 相静脈内投与試験（LEPT-0121 試験）	凍結製剤 ^{a)}	5 mg/mL 及び 20 mg/mL
海外第 I 相皮下投与試験（LEPT-0272 試験）		

a) 注射液を凍結保存した製剤であり、使用前に融解して用いられた。

(1) 健康成人における検討

1) 第 I 相静脈内投与試験（5.3.3.1-1 : LEPT-0121 試験<19 年 月～ 月>参考資料)

外国人健康成人（目標被験者数 96～264 例⁵¹⁾）を対象に、本薬の凍結製剤を反復静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、固定用量群ではプラセボ、本薬 5 mg/mL 製剤（以下、「5 mg/mL 製剤」）0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 又は本薬 20 mg/mL 製剤（以下、「20 mg/mL 製剤」）0.3 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間静脈内投与とされた。漸増用量群では 20 mg/mL 製剤 0.1 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間、0.3 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間投与後、0.6 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間の合計 30 日間又は 20 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間、0.6 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間投与後、1.0 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間の合計 30 日間静脈内投与とされた。プラセボ群に 42 例、固定用量群に 67 例（5 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 投与群 16 例、20 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 投与群 16 例、5 mg/mL 製剤 1.0 mg/kg 投与群 18 例、5 mg/mL 製剤 3.0 mg/kg 投与群 17 例）、漸増用量群に 16 例（20 mg/mL 製剤 0.1～0.6 mg/kg 投与群 6 例、20 mg/mL 製剤 0.3～1.0 mg/kg 投与群 10 例）が割付けられた⁵²⁾。

⁵¹⁾ 本試験では安全ではない又は安全だが有効ではない用量への割付けを最小限とするため、結果に基づいて各用量群の被験者数が変わり得るデザインを採用したことから、計画上の最小及び最大被験者数を記載した。

⁵²⁾ BMI により、「20.0～23.4 kg/m²」、「23.5～27.5 kg/m²」、「27.6～30.0 kg/m²」、「30.1～36.0 kg/m²」の 4 群に割付けられたのち、各投与群に割付けられた。

総投与例数 124 例（プラセボ群 42 例、本薬群 82 例）全例が安全性解析対象集団とされ、薬物動態解析対象集団は投与 1 日目が 109 例（固定用量群：プラセボ群 33 例、本薬群 53 例、漸増用量群：プラセボ群 8 例、本薬群 15 例）、投与 15 日目（固定用量群のみ）が 87 例（プラセボ群 33 例、本薬群 54 例）とされた。治験中止例は 14 例で、中止例の内訳はプラセボ群 1 例（その他の理由）、本薬群 13 例（有害事象（治験責任医師の判断）6 例、有害事象（被験者の判断）3 例、その他の理由 3 例、追跡調査不能 1 例）であった。

薬物動態について、固定用量群における投与 1 日目の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 固定用量群における投与 1 日目の薬物動態パラメータ

投与群（例数） ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL (mL/h/kg)
プラセボ群 (n=33)	13.9±13.6	272.2±271.2 ^{b)}	—	—
0.3 mg/kg 群 (n=27)	6160±1386	3909±754	3.34±1.88	79.6±16.1
1.0 mg/kg 群 (n=14)	17582±2914	12545±2449	3.41±0.85	82.5±15.6
3.0 mg/kg 群 (n=12)	32887±4976	32776±7251	3.42±0.82	95.8±21.6

平均値±標準偏差、—：算出せず

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-inf}：無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2,z}：終末相の消失半減期、CL：クリアランス

a) 5 mg/mL 製剤。ただし、0.3mg/kg 投与群は 5 mg/mL 製剤と 20 mg/mL 製剤の合計。

b) AUC_{0-24h}

固定用量群における投与 1 日目に対する投与 15 日目の C_{max} 及び AUC（投与 1 日目：AUC_{0-inf}、投与 15 日目：AUC_{0-τ}）の平均値の比（投与 15 日目/投与 1 日目）について、C_{max} は、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 群でそれぞれ 0.9、0.9 及び 1.0、AUC は、それぞれ 1.9、1.0 及び 1.0 であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、表 10 のとおりであった。

表 10 有害事象及び副作用の発現状況^{a)b)}

	プラセボ (n=42)	5 mg/mL 製剤 (mg/kg)			20 mg/mL 製剤 (mg/kg)			
		0.3 (n=16)	1.0 (n=17)	3.0 (n=17)	0.1~0.6 (n=6)	0.3 (n=16)	0.3~1.0 (n=10)	
有害事象全体	31 (74)	14 (88)	15 (88)	15 (88)	5 (83)	16 (100)	10 (100)	
副作用全体	21 (50)	13 (81)	12 (71)	14 (82)	5 (83)	15 (94)	9 (90)	
頭痛	有害事象	14 (33)	5 (31)	7 (41)	10 (59)	4 (67)	9 (56)	10 (100)
	副作用	13 (31)	5 (31)	3 (18)	7 (41)	4 (67)	8 (50)	9 (90)
発熱	有害事象	2 (5)	0 (0)	1 (6)	1 (6)	3 (50)	9 (56)	9 (90)
	副作用	2 (5)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	3 (50)	7 (44)	8 (80)
食欲不振	有害事象	5 (12)	5 (31)	3 (18)	5 (29)	0 (0)	4 (25)	3 (30)
	副作用	5 (12)	5 (31)	3 (18)	5 (29)	0 (0)	4 (25)	3 (30)
接触性 紅斑	有害事象	4 (10)	2 (13)	2 (12)	2 (12)	2 (33)	9 (56)	1 (10)
	副作用	2 (5)	2 (13)	2 (12)	2 (12)	2 (33)	8 (50)	0 (0)
悪寒	有害事象	3 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (17)	8 (50)	8 (80)
	副作用	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	8 (50)	7 (70)

発現例数（発現割合 %）

a) 本薬群の発現割合が 20 %以上の有害事象

b) 発現割合の有効数字は治験総括報告書の記載のとおり

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、5 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群 2 例（発疹/そう痒症、紅斑性発疹各 1 例）、5 mg/mL 製剤 1.0 mg/kg 群 1 例（蕁麻疹/そう痒症）、5 mg/mL 製剤 3.0 mg/kg 群 4 例（発疹 2 例、そう痒症、末梢性浮腫各 1 例）、20 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群 1 例（発熱/無力症/悪寒）、20 mg/mL 製剤 0.3~1.0 mg/kg 群 1 例（発熱/悪心）に認められた。臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

抗レプチン抗体について、投与 1、11、15、29 及び 31 日目に評価した結果、いずれかの測定時点において抗体陽性となった被験者の割合は、プラセボ群では 0%、5 mg/mL 製剤投与群では 23% (11/47 例：0.3 mg/kg 群 2 例、1.0 mg/kg 群 3 例、3.0 mg/kg 群 6 例)、20 mg/mL 製剤投与群では 84% (27/32 例：0.1~0.6 mg/kg 群 4 例、0.3 mg/kg 群 15 例、0.3~1.0 mg/kg 群 8 例) であった。

2) 第 I 相皮下投与試験 (5.3.3.1-2 : LEPT-0272 試験<19 年 月~19 年 月>参考資料)

外国人健康成人 (目標被験者数 96~324 例⁵¹) を対象に、本薬の凍結製剤を反復皮下投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、皮下投与群では、プラセボ、本薬 5 mg/mL 製剤 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg 又は本薬 20 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間皮下投与とされ、このうち BMI が 27.6~36.0 kg/m² の被験者⁵³には続けて 20 週間皮下投与 (計 24 週間) とされた。また、持続皮下投与群では、プラセボ、5 mg/mL 製剤 0.3、1.0 及び 2.0 mg/kg を 1 日 1 回 20±4 時間にわたって 4 週間持続皮下投与とされ、このうち BMI が 27.6~36.0 kg/m² の被験者には続けて 20 週間皮下投与 (計 24 週間) とされた。皮下投与群では、プラセボ群に 44 例、5 mg/mL 製剤 0.01 mg/kg 群に 16 例、0.03 mg/kg 群に 16 例、0.1 mg/kg 群に 31 例、0.3 mg/kg 群に 27 例、20 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群に 7 例、持続皮下投与群では、プラセボ群に 31 例、5 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群に 27 例、1.0 mg/kg 群に 29 例、2.0 mg/kg 群に 28 例が割付けられた⁵⁴。

総投与例数 250 例 (皮下投与群：プラセボ群 42 例、本薬群 96 例、持続皮下投与群：プラセボ群 31 例、本薬群 81 例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。治験中止例は 61 例で、中止例の内訳は皮下投与群のプラセボ群 11 例 (被験者の申し出 7 例、追跡調査不能 2 例、プロトコル逸脱 1 例、プロトコル不遵守 1 例) 及び本薬群 13 例 (被験者の申し出 4 例、投与不能 4 例、有害事象 3 例、プロトコル不遵守 1 例、追跡調査不能 1 例)、持続皮下投与群のプラセボ群 4 例 (被験者の申し出 3 例、プロトコル逸脱 1 例) 及び本薬群 33 例 (被験者の申し出 17 例、有害事象 12 例、プロトコル不遵守 3 例、プロトコル逸脱 1 例) であった。

薬物動態について、皮下投与群における投与 1 日目の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 皮下投与群における投与 1 日目の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)	Vz/F (mL/kg)	
プラセボ (n=73)	21±22	15.0±5.7	850±1166	—	—	—	
5 mg/mL 製剤	0.01 (n=16)	14±10	4.8±3.9	131±104	4.7±3.0	137±112	804±634
	0.03 (n=16)	37±17	3.8±1.2	337±132	4.7±2.0	106±53	715±447
	0.1 (n=31)	119±32	4.3±1.5	1180±267	4.3±2.7	89±20	519±276
	0.3 (n=26)	343±104	4.0±1.5	3657±781	3.8±1.4	86±18	444±117
20 mg/mL 製剤	0.3 (n=7)	207±42	5.4±2.4	2059±504	3.1±0.7	153±34	674±150

平均値±標準偏差、—：算出せず

C_{max}：最高血清中濃度、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、AUC_{0-inf}：無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2,z}：終末相の消失半減期、CL/F：みかけのクリアランス、Vz/F：みかけの終末相分布容積

⁵³ BMI が 20.0~27.5 kg/m² の被験者を「非肥満被験者」、27.6~36.0 kg/m² の被験者を「肥満被験者」と定義された。

⁵⁴ 皮下投与時のプラセボ、5 mg/mL 製剤 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg 群、20 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群、持続皮下投与時のプラセボ、5 mg/mL 製剤 0.3、1.0 及び 2.0 mg/kg 群における BMI=20.0~27.5 kg/m² の被験者数はそれぞれ 20、8、8、13、9、4、12、9、8 及び 9 例、BMI=27.6~36.0 kg/m² の被験者数はそれぞれ 24、8、8、18、18、3、19、18、21 及び 19 例

安全性について、非肥満被験者及び肥満被験者における投与4週までの有害事象及び副作用の発現状況は、それぞれ表12及び表13のとおりであった。

表12 非肥満被験者における投与4週までの有害事象及び副作用の発現状況^{a)b)}

	皮下投与 (mg/kg/日)						持続皮下投与 (mg/kg/日)			
	プラセボ (n=19)	5 mg/mL 製剤				20 mg/mL 製剤	プラセボ (n=12)	5 mg/mL 製剤		
		0.01 (n=8)	0.03 (n=8)	0.1 (n=13)	0.3 (n=8)	0.3 (n=4)		0.3 (n=9)	1.0 (n=8)	2.0 (n=9)
有害事象全体	17 (89)	8 (100)	8 (100)	12 (92)	8 (100)	2 (50)	11 (92)	9 (100)	8 (100)	9 (100)
副作用全体	8 (42)	4 (50)	7 (88)	11 (85)	7 (88)	2 (50)	9 (75)	8 (89)	8 (100)	9 (100)
注射部位										
斑状出血										
有害事象	10 (53)	2 (25)	6 (75)	9 (69)	8 (100)	1 (25)	7 (58)	3 (33)	3 (38)	2 (22)
副作用	4 (21)	1 (13)	4 (50)	9 (69)	7 (88)	1 (25)	3 (25)	1 (11)	0 (0)	1 (11)
注射部位										
紅斑										
有害事象	4 (21)	0 (0)	5 (63)	8 (62)	4 (50)	2 (50)	9 (75)	8 (89)	8 (100)	8 (89)
副作用	4 (21)	0 (0)	4 (50)	8 (62)	4 (50)	2 (50)	9 (75)	8 (89)	8 (100)	8 (89)
頭痛										
有害事象	9 (47)	3 (38)	3 (38)	3 (23)	5 (63)	1 (25)	4 (33)	6 (67)	3 (38)	5 (56)
副作用	1 (5)	2 (25)	2 (25)	2 (15)	1 (13)	1 (25)	1 (8)	4 (44)	2 (25)	3 (33)
悪心										
有害事象	1 (5)	0 (0)	2 (25)	1 (8)	4 (50)	1 (25)	2 (17)	2 (22)	1 (13)	1 (11)
副作用	1 (5)	0 (0)	1 (13)	1 (8)	0 (0)	1 (25)	1 (8)	2 (22)	1 (13)	0 (0)
鼻炎										
有害事象	3 (16)	2 (25)	0 (0)	1 (8)	4 (50)	1 (25)	0 (0)	1 (11)	2 (25)	1 (11)
副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
注射部位										
炎症										
有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	2 (50)	4 (33)	8 (89)	8 (100)	7 (78)
副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	2 (50)	4 (33)	8 (89)	8 (100)	7 (78)
注射部位										
そう痒感										
有害事象	1 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (23)	1 (13)	1 (25)	3 (25)	7 (78)	8 (100)	7 (78)
副作用	1 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (23)	1 (13)	1 (25)	2 (17)	7 (78)	8 (100)	7 (78)
接触性										
皮膚炎										
有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (67)	6 (67)	5 (63)	6 (67)
副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33)	1 (11)	3 (38)	4 (44)
注射部位										
疼痛										
有害事象	4 (21)	1 (13)	2 (25)	2 (15)	1 (13)	1 (25)	5 (42)	3 (33)	6 (75)	7 (78)
副作用	1 (5)	0 (0)	1 (13)	2 (15)	1 (13)	1 (25)	5 (42)	3 (33)	6 (75)	6 (67)
注射部位										
反応										
有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (17)	2 (22)	5 (63)	5 (56)
副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (17)	1 (11)	5 (63)	3 (33)
疲労										
有害事象	1 (5)	2 (25)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	3 (33)	3 (38)	3 (33)
副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	1 (11)	2 (25)	1 (11)
注射部位										
腫瘍										
有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (22)	2 (25)	4 (44)
副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (22)	2 (25)	4 (44)

発現例数 (発現割合 %)

- a) 皮下投与群又は持続皮下投与群の本薬群の発現割合が20%以上の有害事象
 b) 発現割合の有効数字は治験総括報告書の記載のとおり

表13 肥満被験者における投与4週までの有害事象及び副作用の発現状況^{a)b)}

	皮下投与 (mg/kg/日)						持続皮下投与 (mg/kg/日)			
	プラセボ (n=23)	5 mg/mL 製剤				20 mg/mL 製剤	プラセボ (n=19)	5 mg/mL 製剤		
		0.01 (n=8)	0.03 (n=8)	0.1 (n=18)	0.3 (n=18)	0.3 (n=3)		0.3 (n=18)	1.0 (n=19)	2.0 (n=18)
有害事象全体	19 (83)	8 (100)	8 (100)	18 (100)	18 (100)	3 (100)	19 (100)	18 (100)	19 (100)	18 (100)
副作用全体	10 (43)	6 (75)	3 (38)	15 (83)	18 (100)	3 (100)	13 (68)	18 (100)	19 (100)	18 (100)
注射部位										
斑状出血										
有害事象	14 (61)	5 (63)	3 (38)	14 (78)	15 (83)	2 (67)	15 (79)	9 (50)	10 (53)	8 (44)
副作用	5 (22)	1 (13)	2 (25)	8 (44)	7 (39)	1 (33)	3 (16)	3 (17)	0 (0)	4 (22)
注射部位										
紅斑										
有害事象	2 (9)	0 (0)	1 (13)	13 (72)	16 (89)	3 (100)	8 (42)	18 (100)	18 (95)	17 (94)
副作用	1 (4)	0 (0)	1 (13)	13 (72)	16 (89)	3 (100)	7 (37)	18 (100)	18 (95)	17 (94)
頭痛										
有害事象	7 (30)	6 (75)	2 (25)	9 (50)	10 (56)	0 (0)	12 (63)	8 (44)	11 (58)	14 (78)
副作用	1 (4)	2 (25)	1 (13)	2 (11)	7 (39)	0 (0)	6 (32)	4 (22)	5 (26)	11 (61)
注射部位										
炎症										
有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (33)	7 (39)	3 (100)	5 (26)	16 (89)	16 (84)	17 (94)
副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (33)	7 (39)	3 (100)	5 (26)	16 (89)	16 (84)	17 (94)
注射部位										
そう痒感										
有害事象	1 (4)	0 (0)	0 (0)	7 (39)	9 (50)	3 (100)	1 (5)	15 (83)	15 (79)	17 (94)
副作用	1 (4)	0 (0)	0 (0)	7 (39)	9 (50)	3 (100)	1 (5)	15 (83)	15 (79)	17 (94)
接触性										
皮膚炎										
有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	2 (67)	14 (74)	14 (78)	14 (74)	12 (67)
副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	3 (16)	7 (39)	3 (16)	9 (50)

発現例数 (発現割合 %)

- a) 皮下投与群又は持続皮下投与群の本薬群の発現割合が20%以上の有害事象
 b) 発現割合の有効数字は治験総括報告書の記載のとおり

表 13 肥満被験者における投与 4 週までの有害事象及び副作用の発現状況 (続き) ^{a)b)}

		皮下投与 (mg/kg/日)						持続皮下投与 (mg/kg/日)				
		プラセボ (n=23)	5 mg/mL 製剤				20 mg/mL 製剤	プラセボ (n=19)	5 mg/mL 製剤			
			0.01 (n=8)	0.03 (n=8)	0.1 (n=18)	0.3 (n=18)	0.3 (n=3)		0.3 (n=18)	1.0 (n=19)	2.0 (n=18)	
注射部位 疼痛	有害事象	3 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (11)	5 (28)	1 (33)	6 (32)	6 (33)	8 (42)	15 (83)	
	副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11)	4 (22)	1 (33)	5 (26)	6 (33)	7 (37)	15 (83)	
注射部位 反応	有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (17)	6 (33)	1 (33)	3 (16)	5 (28)	12 (63)	12 (67)	
	副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (17)	6 (33)	1 (33)	0 (0)	5 (28)	12 (63)	11 (61)	
疲労	有害事象	3 (13)	1 (13)	0 (0)	2 (11)	4 (22)	0 (0)	2 (11)	1 (6)	5 (26)	5 (28)	
	副作用	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (6)	1 (6)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	2 (11)	4 (22)	
注射部位 腫瘍	有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (33)	1 (5)	4 (22)	3 (16)	9 (50)	
	副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	1 (5)	4 (22)	3 (16)	9 (50)	
注射部位 浮腫	有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (28)	2 (11)	1 (33)	3 (16)	2 (11)	7 (37)	5 (28)	
	副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (22)	2 (11)	1 (33)	2 (11)	2 (11)	7 (37)	5 (28)	

発現例数 (発現割合 %)

a) 皮下投与群又は持続皮下投与群の本薬群の発現割合が 20 %以上の有害事象

b) 発現割合の有効数字は治験総括報告書の記載のとおり

皮下投与群の肥満被験者における投与 4~24 週までの有害事象全体の発現状況は、プラセボ、5 mg/mL 製剤 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg、20 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群でそれぞれ、17/23 例 (74 %)、8/8 例 (100 %)、8/8 例 (100 %)、15/18 例 (83 %)、15/18 例 (83 %)、1/3 例 (33 %)、副作用の発現状況は、それぞれ 7/23 例 (30 %)、2/8 例 (25 %)、5/8 例 (63 %)、10/18 例 (56 %)、14/18 例 (78 %)、1/3 例 (33 %) であった。持続皮下投与群の肥満被験者における投与 4~24 週までの有害事象全体の発現状況は、プラセボ、5 mg/mL 製剤 0.3、1.0 及び 2.0 mg/kg 群でそれぞれ、15/19 例 (79 %)、16/18 例 (89 %)、14/19 例 (74 %) 及び 11/18 例 (61 %)、副作用の発現状況は、それぞれ 6/19 例 (32 %)、15/18 例 (83 %)、14/19 例 (74 %) 及び 10/18 例 (56 %) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、5 mg/mL 製剤 0.1 mg/kg 皮下投与群の 1 例に 4 件 (呼吸困難/悪心/疲労/動悸) 認められたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は皮下投与群の非肥満被験者では、20 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群の 1 例 (注射部位紅斑/注射部位炎症/注射部位そう痒感)、肥満被験者 (投与 4 週まで) では、5 mg/mL 製剤 0.1 mg/kg 群の 2 例 (注射部位紅斑/注射部位斑状出血/注射部位反応、動悸各 1 例)、20 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群の 3 例 (注射部位浮腫/注射部位紅斑/注射部位炎症/注射部位疼痛/注射部位そう痒感、注射部位紅斑/注射部位腫瘍/注射部位炎症、注射部位紅斑/注射部位炎症/注射部位そう痒感/接触性皮膚炎各 1 例)、肥満被験者 (投与 4~24 週まで) では、5 mg/mL 製剤 0.01 mg/kg 群の 1 例 (注射部位紅斑/注射部位そう痒感/注射部位発疹/注射部位蕁麻疹) に認められた。持続皮下投与群の非肥満被験者では、5 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群の 1 例 (倦怠感/頭痛/不眠症)、5 mg/mL 製剤 1.0 mg/kg 群の 1 例 (注射部位浮腫/注射部位紅斑/注射部位腫瘍/紅斑/そう痒症/蕁麻疹)、5 mg/mL 製剤 2.0 mg/kg 群の 3 例 (下痢/嘔吐、注射部位腫瘍/注射部位疼痛 2 例)、肥満被験者 (投与 4 週まで) では、5 mg/mL 製剤 0.3 mg/kg 群の 1 例 (注射部位腫瘍)、5 mg/mL 製剤 1.0 mg/kg 群の 2 例 (注射部位腫瘍、注射部位紅斑/注射部位炎症各 1 例)、5 mg/mL 製剤 2.0 mg/kg 群の 3 例 (注射部位紅斑/注射部位そう痒感/注射部位炎症、錯感覚/そう痒症/発熱、注射部位腫瘍各 1 例)、肥満被験者 (投与 4~24 週まで) では、5 mg/mL 製剤 2.0 mg/kg 群の 1 例 (注射部位炎症) に認められた。臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

抗レプチン抗体の測定結果は、表 14 のとおりであった。

表 14 抗レプチン抗体の測定結果

用量 (mg/kg/日)	皮下投与群							持続皮下投与群					
	プラ セボ	5 mg/mL 製剤				20 mg/mL 製剤	本剤群 合計	プラ セボ	5 mg/mL 製剤			本剤群 合計	
		0.01	0.03	0.1	0.3	0.3			0.3	1.0	2.0		
全体の例数	42	16	16	31	26	7	96	31	27	27	27	81	
非肥満 被験者 ^{a)}	例数	19	8	8	13	8	4	41	12	9	8	9	26
	測定 例数	15	8	8	13	8	2	39	12	8	6	5	19
	陽性	0	0	3	3	2	1	9	0	5	6	5	16
肥満 被験者 ^{b)}	例数	23	8	8	18	18	3	55	19	18	19	18	55
	測定 例数	22	8	8	16	17	0	49	18	15	13	11	39
	陽性	1	4	5	13	15	0	37	1	13	13	10	36

a) 投与期間は 4 週間

b) 投与期間は 24 週間

(2) 患者における検討

1) 国内医師主導治験 (5.3.5.2-1 : KUTR-003-1 試験<2010 年 11 月~2011 年 10 月>)

日本人脂肪萎縮症患者⁵⁵ (目標被験者数 3 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

登録被験者数 4 例全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」)⁵⁶とされた (試験デザインの詳細、患者背景、有効性及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 国内医師主導治験」の項を参照)。治験中止例はなかった。

薬物動態について、本剤投与開始前 (投与開始前 7 日以内) の内因性血清中レプチン濃度の日内変動は、表 15 のとおりであった。

表 15 本剤投与開始前 (投与開始前 7 日以内) の内因性血清中レプチン濃度の日内変動

症例番号 (性別/年齢)	0 時間	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	9 時間	12 時間	16 時間	24 時間
K01 (女/18 歳)	1.2	1.2	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4	1.5	2.0	1.4
K02 (女/23 歳)	4.8	3.5	4.6	3.3	3.0	3.7	3.4	3.9	4.0	3.6
K03 (女/11 歳)	1.1	1.4	1.2	1.0	1.5	0.9	1.4	1.3	1.1	1.4
K04 (男/6 歳)	1.1	1.9	1.5	0.9	1.5	1.3	1.3	1.5	1.0	1.4

単位: ng/mL、時間は本検討のための採血開始からの経過時間

本剤を 20 週間反復皮下投与したときの血清中レプチン濃度推移は、表 16 のとおりであった。

⁵⁵ 主な選択基準: 明らかな摂食障害を伴わずに脂肪組織の減少あるいは消失及び低レプチン血症 (男性: <3.0 ng/mL、女性: <6.0 ng/mL) が認められる糖尿病 (2010 年日本糖尿病学会診断基準) 又は高インスリン血症 (空腹時インスリン>30 µU/mL) を有する 6 歳以上の患者。

⁵⁶ 血清中レプチン濃度の測定は、有効性評価項目に含まれている。また、トラフ値のみではなく、レプチンの日内変動を検討するため、投与前、投与 1、2、3、4、6、9、12、16 及び 24 時間後にも血清中レプチン濃度の測定が行われた。

表 16 本剤を 20 週間反復皮下投与したときの血清中レプチン濃度推移

症例番号 (性別/年齢)	用量 ^{a)} (mg/kg)	血清中レプチン濃度 (ng/mL)									
		投与前	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	9 時間	12 時間	16 時間	24 時間
K01 (女/18 歳)	0.02 (4 週目)	1.7	3.8	4.6	5.1	6.5	4.1	4.4	3.9	2.8	2.2
	0.04 (8 週目)	2.9	9.8	11.5	12.5	12.0	10.9	11.3	7.1	6.5	2.6
	0.08 (20 週目)	9.4	94.7	120	123	127	134	102	75.1	19.1	10.5
K02 (女/23 歳)	0.02 (4 週目)	3.3	13.5	19.8	18.6	18.6	12.6	8.2	6.0	4.0	3.8
	0.04 (8 週目)	11.9	75.3	133	119	119	87.7	38.5	24.3	15.2	9.8
	0.08 (20 週目)	97.0	169	208	197	241	202	177	130	97.7	69.9
K03 (女/11 歳)	0.015 (4 週目)	1.1	5.1	6.3	4.6	3.0	2.7	2.0	2.0	1.3	1.3
	0.03 (8 週目)	2.1	11.4	18.4	16.7	10.8	6.9	4.8	3.0	2.6	1.4
	0.06 (20 週目)	8.3	28.9	37.8	70.4	67.9	33.3	25.3	17.0	11.3	7.8
K04 (男/6 歳)	0.01 (4 週目)	1.6	3.2	2.5	2.5	1.8	1.6	1.4	1.0	1.5	1.2
	0.02 (8 週目)	6.6	10.7	13.5	14.2	12.2	11.8	8.3	7.7	6.5	6.2
	0.04 (20 週目)	19.3	25.2	35.5	34.3	30.5	36.4	25.4	21.2	18.3	19.7

a) 上段：各被験者の正常血清中レプチン濃度の 50%濃度に至ると推定される用量、中段：各被験者の正常血清中レプチン濃度の 100%濃度に至ると推定される用量、下段：各被験者の正常血清中レプチン濃度の 200%濃度に至ると推定される用量。

本剤を 20 週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17 本剤を 20 週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

症例番号 (性別/年齢)	用量 ^{a)} (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (L/h/kg)
K01 (女/18 歳)	0.02 (4 週目)	6.5	3.8	84.98	14.7	0.235
	0.04 (8 週目)	12.5	2.8	181.8	7.47	0.220
	0.08 (20 週目)	134	6.0	1541	4.45	0.0519
K02 (女/23 歳)	0.02 (4 週目)	19.8	1.8	193.9	8.07	0.103
	0.04 (8 週目)	133	1.8	1029	5.28	0.0389
	0.08 (20 週目)	241	3.9	3385	11.3	0.0236
K03 (女/11 歳)	0.015 (4 週目)	6.3	1.9	53.56	16.1	0.280
	0.03 (8 週目)	18.4	2.0	125.2	11.5	0.240
	0.06 (20 週目)	70.4	2.8	546.7	8.43	0.110
K04 (男/6 歳)	0.01 (4 週目)	3.2	1.1	37.23	17.9	0.269
	0.02 (8 週目)	14.2	2.9	204.9	17.2	0.0976
	0.04 (20 週目)	36.4	5.8	582.6	23.3	0.0687

C_{max}：最高血清中濃度、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、AUC_{0-τ}：投与間隔での血清中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2,z}：終末相の消失半減期、CL/F：みかけクリアランス

a) 上段：各被験者の正常血清中レプチン濃度の 50%濃度に至ると推定される用量、中段：各被験者の正常血清中レプチン濃度の 100%濃度に至ると推定される用量、下段：各被験者の正常血清中レプチン濃度の 200%濃度に至ると推定される用量。

本剤を 20 週間反復皮下投与したときの血清中レプチン濃度（トラフ値）の推移は表 18 のとおりであり、各被験者の正常血清中レプチン濃度の 200%濃度に至ると推定される用量を投与されていた投与 20 週目においては、4 例全例の血清中レプチン濃度（トラフ値）が日本人健康成人の内因性血清中レプチン濃度の平均値⁵⁷（男性：3.9 ng/mL、女性：7.3 ng/mL）以上に到達した。

⁵⁷ Ogawa T, et al., *Metabolism*, 2004; 53 (7) : 879-885。日本人健康成人男性 (n=198、平均年齢 44.5 歳、平均 BMI 22.9 kg/m²) 及び日本人健康成人女性 (n=221、平均年齢 41.7 歳、平均 BMI 20.6 kg/m²) から得られた結果。

表 18 本剤を 20 週間反復皮下投与したときの血清中レプチン濃度（トラフ値）の推移

	測定時点	投与前	4 週	8 週	20 週
	用量 ^{a)}	—	0.01 ^{b)} 0.015 ^{b)} 0.02 ^{b)}	0.02 ^{c)} 0.03 ^{c)} 0.04 ^{c)}	0.04 ^{d)} 0.06 ^{d)} 0.08 ^{d)}
症例番号 (性別/年齢)	K01 (女/18 歳)	1.2	1.7	2.9	9.4
	K02 (女/23 歳)	4.8	3.3	11.9	97.0
	K03 (女/11 歳)	1.1	1.1	2.1	8.3
	K04 (男/6 歳)	1.1	1.6	6.6	19.3

単位：ng/mL

a) 上段：男性、中段：女性（18 歳未満）下段：女性（18 歳以上）

b) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の 50 %濃度に至ると推定される用量

c) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の 100 %濃度に至ると推定される用量

d) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の 200 %濃度に至ると推定される用量

2) 国内臨床研究 (5.3.5.2-2 : KUTR-003-0 試験<2002 年 5 月～2011 年 8 月 (データカットオフ日)>参考資料)

日本人脂肪萎縮症患者⁵⁸を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

登録された 12 例中、同意を撤回した 1 例を除く 11 例が有効性解析対象集団⁵⁹とされ、試験を中止した 2 例（医師の判断、有害事象各 1 例）を除く 9 例が 1 年間投与完了例とされた。また、2 年目以降からデータカットオフ日まで胆管癌手術のために投与を中止した 1 例⁶⁰を除く 8 例が投与継続例とされた（試験デザインの詳細、患者背景、有効性及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (2) 国内臨床研究」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を 1 年間反復皮下投与したときのトラフ濃度の推移は表 19 のとおりであり、各被験者の正常血清中レプチン濃度の 200 %濃度に至ると推定される用量を投与されていた投与開始後 4 ヶ月においては、10 例中 9 例の血清中レプチン濃度（トラフ値）が日本人健康成人の内因性血清中レプチン濃度の平均値⁵⁷（男性：3.9 ng/mL、女性：7.3 ng/mL）以上に到達した。

⁵⁸ 主な選択基準：明らかな脂肪組織萎縮及び低レプチン血症（男性：<3.0 ng/mL、女性：<6.0 ng/mL）が認められる糖尿病（経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）の血漿中血糖値>200 mg/dL、HbA1c≥6.5 %（NGSP 値））、高インスリン血症（空腹時インスリン>30 μU/mL）又は高トリグリセライド血症（空腹時トリグリセライド>200 mg/dL）を有する 5 歳以上の患者。

⁵⁹ 血清中レプチン濃度の測定は、有効性評価項目に含まれている。

⁶⁰ レプチン治療導入 2 年目の定期検査時に腹部 CT 検査で肝癌が疑われたため、レプチン治療を中止し、腫瘍摘出手術が行われた。手術時の病理診断は胆管細胞癌であった。この時点でリンパ節転移を認め、手術後に放射線治療や化学療法が行われたが、その後状態が悪化し、手術 8 ヶ月後に死亡した。

表 19 本剤を1年間反復皮下投与したときの血清中レプチン濃度（トラフ値）の推移

症例番号 (性別/年齢)	時点	投与前	1年時					
			1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	8ヵ月	12ヵ月
			0.01 ^{b)} 0.015 ^{b)} 0.02 ^{b)}	0.02 ^{c)} 0.03 ^{c)} 0.04 ^{c)}	0.04 ^{d)} 0.06 ^{d)} 0.08 ^{d)}			
01 (女/11歳)	0.94	1.51	4.02	1.29	0.78	1.35	2.12	
02 (男/29歳)	0.82	4.15	3.96	21.69	25.28	41.18	69.28	
03 (男/19歳)	1.22	ND	3.36	28.67	32.63	34.63	43.57	
04 (女/16歳)	1.15	2.17	3.32	9.40	3.81	27.52	50.58	
05 (女/22歳)	1.41	1.48	2.09	8.56	—	—	—	
06 (女/15歳)	1.02	1.44	3.54	30.03	61.44	28.31	78.82	
08 (女/33歳)	1.40	4.16	11.09	—	—	—	—	
09 (■■■■歳)	1.24	1.92	12.35	44.85	27.36	24.77	80.44	
10 (■■■■歳)	0.49	1.65	6.88	93.55	111.15	149.55	76.83	
11 (■■■■歳)	0.70	0.06	2.51	20.15	50.15	45.65	ND	
12 (■■■■歳)	1.50	ND	1.18	18.80	44.85	79.45	82.20	
例数	11	9	11	10	9	9	8	
平均値±標準誤差	1.08±0.10	2.06±0.44	4.94±1.10	27.70±8.31	39.72±11.14	48.05±14.46	60.48±9.77	

単位：ng/mL、—：該当せず、ND：欠測値

- a) 上段：男性、中段：女性（18歳未満）下段：女性（18歳以上）
 b) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の50%濃度に至ると推定される用量
 c) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の100%濃度に至ると推定される用量
 d) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の200%濃度に至ると推定される用量

また、本剤を2～9年目まで反復皮下投与したときの血清中レプチン濃度（トラフ値）の推移は、表20のとおりであった。

表 20 本剤を2～9年目まで反復皮下投与したときの血清中レプチン濃度（トラフ値）の推移^{a)}

症例番号 (性別/年齢)	2年時	3年時	4年時	5年時	6年時	7年時	8年時	9年時
	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月
01 (女/11歳)	ND	1.01	0.38	9.37	0.52	0.59	ND	3.64
02 (男/29歳)	59.95	36.83	11.29	6.63	3.07	15.03	11.30	—
03 (男/19歳)	8.66	1.96	1.83	2.72	1.48	4.07	ND	—
04 (女/16歳)	1.43	1.43	ND	2.63	1.63	2.09	—	—
06 (女/15歳)	12.19	ND	3.98	9.62	4.21	8.20	—	—
09 (■■■■歳)	10.05	1.60	7.00	19.90	—	—	—	—
10 (■■■■歳)	64.27	—	—	—	—	—	—	—
11 (■■■■歳)	24.50	—	—	—	—	—	—	—
12 (■■■■歳)	—	—	—	—	—	—	—	—
例数	7	5	5	6	5	5	1	1
平均値±標準誤差	25.86±9.72	8.57±7.07	4.90±1.95	8.48±2.60	2.18±0.65	6.00±2.60	11.30	3.64

単位：ng/mL、—：該当せず、ND：欠測値、

- a) 用量は1年時点の1日総投与量は変更せず、投与回数が1日2回から1日1回に変更された。

<審査の概略>

(1) 非生理的に血清中レプチン濃度が高値になることの安全性への影響について

機構は、本剤の投与により非生理的に血清中レプチン濃度が高値となることの安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人健康成人の血清中レプチン濃度の平均値は、男性で3.9 ng/mL、女性で7.3 ng/mLである⁵⁷。国内医師主導治験（KUTR-003-1試験）の被験者4例のうち1例（症例番号K02）では本剤投与開始後139日目に血清中レプチン濃度（トラフ値）が97.0 ng/mLに達し、当該被験者の血清中レプチン濃度のC_{max}も同日に認められたが、この時期に新たな有害事象は発現していない。また、国内臨床研究（KUTR-003-0試験）の被験者12例のうち1例（症例番号10）では本剤投与開始後251日目に血清中レプチン濃度（トラフ値）が149.55 ng/mLまで達したが、この時期に発現した有害事象は動悸（投与開始後247日目に発現し、254日目に回復）のみで

あった。さらに、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）において投与 1 年時の血清中レプチン濃度（トラフ値）が 50 ng/mL 以上となった 6 例（症例番号 02、04、06、09、10 及び 12）について、投与 12 ヶ月前後に発現した有害事象は、症例番号 02 の湿疹（軽度、投与開始後 394 日目に発現し、470 日目に回復）、症例番号 04 の腹痛及び口腔咽頭痛（軽度、投与開始後 410 日目に発現し、411 日目に回復）、症例番号 06 の腹痛（軽度、投与開始後 326 日目に発現し、337 日目に回復）、下痢（軽度、投与開始後 330 日目に発現し、337 日目に回復）及び悪心（軽度、投与開始後 388 日目に発現し、437 日目に回復）、症例番号 10 の血圧上昇（軽度、投与開始後 363 日目に発現し、持続）、静脈瘤（軽度、投与開始後 364 日目に発現し、持続）及び頭痛（軽度、投与開始後 372 日目に発現し、376 日目に回復）であり、症例番号 09 及び症例番号 12 では有害事象は当該時期に発現しなかった。

以上より、血清中レプチン濃度が高値の状態での特定の有害事象が発現する傾向は認められていない。また、レプチンの摂食抑制作用による拒食症は認められておらず、レプチンの生理作用である血圧上昇についても国内試験において明確な発現傾向は認められていない。したがって、血清中レプチン濃度が高値となることで特定の有害事象が発現する可能性は低いと考える。なお、血清中レプチン濃度の高値が長期間持続したときの安全性については、今後も検討したいと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の回答について、非生理的に血清中レプチン濃度が高値となったときの短期的な安全性への影響については了承するが、長期的な安全性への影響は不明と考える。臨床現場で血清中レプチン濃度の測定が一般的には行なわれていない状況を踏まえれば、長期間にわたって血清中レプチン濃度が高値となる可能性は否定できない。一方、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LEPT-0121 試験及び LEPT-0272 試験）において、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）等の国内試験と比較して高用量（最高用量は海外第 I 相静脈内投与試験（LEPT-0121 試験）では 5 mg/mL 製剤を 3.0 mg/kg、海外第 I 相皮下投与試験（LEPT-0272 試験）では 20 mg/mL 製剤を 0.3 mg/kg、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）では 5 mg/mL 製剤を 0.08 mg/kg）が約 4 週間～24 週間投与され、高曝露状態が持続していたと考えられるが（海外第 I 相皮下投与試験（LEPT-0121 試験）の 5 mg/mL 製剤 3.0 mg/kg 投与時の投与 15 日目の平均血清中レプチン濃度：1370.7 ng/mL）、特定の有害事象が高率で発現する傾向は認められていない。以上より、現時点では非生理的に血清中レプチン濃度が高値となったときの長期的な安全性に特定の問題は認められてはいるが、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(2) 抗体が薬物動態及び有効性に及ぼす影響について

機構は、抗体が薬物動態及び有効性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。抗体発現が薬物動態に及ぼす影響について、海外第 I 相試験（LEPT-0121 試験及び LEPT-0272 試験）において、抗レプチン抗体の産生に伴い血清中レプチン濃度が高値を示した⁶¹ことから、抗レプチン抗体が産生され、レプチンの曝露量の増大や血清中レプチン濃度の測定値に影響した可能性が考えられる。抗体発現が有効性に及ぼす影響について、海外 NIH 臨床試験（1265/200769 試験）で本剤が投与された脂肪萎縮症患者の 60%（12/20 例）で本薬に対する結合抗体が産生されていたことが報告されたことから、抗体陰性群（n=8）及び抗体陽性群（n=12）について、有効性の指標である HbA1c 及びトリグリセライドに対する影響を検討

⁶¹ 海外第 I 相静脈内投与試験（LEPT-0121 試験）において、投与終了 8 日目まで抗レプチン抗体が産生しなかった群及び産生した群で、凍結製剤 0.3 mg/kg 反復静脈内投与時の血清中レプチン濃度の中央値は 2.04～3.74 ng/mL 及び 9.16～63.5 ng/mL であった。また、海外第 I 相皮下投与試験（LEPT-0272 試験）において、抗レプチン抗体が産生しなかった群及び産生した群で、凍結製剤 0.3 mg/kg 単回皮下投与時の血清中レプチン濃度（トラフ値）の中央値は 4.16～18.64 ng/mL 及び 16.39～81.75 ng/mL であった。

した。その結果、HbA1cは、抗体陰性群では投与前値 8.29 %から投与開始後 12 ヶ月に 7.37 %、抗体陽性群では投与前値 9.22 %から投与開始後 12 ヶ月に 7.30 %となり、両群間に問題となるような違いは認められなかった。トリグリセライドは、抗体陰性群では投与前値 532 mg/dL から投与開始後 12 ヶ月に 162.8 mg/dL、抗体陽性群では投与前値 1890.1 mg/dL から投与開始後 12 ヶ月に 645.7 mg/dL となり、両群間の減少率に大きな違いは認められなかった。以上より、本剤投与時の抗体発現は、有効性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、薬物動態学的観点からの説明について了承できるものと考えますが、抗体産生が有効性及び安全性に及ぼす影響については臨床の項（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（2）有効性について 3）抗体による影響について」及び「（3）安全性について 5）抗体による影響について」）において引き続き検討したいと考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）、国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）⁴⁶、海外 NIH 臨床試験（■1265/20■0769 試験）及び海外 Amylin 社臨床試験（FHA101 試験）の成績が提出された（国内試験間の症例の移行については図 1 を参照）。以下に主な試験の成績を記述する。なお、HbA1c は国内試験では JDS 値で表記されている。また、体脂肪率の正常値上限の 20 %（男性）又は 30 %（女性）のときに認められる血清中レプチン濃度に達すると考えられる量を 100 %量とし、1 日量を正常血清中レプチン濃度⁶²の 50 %、100 %及び 200 %濃度に至ると推定される用量（以下、「50 %量」、「100 %量」及び「200 %量」）と申請者は定義している。

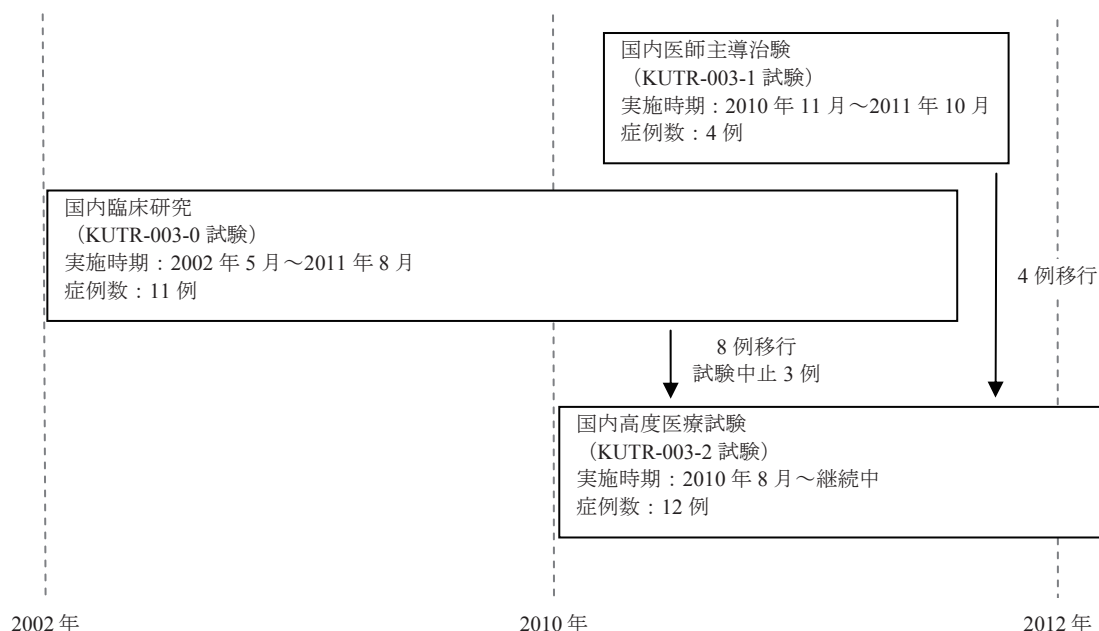


図 1 国内試験間の症例の移行

⁶² 体重 80 kg、体脂肪率 20 %の男性における内因性平均レプチン濃度は、 $\log_{10}[\text{内因性平均レプチン濃度 (ng/mL)}] = 0.34 + 0.028 \times \text{脂肪量 (kg)}$ に基づき 6.14 ng/mL、体重 60 kg、体脂肪率 30 %の女性では、 $\log_{10}[\text{内因性平均レプチン濃度 (ng/mL)}] = 0.75 + 0.025 \times \text{脂肪量 (kg)}$ に基づき 15.8 ng/mL とされている。

(1) 国内医師主導治験 (5.3.5.2-1 : KUTR-003-1 試験<2010年11月~2011年10月>)

日本人脂肪萎縮症患者⁵⁵ (目標被験者数3例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、男性では、最初の4週は0.01 mg/kg (50%量)、5~8週は0.02 mg/kg (100%量) 9週以降は0.04 mg/kg (200%量) を1日1回皮下投与とされた。18歳未満の女性では、最初の4週は0.015 mg/kg (50%量)、5~8週は0.03 mg/kg (100%量)、9週以降は0.06 mg/kg (200%量)、18歳以上の女性では、最初の4週は0.02 mg/kg (50%量)、5~8週は0.04 mg/kg (100%量)、9週以降は0.08 mg/kg (200%量) を1日1回皮下投与とされた。投与期間は20週間とされ、糖尿病あるいは脂質異常症に対する併用薬を投与している場合は、当該併用薬の適宜減量や中止が可能とされた。なお、本剤の投与は自己注射で行われた。

登録された4例全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。被験者背景(組み入れ時)は、表21のとおりであった。

表21 被験者背景(組み入れ時)

症例番号 (性別/年齢)	分類	体重(kg)	BMI (kg/m ²)	合併症の有無		
				糖尿病	高インスリン血症	高トリグリセライド血症
K01 (女/18歳)	先天性全身性	■	17.24	有	有	有
K02 (女/23歳)	後天性部分性	■	16.85	有	無	有
K03 (女/11歳)	先天性全身性	■	17.8	有	有	有
K04 (男/6歳)	先天性全身性	■	14.63	無	有	有

有効性について、主要評価項目とされた本剤投与前と投与20週時のHbA1cの変化量の平均値とその95%信頼区間は、-1.53 [-4.02, 0.97] %であった。各被験者のHbA1cの推移は、表22のとおりであった。

表22 各被験者のHbA1cの推移

症例番号 (性別/年齢)	投与前	4週(1ヵ月)	8週(2ヵ月)	12週(3ヵ月)	16週(4ヵ月)	20週(5ヵ月)
	—	50%量	100%量	200%量		
K01(女/18歳) ^{a)}	8.6	7.7	6.5	5.5	4.8	4.8
K02(女/23歳) ^{b)}	7.7	6.2	5.7	5.6	5.9	6.4
K03(女/11歳) ^{c)}	5.8	5.3	5.2	5.1	5.1	5.4
K04(男/6歳)	5.8	5.2	5.1	5.0	5.1	5.2

単位: %、—: 該当せず

a) ピオグリタゾン塩酸塩(30 mg/日)、ボグリボース(0.6 mg/日)、メトホルミン塩酸塩(500 mg/日)が投与開始前から併用され、それぞれ投与開始4、11、25日後に中止された。

b) インスリン製剤(インスリン アスパルト(遺伝子組換え)(10~75単位/日)、インスリン グラルギン(遺伝子組換え)(5~80単位/日))が投与開始前から併用され、投与開始28日後に中止された。メトホルミン塩酸塩(750~1250 mg/日)は投与開始前から試験期間を通じて併用された。

c) ボグリボース(0.3 mg/日)、メトホルミン塩酸塩(625 mg/日)が投与開始前から併用され、それぞれ投与開始14、34日後に中止された。

副次評価項目の推移は、表23のとおりであった。

表 23 副次評価項目の推移

症例番号 (性別/年齢)	投与前	4週 (1ヵ月)	8週 (2ヵ月)	12週 (3ヵ月)	16週 (4ヵ月)	20週 (5ヵ月)
	—	50%量	100%量	200%量		
空腹時血糖値 (mg/dL)						
K01 (女/18歳)	115	82	80	67	85	77
K02 (女/23歳)	78	92	84	93	125	140
K03 (女/11歳)	77	72	91	80	85	73
K04 (男/6歳)	63	66	78	131	86	79
空腹時インスリン (μU/mL)						
K01 (女/18歳)	10.8	2.8	10.6	2.3	4.3	7.7
K02 (女/23歳)	22.1	16.9	8.4	7.1	17.2	14.1
K03 (女/11歳)	7.2	5.1	14.5	1.3	7.2	9.5
K04 (男/6歳)	37.6	ND	ND	ND	18.0	20.9
トリグリセライド (mg/dL)						
K01 (女/18歳) ^{a)}	210	144	78	55	55	62
K02 (女/23歳) ^{b)}	246	161	98	51	144	204
K03 (女/11歳)	59	49	52	46	60	77
K04 (男/6歳)	180	163	88	83	131	382

単位：mg/dL、—：該当せず、ND 欠測値、糖尿病薬の併用状況は表 22 の脚注を参照

a) ベザフィブラート (400 mg/日) が投与前から併用され、投与前 45 日後に中止された。

b) ベザフィブラート (200~400 mg/日) が投与前から併用され、投与前 40 日後に中止された。

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は表 24 のとおりであった。

表 24 有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団：4 例)

事象名	有害事象	副作用
全体	4 (100.0)	4 (100.0)
皮膚乾燥	3 (75.0)	2 (50.0)
頭痛	2 (50.0)	2 (50.0)
脱毛症	2 (50.0)	2 (50.0)
肝酵素上昇	2 (50.0)	1 (25.0)
鼻出血	2 (50.0)	1 (25.0)
薬剤使用過程における誤った技法	1 (25.0)	1 (25.0)
低血糖症	1 (25.0)	1 (25.0)
発疹	1 (25.0)	1 (25.0)
便秘	1 (25.0)	1 (25.0)
そう痒症	1 (25.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (25.0)	0 (0.0)
過角化	1 (25.0)	0 (0.0)
故意の自傷行為	1 (25.0)	0 (0.0)
擦過傷	1 (25.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (25.0)	0 (0.0)
耳介血腫	1 (25.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (25.0)	0 (0.0)
尿中アルブミン陽性	1 (25.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (25.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver. 15.0

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

体重について、本剤投与前及び投与前 20 週時の各被験者の体重は、症例番号 K01 : ■■■ kg 及び ■■■ kg、K02 : ■■■ kg 及び ■■■ kg、K03 : ■■■ kg 及び ■■■ kg、K04 : ■■■ kg 及び ■■■ kg であった。

(2) 国内臨床研究 (5.3.5.2-2 : KUTR-003-0 試験 <2002 年 5 月~2011 年 8 月 (データカットオフ日)> 参考資料)

日本人脂肪萎縮症患者⁵⁸を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、男性では、最初の 1 ヶ月に 0.01 mg/kg (50%量)、2 ヶ月に 0.02 mg/kg (100%量)、3~12 ヶ月に 0.04 mg/kg (200%量) を 1 日 2 回皮下投与とされた。18 歳未満の女性では、最初の 1

1 ヶ月に 0.015 mg/kg (50 %量)、2 ヶ月に 0.03 mg/kg (100 %量)、3～12 ヶ月に 0.06 mg/kg (200 %量)、18 歳以上の女性では、最初の 1 ヶ月に 0.02 mg/kg (50 %量)、2 ヶ月に 0.04 mg/kg (100 %量)、3～12 ヶ月に 0.08 mg/kg (200 %量) を 1 日 2 回皮下投与とされた。投与開始後 12 ヶ月以降は 1 日総投与量を変更せずに、投与回数が 1 日 2 回から 1 日 1 回に変更された。なお、糖尿病あるいは脂質異常症に対する薬剤は併用可能とされ、適宜減量や中止が可能とされた。

登録された 12 例中、同意を撤回した 1 例を除く 11 例が有効性解析対象集団とされ、試験を中止した 2 例（医師の判断、有害事象各 1 例）を除く 9 例が 1 年間投与完了例とされた。2 年目以降からデータカットオフ日まで胆管癌手術のために投与を中止した 1 例⁶⁰を除く 8 例が投与継続例とされた。被験者背景（組み入れ時）は、表 25 のとおりであった。

表 25 被験者背景（組み入れ時）

症例番号 (性別/年齢)	分類	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	合併症の有無		
				糖尿病	高インスリン血症	高トリグリセライド血症
01 (女/11 歳)	後天性 全身性	30	15.48	有	有	有
02 (男/29 歳)	先天性 全身性	32	14.2	有	無	無
03 (男/19 歳)	先天性 全身性	52.8	19.68	有	無	無
04 (女/16 歳)	後天性 全身性	33.2	13.37	有	無	有
05 (女/22 歳)	先天性 全身性	52	21.2	有	無	有
06 (女/15 歳)	先天性 全身性	44	18.22	有	無	無
08 (女/33 歳)	先天性 全身性	53.9	20.31	有	無	無
09 (■■■ 歳)	先天性 全身性	■■■	18.73	有	無	有
10 (■■■ 歳)	先天性 全身性	■■■	18.28	有	有	無
11 (■■■ 歳)	先天性 全身性	■	24.69	無	無	有
12 (■■■ 歳)	家族性 部分性	■■■	18.8	有	無	無

有効性について、本剤投与開始から 12 ヶ月間の HbA1c、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びトリグリセライドの推移は表 26 のとおりであった。

表 26 本剤投与開始から 12 ヶ月間の HbA1c、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びトリグリセライドの平均値の推移

	投与前	1 年目					
		1 ヶ月	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月	8 ヶ月	12 ヶ月
用量 ^{a)} (mg/kg)	—	0.01 ^{b)} 0.015 ^{b)} 0.02 ^{b)}	0.02 ^{c)} 0.03 ^{c)} 0.04 ^{c)}	0.04 ^{d)} 0.06 ^{d)} 0.08 ^{d)}			
HbA1c (%)	8.74±0.62 (11)	6.47±0.24 (11)	5.85±0.23 (10)	6.01±0.41 (10)	5.84±0.21 (9)	5.89±0.24 (9)	5.83±0.31 (9)
空腹時血糖値 (mg/dL)	137.5±15.8 (11)	113.3±10.1 (11)	105.5±12.7 (11)	95.7±8.6 (10)	103.9±11.7 (9)	93.3±4.9 (9)	89.0±2.0 (9)
空腹時インスリン (µU/mL)	18.13±4.97 (11)	13.18±3.21 (11)	12.77±3.51 (11)	25.33±13.99 (10)	7.61±1.19 (9)	7.33±1.44 (9)	7.84±2.40 (9)
トリグリセライド (mg/dL)	395.4±185.9 (11)	164.0±49.5 (11)	105.5±25.1 (11)	102.2±16.4 (10)	103.9±20.2 (9)	100.4±21.9 (9)	88.7±13.4 (9)

平均値±標準誤差（例数）

a) 上段：男性、中段：女性（18 歳未満）下段：女性（18 歳以上）

b) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の 50 %濃度に至ると推定される用量

c) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の 100 %濃度に至ると推定される用量

d) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の 200 %濃度に至ると推定される用量

また、本剤投与開始から12ヵ月以降データカットオフまでのHbA1c、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びトリグリセライドの推移は表27のとおりであった。

表27 本剤投与開始から12ヵ月以降データカットオフまでのHbA1c、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びトリグリセライドの推移

	2年目	3年目	4年目	5年目	6年目	7年目	8年目	9年目
	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月	12ヵ月
用量 ^{a)} (mg/kg)	0.04 ^{b)} 0.06 ^{b)} 0.08 ^{b)}							
HbA1c (%)	6.25±0.57 (8)	6.17±0.76 (6)	7.48±1.03 (5)	7.22±1.10 (6)	8.14±1.57 (5)	7.62±1.31 (5)	6.2, 11.9 (2)	5.70 (1)
空腹時血糖値 (mg/dL)	95.0±6.8 (8)	96.8±5.9 (6)	110.6±9.8 (5)	102.2±10.2 (6)	131.2±33.7 (5)	141.8±34.6 (5)	83, 295 (2)	88.0 (1)
空腹時インスリン (μU/mL)	9.46±2.78 (8)	6.28±2.11 (6)	5.44±1.15 (5)	5.60±1.67 (6)	7.54±2.48 (5)	5.54±1.95 (5)	12.1, 4.2 (2)	11.70 (1)
トリグリセライド (mg/dL)	105.4±32.1 (7)	79.5±19.8 (6)	58.2±7.3 (5)	77.6±12.6 (5)	136.6±54.5 (5)	135.4±29.8 (5)	87, 161 (2)	106.0 (1)

平均値±標準誤差 (例数)

a) 上段：男性、中段：女性 (18歳未満) 下段：女性 (18歳以上)

b) 正常血清中レプチン濃度の200%濃度に至ると推定される用量

安全性について、2例以上にみられた有害事象及び副作用は、表28のとおりであった。

表28 2例以上にみられた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象	副作用
全体	11 (100)	6 (54.5)
注射部位反応	7 (63.6)	6 (54.5)
頭痛	7 (63.6)	0 (0)
腹痛	5 (45.5)	0 (0)
発熱	5 (45.5)	0 (0)
倦怠感	5 (45.5)	0 (0)
口腔咽頭痛	4 (36.4)	0 (0)
下痢	4 (36.4)	0 (0)
悪心	4 (36.4)	0 (0)
発疹	4 (36.4)	0 (0)
咳嗽	4 (36.4)	0 (0)
上気道の炎症	4 (36.4)	0 (0)
鼻咽頭炎	3 (27.3)	0 (0)
咽頭炎	3 (27.3)	0 (0)
胃炎	3 (27.3)	0 (0)
インフルエンザ	3 (27.3)	0 (0)
動悸	3 (27.3)	0 (0)
胃腸炎	2 (18.2)	0 (0)
貧血	2 (18.2)	0 (0)
鼻漏	2 (18.2)	0 (0)
血中ブドウ糖減少	2 (18.2)	0 (0)
四肢痛	2 (18.2)	0 (0)
上腹部痛	2 (18.2)	0 (0)
ざ瘡	2 (18.2)	0 (0)
便秘	2 (18.2)	0 (0)
角膜びらん	2 (18.2)	0 (0)
節足動物刺傷	2 (18.2)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	2 (18.2)	0 (0)
湿疹	2 (18.2)	0 (0)
腸炎	2 (18.2)	0 (0)
感覚鈍麻	2 (18.2)	0 (0)
損傷	2 (18.2)	0 (0)
口腔内痛	2 (18.2)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	2 (18.2)	0 (0)
足部白癬	2 (18.2)	0 (0)
乾皮症	2 (18.2)	0 (0)
肝腫瘍	2 (18.2)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver. 14.0

試験期間中の死亡例、重篤な有害事象はみられなかったが、胆管癌手術のために投与を中止した1例⁶⁰が治療中止後に死亡した。

治験中止に至った有害事象は、1例（白血球減少症/白血球数減少）であった。体重について、本剤投与前及び本剤投与開始から12ヵ月後の体重（平均値±標準誤差）は、46.51±3.82及び41.64±3.39kgであった。

(3) 国内高度医療試験（5.3.5.2-3：KUTR-003-2試験<2010年12月～実施中>参考資料）

レプチン補充療法導入後の日本人脂肪萎縮症患者⁶³を対象に、本剤の長期安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。なお、本申請においては、2012年9月30日までの結果がまとめられ提出された。

用法・用量は、男性では、0.04 mg/kg（200%量）を1日1回皮下投与とされた。18歳未満の女性では、0.06 mg/kg（200%量）、18歳以上の女性では、0.08 mg/kg（200%量）を1日1回皮下投与とされた。なお、先行試験（国内医師主導治験（KUTR-003-1試験）及び国内臨床研究（KUTR-003-0試験））において200%量に至らず投与されていた場合は、同量で投与を継続することとされ、医師が妥当と判断した場合には1日2回投与も可能とされた。糖尿病あるいは脂質異常症に対する併用薬を投与している場合は、適宜減量や中止が可能とされた。なお、本剤の投与は自己注射で行われた。

登録された12例全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。そのうち、4例は国内医師主導治験（KUTR-003-1試験）から、8例は国内臨床研究（KUTR-003-0試験）からの移行例であった。

有効性について、本試験移行前後のHbA1c、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びトリグリセライドの推移は表29のとおりであった。

表29 本試験移行前後のHbA1c、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びトリグリセライドの推移

評価項目	本試験移行前	2011年12月カットオフ時点	2012年9月カットオフ時点
HbA1c (%)	5.77±1.21 (12)	6.00±1.42 (12)	6.46±2.24 (12)
空腹時血糖値 (mg/dL)	95.50±21.62 (12)	118.17±54.53 (12)	127.00±116.23 (12)
空腹時インスリン (μU/mL)	12.75±14.5 (12)	16.39±18.52 (12)	8.77±5.17 (12)
トリグリセライド (mg/dL)	128.25±101 (12)	128.83±72.16 (12)	150.33±93.82 (12)

平均値±標準偏差（例数）

安全性について、2例以上にみられた有害事象及び副作用は、表30のとおりであった。

表30 2例以上にみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象	副作用
全体	11 (91.7)	8 (66.7)
鼻咽頭炎	6 (50.0)	1 (8.3)
インフルエンザ	2 (16.7)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	2 (16.7)	0 (0)
ざ瘡	2 (16.7)	2 (16.7)
湿疹	2 (16.7)	1 (8.3)
擦過傷	2 (16.7)	0 (0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver. 15.0

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

⁶³ 主な選択基準：明らかな摂食障害を伴わずに脂肪組織の減少又は消失が認められ、2ヵ月以上レプチン補充療法が行われており、糖尿病（糖尿病症状かつ随時血糖値≥200 mg/dL、空腹時血糖値≥126 mg/dL、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）の2時間血糖値>200 mg/dL）、高インスリン血症（空腹時インスリン>30 μU/mL）又は高トリグリセライド血症（空腹時トリグリセライド>200 mg/dL）の少なくとも1つが投与前に比べ改善し、安全と判断されている6歳以上の患者。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。国内外において、これまで脂肪萎縮症の糖代謝異常及び脂質代謝異常に対する標準治療は確立されておらず、対症療法として国内では、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬及び脂肪萎縮性糖尿病の効能・効果で承認されているメカセルミン（遺伝子組換え）が用いられてきたが、いずれの治療薬も効果は限定的である。

レプチンは、脂肪組織において生合成・分泌され、主に視床下部に作用して強力な摂食抑制及びエネルギー消費亢進をもたらす、体重増加を抑制するホルモンである。

脂肪萎縮症の病態生理におけるレプチンの役割を解明する目的で、全身性脂肪萎縮症モデルマウス、レプチン過剰発現モデルマウスなどを用いて、脂肪萎縮症におけるレプチンの意義が検討された。その結果、脂肪萎縮症における代謝異常の主な原因は、レプチン欠乏であること（Colombo C, *et al.*, *Diabetes* 2002; 51: 2727-33）、レプチンが糖代謝及びインスリン感受性の亢進作用を有していることが示唆された（Ogawa Y *et al.*, *Diabetes* 1999; 48: 1822-9）。

本剤は、ヒトレプチンのN末端がメチオニル化されたヒトレプチンアナログであり、本剤の補充療法により脂肪萎縮症患者の代謝異常が改善すること及び臨床上問題となる副作用もみられていないことから、脂肪萎縮症患者の糖代謝異常及び脂質代謝異常を改善する新規作用機序の薬剤となることが期待される。

機構は、以下のように考える。脂肪萎縮症は極めて稀な疾患であり、重度の代謝異常を合併すること、対症療法（メカセルミン（遺伝子組換え）、糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬の投与）における効果は限定的であることから、専門医のもとで脂肪萎縮症と診断された患者に対し本剤が使用される範囲においては、新たな治療薬になり得ると考える。なお、脂肪萎縮症は極めて稀な疾患であり、臨床現場で広く認知されている疾患とは言い難いことから、今後は関連学会と協力して脂肪萎縮症の疾患概念及び診断方法の周知に努めることが望まれる。

(2) 有効性について

機構は、以下のように考える。有効性の評価資料は国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）成績のみであることについて、脂肪萎縮症の希少性や重篤性、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）の組み入れ症例数を勘案すると、評価資料のみから本剤の有効性を評価することは困難と考える。一方、参考資料とされているものの、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）は国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）より組み入れ症例数が多く、より長期間の投与における検討がなされていることから、これらの結果も踏まえて評価せざるを得ないと考える。

機構は、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）のいずれにおいても、糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬の併用、中止又は減量が可能とされていたことから、有効性の評価に対する併用薬の影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤と糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬の併用が行われた症例は、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）2例（症例番号 K01 及び K02）、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）2例（症例番号 04 及び 12）であった。また、本剤と糖尿病治療薬の併用が行

われた症例は、国内医師主導治験 (KUTR-003-1 試験) 1 例 (症例番号 K03)、国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) 6 例 (症例番号 01、02、03、05、08 及び 10) であった。これらの症例では、本剤投与開始から約 2 ヶ月間で糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬が中止又は減量されている。このうち、国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) の 2 例 (症例番号 02 及び 10) は血糖コントロールの悪化に伴い、中止していた糖尿病治療薬が再開された。また、国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) の 1 例 (症例番号 03) は、国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) 移行後にインスリン分泌能の低下が認められたためラグルチドが追加されたが、HbA1c の改善は認められていない。この 3 例を除いた症例では、糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬の中止後に HbA1c やトリグリセライドの検査値の悪化は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内医師主導治験 (KUTR-003-1 試験)、国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) 及び国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) はいずれも対照群は設定されておらず、本剤投与前後の比較により有効性を評価する試験であったことについて、本来であれば有効性評価項目に影響を与える併用薬 (特に糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬) の本剤投与中の使用又は用量の変更は制限されることが望ましいと考える。しかしながら、国内患者数は極めて限られていること、臨床現場では本剤単独ではなく必要に応じて糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬を併用して治療を行うことが想定されること、標準治療が存在しないこと等から、前述したようなデザインで実施されたことはやむを得ないと考える。以上を踏まえ、機構は以下において糖代謝異常及び脂質代謝異常に対する改善について検討した。

1) 糖代謝異常の改善について

機構は、以下のように考える。国内医師主導治験 (KUTR-003-1 試験) の有効性の主要評価項目とされた HbA1c について、いずれの症例においても、投与前と比較し投与 20 週において改善又は投与前値と同程度 (5.8%未満) に維持されたことが確認された。4 例中 2 例においては、本剤投与開始前から併用していた糖尿病治療薬が本剤投与開始後に中止され、中止後も HbA1c の悪化は認められなかった (表 22)。また、国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) における個々の被験者の HbA1c の推移は表 31、国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) における各被験者の HbA1c の推移は表 32 のとおりであり、一部の被験者において悪化が認められるものの、長期間にわたり効果が維持された症例も存在している。

表 31 国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) における各被験者の HbA1c の推移

評価時期	用量 ^{a)} (mg/kg)	症例番号 (性別/年齢)											
		01 (女 /11 歳) e)	02 (男 /29 歳) f)	03 (男 /19 歳) g)	04 (女 /16 歳) h)	05 (女 /22 歳) i)	06 (女 /15 歳)	08 (女 /33 歳) j)	09 (■ 歳) k)	10 (■ 歳) l)	11 (■ 歳) m)	12 (■ 歳) n)	
投与前	—	10.0	10.3	8.8	7.9	12.4	6.8	10.2	8.6	9.3	5.1	6.7	
1 年 目	1 ヵ月	0.01 ^{b)} 0.015 ^{b)} 0.02 ^{b)}	7.3	7.2	6.3	5.9	7.0	7.1	6.0 ^{o)}	7.3	6.5	4.8	5.8
	2 ヵ月	0.02 ^{c)} 0.03 ^{c)} 0.04 ^{c)}	5.8	6.6	5.8	5.1	7.1	6.4	—	5.9	5.8	4.7	5.3
	4 ヵ月	0.04 ^{d)} 0.06 ^{d)} 0.08 ^{d)}	4.8	7.1	5.8	5.3	8.9 ⁿ⁾	5.7	—	5.4	7.0	4.7	5.4
	6 ヵ月		6.5	6.4	6.1	4.9	—	6.2	—	5.7	6.1	4.7	6.0
	8 ヵ月		6.3	6.5	7.1	5.1	—	5.9	—	5.3	5.9	4.8	6.1
	12 ヵ月		6.4	6.7	7.4	4.4	—	5.8	—	5.7	5.3	4.9	5.9
2 年 目	6 ヵ月		6.8	6.7	8.9	5.9	—	6.1	—	ND	5.8	4.7	5.4 ^{m)}
12 ヵ月	5.8		6.6	10.0	5.3	—	6.1	—	5.4	5.9 ^{p)}	4.9	—	
3 年 目	6 ヵ月	6.3	6.4	9.9	4.7	—	ND	—	5.9	—	5.0 ^{m)}	—	
	12 ヵ月	5.3	6.4	9.7	4.3	—	5.8	—	5.5	—	—	—	
4 年 目	6 ヵ月	5.8	7.4	9.7	4.6	—	ND	—	5.6	—	—	—	
	12 ヵ月	5.6	10.1	9.8	ND	—	6.5	—	5.4	—	—	—	
5 年 目	6 ヵ月	5.0	11.2	9.8	4.2	—	6.2	—	5.9	—	—	—	
	12 ヵ月	5.5	11.2	9.9	4.5	—	6.6	—	5.6	—	—	—	
6 年 目	6 ヵ月	5.0	10.4	10.4	4.9	—	6.9	—	5.8 ^{m)}	—	—	—	
	12 ヵ月	5.4	13.0	10.6	4.9	—	6.8	—	—	—	—	—	
7 年 目	6 ヵ月	ND	ND	11.8	5.3	—	7.7	—	—	—	—	—	
	12 ヵ月	5.4	10.2	11.3	4.8	—	6.4 ^{m)}	—	—	—	—	—	
8 年 目	6 ヵ月	6.2	11.2	10.5	5.1 ^{m)}	—	—	—	—	—	—	—	
	12 ヵ月	6.2	11.9	ND	—	—	—	—	—	—	—	—	
9 年 目	6 ヵ月	6.2	12.1 ^{m)}	4.7 ^{m)}	—	—	—	—	—	—	—	—	
	12 ヵ月	5.7 ^{m)}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

単位：% (JDS 値)、—：該当せず、ND：欠測値

a) 上段：男性、中段：女性 (18 歳未満) 下段：女性 (18 歳以上)

b) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の 50% 濃度に至ると推定される用量

c) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の 100% 濃度に至ると推定される用量

d) 各被験者の正常血清中レプチン濃度の 200% 濃度に至ると推定される用量

e) ピオグリタゾン塩酸塩 (15 mg/日) が投与前から併用され、投与前 13 日後に中止された。

f) ボグリボース (0.6 mg/日)、グリベンクラミド (1.25~5.00 mg/日) が投与前から併用され、それぞれ投与前 50、20 日後に中止された。その後、3040 日後から再度ボグリボース (0.4~0.6 mg/日) が併用され、3391 日後からはシタグリブチンリン酸塩水和物 (50 mg/日) も併用された。

g) インスリン (2~67 単位/日) が投与前から併用され、投与前 65 日後に中止された。その後、3068 日後から再度併用 (2~58 単位/日) され、3117 日後からはララグルチド (遺伝子組換え) (0.3~0.6 mg/日) も併用された。

h) ピオグリタゾン塩酸塩 (15~30 mg/日) が投与前から併用され、投与前 28 日後に中止された。

i) ピオグリタゾン塩酸塩 (15~45 mg/日) が投与前から併用された。

j) インスリン (4~26 単位/日) が投与前から併用され、投与前 52 日後に中止された。

k) ピオグリタゾン塩酸塩 (30 mg/日) 及びインスリン (6~30 単位/日) が投与前から併用され、それぞれ投与前 13、9 日後に中止された。また、メトホルミン塩酸塩 (750 mg/日) が投与前から併用された。

l) ピオグリタゾン塩酸塩 (15 mg/kg) 及びインスリン (4 単位/日) が投与前から併用され、それぞれ投与前 53、37 日後に中止された。また、メトホルミン塩酸塩 (250~500 mg/日) が投与前から併用された。

m) その後国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) に移行

n) 投与前 129 日後に医師の判断により治験が中止された。

o) 投与前 192 日後に有害事象のため治験が中止された。

p) 投与前 793 日後に胆管癌手術のため治験が中止された。

表 32 国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) における各被験者の HbA1c の推移

評価 時期	症例番号 (性別/年齢/先行試験症例番号)											
	1 (男/12 歳)	2 (女/24 歳/04)	3 (女/20 歳/01)	4 (男/11 歳)	5 (男/38 歳/02)	6 (女/18 歳/K01)	7 (男/09 歳)	8 (女/24 歳/K02)	9 (女/11 歳/K03)	10 (男/ 27 歳 /03)	11 (女/ 22 歳 /06)	12 (男/6 歳/K04)
移行前	5.5	5.1	5.7	5.0	9.2	4.8	5.8	6.4	5.4	4.7	6.4	5.2
2 ヶ月	5.5	4.7	ND	5.0	8.7	5.5	5.7	7.2	5.5	8.7	6.4	4.9
4 ヶ月	5.9	4.4	4.9	5.0	8.1	5.1	5.6	6.4	6.0	9.7	6.8	5.3
6 ヶ月	5.4	4.5	4.8	5.1	8.3	5.4	5.7	6.8	5.8	9.5	7.0	5.1
8 ヶ月	5.4	4.5	4.9	5.1	6.9	5.4	5.8	6.6	5.5	9.4	7.0	5.0 ^{b)}
10 ヶ月	5.4	4.5	4.8	5.2	6.9	5.4	5.9	6.6	5.3	11.1	7.0	4.9
12 ヶ月	5.3	4.8	4.9	4.9	8.7	5.2	5.8	7.4	5.7	9.9 ^{b)}	7.3	—
14 ヶ月	5.5	4.8	4.9 ^{a)}	5.1	9.8 ^{b)}	5.1	5.5	7.3	—	—	—	—
16 ヶ月	5.5	4.8	4.9	5.0 ^{b)}	11.7	5.0	5.9	—	—	—	—	—
18 ヶ月	5.3	4.8 ^{b)}	4.9	5.0	—	—	—	—	—	—	—	—
20 ヶ月	5.1 ^{b)}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

単位：% (JDS 値)、—：該当せず、ND：欠測値

併用薬については表 31 の脚注参照

a) 許容範囲 (登録日から計算した予定検査日±30 日) に測定値がないため、直近の値を採用。

b) 製剤が [] 社製原薬から [] 社製原薬に切り替えられた。

機構は、悪化が認められた症例 (国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験)：症例番号 02 (国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験)：症例番号 5)、国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験)：症例番号 10) について、その原因を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床研究 (KUTR-003-0 試験) の症例番号 02 は、被験者の都合により、来院できずに本剤が投与されなかったことが多く、投与遵守率は 20 %程度であった。しかしながら、国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) への移行 (症例番号 5) により自己注射が可能となったため、投与遵守率が約 100 %に向上し血糖コントロールの改善が認められたが、その後投与遵守率の低下により国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) の 14 及び 16 ヶ月目の HbA1c に悪化が認められた。国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) の症例番号 10 は、国内高度医療試験 (KUTR-003-2 試験) への移行前にウイルス性劇症肝炎の治療のため、本剤投与の中断、入院による治療が行われた。入院中は栄養管理により血糖コントロールの改善が認められたが、退院後は食事療法が守れず、入院以前のコントロール状況に戻り、インスリン分泌能の低下が認められたためリラグチドが併用された。

機構は、以下のように考える。個別症例の血糖コントロールにおいて、長期間にわたり効果が維持された症例も存在することから、本剤の脂肪萎縮症における糖代謝異常に対する改善は期待できると考える。しかしながら、極めて限られた症例における成績であること、食事療法の不遵守による HbA1c の悪化が認められた症例もあること等を踏まえ、添付文書における糖代謝異常の治療に関する注意喚起 (食事療法、運動療法及び患者の状態に応じた既存の糖尿病治療薬との併用) 及び製造販売後調査における糖代謝異常の改善に関する情報収集が必要と考える。以上については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

2) 脂質代謝異常の改善について

機構は、以下のように考える。国内医師主導治験 (KUTR-003-1 試験) において、脂質代謝異常に関連する有効性の評価項目とされたトリグリセライドの推移について、4 例中 3 例においては、投与前と比較し投与 20 週において改善又は投与前値と同程度 (80 mg/dL 未満) に維持されたことが確認された。4 例中 1 例 (症例番号 K04) においては悪化がみられたものの、その原因は副鼻腔炎の悪化に伴いステロイド薬 (デキサメタゾンエリキシル) が 11 日間併用されたことに

よるものとされ、その後移行した国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）（症例番号 12）において、トリグリセライドは改善した。4 例中 2 例においては、本剤投与開始前から併用していた脂質異常症治療薬が本剤投与開始後に中止され、中止後もトリグリセライドの悪化は認められなかった（表 23）。また、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）における各被験者のトリグリセライドの推移は表 33、国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）における各被験者のトリグリセライドの推移は表 34 のとおりであり、一部の被験者において悪化が認められるものの、長期間にわたり効果が維持された症例も存在している。

表 33 国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）における各被験者のトリグリセライドの推移

評価時期	用量 ^{a)} (mg/kg)	症例番号（性別/年齢）											
		01 (女 /11 歳)	02 (男 /29 歳)	03 (男 /19 歳)	04 (女 /16 歳) _{e)}	05 (女 /22 歳)	06 (女 /15 歳)	08 (女 /33 歳)	09 (■ ■ 歳)	10 (■ ■ 歳)	11 (■ ■ 歳)	12 (■ ■ 歳) _{f)}	
投与前	—	1941	69	115	1246	254	89	64	227	63	220	61	
1 年 目	1 ヶ月	0.01 ^{b)} 0.015 ^{b)} 0.02 ^{b)}	307	50	115	596	233	131	99	71	61	87	54
	2 ヶ月	0.02 ^{c)} 0.03 ^{c)} 0.04 ^{c)}	122	51	113	331	164	53	64 ^{d)}	51	53	92	67
	4 ヶ月	0.04 ^{d)} 0.06 ^{d)} 0.08 ^{d)}	205	55	86	171	125 ^{h)}	68	—	37	80	94	101
	6 ヶ月		180	58	100	223	—	33	—	81	79	73	108
	8 ヶ月		112	73	147	222	—	34	—	25	47	159	85
	12 ヶ月		136	70	55	58	—	31	—	102	136	137	73
2 年 目	6 ヶ月		125	42	69	281	—	49	—	ND	195	111	70 ^{g)}
	12 ヶ月		260	48	69	183	—	30	—	ND	51 ^{j)}	97	—
3 年 目	6 ヶ月	112	54	66	96	—	ND	—	ND	—	87 ^{g)}	—	
	12 ヶ月	162	57	56	115	—	39	—	48	—	—	—	
4 年 目	6 ヶ月	173	56	81	196	—	ND	—	48	—	—	—	
	12 ヶ月	71	44	61	ND	—	39	—	76	—	—	—	
5 年 目	6 ヶ月	86	68	89	187	—	39	—	202	—	—	—	
	12 ヶ月	72	51	80	124	—	61	—	ND	—	—	—	
6 年 目	6 ヶ月	281	62	85	243	—	54	—	52 ^{g)}	—	—	—	
	12 ヶ月	101	92	104	349	—	37	—	—	—	—	—	
7 年 目	6 ヶ月	ND	ND	166	130	—	45	—	—	—	—	—	
	12 ヶ月	101	191	207	134	—	44 ^{g)}	—	—	—	—	—	
8 年 目	6 ヶ月	79	82	139	166 ^{g)}	—	—	—	—	—	—	—	
	12 ヶ月	87	161	ND	—	—	—	—	—	—	—	—	
9 年 目	6 ヶ月	122	82 ^{g)}	158 ^{g)}	—	—	—	—	—	—	—	—	
	12 ヶ月	106 ^{g)}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

単位：mg/dL、—：該当せず、ND：欠測値

- a) 上段：男性、中段：女性（18歳未満）下段：女性（18歳以上）
b) 各被験者の正常血清中レブチン濃度の 50%濃度に至ると推定される用量
c) 各被験者の正常血清中レブチン濃度の 100%濃度に至ると推定される用量
d) 各被験者の正常血清中レブチン濃度の 200%濃度に至ると推定される用量
e) プラバスタチンナトリウム（10～40 mg/日）及びベザフィブラート（200～400 mg/日）が投与開始前から併用され、それぞれ投与開始 57、120 日後に中止された。その後、2337 日後からベザフィブラート（600 mg/日）が再度併用され、2348 日後に中止された。
f) ベザフィブラート（200～400 mg/日）が投与開始前から併用され、投与開始 67 日後に中止された。
g) その後国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）に移行
h) 投与開始 129 日後に医師の判断により治験が中止された。
i) 投与開始 192 日後に有害事象のため治験が中止された。
j) 投与開始 793 日後に胆管癌手術のため治験が中止された。

表 34 国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）における各被験者のトリグリセライドの推移

評価 時期	症例番号（性別/年齢/先行試験症例番号）											
	1 (男/ 歳/12)	2 (女/24 歳/04)	3 (女/20 歳/01)	4 (男/ 歳/11)	5 (男/38 歳/02)	6 (女/18 歳/K01)	7 (男/ 歳/09)	8 (女/24 歳/K02)	9 (女/11 歳/K03)	10 (男/ 27 歳 /03)	11 (女/ 22 歳 /06)	12 (男/6 歳/K04)
移行前	43	166	106	200	45	62	52	204	77	158	44	382
2 ヶ月	74	220	—	112	91	74	183	181	44	171	50	187
4 ヶ月	79	462	56	90	86	116	174	253	65	118	65	48
6 ヶ月	57	179	49	84	49	436	129	199	52	102	79	70
8 ヶ月	66	188	59	207	42	146	136	123	126	249	84	59 ^{b)}
10 ヶ月	50	259	55	140	63	99	63	181	43	340	57	53
12 ヶ月	65	288	52	99	58	206	82	78	186	159 ^{b)}	49	—
14 ヶ月	48	173	73 ^{a)}	116	98 ^{b)}	87	91	219	—	—	—	—
16 ヶ月	45	235	59	164 ^{b)}	113	155	127	—	—	—	—	—
18 ヶ月	58	355 ^{b)}	92	257	—	—	—	—	—	—	—	—
20 ヶ月	39 ^{b)}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

単位：mg/dL、—：該当せず

併用薬については表 33 の脚注参照

a) 許容範囲（登録日から計算した予定検査日±30 日）に測定値がないため、直近の値を採用。

b) 以降は製剤が ████████ 社製原薬から ████████ 社製原薬に切り替えられた。

以上を踏まえ、本剤の脂肪萎縮症における脂質代謝異常に対する改善は期待できると考える。しかしながら、極めて限られた症例における成績であること等を踏まえ、添付文書における脂質代謝異常の治療に関する基本的な注意喚起（食事療法及び運動療法）及び製造販売後調査における脂質代謝異常の改善に関する情報収集が必要と考える。以上については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

3) 抗体による影響について

申請者は、以下のように説明している。海外 NIH 臨床試験（████1265/20████0769 試験）⁶⁴及び海外 Amylin 社臨床試験（FHA101 試験）⁶⁵では、抗体力価が測定された 35 例中 31 例で抗体陽性となり、いずれの症例でも特異的阻害活性は弱く、有効性の減弱も認められなかったことから中和抗体は産生していないと判断した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明は了承するものの、国内外を含め脂肪萎縮症に対する本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後において抗体発現と有効性への影響について検討する必要があると考える。

(3) 安全性について

1) 低血糖症

申請者は、以下のように説明している。国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）の 4 例中 1 例（25.0 %）、海外 NIH 臨床試験（████1265/20████0769 試験）の 55 例中 8 例（14.5 %）、海外 Amylin 社臨床試験（FHA101 試験）の 10 例中 1 例（10.0 %）で低血糖症が報告された。海外 NIH 臨床試

⁶⁴ 糖代謝異常又は及び脂質代謝異常を有する外国人脂肪萎縮症患者を対象に非盲検非対照試験が実施された。████1265 試験の用法・用量は、男性では、最初の 1 ヶ月は 0.01 mg/kg、1～2 ヶ月は 0.02 mg/kg、3 ヶ月以降は 0.04 mg/kg を 1 日 2 回分割皮下投与とされた。18 歳未満の女性では、最初の 1 ヶ月は 0.015 mg/kg、1～2 ヶ月は 0.03 mg/kg、3 ヶ月以降は 0.06 mg/kg、18 歳以上の女性では、最初の 1 ヶ月は 0.02 mg/kg、1～2 ヶ月は 0.04 mg/kg、3 ヶ月以降は 0.08 mg/kg を 1 日 2 回分割皮下投与とされた。投与期間は 20████0769 試験に移行するまでとされた。20████0769 試験の用法・用量は、████1265 試験と同一であったが、改訂が行われ、男性又は 9 歳以下の女性では、最初の 1 週間は、0.015 mg/kg、1～2 週間は 0.03 mg/kg、3 週間以降は 0.06 mg/kg、10 歳以上の女性では、最初の 1 週間は 0.02 mg/kg、1～2 週間は 0.04 mg/kg、3 週間以降は 0.08 mg/kg を 1 日 1 又は 2 回分割皮下投与とされた。投与期間は 2 年間とされ、その後は Compassionate use での継続投与が可能とされた。

⁶⁵ 糖尿病又は及び高トリグリセライド血症を有する外国人脂肪萎縮症患者を対象に非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、最初の 1 ヶ月は 0.02 mg/kg を 1 日 2 回分割皮下投与とされた。その後 0.04 mg/kg まで増量し、臨床効果に応じて調整された。投与開始 1 年以降は投与回数を 1 日 1 回とすることも可能とされた。投与期間は安全性の問題で試験を中止するまでとされた。

験（■1265/20■0769 試験）での低血糖症は、経口糖尿病治療薬の使用の有無にかかわらず、インスリン療法実施中の患者のみで生じており、本剤の投与とインスリン感受性の大幅な改善との関連が示唆され、インスリン感受性の改善に伴う適切なインスリン製剤の減量が行われなかった可能性がある。以上より、添付文書において、低血糖症を起こすおそれのある患者、血糖降下作用を増強する薬剤を併用している患者及び低血糖を起こすと事故につながるおそれのある患者に対しては、慎重に投与する旨の注意喚起を行う。また、低血糖症状の対処方法等についても注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を了承するものの、インスリン製剤のみに限らず本剤と糖尿病治療薬を併用する場合は低血糖症に注意が必要であり、適切な注意喚起が必要と考える。また、本剤投与開始後の糖尿病治療薬の減量に関しても注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査において低血糖症の発現状況と糖尿病治療薬の併用状況について引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 急性膵炎

申請者は、以下のように説明している。海外 NIH 臨床試験（■1265/20■0769 試験）の 55 例中 5 例（9.1%）、海外 Amylin 社臨床試験（FHA101 試験）の 10 例中 1 例（10.0%）で急性膵炎が報告された。海外 NIH 臨床試験（■1265/20■0769 試験）で発現した 5 例は、全例に膵炎と高トリグリセライド血症の既往があった。このうち 4 例は重篤な有害事象として報告されたが、本剤との因果関係は否定された。4 例中 3 例は、本剤の突然の投与中止又は投与不遵守の結果によるもの、他の 1 例は、調節しながら本剤を中止した状況で発現したものと判断された。海外 Amylin 社臨床試験（FHA101 試験）の 1 例は重篤な有害事象として報告されたが、本剤との因果関係は否定された。脂肪萎縮症患者では、重度の高トリグリセライド血症により、重篤で生死に関わる恐れのある急性膵炎に罹患しやすい（Yadav D, *et al.*, *J Clin Gastroenterol*, 2003; 36: 54-62）。そのため、本剤投与によりトリグリセライドの低下が認められればリスクが軽減される可能性はあるが、膵炎の既往がある患者又は持続的な高トリグリセライド血症が認められる患者では、急性膵炎を発現するリスクが高いと考えられる。したがって、膵炎及び高トリグリセライド血症の既往のある患者では、本剤の突然の中止後に急性膵炎が発現する恐れがあることから、慎重に投与する旨の注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明は了承できるものと判断した。

3) T 細胞性リンパ腫

申請者は、以下のように説明している。海外 NIH 臨床試験（■1265/20■0769 試験）の 55 例中 2 例（3.6%）で T 細胞性リンパ腫が報告された。これらの患者は本剤投与前に血液学的異常を示した。本剤の投与が T 細胞性リンパ腫の新規発症のリスクを増加させるとのエビデンスは得られていないが、レプチンが受容体を介した培養単球からの炎症性サイトカイン産生やリンパ球からの Th1 型サイトカイン産生の亢進作用を有することが報告されている（Sanchez-Margalet V, *et al.*, *Clin Exp Immunol*, 2003; 133: 11-9）。また、レプチンによる T 細胞や単球のストレス誘発アポトーシスの阻止も報告されていることを踏まえると、本剤が T 細胞性リンパ腫の進行の原因となった可能性は否定できないと考える。したがって、添付文書において重度の血液異常のある患者に対して慎重に投与する旨を注意喚起した。

機構は、以下のように考える。海外試験で報告された 2 例はともに後天性全身性脂肪萎縮症で、1 例は本剤投与前より原因の明らかにされていない好中球減少症があり、別の 1 例は本剤投与前よ

り慢性特発性好中球減少症と診断され、赤血球優位の著しい骨髄過形成と反応性リンパ節が認められ、いずれもリンパ増殖性疾患を有する可能性のある症例であった。また、後天性全身性脂肪萎縮症では自己免疫疾患合併頻度が高く、これら患者要因が影響した可能性も考えられる。国内試験では、T細胞性リンパ腫を含め血液増殖性疾患の有害事象は観察されていないが、レプチンの免疫系への作用も知られていることから、適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 非生理的に血清中レプチン濃度が高値になることの影響について

① 間脳-視床下部-下垂体系への影響

機構は、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）及び国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）において、血清中レプチン濃度が正常範囲を大きく超えた症例が認められたことから、本剤投与により高レプチン状態となり、間脳-視床下部-下垂体系に影響が生じる可能性、また、本剤投与により高レプチン状態となり小児の成長及び発達に影響を及ぼす可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）では、ホルモン分泌への影響を示唆する有害事象の発現は認められなかった。国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）では、MedDRA 器官別大分類（以下、「SOC」）「内分泌障害」として甲状腺機能亢進症が1例（9.1%）に2件、甲状腺腫及び甲状腺嚢腫が各1例（9.1%）に1件及びSOC「生殖系及び乳房障害」として月経困難症が1例（9.1%）に2件に認められたが、いずれも軽度であった。それぞれの発現時期の直近の血清中レプチン濃度は、甲状腺機能亢進症発症例では1.92~7.00 ng/mL、甲状腺腫及び甲状腺嚢腫発症例では15.03 ng/mL、月経困難症発症例では1.03~2.63 ng/mLと、著しい高値ではなかった。海外 NIH 臨床試験（■1265/20■0769 試験）では、SOC「内分泌障害」として自己免疫性甲状腺炎（軽度）が1例（1.8%）に1件、甲状腺機能正常症候群（軽度）が1例（1.8%）に1件及び甲状腺腫（軽度）が1例（1.8%）に1件、SOC「生殖系及び乳房障害」として無月経（中等度）が1例（1.8%）に2件、子宮頸部嚢胞（軽度）が1例（1.8%）に1件、不規則月経（中等度）が2例（3.6%）に2件、卵巣嚢胞（軽度）が2例（3.6%）に2件及び卵巣嚢胞（中等度）が3例（5.5%）に3件認められたが、発現割合は1.8~5.5%と低かった。これらの有害事象の発現時の血清中レプチン濃度は、0.79~62.20 ng/mLと、一貫して高値ではなかった。

国内外の試験結果において間脳-視床下部-下垂体系ホルモンのうち副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、黄体形成ホルモン（以下、「LH」）及び卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）については、血清中レプチン濃度との間に明確な相関関係は認められていない。レプチンはゴナドトロピン放出ホルモン分泌促進作用を介してLH及びFSHの分泌も促進すると考えられるが、その影響は現れていない。また、高レプチン状態となった症例において成長ホルモン（以下、「GH」）やプロラクチン（PRL）も含め、これらの間脳-視床下部-下垂体系ホルモン分泌異常に起因すると思われる有害事象は認められていない。

しかしながら、レプチンは視床下部下垂体前葉系のホルモン分泌調節を含め、体重とエネルギーバランスの制御作用を持ち、生殖内分泌機能の維持に不可欠とされる（佐久間康夫、肥満研究2001; 7: 93-7）ことから、高レプチン状態が長期間持続することによって二次性徴の出現が早くなる可能性は否定できない。また、GHは骨成長のみならず、脂質代謝にも重大な影響を及ぼし、肥満児では血清中GH分泌が体脂肪及びレプチン濃度に負の相関を示す。レプチンの末梢への直

接作用として骨形成を促進し、中枢神経を介して骨形成を抑制することにより、飢餓時には中枢作用の減弱によって骨形成が保たれ、飽食時には末梢作用が優位となって骨形成が高まる（杉原茂孝、*Bioclinica*, 2003; 18: 54-8）。以上のように、レプチンの末梢作用と中枢作用の両者が小児の成長にとって重要であり、高レプチン血症の持続によって二次性徴の出現が早まる可能性は否定できないものの、小児の成長発育を異常に亢進する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答は了承できるものと考えるが、レプチンがゴナドトロピン放出ホルモン分泌を促進することによって生殖機能を調節し、中枢では生殖機能を促進する方向に作用しているため、特に小児での思春期早発症のリスクは否定できないこと等から、製造販売後調査において間脳-視床下部-下垂体系への影響について、引き続き情報収集する必要があると考える。

② その他の組織への影響

機構は、レプチン受容体が広く生体内に分布することを踏まえ、本剤の脳神経系、免疫系、循環器系への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。レプチン受容体は視床下部のみならず腎、肺、副腎、血球系細胞などにも発現が認められ、視床下部腹内側核満腹中枢のレプチン受容体を介した食欲抑制や体重調節作用以外にも広くレプチンが関与していると考えられている（藤田義正、*臨床免疫* 2004; 41: 711-3）。また、末梢の免疫担当細胞にもレプチン受容体が発現している（佐藤（三戸）夏子、*日本臨床* 2010; 68: 422-6）。

本剤の脳神経系への影響を検討するため、SOC「神経系障害」に該当する有害事象について事象別及び程度別の解析を行ったが、発現割合が高かった有害事象は国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）では頭痛 50.0 %（2/4 例）、臨床研究（KUTR-003-0 試験）では頭痛 63.6 %（7/11 例）であり、国内高度医療試験（KUTR-003-0 試験）では該当する有害事象は認められなかった。各有害事象の程度は軽度で多くは回復したことから、現時点で神経系における臨床明らか障害の発生はみられていない。

また、自己免疫性糖尿病モデルである非肥満糖尿病（NOD: nonobese diabetic）マウスにおいて、遺伝子組換えマウスレプチンが膵β細胞における自己免疫を誘発する可能性が報告され（Matarese G, *et al.*, *Diabetes*, 2002; 51: 1356-61）、対照群と比較してレプチン投与群は1型糖尿病発症を有意に増強したことが示されているが、本剤投与によりヒトにおいて膵β細胞に対する自己免疫を誘発する懸念があるか否かは不明である。

一方、レプチン過剰発現トランスジェニックマウスでは交感神経活動亢進を介して血圧が上昇することが明らかになっており、レプチンが肥満合併症としての高血圧を起こす可能性も示唆されている（海老原健、*日本臨床* 2009; 67: 391-5）。国内試験で有害事象として血圧上昇が認められた症例は国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）の1例（症例番号10）のみで、血圧上昇（軽度）の発現日は本剤投与開始後94日目及び363日目であり、発現日直近の血清中レプチン濃度は6.88（投与開始後59日目）～76.83 ng/mL（投与開始後365日目）であった。血清中レプチン濃度が同程度の値を示した症例は他にもあるが、いずれも血圧上昇は認められていない。したがって、本剤投与によりレプチン過剰発現となった場合でも血圧上昇をきたす懸念は小さいと考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬の安全性薬理試験において、限局的なデータではあるが呼吸系、心血管系、中枢神経系に対して少なくとも重篤な影響を及ぼさないことが示唆されていること、イヌにおける毒性試験により免疫系への影響についてヒトへの外挿性が低いと判断されて

いること、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）における呼吸系、心血管系及び神経系の安全性情報を踏まえると、高レプチン状態による重大な安全性への影響は示唆されていないと考える。しかしながら、その他の組織への影響に関して製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

5) 抗体による影響について

申請者は、以下のように説明している。海外 NIH 試験（1265/200769 試験）において、2019年11月データカットオフ時点において、ベースラインで抗体陰性であった 20 例のうち、本剤投与後の抗体陽性は 12 例、抗体陰性は 8 例であった。これらの症例において、安全性に対する影響を検討した結果、抗体発現の有無別の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、有害事象の発現割合に差は認められるものの、症例数は少なく抗体発現の有無により特異的な有害事象の発現傾向は示されていないと考える。

表 35 抗体発現の有無別の有害事象（いずれかの群で 2 例以上）

事象名	抗体陽性 (n=12)	抗体陰性 (n=8)
全体	12(100.0)	8(100.0)
腹痛	4(33.3)	0(0.0)
卵巣嚢胞	4(33.3)	0(0.0)
低血糖症	3(25.0)	2(25.0)
浮動性めまい	3(25.0)	1(12.5)
頭痛	3(25.0)	1(12.5)
脱毛症	3(25.0)	0(0.0)
貧血	2(16.7)	0(0.0)
鉄欠乏性貧血	2(16.7)	0(0.0)
悪心	2(16.7)	1(12.5)
膝炎	2(16.7)	0(0.0)
嘔吐	2(16.7)	0(0.0)
浮腫	2(16.7)	1(12.5)
上気道感染	2(16.7)	2(25.0)
耳感染	2(16.7)	1(12.5)
ビタミン D 欠乏	2(16.7)	0(0.0)
筋痙縮	2(16.7)	0(0.0)
錯感覚	2(16.7)	1(12.5)
蛋白尿	2(16.7)	1(12.5)
腎嚢胞	2(16.7)	1(12.5)
排尿困難	2(16.7)	0(0.0)
不規則月経	2(16.7)	0(0.0)
疲労	1(8.3)	3(37.5)
四肢痛	1(8.3)	2(25.0)
咳嗽	0(0.0)	2(25.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver.13.0

機構は、以下のように考える。症例数は限られているものの、抗体発現の有無により安全性に大きな相違は認められていないことを確認した。しかしながら、国内外を含め脂肪萎縮症に対する本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後において抗体発現と安全性への影響について引き続き検討する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けを踏まえ、効能・効果の適切性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般的に小児では糖尿病は発症しにくく、高トリグリセライド血症も厳格な食事療法でコントロールされているケースもある。しかし、脂肪萎縮症患者では脂

肪細胞が欠損又は機能不全、部分的に脂肪細胞があっても不足しているため、糖尿病や高トリグリセライド血症の症状が安定していても肝臓に脂肪が蓄積して脂肪肝となっているケースが多くみられる。糖尿病が発症する以前からインスリン抵抗性は認められており、早期からレプチン補充療法を開始することで、肝臓への脂肪蓄積が抑制され、予後の改善が期待される。一方、部分性脂肪萎縮症患者は、国内では2例（国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）1例（症例番号 K02：23歳女性、後天性部分性脂肪萎縮症）、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）1例（症例番号 12：■歳■性、家族性部分性脂肪萎縮症））と少数であったが、いずれもコントロール不良の糖尿病、高トリグリセライド血症及び脂肪肝が認められ、レプチン補充療法によりインスリン投与の中止が可能となった。部分性脂肪萎縮症では脂肪の萎縮が部分的であるため、代謝異常が顕著になるまで診断がつかないこともあるが、可能な限り早期に治療を開始することが重要であると考え。以上を踏まえ、インスリン抵抗性を示す全身性又は部分性の脂肪萎縮症患者に対して、早期に治療開始することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）は糖尿病又は高インスリン血症を有する脂肪萎縮症患者、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）は糖尿病、高インスリン血症又は高トリグリセライド血症を有する脂肪萎縮症患者を対象に実施されており、必ずしも高血糖及び高トリグリセライド血症を有する被験者を対象とされなかった。また、糖尿病や高トリグリセライド血症を発症していない場合であっても、脂肪萎縮症に伴う代謝異常の主な原因である脂肪組織の欠損又は消失によるレプチンの欠乏状態は生じていると考える。以上の点及び早期からのレプチン補充が予後の改善につながる可能性も考慮すれば、効能・効果を「脂肪萎縮症」とし、投与対象（糖代謝異常及び脂質代謝異常等）について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切と考えるが、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

1) 用法

申請者は、以下のように説明している。内因性レプチンの日内変動は成長ホルモンや副腎皮質ホルモンほど大きくなく、最も変動が大きい夜間でも日中の1.5倍程度でしかない。このため、海外NIH臨床試験（■1265 試験）では、血清中半減期を考慮し1日2回投与が設定されたと考えられる。しかしながら、本剤の投与対象である脂肪萎縮症患者は小児も多く、注射の負担を減らすこと及び投与継続率を重視し、1日1回投与の有効性が検討された（Ebihara K, *et.al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 532-41）。その結果、1日1回投与は1日2回投与と差がなく、患者の利便性も向上することから、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）では1日1回投与を可能とするよう用法を変更した。

機構は、以下のように考える。1日1回投与で実施された国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）において、特段の問題はみられていないこと、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）において1日2回投与から1日1回投与に切り替えた際にも大きな問題はみられなかったことから、1日1回投与とすることは受け入れ可能と考える。以上については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

2) 用量

申請者は、以下のように説明している。国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）及び国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）のいずれの試験においても、先行する海外 NIH 臨床試験（■1265 試験）をもとに用量が設定された。当該用量の推定方法の詳細は明確ではないが、妥当性を以下のとおり考察した。

脂肪萎縮症患者において正常血清中レプチン濃度を維持するためには、健康成人の内因性レプチンの1日産生量を投与する必要があると考えられる。正常な状態では、内因性レプチンの1日産生量と消失量は等しいと考えられることから、内因性レプチン1日産生量=レプチンのクリアランス（CL）×1日の内因性レプチン濃度推移下面積（AUC）の関係が成り立つと考えられ、男性では、 $\log_{10}[\text{内因性平均レプチン濃度 (ng/mL)}] = 0.34 + 0.028 \times \text{脂肪量 (kg)}$ 、女性では、 $\log_{10}[\text{内因性平均レプチン濃度 (ng/mL)}] = 0.75 + 0.025 \times \text{脂肪量 (kg)}$ の内因性レプチン濃度と脂肪量の関係が報告されている（Saad MF, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82: 579-84）。海外第I相反復皮下投与試験（LEPT-■0272 試験）の用量ごとのレプチンのCL/F（皮下投与のバイオアベイラビリティ（F）は1と仮定した）で算出した男性及び女性のレプチン1日産生量は0.013～0.020及び0.033～0.052 mg/kgとなる。これらの値は正常血清中レプチン濃度の100%濃度に至る用量と推定される成人の男性及び女性の用量（0.02及び0.04 mg/kg）と類似した値となり、当該用量は適切に推定されたものとする。しかしながら、国内試験では、50%量において正常血清中レプチン濃度に到達した被験者はなく、100%量において正常血清中レプチン濃度に到達した被験者は半数以下、200%量では国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）の全症例（4例中4例）、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）の10例中9例であったことから、通常用量としては200%量が必要であると考えた。安全性について、投与開始4ヵ月未満（50%量及び100%量の投与期間を含む）及び4ヵ月以上1年未満（200%量の投与期間）における有害事象の発現割合は、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）において、90.9%（10/11例）及び81.8%（9/11例）、副作用の発現割合は45.5%（5/11例）及び18.2%（2/11例）であり、副作用は4ヵ月未満で高い傾向があったが、皮下投与開始時に注射部位反応が多発したためと考えられ、用量と安全性に関連性はないと判断した。以上を踏まえ、通常用量は200%量とし、臨床試験では50%量から投与を開始していたが、用量と安全性に関連はないこと、投与開始時にはインスリン等の糖尿病治療薬との併用により低血糖が生じる可能性もあることから、通常用量の半量である100%量から開始することとした。

女性について、二次性徴期に脂肪細胞が増えるとともに、内因性レプチンも増加し、生殖機能の発達が進む。通常16歳までには二次性徴期を迎えているが、生殖機能が安定するのは18歳程度までかかると考える。以上及び国内試験の結果を踏まえれば、18歳以上で増量することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。先行していた海外 NIH 試験（■1265/20■0769 試験）で用いられた用量に基づき、国内試験の用量設定が行われたとしているが、海外 NIH 試験（■1265/20■0769 試験）における用量設定根拠は不明であること、当該試験において試験中に用量が変更され、現在は国内試験で用いられた用量とは異なる用量で試験が実施されていること、当該試験の後に開始された海外 Amylin 社臨床試験（FHA101 試験）では、年齢や性別による用量は設定されていないこと、米国における申請用量は体重40 kg以下では0.06 mg/kg、体重40 kgを超える場合は男性2.5 mg、女性5.0 mgと固定用量とされていること、体脂肪率の正常値上限の20%（男性）又は30%（女性）のときに認められる血清中レプチン濃度⁶²に基づき100%量が設定されており、日本人健康成人で認められた内因性血清中レプチン濃度の平均値⁵⁷（男性：3.9 ng/mL、女性7.3 ng/mL）とは差異が

あること等を踏まえれば、国内試験の用量設定根拠は明確とは言い難い。また、レプチン補充療法の観点から正常血清中レプチン濃度に到達することをもって用量の妥当性を考察しているが、内因性血清中レプチン濃度の個体差は大きく、日内変動等も知られており、目標とされた血清中レプチン濃度を正常レベルとすることの妥当性も明確ではないと考える。国内試験において血清中レプチン濃度は 200 %量まで投与したことにより、正常血清中レプチン濃度と比較して高値を示した症例も存在している。高レプチン状態での長期安全性への影響は不明であり、血清中レプチン濃度を正常値に維持できる必要最小量を投与することが適切と考える。以上の点を踏まえれば、申請用量が国内脂肪萎縮症患者における最適の用量であると判断することは困難と考える。しかしながら、国内試験等の血清中レプチン濃度の測定値について抗体等の影響を受けた結果であることが否定できないこと、血清中レプチン濃度の高値を示した国内症例において安全性上大きな問題は生じていないこと、脂肪萎縮症は症例数が極めて限られた疾患であり日本人患者を対象とした用量設定試験を実施することは困難であると考え、国内試験において有効性が期待できる結果が示され、安全性に大きな問題は生じていないこと等を踏まえ、通常用量を 200 %量とすることはやむを得ないと考える。開始用量については、健康成人における検討ではあるが、海外第 I 相試験 (LEPT-0121 及び LEPT-0272 試験) において 200 %量よりも高い用量が漸増されずに投与された経験はあり、忍容性に問題は生じていないことから、投与開始時の糖尿病治療薬との併用による低血糖について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、開始用量を 100 %量とすることに大きな問題はないと考える。少数例ではあるが、18 歳未満の女性についても国内試験に組み入れられ、申請用量により有効性及び安全性が検討されていることから、用量設定の根拠は十分ではないが年齢により投与量を設定することについてもやむを得ないと考える。なお、用量の適切性に加えて、本剤投与中のモニタリング方法、用法・用量に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

(6) 特別な患者集団について

1) 小児等

機構は、以下のように考える。6 歳未満における国内での本剤の投与経験はないこと、海外 NIH 臨床試験 (1265/200769 試験) 及び海外 Amylin 社臨床試験 (FHA101 試験) においても 7 歳未満の投与経験はないことから、低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児に対しては使用経験がなく、安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と考える。

2) 妊婦、産婦、授乳婦

申請者は、以下のように説明している。生殖発生毒性試験において、マウスで出生児数の減少、出生児の生存率低下、体重低下、発育遅延が報告されている。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すべきであると考え。本剤の乳汁中への移行については不明であるが、内因性レプチンは乳汁中で検出され、乳児における安全性は確立されていないため、授乳中の婦人では本剤投与中は授乳を避ける必要があると考える。

機構は、以下のように考える。脂肪萎縮症は重篤な代謝異常を合併する可能性のある疾患であることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断

された場合のみ本剤を投与するべきであるとの申請者の考えに問題はないと考える。また、授乳中の婦人における注意喚起にも問題はないと考える。

3) 腎機能障害者及び高齢者

機構は、以下のように考える。本薬の臨床試験では腎機能障害者は含まれておらず、腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響は不明である。一方、非臨床薬物動態試験による考察、ヒトにおいて本薬の大部分は糸球体ろ過により腎排泄されると考えられ、腎機能障害者では血清中レプチン濃度が上昇する可能性があることから、腎機能障害者において血清中レプチン濃度が上昇する可能性がある旨を注意喚起することが適切と考える。

申請者は、高齢者への投与について以下のように説明している。国内試験では、65歳以上の患者は組み入れられなかった。一方、海外 NIH 臨床試験（■1265/20■0769 試験）及び海外 Amylin 社臨床試験（FHA101 試験）において 65歳以上の脂肪萎縮症患者が各 1 例（登録時 68 歳及び 67 歳）組み入れられていたが、内因性レプチンの生理機能が低下していたという報告は得られていない。したがって、高齢の脂肪萎縮症患者において内因性レプチンの生理機能が低下するか否かは不明であるが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用が発現しやすいことに注意する必要がある、添付文書において高齢者に対して慎重に投与する旨を注意喚起した。

機構は、高齢者への投与に関する注意喚起の内容に問題はないと考える。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、以下のように説明している。本剤の国内投与経験は限られていることから、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間、本剤が投与された全例を対象に製造販売後調査（登録期間 2 年、観察期間 2 年、調査予定症例数 40 例）を実施する。本調査では、日常診療における安全性及び有効性を検討するとともに、長期投与における安全性への影響を検討する。

機構は、以下のように考える。脂肪萎縮症は症例数が極めて限られた疾患であり、国内外を含め投与経験は限られていること、長期にわたる非生理的濃度のレプチン補充が安全性に与える影響は不明であること等を踏まえれば、より長期間の登録期間及び観察期間を設定すべきと考える。以上を含め、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.2-1)に対して GCP 実地調査を実施した。実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（検査の実施時期に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の脂肪萎縮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考える。本剤は脂肪萎縮症の治療に新たな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。なお、日本人での検討症例は極めて限られており、本剤の安全性及び有効性の評価には限界があること、本剤は長期にわたって使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全例を対象とした製造販売後調査において安全性及び有効性を検討することが必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 2 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	メトレプレチン皮下注用 11.25 mg「シオノギ」(メトレプレチン皮下注用 11.3 mg「シオノギ」から変更)
[一 般 名]	メトレプレチン (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

1) 糖代謝異常の改善について

機構は、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）における HbA1c の推移から、本剤の脂肪萎縮症における糖代謝異常の改善は期待できると考えた。しかしながら、極めて限られた症例における成績であること、食事療法の不遵守による HbA1c の悪化が認められた症例もあること等を踏まえ、添付文書における糖代謝異常の治療に関する注意喚起（食事療法、運動療法及び患者の状態に応じた既存の糖尿病治療薬との併用）及び製造販売後調査における糖代謝異常の改善に関する情報収集が必要と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、糖代謝異常の治療に関する注意喚起を検討するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後調査については、「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）。

2) 脂質代謝異常の改善について

機構は、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）におけるトリグリセライドの推移から、本剤の脂肪萎縮症における脂質代謝異常の改善は期待できると考えた。しかしながら、極めて限られた症例における成績であること等を踏まえ、添付文書における脂質代謝異常の治療に関する基本的な注意喚起（食事療法及び運動療法）及び製造販売後調査における脂質代謝異常の改善に関する情報収集が必要と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、脂質代謝異常の治療に関する基本的な注意喚起を検討するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後調査については、「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(2) 安全性について

1) 低血糖症

機構は、インスリン製剤のみに限らず本剤と糖尿病治療薬を併用する場合は低血糖症に注意が必要であり、適切な注意喚起が必要と考えた。また、本剤投与開始後の糖尿病治療薬の減量に関しても注意喚起する必要があると考えた。さらに、製造販売後調査において低血糖症の発現状況と糖尿病治療薬の併用状況について引き続き情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、低血糖症及び本剤投与開始後の糖尿病治療薬の減量に関する注意喚起を検討するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後調査については、「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）。

2) T細胞性リンパ腫

機構は、以下のように考えた。海外試験で報告された2例はともに後天性全身性脂肪萎縮症で、1例は本剤投与前より原因の明らかにされていない好中球減少症があり、別の1例は本剤投与前より慢性特発性好中球減少症と診断され、赤血球優位の著しい骨髄過形成と反応性リンパ節が認められ、いずれもリンパ増殖性疾患を有する可能性のある症例であった。また、後天性全身性脂肪萎縮症では自己免疫疾患合併頻度が高く、これら患者要因が影響した可能性も考えられた。国内試験では、T細胞性リンパ腫を含め血液増殖性疾患の有害事象は観察されていないが、レプチンの免疫系への作用も知られていることから、適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、T細胞性リンパ腫に関する注意喚起を検討するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後調査については、「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）。

3) 非生理的に血清中レプチン濃度が高値になることの影響について

機構は、以下のように考えた。レプチンがゴナドトロピン放出ホルモン分泌を促進することによって生殖機能を調節し、中枢では生殖機能を促進する方向に作用するため、特に小児での思春期早発症のリスクは否定できないこと等から、製造販売後調査において間脳-視床下部-下垂体系への影響について、引き続き情報収集する必要があると考えた。また、その他の組織への影響については、本薬の安全性薬理試験において、限局的なデータではあるが呼吸系、心血管系、中枢神経系に対して少なくとも重篤な影響を及ぼさないことが示唆されていること、イヌにおける毒性試験により免疫系への影響についてヒトへの外挿性が低いと判断されていること、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）における呼吸系、心血管系及び神経系の安全性情報を踏まえると、高レプチン状態による重大な安全性への影響は示唆されていないと考えた。しかしながら、その他の組織への影響に関して製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員より、製造販売後調査において、有害事象が生じた場合に血清中レプチン濃度との考察が可能となるようにすべきとの意見が示された（製造販売後調査については、「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）。

4) 抗体による影響について

機構は、抗体発現の有無により安全性に大きな相違は認められていないことを確認したが、国内外を含め脂肪萎縮症に対する本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後において抗体

発現と安全性への影響について引き続き検討する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については、「（5）製造販売後調査について」の項を参照）。

5) 現在実施中の試験等における安全性について

機構は、現在実施中の国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）及び海外における最新の安全性情報について、審査報告（1）作成時点からの変更はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）においては、重篤な有害事象は発現していない。海外においては、重篤な副作用が6件（低血糖症2件、低血糖性痙攣、中和抗体、膵炎、リンパ腫、各1件）報告されたが、中和抗体、リンパ腫を除きいずれも回復又は軽快した。以上のように、現時点では、これまで得られている本剤の安全性情報から大きな変化はなく、安全性の問題は生じていないと判断している。

機構は、現時点までに把握されている本剤の安全性情報を確認し、本剤の安全性評価に変更はないことを確認した。

(3) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）は糖尿病又は高インスリン血症を有する脂肪萎縮症患者、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）は糖尿病、高インスリン血症又は高トリグリセライド血症を有する脂肪萎縮症患者を対象に実施されており、必ずしも高血糖及び高トリグリセライド血症を有する被験者を対象とされなかった。また、糖尿病や高トリグリセライド血症を発症していない場合であっても、脂肪萎縮症に伴う代謝異常の主な原因である脂肪組織の欠損又は消失によるレプチンの欠乏状態は生じていると考えた。以上の点及び早期からのレプチン補充が予後の改善につながる可能性も考慮すれば、効能・効果を「脂肪萎縮症」とし、投与対象（糖代謝異常及び脂質代謝異常等）について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、効能・効果を「脂肪萎縮症」と変更し、効能・効果に関連する使用上の注意を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、効能・効果を「脂肪萎縮症」と変更する旨及び効能・効果に関連する使用上の注意の項に投与対象（糖代謝異常及び脂質代謝異常等）について注意喚起する旨を回答した。

機構は、回答の内容に問題がないことを確認した。

(4) 用法・用量について

1) 用法

機構は、1日1回投与で実施された国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）及び国内高度医療試験（KUTR-003-2 試験）において、特段の問題はみられていないこと、国内臨床研究（KUTR-003-0 試験）において1日2回投与から1日1回投与に切り替えた際にも大きな問題はみられなかったことから、1日1回投与とすることは受け入れ可能と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

2) 用量

機構は、以下のように考えた。米国における申請用量においては体脂肪率の正常値上限の20%（男性）又は30%（女性）のときに認められる血清中レプチン濃度に基づき100%量が設定されている。

一方、日本人健康成人で認められた内因性血清中レプチン濃度の平均値（男性：3.9 ng/mL、女性 7.3 ng/mL）は外国人健康成人の内因性血清中レプチン濃度とは差異があること等を踏まえれば、国内試験の用量設定根拠は明確とは言い難い。また、レプチン補充療法の観点から正常血清中レプチン濃度に到達することをもって用量の妥当性を考察しているが、内因性血清中レプチン濃度の個体差は大きく、日内変動等も知られており、目標とされた血清中レプチン濃度を正常レベルとすることの妥当性も明確ではない。国内試験において血清中レプチン濃度は 200 %量まで投与したことにより、正常血清中レプチン濃度と比較して高値を示した症例も存在した。高レプチン状態での長期安全性への影響は不明であり、血清中レプチン濃度を正常値に維持できる必要最小量を投与することが適切と考えた。以上の点を踏まえれば、申請用量が国内脂肪萎縮症患者における最適の用量であると判断することは困難と考えた。しかしながら、国内試験等の血清中レプチン濃度の測定値について抗体等の影響を受けた結果であることが否定できないこと、血清中レプチン濃度の高値を示した国内症例において安全性上大きな問題は生じていないこと、脂肪萎縮症は症例数が極めて限られた疾患であり日本人患者を対象とした用量設定試験を実施することは困難であると考え、国内試験において有効性が期待できる結果が示され、安全性に大きな問題は生じていないこと等を踏まえ、通常用量を 200 %量とすることはやむを得ないと考えた。開始用量については、健康成人における検討ではあるが、海外第 I 相試験（LEPT-0121 及び LEPT-0272 試験）において 200 %量よりも高い用量が漸増されずに投与された経験はあり、忍容性に問題は生じていないことから、投与開始時の糖尿病治療薬との併用による低血糖について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、開始用量を 100 %量とすることに大きな問題はないと考えた。また、少数例ではあるが、18 歳未満の女性についても国内試験に組み入れられ、申請用量により有効性及び安全性が検討されていることから、用量設定の根拠は十分ではないものの、年齢により投与量を設定することについてもやむを得ないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員より、血糖値、トリグリセライド等の臨床検査値に応じて必要最小量となるよう医師の判断により減量できることが妥当であるとの意見、血清中レプチン濃度が治療効果と比例するものではないことから血清中レプチン濃度の測定は必須ではないとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、低血糖に関する注意喚起を検討するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。なお、血清中レプチン濃度の測定については製造販売後において医師の判断で必要な場合は測定を行い、その結果を情報収集することで差し支えないと考える（製造販売後調査については、「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(5) 製造販売後調査について

機構は、脂肪萎縮症は症例数が極めて限られた疾患であり、国内外を含め投与経験は限られていること、長期にわたる非生理的濃度のレプチン補充が安全性に与える影響は不明であること等を踏まえれば、再審査期間（10 年を予定）中に本剤が投与された全症例を対象とした調査で、より長期間の登録期間及び観察期間を設定すべきと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、製造販売後調査計画について再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤が投与された全例を対象に製造販売後調査（登録期間 8 年、観察期間 9 年）を実施し、日常診療における使用実態下での副作用の発現状況（未知の副作用を含む）、安全性及び有効性等に影響を与えられようと考えられる要因について検討を行う。本調査では患者背景（脂肪萎縮症の病型、診断時期、インスリン抵抗性の有無、合併症の有無等）、前治療及び併用療法の状

況、血圧、心電図、臨床検査（血糖値、HbA1c、血中トリグリセライドを含む）等に加え、低血糖症及び急性膵炎について重点調査項目とし、情報収集に努める。T 細胞性リンパ腫、間脳-視床下部-下垂体系、脳神経系、免疫系、循環器系の有害事象等についても情報収集を行う。また、血清中レプチン濃度及び抗体価についても情報収集し、安全性及び有効性への影響について検討する。

機構は、回答を了承した。

(6) 販売名について

本剤の販売名について、製剤中の有効成分量を販売名において正確に表記するために、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時	変更後（下線部変更）
メトレレプチン皮下注用 11.3 mg 「シオノギ」	メトレレプチン皮下注用 11. <u>25</u> mg 「シオノギ」

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	脂肪萎縮症
[用法・用量]	通常、メトレレプチンとして、男性には 0.04 mg/kg、18 歳未満の女性には 0.06 mg/kg、18 歳以上の女性には 0.08 mg/kg を 1 日 1 回皮下注射する。 投与はそれぞれ 0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg から投与開始し、1 ヶ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。 なお、症状に応じて適宜減量する。
[承認条件]	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。